

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.18.029

培美曲塞治疗晚期非小细胞肺癌药物经济学系统评价

陈佳¹, 陈希², 龙霞¹, 郑冬妮¹, 张文¹, 周后凤^{1△}

(1. 四川省成都市第五人民医院药剂科, 四川 成都 611130; 2. 西南医科大学药学院, 四川 泸州 646000)
摘要:目的 为临床合理使用培美曲塞及医药卫生决策的制订提供参考。方法 在中国期刊全文数据库、维普数据库、万方数据库及 SinoMed, PubMed, Ovid, The Cochrane Library 等数据库中检索涉及用于治疗晚期非小细胞肺癌(NSCLC)的抗代谢药培美曲塞的经济学性质的文献, 检索时限为各数据库自建库起至2020年2月。采用卫生经济学研究质量评价(QHES)量表评价最终纳入文献的质量, 系统性评价晚期 NSCLC 患者使用培美曲塞的药物经济学效益。结果 共纳入15篇文献, 其中一线治疗1篇, 一线治疗后维持治疗3篇, 二线治疗11篇。作为一线治疗方案, 培美曲塞单用及与顺铂联用相比无经济学优势; 在中国实施慈善赠药后, 培美曲塞用于一线治疗后维持治疗具备经济学优势; 作为二线治疗方案, 厄洛替尼较原研培美曲塞有经济学优势, 但与仿制培美曲塞相比无此优势; 培美曲塞价格虽明显高于多西他赛, 导致治疗成本相对较高, 但毒副作用明显较轻。结论 无论是一线治疗, 还是二线治疗, 培美曲塞总体上不具备成本经济学优势, 临床可根据患者实际情况选用。鉴于纳入文献数量与质量的限制, 还需更多高质量的药物经济学研究提供支持。
关键词:培美曲塞; 非小细胞肺癌; 药物经济学; 系统评价

中图分类号: R956; R979.1

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2021)18-0106-06

Pharmacoeconomics of Pemetrexed in the Treatment of Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Systematic Review

CHEN Jia¹, CHEN Xi², LONG Xia¹, ZHENG Dongni¹, ZHANG Wen¹, ZHOU Houfeng¹

(1. Department of Pharmacy, Chengdu No. 5 People's Hospital, Chengdu, Sichuan, China 611130; 2. School of Pharmacy, Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan, China 646000)

Abstract: Objective To provide a reference for clinical rational use of pemetrexed and medical and health decision-making. **Methods** The pharmacoeconomic studies of pemetrexed in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer(NSCLC) were searched from the databases of CNKI, VIP, WanFang, SinoMed, PubMed, Ovid and The Cochrane Library from the inception of the databases to February 2020, the Quality of Health Economic Studies(QHES) scale was used to evaluate the quality of the final included studies, and the pharmacoeconomics of pemetrexed in the treatment of patients with advanced NSCLC were systematically evaluated. **Results** A total of 15 studies were included, including one study related to first-line treatment, three studies related to maintenance treatment after first-line treatment and 11 studies related to second-line treatment. Compared with pemetrexed combined with cisplatin, the use of pemetrexed alone as a first-line treatment regimen had no economic advantage. After the implementation of Patient Assistance Program (PAP) in China, the use of pemetrexed as a maintenance treatment after first-line treatment had economic advantages. As a second-line treatment regimen, erlotinib had more economic advantages than the original pemetrexed in the treatment of advanced NSCLC, but it had no economic advantages compared with the generic pemetrexed. Although the price of pemetrexed was significantly higher than that of docetaxel, resulting in relatively high treatment cost, the toxic and side effects were obviously mild. **Conclusion** Whether it is first-line or second-line treatment, pemetrexed generally is not cost-effective, but it could be selected according to the actual situation of patients in the clinical applications. In consideration of the restriction of the quantity and quality of the included studies, more high-quality pharmacoeconomic studies are needed to provide support.

Key words: pemetrexed; non-small-cell lung cancer; pharmacoeconomics; systematic review

肺癌按病理类型可分为小细胞肺癌(SCLC)和非小细胞肺癌(NSCLC), 其中80%~85%为NSCLC^[1]。79%的肺癌确诊时已处于晚期, 给患者及国家医疗保健系统带来巨大的经济负担^[2]。因此, 许多国家在制订医疗卫生决策时, 不仅要考虑其安全性和有效性, 也要考虑药物的经济性。当前, 化学治疗(简称化疗)仍是晚期NSCLC治疗的基石^[3]。作为一种多靶点抗代谢拮抗剂,

培美曲塞的毒副作用较轻, 可通过干扰胸腺嘧啶核苷和嘌呤核苷的代谢途径达到抑制肿瘤细胞增殖的作用^[4]。由于其疗效较好、毒性较小, 故被批准单药用于NSCLC的二线治疗及非鳞状NSCLC的维持治疗^[5]。目前, 国内外对培美曲塞的系统评价, 主要集中在考察其单药或联合其他抗肿瘤药物治疗晚期NSCLC的临床疗效和安全性, 缺少相关经济学研究。故本研究中收集国内外已发

第一作者: 陈佳, 女, 硕士, 主管药师, 研究方向为临床药学, (电子信箱)93321236@qq.com。

△通信作者: 周后凤, 女, 副主任药师, 研究方向为临床药学及药事管理, (电子信箱)510823751@qq.com。

表的相关药物经济学研究进行了系统评价,旨在为临床合理用药与医疗卫生决策的制订提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 文献纳入与排除标准

纳入标准:研究类型,与培美曲塞治疗晚期 NSCLC 相关的完整的药物经济学评价,至少包括成本-效果分析(CEA)、成本-效益分析(CBA)、成本-效用分析(CUA)、最小成本分析(CMA);研究对象,晚期 NSCLC 患者;干预及对照措施,培美曲塞单药治疗比培美曲塞联用其他治疗方案;结果指标,无进展生存期(PFS)、疾病缓解率(DCR)、客观缓解率(ORR)、成本效果比、增量成本效果比(ICER)、质量调整生命年(QALY)、生命年增加(LYG)、总治疗成本或平均治疗成本。

排除标准:重复发表;会议摘要、报告、综述;全文不可获得;非中文或英文。

1.2 文献检索

检索中国期刊全文数据库、维普数据库、万方数据库及 SinoMed, PubMed, The Cochrane Library, Ovid 等中英文数据库,检索时限为各数据库自建库起至 2020 年 2 月,检索方式为医学主题词结合自由词,中文检索关键词包括培美曲塞、力比泰、非小细胞肺癌、肺部肿瘤、肺癌、经济学、成本效果、成本效益、成本效用、最小成本;英文检索关键词包括 pemetrexed, alimta, non-small-cell lung cancer, NSCLC, lung neoplasm, lung cancer, lung tumor, lung carcinoma, economics, economic evaluation, cost analysis, cost-minimization, cost-effectiveness, cost-benefit, cost-utility。检索所得文献经 2 名研究员交叉核对后再进行下一步。若出现分歧,由第 3 名研究人员参与筛选。

1.3 文献质量评价

采用卫生经济学研究质量评价(QHES)量表^[6]评价卫生经济学研究的质量,量表含 16 个条目,符合可获得相应得分,不符合则不得分。75~100 分为高质量,50~74 分为一般质量,25~49 分为低质量,0~24 分为极低质量。

2 结果

2.1 文献检索结果

共获得文献 801 篇,剔除后得 398 篇,过初筛和复筛,最终纳入 15 篇^[7-21]。文献检索流程及结果见图 1。

2.2 文献基本概况

本研究中共纳入 10 篇英文文献,5 篇中文文献。对象为中国人 8 篇,葡萄牙、西班牙、希腊、德国、法国、巴西、日本人群各 1 篇;研究角度为国家医疗保健系统 6 篇,支付方 2 篇,疾病基金 1 篇,医疗机构 1 篇,另 5 篇未注明研究角度;1 篇进行一线治疗,3 篇进行一线后的维持治疗,11 篇进行二线治疗;10 篇临床数据来源为随

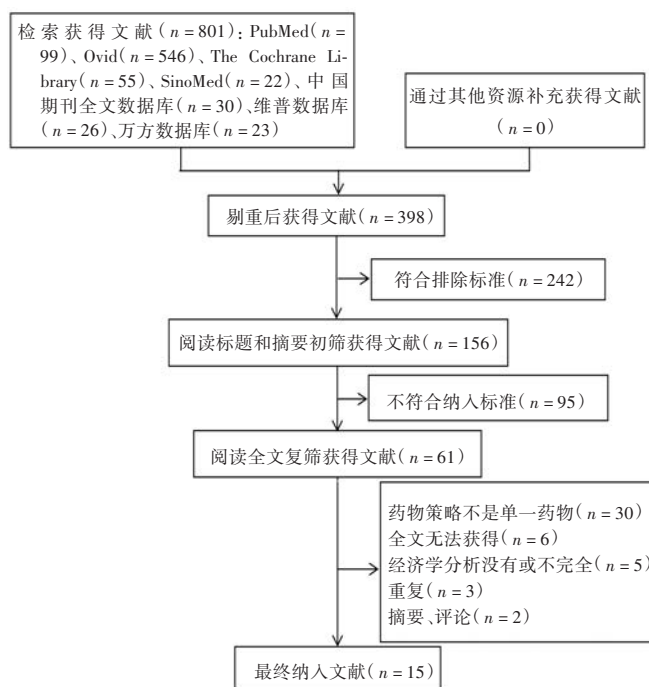


图 1 文献筛选流程及结果

Fig. 1 Flow chart and results of literature screening

机对照试验(RCT), 4 篇来自研究者所在医院, 1 篇来自专家咨询;指标采用 CEA 6 篇, CMA 3 篇, CEA + CMA 2 篇, CEA + CUA 3 篇, CEA + CUA + CMA 1 篇;采用 Markov 模型 4 篇, 决策分析模型 1 篇, 微观模拟模型 1 篇, 回顾性分析 1 篇。详见表 1。

2.3 文献质量评价

纳入 15 篇文献的 QHES 得分范围为 20~100 分, 平均 68.6 分。质量高、中等、低、极低的文献分别有 8 篇、3 篇、3 篇、1 篇。纳入文献均清楚地提出了研究目的和分析方法, 并基于研究结果得出合理的结论或建议。10 篇文献指出了研究角度, 12 篇文献进行了敏感性分析, 仅 1 篇文献未对成本衡量, 4 篇文献采用 Markov 模型。在纳入的文献中, 国内的研究平均得分(56.25 分)明显低于国外的研究(82.71 分)。各文献质量评价结果见表 2。

2.4 药物经济学评价结果

2.4.1 成本分析

纳入文献多站在国家医疗保健系统的角度, 均只考虑直接医疗成本, 未考虑患者因疾病所致工资或收入的损失等间接成本, 以及无法用货币确切计算的隐性成本。纳入的研究分别采用欧元(€)、美元(\$)、人民币(¥)作为成本的计量单位, 总成本主要涵盖用药药品费用、化疗费用、不良反应治疗费用、实验室检查费用、住院费用、门诊费用及其他与治疗方案直接相关的费用。ASUKAI 等^[8]的研究还考虑了最佳支持治疗费用, FRAGOULAKIS 等^[9]的研究将放疗费用计入总成本, 而丁洁^[17]、黄毅等^[18]、张静等^[20]、郑永刚等^[21]的研究未纳

表1 纳入文献的基本概况

Tab. 1 Basic information of included studies

第一作者及发表年份	国家	研究角度	干预及对照措施	治疗时间	临床数据来源	经济学评价方法	研究模型	研究时限	经济学评价指标
ARAÚJO 2008 ^[7]	葡萄牙	医疗保健系统	培美曲塞比厄洛替尼对比多西他赛比最佳支持治疗	二线、三线	3项RCT, 分别有155例、571例、731例	CMA, CUA, CEA	Markov模型	2年	直接医疗成本、QALY、LYG
ASUKAI 2010 ^[8]	西班牙	医疗保健系统	培美曲塞比多西他赛	二线	RCT(JMEI), 399例	CUA, CEA	Markov模型	3年	直接医疗成本、QALY、LYG、ICER
FRAGOULAKIS 2012 ^[9]	希腊	疾病基金	培美曲塞比厄洛替尼	二线	RCT, 332例	CMA			直接医疗成本
KOTOWA 2007 ^[10]	德国	医疗保健系统	厄洛替尼比多西他赛比培美曲塞	二线	RCT(BR. 21), 731例; RCT(JMEI), 571例	CMA			直接医疗成本
LU 2018 ^[11]	中国	支付方	培美曲塞+最佳支持治疗比最佳维持治疗	稳定期	RCT, 1366例	CEA	Markov模型	3年	成本、QALY、ICER
SCHLUCKEBIER 2015 ^[12]	巴西	卫生保健系统	卡铂+培美曲塞比培美曲塞	一线	RCT, 165例	CEA		3年	直接医疗成本、ICER、QALY、LYG
SHI 2017 ^[13]	中国	医疗保健系统	培美曲塞+基本标准治疗比基本标准治疗	稳定期	RCT, 929例	CEA	决策分析模型	5年	直接医疗成本、ICER、QALY
TSUCHIYA 2011 ^[14]	日本	医疗保健支付方	培美曲塞巩固治疗比非巩固治疗	稳定期	RCT, 1457例	CUA, CEA	Markov模型	3年	直接医疗成本、ICER、LYG、QALY
VERGNEGRE 2011 ^[15]	法国	支付方	多西他赛比培美曲塞	二线	RCT(GFPC 05-06), 150例	CUA, CEA		2年	直接医疗成本、LYG、QALY
YU 2010 ^[16]	中国		多西他赛比多西他赛+铂类比培美曲塞比培美曲塞+铂类	二线	RCT, 207例	CEA			直接医疗成本、增量成本、C/E
丁洁 2019 ^[17]	中国		培美曲塞比紫杉醇	二线	研究者所在医院, 143例	CEA, CMA	回顾性分析		直接医疗成本、CER、C/E、ICER
黄毅 2010 ^[18]	中国	医疗机构	培美曲塞比奥沙利铂	二线	研究者所在医院, 60例	CEA		1年	直接医疗成本、C/E、ICER
刘宝 2010 ^[19]	中国		多西他赛比培美曲塞比吉非替尼比厄洛替尼	二线	问卷调查, 专家咨询	CMA	微观模拟模型	3个月	直接医疗成本
张静 2012 ^[20]	中国		多西他赛比培美曲塞比厄洛替尼比吉非替尼	二线	研究者所在医院, 160例	CEA, CMA		1年	直接医疗成本、C/E、ICER
郑永刚 2012 ^[21]	中国		多西他赛比培美曲塞比厄洛替尼	二线	研究者所在医院, 58例	CEA		6周	直接医疗成本、C/E、ICER

表2 纳入文献的质量评价

Tab. 2 Quality evaluation of included studies

第一作者	得分(分)	第一作者	得分(分)	第一作者	得分(分)
ASUKAI ^[8]	100	VERGNEGRE ^[15]	78	KOTOWA ^[10]	59
ARAÚJO ^[7]	99	黄毅 ^[18]	77	张静 ^[20]	43
TSUCHIYA ^[14]	97	SCHLUCKEBIER ^[12]	75	郑永刚 ^[21]	34
LU ^[11]	93	FRAGOULAKIS ^[9]	68	刘宝 ^[19]	28
SHI ^[13]	93	丁洁 ^[17]	64	YU ^[16]	20

入不良反应治疗的成本。详见表3(C为成本, E为效果)。不同研究考虑的成本不尽相同, 根据不同国家和地区的医保政策、医疗服务和经济发展水平的差异, 最终药物经济学研究所得结论也略有不同, 故不能简单直接地对比各研究的评价结果。

2.4.2 成本-效益分析

培美曲塞比多西他赛: 有7项研究^[7-8, 10, 15, 19-21]报道。ASUKAI等^[8]的研究表明, 培美曲塞和多西他赛的总成本分别为€34 677、€32 343, ICER/LYG为€17 225, ICER/QALY为€23 967, 根据西班牙人群的意愿支付阈值(WTP)为€30 000/QALY分析, 培美曲塞更经济有效。而KOTOWA等^[10]基于培美曲塞、厄洛替尼和多西他赛等3种治疗方案的每季度治疗成本分别为€16 596.06、€8 375.55、€9 976.45, 培美曲塞的治疗成本也高于多西他赛。VERGNEGRE等^[15]报道多西他赛的成本效用比(€32 652/QALY)低于培美曲塞(€40 980/

QALY)。张静等^[20]研究发现, 在培美曲塞、多西他赛、厄洛替尼、吉非替尼疗效相当的情况下, 多西他赛的成本-效益比(C/PFS)最优。刘宝等^[19]和郑永刚等^[21]认为, 虽然多西他赛的成本低于培美曲塞, 但药品不良反应较严重。

培美曲塞比厄洛替尼: 有5项研究^[7, 9-10, 20-21]报道。ARAÚJO等^[7]的研究结果显示, 作为晚期NSCLC的二线治疗药物, 厄洛替尼比培美曲塞、多西他赛更有效益优势; FRAGOULAKIS等^[9]报道培美曲塞和厄洛替尼治疗总成本分别为€10 508、€9 563, 两者之间无生存期或成本的差异, 这些治疗方法是等价的, 但还需进一步的研究来确定其他参数。KOTOWA等^[10]得出厄洛替尼治疗成本低于培美曲塞, 且基于较轻的副作用, 厄洛替尼在德国复发的晚期NSCLC中比多西他赛和培美曲塞更有经济效益。郑永刚等^[21]对比了培美曲塞、多西他赛、厄洛替尼作为二线治疗晚期NSCLC的药物经济学价值, 从成本和药品不良反应方面考虑, 厄洛替尼具有经济学优势; 张静等^[20]从提升疾病控制率角度及减轻副作用方面指出, 厄洛替尼较培美曲塞为更好的选择。

培美曲塞比铂类: 有3项研究^[12, 16, 18]报道。SCHLUCKEBIER等^[12]认为一线治疗晚期NSCLC, 顺铂联用培美曲塞在临床效果和成本效益上均显示一定的优势。黄毅等^[18]分析得出培美曲塞和奥沙利铂每获取1份效果的成本分别为¥241.08和¥65.52, 认为奥沙利铂二线治疗晚期NSCLC比培美曲塞更具经济学优

表3 纳入文献经济学评价结果
Tab. 3 Economic evaluation of included studies

第一作者及 发表年份	干预及对 照措施	药物价格	C	E	ΔC	ΔE		C/E		ICER		意原支 付值	贴现率 (%)	敏感性 分析
						LYG	QALY	C/LYG	C/QALY	LYG	QALY			
ARAÚJO 2008 ^[7]	培美曲塞	€983.12/500 mg	€32 762	LYG 0.77								€30 000	5	概率性敏感 性分析
	厄洛替尼	€70/150 mg	€26 478	LYG 0.77										
				QALY 0.241										
	多西他赛	€169.26/20 mg		LYG 0.77										
	最佳支持治疗	€666.74/80 mg	€29 262	QALY 0.225										
ASUKAI 2010 ^[8]	培美曲塞	€297.35/100 mg		LYG 1.03								€17 225	€23 967	单因素及概 率的敏感 性分析
		€1 295.75/500 mg	€34 677	QALY 0.52										
	多西他赛	€190.09/20 mg	€32 343	LYG 0.89	€2 334	0.14	0.1							
		€604.43/80 mg		QALY 0.42										
FRAGOULAKIS 2012 ^[9]	培美曲塞	€963.93/500 mg	€10 508		€945							€16 667.34	€24 648	单因素及概 率的敏感 性分析
	厄洛替尼	€1 652.25/150 mg	€9 563											
KOTOWA 2007 ^[10]	培美曲塞		€16 596.06									€8 375.55	€9 976.45	单因素敏感 性分析
	厄洛替尼													
	多西他赛													
LU 2018 ^[11]	培美曲塞 + 最佳支持治疗	\$1 811.57/500 mg	\$48 034.46	0.73								\$16 667.34	\$24 648	单因素敏感 性分析
	最佳支持治疗		\$46 135.92	0.61	\$1 898.54		0.12							
SCHLUCKEBIER 2015 ^[12]	培美曲塞		\$15 722.37	LYG 0.71								\$12 016.08	\$15 732.04	单因素敏感 性分析
				QALY 0.40										
	卡铂 + 培美曲塞		\$17 674.29	LYG 0.88	\$1 951.92	0.16	0.12							
SHI 2017 ^[13]	培美曲塞 + 最佳支持治疗	\$364/100 mg	\$39 202	QALY 0.74								\$24 319	\$39 900	单因素和多变 量概率敏 感性分析
		\$1 820/500 mg												
	最佳支持治疗		\$36 134	QALY 0.62	\$3,068									
TSUCHIYA 2011 ^[14]	培美曲塞		\$68 536	QALY 0.732 1								\$80 563	\$15 115	单因素、概 率的敏感 性分析
	最佳支持治疗		\$39 872	QALY 0.541 1										
VERGNEGRE 2011 ^[15]	培美曲塞	€2.9/mg	€16 802	QALY 0.41				€22,798	€40 980				3	单因素敏感 性分析
	多西他赛	€10.7/mg	€13 714	QALY 0.42				€15,545	€32 652					
YU 2010 ^[16]	培美曲塞		\$8 569	PFS 1.88				\$3 574/PFS						单因素敏感 性分析
	培美曲塞 + 铂类		\$15 291		\$6 722									
	多西他赛		\$5 533	PFS 1.3				\$1 701/PFS						
	多西他赛 + 铂类		\$7 745		\$2 212									
丁洁 2019 ^[17]	培美曲塞		¥7 563.20	PFS 3.01				¥2 512.69/PFS		¥414.15				单因素敏感 性分析
	紫杉醇		¥9 442.40	PFS 3.52				¥2 682.49/PFS						
黄毅 2010 ^[18]	培美曲塞	¥2 250/200 mg	¥22 500	ORR 93.33%				¥241.08/ORR				¥680.12		单因素敏感 性分析
	奥沙利铂	¥336/20 mg	¥4 368	ORR 66.67%				¥65.52/ORR						
刘宝 2010 ^[19]	培美曲塞		¥27 614.93											
	多西他赛		¥12 237.02											
	厄洛替尼		¥14 272.76											
	吉非替尼		¥12 101.82											
张静 2012 ^[20]	培美曲塞		¥1 345 602	PFS 130.9				¥10 279.6/PFS		¥46 434.70				单因素敏感 性分析
	多西他赛		¥653 725	PFS 116				¥5 635.6/PFS						
	厄洛替尼		¥2 784 908	PFS 133.8				¥20 814.0/PFS		¥119 729.40				
	吉非替尼		¥2 325 096	PFS 132.2				¥17 587.8/PFS		¥103 171.00				
郑永刚 2012 ^[21]	培美曲塞		¥25 042.50	DCR 47.37%				¥528.66/DCR		¥848.90				
	多西他赛		¥7 441.40	DCR 31.82%				¥372.16/DCR						
	厄洛替尼		¥28 980.00	DCR 76.47%				¥430.51/DCR		¥472.09				

势。YU 等^[16]的研究发现,以铂类为基础的培美曲塞联合化疗相比于单用培美曲塞可显著延长无进展生存期,但未明显延长总生存期,且联合化疗的医疗费用远高于单用,其中相当一部分用于治疗血液和胃肠道毒性。

培美曲塞比紫杉醇:丁洁^[17]的研究结果表明,培美曲塞的总成本较紫杉醇低,治疗有效率高,毒副作用小。

稳定期治疗:有3项研究^[11,13-14]报道,试验组均为在对照组基础上加用培美曲塞。有2项研究^[11,13]报道,在中国实施慈善赠药(PAP)下,晚期 NSCLC 患者使用培美曲塞作为一线治疗后维持治疗具有显著经济学效益。TSUCHIYA 等^[14]研究发现,在一般医疗保险覆盖下的日本,将培美曲塞巩固治疗 NSCLC 作为护理标准较困难。

2.5 敏感性分析

纳入文献中仅刘宝^[19]及郑永刚等^[21]未对不确定因素进行分析。单因素敏感性分析、概率敏感性分析分别涵盖9篇和1篇,3篇采用单因素和概率敏感性分析。其中5项研究认为经济学结果稳定。丁洁等^[17]认为药品价格的变化对成本-效果分析的结果影响较小,而SCHLUCKEBIER 等^[12]认为药物成本对 ICER 的影响最大,还受到每种健康状况的效用值影响。对最终经济学结果有影响的不确定因素包括药物成本、治疗成本、治疗时间、效用值、无进展生存期风险比、总生存期风险比、贫血发生率、贴现率、不良事件住院率。

3 讨论

本研究结果表明,一线治疗晚期 NSCLC,培美曲塞联合顺铂显示成本效益,且比单用培美曲塞具有经济学优势。ZUKIN 等^[22]的研究发现,培美曲塞联合顺铂一线治疗晚期 NSCLC 的中位 OS(9.3个月)显著长于单用培美曲塞(5.3个月),表明培美曲塞联合顺铂方案能显著提高晚期 NSCLC 患者的生存率。

培美曲塞和多西他赛相比,成本上无优势,但副作用较小,用药时要兼顾治疗成本与毒副作用。邱培等^[23]的研究结果提示,培美曲塞与多西他赛二线治疗晚期 NSCLC 的效果相当,但培美曲塞治疗安全性良好,未出现严重毒副作用,可作为晚期 NSCLC 二线治疗药物的优先选择。当患者无法耐受多西他赛时,在经济学方面,选择培美曲塞才具有一定的优越性。故应根据临床实际应用中患者的身体条件和经济状况选择合理的治疗方案。

作为二线治疗晚期 NSCLC 方案的药物,厄洛替尼与多西他

赛、培美曲塞相比均有成本经济学效益。仅1篇文献^[9]认为厄洛替尼与培美曲塞间无生存期或成本差异。但张春香等^[24]的研究发现,厄洛替尼对仿制培美曲塞无经济学优势。而谢嫣嫣等^[25]的研究结果显示,国产组有效率为6.5%,显著低于进口组的33.3% ($P < 0.05$);单位疗效的花费为¥1 127 115)显著高于进口组的¥60 822 ($P < 0.05$)。这是由于同一种药物生产工艺的不同所造成临床疗效的差异,导致国产培美曲塞发生较相应进口药严重的毒性反应,进而影响临床治愈率,增多治疗花费。本研究中纳入的3篇文献^[18,20-21]均证实了此结果。可见,在保证疗效的前提下使用仿制药,可大幅降低医疗成本,随着中国仿制技术的日益完善与成熟,培美曲塞治疗 NSCLC 的经济学优势将进一步体现。

培美曲塞在中国人群中实施慈善赠药后,相较于最佳支持治疗一线治疗后维持治疗晚期 NSCLC 更具成本优势。MUBARAK 等^[26]的研究中,与安慰剂相比,培美曲塞在一线化疗后的随机Ⅱ期临床试验中确实在 PFS 方面显示了有利的结果。PAZ - ARES 等^[27]随后进行了一项Ⅲ期临床试验,结果显示,相较于安慰剂组(2.8个月,11.0个月),培美曲塞组(4.1个月,13.9个月)的 PFS 及总生存期明显改善 [$HR = 0.78, 95\% CI(0.64, 0.96), P = 0.0195$]。由于培美曲塞价格昂贵,与最佳支持治疗相比,培美曲塞不具有成本-效果。但在中国人群中实施慈善赠药有望使其具有成本-效益^[13]。因此,根据各地区经济发展的不同和人均国内生产总值(GDP)的差异,得出相应的当地 WTP 值,各地的社会保障部门可适当调整培美曲塞的报销范围,卫生决策部门基于药物经济学研究证据做出恰当的决策。

本研究还存在一定不足,有待后续研究改进,如文献质量评估的得分分布不均一;文献的发表存在偏倚;文献的药物经济学结局指标不一致;仅纳入与治疗直接相关的费用,未纳入影响患者生活的间接成本及隐性成本;研究角度多为医疗保健系统或支付方角度。

综上所述,对于晚期 NSCLC 患者,无论是一线治疗,还是二线治疗,培美曲塞总体上不具备成本经济学优势,但在临床应用中,可根据患者耐受性和经济方面的实际情况选择培美曲塞作为治疗方案。鉴于纳入文献数量与质量的限制,还需更多高质量的药物经济学研究提供支持。

参考文献

- [1] 王娟,黄显实,莫艳芳.晚期非小细胞肺癌药物治疗的研究进展[J].广西医科大学学报,2015,32(3):507-510.
- [2] NGUYEN CTT,PETRELLI F,SCURI S,et al. A systematic review of pharmacoeconomic evaluations of erlotinib in the first-line

本栏目由

国药控股云南有限公司

协办

- treatment of advanced non-small cell lung cancer[J]. *European Journal of Health Economics*, 2019, 20(5):763-777.
- [3] 李佳林, 谭小武. 晚期非小细胞肺癌的药物治疗方法研究进展[J]. *临床合理用药杂志*, 2018, 11(5):177-178.
- [4] 廖日强, 吴一龙. 培美曲塞在肺癌治疗中的新进展[J]. *中国处方药*, 2010, 8(3):46-49.
- [5] STINCHCOMBE TE, BORGHAET H, BARKER SS, et al. Pemetrexed with platinum combination as a backbone for targeted therapy in non-small-cell lung cancer[J]. *Clinical Lung Cancer*, 2016, 17(1):1-9.
- [6] OFMAN JJ, SULLIVAN SD, NEUMANN PJ, et al. Examining the value and quality of health economic analyses: implications of utilizing the QHES[J]. *J Manag Care Pharm*, 2003, 9(1):53-61.
- [7] ARAÚJO A, PARENTE B, SOTTO-MAYOR R, et al. An economic analysis of erlotinib, docetaxel, pemetrexed and best supportive care as second or third line treatment of non-small cell lung cancer[J]. *Rev Port Pneumol*, 2008, 14(6):803-827.
- [8] ASUKAI Y, VALLADARES A, CAMPS C, et al. Cost-effectiveness analysis of pemetrexed versus docetaxel in the second-line treatment of non-small cell lung cancer in Spain: Results for the non-squamous histology population[J]. *BMC Cancer*, 2010, 10:26.
- [9] FRAGOULAKIS VF, PALLIS AG, KAITELIDOU DK, et al. Economic evaluation of pemetrexed versus erlotinib as second-line treatment of patients with advanced/metastatic non-small cell lung cancer in Greece: a cost minimization analysis[J]. *Lung Cancer (Auckl)*, 2012, 3:43-51.
- [10] KOTOWA W, GATZEMEIER U, PIRK O, et al. A comparison of the estimated costs of erlotinib, docetaxel and pemetrexed for the second-line treatment of non-small cell lung cancer from the German healthcare perspective[J]. *Journal of Medical Economics*, 2007, 10(3):255-271.
- [11] LU Y, CHENG J, LIN Z, et al. Pharmacoeconomic analysis for pemetrexed as a maintenance therapy for NSCLC patients with patient assistance program in China[J]. *Journal of Medical Economics*, 2018, 21(1):60-65.
- [12] SCHLUCKEBIER L, GARAY OU, ZUKIN M, et al. Carboplatin plus pemetrexed offers superior cost-effectiveness compared to pemetrexed in patients with advanced non-small cell lung cancer and performance status 2[J]. *Lung Cancer*, 2015, 89(3):274-279.
- [13] SHI Q, HU S, FURNBACK WE, et al. The cost-effectiveness of a NSCLC patient assistance program for pemetrexed maintenance therapy in People's Republic of China[J]. *Clinicoeconomics & Outcomes Research*, 2017, 9:99-106.
- [14] TSUCHIYA T, FUKUDA T, FURUIYE M, et al. Pharmacoeconomic analysis of consolidation therapy with pemetrexed after first-line chemotherapy for non-small cell lung cancer[J]. *Lung Cancer*, 2011, 74(3):521-528.
- [15] VERGNENEGRE A, CORRE R, BERARD H, et al. Cost-effectiveness of second-line chemotherapy for non-small cell lung cancer: an economic, randomized, prospective, multicenter phase III trial comparing docetaxel and pemetrexed: the GFPC 05-06 study[J]. *J Thorac Oncol*, 2011, 6(1):161-168.
- [16] YU YF, CHEN ZW, ZHOU Z, et al. A cost-effectiveness analysis of docetaxel versus pemetrexed in second-line chemotherapy for stage III b or IV non-small cell lung cancer in China[J]. *Chemotherapy*, 2010, 56(6):472-477.
- [17] 丁洁. 培美曲塞与紫杉醇治疗晚期非小细胞肺癌的疗效与安全性分析[J]. *海峡药学*, 2019, 31(10):70-73.
- [18] 黄毅, 杨红英. 奥沙利铂与培美曲塞治疗中晚期肺癌的药物经济学分析[J]. *中国药业*, 2010, 19(11):46-47.
- [19] 刘宝. 4种非小细胞肺癌二线药物治疗方案费用比较研究[J]. *中国药房*, 2010, 21(26):2403-2406.
- [20] 张静, 刘素勤, 张洁, 等. 晚期非小细胞肺癌二线治疗不同方案的疗效及成本效益分析[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2012, 17(10):908-911.
- [21] 郑永刚, 安爱军, 曹晶杰, 等. 三种非小细胞肺癌二线方案的成本-效果分析[J]. *中国医学创新*, 2012, 9(29):149-150.
- [22] ZUKIN M, BARRIOS CH, PEREIRA JR, et al. Randomized phase III trial of single-agent pemetrexed versus carboplatin and pemetrexed in patients with advanced non-small-cell lung cancer and Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 2[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(23):2849-2853.
- [23] 邱培, 张清峰, 陈林, 等. 培美曲塞联合顺铂治疗晚期非小细胞肺癌疗效及对患者毒副反应及1年生存率的影响[J]. *河北医学*, 2020, 26(3):506-510.
- [24] 张春香, 张红梅, 师锦宁, 等. 厄洛替尼对比培美曲塞治疗晚期非小细胞肺癌的药物经济学分析[J]. *中国新药杂志*, 2015, 24(14):1616-1623.
- [25] 谢嫣嫣, 叶冬梅, 张华君, 等. 国产与进口培美曲塞治疗晚期 NSCLC 的药物经济学分析[J]. *中国医院药学杂志*, 2019, 39(3):278-281.
- [26] MUBARAK N, GAAFAAR R, SHEHATA S, et al. A randomized, phase 2 study comparing pemetrexed plus best supportive care versus best supportive care as maintenance therapy after first-line treatment with pemetrexed and cisplatin for advanced, non-squamous, non-small cell lung cancer[J]. *BMC Cancer*, 2012, 12:423.
- [27] PAZ-ARES L, DE MARINIS F, DEDIU M, et al. Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial[J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(3):247-255.

(收稿日期:2020-09-28;修回日期:2021-02-17)