

# 成人血友病A患者预防治疗的多维度价值综述

林艾灵<sup>①</sup>, 谭宝滢<sup>①</sup>, 宣建伟<sup>①</sup>, 胡善联<sup>②</sup>

**摘要** 目的: 全面评估成人血友病A患者采用预防治疗对比按需治疗的临床价值、经济价值、病人价值和社会价值, 以为成人患者预防治疗的研究与应用提供参考。方法: 检索中国知网、万方、维普、PubMed、Embase数据库, 总结成人血友病A患者预防治疗对比按需治疗的临床价值、经济价值、病人价值以及社会价值4个维度的证据。结果: 相比于按需治疗, 在临床价值方面, 成人血友病A患者采用预防治疗能够有效减少出血次数, 保护关节功能, 降低致残率。在经济价值方面, 成人血友病A患者采用预防治疗具有成本效果优势。在病人价值方面, 成人血友病A患者采用预防治疗能够提高自理能力和活动能力, 使其获得更高的社会参与度, 提高生命质量。在社会价值方面, 成人血友病A患者采用预防治疗能使其回归正常工作、上学和生活, 带来长期的生产力获益。结论: 成人血友病A患者采用预防治疗在临床价值、经济价值、病人价值和社会价值上具有一定的优势, 应积极推行预防治疗, 使更多成人血友病A患者获益。

**关键词** 血友病A; 成人患者; 预防治疗; 多维度价值; 综述

**中图分类号** R1-9; R224.5 **文献标志码** A **文章编号** 1003-0743(2023)04-0061-04

**A Review on the Multidimensional Value of Prophylactic Treatment in Adult Hemophilia A Patients/LIN Ai-ling, TAN Bao-ying, XUAN Jian-wei, et al./Chinese Health Economics, 2023,42(4):61-64**

**Abstract Objective:** A comprehensive assessment of the clinical, economic, patient and social value of using prophylaxis versus on-demand treatment in adult hemophilia A patients, with a view to informing research and application of prophylaxis in adult patients. **Methods:** Databases of CNKI, Wanfang, VIP, PubMed, and Embase were searched and relevant contents retrieved to summarize the evidence of clinical value, economic value, patient value and social value of adult hemophilia A patients who treated with prophylaxis Vs. treatment as needed. **Results:** In terms of clinical value, the use of prophylaxis in adults with hemophilia A is effective in reducing the number of bleeds, protecting joint function and reducing disability compared to on-demand treatment. In terms of economic value, the use of prophylaxis in adults with hemophilia A has a cost effectiveness advantage. In terms of patient value, the use of prophylaxis in adults with hemophilia A can improve self-care and mobility, resulting in greater social participation and a better quality of life for the patient. In terms of social value, the use of preventive therapy for adults with hemophilia A provides long-term productivity benefits by enabling patients to return to normal work, school and life. **Conclusion:** The use of prophylaxis in adults with hemophilia A has advantages in terms of clinical value, economic value, patient value and social value and should be actively pursued to benefit more adult patients.

**Keywords** hemophilia A; adult patients; prophylaxis; multidimensional value; review

**First-author's address** School of Pharmaceutical Sciences, Sun Yat-sen University, Guangzhou, 510006, China

**Corresponding author** HU Shan-lian, E-mail: hushanlian@hotmail.com

血友病是一种X染色体连锁的罕见遗传病, 可分为血友病A和血友病B, 其中血友病A较为常见, 占有患者的80%~85%<sup>[1]</sup>。血友病A的致病机理为先天性凝血因子Ⅷ缺乏, 其临床表现为患者反复的自发性出血, 出血部位集中于关节、肌肉以及深部组织出血, 严重者可能会发生消化道出血以及中枢神经系统出血, 甚至危及生命<sup>[2]</sup>。血友病A的替代治疗包括按需治疗和预防治疗<sup>[3]</sup>, 过去受医疗保险和药品供应受限等原因, 我国血友病A患者大多使用凝血因子Ⅷ进行按需治疗, 但其治疗效果并不理想, 接近70%的患者在成年后存在关节残疾<sup>[4]</sup>。《血友病诊断与治疗中国专家共识(2017年版)》指出<sup>[5]</sup>, 相较于按需治疗, 即使是低剂量的预

防治疗也能够明显减少患者的出血次数。未来随着医疗保险和药品供应条件的改善, 我国将积极推行更有效的治疗策略如预防治疗以降低病人致残率, 提高生活质量<sup>[6]</sup>。目前, 我国儿童患者采用重组凝血因子Ⅷ进行预防治疗可纳入医保报销范围, 但成人阶段的预防治疗尚未纳入医保, 大多数成人患者难以承担高昂的预防治疗费用, 不得不选择按需治疗<sup>[5]</sup>。由于医保考虑的核心是价值, 而非单一的疗效或价格因素, 因此总结成人患者采用重组凝血因子Ⅷ进行预防治疗的多维度价值是必要的。本研究参考药物全面价值的评估框架<sup>[6]</sup>, 并结合血友病A的疾病特征, 将成人患者采用预防治疗的价值总结归纳为临床价值、经济价值、病人价值以及社会价值4个维度, 以为成人血友病A患者预防治疗的研究与应用提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 检索资料来源

中国知网采用主题和篇关摘检索, 万方采用题

① 中山大学药学院医药经济研究所 广州 510006

② 复旦大学公共卫生学院 上海 200032

作者简介: 林艾灵(1997—), 女, 硕士在读; 研究方向: 卫生经济学与卫生政策; E-mail: linailing@mail2.sysu.edu.cn。

通信作者: 胡善联, E-mail: hushanlian@hotmail.com。

名、关键词和摘要检索，维普采用摘要和题名或关键词检索。PubMed和Embase数据库采用主题和摘要检索，具体检索词如表1。

### 1.2 纳入和排除标准

1.2.1 文献纳入标准。本研究纳入文献需同时符合以下标准：(1) 患者确诊为血友病A；(2) 患者采用预防治疗；(3) 研究类型为临床随机对照试验、真实世界研究等。

1.2.2 文献排除标准。本研究出现以下任一条件的文献则排除：(1) 排除重复文献以及信息量太少的会议摘要、学术论文等；(2) 删除与血友病A主题不相符的文献；(3) 动物试验；(4) 非英文及非中文发表。

### 1.3 文献筛选与纳入情况

使用EndNote X9软件对文献进行整理，首先删除重复题目论文，其次通过阅读题目和摘要进行初筛，最终通过全文阅读纳入研究的文献62篇，其中中文文章15篇，英文文章47篇。

## 2 结果

### 2.1 成人预防治疗临床价值概述

我国大部分成人患者在儿童阶段采用按需治疗，若其在成人阶段转为预防治疗则具有较大的临床获益。Tagliaferri等<sup>[7]</sup>在意大利开展一项多中心、前瞻性、随访期长达5年的临床试验结果显示，成人患者进行预防治疗比一直按需治疗拥有更理想的治疗效果，表现为年均出血次数及骨关节出血次数显著降低；同时我国相关研究也证实该结论<sup>[8]</sup>。李志涛等<sup>[9]</sup>的研究结果显示，相较于按需治疗，成人预防治疗能够减少62.0%的年出血次数、58.2%的年关节出血次数以及36.3%的靶关节数。连小赞等<sup>[10]</sup>的研究结果也支持该结论，成人预防治疗组年均出血次数较按需治疗下降了72.7%。因此，成人患者接受持续预防治疗，能够有效减少出血次数，保护关节功能，带来更为显著的临床效果。

### 2.2 成人预防治疗经济价值概述

目前，我国成人患者未采取预防治疗重要的原因之一为：医保不能覆盖预防用重组凝血因子Ⅷ的药品费用<sup>[10]</sup>，部分成人患者因无法承担预防治疗费用而选择按需治疗，目前，我国仅有16.2%的成人患者接受过预防性治疗<sup>[5]</sup>。

预防治疗的年均门诊费用远高于按需治疗的年均门诊费用，其中药品费在年均门诊费用中的占比最高。王旭<sup>[11]</sup>在我国进行的一项多中心成人血友病A患者的疾病负担研究结果显示，按需治疗患者的年均门诊费用为69 477元，预防治疗患者的年均门诊费用为317 768元，其中药品费用占比均超94%。对于药品的使用，使用重组凝血因子Ⅷ进行治疗的总费用远高于使用血源性凝血因子Ⅷ。Cadeddu等<sup>[12]</sup>的研究表明，使用重组凝血因子Ⅷ进行治疗的年均总费用为249 546欧元/人，而使用血源性凝血因子Ⅷ仅为141 438欧元/人。虽然血源性凝血因子Ⅷ的价格较低，但由于其供应有限且存在病毒感染风险，在临床上的应用受限<sup>[13]</sup>。

与按需治疗相比，成人患者采用预防治疗具有成本效果优势，长期经济获益明显。Miners<sup>[14]</sup>、Coppola等<sup>[15]</sup>的研究针对的是重度患者，分别从英国国家卫生与服务优化研究院(National Institute for Health and Care Excellence, NICE)和意大利医疗保健方支付者的角度出发，计算预防治疗对比按需治疗获得的ICER值分别为38 000英镑/QALY和53 978欧元/QALY，均低于3倍人均国内生产总值阈值；我国的研究同样也证实该观点<sup>[16]</sup>。张瑶等<sup>[16]</sup>针对我国成人患者，采用Markov模型对采用小剂量重组凝血因子Ⅷ预防治疗和一直按需治疗患者进行模拟，模拟时长为整个生命周期，研究角度为医疗保健系统，计算获得的ICER值为55 632元/QALY，低于1倍人均国内生产总值，处于可接受的阈值范围内。同时预防治疗能够通过减少出血次数，从而

表1 各维度的文献检索词

评估维度	中文检索词	英文检索词
临床价值	“血友病”AND“预防”AND“回顾性 OR 前瞻性 OR 注册登记 OR RCT OR 安全性 OR 有效性 OR 疗效 OR 效果 OR 临床研究 OR 试验 OR 荟萃分析 OR Meta OR 真实世界 OR 系统综述”	("Hemophilia" OR "Factor VIII Deficiency") AND ("prophyla*") AND ("retrospective" OR "prospective" OR "RCT" OR "safety" OR "register" OR "meta" OR "efficacy" OR "effectiveness" OR "clinical study" OR "trial" OR "Real-world" OR "RWE" OR "systematic review")
经济价值	“血友病”AND“预防”AND“成本效果 OR 成本效用 OR 成本效益 OR 最小成本 OR 经济学 OR 经济性 OR 预算影响 OR 卫生经济”	("Hemophilia" OR "Factor VIII Deficiency") AND ("prophyla*") AND ("cost-effectiveness" OR "cost-utility" OR "cost-benefit" OR "cost-minimization" OR "econom*" OR "budget impact")
病人价值	“血友病”AND“预防”AND“生命质量 OR QoL OREQ-5D OR SF-36 OR SF-6D OR 效用 OR QALY OR DALY OR 生命年 OR 生活质量”	("Hemophilia" OR "Factor VIII Deficiency") AND ("prophyla*") AND ("quality of life" OR "QoL" OR "EQ-5D" OR "SF-36" OR "SF-6D" OR "utility" OR "QALY" OR "DALY" OR "life year")
社会价值	“血友病”AND“成本 OR 花费 OR 经济 OR 负担 OR 费用 OR 生产力 OR 误工 OR 医疗资源 OR 卫生资源”	("Hemophilia" OR "Factor VIII Deficiency") AND ("cost" OR "burden" OR "fee" OR "expenditure" OR "productivity" OR "work delay" OR "resource")

降低医疗花费。Liou等<sup>[17]</sup>针对我国台湾重度患者的研究显示进行预防治疗的患者每年能够有效避免24.15次出血，且每避免一次出血事件能够节省1 190美元。芬兰一项随访为4年研究表明<sup>[18]</sup>，相较于按需治疗，采用预防治疗患者的年均住院时间可缩短3.4天，年均医疗费用（除药品费外）可节省4 054欧元。因此，虽然预防治疗增加药品费，但从长期来看，其能够降低患者出血次数，缩短住院时间，节省因出血事件导致的治疗费用，具有经济效益。

### 2.3 成人预防治疗病人价值概述

预防治疗能够显著改善患者的关节状况，并提高日常活动能力。Hua等<sup>[19]</sup>对33例我国成人患者开展研究显示，相较于按需治疗，患者采用低剂量预防治疗后关节活动能力得到明显改善，尤其是自我照顾和活动能力。患者关节活动能力采用血友病功能独立性评分（functional independence score in haemophilia, FISH）进行评估。Tagliaferri等<sup>[7]</sup>的研究也支持该结论，预防治疗患者的靶关节以及骨科关节状况均优于按需治疗患者。当患者的关节状况得到改善后，因出血以及关节病变带来的疼痛将大幅减少，患者参与活动的频率和时长得到显著提升，获得更高的社会参与度，生命质量得到明显改善<sup>[7]</sup>。

同样采用预防治疗，成人患者相较于儿童患者在关节功能和生活质量上有更明显的改善。郭莉等<sup>[20]</sup>在80例重度患者中开展研究发现，采用低剂量预防治疗成人组血友病A的关节功能评分改善率为22.35%，而儿童组仅为8.03%。在生活质量的改善率上，成人组为47.11%，而儿童组仅为4.97%。李志涛等<sup>[8]</sup>的研究亦得到相似的结果，采用低剂量预防成人在生活质量改善率方面优于儿童<sup>[8,20]</sup>，两者差异的原因可能是儿童关节受损程度不重且对生命质量反应不敏感，而成人患者靶关节数量多，关节受损程度严重，且对自理能力和生活质量有强烈的需求，渴望参与正常的社会生活。综上所述，预防治疗对成人患者的生命质量带来明显的改善，符合以患者为中心的医疗理念。

### 2.4 成人预防治疗社会价值概述

血友病给患者以及其家属带来沉重的负担，给社会带来较大的生产力损失<sup>[21]</sup>。我国68.35%成人患者面临致残风险<sup>[22]</sup>，严重影响患者的学习和工作。杜锋蔚等<sup>[23]</sup>对我国70例成人患者进行的一项调查显示，患者的学历普遍较低，同时接近40%患者无稳定工作或不能从事劳动。同时接近55%的患者家属也因照护患者而无法正常工作<sup>[10]</sup>。美国一项多中心队列研究结果显示<sup>[24]</sup>，每年因血友病导致的就业不足给社会带来的损失高达391万美元。

成人预防治疗能够显著减少患者以及家属的误工损失。薛峰等<sup>[10]</sup>针对重型患者开展的研究显示，成人按

需治疗患者的年误工天数为55天，而成人预防治疗患者并未出现误工情况。因此，倘若成人患者能够得到充分的预防治疗，在获得临床获益的同时能够回归正常的工作和生活，减少家庭与社会承受的劳动力损失。

### 3 结论和启示

本研究通过系统的文献梳理总结成人预防治疗的多维度价值。在临床价值上，成人患者采用预防治疗能够有效减少出血次数，保护关节功能，减少靶关节数量以及因关节问题导致的住院，并在临床应用中具有一定优势。在经济价值上，成人预防治疗虽在短期增加了昂贵的药品费用，但从长期来看，预防治疗能够减少因患者出血事件而导致的治疗费用，同时提高生命质量，具有成本效果优势。在病人价值上，成人预防治疗能够改善患者关节功能评分，提高自理能力和活动能力，患者参与活动的频率和时长得到显著提升，获得更高的社会参与度，提高生命质量。在社会价值上，成人预防治疗能够减少患者及其家属的误工天数，使患者正常回归上学、工作和生活，带来更多的社会获益。

本研究亦得到了以下的启示和研究展望。第一，血友病A是一种需要终身治疗的慢性疾病，患者在儿童时期的治疗方式可能会影响到成人时期的治疗效果，目前我国已发表的文献可见，成人患者预防治疗的随访期短，从儿童衔接到成人治疗的效果随访期不足，文献证据不充足，未来临床研究的开展应对成人患者在儿童时期的治疗方式给予关注，对目前治疗的儿童或成人患者有更长期的随访跟踪。第二，成年人作为劳动力的主力军，其生产力带来的经济效益不容忽视，目前经济学文献中，成本测算往往从医保支付方角度测算直接医疗成本，而忽略了其他非医疗成本，因患者自发性的反复出血、关节损伤等原因而导致的反复就医，这期间会带来交通、餐饮、住宿等成本，以及患者及其家属陪护的误工成本，未来的经济学研究可进一步从社会角度全面测算成人患者的经济负担，进一步展示成人预防治疗的经济学优势。第三，本研究整合梳理了成人血友病A预防治疗的多维度价值证据，未来研究可基于本研究进一步建立用于评估成人预防治疗的价值体系，通过构建专家认可的结构化的评估框架，可指导成人预防的临床应用推广和医保决策参考。

### 参 考 文 献

- [1] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组、中国血友病协作组. 血友病诊断与治疗中国专家共识（2017年版）[J]. 中华血液学杂志, 2017,38(5):364-370.
- [2] 黄晓军. 血友病A诊疗指南（2022年版）[J]. 全科医学临床与教育, 2022,20(7):579-583.
- [3] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组, 中国血友病协作

- 组. 血友病治疗中国指南(2020年版)[J]. 中华血液学杂志, 2020(4):265-271.
- [4] ZHANG L, LI H, ZHAO H, et al. Retrospective analysis of 1 312 patients with haemophilia and related disorders in a single Chinese institute[J]. Haemophilia, 2003,9(6):696-702.
- [5] SONG X, ZHONG J, XUE F, et al. An overview of patients with haemophilia A in China: epidemiology, disease severity and treatment strategies[J]. Haemophilia, 2021,27(1):51-59.
- [6] 宣建伟, 李幼平. 真实世界研究与创新药物价值[J]. 中国循证医学杂志, 2018,18(4):273-276.
- [7] TAGLIAFERRI A, FEOLA G, MOLINARI A C, et al. Benefits of prophylaxis versus on-demand treatment in adolescents and adults with severe haemophilia A: the POTTER study[J]. Thrombosis and haemostasis, 2015,114(7):35-45.
- [8] 李志涛, 杨欢, 邱石球, 等. 儿童与成人重型血友病A患者低剂量预防治疗效果的比较[J]. 广东医学, 2016,37(16):2406-2409.
- [9] 连小赞, 李魁星, 华宝来, 等. 北京地区单中心成人重型血友病A患者的三级预防治疗[J]. 中国医学科学院学报, 2015,37(4):398-401.
- [10] 薛峰, 周泽平, 杨仁池, 等. 中国部分城市重型血友病A患者医疗及预后现状调查分析[J]. 中华血液学杂志, 2011, 32(7):481-483.
- [11] 王旭. 医保待遇对罕见病患者治疗水平与疾病负担的影响[D]. 天津:天津大学, 2020.
- [12] CAEDDU C, CAPIZZI S, CAPRI S, et al. Cost of illness analysis of hemophilia A: resources use and direct costs in Italy[J]. Haemophilia, 2012,18(3):70-70.
- [13] 杨仁池. 甲型血友病患者预防治疗的重要性[J]. 临床药物治疗杂志, 2019,17(11):11-13.
- [14] MINERS A. Revisiting the cost-effectiveness of primary prophylaxis with clotting factor for the treatment of severe haemophilia A[J]. Haemophilia, 2009,15(4):881-887.
- [15] COPPOLA A, D'AUSILIO A, AIELLO A, et al. Cost-effectiveness analysis of late prophylaxis vs. on-demand treatment for severe haemophilia A in Italy[J]. Haemophilia, 2017,23(3):422-429.
- [16] 张瑶, 马爱霞. 重组人凝血因子Ⅷ的小剂量预防方案对比按需治疗方案用于中国A型血友病患者的成本-效用分析[J]. 中国药物经济学, 2021,16(7):62-66.
- [17] LIOU WS, TU T C, CHENG S N, et al. Secondary prophylaxis treatment versus on-demand treatment for patients with severe haemophilia A: comparisons of cost and outcomes in Taiwan[J]. Haemophilia, 2011,17(1):45-54.
- [18] VENTOLA H, JOKELAINEN J, LINNA M, et al. Characterization of health care utilization and cost of hemophilia A and B in real-life: a 4-year follow-up study in Finland[J]. Value in health, 2017,20(9):A500.
- [19] HUA B, LIAN X, LI K, et al. Low-dose tertiary prophylactic therapy reduces total number of bleeds and improves the ability to perform activities of daily living in adults with severe haemophilia A: a single-centre experience from Beijing[J]. Blood coagulation & fibrinolysis, 2016,27(2):136-140.
- [20] 郭莉, 吴志敏, 任荣香. 儿童与成人重型血友病A患者低剂量预防治疗临床疗效对比评价[J]. 黑龙江医学, 2020, 44(8):1043-1044.
- [21] CHEN S L. Economic costs of hemophilia and the impact of prophylactic treatment on patient management[J]. Am j manag care, 2016,22(5 Suppl):s126-s133.
- [22] ZHANG L, CHEN G, BROOKS-ROONEY C, et al. Comprehensive evaluation of the disease burden associated with hemophilia A in China[J]. Value in health, 2016,19(7):A585.
- [23] 杜锋蔚, 金洁, 麦文渊, 等. 浙江省杭州地区70例成人血友病患者临床特征及社会状况调查[J]. 浙江医学, 2017,39(9):761-762.
- [24] NIU X, POON J L, RISKE B, et al. Cost to society due to underemployment in persons with hemophilia A and B - hemophilia utilization group study v (HUGS V)[J]. Value in health, 2013,16(3):A119-A120.

[收稿日期: 2023-01-22] (编辑: 彭博)

## 《中国卫生经济》在线投稿、查稿说明

如果您是新作者(即第一次在线投稿), 请先点击“作者登录”和“新用户注册”来在线填写作者信息, 注册成功后请记住您的E-mail和密码。如果您忘记了密码请电话咨询本刊编辑部(0451-87253040、87253041、87253042、87253048)。

如果您曾经给本刊投过稿, 您可以通过点击“作者登录”用您的用户名和密码直接登录即可在线查稿或再次投

稿, 您也可以登录后自行修改您的登录密码。

在投稿之前, 请您先浏览《中国卫生经济》网站上的“作者园地”中的中国卫生经济例: “《中国卫生经济》杂志编排: 刊例”和“投稿须知”中的“《中国卫生经济》杂志稿约”, 然后, 按要求完善您的文章并完成投稿。

最后, 在您投稿成功后, 您注册的E-mail里会立即收到一封已分配稿号的“《中国卫生经济》收稿通知”信件。