

# 罗普司亭治疗成人原发免疫性血小板减少症的快速卫生技术评估



李杰, 谢君, 韩怡, 孟颖, 高丽原, 施晓卉, 蒋志涛

张家港市中医医院药学部 (江苏张家港 215600)

**【摘要】目的** 对罗普司亭治疗原发免疫性血小板减少症 (ITP) 的有效性、安全性和经济性进行快速卫生技术评估, 为决策者和临床实践提供循证依据。**方法** 计算机检索 PubMed、Cochrane Library、Embase、CNKI、WanFang Data、VIP 数据库及各大卫生技术评估机构官方网站, 搜集罗普司亭治疗 ITP 的高质量临床证据与经济学评价文献, 检索时限均为建库至 2024 年 1 月 18 日。由 2 名研究者独立筛选文献、提取资料 and 评价纳入文献的质量后, 对汇总的研究结果进行定性描述分析。**结果** 共纳入 14 篇文献, 其中系统评价 /Meta 分析 8 篇、药物经济学研究 6 篇。有效性方面, 与安慰剂相比, 罗普司亭治疗能显著提升 ITP 患者的血小板反应率、血小板持续反应率和平均血小板计数 ( $P < 0.05$ ); 与其他治疗 ITP 的药物相比, 罗普司亭在提升患者血小板反应率和血小板持续反应率上未见显著优势 ( $P > 0.05$ )。安全性方面, 与安慰剂比较, 罗普司亭的严重不良事件发生率较低 ( $P < 0.05$ ), 不良事件发生率、出血事件发生率和血栓事件发生率差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 罗普司亭与其他治疗 ITP 药物比较, 不良事件发生率、严重不良事件发生率、出血事件发生率和血栓事件发生率差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。多数经济学研究显示, 艾曲泊帕比罗普司亭更具经济学优势。**结论** 罗普司亭治疗 ITP 有良好的有效性和安全性, 经济性方面未显现出优势。

**【关键词】** 罗普司亭; 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

## Romiplostim for the treatment of primary immune thrombocytopenia in adults: a rapid health technology assessment

LI Jie, XIE Jun, HAN Yi, MENG Ying, GAO Liyuan, SHI Xiaohui, JIANG Zhitao

Department of Pharmacy, Zhangjiagang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhangjiagang 215600, Jiangsu Province, China

Corresponding author: JIANG Zhitao, Email: jzt880521@126.com

**【Abstract】Objective** To evaluate the efficacy, safety and economics of romiplostim for treating primary immune thrombocytopenia (ITP) by rapid health technology assessment, and to provide an evidence-based basis for policy makers and clinical practice. **Methods** PubMed, Cochrane Library, Embase, CNKI, WanFang Data and VIP databases and the official websites of health technology assessment agency were electronically searched to collect high-

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202406058

基金项目: 江苏省药学会 - 天晴医院药学科研基金项目 (Q202056); 苏州市科技发展计划项目 (SKYD2023228)

通信作者: 蒋志涛, 博士, 副主任药师, 硕士研究生导师, Email: jzt880521@126.com

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

quality clinical evidence and pharmacoeconomics evaluation literature of romiplostim for the treatment of ITP from inception to January 18, 2024. Two researchers independently screened the literature, extracted information, and accessed the quality of included the literature, the extracted results were categorized and evaluated. **Results** A total of 14 literature were included, in which 8 systematic reviews/Meta-analysis and 6 pharmacoeconomic studies. In terms of efficacy, treatment with romiplostim significantly elevated platelet response rate, sustained platelet response rate, and mean platelet count in patients with ITP compared with placebo ( $P < 0.05$ ). Romiplostim did not show a significant advantage in elevating patients' platelet response rate and sustained platelet response rate compared with other agents used to treat ITP ( $P > 0.05$ ). In terms of safety, the incidence of serious adverse events was statistically lower with romiplostim compared to placebo ( $P < 0.05$ ), while no significant differences were seen in the incidence of adverse events, bleeding events and thrombotic events ( $P > 0.05$ ). There were no significant differences in the incidence of adverse events, serious adverse events, bleeding events, or thrombotic events when comparing romiplostim to other drugs for the treatment of ITP ( $P > 0.05$ ). From an economic standpoint, most studies considered eltrombopag to be more economic advantages than romiplostim. **Conclusion** Romiplostim has good efficacy and safety in the treatment of ITP, and no advantage was shown in terms of economy.

**【Keywords】** Romiplostim; Primary immune thrombocytopenia; Efficacy; Safety; Economic; Rapid health technology assessment

原发性免疫性血小板减少症 (primary immune thrombocytopenia, ITP) 是一种常见的获得性自身免疫性出血性疾病。美国血液学会报道一般人群 ITP 年发病率约为 (2~5) /10 万<sup>[1]</sup>, 目前尚无基于中国人群的 ITP 流行病学数据。糖皮质激素是治疗 ITP 的一线药物, 但其长期应用产生的不良反应风险往往超过获益<sup>[2]</sup>, 因此国内外指南均建议糖皮质激素使用 6~8 周后, 治疗方案应及时更换为二线用药, 如血小板生成素受体激动剂 (thrombopoietin receptor agonist, TPO-RA), 可极大改善患者长期临床结局<sup>[1,3]</sup>。2008 年 8 月罗普司亭于美国上市, 2022 年 1 月获批国内上市, 2023 年 1 月被纳入国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录, 是国内首个第 2 代长效 TPO-RA, 适用于对其他治疗 (如皮质类固醇) 反应不佳的成人 ITP 患者。罗普司亭国内上市时间较短, 我国的成人 ITP 诊断与治疗指南尚未将其纳入治疗推荐<sup>[3]</sup>, 有必要从有效性、安全性和经济性等方面对罗普司亭的实际价值进行综合评估。因此, 本研究利用快速卫生技术评估 (rapid health technology assessment, rHTA) 的方法评价罗普司亭治疗成人 ITP 的有效性、安全性、经济性, 以为医院新药引进和临床用药决策提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

#### 1.1.1 研究类型

系统评价/Meta 分析、药物经济学研究和 HTA 报告。

#### 1.1.2 研究对象

成人 ITP 患者, 不包括继发性血小板减少症患者。

#### 1.1.3 干预措施

干预组干预措施 (以下简称“干预措施”) 为使用罗普司亭; 对照组干预措施 (以下简称“对照措施”) 为使用安慰剂或其他治疗 ITP 的药物。

#### 1.1.4 结局指标

有效性指标包括血小板反应率 (治疗周期内, 患者血小板计数  $\geq 50 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ; 或血小板计数  $\geq 30 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ , 且比基础血小板计数增加至少 2 倍)、血小板持续反应率 (治疗周期的最后 8 周中, 至少有 6 周患者血小板计数  $\geq 50 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ )、血小板计数 (治疗 6 周后平均值); 安全性指标包括药品不良事件 (adverse drug event, ADE) 发生率、严重药品不良事件 (serious adverse drug event, SADE) 发生率、出血事件发生率、血栓

事件发生率；经济性指标为成本、生命年 (life year, LY)、质量调整生命年 (quality-adjusted life year, QALY)、增量成本-效果比 (incremental cost-effectiveness ratio, ICER)。

### 1.1.5 排除标准

- ①与其他药物合并分析无法区分目标药物数据的文献；
- ②无法获得全文或数据缺乏的文献；
- ③非英文或中文的文献。

## 1.2 文献检索策略

计算机检索 PubMed、Cochrane Library、Embase、CNKI、WanFang Data、VIP 数据库及国际卫生技术评估组织 (Health Technology Assessment International, HTAi)、国际卫生技术评估机构网络 (International Network of Agencies for Health Technology Assessment, INAHTA)、加拿大药物和卫生技术局 (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH)、英国国家卫生与临床优化研究所 (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) 等卫生技术评估 (health technology assessment, HTA) 机构官方网站, 检索时限均从建库至 2024 年 1 月 18 日。中文检索词包括: 罗普司亭、罗米司亭、惠尔凝、系统评价、荟萃分析、meta 分析、成本、经济; 英文检索词包括: romiplostim、Romiplate、Nplate、systematic review、meta analysis、cost、economic。以 PubMed 为例, 检索策略见框 1。

```
#1 "romiplostim" [MeSH Terms] OR "romiplostim" [Title/Abstract] "nplate" [Title/Abstract] OR "romiplate" [Title/Abstract]
#2 "systematic review" [MeSH Terms] OR "systematic review" [Title/Abstract] OR "meta analysis" [MeSH Terms] OR "meta analysis" [Title/Abstract] OR "cost" [Title/Abstract] OR "economic" [Title/Abstract]
#3 #1 AND #2
```

框1 PubMed检索策略

Box 1. Search strategy in PubMed

## 1.3 文献筛选、资料提取与质量评价

采用 EndNote X9 软件进行文献管理。由 2 名研究者独立筛选文献、提取资料及评价纳入文献的质量, 如遇分歧则通过讨论或咨询第 3 名研究者解决。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。资料提取内容包括患者类型、干预及对照措施、结局指标、研究结论等。采用国际 HTA 组织协会制定的 HTA 报告清单对 HTA 报告进行质量评价<sup>[4]</sup>; 采用系统评价方法学质量评估表 (assessment of multiple systematic reviews 2, AMSTAR 2) 对系统评价/ Meta 分析进行质量评价<sup>[5]</sup>; 采用综合卫生经济评价报告标准量表 2022 (consolidated health economic evaluation reporting standards 2022, CHEERS 2022) 对经济学研究进行质量评价<sup>[6]</sup>。

## 1.4 统计学分析

采用描述性分析对最终纳入的文献进行分类汇总。同一指标若有多项研究时, 根据质量评价结果、纳入样本量和发表年限等因素综合考虑, 选择最具代表性的研究提取结果。

# 2 结果

## 2.1 文献筛选流程及结果

初检共获得文献 292 篇, 逐层筛选后, 最终纳入文献 14 篇 (系统评价/ Meta 分析 8 篇<sup>[7-14]</sup>、经济学研究 6 篇<sup>[15-20]</sup>)。文献筛选流程见图 1。

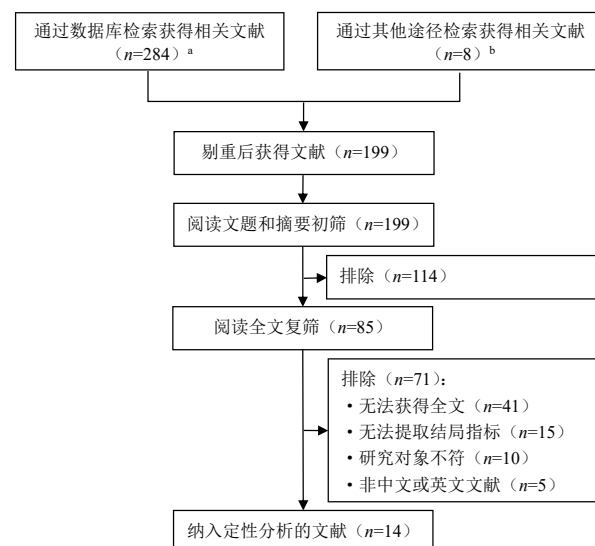


图1 文献筛选流程

Figure 1. Flow chart of literature screening

注: a所检索的数据库及检出文献数具体如下, PubMed (n=76)、Cochrane Library (n=5)、Embase (n=189)、CNKI (n=8)、WanFang Data (n=5)、VIP (n=1); b所检索的相关机构网站及检出文献数具体如下: CADTH (n=3)、NICE (n=5)。

## 2.2 纳入文献的基本特征与质量评价结果

纳入系统评价/ Meta 分析的基本特征和质量评价结果分别见表 1 和表 2。8 篇系统评价/ Meta 分析均只纳入随机对照试验 (randomized

controlled trial, RCT), 其中4篇文献采用Meta分析进行直接比较<sup>[8-9, 12, 14]</sup>, 其余4篇采用网状Meta分析进行比较<sup>[7, 10-11, 13]</sup>。根据AMSTAR 2量表评价标准, 2篇为高质量文献<sup>[9, 12]</sup>, 2篇为中质量文献<sup>[7-8]</sup>, 2篇为低质量文献<sup>[13-14]</sup>, 2篇为极低

质量文献<sup>[10-11]</sup>。纳入药物经济学研究的基本特征和质量评价结果分别见表3和表4。所有经济学研究均来自国外, 其中1篇文献的CHEERS 2022达标数为26项<sup>[15]</sup>, 1篇25项<sup>[17]</sup>, 2篇24项<sup>[16, 20]</sup>, 1篇23项<sup>[19]</sup>, 1篇21项<sup>[18]</sup>。

表1 纳入系统评价/Meta分析的基本特征

Table 1. Basic characteristics of the included systematic review/Meta-analysis

纳入研究	纳入研究类型	研究对象	分析类型	纳入研究数	纳入患者数	干预措施	对照措施	结局指标
Liu 2023 <sup>[7]</sup>	RCT	成人ITP患者	NMA	14	1 360	罗普司亭	安慰剂、艾曲泊帕、阿伐曲泊帕、重组人血小板生成素、海曲泊帕	①④
Li 2023 <sup>[8]</sup>	RCT	成人ITP患者	Meta	2	159	罗普司亭	安慰剂	①⑥
Dong 2023 <sup>[9]</sup>	RCT	成人ITP患者	Meta	4	414	罗普司亭	安慰剂	⑦
Wojciechowski 2021 <sup>[10]</sup>	RCT	成人ITP患者	NMA	7	470	罗普司亭	安慰剂、艾曲泊帕、阿伐曲泊帕、福坦替尼	②④⑥
Deng 2021 <sup>[11]</sup>	RCT	成人ITP患者	NMA	20	2 207	罗普司亭	安慰剂、艾曲泊帕、阿伐曲泊帕、芦曲泊帕、利妥昔单抗	①④⑤⑥⑦
Puavilai 2020 <sup>[12]</sup>	RCT	成人ITP患者	Meta	4	414	罗普司亭	安慰剂	①③⑤⑥
Zhang 2018 <sup>[13]</sup>	RCT	成人ITP患者	NMA	9	786	罗普司亭	安慰剂、艾曲泊帕	①②④⑤⑥
杨通 2015 <sup>[14]</sup>	RCT	成人ITP患者	Meta	3	180	罗普司亭	安慰剂	①④⑤⑥

注: NMA. 网状Meta分析; Meta. Meta分析; ①血小板反应率; ②血小板持续反应率; ③血小板计数; ④ADE发生率; ⑤SADE发生率; ⑥出血事件发生率; ⑦血栓事件发生率。

表2 纳入系统评价/Meta分析的质量评价结果

Table 2. Quality evaluation results of the included systematic review/Meta-analysis

纳入研究	评价条目																质量等级
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	
Liu 2023 <sup>[7]</sup>	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	是	是	是	部分	是	中
Li 2023 <sup>[8]</sup>	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	是	是	否	是	是	中
Dong 2023 <sup>[9]</sup>	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	是	是	是	是	是	高
Wojciechowski 2021 <sup>[10]</sup>	是	否	是	是	否	否	是	是	否	否	是	是	是	是	否	是	极低
Deng 2021 <sup>[11]</sup>	是	否	是	是	是	是	是	是	是	否	是	是	是	是	否	是	极低
Puavilai 2020 <sup>[12]</sup>	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	是	是	是	是	是	高
Zhang 2018 <sup>[13]</sup>	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	是	是	是	否	是	低
杨通 2015 <sup>[14]</sup>	是	否	是	是	是	是	是	是	是	否	是	是	是	是	是	否	低

注: 1.是否包括PICO各要素? 2.是否注册研究方案? 3.是否说明纳入研究的类型? 4.是否采用全面的检索策略? 5.是否采用双人重复式文献筛选? 6.是否采用双人重复式数据提取? 7.是否提供排除文献清单? 8.是否详细地描述纳入的研究? 9.是否采用合适工具评估纳入研究的偏倚风险? 10.是否报告各个研究的资助来源? 11.是否采用合适的统计方法合并研究结果? 12.是否评估偏倚风险对结果潜在的影响? 13.是否考虑纳入研究的偏倚风险? 14.是否对研究结果的异质性进行合理解释? 15.是否评估发表偏倚? 16.是否报告利益冲突和资助来源?

表3 纳入经济学研究的基本特征

Table 3. Basic characteristics of the included pharmacoeconomic researches

纳入研究	国家/地区	视角	模型	研究方法	研究时限	研究对象	干预措施 vs. 对照措施
Patwardhan 2021 <sup>[15]</sup>	美国	公共卫生体系	成本最小化模型	最小成本分析	52周	成人ITP患者	罗普司亭 vs. 艾曲泊帕



续表3

纳入研究	国家/地区	视角	模型	研究方法	研究时限	研究对象	干预措施 vs. 对照措施
Tremblay 2020 <sup>[16]</sup>	美国	医保支付方	Markov模型	成本-效用分析	全生命周期	成人ITP患者	罗普司亭 vs. 艾曲泊帕
Tremblay 2018 <sup>[17]</sup>	美国	医保支付方	成本结果模型	成本-结果分析	26周	成人ITP患者	罗普司亭 vs. 艾曲泊帕/观察和抢救
Fust 2018 <sup>[18]</sup>	美国	公共卫生体系	决策树模型	成本-效果分析	24周	成人ITP患者	罗普司亭 vs. 艾曲泊帕/观察和抢救
Allen 2016 <sup>[19]</sup>	英格兰和威尔士	公共卫生体系	Markov队列模型	成本-效用分析	全生命周期	成人ITP患者	罗普司亭 vs. 艾曲泊帕
Lee 2013 <sup>[20]</sup>	爱尔兰	医保支付方	决策树/Markov模型	成本-效用分析	全生命周期	成人ITP患者	罗普司亭 vs. 艾曲泊帕/标准护理

## 2.3 有效性评价

### 2.3.1 血小板反应率

共纳入 6 篇文献<sup>[7-8, 11-14]</sup>。3 篇网状 Meta 分析<sup>[7, 11, 13]</sup>和 3 篇 Meta 分析<sup>[8, 12, 14]</sup>结果显示, 与安慰剂相比, 罗普司亭可明显提升血小板反应率, 且差异有统计学意义 [RR=4.82, 95%CI (1.77, 13.12),  $P=0.023$ ]<sup>[12]</sup>。3 篇网状 Meta 分析<sup>[7, 11, 13]</sup>结果显示, 罗普司亭对比艾曲泊帕提升血小板反应率的效果差异无统计学意义 [OR=4.17, 95%CI (0.91, 20.00),  $P > 0.05$ ]<sup>[7]</sup>。2 篇网状 Meta 分析<sup>[7, 11]</sup>结果显示, 罗普司亭对比阿伐曲泊帕提升血小板反应率的效果差异无统计学意义 [OR=0.57, 95%CI (0.08, 4.35),  $P > 0.05$ ]<sup>[7]</sup>。1 篇网状 Meta 分析<sup>[7]</sup>提示, 罗普司亭对比重组人血小板生成素、海曲泊帕提升血小板反应率的效果差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。1 篇网状 Meta 分析<sup>[11]</sup>提示, 罗普司亭对比利妥昔单抗提升血小板反应率的效果差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。具体结果见图 2A。

### 2.3.2 血小板持续反应率

共纳入 2 篇文献<sup>[10, 13]</sup>。2 篇网状 Meta 分析<sup>[10, 13]</sup>结果显示, 罗普司亭提升血小板持久反应率的能力优于安慰剂, 差异有统计学意义 [RR=14.16, 95%CI (2.91, 69.01),  $P=0.001$ ]<sup>[13]</sup>; 罗普司亭与艾曲泊帕相比, 提升血小板持续反应率的效果差异无统计学意义 [OR=3.26, 95%CI (0.40, 54.38),  $P > 0.05$ ]<sup>[10]</sup>。1 篇网状 Meta 分析<sup>[10]</sup>结果显示, 罗普司亭与阿伐曲泊帕和福坦替尼相比, 提升血小板持续反应率的效果差异均无统计学意义 ( $P >$

0.05)。具体结果见图 2B。

### 2.3.3 血小板计数

1 篇 Meta 分析<sup>[12]</sup>结果显示, 与安慰剂相比, 治疗 6 周后罗普司亭能显著提升患者的平均血小板计数, 差异有统计学意义 [MD=82.68, 95%CI (45.21, 120.16),  $P < 0.01$ ]。

## 2.4 安全性评价

### 2.4.1 ADE发生率

共纳入 5 篇文献<sup>[7, 10-11, 13-14]</sup>。4 篇网状 Meta 分析<sup>[7, 10-11, 13]</sup>和 1 篇 Meta 分析<sup>[14]</sup>的结果显示, 罗普司亭与安慰剂的 ADE 发生率差异无统计学意义 [OR=1.55, 95%CI (0.41, 5.84),  $P > 0.05$ ]<sup>[7]</sup>。4 篇网状 Meta 分析<sup>[7, 10-11, 13]</sup>结果显示, 罗普司亭与艾曲泊帕的 ADE 发生率差异无统计学意义 [OR=0.68, 95%CI (0.15, 3.03),  $P > 0.05$ ]<sup>[7]</sup>。3 篇网状 Meta 分析<sup>[7, 10-11]</sup>结果显示, 罗普司亭与阿伐曲泊帕的 ADE 发生率差异无统计学意义 [OR=1.75, 95%CI (0.06, 50.00),  $P > 0.05$ ]<sup>[7]</sup>。1 篇网状 Meta 分析<sup>[10]</sup>结果显示, 罗普司亭与福坦替尼的 ADE 发生率差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。具体结果见图 3A。

### 2.4.2 SADE发生率

共纳入 4 篇文献<sup>[11-14]</sup>。2 篇网状 Meta 分析<sup>[11, 13]</sup>和 1 篇 Meta 分析<sup>[14]</sup>结果显示, 罗普司亭与安慰剂的 SADE 发生率差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 1 篇高质量的 Meta 分析<sup>[12]</sup>结果显示, 罗普司亭与安慰剂的 SADE 发生率差异有统计学意义 [RR=0.39, 95%CI (0.17, 0.93),  $P=0.005$ ]。2 篇网状 Meta 分析<sup>[11, 13]</sup>结果显示, 罗普司亭

表4 纳入经济学研究的质量评价结果

Table 4. Quality evaluation results of the included pharmacoeconomic research

纳入研究	评价条目																												满足 条目数	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28		
Patwardhan 2021 <sup>[15]</sup>	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	26
Tremblay 2020 <sup>[16]</sup>	是	是	否	否	否	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	24
Tremblay 2018 <sup>[17]</sup>	是	是	否	否	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	25
Fust 2018 <sup>[18]</sup>	否	是	否	否	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	否	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	21
Allen 2016 <sup>[9]</sup>	是	是	否	否	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	23
Lee 2013 <sup>[20]</sup>	是	是	是	否	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	24

注：1.标题；2.摘要；3.背景和目标；4.卫生经济分析计划；5.研究对象；6.现场和地点；7.比较对象；8.角度；9.时间范围；10.贴现率；11.结果指标选择；12.结果指标测量；13.结果评估；14.资源和成本的测量与评价；15.币种、价格和兑换；16.模型的基本原理和描述；17.分析和假设；18.描述异质性；19.描述分布效应；20.描述不确定性；21.描述患者及其他受影响人群参与研究的方法；22.研究参数；23.主要结果总结；24.不确定性影响分析；25.患者和其他相关人员参与研究的影响；26.研究结果、局限性和普遍性；27.资金来源；28.利益冲突。

与艾曲泊帕的 SADE 发生率差异无统计学意义 [OR=0.83, 95%CI (0.37, 1.85),  $P > 0.05$ ]<sup>[13]</sup>。

1 篇网状 Meta 分析<sup>[11]</sup> 结果显示, 罗普司亭与阿伐曲泊帕、芦曲泊帕、利妥昔单抗的 SADE 发生率差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。具体结果见图 3B。

2.4.3 出血事件发生率

共纳入 6 篇文献<sup>[8, 10-14]</sup>。3 篇 Meta 分析<sup>[8, 12, 14]</sup> 和 3 篇网状 Meta 分析<sup>[10-11, 13]</sup> 结果显示, 罗普司亭与安慰剂相比, 出血事件发生率差异无统计学意义 [RR=0.73, 95%CI (0.44, 1.21),  $P=0.055$ ]<sup>[12]</sup>。3 篇网状 Meta 分析<sup>[10-11, 13]</sup> 结果显示, 罗普司亭与艾曲泊帕相比, 出血事件发生率差异无统计学意义 [OR=1.00, 95%CI (0.25, 3.91),  $P > 0.05$ ]<sup>[13]</sup>。2 篇网状 Meta 分析<sup>[10-11]</sup> 结果显示, 罗普司亭与阿伐曲泊帕相比, 出血事件发生率差异均无统计学意义 [OR=0.71, 95%CI (0.18, 2.84),  $P > 0.05$ ]<sup>[11]</sup>。1 篇网状 Meta 分析<sup>[11]</sup> 结果显示, 罗普司亭与芦曲泊帕、利妥昔单抗相比, 出血事件发生率差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。1 篇网状 Meta 分析<sup>[10]</sup> 结果显示, 罗普司亭与福田替尼相比, 出血事件发生率差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。具体结果见图 3C。

2.4.4 血栓事件发生率

共纳入 2 篇文献<sup>[9, 11]</sup>。1 篇 Meta 分析<sup>[9]</sup> 和 1 篇网状 Meta 分析<sup>[11]</sup> 结果显示, 罗普司亭与安慰剂相比, 血栓事件发生率差异无统计学意义 [RR=1.37, 95%CI (0.49, 3.83),  $P=0.187$ ]<sup>[9]</sup>。1 篇网状 Meta 分析<sup>[11]</sup> 结果显示, 罗普司亭与艾曲波帕、阿伐曲泊帕、芦曲泊帕和利妥昔单抗相比, 血栓事件发生率差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。具体结果见图 3D。

2.5 经济性评价

6 篇经济学研究均选择了艾曲泊帕作为阳性对照药物, 其中 4 项研究认为艾曲泊帕更具经济学优势<sup>[15-17, 19]</sup>, 2 篇认为罗普司亭更具经济学优势<sup>[18, 20]</sup>。

Patwardhan 等<sup>[15]</sup> 从美国健康计划角度出发进行最小成本分析, 在临床疗效和安全性相等的假设下, 确定艾曲泊帕 (123 841 美元/人年) 治疗每例患者的年成本比罗普司亭 (188 611 美元/人年) 少 64 770 美元。敏感性分析提示, 结果对药品定价和药品浪费投入最为敏感。

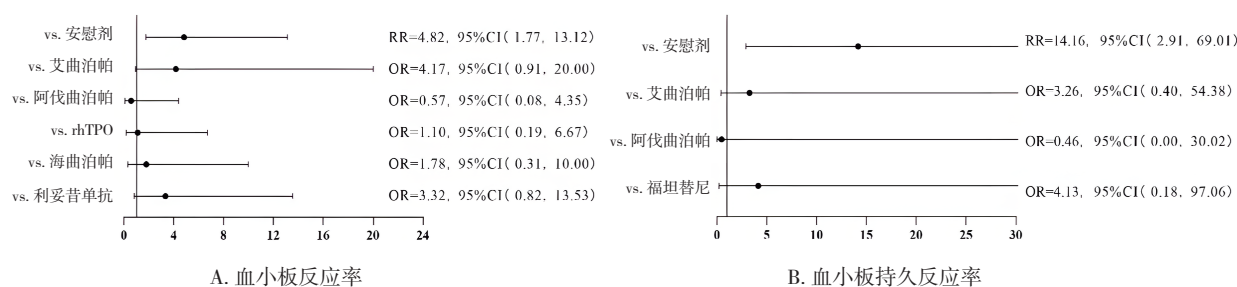


图2 罗普司亭有效性评价指标的Meta分析结果

Figure 2. Results of Meta-analysis of romiplostim effectiveness indicators

注: rhTPO:重组人血小板生成素。

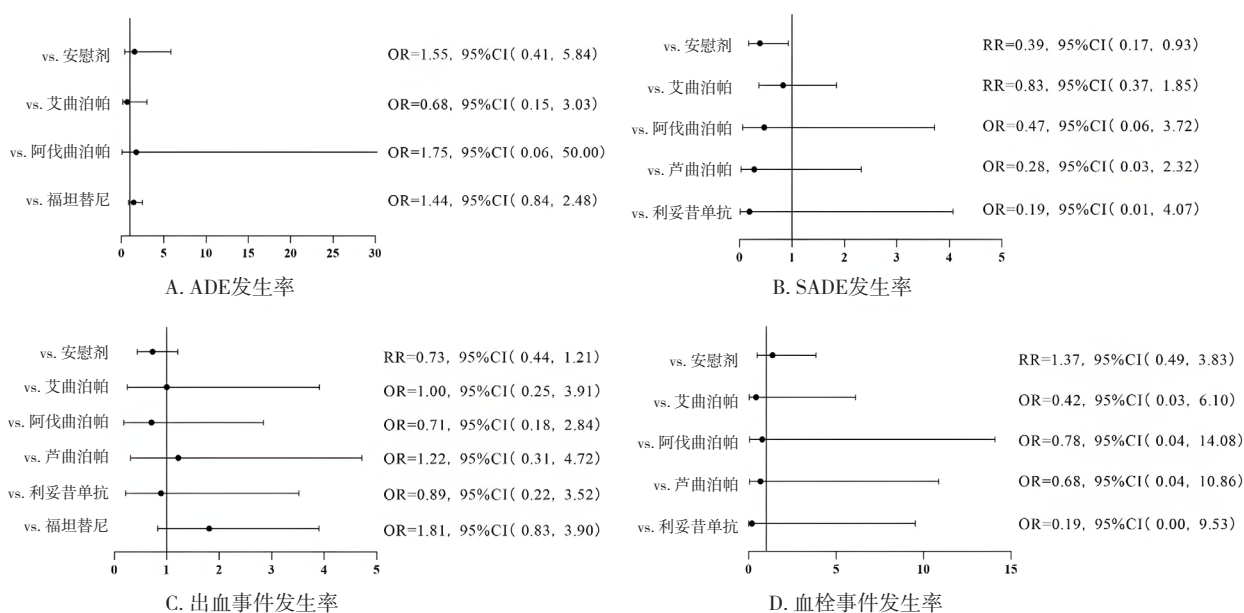


图3 罗普司亭安全性评价指标的Meta分析结果

Figure 3. Results of Meta-analysis of romiplostim safety indicators

Tremblay 等<sup>[16]</sup>从医保支付方角度比较了罗普司亭与艾曲泊帕的成本-效用,结果显示艾曲泊帕的全生命周期总成本比罗普司亭更低(1 580 000 美元 vs. 2 130 000 美元)且效果更好(14.68 QALYs vs. 14.67 QALYs)。概率敏感性分析结果提示,在5万美元的阈值下,艾曲泊帕具有成本-效用的概率为52.8%。在所有概率迭代中,艾曲泊帕的治疗成本均低于罗普司亭,主要原因是艾曲泊帕成本较低。

Tremblay 等<sup>[17]</sup>从医保支付方角度比较了罗普司亭组、艾曲泊帕组与观察和抢救组(患者使用安慰剂,仅在必要时接受抢救治疗)的成本-结果。结果显示在意向治疗人群中,艾曲泊帕治疗每例患者的总费用约为66 560 美元,罗普司亭为91 039 美元,而观察和抢救组为30 099 美元。在

接受治疗人群中,艾曲泊帕的治疗成本也低于罗普司亭,亚组分析显示艾曲泊帕(65 998 美元)和罗普司亭(91 485 美元)在脾切除患者中的成本差异略大,在非脾切除患者中的差异略小(艾曲泊帕为67 151 美元,罗普司亭为91 455 美元),但总体趋势保持不变。敏感性分析证实,在评估意向治疗人群中每次避免严重出血事件的成本时,艾曲泊帕比罗普司亭更具经济学优势。

Fust 等<sup>[18]</sup>研究结果显示,与观察和抢救组相比,罗普司亭和艾曲泊帕的总成本更高,但治疗效果更好,罗普司亭和艾曲泊帕24周的每次缓解成本和平均出血事件发生率更低,其中罗普司亭对艾曲泊帕具有微弱的经济学优势。与观察和抢救组相比,每增加1例应答者,罗普司亭的ICER为46 000 美元/QALY。



Allen 等<sup>[19]</sup>比较了罗普司亭和艾曲泊帕在脾切除和非脾切除患者中的成本-效用。在脾切除患者中,艾曲泊帕比罗普司亭多 0.02 QALYs,成本节约 88 904 英镑;在非脾切除患者中,艾曲泊帕比罗普司亭多 0.02 QALYs,成本节约 40 216 英镑。概率敏感性分析表明,在意愿支付阈值为 20 000 英镑/QALY 的情况下,对于脾切除和非脾切除患者,艾曲泊帕具有成本-效用的概率分别为 99% 和 92%。

Lee 等<sup>[20]</sup>研究结果显示,与艾曲泊帕相比,罗普司亭可以让患者在一生中平均少用 20.2 次抢救药物[静脉注射用丙种球蛋白(IVIG)或静脉注射类固醇];与标准护理相比,平均少用 29.3 次抢救药物。与艾曲泊帕或标准护理相比,罗普司亭占优势,分别节省成本 13 258 欧元和 22 673 欧元,分别获得 0.76 QALYs 和 1.17 QALYs。单因素敏感性分析表明,该模型对 IVIG 成本、罗普司亭和 IVIG 的使用量最为敏感。概率敏感性分析表明,与艾曲泊帕相比,罗普司亭具有成本-效用的概率在 90% 以上;与标准护理相比,在意愿支付阈值为 3 万欧元/QALY 时,罗普司亭具有成本-效用的概率为 96%。

### 3 讨论

罗普司亭国外上市时间较长,积累了广泛的临床使用经验,国外指南对其的定位为治疗 ITP 的重要二线药物<sup>[1]</sup>。由于罗普司亭在国内上市时间较短,我国的 ITP 相关指南暂未作推荐。本研究采用 rHTA 的方法,对罗普司亭的有效性、安全性和经济性进行了综合评价。

有效性方面,与安慰剂相比,罗普司亭治疗能显著提升 ITP 患者的血小板反应率、血小板持续反应率和平均血小板计数;与其他治疗 ITP 的药物相比,罗普司亭在提升患者血小板反应率和血小板持续反应率上未见显著优势。安全性方面,高质量的研究结果显示,与安慰剂相比,罗普司亭发生 SADE 的风险更低;和其他治疗 ITP 药物比较,罗普司亭的 ADE 发生率、SADE 发生率、出血事件发生率和血栓事件发生率均未见差异性。罗普司亭是一种创新型 TPO-RA,其拥有独特的 Fc 结构域,能带来长效缓释效果,1 周仅需皮下注射 1 次,有效提升了患者的用药依从性<sup>[21]</sup>。此外,罗普司亭不经肝脏代谢,无肝脏毒性<sup>[21]</sup>。一

项 III 期临床试验<sup>[22]</sup>显示,罗普司亭的起效速度快、早期应答率更高,一周内的血小板应答率可达 77%,2 周达 91%。因此,对于急重症患者、有肝损伤的患者、无法口服药物以及不愿意每天口服药物的患者,罗普司亭可作为全新的治疗选择。

从经济性角度来看,4 篇文献<sup>[15-17,19]</sup>认为艾曲泊帕比罗普司亭更具经济学优势,仅 2 篇文献<sup>[18,20]</sup>认为罗普司亭更具经济学优势。采用 CHEERS 2022 量表对经济学研究进行质量评价,认为罗普司亭更具经济学优势的研究整体质量低于认为艾曲泊帕更具经济学优势的研究。所纳入的经济学研究均来源于欧美发达国家,受我国居民收入、医保政策、药品集中带量采购政策等因素影响,国外药物经济学研究参考价值有限。

本研究系统地进行了文献检索,选取最具代表性的研究以森林图的形式展示结果,比一般文字描述更简洁直观。除安慰剂外,还纳入了其他治疗 ITP 药物作对比,更符合临床的期望。尽管如此,本研究仍不可避免存在一定局限性:

① rHTA 对纳入的研究以定性分析为主,结果描述具有一定的局限性;②部分系统评价/ Meta 分析纳入的原始研究数量较少 (< 10 篇),可能影响结果的把握度;③与其他治疗 ITP 药物的对比数据来源于网状 Meta 分析,皆为间接对比,缺少罗普司亭与其他治疗 ITP 药物的头对头临床试验,不可避免存在偏倚;④罗普司亭在我国上市时间较短,尚无基于中国国情的药物经济学评价。

综上所述,罗普司亭治疗 ITP 有较好的有效性和安全性,其中与安慰剂相比具有显著优势,与其他治疗 ITP 药物的有效性和安全性相当。此外,药物经济学研究主要在欧美国家展开,其未显示出优势,亟需开展基于我国国情的罗普司亭经济学评价,为医保决策和临床药物遴选提供更有价值的循证依据。

### 参考文献

- 1 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. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000966.
- 2 侯明,刘新光.立足中国实际的原发免疫性血小板减少症诊治—2020 版成人原发免疫性血小板减少症诊



- 断与治疗中国指南解读[J]. 临床血液学杂志, 2021, 34(1): 1-4. [Hou M, Liu XG. Diagnosis and treatment of primary immune thrombocytopenia according to the actual situation of China: interpretation of the Chinese guideline on the diagnosis and management of adult primary immune thrombocytopenia (version 2020)[J]. Journal of Clinical Hematology, 2021, 34(1): 1-4.] DOI: [10.13201/j.issn.1004-2806.2021.01.001](https://doi.org/10.13201/j.issn.1004-2806.2021.01.001).
- 3 中华医学会血液学分会血栓与止血学组. 成人原发性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. [Thrombosis and Hemostasis Group, Chinese Society of Hematology, Chinese Medical Association. Chinese guideline on the diagnosis and management of adult primary immune thrombocytopenia (version 2020)[J]. Chinese Journal of Hematology, 2020, 41(8): 617-623.] DOI: [10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.08.001](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.08.001).
- 4 Hailey D. Toward transparency in health technology assessment: a checklist for HTA reports[J]. Int J Technol Assess Health Care, 2003, 19(1): 1-7. DOI: [10.1017/s0266462303000011](https://doi.org/10.1017/s0266462303000011).
- 5 陶欢, 杨乐天, 平安, 等. 随机或非随机防治性研究系统评价的质量评价工具 AMSTAR 2 解读[J]. 中国循证医学杂志, 2018, 18(1): 101-108. [Tao H, Yang LT, Ping A, et al. Interpretation of AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomized or non-randomized studies of healthcare interventions[J]. Chinese Journal of Evidence-Based Medicine, 2018, 18(1): 101-108.] DOI: [10.7507/1672-2531.201711005](https://doi.org/10.7507/1672-2531.201711005).
- 6 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. DOI: [10.1016/j.jval.2021.11.1351](https://doi.org/10.1016/j.jval.2021.11.1351).
- 7 Liu Y, Zhang HX, Su J, et al. Efficacy and incidence of treatment-related adverse events of thrombopoietin receptor agonists in adults with immune thrombocytopenia: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled study[J]. Acta Haematol, 2023, 146(3): 173-184. DOI: [10.1159/000528642](https://doi.org/10.1159/000528642).
- 8 Li T, Liu Q, Pu T, et al. Efficacy and safety of thrombopoietin receptor agonists in children and adults with persistent and chronic immune thrombocytopenia: a meta-analysis[J]. Expert Opin Pharmacother, 2023, 24(6): 763-774. DOI: [10.1080/14656566.2023.2198089](https://doi.org/10.1080/14656566.2023.2198089).
- 9 Dong Y, Xia Z, Zhou J, et al. Risk of thrombotic events in immune thrombocytopenia patients treated with thrombopoietic agents: a systematic review and meta-analysis[J]. Thromb J, 2023, 21(1): 69. DOI: [10.1186/s12959-023-00509-z](https://doi.org/10.1186/s12959-023-00509-z).
- 10 Wojciechowski P, Wilson K, Nazir J, et al. Efficacy and safety of avatrombopag in patients with chronic immune thrombocytopenia: a systematic literature review and network meta-analysis[J]. Adv Ther, 2021, 38(6): 3113-3128. DOI: [10.1007/s12325-021-01752-4](https://doi.org/10.1007/s12325-021-01752-4).
- 11 Deng J, Hu H, Huang F, et al. Comparative efficacy and safety of thrombopoietin receptor agonists in adults with thrombocytopenia: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trial[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 704093. DOI: [10.3389/fphar.2021.704093](https://doi.org/10.3389/fphar.2021.704093).
- 12 Puavilai T, Thadanipon K, Rattanasiri S, et al. Treatment efficacy for adult persistent immune thrombocytopenia: a systematic review and network meta-analysis[J]. Br J Haematol, 2020, 188(3): 450-459. DOI: [10.1111/bjh.16161](https://doi.org/10.1111/bjh.16161).
- 13 Zhang J, Liang Y, Ai Y, et al. Eltrombopag versus romiplostim in treatment of adult patients with immune thrombocytopenia: a systematic review incorporating an indirect-comparison meta-analysis[J]. PLoS One, 2018, 13(6): e0198504. DOI: [10.1371/journal.pone.0198504](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0198504).
- 14 杨通. 罗米司亭与艾曲波帕在治疗原发性免疫性血小板减少症中疗效的 Meta 分析[D]. 太原: 山西医科大学, 2015. DOI: [10.7666/d.D649958](https://doi.org/10.7666/d.D649958).
- 15 Patwardhan P, Proudman D, Allen J, et al. Cost-minimization analysis comparing eltrombopag vs romiplostim for adults with chronic immune thrombocytopenia[J]. J Manag Care Spec Pharm, 2021, 27(10): 1447-1456. DOI: [10.18553/jmcp.2021.21080](https://doi.org/10.18553/jmcp.2021.21080).
- 16 Tremblay G, Dolph M, Roy AN, et al. The cost-effectiveness of eltrombopag for the treatment of immune thrombocytopenia in the United States[J]. Clin Ther, 2020, 42(5): 860-872. e8. DOI: [10.1016/j.clinthera.2020.02.020](https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2020.02.020).
- 17 Tremblay G, Dolph M, Bhor M, et al. Cost-consequence model comparing eltrombopag versus romiplostim for

- adult patients with chronic immune thrombocytopenia[J]. Clinicoecon Outcomes Res, 2018, 10: 705–713. DOI: [10.2147/CEOR.S177324](https://doi.org/10.2147/CEOR.S177324).
- 18 Fust K, Parthan A, Li X, et al. Cost per response analysis of strategies for chronic immune thrombocytopenia[J]. Am J Manag Care, 2018, 24(8 Spec No.): SP294–SP302. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30020741/>.
- 19 Allen R, Bryden P, Grotzinger KM, et al. Cost-effectiveness of eltrombopag versus romiplostim for the treatment of chronic immune thrombocytopenia in England and Wales[J]. Value Health, 2016, 19(5): 614–622. DOI: [10.1016/j.jval.2016.03.1856](https://doi.org/10.1016/j.jval.2016.03.1856).
- 20 Lee D, Thornton P, Hirst A, et al. Cost effectiveness of romiplostim for the treatment of chronic immune thrombocytopenia in Ireland[J]. Appl Health Econ Health Policy, 2013, 11(5): 457–469. DOI: [10.1007/s40258-013-0044-y](https://doi.org/10.1007/s40258-013-0044-y).
- 21 Wang B, Nichol JL, Sullivan JT. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of AMG 531, a novel thrombopoietin receptor ligand[J]. Clin Pharmacol Ther, 2004, 76(6): 628–638. DOI: [10.1016/j.cpt.2004.08.010](https://doi.org/10.1016/j.cpt.2004.08.010).
- 22 Shirasugi Y, Ando K, Miyazaki K, et al. Romiplostim for the treatment of chronic immune thrombocytopenia in adult Japanese patients: a double-blind, randomized Phase III clinical trial[J]. Int J Hematol, 2011, 94(1): 71–80. DOI: [10.1007/s12185-011-0886-8](https://doi.org/10.1007/s12185-011-0886-8).

收稿日期: 2024年06月29日 修回日期: 2024年08月05日  
本文编辑: 杨燕 周璐敏