

【临床评价】

国产和进口替莫唑胺胶囊治疗脑胶质瘤的药物经济学评价

刁长冬^{1,2}, 汪雄^{1,2}, 刘金梅^{1,2}, 李石军¹, 袁琦^{1,2}, 朱海霞^{1,2}, 张玉^{1,2}, 史琛^{1,2*}

1. 华中科技大学同济医学院附属协和医院 药学部, 湖北 武汉 430022

2. 湖北省重大疾病精准用药临床医学中心, 湖北 武汉 430022

摘要: **目的** 比较国产和进口替莫唑胺胶囊临床疗效与成本差异, 对两者进行药物经济学评价。**方法** 收集2008年1月—2018年12月在华中科技大学同济医学院附属协和医院肿瘤中心治疗过的240例脑胶质瘤患者进行回顾性研究, 其中符合纳入标准的脑胶质瘤患者共103例。其中使用了国产替莫唑胺胶囊进行治疗的患者72例, 归为蒂清组; 使用了进口替莫唑胺胶囊进行治疗的患者31例, 归为泰道组。计算2年疾病控制率和生存率, 通过Kaplan-Meier生存曲线分析两组患者2年疾病无进展生存时间(PFS)及总体生存时间(OS), 分析两组不良反应发生率, 并对两组进行药物经济学评价。**结果** 蒂清组和泰道组2年疾病控制率分别为52.8%和67.7%; 2年生存率分别为68.10%和74.20%; 蒂清组和泰道组总费用/2年疾病控制率分别为2 349.43和为2 307.07; 总费用/2年生存率分别为1 821.58和2 104.97。**结论** 国产替莫唑胺胶囊相对于进口替莫唑胺胶囊在脑胶质瘤患者的治疗中具有一定的药物经济学优势。

关键词: 替莫唑胺胶囊; 脑胶质瘤; 成本-效果比; 药物经济学评价; 疾病控制率

中图分类号: R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2021)01-0111-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.01.014

Pharmacoeconomic evaluation of domestic and imported Temozolomide Capsules in treatment of glioma

DIAO Changdong^{1,2}, WANG Xiong^{1,2}, LIU Jinmei^{1,2}, LI Shijun¹, YUAN Qi^{1,2}, ZHU Haixia^{1,2}, ZHANG Yu^{1,2}, SHI Chen^{1,2}

1. Department of Pharmacy, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science & Technology, Wuhan 430022, China

2. Hubei Province Clinical Research Center for Precision Medicine for Critical Illness, Wuhan 430022, China

Abstract: **Objective** To compare the clinical efficacy and cost of domestic and imported Temozolomide Capsules, and pharmacoeconomic evaluation of the two groups was carried out. **Methods** A retrospective study was conducted on 240 patients with glioma treated in the Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science & Technology from January 2008 to December 2018, among them, 103 patients with glioma met the inclusion criteria. Among them, 72 patients treated with domestic Temozolomide Capsules were classified as diqing group. 31 cases of patients treated with imported Temozolomide Capsules were classified as the Taidao group. The 2-year disease control rate and survival rate were calculated. The 2-year disease-free survival time (PFS) and overall survival time (OS) of two groups were analyzed by Kaplan-Meier survival curve. The incidence of adverse reactions in the two groups was analyzed, and pharmacoeconomic evaluation was conducted for two groups. **Results** The 2-year disease control rates in the Tiqing and Taitao groups were 52.8% and 67.7%, respectively, the 2-year survival rates were 68.10% and 74.20%, respectively. The total cost/2-year disease control rates for the Tiqing and Taitao groups were 2 349.43 and 2 307.07, respectively, the total cost/2-year survival rates were 1 821.58 and 2 104.97, respectively. **Conclusion** Compared with imported Temozolomide Capsules, domestic Temozolomide Capsules have some advantages in drug economics in treatment of glioma patients.

Key words: Temozolomide Capsules; glioma; cost-effectiveness ratio; pharmacoeconomic evaluation; disease control rate

收稿日期: 2020-07-27

基金项目: 国家重点研发计划资助项目(2017YFC0909900)

第一作者: 刁长冬,男,药师,研究方向为临床药学。E-mail:1049220629@qq.com

*通信作者: 史琛,女,博士,副主任药师,硕士生导师,研究方向为临床药学及抗肿瘤药理。E-mail:whxhchen@163.com

脑胶质瘤在所有的颅内原发肿瘤中占50%~60%,近年来发病率有逐步上升的趋势^[1]。替莫唑胺是一种第二代烷化剂类抗肿瘤药咪唑四嗪前体药,具有更强更广泛的抗肿瘤活性^[2-4]。研究证实联合替莫唑胺的同期放化疗能延长高分级恶性胶质瘤患者的生存时间^[5-6]。但药物成分相同的情况下,进口原研药品与国产仿制药品临床疗效可能存在差异,价格差异也可能较大^[7]。进口替莫唑胺胶囊是否有更好的疗效,价格差异是否会带来与之匹配的疗效仍有待明确。本研究旨在比较国产与进口替莫唑胺胶囊在治疗恶性脑胶质瘤中的疗效和成本,通过成本-效果分析进行药物经济学评价,为临床治疗中的合理用药以及我国医保部门遴选药品提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2008年1月—2018年12月在华中科技大学同济医学院附属协和医院肿瘤中心治疗过的240例脑胶质瘤患者进行回顾性研究。根据制定的纳入和排除标准,最后共筛选了103例患者。其中男性患者64例,女性患者39例;平均年龄(46.18 ± 12.03)岁;Karnofsky(KPS)评分 ≥ 80 分的患者有84例, < 80 分的患者9例;胶质母细胞瘤患者40例,间变型星形细胞瘤患者14例,其他脑胶质瘤(弥漫性星形细胞瘤、少突胶质细胞瘤、间变性少突胶质细胞瘤等)49例;低级别脑胶质瘤患者32例,高级别脑胶质瘤患者71例。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准:(1)患者经颅内肿瘤切除术后,对切除组织进行病理切片检查,经病理学确诊为脑胶质瘤脑胶质瘤;(2)年龄18~80岁;(3)患者均进行了肿瘤切除手术,手术后均进行了放疗联合替莫唑胺的同步放化疗;(4)患者进行治疗前KPS评分 ≥ 70 分;(5)正常血细胞计数分类、肝功能、肾功能良好(中性粒细胞 $> 1\,500$ 个/mL;血小板 $> 100 \times 10^6$ 个/mL;肌酐 $<$ 正常上限1.5倍;总胆红素 $<$ 正常上限1.5倍;肝功 $<$ 正常上限3倍);(6)患者在疾病进展前,中途没有更换治疗方案。

排除标准:(1)既往或目前同时患有其他恶性肿瘤的患者;(2)患有严重心脏、肝肾疾病的患者;(3)患者中途无进展但更换了治疗方案;(4)进口替莫唑胺胶囊与国产替莫唑胺胶囊混用的患者。

1.3 分组和治疗方案

使用了国产替莫唑胺胶囊进行治疗的患者72

例,归为国产替莫唑胺胶囊组;使用了进口替莫唑胺胶囊进行治疗的患者31例,归为进口替莫唑胺胶囊组。国产替莫唑胺胶囊组男性43人,女性29人;平均年龄(45.47 ± 12.01)岁;KPS评分 ≥ 80 分患者59人, < 80 分患者5人;胶质母细胞瘤患者31人,间变型星形细胞瘤患者11人;低级别胶质瘤患者20人,高级别胶质瘤患者52人;未做辅助化疗患者20人,辅助化疗1~5周期的患者29人,辅助化疗 ≥ 6 周期的患者23人。进口替莫唑胺胶囊组男性21人,女性10人;平均年龄(48.45 ± 11.86)岁;KPS评分 ≥ 80 分患者25人, < 80 分患者4人;胶质母细胞瘤患者9人,间变型星形细胞瘤患者3人;低级别胶质瘤患者12人,高级别胶质瘤患者19人;未做辅助化疗患者11人,辅助化疗1~5周期的患者8人,辅助化疗 ≥ 6 周期的患者12人。通过两组的基线资料比较,两组在性别、年龄、KPS评分、病理类型、WHO分级和辅助化疗次数方面差异均无统计学意义。

患者放疗总剂量60 Gy,每日单次分割剂量2 Gy,每周连续5 d,共6周。替莫唑胺化疗方案分为同步放化疗期与辅助化疗期。同步放化疗期替莫唑胺胶囊给药为从放疗开始第1天予75 mg/m²,连续给药42 d。休息4周进入辅助化疗期,28 d为1个周期,每周服用替莫唑胺胶囊5 d,停23 d。第1周期每天150 mg/m²,第2及以后周期每天200 mg/m²,直到试验终点。其中国产组给予国产替莫唑胺胶囊(商品名蒂清,江苏天士力帝益药业有限公司,国药准字H20040637,50 mg/粒,生产批号:20090722、20100309、20110108、20120206、201301021、201401031、201508171、201602231、201702052、201801022,以下称蒂清组),进口组给予进口替莫唑胺胶囊(商品名泰道,默沙东制药有限公司,批准文号:J20180033,进口药品注册号:H20171091,规格:100 mg、20 mg,生产批号:其中100 mg规格药品代表性批号:141473903、142699801、143718701、145494901、145563901、147229302、3DZAA06001、4DZAA14006、5DZAA15001、6DZAA49001、7DZAA57001,20 mg规格药品代表性批号:137930901、142103302、142699502、144384401、145018101,以下称泰道组)。

1.4 观察指标

1.4.1 胶质瘤复发 若影像学提示体积增大 $\geq 25\%$ 或出现新发病灶,或出现临床症状恶化^[8]。

1.4.2 2年疾病控制率 计算2008年1月—2018年12月(并非患者首次确诊脑胶质瘤的时间范围)在医院进行过替莫唑胺治疗的脑胶质瘤患者从替

莫唑胺治疗初始起,2年后胶质瘤无复发患者例数与研究患者总例数的百分比。

1.4.3 2年生存率 从替莫唑胺治疗初始计算,2年后胶质瘤患者存活例数与患者总例数的百分比。

1.5 不良反应标准

随访并根据《常见不良事件评价标准(CTCAE) 5.0版》评价并记录患者发生不良反应的情况^[9]。

1.6 资料收集与随访

通过住院病历系统、门诊病历系统,记录患者的年龄、性别、病理类型、WHO分级、KPS评分等基本信息,以及一线治疗方案、放疗剂量与时间、化疗用药的剂量与时间等治疗情况。通过住院病历系统、门诊病历系统及电话随访登记患者的疾病进展时间和死亡时间。由于间接成本计算复杂且难以预测,本研究中将直接成本作为成本指标。直接成本包括住院费用、检查费用、治疗费用、护理费用和药品费用等。其中药品费用主要收集治疗过程中替莫唑胺胶囊单药总费用和不良反应相关药物费用。药品费用以随访结束时的药品费用为准。

1.7 统计学方法

本研究所有数据的分析统计均通过SPSS 25.0软件进行。性别、病理类型、KPS评分、治疗方案、疾病控制率、生存率等计数资料采用构成比或率表示,组间比较采用 χ^2 检验。PFS和OS的组间比较采用Kaplan-Meier生存曲线,并进行Log-rank检验。本研究通过成本-效果比和增量成本-效果比来进行成本-效果评价,进而做出药物经济学评价。

2 结果

2.1 2年疾病控制率与生存率

对患者进行2年随访,记录患者疾病进展情况

和生存情况,计算疾病控制率和生存率,并分析无进展生存时间(PFS)和OS。通过表1可以看到,2年疾病控制率和2年生存率泰道组均稍高于蒂清组,但差异均无统计学意义。

表1 2年疾病控制率与生存率

Table 1 2-year disease control rate and survival rate					
组别	n/例	2年疾病控制情况		2年生存情况	
		n/例	占比/%	n/例	占比/%
蒂清	72	38	52.8	49	68.1
泰道	31	21	67.7	23	74.2

通过Kaplan-Meier生存曲线分析了蒂清组和泰道组之间的PFS、OS,并进行log-rank检验,结果如图1所示。蒂清组的PFS均值为17.72个月(95%CI: 15.88~19.55个月),泰道组的PFS均值为20.27个月(95%CI: 17.97~22.56个月),差异无统计学意义($P=0.149$)。蒂清组的OS均值为21.31个月(95%CI: 20.07~22.55个月),泰道组中OS均值为22.20个月(95%CI: 20.51~23.89个月),差异同样无统计学意义($P=0.494$)。

2.2 不良反应情况分析

同时,研究还分析了该103例患者在血液系统、消化系统、肝功能等方面的不良反应分布情况及严重程度。其中血液系统不良反应主要为白细胞减少、血小板减少、中性粒细胞减少、贫血等。消化系统不良反应主要表现为恶心、呕吐等。肝功能异常主要表现为丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶和胆红素升高。其他不良反应主要包括头晕、头痛以及脱发等。结果如表2所示,总体来说蒂清组和泰道组之间的不良反应发生情况相当。

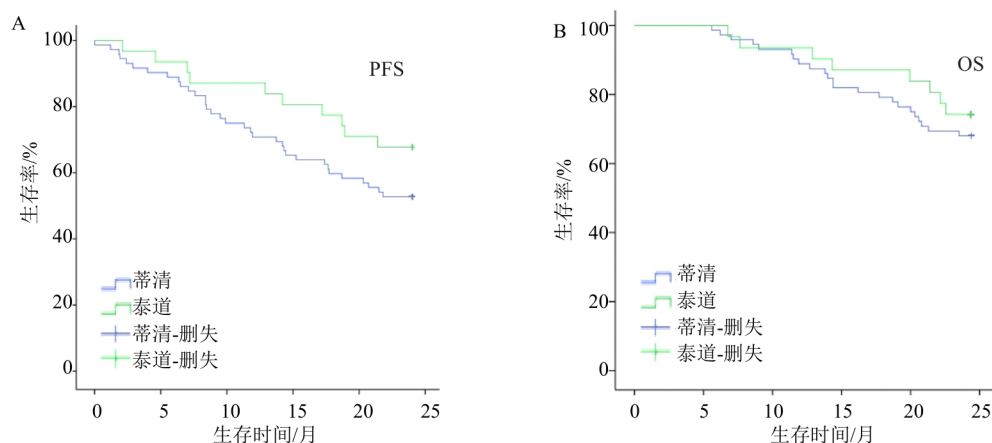


图1 蒂清组和泰道组Kaplan-Meier生存曲线

Fig. 1 Kaplan-Meier survival curves of Tiqing group and Taitao group

表2 不良反应分布情况

Table 2 Distribution of adverse reactions

组别	n/例	血液系统不良反应		胃肠道不良反应		肝功能不良反应		其他		严重不良反应	
		n/例	占比/%	n/例	占比/%	n/例	占比/%	n/例	占比/%	n/例	占比/%
蒂清	72	35	48.6	10	13.9	25	34.7	8	11.1	6	8.3
泰道	31	16	51.6	1	3.2	11	35.5	2	6.5	3	9.7

2.3 成本分析

进行直接成本分析即可评价两组之间的经济学差异,结果见表3。蒂清组人均总医疗费用(总费用C1)低于泰道组($P=0.010$)。替莫唑胺胶囊费用(C2)同样是蒂清组低于泰道组($P=0.001$)。但蒂清组和泰道组之间不良反应相关的费用并无明显差异($P=0.731$)。

2.4 成本-效果分析

成本-效果比分析发现总费用/2年疾病控制率的成本-效果比(C1/E1)在蒂清组和泰道组中分别为2 349.43和2 307.07;总费用/2年生存率的成本-效果比(C1/E2)提示蒂清组和泰道组分别为1 821.58和2 104.97。

增量成本-效果比分析结果则提示泰道组比蒂清组每提高1%的2年疾病控制率,需要增加2 156.97元的总费用。泰道组比蒂清组每提高1%的2年生存率,需要增加5 268.67元的总费用,见表4。

2.5 敏感性分析

由于药物经济学评价研究中常存在不确定性和偏倚,因此需要通过敏感性分析对上述成本-效果比的稳定性进行探讨。假设2组的替莫唑胺费用均上调或者下调10%,其他费用不变,敏感性分析结果如表5所示,将替莫唑胺胶囊的价格上调或者下调10%后,总费用/2年疾病控制率的成本-效果比(C1/E1)与总费用/2年生存率的成本-效果比(C1/E2)结果没有改变。

表3 直接成本比较

Table 3 Comparison of direct cost

组别	n/例	总费用(C1)/元	替莫唑胺费用(C2)/元	不良反应相关费用(C3)/元
蒂清	72	124 049.81	53 639.40	3 057.64
泰道	31	156 188.7	78 194.64	3 342.88
P值		0.010	0.001	0.731

表4 成本-效果比分析

Table 4 Cost-effectiveness ratio analysis

组别	n/例	总费用(C1)/元	2年疾病控制率(E1)/%	2年生存率(E2)/%	C1/E1	C1/E2	$\Delta C1/\Delta E1$	$\Delta C1/\Delta E2$
蒂清	72	124 049.81	52.80	68.10	2 349.43	1 821.58	—	—
泰道	31	156 188.73	67.70	74.20	2 307.07	2 104.97	2 156.97	5 268.67

表5 敏感性分析

Table 5 Sensitivity analysis

项目	蒂清(n=72)	泰道(n=31)
上调10%后C1/E1	2 451.02	2 422.57
上调10%后C1/E2	1 900.35	2 210.35
上调10%后 $\Delta C1/\Delta E1$	—	2 321.77
上调10%后 $\Delta C1/\Delta E2$	—	5 671.22
下调10%后C1/E1	2 247.84	2 191.57
下调10%后C1/E2	1 742.82	1 999.59
下调10%后 $\Delta C1/\Delta E1$	—	1 992.17
下调10%后 $\Delta C1/\Delta E2$	—	4 866.13

3 讨论

褚扬等^[10]的研究证明了蒂清与泰道在Beagle犬体内具有生物等效性。而两者在临床疗效方面的差异则鲜有报道,本研究通过对蒂清与泰道两组的疗效分析发现,蒂清组和泰道组从2年的疾病控制率、生存率、PFS和OS等方面均无统计学差异。

成本分为直接成本和间接成本。直接成本指与获得或提供医疗服务直接相关的成本,如药品耗费、防治疾病过程中所消耗的医疗产品或服务;间接成本指与获得或提供医疗服务间接相关的成本,如患者及其陪同家属因诊治疾病而发生的交通成

本。由于间接成本计算复杂且难以预测,本研究中将直接成本作为成本指标。在直接成本比较中,蒂清组在总费用和替莫唑胺单药费用方面的成本较泰道组低,在不良反应费用上两组无明显差异。成本-效果比分析提示总费用/2年疾病控制率(C1/E1)上蒂清组与泰道组基本持平;总费用/2年生存率(C1/E2)蒂清组低于泰道组。且敏感性分析结果提示上调或下调替莫唑胺费用并不影响该结论。血液系统、胃肠道系统、肝功能不良反应为替莫唑胺胶囊常见不良反应^[11]。因此,研究还进一步分析了蒂清组和泰道组中3级及以上严重不良反应的发生率,可见在蒂清组中,严重不良反应发生率为8.3%,泰道组中为9.7%,两组之间无明显差异。

综上,国产替莫唑胺胶囊相对于进口替莫唑胺胶囊在脑胶质瘤患者的治疗中具有一定的药物经济学优势。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Davis F G, McCarthy B J. Current epidemiological trends and surveillance issues in brain tumors [J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2001, 1(3): 395-401.
- [2] Chen R, Smith-Cohn M, Cohen A L, et al. Glioma subclassifications and their clinical significance [J]. Neurotherapeutics, 2017, 14(2): 284-297.
- [3] Stevens M F G, Newlands E S. From triazines and triazenes to temozolomide [J]. Eur J Cancer, 1993, 29(7): 1045-1047.
- [4] Stevens M F, Hickman J A, Stone R, et al. Antitumor imidazotetrazines. 1. Synthesis and chemistry of 8-carbamoyl-3-(2-chloroethyl)imidazo[5, 1-d] -1, 2, 3, 5-tetrazin-4(3 H) -one, a novel broad-spectrum antitumor agent [J]. J Med Chem, 1984, 27(2): 196-201.
- [5] Verschuur A C, Grill J, Lelouch-Tubiana A, et al. Temozolomide in paediatric high-grade glioma: a key for combination therapy? [J]. Br J Cancer, 2004, 91(3): 425-429.
- [6] Stupp R, Mason W P, van den Bent M J, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma [J]. N Engl J Med, 2005, 352(10): 987-996.
- [7] 申玲玲, 杜光, 李娟, 等. 对仿制药一致性评价政策的解读 [J]. 医药导报, 2020, 39(5): 722-727.
- [8] Shen L L, Du G, Li J, et al. Interpretation on the policy of consistency evaluation of generic drugs [J]. Her Med, 2020, 39(5): 722-727.
- [9] Wen P Y, Macdonald D R, Reardon D A, et al. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group [J]. J Clin Oncol, 2010, 28(11): 1963-1972.
- [10] HHS, U. S. Common Terminology Criteria for Adverse Events(CTCAE) Version 5.0, 2017. https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf
- [11] 褚扬, 闫凯境, 李伟, 等. 国产与进口替莫唑胺胶囊在Beagle犬体内的生物等效性研究 [J]. 中国新药杂志, 2015, 24(4): 395-399.
- [12] Chu Y, Yan K J, Li Y, et al. Bioequivalence study of domestic and imported temozolomide capsules in Beagle dogs [J]. Chin J New Drugs, 2015, 24(4): 395-399.
- [13] 丁吉涛, 李明浩, 李琳坤, 等. 替莫唑胺治疗神经胶质瘤患者疗效与安全性的回顾性分析 [J]. 现代肿瘤医学, 2019, 27(23): 4187-4190.
- [14] Ding J T, Li M H, Li L K, et al. The curative effect and safe analysis of temozolomide for neuroglioma patients [J]. J Mod Oncol, 2019, 27(23): 4187-4190.

[责任编辑 高源]