

曲妥珠单抗联合化疗用于Her-2阳性晚期胃癌的成本-效果分析

戎佩佩*, 宋金春#, 吴 玥(武汉大学人民医院药学部, 武汉 430060)

中图分类号 R979.1;R956 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)05-0577-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.05.01

摘要 目的:研究曲妥珠单抗联合化疗用于人表皮生长因子受体2(Her-2)阳性晚期胃癌患者的成本-效果优势。方法:根据ToGA临床试验数据,结合我国医疗费用及消费水平,进行成本-效果分析,并对结果进行敏感度分析。结果:曲妥珠单抗联合化疗方案相较于单纯化疗方案,每例患者总生存期增加1个月,需多花费55 822.4元。结论:曲妥珠单抗联合化疗方案用于Her-2阳性晚期胃癌不具有成本-效果优势。

关键词 曲妥珠单抗;晚期胃癌;成本-效果分析

Cost-effectiveness Analysis of Trastuzumab Combined with Chemotherapy for Her-2 Positive Advanced Gastric Cancer

RONG Pei-pei, SONG Jin-chun, WU Yue (Dept. of Pharmacy, People's Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study cost-effectiveness of trastuzumab combined with chemotherapy for Her-2 positive advanced gastric cancer. METHODS: According to ToGA clinical trial data, cost-effectiveness analysis and sensitivity analysis of the results were conducted, based on domestic medical costs and consumption. RESULTS: Trastuzumab combined with chemotherapy regimen could prolong one month of overall survival with additional cost of 55 822.4 yuan, compared to chemotherapy alone. CONCLUSIONS: Trastuzumab combined with chemotherapy does not suggest cost-effectiveness advantage for Her-2 positive advanced gastric cancer.

KEYWORDS Trastuzumab; Advanced gastric cancer; Cost-effectiveness analysis

肿瘤分子靶向治疗,是以肿瘤细胞过度表达的某些标志性分子为靶点,选择性杀死肿瘤细胞而对正常细胞伤害较小的治疗模式。作为第一个靶向人表皮生长因子受体2(Human epidermal receptor 2, Her-2)的人源化单克隆抗体,曲妥珠单抗的问世改善了Her-2阳性胃癌患者的预后,是胃癌药物治疗的重要突破^[1]。国际多中心Ⅲ期临床试验结果表明,曲妥珠单抗用于Her-2阳性晚期胃癌治疗,可明显降低复发和死亡风险。由于整个治疗过程的费用昂贵,尤其在目前国内现有的医疗保险制度下,有效化疗方案的普遍实施往往受到了昂贵药物的限制。因此,有必要从我国医疗卫生角度出发,对整个治疗过程的经济学数据结合临床疗效进行评价,从而为临床决策提供有效信息。

近年来,越来越多的前瞻性、大样本随机临床试验证实,胃癌术后辅助治疗可以最大程度地减少疾病复发转移的可能性,其中ToGA研究为首个曲妥珠单抗治疗Her-2阳性胃癌的大型Ⅲ期临床研究。该研究证实了曲妥珠单抗联合化疗可显著延长晚期胃癌患者生存期,为胃癌从传统治疗迈入分子靶向治疗时代提供了依据。该研究中,594例Her-2阳性胃或食管腺癌(局部晚期、复发或转移性)患者被随机分组,分别接受曲妥珠单抗联合化疗或单纯化疗。与单纯化疗比较,曲妥珠单抗联合化疗组的中位生存期显著改善(分别为13.8个月

和11.1个月)。正是基于ToGA研究的良好结果,含曲妥珠单抗的联合化疗方案被美国国家综合癌症网(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)和中国NCCN胃癌临床实践指南推荐为Her-2阳性胃癌术后标准治疗。欧美药品监督管理部门相继批准了曲妥珠单抗联合化疗治疗Her-2阳性转移性胃癌的适应证。我国也于2012年8月批准曲妥珠单抗治疗Her-2阳性转移性胃癌的适应证。本研究拟从国内医疗现状出发,参照ToGA研究结果,对Her-2阳性晚期胃癌治疗方案的成本-效果进行分析。

1 资料与方法

1.1 研究对象及纳入标准

将ToGA研究的结果作为临床疗效的数据,研究对象为来自亚洲、中南美洲以及欧洲24个国家的594例18岁以上,经组织学证实为无法手术的局部晚期、复发或转移性胃腺癌或食管结合部腺癌患者。美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)体力状态评分0~2;器官功能良好;具有可测量或不可测量的病灶。肿瘤Her-2状态通过免疫组化(Immunohistochemical, IHC)和荧光原位杂交(Fluorescence in situ hybridization, FISH)集中检测。如患者肿瘤样本IHC 3+或FISH阳性[Her-2:17号染色体着丝粒区(CEP17)≥2],则符合入组条件。主要排除标准包括已针对转移性疾病进行过化疗、充血性心力衰竭、基线左心室射血分数(Left ventricular ejection fraction, LVEF) < 50%、透壁性心肌梗死、未控

本栏目协办

南京正大天晴制药有限公司

地址:江苏省南京市玄武区长江路188号德基大厦22层
电话:025-86816983 邮编:210018

* 主管药师, 硕士。研究方向:临床药学。电话:027-88041911。
E-mail: rpp1987@hotmail.com

通信作者:主任药师, 博士。研究方向:临床药学。电话:027-88047471。E-mail: songjc1234@126.com

制的高血压[收缩压>180 mm Hg(1 mm Hg=133.322 Pa)或舒张压>100 mm Hg]、需药物治疗的心绞痛、具有临床意义的心脏瓣膜病、高风险心律失常、上消化道缺乏生理完整性或吸收不良综合征、活动性胃肠出血、有脑转移灶证据的患者。

1.2 研究方法

符合全部入组标准(包括明确的Her-2状态和分层因素)的患者,按1:1比例随机分配接受曲妥珠单抗联合化疗(卡培他滨+顺铂或氟尿嘧啶+顺铂)或单纯化疗。化疗每3周进行1次,共6个周期。卡培他滨1 000 mg/m²,口服,bid,连续14 d,随后间歇1周;或氟尿嘧啶800 mg/m²,连续静脉滴注,每周期第1~5天。顺铂80 mg/m²,第1天静脉滴注。曲妥珠单抗静脉滴注,第1周期第1天剂量为8 mg/kg,随后6 mg/kg,每3周1次,直至疾病进展、出现不能接受的毒性反应或撤回知情同意。主要终点为中位总生存期(OS),两组患者的OS为13.8个月和11.1个月。口服卡培他滨OS不逊于氟尿嘧啶^[2]。不良事件根据美国国立癌症研究所不良事件常用术语标准(National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI-CTCAE)4.03版评估。

2 结果

2.1 医疗成本计算

采用ToGA研究的结果作为临床疗效的数据。医疗成本参照武汉大学人民医院2014年第2季度的各类收费标准,非医疗成本参照湖北省2013年国民经济和社会发展统计公报^[3]。成本包括直接医疗成本、间接医疗成本、直接非医疗成本、间接非医疗成本,均以人民币计算。其中,直接医疗成本包括药品费、检查费、材料费、护理费、床位费,间接医疗成本主要指处理Ⅲ度和Ⅳ度不良反应的干预费用,直接非医疗成本包括交通费、营养费,间接非医疗成本包括误工费和陪护费。成本构成见表1。根据2010年国民体质监测公报,中国55~59岁男性人均身高为167 cm,体质量为68.5 kg,体表面积为1.81 m²;女性人均身高为155.8 cm,体质量为59.7 kg,体表面积为1.62 m²。化疗药物按照平均体表面积1.72 m²计算剂量,曲妥珠单抗按照平均体质量64.1 kg计算剂量。临床上需要进行药物干预处理的不良反应在本研究中主要为Ⅲ度或Ⅳ度中性粒细胞减少,在ToGA研究中,两组患者的Ⅲ度或Ⅳ度中性粒细胞减少发生率均为33%。该不良反应的处理成本包括粒细胞集落刺激因子的成本,以及可能接受的抗感染治疗费用和血常规检测成本。本研究参考国内其他研究结果,处理一例Ⅲ度和Ⅳ度中性粒细胞减少患者的治疗费用分别为1 278.00元和2 775.00元。

2.2 成本-效果分析

成本-效果分析采用成本(C)与效果(E)的比值(C/E),表示每单位效果所需成本。通常成本增加,其相应的效果也会增加,但不成正比,因此比值最小并不意味着是最佳方案。增量成本-效果比($\Delta C/\Delta E$)是每增加1个单位效果所花费的成本,即在一种方案的基础上实施另一种方案所增加的成本-效果的比值,比值越小则增加的成本越低。根据ToGA研究结果,Her-2阳性晚期胃癌患者经6个周期化疗后,两组患者OS分别为13.8个月和11.1个月。成本-效果分析结果见表2。

根据世界卫生组织(WTO)推荐的成本-效果阈值分析,以2013年湖北省人均国内生产总值(GDP)每月3 557.2元计算, $\Delta C/\Delta E > 3$ 倍人均GDP,说明曲妥珠单抗联合化疗用于Her-2阳性晚期胃癌不具有成本-效果优势。

2.3 敏感度分析

药物经济学研究中所采用的变量往往不易准确测量,数据的不确定性和潜在的偏倚会对分析结果产生一定的影响。敏感度分析即通过变化这些不确定因素来检验结果的敏感性。假设药品的成本下降50%,护理费上升10%,其价格的敏

感度分析结果见表3。

表1 成本构成

Tab 1 Cost constituent

项目	单价 (单位剂量/元)	曲妥珠单抗联合化疗组		单纯化疗组	
		数量	总价,元	数量	总价,元
药品费					
曲妥珠单抗	440 mg/25 120.0	6	150 720.0	0	0
卡培他滨	0.5 g×12片/469.0	48	22 512.0	48	22 512.0
顺铂	10 mg/13.6	84	1 142.4	84	1 142.4
昂丹司琼	4 mg/31.1	12	373.2	12	373.2
检查费					
血常规	30.0	6	180.0	6	180.0
心电图	30.0	6	180.0	6	180.0
CEA,CA199	120.0	6	720.0	6	720.0
肝肾功能电解质	421.0	6	2 526.0	6	2 526.0
胸部CT平扫	480.0	2	960.0	2	960.0
全腹CT平扫+增强	1 020.0	2	2 040.0	2	2 040.0
材料费					
留置针	45.0	6	270.0	6	270.0
其他	20.0	6	120.0	6	120.0
护理费	10.0	6	60.0	6	60.0
床位费	30.0	6	180.0	6	180.0
交通费	20.0	6	120.0	6	120.0
误工费	220.0	6	1 320.0	6	1 320.0
营养费	32.0	6	192.0	6	192.0
陪护费	168.0	6	1 008.0	6	1 008.0

表2 成本-效果分析结果

Tab 2 Cost-effectiveness analysis

组别	C,元	E,月	C/E	$\Delta C/\Delta E$
曲妥珠单抗联合化疗组	185 292.3	13.8	13 427.0	55 822.4
单纯化疗组	34 571.7	11.1	3 114.6	-

表3 敏感度分析结果

Tab 3 Analysis of sensitivity

组别	C,元	E,月	C/E	$\Delta C/\Delta E$
曲妥珠单抗联合化疗组	97 919.5	13.8	7 095.6	27 911.3
单纯化疗组	22 558.9	11.1	2 032.3	-

从表3可以看出,当药品的成本下降50%,护理费上升10%时, $\Delta C/\Delta E > 3$ 倍人均GDP,说明当药品费用降低50%时,曲妥珠单抗联合化疗用于Her-2阳性晚期胃癌仍然不具有成本-效果优势。因此,成本-效果分析结果可靠,即使大幅度降低药品成本,曲妥珠单抗联合化疗方案相对于单纯化疗方案仍不具有成本-效果优势。

3 讨论

ToGA研究是第一个探讨曲妥珠单抗用于Her-2阳性晚期胃癌患者的大型Ⅲ期临床研究。该研究证实了Her-2阳性晚期胃癌患者经6个周期化疗后,曲妥珠单抗联合化疗组较单纯化疗组患者OS提高了2.7个月,因此曲妥珠单抗联合化疗方案目前已被国内外权威肿瘤治疗指南推荐用于Her-2阳性晚期胃癌,且该适应证也于2012年8月被国家食品药品监督管理局(China Food and Drug Administration, CFDA)批准。但国内目前尚无针对该方案的药物经济学研究。本研究结果表明,尽管曲妥珠单抗的应用使得晚期Her-2阳性晚期胃癌患者的总体生存期得到了显著提高,但就国内现状来说,其应用不具有成本-效果优势,仅供经济条件较好的患者作为更好的治疗选择。本研究数据显示,患者治疗成本中药品费用占绝对比值,即使大幅度降低药品成本,曲妥珠单抗的应用也不具有成本-效果优势。

本研究存在以下局限性:(1)Her-2阳性晚期胃癌患者的实

抗菌药物专项整治前后我院腹腔镜胆囊切除术围术期抗菌药物预防性使用分析^Δ

王惠霞*,滕月鹏,古殿杰(兰州市第二人民医院药剂科,兰州 730046)

中图分类号 R47;R619 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)05-0579-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.05.02

摘要 目的:将腹腔镜胆囊切除术(LC)围术期预防用药纳入普外科I类切口手术管理。方法:将LC预防用抗菌药物为专项点评项目,采用临床药师技术干预与医院行政干预相结合,以PDCA循环管理法实施干预,对我院2009年7—12月(干预前)、2011年7—12月(第一阶段干预后)、2012年7—12月(第二阶段干预后)普外科病历资料中单纯胆囊结石、胆囊息肉型LC患者315例,进行抗菌药物预防应用合理性评价,并对干预前后情况进行比较、分析。结果:与干预前比较,第一阶段、第二阶段干预后LC预防用抗菌药物分别由100%降至62.96%、52.68%,总体降幅达70.21%($P<0.05$);LC抗菌药物费用占药品总费用的比例分别由35.39%降至12.89%、1.40%,总体降幅达96.04%($P<0.05$);LC预防用抗菌药物合理率由0分别升至43.75%、74.17%($P<0.05$);LC抗菌药物使用品种分别由七大类13个品种减少至四大类8个品种、三大类5个品种;LC患者平均住院天数分别由9.55 d降至8.23、7.50 d。干预前后,LC患者均未发生切口感染。结论:将LC预防用药纳入普外科I类切口手术管理,可有效规范使用抗菌药物;临床药师的技术干预与医院行政干预后,可提高抗菌药物临床应用合理性。

关键词 腹腔镜胆囊切除术;抗菌药物;围术期;预防用药

Analysis on the Application of Perioperative Antibiotics for Laparoscopic Cholecystectomy before and after Rectification of Antibiotics in Our Hospital

WANG Hui-xia, TENG Yue-peng, GU Dian-jie(Dept. of Pharmacy, Lanzhou Second People's Hospital, Lanzhou 730046, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To enroll laparoscopic cholecystectomy (LC) perioperative prophylaxis into the general surgery incision surgery type I management. METHODS: LC antibiotics prevention as a special project review was combined with clinical pharmacist intervention and hospital administrative intervention to intervene the PDCA cycle management, medical information of LC patients in our hospital with simple gallstones and gallbladder polyps during Jul.-Dec. 2009 (before intervention), Jul.-Dec. 2011 (after stage 1 intervention) and Jul.-Dec. 2012 (after stage 2 intervention) in general surgery department were collected to evaluate the rationality of prophylactic use of antibiotics, and compared comparatively before and after intervention. RESULTS: Compared with before intervention, the ratio of antibiotics for prophylactic use in LC decreased from 100% to 62.96% and 52.68% respectively, decreasing by 70.21% in total ($P<0.05$) after the intervention of stage 1 and 2; the proportion of antibiotics cost in the total drug cost declined from 35.39% to 12.89% and 1.40% respectively, decreasing by 96.04% in total; the reasonable rate of antibiotics for preoperative use went up to 43.75% and 74.17% from 0. The species of LC antibiotics medication were decreased from 7 categories 13 varieties to 4 categories 8 varieties and 3 categories 5 varieties respectively; the mean time of LC patients hospital stay was decreased from 9.55 d to 8.23 d and 7.50 d. There were no incision infection in LC patients before and after intervention. CONCLUSIONS: It prophylactic use of antibiotics in LC could standard to include LC prophylactic medication into the management of type I incision operations in general surgery department. The interventions of clinical pharmacists could promote rational use of antibiotics.

KEYWORDS Laparoscopic cholecystectomy; Antibiotics; Perioperative; Prophylaxis

际治疗费用高于本文数据,比如部分患者接受经外周插管的中心静脉导管(Peripherally Inserted Central Catheter, PICC)置管术,或接受中药营养支持治疗等。(2)本研究数据来源于TOGA研究,考虑到国内外患者对化疗的耐受能力有所差异,可能对医疗成本构成产生一定影响。

参考文献

[1] Wong H, Yau T. Targeted therapy in the management of advanced gastric cancer: are we making progress in the era

of personalized medicine? [J]. *Oncologist*, 2012, 17(3): 346.

[2] Kang YK, Kang WK, Shin DB, et al. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial [J]. *Ann Oncol*, 2009, 20(4): 666.

[3] 湖北省统计局. 湖北省2013年国民经济和社会发展统计公报 [EB/OL]. (2014-03-04) [2014-05-30]. <http://www.stats-hb.gov.cn/wzlm/tjgb/ndtjgb/hbs/108863.htm>.

(收稿日期:2014-05-30 修回日期:2014-09-05)

(编辑:余庆华)

^Δ 基金项目:兰州市科技计划项目(No.2011-2-9)

* 副主任药师, 硕士。研究方向:临床药学。电话:0931-8373316。

E-mail: whx_1972@163.com