

白蛋白结合型紫杉醇与溶剂型紫杉醇治疗转移性乳腺癌的最小成本分析

范丽萍^{1,2*}, 焦园园¹, 郭子寒^{1,2}, 张艳华^{1#} (1. 北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所药剂科/恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室, 北京 100142; 2. 北京大学医学部药事管理与临床药理学系, 北京 100191)

中图分类号 R956 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)32-4477-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.32.04

摘要 目的: 对白蛋白结合型紫杉醇与溶剂型紫杉醇治疗转移性乳腺癌的经济性进行比较, 为临床治疗决策提供参考。方法: 通过医院信息系统(HIS)调取2011年1月—2015年5月在北京大学肿瘤医院接受白蛋白结合型紫杉醇或溶剂型紫杉醇治疗乳腺癌患者的病历各15份, 分别包括72和74个化疗周期, 以每2次连续化疗周期为1个计量点, 收集患者成本数据和临床疗效评价结果, 计算两组患者的客观缓解率和不良反应发生例数, 并进行药物经济学分析。结果: 白蛋白结合型紫杉醇组患者较溶剂型紫杉醇组的客观缓解率更高, 但差异无统计学意义(47.22% vs. 37.84%, $P>0.05$), 且不良反应发生例数比较差异也无统计学意义(19例 vs. 16例, $P>0.05$), 因此采用最小成本分析法研究二者的经济性。白蛋白结合型紫杉醇的成本较溶剂型紫杉醇更高(37 404.82元 vs. 17 049.02元), 且敏感度分析支持该结果。结论: 白蛋白结合型紫杉醇的治疗效果略高于溶剂型紫杉醇, 但后者更具有药物经济学优势, 临床应根据患者具体情况选择用药。

关键词 白蛋白结合型紫杉醇; 溶剂型紫杉醇; 转移性乳腺癌; 最小成本分析; 药物经济学

Cost-minimization Analysis of Albumin-bound Paclitaxel vs. Solvent-based Paclitaxel in the Treatment for Metastatic Breast Cancer

FAN Liping^{1,2}, JIAO Yuanyuan¹, GUO Zihan^{1,2}, ZHANG Yanhua¹ [1. Dept. of Pharmacy, Peking University Cancer Hospital & Beijing Institute for Cancer Research/Key Lab of Carcinogenesis and Translational Research (Ministry of Education), Beijing 100142, China; 2. Dept. of Pharmaceutical Administration and Clinical Pharmacy, Peking University Health Science Center, Beijing 100191, China]

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To compare the economics of albumin-bound paclitaxel vs. solvent-based paclitaxel in the treatment of metastatic breast cancer (MBC), and provide reference for clinical treatment decision making. **METHODS:** Medical records of 15 MBC patients receiving albumin-bound paclitaxel or solvent-based paclitaxel respectively were selected from HIS during Jan. 2011 to May 2015, including 72, 74 chemotherapy cycles. Using every 2 consecutive cycles of chemotherapy as a measure point, cost data and the results of clinical efficacy evaluation were collected. Objective remission rate and the incidence of ADR were calculated, and pharmacoeconomic analysis was conducted. **RESULTS:** Compared with solvent-based paclitaxel, objective remission rate of was albumin-bound paclitaxel was higher, without statistical significance (47.22% vs. 37.84%, $P>0.05$); there was no statistical significance in the number of ADR cases (19 cases vs. 16 cases, $P>0.05$); cost-minimization analysis could be used to study the economics of them. The cost of albumin-bound paclitaxel was higher than that of solvent-based paclitaxel (37 404.82 yuan vs. 17 049.02 yuan), which was supported by sensitivity analysis. **CONCLUSIONS:** Therapeutic efficacy of albumin-bound paclitaxel is slightly better than that of solvent-based paclitaxel, but the latter has pharmacoeconomic advantage. The drugs should be selected according to the condition of patients.

KEYWORDS Albumin-bound paclitaxel; Solvent-based paclitaxel; Metastatic breast cancer; Cost-minimization analysis; Pharmacoeconomics

乳腺癌在影响全球尤其是发展中国家女性生存的恶性肿瘤中位居首位, 2012年全球女性乳腺癌新发病例168万人, 死亡52万人^[1]。在我国, 每年女性乳腺癌发病数达到16.9万人, 占全球总发病数的12.25%, 仅次于美国(18.2万人)^[2]。

在乳腺癌的化疗药物中, 紫杉醇类是治疗转移性乳腺癌最有效、应用最广泛的药物, 受到临床广泛关注^[3]。目前国内市售的紫杉醇有两种类型: 溶剂型和白蛋白结合型。其中, 溶剂型紫杉醇水溶性差, 需要聚氧乙烯蓖麻油作为助溶剂, 因此会导致不同程度的过敏反应, 临床应用前需要进行预处理; 白蛋白结合型紫杉醇以纳米微粒白蛋白为载体, 不需要进行抗

本栏目协办

南京正大天晴制药有限公司

地址: 江苏省南京市玄武区长江路188号德基大厦22层
电话: 025-86816983 邮编: 210018

* 硕士研究生。研究方向: 肿瘤相关药物的临床药学。电话: 010-88196338。E-mail: fanliping28@126.com

通信作者: 主任药师。研究方向: 医院药学、药物经济学、血药浓度监测。电话: 010-88196206。E-mail: zyh8812@163.com

过敏的预处理,它可在肿瘤局部产生更高的紫杉醇浓度,且注射时间短,在提高疗效的同时亦减轻了毒性^[4-6]。白蛋白结合型紫杉醇虽然在理论上明显优于溶剂型紫杉醇,但因其价格昂贵,在中国女性晚期乳腺癌的应用经验仍然较少。本研究对上述两种紫杉醇治疗转移性乳腺癌的药物经济学进行比较,以期为临床治疗决策提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:①术后辅助化疗后出现复发转移的女性乳腺癌患者,其复发转移灶需经电子计算机断层扫描(CT)、磁共振成像(MRI)和病理等确诊;②乳腺癌转移后需连续使用紫杉醇化疗2个周期以上;③仅选择使用白蛋白结合型紫杉醇或溶剂型紫杉醇进行单药化疗。

排除标准:①使用白蛋白结合型紫杉醇或溶剂型紫杉醇与其他化疗药物序贯治疗或同步化疗的患者;②用药期间因各种原因中断治疗、推迟治疗等非连续性用药或用药<2个周期的患者。

1.2 资料来源

采用回顾性调查方法,通过医院信息管理系统(HIS)调取2011年1月—2015年5月北京大学肿瘤医院收治的接受白蛋白结合型紫杉醇(A组)或溶剂型紫杉醇(B组)治疗的乳腺癌患者的病历,通过筛选,符合纳入标准的共有30例。其中,A组病历15份共计72个化疗周期,B组病历15份共计74个化疗周期。为了保证疗效结果的稳定性,本研究以每2个连续化疗周期为1个计量点,则A组共36个计量点,B组共37个计量点。

提取病历数据,统计两组患者分别使用白蛋白结合型紫杉醇或溶剂型紫杉醇治疗时为复发后多少线用药。结果,A组为(4.47±1.47),B组为(3.47±1.91),两组患者在复发线数上比较差异无统计学意义($t=1.959, P=0.059$),说明两组患者基线基本一致,具有可比性。

1.3 化疗方案

A组患者给予白蛋白结合型紫杉醇100~150 mg/m²,分别于d1、d8(21 d为1个化疗周期)或d1、d8、d15(28 d为1个化疗周期)静脉滴注30 min,用药前不予抗过敏预处理。B组患者静脉滴注溶剂型紫杉醇80 mg/m²,qw或175 mg/m²,d1、d8,治疗前需给予地塞米松、苯海拉明、西咪替丁等抗过敏药物。白蛋白结合型紫杉醇和溶剂型紫杉醇的药品相关信息见表1。

表1 药品相关信息

Tab 1 Related information of drugs

药品	来源	规格	注册号
白蛋白结合型紫杉醇	美国 Celgene Corporation	100 mg	H20130650
溶剂型紫杉醇	澳大利亚 Hospira Pty Ltd.	5 ml:30 mg	H20150350

1.4 疗效评价标准

所有可测量病灶均进行化疗前的基线测量,每2个周期进行影像学检查。按照实体瘤疗效评价标准(RECIST)(1.1版)^[7]进行疗效评价——完全缓解(CR):所有目标病灶消失;部分缓解(PR):基线病灶长径总和缩小≤30%;疾病进展(PD):基线病灶长径总和增加1 cm超过20%或出现新病灶;疾病稳定(SD):基线病灶长径总和和有缩小但未达PR或有增加但未达PD。客观缓解率(ORR)=(CR例数+PR例数)/患者总例数×100%。

1.5 成本的确定

药物经济学的成本包括直接成本、间接成本和隐性成本。但本研究为回顾性病历分析,直接非医疗成本(交通费、营养费等)、间接成本(患者及家人的工资损失)和隐性成本(患者生理或精神上的痛苦)等数据已不可得,最终只能计算直接医疗成本中药品(包括化疗药品、预防过敏反应的药品、保心保肝药等)的费用。所有成本均按照医院住院患者的费用结算清单计算。

1.6 统计学方法

采用SPSS 17.0软件对数据进行统计分析。计量资料比较采用 t 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效

A组患者的总计量点数(n)=36,其ORR=47.22%;B组患者的 n =37,其ORR=37.84%,两组患者的ORR比较差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患者临床疗效比较见表2。

表2 两组患者临床疗效比较

Tab 2 Comparison of clinical efficacy between 2 groups

组别	n	CR,例	PR,例	SD,例	PD,例	ORR,%
A组	36	0	17	14	5	47.22
B组	37	1	13	20	3	37.84
χ^2						0.658
P						0.417

2.2 不良反应

两组患者均未发生IV度不良反应,而主要以血液系统毒性为主。其中,A组患者发生的主要不良反应为乏力(主要为I~II度)、骨髓抑制(主要为II~III度)和周围神经毒性(II度);B组患者发生的主要不良反应为骨髓抑制(主要为II~III度)和白细胞下降(II度),组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患者主要不良反应比较见表3。

表3 两组患者主要不良反应比较(例)

Tab 3 Comparison of major ADR between 2 groups(case)

组别	恶心	乏力	脱发	肌肉酸痛	骨髓抑制	白细胞下降	贫血	腹泻	周围神经毒性	手足综合征	合计
A组	1	6	1	0	4	2	0	0	3	2	19
B组	1	1	1	1	4	3	2	2	0	1	16
χ^2	0.000	2.651	0.000	0.000	0.000	0.001	0.486	0.486	1.448	0.000	0.665
P	1.000	0.103	1.000	1.000	1.000	0.975	0.486	0.486	0.229	1.000	0.415

2.3 最小成本分析

本研究中两种药物治疗方案所得疗效及不良反应的差异无统计学意义($P>0.05$),故对其进行最小成本分析。A组治疗方案的平均成本为每个化疗周期18 702.41元,单个计量点的平均成本为37 404.82元;B组治疗方案的平均成本为每个化疗周期8 524.51元,单个计量点的平均成本为17 049.02元。可见,B组方案更为经济。

2.4 敏感度分析

敏感度分析是药物经济学评价中最广泛采用的处理不确定性因素的一种方法,是药物经济学评价中不可缺少的一部分。随着国家医改的不断深入,药品价格下降是必然趋势。本研究假设所有药价下调10%,其他数据不变,可得A、B组治

疗方案单个计量点的平均成本分别为33 664.34、15 344.12元,与前述结果一致,说明分析的数据与结论可信。

3 讨论

白蛋白结合型紫杉醇是通过将紫杉醇与人血白蛋白相结合而形成的新型制剂,理论上相对于溶剂型紫杉醇,减少了过敏反应,增加了疗效。由于其在国内上市时间短,临床应用经验少,因此本研究将白蛋白结合型紫杉醇与溶剂型紫杉醇进行了药物经济学的对比,旨在分析二者的有效性、安全性和经济性。

梁旭等^[4]对白蛋白结合型紫杉醇治疗难治性晚期乳腺癌患者的有效性和安全性进行了分析,结果显示化疗的客观有效率为13.8%(8/58),临床控制率为60.3%(35/58),中位无疾病进展时间为4.0个月,总生存时间为10.1个月;Ⅲ~Ⅳ度不良反应主要为血液系统毒性,其中中性粒细胞减少的发生率为34.5%(20/58),粒细胞缺乏性发热的发生率为5.2%(3/58),贫血为12.1%(7/58),血小板减低为6.9%(4/58)。Dranitsaris G等^[9]从我国3个临床肿瘤中心收集乳腺癌患者接受白蛋白结合型紫杉醇($n=12$)或溶剂型紫杉醇($n=15$)治疗的操作效率及资源使用数据,发现白蛋白结合型紫杉醇能够明显缩短给药时间(83.4 min vs. 281.0 min, $P<0.001$)、降低给药费用(357.3元 vs. 1 550.3元, $P<0.001$),具有更佳的资源利用率。另外,Dranitsaris G等^[8]还比较了白蛋白结合型紫杉醇、多西他赛和溶剂型紫杉醇三者治疗国内转移性乳腺癌患者的成本-效用,结果显示白蛋白结合型紫杉醇不仅可降低Ⅲ/Ⅳ度中性粒细胞减少、发热性中性粒细胞减少、贫血和口腔炎的发生率,而且该药与多西他赛相比的成本-效用比为57 900 vs. 130 600,因此认为白蛋白结合型紫杉醇是治疗转移性乳腺癌的最佳选择。

本研究的主要目的是对白蛋白结合型紫杉醇和溶剂型紫杉醇治疗转移性乳腺癌的安全性、有效性和经济性进行比较。研究结果显示,白蛋白结合型紫杉醇较溶剂型紫杉醇的ORR更高,但差异无统计学意义($P>0.05$),不良反应比较差异亦无统计学意义($P>0.05$)。我国药物经济学评价指南指出,当有证据显示药物治疗的干预组与对照组的重要临床产出(如疗效和安全性)相同或很类似时,应选择最小成本分析的评价方法^[9]。刘东明^[10]也认为,最小成本分析多用于比较同类药品或不同产地的药品,它可使研究问题简单化,评价结论易于理解。因此,笔者采用最小成本分析法比较二者的经济性,得到白蛋白结合型紫杉醇的成本较高(37 404.82元 vs. 17 049.02元),不具有药物经济学优势。

敏感度分析是为了估算改变不同假设或分析变量对分析结果的影响程度,本研究主要采用的是单因素敏感度分析和概率敏感度分析。单因素敏感度分析响应了国家颁布的“零差价”药品政策,假设药品价格下调10%,其他价格不变,进行分析和评价。结果显示,白蛋白结合型紫杉醇与溶剂型紫杉醇相比成本仍较高(33 664.34元 vs. 15 344.12元),与之前的分析结论一致。

在临床用药过程中,如何为患者选择合适的化疗方案一

直是肿瘤科医师非常关注的问题,而药物的有效性、安全性无疑是关键因素,但还需要考虑患者能否承受高昂的化疗费用,效果相近而费用最低者为优选的治疗方案。目前,临床上白蛋白结合型紫杉醇主要应用于身体状况较差、既往出现溶剂型紫杉醇过敏反应以及经济情况尚可的晚期乳腺癌患者。本研究结果也可看出,虽然白蛋白结合型紫杉醇的治疗效果略高于溶剂型紫杉醇,但后者更具有药物经济学优势,临床应根据患者具体情况选择用药。

本研究的主要局限之处在于:(1)本研究为回顾性研究,筛选病例时发现符合纳入标准的非常少,这主要是由于患者在化疗过程中会遇到各种各样的问题(如经济原因、过敏反应、耐受性等)而中断治疗或选择其他的药物或治疗方案,实际用药情况非常复杂;(2)本研究为回顾性研究,因此提取的数据量有限(如直接非医疗成本、间接成本和隐性成本不能获得),可能造成结果的偏倚;(3)本研究没有考虑到患者的依从性问题,而患者的依从性对癌症治疗的成本-效果有很大影响。

参考文献

- [1] Lindsey A, Freddie B, Rebecca L, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65(2): 87.
- [2] 郑莹, 吴春晓, 张敏璐. 乳腺癌在中国的流行状况和疾病特征[J]. *中国癌症杂志*, 2013, 23(8): 561.
- [3] Yu T, Ellard S, Speers CH, et al. Survival outcome and cost-effectiveness with docetaxel and paclitaxel in patients with metastatic breast cancer: a population based evaluation[J]. *Ann Oncol*, 2008, 19(3): 461.
- [4] 梁旭, 李惠平, 邸立军, 等. 白蛋白结合型紫杉醇治疗晚期难治性乳腺癌的疗效及安全性分析[J]. *中国癌症杂志*, 2014, 24(11): 836.
- [5] Dranitsaris G, Yu B, Wang L, et al. Abraxane[®] versus Taxol[®] for patients with advanced breast cancer: a prospective time and motion analysis from a Chinese health care perspective[J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2016, 22(2): 205.
- [6] Dranitsaris G, Cottrell W, Spirovski B, et al. Economic analysis of albumin-bound paclitaxel for the treatment of metastatic breast cancer[J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2009, 15(2): 67.
- [7] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline: version 1.1 [J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(2): 228.
- [8] Dranitsaris G, Yu B, King J, et al. Nab-paclitaxel, docetaxel, or solvent-based paclitaxel in metastatic breast cancer: a cost-utility analysis from a Chinese health care perspective[J]. *Clinicoecon Outcomes Res*, 2015, 12(7): 249.
- [9] 刘国恩, 胡善联, 吴久鸿. 中国药物经济学评价指南: 2011版[J]. *中国药物经济学*, 2011, 6(3): 6.
- [10] 刘东明. 药物经济学评价方法及应用比较[J]. *中国药房*, 2009, 20(5): 383.

(收稿日期:2015-12-20 修回日期:2016-05-09)

(编辑:胡晓霖)