

白蛋白结合型紫杉醇治疗乳腺癌的快速卫生技术评估[△]

江洁美^{1,2*}, 王亚露³, 杨春兰¹, 冯丽娟¹, 陈若男¹, 曹曦¹, 门鹏^{4,5}, 杨毅恒^{4,5}, 翟所迪^{4,5}, 夏泉^{1,2#}(1.安徽医科大学第一附属医院药剂科, 合肥 230022; 2.国家中医药管理局中药化学三级实验室, 合肥 230022; 3.安徽医科大学药学院, 合肥 230032; 4.北京大学第三医院药剂科, 北京 100191; 5.北京大学医学部药物评价中心, 北京 100191)

中图分类号 R969.3; R956 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2021)13-1611-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.13.13

摘要 目的: 利用快速卫生技术评估(HTA)工具对白蛋白结合型紫杉醇(nab-PTX)治疗乳腺癌的有效性、安全性及经济性进行评估, 为药物选择提供循证依据。方法: 检索PubMed、Cochrane Library、中国知网、万方数据库及卫生技术评估网站, 纳入nab-PTX治疗乳腺癌的系统评价/Meta分析、HTA和药物经济学研究, 采用描述性分析对研究结论进行分类分析。结果: 共纳入5篇系统评价/Meta分析、8篇药物经济学研究。与传统紫杉类药物相比, nab-PTX可提高新辅助化疗(NAC)的乳腺癌患者的病理完全缓解率(pCR)[OR=1.39, 95%CI(1.16, 1.67), $P<0.001$]和无事件生存期(EFS)[HR=0.69, 95%CI(0.57, 0.85), $P<0.001$]; 但两者在转移性乳腺癌(MBC)患者的总生存期(OS)、无进展生存期(PFS)、客观缓解率(ORR)和疾病控制率(DCR)上差异则无统计学意义。安全性方面, nab-PTX提高了MBC患者3~4级感觉神经毒性的发生率[OR=1.89, 95%CI(1.36, 2.61), $P<0.001$], 增加了NAC的乳腺癌患者中性粒细胞减少发生率[OR=1.52, 95%CI(1.23, 1.88), $P<0.001$]、感觉神经毒性发生率[OR=2.17, 95%CI(1.38, 3.40), $P<0.001$]、皮疹发生率[OR=1.46, 95%CI(1.18, 1.80), $P<0.001$]以及疲劳发生率[OR=1.28, 95%CI(1.04, 1.56), $P=0.02$]。药物经济学研究显示, nab-PTX相对于传统紫杉类药物可提高MBC患者的质量调整生命年, 更具有经济性。结论: nab-PTX可提高NAC的乳腺癌患者的pCR, 但在MBC的有效性上并无显著优势, 且不良反应更为多见; 采用nab-PTX治疗MBC比传统紫杉类药物可能更具成本-效用优势。

关键词 白蛋白结合型紫杉醇; 乳腺癌; 快速卫生技术评估; 有效性; 安全性; 经济性

Rapid Health Technology Assessment of Albumin-bound Paclitaxel in the Treatment of Breast Cancer

JIANG Jiemei^{1,2}, WANG Yalu³, YANG Chunlan¹, FENG Lijuan¹, CHEN Ruonan¹, CAO Xi¹, MEN Peng^{4,5}, YANG Yiheng^{4,5}, ZHAI Suodi^{4,5}, XIA Quan^{1,2} (1. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, China; 2. Grade 3 Pharmaceutical Chemistry Laboratory of State Administration of Traditional Chinese Medicine, Hefei 230022, China; 3. School of Pharmacy, Anhui Medical University, Hefei 230032, China; 4. Dept. of Pharmacy, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China; 5. Center for Drug Evaluation, Peking University Health Science Center, Beijing 100191, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate the effectiveness, safety and economy of albumin-bound paclitaxel (nab-PTX) in the treatment of breast cancer by using rapid health technology assessment (HTA), and to provide evidence-based reference for drug selection. METHODS: Retrieved from PubMed, the Cochrane Library, CNKI, Wangfang database and other databases, systematic evaluation/Meta-analysis, HTA and pharmacoeconomic studies about nab-PTX in the treatment of breast cancer were included; the conclusions were classified and analyzed by using descriptive analysis. RESULTS: A total of 5 systematic reviews/Meta-analysis, 8 pharmacoeconomic studies were included in this study. Compared with conventional taxanes, nab-PTX increased pathological complete response (pCR) rate [OR=1.39, 95%CI(1.16, 1.67), $P<0.001$] and event-free survival (EFS) [HR=0.69, 95%CI(0.57, 0.85), $P<0.001$] in neoadjuvant chemotherapy (NAC)-treated breast cancer patients. However, there were no significant differences in overall survival (OS), progression-free survival (PFS), objective response rate (ORR) and disease control rate (DCR) in metastatic breast cancer (MBC) patients between 2 groups. In the terms of safety, nab-PTX increased the incidence of grade 3-4 sensory neuropathy [OR=1.89, 95%CI(1.36, 2.61), $P<0.001$] in MBC patients, and increased the incidence of neutropenia [OR=1.52, 95%CI(1.23, 1.88), $P<0.001$], sensory neuropathy [OR=2.17, 95%CI(1.38, 3.40), $P<0.001$], rash [OR=1.46, 95%CI(1.18, 1.80), $P<0.001$] and fatigue [OR=1.28, 95%CI(1.04, 1.56), $P=0.02$] in NAC-treated breast cancer patients. Pharmacoeconomic studies showed that nab-PTX could

[△] 基金项目: 安徽省自然科学基金资助项目(No.2008085QH398)

* 主管药师, 硕士。研究方向: 肿瘤临床药学。E-mail: jjiemei1213@163.com

通信作者: 主任药师, 硕士生导师, 博士。研究方向: 临床药学、治疗药物监测。电话: 0551-62922154。E-mail: xiaquan2010@163.com

improve the quality adjusted life years of MBC patients compared with traditional taxanes, and it was a economical option. CONCLUSIONS: Nab-PTX enhances pCR in NAC-treated breast cancer patients, but has no significant advantage in the effectiveness of MBC patients, and increases the occurrence of ADR. Nab-PTX may have a cost-utility advantage over conventional taxanes for MBC.

KEYWORDS Albumin-bound paclitaxel; Breast cancer; Rapid health technology assessment; Effectiveness; Safety; Economics

乳腺癌是女性常见的恶性肿瘤之一,严重影响着女性的健康。根据国际癌症研究机构发布的数据显示,2018年全球乳腺癌发病病例约为208.9万例,死亡病例约为62.7万例,分别占女性恶性肿瘤发病和死亡例数的24.2%、15.0%,发病率居女性恶性肿瘤首位^[1]。目前,临床上乳腺癌的治疗采取的是以手术、化疗、放疗、内分泌治疗及靶向治疗为主的综合治疗,其中化疗仍是主要治疗手段之一。紫杉类药物是治疗乳腺癌的重要基础化疗药物,国内外临床指南均推荐紫杉醇作为乳腺癌的一线治疗药物。但由于紫杉醇水溶性差,需要聚氧乙烯蓖麻油作为助溶剂,而这样会增加过敏反应的发生率,故临床应用前需要进行预处理。白蛋白结合型紫杉醇(nab-PTX)采用了纳米微粒白蛋白为载体,解决了紫杉醇水溶性差的问题,使用前不需要进行抗过敏预处理,且可在肿瘤局部达到更高的药物浓度^[2]。2008年,国家食品药品监督管理局批准该药用于治疗联合化疗失败的转移性乳腺癌(MBC)或辅助化疗后6个月内复发的乳腺癌。

美国国家综合癌症网络(NCCN)《乳腺癌指南(2020.V6)》指出,nab-PTX在必要时(如患者发生过敏反应时)可替代紫杉醇或多西他赛使用^[3]。中国临床肿瘤学会(CSCO)在《2020年乳腺癌诊疗指南》中推荐晚期乳腺癌一线使用紫杉类药物,包括紫杉醇、多西他赛、nab-PTX^[4]。《2019年中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范》指出,晚期乳腺癌推荐选择紫杉类,如紫杉醇、多西他赛及 nab-PTX;由于医学上的必要性(如减少过敏反应),nab-PTX可以替代紫杉醇或多西他赛^[5]。然而,在有效性方面,各指南并未给出优势推荐。nab-PTX上市时间短、价格相对较高,因此需要从药物的有效性、安全性和经济性等多方面对其进行综合评估,为临床提供参考。

卫生技术评估(HTA)是指对卫生技术的特性、有效性、安全性、经济性和社会适应性进行系统评价,为各层次的决策者(卫生、医保决策者或医药卫生人员等)提供科学信息和循证依据^[6]。传统HTA耗时相对较长,而快速HTA通过适度简化HTA评估流程和方法,可相对快速地获取并分析证据,为决策者提供依据,具有时间短、时效性强的特点,逐渐被应用于药品的评估^[7]。本文采用快速HTA方法,对 nab-PTX 治疗乳腺癌的疗效、安全性及经济性进行初步评估,以提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 检索策略

计算机检索PubMed、Cochrane Library、中国知网和万方数据库,同时检索国外HTA机构官方网站(<https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/>和 <https://www.cadth.ca>)。

英文检索式为:(Albumin-bound paclitaxel OR Nab-paclitaxel OR Abraxane) AND (Systematic review OR Meta analysis OR Cost OR Economic);中文检索式为:(白蛋白结合型紫杉醇 or 白蛋白紫杉醇 or 紫杉醇(白蛋白结合型))并含(系统评价 or 荟萃分析 or Meta分析)或含(成本 or 经济 or 费用)。检索时限均从建库起至2020年9月。同时,手工检索未纳入系统评价/Meta分析的单项临床研究及纳入文献的参考文献列表。

1.2 纳入标准

1.2.1 研究对象 纳入年龄 ≥ 18 岁、经病理诊断确诊的乳腺癌患者^[3-5]。

1.2.2 干预措施 试验组患者采用 nab-PTX 单药或联合其他常规药物治疗;对照组患者采用传统紫杉类药物(溶剂型紫杉醇或多西他赛)单药或联合其他常规药物治疗。两组患者剂量与疗程均不限。

1.2.3 结局指标 主要结局指标包括:总生存期(OS)、无进展生存期(PFS)、病理完全缓解率(pCR)。次要结局指标包括:客观缓解率(ORR)、疾病控制率(DCR)、无事件生存期(EFS)、总响应率、1年生存率、2年生存率。安全性指标包括:中性粒细胞减少、白细胞减少、感觉神经毒性、呕吐、疲劳、皮疹等不良反应的发生率。经济性指标包括:质量调整生命年(QALYs)、增量成本和增量成本-效果比(ICER)。

1.2.4 研究类型 研究类型包括:HTA报告(以 nab-PTX 为主要评估对象)、系统评价/Meta分析和药物经济学研究。

1.3 排除标准

排除标准包括:①患者人群混杂,无法区分出患者数据的文献;②紫杉类药物作为整类药物合并分析,无法区分出 nab-PTX 的文献;③无法获取全文的文献及会议摘要等。

1.4 数据提取

由2位评价者独立筛选文献并提取资料和数据,共同决定纳入的文献。如遇分歧通过讨论或咨询第3位评价者解决。按预先设计的资料提取表提取资料和数据,内容包括纳入研究的基本特征及研究结果,如检索时间、纳入人群、样本量、干预措施、结局指标和结论等。对药物经济学研究,提取其研究方法、研究视角、ICER等主要信息。

1.5 文献质量评价

由2位研究人员独立对纳入文献的质量进行评价。对HTA报告采用国际卫生技术评估组织协会制定的HTA checklist进行质量评价^[8]。对系统评价/Meta分析采用AMSTAR(A Measurement Tool to Assess Systematic

Reviews)量表进行质量评价^[9]。该量表共包含11个项目,分别为:(1)是否提供了前期设计;(2)研究的选择和数据提取是否具有重复性;(3)是否进行全面的文献检索;(4)发表情况是否考虑在纳入标准中;(5)是否提供纳入和排除文献清单;(6)是否描述纳入文献的基本特征;(7)是否评价和报道纳入研究的科学性;(8)纳入研究的科学性是否恰当地运用在结论的推导上;(9)合成纳入研究方法是否恰当;(10)是否评估了发表偏倚的可能性;(11)是否说明相关利益冲突。对经济学研究,采用CHEERS(Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards)量表进行质量评价^[10];该量表共24项,具体可参照文献^[10]。

1.6 统计学方法

采用描述性分析方法,根据研究的患者人群、对照药品和结局指标等,分类分析得出研究结果。分类变量采用相对危险度(RR)或比值比(OR)为效应指标,生存时间采用风险比(HR)为效应指标,各效应指标均给出95%置信区间(CI)。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索流程与结果

初检后获得142篇文献,经逐层筛选后,最终纳入13篇文献^[11-23],其中系统评价/Meta分析5篇^[11-15],药物经济学研究8篇^[16-23]。文献筛选流程见图1。

2.2 纳入文献的基本特征和质量评价结果

本研究纳入了5篇系统评价/Meta分析研究,发表年份为2017-2020年,其中2篇文献的研究对象是MBC患者^[11-12],2篇文献的研究对象为新辅助化疗(NAC)的乳腺癌患者^[13-14],1篇文献的研究对象为乳腺癌患者^[15]。5篇文献的总体质量良好,11条质量评价项目中,各文献均至少达标7项。纳入系统评价/Meta分析的基本特征和AMSTAR质量评价结果见表1(表中,“√”表示是,

表1 纳入系统评价/Meta分析的基本特征和AMSTAR量表评价结果

Tab 1 General characteristics and quality evaluation results by AMSTAR of included systematic review/Meta-analysis

第一作者	发表年份	患者人群	干预措施(试验组 vs. 对照组)	纳入研究个数	患者例数	质量评价条目										
						1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Lee ^[11]	2020	MBC	nab-PTX vs. 传统紫杉类药物	5	1 554	×	√	√	√	×	√	√	√	√	√	√
Liu ^[12]	2017	MBC	nab-PTX vs. 传统紫杉类药物	4	1 506	√	√	√	√	×	√	√	√	√	√	√
Li ^[13]	2020	NAC的乳腺癌	nab-PTX vs. 传统紫杉类药物	5	2 335	√	√	√	√	×	√	√	√	√	√	√
Zong ^[14]	2017	NAC的乳腺癌	nab-PTX vs. 传统紫杉类药物	21	2 357	√	√	×	√	×	√	×	×	√	√	√
赵珊珊 ^[15]	2017	乳腺癌	nab-PTX vs. 溶剂型紫杉醇	9	2 726	√	√	√	×	×	√	√	√	√	×	×

表2 纳入药物经济学研究的基本特征和CHEERS量表结果

Tab 2 General characteristics and quality evaluation results by CHEERS of included pharmacoeconomic study

第一作者	发表年份	国家	视角	患者人群	货币	年限	干预措施(试验组 vs. 对照组)	意愿支付阈值	CHEERS量表表达项目数
郭婉婕 ^[16]	2019	中国	医疗保险	MBC	人民币	终生	nab-PTX vs. 多西他赛	178 980 元/QALY	20
范丽萍 ^[17]	2016	中国	临床	MBC	人民币	5年	nab-PTX vs. 溶剂型紫杉醇	未报道	15
Dranitsaris ^[18]	2015	中国	中国医疗保健	MBC	美元	5年	nab-PTX vs. 传统紫杉类药物	未报道	19
Lazzaro ^[19]	2013	意大利	卫生保健部门	MBC	欧元	5年	nab-PTX vs. 溶剂型紫杉醇	25 000~40 000 欧元/QALY	23
Alba ^[20]	2013	西班牙	国家卫生服务	一线治疗失败的MBC	欧元	5年	nab-PTX vs. 溶剂型紫杉醇	30 000 欧元/QALY	23
Dranitsaris ^[21]	2010	英国	英国医疗保健	MBC	美元	终生	nab-PTX vs. 多西他赛	未报道	16
Benedict ^[22]	2009	英国	未报道	MBC	英镑	10年	nab-PTX vs. 多西他赛	20 000 英镑/QALY	21
Dranitsaris ^[23]	2009	加拿大	卫生保健系统	MBC	美元	终生	nab-PTX vs. 传统紫杉类药物	未报道	18

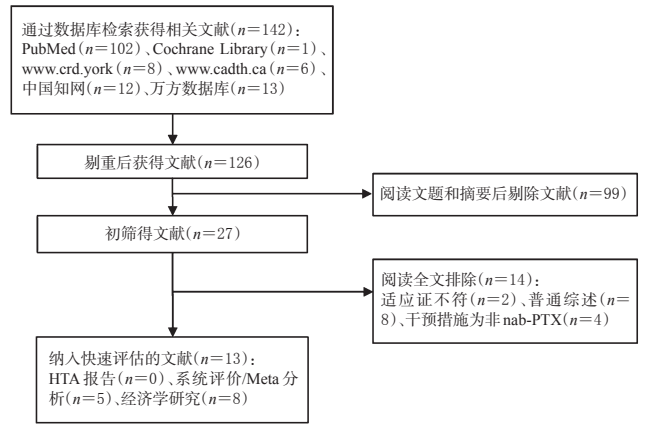


图1 文献筛选流程

Fig 1 Flow chart of literature screening

“×”表示否,“?”表示不清楚)。本研究共纳入了8篇药物经济学研究^[16-23],其中国内研究3项、国外研究5项。纳入经济学研究的基本特征和CHEERS质量评价结果见表2。

2.3 有效性与安全性指标比较结果

根据纳入的5篇系统评价/Meta分析,本研究将人群分为MBC、NAC的乳腺癌和乳腺癌3种疾病人群进行亚组分析。同一指标若有多篇研究结果,结果的描述采用AMSTAR量表评价结果最优者;同等质量若仍有多篇文献,则综合考虑纳入文献的样本量大小和发表时间。有效性比较结果详见表3,安全性比较结果详见图2。

2.3.1 MBC患者 与传统紫杉类药物相比,nab-PTX并未延长MBC患者的OS和PFS,同时也未显著提高MBC患者的ORR、1年生存率、2年生存率和DCR。然而,亚组分析显示,在排除贝伐珠单抗的干扰后,nab-PTX可显著提高MBC患者的ORR和DCR,但OS和PFS未见显著延长^[11-12]。

表3 nab-PTX与传统紫杉类药物的有效性比较

Tab 3 Comparison of effectiveness between nab-PTX and traditional taxanes

有效性指标	MBC	NAC的乳腺癌	乳腺癌
OS	HR=1.06,95%CI(0.93, 1.21),P=0.38	不涉及	HR=0.47,95%CI(0.16, 1.44),P=0.19
PFS	HR=0.86,95%CI(0.64, 1.17),P=0.35	不涉及	不涉及
ORR	RR=1.36,95%CI(0.94, 1.98),P=0.11	OR=1.19,95%CI(0.97, 1.46),P=0.09	OR=2.00,95%CI(1.28, 3.13),P=0.002
DCR	OR=1.60,95%CI(0.83, 3.07),P=0.16	不涉及	不涉及
1年生存率	RR=1.00,95%CI(0.83, 1.21),P=1.00	不涉及	不涉及
2年生存率	RR=1.04,95%CI(0.90, 1.21),P=0.57	不涉及	不涉及
pCR	不涉及	OR=1.39,95%CI(1.16, 1.67),P<0.001	不涉及
EFS	不涉及	HR=0.69,95%CI(0.57, 0.85),P<0.001	不涉及

与传统紫杉类药物相比,nab-PTX在3~4级中性粒细胞减少、疲劳和白细胞减少的发生率上差异均无统计学意义,但提高了3~4级感觉神经毒性的发生率(16.9% vs. 10.0%)^[12]。

2.3.2 NAC的乳腺癌患者 与传统紫杉类药物相比,nab-PTX可显著提高NAC的乳腺癌患者的pCR和EFS,而两组患者在ORR上比较差异无统计学意义^[13]。

安全性方面,与传统紫杉类药物相比,nab-PTX可显著增加所有级别的中性粒细胞减少、外周感觉神经毒性、皮疹以及疲劳的发生率,而在呕吐发生率上的差异无统计学意义。重度不良反应方面,与传统紫杉类药物相比,nab-PTX显著增加了重度外周感觉神经毒性的发生率,但在重度中性粒细胞减少、重度皮疹、重度呕吐及重度疲劳的发生率上差异无统计学意义^[13]。

2.3.3 乳腺癌患者 与溶剂型紫杉醇相比,nab-PTX提高了乳腺癌患者的总缓解率,而在总生存时间上差异无统计学意义。安全性方面,与溶剂型紫杉醇相比,nab-PTX提高了疲劳和腹泻的发生率,而在白细胞减少、中性粒细胞减少、血小板减少、感觉神经毒性、恶心、脱发及感染的发生率上的差异无统计学意义^[15]。

2.4 药物经济学评价结果

纳入的8篇药物经济学研究中,5篇为成本效用分析^[16, 18, 20, 22-23],1篇为最小成本分析^[17],2篇为成本效果分析^[19, 21]。其中,国内研究有3篇^[16-18],本研究将其作为主要分析对象。国内最近的研究运用了马尔可夫模型,模拟计算使用nab-PTX或多西他赛治疗MBC患者的QALYs及治疗成本^[16]。结果显示,nab-PTX相对于多西他赛增加了0.178 QALYs,为患者节约终生直接医疗费用4 326元,更具有经济性。敏感性分析显示,nab-PTX具有绝对成本-效用优势的概率为72.7%。另一项基于国内医疗保健视角的多国合作研究,采用时间权衡法

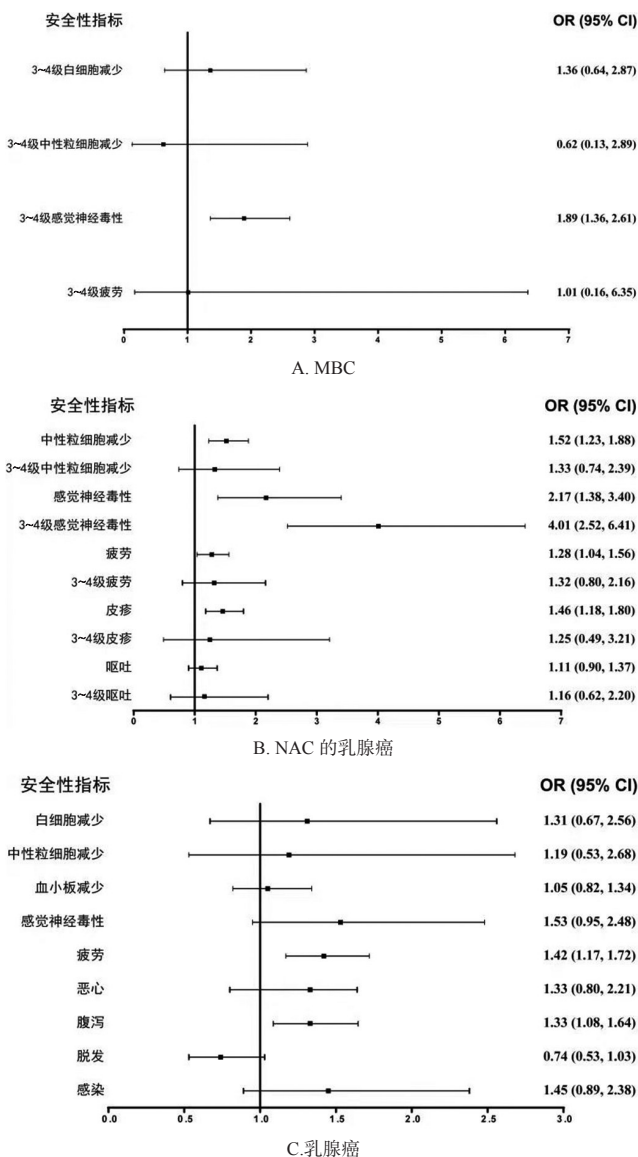


图2 nab-PTX与传统紫杉类药物安全性比较的森林图
Fig 2 Forest plot for the safety comparison between nab-PTX and traditional taxanes

(time trade-off technique)比较了nab-PTX与传统紫杉类药物治疗MBC的QALYs和治疗成本,结果显示 nab-PTX每QALYs成本比多西他赛治疗组更低(57 900美元 vs. 130 600美元),更具有经济价值^[18]。然而,国内一项最小成本分析显示,nab-PTX的成本较溶剂型紫杉醇更高(37 404.82元 vs. 17 049.02元),不具有药物经济学优势,且敏感性分析支持该结果^[17]。

国外的5篇经济学研究中,有4篇显示 nab-PTX对比传统紫杉类药物治疗MBC更具有经济性^[19-21, 23]。1篇来自英国的研究认为,多西他赛与nab-PTX相比,可提高MBC患者的QALYs、PFS和OS,且ICER低于当地意愿支付阈值,较nab-PTX更具有经济性^[22]。

3 讨论

本研究共纳入5篇系统评价/Meta分析和8篇药物经济学研究,文献总体质量较好。这些文献的研究结果

显示,对于MBC患者,nab-PTX与传统紫杉类药物相比,在OS、PFS、ORR、DCR、1年和2年生存率上的疗效相当;然而,排除贝伐珠单抗的干扰后,nab-PTX可提高MBC患者的ORR和DCR。对于NAC的乳腺癌患者,nab-PTX与传统紫杉类相比,可提高患者pCR。对于总体乳腺癌患者而言,nab-PTX与传统紫杉类药物相比,可提高总缓解率,但并不能提高患者的总生存时间。安全性方面,nab-PTX反而增加了部分不良事件的发生率,如周围神经毒性、中性粒细胞减少、皮疹、疲劳及腹泻。综合上述结果可认为,nab-PTX在NAC的乳腺癌患者中的疗效较好,而在MBC患者中与传统紫杉类药物疗效相当;在安全性方面,nab-PTX反而可能增加部分不良反应的发生风险。

国内2项经济学研究均显示,nab-PTX对比传统紫杉类药物治疗转移性乳腺癌更具有经济性。值得提出的是,上述经济学研究均在2019年及以前开展,当时的nab-PTX的价格均在每100 mg 3 000元左右。而随着我国医保政策的不断推进,nab-PTX目前已进入我国医保目录中,药品价格大幅降低,目前的价格已降至每100 mg约800元,其经济优势将进一步体现。

本研究也存在一定的局限性:(1)纳入的Meta分析较少,且各个研究中的患者人群有差异,包括了MBC患者、NAC的乳腺癌患者及乳腺癌患者。乳腺癌存在多种疾病状态和分子分型,异质性较大,均可影响预后,故人群的差异将导致结果受到影响。(2)本研究为快速HTA,对纳入的研究以定性分析为主,结果具有一定的局限性;有条件时仍需系统检索随机对照研究进行Meta分析,对nab-PTX进行全面的HTA。

综上,nab-PTX治疗乳腺癌可提高总响应率,但在远期疗效上并未体现其优势;在安全性上,nab-PTX增加了部分不良事件的发生率;在MBC治疗中,nab-PTX相对于传统紫杉类药物具有较好的经济性。后续应开展更多高质量的研究,进一步探讨其临床应用价值。

参考文献

[1] FERLAY J, COLOMBET M, SOERJOMATARAM I, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods[J]. *Int J Cancer*, 2019, 144(8): 1941-1953.

[2] LLUCH A, ALVAREZ I, MUNOZ M, et al. Treatment innovations for metastatic breast cancer: nanoparticle albumin-bound (NAB) technology targeted to tumors[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2014, 89(1): 62-72.

[3] NCCN. NCCN clinical practice guidelines in oncology: breast cancer (version 6.2020) [EB/OL]. [2020-12-01]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast-chinese.pdf.

[4] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会.中国临床肿瘤学会(CSCO)乳腺癌诊疗指南 2020[M].北京:人民卫生出版社,2020:79-92.

[5] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会.中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范:2019年版[J].*中国癌症杂志*, 2019, 29(8): 609-680.

[6] 门鹏,唐惠林,翟所迪.药品卫生技术评估的步骤与方法[J].*中国医疗保险*, 2015(10): 57-59.

[7] 唐惠林,门鹏,翟所迪.药物快速卫生技术评估方法及应用[J].*临床药物治疗杂志*, 2016, 14(2): 1-4.

[8] HAILEY D. Toward transparency in health technology assessment: a checklist for HTA reports[J]. *Int J Technol Assess*, 2003, 19(1): 1-7.

[9] 熊俊,陈日新.系统评价/Meta分析方法学质量的评价工具AMSTAR[J].*中国循证医学杂志*, 2011, 11(9): 1084-1089.

[10] 张诗雨,马爱霞,李洪超,等.药物经济学文献质量评价工具再评价[J].*中国循证医学杂志*, 2019, 19(7): 844-850.

[11] LEE H, PARK S, KANG J E, et al. Efficacy and safety of nanoparticle-albumin-bound paclitaxel compared with solvent-based taxanes for metastatic breast cancer: a meta-analysis[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 530.

[12] LIU Y, YE G X, YAN D L, et al. Role of nab-paclitaxel in metastatic breast cancer: a meta-analysis of randomized clinical trials[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(42): 72950-72958.

[13] LI Y, LU X J, LIN Q M, et al. Is nab-paclitaxel better than conventional taxanes as neoadjuvant therapy for breast cancer: a meta-analysis[J]. *J Int Med Res*, 2020, 48(8): 1-12.

[14] ZONG Y, WU J Y, SHEN K W. Nanoparticle albumin-bound paclitaxel as neoadjuvant chemotherapy of breast cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(10): 17360-17372.

[15] 赵珊珊,张云鹤,李静.白蛋白结合型紫杉醇与溶剂型紫杉醇对乳腺癌疗效与安全性的Meta分析[J].*临床药物治疗杂志*, 2017, 15(6): 51-56.

[16] 郭婉婕,陈文东,官海静,等.注射用紫杉醇(白蛋白结合型)治疗转移性乳腺癌的成本-效用分析[J].*中国药物经济学*, 2019, 14(4): 13-23.

[17] 范丽萍,焦园园,郭子寒,等.白蛋白结合型紫杉醇与溶剂型紫杉醇治疗转移性乳腺癌的最小成本分析[J].*中国药房*, 2016, 27(32): 4477-4479.

[18] DRANITSARIS G, YU B, KING J, et al. Nab-paclitaxel, docetaxel, or solvent-based paclitaxel in metastatic breast cancer: a cost-utility analysis from a Chinese health care perspective[J]. *Clinicoecon Outcomes Res*, 2015, 7: 249-256.

[19] LAZZARO C, BORDONARO R, COGNETTI F, et al. An Italian cost-effectiveness analysis of paclitaxel albumin (nab-paclitaxel) versus conventional paclitaxel for metastatic breast cancer patients: the COSTANza study[J]. *Clinicoecon Outcomes Res*, 2013, 5: 125-135.

[20] ALBA E, CIRUELOS E, LOPEZ R, et al. Cost-utility analysis of nanoparticle albumin-bound paclitaxel versus paclitaxel in monotherapy in pretreated metastatic breast

《国家基本药物目录》中的中成药说明书项目若干问题探讨[△]

李春晓^{1,2*}, 孙静雅^{1,3}, 凌霄^{1,2}, 李学林^{1,2#}, 赵 娅^{1,2}, 张 博^{1,2}(1.河南中医药大学第一附属医院药学部/中药临床评价技术河南省工程实验室, 郑州 450000; 2.呼吸疾病中医药防治省部共建协同创新中心, 郑州 450000; 3.栾川县中医院临床药学室, 河南 洛阳 471500)

中图分类号 R97 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2021)13-1616-07

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.13.14

摘要 目的:调查研究《国家基本药物目录》中的中成药说明书项目标注存在的问题,为中成药的合理应用、说明书修订提供依据。方法:搜集2018年版《国家基本药物目录》所载的268个中成药品种的不同剂型的465份说明书,统计分析药品说明书项目标注率及内容中存在的问题。结果:465份说明书中,注意事项标注率为86.88%,不良反应、药理学、禁忌、药物相互作用、临床试验、药理毒理、药理作用标注率低,分别为20.64%、0.21%、30.1%、1.07%、2.36%、8.81%、1.93%;其他项目全部标注。说明书成分项表述不完善,未完全列出所含中药饮片、辅料信息的分别占2.15%、48.81%;功能主治项表述不统一、不规范,共有12种表述方法,其中16.5%的主治项中缺乏中医适应症;规格项表述不统一、不规范,有5种表述方法;用法用量项标注不明确,且465份说明书都未提及老人、孕妇及哺乳期妇女的用法用量;药物相互作用、不良反应、注意事项、禁忌项表述不全面,无实质性内容,只有0.64%标注了与化学药的相互作用、12.68%标注了禁忌内容。结论:2018年版《国家基本药物目录》的中成药说明书项目存在表述不规范、不完整等问题。应加大力度建立健全中成药信息收集与反馈机制,出台政策支持企业开展上市后的基础和临床研究;并通过积极开展符合中医特色的基础和临床研究,以中医药理论为指导结合最新的研究成果,进一步完善中成药说明书内容。

关键词 国家基本药物目录;中成药说明书;合理用药;特殊人群用药

Discussion on Some Problems of the Items in Chinese Patent Medicine Instruction in *National Essential Medicine List*

LI Chunxiao^{1,2}, SUN Jingya^{1,3}, LING Xiao^{1,2}, LI Xuelin^{1,2}, ZHAO Ya^{1,2}, ZHANG Bo^{1,2}(1. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Henan University of TCM/Henan Province Engineering Laboratory for Clinical Evaluation Technology of TCM, Zhengzhou 450000, China; 2. Collaborative Innovation Center for Chinese Medicine and Respiratory Diseases Co-constructed by Henan Province & Education Ministry of P.R. China, Zhengzhou 450000, China; 3. Clinical Pharmacy Department, Luanchuan County Hospital of TCM, Henan Luoyang 471500, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate and study the problems in the items labeling of Chinese patent medicine instructions in *National Essential Medicines List*, and to provide reference for rational drug use and instruction revision. METHODS: Totally 268 Chinese patent medicines contained in the 2018 edition of *National Essential Medicines List*, including 465 instructions of different

cancer in Spain[J]. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res, 2013, 13(3):381-391.

[21] DRANITSARIS G, COLEMAN R, GRADISHAR W. Nab-paclitaxel weekly or every 3 weeks compared to standard docetaxel as first-line therapy in patients with meta-

static breast cancer: an economic analysis of a prospective randomized trial[J]. Breast Cancer Res Treat, 2010, 119(3):717-724.

[22] BENEDICT A, CAMERON D A, CORSON H, et al. An economic evaluation of docetaxel and paclitaxel regimens in metastatic breast cancer in the UK[J]. Pharmacoeconomics, 2009, 27(10):847-859.

[23] DRANITSARIS G, COTTRELL W, SPIROVSKI B, et al. Economic analysis of albumin-bound paclitaxel for the treatment of metastatic breast cancer[J]. J Oncol Pharm Pract, 2009, 15(2):67-78.

(收稿日期:2021-01-11 修回日期:2021-03-28)

(编辑:刘明伟)

[△] 基金项目:国家重点研发计划(No.2017YFC1703400);河南中医药大学科学研究专项(No.2016ZY1006)

* 副主任药师,硕士生导师,博士。研究方向:中药上市后再评价、中药合理用药。电话:0371-66233562。E-mail:lichunxiao@126.com

通信作者:主任药师,博士生导师,硕士。研究方向:中药合理应用、药品上市后再评价。电话:0371-66245142。E-mail:lixuelin450000@163.com