

中药注射剂辅助 NP 方案治疗老年非小细胞肺癌的循证药物经济学评价

吴锺珊, 林淑玲, 罗钦宏*, 蔡陈浩, 洪锐杰
(广州中医药大学, 广州 510006)

[摘要] **目的:**评价3种中药注射剂辅助 NP 方案(长春瑞滨联合顺铂)治疗老年非小细胞肺癌的有效性和经济性。**方法:**计算机检索 CNKI, CBM 和 WanFang Data, 查找有关中药注射剂辅助 NP 方案治疗老年非小细胞肺癌的文献。由2位评价员根据纳入标准独立进行文献筛选、资料提取和质量评价后, 采用网络 Meta 分析和药物经济学评价方法进行分析。**结果:**纳入14个研究, 共1118例患者。网络 Meta 分析结果显示: 在近期疗效方面, 康莱特联合 NP 疗效最优, 排名第一的概率为71%; 在生活质量方面, 参芪扶正联合 NP 效果最好, 排名第一的概率为56%。经济学评价表明, 4种治疗方案的成本效果比/增量成本效果比分别为: 艾迪联合 NP 为425.88元/425.88元, 康莱特联合 NP 为385.23元/213.05元, 参芪扶正联合 NP 为389.77元/118.97元, NP 方案为477.18元/0元。**结论:**参芪扶正联合 NP 方案具有相对经济性, 为优选方案。但需今后进一步大样本、严格的随机对照研究加以验证。

[关键词] 中药注射剂; NP 方案; 非小细胞肺癌; 网络 Meta 分析; 经济学评价

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)14-0199-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015140199

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20150317.1050.010.html>

[网络出版时间] 2015-03-17 10:50

Pharmacoeconomics Analysis of Chinese Herb Injection Combined with NP Chemotherapy in Treatment of Non-small Cell Lung Cancer WU Zhe-shan, LIN Shu-ling, LUO Qin-hong*, CAI Chen-hao, HONG Rui-jie
(Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510006, China)

[Abstract] **Objective:** The aim of this study was to perform economic evaluation and network Meta-analysis of three Chinese herb injections combined with NP chemotherapy for non-small cell lung cancer (NSCLC). **Method:** CNKI, CBM and Wanfang Databases were searched to include clinical trials about Chinese herb injections combined with NP chemotherapy for elderly NSCLC. Two evaluators independently selected the trials, performed the data extraction and evaluated the quality of included studies. Network Meta-analysis and pharmacoeconomics analysis were conducted. **Result:** A total of 14 randomized clinical trials (RCTs) involving 1118 patients were included. Kanglaite injection + NP chemotherapy ranked first and had the highest probability in the outcome of near-term curative effect (71%). Shenqi Fuzheng injection + NP chemotherapy ranked first and had the highest probability in the outcome of quality of life (56%). The economic evaluation showed that, the cost-effectiveness ratios and incremental cost-effectiveness ratio of four therapy strategies were as follows: Aidi injection + NP 425.88/425.88 yuan, Kanglaite injection + NP 385.23/213.05 yuan, Shenqi Fuzheng injection + NP 389.77/118.97 yuan, and NP chemotherapy 477.18/0 yuan, respectively. **Conclusion:** Shenqi Fuzheng injection + NP chemotherapy is considered as an optimum treatment. But we need more strictly-designed and RCTs of large-scale sample to support our conclusion.

[Key words] Chinese herb injection; NP chemotherapy; non-small cell lung cancer; network Meta-analysis; economic evaluation

[收稿日期] 20140817(008)

[基金项目] 国家级大学生创新创业训练计划项目(201410572019)

[第一作者] 吴锺珊, 从事药物经济学工作, Tel:0768-6826035, E-mail:wuzheshan@foxmail.com

[通讯作者] *罗钦宏, 从事循证药理学工作, Tel:020-39359776, E-mail:luoqinhong@foxmail.com

肺癌在全球癌症发病率和病死率中居第一位,而非小细胞肺癌占全部肺癌病例的 80% 左右。非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 包括鳞癌、腺癌、鳞腺癌及大细胞癌。近年来,随着老龄化的进程,老年 NSCLC 发病率逐渐增高。大部分老年 NSCLC 在确诊时已错过最佳手术时机,对其治疗主要是以化疗为主的多学科综合治疗,化疗能改善患者的生存率、生活质量^[1]。NP 方案(长春瑞滨加顺铂, NVB + DDP) 为非小细胞肺癌的一线化疗方案,但其带来的毒副作用严重影响了患者的生活质量。国内有较多文献报道抗肿瘤类中药注射剂辅助 NP 方案治疗非小细胞肺癌,但哪种抗肿瘤类中药注射剂辅助 NP 方案能让患者获益最多是一个亟待解决的问题。

网络 Meta 分析是新一代的证据整合工具,能同时合并直接和间接证据来同时评价多种治疗措施间孰优孰劣的问题。药物经济学^[2]是应用经济学理论和方法研究医药技术的经济行为和经济关系,即通过分析医药技术的经济成本和综合收益,系统、科学地对比不同的药物治疗方案或药物治疗方案与其他治疗方案的优劣,进而形成决策所需的优选方案。本文运用网络 Meta 分析和药物经济学评价方法对抗肿瘤类中药注射剂辅助 NP 方案治疗老年 NSCLC 进行有效性和经济性的综合评价,克服单一地分析方案疗效而忽视方案经济性的弊端,为临床决策提供更好的参考。

1 材料与方 法

1.1 纳入标准 所有涉及抗肿瘤类中药注射剂辅助 NP 方案治疗老年非小细胞肺癌的随机对照试验。无论是否采用分配隐藏及盲法;符合非小细胞肺癌的临床诊断标准的老年人;干预措施:治疗组为抗肿瘤类中药注射剂辅助 NP 方案,对照组为 NP 方案;结局指标为近期疗效,生活质量。

1.2 疗效标准 近期疗效:按照 WHO 实体瘤客观疗效评价标准分为完全缓解 (CR),部分缓解 (PR),稳定 (NC),恶化 (PD),有效 = 完全缓解 (CR) + 部分缓解 (PR)。生活质量:按 Karnofsky 评分 (KPS 评分) 评定,分改善、减退、稳定。

1.3 文献检索 以“康莱特注射液、猪苓多糖注射液、华蟾素注射液、艾迪注射液、蟾酥注射液、复方苦参注射液、鸦胆子油乳注射液、康艾注射液、消癌平注射液、得力生注射液、痛可宁注射液、乌头注射液”检索中国知网 (CNKI),中国生物医学文摘数据库 (CBM) 和万方数据库,并用主题词和自由词结合检索。检索时间从各数据库建库到 2014 年 8 月。

1.4 文献筛选、资料提取与质量评价 由两名评价者进行文献筛选工作分别独立地根据预定的纳入标准筛选文献,如有不同意见可讨论或经第三方裁定解决分歧,文献筛选采用 NoteExpress 软件进行查重和筛选。根据预先设计的资料提取表,并 Excel 对数据进行管理,资料提取包括:第一作者、发表时间、样本量、治疗方案、近期疗效。文献的质量评价采用改良的 Jadad 量表评价纳入文献质量。

1.5 统计分析 传统 Meta 分析只能进行两两比较,无法解决多种治疗措施对于一种疾病的孰优孰劣问题,而网络 Meta 分析能同时合并直接和间接证据,是能很有效地解决

临床中多种方案最优问题的一种新方法。本文中网络 Meta 分析的计算采用利用 GeMTC 软件包 (<http://www.drugis.org>)。4 种治疗方案的毒副作用数据采用 SPSS 17.0 进行卡方检验。并运用药物经济学分析方法对不同方案进行分析决策。

2 结果

2.1 文献检索结果 初检出文献 63 篇,中国生物医学文摘数据库 (CBM) 检出 16 篇,中国知网 (CNKI) 检出 28 篇文献,万方数据库检出 19 篇文献,去除重复题录 31 篇,阅读标题、摘要、全文后,最终纳入 14 篇。

2.2 文献研究特征和文献质量 纳入 14 个研究,共 1 118 例受试者,其中 5 个研究报道了参芪扶正注射液联合 NP 方案 VS NP 方案,6 个研究报道了艾迪注射液联合 NP 方案 VS NP 方案,3 个研究报道了康莱特注射液联合 NP 方案 VS NP 方案。14 个试验总体质量较差,13 个 RCT 评得 1 分,仅 1 个 RCT 评得 2 分。见表 1。

2.3 网络 Meta 分析结果

2.3.1 近期疗效 本研究采用 GeMTC 生成贝叶斯网络 Meta 分析模型,采用 4 条马尔科夫链,调整迭代 20 000 次,模拟迭代 50 000 次,收敛诊断采用 PSRF 判断,PSRF 接近于 1 表示收敛。通过对 14 个研究进行网络 Meta 分析,计算出 3 种抗肿瘤类中药注射剂辅助 NP 方案近期疗效的 OR 值和 95% 置信区间,康莱特联合 NP 与 NP 方案相比差异有统计学意义,艾迪联合 NP 与 NP 方案相比差异有统计学意义,其他各组间相比差异没有统计学意义。见图 1。

基于马尔科夫模型的贝叶斯网络 Meta 分析能给出 4 种治疗方案的后验概率,由此可以直接得出不同方案近期疗效的的优劣顺序。4 种治疗方案排名第一的概率分别为:康莱特联合 NP 方案 (71%),艾迪联合 NP 方案 (26%),参芪扶正联合 NP 方案 (3%),NP 方案 (0%),即康莱特联合 NP 方案是 4 种方案中对近期疗效最好的治疗措施。

2.3.2 生活质量 3 种抗肿瘤类中药注射剂辅助 NP 方案生活质量的 OR 值和 95% 置信区间,见图 1,参芪扶正联合 NP 与 NP 方案相比差异有统计学意义,康莱特联合 NP 与 NP 方案相比差异有统计学意义,其他各组间相比差异没有统计学意义。4 种治疗方案排名第一的概率分别为:参芪扶正联合 NP 方案 (56%),康莱特联合 NP 方案 (33%),艾迪联合 NP 方案 (11%),NP 方案 (0%),即参芪扶正联合 NP 方案是 4 种方案中对生活质量最好的治疗措施。

2.4 毒副作用 11 篇文献报道 III/IV 度毒副作用发生情况,3 种中药注射剂联合 NP 与 NP 相比在血红蛋白 (Hb) 减少发生率、血小板 (PLT) 减少发生率、恶心呕吐等指标上差异具有统计学意义。见表 2。

2.5 药物经济学分析

2.5.1 成本模型建立 本研究根据《中国药物经济学评价指南 2011 版》^[2],从患者角度出发,确定成本为直接成本,即 C = 药费 + 病房费 + 护理费 + 检验费 + 毒副作用费用,药物价格参考广东省中医院收费标准,体表面积、体重统一按

表 1 纳入研究基本特征

Table 1 Main characteristics of included studies

纳入资料	样本数 (T/C)/例	治疗组	有效病例数 (T/C)/例	KPS 评分 (T/C)/分	Jadad 评分/分
赵作银 2007 ^[3]	35/34	参芪扶正 + NP	16/14	-	1
苗淑荣 2010 ^[4]	38/41	参芪扶正 + NP	17/14	31/20	1
刘城林 2004 ^[5]	60/60	参芪扶正 + NP	27/24	-	1
龚志敏 2008 ^[6]	33/32	参芪扶正 + NP	17/15	29/21	1
汪秀云 2007 ^[7]	35/34	参芪扶正 + NP	16/14	-	1
吴守伦 2013 ^[8]	45/45	艾迪 + NP	27/16	-	1
白春华 2005 ^[9]	48/48	艾迪 + NP	25/17	45/38	1
黄旭辉 2008 ^[10]	30/30	艾迪 + NP	8/6	28/24	1
邢宏建 2014 ^[11]	60/60	艾迪 + NP	16/14	56/38	2
张丽辉 2003 ^[12]	30/20	艾迪 + NP	19/11	27/15	1
黄玉树 2009 ^[13]	27/29	艾迪 + NP	15/8	-	1
徐先琼 2010 ^[14]	23/22	康莱特 + NP	11/5	20/12	1
李志刚 2003 ^[15]	36/36	康莱特 + NP	16/13	33/23	1
任建鸿 2010 ^[16]	64/63	康莱特 + NP	39/23	60/60	1

注:对照组均为“NP”。

艾迪联合 NP	1.45 (0.27, 7.16)	0.43 (0.14, 1.04)	1.89 (0.32, 9.61)
0.82 (0.39, 1.71)	康莱特联合 NP	0.29 (0.08, 0.98)	1.28 (0.23, 8.02)
1.90 (1.23, 2.98)	2.38 (1.27, 4.31)	NP 方案	4.29 (1.19, 17.35)
1.48 (0.75, 3.18)	1.90 (0.81, 3.81)	0.79 (0.46, 1.29)	参芪扶正联合 NP

注:下三角为近期疗效的分析结果,上三角为生活质量的分析结果。

图 1 网络 Meta 分析结果

Fig. 1 Results of network Meta-analysis

表 2 患者 III/IV 度毒副作用发生率分析比较

Table 2 Comparison of incidence rate of III/IV toxic effects %

方案	例数 /例	WBC	Hb ¹⁾	PLT ¹⁾	恶心、
		减少/%	减少/%	减少/%	呕吐 ¹⁾ /%
艾迪 + NP	223	16.6	8.1	4.0	1.3
康莱特 + NP	99	12.1	3.0	0.0	14.1
参芪扶正 + NP	141	13.5	3.5	5.0	7.8
NP	464	35.3	14.2	7.3	15.9

注:组间比较(χ^2 检验)¹⁾ $P < 0.05$ 。

1.6 m², 50 kg 计算。以 1 周期计算成本, 21 d 为 1 周期。成本计算结果见表 3。

2.5.2 成本-效果分析 成本效果分析在于选择达到某一疗效时成本最低的治疗方案, 弥补单独分析成本或疗效方法的不足。ICER 是在某种方案基础上, 实施另一种方案时增加一个单位效果所需消耗的增量成本。一般以成本最低的方案作为参照。由表 3 可知, 康莱特 + NP 成本最高, 临床疗效最好, 成本效果比最低。NP 方案成本最低, 临床疗效最差, 成本效果比最高。

2.5.3 敏感性分析 随着我国医疗制度改革, 新药的推出, 药品供求变化及病情差异等不确定因素, 各方案成本存在波动, 假设成本上升或下降 10%, 疗效范围由文献计算获得最

大值和最小值, 由此进行敏感度分析, 结果显示, 成本及临床有效率在波动范围内的变化对成本效果分析结论影响不大。见表 3。

3 讨论

目前, 肺癌是全球发病率及死亡率最高的恶性肿瘤之一, 而 80% 左右肺癌病例为非小细胞肺癌患者。随着中国人口老龄化, 老年 NSCLC 的发病率和死亡率逐渐升高。老年非小细胞肺癌患者以并发其他疾病较多为临床特点, 如慢性气道阻塞性疾病、糖尿病、心血管病等。大部分老年 NSCLC 明确诊断时已为晚期, 失去了手术机会, 只能采用化疗进行救治^[17]。NCCN 指南中明确指出, NP 方案是晚期成年 NSCLC 患者的一线标准治疗方案, 能较好地提高患者的生活质量, 延长生存时间。但是化疗给老年人带来了多种药物毒副反应, 降低了化疗方案的治疗效果。抗肿瘤类中药注射剂是药材经提取、纯化后制成的供注入体内的溶液、乳状液及供临用前配制成溶液的粉末或浓溶液的无菌制剂。在中国, 越来越多的中药注射剂被应用于肿瘤治疗当中。艾迪注射液、康莱特注射液、参芪扶正注射液均为抗肿瘤类中药注射液, 国内已有较多文献报道其辅助化疗方案治疗 NSCLC, 而本文通过网络 Meta 分析和药物经济学评价研究了 3 种中药注射剂辅助 NP 方案对老年非小细胞肺癌的有效性 & 经济性, 为临床决策提供证据。

表 3 成本效果分析及敏感性分析

Table 3 Cost-effectiveness analysis and sensitivity analysis

治疗方案	成本/元	近期疗效/%	C/E	ICER	敏感性分析	
					成本(ll_1, ul_1)	近期疗效(ll_2, ul_2)
艾迪 + NP	19 517.96	45.83	425.88	425.88	17 566.16, 21 469.75	26.70, 63.30
康莱特 + NP	20 671.45	53.66	385.23	213.05	18 604.31, 22 738.60	44.40, 60.90
参芪扶正 + NP	18 034.76	46.27	389.77	118.97	16 231.28, 19 838.24	44.70, 51.50
NP	16 691.60	34.98	477.18	0	15 022.44, 18 360.76	22.70, 45.70

注: C/E. 成本效果比; ICER. 增量成本效果比; ll_1 . 成本下限 = 成本 \times 90%; ul_1 . 成本上限 = 成本 \times 110%; ll_2, ul_2 分别是文献报道最低值和最高值。

网络 Meta 分析结果表明: 在近期疗效方面, 康莱特联合 NP 最好, 优于艾迪联合 NP、参芪扶正联合 NP 和 NP 方案; 在生活质量方面, 参芪扶正联合 NP 最好, 优于康莱特联合 NP、艾迪联合 NP 和 NP 方案; 通过药物经济学评价, 本研究中成本效果比最低的是康莱特联合 NP, 其次是参芪扶正联合 NP, 两者差异不大, 具有可替代性。但通过行增量成本效果比分析, 结果显示参芪扶正联合 NP 方案的 ICER 明显低于康莱特联合 NP, 因此参芪扶正注射剂联合 NP 方案是最为经济的一种治疗方案。

虽然纳入研究均符合纳入标准, 治疗组和对对照组间基线具有可比性, 且各研究间具有较好的临床相似性和方法学相似性。本研究仍存在以下局限: 本文只比较了 3 种抗肿瘤中药注射剂对老年 NSCLC 的效果, 未来需对更多的中药注射剂进行评价; 纳入文献种仅 1 篇文献报告随机序列产生方法, 所有文献均未报告盲法和分配隐藏。因此, 抗肿瘤中药注射剂的实际效果及其经济性需要高质量的随机对照试验进一步验证。

[参考文献]

[1] 吴玉婷, 余秉翔. 老年晚期非小细胞肺癌的临床特点及化疗进展[J]. 军医进修学院学报, 2009, 30(3): 409-411.

[2] 《中国药物经济学评价指南》课题组, 刘国恩, 胡善联, 等. 中国药物经济学评价指南(2011年版)[J]. 中国药物经济学, 2011, 5(3): 7-48.

[3] 赵作银, 吴德林, 陈猛, 等. 参芪扶正注射液辅助 NP 方案治疗老年晚期非小细胞肺癌近期疗效[J]. 现代肿瘤医学, 2007, 15(1): 42-43.

[4] 苗淑荣, 杨文萍, 耿长辉, 等. 参芪扶正注射液联合 NP 方案治疗晚期非小细胞肺癌临床疗效观察[J]. 中国实用医药, 2010, 5(11): 16-17.

[5] 刘城林, 陈为平, 崔书中, 等. 参芪扶正注射液对老年非小细胞肺癌化疗减毒增效作用的临床观察[J]. 中国中西医结合杂志, 2004, 24(10): 901-903.

[6] 龚志敏, 王言, 余川运, 等. 参芪扶正注射液配合 NP 方案化疗治疗老年晚期非小细胞肺癌疗效观察

[J]. 中国中医药信息杂志, 2008, 15(9): 64-65.

[7] 汪秀云, 黄宗琼, 李虹, 等. 参芪扶正注射液辅助 NP 方案治疗老年晚期非小细胞肺癌的观察及护理[J]. 中国肺癌杂志, 2007, 10(3): 234-236.

[8] 吴守伦, 许顺勤. 艾迪注射液在晚期 NSCLC 治疗中的疗效观察[J]. 中国医药导刊, 2013, 15(1): 116-117.

[9] 白春华, 鞠春梅. 艾迪注射液联合 NP 方案治疗老年非小细胞肺癌的临床研究[J]. 中国老年学杂志, 2005, 25(12): 1535-1536.

[10] 黄旭晖, 王昌俊, 卢秋红, 等. 艾迪联合 NP 方案治疗老年非小细胞肺癌 60 例疗效观察[J]. 中国中医急症, 2008, 16(1): 20-21.

[11] 邢宏建, 王凌凌, 吕红英, 等. 艾迪联合 NP 方案在老年人非小细胞肺癌治疗中的应用[J]. 中国基层医药, 2014, 21(2): 280-281.

[12] 张丽辉, 王风芝, 刘桂荣. 中药艾迪加用化疗对非小细胞肺癌晚期患者近期生存质量影响的观察[J]. 中国实用内科杂志, 2003, 23(7): 427-428.

[13] 黄玉树, 黄鹤瑶. 艾迪注射液联合化疗治疗老年非小细胞肺癌的临床观察[J]. 内蒙古中医药, 2009, 28(2): 22-25.

[14] 徐先琼, 李德志. 康莱特在老年晚期非小细胞肺癌化疗中的疗效观察[J]. 现代肿瘤医学, 2010, 18(10): 1959-1960.

[15] 李志刚, 胡慧英, 张久山. 康莱特联合化疗治疗老年非小细胞肺癌的临床观察[J]. 肿瘤防治杂志, 2003, 10(4): 405-406.

[16] 任建鸿, 王红, 刘丽梅, 等. 康莱特注射液联合 NP 方案化疗治疗老年晚期非小细胞肺癌的临床观察[J]. 现代生物医学进展, 2010, 10(17): 3275-3278, 3299.

[17] 何海浪, 王谦, 赵阳, 等. 参附注射液联合含铂一线化疗方案治疗非小细胞肺癌的 Meta 分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(14): 331-339.

[责任编辑 邹晓翠]