

达沙替尼治疗慢性髓细胞性白血病的快速卫生技术评估

王雪儿, 张艳华, 宁华, 佟菲, 白羽* (北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所药剂科, 恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室, 北京 100142)

摘要: 目的 利用快速卫生技术评估(health technology assessment, HTA)方法, 评估达沙替尼治疗伊马替尼耐药/不耐受的慢性髓细胞性白血病(chronic myelogenous leukemia, CML)患者的有效性、安全性和经济性, 为临床药物选择提供科学的证据支持。方法 通过计算机检索 PubMed、Embase、Cochrane Library 和知网(CNKI)、万方数据库。由 2 名评价员根据纳入、排除标准独立检索、筛选和提取数据结果, 对结果进行定性分析。结果 共纳入 1 篇 HTA 报告, 2 篇系统评价/meta 分析, 9 篇药物经济学研究。使用达沙替尼治疗伊马替尼耐药/不耐受的 CML 患者可以更快地产生细胞应答, 使更多患者从中获益, 减少疾病进展, 并获得更长的生存期。其不良反应主要为中性粒细胞减少、血小板减少等。达沙替尼、尼洛替尼与大剂量伊马替尼相比可以延长患者质量调整生命年, 并具有较好的成本效果。结论 达沙替尼治疗伊马替尼耐药/不耐受的 CML 患者具有良好的有效性、安全性, 经济性优于大剂量伊马替尼但是较尼洛替尼差。

关键词: 达沙替尼; 慢性髓细胞性白血病; 快速卫生技术评估

中图分类号: R969.4 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2020)14-1755-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.14.017

引用本文: 王雪儿, 张艳华, 宁华, 等. 达沙替尼治疗慢性髓细胞性白血病的快速卫生技术评估[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(14): 1755-1759.

Dasatinib for Chronic Myelogenous Leukemia: A Rapid Health Technology Assessment

WANG Xue'er, ZHANG Yanhua, NING Hua, TONG Fei, BAI Yu* [Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research (Ministry of Education), Department of Pharmacy, Peking University Cancer Hospital & Institute, Beijing 100142, China]

ABSTRACT: OBJECTIVE To analyze the effectiveness, safety and economy of dasatinib in chronic myelogenous leukemia (CML) patients with imatinib-resistant or -intolerant by health technology assessment (HTA), so as to provide currently available best scientific evidence for medication selection. **METHODS** The study included a systematic literature search for studies published in PubMed, Embase, Cochrane Library, CNKI and Wan Fang databases. Two reviewer independently retrieved, screened and extracted data results based on inclusion and exclusion criteria. **RESULTS** A HTA report, two systematic review/meta-analysis and nine cost-effective studies were finally included. The use of dasatinib in the treatment of imatinib-resistant or -intolerant CML patients to induce faster and deeper molecular responses and reduce disease progression, so that more patients benefit from it. Besides, the main adverse reactions were neutropenia, thrombocytopenia and so on. Dasatinib and nilotinib could prolong the quality-adjusted life year and had better cost-effectiveness compared with high-dose imatinib. **CONCLUSION** Dasatinib is an effective, safe in the treatment of imatinib-resistant/-intolerant CML patients. And the economy was better than the high dose of imatinib but worse than nilotinib.

KEYWORDS: dasatinib; chronic myelogenous leukemia; health technology assessment (HTA)

慢性髓细胞性白血病 (chronic myelogenous leukemia, CML) 是一种骨髓增生性肿瘤, 其特征是 BCR-ABL 易位和致癌蛋白形成从而导致造血干细胞不受控地增殖^[1-3]。CML 分为慢性期 (chronic phase, CP)、加速期 (accelerate phase, AP) 和急变期 (blastic crisis phase, BC)。BCL-ABL 是多种酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitor, TKI) 的理想靶点, 使得多数患者可以得到有效治疗, 预防疾病进展, 提高患者生存质量^[4]。

伊马替尼是第一个 BCR-ABL TKI 药物, 它的出现彻底改变了 CML 治疗方法^[5-6]。CML 患者的预后得到了显著改善, 获得细胞遗传学应答的患者数量不断增加, 但是大约 30% 的患者会产生伊马替尼耐药^[7]。第二代 TKI 类药物主要包括达沙替尼、尼洛替尼和博舒替尼, 对于新诊断的或是耐伊马替尼的 CML 患者, 其治疗效果要优于伊马替尼^[8]。

2018 年 10 月北京大学肿瘤医院新引进达沙替尼用于治疗 CML 患者, 为了综合评价该药的有效性、

作者简介: 王雪儿, 女, 主管药师 Tel: (010)88196165
(010)88196960 E-mail: yubai_pharm@163.com

E-mail: tnhhi123@163.com

*通信作者: 白羽, 男, 硕士, 主管药师 Tel:

Tel:

安全性和经济性,借助快速卫生技术评估(health technology assessment, HTA)的方法对达沙替尼进行全面系统的评价,同时由另一名药师对同适应证的尼洛替尼进行评价。HTA 通过简化的卫生技术评估/系统评价方法和流程,快速评估药物的有效性、安全性和经济性,为临床遴选药物提供科学的理论依据。

1 资料与方法

1.1 检索策略

检索 PubMed、Embase、the Cochrane Library 等英文数据库和中国知网、万方等中文数据库,检索时限为建库至 2018 年 12 月。PubMed 和 Embase 英文数据库以“dasatinib AND meta-analysis”或“dasatinib AND cost”进行检索, the Cochrane Library 数据库以“dasatinib”进行检索。中国知网和万方等中文数据库以“达沙替尼 AND meta 分析”或“达沙替尼 AND 成本”进行检索。

1.2 纳入和排除标准

1.2.1 有效性和安全性评价 ①研究对象:伊马替尼耐药/不耐受的 CML 患者,年龄 ≥ 18 岁。②干预措施:达沙替尼单药或联合其他药物治疗,剂量和疗程不限。③对照组:安慰剂或其他阳性对照药单药或联合用药。④结局指标:主要有效性指标包括完全细胞遗传学缓解(complete cytogenetic response, CCyR),次要有效性指标包括主要细胞遗传学缓解(major cytogenetic response, MCyR)、完全血液学缓解(complete haematological response, CHR);主要安全性指标包括不良反应及其发生率。⑤研究类型:既往发表的 HTA 报告、系统评价/meta 分析和药物经济学研究。

1.2.2 经济性评价 纳入来自各个国家和地区的研究者发表的比较达沙替尼与其他阳性药物对照的经济学研究。主要评价指标包括质量调整生命年(quality-adjusted life year, QALY);次要指标包括增量成本效果比。

1.2.3 排除标准 符合以下任 1 条即排除:①年龄 < 18 岁的 CML 患者;②新诊断的或未经伊马替尼治疗的 CML 患者;③Meta 分析纳入文献大部分与之前纳入文献重复;④会议摘要;⑤无法获得全文的文献。

1.3 数据提取

由 2 名研究者分别对文章的题目及摘要进行初步筛选,确定拟纳入的文献。经研究讨论对拟纳入的文献进行全文阅读提取所需数据,如研究人群的基本信息、干预措施、对照措施、结局指标及研究

结论。对于经济学研究,需提取研究视角、研究模型等信息。如果 2 名研究者观点存在偏差时,应先讨论解决,若仍不一致时,需由第 3 人共同商讨解决。

1.4 质量评价

对于 HTA 报告采用国际卫生技术评估组织协会(INAHTA)制定的 HTA checklist 评价其质量^[9];对于系统评价或 meta 分析采用“A measurement tool to assess systematic reviews(AMSTAR)”量表进行评价^[10];对于经济学研究采用“Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards(CHEERS)”量表进行质量评价^[11]。

1.5 数据分析

根据纳入研究的类型,采用描述性分析方法对纳入的 HTA 报告、系统评价/meta 分析和药物经济学研究进行分类总结。

2 研究结果

2.1 文献检索结果

分别对中英文数据库进行检索,共纳入英文文献 822 篇,中文文献 18 篇,剔除重复后共纳入 653 篇文献,2 位研究者分别阅读文献标题和摘要进行初筛,得到 25 篇文献。进一步阅读全文复筛,最终纳入 HTA 报告 1 篇,系统评价/meta 分析 2 篇,药物经济学研究 9 篇。文献筛选流程图见图 1。

2.2 有效性评价

HTA 报告结果显示^[12]:大约一半的 CP-CML 患者可以获得 CCyR, 1/3 的 AP-CML 患者可以获得 CCyR, 其中 2/3 的伊马替尼不耐受的 CP-CML 患者

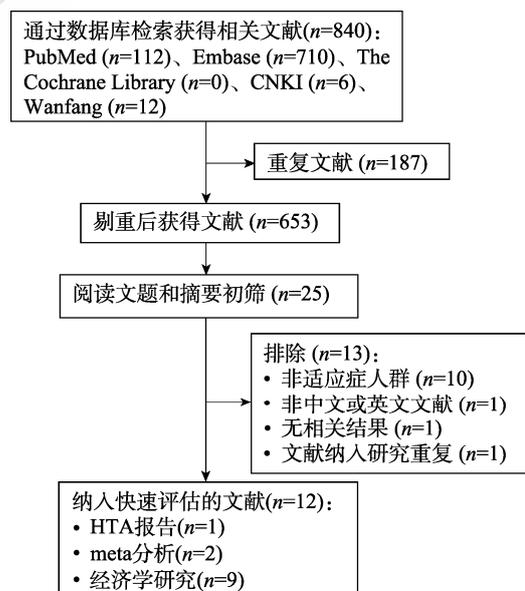


图 1 文献筛选流程图

Fig. 1 Flow diagram of the study selection process

和 30%~40% 的伊马替尼耐药的 CP-CML 患者可以获得 CCyR。大约 60% 的 CP-CML 患者可以获得 MCyR, 其中 3/4 的伊马替尼不耐受组和 1/2 的伊马替尼耐药组可以获得或维持 MCyR, $\geq 75\%$ 的患者可以获得或维持 MCyR 至少 2 年; 35%~45% 的 AP-CML 患者可以获得 MCyR, 其中约有 80%~90% 的患者可以维持至少 1 年, $>60\%$ 的患者可以生存 2 年或更长。大约 90% 的 CP-CML 患者可以获得或维持 CHR, 其中 $\geq 3/4$ 的患者预期至少 2 年的无进展生存期, $>4/5$ 的患者可以获得 3 年的总生存期(overall survival, OS)。大约 50% 的 AP-CML 患者可以获得 CHR。

Meta 分析显示^[13], 达沙替尼治疗 CP-CML 患者明显优于 AP-CML 患者, 差异具有统计学意义。针对不同的用药治疗方案(140 mg, qd 和 70 mg, bid), CP-CML 患者没有明显的统计学差异^[14]。

2.3 安全性评价

血液学不良反应是最常见的不良反应。英国 HTA 报告显示^[12], (50 \pm 10)% 左右的患者会发生 3~4 度中性粒细胞减少和血小板减少。此外其他不良反应包括: 腹泻、呼吸困难、乏力、头痛、恶心。胸腔积液和皮疹的报道较普遍, 其发生率大约在 10%~40%。3~4 度的不良反应非常罕见, 只有呼吸困难和胸腔积液的发生率 $>5\%$ 。

2.4 经济性评价

HTA 报告结果显示^[12], CP-CML 期, 在 PenTAG

模型中, 增加的总成本为 £48 900, 增加的总 QALYs 为 0.54 年, 达沙替尼的治疗时间为 6.5 年, 较大剂量伊马替尼长 2.7 年, CP 期的治疗时间均为 10.5 年, 达沙替尼药费 (£161 000) 较大剂量伊马替尼高 (£88 900), 达沙替尼 OS 为 13.4 年, 大剂量伊马替尼 OS 为 12.4 年。在 BMS 模型中, 达沙替尼的治疗时间及 CP 期治疗时[间与大剂量伊马替尼相同为 8.8 年; 达沙替尼的 OS(9.7 年)与大剂量伊马替尼接近(9.8 年), 药费 (£195 000) 较大剂量伊马替尼 (£243 000) 少, 减少了 £50 545 的花费。

国外药物经济学研究结果显示, 达沙替尼在治疗 CML 患者中可以延长 QALY, 经济效益优于大剂量伊马替尼, 但是较尼洛替尼差。纳入经济学研究的基本特征见表 1。

3 讨论

达沙替尼是 2011 年经 SFDA 批准上市的用于既往治疗(包括伊马替尼)耐药或不耐受的 Ph+ 的 CML 慢性期或加速期的成人患者。因此未对新诊断的 CML 患者进行卫生经济学的评估。通过分析纳入的研究, 达沙替尼在治疗伊马替尼耐药/不耐受的 CML 患者时可以获得较好的疗效, 延长患者的生存期。英国的 HTA 报告中并没有比较达沙替尼与尼洛替尼的疗效, 只是不同剂量的达沙替尼或尼洛替尼之间比较, 或与大剂量伊马替尼比较。因此达沙替尼与尼洛替尼哪个疗效更优尚不明确。达沙替尼与尼洛

表 1 纳入经济学研究的基本特征

Tab. 1 Basic characteristics of the included cost-effectiveness studies

研究	年限	国家	视角	患者人群	模型	干预措施	对照措施	经济性结论
Ghatnekar, et al ^[15]	2010	瑞典	全社会	IMR	Markov Model	达沙替尼	大剂量伊马替尼	在治疗 IMR 患者时, 达沙替尼的经济性优于大剂量伊马替尼
Hoyle, et al ^[16]	2011	英国	国民医疗保健制度	IMR/IMI	Markov Model	达沙替尼	大剂量伊马替尼	达沙替尼的经济性优于大剂量伊马替尼
Chen, et al ^[17]	2016	中国	医保	IMR	Markov Model	达沙替尼	尼洛替尼	尼洛替尼的经济性优于达沙替尼
Wu, et al ^[18]	2017	中国	全社会	IMR	Markov Model	达沙替尼	大剂量伊马替尼/尼洛替尼	达沙替尼与尼洛替尼和大剂量伊马替尼相比, 经济效益更具优势
Kulpeng, et al ^[19]	2014	泰国	全社会	IMR	Markov Model	达沙替尼	大剂量伊马替尼/尼洛替尼	达沙替尼和尼洛替尼的经济效益优于大剂量伊马替尼
Smith, et al ^[20]	2016	美国	医保	IMR/IMI	Markov Model	达沙替尼	尼洛替尼	尼洛替尼经济效益优于达沙替尼
Li, et al ^[21]	2017	美国	第三方	IMR/IMI	Survival Model	达沙替尼	尼洛替尼	尼洛替尼经济效益优于达沙替尼
Xu, et al ^[22]	2017	中国	医保	IMR	Markov Model	达沙替尼	大剂量伊马替尼/尼洛替尼	尼洛替尼经济效益优于达沙替尼及大剂量伊马替尼
Li, et al ^[23]	2015	中国	医保	IMR	Markov Model	达沙替尼	大剂量伊马替尼	达沙替尼的经济效益优于大剂量伊马替尼

注: IMR-伊马替尼耐药; IMI-伊马替尼不耐受。

Note: IMR-Imatinib-resistant; IMI-Imatinib-intolerance.

替尼均可导致血液学不良反应的发生，但是尼洛替尼导致 3~4 度中性粒细胞减少和血小板减少的不良反应风险较达沙替尼低，其发生率在 30%左右，而达沙替尼的发生率在 55%左右。对于非血液学不良反应，达沙替尼导致 3~4 度严重不良反应主要为胸腔积液及呼吸困难，其发生率>5%，而尼洛替尼导致的严重不良反应主要为皮疹，其发生率>5%^[12]。

纳入的药物经济学研究显示，从不同国家不同视角出发，其研究结果基本一致，即达沙替尼的经济效益优于大剂量伊马替尼，可以延长 QALY，降低患者总花费，但较尼洛替尼差。2017 年 7 月，国家人社部通过国家谈判将 36 种高价值药品纳入了国家医保乙类范围，其中包括尼洛替尼，并同步确定了医保支付标准，目前已有多个抗癌药物相继降价。2018 年 10 月笔者所在医院引进达沙替尼(正大天晴，50 mg)，价格相对进口达沙替尼和尼洛替尼低。依据北京市药品阳光采购平台价格，以 CP-CML 患者为例，如用国产达沙替尼治疗，患者每日用药 100 mg，qd，药费大约为每日 116.60 元，进口达沙替尼每日 100 mg，qd，药费约为每日 250 元，而进口尼洛替尼每日 400 mg，bid，药费约为每日 378.8 元。Chen 等^[17]对比了尼洛替尼与达沙替尼的经济性，但是文中仅对两进口药进行比较，未考虑国产达沙替尼的价格优势。Xu 等^[22]考虑了国产达沙替尼的价格，但结果还是尼洛替尼具有更好的经济效益。两文献发表时间均为 2017 年 10 月之前，随着阳光采购的施行，抗癌药物的价格均有不同程度的降低，是否会影响之前的经济学研究结果有待后续研究。

本文仍存在一定的局限性：①国内 HTA 仍处于发展阶段，尚缺乏一致的方法学研究流程；②纳入的 meta-分析及国外的 HTA 报告中缺乏尼洛替尼与达沙替尼的直接比较结果；③疗效及安全性评价中无法将国产药与进口药区分开；④随着医改政策实施，经济学结论是否会发生改变尚不明确。

综上，达沙替尼治疗伊马替尼耐药/不耐受的 CML 患者具有良好的疗效，但是达沙替尼与尼洛替尼治疗的疗效比较目前尚无 HTA 报告，系统评价/meta 分析研究。由于国外药品与国内药品价格并不一致，国外药品经济学文章仅能作为参考，我国药物经济学研究显示达沙替尼的经济效益优于大剂量伊马替尼，但是较尼洛替尼差，而随着阳光采购及国家药品谈判，是否对药物经济学产生影响尚待后续研究。

REFERENCES

- [1] APPERLEY J F. Chronic myeloid leukaemia [J]. *Lancet*, 2015, 385(9976): 1447-1459.
- [2] SHET A S, JAHAGIRDAR B N, VERFAILLIE C M. Chronic myelogenous leukemia: mechanisms underlying disease progression [J]. *Leukemia*, 2002, 16(8): 1402-1411.
- [3] LUGO T G, PENDERGAST A M, MULLER A J, et al. Tyrosine kinase activity and transformation potency of bcr-abl oncogene products [J]. *Science*, 1990, 247(4946): 1079-1082.
- [4] SHALLIS R M, PODOLTSEV N. What is the best pharmacotherapeutic strategy for treating chronic myeloid leukemia in the elderly? [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2019, 20(10): 1169-1173.
- [5] HEHLMANN R, HOCHHAUS A, BACCARANI M. Chronic myeloid leukaemia [J]. *Lancet*, 2007, 370(9584): 342-350.
- [6] HOCHHAUS A, LARSON R A, GUILHOT F, et al. Long-term outcomes of imatinib treatment for chronic myeloid leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(10): 917-927.
- [7] BHAMIDIPATI P K, KANTARJIAN H, CORTES J, et al. Management of imatinib-resistant patients with chronic myeloid leukemia [J]. *Ther Adv Hematol*, 2013, 4(2): 103-117.
- [8] FACHI M M, TONIN F S, LEONART L P, et al. Comparative efficacy and safety of tyrosine kinase inhibitors for chronic myeloid leukaemia: A systematic review and network meta-analysis [J]. *Eur J Cancer*, 2018, 104: 9-20.
- [9] HAILEY D. Toward transparency in health technology assessment a checklist for hta reports [J]. *Int J Technol Assess Heal Care*, 2003, 19(1): 1-7.
- [10] 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(1): 1-7.
- [11] HUSEREAU D, DRUMMOND M, PETROU S, et al. Consolidated health economic evaluation reporting standards (CHEERS) statement [J]. *Int J Technol Assess Heal Care*, 2013, 29(2): 117-122.
- [12] ROGERS G, HOYLE M, THOMPSON COON J, et al. Dasatinib and nilotinib for imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukaemia: A systematic review and economic evaluation [M]. *Health Technol Assess*, 2012, 16(22): 1-410.
- [13] LI J, XU G, YU S, et al. Dasatinib treatment for imatinib resistant or intolerant patients with chronic myeloid leukaemia [J]. *J Int Med Res*, 2011, 39(2): 337-347.
- [14] GUO M, XI Y M, CHAO R, et al. Effectiveness of different regimes of dasatinib for chronic myeloid leukemia: A meta-analysis [J]. *Chin J Evid - Based Med(中国循证医学杂志)*, 2012, 12(7): 785-790.
- [15] GHATNEKAR O, HJALTE F, TAYLOR M. Cost-effectiveness of dasatinib versus high-dose imatinib in patients with Chronic Myeloid Leukemia (CML), resistant to standard dose imatinib - a Swedish model application [J]. *Acta Oncol*, 2010, 49(6): 851-858.
- [16] HOYLE M, ROGERS G, MOXHAM T, et al. Cost-effectiveness of dasatinib and nilotinib for imatinib-resistant or -intolerant chronic phase chronic myeloid

- leukemia [J]. Value Heal, 2011, 14(8): 1057-1067.
- [17] CHEN L, YANG M, CHENG G H. Pharmacoeconomics evaluation of nilotinib and dasatinib in second-line treatment of chronic myeloid leukemia therapy [J]. Tumor(肿瘤), 2016 36(6): 698-704.
- [18] WU B, LIU M B, LI T, et al. An economic analysis of high-dose imatinib, dasatinib, and nilotinib for imatinib-resistant chronic phase chronic myeloid leukemia in China [J]. Medicine, 2017, 96(29): e7445. Doi: 10. 1097/md. 0000000000007445.
- [19] KULPENG W, SOMPITAK S, JOOTAR S, et al. Cost-utility analysis of dasatinib and nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia refractory to first-line treatment with imatinib in Thailand [J]. Clin Ther, 2014, 36(4): 534-543.
- [20] SMITH B D, LIU J, LATREMOUILLE-VIAU D, et al. Treatment patterns, overall survival, healthcare resource use and costs in elderly medicare beneficiaries with chronic myeloid leukemia using second-generation tyrosine kinase inhibitors as second-line therapy [J]. Curr Med Res Opin, 2016, 32(5): 817-827.
- [21] LI N, YANG X, FAN L, et al. Nilotinib versus dasatinib as second-line therapy in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase who are resistant or intolerant to imatinib: A cost-effectiveness analysis based on real-world data [J]. J Med Econ, 2017, 20(4): 328-336.
- [22] XU W, GAO N, MA L, et al. Cost utility analysis of high dose imatinib, dasatinib and nilotinib in treatment of chronic myeloid leukemia [J]. Chin J Hosp Pharm(中国医院药学杂志), 2017, 37(19): 1974-1978.
- [23] LI H, XIA S J, MA H J, et al. Pharmacoeconomic evaluation of dasatinib in the treatment of imatinib-resistant chronic myelocytic leukemia [J]. China Pharm(中国药房), 2015 26(2): 145-149.
- 收稿日期: 2019-06-28
(本文责编: 沈倩)

中国现代应用药学
http://www.chinjmap.com