

仿制与原研培美曲塞治疗非小细胞肺癌疗效与安全性的比较研究

杨珺 石亚飞 戚姝娅 陈伟 李国辉

国家癌症中心·国家肿瘤临床医学研究中心·中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院药剂科, 北京 100021

通信作者: 李国辉, Email: lgh0603@126.com

【摘要】 **目的** 比较首批城市药品集中带量采购中标的四川汇宇制药股份有限公司生产的培美曲塞(仿制药)与 Eli Lilly Nederland B.V. 生产的培美曲塞(原研药)治疗非小细胞肺癌(NSCLC)的疗效与安全性。 **方法** 以 2019 年 3—12 月在中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院使用仿制和原研培美曲塞治疗的 NSCLC 患者为研究对象, 收集患者人口学特征(年龄、性别、既往史等)、治疗相关信息(NSCLC 分期、治疗方案、合并疾病等)、不良事件发生情况及疗效评价等信息。将患者分为仿制药组和原研药组, 比较 2 组患者的一般情况、培美曲塞的临床使用情况及不良事件发生情况。对 2 组患者性别、年龄、体重、体表面积、美国东部肿瘤协作组(ECOG)评分、肿瘤分期、标准化疗剂量等 7 个指标进行倾向性评分匹配后, 比较 2 组患者使用培美曲塞 2 个周期后的疗效与安全性。 **结果** 纳入研究的患者共 182 例, 仿制药组 85 例, 原研药组 97 例。2 组患者在年龄、性别、ECOG 评分、体重及体表面积、合并慢性疾病方面差异均无统计学意义($P>0.05$)。仿制药组晚期患者(Ⅲ、Ⅳ期)明显多于原研药组[92%(78/85)比 79%(77/97), $P=0.032$], 采用姑息化疗和维持化疗者占比高于原研药组($P<0.001$), 中位给药剂量高于原研药组[900(800, 1 000)mg/m²比 800(800, 900)mg/m², $P=0.019$], 中位化疗周期数多于原研药组[5(4, 10)个比 4(2, 4)个, $P<0.001$], 不良事件总发生率、骨髓毒性反应和肝毒性反应的发生率均高于原研药组($P=0.018$, $P=0.037$, $P=0.018$)。进行倾向性评分匹配后, 仿制药组和原研药组患者均为 38 例, 客观缓解率、疾病控制率和不良事件发生率比较差异均无统计学意义[26%(10/38)比 32%(12/38), $P=0.723$; 89%(34/38)比 96%(36/38), $P=0.674$; 47%(18/38)比 24%(9/38), $P=0.055$]。 **结论** 采用倾向性评分匹配后, 仿制与原研培美曲塞治疗 NSCLC 的疗效与安全性没有明显差异。

【关键词】 仿制药; 培美曲塞; 非小细胞肺癌

DOI: 10.3760/cma.j.cn114015-20210209-00170

Comparative study on efficacy and safety of generic and original pemetrexed in patients with non-small cell lung cancer

Yang Jun, Shi Yafei, Qi Shuya, Chen Wei, Li Guohui

Department of Pharmacy, National Cancer Center, National Clinical Research Center for Cancer, Cancer Hospital of Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China

Corresponding author: Li Guohui, Email: lgh0603@126.com

【Abstract】 **Objective** To compare the efficacy and safety between the generic pemetrexed produced by Sichuan Huiyu Pharmaceutical Co., LTD and the original pemetrexed produced by Eli Lilly Nederland B.V. in the treatment for patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** The subjects were patients who received generic and original pemetrexed from March 2019 to December 2019 in Cancer Hospital of Chinese Academy of Medical Sciences. Demographic characteristics (age, gender, past history, etc.), treatment-related information (NSCLC stage, treatment regimen, underlying diseases, etc.), occurrence of adverse events, and efficacy evaluation in patients were collected. Patients were divided into the generic group and the original group, and the general situation, clinical use of pemetrexed, and adverse events in patients in the 2 groups were compared. After propensity score matching for 7 variables such as gender, age, body weight, body surface area, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) score, tumor stage, and standardized chemotherapy dose, the efficacy and safety in patients between the 2 groups after

2 cycles of treatment with generic and original pemetrexed were compared. **Results** A total of 182 patients were enrolled in the study, including 85 patients in the generic group and 97 patients in the original group. The differences in age, gender, ECOG score, body weight and body surface area, and underlying chronic diseases between the 2 groups were not statistically significant (all $P>0.05$). The patients with advanced stage III and IV cancer in the generic group were significantly more than those in the original group [92%(78/85) vs. 79% (77/97), $P=0.032$]. The proportion of palliative chemotherapy and maintenance chemotherapy in the generic group was higher than that in the original group ($P<0.001$). The difference in median dosage between the generic group and the original group was statistically significant [900 (800, 1 000) mg/m^2 vs. 800 (800, 900) mg/m^2 , $P=0.019$]. The difference in chemotherapy cycles between the 2 groups was statistically significant [5 (4, 10) vs. 4 (2, 4), $P<0.001$]. The overall incidence of adverse events and the incidences of bone marrow toxicity and liver toxicity in the generic group were higher than those in the original group ($P=0.018$, $P=0.037$, $P=0.018$). After propensity score matching, there were 38 patients in both groups, and the differences in the objective response rate, disease control rate and the incidence of adverse events between the 2 groups were not statistically significant [26% (10/38) vs. 32%(12/38), $P=0.723$; 89% (34/38) vs. 96% (36/38), $P=0.674$; 47%(18/38) vs. 24%(9/38), $P=0.055$]. **Conclusion** After propensity score matching, the difference in the efficacy and safety between the generic and the original pemetrexed was not significant.

【Key words】 Drugs, generic; Pemetrexed; Carcinoma, non-small-cell lung
DOI: 10.3760/cma.j.cn114015-20210209-00170

肺癌是全球发病率、死亡率均居首位的恶性肿瘤。2018 年全球关于癌症发病情况的统计数据显示,肺癌死亡人数占癌症死亡总人数的 18.4%^[1]。中国卫生健康统计年鉴(2019 年)显示死亡率排名前 10 位的恶性肿瘤中,肺癌排名第 1 位^[2],其中非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)最常见,约占肺癌总数的 85%^[3]。由 Eli Lilly Nederland B.V. (礼来公司)研发生产的注射用培美曲塞二钠(培美曲塞)自 2004 年上市后,陆续被批准用于恶性胸膜间皮瘤、NSCLC 的治疗,目前已是国内外指南推荐用于非鳞状 NSCLC 治疗的一线药物^[4-5]。

2019 年,我国国家医疗保障局采用带量采购的模式在全国 11 个城市(4 个直辖市和 7 个省会城市)对 25 种通过一致性评价的药品进行带量集中采购。由四川汇宇制药股份有限公司生产的注射用培美曲塞二钠是首批中标采购品种之一,是收录于《中国上市药品目录集》(公告号 2017 年第 172 号)的首个按化学药品新注册分类批准的仿制药,该药于 2017 年在国内上市。受北京市卫生健康委员会委托,我们收集中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院(我院)使用仿制或原研培美曲塞治疗患者的临床资料,开展“带量采购中标药品疗效与安全性评价的真实世界研究”项目的研究,对集中采购中标培美曲塞仿制药治疗 NSEL C 的疗效和安全性进行评价,为临床应用提供客观依据。

1 对象与方法

1.1 对象

研究对象选自 2019 年 3—12 月在我院使用仿制或原研培美曲塞(单用或与其他药物联用)治疗的患者。纳入标准:(1)经组织病理学检查诊断为 NSCLC;(2)住院或日间化疗使用仿制或原研培美曲塞。排除标准:(1)在院外使用培美曲塞;(2)非静脉途径使用培美曲塞。

本研究为回顾性队列研究,研究方案经医院医学伦理委员会审核,获得患者知情同意批准(临审[2019]065号)。

1.2 方法

1.2.1 患者资料收集和分组 通过医院 HIS 系统调阅电子病历,收集符合入组标准的患者,应用 Excel 表记录患者的人口学信息(年龄、性别、既往史等)、NSCLC 分期、合并疾病、培美曲塞治疗方案、疗效评价及不良事件发生情况。以使用仿制培美曲塞的患者为仿制药组,使用原研培美曲塞的患者为原研药组。按照患者体表面积计算每例患者单位体表面积的培美曲塞给药剂量,以此确定患者的标准化疗剂量;使用方法为培美曲塞溶于 0.9% 氯化钠注射液 100 ml 静脉滴注,时间 30 min,1 次/3 周。

由于本研究为回顾性真实世界研究,为排除混杂因素对研究结果的干扰,参考国内外相关文献^[6-7],选择性别、年龄、体重、体表面积、美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group,

ECOG)评分、NSCLC分期、标准化疗剂量等7个变量对2组患者进行倾向性评分匹配(propensity score matching, PSM)。

1.2.2 分析指标

1.2.2.1 疗效 对倾向性评分匹配前后的2组患者首次使用培美曲塞治疗2个周期后的疗效进行比较。

疗效评价采用实体瘤疗效评价标准(RECIST 1.1)^[8],分为完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、疾病稳定(stable disease, SD)及疾病进展(progressive disease, PD)。观察的主要终点为客观缓解率(objective response rate, ORR)和疾病控制率(disease control rate, DCR), $ORR(\%) = (CR \text{ 例数} + PR \text{ 例数}) / \text{总例数} \times 100\%$; $DCR(\%) = (CR \text{ 例数} + PR \text{ 例数} + SD \text{ 例数}) / \text{总例数} \times 100\%$ 。

1.2.2.2 安全性 提取2组患者培美曲塞第1、2个周期化疗期间(42 d)的不良事件数据,根据美国国立癌症研究所通用不良事件术语标准5.0版^[9]对不良事件进行分类和分级,计算不同类型和不同分级不良事件发生率,进行安全性评价。

1.3 统计学处理

应用R语言中“CBCgrps”包^[6]进行数据统计分析。计量资料符合正态分布者用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本t检验;不符合正态分布者采用 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,组间比较采用Wilcoxon秩和检验。计数资料组间比较采用 χ^2 检验或Fisher精确检验。应用R语言中“MatchIt”包最近邻匹配算法^[7]进行倾向性评分匹配。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患者的基本情况

共收集到符合纳入标准的患者182例。仿制药组85例,男性54例,女性31例;年龄33~75岁,中位年龄56(49, 63)岁;肿瘤分期为I、II、III及IV期者分别为4、3、20及58例。原研药组97例,男性55例,女性42例;年龄31~78岁,中位年龄59(52, 66)岁;肿瘤分期为I、II、III及IV期者分别为13、7、30及47例。2组患者在年龄、性别分布、ECOG评分、体重、体表面积、合并慢性疾病方面差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$);仿制药组晚期(III、IV期)患者明显多于原研药组[92%(78/85)比79%(77/97)],2组间肿瘤分期差异有统计学意义($P = 0.032$)。见表1。

2.2 培美曲塞使用情况

2.2.1 化疗方式 182例患者采用的化疗方式有姑息化疗、新辅助化疗、术后辅助化疗和维持化疗,

表1 2组非小细胞肺癌患者的基本情况及培美曲塞应用情况

Tab 1 Basic information and clinical use of pemetrexed in patients with non-small cell lung cancer in the 2 groups

临床特征	仿制药组 (n=85)	原研药组 (n=97)	P值
性别[例(%)]			0.432
男性	54(64)	55(57)	
女性	31(36)	42(43)	
年龄[岁, $M(Q_1, Q_3)$]	56(49, 63)	59(53, 66)	0.091
ECOG评分[例(%)]			0.699
0分	44(52)	45(46)	
1分	40(47)	50(52)	
2分	1(1)	2(2)	
体重[kg, $M(Q_1, Q_3)$]	68(60, 79)	63(56, 75)	0.057
体表面积($m^2, \bar{x} \pm s$)	1.78±0.18	1.73±0.19	0.061
合并慢性疾病 [例(%)]			
高血压病			0.287
无	64(75)	65(67)	
有	21(25)	32(33)	
糖尿病			0.318
无	66(78)	82(85)	
有	19(22)	15(15)	
乙型肝炎			0.193
无	78(92)	94(97)	
有	7(8)	3(3)	
其他慢性疾病			0.014
无	59(69)	83(86)	
有	26(31)	14(14)	
吸烟史[例(%)]			0.052
无	44(52)	65(67)	
有	41(48)	32(33)	
饮酒史[例(%)]			0.337
无	52(61)	67(69)	
有	33(39)	30(31)	
肿瘤家族史[例(%)]			0.487
无	63(75)	78(80)	
有	21(25)	19(20)	
肿瘤分期[例(%)]			0.032
I期	4(5)	13(13)	
II期	3(4)	7(7)	
III期	20(24)	30(31)	
IV期	58(68)	47(48)	
化疗方式[例(%)]			<0.001
姑息化疗	41(48)	31(32)	
新辅助化疗	1(1)	9(9)	
术后辅助化疗	14(16)	44(45)	
维持化疗	29(34)	13(13)	
化疗周期 [个, $M(Q_1, Q_3)$]	5(4, 10)	4(2, 4)	<0.001
给药剂量 [mg, $M(Q_1, Q_3)$]	900(800, 1 000)	800(800, 900)	<0.001
标准化疗剂量 [$mg/m^2, M(Q_1, Q_3)$]	500(488, 519)	497(484, 505)	0.019

注 仿制药组应用四川汇宇制药股份有限公司生产的注射用培美曲塞二钠,原研药组应用Eli Lilly Nederland B.V.生产的注射用培美曲塞二钠;ECOG:美国东部肿瘤协作组

仿制药组患者中采用姑息化疗和维持化疗者占比高于原研药组,采用新辅助化疗和术后辅助化疗者

占比低于原研药组,组间差异有统计学意义($P<0.001$)。见表 1。

2.2.2 给药剂量 仿制药组中位给药剂量为 500 (488, 519)mg/m²,范围是 249~581 mg/m²,原研药组中位给药剂量为 497(484, 505)mg/m²,范围是 412~613 mg/m²,组间差异有统计学意义($P=0.019$)。见表 1。

2.2.3 化疗周期 182 例患者共进行培美曲塞单药或含培美曲塞方案治疗 1 012 个周期,其中仿制药组 85 例患者共完成了 626 个周期化疗,每例完成化疗周期 1~33 个,中位化疗周期为 5(4, 10)个,化疗周期>10 个者 20 例,占 23.5%;原研药组 97 例患者共完成了 386 个周期化疗,每例完成化疗周期 1~15 个,中位化疗周期为 4(2, 4)个,化疗周期>10 个者 2 例,占 2.06%。仿制药组患者化疗周期数及化疗周期>10 个者占比均明显高于原研药组,差异均有统计学意义(均 $P<0.001$)。见表 1。

2.2.4 化疗方案 182 例患者中,培美曲塞单药化疗者 12 例(仿制药组 8 例,原研药组 4 例),其余均为联合治疗方案,包括含培美曲塞与抗血管生成药物、表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors, EGFR-TKI)、铂类、其他细胞毒化疗药物或免疫检查点抑制剂联用的 2 药方案(仿制药组 45 例,原研药组 68 例)、3 药方案(仿制药组 26 例,原研药组 25 例)及 4 药方案(仿制药组 6 例,原研药组 0 例),共计 13 种化疗方案。其中培美曲塞联合铂类的 2 药方案、联合铂类及抗血管生成药物的 3 药方案及联合抗血管生成药物的 2 药方案是使用患者数排名前 3 位的化疗方案。

2.3 2 组患者疗效与安全性比较

2.3.1 疗效 182 例患者中有疗效评价记录者 96 例,其中仿制药组 58 例,原研组 38 例。培美曲塞第 2 个周期化疗结束后疗效评价结果显示,仿制药组 58 例患者中 PR 者 17 例(20%),SD 者 34 例(40%),PD 者 7 例(8%),ORR 为 29%(17/58),DCR 为 88%(51/58);原研药组 38 例患者中 PR 者 12 例(12%),SD 者 24 例(25%),PD 者 2 例(2%),ORR 为 32%(12/38),DCR 为 95%(36/38)。

2.3.2 不良事件发生情况 182 例患者发生的不良事件涉及血液系统及非血液系统,非血液系统不良事件包括皮疹、胃肠道反应、肝功能异常、乏力及脱发等。仿制药组患者前 2 个周期化疗期间不良事件总发生率、骨髓毒性反应和肝毒性反应发生率均高于原研药组,差异均有统计学意义($P=0.018$,P=0.037, $P=0.018$)。见表 2。

$P=0.037$, $P=0.018$)。见表 2。

2.4 PSW 后 2 组患者疗效与安全性比较

2.4.1 基线数据比较 选择性别、年龄、体重、体表面积、ECOG 评分、肿瘤分期、标准化疗剂量等变量进行 PSW 后,2 组各剩余患者 38 例,2 组之间合并慢性疾病、肿瘤家族史、放疗方式以及培美曲塞给药剂量和标准化疗剂量等其他变量比较,差异也均无统计学意义(均 $P>0.05$)。见表 3。

2.4.2 疗效 2 个周期化疗结束后疗效评价结果显示,仿制药组 38 例患者中 PR 者 10 例(26%),SD 者 24 例(63%),PD 者 4 例(11%),ORR 为 26%(10/38),DCR 为 89%(34/38);原研药组 38 例患者中 PR 者 12 例(32%),SD 者 24 例(63%),PD 者 2 例(5%),

表 2 2 组非小细胞肺癌患者前 2 个周期化疗期间不良事件发生情况比较

Tab 2 Comparison of adverse events in patients with non-small cell lung cancer in the 2 groups during the first 2 cycles of chemotherapy

不良事件	仿制药组 (n=85)	原研药组 (n=97)	P 值
总不良事件[例(%)]			0.018
无	48(56)	72(74)	
有	37(44)	25(26)	
骨髓毒性[例(%)]			0.037
0 级	65(76)	88(91)	
1 级	5(6)	1(1)	
2 级	10(12)	4(4)	
3 级	5(6)	3(3)	
4 级	0(0)	1(1)	
皮肤毒性[例(%)]			1.000
0 级	85(100)	96(99)	
1 级	0(0)	0(0)	
2 级	0(0)	1(1)	
恶性、呕吐[例(%)]			0.306
0 级	65(76)	82(85)	
1 级	14(16)	12(12)	
2 级	6(7)	3(3)	
肝毒性[例(%)]			0.018
0 级	76(89)	96(99)	
1 级	6(7)	1(1)	
2 级	2(2)	0(0)	
3 级	1(1)	0(0)	
乏力[例(%)]			1.000
0 级	84(99)	96(99)	
1 级	1(1)	1(1)	
腹泻[例(%)]			0.467
0 级	84(99)	97(100)	
1 级	1(1)	0(0)	
脱发[例(%)]			1.000
0 级	84(99)	96(99)	
1 级	0(0)	0(0)	
2 级	1(1)	1(1)	

注 仿制药组应用四川汇宇制药股份有限公司生产的注射用培美曲塞二钠,原研药组应用 Eli Lilly Nederland B.V. 生产的注射用培美曲塞二钠

表 3 倾向性评分匹配后 2 组非小细胞肺癌患者
基线数据比较

Tab 3 Comparison of baseline data in patients with
non-small cell lung cancer in the 2 groups after the
propensity score matching

临床特征	仿制药组 (n=38)	原研药组 (n=38)	P 值
性别[例(%)]			1.000
男性	21(55)	21(55)	
女性	17(45)	17(45)	
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	57±9	58±11	0.407
ECOG 评分[例(%)]			0.819
0 分	17(45)	18(47)	
1 分	21(55)	19(50)	
2 分	0(0)	1(3)	
体重(kg, $\bar{x} \pm s$)	66.1±11.5	65.0±13.0	0.696
体表面积(m ² , $\bar{x} \pm s$)	1.7±0.2	1.7±0.2	0.670
合并慢性疾病[例(%)]			
高血压病			0.318
无	24(63)	29(76)	
有	14(37)	9(24)	
糖尿病			1.000
无	31(82)	31(82)	
有	7(18)	7(18)	
乙型肝炎			0.674
无	34(89)	36(95)	
有	4(11)	2(5)	
其他慢性疾病			0.794
无	27(71)	29(76)	
有	11(29)	9(24)	
肿瘤家族史[例(%)]		29(76)	1.000
无	30(79)	9(24)	
有	8(21)		
肿瘤分期[例(%)]			0.582
Ⅲ期	7(18)	10(26)	
Ⅳ期	31(82)	28(74)	
化疗方式[例(%)]			0.141
姑息化疗	18(47)	15(37)	
新辅助化疗	0(0)	5(13)	
术后辅助化疗	4(11)	4(11)	
维持化疗	16(42)	14(37)	
给药剂量[mg, $M(Q_1, Q_3)$]	850(800, 900)	800(778, 900)	0.285
标准化疗剂量 [mg/m ² , $M(Q_1, Q_3)$]	500(489, 516)	499(485, 509)	0.519

注 仿制药组应用四川汇宇制药股份有限公司生产的注射用培美曲塞二钠,原研药组应用Eli Lilly Nederland B.V.生产的注射用培美曲塞二钠

ORR 为 32%(12/38),DCR 为 96%(36/38)。2 组 ORR 和 DCR 比较,差异均无统计学意义($P=0.723$, $P=0.674$)。

2.4.3 安全性 PSW 后 2 组患者不良事件的总发生率及各系统毒性反应发生率差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。见表 4。

3 讨论

本研究中 2 组患者的年龄、性别及合并慢性疾

表 4 倾向性评分匹配后 2 组非小细胞肺癌患者
前 2 个周期化疗期间不良事件发生情况比较

Tab 4 Adverse events in patients with non-small cell lung
cancer in the 2 groups during the first 2 cycles of chemothera-
py after the propensity matching

不良事件	仿制药组 (n=38)	原研药组 (n=38)	P 值
总不良事件[例(%)]			0.055
无	20(53)	29(76)	
有	18(47)	9(24)	
骨髓毒性[例(%)]			0.192
0 级	28(74)	33(87)	
1 级	2(5)	0(0)	
2 级	6(16)	2(5)	
3 级	2(5)	3(8)	
恶心呕吐[例(%)]			0.081
0 级	27(71)	35(92)	
1 级	7(18)	2(5)	
2 级	4(11)	1(3)	
肝毒性[例(%)]			0.115
0 级	34(89)	38(100)	
1 级	3(8)	0(0)	
2 级	1(3)	0(0)	
乏力[例(%)]			1.000
0 级	37(97)	38(100)	
1 级	1(3)	0(0)	
脱发[例(%)]			1.000
0 级	38(100)	37(97)	
1 级	0(0)	0(0)	
2 级	0(0)	1(3)	

注 仿制药组应用四川汇宇制药股份有限公司生产的注射用培美曲塞二钠,原研药组应用Eli Lilly Nederland B.V.生产的注射用培美曲塞二钠

病等人口学特征差异无统计学意义,但 2 组间肿瘤分期差异有统计学意义($P=0.032$),仿制药组晚期(Ⅲ、Ⅳ期)患者明显多于原研药组[92%(78/85)比 79%(77/97)]。治疗时间最长的患者出现在仿制药组,进行了 33 个周期的培美曲塞维持治疗;治疗 >10 个周期的患者占比,仿制药组明显高于原研药组[20 例(23.5%)比 2 例(2.06%)]。由于倾向性评分匹配前,2 组患者间基线数据存在差异,如晚期患者或术后复发患者应用仿制药比较多,而早期肿瘤患者术后应用原研药者较多,所以未对 2 组患者的疗效进行统计学分析。晚期患者需长期培美曲塞维持治疗,使仿制药对原研药的价格优势更加明显,可能是多数晚期患者选择仿制药的关键因素。本研究中仿制药组晚期患者占比高,治疗周期长、治疗剂量大(仿制药组和原研药组中位给药剂量分别为 900(800, 1 000)和 800(800, 900)mg/m², $P<0.001$),这可能是导致两组间不良事件发生率出现差异[44%(37/85)比 26%(25/97), $P=0.018$]的原因。为了控制混杂因素,本研究中选择患者性别、年龄、体

重、体表面积、ECOG 评分、肿瘤分期、标准化疗剂量等 7 个变量对 2 组患者进行 PSW 后再进行比较, 2 组患者的基线数据差异无统计学意义, 2 组患者 ORR 和 DCR 比较差异无统计学意义[26%(10/38)比 32%(12/38), $P=0.723$; 89%(34/38)比 96%(36/38), $P=0.674$], 患者不良事件总发生率及各系统毒性反应发生率比较差异也均无统计学意义(均 $P>0.05$)。提示仿制药和原研培美曲塞治疗 NSCLC 的疗效和安全性没有明显差异。

多药联合与序贯治疗已经成为目前 NSCLC 患者重要的临床治疗模式。入组的 182 例患者中, 只有 12 例(7%)患者采用培美曲塞单药治疗, 其余 170 例(93%)患者均采用 2 联及以上的联合治疗方式, 其中培美曲塞联合铂类的 2 药方案、联合铂类及抗血管生成药物的 3 联方案及联合抗血管生成药物的 2 药方案是使用患者数排名前 3 位的治疗方案。Noronha 等^[10]的研究结果显示, 与单独使用吉非替尼相比, 吉非替尼联合卡铂和培美曲塞改善了 NSCLC 患者的 ORR (84% 比 67%, $P<0.001$) 和无进展生存时间(20.9 个月比 11.9 个月, $P<0.001$), 联合组 3 级治疗相关不良事件发生率(如血液学毒性)明显高于吉非替尼组(65.3% 比 31.0%), 但患者生活质量没有明显差异, 耐受性较好。Ramalingam 等^[11]的研究结果显示, 贝伐珠单抗、培美曲塞单药或 2 药联用是晚期非鳞状 NSCLC 有效的维持治疗方案; 2 药联用患者的中位无进展生存时间明显优于贝伐珠单抗与培美曲塞单药组(联用组、培美曲塞单药和贝伐珠单抗单药组分别 7.5、4.2 和 5.1 个月, $P<0.001$); 但贝伐珠单抗、培美曲塞单药和 2 药联用方案的 3~4 级不良反应发生率分别为 29%、37% 和 51%。联合治疗能够明显改善患者预后, 但不良反应发生率会相应升高, 累及系统也增多。合并用药是统计结果发生偏倚的重要因素, 本研究中由于入组病例数有限, 不同联合用药亚组病例数不足, 未进行分层统计学分析, 这是本研究的不足之处。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statis-

- tics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424. DOI: 10.3322/caac.21492.
- [2] 国家卫生健康委员会. 中国卫生健康统计年鉴[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2019: 279, 281-309. National Health Commission of the People's Republic of China. China health statistical yearbook [M]. Beijing: China Union Medical College Press, 2019: 279, 281-309.
- [3] 刘超英, 叶德敬, 张雨洁. 晚期非小细胞肺癌内科治疗进展[J]. 新疆医学, 2016, 46(10): 1334-1335. Liu CY, Ye DJ, Zhang YJ. Progress in medical treatment of advanced non-small cell lung cancer[J]. Xinjiang Med J, 2016, 46(10): 1334-1335.
- [4] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 原发性肺癌诊疗规范(2018 年版) [EB/OL]. (2018-12-13) [2021-02-07]. <http://www.nhc.gov.cn/cms-search/xxgk/getManuscriptXxgk.htm?id=b21802b199814ab7b1219b87de0cae51>. National Health Commission of the People's Republic of China. Guidelines for diagnosis and treatment of primary lung cancer (2018 Edition) [EB/OL]. (2018-12-13) [2021-02-07]. <http://www.nhc.gov.cn/cms-search/xxgk/getManuscriptXxgk.htm?id=b21802b199814ab7b1219b87de0cae51>.
- [5] National Comprehensive Cancer Network. Non-small cell lung cancer (version 1.2020) [EB/OL]. (2019-11-06) [2021-02-07]. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf.
- [6] Zhang Z, Gayle AA, Wang J, et al. Comparing baseline characteristics between groups: an introduction to the CBCgrps package[J]. Ann Transl Med, 2017, 5(24): 484. DOI: 10.21037/atm.2017.09.39.
- [7] Ho DE, Imai K, King G, et al. MatchIT: nonparametric preprocessing for parametric causal inference[J]. J Stat Softw, 2011, 42(8): 1-28. DOI: 10.18637/jss.v042.i08.
- [8] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1) [J]. Eur J Cancer, 2009, 45(2): 228-247. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.10.026.
- [9] U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 [EB/OL]. (2017-11-27) [2021-02-07]. https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf.
- [10] Noronha V, Patil VM, Joshi A, et al. Gefitinib versus gefitinib plus pemetrexed and carboplatin chemotherapy in EGFR-mutated lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2020, 38(2): 124-136. DOI: 10.1200/JCO.19.01154.
- [11] Ramalingam SS, Dahlberg SE, Belani CP, et al. Pemetrexed, bevacizumab, or the combination as maintenance therapy for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer: ECOG-ACRIN 5508[J]. J Clin Oncol, 2019, 37(26): 2360-2367. DOI: 10.1200/JCO.19.01006.

(收稿日期: 2021-02-09)

(本文编辑: 孟艳)