脊髓性肌萎缩药物经济学评价的系统综述Δ

朱晓红[1,2,3*]，刘世贤[1,2,3]，李顺平[1,2,3#]，窦　蕾[1,2,3]，王瑞雪[1,2,3]，宋泽华[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，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），济南　250012；3.山东大学健康偏好研究中心，济南　250012）

中图分类号　R956；R971　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2024）15-1868-08
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2024.15.12

摘　要　目的　综述脊髓性肌萎缩（SMA）药物经济学评价的研究新进展，以期为相关临床治疗、筛查和医保支付决策提供参考。**方法**　计算机检索PubMed、Web of Science、Embase、Scopus、Cochrane Library、EBSCOhost、中国知网、维普、中国生物医学文献数据库、万方数据等数据库和英国国家健康研究所、国际卫生保健技术评估协会、美国医疗保健研究与质量局等卫生技术评估（HTA）机构的网站，搜集与SMA相关的药物经济学评价研究。检索时限为建库至2023年12月31日。由2名研究人员严格按照纳入、排除标准进行文献/报告筛选，并使用Excel 2019软件提取所纳入文献/报告的基本信息；采用卫生经济学评价报告标准共识2022评价纳入文献/报告的研究质量。**结果**　最终纳入9篇文献和15篇HTA报告，文献的质量整体较好，但HTA报告的质量较差。SMA药物经济学评价研究共计24项，治疗方案包括诺西那生钠、索伐瑞韦、利司扑兰和最佳支持治疗等。综述结果显示，诺西那生钠治疗SMA不具有经济性；利司扑兰和索伐瑞韦等治疗方案的经济性尚无一致结论；新生儿/产前筛查联合药物治疗方案具有经济性。**结论**　新生儿/产前筛查联合药物治疗SMA具有经济学优势。建议未来基于我国本土化参数和医保价格继续探讨SMA新型治疗药物与SMA筛查相关的经济性，逐步将SMA筛查纳入新生儿遗传病检测范围，从而缓解患者家庭和卫生体系沉重的经济负担。

关键词　脊髓性肌萎缩；药物经济学；系统综述；诺西那生钠；索伐瑞韦；利司扑兰；新生儿筛查

Systematic review for pharmacoeconomics evaluation in spinal muscular atrophy

ZHU Xiaohong[1,2,3], LIU Shixian[1,2,3], LI Shunping[1,2,3], DOU Lei[1,2,3], WANG Ruixue[1,2,3], SONG Zehua[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, China; 2. NHC Key Lab of Health Economics and Policy Research (Shandong University), Jinan 250012, China; 3. Center for Health Preference Research, Shandong University, Jinan 250012, China）

ABSTRACT　OBJECTIVE To review the current research progress on pharmacoeconomics evaluation related to spinal muscular atrophy (SMA), in order to provide valuable insights for clinical treatment, screening and medical insurance payment decision-making. **METHODS** A computerized search was conducted across multiple databases including PubMed, Web of Science, Embase, Scopus, Cochrane Library, EBSCOhost, CNKI, VIP, CBM and Wanfang database as well as other important health technology assessment (HTA) websites, such as National Institute for Health and Care Research, International Society of Technology Assessment in Health Care, Agency for Healthcare Research and Quality, etc. The pharmacoeconomics evaluation studies related to SMA were collected from the inception to December 31st, 2023. The literature/reports were rigorously screened based on predefined inclusion and exclusion criteria by two researchers, and the essential information from the included literature/reports was extracted using Excel 2019. The quality of the included literature/reports was evaluated by Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022. **RESULTS** Finally, 9 articles and 15 HTA reports were included, with overall good quality of literature, but poor quality of HTA reports. There were a total of 24 studies on the pharmacoeconomics evaluation of SMA, including treatment options such as nusinersen sodium, sovaprevir, risperidone, and best supportive therapy. The review results showed that nusinersen sodium was not cost-effective in the treatment of SMA; there was no consensus on the economic viability of treatment options such as risperidone and sovaprevir; newborn/prenatal screening combined with

Δ**基金项目** 国家自然科学基金项目（No.72174110）

* **第一作者** 硕士研究生。研究方向：罕见病的药物经济学和卫生技术评估。E-mail：2870797942@qq.com

\# **通信作者** 教授，博士生导师，博士。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。E-mail：lishunping@sdu.edu.cn

medication therapy was cost-effective. **CONCLUSIONS** newborn/prenatal screening combined with SMA medication therapy demonstrates economic advantages. It is suggested to further investigate the cost-effectiveness of new SMA drugs and SMA screening in China, taking localization parameters and medical insurance prices into account, and gradually incorporate SMA screening into the scope of neonatal genetic disease detection, in order to alleviate the financial burden of patients' families and healthcare systems.

KEYWORDS spinal muscular atrophy; pharmacoeconomics; systematic review; nusinersen sodium; sovaprevir; risperidone; newborn screening

脊髓性肌萎缩（spinal muscular atrophy，SMA）是由于运动神经元存活基因（survival motor neuron gene，*SMN*）1突变导致SMN蛋白功能缺陷所致的遗传性神经肌肉病[1]。中国SMA致病基因携带率为1/56[2]，每9 800例活产婴儿中约有1例发病[3]。根据发病年龄、运动功能以及病情进展速度，SMA分为0～4型。5种不同类型的SMA会导致不同程度的肌无力，其中0型最严重，发生在婴儿期，严重者可致呼吸衰竭；4型发生在成年期，患者臀部、大腿等肌肉会逐渐萎缩[1]。2018年，SMA被纳入我国《第一批罕见病目录》[4]。

目前，SMA创新性治疗药物包括诺西那生钠注射液、索伐瑞韦注射液和利司扑兰口服溶液用散。其中，诺西那生钠是全球首个SMA精准靶向治疗药物，通过鞘内注射给药，作用于*SMN2*基因的转录剪接过程，可直接将药物输送到脊髓周围的脑脊液中，从而改善患者运动功能，提高患者生存率[5]。索伐瑞韦是一种利用腺病毒作为载体，将正确的*SMN1*基因引入神经元细胞以产生全长SMN蛋白的治疗药物，静脉注射用药1次即可使患者的运动神经元SMN蛋白实现表达，从而改善患者的肌肉运动功能[6]。利司扑兰是全球首个获批的直接以RNA为靶点发挥作用的口服小分子药物，能通过特异性地剪接修饰基因，提高功能性SMN蛋白水平，从而起到治疗SMA的作用[7]。上述3种药物均已在美国上市；诺西那生钠和利司扑兰分别于2019年和2021年在我国上市，并于2021年底和2022年底进入国家医保药品目录[8－9]，而索伐瑞韦的临床试验申请已于2021年10月在我国受理[10]。

由于SMA的社会关注度越来越高，近年来其相关药物经济学评价日益增多。2019年，Paracha等[11]对SMA药物经济学研究进行了全面检索和综述，纳入了4篇会议摘要、2篇独立研究和3篇卫生技术评估（health technology assessment，HTA）报告，但该综述研究时间相对滞后，且未包括利司扑兰等新型药物以及多种治疗方案比较的经济性评价。鉴于此，本研究系统检索了各大中英文数据库和重要的HTA机构，全面回顾了SMA相关的药物经济学评价文献/报告，以期为我国SMA患者的临床治疗、筛查和医保支付决策提供借鉴。

1 研究方法

1.1 纳入与排除标准

本研究的纳入标准为：（1）研究对象为SMA患者；（2）干预措施包括诺西那生钠注射液、索伐瑞韦注射液和利司扑兰口服溶液用散；（3）结局指标为增量成本-效果比（incremental cost-effectiveness ratio，ICER）等。本研究的排除标准为：（1）会议摘要、综述、评论等；（2）重复发表的文献/报告；（3）非中文或非英文文献/报告；（4）无法获取全文和数据的文献/报告。

1.2 文献/报告检索策略

计算机检索PubMed、Web of Science、Embase、Scopus、Cochrane Library、EBSCOhost、中国知网（CNKI）、维普、中国生物医学文献数据库、万方数据（Wanfang Data）等中英文数据库和英国国家健康研究所（National Institute for Health and Care Research）、国际卫生技术评估机构协作网（International Network of Agencies for Health Technology Assessment，INAHTA）、国际卫生保健技术评估协会（International Society of Technology Assessment in Health Care）、国际卫生技术评估组织（Health Technology Assessment International）、美国医疗保健研究与质量局（Agency for Healthcare Research and Quality，AHRQ）、英国国家卫生与临床优化研究所（National Institute for Health and Care Excellence，NICE）、澳大利亚健康与福利研究院（Australian Institute of Health and Welfare）、加拿大药物和卫生技术评估局（Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health，CADTH）、英国约克大学评价与传播中心（Centre for Reviews and Dissemination，CRDWeb）、英国国家医疗服务体系（National Health Service，NHS）、国际药物经济学与结果研究学会（International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes，ISPOR）、欧洲卫生技术评估网络（European Network for Health Technology Assessment）等HTA机构的网站。检索词包括“spinal muscular atrophy”“pharmacoeconomics”“cost-effectiveness”“cost-utility”“cost-benefit”“cost-minimization”“脊髓性肌萎缩”“成本-效果分析”等。检索时限为建库至2023年12月31日。

1.3 文献/报告筛选与数据提取

由2名研究人员独立筛选文献/报告并交叉核对，如遇分歧则与第3位研究人员讨论决定。文献/报告筛选时首先阅读文题和摘要，在排除明显不相关文献/报告后，进一步阅读全文，以确定其最终是否被纳入。使用Excel 2019软件对纳入研究进行内容提取，提取内容包括：(1)纳入研究的基本信息，如疾病类型、治疗方案、研究角度、健康状态等；(2)纳入研究的临床数据，如试验设计、样本量、干预措施等；(3)研究关注的结局指标和敏感性分析类型等。

1.4 纳入研究的质量评价

卫生经济学评价报告标准共识2022（Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022，CHEERS 2022）由国际药物经济学与结果研究学会制定，包括7个维度、28个条目[12]。本研究采用CHEERS 2022评价纳入文献/报告的研究质量，由2名研究人员独立评价并交叉核对。

2 结果与分析

2.1 文献/报告筛选结果

初检获得1 269篇文献/报告，剔重后获得846篇。通过阅读标题和摘要初筛、查阅全文复筛，最终纳入24篇[13—36]，包括9篇文献[13—21]和15篇HTA报告[22—36]。文献/报告筛选流程见图1。

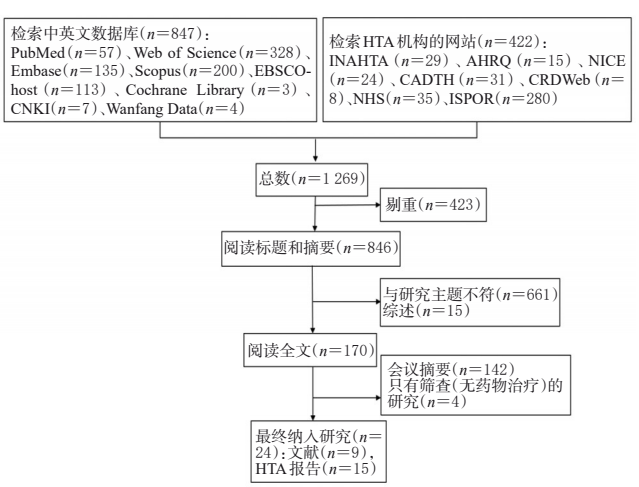


图1 文献/报告筛选流程

2.2 文献/报告质量评价结果

本研究采用CHEERS 2022评价24篇SMA药物经济学文献/报告的质量，发现所纳入文献的质量整体较好，但所纳入的HTA报告由于披露信息有限，质量较差。所有文献/报告均未考虑利益相关者参与的效果；一半及以上文献/报告未报道研究情景及地点、未进行异质性分析、未报道经费来源及利益冲突、未报道利益相关者参与情况；部分文献/报告的条目（如卫生经济分析计划、研究背景和目的、评估产出、分析和假设等）描述不充分。结果见图2。

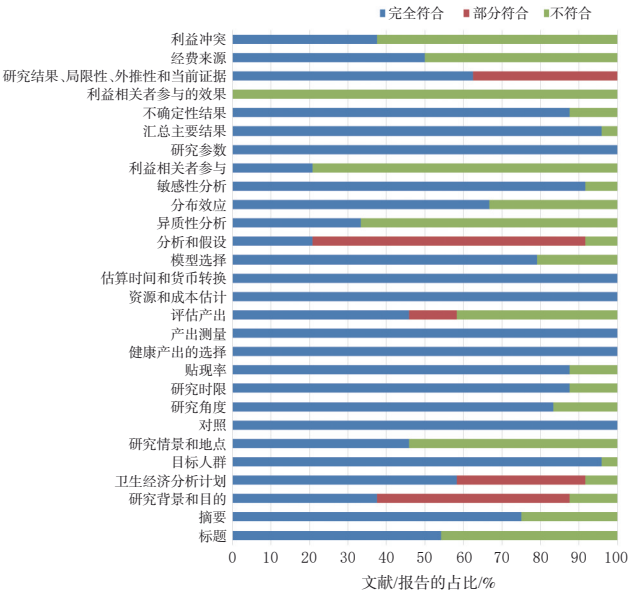


图2 文献/报告质量评价结果

2.3 SMA药物经济学评价结果

本研究所纳入的SMA药物经济学评价研究共计24项。文献/报告最早发表于2017年；疾病类型包含SMA全部亚型；治疗方案包括诺西那生钠、索伐瑞韦、利司扑兰和最佳支持治疗（best supportive care，BSC）方案（例如以运动功能训练为主，借助器械进行牵伸等的康复治疗；或进行血氧饱和度监测，必要时使用呼吸机等的呼吸功能维持治疗等治疗方式）等；涉及包括中国在内的11个国家，以美国的研究数量最多，随后是英国、加拿大、澳大利亚，而中国仅有1项研究。结果见表1。

2.3.1 模型结构

由表1可知，纳入文献/报告均为基于模型的药物经济学评价，其中2篇[16—17]使用分区生存模型，1篇[35]使用决策树模型，4篇[18,20—21,28]使用决策树-Markov模型，其余17篇[13—15,19,22—27,29—34,36]全部采用Markov模型。

根据患者运动能力划分健康状态是SMA建模最常用的方式。本研究所纳入的文献/报告将疾病转归划为3～11个不等的健康状态，其中6个健康状态最为常用，分别为处于正常发育的范围内、行走、坐立、不能坐立、需要呼吸机辅助通气和死亡。大多数文献/报告将模型循环周期设置为1个月[15—17,19,27,32,34]、4个月[14,23,25—26]或6个月[18,20]；有2篇研究[13,30]将前3年循环周期设为6个月，之后为1年；另有9篇研究[21—22,24,28—29,31,33,35—36]未报道循环周期。大部分研究（n=15，62.5%）[13—14,16—17,19,23—28,30—32,36]采用终生模拟，其中SMA 1型多以60年为模拟时限[13,17,24—25,30—31]，SMA 2型和3型多以80年为模拟时限[14,23—24,26,36]，包含所有亚型的研究多以100年为模拟时限[20,28,32]；5篇文献/报告[21—22,29,33,35]未报道研究时限。

因各国经济发展水平等差异，所纳入研究/报告的意愿支付阈值（willingness-to-pay，WTP）不尽相同。美国的

表1　纳入文献/报告的基本信息

第一作者及发表年份	国家	SMA类型	模型	研究角度	治疗方案	成本/健康产出的贴现率	结局指标(ICER)	敏感性分析
Malone 2019[13]	美国	1型	Markov	医疗保障支付方	①索伐瑞韦;②诺西那生钠	3%/3%	①vs.②:31 379美元/QALY	OWSA、PSA
Zuluaga-Sanchez 2019[14]	瑞典	1、2、3型	Markov	全社会	①诺西那生钠;②SOC	3%/3%	①vs.②:551 300欧元/QALY(1型)、311 800欧元/QALY(2、3型)	OWSA、PSA
Jalali 2020[15]	美国	1型	Markov	全社会	①新生儿筛查+诺西那生钠;②新生儿筛查+不治疗;③不筛查+不治疗;④不筛查+诺西那生钠	3%/3%	①vs.④:199 510美元/QALY;④vs.③:522 118美元/QALY;②vs.③:Dominant	PSA
Thokala 2020[16]	美国	1型	分区生存	医疗保障支付方	①诺西那生钠;②BSC	3%/3%	①vs.②:1 112 000美元/QALY	OWSA、PSA
Broekhoff 2021[17]	荷兰	1型	分区生存	全社会	①索伐瑞韦;②BSC;③诺西那生钠	4%/1.5%	①vs.②:138 875欧元/QALY;①vs.③:53 477欧元/QALY	OWSA、PSA
Shih 2021[18]	澳大利亚	SMA全部类型	决策树-Markov	全社会	①诺西那生钠+新生儿筛查;②索伐瑞韦+新生儿筛查;③诺西那生钠+不筛查;④SOC+不筛查	3%/3%	5年研究时限的结果——①vs.②:Dominant;①vs.③:494 000美元/QALY;①vs.④:1 237 000美元/QALY;②vs.③:714 000美元/QALY;②vs.④:1 360 000美元/QALY;③vs.④:217 9000美元/QALY。60年研究时限的结果——①vs.②:Dominant;①vs.③:513 000美元/QALY;①vs.④:577 000美元/QALY;②vs.③:Dominant	OWSA、PSA
Wang 2022[19]	澳大利亚	1型	Markov	医疗保障支付方	①索伐瑞韦;②诺西那生钠;③SOC	5%/5%	①vs.③:1 808 471美元/QALY;②vs.③:2 772 798美元/QALY;①vs.②:1 238 288美元/QALY	OWSA、PSA
Shih 2022[20]	澳大利亚	SMA全部类型	决策树-Markov	医疗保障支付方	①新生儿筛查+索伐瑞韦;②不筛查+诺西那生钠	3%/3%	①vs.②:495 506美元/QALY(5年研究时限)、Dominant(60年研究时限)	OWSA、PSA
Khorshid 2023[21]	美国	SMA全部类型	决策树-Markov	医疗保障支付方	①体外受精/试管婴儿+胚胎植入前单基因/遗传学检测;②非辅助受孕+产前筛查	3%/3%	①vs.②:22 050美元/QALY	OWSA、PSA
NCPE 2017[22]	爱尔兰	1、2、3型	Markov	卫生体系	①诺西那生钠;②SOC	5%/5%	①vs.②:501 069欧元/QALY(1型)、2 107 108欧元/QALY(2、3型)	OWSA、PSA
CADTH 2018[23]	加拿大	SMA全部类型	Markov	医疗保障支付方	①诺西那生钠;②SOC	1.5%/1.5%	①vs.②:665 570美元/QALY(1型)、2 075 435美元/QALY(2型)、285 581美元/QALY(3型)	OWSA、PSA
NICE 2018[24]	英国	1、2、3型	Markov	医疗保障支付方	①诺西那生钠;②SOC	3.5%/3.5%	①vs.②:407 605英镑/QALY(1型患者)、1 252 991英镑/QALY(2、3型患者)、402 361英镑/QALY(1型患者和照护者)、898 164英镑/QALY(2、3型患者和照护者)	OWSA、PSA
Zuluaga-Sanchez 2019[25]	美国	1型	Markov	—	①诺西那生钠;②SOC	3%/3%	①vs.②:914 072美元/QALY	OWSA
Zuluaga-Sanchez 2019[26]	美国	2、3型	Markov	医疗保障支付方	①诺西那生钠;②SOC	3%/3%	①vs.②:1 489 614美元/QALY	OWSA
NICE 2020[27]	英国	1、2、3型	Markov	医疗保障支付方	①利司扑兰;②BSC	3.5%/3.5%	①vs.②:97 729英镑/QALY(1型)、185 197英镑/QALY(2、3型)	OWSA、PSA
Arjunji 2020[28]	美国	1、2、3型	决策树-Markov	医疗保障支付方	①不筛查+对症治疗(1型:索伐瑞韦;2、3型:BSC);②新生儿筛查+索伐瑞韦	—	①vs.②:57 969美元/QALY	—
Dean 2020[29]	日本	1型	Markov	医疗保障支付方	①索伐瑞韦;②诺西那生钠	2%/2%	①vs.②:Dominant	OWSA、PSA
SMC 2021[30]	英国	1型	Markov	医疗保障支付方	①索伐瑞韦;②诺西那生钠	—	①vs.②:Dominant	OWSA
SMC 2021[31]	爱尔兰、比利时、荷兰	1型	Markov	爱尔兰、比利时:医疗保障支付方;荷兰:全社会、医疗保障支付方	①索伐瑞韦;②诺西那生钠;③BSC	爱尔兰:4%/4%;比利时:3%/1.5%;荷兰:4%/1.5%	②vs.③:202 001欧元/QALY(比利时)、188 392欧元/QALY(荷兰,医疗保障支付方)、263 389欧元/QALY(荷兰,全社会)、298 469欧元/QALY(爱尔兰);①vs.③:286 413欧元/QALY(比利时)、277 022欧元/QALY(荷兰,医疗保障支付方)、352 095欧元/QALY(荷兰,全社会)、387 717欧元/QALY(爱尔兰)	OWSA、PSA
CADTH 2021[32]	加拿大	1、2、3型	Markov	医疗保障支付方	①利司扑兰;②BSC;③诺西那生钠[a]	1.5%/1.5%	①vs.②:1 203 108美元/QALY(1型)、37 378 163美元/QALY(2、3型)	OWSA、PSA
NCPE 2022[33]	爱尔兰	SMA全部类型	Markov	—	①利司扑兰;②索伐瑞韦;③诺西那生钠;④BSC	4%/4%	①vs.②:7 326 448欧元/QALY(1型);①vs.③:806 307欧元/QALY(1型);①vs.④:596 547欧元/QALY(1型);①vs.③:1 829 157欧元/QALY(2、3型);①vs.④:5 339 479欧元/QALY(2、3型)	OWSA、PSA
Hu 2022[34]	中国	1型	Markov	医疗保障支付方	①利司扑兰;②诺西那生钠	—	①vs.②:Dominant	OWSA、PSA
Kolbin 2022[35]	俄罗斯	SMA全部类型	决策树	医疗保障支付方	①利司扑兰;②诺西那生钠	—	总成本:①67 830 718卢布;②51 817 084卢布	PSA
CADTH 2022[36]	加拿大	2、3型(≥18岁)	Markov	医疗保障支付方	①诺西那生钠;②RWC	1.5%/1.5%	①vs.②:3 568 727美元/QALY	OWSA、PSA

①②③④:不同组别;QALY:质量调整生命年(quality-adjusted life year);OWSA:单因素敏感性分析(oneway sensitivity analysis);PSA:概率敏感性分析(probabilistic sensitivity analysis);SOC:标准治疗(standard of care);Dominant:占主导地位;—:无报道;a:该研究未见与③有关的结局指标;RWC:真实世界治疗(real world care)。

WTP阈值多设置为5万、10万、15万或50万美元/QALY;英国的WTP阈值多设置为2万或3万英镑/QALY;加拿大的WTP阈值多设置为5万美元/QALY;澳大利亚的WTP阈值多设置为5万、3.5万美元/QALY;荷兰的WTP阈值多设置为8万欧元/QALY;瑞典的WTP阈值为19.56万欧元/QALY;中国、日本、俄罗斯和比利时等国家的研究/报告未报道WTP阈值范围。

2.3.2　成本数据

本研究所纳入文献/报告的研究角度以医疗保障支付方最为常见[13,16,19—21,23—24,26—32,34—36],另外还包括全社会角度[14—15,17—18]和卫生体系角度[22]等;1篇研究涉及2个研究角度(医疗保障支付方角度、全社会角度)[31];2篇研

究[25,33]未报道研究角度。成本测量范围与研究角度基本匹配，医疗保障支付方角度和卫生体系角度仅纳入药品、检查、住院、不良事件（adverse event，AE）管理等直接医疗成本；采用全社会角度进行分析的研究全面考虑了直接医疗成本、直接非医疗成本和间接成本。大部分研究[13－27,29,31－33,36]的时间跨度均在1年以上且对成本和健康产出进行了贴现（贴现率为1.5%～5%不等），但来自中国和俄罗斯等国的4项研究[28,30,34－35]未对成本和健康产出进行贴现。结果见表1。

2.3.3　临床数据

本研究所纳入文献/报告的临床数据主要来源于已发表的临床试验（表2）。2项研究[28,35]未报道临床数据来源。其中，诺西那生钠的经济学评价多基于ENDEAR（NCT02193074）随机双盲Ⅲ期临床试验[37]，该试验纳入121名SMA 1型患儿（年龄＜7个月），综合评估了诺西那生钠与BSC方案的有效性和安全性。索伐瑞韦的经济学评价多基于STR1VE（NCT03306277）Ⅲ期单臂、多中心试验[42]，该试验采用索伐瑞韦治疗22名SMA 1型患者，在Ⅰ期临床研究结果的基础上进一步探究索伐瑞韦的安全性和有效性。利司扑兰的经济学评价多基于FIREFISH（NCT02913482）[45]试验，该试验在美国、巴西、加拿大、中国等14个国家共招募了62名SMA 1型患儿（1～7月龄），考察了利司扑兰的安全性、耐受性和药代动力学/药效学。

表2　纳入文献/报告的临床数据来源

试验登记号及来源文献	样本量/例	试验设计	SMA类型	干预措施	研究地区	结局指标	纳入文献/报告
NCT02193074[37]	121	Ⅲ期	1型	诺西那生钠	美国	运动功能，OS	[13－17,19,22－25,29－33]
NCT02292537[38]	126	Ⅲ期	1型	诺西那生钠	美国	运动功能	[14,22－24,26,33]
NCT01703988/NCT02052791[39]	28	Ⅱa期	2,3型	诺西那生钠	美国	AE，SAE	[23]
NCT02386553[40]	25	Ⅱ期	1,2型	诺西那生钠	美国等7国	OS	[22]
NCT02865109[41]	81	Ⅲ期	1型	诺西那生钠	哥伦比亚等3国	无	[16,29,31]
NCT03306277[42]	22	Ⅲ期	1型	索伐瑞韦	美国	运动功能，OS	[33]
NCT03461289[43]	33	Ⅲ期	1型	索伐瑞韦	英国等4国	运动功能	[31]
NCT03421977[44]	13	Ⅲ期	1型	索伐瑞韦	美国	SAE	[13,31]
NCT02913482[45]	62	Ⅲ期	1型	利司扑兰	美国等14国	运动功能，AE	[27,33－34]
NCT02908685[46]	180	Ⅲ期	2,3型	利司扑兰	美国等14国	运动功能	[27,33]
NCT03032172[47]	174	Ⅱ期	1,2,3型	利司扑兰	美国等10国	运动功能，AE	[33]

OS：总生存期（overall survival）；SAE：严重不良事件（serious adverse event）。

2.3.4　效果指标

本研究所纳入文献/报告的效果指标仅涉及健康效用值，主要来源于现有文献和专家咨询内容；2篇研究[15,35]未报道效果指标和来源。由于严重缺乏基于偏好测量工具的健康效用值数据，5篇研究[13,16,22－24]使用映射法获取了健康效用值。例如，Malone等[13]使用Khan等[48]的映射算法，将基于11～15岁健康学龄儿童的儿童生存质量测定量表（PedsQL™）数据映射到欧洲五维生存质量（青少年版）（EQ-5D-Y）量表中。

2.3.5　治疗方案的经济性

与利司扑兰、索伐瑞韦和BSC方案相比，诺西那生钠不具有经济性[14,16,19,22－26,36]。对于利司扑兰，中国、俄罗斯和英国的3项研究显示该药具有经济性[27,34－35]，但爱尔兰和加拿大的2项研究显示该药是绝对劣势方案[32－33]。对于索伐瑞韦，荷兰的1项研究显示在全社会角度下，相对于BSC和诺西那生钠方案，该药治疗SMA 1型患者不具有经济性，且该药长期疗效的不确定性可能会导致ICER倍增[17]；澳大利亚的1项研究显示索伐瑞韦和诺西那生钠均不具有经济性[19]。在美国和日本，与诺西那生钠相比，索伐瑞韦治疗SMA 1型（2岁以下）患儿具有经济性[29]。新生儿/产前筛查联合药物（诺西那生钠、索伐瑞韦等）治疗在SMA所有亚型患者中均具有经济性[15,18,20－21,28]。

2.3.6　不确定性分析

16篇研究[13－14,16－20,22－24,26－27,30－32,36]开展了情境分析，多考虑健康效用值、贴现率、药品价格、研究角度、研究时限、复发率等对基础分析结果的影响。

18篇研究[13－14,16－24,27,29,31－34,36]同时对模型开展了OWSA和PSA。其中OWSA结果显示，对基础分析结果影响较大的因素主要是药品价格和健康效用值等；PSA一般将成本和健康效用值分别设置为Gamma和Beta分布。

3　讨论

现有SMA药物经济学评价综述纳入的研究少（仅9篇），会议摘要占比高，多聚焦于某一治疗方案，且综述时间具有滞后性[11]。由于SMA创新药物的陆续上市，近5年来新增了21篇药物经济学评价文献和HTA报告。本研究系统综述了SMA相关的药物经济学评价文献/报告，干预手段涵盖诺西那生钠、利司扑兰、索伐瑞韦、BSC以及新生儿/产前筛查联合药物治疗等治疗方案，更全面地呈现出了不同干预手段经济学评价的新进展。

本综述结果显示，新生儿/产前筛查联合诺西那生钠或索伐瑞韦治疗SMA在美国和澳大利亚具有经济性。美国的相关研究表明，在普遍筛查的情况下，诺西那生钠是单独治疗SMA的首选策略，而新生儿筛查联合症状前索伐瑞韦基因治疗在高WTP阈值下具有成本效益优势[15,28]；与无辅助受孕相比，在胚胎植入前采用基因检测方法诊断非整倍体和单基因病试管婴儿可以防止携带者夫妇将SMA传播给后代，因此后种方案具有经济性[21]。新生儿筛查联合索伐瑞韦治疗，可提高SMA婴儿的生命质量，极大地提高其预期寿命，且从澳大利亚临床情况和政策背景来看，该治疗方案具有经济性[18,20]。

与BSC、利司扑兰和索伐瑞韦等治疗方案相比，诺西那生钠均为治疗SMA的劣势方案。利司扑兰和索伐瑞韦在各国的经济性差异较大，这主要归因于价格差异和对照方案选择差异。诺西那生钠和利司扑兰分别于2022年和2023年通过价格谈判机制进入我国国家医保药品目录，致使其价格大幅下降，但目前尚未见基于其最新价格的经济学评价。如今，新型治疗方案逐渐应用于临床实践并改变治疗格局，以BSC作为对照方案已不再适用，今后的研究应基于“头对头”临床试验或真实世界数据，以及本国健康效用值数据，以评估多种新型治疗方案的经济性，进而遴选出最具有成本-效果优势的首选方案和潜在的次优方案。

近年来，随着筛查技术的日益成熟和药品价格市场的激烈竞争，各项筛查的经济性逐渐凸显，美国、澳大利亚等国的多项研究[15,18,20—21,28]均表明新生儿/产前筛查联合药物治疗SMA具有经济性。国内针对SMA的新生儿/产前筛查的经济学评价仍处于探索阶段，未来可针对不同筛查措施、不同筛查方式结合药物治疗开展经济学评价，逐步将罕见病筛查关口前移，以发挥疾病预防和优生优育的作用。

罕见病发病率较低，招募患者困难，长期临床数据和健康效用值的缺乏等是严重限制其经济学评价开展的重要因素。SMA药物经济学评价模型结构的一致性较高，均以运动功能作为健康状态的划分依据，未来可据此探索、构建SMA药物经济学评价标准模型。此外，SMA现有临床试验多为单臂试验，受试者数量较少、长期临床疗效不确定以及社会伦理等问题突出，未来可基于本土患者开展大样本多臂临床试验。SMA健康效用值仍处于积累阶段，国内已开展健康效用值的测量研究，故今后可探索运用多种测量工具获取SMA患者在不同健康状态和治疗方案下的健康效用值，以便为其药物经济学评价提供可靠且稳健的基础数据。

综上所述，针对SMA患者，诺西那生钠在各国当时价格和WTP阈值下不具有经济性；利司扑兰和索伐瑞韦等治疗方案的经济性尚无一致结论；新生儿/产前筛查联合药物相比于未筛查联合药物治疗具有经济性。建议未来基于我国本土化参数和医保价格继续探讨SMA新型治疗药物和SMA筛查相关的经济性，逐步将SMA筛查纳入新生儿遗传病检测范围，从而减轻患者家庭和卫生体系沉重的经济负担。

参考文献

[1] CANCES C, VLODAVETS D, COMI G P, et al. Natural history of type 1 spinal muscular atrophy: a retrospective, global, multicenter study[J]. Orphanet J Rare Dis, 2022, 17(1): 300.

[2] ZHANG J J, WANG Y G, MA D Y, et al. Carrier screening and prenatal diagnosis for spinal muscular atrophy in 13 069 Chinese pregnant women[J]. J Mol Diagn, 2020, 22(6): 817-822.

[3] LIN Y M, LIN C H, YIN X S, et al. Newborn screening for spinal muscular atrophy in China using DNA mass spectrometry[J]. Front Genet, 2019, 10: 1255.

[4] 国家卫生健康委，科技部，工业和信息化部，等. 关于公布第一批罕见病目录的通知[EB/OL]. (2018-05-11)[2023-10-10]. https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2018-12/31/content_5435167.htm.
National Health Commission, Ministry of Science and Technology, Ministry of Industry and Information Technology, et al. Notice on publishing the first batch of rare disease catalogue [EB/OL]. (2018-05-11) [2023-10-10]. https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2018-12/31/content_5435167.htm.

[5] ACSADI G, CRAWFORD T O, MÜLLER-FELBER W, et al. Safety and efficacy of nusinersen in spinal muscular atrophy: the EMBRACE study[J]. Muscle Nerve, 2021, 63(5): 668-677.

[6] STRAUSS K A, FARRAR M A, MUNTONI F, et al. Onasemnogene abeparvovec for presymptomatic infants with three copies of SMN2 at risk for spinal muscular atrophy: the phase Ⅲ SPR1NT trial[J]. Nat Med, 2022, 28(7): 1390-1397.

[7] OSKOUI M, DAY J W, DECONINCK N, et al. Two-year efficacy and safety of risdiplam in patients with type 2 or non-ambulant type 3 spinal muscular atrophy(SMA)[J]. J Neurol, 2023, 270(5): 2531-2546.

[8] 药智网. 诺西那生钠注射液[EB/OL].(2022-08-16)[2023-09-27]. https://db.yaozh.com/zhuce/bp2Za2pjaWlp.html.
Medicine Intelligence Network. Nordenafil sodium injection[EB/OL].(2022-08-16)[2023-09-27]. https://db.yaozh.com/zhuce/bp2Za2pjaWlp.html.

[9] 药智网. 利司扑兰口服溶液用散[EB/OL].(2021-06-16)[2023-09-27]. https://db.yaozh.com/zhuce/bp2Za2lra2pq.html.
Medicine Intelligence Network. Lisipulan oral solution powder[EB/OL]. (2021-06-16) [2023-09-27]. https://db.yaozh.com/zhuce/bp2Za2lra2pq.html.

[10] 药智网. OAV101注射液[EB/OL].(2022-08-16)[2023-09-27]. https://db.yaozh.com/zhuce/aJ2YcGRkZWo=.html.
Medicine Intelligence Network. OAV101 injection[EB/OL]. (2022-08-16) [2023-09-27]. https://db.yaozh.com/zhuce/aJ2YcGRkZWo=.html.

[11] PARACHA N, HUDSON P, MITCHELL S, et al. Systematic literature review to assess economic evaluations in

spinal muscular atrophy（SMA）[J]. Pharmacoeconomics，2022，40(Suppl. 1)：69-89.

[12] HUSEREAU D，DRUMMOND M，AUGUSTOVSKI F，et al. Consolidated health economic evaluation reporting standards（CHEERS）2022 explanation and elaboration：a report of the ISPOR CHEERS Ⅱ good practices task force [J]. Value Health，2022，25(1)：10-31.

[13] MALONE D C，DEAN R，ARJUNJI R，et al. Cost-effectiveness analysis of using onasemnogene abeparvocec（AVXS-101）in spinal muscular atrophy type 1 patients[J]. J Mark Access Health Policy，2019，7（1）：1601484.

[14] ZULUAGA-SANCHEZ S，TEYNOR M，KNIGHT C，et al. Cost effectiveness of nusinersen in the treatment of patients with infantile-onset and later-onset spinal muscular atrophy in Sweden[J]. Pharmacoeconomics，2019，37（6）：845-865.

[15] JALALI A，ROTHWELL E，BOTKIN J R，et al. Cost-effectiveness of nusinersen and universal newborn screening for spinal muscular atrophy[J]. J Pediatr，2020，227：274-280.e2.

[16] THOKALA P，STEVENSON M，KUMAR V M，et al. Cost effectiveness of nusinersen for patients with infantile-onset spinal muscular atrophy in US[J]. Cost Eff Resour Alloc，2020，18：41.

[17] BROEKHOFF T F，SWEEGERS C C G，KRIJKAMP E M，et al. Early cost-effectiveness of onasemnogene abeparvovec-xioi（Zolgensma）and nusinersen（Spinraza）treatment for spinal muscular atrophy Ⅰ in the Netherlands with relapse scenarios[J]. Value Health，2021，24（6）：759-769.

[18] SHIH S T，FARRAR M A，WILEY V，et al. Newborn screening for spinal muscular atrophy with disease-modifying therapies：a cost-effectiveness analysis[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry，2021，92(12)：1296-1304.

[19] WANG T J，SCUFFHAM P，BYRNES J，et al. Cost-effectiveness analysis of gene-based therapies for patients with spinal muscular atrophy type Ⅰ in Australia[J]. J Neurol，2022，269(12)：6544-6554.

[20] SHIH S T F，KELLER E，WILEY V，et al. Modelling the cost-effectiveness and budget impact of a newborn screening program for spinal muscular atrophy and severe combined immunodeficiency[J]. Int J Neonatal Screen，2022，8(3)：45.

[21] KHORSHID A，BOYD A L H，BEHR B，et al. Cost-effectiveness of IVF with PGT-M/A to prevent transmission of spinal muscular atrophy in offspring of carrier couples[J]. J Assist Reprod Genet，2023，40(4)：793-801.

[22] National Centre for Pharmacoeconomics. Cost-effectiveness of nusinersen（Spinraza）for the treatment of 5q spinal muscular atrophy（SMA）[EB/OL].（2017-07-11）[2023-09-27]. https：//www.ncpe.ie/nusinersin-spinraza/.

[23] Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Pharmacoeconomic review report：nusinersen（Spinraza）：（Biogen Canada Inc.）：indication：treatment of patients with 5q SMA [EB/OL]. [2023-09-27]. https：//pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30480926/.

[24] National Institute for Health and Care Excellence. Single technology appraisal nusinersen for treating spinal muscular atrophy [ID1069] [EB/OL].（2018-01-15）[2023-09-27]. https：//www.nice.org.uk/guidance/ta740/evidence/appraisal-consultation-committee-papers-pdf-9266538637.

[25] ZULUAGA-SANCHEZ S，PURSER M，MADER G，et al. Improved quality of life and life-years in patients with infantile-onset spinal muscular atrophy following treatment with nusinersen[EB/OL].（2019-05-18）[2023-09-27]. https：//www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/presentation/intl2019-1846/91949.

[26] ZULUAGA-SANCHEZ S，PURSER M，MADER G，et al. Improved quality of life for patients and caregivers among patients with later-onset spinal muscular atrophy following treatment with nusinersen[EB/OL].（2019-05-18）[2023-09-27]. https：//www. ispor. org/heor-resources/presentations-database/presentation/intl2019-1846/92064.

[27] National Institute for Health and Care Excellence. Single technology appraisal risdiplam for treating spinal muscular atrophy in children and adults [ID1631] [EB/OL].（2020-10-01）[2023-09-27]. https：//www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10612/documents/committee-papers.

[28] ARJUNJI R，ZHOU J，PATEL A，et al. PND5 cost-effectiveness analysis of newborn screening for spinal muscular atrophy in the United States[J]. Value Health Reg News，2020，22：S75.

[29] DEAN R，ARJUNJI R，AWANO H，et al. Cost-effectiveness of onasemnogene abeparvovec for spinal muscular atrophy type 1（SMA 1）against nusinersen in Japan[EB/OL].（2020-10-23）[2023-09-27]. https：//www.ispor. org/docs/default-source/intl2020/1140691avexisispor-japan-cea-bim-poster5-15-20cfinal-pdf. pdf? sfvrsn=9e4fe-5bf_0.

[30] Scottish Medicines Consortium. Onasemnogene abeparvovec 2×10^{13} vector genomes/mL solution for infusion（Zolgensma®）[EB/OL].（2021-02-05）[2023-09-27]. https：//www. scottishmedicines. org. uk/media/5813/onasemnogene-abeparvovec-zolgensma-final-feb-2021-amended-010321docx-for-website.pdf.

[31] Scottish Medicines Consortium. Onasemnogene abeparvovec for the treatment of patients with 5q SMA with a biallelic mutation in the SMN1 gene and a clinical diagnosis of SMA Type 1, or patients with 5q SMA with a biallelic mutation in the SMN1 gene and up to 3 copies of the SMN2 gene[EB/OL]. (2021-03-08)[2023-09-27]. https://database.inahta.org/article/19582.

[32] CADTH. Reimbursement review. Risdiplam (Evrysdi®) [EB/OL]. (2021-08-26) [2023-09-27]. https://www.cadth.ca/risdiplam.

[33] National Centre for Pharmacoeconomics. Risdiplam (Evrysdi®) [EB/OL]. (2022-03-15) [2023-09-27]. https://www.ncpe.ie/risdiplam-evrysdi-hta-id-21006/.

[34] HU J H, SUTHERLAND C S, RIBERO V A, et al. Cost-effectiveness of risdiplam versus nusinersen for treating patients with spinal muscular atrophy type 1 in China [EB/OL]. (2022-12-03)[2023-09-27]. https://www.ispor.org/docs/default-source/euro2021/113922jiahaohuhandout-pdf.pdf? sfvrsn=54432135_0.

[35] KOLBIN A S, KURYLEV A A, MISHINOVA S A, et al. The health-economic evaluation of risdiplam in patients with spinal muscular atrophy[EB/OL]. (2022-10-23) [2023-09-27]. https://www.ispor.org/docs/default-source/euro2021/hearisdiplam-pdf.pdf? sfvrsn=c8ecea7c_0.

[36] CADTH. Reimbursement review. Nusinersen (Spinraza®) [EB/OL]. (2022-08-11) [2023-09-27]. https://www.cadth.ca/nusinersen-1.

[37] FINKEL R S, MERCURI E, DARRAS B T, et al. Nusinersen versus sham control in infantile-onset spinal muscular atrophy[J]. N Engl J Med, 2017, 377(18): 1723-1732.

[38] MERCURI E, DARRAS B T, CHIRIBOGA C A, et al. Nusinersen versus sham control in later-onset spinal muscular atrophy[J]. N Engl J Med, 2018, 378(7): 625-635.

[39] DARRAS B T, CHIRIBOGA C A, IANNACCONE S T, et al. Nusinersen in later-onset spinal muscular atrophy: long-term results from the phase 1/2 studies[J]. Neurology, 2019, 92(21): e2492-e2506.

[40] DE VIVO D C, BERTINI E, SWOBODA K J, et al. Nusinersen initiated in infants during the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: interim efficacy and safety results from the phase 2 NURTURE study[J]. Neuromuscul Disord, 2019, 29(11): 842-856.

[41] CASTRO D, FINKEL R S, FARRAR M A, et al. Nusinersen in infantile-onset spinal muscular atrophy: results from longer-term treatment from the open-label shine extension study: 1640[EB/OL]. (2021-04-05)[2023-09-27]. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02865109.

[42] DAY J W, FINKEL R S, CHIRIBOGA C A, et al. Onasemnogene abeparvovec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy in patients with two copies of SMN2 (STR1VE): an open-label, single-arm, multicentre, phase Ⅲ trial[J]. Lancet Neurol, 2021, 20(4): 284-293.

[43] MERCURI E, MUNTONI F, BARANELLO G, et al. Onasemnogene abeparvovec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy type 1 (STR1VE-EU): an open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial[J]. Lancet Neurol, 2021, 20(10): 832-841.

[44] MENDELL J R, AL-ZAIDY S A, LEHMAN K J, et al. Five-year extension results of the phase 1 START trial of onasemnogene abeparvovec in spinal muscular atrophy[J]. JAMA Neurol, 2021, 78(7): 834-841.

[45] MASSON R, MAZURKIEWICZ-BEŁDZIŃSKA M, ROSE K, et al. Safety and efficacy of risdiplam in patients with type 1 spinal muscular atrophy (FIREFISH part 2): secondary analyses from an open-label trial[J]. Lancet Neurol, 2022, 21(12): 1110-1119.

[46] MERCURI E, DECONINCK N, MAZZONE E S, et al. Safety and efficacy of once-daily risdiplam in type 2 and non-ambulant type 3 spinal muscular atrophy (SUNFISH part 2): a phase 3, double-blind, randomised, placebo-controlled trial[J]. Lancet Neurol, 2022, 21(1): 42-52.

[47] CHIRIBOGA C A, BRUNO C, DUONG T, et al. Risdiplam in patients previously treated with other therapies for spinal muscular atrophy: an interim analysis from the JEWELFISH study[J]. Neurol Ther, 2023, 12(2): 543-557.

[48] KHAN K A, PETROU S, RIVERO-ARIAS O, et al. Mapping EQ-5D utility scores from the PedsQL™ generic core scales[J]. Pharmacoeconomics, 2014, 32(7): 693-706.

(收稿日期:2023-12-12 修回日期:2024-06-05)

(编辑:胡晓霖)