

阿扎胞苷治疗骨髓增生异常综合征的快速卫生技术评估[△]

沈柳岑^{1*}, 黄 蕾², 张春燕², 沈 凯^{2#} (1. 南通市海门区人民医院药剂科, 江苏 南通 226100; 2. 南通大学附属医院药学部, 江苏 南通 226001)

中图分类号 R973 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2022)11-1380-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2022.11.022



摘要 目的: 基于快速卫生技术评估方法, 评价阿扎胞苷治疗骨髓增生异常综合征的有效性、安全性和经济性, 高效、快捷地为临床药物选择和决策者提供循证依据。方法: 系统检索中国知网、万方数据库、PubMed 和 the Cochrane Library 等数据库, 纳入阿扎胞苷与对照组(地西他滨或其他治疗手段)治疗骨髓增生异常综合征的系统评价/Meta 分析、药物经济学研究等文献, 由 2 名评价者根据纳入与排除标准独立筛选文献、提取资料和汇总数据后, 最终采用定性描述的方法对结果进行定性分析。结果: 共纳入 7 篇系统评价/Meta 分析和 2 篇药物经济学研究文献。现有证据显示, 阿扎胞苷治疗骨髓增生异常综合征在有效性方面较对照药物有一定的优势, 且不增加患者的血液毒性。阿扎胞苷和地西他滨在我国均具有较好的经济性。结论: 与支持治疗相比, 去甲基化药物应优先被推荐用于治疗骨髓增生异常综合征患者; 而与地西他滨比较, 阿扎胞苷更具有有效性。

关键词 卫生技术评估; 阿扎胞苷; 骨髓增生异常综合征

Rapid Health Technology Assessment of Azacitidine in the Treatment of Myelodysplastic Syndrome[△]

SHEN Liucen¹, HUANG Lei², ZHANG Chunyan², SHEN Kai² (1. Dept. of Pharmacy, Nantong Haimen People's Hospital, Jiangsu Nantong 226100, China; 2. Dept. of Pharmacy, Affiliated Hospital of Nantong University, Jiangsu Nantong 226001, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To evaluate the efficacy, safety and economy of azacitidine in the treatment of myelodysplastic syndrome based on rapid health technology assessment, so as to provide evidence-based evidence for drug selection and decision-makers conveniently. **METHODS:** Systematic review/Meta-analysis and pharmacoeconomic studies on azacitidine and control group (decitabine or other treatments) in the treatment of myelodysplastic syndrome were systematically retrieved from CNKI, Wanfang Data, PubMed, the Cochrane Library and other databases. Literature screening, data extraction and summary were performed according to the inclusion and exclusion criteria by two evaluators independently, so that the conclusion was qualitatively analyzed through qualitative description. **RESULTS:** Totally seven systematic review/Meta-analysis and two pharmacoeconomic studies were included. Existing evidence indicated that compared with the control group, azacitidine had a certain advantage of efficacy in the treatment of myelodysplastic syndrome without increasing patients' hematotoxicity. Both azacitidine and decitabine had good economy in China. **CONCLUSIONS:** Compared with supportive treatment, the demethylation agents should be recommended for the treatment of myelodysplastic syndrome. Moreover, azacitidine is more effective than decitabine.

KEYWORDS Health technology assessment; Azacitidine; Myelodysplastic syndrome

新药遴选指医院引入一个此前尚未使用过的药品^[1]。由于不同生产商生产相同药品, 药品结构不同但作用机制相同的同类药品较多, 以及作用靶点、作用机制完全不同的新药不断上市等原因, 导致目前国内可用于治疗相同疾病的药品数量和种类较多。为了保证临床治疗的先进性, 如何选择“性价比”高的药品服务于患者一直是新药遴选的关键问题。卫生技术评估 (HTA) 是对卫生技术的特性、有效性、安全性、经济

性和社会适应性进行的系统性评价。当时间要求较高或条件有限时, 快速 HTA 可通过简化系统评价的方法, 帮助决策者快速了解药品的有效性、安全性和经济性^[2]。因此, 快速 HTA 可以作为药品“性价比”评价的强有力支撑工具, 为临床准入决策者提供循证依据。骨髓增生异常综合征 (myelodysplastic syndrome, MDS) 是一组起源于造血干细胞的肿瘤性疾病, 主要特征为骨髓造血功能异常、血细胞发育异常, 表现为难治性的血细胞减少、造血功能衰竭, 并且高风险向急性白血病转化。MDS 患者的支持治疗包括输血、输注血小板等血液制品以及使用抗菌药物等。除支持治疗外, 治疗 MDS 的药物包括免疫调节剂来那度胺、免疫抑制剂环孢素 A、去甲基化药物阿扎胞苷和地西他滨等^[3]。本研究旨在以评估阿扎胞苷治疗 MDS 的有效性、安全性和经济性为例, 阐明南通大学附属医院 (以

△ 基金项目: 南通市科技计划项目 (No. JC2020053); 江苏省药学会-恒瑞医院药学基金科研项目 (No. H202001); 江苏省研究型医院学会精益化用药-石药专项科研基金项目 (No. JY2020031)

* 药师。研究方向: 医院药学。E-mail: 873405781@qq.com
通信作者: 主管药师。研究方向: 医院药学。E-mail: sk1990nt@163.com

下称“我院”)应用快速 HTA 遴选新药的工作流程,同时为药品决策者更新我院药品目录提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:(1)研究类型为综合性 HTA 报告、系统评价/Meta 分析和药物经济学研究;(2)研究对象为 MDS 患者,不限年龄、性别和种族;(3)干预措施为阿扎胞苷,对照措施为地西他滨或其他治疗手段;(4)结局指标,有效性指标包括总有效率、完全缓解率、部分缓解率、死亡率和血液学改善情况等,安全性指标包括粒细胞减少和血小板减少等不良反应,经济性指标为增量成本-效果比。排除标准:重复发表的文献;不能获取全文的文献;临床实验和个案报道等研究类型不符的文献。

1.2 确定评估的主题及目的

部分药品因具有复杂的作用机制可以同时具备多种药理活性,例如,阿司匹林既可以抑制花生四烯酸代谢过程中的环氧酶,进而减少前列腺素合成,发挥解热、镇痛作用;也可以通过减少血小板中血栓素 A₂ 合成而抑制血小板聚集。可见,药品本身具有复杂性的特性。因此,评估药品的第一步为确定评估的主题,包括明确本次遴选药品的应用人群、对照药品和纳入研究的论文等内容。此外,还需确定评估目的,包括综合评价药品的有效性、安全性和经济性,或者其中 1 项。本次评估的人群为 MDS 患者;干预措施为阿扎胞苷;对照措施为地西他滨或其他治疗手段;结局指标为有效性、安全性和经济性。

1.3 文献检索及筛选

通过检索中国知网、万方数据库、PubMed 和 the Cochrane Library 等中英文数据库,纳入综合性 HTA 报告、系统评价/Meta 分析和药物经济学研究等文献。根据“患者-干预措施-对照措施-结局指标”(PICO)制定评估药品的检索策略,中国知网和万方数据库检索式为“(阿扎胞苷 and 骨髓增生异常综

合征)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))”,PubMed 检索式为“(azacitidine AND MDS) AND ((systematic review OR meta analysis)OR (cost or economic))”,the Cochrane Library 检索式为“azacitidine AND MDS”。然后,2 名评价者独立地针对初检的中英文文献按照纳入与排除标准进行逐层筛选,包括剔除重复文献、阅读文献标题和摘要进行初筛和获取全文后复筛。若在文献筛选过程中出现分歧,应先通过讨论解决,必要时请第 3 名评价者共同讨论解决。

1.4 数据提取及质量评价

1 名评价者独立地按照预先设计好的数据提取表提取相应的资料,并由另外 1 名评估者进行复核。若存在分歧,则应通过讨论或咨询第 3 名评价者解决。预先设计好的数据提取表应包括研究时间、患者人群、干预措施、对照措施、研究类型和研究结论等信息。此外,药物经济学研究还应提取所在国家/地区、研究视角等内容。为了评价纳入评估的研究质量,评价者选择不同类型的工具对数据质量进行评价,例如,应用“a measurement tool to assess systematic reviews”(AMSTAR)^[4]量表评价系统评价/Meta 分析的质量,按照“consolidated health economic evaluation reporting standards”(CHEERS)^[5]量表评价经济学研究的质量。

1.5 综合证据并形成评价结果

对纳入评估的研究通过描述性评价,分析研究目的、研究结果和研究结论等内容,得到本次评估报告的结论。在数据梳理过程中,如文献之间有研究结果不一致或存在差异的,将选取文献质量更高、发表年份更近、样本量更大的研究结果。

2 结果

2.1 纳入文献的基本信息

本次评估最终由 2 名评价者背对背筛选出 7 篇系统评价/Meta 分析^[6-12]和 2 篇经济学研究^[13-14],评估的文献整体质量良好,见表 1—2。

表 1 纳入的 7 篇系统评价/Meta 分析的基本信息

Tab 1 General information of the involved seven systematic review/Meta-analysis

文献	研究对象	纳入研究数/项	干预措施	对照措施	结局指标	AMSTAR 量表评分/分
陈明月等(2021 年) ^[6]	MDS 患者	7	去甲基化药物及支持治疗	支持治疗	完全缓解率、部分缓解率、总有效率、血液学改善、总生存期和无进展生存	8
陈巧琳等(2014 年) ^[7]	MDS 患者	4	去甲基化药物	支持治疗	完全缓解率、部分缓解率、病死率、Ⅲ/Ⅳ级粒细胞减少症发生率、Ⅲ/Ⅳ级血小板减少发生率、疾病转化为白血病时间和中位生存时间	6
余和平等(2013 年) ^[8]	MDS 患者	4	去甲基化药物	支持治疗	完全反应率、部分反应率、血液指标改善率、总生存风险比和急性髓系白血病风险比	5
Almasri 等(2018 年) ^[9]	MDS 患者	4	去甲基化药物	支持治疗	死亡率、总有效率、生活质量、血液学改善、急性髓系白血病风险比、完全缓解率和部分缓解率	7
Xie 等(2015 年) ^[10]	MDS 患者	11	阿扎胞苷	地西他滨	部分缓解率、血液学改善和总生存期	5
闫欢(2019 年) ^[11]	MDS 患者	18	地西他滨	其他治疗药物或支持治疗	总有效率	5
Kumar 等(2010 年) ^[12]	MDS 患者	4	阿扎胞苷	地西他滨	总生存期、总有效率和急性髓系白血病风险比	4

表 2 纳入的 2 篇经济学研究的基本信息

Tab 2 General information of two pharmacoeconomic studies

文献	国家	研究视角	研究对象	干预措施	对照措施	结局指标	CHEERS 量表评分/分
Pan 等(2010 年) ^[13]	美国	付费者	MDS 患者	地西他滨	支持治疗	质量调整生命年(QALY)、无急性髓系白血病转化生存期	18
Gidwani 等(2012 年) ^[14]	美国	付费者	MDS 患者	阿扎胞苷	地西他滨	QALY、无急性髓系白血病转化生存期	14

2.2 有效性

研究结果显示,去甲基化药物治疗的 MDS 患者的总有效率($OR=14.14, 95\%CI=7.27\sim 27.51, P<0.01$)、完全缓解率($OR=6.26, 95\%CI=1.74\sim 22.49, P=0.005$)、部分缓解率($OR=4.65, 95\%CI=1.51\sim 14.29, P=0.007$)和血液学改善情况($OR=3.47, 95\%CI=1.44\sim 8.32, P=0.005$)均优于支持治疗组,差异均有统计学意义^[6]。上述研究结论与陈巧琳等^[7]和余和平等^[8]的研究一致。与支持治疗相比,地西他滨不明显降低 MDS 患者死亡率,差异无统计学意义($RR=0.88, 95\%CI=0.77\sim 1.00, P=0.053$);与支持治疗相比,阿扎胞苷可以明显降低 MDS 患者死亡率,差异有统计学意义($RR=0.83, 95\%CI=0.74\sim 0.94, P=0.002$)^[9]。此外,与支持治疗相比,阿扎胞苷可以提高 MDS 患者血液学缓解率($OR=0.73, 95\%CI=0.61\sim 0.85, P<0.001$)和降低急性髓性白血病风险比($HR=0.51, 95\%CI=0.35\sim 0.74, P<0.001$),差异均有统计学意义,但地西他滨没有这方面优势^[10]。

2.3 安全性

与支持治疗相比,尚不支持去甲基化药物会增加粒细胞减少($OR=2.37, 95\%CI=0.68\sim 8.29, P=0.18$)和血小板减少($OR=2.18, 95\%CI=0.47\sim 10.04, P=0.32$)等不良反应^[6]。上述研究结论与余和平等^[8]的研究一致。此外,有研究结果表明,阿扎胞苷与地西他滨两种去甲基化药物 3/4 级血液毒性的差异无统计学意义($P>0.05$)^[10]。

2.4 经济性

美国的研究从支付者角度出发,利用成本-效果分析方法,比较了地西他滨、支持治疗和阿扎胞苷治疗 MDS 患者的经济性,结果显示,地西他滨较支持治疗每增加 1 个 QALY 需要多花 5 277 美元,根据付款人意愿支付明确地西他滨具有较好的经济性^[13]。此外,使用阿扎胞苷治疗 2 年以上的患者较使用地西他滨的患者少花费 15 890 美元的治疗费用,并获得 0.171 的附加 QALY,因此,阿扎胞苷较地西他滨更具有成本-效果优势^[14]。阿扎胞苷和地西他滨分别进入了我国第 3 批和第 5 批药品集中采购,药品集中采购有带量采购、以量换价、招采合一、质量优先和确保用量等特点,可以实现患者以比较低廉的价格用上高质量药品的目的,因此,可以认为上述两种去甲基化药物在我国均具有较好的经济性。

2.5 评估小结

与支持治疗相比,去甲基化药物应优先被推荐用于治疗 MDS 患者,而两种去甲基化药物比较,阿扎胞苷更具有有效性。因此,目前优先向药品决策者推荐阿扎胞苷进入我院药品目录。但由于阿扎胞苷与地西他滨结构高度相似,许多研究将两者合并分析,而本次评估两者间比较属于间接比较,缺乏头对头的前瞻性临床研究。因此,本次评估结论应用后需要进行后效观察,并根据后效观察结果进行评估报告修正,如在后效观察中发现对评估结论争议较大,则需要开展系统评价。

3 讨论

近年来,我国医疗费用增长速度较快,“看病贵”问题已成为一个不争的事实。现实生活中因病致贫、因病返贫的现象屡见不鲜,临床上使用的部分药品价格较高是造成此现象的重要

原因之一。市场上是否存在价格较低、作用效果相似的替代药品呢?许多药物本身就像一把“双刃剑”,在治疗疾病的同时也存在一定的不良反应。例如,庆大霉素用于治疗复杂性尿路感染、败血症等疾病的同时可能导致患者耳鸣、听力减退,甚至损伤肾功能,危及生命。此外,有时即使完全相同的药物,由于生产商的制作工艺及去除杂质的技术不同,也会导致药品疗效和不良反应存在差异。因此,如何遴选出的价格低、效果好、不良反应小的药品一直是困扰着卫生服务者的一个大问题。

药物评估作为医疗机构药品目录动态调整的工具,将解决该问题变成可能。目前,国内外文献报道的药物评估方法和标准相对较多,包括客观评价法^[15]、专家德尔菲法^[16]和快速 HTA^[17]等。本次评估以阿扎胞苷治疗 MDS 患者为例,阐明我院采用快速 HTA 方法构建的新药遴选新方式。通过评估发现,与支持治疗相比,去甲基化药物应优先被推荐用于治疗 MDS 患者,而两种去甲基化药物比较,阿扎胞苷较地西他滨具有一定的治疗优势。因此,目前优先向我院药品决策者推荐阿扎胞苷,但该评估结果并非一层不变,其具有一定的时效性。随着临床研究数据的更新以及国家政策变化等情况的发生,药品的安全性、有效性和经济性也会随之发生变化。因此,该评估结论需要进行后效观察并更新。同时,由于待遴选的药品数量和种类多、时间紧以及药师人员有限等现状,可以基于快速 HTA 构建区域内同质化新药遴选与临床应用评估信息化平台,一方面实现分工合作,另一方面实现区域内评估结果的共用共享。此外,研究者也在积极尝试我国医疗机构药品评价与遴选快速指南推荐的方法^[18]。希望在不断实践中逐渐建立一套适合我院实际情况且具有我院特色的评估模式和方法。

快速 HTA 的引入不仅可以保证药品遴选过程的高效、科学、公平和公正,而且能保证遴选出的是临床必需、临床价值高的药品,进而降低患者的药费负担。药师在该过程中充分发挥了专业作用,体现了专业价值,促进了临床合理用药,提高了患者用药的安全性、有效性和经济性。

参考文献

- [1] 甘克苏,唐叶秋.医院引进新药规范化[J].中国医院药学杂志,1997,17(9):38-39.
- [2] 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.
- [3] 中华医学会血液学分会.骨髓增生异常综合征中国诊断与治疗指南(2019年版)[J].中华血液学杂志,2019,40(2):89-97.
- [4] SHEA B J, GRIMSHAW J M, WELLS G A, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews[J]. BMC Med Res Methodol, 2007, 7: 10.
- [5] HUSEREAU D, DRUMMOND M, PETROU S, et al. Consolidated health economic evaluation reporting standards (CHEERS) statement [J]. Int J Technol Assess Health Care, 2013, 29(2): 117-122.
- [6] 陈明月, 谭彦晖.去甲基化药物治疗骨髓增生异常综合征效果及安全性的 Meta 分析[J].白血病·淋巴瘤, 2021, 30(2): 99-105.
- [7] 陈巧琳, 赵丽, 凌春.去甲基化药物治疗中高危骨髓增生异常综合征疗效和安全性的系统评价[J].中国循证医学杂志, 2014, 14(9): 1097-1103.

(下转第 1387 页)