

阿伐曲泊帕治疗成人免疫性血小板减少症的快速卫生技术评估



李 舟, 凌 亚, 张 健, 朱 玲

苏州大学附属第一医院药学部 (江苏苏州 215006)

【摘要】目的 通过快速卫生技术评估 (rHTA) 方法评价阿伐曲泊帕治疗原发性免疫性血小板减少症 (ITP) 的有效性、安全性及经济性, 为临床决策提供循证依据。**方法** 计算机检索 PubMed、Cochrane Library、Web of Science、Embase、CNKI、WanFang Data 等中英文文献数据库, 以及卫生技术评估 (HTA) 相关机构的官方网站, 搜集阿伐曲泊帕治疗 ITP 的系统评价 /Meta 分析、药物经济学研究及 HTA 报告文献, 时间范围从建库至 2025 年 5 月 31 日。2 名研究者独立筛选文献、提取资料, 评价文献质量后, 对研究结果进行定性分析。**结果** 共纳入 12 篇文献, 其中系统评价 /Meta 分析 10 篇, 经济学研究 1 篇, HTA 报告 1 篇。有效性方面, 与安慰剂比较, 阿伐曲泊帕可显著提高血小板反应、血小板持续反应、血小板早期反应、血小板计数, 减少治疗 ITP 联合用药 ($P < 0.05$), 治疗期间需要补救措施方面差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。血小板反应方面阿伐曲泊帕显著优于艾曲泊帕、罗普司亭、重组人血小板生成素+利妥昔单抗和利妥昔单抗 ($P < 0.05$)。安全性方面, 与安慰剂、艾曲泊帕、罗普司亭和利妥昔单抗比较, 阿伐曲泊帕的不良事件、严重不良事件、出血事件和血栓栓塞事件均无显著差异 ($P > 0.05$)。经济学研究显示, 阿伐曲泊帕较艾曲泊帕和罗普司亭更具有经济学优势, 与观察和抢救相比不具有经济学优势。**结论** 与安慰剂或其他二线治疗 ITP 药物相比, 阿伐曲泊帕具有良好的有效性, 安全性方面无显著差异; 经济性方面, 阿伐曲泊帕较艾曲泊帕和罗普司亭更具经济学优势, 但因价格较高, 与观察和抢救相比不具有经济学优势, 未来有必要在国内开展经济学研究。

【关键词】 阿伐曲泊帕; 原发性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

【中图分类号】 R 973 **【文献标识码】** A

Rapid health technology assessment of avatrombopag for the treatment of primary immune thrombocytopenia in adults

LI Zhou, LING Ya, ZHANG Jie, ZHU Ling

Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215000, Jiangsu Province, China

Corresponding author: ZHU Ling, Email: 18796242009@163.com

【Abstract】Objective To evaluate the efficacy, safety and cost-effectiveness of avatrombopag for treating primary immune thrombocytopenia (ITP) by rapid health technology assessment (rHTA), to provide evidence-based basis for clinical decision-making. **Methods**

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202508005

基金项目: 江苏省药学会 - 奥赛康医院药学基金资助项目 (A202205)

通信作者: 朱玲, 初级药师, Email: 18796242009@163.com

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

PubMed, Cochrane Library, Web of Science, Embase, CNKI, WanFang Data and the official website of health technology assessment (HTA) agency were electronically searched to collect systematic reviews/Meta-analyses, pharmacoeconomic literature, and HTA reports of avatrombopag for the treatment of ITP from inception to May 31, 2025. Two reviewers independently screened studies, extracted data, assessed the quality of included studies, and qualitatively analyzed the result. **Results** A total of 12 studies were included, including 10 systematic reviews/Meta-analyses, 1 pharmacoeconomic study and 1 HTA report. In terms of effectiveness, compared with placebo, treatment with avatrombopag significantly elevated platelet response, durable platelet response, early platelet response, and platelet count, reduction in use of concomitant ITP medication ($P<0.05$), and there was no significant difference in the need for remedial measures during the treatment period ($P>0.05$). Avatrombopag was also superior to eltrombopag, romiplostim, rituximab alone or in combination with recombinant human thrombopoietin (rhTPO) for platelet response ($P<0.05$). In terms of safety, there was no significant difference in the incidence of adverse events, serious adverse events, bleeding events and thrombotic events when comparing avatrombopag to placebo, eltrombopag, romiplostim and rituximab for the treatment of ITP ($P>0.05$). Economic study showed that avatrombopag has an economic advantage compared to eltrombopag and romiplostim, but it does not have economic advantages compared with observation and rescue. **Conclusion** Compared with placebo or other second-line treatments for ITP, avatrombopag has good efficacy and no significant differences in safety. Regarding economics, avatrombopag demonstrates greater cost-effectiveness than eltrombopag and romiplostim. However, due to its higher price, it does not have economic advantages compared to observation and rescue. Future economic research should be conducted domestically.

【Keywords】 Avatrombopag; Primary immune thrombocytopenia; Efficacy; Safety; Economy; Rapid health technology assessment

原发性免疫性血小板减少症 (primary immune thrombocytopenia, ITP) 为获得性自身免疫性疾病, 以血小板破坏增多和生成损害为特征, 最终导致血小板计数降低, 发病率约为 (2~4) 人/10 万^[1]。成人 ITP 通常表现为慢性获得性疾病, 难以自发缓解, 更容易出血, 需要更强化的治疗^[2]。指南推荐的一线治疗药物包括糖皮质激素和静注免疫球蛋白, 但长期使用不良反应风险较高, 因此指南建议在一线治疗 6~8 周后更换为二线治疗方案^[3]。二线治疗药物中, 艾曲泊帕、重组人血小板生成素 (recombinant human thrombopoietin, rhTPO)、rhTPO 联合利妥昔单抗被指南推荐为首选, 利妥昔单抗为备选^[3]。血小板生成素受体激动剂 (thrombopoietin receptor agonists, TPO-RA) 能诱导巨核细胞成熟, 增强血小板产生, 提高血小板计数, 减少出血。目前国内已批准治疗 ITP 的 TPO-RA 有艾曲泊帕、罗普司亭和海曲泊帕。2020 年 4 月, 我国国家药品监督管理局批准新型 TPO-RA 阿伐曲泊帕上市, 治疗择期行诊断性操作或手术的慢性肝病

相关血小板减少症的成年患者^[4]。临床研究^[5]显示阿伐曲泊帕能够显著提高患者手术前血小板应答率, 减少输血需求。但与其他 TPO-RA 类似, 阿伐曲泊帕也存在血栓事件不良反应, 且价格昂贵, 限制了其临床应用。美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA)、欧洲药品管理局 (European Medicines Agency, EMA) 和意大利指南均推荐阿伐曲泊帕作为 ITP 二线治疗药物^[6-7]。目前我国批准的阿伐曲泊帕适应证为用于择期行诊断性操作或者手术的慢性肝病相关血小板减少症的成年患者, 治疗 ITP 属于超说明书用药。《中华人民共和国医师法》明确规定, 只要具有相应的循证医学依据, 临床实践中可使用药品说明书未明确列出的药物治疗方法进行治疗。因此, 有必要对阿伐曲泊帕治疗 ITP 进行综合评估。本研究拟采用快速卫生技术评估 (rapid health technology assessment, rHTA) 方法, 对阿伐曲泊帕治疗 ITP 的有效性、安全性和经济性进行全面系统评估, 为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

公开发表的系统评价 /Meta 分析、药物经济学研究以及卫生技术评估 (health technology assessment, HTA) 报告。

1.1.2 研究对象

研究对象为 ITP 患者^[3], 不包括继发性血小板减少患者, 年龄 > 18 岁。

1.1.3 干预措施

干预组患者接受阿伐曲泊帕治疗; 对照组患者接受安慰剂或其他药物治疗, 包括但不限于艾曲泊帕、海曲泊帕、罗普司亭、利妥昔单抗、芦曲泊帕、福坦替尼。

1.1.4 结局指标

有效性指标: ①血小板反应 (治疗期间血小板计数 $\geq 50 \times 10^9 \cdot L^{-1}$); ②血小板持续反应 (治疗期间血小板计数 $\geq 50 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, 且该状态持续时间占总时间的比例 $\geq 75\%$); ③血小板早期反应 (治疗 2 周后血小板计数 $\geq 50 \times 10^9 \cdot L^{-1}$); ④血小板计数 (治疗后 6 周平均值); ⑤减少 ITP 联合用药; ⑥需要补救措施。

安全性指标: ①药品不良事件 (adverse drug event, ADE); ②严重药品不良事件 (serious adverse drug event, SADE); ③任何出血事件; ④严重出血事件 (WHO 定义的 2~4 级出血, 2 级: 轻度出血; 3 级: 重度出血; 4 级: 影响生命体征的大量出血)^[8]; ⑤血栓事件。

经济学指标: ①质量调整生命年 (quality adjusted life years, QALY); ②增量成本-效果比 (incremental cost effectiveness ratio, ICER); ③意愿支付 (willingness to pay, WTP) 阈值。

1.1.5 排除标准

①重复发表的文献, 仅纳入最近发表版本; ②数据缺失或无法获取全文的研究; ③非中文和英文的文献; ④剔除结局指标不合适或研究类型不匹配的文献。

1.2 文献检索策略

计算机检索 PubMed、Cochrane Library、Web of Science、Embase、CNKI、WanFang Data 等中英文文献数据库, 以及国际卫生技

术评估组织 (Health Technology Assessment International, HTAi)、英国国家卫生与临床优化研究所 (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) 和加拿大药物和卫生技术局 (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH) 等 HTA 机构的官方网站, 搜集阿伐曲泊帕治疗 ITP 的 HTA 报告、系统综述 /Meta 分析和药物经济学研究相关文献, 检索时间范围从数据库建库至 2025 年 5 月 31 日。中文检索词: 阿伐曲泊帕、系统评价、荟萃分析、Meta 分析、成本、经济、费用; 英文检索词: Avatrombopag、systematic review、meta-analysis、cost、economic。以 PubMed 数据库为例, 具体检索策略见框 1。

```
#1 Avatrombopag [Mesh Terms]
#2 Avatrombopag [Title/Abstract]
#3 #1 OR #2
#4 systematic review [Mesh Terms] OR Meta-analysis
  [Mesh Terms] OR cost [Mesh Terms] OR economic
  [Mesh Terms]
#5 systematic review [Title/Abstract] OR Meta-analysis
  [Title/Abstract] OR cost [Title/Abstract] OR economic
  [Title/Abstract]
#6 #4 OR #5
#7 #3 AND #6
```

框1 PubMed检索策略

Box 1. Search strategy in PubMed

1.3 文献筛选、数据提取和质量评价

2 名研究者独立进行文献筛选、数据提取并进行交叉核对, 如遇意见不一致情况, 通过讨论或咨询第 3 名研究者解决分歧。文献筛选过程中, 首先审阅标题, 排除明显无关的文献, 随后阅读摘要和全文确定是否纳入该文献。提取数据包括: 第一作者、发表年份、研究类型、研究对象、分析类型、样本量、干预措施、对照措施、结局指标及研究结果, 并将相关数据录入预先设计好的表格中。

采用系统评价质量评估工具 (a measurement tool to assess systematic reviews 2, AMSTAR-2)^[9-10]、卫生经济评价报告标准 (consolidated health economic evaluation reporting standards, CHEERS) 2022^[11-12] 和国际卫生技术评估组织协会制订的 HTA 清单^[13] 分别评估 SR/Meta 分析、药物经济学研究和 HTA 报告的方法学质量。

1.4 统计学分析

采用描述性分析方法,依据纳入研究的类型,对研究结论进行分类汇总。当多个研究在同一指标呈现不同结果时,综合考量研究年限、文献质量、样本量等因素,分类评价后得出结论。指标包括比值比(odds ratio, OR)、风险比(risk ratio, RR)、加权均数差(weighted mean difference, WMD)、95%置信区间(confidence interval, CI)表示。纳入的网状Meta分析(network Meta-analyses, NMA),通过计算累计排序概率曲线下面积(surface under the cumulative ranking, SUCRA)对不同干预措施进行排序,对于有利的指标而言,SUCRA值越高则表明效果越显著。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果

初步检索共获得152篇相关文献,逐步筛选后最终纳入12篇文献,包括系统评价/Meta分析10篇^[14-23],药物经济学研究1篇^[24],HTA报告1篇^[25]。文献筛选流程及结果见图1。

2.2 纳入文献的基本特征及质量评价结果

纳入的10篇系统评价/Meta分析中包括2篇Meta分析和8篇NMA,原始研究均为随机对照

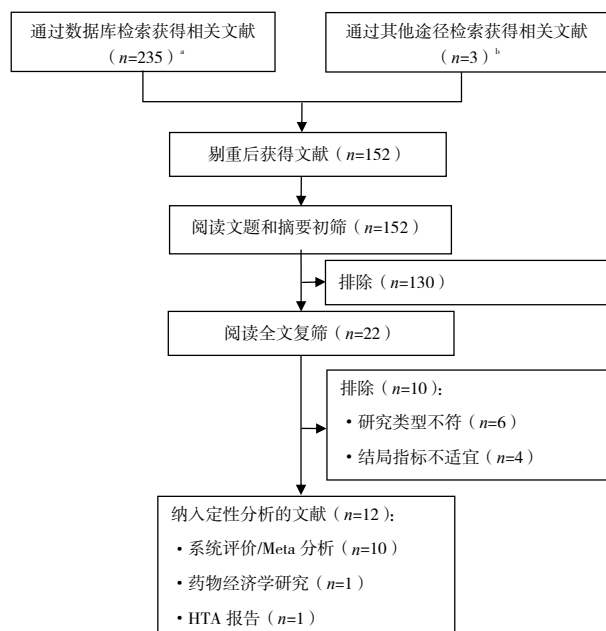


图1 文献筛选流程图

Figure 1. Flow chart of literature screening

注: *所检索的数据库及检出文献数具体如下, PubMed (n=24)、Cochrane Library (n=93)、Web of science (n=36)、Embase (n=76)、CNKI (n=4)、万方数据 (n=2); *所检索的HTA网站及检出文献数具体如下, HTAi (n=0)、NICE (n=1)、CADTH (n=2)。

试验(randomized controlled trial, RCT),主要评价了阿伐曲泊帕对比安慰剂或其他二线治疗ITP药物的有效性和安全性。6篇文献评为中等质量^[14-18, 21],2篇文献评为低质量^[22-23],2篇文献评为极低质量^[19-20],总体质量不高,见表1和表2。1篇药物经济学研究来源于英国,采用成本-效果分析,评价了阿伐曲泊帕与艾曲泊帕和罗普司亭治疗ITP患者的经济性,除了第4项条目“卫生经济分析计划”不符合外,其余27项条目均符合,整体质量较高,见表3。1篇HTA来自CADTH,除了第4项“版本报告的外部评审文件”和第12项条目“法律影响”不符合外,其余17项条目均符合,整体质量较高。

2.3 有效性评价

2.3.1 血小板反应

8篇文献^[14, 16, 18-23]报道了血小板反应。结果显示,与安慰剂相比,阿伐曲泊帕可显著提高血小板反应率,差异有统计学意义[OR=36.90, 95%CI (13.33, 102.16), $P < 0.05$]^[20]。1项NMA研究^[20]显示,SUCRA排序依次为阿伐曲泊帕(96.9%)、芦曲泊帕(83.1%)、艾曲泊帕(69.3%)、罗普司亭(46.2%)、rhTPO+利妥昔单抗(29.7%)、利妥昔单抗(14.4%)、安慰剂(10.2%);两两比较阿伐曲泊帕在血小板反应率方面显著优于艾曲泊帕、罗普司亭、rhTPO+利妥昔单抗和利妥昔单抗($P < 0.05$),阿伐曲泊帕与芦曲泊帕之间差异无统计学意义($P > 0.05$)。另一项NMA研究^[14]显示阿伐曲泊帕与海曲泊帕之间差异无统计学意义[OR=3.07, 95%CI (0.41, 49.25), $P > 0.05$]。

2.3.2 血小板持续反应

2项研究^[14, 21]报道了血小板持续反应。结果显示,与安慰剂相比,阿伐曲泊帕的血小板持续反应率更高[OR=102.80, 95%CI (3.87, not estimable), $P < 0.05$]^[21]。1项NMA研究^[21]显示,SUCRA排序依次为阿伐曲泊帕(82%)、罗普司亭(77%)、艾曲泊帕(48%)、福坦替尼(44%),两两比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.3.3 血小板早期反应

1项NMA研究^[22]报道了血小板早期反应,结果显示,与安慰剂相比,阿伐曲泊帕对血小板早期反应率显著更高[RR=106.33, 95%CI (2.87, 3 935.60), $P < 0.05$]。SUCRA排序依次为阿

表1 纳入SR/Meta分析的基本特征
Table 1. Basic characteristics of included SR/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	患者例数	干预措施	对照措施	结局指标
吴亦航 2025 ^[14]	NMA	成人ITP	RCT	9	1 129	阿伐曲泊帕	艾曲泊帕、海曲泊帕	①②④⑤⑥
Liu 2025 ^[15]	NMA	cITP	RCT	14	1 454	阿伐曲泊帕	安慰剂、艾曲泊帕、罗普司亭、海曲泊帕	③④
彭进城 2025 ^[16]	Meta分析	成人ITP	RCT	5	311	阿伐曲泊帕	安慰剂	①③
Dong 2023 ^[17]	Meta分析	难治性ITP	RCT + 单臂试验	4	113+92	阿伐曲泊帕	安慰剂	⑦
Li 2023 ^[18]	NMA	成人cITP	RCT	15	1 563	阿伐曲泊帕	安慰剂、艾曲泊帕、海曲泊帕	①
Liu 2023 ^[19]	NMA	成人ITP	RCT	14	1 360	阿伐曲泊帕	安慰剂、艾曲泊帕、罗普司亭、重组人血小板生成素、海曲泊帕	①④
Deng 2021 ^[20]	NMA	成人ITP	RCT	20	2 207	阿伐曲泊帕	安慰剂、罗普司亭、艾曲泊帕、芦曲泊帕、利妥昔单抗	①⑤⑥⑦
Wojciechowski 2021 ^[21]	NMA	cITP	RCT	7	470	阿伐曲泊帕	安慰剂、罗普司亭、艾曲泊帕、福他替尼	①②④⑥⑧⑨
Yang 2019 ^[22]	NMA	成人ITP	RCT	13	1 202	阿伐曲泊帕	安慰剂、罗普司亭、艾曲泊帕、利妥昔单抗、福坦替尼	①⑤⑩
Arai 2019 ^[23]	NMA	成人cITP	RCT	12	1 306	阿伐曲泊帕	安慰剂、罗普司亭、艾曲泊帕、利妥昔单抗、利妥昔单抗+rhTPO	①④⑤⑥

注：cITP.慢性免疫性血小板减少症；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；⑧需要补救措施；⑨合并用药减少；⑩血小板早期反应。

表2 纳入SR/Meta分析的质量评价结果
Table 2. Quality evaluation results of SR/Meta-analysis

纳入研究	质量评价条目																质量等级
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	
吴亦航 2025 ^[14]	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	是	是	否	是	否	中
Liu 2025 ^[15]	是	是	是	是	是	否	是	是	是	否	是	是	是	是	是	否	中
彭进城 2025 ^[16]	是	是	是	是	是	是	是	是	否	否	是	是	是	是	否	是	中
Dong 2023 ^[17]	是	是	是	是	是	否	是	是	是	否	是	是	是	是	是	是	中
Li 2023 ^[18]	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	是	是	是	是	是	中
Liu2023 ^[19]	是	是	是	是	是	是	是	是	否	否	是	是	是	否	否	是	极低
Deng 2021 ^[20]	是	是	是	是	是	是	是	是	否	否	是	是	是	否	否	否	极低
Wojciechowski 2021 ^[21]	是	是	是	是	否	否	是	是	是	否	是	是	是	是	是	否	中
Yang 2019 ^[22]	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	是	是	否	否	是	低
Arai 2019 ^[23]	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	是	是	否	否	否	低

注：1. 研究问题和纳入标准是否包括PICO？2. 是否在SR实施前确定SR的研究方法？对于与研究方案不一致处是否进行说明？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选择？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并说明其原因？8. 是否详细描述纳入的研究？9. 是否采用合适工具评估每个纳入研究的偏倚风险？10. 报告纳入各个研究的资助来源？11. 如进行了Meta分析，是否使用适当的统计方法进行结果合并分析？12. 如进行了Meta分析，是否考虑纳入研究的偏倚风险对Meta分析或其他证据整合的潜在影响？13. 讨论每个研究结果时是否考虑纳入研究的偏倚风险？14. 是否对研究结果的任何异质性进行合理的解释和讨论？15. 是否考虑并讨论发表偏倚对结果可能的影响？16. 是否报告了所有潜在利益冲突的来源？

表3 纳入药物经济学研究的基本特征

Table 3. Basic characteristics of pharmacoeconomic studies

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	经济学指标 (WTP阈值)
Cooper 2025 ^[24]	英国	国家卫生服务	决策树/马尔科夫模型	成本-效果分析	全生命周期	成人cITP患者	阿伐曲泊帕 vs. 艾曲泊帕/罗普司亭	20 000英镑
CADTH 2024 ^[25]	加拿大	医疗保障支付方	马尔科夫模型	成本-效应分析	全生命周期	成人cITP患者	阿伐曲泊帕 vs. 安慰剂	50 000美元

注: cITP. 慢性免疫性血小板减少症。

伐曲泊帕 (84.5%)、罗普司亭 (80.8%)、艾曲泊帕 (59.0%)、利妥昔单抗 (4.1%)，阿伐曲泊帕与利妥昔单抗之间差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，阿伐曲泊帕分别与罗普司亭、艾曲泊帕比较，差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.3.4 血小板计数变化

2项研究^[15-16]报道了血小板计数变化。结果显示，与安慰剂相比，阿伐曲泊帕能够显著提升患者的血小板计数，差异有统计学意义[WMD=99.13, 95%CI (36.50, 161.76), $P=0.002$]^[16]。

2.3.5 减少ITP联合用药

1项NMA研究^[21]报道了减少ITP联合用药。结果显示，与安慰剂相比，阿伐曲泊帕可显著减少治疗ITP的联合用药[OR=48.75, 95%CI (1.34, not estimable), $P < 0.05$]。SUCRA排序依次为阿伐曲泊帕 (86%)、罗普司亭 (75%)、艾曲泊帕 (38%)、福坦替尼 (44%)，两两比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.3.6 需要补救措施

1项NMA研究^[21]报道了治疗期间需要补救措施的概率。结果显示，与安慰剂相比，阿伐曲泊帕没有明显改变治疗期间需要补救措施的概率[RR=0.73, 95%CI (0.15, 3.52), $P > 0.05$]。SUCRA排序依次为罗普司亭 (78%)、福坦替尼 (73%)、艾曲泊帕 (57%)、阿伐曲泊帕 (34%)，两两比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.4 安全性评价

2.4.1 ADE

5项研究^[14-15, 19, 21, 23]报道了ADE发生率。结果显示，阿伐曲泊帕与安慰剂组ADE发生率无显著差异[OR=0.72, 95%CI (0.29, 1.81), $P > 0.05$]^[15]。1项NMA研究^[15]显示，SUCRA排序依次为海曲泊帕 (59.5%)、罗普司亭 (53.1%)、艾曲泊帕 (42.5%)、阿伐曲泊帕 (23.8%)，两两比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.4.2 SADE

4项研究^[14, 20, 22-23]报道了SADE发生率。结果显示，阿伐曲泊帕与安慰剂相比，SADE发生率无显著差异[OR=0.65, 95%CI (0.28, 1.55), $P > 0.05$]^[20]。1项NMA研究^[20]显示，SUCRA排序依次为利妥昔单抗 (71.3%)、芦曲泊帕 (63.3%)、艾曲泊帕 (58.7%)、阿伐曲泊帕 (31.5%)、罗普司亭 (15.5%)，两两比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。另一项NMA研究^[14]显示阿伐曲泊帕与海曲泊帕比较差异无统计学意义[OR=7.04, 95%CI (0.29, 231.09), $P > 0.05$]。

2.4.3 出血事件

4项研究^[14, 20-21, 23]报道了出血事件。结果显示，与安慰剂相比，阿伐曲泊帕出血事件发生率差异无统计学意义[OR=1.29, 95%CI (0.59, 2.83), $P > 0.05$]^[20]。1项NMA研究^[20]显示，SUCRA排序依次为芦曲泊帕 (23.4%)、艾曲泊帕 (38.3%)、罗普司亭 (41.2%)、利妥昔单抗 (46.3%)、阿伐曲泊帕 (62.9%)，两两比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。另一项NMA研究^[14]显示阿伐曲泊帕与海曲泊帕差异无统计学意义[OR=0.74, 95%CI (0.05, 9.66), $P > 0.05$]。

2项研究^[14, 21]报道了严重出血事件。结果显示，与安慰剂相比，阿伐曲泊帕严重出血事件发生率无统计学意义[OR=0.50, 95%CI (0.12, 2.02), $P > 0.05$]^[21]。1项NMA研究^[21]显示，SUCRA排序依次为福坦替尼 (76%)、罗普司亭 (69%)、阿伐曲泊帕 (58%)、艾曲泊帕 (40%)，两两比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。另一项NMA研究^[14]显示阿伐曲泊帕与海曲泊帕差异无统计学意义[OR=3.59, 95%CI (0.09, 133.72), $P > 0.05$]。

2.4.4 血栓事件

2项研究^[17, 20]报道了血栓事件。结果显示，阿伐曲泊帕的血栓事件发生率为3.2% [95%CI

(0.3%, 8.3%)^[17]。1 项 NMA 研究^[20]显示, SUCRA 排序依次为利妥昔单抗 + rhTPO (74.3%)、利妥昔单抗 (71.7%)、艾曲泊帕 (62.1%)、芦曲泊帕 (43.6%)、阿伐曲泊帕 (38.8%)、罗普司亭 (33.2%), 两两比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。另 1 项研究^[17]对血栓事件进行了亚组分析。结果显示, 与安慰剂相比, 阿伐曲泊帕相关动脉或静脉血栓事件发生率差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.5 经济学评价

Cooper 等^[24]从英国公共卫生体系角度出发, 采用决策树/马尔科夫模型评估了 3 种 TPO-RA 在一线治疗不佳的成人 ITP 患者中的成本-效果。结果显示, 阿伐曲泊帕、艾曲泊帕和罗普司亭的全生命周期总成本分别为 319 334 英镑、318 987 英镑和 406 341 英镑, 而效果分别为 10.979 QALYs、10.085 QALYs 和 10.628 QALYs。因此, 与艾曲泊帕相比, 阿伐曲泊帕虽然成本较高, 但有更高的效果, 具有成本-效果优势 (ICER 为 5 892 英镑/QALY); 与罗普司亭相比, 阿伐曲泊帕总成本更低且效果更高, 成本-效果优势更加显著。概率敏感性分析显示, 在每 QALY 20 000 英镑的阈值下, 阿伐曲泊帕与艾曲泊帕或罗普司亭相比具有成本-效果优势的概 率 分 别 为 63.6% 和 93.9%。单因素敏感性分析显示, 单一参数或模型变化下阿伐曲泊帕与艾曲泊帕或罗普司亭相比仍具有成本-效果优势。

加拿大药物专家委员会根据药企提供的阿伐曲泊帕价格和其他药品成本数据进行研究^[25], 结果显示, 与观察和抢救组相比, 阿伐曲泊帕组的 ICER 为 98 150 美元/QALY (增量费用 88 662 美元, 增量效应 = 0.90 QALYs), 高于 50 000 美元/QALY 的意愿支付阈值, 因此阿伐曲泊帕至少降价 32% 才具有成本-效应优势。因此建议对于既往治疗应答不足的慢性 ITP 成人患者, 接受阿伐曲泊帕治疗时不报销费用。

3 讨论

近年来, 阿伐曲泊帕在二线治疗 ITP 方面取得了显著进展, FDA 和 EMA 已批准阿伐曲泊帕作为成人慢性 ITP 患者的二线治疗方案, 且被国外指南推荐。本研究采用 rHTA 方法, 共纳入 10 篇 SR/Meta 分析、1 篇经济学研究和 1 篇国外

HTA 研究, 综合评价了阿伐曲泊帕治疗 ITP 的有效性、安全性和经济性。

在有效性方面, 与安慰剂相比, 阿伐曲泊帕能够显著提高血小板反应、血小板持续反应、血小板早期反应及血小板计数, 减少 ITP 联合用药和补救措施。与其他二线治疗药物相比, 阿伐曲泊帕在提高血小板反应方面显著优于艾曲泊帕、罗普司亭、利妥昔单抗 + rhTPO 以及单独使用利妥昔单抗; 在血小板持续反应、血小板早期反应及减少 ITP 联合用药和补救措施方面, 与艾曲泊帕、罗普司亭和利妥昔单抗的差异无统计学意义, 但阿伐曲泊帕排名最优。尽管缺乏阿伐曲泊帕与艾曲泊帕、罗普司亭和利妥昔单抗头对头比较研究, 但 NMA 分析显示, 阿伐曲泊帕的疗效较这些二线治疗药物更佳。

安全性方面, 阿伐曲泊帕与安慰剂、艾曲泊帕、罗普司亭及利妥昔单抗相比, 在 ADE、SADE、出血事件及血栓事件发生率上无明显差异 ($P > 0.05$)。血栓事件是 TPO-RAs 的常见不良反应之一, TPO-RAs 通过促进血小板微颗粒形成, 增强血小板表面糖蛋白 VI 和 P 选择素的表达, 促进血小板活化。尽管与安慰剂相比, 阿伐曲泊帕致血栓风险差异无统计学意义, 但研究^[17]发现接受 TPO-RAs 治疗超过 6 个月的患者, 总体血栓事件发生率显著高于接受治疗不足 6 个月的患者, 因此长期使用阿伐曲泊帕是否会导致血栓事件增加, 需要进一步开展大样本研究。总体而言, 阿伐曲泊帕显示出良好的安全性。

经济性方面, 与艾曲泊帕和罗普司亭相比, 阿伐曲泊帕可延长患者的 QALY 和节约医疗成本, 在 WTP 阈值范围内具有经济学优势。意大利一项预算影响分析^[26]显示, 引进阿伐曲泊帕后, 在慢性难治性 ITP 患者管理中 3 年可为意大利国民卫生体系节省 6 083 281 欧元。相反, 一项在 2018 年 6 月—2021 年 12 月美国接受治疗的慢性 ITP 成人中进行的真实世界回顾性研究^[27]表明, 阿伐曲泊帕与每例患者的平均总护理成本增量较高相关 (包括主要药物治疗、补救治疗以及 AE 和血栓栓塞事件的管理)。CADTH 的一项 HTA 报告显示, 阿伐曲泊帕与观察和挽救治疗相比, 不具有经济学优势, 主要与其价格较高相关。

本研究存在一定的局限性: ①采用 rHTA 的方法, 仅对有效性、安全性和经济学作定性描述,

无法定量评估纳入研究之间的异质性,因此研究结果可能存在偏倚。②纳入文献质量参差不齐,结果可能存在一定偏倚。这些低质量研究存在的问题包括,未采用合适工具评估每个纳入研究的偏倚风险,对研究结果中体现的异质性缺乏合理解释和讨论,未来研究应聚焦于提升方法学严谨性与数据准确性,以确保在制定相关政策或应用推广时,能够依据更为可靠的证据进行科学决策。③经济性研究数量较少,缺乏国内经济学研究数据,这种差异不仅反映了各国在药品定价、政策支持和医疗体系等方面的不同,还包含了对患者群体及其医疗需求的不同理解。如英国与加拿大对阿伐曲泊帕的经济性评估结果存在差异,可能源于两国医疗体系的差异、药品定价策略和报销政策等因素。英国的国家卫生服务体系采用集中采购和统一定价,可能会影响药品的可及性与财政压力。而加拿大的药品采购主要由各省自行决定,导致各省之间经济性评估的结果有较大差异。此外,国外的成本-效果分析研究往往基于特定人群特征和政策背景,这些研究的结论可能无法直接适用于中国市场。中国在医疗资源分配、药品报销政策以及患者特征等方面与其他国家显著不同,因此,需要本土化的卫生经济学评价,以确保政策制定和临床实践的科学性与合理性。

综上所述,阿伐曲泊帕治疗成人ITP具有良好的有效性、安全性和经济性。未来有必要基于我国医疗背景和真实世界的更大范围的临床应用研究,进一步完善对阿伐曲泊帕治疗成人ITP的有效性、安全性及经济性评价。

利益冲突声明: 作者声明本研究不存在任何经济或非经济利益冲突。

参考文献

- 1 Bussell J, Cooper N, Boccia R, et al. Immune thrombocytopenia[J]. *Expert Rev Hematol*, 2021, 14(11): 1013–1025. DOI: [10.1080/17474086.2021.1995347](https://doi.org/10.1080/17474086.2021.1995347).
- 2 Schifferli A, Moulis G, Godeau B et al. Adolescents and young adults with newly diagnosed primary immune thrombocytopenia[J]. *Haematologica*, 2023, 108 (10): 2783–2793. DOI: [10.3324/haematol.2022.282524](https://doi.org/10.3324/haematol.2022.282524).
- 3 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. [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 陈灿,张其坤,许青. 新型血小板生成素受体激动剂:阿伐曲泊帕[J]. *中国新药与临床杂志*, 2020, 39(11): 652–656. [Chen C, Zhang QK, Xu Q. A novel thrombopoietin receptor agonist: avatrombopag[J]. *Chinese Journal of New Drugs and Clinical Remedies*, 2020, 39(11): 652–656.] DOI: [10.14109/j.cnki.xyylc.2020.11.03](https://doi.org/10.14109/j.cnki.xyylc.2020.11.03).
- 5 Satapathy SK, Sundaram V, Shiffman ML, et al. Real-world use of avatrombopag in patients with chronic liver disease and thrombocytopenia undergoing a procedure[J]. *Medicine*, 2023, 102(40): e35208. DOI: [10.1097/MD.00000000000035208](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000035208).
- 6 彭惠芳,洪玮莉,陈曼娜,等. 阿伐曲泊帕治疗免疫性血小板减少症说明书用药的循证评价[J]. *海峡药学*, 2024, 36(11): 76–80. [Peng HF, Hong WL, Chen MN, et al. Evidence-based evaluation of the use of avatrombopag in patients with primary immune thrombocytopenia[J]. *Strait Pharmaceutical Journal*, 2024, 36(11): 76–80.] DOI: [10.3969/j.issn.1006-3765.2024.11.021](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-3765.2024.11.021).
- 7 Carpenedo M, Baldacci E, Baratè C, et al. Second-line administration of thrombopoietin receptor agonists in immune thrombocytopenia: Italian Delphi-based consensus recommendations[J]. *Ther Adv Hematol*, 2021, 12: 20406207211048361. DOI: [10.1177/20406207211048361](https://doi.org/10.1177/20406207211048361).
- 8 Fogarty PF, Tarantino MD, Brainsky A, et al. Selective validation of the WHO Bleeding Scale in patients with chronic immune thrombocytopenia[J]. *Curr Med Res Opin*, 2012, 28(1): 79–87. DOI: [10.1185/03007995.2011.644849](https://doi.org/10.1185/03007995.2011.644849).
- 9 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*, 2017, 358: j4008. DOI: [10.1136/bmj.j4008](https://doi.org/10.1136/bmj.j4008).
- 10 邢质聪,孙福东,薛青霞,等. 4种静脉铁剂治疗缺铁性贫血的快速卫生技术评估[J]. *药物流行病学杂志*, 2024, 33(9): 1030–1043. [Xing ZC, Sun FD, Xue QX, et al. Four intravenous iron formulations in the treatment of iron deficiency anemia: a rapid health technology assessment[J]. *Chinese Journal of Pharmacoeconomics*, 2024, 33(9): 1030–1043.] DOI: [10.12173/j.issn.1005-0698.202406030](https://doi.org/10.12173/j.issn.1005-0698.202406030).
- 11 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).
- 12 陶立元,甘戈,刘珏. 卫生经济学评价报告标准 2022 解读[J]. *中华流行病学杂志*, 2023, 44(4): 667–672. [Tao LY, Gan G, Liu J. Interpretation of consolidated health economic evaluation reporting standards 2022[J]. *Chinese Journal of Epidemiology*, 2023, 44(4): 667–672.] DOI: [10.3760/cma.j.cn112338-20221127-01002](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112338-20221127-01002).

- 13 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).
- 14 吴亦航, 陆艳丽, 罗鲜丹, 等. 艾曲泊帕、阿伐曲泊帕、海曲泊帕治疗免疫性血小板减少症的疗效与安全性的网状 Meta 分析[J]. *中国新药杂志*, 2025, 34(9): 1000–1008. [Wu YH, L YL, Luo XD, et al. Efficacy and safety of eltrombopag, avatrombopag and hetrombopag in patients with chronic immune thrombocytopenia: a systematic literature review and network Meta-analysis[J]. *Chinese Journal of New Drugs*, 2025, 34(9): 1000–1008.] DOI: [10.20251/j.cnki.1003-3734.2025.09.015](https://doi.org/10.20251/j.cnki.1003-3734.2025.09.015).
- 15 Liu Y, Zhang N, Jiang T, et al. Efficacy and safety and analysis of thrombopoietin receptor agonists for the treatment of immune thrombocytopenia in adults: analysis of a systematic review and network Meta-analysis of randomized controlled trials and results of real-world safety data[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2025, 12: 1531824. DOI: [10.3389/fmed.2025.1531824](https://doi.org/10.3389/fmed.2025.1531824).
- 16 彭进城, 夏泉, 刘昌伟, 等. 阿伐曲泊帕治疗血小板减少症的有效性和安全性 Meta 分析[J]. *中国临床研究*, 2025, 38(1): 93–99. [Peng JC, Xia Q, Liu CW, et al. Efficacy and safety of avatrombopag in the treatment of thrombocytopenia: a Meta-analysis[J]. *Chinese Journal of Clinical Research*, 2025, 38(1): 93–99.] DOI: [10.13429/j.cnki.cjcr.2025.01.019](https://doi.org/10.13429/j.cnki.cjcr.2025.01.019).
- 17 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).
- 18 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).
- 19 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).
- 20 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).
- 21 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).
- 22 Yang R, Lin L, Yao H, et al. Therapeutic options for adult patients with previously treated immune thrombocytopenia—a systematic review and network Meta-analysis[J]. *Hematology*, 2019, 24(1): 290–299. DOI: [10.1080/16078454.2019.1568659](https://doi.org/10.1080/16078454.2019.1568659).
- 23 Arai Y, Matsui H, Jo T, et al. Comparison of treatments for persistent/chronic immune thrombocytopenia: a systematic review and network Meta-analysis[J]. *Platelets*, 2019, 30(8): 946–956. DOI: [10.1080/09537104.2018.1543864](https://doi.org/10.1080/09537104.2018.1543864).
- 24 Cooper N, Guterres S, Pochopiń M, et al. The cost-effectiveness of avatrombopag versus eltrombopag and romiplostim in the treatment of patients with immune thrombocytopenia in the UK[J]. *J Mark Access Health Policy*, 2025, 13(2): 11. DOI: [10.3390/jmahp13020011](https://doi.org/10.3390/jmahp13020011).
- 25 Canada's Drug and Health Technology Agency (CADTH). Avatrombopag (Doptelet): Therapeutic area: chronic immune thrombocytopenia: CADTH reimbursement review[R/OL]. (2024–05–08) [2025–05–06]. <https://www.cadth.ca/avatrombopag>.
- 26 Aiello A, Mariano EE, Prada M, et al. Budget impact analysis for avatrombopag in the treatment of chronic primary immune thrombocytopenia in adult patients refractory to other treatments[J]. *J Mark Access Health Policy*, 2023, 11(1): 2230663. DOI: [10.1080/20016689.2023.2230663](https://doi.org/10.1080/20016689.2023.2230663).
- 27 Dranitsaris G, Peevyhouse A, Wood T, et al. Fostamatinib or thrombopoietin for the treatment of Chronic immune thrombocytopenia in adult patients: a real-world assessment of safety, effectiveness and cost[J]. *Acta Haematol*, 2023, 147(3): 333–343. DOI: [10.1159/000533175](https://doi.org/10.1159/000533175).

收稿日期: 2025 年 08 月 01 日 修回日期: 2025 年 10 月 29 日
 本文编辑: 冼静怡 杨 燕