

## 临床药物治疗集萃

北京大学第三医院 学术支持

# KRAS 基因突变不能预测 NSCLC 患者的预后和治疗效果



### 研究背景及临床问题

KRAS 基因是在非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者中突变率最高的原癌基因, 该基因在肺部癌变、肿瘤生长及转移性扩散的多个环节产生影响。既往一项 meta 分析发现, KRAS 基因的 13 位密码子突变与早期 NSCLC 患者进行化疗的治疗效果间呈负相关; 而另一项 meta 分析则在转移性 NSCLC 患者中发现, KRAS 基因突变与患者生存呈中度负相关。因此, KRAS 基因突变对 NSCLC 患者的预后和治疗效

果的预测作用仍不清楚, 且缺乏前瞻性研究数据。为填补这一研究领域的空白, Rulli 等学者进行了一项前瞻性研究, 试图阐释 KRAS 基因突变与患者预后、治疗效果间的相关性。

### 研究内容

《Annals of Oncology》2015 年 10 月发表的一项研究 (Rulli E, et al. Value of KRAS as prognostic or predictive marker in NSCLC: results from the TAILOR trial. Ann Oncol, 2015, 26 (10):2079-2084.) 中, 前瞻性地评估了在接受厄洛替尼或多西他赛二线治疗的 NSCLC 患者中, KRAS 基因突变作为预后和治疗效果预测因子的价值。该研究纳入了来自意大利 52 家医院的 NSCLC 患者, 并且在两个独立的实验室进行 KRAS 和 EGFR 基因突变状态的检测。野生型 EGFR 患者 ( $n = 218$ ) 接受一线铂类药物进行基础化疗, 在出现进展时被随机分配接受厄洛替尼或多西他赛治疗。主要

终点为不同 KRAS 基因突变状态患者的总生存期 (OS)。

研究结果显示, 23% 的 TAILOR 研究病例存在 KRAS 突变。KRAS 突变的存在不影响患者的无进展生存期 (PFS) 和总生存期 (OS) [危险比 (HR)  $PFS=1.01$ , 95% 可信区间 (CI)  $0.71-1.41$ ,  $P=0.977$ ;  $OS=1.24$ , 95% CI  $0.87-1.77$ ,  $P=0.233$ ], 也不影响治疗结局 (相互作用检验:  $OS P=0.965$ ;  $PFS P=0.417$ )。随机接受多西他赛治疗的患者生存期更长, 与其肿瘤的 KRAS 突变状态无关 (HR: 突变型 KRAS  $0.81$ , 95% CI  $0.45-1.47$ ; 野生型 KRAS  $0.79$ , 95% CI  $0.57-1.10$ )。

### 研究结论

Rulli 等学者的研究揭示了 KRAS 突变状态不能作为接受多西他赛或厄洛替尼治疗的 NSCLC 患者预后和治疗效果的预测因子。同时, 多西他赛作为野生型 EGFR 晚期 NSCLC 患者二线治疗的疗效优势与 KRAS 基因状态无关。

# 贝伐珠单抗用于多形性胶质母细胞瘤一线治疗不具有经济性



### 研究背景及临床问题

多形性胶质母细胞瘤 (GBM) 是一种罕见但侵袭性强的脑肿瘤, 治疗选择少且患者治疗结局差。贝伐珠单抗是一种作用于血管内皮生长因子的人源化单抗, 可用于多种肿瘤, 发挥抗血管生成的作用。2009 年, 美国食品药品监督管理局已批准贝伐珠单抗用于复发性 GBM 的二线治疗, 最近的研究数据也表明, 在 GBM 一

线治疗中, 与安慰剂相比, 贝伐珠单抗联合 GBM 标准治疗虽然未能延长患者总生存期 (OS), 但可显著延长患者的无进展生存期 (PFS), 因此, 未来贝伐珠单抗有可能用于 GBM 的一线治疗, 但这一新的干预措施是否具有经济性尚属未知。

### 研究内容

《JCO》2015 年 7 月发表的一

项研究 (Bruno Kovic and Feng Xie. Economic Evaluation of Bevacizumab for the First-Line Treatment of Newly Diagnosed Glioblastoma Multiforme. JCO Jul 10, 2015;2296-2302) 为上述问题找到了答案。

研究者建立了一个 Markov 模型, 从加拿大公共付款人的角度来估算增量成本效用比 (ICUR)。利用贝伐珠单抗治疗胶质母细胞瘤试验中患者病情改善和治疗疗效的试验数据、加拿大公开研究和数据库中的成本和资源使用数据, 以及发表文献中的实用参数进行了分析。结果显示: ①在加拿大, 将贝伐珠

单抗添加到放疗和替莫唑胺治疗中, 使患者的质量调整生命年 (QALYs) 增加了 0.13, 每个患者 2 年时间内的花费为 80 000 美元。ICUR 为 \$607 966/QALY (95% CI, \$305 000/QALY~\$2 550 000/QALY), 在愿意支付阈值为 \$100,000/QALY 时, 具有成本效果比的概率仅为 0%, 且在单向灵敏度分析中永远不会低于 \$450,000/QALY。②对于美国而言, ICUR 使用美国成本数据时 ICUR 为 \$787 519/QALY。终生 ICUR 为 \$439 764/QALY (95% CI, \$235 000/QALY ~ \$1 520 000/QALY), 灵敏度分析中不会低于 \$350 000/

QALY。③二线使用贝伐珠单抗与一线使用该药相比, 在控制疾病发展方面更有效, 且更便宜。④信息价值分析表明, 未来无需进行经济学方面的进一步研究。

## 研究结论

贝伐珠单抗用于 GBM 的一线治疗疗效有限, 在治疗新确诊为 GBM 的成年患者时, 其成本过高。尽管该研究在估算卫生效用值的精度和效度方面存在不确定性, 但贝伐珠单抗用于 GBM 一线治疗的 ICUR 值仍然过高, 难以成为具有经济性的治疗选择。

## 陈旧性心梗患者长期使用替格瑞洛可获益



Long-Term Use of Ticagrelor in Patients with Prior Myocardial Infarction. N Engl J Med 2015;372:1791-800.) 试图为这一问题寻找答案。

Bonaca 等人在 21 162 名罹患心肌梗死 1 到 3 年的患者中进行了一项双盲研究, 该研究的主要疗效终点是心血管死亡、心肌梗死或卒中的复合终点。主要安全性终点为心肌梗死溶栓 (TIMI) 大出血。所有患者均接受低剂量阿司匹林, 研究者将患者按照 1:1:1 的比例随机分配接受剂量为 90 mg 的替格瑞洛, 每日 2 次; 或剂量为 60 mg, 每日 2 次; 或安慰剂。在随访 33 个月后发现以下结果:

①与安慰剂组相比替格瑞洛可降低主要疗效终点事件的发生率, 两个试验组的主要疗效终点的发生率均下降。Kaplan-Meier 分析显示每次 90 mg、每日两次替格瑞洛组的 3 年复合终点发生率为 7.85%, 而每次 60 mg、每日两次组则为 7.77%, 安慰剂组为 9.04% (90 mg 替格瑞洛 vs. 安慰剂, 危险比, 0.85; 95% 可信区间 [CI], 0.75~0.96;  $P$

= 0.008; 60 mg 替格瑞洛 vs 安慰剂, 危险比, 0.84; 95% CI, 0.74~0.95;  $P$  = 0.004)。

②替格瑞洛组的 TIMI 大出血事件发生率更高, 替格瑞洛 90 mg 组的大出血发生率为 2.60%, 60 mg 组为 2.30%, 而在安慰剂组, 这一发生率为 1.06%, 显著低于两个试验组 (每个剂量 vs 安慰剂  $P$  < 0.001)。3 组颅内出血或致命性出血的发生率分别为 0.63%、0.71% 和 0.60%。

## 研究结论

对于心肌梗死发生超过 1 年的患者, 替格瑞洛治疗可显著降低心血管死亡、心肌梗死或卒中的风险, 但会增加患者发生大出血的风险。在合用低剂量阿司匹林的情况下, 两种剂量的替格瑞洛有效性相当, 但低剂量组更安全, 因此 60 mg 组或可带来更好的获益风险比。由于研究中并未纳入近期发生过出血、既往卒中或需要口服抗凝剂治疗的患者, 所以, 研究结果对此类患者不适用。

(张萌萌 综译)

## 研究背景及临床问题

心肌梗死是全球性的疾病问题, 且陈旧性心梗患者是发生缺血性事件的高危人群。替格瑞洛是一种 P2Y<sub>12</sub> 受体拮抗剂, 可用于治疗急性冠状动脉综合征。目前, 欧洲和美国的临床实践指南推荐在心梗发生后一年内使用 P2Y<sub>12</sub> 受体拮抗剂。然而, 在心梗发生超过 1 年后, 双重抗血小板治疗是否仍然安全有效尚属未知。

## 研究内容

《N Engl J Med》2015 年 5 月发表的一项研究 (Marc P. Bonaca, et al.