

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.21.025

重组人血小板生成素治疗原发免疫性和脓毒症相关性血小板减少症的快速卫生技术评估*

王 艳,朱少惠,周敏华[△],王爱井

(广东省中西医结合医院,广东 佛山 528200)

摘要:目的 快速评价重组人血小板生成素(rhTPO)治疗原发免疫性血小板减少症(ITP)和脓毒症相关性血小板减少症(SAT)的有效性、安全性和经济性。方法 采用计算机检索 PubMed、The Cochrane Library、中国知网和万方数据库中相关文献,检索时间为自建库起至2021年11月15日。由2名评价者根据纳入与排除标准独立筛选文献及提取数据,对结果进行定性分析,使用 AMSTAR (a measurement tool to assess systematic reviews)和 CHEERS(Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Stanards)量表分别评价系统评价/ Meta分析及药物经济学研究的质量。结果 共纳入9篇系统评价/ Meta分析和4篇药物经济学研究。对于成人 ITP,与单用达那唑(或糖皮质激素)相比, rhTPO 联用方案能显著提高血小板恢复的有效率[OR = 3.79, 95%CI(2.50, 5.73), P < 0.01]和总反应率[RR = 1.46, 95%CI(1.27, 1.66), P < 0.000 01],但显效率[OR = 2.95, 95%CI(1.37, 6.37), P = 0.06]、持续有效率[RR = 1.77, 95%CI(0.94, 3.33), P = 0.08]和不良反应发生率[OR = 3.56, 95%CI(0.85, 14.95), P = 0.08]无显著差异;与地塞米松、利妥昔单抗、人免疫球蛋白(两联或三联)相比, rhTPO 联合糖皮质激素均能显著改善长期持久应答[RR = 2.01, 95%CI(0.75, 5.40); RR = 11.45, 95%CI(2.07, 63.36); RR = 1.95, 95%CI(0.60, 6.38)]和早期总体应答[RR = 1.39, 95%CI(0.97, 2.01); RR = 1.84, 95%CI(1.06, 3.19); RR = 1.10, 95%CI(0.65, 1.88)];但 rhTPO 联合利妥昔单抗对提高血小板的总反应率不如艾曲泊帕[RR = 0.23, 95%CI(0.07, 0.83)]和罗米司亭[RR = 0.26, 95%CI(0.07, 0.98)],且不良反应较大。对于儿童 ITP,与单用糖皮质激素相比,单用 rhTPO 能显著增加 ITP 患儿的有效率[RR = 1.46, 95%CI(1.05, 1.79), P = 0.02],且不良反应发生率显著下降[RR = 0.39, 95%CI(0.18, 0.81), P = 0.01]。对于成人 SAT,与安慰剂、单用传统抗菌药物、传统抗菌药物+人免疫球蛋白相比,单用 rhTPO 总体能改善重症监护室住院时间[SMD = -0.49, 95%CI(-0.85, -0.13), P = 0.008; SMD = -0.31, 95%CI(-0.56, -0.00), P = 0.02; SMD = -0.02, 95%CI(-0.35, 0.13), P = 0.90]和第7天外周血小板计数[SMD = 2.16, 95%CI(1.13, 3.19), P < 0.000 1; SMD = 2.61, 95%CI(1.28, 3.94), P < 0.001; SMD = 0.86, 95%CI(0.54, 1.17), P < 0.001];血小板[SMD = -1.29, 95%CI(-1.65, -0.93), P < 0.000 01; SMD = -1.47, 95%CI(-1.99, -0.96), P < 0.001; SMD = -0.65, 95%CI(-0.89, -0.40), P < 0.001],血浆[SMD = -2.08, 95%CI(-3.53, -0.64), P = 0.005; SMD = -2.35, 95%CI(-4.14, -0.56), P = 0.01; SMD = -0.61, 95%CI(-0.85, -0.36), P < 0.001]和红细胞[SMD = -1.33, 95%CI(-2.22, -0.44), P = 0.003; SMD = -1.42, 95%CI(-2.51, -0.34), P = 0.01; SMD = -0.47, 95%CI(-0.72, -0.23), P < 0.001]的输注量。此外,与糖皮质激素+人免疫球蛋白相比, rhTPO + 糖皮质激素治疗 ITP 更具成本-效果优势;但与单用利妥昔单抗相比, rhTPO + 利妥昔单抗则不具有成本-效果优势。结论 rhTPO 治疗成人和儿童 ITP 的有效性和安全性均较好,且对成人 SAT 的有效性也较好。rhTPO 联用糖皮质激素治疗成人 ITP 具有一定的经济性,但联用利妥昔单抗时则缺乏经济学优势。

关键词:原发免疫性血小板减少症;脓毒症相关性血小板减少症;重组人血小板生成素;快速卫生技术评估

中图分类号:R95

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2022)21-0102-05

*基金项目:广东省佛山市科技创新项目[1920001001440];广东省佛山市卫生和康局医学科研课题[20200352]。

第一作者:王艳,女,硕士研究生,主管药师,研究方向为临床药理学,(电话)0757-86288583(电子信箱)wy6507364@163.com。

[△]通信作者:周敏华,女,硕士研究生,主任中药师,研究方向为药事管理学与临床药理学,(电子信箱)zhouminhua7964@163.com。

- 中国中西医结合消化杂志,2018,26(4):354-356.
- [11] 王 岗,朱 琦,唐 娟,等. 利尿消臌方联合中西医外治法治疗乙型肝炎肝硬化顽固性腹水的临床研究[J]. 中西医结合肝病杂志,2021,31(7):609-612.
- [12] 南月敏,孔令波. 肝硬化的中西医结合诊治进展[J]. 中华肝脏病杂志,2018,26(5):328-331.
- [13] 罗天赐,李金芳,路月红,等. 中西医结合治疗肝硬化并上消化道出血的疗效及安全性的 Meta 分析[J]. 中国医药科学,2021,11(9):31-35.
- [14] 陆小丽. 肝硬化 2 号方治疗代偿期乙型肝炎肝硬化(湿热蕴结证)的临床观察[D]. 重庆:重庆医科大学,2021.
- [15] 刘二委,郑功泽,丁世芹. 益气柔肝散结方辅助治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化临床观察[J]. 实用中医药杂志,2021,37(4):613-615.
- [16] 陈寅莹,王 忠,南景一,等. 中医药治疗慢性乙型肝炎的研究进展[J]. 世界中西医结合杂志,2020,15(4):779-784.
- [17] 钟燕斌,邓石雄,温承远. 黄芪五苓散加减治疗肝硬化的临床疗效及对肝损伤的保护作用[J]. 陕西中医,2017,38(11):1501-1503.
- [18] 陈 阳,李 莹,张 玮,等. 中医药抗肝硬化作用机制的研究进展[J]. 医学综述,2020,26(8):1593-1597.

(收稿日期:2021-09-03;修回日期:2022-05-12)

Rapid Health Technology Assessment of rhTPO in the Treatment of ITP and SAT

WANG Yan, ZHU Shaohui, ZHOU Minhua, WANG Aijing

(Guangdong Provincial Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Foshan, Guangdong, China 528200)

Abstract: Objective To assess the effectiveness, safety and economy of recombinant human thrombopoietin (rhTPO) in the treatment of primary immune thrombocytopenia (ITP) and sepsis - associated thrombocytopenia (SAT) rapidly. **Methods** The related studies in the PubMed, The Cochrane Library, CNKI and WanFang databases from the inception to November 15, 2021 were searched by the computer. The studies were screened and the data were extracted independently by two reviewers according to the inclusion and exclusion criteria, and the results were analyzed qualitatively. The quality of the systematic review / Meta - analysis and pharmacoeconomic study was assessed by the AMSTAR (a measurement tool to assess systematic reviews) and CHEERS (Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards) scales respectively. **Results** Nine systematic reviews / Meta - analyses and four pharmacoeconomic studies were included. For the treatment of ITP in adults, compared with danazol (or glucocorticoid) alone, rhTPO combined with danazol (or glucocorticoid) could significantly improve the effective rate [$OR = 3.79, 95\%CI (2.50, 5.73), P < 0.01$] and the total response rate of platelet recovery [$RR = 1.46, 95\%CI (1.27, 1.66), P < 0.000 01$], while the explicit effective rate [$OR = 2.95, 95\%CI (1.37, 6.37), P = 0.06$], continuous effective rate [$RR = 1.77, 95\%CI (0.94, 3.33), P = 0.08$] and the incidence of adverse reactions [$OR = 3.56, 95\%CI (0.85, 14.95), P = 0.08$] of rhTPO combined with danazol (or glucocorticoid) were similar to those of danazol (or glucocorticoid) alone. Compared with dexamethasone, rituximab and human immunoglobulin (double or triple), rhTPO combined with glucocorticoid could significantly improve the long - term sustained response [$RR = 2.01, 95\%CI (0.75, 5.40)$; $RR = 11.45, 95\%CI (2.07, 63.36)$; $RR = 1.95, 95\%CI (0.60, 6.38)$] and the early overall response [$RR = 1.39, 95\%CI (0.97, 2.01)$; $RR = 1.84, 95\%CI (1.06, 3.19)$; $RR = 1.10, 95\%CI (0.65, 1.88)$]. However, rhTPO combined with rituximab could not improve the total response rate of platelet as eltrombopag [$RR = 0.23, 95\%CI (0.07, 0.83)$] and romiplostim [$RR = 0.26, 95\%CI (0.07, 0.98)$], and the incidence of adverse reactions of rhTPO combined with rituximab was higher. For the treatment of ITP in children, compared with glucocorticoid alone, rhTPO alone could significantly increase the effective rate of children with ITP [$RR = 1.46, 95\%CI (1.05, 1.79), P = 0.02$], and it could also significantly decrease the incidence of adverse reactions [$RR = 0.39, 95\%CI (0.18, 0.81), P = 0.01$]. For the treatment of SAT in adults, compared with placebo, traditional antibiotics alone and traditional antibiotics + human immunoglobulin, rhTPO alone could reduce the length of stay in intensive care unit [$SMD = -0.49, 95\%CI (-0.85, -0.13), P = 0.008$; $SMD = -0.31, 95\%CI (-0.56, -0.00), P = 0.02$; $SMD = -0.02, 95\%CI (-0.35, 0.13), P = 0.90$], increase the peripheral platelet count on the seventh day [$SMD = 2.16, 95\%CI (1.13, 3.19), P < 0.000 1$; $SMD = 2.61, 95\%CI (1.28, 3.94), P < 0.001$; $SMD = 0.86, 95\%CI (0.54, 1.17), P < 0.001$], and decrease the infusion volume of platelets [$SMD = -1.29, 95\%CI (-1.65, -0.93), P < 0.000 01$; $SMD = -1.47, 95\%CI (-1.99, -0.96), P < 0.001$; $SMD = -0.65, 95\%CI (-0.89, -0.40), P < 0.001$], plasma [$SMD = -2.08, 95\%CI (-3.53, -0.64), P = 0.005$; $SMD = -2.35, 95\%CI (-4.14, -0.56), P = 0.01$; $SMD = -0.61, 95\%CI (-0.85, -0.36), P < 0.001$] and red blood cells [$SMD = -1.33, 95\%CI (-2.22, -0.44), P = 0.003$; $SMD = -1.42, 95\%CI (-2.51, -0.34), P = 0.01$; $SMD = -0.47, 95\%CI (-0.72, -0.23), P < 0.001$]. In addition, compared with glucocorticoid + human immunoglobulin, rhTPO + glucocorticoid was more cost - effective in the treatment of ITP. However, compared with rituximab alone, rhTPO + rituximab had no cost - effectiveness advantage. **Conclusion** The drug of rhTPO is effective and safe in the treatment of ITP in adults and children, and it is effective in the treatment of SAT in adults. The scheme of rhTPO combined with glucocorticoid has a certain economic advantage in the treatment of ITP in adults, but rhTPO lacks economic advantage when combined with rituximab.

Key words: primary immune thrombocytopenia; sepsis - associated thrombocytopenia; recombinant human thrombopoietin; rapid health technology assessment

原发性免疫性血小板减少症(ITP)和脓毒症相关性血小板减少症(SAT)是临床较常见引起血小板减少而致出血的疾病。ITP常用治疗药物有糖皮质激素、免疫球蛋白、促血小板生成素、利妥昔单抗等。目前,SAT的治疗方法有限,主要包括控制感染(病因治疗)及升血小板治疗(对症治疗)。重组人血小板生成素(rhTPO)是一种促血小板生成药物,通过刺激巨核细胞生长及分化内源性细胞因子,对巨核细胞生成的各阶段均有刺激作用,从而升高血小板数目。此外,rhTPO具有调节炎性因子释放、减轻内皮细胞损伤、减少血小板聚集和消耗的

作用^[1]。rhTPO已被成人和儿童ITP指南推荐为二线治疗药物^[2-3],临床应用广泛。近年来,国内外关于rhTPO用于治疗SAT的临床研究越来越多,但关于rhTPO临床治疗的卫生技术评估鲜有报道。韩晶等^[4]对rhTPO在肿瘤化疗所致血小板减少症(CIT)和ITP的有效性、安全性和经济性进行了快速卫生技术评估,但该研究的人群仅限于成人CIT和成人ITP患者,存在局限性。本研究中采用快速卫生技术评估方法,对rhTPO分别用于成人和儿童ITP及成人和儿童SAT患者治疗的有效性、安全性及经济性开展全面评估,并对人群进行亚组分析,有助于临

床了解其最新的循证信息。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 文献纳入与排除标准

有效性和安全性评价:1)研究类型,已发表的系统评价/ Meta分析。2)研究对象,成人和儿童ITP患者、成人和儿童SAT患者,性别及种族不限。3)干预措施, rhTPO单药或联合其他常规用药治疗,剂量和疗程不限;对照措施,安慰剂、其他阳性对照药物单药或联合其他常规用药治疗,剂量和疗程不限。4)结局指标, ITP有效性指标包括①有效率、②显效率、③长期持久应答、④早期总体应答、⑤总反应率、⑥持续有效率; SAT有效性指标包括⑦重症监护室(ICU)住院时间、⑧第7天外周血小板计数,以及治疗期间⑨血小板输注量、⑩血浆输注量、⑪红细胞输注量;安全性指标包括⑫总体不良反应发生率。排除数据缺乏和研究类型不符的文献。

经济性评价:纳入比较rhTPO与其他阳性对照药物的经济学研究。排除会议摘要。

1.2 检索策略

采用计算机系统检索PubMed, The Cochrane Library英文数据库,以及中国知网(CNKI)、万方(WanFang)中文数据库。英文检索词为“recombinant human thrombopoietin”“systematic review”“meta - analysis”“cost”“economic”“pharmacoeconomic”。中文检索词为“重组人血小板生成素”“特比澳”“系统评价”“Meta分析”“荟萃分析”“成本”“费用”“经济性”“预算”等。检索时间为自建库起至2021年11月15日。语种为中文和英文。

1.3 文献筛选、数据提取及方法学质量评价

由一位评价者独立筛选所有检索文献并提取资料和数据,由另一位评价者进行核对,如有分歧则通过讨论或咨询第三方评价者解决。提取数据包括研究的基线数据和各指标结局,如研究人群、样本量、干预措施、对照措施、结局指标、研究结果等。对于经济学研究,还应提取研究视角及时间范围等信息。对于相同对照组的同一指标结果,以样本量大的研究结果作为定性分析结果。使用AMSTAR(a measurement tool to assess systematic reviews)和CHEERS(Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Stanards)量表分别评价系统评价/ Meta分析及药物经济学研究的质量。

1.4 统计学处理

采用定性描述方法,根据研究设计、患者人群、干预和对照措施等内容,分类梳理、比较、分析纳入研究的结果。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果

共检索到394篇文献,经逐层筛选,最终纳入13篇,

其中系统评价/ Meta分析9篇^[5-13],药物经济学研究4篇^[14-17]。文献筛选流程见图1。

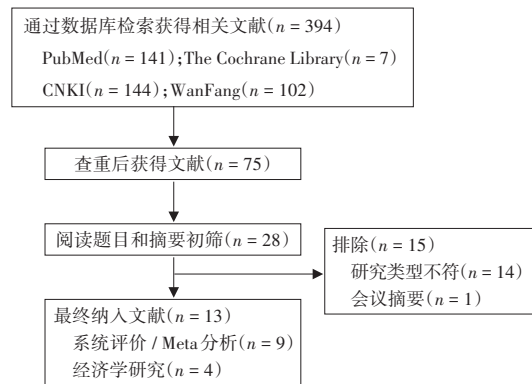


图1 文献筛选流程

Fig.1 Flowchart of study screening

2.2 纳入文献的基本特征与质量评价

纳入的系统评价/ Meta分析、药物经济学研究的基本特征见表1和表2。9篇系统评价/ Meta分析包括成人ITP研究6篇^[5-10]、儿童ITP研究1篇^[11]、成人SAT研究2篇^[12-13],暂无关于儿童SAT系统评价/ Meta分析的报道。4篇^[14-17]药物经济学研究的研究对象均为ITP患者。经AMSTAR和CHEERS量表评价,纳入文献总体质量良好。

2.3 有效性评价

2.3.1 成人ITP人群

有效率与显效率:与单用糖皮质激素(或达那唑)相比, rhTPO + 糖皮质激素(或达那唑)可显著提高治疗的有效率 $[OR = 3.79, 95\%CI(2.50, 5.73), P < 0.01]$;但显效率组间无显著差异 $[OR = 2.95, 95\%CI(1.37, 6.37), P = 0.06]$ ^[9]。

总反应率与持续有效率:与单用糖皮质激素(或达那唑)相比, rhTPO + 糖皮质激素(或达那唑)可显著提高总反应率 $[RR = 1.46, 95\%CI(1.27, 1.66), P < 0.0001]$;但持续有效率组间无显著差异 $[RR = 1.77, 95\%CI(0.94, 3.33), P = 0.08]$ ^[8]。此外, rhTPO联合利妥昔单抗的总反应率不如艾曲泊帕 $[RR = 0.23, 95\%CI(0.07, 0.83)]$ 和罗米司亭 $[RR = 0.26, 95\%CI(0.07, 0.98)]$ ^[10]。

长期持久应答与早期总体应答:与利妥昔单抗 + 地塞米松、人免疫球蛋白 + 醋酸泼尼松、利妥昔单抗 + 地塞米松 + 醋酸泼尼松龙相比, rhTPO + 地塞米松均能显著改善长期持久应答 $[RR = 2.01, 95\%CI(0.75, 5.40); RR = 11.45, 95\%CI(2.07, 63.36); RR = 1.95, 95\%CI(0.60, 6.38)]$ 和早期总体应答 $[RR = 1.39, 95\%CI(0.97, 2.01); RR = 1.84, 95\%CI(1.06, 3.19); RR = 1.10, 95\%CI(0.65, 1.88)]$ ^[7]。

2.3.2 儿童ITP人群

有效率:与单用糖皮质激素相比,单用rhTPO或

表1 纳入系统评价 / Meta 分析的基本特征

Tab. 1 Basic characteristics of the included systematic reviews / Meta - analyses

纳入研究	人群	文献数 (篇)	例数	干预措施 vs. 对照措施	结局指标
孔凡霞等 ^[5]	成人ITP	3	231	rhTPO + 达那唑 vs. 达那唑	①
陈艳 ^[6]	成人ITP	5	192	rhTPO + 糖皮质激素 vs. 糖皮质激素	①②
ARAI等 ^[7]	成人ITP	21	1 898	rhTPO + 地塞米松 vs. 利妥昔单抗 + 地塞米松, rhTPO + 地塞米松 vs. 人免疫球蛋白 + 醋酸泼尼松, rhTPO + 地塞米松 vs. 利妥昔单抗 + 地塞米松 + 醋酸泼尼松	③④
李丹冷 ^[8]	成人ITP	5	442	rhTPO + 糖皮质激素或 rhTPO + 达那唑 vs. 单用糖皮质激素或达那唑	⑤⑥⑫
闫朝奇等 ^[9]	成人ITP	10	625	rhTPO + 糖皮质激素或 rhTPO + 达那唑 vs. 单用糖皮质激素或达那唑	①②⑫
PUAVILAI等 ^[10]	成人ITP	14	1 313	rhTPO + 利妥昔单抗 vs. 艾曲泊帕, rhTPO + 利妥昔单抗 vs. 罗米司亭	⑤⑫
李昆等 ^[11]	儿童ITP	8	786	rhTPO vs. 糖皮质激素, rhTPO + 糖皮质激素 vs. 糖皮质激素	①⑫
ZHANG等 ^[12]	成人SAT	10	681	rhTPO vs. 传统抗菌药物, rhTPO vs. 传统抗菌药物 + 人免疫球蛋白	⑦⑧⑨⑩⑪
金光勇等 ^[13]	成人SAT	9	653	rhTPO vs. 安慰剂	⑦⑧⑨⑩⑪

表2 纳入药物经济学研究的基本特征

Tab. 2 Basic characteristics of the included pharmacoeconomic studies

纳入研究	国家	视角	人群	干预措施 vs. 对照措施
白莲 ^[14]	中国	医疗卫生系统	ITP	rhTPO + 地塞米松 vs. 地塞米松 vs. 重组人白细胞介素11 + 地塞米松
李林国等 ^[15]	中国	医保视角	ITP	rhTPO vs. 其他治疗
周芬芬 ^[16]	中国	医疗卫生系统	ITP	rhTPO + 糖皮质激素 vs. 糖皮质激素 vs. 糖皮质激素 + 人免疫球蛋白
RUI等 ^[17]	中国	医疗卫生系统	ITP	rhTPO + 利妥昔单抗 vs. 利妥昔单抗

rhTPO + 糖皮质激素均能显著提高治疗的有效率[RR = 1.46, 95%CI(1.05, 1.79), P = 0.02; RR = 1.66, 95%CI(1.12, 2.47), P = 0.01]^[11]。

2.3.3 成人 SAT 人群

ICU住院时间及第7天外周血小板计数:与传统抗菌药物相比, rhTPO 能明显缩短 ICU 住院时间[SMD = -0.31, 95%CI(-0.56, -0.00), P = 0.02]和改善治疗第7天外周血小板计数[SMD = 2.61, 95%CI(1.28, 3.94), P < 0.001]^[12]。与传统抗菌药物联合人免疫球蛋白相比, rhTPO 并不能改善 ICU 住院时间[SMD = -0.02, 95%CI(-0.35, 0.13), P = 0.90], 但可显著改善治疗第7天外周血小板计数[SMD = 0.86, 95%CI(0.54, 1.17), P < 0.001]^[12]。与安慰剂相比, rhTPO 能明显缩短 ICU 住院时间[SMD = -0.49, 95%CI(-0.85, -0.13), P = 0.008]和改善治疗第7天外周血小板计数[SMD = 2.16, 95%CI(1.13, 3.19), P < 0.0001]^[13]。

治疗期间血小板、血浆及红细胞输注量:与传统抗菌药物相比, rhTPO 均能显著减少治疗期间的血小板[SMD = -1.47, 95%CI(-1.99, -0.96), P < 0.001]、血浆[SMD = -2.35, 95%CI(-4.14, -0.56), P = 0.01]

和红细胞[SMD = -1.42, 95%CI(-2.51, -0.34), P = 0.01]的输注量^[12]。与传统抗菌药物联合人免疫球蛋白相比, rhTPO 能显著改善治疗期间血小板[SMD = -0.65, 95%CI(-0.89, -0.40), P < 0.001]、血浆[SMD = -0.61, 95%CI(-0.85, -0.36), P < 0.001]和红细胞[SMD = -0.47, 95%CI(-0.72, -0.23), P < 0.001]的输注量^[12]。与安慰剂相比, rhTPO 均能显著改善治疗期间血小板[SMD = -1.29, 95%CI(-1.65, -0.93), P < 0.0001]、血浆[SMD = -2.08, 95%CI(-3.53, -0.64), P = 0.005]和红细胞 SMD = -1.33, 95%CI(-2.22, -0.44), P = 0.003]的输注量^[13]。

2.4 安全性评价

纳入的9篇系统评价 / Meta 分析中仅有4篇^[8-11]报道了总体不良反应发生率。对于治疗成人ITP, 与单用糖皮质激素(或达那唑)相比, rhTPO + 糖皮质激素(或达那唑)并不能降低总体不良反应发生率, 组间无显著差异[OR = 3.56, 95%CI(0.85, 14.95), P = 0.08]^[8-9]。PUAVILAI等^[10]的研究显示, rhTPO 联合利妥昔单抗的安全性不如艾曲泊帕及罗米司亭。李昆等^[11]的研究显示, 对于治疗儿童ITP, 含 rhTPO 组发生不良反应的患者8例(5.26%), 不含 rhTPO 组发生不良反应的患者共22例(14.57%), 组间差异显著[RR = 0.39, 95%CI(0.18, 0.81), P = 0.01]。

2.5 经济性评价

李林国等^[15]从医保角度测算 rhTPO 用于与未用于 ITP 二线治疗对6个城市医保预算的影响。结果显示, 1年期的城镇职工医保和城镇 / 城乡居民医保费用预算影响平均值分别为48.50万元和15.26万元, 对医保影响冲击较小, 均在可承受范围内。

周芬芬^[16]的研究结果显示, 因治疗方案第7天总

有效率无差异,故以单用糖皮质激素为对照,计算增量成本-效果比(ICER)。结果rhTPO+糖皮质激素的ICER(1 307.052元)低于糖皮质激素+人免疫球蛋白的ICER(1 746.093元),表明rhTPO+糖皮质激素单位增量效果所需成本较低,rhTPO更具成本-效果优势。

RUI等^[17]对ITP患者使用rhTPO+利妥昔单抗、单用利妥昔单抗的经济性进行评估,与单用利妥昔单抗相比,rhTPO+利妥昔单抗可延长0.04个质量调整生命年,增加总成本为2 802美元,其ICER为69 097美元,高于中国意愿支付阈值,即1个人均国内生产总值(GDP)10 805美元或3个人均GDP 32 415美元。提示rhTPO不具有成本-效果优势。

1篇^[14]药物经济学研究,因其研究设计及质量暂未满足本研究要求,故未作为主要分析证据。

3 讨论

对于治疗成人ITP,与单用达那唑(或糖皮质激素)相比,rhTPO联用方案能显著提高有效率、总反应率和持续有效率等指标,但显效率和不良反应发生率无显著差异;与地塞米松、利妥昔单抗、人免疫球蛋白(两联或三联)相比,rhTPO联合糖皮质激素能显著改善长期持久应答和早期总体应答。对于治疗儿童ITP,与单用糖皮质激素相比,rhTPO能显著增加有效率,降低不良反应发生率。对于治疗成人SAT,与安慰剂、单用传统抗菌药物、传统抗菌药物+人免疫球蛋白相比,单用rhTPO总体能改善ICU住院时间、第7天外周血小板计数及血小板、血浆和红细胞的输注量。因此,相比于其他药物,rhTPO治疗成人ITP、儿童ITP及成人SAT具有良好的有效性和安全性。

与糖皮质激素+人免疫球蛋白相比,rhTPO+糖皮质激素治疗ITP更具成本-效果优势;但相对于单用利妥昔单抗,rhTPO+利妥昔单抗不具有经济学优势。

由于本研究为快速卫生技术评估,对纳入研究仅做定性描述分析,且检索文献的语言标准仅限于中文和英文,其结果具有一定局限性。此外,纳入的系统评价/ Meta分析暂无rhTPO治疗儿童SAT的报道,有条件时仍需系统检索随机对照研究进行Meta分析,对rhTPO进行更全面的卫生技术评估。虽然rhTPO注射液在我国上市已有一定时间,但其药物经济学评价的研究仍较少,尤其是关于SAT患者治疗的药物经济学分析还暂无相关报道,仍然需要基于我国成本-效果数据的研究进行药物经济学评价。

参考文献

[1] BAO W, BUSSEL JB, HECK S, et al. Improved regulatory T-cell activity in patients with chronic immune thrombocytopenia treated with thrombopoietic agents [J]. *Blood*, 2010,

116(22):4639-4645.

- [2] 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.
- [3] 国家卫生健康委员会. 儿童原发性免疫性血小板减少症诊疗规范(2019年版)[J]. *全科医学临床与教育*, 2019, 17(12):1059-1062.
- [4] 韩晶, 门鹏, 刘维, 等. 重组人血小板生成素治疗原发性免疫性和肿瘤化疗后血小板减少症的快速卫生技术评估[J]. *中国新药杂志*, 2020, 29(5):589-594.
- [5] 孔凡霞, 韩伟. 重组人血小板生成素治疗难治性特发性血小板减少性紫癜的循证评价[J]. *临床和实验医学杂志*, 2013, 12(16):1291-1292.
- [6] 陈艳. 重组人血小板生成素治疗免疫性血小板减少症的系统评价[D]. 南昌:南昌大学, 2015.
- [7] ARAI Y, JO T, MATSUI H, et al. Comparison of up-front treatments for newly diagnosed immune thrombocytopenia - a systematic review and network meta-analysis [J]. *Haematologica*, 2018, 103(1):163-171.
- [8] 李丹冷. TPO及其受体激动剂治疗ITP的疗效及安全性的Meta分析[D]. 兰州:甘肃中医药大学, 2018.
- [9] 闫朝奇, 由国平, 冷青, 等. 联合重组人血小板生成素方案治疗原发免疫性血小板减少症的近期疗效及安全性的Meta分析[J]. *国际输血及血液学杂志*, 2018, 41(04):277-284.
- [10] PUAVILAI T, THADANIPON K, RATTANASIRI S, et al. Treatment efficacy for adult persistent immune thrombocytopenia: a systematic review and network meta-analysis [J]. *British Journal of Haematology*, 2020, 188(3):450-459.
- [11] 李昆, 杨玉先, 曹斌, 等. 重组人血小板生成素治疗儿童原发性免疫性血小板减少症的有效性和安全性:系统综述与meta分析[J]. *中国实用儿科杂志*, 2021, 36(2):104-109.
- [12] ZHANG J, LU ZQ, XIAO WY, et al. Efficacy and Safety of Recombinant Human Thrombopoietin on Sepsis Patients With Thrombocytopenia: A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11:940.
- [13] 金光勇, 胡炜, 郑永科, 等. 重组人血小板生成素治疗脓毒症相关性血小板减少症临床疗效的Meta分析[J]. *中华危重症医学杂志:电子版*, 2021, 14(1):49-55.
- [14] 白莲. 评价三种方案治疗重症ITP的治疗效果[J]. *吉林医学*, 2017, 38(12):2330-2331.
- [15] 李林国, 杨帆, 宣建伟. 重组人血小板生成素在中国治疗原发免疫性血小板减少症的预算影响分析[J]. *中国医疗保险*, 2017(2):57-62.
- [16] 周芬芬. 三种方案治疗重症原发免疫性血小板减少症的短期疗效、安全性及成本-效果分[D]. 大连:大连医科大学, 2021.
- [17] RUI MJ, WANG YC, FEI ZY, et al. Economic Evaluation of Rituximab + Recombinant Human Thrombopoietin vs. Rituximab for the Treatment of Second-Line Idiopathic Thrombocytopenic Purpura in China [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8:657539.

(收稿日期:2021-09-05;修回日期:2022-03-20)