

中图分类号: R692.5; R956 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2025)02-0101-05
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2025.02.023



罗沙司他与重组人促红素治疗维持性血液透析肾性贫血 有效性与经济性评价*

钟婉平, 李爱婷, 苏晓燕, 苏建伟, 王衍洪[△]

(广东省东莞东华医院, 广东 东莞 523110)

摘要:目的 为临床维持性血液透析(MHD)患者肾性贫血治疗方案的选择提供参考。方法 选取医院2020年3月至2022年12月接受MHD的肾性贫血患者111例,根据治疗方案的不同分为重组人促红素(rHuEPO)组(63例)和罗沙司他组(48例)。比较两组患者的铁代谢指标、贫血指标、血脂指标变化;采用成本-效果分析法进行药物经济性评价,采用单因素敏感性分析经济学评价的可靠性。**结果** 与治疗前比较,罗沙司他组患者治疗后的总铁结合力(TIBC)显著升高,血清铁蛋白(SF)水平显著降低($P < 0.05$),且TIBC显著高于rHuEPO组($P < 0.05$)。罗沙司他组患者治疗后的血红蛋白、红细胞计数、红细胞比容较基线的改善情况均显著优于rHuEPO组,且血红蛋白变化值 ≥ 10 g/L的比例更高(58.33%比38.10%, $P = 0.034$)。与治疗前比较,罗沙司他组患者治疗后的总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇水平均显著降低($P < 0.05$),且均显著低于rHuEPO组($P < 0.05$)。罗沙司他组成本-效果比为464.14,相对于rHuEPO组的增量成本-效果比为519.00(<1倍人均国内生产总值),增加的成本完全值得;敏感性分析结果与之一致。**结论** 与rHuEPO相比,罗沙司他治疗MHD患者肾性贫血的疗效及经济性良好。医师可结合患者支付意愿及疾病进展选择治疗方案。

关键词: 罗沙司他;重组人促红素;肾性贫血;维持性血液透析;疗效;成本-效果分析

Effectiveness and Economy Evaluation of Roxadustat and Recombinant Human Erythropoietin in the Treatment of Renal Anemia Patients Receiving Maintenance Hemodialysis

ZHONG Wanping, LI Aiting, SU Xiaoyan, SU Jianwei, WANG Yanhong
(Dongguan Tungwah Hospital, Dongguan, Guangdong, China 523110)

Abstract: Objective To provide a reference for the selection of treatment regimens for renal anemia patients receiving maintenance hemodialysis (MHD) in clinical practice. **Methods** A total of 111 patients with renal anemia who received MHD in the hospital from March 2020 to December 2022 were selected and divided into the recombinant human erythropoietin (rHuEPO) group (63 cases) and roxadustat group (48 cases) based on different treatment regimens. The changes in iron metabolism indicators, anemia indicators and blood lipid indicators between the two groups were compared. Cost-effectiveness analysis was used for drug economy evaluation, and single-factor sensitivity analysis was used to examine the reliability of economy evaluation. **Results** Compared with those before treatment, the total iron binding capacity (TIBC) in the roxadustat group significantly increased after treatment, the serum ferritin (SF) level significantly decreased ($P < 0.05$), and the TIBC was significantly higher than that in the rHuEPO group ($P < 0.05$). After treatment, the improvement of hemoglobin, red blood cell count and hematocrit compared to baseline in the roxadustat group was significantly better than that in the rHuEPO group, and the proportion of patients with hemoglobin changes ≥ 10 g/L was higher (58.33% vs. 38.10%, $P = 0.034$). Compared with those before treatment, the total cholesterol (TC) and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) levels in the roxadustat group significantly decreased after treatment ($P < 0.05$), and those were significantly lower than those in the rHuEPO group ($P < 0.05$). The cost-effectiveness ratio of treatment regimen in the roxadustat group was 464.14, with an incremental cost-effectiveness ratio (ICER) of 519.00 relative to the rHuEPO group (<1 time the per capita gross domestic product), so the increased costs were completely worthy, which were consistent with sensitivity analysis results. **Conclusion** Compared with rHuEPO, roxadustat is more effective and economical in the treatment of renal anemia patients receiving MHD. Physicians can choose treatment regimens based on patients' willingness to pay and disease progression.

Key words: roxadustat; recombinant human erythropoietin; renal anemia; maintenance hemodialysis; efficacy; cost-effectiveness analysis

肾性贫血是慢性肾脏病(CKD)患者常见的并发症,在维持性血液透析(MHD)患者中的发病率超过90%^[1]。肾性贫血与CKD的预后密切相关,重视贫血的

诊断和治疗对于改善患者生活质量、降低心血管疾病风险有重要意义^[2]。导致肾性贫血发生的关键因素是肾脏功能受损后促红细胞生成素(EPO)减少^[1]。重组人促

*基金项目:广东省东莞市社会发展科技面上项目[20211800901162]。

第一作者:钟婉平,女,硕士,主管药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)13631314248@163.com。

[△]通信作者:王衍洪,男,硕士,主任药师,研究方向为医院药学,(电子信箱)1594653364@qq.com。

红素(rHuEPO)是经基因重组的中国仓鼠卵巢细胞表达、纯化制成的活性糖蛋白,其免疫学及生物学特性均与人内源性EPO相似,且可产生相似的效应^[3];但部分患者存在反应性低、依从性差等问题^[4]。罗沙司他属低氧诱导因子(HIF)-脯氨酰羟化酶抑制剂,为治疗肾性贫血的新型小分子口服药物,治疗肾性贫血的效果已得到多项临床研究的验证^[5-8];但与rHuEPO相比,罗沙司他价格昂贵,且CKD患者的治疗周期长。目前对于罗沙司他与rHuEPO治疗MHD患者肾性贫血的药物经济学评价研究的数量有限。本研究中综合评价了两药治疗MHD患者肾性贫血的有效性与经济性,以期为临床治疗方案的合理选择提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 基线资料

纳入标准:年龄18~75岁;符合《中国肾性贫血诊治临床实践指南》诊断标准;符合罗沙司他及rHuEPO的治疗适应证^[1];已规律进行血液透析至少8周。本研究方案经医院医学伦理委员会批准(审查意见号2021-KY-016),患者及家属均签署知情同意书。

排除标准:8周内无输血史;拟行择期手术;活动性感染;严重肝病、恶性肿瘤、血液系统疾病、精神异常;妊娠期或哺乳期;病历资料不全。

病例选择与分组:选取医院2020年3月至2022年12月接受MHD的肾性贫血患者111例,根据治疗方案的不同分为rHuEPO组(63例)和罗沙司他组(48例)。两组患者基线资料比较见表1。

1.2 方法

罗沙司他组患者予罗沙司他胶囊[珐博进(中国)医药技术开发有限公司,国药准字分别为H20180024、

表1 两组患者基线资料比较

Tab. 1 Comparison of the patients' baseline data between the two groups

项目	rHuEPO组 (n=63)	罗沙司他组 (n=48)	Z/ χ^2 值	P值
年龄[M(P_{25} , P_{75}), 岁]	51.00(41.00, 62.00)	43.50(36.00, 67.75)	-0.652	0.514
男性[例(%)]	39(61.90)	27(56.25)	0.361	0.548
合并症				
[例(%)] 高血压	57(90.48)	37(77.08)	3.768	0.052
糖尿病	19(30.16)	11(22.92)	0.724	0.395
痛风	4(6.35)	5(10.42)	0.182	0.670
冠心病	2(3.17)	5(10.42)	1.348	0.246
动脉硬化	1(1.59)	3(6.25)	0.627	0.428
合并用药				
[例(%)] 铁剂	25(39.68)	20(41.67)	0.044	0.833
叶酸	0(0)	2(4.17)	2.673	0.185
贫血指标				
Hb(g/L)	100.67±12.89	87.40±13.64	5.240	<0.001
(\bar{X} ±s) RBC($\times 10^{12}$ /L)	3.76±0.66	3.22±0.59	4.459	<0.001
HCT	0.34±0.05	0.28±0.05	5.825	<0.001

H2080023,规格分别为每粒50 mg、20 mg];初始剂量体质量45~60 kg者每次100 mg,≥60 kg者每次120 mg,每周3次,可空腹服用或与食物同服。rHuEPO组患者予人促红素注射液(科兴生物制药股份有限公司,国药准字S20000008,规格为每支3 000 IU)皮下注射;初始剂量为每周50~150 U/kg,分1~3次给药。根据患者的血红蛋白(Hb)改善情况及临床表现等多种因素,每4周调整药物剂量,使Hb水平达到并维持在110~120 g/L之间;疗程均为16周。

1.3 有效性评价

1)铁代谢指标。包括血清铁蛋白(SF)、血清铁(SI)、总铁结合力(TIBC)、转铁蛋白饱和度(TSAT)。2)贫血指标。包括Hb、红细胞计数(RBC)、红细胞比容(HCT)相对于基线的平均变化值(Δ Hb、 Δ RBC、 Δ HCT),及Hb的应答率(即Hb变化值≥10 g/L的比例)。3)血脂指标。包括总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)。

1.4 经济性评价

1.4.1 成本确认

以直接医疗成本(C)计算。由于研究对象均为门诊规律血液透析患者,诊疗费、检查费等一致,故仅将研究期间所需的rHuEPO、罗沙司他、铁剂(患者需求不一致,导致费用可能有差异,故纳入)费用及注射费纳入成本分析。费用数据来源于医院信息系统。

1.4.2 评价方法

采用成本-效果分析法,以 Δ Hb为效果(E)指标,计算成本-效果比(CER, $CER = C/E$)和增量成本-效果比(ICER, $ICER = \Delta C/\Delta E$)。通过比较ICER与支付意愿(WTP)阈值,分析药品的经济性。根据指南^[9]建议,WTP采用我国人均国内生产总值(GDP)的1~3倍。当ICER与人均GDP的比值<1,1~3,>3时,增加的成本完全值得、可接受或不值得。为评价改变某些潜在的、不确定性因素对分析结果的影响程度,分别以成本下降10%、效果指标下降10%为假设进行单因素敏感性分析,考察经济学评价的可靠性。

1.5 统计学处理

采用SPSS 26.0统计学软件分析。计量资料符合正态分布时,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,行t检验;否则以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,行Mann-Whitney U检验。计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 有效性

铁代谢指标:治疗前罗沙司他组患者的SF水平显著高于rHuEPO组;与治疗前比较,罗沙司他组治疗后TIBC显著升高,SF水平显著降低,且TIBC水平显著高于rHuEPO组($P < 0.05$)。详见表2。

表2 两组患者铁代谢指标比较[M(P₂₅, P₇₅)]

Tab. 2 Comparison of iron metabolism indicators between the two groups [M(P₂₅, P₇₅)]

组别	SF(ng/mL)		SI(μmol/L)		TIBC(μmol/L)		TSAT(%)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
rHuEPO组(n=63)	131.00(61.96,219.10)	107.00(51.15,240.50)	10.79(7.68,13.08)	9.58(7.77,13.23)	40.80(35.28,45.07)	38.22(34.07,43.65)	27.25(19.60,35.34)	24.46(18.84,37.57)
罗沙司他组(n=48)	309.20(121.25,486.20)	153.90(100.80,269.85)*	8.95(6.20,13.14)	10.07(8.05,16.61)	41.40(33.23,48.11)	48.33(42.68,56.88)*	25.06(13.57,32.78)	21.26(15.04,37.09)
Z值	3.133	1.638	1.968	0.186	0.165	19.481	1.702	2.097
P值	0.002	0.101	0.161	0.667	0.685	<0.001	0.192	0.148

注:与本组治疗前比较,*P < 0.05。表4同。

Note:Compared with those before treatment,*P < 0.05 (for Tab. 2 and Tab. 4).

贫血指标:罗沙司他组患者治疗后的Hb、RBC、HCT较基线的改善情况均显著优于rHuEPO组(P < 0.01)。详见表3。罗沙司他组Hb的应答率为58.33%,显著高于rHuEPO组的38.10%(χ² = 4.481, P = 0.034)。

血脂指标:与治疗前比较,罗沙司他组患者治疗后的TC、LDL-C水平均显著降低,且均显著低于rHuEPO组(P < 0.05)。详见表4。

表3 两组患者贫血指标变化比较(̄X ± s)

Tab. 3 Comparison of changes in anemia indicators between the two groups (̄X ± s)

项目	rHuEPO组(n=63)	罗沙司他组(n=48)	t值	P值
ΔHb(g/L)	3.90 ± 17.16	12.38 ± 16.52	-2.621	0.01
ΔRBC(× 10 ¹² /L)	-0.15 ± 0.63	0.45 ± 0.84	3.628	<0.001
ΔHCT	-0.011 ± 0.054	0.031 ± 0.068	3.337	0.001

表4 两组患者血脂指标比较[M(P₂₅, P₇₅), mmol/L]

Tab. 4 Comparison of blood lipid indicators between the two groups [M(P₂₅, P₇₅), mmol/L]

组别	TC		LDL-C	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
rHuEPO组(n=63)	3.72(3.28,4.29)	3.69(2.98,4.10)	2.04(1.57,2.59)	2.12(1.62,2.45)
罗沙司他组(n=48)	3.75(3.06,4.12)	2.93(2.50,3.63)*	2.06(1.43,2.64)	1.54(1.24,1.95)*
Z值	-0.205	-2.588	0.189	-2.563
P值	0.837	0.010	0.85	0.010

2.2 经济性

罗沙司他组CER为464.14,高于rHuEPO组的334.85。以rHuEPO组作为参照,罗沙司他组的ICER为519.00(见表5)。国家统计局发布的《国民经济和社会发展统计公报》显示,我国2020,2021,2022年人均GDP分别为72 447,80 976元,85 698元,本研究为期3年,故以3年平均人均GDP(79 707元)计算16周人均GDP(24 525.23元)。结果ICER < 1倍人均GDP,即罗沙司他增加的成本完全值得,具有良好的经济学价值。敏感性分析结果与上述结果一致(见表6)。

3 讨论

肾性贫血是由于肾脏功能受损后EPO生成减少,且血浆中的毒性物质干扰红细胞生成并缩短其寿命而

表5 两组治疗方案的成本-效果分析

Tab. 5 Cost-effectiveness analysis of treatment regimens in the two groups

组别	成本(元)	ΔHb(g/L)	CER	ICER
rHuEPO组(n=63)	1 344.92	3.90	344.85	
罗沙司他组(n=48)	5 746.03	12.38	464.14	519.00

表6 两组治疗方案的敏感性分析结果

Tab. 6 Results of the sensitivity analysis of treatment regimens in the two groups

假设	组别	成本(元)	ΔHb(g/L)	CER	ICER
成本下降10%	rHuEPO组	1 210.43	3.90	310.37	
	罗沙司他组	5 171.43	12.38	417.72	467.10
效果指标下降10%	rHuEPO组	1 344.92	3.51	383.17	
	罗沙司他组	5 746.03	11.14	515.80	576.82

导致的贫血^[1]。EPO是体内主要促进红细胞生成的激素,85%~90%由肾脏分泌,可刺激髓质内红系干细胞增殖和分化。rHuEPO因一段氨基酸序列与内源性EPO一致,进入人体后可有效刺激机体合成红细胞,但铁利用障碍、EPO抗体及微炎性状态等可能引起rHuEPO治疗抵抗^[4]。目前,我国非透析CKD贫血患者的治疗率不足50%,Hb达标率仅8.2%;MHD患者的Hb达标率仅37.3^[1]。罗沙司他为治疗肾性贫血的新型口服药物,其作用机制与rHuEPO不同。罗沙司他通过抑制HIF降解的限速酶脯氨酸羟化酶的活性,发挥稳定HIF的作用,激活EPO相关基因,从而在转录水平上调内源性EPO的合成,同时增加EPO受体的表达及改善铁利用率,从而促进红细胞的生成^[10-11]。此外,rHuEPO需采取皮下注射方式,而罗沙司他为胶囊剂型,可提高患者服药的便利性和依从性。

本研究结果显示,罗沙司他组Hb、RBC、HCT较基线的改善情况及Hb的应答率均显著优于rHuEPO组,与CHEN等^[5]的研究结果一致。本研究中与治疗前比较,治疗后罗沙司他组TIBC水平显著升高,SF水平显著降低,SI及TSAT水平变化均不显著,且TC、LDL-C水平均显著降低,与多项临床研究结果一致^[5-6,12]。CHEN等^[5]的研究显示,罗沙司他组和对照组基线SF

水平有显著差异($P = 0.04$),治疗后罗沙司他组患者SF水平显著降低,SI水平稳定,TIBC水平显著升高;FISHBANE等^[7,13]发现,无论患者基线铁状态如何,均可观察到罗沙司他组患者的TIBC水平升高、SF水平降低,尤其在Hb水平升高时。这可能是由于铁的可用性改善促进了罗沙司他对贫血的治疗作用。TIBC水平的升高可改善患者对铁的吸收和转运,提高铁的利用率^[8];SF水平的降低可能反映了铁在红细胞生成中的利用能力^[14];合理的TSAT有助于持续维持MHD患者的Hb达标,改善肾性贫血^[15]。本研究结果显示,罗沙司他可能通过改善肠道铁吸收和利用,提高口服铁剂的疗效来促进对贫血的治疗作用。在慢性肾病患者中,高胆固醇水平是心血管疾病的主要危险因素。罗沙司他降低胆固醇水平的作用可能与HIF介导的乙酰辅酶A和3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A还原酶降解有关^[16]。

成本-效果分析以单位健康效果增加所需成本值为评价指标,通过对不同治疗方案的成本和疗效进行综合评价,帮助决策者判断各治疗方案的有效性和经济性。当对多个方案进行评价时,ICER为多获得单位效果所需支付的成本,用于对多种方案进行决策。本研究中基于真实世界研究,以Hb相对于基线的平均变化值为效果指标,评价并比较了两种药物治疗MHD患者肾性贫血的成本-效果。结果显示,罗沙司他的CER较rHuEPO高。增量分析显示,罗沙司他ICER < 1倍人均GDP,经济价值良好,且敏感性分析结果与之一致,提示结果具有一定的参考价值。与多项研究报道的结果一致。HU等^[17]以非透析CKD患者为研究对象,发现与安慰剂相比,使用罗沙司他治疗肾性贫血更具有成本效果优势;丘美兰等^[18]发现,与rHuEPO相比,罗沙司他治疗腹膜透析患者成本较高,但增加的成本可接受,经济性相对较好。故临床医师选择肾性贫血治疗方案时,可综合考虑药物疗效、疾病进展及不同患者的WTP。虽然真实世界研究在数据的准确性和完整性、研究对象组间基线差异、已知或未知混杂因素等方面存在不足,但基于真实世界数据的药物经济学研究可为临床治疗团队和患者提供更全面的治疗药物评估^[19]。

综上所述,与rHuEPO相比,罗沙司他治疗MHD患者肾性贫血的疗效较好,能改善铁代谢状态,且有良好的经济性。医师可结合不同患者WTP及疾病进展选择药物治疗方案。本研究存在一定的局限性,如受患者个体差异和样本量较小的限制,两组患者的部分基线资料存在差异;成本-效果分析中仅考虑主要治疗药物的医疗成本;研究病例数有限、随访时间较短,对数据的研究可能存在偏倚,故后续还需进行更大规模的随机对照试验及长期随访以深入研究。

参考文献

- [1] 中国医师协会肾脏内科医师分会肾性贫血指南工作组. 中国肾性贫血诊治临床实践指南[J]. 中华医学杂志, 2021, 101(20):1463-1502.
- [2] CHEN TK, KNICELY DH, GRAMS ME. Chronic Kidney Disease Diagnosis and Management: A Review [J]. JAMA, 2019, 322(13):1294-1304.
- [3] FINKELSTEIN FO, FINKELSTEIN SH. The Impact of Anemia Treatment on Health - Related Quality of Life in Patients With Chronic Kidney Disease in the Contemporary Era [J]. Advances in Chronic Kidney Disease, 2019, 26(4):250-252.
- [4] FRANCESCO L, LUCIA DV, STEVE E. The anaemia treatment journey of CKD patients: from epoetins to hypoxia - inducible factor - prolyl hydroxylase inhibitors [J]. Clin Kidney J, 2023, 16(10):1563-1579.
- [5] CHEN N, HAO CM, PENG XM, et al. Roxadustat for Anemia in Patients with Kidney Disease Not Receiving Dialysis [J]. New England Journal of Medicine, 2019, 381(11):1001-1010.
- [6] CHEN N, HAO CM, LIU BC, et al. Roxadustat Treatment for Anemia in Patients Undergoing Long - Term Dialysis [J]. New England Journal of Medicine, 2019, 381(11):1011-1022.
- [7] FISHBANE S, POLLOCK CA, EL - SHAHAWY M, et al. Roxadustat Versus Epoetin Alfa for Treating Anemia in Patients with Chronic Kidney Disease on Dialysis: Results from the Randomized Phase 3 ROCKIES Study [J]. J Am Soc Nephrol, 2022, 33(4):850-866.
- [8] AKIZAWA T, IWASAKI M, YAMAGUCHI Y, et al. Phase 3, Randomized, Double - Blind, Active - Comparator (Darbepoetin Alfa) Study of Oral Roxadustat in CKD Patients with Anemia on Hemodialysis in Japan [J]. J Am Soc Nephrol, 2020, 31(7):1628-1639.
- [9] 刘国恩. 中国药物经济学评价指南[M]. 北京:中国出版出版社, 2020:10-14.
- [10] SCHÖDEL J, RATCLIFFE P. Mechanisms of hypoxia signalling: new implications for nephrology [J]. Nature Reviews Nephrology, 2019, 15(10):641-659.
- [11] AKIZAWA T, YAMAGUCHI Y, OTSUKA T, et al. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Two - Arm, Open - Label Study of Intermittent Oral Dosing of Roxadustat for the Treatment of Anemia in Japanese Erythropoiesis - Stimulating Agent - Naive Chronic Kidney Disease Patients Not on Dialysis [J]. Nephron, 2020, 144(8):372-382.
- [12] PROVENZANO R, SHUTOV E, EREMEEVA L, et al. Roxadustat for anemia in patients with end - stage renal disease incident to dialysis [J]. Nephrology Dialysis Transplantation, 2021, 36(9):1717-1730.
- [13] FISHBANE S, EL - SHAHAWY MA, PECOITS - FILHO R, et al. Roxadustat for Treating Anemia in Patients with CKD Not on Dialysis: Results from a Randomized Phase 3 Study [J]. J Am Soc Nephrol, 2021, 32(3):737-755.
- [14] BALZO UD, SIGNORE PE, WALKINSHAW G, et al.