

阿扎胞苷与地西他滨治疗骨髓增生异常综合征的成本-效用分析

旦增拉吉^{1, 2}, 杨永公³, 汪思亮¹, 刘梦颖¹

1. 南京鼓楼医院药学部 (南京 210008)
2. 西藏自治区人民医院药学部 (拉萨 850000)
3. 南京鼓楼医院血液科 (南京 210008)

【摘要】目的 从我国卫生体系角度出发评价阿扎胞苷与地西他滨治疗骨髓增生异常综合征 (MDS) 的经济性, 为临床合理用药提供参考。**方法** 基于一项多中心回顾性队列研究 (NCT01409070) 的数据, 构建 Markov 模型, 模型模拟时限为 10 年, 循环周期为 28 d, 以质量调整生命年 (QALYs) 作为健康产出指标并计算增量成本-效用比 (ICUR), 评价阿扎胞苷与地西他滨治疗 MDS 的经济性, 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定性。**结果** 基础分析结果显示, 与地西他滨治疗方案相比, 阿扎胞苷治疗方案的总成本降低 281 185.46 元, 且效用增加 0.17 QALYs, 阿扎胞苷治疗方案为绝对优势方案。单因素敏感性分析结果显示, 无进展生存状态效用值、贴现率和地西他滨药费对结果的影响相对较大。概率敏感性分析结果提示, 在 3 倍我国 2021 年人均国内生产总值为意愿支付阈值范围内, 阿扎胞苷治疗方案始终具有经济性。**结论** 从我国卫生体系角度出发, 与地西他滨相比, 阿扎胞苷治疗 MDS 更具成本-效用优势。

【关键词】 阿扎胞苷; 地西他滨; 骨髓增生异常综合征; 马尔可夫模型; 成本-效用分析; 药物经济学

Cost-utility analysis of azacitidine versus decitabine in the treatment of myelodysplastic syndrome

La-Ji DANZENG^{1, 2}, Yong-Gong YANG³, Si-Liang WANG¹, Meng-Ying LIU¹

1. Department of Pharmacy, Nanjing Drum Tower Hospital, Nanjing 210008, China
 2. Department of Pharmacy, Tibet Autonomous Region People's Hospital, Lhasa 850000, China
 3. Department of Hematology, Nanjing Drum Tower Hospital, Nanjing 210008, China
- Corresponding author: Meng-Ying LIU, Email: nobodyxyy@126.com

【Abstract】Objective To evaluate the economics of azacitidine versus decitabine in the treatment of myelodysplastic syndrome (MDS) from the perspective of health system in China, and provide references for clinical drug selection. **Methods** A Markov model was constructed based on the data of a multi-center retrospective cohort study (NCT01409070), with a model simulation time limit of 10 years and the cycle period of 28 days. The quality-

DOI: 10.19960/j.issn.1005-0698.202312007

基金项目: 江苏省研究型医院学会精益化用药科研基金项目 (JY202113); 南京鼓楼医院临床研究专项培育项目 (2022-LCYJ-PY-48)

通信作者: 刘梦颖, 硕士, 主管药师, Email: nobodyxyy@126.com

<https://ywlbx.whuzhmedj.com/>

adjusted life years (QALYs) was used as health output index and incremental cost-utility ratio (ICUR) was calculated to evaluate the economics of azacitidine versus decitabine in the treatment of MDS. One-way sensitivity analysis and probabilistic sensitivity analysis were adopted to examine the robustness of the model simulation results. **Results** The results of basic analysis showed that compared with decitabine group, the total cost of azacitidine group reduced by 281 185.46 yuan and the utility increased by 0.17 QALYs. Azacitidine therapeutic regimen was the absolute dominance plan. One-way sensitivity analysis showed that progression-free survival state utility value, discount rate and decitabine cost had greater influence on the results. The results of probabilistic sensitivity analysis suggested that azacitidine therapy was always economical within the willingness to pay threshold range of 3 times Chinese per capita gross domestic product in 2021. **Conclusion** From the perspective of health system in China, azacitidine has more cost-utility advantages than decitabine in the treatment of MDS.

【Keywords】 Azacitidine; Decitabine; Myelodysplastic syndrome; Markov model; Cost-utility analysis; Pharmacoeconomics

骨髓增生异常综合征 (myelodysplastic syndrome, MDS) 是起源于造血干细胞的一组异质性髓系克隆性疾病, 特点是髓系造血细胞发育异常, 表现为无效造血和难治性血细胞减少, 中高危患者较易转化为急性髓系白血病^[1]。MDS 年发病率为 4.5/10 万^[2], 主要发生于老年人群, 大多数患者不能耐受异基因造血干细胞移植 (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT) 和标准化疗方案, 因此去甲基化药物 (hypomethylating agents, HMAs) 成为不适合移植及化疗高风险 MDS 患者的一线用药^[3]。已获批用于治疗 MDS 的常用 HMAs 包括阿扎胞苷 (azacitidine, AZA) 和地西他滨 (decitabine, DEC)。

目前, 尚缺乏头对头直接比较 AZA 和 DEC 疗效及安全性的前瞻性随机对照试验。有研究者认为 AZA 和 DEC 治疗 MDS 时的总体疗效相当, 其中 AZA 可获得更长的总生存期 (overall survival, OS), DEC 可获得更高的完全缓解率^[4]。一项来自韩国 9 个医学中心的回顾性队列研究 (NCT01409070)^[5] 比较了 AZA 和 DEC 治疗 MDS 的疗效与安全性, 203 例接受了 AZA 治疗, 97 例接受了 DEC 治疗, 使用倾向评分匹配法得到了 97 对患者, 该研究认为两种 HMAs 的总反应率差异无统计学意义 (AZA 为 52%, DEC 为 44%, $P=0.30$), 接受 AZA 治疗的患者 3~4 级血细胞减少发生率、感染发生率低于 DEC

组。而一项纳入 1 392 例 MDS 患者的 Meta 分析^[6] 结果提示, 在 3~4 级药物相关血液学毒性方面 AZA 与 DEC 的差异无统计学意义。目前, 国内外指南^[7-8] 中 AZA 和 DEC 均被推荐作为治疗高风险 MDS 的一线治疗药物。除了疗效和安全性, 治疗方案的经济性对医疗决策也是至关重要的。研究^[1] 表明, MDS 治疗给患者带来了沉重的经济负担。然而, 国内尚缺乏 AZA 和 DEC 治疗 MDS 的药物经济学对比研究。故本研究利用 NCT01409070 研究的临床数据构建 Markov 模型, 从我国卫生体系角度评价 AZA 与 DEC 治疗 MDS 的成本-效用, 为我国 MDS 患者合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 目标人群与治疗方

目前, NCT01409070 研究^[5] 是唯一对 AZA 与 DEC 治疗 MDS 进行疗效和安全性比较的多中心回顾性队列研究, 其研究质量相对较高, 纳入的患者数量相对较多, 使用了倾向评分匹配法将患者进行配对。且该研究的研究对象与本研究的目標人群一致, 即患者年龄 ≥ 18 岁, 接受 AZA 或 DEC 治疗, 经骨髓活检病理、骨髓穿刺涂片、骨髓流式细胞术检查、染色体核型分析、基因突变检测、荧光原位杂交技术等实验室检查确诊为 MDS。

AZA 组治疗方案: AZA $75 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$, 皮

下注射, d1~7, 28 d 为 1 个疗程。DEC 组治疗方案: DEC 20 mg · m⁻² · d⁻¹, 皮下注射, d1~5, 28 d 为 1 个疗程。维持 HMAs 治疗, 直至患者不能耐受、疾病复发、进展或死亡。在治疗 2~4 个疗程后, 通过骨髓检查获得临床改善或疾病进展的评估结果。

1.2 模型结构

使用 TreeAge Pro 2022 软件, 根据 NCT01409070 研究等数据构建 Markov 模型, 模拟疾病特征和发展进程。模型结构包括无进展生存 (progression free survival, PFS) 状态、疾病进展 (progressed disease, PD) 状态、死亡状态, 见图 1。假设所有患者的初始状态均处于 PFS 状态, 模型循环周期为 28 d, 研究时限设为 10 年。模型输出的主要结果为增量成本-效用比 (incremental cost-utility ratio, ICUR)、总成本和质量调整生命年 (quality-adjusted life years, QALYs)。

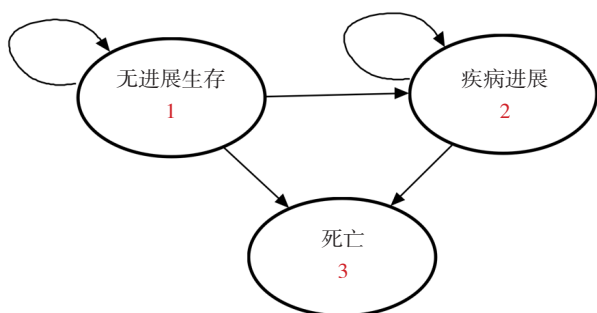


图1 Markov模型结构

Figure 1. The structure of Markov model

1.3 模型参数与数据来源

1.3.1 转移概率

对 NCT01409070 研究中患者的 OS 时间曲线 (AZA 组 OS 中位数为 26.0 个月, DEC 组为 22.9 个月) 进行重新拟合并外推得到患者的长期生存数据。NCT01409070 研究未报道最终的 PFS 数据, 因此回顾性收集南京大学医学院附属鼓楼医院血液科 MDS 患者生存数据, 结果显示 AZA 组 (n=46) 和 DEC 组 (n=30) 患者的中位 PFS 分别为 12.2 个月和 9.2 个月 [HR=0.518, 95%CI (0.255, 1.054), P=0.063]。该研究已获南京大学医学院附属鼓楼医院医学伦理委员会批准 (批文号: 2023-001-02), 经伦理委员会同意, 豁免患者知情同意。

应用 Engauge Digitizer 12.1 软件从原始 OS

和 PFS 曲线中取点, 再通过 R 4.2.1 软件 (使用的程序包为 survHE 1.1.2、survival 3.4-0 和 survminer 0.4.9) 重构 AZA 组和 DEC 组患者的 PFS、OS 曲线数据, 并采用相应的参数分布 (包括 Exponential 分布、Gamma 分布、Genf 分布、Gen-gamma 分布、Gompertz 分布、Weibull 分布、WeibullPH 分布、Log-logistic 分布、Log-normal 分布) 对重构的曲线进行生存函数拟合, 计算 Markov 模型各状态之间的转移概率, 不同参数的拟合结果见表 1。根据贝叶斯信息准则 (Bayesian information criterion, BIC) 和赤池信息量准则 (Akaike information criterion, AIC) 判断最优参数拟合分布, 获取拟合曲线的分布参数, 最优拟合分布及参数见表 2。

以 AZA 组为例, 将上述得到的 PFS 分布参数代入 Gen-gamma 分布模型, 可以计算从 PFS 状态到 PFS 状态的转移概率 (pFTF)。假设从 PFS 状态至死亡状态的转移概率 (pFTD) 为中国人 2021 年自然死亡率 (7.18%)^[9]。根据 DEALA 原则, 从 PFS 状态到 PD 状态的转移概率 (pFTP=1-pFTF-pFTD)。将 OS 分布参数代入 Log-normal 分布模型, 可以得到从生存状态到生存状态的转移概率 (pSTS) 和从生存状态到死亡状态的转移概率 (pSTD)。根据周挺等^[10]的研究, 校正后的 pPTP (从 PD 状态到 PD 状态) 需要从 pSTS 剥离出来 (pSTS 包含了 pFTF、pFTP 和 pPTP3 个部分)。从 PD 状态到死亡状态的转移概率 pPTD=1-pPTP。公式为: pPTP=[(nPFS+nPD) × pSTS-nPFS × pFTF-nPFS × pFTP]/nPD, 其中 nPFS 为上一周期处于 PFS 的患者数, nPD 为上一周期处于 PD 的患者数。

1.3.2 成本及效用值参数

从我国卫生系统角度出发, 仅考虑直接医疗成本, 包括药品费用及住院医疗费用等。住院医疗费用主要包括化验费、卫生材料费、床位费、护理费、检查费、治疗费、诊查费和输血费, 该数据来源于 2017 年 7 月—2022 年 5 月南京大学医学院附属鼓楼医院血液科确诊为 MDS 的 76 例患者的平均住院费用。AZA 和 DEC 药品费用来源于米内网 (https://www.menet.com.cn) 2021 年药品中标价格中位数, 假设患者的体表面积均为 1.72 m², 并按照治疗方案估算药品成本。本研究采用的健康效用值数据来

源于已发表的文献^[11]。成本参数及健康效用值参数具体见表3。

根据《中国药物经济学评价指南2020》^[12]，采用5%的贴现率对成本及健康产出进行贴现，

并将意愿支付(willingness-to-pay, WTP)阈值设定为2021年我国3倍人均国内生产总值(gross domestic product, GDP)，即242 928元/QALY，数据来自国家统计局官网(<http://data.stats.gov.cn/>)。

表1 不同参数分布的拟合结果

Table 1. Fitting results of different parameter distributions

分布类型	Exponential	Gamma	Genf	Gen-gamma	Gompertz	Weibull	WeibullPH	Log-logistic	Log-normal
AZA组的OS曲线									
AIC	458.145	460.054	459.601	457.598	458.647	459.857	459.857	457.583	455.817
BIC	460.719	465.203	469.900	465.323	463.796	465.006	465.006	462.732	460.966
DEC组的OS曲线									
AIC	384.886	386.841	388.175	386.173	385.904	386.886	386.886	384.645	384.173
BIC	389.461	391.991	398.474	393.897	391.054	392.036	392.036	389.794	389.322
AZA组的PFS曲线									
AIC	364.105	362.985	344.971	342.970	365.242	364.841	364.841	354.736	352.750
BIC	366.182	367.140	353.281	349.202	369.398	368.996	368.996	358.892	356.905
DEC组的PFS曲线									
AIC	369.248	367.261	370.044	368.042	370.393	368.117	368.117	367.289	366.563
BIC	371.326	371.416	378.354	374.275	374.548	372.272	372.272	371.444	370.718

注：AIC：赤池信息量准则值；BIC：贝叶斯信息量准则值

表2 最优拟合分布及分布参数

Table 2. Optimal fitting distribution and distribution parameters

组别	生存曲线	最优拟合分布	分布参数 (μ)	分布参数 (σ)	分布参数 (Q)
AZA组	OS	Log-normal	3.437	1.487	-
	PFS	Gen-gamma	1.906	0.662	-2.122
DEC组	OS	Log-normal	3.289	1.455	-
	PFS	Log-normal	2.076	0.983	-

表3 模型参数及分布

Table 3. Model parameters and distribution

参数	参数值	下限	上限	分布	来源
治疗方案成本(元)/周期					
AZA组[75 mg · m ⁻² · d ⁻¹ × 7 d]	4 844.00	3 875.20	5 812.80	Gamma	米内网
DEC组[20 mg · m ⁻² · d ⁻¹ × 5 d]	18 056.45	14 445.16	21 667.74	Gamma	米内网
随访成本(元)/周期					
AZA组化验费	3 448.91	3 053.69	3 844.14	Gamma	医院数据
DEC组化验费	5 694.97	4 833.82	6 556.11	Gamma	医院数据
AZA组卫生材料费	699.24	583.63	814.86	Gamma	医院数据
DEC组卫生材料费	1 581.62	1 210.13	1 953.10	Gamma	医院数据
AZA组床位费	1 066.56	895.51	1 237.61	Gamma	医院数据

续表3

参数	参数值	下限	上限	分布	来源
DEC组床位费	1 742.36	1 387.43	2 097.28	Gamma	医院数据
AZA组护理费	743.42	608.79	878.05	Gamma	医院数据
DEC组护理费	1 183.63	938.87	1 428.38	Gamma	医院数据
AZA组检查费	1 383.28	1 079.08	1 687.47	Gamma	医院数据
DEC组检查费	2 681.52	2 175.61	3 187.44	Gamma	医院数据
AZA组治疗费	821.76	689.49	954.03	Gamma	医院数据
DEC组治疗费	1 298.52	1 037.29	1 559.75	Gamma	医院数据
AZA组诊查费	194.30	172.99	215.62	Gamma	医院数据
DEC组诊查费	273.08	226.65	319.50	Gamma	医院数据
AZA组输血费	2 646.36	1 637.05	3 655.68	Gamma	医院数据
DEC组输血费	6 423.72	4 383.57	8 463.88	Gamma	医院数据
健康效用值					
PFS状态效用值	0.84	0.672	1.008	Beta	文献 ^[11]
PD状态效用值	0.53	0.424	0.636	Beta	文献 ^[11]
其他					
贴现率 (%)	5	0	8	固定值	文献 ^[12]

1.4 基础分析

采用成本-效用分析法 (cost-utility analysis, CUA) 评价 AZA 与 DEC 治疗 MDS 的经济性, 模型输出指标包括两种方案的成本和 QALYs, 通过计算 ICUR 并与 WTP 阈值进行比较。

1.5 敏感性分析

采用单因素敏感性分析和概率敏感性分析评价模型基础分析结果的稳定性, 相关参数分布类型和取值范围见表 3。单因素敏感性分析考察药品成本、随访成本或健康效用值等参数对基础分析结果的影响, 并以旋风图表示, 模型参数值的浮动范围设定为基础值 ±20% 或 95%CI。概率敏感性分析的各类参数中, 成本参数采用 Gamma 分布, 效用值参数采用 Beta 分布, 通过 Monte Carlo 模拟计算得到 1 000 次模拟结果, 所得结果以成本-效用平面散点图和成本-效用可接受曲线呈现。

2 结果

2.1 基础分析

基础分析结果显示, 与 DEC 治疗方案相比, AZA 治疗方案的总成本降低了 281 185.46 元, 且

效用增加了 0.17 QALYs, 为绝对优势方案。见表 4。

2.2 敏感性分析结果

2.2.1 单因素敏感性分析结果

PFS 状态效用值、贴现率和 DEC 药费对结果的影响较大; 其次 PD 状态效用值、两组的输血费和 AZA 药费对于分析结果也有一定的影响; 其他随访成本对分析结果的影响较小。两组患者的单因素敏感性分析结果提示, 各参数无论如何变化, ICUR 值始终低于 WTP, 表明模型稳定性较高。见图 2。

2.2.2 概率敏感性分析结果

概率敏感性分析结果的成本-效用平面散点图和成本-效用可接受曲线见图 3、图 4。由图 3 可知, 大多数散点在 WTP 阈值线下方, 说明 AZA 治疗方案具有经济性的概率大于 DEC 治疗方案。由图 4 可见, 在 3 倍我国 2021 年人均 GDP 为 WTP 阈值范围内, AZA 治疗方案始终具有经济性。且随着 WTP 阈值的增加, AZA 方案具有经济性的概率逐渐增加, 当 WTP 阈值为 1 倍、2 倍、3 倍中国人均 GDP 时, AZA 治疗方案具有经济性的概率分别为 96.09%, 96.44% 和 96.73%。

表4 基础分析结果

Table 4. Base-case analysis results

组别	效用 (QALYs)	增量效用 (QALYs)	总成本 (元)	增量成本 (元)	ICUR (元/QALY)
DEC组	0.72	-	519 942.47	-	-
AZA组	0.88	0.17	238 757.02	-281 185.46	绝对优势

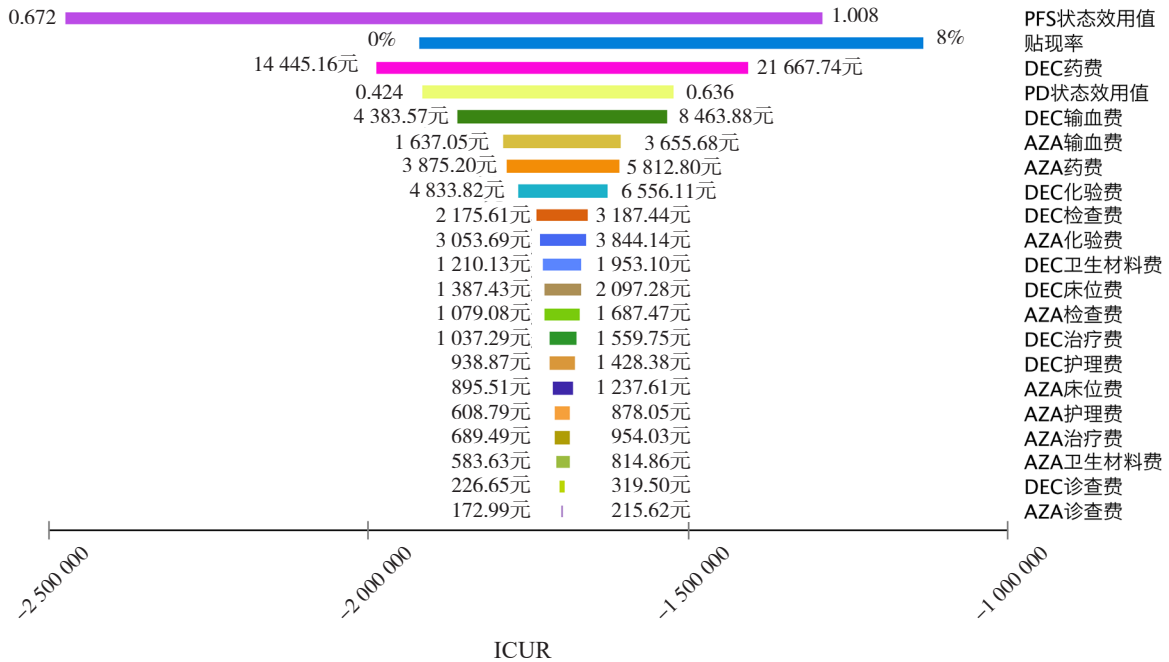


图2 单因素敏感性分析旋风图

Figure 2. Tornado diagram for one-way sensitivity analysis

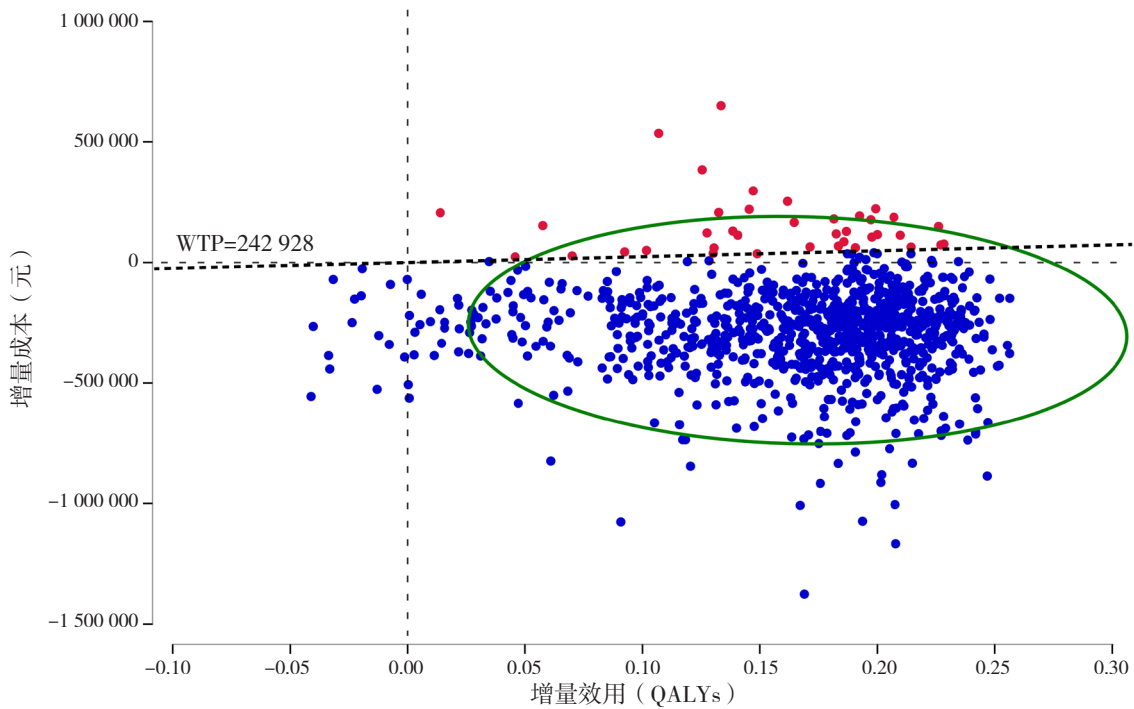


图3 成本-效用平面散点图

Figure 3. Cost-utility scatter plot

注：红点：DEC更具有经济性；蓝点：AZA更具有经济性

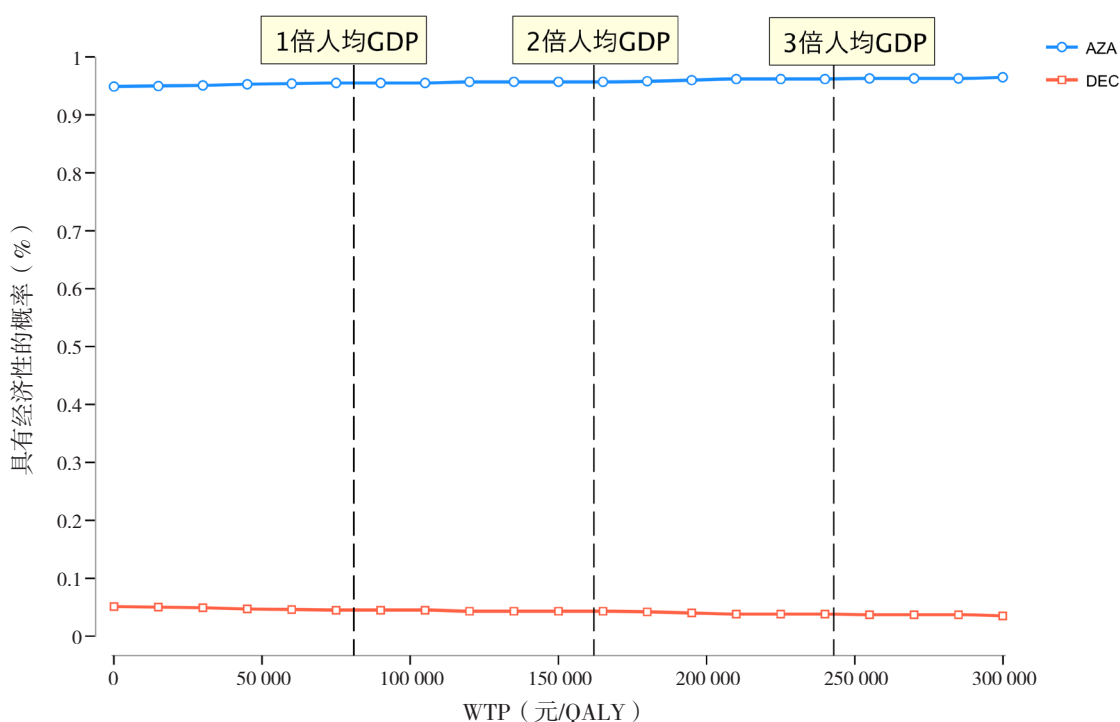


图4 成本-效用可接受曲线

Figure 4. Cost-utility acceptability curve

3 讨论

allo-HSCT 是目前唯一能治愈 MDS 的疗法，但是最终能够接受移植治疗的 MDS 患者人数十分有限^[13]。MDS 亟需符合个体化、有效并安全的可替代治疗方案。已有证据表明表观遗传学改变，尤其是 DNA 甲基化异常在 MDS 病理生理学及疾病进展中发挥重要的作用^[14]。HMAs 通过抑制 DNA 异常甲基化改善 MDS 患者的病情、延长生存期、提高生存质量，使更多患者获益^[15]。《骨髓增生异常综合征中国诊断与治疗指南（2019 年版）》^[7]中推荐治疗 MDS 的 HMAs 包括 DEC 和 AZA 两种。DEC 和 AZA 分别于 2006 年和 2004 年获美国食品药品监督管理局（FDA）批准上市，并分别于 2008 年和 2018 年在我国上市，均属于 DNA 甲基转移酶抑制剂，结构相似但作用机制存在差异^[14]。DEC 是通过磷酸化后直接掺入 DNA，引起 DNA 低甲基化和细胞分化或凋亡而发挥抗肿瘤作用。约 10%~20% 的 AZA 可被转化为脱氧核苷，磷酸化后再整合到 DNA，而大部分 AZA（80%~90%）被磷酸化后直接整合到 RNA，扰乱 RNA 的代谢从而抑制蛋白质的合成^[16]。

一项从支付者的角度评估美国中高危 MDS 患

者中 DEC 与最佳支持治疗的成本-效果分析^[11]结果显示，与最佳支持治疗相比，DEC 可以多获得 0.052 QALYs，其概率敏感性分析表明 5 d 的 DEC 治疗方案可能比最佳支持治疗更具有成本-效果优势。另一项从加拿大公共卫生保健系统的角度对高风险 MDS 患者使用 AZA 或传统治疗方案（最佳支持治疗、低剂量化疗合并最佳支持治疗、标准剂量化疗合并最佳支持治疗）进行经济性评价的研究^[17]表明，AZA 的经济价值在加拿大肿瘤治疗的第三方公共支付者的 WTP 阈值范围内。综上，相比较传统治疗方案，现有文献认为 AZA 与 DEC 治疗方案更具有成本-效果优势。

国外一项研究^[18]从美国支付者的角度评估了 AZA 与 DEC 治疗 MDS 的成本-效果，研究结果表明 AZA 比 DEC 以较低的成本提供了更大的临床效益。然而，国内尚缺乏 AZA 和 DEC 治疗 MDS 相关的经济性对比研究。本研究首次从我国卫生体系角度出发，使用 Markov 模型评价 AZA 和 DEC 治疗 MDS 的经济性，结果显示 AZA 治疗方案相对于 DEC 治疗方案可以多获得 0.17 QALYs，且总成本降低了 281 185.46 元，AZA 治疗方案为绝对优势方案。单因素敏感性分析结果显示，PFS 状态效用值、贴现率和 DEC 药费是影

响 ICUR 较大的 3 个参数, 但是无论各参数在各自范围内如何变化, AZA 相对于 DEC 的 ICUR 值始终低于 WTP 阈值, 证明基础分析结果稳定性较高。概率敏感性分析提示模型结果稳定, 在 3 倍我国 2021 年人均 GDP 为 WTP 阈值范围内, AZA 治疗方案始终具有经济性, 且随着 WTP 阈值的增加, AZA 方案具有经济性的概率逐渐增加, 当 WTP 阈值为 1 倍、2 倍、3 倍我国人均 GDP 时, AZA 治疗方案具有经济性的概率分别为 96.09%, 96.44% 和 96.73%。

本研究存在一定的局限性: ①由于缺乏 AZA 和 DEC 头对头比较的前瞻性随机对照试验, 本研究用于参数拟合并外推的生存曲线来源于国外一项回顾性研究, 可能会增加模型结果的不确定性; ② NCT01409070 研究未报道最终的 PFS 数据, 因此回顾性收集南京大学医学院附属鼓楼医院血液科 MDS 患者生存数据, 经统计分析两组患者基线可比, 且与 NCT01409070 研究基本一致, 但由于其 OS 数据删失较多, 故只考虑采用其 PFS 数据; ③目前, 尚未开展有关我国人群在 MDS 不同状态下的效用值测量研究, 本研究所用的健康效用值来源于国外研究, 国外人群与我国人群存在差异, 可能对研究造成一定的偏倚; ④本研究只计算直接医疗成本, 未考虑间接成本和隐性成本; 直接医疗成本数据来源于南京大学医学院附属鼓楼医院, 由于我国各地区经济发展存在差异, 从而导致成本参数有所偏差; ⑤成本数据来源于南京大学医学院附属鼓楼医院信息查询系统, 由于其系统项目的限制, 未能纳入不良反应处理成本。未来需要基于我国人群的生存分析数据及健康效用值数据以进一步探讨 AZA 和 DEC 治疗 MDS 患者的经济性结果。

综上所述, 本研究首次从我国医疗卫生体系角度评估 AZA 对比 DEC 用于 MDS 患者治疗的经济性, 结果表明, AZA 对比 DEC 治疗 MDS 更具成本-效用优势。

参考文献

- 1 Stojkov K, Silzle T, Stussi G, et al. Guideline-based indicators for adult patients with myelodysplastic syndromes[J]. *Blood Adv*, 2020, 4(16): 4029-4044. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020002314.
- 2 Ma X. Epidemiology of myelodysplastic syndromes[J]. *Am J Med*, 2012, 125(7 Suppl): S2-5. DOI: 10.1016/j.amjmed.2012.04.014.
- 3 Platzbecker U. Treatment of MDS[J]. *Blood*, 2019, 133(10): 1096-1107. DOI: 10.1182/blood-2018-10-844696.
- 4 梅琛, 佟红艳. 去甲基化药物治疗骨髓增生异常综合征的临床现状与前景[J]. *国际输血及血液学杂志*, 2021, 44(4): 284-293. [Mei C, Tong HY. Clinical application status and prospect of hypomethylating agents in treatment of myelodysplastic syndromes[J]. *International Journal of Blood Transfusion and Hematology*, 2021, 44(4): 284-293.] DOI: 10.3760/cma.j.cn511693-20200327-0007.
- 5 Lee YG, Kim I, Yoon SS, et al. Comparative analysis between azacitidine and decitabine for the treatment of myelodysplastic syndromes[J]. *Br J Haematol*, 2013, 161(3): 339-347. DOI: 10.1111/bjh.12256.
- 6 Xie M, Jiang Q, Xie Y. Comparison between decitabine and azacitidine for the treatment of myelodysplastic syndrome: a meta-analysis with 1,392 participants[J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2015, 15(1): 22-28. DOI: 10.1016/j.clml.2014.04.010.
- 7 中华医学会血液学分会. 骨髓增生异常综合征中国诊断与治疗指南(2019年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2019, 40(2): 9. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.02.001.
- 8 Greenberg PL, Stone RM, Al-Kali A, et al. NCCN Guidelines® Insights: Myelodysplastic Syndromes, version 3.2022[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2022, 20(2): 106-117. DOI: 10.6004/jnccn.2022.0009.
- 9 国家统计局人口和就业统计司. 中国人口和就业统计年鉴 2021[M]. 北京: 中国统计出版社, 2021: 6-475.
- 10 周挺, 马爱霞, 付露阳. 药物经济学评价 Markov 模型中转移概率计算的探讨[J]. *中国卫生经济*, 2017, 36(12): 40-42. [Zhou T, Ma AX, Fu LY. Discussion on the calculation of Markov model transition probability in pharmacoeconomics evaluation[J]. *Chinese Health Economics*, 2017, 36(12): 40-42.] DOI: 10.7664/CHE 20171210.
- 11 Pan F, Peng S, Fleurence R, et al. Economic analysis of decitabine versus best supportive care in the treatment of intermediate- and high-risk myelodysplastic syndromes from a US payer perspective[J]. *Clin Ther*, 2010, 32(14): 2444-2456. DOI: 10.1016/j.clinthera.2010.12.003.

- 12 刘国恩, 主编. 中国药物经济学评价指南 2020[M]. 北京: 中国市场出版社, 2020: 27-46.
- 13 Duong VH, Komrokji RS, List AF. Update on the pharmacotherapy for myelodysplastic syndromes[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2014, 15(13): 1811-1825. DOI: 10.1517/14656566.2014.937705.
- 14 Abou Zahr A, Saad Aldin E, Barbarotta L, et al. The clinical use of DNA methyltransferase inhibitors in myelodysplastic syndromes[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2015, 15(9): 1019-1036. DOI: 10.1586/14737140.2015.1061936.
- 15 佟红艳. 骨髓增生异常综合征去甲基化治疗: 地西他滨还是阿扎胞苷 [J]. *临床血液学杂志*, 2019, 32(6): 7. [Tong HY. Demethylation therapy for myelodysplastic syndrome: decitabine or azacitidine[J]. *Journal of Clinical Hematology*, 2019, 32(6): 7.] DOI: 10.13201/j.issn.1004-2806.2019.11.005.
- 16 Da Costa EM, Mcinnes G, Beaudry A, et al. DNA methylation-targeted drugs[J]. *Cancer J*, 2017, 23(5): 270-276. DOI: 10.1097/PPO.0000000000000278.
- 17 Levy AR, Zou D, Risebrough N, et al. Cost-effectiveness in Canada of azacitidine for the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes[J]. *Curr Oncol*, 2014, 21(1): e29-40. DOI: 10.3747/co.21.1311.
- 18 Gidwani R, Khan ZM, Fenaux P, et al. A cost-effectiveness analysis of using azacitidine vs. decitabine in treating patients with myelodysplastic syndromes[J]. *J Med Econ*, 2012, 15(1): 145-154. DOI: 10.3111/13696998.2011.631067.

收稿时间: 2023 年 01 月 15 日 修回时间: 2023 年 07 月 17 日
 本文编辑: 杨 燕 洗静怡