

白蛋白结合型紫杉醇治疗转移性胰腺癌的 临床综合评价

赵新才, 邱 瑶, 朱万虎, 徐 嵘, 郭 澄, 张剑萍

上海交通大学医学院附属第六人民医院药剂科 (上海 200233)

【摘要】目的 对白蛋白结合型紫杉醇 (nab-PTX) 治疗转移性胰腺癌的安全性、有效性、经济性、创新性、适宜性、可及性开展临床综合评价, 为临床合理用药提供循证依据。**方法** 通过文献综述和专家咨询法构建 nab-PTX 临床综合评价指标体系, 并采用快速卫生技术评估 (rHTA) 方法对安全性、有效性和经济性进行评价, 综合药品说明书、权威指南、药品价格数据以及国家药品监督管理局获得的研究资料等相关数据对创新性、适宜性和可及性进行评价。**结果** 安全性方面, nab-PTX 联合吉西他滨 (GEM) 方案的不良反应发生率较 FOLFIRINOX 方案 (氟尿嘧啶 + 甲酰四氢叶酸 + 伊立替康 + 奥沙利铂) 大多较低, 但贫血和神经毒性发生率较高, 与 GEM 方案的不良反应发生率相似, 中性粒细胞减少、血小板减少的不良反应发生率高于替吉奥 (S1) 方案。有效性方面, nab-PTX 联合 GEM 方案与 GEM 方案、S1 方案比较, 能显著增加客观缓解率 (ORR)、疾病控制率 (DCR); 与 FOLFIRINOX 方案相比, 在总生存期、无进展生存期、ORR、DCR 和 1 年生存率指标方面未见明显差异, 但显著降低了需要二线方案治疗率。经济性方面, nab-PTX 联合 GEM 方案对比 FOLFIRINOX 方案治疗转移性胰腺癌更具有经济性; 相比于 GEM 方案, nab-PTX 联合 GEM 方案不具备成本 - 效果优势, 但随着政策发展及 nab-PTX 价格降低, nab-PTX 联合 GEM 方案经济优势将会进一步体现。在创新性方面, nab-PTX 是由白蛋白结合紫杉醇形成纳米颗粒的全新结构, 使得其更具优势。在适宜性方面, 患者使用依从性提高, 临床使用过程也具有较好的适宜性。在可及性方面, nab-PTX 的价格水平稳定, 可获得性较好, 且近年来价格降价, 可负担性较好。**结论** nab-PTX 属于紫杉醇制剂的创新结构, nab-PTX 联合 GEM 方案治疗转移性胰腺癌患者的安全性和有效性较好, 不劣于经典 FOLFIRINOX 方案, 并且比 FOLFIRINOX 方案更具有经济性, 患者使用依从性提高, 临床使用过程具有较好的适宜性, 可获得性、可负担性和可及性均较好。

【关键词】 白蛋白结合型紫杉醇; 转移性胰腺癌; 临床综合评价; 快速卫生技术评估

Clinical comprehensive evaluation of albumin-bound paclitaxel in the treatment of metastatic pancreatic cancer

Xin-Cai ZHAO, Yao QIU, Wan-Hu ZHU, Rong XU, Cheng GUO, Jian-Ping ZHANG

Department of Pharmacy, Shanghai Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200233, China

DOI: 10.19960/j.issn.1005-0698.202303007

基金项目: 上海市药学会药品临床综合评价与药物治疗路径研究项目 (SHYXH-ZP-2021-004)

通信作者: 张剑萍, 硕士, 主任药师, Email: zhangjianping1997@126.com

Corresponding author: Jian-Ping ZHANG, Email: zhangjianping1997@126.com

【Abstract】Objective To carry out the clinical comprehensive evaluation of the safety, effectiveness, economy, innovation, suitability and accessibility of albumin-bound paclitaxel (nab-PTX) in the treatment of metastatic pancreatic cancer and to provide evidence-based reference for drug rational use. **Methods** The comprehensive evaluation index system of nab-PTX was constructed by means of literature reviewed and expert consultation. Based on the constructed clinical comprehensive evaluation index system, the method of rapid health technology assessment (rHTA) was used to evaluate the safety, effectiveness and economy. In terms of innovation, suitability and accessibility evaluation, relevant data such as drug package inserts, authoritative guidelines, drug price data and research data obtained by the National Medical Products Administration were evaluated. **Results** The results of all dimensions showed that in terms of safety, nab-PTX combined gemcitabine (GEM) regimen had a lower incidence of adverse reactions than that of FOLFIRINOX regimen (fluorouracil + leucovorin + irinotecan + oxaliplatin), similar to that of GEM regimen, and had a higher incidence of neutropenia and thrombocytopenia than S1. In terms of effectiveness, nab-PTX combined GEM regimen could significantly increase objective response rate (ORR) and disease control rate (DCR) compared with GEM and S1 regimen. Compared with FOLFIRINOX regimen, nab-PTX combined GEM regimen showed no significant difference in overall survival, progression-free survival, ORR, DCR and 1-year survival, but significantly reduced the rate of requiring second-line treatment. In terms of economy, nab-PTX combined GEM regimen was more economical than FOLFIRINOX regimen in the treatment of metastatic pancreatic cancer. What's more, the nab-PTX combined GEM regimen has no cost-effectiveness advantage, but with the development of policies and the reduction of the nab-PTX price, the economic advantage of nab-PTX combined GEM regimen will be further reflected. In terms of innovation, nab-PTX was a new structure of nanoparticles formed by combining albumin with paclitaxel, making it more advantageous. In terms of suitability, the compliance of patients with nab-PTX was improved, and the clinical use process also had a good suitability. In terms of accessibility, nab-PTX had a stable price level, good availability and affordability with the reducing price in recent years. **Conclusion** nab-PTX is an innovative structure of paclitaxel, and nab-PTX combined GEM regimen is safe and effective in the treatment of patients with metastatic pancreatic cancer, not inferior to FOLFIRINOX regimen. In addition, nab-PTX is more economical than FOLFIRINOX, and the compliance of patients is improved, the clinical use process has better suitability, and has good availability, affordability and accessibility.

【Keywords】 Albumin-bound paclitaxel; Metastatic pancreatic cancer; Clinical comprehensive evaluation; Rapid health technology assessment

胰腺癌是恶性程度极高的消化道恶性肿瘤之一，具有早期诊断困难、手术切除率低、术后易复发转移等临床特点。胰腺癌的发病率和病死率在全世界范围内均呈持续上升趋势，据 2020 年全球癌症统计报告显示，每年新发胰腺癌病例数约 50 万，死亡胰腺癌病例数约 47 万，居恶性肿

瘤相关病死率的第 7 位^[1]。手术是根治性治疗胰腺癌的首选方式，但术后复发率高，5 年生存率约为 20%^[2]。目前针对胰腺癌的治疗已从单纯的手术切除过渡到综合治疗，而化疗在胰腺癌的综合治疗中占据重要地位。FOLFIRINOX 方案（氟尿嘧啶 + 甲酰四氢叶酸 + 伊立替康 + 奥沙利铂）

是国外最早推荐作为胰腺癌的经典化疗方案, 但该方案不良反应较为明显, 对于年龄较大的以及大多数亚洲胰腺癌患者, 无法承受其不良反应, 治疗依从性较差^[3]。白蛋白结合型紫杉醇 (nab-PTX) 是新型靶向紫杉醇制剂, 其独特的剂型优势, 在晚期胰腺癌的治疗中取得了较好的临床效果^[4]。多项研究显示, nab-PTX 联合吉西他滨 (gemcitabine, GEM) 在治疗转移性胰腺癌方面表现出优于 FOLFIRINOX 方案的疗效, 且更适用于年龄较大的胰腺癌患者^[5]。在国内外权威指南中, nab-PTX 联合化疗方案也已被推荐用于转移性胰腺癌的治疗。然而, 目前国家药品监督管理局 (National Medical Products Administration, NMPA) 批准的注射用紫杉醇 (白蛋白结合型) 药品说明书及其医保适应证仅适用于治疗乳腺癌, 临床用于治疗胰腺癌属于超说明书适应证用药, 且不能使用医保报销。而且, nab-PTX 上市时间相对较短、价格较高, 其疗效、经济等优势仍缺乏足够的证据支撑。因此, 本文拟依据《药品临床综合评价管理指南 (2021 年版试行)》^[6], 通过对目前可得的证据进行整理, 对 nab-PTX 治疗转移性胰腺癌进行临床综合评价, 为临床合理用药提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 构建临床综合评价指标体系

基于《药品临床综合评价管理指南 (2021 年版试行)》^[6], 本研究从安全性、有效性、经济性、创新性、适宜性和可及性 6 个维度进行分析评价。通过文献综述及专家咨询法, 初步筛选出关键评价指标。邀请院内外从事抗肿瘤药物使用的资深药学专家 6 名、临床医学专家 6 名、卫生经济学专家 4 名及药物政策管理专家 4 名组成的专家团队开展专家研讨会, 利用改良的德尔菲法^[7], 采用调查问卷投票的方式, 对初拟指标进行论证, 从重要程度、判断依据和熟悉程度 3 个方面进行评分, 根据评分高低及专家建议最终构建多维度 nab-PTX 临床综合评价指标体系。评价专家意见的权威程度, 以权威系数 (Cr) 表示, 取决于专家对问卷判断的依据和对问题的熟悉程度, 计算方法为判断系数 (Ca) 和熟悉程度系数 (Cs) 的算术平均值, 计算公式为: $Cr = (Ca + Cs) / 2$, 值越大代表专家权威程度越高^[7]。

1.2 临床综合评价

根据上述构建的 nab-PTX 临床综合评价指标体系, 对 nab-PTX 治疗转移性胰腺癌开展临床综合评价。在安全性、有效性和经济性方面, 采用快速卫生技术评估 (rapid health technology assessment, rHTA) 及文献系统综述方法进行评价。在创新性、适宜性和可及性方面, 综合药品说明书、权威指南、药品价格数据以及 NMPA 获得的研究资料等相关数据进行分析评价。

1.3 基于rHTA纳入与排除标准

纳入标准: ①研究类型为已发表文献, 包括系统评价 /Meta 分析、卫生技术评估 (HTA) 报告、药物经济学研究; ②研究对象为经组织学或病理学确诊的转移性胰腺癌患者; ③干预措施为试验组患者采用 nab-PTX 化疗或联合其他化疗药物; 对照措施为经典化疗方案或不含 nab-PTX 的其他化疗方案; ④结局指标至少含下列指标中的一项: 有效性指标包括客观缓解率 (ORR)、疾病控制率 (DCR)、总生存期 (OS)、无进展生存期 (PFS)、总响应率、1 年生存率、2 年生存率、需要二线方案治疗率; 安全性指标包括中性粒细胞减少症、血小板减少症、贫血、神经毒性、恶心、呕吐、腹泻、疲乏、脱发等不良反应的发生率及 3~4 级药品不良反应发生率; 经济性指标包括增量成本和增量成本 - 效果比 (incremental cost effectiveness ratio, ICER)、质量调整生命年 (quality-adjusted life years, QALYs)。排除标准: 无法获得全文、动物实验以及病例报道的文献。

1.4 基于rHTA文献检索策略

基于 rHTA 方法, 计算机检索 PubMed、EMbase、Cochrane Library、中国知网和万方数据库, 同时检索英国国家健康与临床优化研究所 (NICE) 等国外 HTA 机构官方网站。语种为英文 + 中文。检索时限均为由建库至 2022 年 3 月 31 日。英文检索词包括: Albumin-bound paclitaxel、Nab-Paclitaxel、Abraxane、Pancreatic cancer、Advanced pancreatic cancer、Metastatic pancreatic cancer、Systematic review、Meta-analysis、Economic 等; 中文检索词包括: 白蛋白结合型紫杉醇、白蛋白紫杉醇、紫杉醇 (白蛋白结合型)、胰腺癌、晚期胰腺癌、转移性胰腺癌、系统评价、荟萃分析、Meta 分析、经济、费用等。以 PubMed 为例, 其具体检索策略见框 1。

```
#1 Albumin-bound paclitaxel OR Nab-Paclitaxel OR Abraxane
#2 Pancreatic cancer OR Advanced pancreatic cancer OR
Metastatic pancreatic cancer
#3 Systematic review OR Meta-analysis
#4 Economic OR Cost
#5 #1 AND #2 AND #3 OR #4
```

框1 PubMed 检索策略

Box 1. PubMed search strategy

1.5 文献筛选、资料提取与质量评价

由 2 位评价员独立筛选文献，对纳入的文献进行质量评价、数据提取、定性描述与分析，采用系统评价偏倚风险评价工具 2 (a measurement tool to assess systematic reviews 2, AMSTAR 2) 量表对纳入的系统评价 /Meta 分析进行质量评价，总体质量及可信度等级按照高 (非关键条目缺陷 ≤ 1)、中 (非关键条目缺陷 > 1)、低 (关键条目缺陷 = 1, 且伴或不伴非关键条目缺陷)、极低 (关键条目缺陷 > 1, 且伴或不伴非关键条目缺陷) 评级^[8]；采用国际 HTA 组织协会制定的 HTA checklist 对 HTA 报告进行质量评价^[9]；采用卫生经济学评价报告标准共识 (consolidated health economic evaluation reporting standards, CHEERS) 量表对经济学研究进行质量评价，CHEERS 量表包括 24 个条目，符合标准的条目评价为“是”，并统计其占总条目数量的百分比，文献质量分为高质量 (75%~100%)、一般质量 (50%~74%)、低质量 (25%~49%)、极低质量 (0~24%)^[10]，详细条目可参照引用文献。

1.6 统计学分析

采用描述性分析方法对纳入的系统评价 /Meta 分析和药物经济学研究的结果进行分析。纳入的结局指标以 RR、OR 或 HR 及 95%CI 表示，统计学检验依据原文标准。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 nab-PTX 临床综合评价指标体系

共 20 名专家参与本研究的专家咨询论证，包含中级职称 5 名，其余 15 名专家均具有副高级及以上职称。本研究共实施两轮专家咨询，两轮咨询均发送 20 份调查问卷表，两轮咨询表回收率均为 100%，表明专家积极性均较高。两轮专家咨询后，专家意见逐渐趋于一致，对本研究

问卷内容设置的指标协调程度、认可度较高。经统计分析，两轮专家咨询的 Cr 分别为 0.84、0.88，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，说明本研究的专家权威程度较高，研究结果可信。

基于改良的德尔菲法，根据临床指南、诊疗规范以及结合文献系统的学习和两轮专家咨询论证，结合肿瘤疾病特点和紫杉醇类药品的特性，构建出 nab-PTX 临床综合评价指标体系，包括 6 个一级指标、14 个二级指标及 20 个三级指标，见图 1。

2.2 基于 rHTA 文献检索流程与结果

初检后获得 155 篇文献，经过评价人员严格筛选后，最终纳入 12 篇文献^[11-22]进行安全性、有效性、经济性快速评价，其中系统评价 /Meta 分析 5 篇^[11-15]，药物经济学研究 7 篇^[16-22]。文献筛选流程及结果见图 2。

2.3 纳入文献的基本特征和质量评价结果

rHTA 评估纳入了 5 篇系统评价 /Meta 分析文献，发表年份为 2019—2021 年，共包括 15 010 例转移性胰腺癌患者^[11-15]。纳入文献的总体质量良好，其中 3 篇文献的 AMSTAR 2 质量评价等级为高，纳入文献的基本特征和质量评价结果分别见表 1、表 2。纳入的 7 篇药物经济学文献^[16-22]，对应的研究由中国、意大利、美国、英国和西班牙等国家开展，其中国内研究 3 项，7 篇文献 CHEERS 质量等级均为高质量，纳入经济学研究的基本特征和 CHEERS 质量评价结果见表 3。

2.4 nab-PTX 治疗转移性胰腺癌临床综合评价证据

2.4.1 安全性评价

基于 rHTA 方法评估文献，5 篇 Meta 分析均对 nab-PTX 或联合其他化疗药物治疗转移性胰腺癌的药品不良反应进行了研究，报道了中性粒细胞减少、血小板减少、贫血、感觉神经毒性、恶心、呕吐、腹泻、疲乏、脱发以及 3~4 级药品不良反应等发生情况。3 篇 Meta 分析结果显示，与 FOLFIRINOX 方案比较，nab-PTX 联合 GEM 方案的中性粒细胞减少、恶心、呕吐、腹泻、疲乏发生率更低，血小板减少、脱发及 3~4 级药品不良反应发生率相似，贫血和感觉神经毒性发生率更高^[11,14-15]。1 篇 Meta 分析结果显示，nab-PTX 联合 GEM 方案的 3~4 级药品不良反应发生率与 GEM 方案相似^[13]。1 篇 Meta 分析结果显示，与替吉奥 (S1) 方案比较，nab-PTX 联合 S1 方案

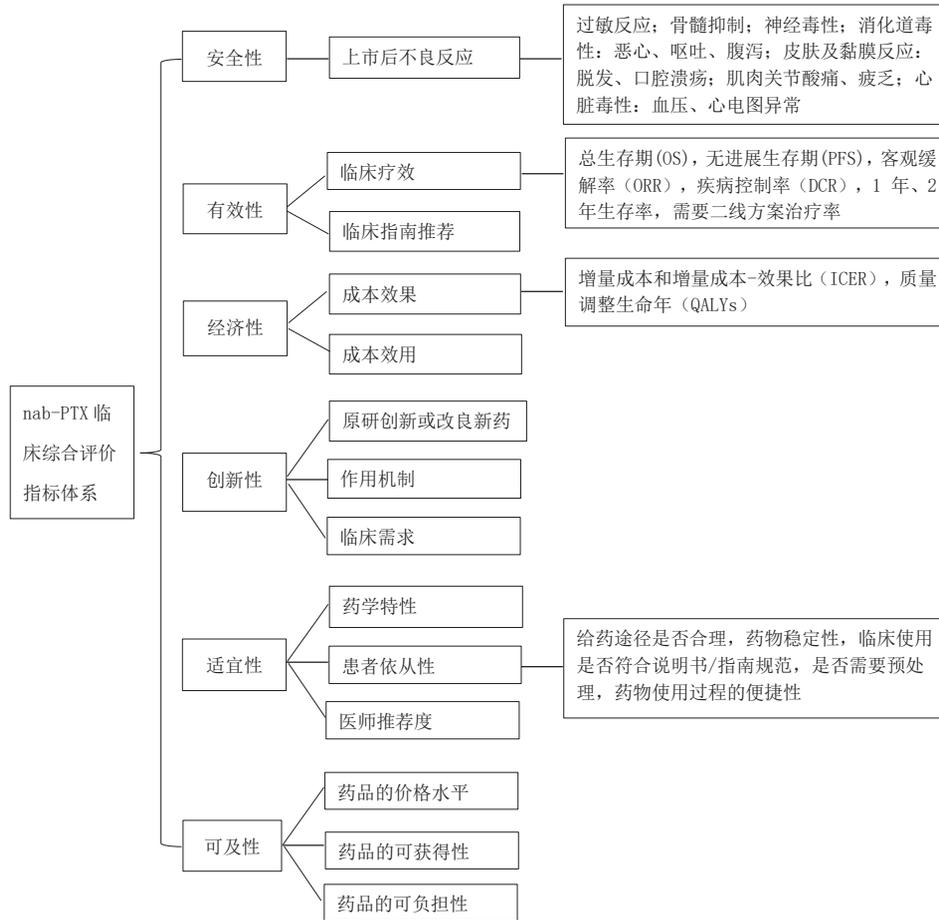


图1 nab-PTX临床综合评价指标体系

Figure 1. Clinical comprehensive evaluation index system of nab-PTX

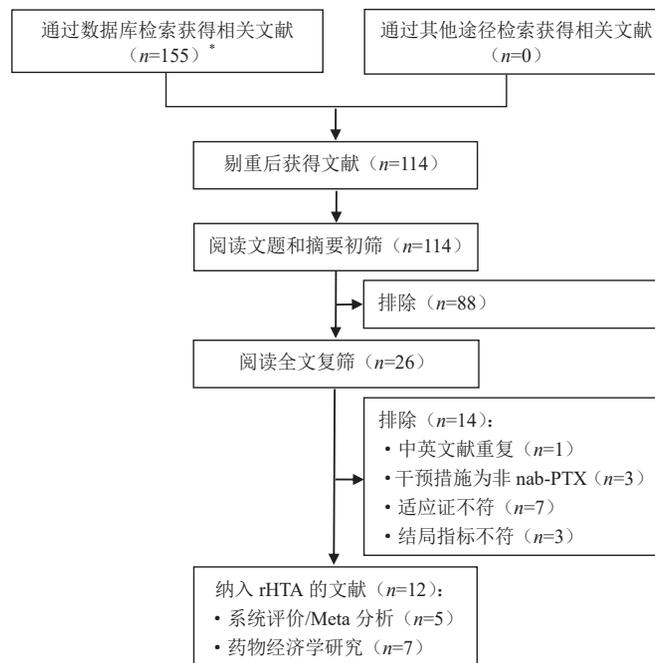


图2 文献筛选流程

Figure 2. Flow chart of study selection

注：*所检索的数据库及检出文献数具体如下：PubMed (n=89)、EMbase (n=31)、The Cochrane Library (n=1)、CNKI (n=19) 和 WanFang Data (n=15)

表1 纳入系统评价/Meta 分析的基本特征

Table 1. Basic characteristics of included systematic review/Meta-analysis

纳入研究	患者人群	干预措施 (试验组 vs. 对照组)	纳入 研究数	患者 例数	结局指标
Chen 2021 ^[11]	转移性胰腺癌	nab-PTX+GEM vs. FOLFIRINOX	22	7 425	①③④⑦⑪⑫
Chen 2021 ^[12]	转移性胰腺癌	nab-PTX+S1 vs. S1	4	308	①②⑦⑧⑩⑪⑫⑮
Victor 2020 ^[13]	转移性胰腺癌	nab-PTX+GEM vs. GEM	16	556	①②⑯
Sara 2019 ^[14]	转移性胰腺癌	nab-PTX+GEM vs. FOLFIRINOX	16	3 813	①③④⑦⑧⑨⑩⑪⑫⑬
王芸2019 ^[15]	转移性胰腺癌	nab-PTX+GEM vs. FOLFIRINOX	10	2 908	①②⑤⑥⑦⑧⑨⑩⑪⑫ ⑬⑭⑮⑯

注：nab-PTX：白蛋白结合型紫杉醇；GEM：吉西他滨；FOLFIRINOX：氟尿嘧啶+甲酰四氢叶酸+伊立替康+奥沙利铂；S1：替吉奥；结局指标：①ORR；②DCR；③OS；④PFS；⑤1年生存率；⑥需要二线方案治疗率；⑦中性粒细胞减少症发生率；⑧血小板减少症发生率；⑨贫血发生率；⑩神经毒性发生率；⑪恶心发生率；⑫呕吐发生率；⑬腹泻发生率；⑭疲乏发生率；⑮脱发发生率；⑯3-4级药品不良反应发生率

表2 纳入系统评价/Meta 分析的AMSTAR 2质量评价

Table 2. AMSTAR 2 quality evaluation of included systematic review/Meta-analysis

纳入研究	质量评价条目																质量评 价等级
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	
Chen 2021 ^[11]	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	是	是	是	是	是	高
Chen 2021 ^[12]	是	是	是	是	否	是	是	是	是	否	是	是	是	是	是	是	中
Victor 2020 ^[13]	是	是	是	是	否	是	是	是	是	否	是	是	是	是	是	是	高
Sara 2019 ^[14]	是	是	是	是	否	是	是	是	是	否	是	是	是	是	是	是	高
王芸2019 ^[15]	是	是	是	是	否	是	是	是	是	否	是	是	是	是	否	是	低

注：1.研究问题和纳入标准是否包括PICO？2.是否声明在系统评价实施前确定了系统评价的研究方法？对于与研究方案不一致处是否进行说明？3.系统评价作者在纳入文献时是否说明纳入研究的类型？4.是否采用了全面的检索策略？5.是否采用双人重复式文献选择？6.是否采用双人重复式数据提取？7.是否提供了文献排除清单并说明其原因？8.是否详细地描述了纳入的研究？9.是否采用合适工具评估每个纳入研究的偏倚风险？10.是否报告纳入各个研究的资助来源？11.作Meta分析时，作者是否采用了合适的统计方法合并研究结果？12.作Meta分析时，作者是否考虑了纳入研究的偏倚风险对Meta分析或其他证据整合的潜在影响？13.在解释/讨论评价结果时，作者是否考虑了纳入研究的偏倚风险？14.作者对系统评价结果中的异质性是否给予满意的解释或讨论？15.如果进行定量合成，作者是否充分调查了发表偏倚，并讨论了其对研究结果的可能影响？16.作者是否报告了任何潜在的利益冲突，包括开展系统评价接受的任何资助？

的中性粒细胞减少、血小板减少的不良反应发生率较高，差异有统计学意义，而感觉神经毒性、恶心、呕吐及脱发的不良反应发生率略高，但差异无统计学意义^[12]。见表4。

2.4.2 有效性评价

1篇Meta分析比较了nab-PTX联合GEM方案与GEM方案治疗转移性胰腺癌^[13]，结果表明nab-PTX联合GEM方案的ORR与DCR指标均明显高于GEM方案，差异均有统计学意义。3篇Meta分析比较了nab-PTX联合GEM方案与FOLFIRINOX方案治疗转移性胰腺癌^[11,14-15]，结果显示，在OS、PFS、ORR、DCR和1年生存率指标方面，nab-PTX联合GEM方案与FOLFIRINOX方案相似，差异无统计学意义；在需要二线方案治疗率方面，nab-PTX联合GEM方案低于FOLFIRINOX方案，差异有统计学意义。1篇

Meta分析比较了nab-PTX联合S1方案与S1方案治疗转移性胰腺癌^[12]，结果显示，在ORR与DCR指标方面，nab-PTX联合S1方案均显著高于S1方案，差异均具有统计学意义。见表5。

临床指南推荐方面，通过检索国际及国内的权威肿瘤学指南发现，美国国立综合癌症网络（National Comprehensive Cancer Network, NCCN）发布的《胰腺癌临床实践指南（V1.2022）》^[23]及中国临床肿瘤学会（Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO）发布的《中国临床肿瘤学会（CSCO）胰腺癌诊疗指南2022》^[24]均推荐nab-PTX联合GEM作为治疗转移性胰腺癌的一线用药。另外，美国食品药品监督管理局（FDA）和日本独立行政法人医药品医疗器械综合机构（PMDA）均已批准nab-PTX联合GEM用于转移性腺癌的一线治疗。

表3 纳入药物经济学研究的基本特征和质量评价结果

Table 3. General characteristics and quality evaluation results of included pharmacoeconomic research

纳入研究	国家	视角	患者人群	干预措施 (试验组 vs. 对照组)	研究方法	年限	货币	意愿支付阈值	CHEERS量表达标 项目数(质量等级)
Cui 2021 ^[16]	中国	中国医疗保健	转移性胰腺癌	nab-PTX+GEM vs. FOLFIRINOX	成本-效果分析	终身	美元	3倍人均GDP/QALY	22 (高)
王娅玲2019 ^[17]	中国	政府	晚期胰腺癌	nab-PTX+GEM vs. GEM	成本-效果分析	10年	人民币	3倍人均GDP/QALY	19 (高)
Carlo 2018 ^[18]	意大利	国家卫生系统	转移性胰腺癌	nab-PTX+GEM vs. GEM	成本-效果分析	4年	欧元	87 330欧元/QALY	23 (高)
Mahdi 2017 ^[19]	美国	医保支付方	转移性胰腺癌	nab-PTX+GEM vs. FOLFIRINOX vs. GEM	成本-效果分析 成本-效用分析	终身	美元	100 000美元/QALY	23 (高)
Zhou 2016 ^[20]	中国	患者	转移性胰腺癌	nab-PTX+GEM vs. FOLFIRINOX	成本-效果分析	终身	美元	20 301美元/QALY	22 (高)
Gharaibeh ^[21]	英国	医保支付方	转移性胰腺癌	nab-PTX+GEM vs. GEM	成本-效果分析	终身	英镑	78 000~97 000英镑/QALY	21 (高)
Alfredo ^[22]	西班牙	国家卫生系统	转移性胰腺癌	nab-PTX+GEM vs. GEM	成本-效用分析	10年	欧元	22 200~66 800欧元/QALY	22 (高)

注: nab-PTX: 白蛋白结合型紫杉醇; GEM: 吉西他滨; FOLFIRINOX: 氟尿嘧啶+甲酰四氢叶酸+伊立替康+奥沙利铂; S1: 替吉奥; GDP: 国内生产总值; QALY: 质量调整生命年

2.4.3 经济性评价

纳入的7篇文献^[16-22]中,4篇为成本-效果分析^[16-18,20],1篇为成本-效用分析^[22],2篇为成本-效果分析联合成本-效用分析^[19,21]。国内研究有3篇^[16-17,20],Cui等^[16]从中国医疗保健的角度出发,马尔可夫模型结果显示,nab-PTX联合GEM方案与FOLFIRINOX方案治疗每例患者的平均终身总成本分别为22 300,22 980美元,治疗效果分别为1.35 QALY、0.82 QALY,ICER为-1 300美元/QALY,因此,与FOLFIRINOX方案相比,nab-PTX联合GEM方案可以经济有效地治疗转移性胰腺癌。王娅玲等^[17]从政府的角度出发,马尔可夫模型结果显示,nab-PTX联合GEM方案对比GEM方案的ICER为924 683.16元/QALY,远大于3倍2018年中国人均GDP(50 251元),因此,相比于GEM方案,nab-PTX联合GEM方案治疗转移性胰腺癌不具备成本-效果。Zhou等^[20]从患者的角度出发,结果显示,nab-PTX联合GEM方案与FOLFIRINOX方案治疗每例患者的平均终身总成本分别为32 080.59,37 203.75美元,治疗效果分别为0.51 QALY、0.67 QALY,计算得出FOLFIRINOX方案对比nab-PTX联合GEM方案的ICER为32 019.75美元/QALY,高于意愿支付阈值20 301美元/QALY,表明使用nab-PTX联合GEM方案具有经济学优势。

国外的4篇经济学研究分别从国家卫生系统和医保支付方的角度进行评价^[18-19,21-22],4篇研究结果均表明,与GEM方案相比,nab-PTX联合GEM方案患者获得的QALYs更高,总成本更高,但是均低于意愿支付阈值,表明nab-PTX联合GEM方案治疗转移性胰腺癌更具有经济性。1篇来自美国的经济学研究结果显示,与FOLFIRINOX方案相比,nab-PTX联合GEM方案更有利于节约成本,具有经济学优势^[19]。

2.4.4 创新性评价

作用机制方面,nab-PTX为紫杉醇的新剂型,是由白蛋白结合紫杉醇成为纳米颗粒的全新结构^[4]。nab-PTX采用独特的纳米技术使疏水性紫杉醇与白蛋白结合,解决了紫杉醇水溶性差的问题,且由于独特的纳米剂型使得其可通过肿瘤高渗透高滞留效应(EPR效应)靶向至肿瘤部位,以及利用肿瘤组织中富含半胱氨酸酸性分泌蛋白(SPARC)与白蛋白的作用,从而提高肿瘤

表4 nab-PTX治疗转移性胰腺癌安全性指标评价结果[效应量(95%CI)]

Table 4. Safety evaluation results of nab-PTX in the treatment of metastatic pancreatic cancer [effect size (95%CI)]

安全性指标	Chen 2021 ^[11]	Chen 2021 ^[12]	Victor 2020 ^[13]	Sara 2019 ^[14]	王芸 2019 ^[15]
中性粒细胞减少	OR=0.77 (0.64, 0.93)	OR=1.85 (1.09, 3.13)	-	OR=0.71 (0.54, 0.92)	OR=0.75 (0.33, 1.68)
血小板减少	-	OR=1.36 (1.42, 3.55)	-	OR=0.89 (0.37, 2.1)	OR=2.33 (0.86, 6.33)
贫血	-	-	-	OR=2.5 (1.5, 4.3)	OR=2.13 (0.34, 13.33)
感觉神经毒性	-	OR=3.73 (0.85, 16.37)	-	OR=2.8 (1.4, 5.7)	OR=1.24 (0.40, 3.89)
恶心、呕吐	OR=0.40 (0.21, 0.79)	OR=1.18 (0.75, 1.56)	-	OR=0.11 (0.03, 0.34)	OR=0.46 (0.26, 0.84)
腹泻	-	-	-	OR=0.27 (0.03, 2.2)	OR=0.39 (0.29, 0.54)
疲乏	-	-	-	-	OR=0.61 (0.46, 0.80)
脱发	-	OR=6.74 (0.74, 60.58)	-	-	OR=1.91 (0.38, 9.59)
3~4级不良反应	-	-	34.6% (10.9%, 62.9%) vs. 22.9% (10.3%, 38.4%) ^a , P=0.415	-	OR=0.90 (0.59, 1.40)

注：^a发生率(95%CI)

表5 nab-PTX治疗转移性胰腺癌以及有效性指标评价结果[效应量(95%CI)]

Table 5. Effectiveness evaluation results of nab-PTX in the treatment of metastatic pancreatic cancer [effect size(95%CI)]

有效性指标	Chen 2021 ^[11]	Chen 2021 ^[12]	Victor 2020 ^[13]	Sara 2019 ^[14]	王芸 2019 ^[15]
OS	HR=1.08 (0.92, 1.25)	-	-	HR=0.99 (0.84, 1.16)	-
PFS	HR=1.19 (0.93, 1.51)	-	-	HR=0.88 (0.71, 1.1)	-
ORR	RR=1.22 (0.95, 1.58)	OR=2.25 (1.42, 3.55)	14.4% vs. 8.4% ^a , P=0.038	25% vs. 24% ^a	OR=0.82 (0.45, 1.51)
DCR	-	OR=2.94 (1.55, 5.58)	53.5% vs. 30.2% ^b , P<0.001	-	OR=0.97 (0.48, 1.97)
1年生存率	-	-	-	-	OR=0.80 (0.63, 1.01)
需要二线治疗方案治疗率	-	-	-	-	OR=0.30 (0.14, 0.63)

注：OS：总生存期；PFS：无进展生存期；ORR：客观缓解率；DCR：疾病控制率；^aORR值；^bDCR值

细胞局部紫杉醇药物浓度, 增强对肿瘤的杀伤能力, 也明显降低了其他组织系统的不良反应^[25]。在国产化方面, nab-PTX 于 2005 年 1 月被美国 FDA 批准上市, 2008 年被我国 NMPA 批准进入中国, 2018 年 NMPA 正式批准 nab-PTX 的仿制药上市。临床需求方面, 紫杉醇由于具有高度的亲脂性, 水溶性较差, 为了增加其溶解度, 普通紫杉醇注射液中加入助溶剂聚氧乙烷蓖麻油及无水乙醇, 导致紫杉醇注射液极易引发严重过敏反应, 甚至危及患者的生命, 在用药前必须经过皮质激素及抗组胺药的预处理, 给药方案复杂, 且通常需要长时间滴注, 滴注时间至少需维持 3 h 以上, 这使紫杉醇的临床应用受到限制, 因此, 临床需要不良反应更小、治疗效果也更好的紫杉醇制剂。nab-PTX 是紫杉醇的新剂型, 过敏等不良反应发生率显著降低, 且疗效增加, 临床输注时间仅需 30 min, 因此, 临床需求更好。

2.4.5 适宜性评价

nab-PTX 药品说明书的标签标注清楚明确、信息齐全, “用法用量” “禁忌” “注意事项” “药理作用” “贮藏” “有效期” “执行标准” “批准文号” “生产企业” 专业术语准确、内容全面, 患者及专业人员容易辨认和理解。根据说明书, 未开瓶的 nab-PTX 在 20~30℃ 温度范围内储存到标签上所注明的日期之前是稳定的, 分散溶解后

输液袋中悬浮液在室温 (20~25℃) 和室内光照条件下可保存 8 h。临床使用方面, nab-PTX 制剂无须加入助溶剂聚氧乙烷蓖麻油, 极大程度减少了过敏反应的发生, 也能提高紫杉醇的用药剂量, 用药前不需给予患者抗过敏药预处理, 且无需特殊输液装置, 输注时间也只需 30 min, 在药学特性和药品临床使用过程方面均有较好的适宜性, 也提高了患者的依从性。

2.4.6 可及性评价

在价格水平和可负担性方面, 目前我国批准上市的 nab-PTX 制剂主要为 4 种, 平均价格在 690~780 元/支, 价格稳定, 价格水平较为适宜, 其中, 药品价格数据来源于药智网 (<https://www.yaozh.com/>), 见表 6。在可负担性方面, 以全国药品集中采购最新中标时间 (2020 年 3 月 27 日) 为准, 石药集团欧意药业的 nab-PTX 已由原来的 2 680 元/支价格降价至 747 元/支, 减少了患者费用负担, 药品价格数据来源于上海阳光医药采购网挂网价。在可获得性方面, 2 种集中采购注射用紫杉醇 (白蛋白结合型) 在全国 29 个省份均有供应, 市场覆盖率高, 药品可获得性高。另外, 在本研究期间组织的专家研讨会上, 90% 以上临床专家推荐使用 nab-PTX 治疗转移性胰腺癌, 目前尚未查询到直接评价临床医生对 nab-PTX 药品使用推荐的文献报道。

表6 国内上市的4种nab-PTX制剂的基本信息

Table 6. Basic information of four kinds of nab-PTX listed in China

序号	通用名称	剂型	规格	生产企业	中选价格(元)	中选时间
1	注射用紫杉醇 (白蛋白结合型)	注射剂	100 mg × 1支	石药集团欧意药业有限公司	747	2020年3月27日
2	注射用紫杉醇 (白蛋白结合型)	注射剂	100 mg × 1支	江苏恒瑞医药股份有限公司	780	2020年3月27日
3	注射用紫杉醇 (白蛋白结合型)	注射剂	100 mg × 1支	湖南科伦制药有限公司	690	2021年7月16日
4	注射用紫杉醇 (白蛋白结合型)	注射剂	100 mg × 1支	齐鲁制药 (海南) 有限公司	698	2021年7月16日

注: 价格来源于药智网 (<https://www.yaozh.com/>)

3 讨论

作为促进药品回归临床价值的基础性工作, 药品临床综合评价是巩固完善基本药物制度的重要措施, 是健全药品供应保障制度的具体要求。本研究对 nab-PTX 治疗转移性胰腺癌进行了全面、系统、科学地临床综合评价, 构建出 nab-PTX 临床综合评价多维度指标体系, 并采用 rHTA 方法、文献系统综述, 综合药品说明书、权威指南、药品价格数据等进行综合评价, 从而

能够更好地指导临床合理用药。

基于 rHTA 方法评估纳入研究的结果显示, 在有效性方面, nab-PTX 联合 GEM 方案与 GEM 方案、S1 方案比较, 能显著增加 ORR、DCR; 与 FOLFIRINOX 方案相比, 在 OS、PFS、ORR、DCR 和 1 年生存率指标方面, nab-PTX 联合 GEM 方案未见明显差异, 但显著降低了需要二线方案治疗率。安全性方面, 文献报告结果显示 nab-PTX 联合 GEM 方案的药品不良反应发生率比 FOLFIRINOX 方案大多较低, 但贫血和神经毒

性发生率较高;与 GEM 方案相似,两组无差异性;与 S1 方案比较,nab-PTX 联合 S1 方案的中性粒细胞减少、血小板减少的不良反应发生率较高,而感觉神经毒性、恶心、呕吐及脱发的不良反应发生率略高,但无差异性。综合研究结果可认为,nab-PTX 联合 GEM 方案在治疗转移性胰腺癌患者中的疗效较好,不劣于经典 FOLFIRINOX 方案。经济性方面,国内 2 项经济学研究均显示,nab-PTX 联合 GEM 方案对比 FOLFIRINOX 方案治疗转移性胰腺癌更具有经济性;另外一项国内经济学研究显示,相比于 GEM 方案,nab-PTX 联合 GEM 方案治疗转移性胰腺癌不具备成本-效果,但是,需要说明的是,该项研究在 2019 年及以前开展,当时的 nab-PTX 的价格均在 2 000 元/100 mg 以上,而随着政策发展,目前其价格已大幅降低,目前的价格已降至约 800 元/100 mg,其经济优势将会进一步体现。

在创新性方面,nab-PTX 是由白蛋白结合紫杉醇形成纳米颗粒的全新结构,使得其在安全性和有效性方面更具优势。在适宜性方面,nab-PTX 便于储存,过敏反应发生率低,用药前无需预处理,药品技术特点适宜性较高,临床使用适宜性改善。在可及性方面,nab-PTX 的价格水平稳定,且近年来价格降价、可负担性较好,区域及市场覆盖较广,可获得性较好。

本研究也存在一定的局限性,安全性、有效性和经济性数据主要来源于已发表的系统评价/ Meta 分析数据,且国内药物经济学文献数量较少,可能导致结果受到影响,后续研究仍需要综合基于文献数据的方法和基于真实世界大样本数据的方法来保障和验证评价结果的可靠性。

综上,nab-PTX 联合 GEM 方案治疗转移性胰腺癌具有良好的有效性和安全性,对比 FOLFIRINOX 方案治疗转移性胰腺癌更具有经济性,随着 nab-PTX 价格大幅降低,其经济优势将会进一步体现,nab-PTX 也具有较好的创新性、适宜性和可及性。

参考文献

- 1 Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71: 209–249. DOI: 10.3322/caac.21660.
- 2 Frampas E, David A, Regenet N, et al. Pancreatic carcinoma: Key-points from diagnosis to treatment[J]. *Diagn Interv Imag*, 2016, 97(12): 1207–1223. DOI: 10.1016/j.diii.2016.07.008.
- 3 Thibodeau S, Voutsadakis IA. FOLFIRINOX chemotherapy in metastatic pancreatic cancer: a systematic review and Meta-analysis of retrospective and phase II studies[J]. *J Clin Med*, 2018, 7(1): 1–11. DOI: 10.3390/jcm7010007.
- 4 尹晓东,姚婧,李维廉.白蛋白结合型紫杉醇的研究进展[J].*现代肿瘤医学*,2011,19(7):1449–1452.[Yin XD, Yao Q, Li WL. Research progress on nanoparticle albumin-bound paclitaxel[J]. *Journal of Modern Oncology*, 2011, 19(7): 1449–1452.] DOI: 10.3969/j.issn.1672–4992.2011.07.66.
- 5 Liu GF, Li GJ, Zhao H. Efficacy and toxicity of different chemotherapy regimens in the treatment of advanced or metastatic pancreatic cancer: a network Meta-analysis[J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(1): 511–523. DOI: 10.1002/jcb.26210.
- 6 中华人民共和国国家卫生健康委员会.国家卫生健康委办公厅关于规范开展药品临床综合评价工作的通知[EB/OL].(2021–07–28)[2022–05–28].<http://www.nhc.gov.cn/yaozs/s2908/202107/532e20800a47415d84adf3797b0f4869.shtml>.
- 7 苏广全,陈慧,桂双英,等.基于德尔菲法构建医疗机构药品目录管理评价指标体系[J].*药物流行病学杂志*,2023,32(1):30–35.[Su GQ, Chen H, Gui SY, et al. Construction of hospital medicine list management index system based on Delphi method[J]. *Chinese Journal of Pharmacoepidemiology*, 2023, 32(1): 30–35.] DOI: 10.19960/j.issn.1005–0698.202301005.
- 8 张方圆,沈傲梅,曾宪涛,等.系统评价方法学质量评价工具 AMSTAR 2 解读[J].*中国循证心血管医学杂志*,2018,10(1):14–18.[Zhang FY, Shen AM, Zeng XT, et al. An introduction to AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews[J]. *Chinese Journal of Evidence-Based Cardiovascular Medicine*, 2018, 10(1): 14–18.] DOI: 10.3969/j.issn.1674–4055.2018.01.03.
- 9 Hailey D. Toward transparency in health technology assessment: a checklist for HTA reports[J]. *Int J Technol Assess*, 2003, 19(1): 1–7. DOI: 10.1017/s0266462303000011.
- 10 Husereau D, Drummond M, Petrou S, et al. Consolidated

- health economic evaluation reporting standards (CHEERS) statement [J]. *Value Health*, 2013, 16(2): e1–5. DOI: 10.1016/j.jval.2013.02.010.
- 11 Chen J, Hua Q, Wang H, et al. Meta-analysis and indirect treatment comparison of modified FOLFIRINOX and gemcitabine plus nab-paclitaxel as first-line chemotherapy in advanced pancreatic cancer[J]. *BMC Cancer*, 2021, 21: 853. DOI: 10.1186/s12885-021-08605-x.
 - 12 Chen Y, Gu J, Yin M, et al. Safety and efficacy of S1 monotherapy or combined with nab-paclitaxel in advanced elderly pancreatic cancer patients: a Meta-analysis[J]. *Medicine*, 2021, 100(25): e26342. DOI: 10.1097/MD.00000000000026342.
 - 13 Jesus VHF, Camandaroba MPG, Calsavara VF, et al. Systematic review and Meta-analysis of gemcitabine-based chemotherapy after FOLFIRINOX in advanced pancreatic cancer[J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2020, 12: 175883592090540. DOI: 10.1177/1758835920905408.
 - 14 Pusceddu S, Ghidini M, Torchio M, et al. Comparative effectiveness of gemcitabine plus nab-paclitaxel and FOLFIRINOX in the first-line setting of metastatic pancreatic cancer: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Cancers*, 2019, 11(4): 484. DOI: 10.3390/cancers11040484.
 - 15 王芸, 张耕源, 罗长江, 等. 白蛋白结合型紫杉醇联合吉西他滨治疗进展期胰腺癌临床效果的 Meta 分析 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2019, 35(5): 1041–1046. [Wang Y, Zhang GY, Luo CJ, et al. Clinical effect of nanoparticle albumin-bound paclitaxel combined with gemcitabine in treatment of advanced pancreatic cancer: a Meta-analysis[J]. *Journal of Clinical Hepatology*, 2019, 35(5): 1041–1046.] DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.05.021.
 - 16 Cui J, Zhang X, Qu S, et al. Cost-effectiveness analysis of nab-paclitaxel plus gemcitabine versus folfirinnox in the treatment of metastatic pancreatic cancer in china[J]. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*, 2021, 21(4): 691–697. DOI: 10.1080/14737167.2020.1812386.
 - 17 王娅玲, 丁宁欣, 李文雄. 白蛋白结合型紫杉醇联合吉西他滨与吉西他滨比较治疗晚期胰腺癌的卫生经济学评价 [J]. *中国循证医学杂志*, 2019, 19(9): 1101–1105. [Wang YL, Ding NX, Li WX. Nab-paclitaxel plus gemcitabine vs.gemcitabine for metastatic pancreatic cancer in China: a health economic evaluation[J]. *Chinese Journal of Evidence-Based Medicine*, 2019, 19(9): 1101–1105.] DOI: 10.7507/1672-2531.201901013.
 - 18 Lazzaro C, Barone C, Caprioni F, et al. An Italian cost-effectiveness analysis of paclitaxel albumin (nab-paclitaxel) + gemcitabine vs gemcitabine alone for metastatic pancreatic cancer patients: the APICE study[J]. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*, 2018, 18(4): 435–446. DOI: 10.1080/14737167.2018.1464394.
 - 19 Gharaibeh M, McBride A, Bootman JL, et al. Economic evaluation for the US of nab-paclitaxel plus gemcitabine versus FOLFIRINOX versus gemcitabine in the treatment of metastatic pancreas cancer[J]. *J Med Econ*, 2017, 20(4): 345–352. DOI: 10.1080/13696998.2016.1269015.
 - 20 Zhou J, Zhao R, Wen F, et al. Cost-effectiveness analysis of treatments for metastatic pancreatic cancer based on PRODIGE and MPACT trials[J]. *Tumori*, 2016, 3: 294–300. DOI: 10.5301/tj.5000499.
 - 21 Gharaibeh M, McBride A, Bootman JL, et al. Economic evaluation for the UK of nab-paclitaxel plus gemcitabine in the treatment of metastatic pancreas cancer[J]. *Br J Cancer*, 2015, 112(8): 1301–1305. DOI: 10.1038/bjc.2015.65.
 - 22 Carrato A, García P, López R, et al. Cost-utility analysis of nanoparticle albumin-bound paclitaxel (nab-paclitaxel) in combination with gemcitabine in metastatic pancreatic cancer in Spain: results of the PANCOSTABRAX study[J]. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*, 2015, 15(4): 579–589. DOI: 10.1586/14737167.2015.1047349.
 - 23 National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Pancreatic Adenocarcinoma (Version1.2022)[EB/OL]. (2022-02-25) [2022-10-27]. <https://guide.medlive.cn/guideline/25915>.
 - 24 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会 (CSCO) 胰腺癌诊疗指南 2022[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2022: 1–100
 - 25 Li X, Kwon H. Efficacy and safety of nanoparticle albumin-bound paclitaxel in elderly patients with metastatic breast cancer: a meta-analysis[J]. *J Clin Med*, 2019, 8(10): 1689. DOI: 10.3390/jcm8101689.

收稿日期: 2022 年 10 月 24 日 修回日期: 2022 年 12 月 25 日
 本文编辑: 杨 燕 洗静怡