

中图分类号: R969.3 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2025)06-0110-06
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2025.06.023



利妥昔单抗治疗成人原发免疫性血小板减少症快速卫生技术评估*

邓甜甜, 白雪松, 兰海月, 陈业, 王建, 邱彦[△]

(上海市浦东新区人民医院, 上海 201299)

摘要:目的 基于快速卫生技术评估利妥昔单抗(RTX)治疗成人原发免疫性血小板减少症(ITP)的有效性、安全性和经济性。方法 检索 PubMed, Embase, The Cochrane Library, 中国知网和万方等中英文数据库, 同时检索国内外卫生技术评估(HTA)机构官方网站, 收集利妥昔单抗与安慰剂、其他阳性对照药单药或联合其他常规药物治疗 ITP 的相关文献, 检索时限为各数据库自建库起至 2023 年 9 月 30 日, 采用快速 HTA 评价方法对系统评价/ Meta 分析、经济学研究进行质量评价。结果 共纳入 9 篇系统评价/ Meta 分析(1 篇中质量, 8 篇低质量)和 4 篇经济学研究(质量均合格)。成人 ITP 患者有效性方面, 与标准治疗相比, 利妥昔单抗的完全缓解(CR)率更高($P = 0.002$), 但部分缓解(PR)率无显著差异($P > 0.10$), 也不会明显改变严重出血的风险。与对照组相比, 利妥昔单抗组第 6, 12 个月的持续缓解(SR)率显著升高($P = 0.0007, P = 0.0003$), 低剂量(100 mg)和标准剂量(375 mg)亚组第 12 个月 SR 率无显著差异($P = 0.54$)。联用方案(利妥昔单抗+糖皮质激素)与单用糖皮质激素相比, 能升高提高 SR 率($P < 0.05$), 并升高第 3 个月的 CR 率($P < 0.00001$)和总体反应(OR)率($P < 0.00001$), 但 PR 率无显著差异($P = 0.76$), 且不会显著改变 12 个月及以上的复发率($P > 0.05$)。安全性方面, 利妥昔单抗组与对照组的感染率及高血糖、高血压、电解质紊乱等其他不良事件(AE)发生率无显著差异($P > 0.05$), 但利妥昔单抗联合治疗组严重 AE 发生率显著升高($P < 0.05$)。经济性方面, 早期使用 RTX 而非血小板生成素受体激动剂对慢性成人 ITP 患者是一种具有成本效益的治疗方案。一项日本的经济学研究表明, 与成人 ITP 标准治疗相比, 加用利妥昔单抗可降低 2 年期间的治疗费用, 减少死亡人数, 以及减少出现 AE 并需要紧急治疗的患者数, 具有经济性。我国的经济性研究显示, 与单用地塞米松相比, 地塞米松+利妥昔单抗方案可使每例患者平均多获得 0.14 个质量调整生命年(QALY), 增量成本效果比为 4356 美元/QALY, 低于 1 倍我国人均 GDP, 因此该联合方案具有明显的经济性优势。结论 利妥昔单抗治疗成人 ITP 具有更好的远期疗效, 且安全性良好, 并具有一定的经济性, 但需要进一步开展更多高质量的研究。临床医师可根据治疗目标和患者情况合理选用利妥昔单抗, 若利妥昔单抗在我国获批 ITP 适应症并纳入医保支付范畴, 可降低患者经济负担并增加社会效益。

关键词: 利妥昔单抗; 原发免疫性血小板减少症; 有效性; 安全性; 经济性; 快速卫生技术评估

Rapid Health Technology Assessment of Rituximab for the Treatment of Primary Immune Thrombocytopenia in Adults

DENG Tiantian, BAI Xuesong, LAN Haiyue, CHEN Ye, WANG Jian, QIU Yan

(Shanghai Pudong New Area People's Hospital, Shanghai, China 201299)

Abstract: Objective To evaluate the efficacy, safety, and economic value of rituximab (RTX) for the treatment of adult primary immune thrombocytopenia (ITP) based on rapid health technology assessment (HTA). **Methods** Databases including PubMed, Embase, The Cochrane Library, CNKI, and Wanfang, as well as the official websites of domestic and international HTA institutions, were searched for relevant literature on RTX compared with placebo, other active controls, or conventional treatment regimens for ITP. The search period was from database inception to September 30, 2023. The rapid HTA methodology was applied to assess the quality of systematic reviews / Meta - analyses and economic studies. **Results** A total of nine systematic reviews / Meta - analyses (one low - quality, eight high - quality) and four economic studies (all of acceptable quality) were included, with study quality ranging from low to moderate. Regarding efficacy, RTX demonstrated a significantly higher complete remission (CR) rate than standard treatments ($P = 0.002$), although the partial remission (PR) rate showed no significant difference ($P > 0.10$), nor did it significantly alter the risk of severe bleeding. Compared with the control group, RTX significantly increased the sustained remission (SR) rate at 6 and 12 months ($P = 0.0007, P = 0.0003$). However, no significant difference in SR rates was observed between the low - dose (100 mg) and standard - dose (375 mg) subgroups at 12 months ($P = 0.54$). The combination of RTX with glucocorticoids significantly improved the SR rate ($P < 0.05$) and increased the CR rate ($P < 0.00001$) and overall response (OR) rate ($P < 0.00001$) at 3 months compared with glucocorticoid monotherapy, but the PR rate showed no significant difference ($P = 0.76$). Additionally, this combination did not significantly affect relapse rates at 12 months or beyond

* 基金项目: 上海市浦东新区卫生健康委员会领先人才项目[PWRI2020-08]; 上海市浦东新区卫生健康委员会学科建设项目[PWZ-br2022-13]; 上海市浦东新区人民医院启航计划人才培养项目[PRYQH202403]; 中国医药教育协会专项课题[2023WSJSPGZXKT-51]。

第一作者: 邓甜甜, 女, 硕士, 主管药师, 研究方向为临床药学, (电子信箱)ttdeng_139@163.com。

[△]通信作者: 邱彦, 男, 博士, 主任药师, 研究方向为药事管理学与临床药学, (电子信箱)qiuyan2189@163.com。

($P > 0.05$). Regarding safety, there was no significant difference between RTX and the control group in terms of infection rate, hyperglycemia, hypertension, or electrolyte imbalances ($P > 0.05$). However, the incidence of severe adverse events (AEs) was significantly higher in the combination therapy group ($P < 0.05$). Regarding economic value, early RTX use instead of thrombopoietin receptor agonists (TPO - RAs) was a cost - effective strategy for chronic adult ITP patients. A Japanese economic study indicated that adding RTX to standard adult ITP treatment reduced treatment costs over two years, decreased mortality, and lowered the number of patients requiring emergency care for AEs, demonstrating economic benefits. In China, an economic study showed that compared with dexamethasone monotherapy, the dexamethasone + RTX regimen resulted in an additional 0.14 quality - adjusted life years (QALYs) per patient, with an incremental cost - effectiveness ratio (ICER) of \$ 4 356 per QALY, below China's per capita GDP threshold, indicating significant economic advantages. **Conclusion** RTX provides better long - term efficacy, good safety, and certain economic benefits in the treatment of adult ITP. However, further high - quality studies are needed. Clinicians should consider treatment goals and patient conditions when selecting RTX. If RTX is approved for ITP in China and included in insurance reimbursement, it could reduce patient financial burdens and enhance social benefits.

Key words: rituximab; primary immune thrombocytopenia; efficacy; safety; economic value; rapid health technology assessment

原发性免疫性血小板减少症(ITP)属获得性自身免疫性出血性疾病,以无明确诱因的孤立性外周血血小板计数减少为主要特点^[1]。我国尚缺乏该病的流行病学数据,国外综述显示,成人ITP的年发病率为(1~6)/10万^[2-6],且常为慢性疾病,患病率约12/10万,儿童也有约8/10万^[3]。ITP患者的死亡风险约为普通人群的1.5倍^[7],患者的生活质量也明显受损^[8]。ITP的治疗目标主要为改善血小板计数,避免严重出血,提高生活质量,降低病死率。糖皮质激素是最常用的一线治疗药物,60%~80%的患者可获得初步反应^[1]。对糖皮质激素治疗无效或复发患者建议接受二线治疗,如血小板生成素受体激动剂(TPO - RA,包括艾曲泊帕、罗米司亭等)、利妥昔单抗、脾切除术及部分免疫抑制剂(比如长春新碱、达那唑、环孢素等)^[9]。利妥昔单抗为针对B细胞表面蛋白CD20的嵌合单克隆抗体,可通过细胞凋亡、抗体依赖性细胞毒性和补体介导的细胞溶解来清除B细胞^[10]。而B细胞是针对血小板表面糖蛋白的抗体来源,在ITP的发病中起一定作用^[11]。虽然利妥昔单抗用于ITP(二线)治疗在我国尚属超药品说明书适应证用药,但国内外ITP相关指南^[1,12-13]均已明确推荐,且美国血液学会(ASH)指南^[13]推荐将其用于ITP持续3个月及以上的皮质类固醇激素依赖或对皮质类固醇激素无反应的成人患者。对于希望避免手术或不愿意长期用药的患者,利妥昔单抗可能也是一个较好的选择。但利妥昔单抗治疗费用较高,且治疗ITP目前不纳入医保支付范畴。虽然已有部分研究评价利妥昔单抗治疗的临床效果、安全性和经济性,但目前国内外仍无全面系统的利妥昔单抗治疗ITP的卫生技术评估(HTA)推荐意见,不利于临床合理选药。鉴于此,本研究中首次利用快速HTA技术对利妥昔单抗治疗成人ITP的有效性、安全性和经济性进行全面评价,为卫生决策者和临床实践提供决策依据和证据支持。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 文献纳入与排除标准

1.1.1 有效性和安全性评价

纳入标准:1)研究类型为已公开发表的HTA报告、系统评价(SR)或Meta分析;2)研究对象为ITP患者;3)干预措施为利妥昔单抗单药或联合其他常规用药治疗,剂量和疗程不限;4)对照措施为安慰剂、其他阳性对照药单药或联合其他常规用药治疗,剂量和疗程不限。

排除标准:1)重复报道;2)研究类型不符;3)干预措施不符合标准;4)信息不足和无法获取全文;5)研究质量极低;6)非中英文文献。

1.1.2 经济性评价

纳入比较 RTX 与其他阳性对照药物的经济学研究或HTA报告。排除标准同上。

1.2 检索策略

全文检索 PubMed、Embase、The Cochrane Library、Web of Science、Medline 及中国知网(CNKI)、万方(WanFang)、维普(VIP)、中国生物医学文献服务系统(SinoMed)等中英文数据库,以及国内外HTA机构,如国际卫生技术评估网络(INAHTA)、英国国家卫生与临床技术优化研究所(NICE)以及加拿大药物和卫生技术局(CADTH)等机构的官方网站及相关数据库,纳入研究利妥昔单抗的HTA报告、SR/Meta分析及药物经济学研究。英文检索词为:“immune thrombocytopenia”“thrombocytopenic purpura”“rituximab”“MabThera”“systematic review”“Meta analysis”“economic”“cost”“health technology assessment”“pharmacoeconomic”,中文检索词为:“免疫性血小板减少症”“血小板减少性紫癜”“利妥昔单抗”“美罗华”“达伯华”“汉利康”“系统评价”“Meta分析”“荟萃分析”“成本”“费用”“经济”“预算”和“卫生技术评估”,分别在以上数据库和网站进行全文检索。检索时限为自建库起至2023年9月30日。

1.3 文献筛选与数据提取

由2名评价者独立筛选文献并提取资料和数据,共同决定纳入的文献。如遇分歧通过讨论或咨询第3名评价者解决。按预先设计的资料提取表提取资料和数据,内容包括纳入研究的基本特征及研究结果,如检索时间、人群、样本量、干预措施、结局指标等。对药物经济学研究,提取其国家、研究方法、研究视角、干预和对照措施等主要信息。

1.4 方法学质量评价

由2名研究人员独立对纳入文献的质量进行评价。对HTA报告采用国际卫生技术评估组织协会制定的HTA checklist^[14]进行质量评价。SR/ Meta分析及经济学研究分别采用改进的AMSTAR-2量表^[15]及CHEERS 2022量表^[16]进行质量评价。

1.5 观察指标

有效性指标:①完全反应(CR),治疗后血小板计数(PLT) $\geq 100 \times 10^9 / L$ 且无出血表现;②有效(R),治疗后 $PLT \geq 30 \times 10^9 / L$,比基础PLT增加至少2倍,且无出血表现;③早期反应(ER),治疗开始1周达到有效标准;④初步反应,治疗开始1个月达有效标准;⑤部分反应(PR),评价标准同R;⑥总体反应(OR),治疗后 $PLT \geq 50 \times 10^9 / L$;⑦持续有效(SR),患者疗效维持至开始治疗后6个月及以上;⑧复发等指标。因不同文献报告的结局指标不一致,为统一标准,参考指南^[1, 17]列出各指标评价标准。

安全性指标:①出血;②大出血发生率(IMH);③不良事件(AE)发生率;④严重不良事件[SAE,常见AE评价标准(CTCAE) ≥ 3 级]发生率;⑤感染发生率。

经济性指标:包括直接成本,增量成本,质量调整生命年(QALY)和增量成本-效果比(ICER)等。

1.6 统计学处理

采用定性描述方法对纳入研究的数据特征(患者类型、样本量、治疗措施等)分类梳理、比较与分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。对同一个结局指标有多个研究结果的,比较研究质量、发表年限、纳入样本量等,选择最优数据报告^[18]。

2 结果

2.1 文献检索结果

检索后获得文献212篇,筛选后共纳入14篇,其中SR/ Meta分析文献9篇^[19-27],经济学评价文献4篇^[28-31],HTA报告1篇^[32]。筛选流程见图1。

2.2 纳入文献的基本特征与质量评价

纳入SR/ Meta文献质量除1篇为中质量外,其余均为低质量^[33];纳入的经济学研究的CHEERS 2022评分为15.5~17分,质量合格^[34];详见表1、表2。HTA报告

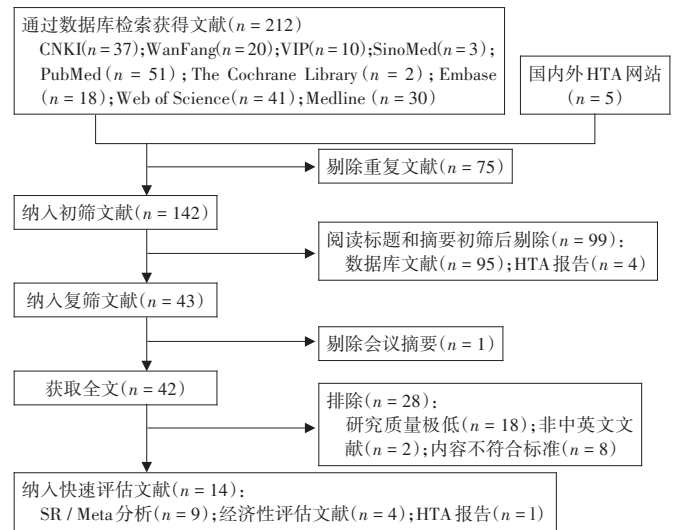


图1 文献筛选流程与结果

Fig. 1 Flowchart of literature screening

质量较高(checklist评分为10分)。

2.3 有效性

SR和ER:网状Meta分析显示,对于新诊断的成人ITP,与单药组相比,利妥昔单抗联合糖皮质激素(地塞米松、泼尼松或泼尼松龙)组的SR更高,且联合泼尼松(龙)组的SR率最高;联合治疗组的ER率均高于地塞米松单药组 $[95\%CI(1.10, 3.02), P = 0.044]$ ^[19]。另一比较RTX联合地塞米松和地塞米松单药治疗ITP疗效和安全性的Meta分析显示,两组间SR $[RR = 1.73, 95\%CI(1.36, 2.19), P < 0.00001]$ 有显著差异^[27]。对利妥昔单抗标准剂量(375 mg/m²)和低剂量(100 mg)治疗成人ITP的Meta分析显示,与对照组相比,RTX治疗明显升高第6个月和第12个月的SR率($P = 0.0007, 0.0003$),低剂量和标准剂量亚组第12个月SR率无显著差异($RR 2.00$ 比 $1.64, P = 0.54$)^[21]。

CR和OR:网状Meta分析显示,在成人ITP的二线治疗方案中,与标准治疗组相比,利妥昔单抗组的CR率更高 $[RR = 1.42, 95\%CI(1.13, 1.77), P = 0.0020]$ ^[23]。对利妥昔单抗联合地塞米松治疗成人ITP的Meta分析表明,联合治疗组第3个月时的CR($P < 0.00001$)和OR($P < 0.00001$)均显著高于地塞米松单药组^[24, 27]。对利妥昔单抗标准剂量(375 mg/m²)和低剂量(100 mg)治疗成人ITP的Meta分析显示,与对照组相比,利妥昔单抗组的CR率和OR率均显著升高^[21, 26],但低剂量和标准剂量组无显著改变($P = 0.45, P = 0.18$)^[21]。

R和PR:不同文献对这两个指标的报道不一致,但均定义为“治疗后 $PLT \geq 30 \times 10^9 / L$,或比基础PLT增加至少2倍,且无出血表现”,因此把这两个指标视为同一个指标,下文以PR表示。与标准治疗组相比,利妥昔单抗组PR率 $[RR = 1.26, 95\%CI(0.95, 1.67), P =$

表1 纳入SR / Meta分析的基本特征与质量评价结果

Tab.1 Basic characteristics and quality assessment results of included systematic review / Meta - analysis studies

第一作者与发表年份	研究数	总例数	干预组	对照组	结局指标	质量等级
WANG 2023 ^[19]	18	1 875	11种治疗方案(包括利妥昔单抗联合糖皮质激素治疗)	其他治疗方案	SR, ER和≥3级AE	中
PUAVILAI 2019 ^[20]	12	1 313	利妥昔单抗或以其为主的治疗	安慰剂或其他治疗方案	PLT反应(治疗后4~6周OR或R)、治疗后6周血小板计数、出血、复合SAE(死亡、动静脉血栓和严重感染)	低
DONG 2021 ^[21]	12	869	利妥昔单抗;利妥昔单抗+地塞米松	地塞米松;安慰剂	CR率、OR率、PR率、SR率、感染率、严重出血率和SAE	低
ZHOU 2022 ^[22]	19	2 615	19种治疗方案(包括利妥昔单抗单药或联合治疗)	安慰剂或其他治疗药物	R率	低
CHUGH 2015 ^[23]	5	463	利妥昔单抗+标准治疗	标准治疗	CR率、PR率、反应持续时间和AE(临床明显出血、感染和输液反应)	低
WANG 2018 ^[24]	11	884	利妥昔单抗+地塞米松	地塞米松	OR率、CR率、PR率、SR率、复发率、Treg细胞计数变化和AE	低
冯锐 2017 ^[25]	7	717	利妥昔单抗单用或以其为主的治疗	安慰剂或其他治疗方案	R率、CR率	低
修建兴 2015 ^[26]	10	600	利妥昔单抗	安慰剂或其他治疗方案	CR、OR、严重出血、复发、脾切除、除出血的SAE	低
谭智琼 2016 ^[27]	9	785	利妥昔单抗+糖皮质激素	糖皮质激素单药治疗	OR率、CR率、PR率、SR率、复发率、AE发生率	低

表2 纳入经济学研究的基本特征与质量评价结果

Tab.2 Basic characteristics and quality assessment results of included economic studies

第一作者与发表年份	人群	国家	视角	经济学研究方法	干预措施与对照措施	CHEERS评分
GOSHUA 2023 ^[30]	成人慢性ITP患者	美国	卫生系统	成本-效益分析	脾切除、利妥昔单抗和TPO-RA 3种治疗6种组合方案互为对照	17.0分
KIKUCHI 2015 ^[31]	成人ITP患者	日本	医保支付	成本-效益分析	利妥昔单抗+标准治疗 vs. 标准治疗	16.5分
GONZÁLEZ - PORRASS 2020 ^[29]	慢性难治性ITP成年患者	西班牙	卫生系统	成本分析	利妥昔单抗 vs. 艾曲泊帕	16.5分
王樱澄 2021 ^[28]	成人慢性ITP患者	中国	卫生系统	成本-效用分析	利妥昔单抗+地塞米松 vs. 地塞米松	15.5分

0.11]无显著改变^[23]。比较19种ITP治疗方案疗效的网状Meta分析显示,艾曲泊帕联合利妥昔单抗PR率最高^[22]。与对照组相比,RTX组未显示出更高的PR率[RR = 1.11, 95%CI(0.97, 1.27), P = 0.12],且标准剂量组和低剂量组之间的PR率也无显著差异(P = 0.11)^[21]。Meta分析显示,地塞米松单药组第4周的PR率显著高于联合(利妥昔单抗+地塞米松)治疗组[RR = 0.66, 95%CI(0.49, 0.88), P = 0.005],但两组第3个月的PR率无显著差异[RR = 1.08, 95%CI(0.67, 1.74), P = 0.76]^[24]。

复发:WANG等^[24]的研究显示,与地塞米松单药相比,利妥昔单抗联合地塞米松治疗不会显著改变成人ITP患者12个月及以上的复发率(P > 0.05)。

HTA报告^[32]:由于在成人ITP中使用利妥昔单抗的证据大多为观察性研究,且存在一定的局限性,因此很难从证据中得出确切结论。

2.4 安全性

9篇SR / Meta分析中,有2篇^[22,25]未评估安全性。其余7篇文献中,有4篇^[21,23-24,27]报道利妥昔单抗组与对照组的感染率无显著差异,且两组高血糖、高血压和电解质紊乱等其他AE发生率也无显著差异^[24,27]。然而联合用药相对于单药组有更高的SAE发生率。WANG等^[19]和谭智琼^[27]的研究均表明利妥昔单抗联合地塞

米松组相对于地塞米松单药组有更高的SAE发生率。PUAVILAI等^[20]的研究表明,与安慰剂相比,利妥昔单抗联合重组人血小板生成素(rhTPO)SAE的风险最高,其后依次是利妥昔单抗、艾曲泊帕和罗米司亭,且利妥昔单抗的出血风险最低。但另外2项研究显示,对照组与利妥昔单抗组严重出血风险无显著差异^[21,26]。CHUGH等^[23]的研究同样证实,利妥昔单抗加标准治疗与标准治疗的严重出血风险无显著差异。

2.5 经济性

NICE的HTA报告^[32]显示,很难比较利妥昔单抗与其他ITP二线药物的治疗成本。因为利妥昔单抗通常仅作为1个疗程的治疗,并旨在诱导长期缓解,而其他二线药物治疗通常需要持续给予。专家意见建议,对于最初对利妥昔单抗治疗有反应但随后复发的患者,可以进一步使用利妥昔单抗治疗。

GOSHUA等^[30]从美国卫生系统的角度,对ASH指南推荐的成人ITP二线治疗方案(TPO-RA优于利妥昔单抗/TPO-RA+脾切除术,利妥昔单抗优于脾切除术)进行成本效益分析。通过估计ICER来衡量3种二线疗法的6种组合方案的成本效益,结果表明,早期使用脾切除术和利妥昔单抗(而非TPO-RA)对于慢性成人ITP患者为具有成本效益的治疗方案,这与ASH指南

推荐不一致。

KIKUCHI 等^[31]从日本医保支付者的角度,比较3种治疗顺序:脾切除术-罗米司亭(序列1)、脾切除术-罗米司亭-利妥昔单抗(序列2)和脾切除术-利妥昔单抗-罗米司亭(序列3)的成本效益比。该研究表明,在序列1中添加利妥昔单抗可降低2年期间的治疗费用,延长 $PLT \geq 30 \times 10^9/L$ 的时间,减少死亡人数,并减少出现AE并需要紧急治疗的患者数。与成人ITP标准治疗组相比,加用利妥昔单抗组的治疗费用更低,疗效更好。根据研究结果,如果利妥昔单抗在日本治疗ITP可以报销,医疗费用将会减少。

GONZÁLEZ - PORRAS 等^[29]从西班牙卫生系统的角度,评估成人慢性难治性ITP患者对利妥昔单抗和艾曲泊帕的治疗有反应者的直接成本。结果表明,包括监测和出血在内的利妥昔单抗的治疗成本高于艾曲泊帕,优先推荐艾曲泊帕而非利妥昔单抗。

王樱澄等^[28]从我国医疗卫生体系的角度,评价地塞米松联用利妥昔单抗方案治疗成人慢性ITP的成本-效用。研究表明,与单用地塞米松相比,地塞米松+利妥昔单抗方案可使每位患者平均多获得0.14个QLAY, ICER为4356美元/QALY,低于1倍我国GDPpc,因此地塞米松+利妥昔单抗方案具有明显的经济优势。

3 讨论

3.1 疗效与安全性

对于成人ITP患者,与其他单药治疗方案相比,RTX能显著升高6个月SR率,但12个月及以上的疗效还需要更多证据。相对于安慰剂或其他标准治疗,利妥昔单抗治疗更有可能出现完全缓解,但PR率没有显著性差异。利妥昔单抗单药治疗不显著增加感染、高血压、高血糖、电解质紊乱等不良反应的发生率,对严重出血的发生率无显著影响。利妥昔单抗联合糖皮质激素相对于糖皮质激素单药治疗具有更高的持续有效率,但SAE的发生率也更高。对于新诊断成人ITP患者,联合治疗方案比传统糖皮质激素单药治疗方案更有益,且利妥昔单抗联合艾曲泊帕可能是最佳的选择,因为这两种药物的作用机制互补,且不良反应较少。另外,利妥昔单抗标准剂量和低剂量治疗的疗效和安全性无显著性差异,低剂量方案可能是ITP标准剂量方案的有效替代方案。经济性研究的结果表明,对于成人ITP二线治疗,方案中加用或尽早使用利妥昔单抗具有成本效益,但不能确定是否比TPO-RA更具经济性,需要更多基于我国ITP人群的高质量的研究。在地塞米松一线治疗中加用利妥昔单抗具有经济性。

3.2 本研究的局限

1)纳入的SR/ Meta分析及经济性研究的质量均不

高,且目前国内外权威HTA报告组织尚未得出关于利妥昔单抗治疗ITP的确切评估结论。因此需要更多高质量的研究,如大样本量的头对头随机对照双盲研究,以及基于我国ITP患者的成本-效益研究,以确定利妥昔单抗在二线治疗中是否具有疗效和经济性优势。2)对纳入的研究仅采用定性描述方法,且排除非中英文文献,研究数据具有局限性。3)未评估儿童ITP患者,本报告原计划评估成人和儿童ITP患者中利妥昔单抗的有效性、安全性和经济性,但由于儿童ITP患者的数据缺乏,故需要更多基于儿童ITP患者的SR/ Meta分析。

3.3 小结

利妥昔单抗具有更好的持续有效率且不会明显增加3级以下一般AE的风险,安全性较好;对于慢性成人ITP患者,加用或尽早使用利妥昔单抗具有经济性。总体而言,利妥昔单抗治疗成人ITP具有一定的有效性、安全性和经济性,临床医师可根据治疗目标和患者情况合理选用利妥昔单抗,若该药在我国获批ITP适应症并纳入医保支付范畴,可望降低患者经济负担并增加社会效益。

利益冲突:本研究所有作者均不存在任何利益冲突。

参考文献

- [1] 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.
- [2] FREDERIKSEN H, SCHMIDT K. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults increases with age [J]. Blood, 1999, 94(3): 909-913.
- [3] TERRELL DR, BEEBE LA, NEAS BR, et al. Prevalence of primary immune thrombocytopenia in Oklahoma [J]. Am J Hematol, 2012, 87(9): 848-852.
- [4] 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.
- [5] ABRAHAMSON PE, HALL SA, FEUDJO - TEPIE M, et al. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura among adults: a population - based study and literature review [J]. Eur J Haematol, 2009, 83(2): 83-89.
- [6] TERRELL DR, BEEBE LA, VESELY SK, et al. The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: A critical review of published reports [J]. Am J Hematol, 2010, 85(3): 174-180.
- [7] DANESE MD, LINDQUIST K, GLEESON M, et al. Cost and mortality associated with hospitalizations in patients with immune thrombocytopenic purpura [J]. Am J Hematol, 2009, 84(10): 631-635.
- [8] ZHOU Z, YANG L, CHEN Z, et al. Health - related quality of

- life measured by the Short Form 36 in immune thrombocytopenic purpura: a cross-sectional survey in China[J]. *Eur J Haematol*, 2007, 78(6): 518 - 523.
- [9] 刘珂菲, 管佳恒, 陈宝安. 孕妇免疫性血小板减少症的治疗进展[J]. *现代医学*, 2021, 49(12): 1480 - 1484.
- [10] CRAGG MS, WALSH CA, IVANOV AO, et al. The biology of CD20 and its potential as a target for mAb therapy[J]. *Curr Dir Autoimmun*, 2005, 8: 140 - 174.
- [11] GUAN Y, WANG S, XUE F, et al. Long-term results of splenectomy in adult chronic immune thrombocytopenia[J]. *Eur J Haematol*, 2017, 98(3): 235 - 241.
- [12] 中国儿童原发性免疫性血小板减少症诊断与治疗指南改编工作组, 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. 中国儿童原发性免疫性血小板减少症诊断与治疗改编指南(2021版)[J]. *中华儿科杂志*, 2021, 59(10): 810 - 819.
- [13] NEUNERT C, TERRELL DR, ARNOLD DM, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia[J]. *Blood Adv*, 2019, 3(23): 3829 - 3866.
- [14] INAHTA. A checklist for health technology assessment reports [EB/OL]. (2022-02-25)[2023-08-21]. <https://www.inahta.org/download/inahta-ha-checklist-english-pdf/>.
- [15] SHEA BJ, REEVES BC, WELLS G, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both[J]. *BMJ (Online)*, 2017, 358: j4008.
- [16] HUSEREAU D, DRUMMOND M, AUGUSTOVSKI F, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022 (CHEERS 2022) statement: updated reporting guidance for health economic evaluations[J]. *BMJ*, 2022, 376: e67975.
- [17] PROVAN D, ARNOLD DM, BUSSEL JB, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia[J]. *Blood Adv*, 2019, 3(22): 3780 - 3817.
- [18] 于锦, 张亚明, 吴慧, 等. 艾曲泊帕治疗成人原发性免疫性血小板减少症的快速卫生技术评估[J]. *中国药业*, 2021, 30(15): 108 - 112.
- [19] WANG Y, SHENG L, HAN F, et al. Efficacy and safety of treatments in newly diagnosed adult primary immune thrombocytopenia: A systematic review and network Meta-analysis[J]. *EClinicalMedicine*, 2023, 56: 101777.
- [20] 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*, 2019, 188(3): 450 - 459.
- [21] DONG Y, YUE M, HU M. The Efficacy and Safety of Different Dosages of Rituximab for Adults with Immune Thrombocytopenia: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *Biomed Res Int*, 2021, 2021: 9992086.
- [22] ZHOU H, FAN J, HE J, et al. Comparative efficacy of 19 drug therapies for patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a multiple-treatments network Meta-analysis[J]. *Annals of Hematology*, 2022, 101(5): 953 - 961.
- [23] CHUGH S, DARVISH-KAZEM S, LIM W, et al. Rituximab plus standard of care for treatment of primary immune thrombocytopenia: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Lancet Haematol*, 2015, 2(2): e75 - e81.
- [24] WANG J, LI Y, WANG C, et al. Efficacy and Safety of the Combination Treatment of Rituximab and Dexamethasone for Adults with Primary Immune Thrombocytopenia (ITP): A Meta-Analysis [J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018: 1316096.
- [25] 冯锐. 地塞米松与利妥昔单抗治疗ITP的疗效研究[D]. 济南: 山东大学, 2017.
- [26] 修建兴. 利妥昔单抗治疗成人原发性免疫性血小板减少症的系统评价及Meta分析[D]. 福州: 福建医科大学, 2015.
- [27] 谭智琼. 利妥昔单抗联合糖皮质激素治疗原发性免疫性血小板减少症的疗效及安全性Meta分析[D]. 广州: 暨南大学, 2016.
- [28] 王樱澄, 芮明军, 商叶, 等. 地塞米松联合利妥昔单抗一线治疗成人慢性原发性免疫性血小板减少症的经济性评价[J]. *中国药房*, 2021, 32(24): 3013 - 3018.
- [29] GONZÁLEZ-PORRAS JR, GARCÍA FJP, ANGUIA E. Cost-per-responder analysis for eltrombopag and rituximab in the treatment of primary immune thrombocytopenia in Spain[J]. *Farmacia Hospitalaria*, 2020, 44(6): 279 - 287.
- [30] GOSHUA G, SINHA P, KUNST N, et al. Cost-effectiveness of second-line therapies in adults with chronic immune thrombocytopenia[J]. *American Journal of Hematology*, 2023, 98(1): 122 - 130.
- [31] KIKUCHI K, MIYAKAWA Y, IKEDA S, et al. Cost-effectiveness of adding rituximab to splenectomy and romiplostim for treating steroid-resistant idiopathic thrombocytopenic purpura in adults[J]. *BMC Health Services Research*, 2015, 15: 2.
- [32] National Institute for Health and Care Excellence. Immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura: rituximab [EB/OL]. (2014-10-21)[2023-09-30]. <https://www.nice.org.uk/advice/esuom35/chapter/Key-points-from-the-evidence>.
- [33] 车鹏, 胡俊, 黄中, 等. 《创伤外科杂志》发表的干预类系统评价/Meta分析方法学质量评价[J]. *创伤外科杂志*, 2023, 25(2): 136 - 142.
- [34] 李文爽, 戴泽琦, 孙庆冉, 等. 2018-2022年我国中药药物经济学研究文献的质量评价[J]. *中国药房*, 2023, 34(19): 2378 - 2384.

(收稿日期: 2024-02-06; 修回日期: 2024-11-29)