

# 地舒单抗治疗骨巨细胞瘤的卫生技术评估<sup>△</sup>

芮明军\*,唐文熙,李洪超<sup>#</sup>(中国药科大学国际医药商学院,南京 211198)

中图分类号 R979.1<sup>9</sup> 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)16-2010-08

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.16.17

**摘要** 目的:评价地舒单抗治疗骨巨细胞瘤的有效性、安全性和经济性,为临床治疗和决策提供循证依据。方法:系统检索PubMed、Cochrane图书馆、ScienceDirect、中国知网、万方数据和维普网等数据库以及各国卫生技术评估(HTA)机构官网,纳入有关地舒单抗治疗成人和骨骼发育成熟的青少年骨巨细胞瘤患者的HTA报告、随机对照试验(RCT)、单臂试验以及回顾性研究,并对这些证据进行质量评估。采用描述性分析的方法描述纳入的HTA报告,使用R语言3.6.0软件对单臂临床试验和回顾性研究,进行Meta分析。结果:从49篇文献中筛选出HTA报告6篇、单臂试验5篇、回顾性研究3篇,没有RCT研究。各国的HTA报告普遍认为地舒单抗具有良好的有效性和安全性,且法国、澳大利亚等国的HTA报告认为该药具有经济性。在不可手术的骨巨细胞瘤患者中,地舒单抗可为约81%[95%CI(77%,86%)]的患者带来临床获益,完全缓解率约为14%[95%CI(10%,19%)],部分缓解率约为51%[95%CI(32%,70%)]。在可手术的骨巨细胞瘤患者中,地舒单抗可使35%[95%CI(21%,49%)]的患者免于手术,降低了40%[95%CI(36%,45%)]患者的手术分期;使用地舒单抗后,患者的术后复发率约为19%[95%CI(7%,35%)],术后中位复发时间约为6.73个月[95%CI(3.92,9.55)]。该药3~4级或高频发作且需治疗的不良事件主要为背痛、四肢疼痛、低磷血症和颌骨坏死。结论:基于现有证据,在本研究涉及的研究和地区中,地舒单抗用于骨巨细胞瘤治疗具有良好的有效性、安全性和经济性。**关键词** 地舒单抗;骨巨细胞瘤;卫生技术评估;有效性;安全性;经济性

## Denosumab in the Treatment of Giant Cell Tumor of Bone: A Health Technology Assessment

RUI Mingjun, TANG Wenxi, LI Hongchao (School of International Pharmaceutical Business, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To provide evidence-based evidence for clinical treatment and decision by evaluating efficacy, safety and cost-effectiveness of denosumab in the treatment of giant cell tumor of bone(GCTB). METHODS: Retrieved from PubMed, the Cochrane Library, ScienceDirect, CNKI, Wanfang database and VIP as well as health technology assessment (HTA) organization websites, HTA reports, randomized controlled trials (RCTs), single-arm trials and retrospective studies were included about denosumab in the treatment of GCTB in the adults and adolescents with mature bone, and their qualities were evaluated. HTA reports were analyzed with descriptive analysis qualitatively; Meta-analysis was conducted for single-arm clinical studies and retrospective studies by using R version 3.6.0 software. RESULTS: Among 49 screened literatures, there were 6 HTA reports, 5 single-arm trials and 3 retrospective studies. No eligible RCTs were retrieved. HTA reports of various countries generally believed that denosumab possessed good efficacy and safety; HTA reports of France, Austrila and other contries showed that denosumab possessed economics. For the GCTB patients who was unresectable, denosumab would bring the clinical benefits to about 81% [95%CI(77%,86%)] of patients. The complete response rate and partial response rate was around 14% [95%CI(10%,19%)] and 51% [95%CI(32%,70%)], respectively. For the GCTB patients was resectable, denosumab would prevent some patients from receiving surgery (35%) [95%CI(21%,49%)] or bring surgical down staging to them (40%) [95%CI(36%,45%)], the postoperative recurrence rate after experiencing the denosumab therapy was about 19% [95%CI(7%,35%)], and median relapse time was approximately 6.73 months [95%CI(3.92,9.55)] after receiving surgery. Main grade 3-4 or high frequency ADR requiring treatment was back pain, limbs pain, hypophosphatemia and jaw osteonecrosis. CONCLUSIONS: Based on the currently available evidence, among the studies and regions covered in this study, denosumab has favorable efficacy, safety and cost-effectiveness in the treatment of TCTB.

**KEYWORDS** Denosumab; Giant cell tumor of bone; Health technology assessment; Efficacy; Safety; Cost-effectiveness

骨巨细胞瘤(Giant cell tumor of bone, GCTB)是一

<sup>△</sup> 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.71603278)

\* 硕士研究生。研究方向:药物经济学、卫生经济与政策。电话:025-86185038。E-mail:rmj\_matthew@163.com

<sup>#</sup> 通信作者:讲师,博士。研究方向:药物经济学、卫生经济与政策。电话:025-86185038。E-mail:lihongchao@cpu.edu.cn

种罕见的组织学良性但局部呈侵袭性生长的骨肿瘤<sup>[1]</sup>。该病变可能会导致严重的骨骼并发症,包括病理性骨折、疼痛、关节活动受限、神经压迫以及肿瘤细胞侵及相邻结构等<sup>[2]</sup>。在我国,GCTB的发病率占到了所有原发性骨肿瘤的11.61%,显著高于西方人群(3%~8%)<sup>[3]</sup>。GCTB好发于20~40岁的青壮年,且肿瘤细胞在妊娠期

女性体内有加速生长的倾向<sup>[4]</sup>。有文献报道,在实行肿瘤刮除术后,患者的复发率约为12%~65%,肺转移发生率约为3%<sup>[5]</sup>。尽管手术之后的复发率较高,但目前手术仍然是GCTB主要的治疗方法。在某些情况下,手术切除可能会导致患者严重的骨质流失或者功能缺陷,故为了实现局部的肿瘤控制,可能需要切除患者关节或者肢体。2013年6月,第1种GCTB治疗药物地舒单抗(Denosumab)在美国上市,可用于成人和骨骼发育成熟的青少年GCTB患者。该药是一种针对破骨细胞分化因子(RANK)受体的人源化单克隆抗体。有研究表明,GCTB由表达核因子 $\kappa$ B受体活化因子配体(RANKL)的基质细胞和表达RANK受体的破骨细胞样巨细胞组成,其发病机制是RANKL过度表达引起的肿瘤细胞生长和骨质破坏<sup>[6]</sup>。可见,RANKL途径在GCTB的发病机制中起着关键作用。而地舒单抗就是通过与RANKL结合,阻止其激活破骨细胞、破骨细胞前体细胞和破骨细胞样巨细胞表面的RANK,从而达到抑制肿瘤细胞生长和减少骨质破坏的目的。

2018年11月,地舒单抗被列入我国《第一批临床急需境外新药名单》,进入国家药品监督管理局快速审评通道<sup>[7]</sup>;随后,于2019年5月获国家药品监督管理局批准,用于治疗不可手术切除或者手术切除可能导致严重功能障碍的GCTB,包括成人和骨骼发育成熟(定义为至少有1处成熟长骨且体质量 $\geq 45$  kg)的青少年患者<sup>[8]</sup>。我国《骨巨细胞瘤临床循证诊疗指南》<sup>[9]</sup>和《中国骨巨细胞瘤临床诊疗指南》<sup>[10]</sup>均推荐将其用于GCTB的治疗。

卫生技术评估(Health technology assessment, HTA)是一种广泛应用于医疗卫生政策制定过程中的决策评估方法。HTA是在对卫生技术给卫生系统和患者健康带来的长期和短期影响进行科学研究的基础上开展的评估,主要通过系统收集、分析和解释数据,对包括有效性、安全性、患者报告产出(Patient-reported outcome, PRO)、实际治疗效果(Real world effectiveness)、成本-效果(Cost-effectiveness)、社会、法律、伦理以及政治影响等进行总结,并转化成与卫生决策相关的信息<sup>[11]</sup>。本研究旨在通过对地舒单抗治疗GCTB进行HTA评估,为我国地舒单抗的临床应用和相关决策提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 检索策略

以“Denosumab[Abstract/Title] and Giant cell tumor of bone[Abstract/Title]”为检索式在PubMed、Cochrane图书馆、ScienceDirect等数据库中进行检索;以“地舒单抗”作为主题词在中国知网、万方数据和维普网等数据库中进行精确检索。检索时间均为各数据库建库起至2020年3月27日。HTA报告语种不限,其余文献限制为中英文。

### 1.2 纳入与排除标准

#### 1.2.1 研究对象

成人和骨骼发育成熟的青少年GCTB患者。

#### 1.2.2 干预措施

试验组患者采用地舒单抗治疗;对照组患者采用唑来膦酸等药物及支持治疗。

#### 1.2.3 结局指标

有效性指标:对于不可手术患者,有效性指标包括①临床获益率(疼痛、活动性和功能性的改善),②完全缓解率,③部分缓解率;对于可手术患者,有效性指标则包括④手术避免率,⑤手术降期率,⑥术后复发率,⑦术后复发时间等。安全性指标:⑧背痛发生率,⑨四肢疼痛发生率,⑩低磷血症发生率,⑪颌骨坏死发生率等不良反应(ADR)发生率。经济性指标:成本-效果分析(Cost-effectiveness analysis, CEA)以及预算影响分析(Budget impact analysis, BIA)结果。

#### 1.2.4 研究类型

各国HTA机构发布的HTA报告以及随机对照试验(RCT)、单臂试验、回顾性研究。

#### 1.2.5 排除标准

研究对象为未成年GCTB患者的文献;未使用地舒单抗治疗GCTB患者的文献;会议摘要、综述和无法获取全文的文献。

## 1.3 数据提取

由2名研究者分别对文献的题目及摘要进行初步筛选,确定拟纳入的文献。经研究讨论对拟纳入的文献进行全文阅读并提取所需数据:对于HTA,需提取评估机构、国家、发布时间、患者人群、有效性、安全性、经济性等信息;对于RCT、单臂试验和回顾性研究,需提取作者、发表年份、患者特征、样本量、干预措施、结局指标等。

## 1.4 纳入文献的质量评价

对于HTA报告采用国际卫生技术评估机构网络(INAHTA)制定的HTA checklist评价其质量<sup>[12]</sup>;对于单臂试验和回顾性研究采用Cochrane非随机研究方法工作组所推荐的Newcastle-Ottawa scale(NOS)量表评价其质量<sup>[13]</sup>(由于本研究最终未筛选到RCT,故本文暂不列出RCT类文献的质量评价方法)。

## 1.5 统计学方法

采用描述性方法对纳入的HTA报告进行分类汇总。采用R语言3.6.0软件对纳入的单臂试验和回顾性研究进行Meta分析。结果以合并值及其95%置信区间(CI)表示。各研究间异质性检验采用 $\chi^2$ 检验,若 $P > 0.10$ 、 $I^2 \leq 50\%$ ,则认为各研究间无统计学异质性,采用固定效应模型进行合并分析;反之,则认为各研究间有统计学异质性,采用随机效应模型进行合并分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。为确保数据录入及分析的准确性,由2名评价者同时进行统计分析;若2名研究者观点存在分歧,应先讨论解决;若仍不一致,则与第3名

研究者共同商讨解决。

## 2 结果

### 2.1 文献检索结果

初次检索获得文献49篇,剔除重复文献并根据纳入与排除标准进行筛选,最后纳入文献14篇,其中HTA报告6篇<sup>[14-19]</sup>,单臂试验5篇<sup>[20-24]</sup>,回顾性研究3篇<sup>[25-27]</sup>。文献筛选流程见图1。

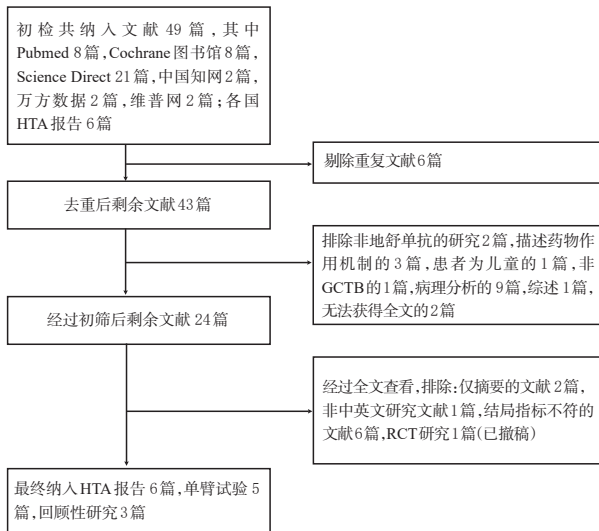


图1 文献筛选流程

Fig 1 Flow chart of literature screening

### 2.2 纳入文献的基本特征与文献质量评价结果

#### 2.2.1 HTA 报告

纳入的6篇HTA报告分别来自法国<sup>[14]</sup>、澳大利亚<sup>[15]</sup>、韩国<sup>[16]</sup>、英国威尔士<sup>[17]</sup>、英国苏格兰<sup>[18]</sup>和瑞士<sup>[19]</sup>,详见表1。

表1 6篇HTA报告的基本信息

Tab 1 General information of 6 HTA reports

文献序号	发布机构	中文名称	国家或地区	发布时间
[14]	Haute Autorité de Santé(HAS)	法国国家卫生管理局	法国	2015年7月1日
[15]	Public Benefits Advisory Committee(PBAC)	制药补贴咨询委员会	澳大利亚	2013年11月
[16]	약제급여평가위원회	药品效益评估委员会	韩国	2018年5月31日
[17]	All Wales Medicines Strategy Group(AWMSG)	威尔士药品策略小组	英国威尔士	2014年9月1日
[18]	Scottish Medicines Consortium(SMC)	苏格兰医药联合会	英国苏格兰	2015年11月6日
[19]	Bundesamt für Gesundheit(BAG)	联邦公共卫生局	瑞士	2015年11月

在纳入的HTA报告中,英国苏格兰的HTA<sup>[18]</sup>报告质量较低,其余HTA报告的质量较高;但是,大部分报告中的经济性评价内容较少,尤其对于经济性评价的数据来源阐述不详,详见表2。

#### 2.2.2 单臂试验和回顾性研究

纳入分析的单臂试验和回顾性研究共8篇,其中4篇<sup>[20, 25-27]</sup>为近两年发表的文献,4项(3篇<sup>[20, 23, 26]</sup>)研究的样本量较大( $n>100$ ),文献特征详见表3。所有文献在NOS量表中的“暴露队列的代表性”“暴露的确定”“研究开始时没有研究对象发生结局事件”“结局事件的评估”“为观察到结局发生,随访是否充分”“随访的完整性”等项目上均得1分,因此纳入的单臂试验和回顾性研究的

NOS评价总分均为6分,研究质量均较高。

表2 6篇HTA报告的研究质量评价结果

Tab 2 Results of quality evaluation of 6 HTA reports

题项	法国 <sup>[14]</sup>	澳大利亚 <sup>[15]</sup>	韩国 <sup>[16]</sup>	英国威尔士 <sup>[17]</sup>	英国苏格兰 <sup>[18]</sup>	瑞士 <sup>[19]</sup>
1.是否提供联系方式以提供更多信息?	√	√	√	√	√	√
2.编写HTA报告的人员是否被列为作者?	×	√	√	×	×	×
3.是否有关于利益冲突的声明?	√	√	×	×	×	√
4.是否有关于该报告已经过/未经过外部审核的声明?	√	√	√	×	×	×
5.是否有简要的摘要可供非专业读者去理解?	√	√	×	√	√	√
6.是否提到了所要解决的问题和评估的背景?	√	√	√	√	×	√
7.是否指定了评估范围?	√	√	√	√	√	√
8.是否有已评估的HTA报告的描述?	√	√	√	×	×	×
9.使用了哪些信息来源?						
是否提供了文献检索的详细信息	×	×	×	×	×	×
是否提供费用数据的来源和依据的详细信息	√	√	×	×	×	√
是否提供任何其他行政数据来源的信息	×	×	×	×	×	×
是否有列出参考文献/书目清单	×	√	√	×	×	√
10.是否展示了评估材料的过程?						
是否描述了评估者的评估过程	√	√	√	×	√	√
是否描述了相关技术问题评估过程	√	√	√	×	×	√
是否描述了安全性评估过程	√	√	√	√	×	√
是否描述了有效性评估过程	√	√	√	√	×	√
是否描述了经济性影响评估过程	√	√	√	√	×	√
是否描述了公平性评估过程	√	√	×	×	×	×
是否描述了社会 and 道德问题评估过程	√	√	×	×	×	×
是否描述了组织问题评估过程	×	×	×	×	×	×
11.是否有解释所选数据的信息?						
是否描述了相关技术问题数据信息	×	×	×	×	×	√
是否描述了安全性数据信息	√	√	√	×	×	√
是否描述了有效性数据信息	√	√	√	×	×	√
是否描述了经济性影响数据信息	×	√	×	×	×	×
是否描述了公平性数据信息	√	√	×	×	×	×
是否描述了社会 and 道德问题数据信息	√	√	×	×	×	×
是否描述了组织问题数据信息	×	×	×	×	×	×
12.评估结果是否清晰呈现?	√	√	√	√	√	√
13.评估结果有解释吗?	√	√	√	×	√	√
14.是否讨论了评估结果?	√	√	√	×	×	√
15.是否考虑了评估结果的法律意义?	×	×	×	×	×	×
16.评估结论是否明确陈述?	√	√	√	√	√	√
17.是否有采取进一步行动的建议?	×	√	×	×	×	√

### 2.3 有效性

#### 2.3.1 HTA 报告

在法国HAS的HTA评估报告<sup>[14]</sup>中纳入了Thomas D等<sup>[21]</sup>以及Chawla S等<sup>[20]</sup>的研究。Thomas D等<sup>[21]</sup>的研究表明,在35名患者(另外2名患者由于数据不够,HAS认为不可以纳入分析)中有30名患者(85.71%)达到了肿瘤缓解的标准。该HTA报告认为,在上述研究<sup>[21]</sup>中,根据组织病理学和影像学结果对患者是否到达肿瘤缓解的判断标准差异很大,由于采用组织病理学评价的患者人数较少( $n=20$ ),因此该结果不可靠。Clawla S<sup>[20]</sup>的研究采用的有效性标准是入组6个月未进行手术的患者

表3 纳入的单臂试验和回顾性研究的文献特征

Tab 3 Literature characteristics of included single-arm clinical trials and retrospective analysis

序号	第一作者	发表年份	研究类型	患者特征	n	干预措施	结局指标
1	Chawla S <sup>[20]</sup>	2019	单臂试验	不可手术的GCTB患者 手术后会造严重后果的GCTB患者	262 248	地舒单抗注射液 120 mg, 每4周1次, 第8天和第15天各加用120 mg	①②③⑧⑨⑩⑪ ④⑤⑥⑦⑧⑩⑪
2	Thomas D <sup>[21]</sup>	2010	单臂试验	不可手术, 以及可接受手术但复发的GCTB患者	37	地舒单抗注射液 120mg, 每4周1次, 第8天和第15天各加用120 mg	①⑧
3	Ueda T <sup>[22]</sup>	2015	单臂试验	不可手术的GCTB患者	17	地舒单抗注射液 120 mg, 每4周1次, 第8天和第15天各加用120 mg	②③⑧
4	Rutkowski P <sup>[23]</sup>	2015	单臂试验	可手术的GCTB患者	222	地舒单抗注射液 120 mg, 每4周1次, 第8天和第15天各加用120 mg	④⑤⑥⑨⑩
5	Branstetter DG <sup>[24]</sup>	2012	单臂试验	不可手术的GCTB患者	37	地舒单抗注射液 120 mg, 每4周1次, 第8天和第15天各加用120 mg	①
6	Campanacci L <sup>[25]</sup>	2019	回顾性研究	可手术的GCTB患者	36	地舒单抗注射液 120 mg, 每4周1次, 第8天和第15天各加用120 mg	⑥⑦
7	Rutkowski P <sup>[26]</sup>	2018	多中心回顾性研究	可手术的GCTB患者	138	地舒单抗注射液 120 mg, 每4周1次, 第8天和第15天各加用120 mg	④⑥⑦⑩⑪
8	Zou C <sup>[27]</sup>	2019	回顾性研究	术后会造成严重后果的GCTB患者	58	地舒单抗注射液 120 mg, 每4周1次, 第8天和第15天各加用120 mg	⑥

比例, 结果大多数患者在入组第6个月未进行手术(2011年为89.78%, 2013年为90.66%); 该研究还提到, 截至2013年8月30日, 在该队列的225名可评估的患者中, 109名未接受手术、84名降低了预期的手术分期、26名按原计划接受了手术, 另有6名患者因病情进展接受了更高等级的手术。在未接受手术的109名患者中, 经地舒单抗治疗的患者有18名疾病复发或进展, 而91名则经地舒单抗治疗后得以完全切除了肿瘤。但该HTA报告认为, 上述研究<sup>[20]</sup>以避免手术为有效性衡量指标是值得商榷的, 因为手术适应证和手术时机的选择是由研究者来判断的, 这很可能会产生一定程度的偏差。

澳大利亚PBAC的HTA报告<sup>[15]</sup>也纳入了上述两项研究<sup>[20-21]</sup>结果。对于Thomas D等<sup>[21]</sup>的研究, 该HTA报告认为, 经过地舒单抗治疗后, 患者的肿瘤缓解率高于对照组, 但由于对照组本身存在一定问题(对照组为事后确定, 且对照组治疗前后的影像学检查评估技术不一致), 再加上对照组患者肿瘤缓解率的部分信息缺失, 因此该HTA报告认为上述结果无法证明地舒单抗在GCTB患者中的疗效。对于Clawla S等<sup>[20]</sup>的研究, 该HTA报告认为, 此研究报道了一部分经地舒单抗治疗的患者可以免于手术, 并认为这个结果可很好地说明了地舒单抗的疗效。

韩国药品效益评估委员会的HTA报告<sup>[16]</sup>主要参考了Branstetter DG等<sup>[24]</sup>的研究, 并以肿瘤缓解率为主要指标。该HTA报告认为, 地舒单抗是抗肿瘤药物, 且没有其他能治疗GCTB的替代药物, 同时单臂临床试验已证实了GCTB抑制肿瘤的效果。因此, 地舒单抗在治疗GCTB上有临床必要性。

英国威尔士AWMSG的HTA报告<sup>[17]</sup>参考了Chawla S等<sup>[20]</sup>和Thomas D等<sup>[21]</sup>的两项研究, 临床效果的评价指标同样为肿瘤缓解率。该HTA报告认为, 虽然欧洲药品管理局重点介绍了有关地舒单抗生物学和临床意义的有利证据, 例如手术次数的减少和疾病严重程度降低等, 但是由于该疾病的罕见性和研究缺乏对照, 因此地舒单抗治疗GCTB的疗效证据有限。

英国苏格兰SMC的HTA报告<sup>[18]</sup>提到, 由于未收到任何关于地舒单抗的审批材料, 因此暂未作推荐。

瑞士BAG的HTA报告<sup>[19]</sup>除了纳入了以上两项研究<sup>[20-21]</sup>之外, 还纳入了Branstetter DG等<sup>[24]</sup>的研究。该研究<sup>[24]</sup>是一项II期临床试验( $n=37$ ), 其主要终点是肿瘤缓解率, 研究报道了对其中20名患者进行活检后, 发现其均达到了肿瘤缓解, 并且其中17名患者有其他的临床获益(比如疼痛减轻和总体情况改善); 而另外17名患者由于未进行活检, 因此无法评价地舒单抗是否给其带来了临床获益。

### 2.3.2 Meta分析

(1)不可手术的GCTB患者。有3项研究<sup>[20-21, 24]</sup>报道了地舒单抗用于治疗不可手术的GCTB患者的临床获益率(疼痛、活动性和功能性的改善), 各研究间无统计学异质性( $P=0.61, I^2=0$ ), 采用固定效应模型进行分析, 详见图2A。Meta分析结果显示, 不可手术的GCTB患者使用地舒单抗后的临床获益率约为81% [95% CI (77%, 86%)]。

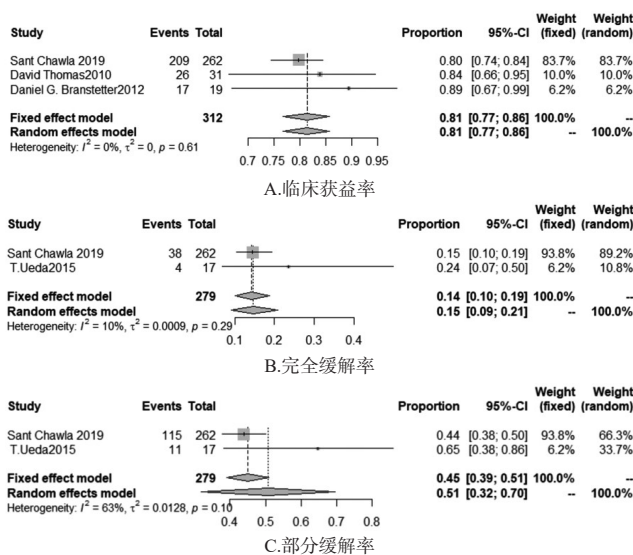


图2 不可手术的GCTB患者有效性的Meta分析森林图

Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of the effectiveness of inoperable GCTB patients

另有两项研究<sup>[20, 22]</sup>报道了不可手术患者使用地舒单抗后的完全缓解率, 各研究间无统计学异质性( $P=0.29, I^2=10%$ ), 采用固定效应模型进行分析, 详见图

2B。Meta分析结果显示,不可手术的GCTB患者使用地舒单抗后的完全缓解率约为14% [95%CI(10%, 19%)]。

这两项研究<sup>[20, 22]</sup>也报道了不可手术的GCTB患者使用地舒单抗后的部分缓解率,各研究间有统计学异质性( $P=0.10, I^2=63%$ ),采用随机效应模型进行分析,详见图2C。Meta分析结果显示,不可手术的GCTB患者使用地舒单抗后的部分缓解率约为51% [95%CI(32%, 70%)]。

(2)可手术的GCTB患者。有3项研究<sup>[20, 23, 26]</sup>报道了使用地舒单抗后避免手术的患者比例,各研究有统计学差异( $P<0.01, I^2=92%$ ),采用随机效应模型进行分析,详见图3A。Meta分析结果显示,可手术的GCTB患者使用地舒单抗后的手术避免率约为35% [95%CI(21%, 49%)]。

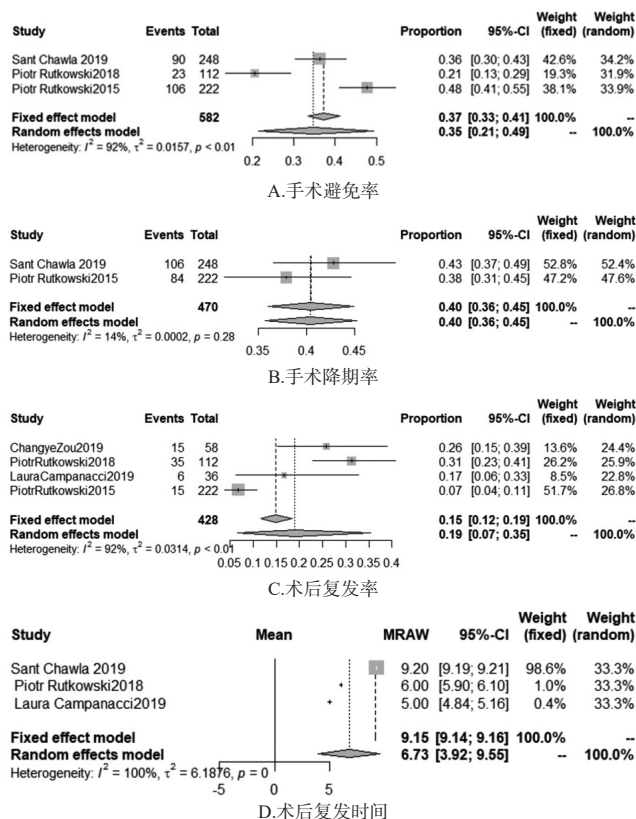


图3 可手术的GCTB患者有效性的Meta分析森林图  
Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of the effectiveness of operable GCTB patients

有2项研究<sup>[20, 23]</sup>报道了可手术的GCTB患者的手术降期率,各研究无统计学异质性( $P=0.28, I^2=14%$ ),采用固定效用模型进行分析,详见图3B。Meta分析结果显示,可手术的GCTB患者使用地舒单抗后的手术降期率约为40% [95%CI(36%, 45%)]。

另有4项研究<sup>[23, 25-27]</sup>报道了使用地舒单抗作为手术辅助治疗的GCTB患者的术后复发率,各研究有统计学异质性( $P<0.01, I^2=92%$ ),采用随机效应模型进行分析,详见图3C。Meta分析结果显示,使用地舒单抗作为

手术辅助治疗的GCTB患者中约有19% [95%CI(7%, 35%)]会复发。

有3项研究<sup>[20, 25-26]</sup>报道了地舒单抗辅助手术治疗的GCTB患者的中位复发时间,各研究有统计学差异( $P<0.001, I^2=100%$ ),采用随机效应模型进行分析,详见图3D。Meta分析结果显示,使用地舒单抗作为手术辅助治疗的GCTB患者的中位复发时间约是术后6.73 [95%CI(3.92, 9.55)]个月。

## 2.4 安全性

### 2.4.1 HTA报告

法国HAS的HTA报告<sup>[14]</sup>纳入了Thomas D等<sup>[21]</sup>研究的安全性数据,该研究纳入的37名患者中有33名(89.19%)发生了至少1种不良事件。最常见的不良事件(发生率 $>10%$ )包括肢体疼痛(18.91%)、背痛(10.81%)和头痛(10.81%),且有5名患者(13.51%)报告了严重的不良事件。该HTA报告认为有必要对GCTB患者进行更长期的随访观察,以更好地了解药物的安全性。

澳大利亚PBAC的HTA报告<sup>[15]</sup>指出,使用地舒单抗治疗GCTB可能是长期的,而长期使用推荐剂量的地舒单抗的安全性目前尚不清楚。

韩国药品效益评估委员会的HTA报告<sup>[16]</sup>对于安全性的评估参考了Branstetter DG等<sup>[24]</sup>的研究,其中常见的副作用是下肢疼痛(7例次)、背痛(4例次)和头痛(4例次),以及5例次3级或更严重的不良事件(包括背痛、人绒毛膜促性腺激素升高、骨肉瘤、呼吸困难、下呼吸道感染),除此之外还有1名患者发生了肺转移。该HTA报告还参考了Clawla S等<sup>[20]</sup>的安全性结果,即地舒单抗的副作用主要是恶心、头痛和关节痛。

英国威尔士AWMSG的HTA报告<sup>[17]</sup>认为,GCTB好发于青壮年,并且具有较高的复发率,治疗所需的时间会较长。因此,需要在长期用药的过程中去判断和评估相关不良反应的发生以及部分罕见不良反应(比如颌骨坏死和肿瘤恶变)所带来的影响。

英国苏格兰SMC的HTA报告<sup>[18]</sup>提到,由于未收到任何关于地舒单抗的审批材料,故对其安全性无法评价。

瑞士BAG的HTA报告<sup>[19]</sup>指出,腹泻(20.1%)和呼吸困难(20.0%)是最常见的副作用,其次为低钙血症、低磷血症、下颌骨坏死和皮下组织感染,但很少观察到超敏反应和非典型股骨骨折。

### 2.4.2 Meta分析

本部分主要对3~4级或高频发生且需要进行治疗的不良事件进行分析。

有4项研究(3篇<sup>[20-22]</sup>)报道了使用地舒单抗治疗的GCTB患者背痛的发生率,各研究间无统计学异质性( $P=0.34, I^2=10%$ ),采用固定效应模型进行分析,详见

图 4A。Meta 分析结果显示,使用地舒单抗治疗的 GCTB 患者背痛的发生率为 1% [95% CI(0, 2%)]。

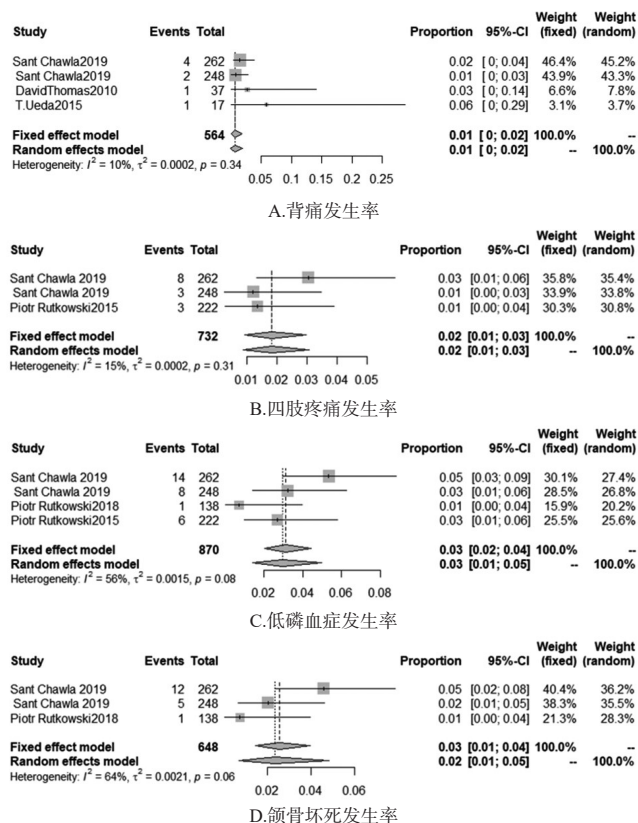


图 4 GCTB 患者安全性的 Meta 分析森林图

Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of the safety of GCTB patients

有 3 项研究 (2 篇<sup>[20, 23]</sup>) 报道了使用地舒单抗治疗的 GCTB 患者四肢疼痛的发生率, 各研究间无统计学异质性 ( $P=0.31$ ,  $I^2=15\%$ ), 采用固定效应模型进行分析, 详见图 4B。Meta 分析结果显示, 使用地舒单抗治疗的 GCTB 患者四肢疼痛的发生率约为 2% [95% CI(1%, 3%)]。

有 4 项研究 (3 篇<sup>[20, 23, 26]</sup>) 报道了使用地舒单抗治疗的 GCTB 患者低磷血症的发生率, 各研究间有统计学异质性 ( $P=0.08$ ,  $I^2=56\%$ ), 采用随机效应模型进行分析, 详见图 4C。Meta 分析结果显示, 使用地舒单抗治疗的 GCTB 患者低磷酸症的发生率约为 3% [95% CI(1%, 5%)]。

还有 3 项研究 (2 篇<sup>[20, 26]</sup>) 报道了使用地舒单抗治疗的 GCTB 患者颌骨坏死的发生率, 各研究间有统计学异质性 ( $P=0.06$ ,  $I^2=64\%$ ), 采用随机效应模型进行分析, 详见图 4D。Meta 分析结果显示, 使用地舒单抗治疗的 GCTB 患者颌骨坏死的发生率约为 2% [95% CI(1%, 5%)]。

## 2.5 经济性

法国 HAS 的 HTA 报告<sup>[14]</sup> 建议将地舒单抗的报销比例设定为 30%; 并且指出, 由于患病人数较少, 患者的公

共卫生负担较低。该报告还总结了其他国家的纳入情况, 例如德国、加拿大和美国都将地舒单抗纳入了保险范围, 但美国和加拿大主要是由私人保险计划纳入。

根据澳大利亚 PBAC 的 HTA 报告<sup>[15]</sup>, 采用地舒单抗治疗的 GCTB 患者, 每增加 1 名患者达到肿瘤缓解, 增加的成本不到 15 000 澳元, 具有经济性; 由于患者人群规模较小, BIA 结果表明地舒单抗纳入报销后的前 5 年, 政府增加的净成本估计不到 1 000 万澳元, 不会对医保财政造成过多的负担。

韩国药品效益评估委员会的 HTA 报告<sup>[16]</sup> 认为, 目前暂时没有药品可以替代地舒单抗, 因此无需评价其经济性。其 BIA 结果表明, 地舒单抗不会造成过多的公共卫生负担, 但具体的预算影响由于保密措施无法读取。

英国威尔士 AWMSG 的 HTA 报告<sup>[17]</sup> 没有提到经济性评价的结果; 其 BIA 估计上市后的第 1 年为 34 425 英镑, 第 2 年为 13 770 英镑, 其后几年为 12 240 英镑。

英国苏格兰 SMC 的 HTA 报告<sup>[18]</sup> 提到, 由于该机构尚未就收到任何有关地舒单抗的内容, 因此不对该药品作出推荐意见。

瑞士 BAG 的 HTA 报告<sup>[19]</sup> 认为, 地舒单抗对于骨骼完全成熟且伴有无法切除或可能会导致严重功能障碍的成年人 and 青少年 GCTB 患者的治疗是经济的, 但是报告中没有提及具体的增量成本-效果比 (ICER) 以及 BIA 结果。

## 3 讨论

本研究系统检索了国内外关于地舒单抗治疗成人 and 骨骼发育成熟的青少年 GCTB 的有效性、安全性和经济性的研究文献, 检索时限从建库起至 2020 年 3 月 27 日, 检索数据库较全面。在对各类文献进行质量评估的基础上, 分别对 HTA 报告、单臂试验以及回顾性研究分别进行了汇总分析, 比较全面地总结了当前地舒单抗治疗 GCTB 的有效性、安全性与经济性方面的证据。

根据 GCTB 诊疗指南及文献检索结果, 在地舒单抗上市以前, 我国并无针对性的 GCTB 有效治疗药物, 医疗需求迫切。因此, 该药物的上市对于 GCTB 患者及临床均具有重要的意义, 被列入我国《第一批临床急需境外新药名单》。

从有效性来看, 对于不可手术的患者, 地舒单抗在疼痛减轻以及活动性、功能性改善方面给 81% 的患者带来了临床获益, 完全缓解率约为 14%, 部分缓解率约为 51%; 对于可手术治疗的患者, 地舒单抗则可以使约 35% 的患者免于手术, 约 40% 的患者手术分期降低, 使用地舒单抗作为手术辅助治疗的患者术后的复发率约为 19%, 中位复发时间大约为术后 6.73 个月。从安全性方面来看, 地舒单抗 3~4 级或高频发作且需要治疗的不良事件主要集中在背痛、四肢疼痛、低磷血症和颌骨坏死等方面, 且发生率较低。总体来讲, 各国的 HTA 报告

普遍认为地舒单抗具有良好的有效性和安全性,并且认为在临床上没有地舒单抗的替代品。我国《地舒单抗注射液申请上市技术评估报告》<sup>[28]</sup>中也提及“两项开放标签的临床试验<sup>[20-21]</sup>证实了本品用于成人或骨骼成熟的青少年GCTB患者治疗的安全性和有效性”。

从经济性来看,目前关于地舒单抗治疗GCTB的经济性研究很少,仅有部分国家的HTA报告报道了经济性研究结果。其中,法国、澳大利亚、韩国和瑞士等国家的HTA机构都认为地舒单抗具有经济性,且不会给医保财政增加过多的负担,推荐使用地舒单抗。遗憾的是,作为国际HTA权威机构的英国国家卫生和临床技术优化研究所(NICE)以及加拿大药品与卫生技术局(CADTH)等并没有发布与地舒单抗治疗GCTB相关的经济性评估报告。

本研究也存在局限性。首先,临床证据相对较弱。由于GCTB属于罕见肿瘤,患病率低、治疗药物很少,地舒单抗治疗GCTB的临床试验数量也较少。因此,本报告只纳入了HTA报告、单臂临床试验或回顾性研究。最初纳入的唯一一项RCT文献在笔者后续重新检索时发现其已撤稿,因此未将其纳入分析。其次,经济学评价难度很高。药物经济学评价中需要以较高质量的临床疗效及安全性参数作为基础,同时需要有明确的对照干预措施的相关参数。由于地舒单抗是目前唯一被批准用于治疗GCTB的药物,缺乏合适的对照品,故开展高质量的经济学评价难度很大,因此本报告暂未能检索到高质量的经济学评价文献。

地舒单抗治疗GCTB在临床上已受广泛推荐,美国国立综合癌症网络(NCCN)《肿瘤临床指南骨肿瘤分册》<sup>[29]</sup>推荐其为首选用药,《中国骨巨细胞瘤临床诊疗指南》<sup>[10]</sup>和《骨巨细胞瘤临床循证诊疗指南》<sup>[9]</sup>也将地舒单抗作为GCTB治疗的推荐用药。我国开展的地舒单抗治疗成人和骨骼发育成熟青少年GCTB的临床研究数量很少,因此汇总其他国家或地区有关该药物有效性和安全性的研究结果对我国具有一定的参考意义。地舒单抗在我国还没有开展过药物经济学评价研究,且其他国家或地区的HTA报告中的药物经济学评价结果对我国的可参考性较弱,建议今后学者可根据我国的具体情况开展本地研究。

综上所述,地舒单抗在治疗成人和骨骼发育成熟的青少年GCTB上具有良好的有效性、安全性和经济性,尽管现有研究证据的数量较少,但本研究可反映出地舒单抗可在一定程度上弥补了患者迫切的治疗需求。

## 参考文献

[1] GITELIS S. Bone and soft tissue tumors: clinical features, imaging, pathology and treatment[J]. *J Radiology*, 2001, 83(5):801-802.  
[2] CAMPANACCI M, BALDINI N, BORIANI S, et al. Giant-cell tumor of bone[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 1987, 69

(1):106-114.

[3] 刘子君,李瑞宗,刘昌茂,等.骨肿瘤及瘤样病变12 404例病理统计分析[J]. *中华骨科杂志*, 1986, 6(3):162-169.  
[4] DAHLIN DC, CALDWELL L. Giant cell tumor of bone: highlights of 407 cases[J]. *Am J Roentgenol*, 1985, 144(5):955-960.  
[5] BALKE M, AHRENS H, STREITBUERGER A, et al. Treatment options for recurrent giant cell tumors of bone[J]. *J Cancer Res Clin*, 2009. DOI: 10.1007/s00432-008-0427-x.  
[6] KIM Y, NIZAMI S, GOTO H, et al. Modern interpretation of giant cell tumor of bone: predominantly osteoclastogenic stromal tumor[J]. *Clin Orthop Surg*, 2012, 4(2): 107-116.  
[7] 国家药品监督管理局药品审评中心.关于发布第一批临床急需境外新药名单的通知 [EB/OL]. (2018-11-01) [2020-04-29]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2094/337894.html>.  
[8] 国家药品监督管理局.地舒单抗注射液获批上市[EB/OL]. (2019-05-22)[2020-04-29]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2094/337894.html>.  
[9] 中国医师协会骨科医师分会骨肿瘤专业委员会,郭卫,李建民,等.骨巨细胞瘤临床循证诊疗指南[J]. *中华骨与关节外科杂志*, 2018, 11(4):276-287.  
[10] 中华医学会骨科学分会骨肿瘤学组.中国骨巨细胞瘤临床诊疗指南[J]. *中华骨科杂志*, 2018, 38(14):833-840.  
[11] DI BELLO V, TONTI G, BARLETTA G, et al. Introduction to health technology assessment[J]. *J Cardiovasc Echogr*, 2012, 22(3):99-106.  
[12] HAILEY D. Toward transparency in health technology assessment: a checklist for HTA reports[J]. *Int J Technol Assess*, 2003, 19(1):1-7.  
[13] MARGULIS AV, PLADEVALL M, RIERA-GUARDIA N, et al. Quality assessment of observational studies in a drug-safety systematic review, comparison of two tools: the Newcastle-Ottawa scale and the RTI item bank[J]. *Clin Epidemiol*, 2014. DOI:10.2147/CLEP.S66677.  
[14] Haute Autorité de Santé. Omission de la transparence avis: Xgeva 120 mg, solution[R]. 2015-07-01.  
[15] Public Benefits Advisory Committee. Public summary document: denosumab, solution for injection, 120 mg in 1.7 mL, Xgeva®[R]. 2013-11.  
[16] 약제급여평가위원회. 2018 년제 7 차약제급여평가위원회 : Denosumab 120 mg/1.7 mL[R]. 2018-05-31.  
[17] All Wales Therapeutics and Toxicology Centre. AWMSG secretariat assessment report: Denosumab (Xgeva®) 120 mg solution for injection[R]. 2014-09-01.  
[18] Scottish Medicines Consortium. Statement of advice: Denosumab Xgeva® 120 mg solution for injection[R]. 2015-11-06.  
[19] Bundesamt für Gesundheit. Direktionsbereich kranken-und

# Ubrogepant 和 Rimegepant 治疗急性期偏头痛疗效与安全性的 Meta 分析<sup>Δ</sup>

刘鑫<sup>1\*</sup>, 钟小燕<sup>2</sup>, 徐昌静<sup>1,2</sup>, 付礼亚<sup>1</sup>, 田冬梅<sup>1</sup>, 余彬<sup>3</sup>, 黄毅岚<sup>2#</sup> (1.西南医科大学药学院, 四川泸州 646000; 2.西南医科大学附属医院药学部, 四川泸州 646000; 3.绵阳市中心医院药学部, 四川绵阳 621000)

中图分类号 R971 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)16-2017-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.16.18

**摘要** 目的:系统评价Ubrogepant和Rimegepant治疗急性期偏头痛的疗效和安全性,旨在为临床用药提供循证参考。方法:计算机检索PubMed、Embase、Cochrane图书馆、中国知网、维普网、万方数据及临床试验注册网站等,检索时限均为建库起至2020年1月,收集Ubrogepant和Rimegepant(试验组)对比安慰剂(对照组)治疗急性期偏头痛的随机对照试验(RCT)。筛选文献、提取资料后,采用Cochrane系统评价员手册5.1.0提供的偏倚风险评估工具评价文献质量,采用Stata 16.0软件进行Meta分析。结果:共纳入8项RCT,共计7 989例患者。Meta分析结果显示,Ubrogepant组[RR=1.65, 95% CI(1.38, 1.98),  $P<0.001$ ]、Rimegepant组[RR=1.69, 95% CI(1.46, 1.95),  $P<0.001$ ]服药后2 h无痛患者比例,Ubrogepant组[RR=1.35, 95% CI(1.20, 1.53),  $P<0.001$ ]、Rimegepant组[RR=1.37, 95% CI(1.24, 1.51),  $P<0.001$ ]服药后2 h无最烦人症状患者比例及其他次要结局指标(服药后2 h内疼痛缓解患者比例、服药后2~24 h持续无痛患者比例、服药后2~24 h持续疼痛缓解患者比例、服药后2 h无畏光患者比例、服药后2 h无畏声患者比例、服药后2 h无恶心患者比例)均显著优于对照组( $P<0.05$ )。安全性方面,Ubrogepant组患者总不良反应发生率与对照组比较,差异无统计学意义[RR=1.04, 95% CI(0.87, 1.25),  $P=0.646$ ]、Rimegepant组患者总不良反应发生率显著高于对照组[RR=1.23, 95% CI(1.01, 1.50),  $P=0.043$ ];两组患者其他安全性指标(恶心、头晕、口干、嗜睡、尿路感染发生率)与对照组比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。结论:Ubrogepant和Rimegepant治疗急性期偏头痛的疗效显著;Ubrogepant的安全性较高,而Rimegepant可能会增加不良反应的发生。

**关键词** 降钙素基因相关肽受体拮抗剂;Ubrogepant;Rimegepant;急性期偏头痛;疗效;安全性;Meta分析

- unfallversicherung: Xgeva, Amgen*[R]. 2015-11.
- [20] CHAWLA S, BLAY JY, RUTKOWSKI P, et al. Denosumab in patients with giant-cell tumour of bone: a multicentre, open-label, phase 2 study[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(12):1719-1729.
- [21] THOMAS D, HENSHAW R, SKUBITZ K, et al. Denosumab in patients with giant-cell tumour of bone: an open-label, phase 2 study[J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(3):275-280.
- [22] UEDA T, MORIOKA H, NISHIDA Y, et al. Objective tumor response to denosumab in patients with giant cell tumor of bone: a multicenter phase II trial[J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(10):2149-2154.
- [23] RUTKOWSKI P, FERRARI S, GRIMER RJ, et al. Surgical downstaging in an open-label phase II trial of denosumab in patients with giant cell tumor of bone[J]. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22(9):2860-2868.
- [24] BRANSTETTER DG, NELSON SD, MANIVEL JC, et al. Denosumab induces tumor reduction and bone formation in patients with giant-cell tumor of bone[J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(16):4415-4424.
- [25] CAMPANACCI L, SAMBRI A, MEDELLIN MR, et al. A new computerized tomography classification to evaluate response to Denosumab in giant cell tumors in the extremities[J]. *Acta Orthop Traumatol*, 2019, 53(5):376-380.
- [26] RUTKOWSKI P, GASTON L, BORKOWSKA A, et al. Denosumab treatment of inoperable or locally advanced giant cell tumor of bone-multicenter analysis outside clinical trial[J]. *EJSO*, 2018, 44(9):1384-1390.
- [27] ZOU C, LIN T, WANG B, et al. Managements of giant cell tumor within the distal radius: a retrospective study of 58 cases from a single center[J]. *J Bone Oncol*, 2019. DOI:10.1016/j.jbo.2018.100211.
- [28] 国家药品监督管理局药品审评中心.地舒单抗注射液申请上市技术审评报告[R]. 2019-10.
- [29] BIERMANN JS, CHOW W, REED DR, et al. NCCN guidelines insights: bone cancer, version 2: 2017[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2017. DOI:10.6004/jncn.2017.0017. (收稿日期:2020-04-29 修回日期:2020-06-18) (编辑:孙冰)
- Δ 基金项目:四川省科学技术厅重点研发(重大科技专项)项目(No.2019YFS0180);四川省卫生和计划生育委员会科研课题(No.18PJ540)
- \* 硕士研究生。研究方向:临床药学、循证药学。电话:0830-3165787。E-mail:lewxinn@outlook.com
- # 通信作者:教授,硕士生导师,硕士。研究方向:临床药学、循证药学。电话:0830-3165787。E-mail:hy13160131@163.com