

输血依赖型 β 地中海贫血药物经济学研究的系统评价^Δ

杜琚妮^{1*}, 李艳¹, 陈平钰^{1,2}, 马爱霞^{1,2#} (1. 中国药科大学国际医药商学院, 南京 211198; 2. 中国药科大学药物经济学评价研究中心, 南京 211198)

中图分类号 R956;R556 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2025)19-2415-07
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.19.10



摘要 **目的** 系统评价国内外输血依赖型 β 地中海贫血(TDT)治疗方案的药物经济学研究,以期优化临床决策与卫生资源配置提供依据,并为我国开展后续相关研究提供方法学参考。**方法** 采用计算机检索PubMed、Embase、Web of Science、the Cochrane Library、中国知网、万方数据库和维普网等数据库,搜集TDT相关药物经济学研究,检索时限为建库起至2024年12月。由2名研究者独立筛选文献、提取资料并采用《卫生经济学评价报告标准共识2022》(CHEERS 2022)清单进行偏倚风险评价后,从模型结构、成本与健康产出、不确定性分析及经济性评价结果等方面进行定性系统评价。**结果** 初检获得1 685篇文献,最终纳入13个基于模型的药物经济学研究;纳入研究总体质量较高;干预措施包含输血联合铁螯合疗法(BT-ICT)、造血干细胞移植(HSCT)和基因疗法。所有研究均采用成本-效用分析评价方法,研究角度涉及全社会、卫生体系和医保支付方。模型设定方面,马尔可夫模型应用最多;多数研究的研究时限为终身,模型周期为1年,贴现率为1.5%~5%。纳入成本主要考虑直接医疗成本,数据来源于国家医保数据库和已发表文献等;效用值主要来源于文献或通过时间权衡法等测量得到。多数研究同时采用确定型敏感性分析与概率敏感性分析,铁螯合剂价格与效用值等参数对经济性结果影响较大;部分研究采用了情境分析。**结论** HSCT相较于BT-ICT在儿童/青少年患者中可能更具经济性;BT-ICT对成年患者更具成本-效用优势,其中去铁酮方案的经济性可能最好。现有的国内外TDT经济性评价研究数量较少;建议未来研究者基于全社会视角,采用全生命周期时限,严格遵循CHEERS 2022清单要求开展TDT的药物经济学评价。

关键词 输血依赖型 β 地中海贫血;药物经济学;系统评价;输血联合铁螯合疗法;造血干细胞移植;基因疗法

Pharmacoeconomic studies of transfusion-dependent β thalassemia: systematic review

DU Junni¹, LI Yan¹, CHEN Pingyu^{1,2}, MA Aixia^{1,2} (1. School of International Pharmaceutical Business, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China; 2. Evaluation and Research Center of Pharmacoeconomics, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To systematically evaluate pharmacoeconomic studies on treatment strategies for transfusion-dependent β thalassemia (TDT) both in China and internationally, to inform clinical decision-making and health resource allocation, and provide methodological references for future domestic research in China. **METHODS** Databases including PubMed, Embase, Web of Science, the Cochrane Library, CNKI, Wanfang Data, and VIP were searched for pharmacoeconomic studies related to TDT treatments from inception to December 2024. Two researchers independently screened the literature, extracted data, and assessed risk of bias using the *Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022* (CHEERS 2022) checklist. A qualitative systematic review was conducted focusing on model structure, costs, health outcomes, uncertainty analysis, and economic evaluation results. **RESULTS** A total of 1 685 articles were initially identified, and 13 pharmacoeconomic studies were ultimately included. The overall quality of the included studies was relatively high, covering interventions including blood transfusion and iron chelation therapy (BT-ICT), hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), and gene therapy. All studies employed cost-utility analysis from societal, healthcare system, and payer perspectives. Markov models were most frequently used in model design. Most studies adopted a lifetime horizon with a cycle length of one year and a discount rate of 1.5% to 5%. Costs mainly focused on direct medical costs, sourced from national insurance databases and published literature. Utility values were primarily derived from literature or measured using techniques such as time trade-off. Most studies conducted both deterministic and probabilistic sensitivity analyses, identifying the costs of iron chelators and utility values as key influential parameters. Some studies also performed scenario analyses. **CONCLUSIONS** HSCT was likely more cost-effective than BT-ICT for pediatric/adolescent patients. BT-ICT demonstrated superior cost-utility

^Δ 基金项目 国家自然科学基金项目(No.72304279)

* 第一作者 硕士研究生。研究方向:药物经济学、卫生经济与政策。E-mail:3223041284@stu.cpu.edu.cn

通信作者 教授,博士生导师,博士。研究方向:药物经济学、卫生经济与政策。E-mail:ma86128@sina.com

for adult patients, with the deferiprone regimen potentially being the most cost-effective option. Current domestic and international pharmacoeconomic evaluations for TDT remain limited. Future research should adopt a societal perspective, use a lifetime horizon, and strictly follow the CHEERS 2022 checklist when conducting pharmacoeconomic evaluations of treatments for TDT.

KEYWORDS transfusion-dependent β thalassemia; pharmacoeconomics; systematic review; blood transfusion and iron chelation therapy; hematopoietic stem cell transplantation; gene therapy

地中海贫血是一种遗传性贫血疾病,其中 β 地中海贫血是由 β 珠蛋白基因缺失或突变引起的地中海贫血类型,根据临床表现可分为轻型、中间型及重型^[1-2]。我国南方地区(如广东、广西、福建等)是 β 地中海贫血的高发区,总体发病率为3%~4%^[3]。2023年,国家卫生健康委发布《第二批罕见病目录》,重型 β 地中海贫血被纳入其中^[4]。重型及需定期输血治疗的中间型 β 地中海贫血统称为输血依赖型 β 地中海贫血(transfusion-dependent β thalassemia, TDT)。TDT患者多在婴儿期出现严重溶血性贫血,需终身依赖输血维持生存,若未得到及时干预,多数将在成年前因并发症而死亡^[5]。该疾病给患者及公共卫生体系造成了沉重的经济负担,已成为WHO重点关注的全球公共卫生问题。

目前,TDT的主要治疗方式为输血治疗,同时需联合铁螯合剂(如去铁胺、去铁酮、地拉罗司)以缓解铁过载引发的心力衰竭及肝损伤等并发症^[6]。铁螯合剂的医保报销情况存在地区差异,部分患者仍需承担较高的自付费用,长期治疗的负担较重^[7]。造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)虽可实现临床治愈,但往往面临供体匹配问题与移植风险^[8]。近年来,基因疗法的突破为根治TDT提供了新方向,但其临床应用受限于高昂治疗费用,经济性争议较大。

尽管TDT的临床治疗选择在逐步扩展,但不同干预方案的经济性差异尚未明晰。现有研究多聚焦于传统铁螯合剂间的比较,对HSCT及基因疗法等突破性疗法经济性评估较少。鉴于此,本研究通过对国内外TDT药物经济学研究的方法学框架与结果进行系统梳理,旨在为优化临床决策及卫生资源配置提供依据,同时为未来我国开展本土化研究的方法学设计提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

本研究的纳入标准为:(1)纳入研究类型包括成本-效果分析、成本-效用分析(cost-utility analysis, CUA)、成本-效益分析和最小成本分析4种分析方法在内的药物经济学研究;(2)研究对象为TDT患者,种族、年龄等不作限制;(3)干预措施包括输血联合铁螯合疗法(blood transfusion and iron chelation therapy, BT-ICT)、HSCT和基因疗法在内的所有相关治疗方案,干预组 and 对照组的治疗方案不作限制;(4)结局指标包括成本、效果(包括效用、效益)、增量成本-效果比(incremental cost-effectiveness ratio, ICER)、质量调整生命年(quality-adjusted life year, QALY)。

本研究的排除标准为:(1)非中、英文文献;(2)重复发表的文献;(3)会议摘要或无法获取全文的文献;(4)有关疾病筛查或预防的药物经济学评价;(5)仅研究疾病负担或健康质量的文献;(6)目标人群患有其他严重合并症的文献;(7)仅包含成本分析或模型分析的文献;(8)回顾性观察研究(因其方法学异质性可能影响后续结果整合)。

1.2 文献检索策略

采用计算机检索PubMed、Embase、Web of Science、the Cochrane Library、中国知网、万方数据库和维普网等中英文数据库,检索时限均为建库起至2024年12月。检索采用主题词与自由词相结合的方式,并根据各数据库特点进行调整;同时检索纳入研究的参考文献,以补充获取相关资料。中文检索词包括“ β 地中海贫血”“珠蛋白生成障碍性贫血”“经济性评价”“成本-效用”等;英文检索词包括“beta-thalassemia”“economic evaluation”“cost-effectiveness”等;以PubMed为例的具体检索策略受篇幅所限未在此处显示,请扫描本文首页二维码,进入“增强出版”页面查看附图1。

1.3 文献筛选与资料提取

由2名研究者独立筛选文献、提取资料并交叉核对;如有分歧,则通过讨论或与第三方协商解决。文献筛选时首先阅读文题,在排除明显不相关文献后,进一步阅读摘要和全文以确定是否纳入。如有需要,通过邮件、电话联系原始研究者获取未确定但对本研究非常重要的信息。资料提取内容包括:(1)纳入研究的基本特征,如第一作者、研究对象等;(2)模型结构与研究假设,如模型类型、循环周期等;(3)成本与健康产出,如纳入成本类型、健康结果指标选择等;(4)不确定性分析,如亚组分析和敏感性分析等;(5)阈值和基本分析结果。

1.4 纳入文献的偏倚风险评价

药物经济学研究的偏倚风险评价目前未见公认标准。本研究采用《卫生经济学评价报告标准共识2022》(Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022, CHEERS 2022)清单^[9-11]对纳入文献进行质量评价。2名研究者参考文献[12]的文献质量划分标准(即文章符合率 $\geq 80\%$ 为高质量、65%~<80%为中高质量、50%~<65%为中等质量、<50%为低质量;其中“文章符合率”指纳入研究针对CHEERS 2022清单中28项报告条目的达标比例),从基本信息、研究方法、结果报告等方面,独立评价纳入文献的研究质量并交叉核对结果。

1.5 统计学分析

使用Excel 2019软件汇总并筛选信息,从方法学角度对模型结构和设定、临床数据外推、成本和效用测算等方面进行归纳,同时对纳入研究的经济性评价结果和敏感性分析结果等进行描述性分析和定性系统评价。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果

初检共获得相关文献1 685篇,经剔除获得1 518篇。阅读标题与摘要初筛、阅读全文复筛后,最终纳入13个药物经济学评价研究^[13-25],所有文献均为英文文献。文献筛选流程及结果受篇幅所限未在此处显示,请扫描本文首页二维码,进入“增强出版”页面查看附图2。

2.2 纳入文献的基本特征

纳入文献的发表时间跨度为2007—2021年;所有文献均为单个国家或地区的研究;6个研究^[13,15-16,19-20,22]将儿童患者作为研究对象,其余研究未对年龄明确界定;

治疗方案主要分为BT-ICT和HSCT 2种,包括2种治疗方案的对比,以及BT-ICT中不同铁螯合剂(如地拉罗司、去铁胺和去铁酮)或用药方案的比较;另有1个研究^[26]对基因疗法对比BT-ICT的经济性进行了评价。纳入研究的基本特征见表1。

2.3 纳入文献的偏倚风险评价结果

13篇文献中,中高质量文献占92.3%,说明纳入文献的总体质量较好;其中有6篇^[14-15,17,20-21,25](46.2%)为高质量文献。所有文献均未明确卫生经济分析计划、未能充分考虑利益相关者参与的影响;大部分文献未进行异质性分析,未描述分布效应以及利益相关者的参与情况;少数文献对分析和假设、资金来源与利益冲突等描述得不够充分。纳入文献的偏倚风险评价结果见表2(偏倚风险评价热力图受篇幅所限未在此处显示,请扫描本文首页二维码,进入“增强出版”页面查看附图3)。

表1 纳入研究的基本特征

第一作者及发表年份	国家/地区	研究对象	研究角度	治疗方案	治疗药物	评价方法
Delea 2007 ^[13]	美国	TDT儿童患者	卫生体系	BT-ICT	地拉罗司 vs. 去铁胺	CUA
Leelahavarong 2010 ^[14]	泰国	TDT患者(1~28岁)	全社会	HSCT vs. BT-ICT	地拉罗司+去铁胺	CUA
Luangasanatip 2011 ^[15]	泰国	TDT儿童患者(6岁)	全社会	BT-ICT	地拉罗司 vs. 去铁胺 vs. 去铁酮	CUA
Karnon 2012 ^[16]	英国	TDT儿童患者(6岁)	卫生体系	BT-ICT	地拉罗司 vs. 去铁胺	CUA
Keshkaran 2013 ^[17]	伊朗	TDT患者	全社会	BT-ICT	地拉罗司 vs. 去铁胺	CUA
Bentley 2013 ^[18]	英国	TDT患者	卫生体系	BT-ICT	去铁酮 vs. 地拉罗司/去铁胺 去铁酮 vs. 地拉罗司+去铁胺	CUA
Ho 2013 ^[19]	中国台湾地区	TDT儿童患者(2岁)	卫生体系	BT-ICT	地拉罗司 vs. 去铁胺	CUA
Sruamsiri 2013 ^[20]	泰国	TDT儿童患者(9~18岁)	全社会	RI-HSCT vs. BT-ICT	—	CUA
Pepe 2017 ^[21]	意大利	TDT患者	卫生体系	BT-ICT	去铁酮 vs. 地拉罗司 去铁酮 vs. 去铁胺	CUA
John 2018 ^[22]	印度	TDT儿童患者	全社会	HSCT vs. BT-ICT	地拉罗司	CUA
Li 2020 ^[23]	中国	TDT患者(儿童/成人)	卫生体系	BT-ICT	去铁胺 vs. 去铁酮 vs. 地拉罗司 vs. 去铁胺+去铁酮	CUA
Saiyarsarai 2020 ^[24]	伊朗	TDT患者(儿童/成人)	医保支付方	BT-ICT	地拉罗司 vs. 去铁胺	CUA
Kansal 2021 ^[25]	美国	TDT患者(2~50岁)	医保支付方	Beti-cel vs. BT-ICT	—	CUA

RI-HSCT:低强度造血干细胞移植;Beti-cel:一种基因疗法;—:未报道或不适用。

表2 纳入文献的偏倚风险评价结果

第一作者及发表年份	标题	摘要	卫生背景目的	经济分析	研究人群	环境地点	比较方案	研究角度	研究时限	贴现率	结局指标选择	结局指标测量	结局估值	成本测量估值	货币价格日期转换	模型合理性和描述	分析与假设	异质性分析	分布效应	不确定性分析	利益者参与方法	研究参数	主要结果	不确定性分析结果	利益者参与影响	研究局限性	资金来源	利益冲突	文章符合率/%
Delea 2007 ^[13]	1	1	0.5	0	0.5	0	1	1	1	1	1	1	1	0	1	0.5	0.5	0	0	1	0	1	1	1	0	1	1	0	71.43
Leelahavarong 2010 ^[14]	0.5	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0.5	1	1	0	0.5	1	0	1	1	1	0	1	1	1	85.71
Luangasanatip 2011 ^[15]	0.5	1	1	0	1	0.5	1	1	1	1	1	1	0.5	1	1	1	0.5	0	1	1	0	1	1	1	0	1	1	1	85.71
Karnon 2012 ^[16]	0.5	1	0.5	0	1	0	1	1	1	0	1	1	0	1	0	0.5	1	0	0	1	0	1	1	1	0	1	1	0	64.29
Keshkaran 2013 ^[17]	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0.5	0.5	1	0	0	1	1	1	1	1	0	1	0	1	82.14
Bentley 2013 ^[18]	0.5	1	0.5	0	0.5	0.5	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	0	0.5	1	0	1	1	1	0	1	1	0	78.57
Ho 2013 ^[19]	0.5	0.5	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	0.5	0	1	1	0	1	1	1	0	0.5	0	0	75.00
Sruamsiri 2013 ^[20]	0.5	1	1	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	0	1	1	1	0	1	1	1	82.14
Pepe 2017 ^[21]	1	1	1	0	0.5	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0.5	0.5	0	1	1	0	1	1	1	0	1	1	1	82.14
John 2018 ^[22]	1	0.5	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	0.5	0.5	1	0	1	0	1	1	1	0	1	0	1	75.00
Li 2020 ^[23]	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	0.5	1	0.5	0	1	1	0	1	1	1	0	1	0	0	75.00
Saiyarsarai 2020 ^[24]	1	1	0.5	0	0.5	0	1	1	1	1	1	1	0	1	1	0.5	0.5	0	0	1	0	1	1	1	0	0.5	1	0	71.43
Kansal 2021 ^[25]	0.5	1	1	0	0.5	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0.5	1	1	1	1	1	0	1	1	1	0	1	1	1	89.29

注:表中评分“1”为“完全符合”,“0.5”为“部分符合”,0为“不符合/不适用”;文章符合率:“完全符合”与“部分符合”项之和占项目总数(28项)的百分比。

2.4 模型结构与研究假设

2.4.1 模型类型

纳入的13个研究中,有11个研究^[13-21,23-24](84.6%)采用马尔可夫模型,1个研究^[22](7.7%)采用决策树和马尔可夫的混合模型,1个研究^[25](7.7%)采用微观模拟模型。

2.4.2 健康状态

所有研究均对模型中健康状态的设置进行了阐明。其中,9个研究^[13,15-19,21,23-24](69.2%)采用三状态模型,2个研究^[14,25](15.4%)采用五状态模型,1个研究^[22](7.7%)采用七状态模型,1个研究^[20](7.7%)采用八状态模型。三状态模型研究均为BT-ICT中铁螯合剂间的比较研究,主要包含生存-无心脏并发症、生存-伴心脏并发症和死亡3种状态;多状态模型研究均涉及HSCT与其他治疗方案的比较,主要包含HSCT第1、2年以及后续年、HSCT失败转至BT-ICT和死亡等状态。

2.4.3 研究时限

纳入研究中,8个研究^[14-15,17,19-20,22,24-25](61.5%)的研究时限为终身,3个研究^[18,21,23](23.1%)的研究时限为5年,2个研究^[13,16](15.4%)的研究时限为50年。

2.4.4 模型周期

纳入研究中,除1个研究^[25](7.7%)未阐明具体的模型周期以外,其余12个研究^[13-24](92.3%)的模型周期均设置为1年。

2.4.5 半循环校正

现实情况中疾病状态的转移可以在整个周期内连续发生,而采用马尔可夫模型时往往仅设定状态转移发生于周期端点,因此需通过半循环校正以降低偏差。12

个基于马尔可夫模型的研究^[13-21,22-24](92.3%)均未进行或未说明是否进行半循环校正。

2.4.6 模型验证

纳入研究中,2个研究^[18,25](15.4%)通过多维度验证以确保模型稳健性,但受限于缺乏相关数据而均未进行外部验证;其余11个研究^[13-17,19-24](84.6%)未进行或未说明是否进行模型验证。

2.4.7 贴现率

纳入研究中,1个研究^[16](7.7%)未报告贴现率,其余12个研究^[13-15,17-25](92.3%)的贴现率为1.5%~5%。其中10个研究(76.9%)将成本和健康产出的贴现率设置为3.5%^[18]、3%^[13-15,19-22,25]或1.5%^[23];2个研究^[17,24](15.4%)对成本和健康产出进行差异化贴现,分别设置为5%和3%。

2.5 成本与健康产出

2.5.1 成本构成类型

6个^[13,16,18-19,21,23](46.2%)选用卫生体系角度和2个^[24-25](15.4%)选用医保支付方角度的研究仅纳入了铁螯合剂费用、HSCT手术费、门诊费、不良反应管理费用等直接医疗成本。选用全社会角度的5个研究^[14-15,17,20,22](38.5%)中,3个^[14-15,20](23.1%)全面考虑了直接医疗成本、直接非医疗成本(包括治疗过程中的交通费等)和间接成本(包括患者及其家属的生产力损失等),1个^[17](7.7%)纳入了直接医疗成本和间接成本,1个^[22](7.7%)仅将直接医疗成本纳入成本计算。详情见表3。

2.5.2 健康产出的选择与测量

纳入的13个研究均为CUA,且均选择QALY作为健康产出指标,其中3个研究^[13,17,22](23.1%)对LY进行了

表3 纳入研究的成本与健康产出、不确定性分析及经济性分析结果

第一作者及发表年份	纳入成本	结果指标	亚组分析	敏感性分析	情境分析	阈值(来源)	经济性分析结果(ICER)	经济性方案
Delea 2007 ^[13]	直接医疗成本	LY, QALY	否	DSA, PSA	否	50 000~100 000美元/QALY(文献)	28 255美元/QALY	地拉罗司
Leelahavarong 2010 ^[14]	直接医疗成本、直接非医疗成本、间接成本	QALY	否	DSA, PSA	否	300 000泰铢/QALY(3倍人均GDP)	HSCT(MRD): 80 700~103 000泰铢/QALY; HSCT(MUD): 209 000~297 000泰铢/QALY	HSCT(MRD): 年龄<17岁; HSCT(MUD): 年龄<10岁
Luangasanatip 2011 ^[15]	直接医疗成本、直接非医疗成本、间接成本	QALY	否	DSA, PSA	否	8 707美元/QALY(3倍人均GDP)	去铁酮 vs. 去铁胺; 去铁酮 dominant 地拉罗司 vs. 去铁胺; 90 648美元/QALY 地拉罗司 vs. 去铁酮; 106 445美元/QALY	去铁酮>去铁胺>地拉罗司
Karnon 2012 ^[16]	直接医疗成本	QALY	否	DSA, PSA	否	20 000英镑/QALY(未提及来源)	dominant	地拉罗司
Keshikaran 2013 ^[17]	直接医疗成本、间接成本	LY, QALY	否	DSA, PSA	否	—	dominant	地拉罗司
Bentley 2013 ^[18]	直接医疗成本	QALY	否	DSA, PSA	是	20 000英镑/QALY(未提及来源)	dominant	去铁酮
Ho 2013 ^[19]	直接医疗成本	QALY	否	DSA	否	50 000~100 000美元/QALY(文献)	15 596美元/QALY	地拉罗司
Sruamsiri 2013 ^[20]	直接医疗成本、直接非医疗成本、间接成本	QALY	否	DSA, PSA	否	12 263美元/QALY(3倍人均GDP)	3 236美元/QALY	RI-HSCT
Pepe 2017 ^[21]	直接医疗成本	QALY	否	DSA, PSA	是	20 000英镑/QALY(未提及来源)	dominant	去铁酮
John 2018 ^[22]	直接医疗成本	LY, QALY	否	PSA	否	120 300卢比/QALY(1倍人均GDP)	HSCT(MRD): 64 096卢比/QALY HSCT(MUD): 167 656卢比/QALY	HSCT(MRD)
Li 2020 ^[23]	直接医疗成本	QALY	否	DSA, PSA	否	193 932元/QALY(3倍人均GDP)	dominated	去铁酮
Saiyarsari 2020 ^[24]	直接医疗成本	QALY	否	DSA	是	—(3倍人均GDP)	儿童: 2 837美元/QALY 成人: 6 924美元/QALY	地拉罗司
Kansal 2021 ^[25]	直接医疗成本	QALY	否	DSA, PSA	是	100 000美元/QALY(未提及来源)	34 833美元/QALY	Beti-cel

LY: 生命年; DSA: 确定型敏感性分析; PSA: 概率敏感性分析; GDP: 国内生产总值; MRD: 人类白细胞抗原全相合亲缘供体; MUD: 人类白细胞抗原全相合非亲缘供体; dominant: 绝对优势; —: 未报道具体数据或不适用。

额外报告。测量QALY所需效用值多数来源于已发表文献和专家咨询结果;另有1个研究^[20](7.7%)采用欧洲五维健康量表测量QALY,2个研究^[17,23](15.4%)使用时间权衡法测量QALY,1个研究^[19](7.7%)未说明具体效用值来源。详情见表3。

2.5.3 成本与健康产出的数据来源

纳入研究的成本数据来源有国家医保数据库、已发表文献、市场参考价格和医院核算系统等,另有部分数据通过问卷调查与访谈相结合的方式汇总得到。健康产出相关临床数据主要来源于文献、现有临床试验及真实世界证据。

2.6 不确定性分析

2.6.1 亚组分析

纳入的所有研究均未进行系统性亚组分析,这可能与2个因素有关:一是纳入目标人群中排除了有其他严重合并症的患者;二是TDT作为一种罕见病,其样本量相对较小。详情见表3。

2.6.2 敏感性分析和情境分析

纳入的13个研究中,2个研究^[19,24](15.4%)仅进行了DSA,1个研究^[22](7.7%)仅进行了PSA,其余10个研究^[13-18,20-21,23,25](76.9%)同时进行了DSA与PSA;另有4个研究^[18,21,24-25](30.8%)进行了情境分析。详情见表3。

DSA结果显示,基础分析结果对铁螯合剂价格、不同健康状态的效用值、成本与健康产出的贴现率、HSCT临床治愈率等参数较为敏感;绝大部分研究的PSA结果和情境分析结果显示,基础分析结果具有稳健性。

2.7 经济性分析结果

所有研究均进行了增量分析。在比较BT-ICT和HSCT的3个研究^[14,20,22]中,增量分析结果均显示HSCT在特定年龄段患者中具有成本-效用优势。例如泰国的1个研究^[14]显示,以MRD为基础的HSCT在治疗17岁及以下患者时相比BT-ICT具有成本-效用优势;以MUD为基础的HSCT在治疗10岁及以下患者时具有成本-效用优势。此外,美国的1个研究^[25]显示,Beti-cel基因疗法相比BT-ICT更具成本-效用优势。

在比较地拉罗司单药与去铁胺单药的研究中,5个研究^[13,16-17,19,24]显示地拉罗司更具有成本-效用优势,2个研究^[15,23]显示去铁胺更具有成本-效用优势;在比较去铁酮与另外2种药物的单药研究中^[15,18,21,23],所有研究均显示去铁酮更具有成本-效用优势。对于联合用药方案的比较,1个研究^[23]显示地拉罗司相比去铁胺联合去铁酮更具有成本-效用优势,1个研究^[18]显示去铁酮相比地拉罗司联合去铁胺更具有成本-效用优势。此外,1个研究^[23]结果显示,相较于单独使用去铁胺或去铁酮,二者联合使用在CUA中未表现出显著优势。详情见表3。

3 讨论

现有地中海贫血领域的药物经济学评价综述所包含的研究数量有限,仅局限于对BT-ICT中铁螯合剂用药方案的对比分析,且综述的发表存在时滞性。本研究通过系统性文献综述,针对TDT药物经济学评价文献进行了细致梳理,涵盖BT-ICT、HSCT以及基因疗法等所有治疗手段,全面整合了各种治疗方案的经济性研究特征,以期为临床决策提供更为完备的经济学评价依据。

3.1 方法学设计建议

《中国药物经济学评价指南2020》建议采用全社会角度进行药物经济学研究,而全社会角度下的药物经济学评价需要包含直接医疗成本、直接非医疗成本和间接成本^[26]。本综述纳入的文献中仅5个研究(38.5%)选用全社会角度,其中有2个研究仅纳入直接医疗成本或直接医疗成本+间接成本。已有研究显示,TDT患者治疗所需成本主要为包括HSCT手术费或输血费、铁螯合剂费用和不良反应管理费用等在内的直接医疗成本^[14,18,21]。然而,接受骨髓移植的患者在术前及术后恢复期需休养较长时间,非手术治疗患者则需定期前往医院输血治疗及监测随访,这些治疗过程对患者及其照护者的工作和日常生活均造成较大负担^[27]。因此,治疗过程中所产生的直接非医疗成本及间接成本不容忽视。全社会视角下开展TDT的药物经济学评估,能够更全面地评价各项干预措施的经济性以及各类主体的影响。

本综述所纳入研究中,超半数研究(61.5%)选用的研究时限为患者终身。TDT作为一种需终身干预的遗传性疾病,其治疗成本与健康结局的评估需匹配疾病的长期治疗特征。一方面,标准治疗的患者因持续输血而导致铁过载,其引发的心肌损伤等并发症呈现长期、进行性发展^[6];另一方面,不同疗法的成本分布差异较大:BT-ICT方案的成本在治疗过程中呈相对均衡的持续性投入,且随病程延长可能因并发症管理而升高;HSCT或基因疗法虽前期投入成本较高,但可通过减少后期输血需求降低总成本。因此,短期研究(如5年)将低估并发症的治疗管理负担及干预措施的全周期经济性差异。建议以患者终身作为研究时限,完整捕捉疾病进展与治疗策略的交互作用以及干预方案对成本和健康产出的影响。

3.2 不同治疗方案的经济性

当前研究结果显示,在美国、泰国、印度等不同国家的经济背景下,HSCT方案在治疗儿童或青少年TDT患者中的经济性分析结果均支持其作为具有经济性的治疗选择,而BT-ICT方案在治疗成年TDT患者中更有经济性。该结果主要与HSCT的年龄依赖性疗效特征有关——临床数据显示,年轻TDT患者接受HSCT后的生存获益更为显著,而高龄患者受长期输血相关并发症影响,通常面临更高的移植风险^[28-29];现有研究也显示,接

受 HSCT 治疗的儿童或青少年患者所获 QALY 显著高于成年患者^[14]。因此,在对 TDT 的治疗资源进行统筹配置时,可考虑结合年龄分层特征,保障儿童/青少年患者 HSCT 治疗的可及性,同时推动成年患者 BT-ICT 治疗的规范化覆盖,通过差异化策略实现医疗资源效用的最大化。

据报道,Beti-cel 基因疗法相比 BT-ICT 在治疗美国 TDT 患者中展现出经济性优势^[25],但该结论的普适性受到各个国家或地区卫生体系、患者基线特征等差异的限制。近年来,我国已先后开展数十项以基因疗法治疗 TDT 患者的临床试验,部分试验的初步数据显示国内基因疗法具备比 Beti-cel 更好的疗效特征(连续 12 个月输血独立率超过 89%)^[30-31]。然而,目前针对国内患者的临床研究仅停留在 I/II 期阶段,仍需通过大规模 III 期临床试验来验证这些基因疗法的疗效与安全性,并结合上市后患者的长期随访数据评估其卫生经济学价值。

在 TDT 的临床治疗中,铁螯合剂联合用药的应用日益受到关注。各国临床指南一致推荐,对于伴随铁过载相关心肌损害的地中海贫血患者,可联合使用去铁胺与去铁酮治疗^[32-34]。我国最新指南明确指出,若单独应用铁螯合剂时疗效不佳,可采取任意 2 种铁螯合剂联合治疗方案^[35-36]。然而现有研究表明,针对该联合疗法的药物经济学评估尚显不足,其长期经济性仍缺乏系统性证据支持。基于此,仍需开展更多高质量研究以全面评估不同铁螯合剂联合治疗策略的临床价值,为具体临床实践提供科学的经济性依据。

3.3 局限性

本研究存在以下局限性:第一,文献筛选过程中仅纳入了中、英文发表的 TDT 治疗方案的相关经济学研究,可能因语言限制导致选择偏倚;第二,部分纳入研究获得制药企业资助,由于资助方与评估干预措施存在利益关联,因此可能使研究结论产生偏倚;第三,不同国家卫生体系和临床实践差异可能限制经济性结果的适用性。Drummond 等^[37]的药物经济学评价可转移性框架指出,各国经济性差异可能源于卫生体系特征、临床实践模式、成本参数异质性及健康产出测量方法。因此,未来研究可以结合现有可转移性评估工具^[38],进一步验证结果的外推性。

综上所述,现有 TDT 的经济性评价结果显示,HSCT 相较于 BT-ICT 在儿童/青少年患者中可能更具经济性;BT-ICT 对成年患者更具成本-效用优势,其中去铁酮方案的经济性可能最好。但因为现有研究在研究角度、研究时限等方面存在较大差异,故该结论在我国的普适性仍需验证。建议研究者未来在进行 TDT 治疗方案的经济性评价时,采用全社会角度,以患者全生命周期为研究时限,严格依据 CHEERS 2022 清单等指南性文件要求开展研究,以提升药物经济学评价的规范性与证据效力。

参考文献

- [1] MANSILLA-SOTO J, RIVIERE I, BOULAD F, et al. Cell and gene therapy for the beta-thalassemias: advances and prospects[J]. Hum Gene Ther, 2016, 27(4): 295-304.
- [2] KATTAMIS A, KWIATKOWSKI J L, AYDINOK Y. Thalassemia[J]. Lancet, 2022, 399(10343): 2310-2324.
- [3] WANG W D, HU F, ZHOU D H, et al. Thalassemia in China[J]. Blood Rev, 2023, 60: 101074.
- [4] 国家卫生健康委,科技部,工业和信息化部,等. 关于公布第二批罕见病目录的通知[EB/OL]. (2023-09-18) [2025-04-02]. https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/202309/content_6905273.htm.
- [5] REED-EMBLETON H, ARAMBEPOLA S, DIXON S, et al. A cost-of-illness analysis of β -thalassaemia major in children in Sri Lanka-experience from a tertiary level teaching hospital[J]. BMC Pediatr, 2020, 20(1): 257.
- [6] COATES T D. Management of iron overload: lessons from transfusion-dependent hemoglobinopathies[J]. Blood, 2025, 145(4): 359-371.
- [7] 乔静怡,明坚,袁家琪,等. 我国 β 地中海贫血疾病负担及卫生服务利用现状[J]. 中国公共卫生, 2023, 39(10): 1354-1358.
- [8] ALI S, MUMTAZ S, SHAKIR H A, et al. Current status of beta-thalassemia and its treatment strategies[J]. Mol Genet Genomic Med, 2021, 9(12): e1788.
- [9] HUSEREAU D, DRUMMOND M, AUGUSTOVSKI F, et al. Consolidated health economic evaluation reporting standards (CHEERS) 2022 explanation and elaboration: a report of the ISPOR CHEERS II good practices task force [J]. Value Health, 2022, 25(1): 10-31.
- [10] 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]. Value Health, 2022, 25(1): 3-9.
- [11] WILLKE R J, PIZZI L T. CHEERS to updated guidelines for reporting health economic evaluations! [J]. Value Health, 2022, 25(1): 1-2.
- [12] CHIYAKA E T, NGHIEM V T, ZHANG L, et al. Cost-effectiveness of herpes zoster vaccination: a systematic review[J]. Pharmacoeconomics, 2019, 37(2): 169-200.
- [13] DELEA T E, SOFRYGIN O, THOMAS S K, et al. Cost effectiveness of once-daily oral chelation therapy with deferasirox versus infusional deferoxamine in transfusion-dependent thalassemia patients: US healthcare system perspective[J]. Pharmacoeconomics, 2007, 25(4): 329-342.
- [14] LEELAHAVARONG P, CHAIKLEDKAEW U, HONGENG S, et al. A cost-utility and budget impact analysis of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for severe thalassemic patients in Thailand[J]. BMC Health Serv Res, 2010, 10: 209.
- [15] LUANGASANATIP N, CHAIYAKUNAPRUK N, UPAKDEE

- N, et al. Iron-chelating therapies in a transfusion-dependent thalassaemia population in Thailand: a cost-effectiveness study[J]. *Clin Drug Investig*, 2011, 31(7): 493-505.
- [16] KARNON J, TOLLEY K, VIEIRA J, et al. Lifetime cost-utility analyses of deferasirox in beta-thalassaemia patients with chronic iron overload: a UK perspective[J]. *Clin Drug Investig*, 2012, 32(12): 805-815.
- [17] KESHTKARAN A, JAVANBAKHT M, SALAVATI S, et al. Cost-utility analysis of oral deferasirox versus intravenous deferoxamine in transfusion-dependent β -thalassaemia patients[J]. *Transfusion*, 2013, 53(8): 1722-1729.
- [18] BENTLEY A, GILLARD S, SPINO M, et al. Cost-utility analysis of deferiprone for the treatment of β -thalassaemia patients with chronic iron overload: a UK perspective[J]. *Pharmacoeconomics*, 2013, 31(9): 807-822.
- [19] HO W L, CHUNG K P, YANG S S, et al. A pharmacoeconomic evaluation of deferasirox for treating patients with iron overload caused by transfusion-dependent thalassaemia in Taiwan[J]. *J Formos Med Assoc*, 2013, 112(4): 221-229.
- [20] SRUAMSIRI R, CHAIYAKUNAPRUK N, PAKAKASAMA S, et al. Cost-utility analysis of reduced intensity hematopoietic stem cell transplantation in adolescence and young adults with severe thalassemia compared to hypertransfusion and iron chelation program[J]. *BMC Health Serv Res*, 2013, 13: 45.
- [21] PEPE A, ROSSI G, BENTLEY A, et al. Cost-utility analysis of three iron chelators used in monotherapy for the treatment of chronic iron overload in β -thalassaemia major patients: an Italian perspective[J]. *Clin Drug Investig*, 2017, 37(5): 453-464.
- [22] JOHN M J, JYANI G, JINDAL A, et al. Cost effectiveness of hematopoietic stem cell transplantation compared with transfusion chelation for treatment of thalassemia major [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2018, 24(10): 2119-2126.
- [23] LI J L, WANG P, LI X, et al. Cost-utility analysis of four chelation regimens for β -thalassaemia major: a Chinese perspective[J]. *Mediterr J Hematol Infect Dis*, 2020, 12(1): e2020029.
- [24] SAIYARSARAI P, KHORASANI E, PHOTOGRAPHY H, et al. Cost-utility of new film-coated tablet formulation of deferasirox vs. deferoxamine among major beta-thalassaemia patients in Iran[J]. *Medicine*, 2020, 99(28): e20949.
- [25] KANSAL A R, REIFSNIDER O S, BRAND S B, et al. Economic evaluation of betibeglogene autotemcel (Betice) gene addition therapy in transfusion-dependent β -thalassaemia[J]. *J Mark Access Health Policy*, 2021, 9(1): 1922028.
- [26] 刘国恩. 中国药物经济学评价指南2020[M]. 北京: 中国医药出版社, 2020: 5-55.
- [27] ZHANG R Q, ZHANG S, MING J, et al. A cross-sectional study: caregiver burden and related determinants of adult patients with β -thalassaemia major in mainland China[J]. *BMC Nurs*, 2024, 23(1): 151.
- [28] LAWSON S E, ROBERTS I A G, AMROLIA P, et al. Bone marrow transplantation for beta-thalassaemia major: the UK experience in two paediatric centres[J]. *Br J Haematol*, 2003, 120(2): 289-295.
- [29] GAZIEV J, SODANI P, POLCHI P, et al. Bone marrow transplantation in adults with thalassemia: treatment and long-term follow-up[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2005, 1054: 196-205.
- [30] FU B, LIAO J Y, CHEN S H, et al. CRISPR-Cas9-mediated gene editing of the BCL11A enhancer for pediatric β^0/β^0 transfusion-dependent β -thalassaemia[J]. *Nat Med*, 2022, 28(8): 1573-1580.
- [31] KWIATKOWSKI J L, WALTERS M C, HONGENG S, et al. Betibeglogene autotemcel gene therapy in patients with transfusion-dependent, severe genotype β -thalassaemia (HGB-212): a non-randomised, multicentre, single-arm, open-label, single-dose, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2024, 404(10468): 2175-2186.
- [32] PENNELL D J, UDELSON J E, ARAI A E, et al. Cardiovascular function and treatment in β -thalassaemia major: a consensus statement from the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2013, 128(3): 281-308.
- [33] ANGELUCCI E, BAROSI G, CAMASCHELLA C, et al. Italian Society of Hematology practice guidelines for the management of iron overload in thalassemia major and related disorders[J]. *Haematologica*, 2008, 93(5): 741-752.
- [34] HO P J, TAY L, LINDEMAN R, et al. Australian guidelines for the assessment of iron overload and iron chelation in transfusion-dependent thalassaemia major, sickle cell disease and other congenital anaemias[J]. *Intern Med J*, 2011, 41(7): 516-524.
- [35] 中华医学会血液学分会红细胞疾病贫血学组, 刘容容, 李莉娟, 等. 中国输血依赖型 β 地中海贫血诊断与治疗指南: 2022年版[J]. *中华血液学杂志*, 2022, 43(11): 889-896.
- [36] 周亚丽, 赖永榕, 陈纯. 中国地中海贫血祛铁治疗指南: 2025年[J]. *中国当代儿科杂志*, 2025, 27(4): 377-388.
- [37] DRUMMOND M, BARBIERI M, COOK J, et al. Transferability of economic evaluations across jurisdictions: ISPOR Good Research Practices Task Force report[J]. *Value Health*, 2009, 12(4): 409-418.
- [38] HEUPINK L F, PEACOCKE E F, SÆTERDAL I, et al. Considerations for transferability of health technology assessments: a scoping review of tools, methods, and practices[J]. *Int J Technol Assess Health Care*, 2022, 38(1): e78.

(收稿日期: 2025-04-07 修回日期: 2025-08-28)

(编辑: 胡晓霖)