

免疫抑制疗法与造血干细胞移植治疗成人获得性重型再生障碍性贫血的成本-效果分析

张梦雪 王小钦 王虹

[摘要] **目的** 分析免疫抑制疗法(IST)与造血干细胞移植(HSCT)治疗成人获得性重型再生障碍性贫血(SAA)的成本-效果。**方法** 通过文献检索获得不同病情状态之间转换的概率,从复旦大学附属华山医院及苏州大学附属第一医院获得 SAA 患者首次治疗及后续随访花费的中位值。采用卫生经济学的方法建立马尔科夫模型,循环状态模拟运行 30 年获得相应的增量成本-效果比,比较 HSCT 和 IST 治疗不同年龄分组(18 ~ 35 岁组和 35 ~ 50 岁组)SAA 患者的成本-效果。**结果** 18 ~ 35 岁组患者应用 HSCT 相对于 IST 的增量成本效果比(ICER)为 14 054.19 美元/质量调整生命年(QALY),小于意愿支付值(WTP)25 397.57 美元;而对于 35 ~ 50 岁组患者应用 HSCT 组相对于 IST 组的 QALY 增量为 -3.24 QALYs,成本增量为 72 009.35 美元。**结论** 18 ~ 35 岁获得性 SAA 患者更推荐选择 HSCT,而 35 ~ 50 岁获得性 SAA 患者更建议选择 IST。

[关键词] 获得性重型再生障碍性贫血; 造血干细胞移植; 免疫抑制疗法; 成本-效果分析; 质量调整生命年

Immunosuppressive therapy versus hematopoietic stem cell transplantation in patients with acquired severe aplastic anemia: a cost-effectiveness analysis Zhang Mengxue*, Wang Xiaoqin, Wang Hong. * Department of Hematology, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China

[Abstract] **Objective** To analyze the cost-effectiveness of hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) and immunosuppressive therapy (IST) in patients of severe aplastic anemia (SAA). **Methods** The probability of transition between different disease states was obtained through literature search. The median values of SAA patients' first treatment and follow-up were obtained from Huashan Hospital of Fudan University and First Hospital of Suzhou University. A cost-effectiveness analysis was conducted by a Markov model compared IST with HSCT in age-stratified patients with SAA (18 to 35 years group and 35 to 50 years group). The model ran for virtual 30 years and worked out the incremental cost-effectiveness ratio. **Results** In patients aged 18 to 35 years, the ICER of HSCT to IST was \$ 14 054.19/quality-adjusted life years (QALY), which was less than the willingness to pay (WTP) value of \$ 25,397.57/QALY. In patients aged 35 to 50 years, the QALY change of the HSCT group relative to the IST group was -3.24 QALYs, and the cost increase was \$ 72 009.35. **Conclusion** HSCT is more recommended for SAA patients aged 18 to 35, and IST is more recommended for SAA patients aged 35 to 50.

[Key words] Acquired severe aplastic anemia; Hematopoietic stem cell transplantation; Immunosuppressive therapy; Cost-effectiveness; Quality-adjusted life years

再生障碍性贫血(AA)是一种骨髓造血衰竭综合征,重型再生障碍性贫血(SAA)目前主要的治疗方法为造血干细胞移植(HSCT)和免疫抑制疗法(IST)。近年来,HSCT 长期治愈率已达到 75% ~ 80%^[1],但由于其花费较高,且受到移植物抗宿主反应(GVHD)发

生率和死亡率的限制,英国血液学标准化委员会认为 35 ~ 50 岁的患者需要仔细评估合并症以判断是否适合移植^[2]。IST 能使高达 75% 的患者达到缓解^[3],5 年生存率为 60% ~ 85%^[4],适用于输血依赖的非重型再生障碍性贫血(NSAA)、缺乏相合同胞供体的未成年人、有相合同胞供体但年龄 > 50 岁的 SAA 患者^[5],但其具有高复发率且可引起继发性克隆性疾病。因此,35 ~ 50 岁 SAA 患者的治疗方法选择在临床上仍存在争议。本研究采用卫生经济学的方法,以 18 ~ 35 岁获得性 SAA 患者作为对比,探讨 35 ~ 50 岁获得性 SAA 患者两种治疗方法的成本-效果,为临床

DOI:10.3969/j.issn.1001-9057.2020.01.014

基金项目:上海市科委自然科学基金资助项目(16ZR1404400)

作者单位:200040 上海市复旦大学附属华山医院血液科(张梦雪、王小钦);苏州大学附属第一医院血液科(王虹)

通讯作者:王小钦, E-mail: wangxiaojin@shmu.edu.cn

合理选择治疗方法提供参考依据。

对象与方法

1. 对象: 纳入首次诊断为获得性 SAA 的成年患者, 分为 18 ~ 35 岁及 35 ~ 50 岁两组进行分析。

2. 方法

(1) 文献纳入与排除: 本模型患者不同病情状态之间转换的概率来源于对国内外广泛的文献检索。纳入标准: ①研究时间为 1980 年 1 月 1 日 ~ 2018 年 8 月 1 日; ②研究样本为首次诊断为获得性 SAA 的患者; ③样本人群既往未接受过 IST/HSCT 治疗; ④样本量总数 ≥ 30 例; ⑤研究将样本人群分为 HSCT 与 IST 两组进行比较。排除标准: 研究样本的年龄 < 18 岁。文献筛选由 3 名研究者独立完成, 意见不一致时通过讨论解决。最终纳入文献共 12 篇。对纳入的文献进行数据提取, 获得输入模型的基线值(表 1)。

(2) 治疗费用统计: 从中国医疗卫生体系的角度出发, 仅考虑直接医疗成本, 基于三甲医院患者的首次治疗及后续随访花费进行统计, 不包括非直接花费如劳动能力的丧失等。以复旦大学附属华山医院及苏州大学附属第一医院的检查和治疗成本为基础, 统计环孢素、抗胸腺细胞球蛋白(ATG)、激素、常用抗感染药物、免疫抑制剂等药品, 血常规、生化指标、骨髓穿刺等检查及护理、住院、输血等支持治疗的各项价格成本, 统计计算患者在不同病情状态下的中位花费情况。健康效用值是某个健康状态相对于完全健康的权重, 是评价个体健康状况的综合指数, 取值范围在 0 ~ 1 之间。本研究采用的健康效用值来自于专家意见: 完全缓解(CR)与无并发症生存基本相当于健康状态, 健康效用值为 1, 部分缓解(PR)的健康效用值稍低为 0.9; 短期并发症和长期并发症的健康效用值分别为 0.5 和 0.6; SAA 和严重并发症患者生活质量受到很大的影响, 健康效用值为 0.3; 死亡的健康效用值则为 0。贴现(Discount)是将不同时间(年度)发生的成本和健康

结果, 分别按照一定的利率换算成同一“时间点”上成本和健康结果的过程。贴现使用的利率称为贴现率(Discount Rate), 一般在 0 ~ 5% 之间。考虑到现货币流通及通胀情况, 本研究采用 3% 贴现率。

(3) 概率敏感性分析: 概率敏感性分析是指所有设定的模型参数同时变化, 同时探究所有模型参数对分析结果的影响。其原理为蒙特卡罗(Monte Carlo)模拟, 在模型中根据各状态间的转移概率随机确定每个个体在各个循环周期的去向, 对大量队列样本进行模拟(本研究采用的样本量为 1 000), 以增量成本效果散点图呈现结果。

(4) 阈值分析: 阈值分析是将输入马尔科夫模型的变量根据模型的概率范围而变化, 可以判断何时将成本-效果最优决策改变为另一方案。

3. 统计学处理: 采用卫生经济学的方法建立成本-效果模型, 模拟 SAA 患者采用不同治疗方法评估最终的治疗效果及总花费。本研究采用 TreeAge Pro 2014 Suite 软件构建马尔科夫模型(Markov 模型, 图 1), 可直观反映各状态之间的相互转化关系。选择 HSCT 的患者在治疗后第 1 个周期可能处于治愈、死亡、无效、短期并发症、长期并发症 5 个状态之一, 并在第 2 个及随后的周期转变为其他状态。选择 IST 的患者在治疗后第 1 个周期可能处于 CR、PR、死亡、无效、严重并发症 5 个状态之一, 并在第 2 个及随后的周期转变为其他状态。为反映该病的自然转归过程及本研究人群的生命预期, 两方案的模型循环周期均设定为 6 个月, 循环模拟时间为 30 年。本研究采用质量调整生命年(QALY)计量两组方案的健康效果产出, 健康效果产出 = 模型模拟的预期寿命 \times 这段时间内的健康效用值。评价指标主要采用增量成本-效果比(ICER), $ICER = \text{成本增量} / \text{效果增量}$ 。ICER 阈值用意愿支付值(WTP)表示, 反映患者愿意为治疗疾病获得一个 QALY 而能够承受的经济负担极限, 常用人均国内生产总值(GDP)来进行比较: ① $ICER < \text{人均 GDP}$, 表示

表 1 HSCT 和 IST 治疗 SAA 的基线值(%)

治疗方式	结局变量	基线值(范围)		数据来源参考文献
		18 ~ 35 岁	35 ~ 50 岁	
HSCT	移植失败率	1.5(0 ~ 12.5)	2.8(0 ~ 15.2)	[6-9, 11-15]
	3 年生存率	80.1(47.0 ~ 96.0)	66.7(45.0 ~ 81.5)	[4, 6-15]
	短期并发症发生率	13.8(9.1 ~ 28.7)	15.4(10.3 ~ 34.1)	[6-9, 11-13]
	长期并发症发生率	19.0(7.0 ~ 27.5)	22.6(8.3 ~ 40.2)	[6-9, 11-13]
IST	3 年生存率	73.9(58.2 ~ 86.2)	84.2(69.0 ~ 91.0)	[4, 6-15]
	完全缓解率	24.4(10.2 ~ 64.3)	26.9(6.5 ~ 51.2)	[5, 6, 8-9, 11, 13]
	部分缓解率	33.0(16.5 ~ 68.3)	36.2(18.1 ~ 59.4)	[5, 7, 8-9, 11, 13]
	无效率	30.1(4.0 ~ 54.0)	28.7(10.2 ~ 47.0)	[4-9, 11-15]
	严重不良反应发生率	5.3(0 ~ 27.3)		[6, 8-9, 11-13]
	复发率	7.1(5.1 ~ 33.0)		[7-9, 12, 14]

增加的成本完全值得,干预方案极具成本-效果;②人均 GDP < ICER < 3 倍人均 GDP,表示增加的成本尚可接受,干预方案具有成本-效果;③ICER > 3 倍人均 GDP,表示增加的成本不值得,干预方案不具有成本-效果。因此,本研究将 WTP 值设定为 2017 年 3 倍国内人均 GDP 值(25 397.57 美元)。

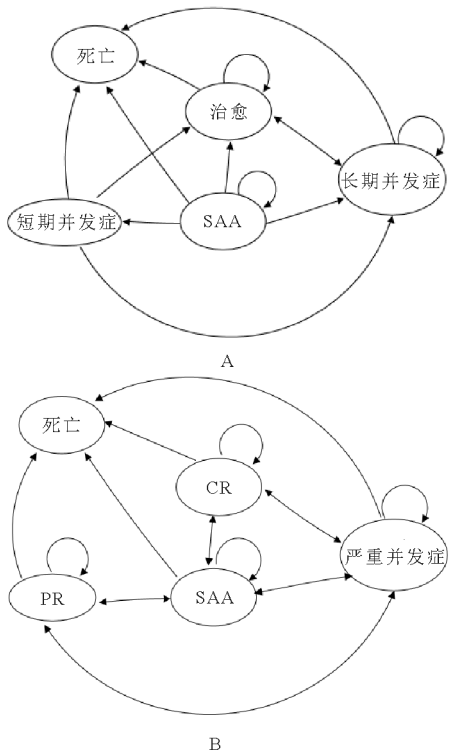


图 1 Markov 模型状态示意图 (A:HSCT;B:IST)

结 果

1. 不同年龄组获得性 SAA 患者的成本-效果分析结果:在 18 ~ 35 岁组中,HSCT 相对于 IST 的 QALY 增量为 10.46 QALYs,成本增量为 146 970.06 美元,ICER 为 14 054.19 美元/QALY,低于 WTP 25 397.57 美元,认为对于 18 ~ 35 岁获得性 SAA 患者,选择 HSCT 相对于 IST 具有成本-效果。而在 35 ~ 50 岁组中,HSCT 相对于 IST 的 QALY 增量为 -3.24 QALYs,成本增量为 72 009.35 美元,提示对于 35 ~ 50 岁获得性 SAA 患者,IST 是更具有成本-效果的选择。

2. 概率敏感性分析结果:结果显示,在 WTP 为 25 397.57 美元时,在 18 ~ 35 岁组中,HSCT 在 65.9%

的情况下更具有成本-效果;在 35 ~ 50 岁组中,IST 在 63.3% 的情况下更具有成本-效果。见图 2。

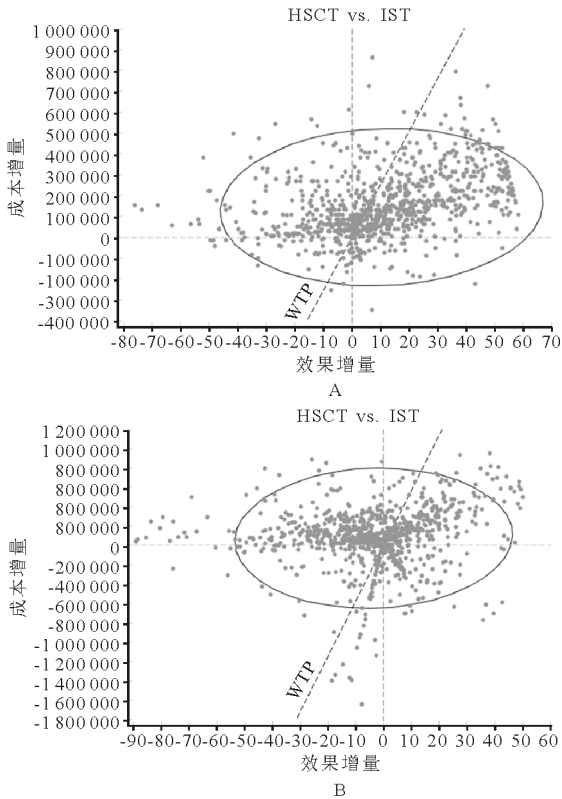


图 2 蒙特卡洛模拟散点图 (A:18 ~ 35 组;B:35 ~ 50 岁组)

3. 阈值分析结果:结果显示,对于 18 ~ 35 岁组,当移植成本 ≤ 129 714 美元时,HSCT 比 IST 更具有成本-效果,IST 费用即使降低到 0,HSCT 依然具有优势。然而,当移植失败率高达 18.6%、移植成功后半年内死亡率达到 41.2% 或 IST 无效率降低至 1.36% 时,最优决策转变为 IST。对于 35 ~ 50 岁组,移植的费用、移植失败率及移植后半年死亡率的变化均不能改变 IST 成为 SAA 的首选治疗方法,但是当 IST 的费用上升至 89 147 美元、IST 无效率达到 57.37% 或 IST 有效后半年复发率达到 46.84% 时,最优决策转变为 HSCT。该模型对效用值及贴现率的变化均不敏感。见表 3。

讨 论

IST 和 HSCT 作为治疗 SAA 的一线治疗方案已经得到普遍认可。虽然无关供体外周血干细胞移植在临

表 3 阈值分析结果

组别		HSCT 费用 (美元)	IST 费用 (美元)	移植失败率 (%)	移植成功后 半年死亡率 (%)	IST 无效率 (%)	IST 有效后 半年复发率 (%)	贴现率 (%)
18 ~ 35 岁	基线值	57 142	17 142	1.5	8.9	33.2	15.2	3
	阈值	129 714	-	18.6	41.2	1.4	-	-
35 ~ 50 岁	基线值	57 142	17 142	3.9	14.6	25.2	11.6	3
	阈值	-	89 147	-	-	57.4	46.8	-

床上已取得一定进展^[16],但移植疗法仍主要指同胞全相合 HSCT。指南提出,35~50 岁获得性 SAA 患者的治疗方法选择在临床上尚存在争议^[3]。

本研究从临床经济学角度得出对于获得性 SAA 治疗方案选择的建议。在目前中国的 GDP 水平下,18~35 岁获得性 SAA 患者建议首选 HSCT,35~50 岁获得性 SAA 患者建议首选 IST,这个结论在概率敏感性分析和阈值分析中也得到了验证。若能控制或降低特定治疗方法的总费用,则将获得更好的成本-效果比。同理,提高特定治疗方法的成功率和降低复发率也是提高成本-效果的关键措施。

卫生经济学分析在现代临床治疗方案的选择中提供了综合考虑成本和治疗效果的客观建议。国外有成本-效果研究指出,在 SAA 治疗中,马源 ATG 优于兔源 ATG^[17];另有成本-效果研究表明在骨髓增生异常综合征的治疗中,地西他滨优于最佳支持疗法^[18],阿扎胞苷优于地西他滨^[19]等。本研究即从卫生经济学角度进行临床问题的分析与建议,但本研究也存在一些局限性。首先,此模型假定在每个循环周期中的转移概率相等,而事实上随着时间推移,转移概率可能会发生一定变化。而且 HSCT 需要供者与受者知情同意,为治疗进行准备,因此关于这个问题的研究不可能进行随机对照试验,所以我们选择了一些质量较高、符合纳入与排除标准的文献提取数据,同时进行敏感性分析以改善数据方面的局限性。

综上所述,本研究针对获得性 SAA 不同治疗方法按年龄分组建模进行成本-效果分析,证实 18~35 岁获得性 SAA 患者治疗首选 HSCT,35~50 岁获得性 SAA 患者首选 IST,为临床上获得性 SAA 患者治疗方案的选择提供依据。

参 考 文 献

- [1] Passweg JR, Marsh JC. Aplastic anemia: first-line treatment by immunosuppression and sibling marrow transplantation[J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2010, 2010; 36-42.
- [2] Dufour C, Veys P, Carraro E, et al. Similar outcome of upfront-unrelated and matched sibling stem cell transplantation in idiopathic paediatric aplastic anaemia. A study on behalf of the UK Paediatric BMT Working Party, Paediatric Diseases Working Party and Severe Aplastic Anaemia Working Party of EBMT[J]. Br J Haematol, 2015, 171(4): 585-594.
- [3] Dezer AE, Brodsky RA. Clinical management of aplastic anemia[J]. Expert Rev Hematol, 2011, 4(2): 221-230.
- [4] Locasciulli A, Oneto R, Bacigalupo A, et al. Outcome of patients with acquired aplastic anemia given first line bone marrow transplantation or immunosuppressive treatment in the last decade: a report from the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EHSCT)[J]. Haematologica, 2007, 92(1): 11-18.
- [5] Killick SB, Bown N, Cavenagh J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia[J]. Br J Haematol, 2016, 172(2): 187-207.
- [6] Kahn Q, Ellis RJ, Skikne BS, et al. A retrospective analysis of long-term survival in severe aplastic anemia patients treated with allogeneic bone marrow transplantation or immunosuppressive therapy with antithymocyte globulin and cyclosporin A at a single institution[J]. Mil Med, 2002, 167(7): 541-545.
- [7] Arranz R, Otero MJ, Ramos R, et al. Clinical results in 50 multiply transfused patients with severe aplastic anemia treated with bone marrow transplantation or immunosuppressive therapy[J]. Bone Marrow Transplant, 1994, 13(4): 383-387.
- [8] George B, Mathews V, Viswabandya A, et al. Immunosuppressive Therapy and Bone Marrow Transplantation for Aplastic Anaemia-The CMC Experience[J]. J Assoc Physicians India, 2015, 63(3 Suppl): 36-40.
- [9] Ahn MJ, Choi JH, Lee YY, et al. Outcome of adult severe or very severe aplastic anemia treated with immunosuppressive therapy compared with bone marrow transplantation: multicenter trial[J]. Int J Hematol, 2003, 78(2): 133-138.
- [10] Bacigalupo A, Giammarco S, Sica S. Bone marrow transplantation versus immunosuppressive therapy in patients with acquired severe aplastic anemia[J]. Int J Hematol, 2016, 104(2): 168-174.
- [11] Doney K, Leisenring W, Storb R, et al. Primary treatment of acquired aplastic anemia: outcomes with bone marrow transplantation and immunosuppressive therapy. Seattle Bone Marrow Transplant Team[J]. Ann Intern Med, 1997, 126(2): 107-115.
- [12] Viollier R, Passweg J, Gregor M, et al. Quality adjusted survival analysis shows differences in outcome after immunosuppression or bone marrow transplantation in aplastic anemia[J]. Ann Hematol, 2005, 84(1): 47-55.
- [13] Kim I, Yoon SS, Park S, et al. The treatment of severe aplastic anemia: outcomes of bone marrow transplantation and immunosuppressive therapy in a single institution of Korea[J]. J Korean Med Sci, 2003, 18(3): 365-371.
- [14] Peinemann F, Grouven U, Nicolaus Krüger, et al. First-Line Matched Related Donor Hematopoietic Stem Cell Transplantation Compared to Immunosuppressive Therapy in Acquired Severe Aplastic Anemia[J]. PLoS One, 2011, 25, 6(4): e18572.
- [15] Marsh J. Making therapeutic decisions in adults with aplastic anemia. [J]. Hematology, 2006; 78-85.
- [16] 肖毅, 张义成, 张东华, 等. 非清髓无关供体外周干细胞移植治疗重型再生障碍性贫血[J]. 临床内科杂志, 2007, 24(5): 328-330.
- [17] Steffen H, Franziska W, Britta H, et al. Modelling cost effectiveness of horse antithymocyte globulin for treating severe aplastic anaemia in Germany[J]. Ann Hematol, 2013, 92(6): 825-830.
- [18] Gidwani R, Pashos CL, Khan ZM, 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.
- [19] 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.

(收稿日期: 2019-04-17)

(本文编辑: 张一冰)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊关于参考文献著录和核对的要求

请作者在投稿和修稿时,按《临床内科杂志》稿约参考文献著录格式要求著录参考文献。同时,参考文献必须由作者本人亲自阅读,并经书刊、光盘或网上查对核实过,以免出现差错。谢谢合作!