依库珠单抗治疗阵发性睡眠性血红蛋白尿症的成本-效用分析

宋泽华[1,2,3]，刘世贤[1,2,3]，李顺平[1,2,3]*，窦 蕾[1,2,3]，陈 豪[1,2,3]
（1. 山东大学齐鲁医学院公共卫生学院卫生管理与政策研究中心，山东济南 250012；2. 国家卫生健康委员会卫生经济与政策研究重点实验室（山东大学），山东济南 250012；3. 山东大学健康偏好研究中心，山东济南 250012）

摘要：目的 评估依库珠单抗对比支持治疗对阵发性睡眠性血红蛋白尿症（paroxysmal nocturnal hemoglobinuria，PNH）的经济性。**方法** 基于中国全社会角度，构建分区生存模型模拟患者终生（40 年）的总成本、质量调整生命年（quality-adjusted life years，QALYs）和增量成本 - 效果比（incremental cost-effectiveness ratio，ICER），贴现率为 5%。采用单因素和概率敏感性分析检验模型的稳健性。**结果** 基础分析结果显示，患者使用依库珠单抗相较支持治疗可多获得 8.50 个 QALYs，费用增加 639 784 元，ICER 值为 75 297 元 /QALY，低于 1 倍 2023 年人均国内生产总值（GDP）。单因素敏感性分析显示，年自发缓解率对模型影响最大。概率敏感性分析显示，当意愿支付阈值为 3 倍人均 GDP 时，依库珠单抗具有成本 - 效果的概率为 99.98%。**结论** 在中国全社会角度下，与支持治疗相比，依库珠单抗治疗 PNH 具有经济性。

关键词：依库珠单抗；阵发性睡眠性血红蛋白尿症；成本 - 效用分析；分区生存模型
中图分类号：R956；R969 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2024）09-0991-010
引用：宋泽华，刘世贤，李顺平，等. 依库珠单抗治疗阵发性睡眠性血红蛋白尿症的成本 - 效用分析［J］. 世界临床药物，2024, 45（9）: 991-1000. DOI：10.13683/j.wph.2024.09.016

Cost-utility analysis of eculizumab in the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria

SONG Zehua[1,2,3], LIU Shixian[1,2,3], LI Shunping[1,2,3]*, DOU Lei[1,2,3], CHEN Hao[1,2,3]
（*1. Centre for Health Management and Policy Research, School of Public Health, Cheeloo College of Medicine, Shandong University, Jinan 250012, Shandong Province, China; 2. NHC Key Lab of Health Economics and Policy Research（Shandong University）, Jinan 250012, Shandong Province, China ; 3. Center for Health Preference Research, Shandong University, Jinan 250012, Shandong Province, China*）

Abstract: ***Objective*** To evaluate the cost-utility of eculizumab versus supportive therapy in the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria（PNH）. ***Methods*** From the perspective of whole Chinese society, a partitioned survival model was constructed to simulate the total cost, quality-adjusted life years（QALYs） and incremental cost-effectiveness ratio（ICER） of patients over a lifetime（40 years） with a discount rate of 5%. One-way sensitivity analysis and probabilistic sensitivity analysis were used to verify the robustness of the model. ***Results*** The base-case results showed that compared with supportive therapy, patients who used eculizumab could obtaine 8.50 more QALYs and an incremental cost of 639 784 CNY, the ICER was 75 297 CNY/QALY, which was lower than the GDP per capita in 2023. The one-way sensitivity analysis showed that the annual spontaneous remission rate had the most significant impact on the final result. The probabilistic sensitivity analysis showed that the probability of cost-effective of eculizumab was 99.98% when the willingness-to-pay threshold was 3 times of GDP per capital. ***Conclusion*** From the perspective of the Chinese society, eculizumab was a cost-effective treatment regimen compared to supportive therapy in the treatment of PNH patients.

Key words: eculizumab; paroxysmal nocturnal hemoglobinuria; cost-utility analysis; partition survival model

收稿日期：2024-03-25
作者简介：宋泽华，硕士研究生，研究方向：罕见病药物经济学和卫生技术评估。
通信作者：李顺平，教授，博士生导师，研究方向：健康偏好与健康结果测量、罕见病诊疗与保障、卫生技术评估。
基金项目：国家自然科学基金资助项目“利益相关者视角下孤儿药医保准入标准的偏好研究”（72174110）

阵发性睡眠性血红蛋白尿症（paroxysmal nocturnal hemoglobinuria，PNH）是一种罕见的造血干细胞克隆性疾病，表现为溶血性贫血、血栓形成和骨髓衰竭[1]。根据我国牡丹江的研究数据[2]，PNH的发病率为2.85/百万人口，患病率为9.1/百万人口。2011年开始，我国在9个中心开展PNH登记研究，截至2016年5月，共登记PNH患者700例[3]。PNH包括经典型、合并骨髓衰竭型以及亚临床型PNH这3种亚型[4]，2018年PNH被纳入我国第一批罕见病目录[5]。

近年来，补体抑制剂在PNH临床治疗中表现出显著优势，能够改善溶血和贫血，减少输血需求和降低PNH相关并发症，同时显著延长患者的总生存期（overall survival，OS）[6—8]。依库珠单抗是全球首个获批用于治疗成人和儿童PNH患者的C5补体抑制剂，属于重组人源化单克隆抗体，对人类C5补体表现出高亲和力，可有效阻断其裂解，进而阻止下游促炎和细胞溶解特性[9]。Ⅲ期临床试验显示，依库珠单抗可显著改善血管内溶血和输血依赖，提高患者生命质量[10]。目前，依库珠单抗已成为经典型PNH的标准治疗药物，并被多个国家临床诊疗指南推荐，如国际PNH学习小组发布的诊疗指南[11]、加拿大PNH诊疗共识[12]、我国的罕见病诊疗指南[13]等。

依库珠单抗于2018年在我国获批上市，用于治疗成人和儿童PNH，2023年底通过国家医保准入谈判大幅降价纳入国家医保药品目录[3]。国外依库珠单抗治疗PNH患者的经济学证据相对充分，虽然已在国内上市多年，但尚未发现依库珠单抗治疗我国PNH患者的经济学证据，因此本研究基于全社会角度建立分区生存模型，对比依库珠单抗和支持治疗对我国PNH患者的长期成本-效用，以期为我国卫生决策和临床合理用药提供参考。

1 材料与方法

1.1 目标人群及治疗方案

根据依库珠单抗在国内获批的适应证，本研究的目标人群为儿童和成人PNH患者。干预组采用依库珠单抗治疗，在接受依库珠单抗治疗期间每2年注射1次脑膜炎球菌疫苗，同时全周期给予红细胞输注和抗凝治疗。依库珠单抗尚未上市前，我国临床上对PNH患者采取支持治疗，因此本研究以支持治疗作为对照方案。对照组给予支持治疗，包括红细胞输注、抗凝治疗、雄激素治疗、糖皮质激素治疗、免疫抑制剂治疗和其他治疗（保肝、保肾药物，抑制胃酸保护胃黏膜药物，补钙药物，碳酸氢钠片，铁剂，叶酸或维生素B_{12}）。两组患者终生给药至其发生自发缓解或死亡。

1.2 模型结构

本研究从中国全社会角度构建分区生存模型，评估依库珠单抗对比支持治疗的长期成本-效用。由于国际上尚无成熟的PNH Markov模型作借鉴，构建模型和估计转移概率存在较大困难和不确定性，因此PNH临床专家建议在可获取OS曲线和自发缓解率的前提下，构建分区生存模型，避免转移概率的计算和大量的模型假设。模型构建完成后，与北京、上海等地的专家讨论，经专家评估后，最终确定采用分区生存模型进行药物经济学评价。

采用Microsoft Excel 2021构建分区生存模型，模型状态包括自发缓解、PNH和死亡，见图1。处于PNH状态的患者需接受治疗，面临PNH并发症、自发缓解和PNH导致的死亡。PNH患者治疗后会出现自发缓解现象，患者出现此现象后将无需进行治疗。假设患者由PNH状态进入模型，随后根据疾病自发缓解率和PNH相关死亡率进入自发缓解状态或死亡状态。根据依库珠单抗的给药策略和专家咨询，将模型循环周期设置为1年。由于PNH是慢性病，且依库珠单抗终生用药，因此模拟时限设置为患者终生（40年）。模型产出包括总成本、质量调整生命年（quality-adjusted life years，QALYs）和增量成本-效果比（incremental cost-utility ratio，ICER）。贴现率为5%，并采用半周期对成本和健康产出进行校正[14]。意愿支付（willingness-to-pay，

WTP）阈值采用 3 倍的 2023 年人均国内生产总值（gross domestic product，GDP）（268 074 元 /QALY）[15]。

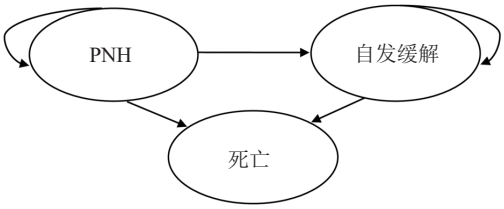


图 1　分区生存模型结构

Figure 1　Structure of partitioned survival model

1.3　临床数据

1.3.1　生存数据

以“eculizumab”“soliris”“PNH”“paroxysmal nocturnal hemoglobinuria”等为检索词，系统检索 PubMed、Web of Science、ClinicalTrials 等数据库，由于可以获得 Kelly 等 [16] 报道的临床试验生存数据，因此基于该试验构建分区生存模型。该试验纳入 2002 年 5 月至 2010 年 6 月在英国利兹教学医院接受依库珠单抗治疗的 79 例患者，和 1997 年至 2004 年接受支持治疗的 30 例患者，基线年龄为 37 岁。纳入标准是输血依赖性溶血（12 个月内输血 4 次及以上）或有 1 个显著的 PNH 相关并发症（如血栓形成或肾功能衰竭）。由于缺乏原始的个体患者数据（individual patient data，IPD），采用 GetData Graph Digitizer 软件（http://www.getdata-graph-digitizer.com/）对该等试验报告的 Kaplan-Meier 曲线进行取点，利用 Stata15.1 软件进行生存分析，根据 Guyot 等 [17] 提出的方法进行 IPD 重构。当模拟时限超过随访时间时，采用参数生存模型对 IPD 进行拟合外推，包括 Exponential、Weibull、Log-logistic、Log-normal 和 Gompertz 分布。依据赤池信息准则、贝叶斯信息准则并结合视觉检查 [18]，本研究分别采用 Exponential 分布和 Gompertz 分布对支持治疗和依库珠单抗的 OS 曲线进行拟合，并采用一般人群的自然死亡概率对 OS 曲线进行校正，见表 1 和图 2。根据 Kelly 等 [16] 临床试验报道的 5 年总生存率，支持治疗组为 66.8%[95% 置信区间（confidence interval，CI）：41.4% ～ 85.1%]，本研究模型模拟结果为 73.2%；依库珠单抗组为 95.5%(95% CI: 87.6% ～ 98.5%)，本研究模型模拟结果为 95.4%，证明模型效度较好。

1.3.2　自发缓解

临床上 PNH 可观察到症状自发缓解的现象 [20—21]。Hillmen 等 [20] 通过 PNH 克隆大小进行临床自发缓

表 1　临床数据

Table 1　Clinical datas

参数	基线值	最小值	最大值	分布	参数来源
生存数据					
支持治疗组OS拟合曲线参数	λ=2.77	–	–	Exponential	文献[19]
依库珠单抗组OS拟合曲线参数	λ=−3.01 γ=−1.08	–	–	Gompertz	文献[19]
支持治疗组不良事件发生率/%					
感染	11.51	7.23	16.65	Beta	专家咨询
糖尿病	34.24	21.00	48.92	Beta	专家咨询
骨质疏松症和股骨头坏死	14.42	9.04	20.83	Beta	专家咨询
高血压	27.03	16.73	38.81	Beta	专家咨询
铁过载	3.75	2.37	5.44	Beta	专家咨询
严重出血	4.25	2.68	6.16	Beta	专家咨询
加重溶血	11.34	7.13	16.41	Beta	专家咨询

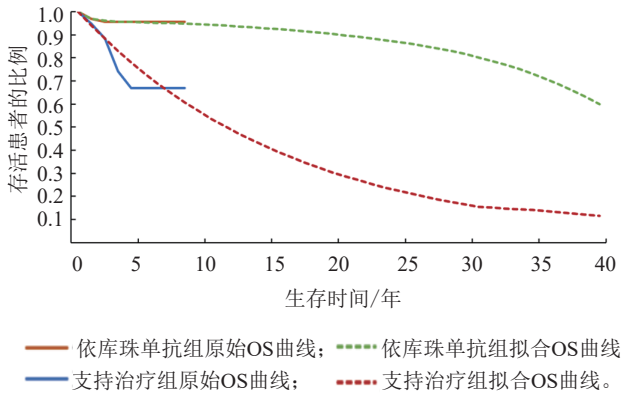


图 2 依库珠单抗组和支持治疗组 OS 曲线的拟合外推
Figure 2 Fitting extrapolation of OS curves in eculizumab group and supportive treatment group

解判断，研究期间总自发缓解率为 41.12%。由于缺乏中国 PNH 人群的自发缓解率，本研究基于此数据计算年自发缓解率，并假设支持治疗和依库珠单抗的自发缓解率相同。

1.3.3 背景死亡率

由于临床试验随访时间有限，本研究中引入背景死亡率，采用一般人群自然死亡的概率对患者的生存情况进行校正。背景死亡率来源于中国保险监督管理委员会发布的国家生命表（基于 2010 — 2013 年数据）[22]，应用 Kelly 等 [16] 报道的临床试验患者基线年龄和性别比例计算年背景死亡率。当背景死亡率超过预测的 PNH 死亡率时，使用背景死亡率进行计算。

1.4 成本数据

本研究从我国全社会角度开展评价，成本包括直接医疗成本、直接非医疗成本和间接成本。直接医疗成本包括治疗方案成本、并发症治疗成本和不良事件管理成本；直接非医疗成本包括因疾病导致的膳食费、交通费和住宿费；间接成本包括患者因疾病导致的生产力损失，采用人力资本法进行计算。具体计算公式为：健康时间的经济效益＝该期间的单位工资 × 误工时间，即误工费＝患者因疾病导致的误工天数 ×2023 年人均 GDP/365；因疾病死亡导致的生产力损失＝患者因疾病导致的过早死亡年数 ×2023 年人均 GDP。

相关成本来源于中国医药工业信息中心 Pharma ONE 智能药物大数据分析平台 2023 年药品中标价平均值、医保药品谈判价格、国家规定价格、306 例中国 PNH 患者真实世界调研、专家咨询和已发表的文献。为计算依库珠单抗用药剂量，本研究假设儿童及成人患者体重与同年龄段的普通人群一致，根据年龄 - 体质量分布按照药品说明书计算用药量 [23—27]。成本数据见表 2。

1.5 效用数据

由于缺乏国内 PNH 患者的健康效用值，本研究根据临床试验 SHEPHERD[10]、TRIUMPH[6] 报告的癌症患者生命质量测定量表数据映射到 EQ-5D 量表计算健康效用值。使用 McKenzie 等 [33] 的映射方法，得到支持治疗和依库珠单抗的健康效用值为 0.654，年效用变化值分别为 −0.156 29 和 0.206 30。两组患者发生并发症的比例和因并发症造成的负效用值来源于文献 [16,30,34—37]。健康效用值见表 3。

1.6 敏感性分析

采用单因素敏感性分析（one-way sensitivity analysis，OWSA）和概率敏感性分析（probabilistic sensitivity analysis，PSA）检验参数的不确定性对基础分析结果的影响。OWSA 采用各参数的最大值和最小值为上下限观测单个参数对模型结果的影响，参数的浮动范围根据 95%CI 或基础分析值 ±20%，贴现率浮动范围为 0% ～ 8%[14]。OWSA 结果通过龙卷风图呈现。PSA 采用 10 000 次二阶蒙特卡洛模拟实现，成本服从 Gamma 分布，健康效用值和不良事件发生率服从 Beta 分布。PSA 结果通过增量成本 - 效果散点图和增量成本 - 效果可接受曲线呈现。

2 结果

2.1 基础分析结果

基础分析结果显示，与支持治疗相比，依库珠

表 2 成本数据

Table 2 Cost datas

参数	基线值	最小值	最大值	分布	参数来源
直接医疗成本/元					
依库珠单抗组					
治疗方案成本					
依库珠单抗300 mg	医保谈判价格	–	–	Gamma	①
ACYW135群脑膜炎球菌多糖疫苗0.5 ml	140.45	80.00	213.00	Gamma	②
浓缩红细胞输注	1 696.00	1 074.04	2 463.04	Gamma	文献[16,28]③④
并发症治疗成本					
血栓形成治疗	1 253.16	793.60	1 819.93	Gamma	文献[16]④
肾功能受损治疗	154.73	97.99	224.71	Gamma	文献[29—30]④
肺动脉高压治疗	77.81	49.27	113.00	Gamma	文献[30—32]④
支持治疗组					
治疗方案成本					
抗凝治疗	9 000.00	5 699.50	13 070.39	Gamma	文献[16]③
雄激素	1 391.78	881.38	2 021.23	Gamma	③④
糖皮质激素	5 226.53	3 309.84	7 590.30	Gamma	③④
浓缩红细胞输注	6 546.56	4 145.79	9 507.34	Gamma	文献[16]③④
免疫抑制剂	3 684.00	2 332.99	5 350.14	Gamma	③④
保肝、保肾药物、抑制胃酸保护胃黏膜药物、补钙等药物	3 790.50	2 400.44	5 504.81	Gamma	③④
碳酸氢钠片	479.23	303.49	695.97	Gamma	③④
铁剂	529.03	335.02	768.28	Gamma	③④
叶酸或维生素B_{12}	399.05	252.71	579.53	Gamma	③④
并发症治疗成本					
血栓形成治疗	8 772.15	5 555.20	12 739.49	Gamma	文献[16]④
肾功能受损治疗	2 242.49	1 420.11	3 256.68	Gamma	④
肺动脉高压治疗	155.62	98.55	225.99	Gamma	④
不良事件治疗成本					
感染	863.44	546.80	1 253.94	Gamma	③
糖尿病	4 451.56	2 819.07	6 464.84	Gamma	③
骨质疏松症和股骨头坏死	1 622.03	1 027.19	2 355.61	Gamma	③
高血压	1 757.19	1 112.79	2 551.91	Gamma	③
铁过载	150.00	94.99	217.84	Gamma	③
严重出血	850.00	538.29	1 234.43	Gamma	③
加重溶血	566.81	358.95	823.16	Gamma	③
直接非医疗成本/元					
膳食费	4 820.45	3 052.68	7 000.57	Gamma	④
住宿费	2 474.99	1 567.35	3 594.34	Gamma	④
交通费	1 747.92	1 106.92	2 538.45	Gamma	④
间接成本/元					
误工费	9 930.00	6 288.44	14 420.99	Gamma	④
因死亡导致的生产力损失	89 358.00	–	–	Gamma	文献[15]

注：① 2023 年医保谈判价格。②中国医药工业信息中心 Pharma ONE 智能药物大数据分析平台。③专家咨询。④ 306 例中国 PNH 患者真实世界调研。课题组对 306 例确诊 1 年及以上的 PNH 患者针对 PNH 的诊疗情况、疾病经济负担和健康相关生命质量开展真实世界调研。

表 3 健康效用值

Table 3 Health state utility

参数	基线值	最小值	最大值	分布	参数来源
支持治疗组					
基线效用值	0.65	0.55	0.75	Beta	文献[6,33]
效用值年变化	−0.16	−0.28	−0.06	Beta	文献[6]
血栓事件患者比例/%	26.58	17.07	37.38	Beta	文献[16]
肾功能受损的患者比例/%	13.50	10.53	16.78	Beta	文献[30]
肺动脉高压患者比例/%	0.60	0.11	1.49	Beta	文献[30]
依库珠单抗组					
基线效用值	0.65	0.55	0.75	Beta	文献[6,33]
效用值年变化	0.21	0.13	0.30	Beta	文献[6,10]
血栓事件患者比例/%	3.80	0.72	9.34	Beta	文献[16]
肾功能受损的患者比例/%	0.93	0.27	2.00	Beta	文献[29—30]
肺动脉高压患者比例/%	0.30	0.02	0.98	Beta	文献[30,32]
并发症负效用值					
血栓事件效用减量	−0.19	−0.43	−0.04	Beta	文献[34]
肺动脉高压效用减量	−0.31	−0.43	−0.21	Beta	文献[35—36]
肾功能受损效用减量	−0.20	−0.27	−0.14	Beta	文献[37]

单抗成本增加 639 784 元，QALYs 增加 8.50，ICER 值为 75 297 元 /QALY，低于 1 倍我国 2023 年人均 GDP（89 358 元），见表 4。

表 4 基础分析结果

Table 4 Basecase analysis results

组别	总成本/元	QALYs	增量成本/元	增量QALYs	ICER/元·QALY^{-1}
支持治疗	1 076 883	4.91	–	–	–
依库珠单抗	1 716 667	13.40	639 784	8.50	75 297

2.2 情景分析结果

我国 2023 年人均 GDP 为 178 716 元。当时限设置为 20 年时，结果显示与支持治疗相比，依库珠单抗成本增加 870 823 元，QALYs 增加 5.88，ICER 值为 148 070 元 /QALY，低于 2 倍人均 GDP；当时限设置为 30 年时，结果显示与支持治疗相比，依库珠单抗成本增加 734 351 元，QALYs 增加 7.47，ICER 值为 98 350 元 /QALY，低于 1.5 倍人均 GDP。详见表 5。

表 5 情景分析结果

Table 5 Results of scenario analysis

研究情景	支持治疗		依库珠单抗		ICER/元·QALY^{-1}
	总成本/元	QALYs	总成本/元	QALYs	
时限为20年	801 476	4.19	1 672 300	10.07	148 070
时限为30年	979 568	4.70	1 713 919	12.17	98 350

2.3 单因素敏感性分析结果

OWSA 结果显示，年自发缓解率对基础分析的 ICER 值影响最大，其次是模型起始年龄和支持治疗组的效用年变化值。所有参数对基础分析结果均无实质性影响，ICER 值始终低于 WTP 阈值（图 3）。

2.4 概率敏感性分析结果

PSA 结果显示，散点均位于第一象限和第四象限（图 4）。增量成本 - 效果可接受曲线见图 5，在当前价格和 WTP 阈值下，依库珠单抗方案具有成本 - 效果的概率为 99.98%。

3 讨论

依库珠单抗是中国首个获批用于儿童和成人 PNH 患者的 C5 补体抑制剂，多项试验显示依库珠单抗能够给患者带来显著的临床获益[38]。本研究基于我国全社会角度构建分区生存模型，评估依库珠单抗用于 PNH 的成本 - 效果。研究结果显示，与支持治疗相比，依库珠单抗增加成本支出的同时能够获得更大的健康产出，ICER 值为 75 297 元 /QALY，低于 1 倍我国人均 GDP，具有成本 - 效果。敏感性分析结果显示，年自发缓解率对基础分析结果影响最大，在当前价格和 WTP 阈值下，依库珠单抗具有经济性的概率为 99.98%。

PNH 是一种较难治愈的疾病，治疗花费较高，患者和家庭面临巨大的经济负担。《中国 PNH 患者生存状况白皮书》显示，PNH 患者平均年直接医疗费用为 4.6 万元，占家庭平均年收入的 52%。PNH 患者确诊难度大，需要长期频繁治疗，因就诊产生的年平均直接非医疗费用为（1.0±1.6）万元，除此之外，缺勤 / 请假、失业、照护者等间接成本负

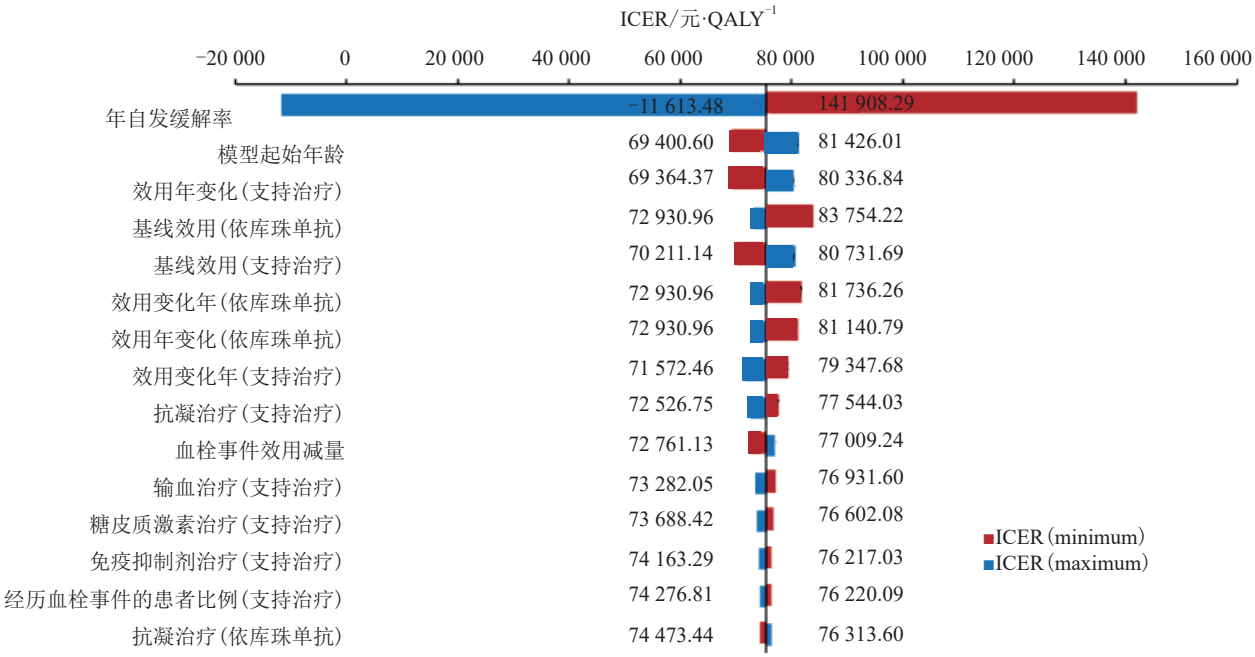


图 3　单因素敏感性分析龙卷风图

Figure 3　Tornado graph of one-way sensitivity analysis

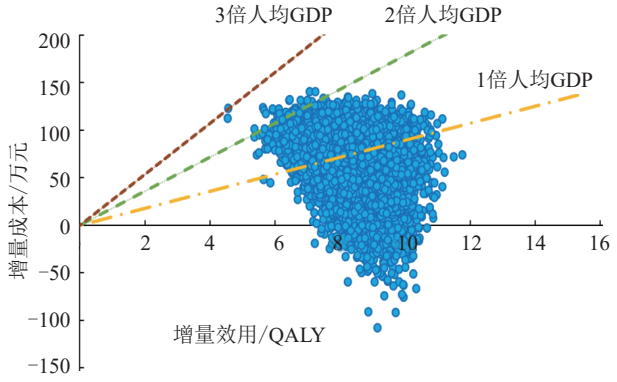


图 4　增量成本 - 效果散点图

Figure 4　Scatter plot of incremental cost-effectiveness

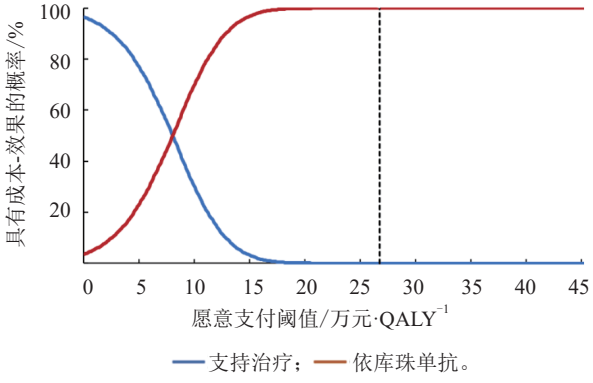


图 5　增量成本 - 效果可接受曲线

Figure 5　Acceptability curves of incremental cost-effectiveness

担也较重[39]。除依库珠单抗以外，ravulizumab[8]、pegcetacoplan[7] 和 iptacopan[40] 这 3 种补体抑制剂已被美国食品药品监督管理局批准上市，未来有望多种治疗选择进驻中国市场，但高昂的治疗费用需要基本医疗保险、商业医疗保险、医疗救助等多层次医疗保障制度协同，以更好地满足患者的用药需求。

国际上已对依库珠单抗治疗 PNH 开展多项经济学评价。现有经济学证据显示，在加拿大卫生体系角度下，依库珠单抗对比支持治疗不具有经济学优势[41—42]。研究显示，依库珠单抗对比支持治疗的短期 ICER 值为 2 400 000 美元 /QALY，长期治疗的 ICER 值大于阈值 500 000 美元 /QALY[41]；

Coyle 等[42]研究发现，依库珠单抗对比标准治疗的 ICER 值为 2 134 156 加元 /QALY，远高于 50 000 加元 /QALY 的阈值。本研究的 ICER 与现有研究存在一定差异。首先，不同国家同个疾病状态人群的效用值可能不同。另外，现有研究的健康效用值基于 PNH 患者输血依赖的特点，使用其他疾病人群治疗前后输血依赖、输血减少、输血独立的健康效用值估计 PNH 患者各状态的健康效用值，而本研究基于映射的方法使用 PNH 患者临床试验数据映射获得。本研究采用的健康效用值来源于 PNH 患者，能更好体现 PNH 患者的健康水平。其次，本研究通过专家咨询纳入了对 PNH 患者健康影响较大的 3 种并发症，与其他研究纳入的不尽相同，并发症纳入的种类也可能导致结果的差异。最后，各国经济发展水平与卫生体系的不同会导致成本的差异，药品价格也是影响经济性的重要因素，尽管补体抑制剂临床疗效显著，但在国外，价格昂贵导致依库珠单抗治疗 PNH 的经济性受限，一定程度上可能限制了依库珠单抗在临床上的广泛应用。

2023 年 12 月，依库珠单抗通过国家医保谈判大幅降价后纳入医保药品目录，与其他国家相比，依库珠单抗已具有较高的经济性，未来将成为中国 PNH 患者重要的临床治疗选择。在模型选择上，不同研究采用的假设和参数不同，故建立的模型也不尽相同。临床上 PNH 可观察到症状自发缓解的现象[20—21]，因此本研究基于 OS 曲线和自发缓解率构建分区生存模型。因暂未见患者自发缓解后再进展为 PNH 的证据，故在模型中假设患者自发缓解后不再回到 PNH 状态；另死亡状态患者也无法再回到上一健康状态。因为分区生存模型适用于经历渐进式健康状态过程且无法返回到上一状态的患者，故本研究采用分区生存模型。OWSA 结果显示，年自发缓解率对模型基础分析结果影响最大，但即使年自发缓解率达到最小值，也不会对模型结果产生实质性影响，ICER 值始终小于 2 倍我国人均 GDP。由于 PNH 自发缓解数据极为有限，本研究未能基于干预方案设置自发缓解率，因此采用增加的健康效用值和并发症导致的负效用值来体现依库珠单抗对比支持治疗的临床获益。这种模型参数设置可能导致增量 QALYs 较大，未来需要更多的基础和临床研究阐释自发缓解现象，并采用更精确或证据等级更高的本土数据进一步验证模型结果。

本研究大部分成本数据来源于 306 例中国 PNH 患者真实世界调研数据和专家咨询，治疗方案和经济学证据更符合中国实际，具有一定的优势。本研究同样存在一定的局限性：①临床数据来源于 Kelly 等[16]的试验结果，无法完全匹配中国 PNH 患者特征，且临床试验发表年份较早，数据陈旧，可能会对模型结果造成一定偏倚。②由于临床试验未报告原始患者个体数据，且随访时间有限，因此采用参数生存模型进行拟合外推，可能与长期随访结果存在一定差异。③ PNH 患者平均年龄约 35 岁[39]，在疾病可控制的情况下能够较长时间生存，为更全面分析依库珠单抗的经济性，研究模拟时限设定终生，选择基于临床试验数据外推至患者终生（40 年）。当然较长时间的模拟不可避免会导致一定的偏倚，需要进一步的真实世界研究证据对模拟结果进行验证。④健康效用值来源于国外人群，未来需要中国多中心数据进一步验证。⑤基于自发缓解率构建分区生存模型，PNH 自发缓解的机制和原因尚不清楚，需要基础研究、临床研究和权威数据深入探讨。

参考文献：

[1] Hill A, Dezern AE, Kinoshita T, *et al*. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria [J]. Nat Rev Dis Primers, 2017, 3: 17028.

[2] 殷德厚, 刘长林, 赵秀兰. 牡丹江地区五县(市)十年阵发性睡眠性血红蛋白尿症的流行病学调查[J]. 中华血液学杂志, 1989: 631-633.

[3] 国家医保局, 人力资源社会保障部. 关于印发《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录(2023年)》的通知[EB/OL]. (2023-12-13)[2024-03-25]. http://www.

nhsa.gov.cn/art/2023/12/13/art_104_11673.html.

[4] Parker C, Omine M, Richards S, *et al*. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria[J]. Blood, 2005, 106(12): 3699-3709.

[5] 卫生健康委，科技部，工业和信息化部. 关于公布第一批罕见病目录的通知[EB/OL]. (2018-05-11)[2024-03-25]. http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2018-12/31/content_5435167.htm.

[6] Hillmen P, Young NS, Schubert J, *et al.* The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria [J]. N Engl J Med, 2006, 355(12): 1233-1243.

[7] Hillmen P, Szer J, Weitz I, *et al*. Pegcetacoplan versus eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria[J]. N Engl J Med, 2021, 384(11): 1028-1037.

[8] Lee JW, Sicre De Fontbrune F, Wong Lee Lee L, *et al*. Ravulizumab(ALXN1210) *vs* eculizumab in adult patients with PNH naive to complement inhibitors: the 301 study[J]. Blood, 2019, 133(6): 530-539.

[9] Thompson CA. FDA approves drug to treat rare hemoglobinuria[J]. Am J Health Syst Pharm, 2007, 64(9): 906.

[10] Brodsky RA, Young NS, Antonioli E, *et al*. Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria[J]. Blood, 2008, 111(4): 1840-1847.

[11] Sahin F, Akay OM, Ayer M, *et al*. Pesg PNH diagnosis, follow-up and treatment guidelines[J]. Am J Blood Res, 2016, 6(2): 19-27.

[12] Patriquin CJ, Kiss T, Caplan S, *et al*. How we treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a consensus statement of the Canadian PNH network and review of the national registry[J]. Eur J Haematol, 2019, 102(1): 36-52.

[13] 国家卫生健康委医政医管局. 罕见病诊疗指南(2019版)[J/OL]. 北京: 国家卫生健康委医政医管局, 2019. http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7659/201902/61d06b4916c348e0810ce1fceb844333/files/e2113203d0bf45d181168d855426ca7c.pdf.

[14] 刘国恩. 中国药物经济学评价指南2020[M]. 北京: 中国市场出版社, 2020: 25-28.

[15] 国家统计局. 中华人民共和国2023年国民经济和社会发展统计公报[EB/OL]. (2024-02-29)[2024-03-25]. https://www.stats.gov.cn/sj/zxfb/202402/t20240228_1947915.html.

[16] Kelly RJ, Hill A, Arnold LM, *et al*. Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival[J]. Blood, 2011, 117(25): 6786-6792.

[17] Guyot P, Ades AE, Ouwens MJ, *et al*. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves[J]. BMC Med Res Methodol, 2012, 12: 9.

[18] Latimer NR. Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials—extrapolation with patient-level data: inconsistencies, limitations, and a practical guide[J]. Med Decis Making, 2013, 33(6): 743-754.

[19] Kelly RJ, Hill A, Arnold LM, *et al*. Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival[J]. Blood, 2011, 117(25): 6786-6792.

[20] Hillmen P, Lewis SM, Bessler M, *et al*. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria[J]. N Engl J Med, 1995, 333(19): 1253-1258.

[21] Socié G, Mary JY, de Gramont A, *et al*. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: long-term follow-up and prognostic factors. French Society of Haematology[J]. Lancet, 1996, 348(9027): 573-577.

[22] 中国保监会. 中国保监会关于发布《中国人身保险业经验生命表(2010—2013)》的通知[EB/OL]. (2016-12-21)[2024-03-25]. http://www.cbirc.gov.cn/cn/view/pages/ItemDetail.html?docId=372677&itemId=925&generaltype=0.

[23] 李辉, 季成叶, 宗心南, 等. 中国0～18岁儿童、青少年身高、体重的标准化生长曲线[J]. 中华儿科杂志, 2009, 47(7): 487-492.

[24] 国家卫生健康委员会. 2021年中国卫生健康统计年鉴[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2021: 240-242.

[25] 国家科技基础条件平台-国家人口健康科学数据中心. 2012年中国居民营养与健康状况监测[EB/OL]. 北京: 公共卫生科学数据中心, [2024-03-25]. http://www.phsciencedata.cn/Share/ky_sjml.jsp?id=940e083e-49d5-443a-bb94-b86d16ce2db0.

[26] 国家体育总局. 国家国民体质监测中心发布《第五次国民体质监测公报》[EB/OL]. (2022-06-07)[2024-03-25]. https://www.sport.gov.cn/n315/n329/c24335066/content.html.

[27] 国家统计局. 2020年中国人口普查年鉴[EB/OL]. (2022-06-10)[2024-03-25]. https://www.stats.gov.cn/sj/pcsj/

rkpc/7rp/zk/indexch.htm.

[28] 卫生部, 发展改革委. 关于调整公民临床用血收费标准的通知[EB/OL]. (2005-11-10)[2024-03-25]. https://www.gov.cn/gongbao/content/2006/content_253027.htm.

[29] Hillmen P, Muus P, Röth A, *et al*. Long-term safety and efficacy of sustained eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria[J]. Br J Haematol, 2013, 162(1): 62-73.

[30] 杜亚丽. 512例阵发性睡眠性血红蛋白尿症患者临床病例分析及与增殖、血栓相关基因的筛选和验证[D]. 北京: 北京协和医学院, 2023.

[31] 王艳, 方海丽, 陈明艳, 等. 青岛市全民补充医疗保险制度对肺动脉高压的保障效果评估[J]. 临床药物治疗杂志. 2018, 16(2): 18-21.

[32] Hill A, Rother RP, Wang X, *et al*. Effect of eculizumab on haemolysis-associated nitric oxide depletion, dyspnoea, and measures of pulmonary hypertension in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria[J]. Br J Haematol, 2010, 149(3): 414-425.

[33] McKenzie L, van der Pol M. Mapping the EORTC QLQ C-30 onto the EQ-5D instrument: the potential to estimate QALYs without generic preference data[J]. Value Health, 2009, 12(1): 167-171.

[34] Preblick R, Kwong WJ, White RH, *et al.* Cost-effectiveness of edoxaban for the treatment of venous thromboembolism based on the Hokusai-VTE study[J]. Hosp Pract(1995), 2015, 43(5): 249-257.

[35] Garin MC, Clark L, Chumney EC, *et al.* Cost-utility of treatments for pulmonary arterial hypertension: a Markov state-transition decision analysis model[J]. Clin Drug Investig, 2009, 29(10): 635-646.

[36] Jiang R, Janssen MFB, Pickard AS. US population norms for the EQ-5D-5L and comparison of norms from face-to-face and online samples[J]. Qual Life Res, 2021, 30(3): 803-816.

[37] Willis M, Nilsson A, Kellerborg K, *et al*. Cost-effectiveness of canagliflozin added to standard of care for treating diabetic kidney disease(DKD) in patients with type 2 diabetes mellitus(T2DM) in England: estimates Using the CREDEM-DKD model[J]. Diabetes Ther, 2021, 12(1): 313-328.

[38] Hillmen P, Muus P, Dührsen U, *et al*. Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria[J]. Blood, 2007, 110(12): 4123-4128.

[39] PNH病友之家, 北京新阳光慈善基金会, 大连医科大学公共卫生学院, 等. 中国阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH)患者生存状况白皮书[EB/OL]. 深圳: PNH病友之家, (2023-05-22)[2024-03-25]. https://mp.weixin.qq.com/s/huL03GvGyi4PWyGTaes7OA.

[40] Jang JH, Wong L, Ko BS, *et al*. Iptacopan monotherapy in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a 2-cohort open-label proof-of-concept study[J]. Blood Adv, 2022, 6(15): 4450-4460.

[41] CADTH Reimbursement Review. Eculizumab(Soliris)[EB/OL]. (2010-02-18)[2024-03-25]. https://www.cadth.ca/eculizumab.

[42] Coyle D, Cheung MC, Evans GA. Opportunity cost of funding drugs for rare diseases: the cost-effectiveness of eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria[J]. Med Decis Making, 2014, 34(8): 1016-1029.

(编辑：刘玲玲)