

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.13.028

硫培非格司亭注射液预防肿瘤患者化学治疗致中性粒细胞减少的快速卫生技术评估*

王陈萍, 王丹丹, 孟佳佳, 刘青青[△], 窦志华

(南通大学附属南通第三医院药学部, 江苏 南通 226006)

摘要:目的 评价硫培非格司亭注射液预防肿瘤患者化学治疗致中性粒细胞减少(CIN)的有效性、安全性及经济性。方法 采用计算机检索 PubMed、The Cochrane Library、CRD Web 及中国知网、万方等数据库中硫培非格司亭注射液预防肿瘤患者 CIN 的相关文献,检索时间为自建库起至 2021 年 5 月 31 日。由 2 名评价员根据纳入标准和排除标准筛选文献,提取资料。采用描述性分析方式对提取的研究内容进行分析和总结,采用快速卫生技术评估药品的有效性、安全性和经济性。结果 共检索文献 35 篇,最终纳入 3 篇 RCT、2 篇 Meta 分析和 1 篇药物经济学研究。与重组人粒细胞集落刺激因子(rhG-CSF)相比,硫培非格司亭注射液可显著降低 ≥ 3 级中性粒细胞减少发生率($P=0.013$)和化疗第 2 周期 4 级中性粒细胞减少发生率[$RR=0.37, 95\%CI(0.21, 0.65), P=0.0006$],且可显著缩短化疗第 2 周期中性粒细胞减少恢复时间、 ≥ 3 级中性粒细胞减少持续时间和 4 级中性粒细胞减少持续时间($P<0.001$)。硫培非格司亭注射液致骨痛、白细胞增多、血红蛋白下降发生率与 rhG-CSF、培非格司亭相似($P>0.05$)。与 rhG-CSF(惠尔血)相比,硫培非格司亭注射液成本更低(平均治疗成本为 35 019.35 元比 39 586.24 元)、收益更高(质量调整生命年 9.99 年比 9.75 年)。结论 硫培非格司亭注射液预防肿瘤患者 CIN 有效性和安全性均良好,在国内具有一定的经济优势。

关键词: 硫培非格司亭注射液; 化学治疗致中性粒细胞减少; 有效性; 安全性; 经济性; 快速卫生技术评估

中图分类号: R969; R973 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2022)13-0113-04

Rapid Health Technology Assessment of Mecapegfilgrastim Injection for Prophylaxis of Chemotherapy - Induced Neutropenia in Tumor Patients

WANG Chenping, WANG Dandan, MENG Jiajia, LIU Qingqing, DOU Zhihua

(Department of Pharmacy, Nantong Third Hospital Affiliated to Nantong University, Nantong, Jiangsu, China 226006)

Abstract: Objective To evaluate the effectiveness, safety and economy of Mecapegfilgrastim Injection for the prophylaxis of chemotherapy - induced neutropenia (CIN) in tumor patients. **Methods** Relevant studies of Mecapegfilgrastim Injection for the prophylaxis of CIN in the PubMed, The Cochrane Library, CRD Web, CNKI, WanFang and other databases from inception to May 31, 2021 were searched. The studies were screened according to the inclusion and exclusion criteria and the data were extracted by two evaluators. The descriptive analysis was used to sort out and summarize the extracted research content. The rapid health technology assessment (HTA) was used to evaluate the effectiveness, safety and economy of drugs. **Results** Thirty - five studies were searched, and three RCTs, two Meta - analysis and one pharmacoeconomics study were included finally. Compared with recombinant human granulocyte colony - stimulating factor (rhG - CSF), Mecapegfilgrastim Injection could significantly decrease the incidence of grade ≥ 3 neutropenia ($P=0.013$) and grade 4 neutropenia at the second cycle of chemotherapy [$RR=0.37, 95\%CI(0.21, 0.65), P=0.0006$], and it could also significantly shorten the recovery time of neutropenia at the second cycle of chemotherapy, the duration of grade ≥ 3 neutropenia and the duration of grade 4 neutropenia ($P<0.001$). The incidences of ostealgia, leukocytosis and hemoglobin decrease of Mecapegfilgrastim Injection were similar to those of rhG - CSF and pegfilgrastim ($P>0.05$). The average treatment costs of Mecapegfilgrastim Injection and rhG - CSF (Gran) were 35 019.35 CNY and 39 586.24 CNY respectively, the quality - adjusted life years (QALYs) of Mecapegfilgrastim Injection and rhG - CSF (Gran) were 9.99 years and 9.75 years respectively, thus compared with rhG - CSF (Gran), Mecapegfilgrastim Injection had lower treatment cost and higher benefit. **Conclusion** Mecapegfilgrastim Injection is effective and safe for the prophylaxis of CIN in tumor patients, and it has a certain economic advantage in China.

Key words: Mecapegfilgrastim Injection; chemotherapy - induced neutropenia; effectiveness; safety; economy; rapid health technology assessment

我国恶性肿瘤死亡占全部死因的 23.91%^[1]。化学治疗(简称化疗)是目前抗肿瘤治疗的主要手段,化疗

*基金项目:江苏省南通市卫生健康委员会青年医学重点人才培养项目[WR2017017]。

第一作者:王陈萍,女,硕士研究生,主管药师,研究方向为临床药学与药理学,(电子信箱)18806295769@163.com。

[△]通信作者:刘青青,女,大学本科,副主任药师,研究方向为医院药学,(电子信箱)472761953@qq.com。

致中性粒细胞减少(CIN)是其常见不良反应,临床表现为乏力、低热、嗜睡、肌肉酸胀、食欲下降等,当出现发热性中性粒细胞减少(FN)时须停止正常的抗肿瘤治疗,否则可能出现严重感染甚至死亡^[2]。CIN预防使用药物为粒细胞集落刺激因子(G-CSF),包括短效重组人粒细胞集落刺激因子(rhG-CSF)和长效聚乙二醇化重组人粒细胞集落刺激因子(PEG-rhG-CSF)^[3]。硫培非格司亭注射液(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字S20180004,规格为每支0.6 mL:6 mg)是我国首个自主研发的长效PEG-rhG-CSF,于2018年5月批准上市,用以降低成年非髓性恶性肿瘤患者易引起FN的感染发生率。该药相对分子质量大,清除慢,半衰期长,每个化疗周期仅需注射1次,提高了治疗依从性^[4]。但与短效rhG-CSF相比,硫培非格司亭临床应用时间短,使用经验少,且价格昂贵。快速卫生技术评估是卫生技术评估(HTA)的简化,通过系统检索、收集和评价证据,快速、全面地评估药品的有效性、安全性和经济性^[5-6]。本研究中采用快速卫生技术评估综合评价了硫培非格司亭注射液预防肿瘤患者CIN的有效性、安全性和经济性,以促进临床合理用药。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:研究对象存在CIN风险;癌症化疗患者;试验组干预措施为化疗后使用硫培非格司亭注射液,对照组干预措施为化疗后使用阳性对照药品;结局指标包括有效性指标(①≥3级中性粒细胞减少发生率、②4级中性粒细胞减少发生率、③FN发生率、④第2周期化疗中性粒细胞减少恢复时间、⑤≥3级中性粒细胞减少持续时间、⑥4级中性粒细胞减少持续时间)和安全性指标(⑦骨痛发生率、⑧白细胞增多发生率、⑨血红蛋白下降发生率、⑩肌痛发生率);经济性指标为平均治疗成本和质量调整生命年(QALYs);研究类型为已发表的随机对照试验(RCT)、HTA、系统评价/Meta分析、药物经济学研究。

排除标准:会议摘要;评估药品不明确;干预措施与对照措施合并分析或未采用对照措施;文献类型不符。

1.2 文献检索

采用计算机检索PubMed、The Cochrane Library、CRD Web、中国知网(CNKI)、万方(WanFang)数据库中硫培非格司亭注射液预防肿瘤患者CIN的相关文献,检索时间为自建库起至2021年5月31日。中文检索关键词为“硫培非格司亭”“艾多”,英文检索关键词为“Mecapegfilgrastim”“HHHPG-19K”。

1.3 文献筛选与资料提取

由2名评估员独立筛选文献和提取数据,若有分歧则通过讨论或咨询第3名评估员解决。HTA报告、RCT和系统评价/Meta分析提取内容包括文献发表年份、纳入对象、干预措施、研究类型、纳入患者例数、使用评估药品的患者例数、结局指标;药物经济学研究提取内容包括文献发表年份、纳入对象、货币、研究视角、研究年限、研究模型、评价指标。

1.4 纳入文献质量评价和证据分析

采用改良Jadad量表评估RCT的质量,满分为7分^[7],将评分不低于4分的文献视为高质量文献^[8],评分为1~3分的文献视为低质量文献;采用HTA清单评估HTA报告的质量^[9];采用AMSTAR量表评估系统评价/Meta分析的质量^[10],AMSTAR量表共11项质量评价条目,每符合1项得1分,0~4分为低质量,5~8分为中等质量,9~11分为高质量^[11];采用综合卫生经济学评价报告标准(CHEERS)量表评估药物经济学研究的质量^[12],CHEERS量表共24项质量评价条目,符合24项为优秀,符合18~23项为良好,符合12~17项为适中,符合不足12项为较差^[13]。排除质量较低的文献。采用描述性分析方式对提取的研究内容进行分析 and 总结,最终得出研究结果。

2 结果

2.1 文献检索结果

共检索文献35篇,纳入7篇^[14-20],其中HTA报告0篇,RCT 4篇^[14-17],Meta分析2篇^[18-19],药物经济学研究1篇^[20]。文献筛选流程及结果见图1。

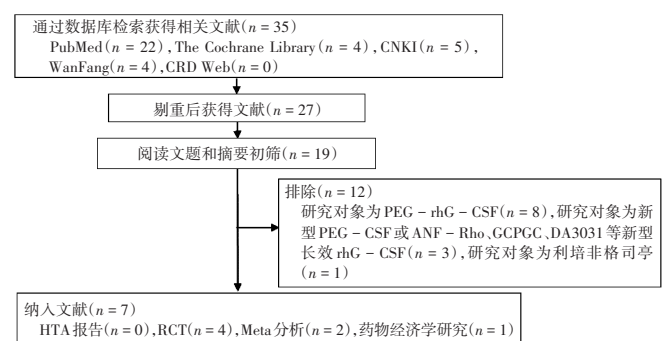


图1 文献检索流程

Fig. 1 Flowchart of studies searching

2.2 纳入文献的基本特征

纳入的文献均来自国内研究。4篇RCT^[14-17]和2篇Meta分析^[18-19]的基本特征见表1。1篇药物经济学研究的基本特征:研究视角为医保支付角度,纳入对象为乳腺癌化疗患者,货币为人民币,研究年限为终生,研究模型为Markov模型,干预措施试验组为硫培非格司亭注射液、对照组为rhG-CSF(惠尔血),评价指标为平均

表1 纳入RCT和Meta分析基本特征

Tab. 1 Basic characteristics of included RCTs and Meta - analysis

纳入文献	干预措施		研究类型	纳入患者 例数	使用评估药品的 患者例数	结局指标
	试验组	对照组				
XU 2019 ^[14]	硫培非格司亭注射液	rhG - CSF	RCT	339	226	①②③⑥⑧⑨
WANG 2019 ^[15]	硫培非格司亭注射液	rhG - CSF	RCT	182	121	②③④⑤⑥⑧⑨⑩
ZHOU 2016 ^[16]	硫培非格司亭注射液	rhG - CSF	RCT	151	100	①②③④⑤⑧⑨
YAN 2013 ^[17]	硫培非格司亭注射液	rhG - CSF	RCT	30	18	⑦
黄乐珊 2021 ^[18]	硫培非格司亭注射液	rhG - CSF	Meta分析	702	465	②③⑦
WANG 2019 ^[19]	硫培非格司亭注射液	安慰剂, rhG - CSF, 培非格司亭	网状Meta分析	15 124	145	②③⑦

表2 纳入RCT质量评估结果

Tab. 2 Quality assessment results of included RCTs

纳入文献	随机序列的产生	随机化隐藏	盲法	退出与失访	评分(分)
XU 2019 ^[14]	2	1	0	1	4
WANG 2019 ^[15]	2	1	0	1	4
ZHOU 2016 ^[16]	1	1	1	1	4
YAN 2013 ^[17]	1	1	0	0	2

表3 纳入Meta分析质量评估结果

Tab. 3 Quality assessment results of included Meta - analysis

纳入文献	质量评价条目										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
黄乐珊 2021 ^[18]	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否	否
WANG 2019 ^[19]	是	是	是	是	是	否	是	是	否	否	否

治疗成本和QALYs。

2.3 纳入文献质量评价

4篇RCT^[14-17]质量评估结果见表2,其中1篇RCT^[17]评分为2分,需剔除。2篇Meta分析^[18-19]质量评估结果见表3,得分分别为9分和8分,文献质量良好。1篇药物经济学研究^[20],文献质量良好,CHEERS量表条目达标22项。

2.3 有效性评价

≥3级中性粒细胞减少发生率:XU等^[14]研究显示,与rhG - CSF相比,硫培非格司亭注射液可显著降低≥3级中性粒细胞减少发生率($P = 0.013$)。

4级中性粒细胞减少发生率:黄乐珊等^[18]研究显示,与rhG - CSF相比,硫培非格司亭注射液可显著降低患者化疗第2周期4级中性粒细胞减少发生率[$RR = 0.37, 95\%CI(0.21, 0.65), P = 0.0006$]。WANG等^[19]研究显示,硫培非格司亭注射液降低4级中性粒细胞减少发生率与培非格司亭相似,差异不显著[$OR = 1.91, 95\%CI(0.12, 30.3), P > 0.05$]。

FN发生率:黄乐珊等^[18]研究显示,硫培非格司亭注射液降低FN发生率与rhG - CSF相似,差异不显著[$RR = 0.42, 95\%CI(0.15, 1.19), P = 0.10$]。WANG等^[19]研究显示,硫培非格司亭注射液降低FN发生率

与培非格司亭相似,差异不显著[$SMD = -1.41, 95\%CI(-4.84, -2.01), P = 0.42$]。

其他:WANG等^[15]和ZHOU等^[16]研究显示,与rhG - CSF相比,硫培非格司亭注射液可显著缩短化疗第2周期中性粒细胞减少恢复时间、≥3级中性粒细胞减少持续时间和4级中性粒细胞减少持续时间($P < 0.001$)。

2.4 安全性评价

骨痛发生率:黄乐珊等^[18]研究显示,硫培非格司亭注射液骨痛发生率与rhG - CSF相似,差异不显著[$RR = 1.10, 95\%CI(0.48, 2.51), P = 0.83$]。WANG等^[15]研究显示,硫培非格司亭注射液骨痛发生率与培非格司亭相似,差异不显著[$OR = 1.21, 95\%CI(0.05, 64.57), P > 0.05$]。

其他:3篇RCT^[14-16]研究均显示,硫培非格司亭注射液的白细胞增多发生率和血红蛋白下降发生率与rhG - CSF相似,差异不显著($P > 0.05$);WANG等^[15]研究显示,硫培非格司亭注射液肌痛发生率与rhG - CSF相似,差异不显著($P > 0.05$)。

2.5 经济性评价

纳入的药物经济学研究^[20]为2019年的国内研究。从医保支付角度,建立短期和长期Markov模型,计算2个模型中患者使用硫培非格司亭注射液和rhG - CSF(惠尔血)预防发生CIN的QALYs和平均治疗成本。结果硫培非格司亭注射液平均治疗成本为35 019.35元、QALYs为9.99年,rhG - CSF(惠尔血)平均治疗成本为39 586.24元、QALYs为9.75年。提示与rhG - CSF(惠尔血)相比,硫培非格司亭注射液成本更低,收益更高,具有经济学优势。

3 讨论

CIN是肿瘤患者化疗常见的不良反应,感染是CIN主要的并发症。肿瘤患者确诊CIN后,需对中性粒细胞减少进行分级,并评估FN发生率。临床将粒细胞减少程度划分为4个等级,1~2级为较低感染风险,3级为重度感染风险,4级为极重度感染风险。FN风险因素包括化疗方案和患者。《肿瘤化疗导致的中性粒细胞减少

诊治专家共识(2019年版)^[21]中指出,对高危患者或中危并伴有风险因素患者均建议G-CSF一级预防;对首个化疗周期未使用G-CSF而发生FN或从第2个化疗周期开始至后期均评估为高危/中危伴风险因素患者均建议G-CSF二级预防。本研究中硫培非格司亭注射液和培非格司亭均为G-CSF类长效制剂,rhG-CSF为G-CSF类短效制剂。两类均是临床中有效预防CIN发生的常用药物,但短效类rhG-CSF半衰期短,需多次注射,直至中性粒细胞恢复正常或接近正常。

本研究中最终纳入的6篇文献质量均良好,分析结果显示,硫培非格司亭注射液预防CIN的有效性和安全性均良好,且在国内具有一定的经济性。但本研究具有一定局限性,采用快速卫生技术评估方法对纳入的RCT、系统评价/ Meta分析和药物经济学研究进行数据整合和提取时,只可进行定性分析;硫培非格司亭注射液为我国首个创新长效G-CSF产品,上市时间较短,文献数量较少;药物经济学研究仅1篇,只与1种rhG-CSF作对比,且目前药品价格也在随着我国药品采购政策的改变而波动,故未来仍需对硫培非格司亭注射液预防CIN的经济性进行评估。

参考文献

[1] 万绍平,易芳,王青青,等. 中国肿瘤健康教育现状与对策分析[J]. 肿瘤预防与治疗,2019,32(11):955-961.

[2] 梁西云. 肿瘤病人化疗期间心理痛苦现状及干预措施研究进展[J]. 全科护理,2020,18(32):4418-4421.

[3] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 肿瘤放疗相关中性粒细胞减少症规范化管理指南[J]. 中华肿瘤杂志,2017,39(11):868-878.

[4] 邢磊,时海峰,袁野,等. 硫培非格司亭预防乳腺癌辅助化疗后骨髓抑制的疗效及不良反应分析[J]. 世界最新医学信息文摘,2020,20(67):37-39.

[5] 韩晶,门鹏,刘维,等. 西妥昔单抗治疗转移性结肠癌的快速卫生技术评估[J]. 中国新药杂志,2020,29(5):582-588.

[6] 于锦,张亚明,吴慧,等. 艾曲泊帕治疗成人原发免疫性血小板减少症的快速卫生技术评估[J]. 中国药业,2021,30(15):108-112.

[7] MCCORMICK F, CVETANOVICH GL, KIM JM, et al. An assessment of the quality of rotator cuff randomized controlled trials: utilizing the Jadad score and CONSORT criteria[J]. J Shoulder Elbow Surg,2013,22(9):1180-1185.

[8] 蔡青青,沈贇,李晓宇,等. 基于改良Jadad量表评价注射用胸腺法新超说明书用药的合理性[J]. 中国临床药学杂志,2020,29(4):278-281.

[9] HAILEY D. Toward transparency in health technology assessment: a checklist for HTA reports[J]. Int J Technol Assess

Health Care,2003,19(1):1-7.

[10] SHEA BJ, GRIMSHAW JM, WELLS GA, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews [J]. BMC Med Res Methodol, 2007,7:10.

[11] 谢卓霖,令娟,尹中华,等. 胰升血糖素样肽1受体激动剂治疗2型糖尿病的Meta分析/系统评价再评价[J]. 中国糖尿病杂志,2021,29(1):35-43.

[12] HUSEREAU D, DRUMMOND M, PETROU S, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement[J]. Value Health,2013,16(2):e1-e5.

[13] 仓怀芹,魏丽娜,梁瑜,等. 罗沙司他治疗慢性肾脏病贫血的快速卫生技术评估[J]. 中国现代应用药学,2022,39(5):675-679.

[14] XU F, ZHANG Y, MIAO Z, et al. Efficacy and safety of mecapegfilgrastim for prophylaxis of chemotherapy-induced neutropenia in patients with breast cancer: a randomized, multicenter, active-controlled phase III trial[J]. Ann Transl Med, 2019,7(18):482.

[15] WANG T, WU B, HU X, et al. A randomized multicenter phase II trial of mecapegfilgrastim single administration versus granulocyte colony-stimulating growth factor on treating chemotherapy-induced neutropenia in breast cancer patients[J]. Ann Transl Med,2019,7(9):196.

[16] ZHOU C, HUANG Y, WANG D, et al. A Randomized Multi-center Phase III Study of Single Administration of Mecapegfilgrastim(HHPG-19K), a Pegfilgrastim Biosimilar, for Prophylaxis of Chemotherapy-Induced Neutropenia in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) [J]. Clin Lung Cancer,2016,17(2):119-127.

[17] YAN B, ZHANG W, LU F, et al. Safety of polyethylene glycol recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in treating non-small cell lung cancer patients at Ib stage[J]. Asian Pac J Trop Med,2013,6(11):912-915.

[18] 黄乐珊,梅峥嵘,吴仲洪,等. 硫培非格司亭预防癌症患者化疗后中性粒细胞减少的有效性和安全性评价[J]. 实用医学杂志,2021,37(6):787-791.

[19] WANG Y, CHEN L, LIU F, et al. Efficacy and tolerability of granulocyte colony-stimulating factors in cancer patients after chemotherapy: A systematic review and Bayesian network meta-analysis[J]. Sci Rep,2019,9(1):15374.

[20] 蒋理添,谷聪玲,陈斌斌,等. 硫培非格司亭与重组人粒细胞刺激因子用于预防乳腺癌患者化疗相关中性粒细胞减少的成本-效用分析[J]. 中国药物经济学,2019,14(10):12-19.

[21] 史艳侠,邢锴元,张俊,等. 肿瘤化疗导致的中性粒细胞减少诊治专家共识(2019年版)[J]. 中国肿瘤临床,2019,46(17):876-882.

(收稿日期:2021-09-06;修回日期:2022-01-20)