doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2021.15.031

艾曲泊帕治疗成人原发免疫性血小板减少症的快速卫生技术评估*

于 锦[1],张亚明[1],吴 慧[1],魏 筱[1],曾 超[2]

(1.江苏省盐城市第一人民医院,江苏 盐城 224000; 2.江苏大学附属医院,江苏 镇江 212000)

摘要:目的 探讨艾曲泊帕治疗成人原发免疫性血小板减少症(ITP)的安全性、有效性和经济性的快速卫生技术评估。**方法** 计算机检索PubMed,The Cochrane Library,Embase,以及中国知网、万方数据库等,收集艾曲泊帕和安慰剂、重组人血小板生成素(rh－TPO)、利妥昔单抗(单用或联合)、罗米司亭治疗ITP的相关文献,检索时间为自建库起至2021年1月25日,采用卫生技术评估方法中的系统评价评估工具对系统评价/Meta分析进行质量评价,采用综合卫生经济评价报告标准量表对经济学研究进行质量评价。**结果** 共纳入系统评价/Meta分析8篇,经济学评价3篇,共6 933例患者;有效性方面,与rh－TPO、利妥昔单抗(单用或联合)及安慰剂比较,艾曲泊帕的总体反应均显著升高($P<0.05$),与罗米司亭比较无显著差异($P>0.05$);安全性方面,与rh－TPO、利妥昔单抗(单用或联合)及安慰剂比较,艾曲泊帕的出血事件、不良事件、抢救治疗的发生率均显著降低($P<0.05$),与罗米司亭比较无显著差异;经济性方面,艾曲泊帕比罗米司亭更具成本－效果优势。**结论** 艾曲泊帕治疗ITP的有效性、安全性、经济性均较好,可进一步开展经济学研究。

关键词:艾曲泊帕;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

中图分类号:R969.4;R973 **文献标志码:**A **文章编号:**1006－4931(2021)15－0108－05

Rapid Health Technology Assessment on the Safety, Efficacy and Economy of Eltrombopag in the Treatment of Adult Immune Thrombocytopenia

YU Jin[1], *ZHANG Yaming*[1], *WU Hui*[1], *WEI Xiao*[1], *ZENG Chao*[2]

(*1. Yancheng First People's Hospital, Yancheng, Jiangsu, China 224000; 2. Affiliated Hospital of Jiangsu University, Zhenjiang, Jiangsu, China 212000*)

Abstract: Objective To investigate the rapid health technology assessment on the safety, efficacy and economy of Eltrombopag in the

*基金项目:江苏省盐城市医学科技局发展计划项目[YK2019016]。

第一作者:于锦,女,硕士,主管药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)403506443@qq.com。

[3] 刘雪云,胡小伟,蔡秀英,等.后循环缺血早期识别的研究进展[J].临床神经病学杂志,2018,31(2):151－154.

[4] YAMADA S,YASUI K,KAWAKAMI Y,et al. DEFENSIVE Stroke Scale:Novel Diagnostic Tool for Predicting Posterior Circulation Infarction in the Emergency Department[J]. Journal of Stroke & Cerebrovascular Diseases,2019,28(6):1561－1570.

[5] 胡 倩,郑丽芳,李洪林,等.盐酸倍他司汀联合血塞通治疗后循环缺血性眩晕的效果[J].中国临床保健杂志,2018,21(4):527－530.

[6] 郑石洲,王建文,李观荣,等.血塞通联合倍他司汀治疗后循环缺血性眩晕疗效及对椎－基底动脉血流动力学、血清CGRP、ET－1水平的影响[J].广东药科大学学报,2018,34(5):651－655.

[7] 黄鹤鸣,高 霞,张 睿,等.银杏达莫联合小牛血清去蛋白提取物治疗后循环缺血性眩晕临床评价[J].中国药业,2019,28(2):37－39.

[8] 李焰生.中国后循环缺血的专家共识[J].中华内科杂志,2006,45(9):786－787.

[9] 郑建彪,郑 娜,王 雯,等.芪参还五胶囊治疗气虚血瘀型后循环缺血性眩晕的临床疗效观察[J].中西医结合心脑血管病杂志,2018,16(16):2396－2397.

[10] 谢 涛,黄流清.倍他司汀联合利多卡因治疗良性阵发性位置性眩晕患者管石复位后残余头晕的疗效[J].中国新药与临床杂志,2019,38(3):165－169.

[11] 杨丽英,席 聪,潘延平.超短波联合倍他司汀治疗颈性眩晕的效果及对患者血清VEGF,vWF水平的影响[J].海南医学,2020,31(20):2627－2631.

[12] 刘俊涛,徐 慧,吕宝琦.银杏达莫注射液联合丁咯地尔对后循环缺血性眩晕患者血流动力学及血清CGRP水平的影响[J].国际医药卫生导报,2019,25(16):2726－2729.

[13] 林 霞,陈 勇,何 山,等.银杏达莫注射液与银杏叶注射液治疗老年后循环缺血性眩晕临床比较[J].中国社区医师,2019,35(2):121－122.

[14] 何凤麟,陈 泉,程平荣,等.健脾升阳法治疗老年性气血亏虚型后循环缺血性眩晕临床研究[J].中国药业,2019,28(1):54－56.

[15] ZHOU W,LU MR,LI J,et al. Functional posterior communicating artery of patients with posterior circulation ischemia using phase contrast magnetic resonance angiography[J]. Exp Ther Med,2019,17(1):337－343.

[16] 李雪峰,李 光,李 强,等.银杏达莫注射液联合鼠神经生长因子治疗重型急性颅脑损伤的临床研究[J].现代药物与临床,2020,35(9):1847－1850.

(收稿日期:2020－12－23)

treatment of adult immune thrombocytopenia(ITP). **Methods** The studies related Eltrombopag, placebo, recombinant human thrombopoietin (rh－TPO), Rituximab(single or combined) and Romiplostim in the treatment of ITP were collected from the databases of PubMed, The Cochrane Library, Embase, CNKI and Wanfang from the inception to January 25th, 2021. The quality of the systematic review/Meta－analysis was evaluated by using the system evaluation tool list in the health technology assessment method, and the quality of the economic research was evaluated by using the Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards(CHEERS) scale. **Results** A total of eight studies of systematic review/Meta－analysis and three studies of the economic review were included, involving 6 933 patients. In terms of efficacy, the overall response of Eltrombopag was significantly higher than that of rh－TPO, Rituximab(single or combined) and placebo($P < 0.05$), but there was no significant difference between the Eltrombopag and Romiplostim($P > 0.05$). In terms of safety, the incidence of bleeding events, adverse events and rescue treatment induced by Eltrombopag were significantly lower than that induced by rh－TPO, Rituximab(single or combined) and placebo($P < 0.05$), but there was no significant difference between the Eltrombopag and Romiplostim($P > 0.05$). In terms of economy, the cost－effectiveness of Eltrombopag was better than that of Romiplostim. **Conclusion** Eltrombopag is effective, safe and economical in the treatment of ITP, and it is necessary to carry out further economic research in China.

Key words: Eltrombopag; immune thrombocytopenia; efficacy; safety; economy; rapid health technology assessment

原发免疫性血小板减少症(ITP)是由自身抗体介导的 B 淋巴细胞与 T 淋巴细胞反应,引起骨髓巨核细胞正常或增加、血小板减少和危及生命的出血[1],临床表现为瘀青、鼻出血和牙龈出血,严重者可出现致命性胃肠道和脑内出血。ITP 在成人中每 10 万人有 3.3 万人发病,在儿童中每 10 万人有 1.9～6.4 万人发病[2]。目前,多采用皮质类固醇、静脉注射免疫球蛋白治疗,但绝大部分成年 ITP 患者对一线药物有反应或复发需加用二线药物治疗。二线治疗首选促血小板生成药物、利妥昔单抗、脾切除等,次选达那唑、免疫抑制剂长春碱、环孢素等,但治疗有效率低且不良反应大。艾曲泊帕是首个也是唯一获得批准的新型口服小分子非肽类血小板生成素受体激动剂(TPO－RA),通过结合血小板生成素受体跨膜区及刺激巨核细胞生长发育,促进骨髓生成血小板[3-6],用于治疗对糖皮质激素、免疫球蛋白或脾切除术反应不佳的成人慢性免疫性(特发性)血小板减少症。其无序列同源性、无免疫原型,不产生中和抗体和交叉反应[7-11],结合位点比内源性血小板生成素(TPO)更深,与内源性 TPO 协同作用,更大程度地激活下游通路,持续激活血小板生成素受体激动剂(TPO－R),高效生成更多血小板[12],且有纠正免疫作用,可实现长期应答,30% ITP 患者停药后可实现长期缓解[13-17],提高治愈率。卫生技术评估(HTA)是对卫生技术的技术特性、临床治疗的有效性和安全性、经济学特性和社会适应性进行全面系统的评价。快速 HTA 为 HTA 的简化模式,能快速评估药物的特性[18],实效性和实用性均较高,如基于医院的卫生评估可用于制订医保药品目录、遴选医院新药、评价临床用药方案等。本研究中对艾曲泊帕进行快速 HTA,根据当前最佳证据对其安全性、有效性和经济性进行评估,为决策者提供合理选用卫生技术的科学信息和决策依据,从而合理配置卫生资源,提高有限卫生资源的利用质量和效率。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 文献纳入标准

研究类型:已发表文献,包括 HTA 报告、系统评价/文献荟萃分析(Meta)、药物经济学研究。

研究对象:成人 ITP 患者。干预组服用 25～75 mg 艾曲泊帕片;对照组单用或联用重组人血小板生成素(rh－TPO)、利妥昔单抗、罗米司亭、安慰剂。

结局指标:有效性指标包括,①总体反应[OPR,血小板计数(PLT)≥50×10^9/L];②早期反应(EPR,从治疗开始的 1～2 周内 PLT≥50×10^9/L);③持久反应(DPR);安全性指标包括,④出血发生率(IB);⑤大出血发生率(IMH,世界卫生组织出血分级,GRADE≥3 分);⑥不良反应发生率(IAR);⑦严重不良反应发生率[ISAR,常见不良反应事件评价(CTCAE)≥3 分];⑧抢救治疗(IRT)发生率。

1.2 文献排除标准

重复发表文献;文献内容与本研究不符;干预措施不符合标准。

1.3 文献检索策略

利用计算机检索 PubMed, The Cochrane Library, EMBase 及中国知网(CNKI)、万方数据库(WangFang)、HTA 组织和各国网站,如国立伤残人研究所(NIHR);检索时限为自建库起至 2021 年 1 月 25 日。英文检索词为“Eltrombopag”“Meta－analysis”“economic”,中文检索词为“艾曲泊帕”“艾曲波帕”“经济”“有效”。

1.4 文献筛选与数据提取

由 2 名研究者独立筛选文献和提取数据,不一致的内容与第三位研究者协商解决。

1.5 纳入文献质量评估

采用系统评价评估工具(AMSTAR 量表)[19]对系统评

价/Meta分析进行质量评价;采用综合卫生经济评价报告标准(CHEERS)量表对经济学研究进行质量评价。借助医学文献王系统排除重复文献和未检索到全文的文献,通过阅读标题、摘要及内容再次排除研究内容不符的文献。

1.6 统计学处理

采用定性分析方法对纳入文献进行分析[20]。结局指标的效应量以比值比(*OR*)、风险比(*RR*)及95%置信区间(*CI*)表示,统计学显著性依据原文标准。对同一个结局指标有多个研究结果的,比较研究质量、发表年限、纳入样本量等,选择最优数据报告。

2 结果

2.1 文献检索结果

检索PubMed,The Cochrane Library,EMBase数据库得到157篇文献,检索CNKI和Wan Fang数据库得到42篇文献,检索卫生技术评估相关网站得到0篇文献,去重、初筛、复筛,最终纳入11篇文献,包括8篇系统评价/Meta分析[1,21-27](见表1),经济学评价3篇[28-30],共纳入6 933例患者。文献筛选流程见图1。

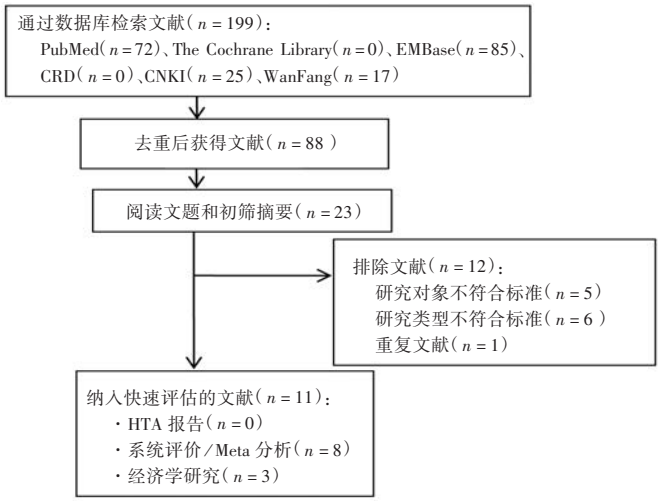


图1 文献筛选流程

Fig. 1 Flow chart of literature screening

2.2 有效性

与安慰剂比较,艾曲泊帕的OPR显著增加[*RR*=4.75,95% *CI*(2.49,9.07), *P*<0.01][26],EPR显著增加[*RR*=5.14,95% *CI*(2.47,10.66), *P*<0.01][26],DPR显著增加[*RR*=6.82,95% *CI*(2.97,15.70), *P*<0.01][24]。

与利妥昔单抗比较,艾曲泊帕的OPR显著增加[*RR*=4.56,95% *CI*(1.89,10.96), *P*<0.01][1];与rh-TPO联合利妥昔单抗比较,艾曲泊帕的OPR显著增加[*RR*=4.18,95% *CI*(1.21,14.49), *P*<0.01][1]。

与罗米可亭比较,艾曲泊帕的OPR无显著差异[*RR*=0.89,95% *CI*(0.33,2.41), *P*=0.82][26],EPR无显著差异[*RR*=0.83,95% *CI*(0.16,4.28), *P*=0.82][26],DPR无显著差异[*RR*=0.47, 95% *CI*(0.08, 2.81), *P*=0.82][24]。

2.3 安全性

与安慰剂比较,艾曲泊帕的IB显著降低[*RR*=0.47, 95% *CI*(0.27, 0.84), *P*=0.01][26];IMH显著降低[*RR*=0.11, 95% *CI*(0.01, 1.00), *P*=0.01][26]。IAR差异不显著[*RR*=0.93, 95% *CI*(0.54, 1.59), *P*>0.05)][24];其中,外周水肿发生率显著降低[*RR*=0.20,95% *CI*(0.06,0.66), *P*<0.01)][24];肝功能指标丙氨酸氨基转移酶(ALT)和天门冬氨酸氨基转移酶(AST)升高发生率、白内障发生率差异不显著[*RR*=1.39,95% *CI*(0.31,4.24), *P*>0.05)][24],[*RR*=1.37, 95% *CI*(0.55, 3.40), *P*>0.05)][24],[*RR*=0.69,95% *CI*(0.24,1.98), *P*>0.05)][24]。IRT显著降低[*RR*=0.37, 95% *CI*(0.25,0.54), *P*<0.01][24]。

与rh-TPO、利妥昔单抗(单用或联合)比较,艾曲泊帕IMH显著降低[*RR*=0.05,95% *CI*(0.01,0.90), *P*=0.04][26]。

与罗米司亭比较,艾曲泊帕的IB差异不显著[*RR*=1.19,95% *CI*(0.59,2.41), *P*=0.63)][26];IMH差异不显著[*RR*=4.38,95% *CI*(0.44,43.5), *P*=0.20)][26];IAR差异不显著[*RR*=0.98, 95% *CI*(0.79, 1.21), *P*=0.82)][24];ISAR差异不显著[*RR*=0.98, 95%

表1 纳入文献的基本特征

Tab. 1 Basic characteristics of included studies

纳入研究	研究人群	研究数/患者数(例)	干预组	对照组	主要结局指标
TEERAYA 2020[1]	持续ITP	12/1 313	艾曲泊帕	利妥昔单抗/rh-TPO+利妥昔单抗/安慰剂	①④⑦
高清平 2013[21]	成人ITP	4/451	艾曲泊帕	安慰剂	①④⑥
杨通 2015[22]	成人ITP	7/631	艾曲泊帕	罗米司亭/安慰剂	①④⑥⑦
ELGEBALY 2017[23]	成人ITP	6/611	艾曲泊帕	rh-TPO/利妥昔单抗/罗米司亭/安慰剂	①⑦⑧
ZHANG 2018[24]	成人ITP	9/786	艾曲泊帕	罗米司亭/安慰剂	①③④⑤⑥⑧
闫朝奇 2018[25]	成人ITP	5/633	艾曲泊帕	安慰剂	①④⑥
ARAI 2019[26]	持续ITP、慢性ITP	12/1 306	艾曲泊帕	利妥昔单抗/罗米司亭/安慰剂	①②④⑦⑧
YANG 2019[27]	ITP	13/1 202	艾曲泊帕	利妥昔单抗/罗米司亭/阿凡泊帕/福坦替尼/安慰剂	①②⑦

CI(0.79,1.21), *P* = 0.20)][26]；IRT 差异不显著[*RR* = 0.95,95% *CI*(0.47,1.90), *P* = 0.20][24]。

2.4 经济性

英国国家卫生系统的评估显示，英格兰和威尔士患有脾功能不全或不适合脾切除术且对其他治疗无效的患者治疗慢性 ITP，艾曲泊帕比罗米司亭更具成本－效果优势[28]。美国一项研究表明，艾曲泊帕治疗 ITP 的效果优于罗米司亭，主要是因为艾曲泊帕可降低严重出血事件发生率[29]。艾曲泊帕治疗每例意向治疗人群的总估计成本为 66 560 美元，而罗米司亭为 91 039 美元，脾切除术和非脾切除术患者总体趋势一样。另一项美国研究显示，艾曲泊帕治疗的终生费用估计为 158 万美元，而罗米司亭汀为 213 万美元[30]。所有的重复概率计算均显示，艾曲泊帕药品成本较低，总体治疗费用低于罗米司亭。故艾曲泊帕比罗米司亭更具成本－效果优势。

3 讨论

ITP 的二线治疗方法包括 TPO－RA 单一疗法(rh－TPO、艾曲泊帕、罗米司亭)、单克隆抗体、免疫抑制剂，脾切除或联用上述药物。rh－TPO 为第 1 代 TPO－RA，疗效确切，不良反应轻微，但与内源性 TPO 会发生交叉反应，产生中和性抗体和一定的免疫原性。艾曲泊帕和罗米司亭分别为第 2 代 TPO－RA 非肽类和肽类的模拟物代表药物，疗效显著，耐受性良好，不良反应少。利妥昔单抗为单克隆抗体，可与 B 淋巴细胞表面的 CD_{20} 分子结合并诱导 B 细胞耗竭，减少自身抗体，降低对巨核细胞和血小板的破坏发挥治疗效果[1]。一般情况下，小剂量利妥昔单抗联用其他二线治疗方法，可达到 DPR。

本研究中纳入了 8 篇系统评价/Meta 分析[1,21－27]和 3 篇经济学评价[28－30]。基于发表年限和样本量，最终筛选出 2020 年 TEERAYA 等[1]、2019 年 ARAI 等[26]和 2018 年 ZHANG 等[24]发表的 3 篇 Meta 分析作为最佳证据，比较全面地纳入了随机对照试验研究。

有效性方面，艾曲泊帕与安慰剂比较，能显著增加 OPR，EPR，DPR；与 rh－TPO、利妥昔单抗(单用或联合)相比，艾曲泊帕能显著增加 OPR；与罗米司亭相比，艾曲泊帕未表现出显著差异。可见，艾曲泊帕的有效性较好。

安全性方面，艾曲泊帕不良反应轻微，主要表现为头痛、乏力、腹泻、便秘等，肝功能指标可能出现异常，也可能形成血栓、骨髓纤维化等，但发生率极低[25]，故治疗过程中应定期监测肝功能指标。相比于安慰剂，艾曲泊帕的 IB，IMH，IAR 均显著降低，有治疗优势；可显著降低外周水肿发生率，而肝功能指标 ALT 和 AST 升高发生率、白内障发生率差异均不显著。相较于 rh－TPO、利妥昔单抗(单用或联合)，艾曲泊帕的 IMH 显著降低。与罗米司亭相比，艾曲泊帕差异不显著。可见，艾曲泊帕的安全性较好。

本栏目由
重庆药友制药有限责任公司
协办

经济性方面，艾曲泊帕和 rh－TPO 的年治疗费用比较，艾曲泊帕 5 968 元/盒(规格为 25 mg×28 片)，口服，基于起始剂量每次 25 mg，每日 1 次；根据中国Ⅲ期临床试验数据，平均用药剂量为 42.1 mg，约 1.7 片，美国医保数据库的真实世界研究证明，年治疗时限为 85 d[31]，可使患者 PLT 达到稳定水平，其年药品总费用为 30 779 元。rh－TPO 有 2 种规格，如 1 008 元/支(规格为每支 1 mL∶15 000 U)，618 元/支(规格为每支 1 mL∶7 500 U)，皮下注射，治疗剂量为每次每千克体质量 300 U；注册临床试验设计治疗 14 d，实际根据患者血小板水平来调整用药时限。蔡华聪等[32]的研究中，起始治疗 2 周＋维持治疗 12 周，即初始治疗 14 d，每日 1 次，维持治疗 12 周，隔日 1 次，年治疗时限为 56 d。若患者体质量≤50 kg，则日均治疗剂量按 1 支(规格为每支 1 mL∶15 000 U)计算；若患者体质量＞50 kg，则日均治疗剂量按 1 支(规格为每支1 mL∶15 000 U)＋1 支(规格为每支 1 mL∶7 500 U)计算，由此得到年药品总费用分别为 56 448 元和 91 056 元。艾曲泊帕年治疗费用比医保目录内的 rh－TPO 低 46%～66%，纳入医保后可节省医保基金支出。另外，艾曲泊帕能产生经济学获益[28－30]，但存在一定局限性，经济学评价均来自国外，未获得基于我国数据的研究。由于国外的药物成本、费用构成和人力成本等均与我国有一定差异，有必要在我国开展基于中国医疗体系的药物经济学研究，对艾曲泊帕进行全面的 HTA，获得其治疗 ITP 的最新、最佳证据，为卫生政策的制订提供最佳决策证据。

综上所述，艾曲泊帕作为第 2 代 TPO 口服非肽类模拟药物，具有良好的有效性、安全性和经济性，但有必要在中国作进一步经济学研究。

参考文献

[1] TEERAYA P, KUNLAWAT T, SASIVIMOL R, et al. Treatment efficacy for adult persistent immune thrombocytopenia: a systematic review and network meta－analysis[J]. British Journal of Heamatology, 2020, 188(3): 450－459.

[2] 屈 敏, 周泽平. 免疫性血小板减少症二线治疗进展[J]. 标记免疫分析与临床, 2019, 26(10): 1786－1791.

[3] ERICKSON－MILLER CL, DELORME E, TIAN SS, et al. Preclinical activity of eltrombopag(SB－497115), an oral, nonpeptide thrombopoietin receptor agonist[J]. Stem Cells, 2009, 27(2): 424－430.

[4] BUSSEL JB, PROVAN D, SHAMSI T, et al. Effect of eltrombopag

on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Lancet, 2009, 373(9664): 641-648.

[5] CHENG G, SALEH MN, MARCHER C, et al. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia(RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study[J]. Lancet, 2011, 377(9763): 393-402.

[6] YU J, HECK S, PATEL V, et al. Defective circulating CD25 regulatory T cells in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura[J]. Blood, 2008, 112(4): 1325-1328.

[7] KUTER DJ. The biology of thrombopoietin and thrombopoietin receptor agonists[J]. Int J Hematol, 2013, 98(1): 10-23.

[8] DI BUDUO CA, CURRAO M, PECCI A, et al. Revealing eltrombopag's promotion of human megakaryopoiesis through AKT/ERK-dependent pathway activation[J]. Haematologica, 2016, 101(12): 1479-1488.

[9] LI JZ, YANG C, XIA YP, et al. Thrombocytopenia caused by the development of antibodies to thrombopoietin[J]. Blood, 2001, 98(12): 3241-3248.

[10] HALLAM S, PROVAN D, NEWLAND AC. Immune thrombocytopenia-what are the new treatment options?[J]. Expert Opin Biol Ther, 2013, 13(8): 1173-1185.

[11] GERNSHEIMER T. Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: mechanisms of pathogenesis[J]. Oncologist, 2009, 14(1): 12-21.

[12] 孙慧平,范青叶,游建华,等. 艾曲泊帕长期治疗成人慢性免疫性血小板减少症的疗效和安全性[J]. 临床血液学杂志, 2020, 33(1): 39-43.

[13] GERRITS AJ, LEVEN EA, FRELINGER AL, et al. Effects of eltrombopag on platelet count and platelet activation in Wiskott-Aldrich syndrome/X-linked thrombocytopenia[J]. Blood, 2015, 126(11): 1367-1378.

[14] LIU ZJ, BUSSEL JB, LAKKARAJA M, et al. Suppression of in vitro megakaryopoiesis by maternal sera containing anti-HPA-1a antibodies[J]. Blood, 2015, 126(10): 1234-1236.

[15] MAHÉVAS M, FAIN O, EBBO M, et al. The temporary use of thrombopoietin-receptor agonists may induce a prolonged remission in adult chronic immune thrombocytopenia. Results of a French observational study[J]. Br J Haematol, 2014, 165(6): 865-869.

[16] GONZÁLEZ-LÓPEZ TJ, PASCUAL C, ÁLVAREZ-ROMÁN MT, et al. Successful discontinuation of eltrombopag after complete remission in patients with primary immune thrombocytopenia[J]. Am J Hematol, 2015, 90(3): E40-E43.

[17] SCAPPINI B, GIANFALDONI G, CARACCIOLO F, et al. Cytarabine and clofarabine after high-dose cytarabine in relapsed or refractory AML patients[J]. Am J Hematol, 2012, 87(12): 1047-1051.

[18] 门 鹏,唐惠林,翟所迪. 药品卫生技术评估的步骤与方法[J]. 中国医疗保险, 2015(10): 57-59.

[19] SHEA BJ, GRIMSHAW JM, WEILS GA, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodoIogicaI quality of systematic reviews[J]. BMC Med Res Methodol, 2007, 7(1): 10.

[20] 唐惠林,门 鹏,翟所迪. 药物快速卫生技术评估方法及应用[J]. 临床药物治疗杂志, 2016, 14(2): 1-4.

[21] 高清平,周健苗,姚 春. 艾曲波帕治疗免疫性血小板减少症的安全性与有效性的Meta分析[J]. 武汉大学学报(医学版), 2013, 34(6): 960-964.

[22] 杨 通. 罗米司亭与艾曲波帕在治疗原发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.

[23] ELGEBALY AS, ASHAL GE, ELFIL M, et al. Tolerability and Efficacy of Eltrombopag in Chronic Immune Thrombocytopenia: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials [J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2017, 23(8): 928-937.

[24] ZHANG JX, LIANG Y, AI Y, et al. Eltrombopag versus romiplostim in tratment of adult patients with immune thrombocytopenia: Asystematic review incorporating an indirect-comparison meta-analysis[J]. PLoS One, 2018, 13(6): e0198504.

[25] 闫朝奇,冷 青,由国平,等. 艾曲泊帕治疗成人原发免疫性血小板减少症的近期疗效及不良反应的荟萃分析[J]. 临床荟萃, 2018, 33(9): 800-804.

[26] 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.

[27] YANG R, LIN L, YAO H, et al. Therapeutic options for adult patients with previously treated immune thrombocytopenia-asystematicreview and network meta-analysis[J]. Hematology, 2019, 24(1): 290-299.

[28] 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.

[29] TREMBLAY G, DOLPH M, BHOR M, et al. Cost-consequence model comparing eltrombopag versus romiplostim for adult patients with chronic immune thrombocytopenia[J]. Clinico Economics and outcomes research, 2018, 10: 705-713.

[30] TREMBLAY G, DOLPH M, ROY AN, et al. The Cost-Effectiveness of Eltrombopag for the Treatment of Immune Thrombocytopenia in the United States[J]. Clinical Therapeutics, 2020, 42(5): 860-872.

[31] MYTELKA DS, LI L, STAFKEY-MAILEY D, et al. Treatment patterns and outcomes among patients with high-intermediate/high-risk diffuse large B-cell lymphoma in the USA[J]. Hematology, 2015, 20(8): 442-448.

[32] 蔡华聪,王书杰,富 玲,等. 重组人血小板生成素用于原发免疫性血小板减少症维持治疗的有效性和安全性——多中心临床研究[J]. 中华血液学杂志, 2017, 38(5): 379-383.

(收稿日期:2020-07-21;修回日期:2021-03-27)