

# 阿哌沙班预防和治疗肿瘤相关静脉血栓栓塞症的快速卫生技术评估<sup>△</sup>

王华玉<sup>1\*</sup>, 上官可可<sup>1</sup>, 王莹<sup>1</sup>, 李艳奎<sup>2#</sup> (1. 天津医科大学第二医院药学部, 天津 300211; 2. 天津医科大学第二医院血管外科, 天津 300211)

中图分类号 R973+2; R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2025)10-1260-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.10.19



**摘要** **目的** 评价阿哌沙班预防和治疗肿瘤相关静脉血栓栓塞症(CA-VTE)的有效性、安全性和经济性,为临床用药提供循证依据。**方法** 检索PubMed、the Cochrane Library、中国知网、万方数据、维普网及卫生技术评估(HTA)相关网站,收集阿哌沙班预防和治疗CA-VTE的系统评价/Meta分析、药物经济学研究和HTA报告。经资料提取、质量评价后,对纳入研究的结果进行描述性分析。**结果** 共纳入23篇文献,包括16篇系统评价/Meta分析和7篇药物经济学研究。有效性方面,与安慰剂比较,预防性应用阿哌沙班可显著降低门诊成年肿瘤患者的静脉血栓栓塞症(VTE)发生率( $P<0.05$ );与低分子肝素(LMWH)、利伐沙班和华法林患者的VTE发生率比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),但阿哌沙班排名最优。与使用华法林比较,阿哌沙班可显著降低CA-VTE患者的VTE复发率( $P<0.05$ );与使用LMWH、利伐沙班、艾多沙班和达比加群患者的VTE复发率、深静脉血栓形成复发率和肺栓塞复发率比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。安全性方面,与安慰剂比较,预防性应用阿哌沙班的接受化疗门诊成年肿瘤患者的大出血发生率更高( $P<0.05$ ),与使用LMWH、利伐沙班和华法林患者的大出血发生率比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),但阿哌沙班排名最优。使用阿哌沙班与达肝素的CA-VTE患者的大出血发生率、全因死亡率比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),但使用阿哌沙班患者的临床相关非大出血(CRNMB)发生率更高( $P<0.05$ )。与艾多沙班比较,使用阿哌沙班患者的大出血发生率显著降低( $P<0.05$ ),但CRNMB发生率、临床相关出血发生率和全因死亡率比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。与利伐沙班、华法林和达比加群比较,使用阿哌沙班患者的大出血发生率、CRNMB发生率、临床相关出血发生率和全因死亡率比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。经济性方面,我国研究表明,阿哌沙班预防CA-VTE具有经济性;国外研究表明,阿哌沙班预防和治疗CA-VTE具有经济性。**结论** 阿哌沙班预防和治疗CA-VTE具有良好的有效性、安全性和经济性。

**关键词** 阿哌沙班;肿瘤;静脉血栓栓塞症;快速卫生技术评估

## Apixaban for the prevention and treatment of cancer-associated venous thromboembolism: a rapid health technology assessment

WANG Huayu<sup>1</sup>, SHANGGUAN Keke<sup>1</sup>, WANG Ying<sup>1</sup>, LI Yankui<sup>2</sup> (1. Dept. of Pharmacy, the Second Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China; 2. Dept. of Vascular Surgery, the Second Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE** To evaluate the efficacy, safety and cost-effectiveness of apixaban in the prevention and treatment of cancer-associated venous thromboembolism (CA-VTE), and provide evidence-based reference for clinical treatment. **METHODS** Retrieved from PubMed, the Cochrane Library, CNKI, Wanfang, VIP database and other websites of health technology assessment (HTA), systematic review/meta-analysis, pharmacoeconomic studies and HTA reports of apixaban in the prevention and treatment of CA-VTE were collected. After data extraction and quality evaluation, the results of the included study were analyzed descriptively. **RESULTS** A total of 23 literatures were included, involving 16 systematic review/meta-analysis and 7 pharmacoeconomic studies. In terms of efficacy, compared with placebo, prophylactic use of apixaban could significantly reduce the incidence of venous thromboembolism (VTE) in outpatient adult cancer patients receiving chemotherapy ( $P<0.05$ ). Compared with low-molecular weight heparin (LMWH), rivaroxaban and warfarin, there were no statistically significant differences in the incidence of VTE for apixaban ( $P>0.05$ ); nevertheless, apixaban was ranked as the most preferable choice. For the treatment of patients with CA-VTE, compared with warfarin, apixaban could significantly reduce the recurrence rate of VTE ( $P<0.05$ ). While compared with patients treated with LMWH, rivaroxaban, edoxaban and dabigatran, there were no statistically significant differences in the recurrence rates of VTE, deep venous thrombosis and pulmonary embolism among patients using apixaban ( $P>0.05$ ). In terms of safety, compared with placebo, prophylactic use of apixaban showed a higher occurrence of major bleeding in outpatient adult cancer patients receiving chemotherapy ( $P<0.05$ ), while compared with patients treated with LMWH, rivaroxaban, and warfarin, there were no statistically significant differences in the

<sup>△</sup> 基金项目 天津市科技计划项目(No.23JCZXC00160);天津市卫生健康科技项目(No.TJWJ2024ZK002);天津医科大学第二医院青年科研基金项目(No.2023ydey30)

\* 第一作者 主管药师, 硕士。研究方向: 临床药学。E-mail: wanghuayu001@126.com

# 通信作者 主任医师, 博士。研究方向: 周围血管疾病临床与基础研究。E-mail: yankuili@tmu.edu.cn

incidence of major bleeding among patients using apixaban ( $P>0.05$ ); despite this, apixaban was ranked as the most favorable option. For the treatment of patients with CA-VTE, compared with dalteparin, the incidence of major bleeding and all-cause mortality of apixaban were similar ( $P>0.05$ ), while the incidence of clinically relevant non-major bleeding (CRNMB) was higher ( $P<0.05$ ). Compared with edoxaban, the incidence of major bleeding of apixaban was reduced significantly ( $P<0.05$ ), while there was no significant difference in the incidence of CRNMB, the incidence of clinically relevant bleeding and all-cause mortality ( $P>0.05$ ). Compared with rivaroxaban, warfarin and dabigatran, there were no significant differences in the incidence of major bleeding, the incidence of CRNMB, the incidence of clinically relevant bleeding and all-cause mortality ( $P>0.05$ ). In terms of cost-effectiveness, the researches in China showed that apixaban was cost-effective in preventing CA-VTE; foreign studies showed that apixaban was cost-effective in preventing and treating CA-VTE. **CONCLUSIONS** Apixaban is effective, safe and cost-effective in the prevention and treatment of CA-VTE.

**KEYWORDS** apixaban; cancer; venous thromboembolism; rapid health technology assessment

静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism, VTE)包括深静脉血栓形成(deep venous thrombosis, DVT)和肺栓塞(pulmonary embolism, PE),是肿瘤患者的常见并发症,也是其第二大死亡原因<sup>[1]</sup>。研究发现,肿瘤患者的VTE发生率是普通人群的9倍,复发率为9.6%,且复发率可在首次诊断为肿瘤后的6个月内高达22.1%<sup>[2]</sup>。VTE不仅影响患者的生存质量,而且带来了巨大的经济负担,美国每年新诊断和治疗的VTE成本为70亿~100亿美元<sup>[3]</sup>。

肿瘤合并VTE又称为肿瘤相关静脉血栓栓塞症(cancer-associated venous thromboembolism, CA-VTE),预防和治疗CA-VTE的抗凝药物主要包括低分子肝素(low-molecular weight heparin, LMWH)、华法林和新型口服抗凝药(new oral anticoagulants, NOACs)如阿哌沙班、利伐沙班、艾多沙班和达比加群等。其中,LMWH为首选药物<sup>[4]</sup>。随着研究进展,NOACs被证实降低VTE复发率方面不劣于LMWH,且二者的安全性相当<sup>[5]</sup>。但也有文献认为,NOACs比LMWH的出血风险更高<sup>[6]</sup>。Meta分析发现,阿哌沙班与利伐沙班在VTE复发率方面疗效相当,而阿哌沙班的出血风险更低<sup>[7]</sup>,因此更推荐应用阿哌沙班,但该文献的证据较为分散,质量亦不明确。虽然《中国临床肿瘤学会(CSCO)肿瘤患者静脉血栓防治指南2024》推荐阿哌沙班用于治疗CA-VTE<sup>[4]</sup>,但在我国尚属于超说明书用药,临床应用经验有限,且尚无对其进行综合评估的研究。为此,本研究采用快速卫生技术评估(rapid health technology assessment, rHTA)法,评价阿哌沙班用于CA-VTE的有效性、安全性及经济性,旨在为临床用药提供循证依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

#### 1.1.1 研究类型

本研究纳入的文献为卫生技术评估(health technology assessment, HTA)报告、系统评价/Meta分析和药物经济学研究。

#### 1.1.2 研究对象

本研究的患者为应用抗凝药物预防或治疗CA-VTE的患者;患者的种族、性别和年龄等不限。

#### 1.1.3 干预与对照措施

干预措施为阿哌沙班;对照措施为安慰剂或其他抗凝药物。剂量和疗程不限。

#### 1.1.4 结局指标

本研究的有效性指标包括VTE发生率、VTE复发率、DVT复发率、PE复发率等;安全性指标包括大出血发生率、临床相关非大出血(clinically relevant non-major bleeding, CRNMB)发生率、临床相关出血发生率、全因死亡率等;经济性指标包括成本、增量成本-效果比(incremental cost-effectiveness ratio, ICER)、增量成本-效用比(incremental cost-utility ratio, ICUR)。

#### 1.1.5 排除标准

本研究的排除标准包括:(1)会议摘要或无法获取全文的文献;(2)重复发表的文献;(3)将口服抗凝药合并分析,无法单独对阿哌沙班进行评估的文献。

## 1.2 检索策略

检索PubMed、the Cochrane Library、中国知网、万方数据和维普网,以及国际HTA机构协作网(<https://www.inahta.org>)、国际HTA协会(<https://htai.org>)、加拿大药物和卫生技术局(<https://cadth.ca>)、欧洲HTA官网(<https://www.eunetha.eu>)和英国国家卫生服务部卫生经济评价数据库(<https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/>)。同时检索纳入研究的参考文献作为补充。英文检索式为“apixaban AND (cancer OR tumor) AND (systematic review OR meta-analysis OR cost OR economic)”；中文检索式为“(阿哌沙班)and(肿瘤 OR 癌症)and(系统评价 OR Meta分析 OR 荟萃分析 OR 成本 OR 经济 OR 费用)”；the Cochrane Library和HTA相关网站中以“apixaban”进行检索。检索时限均为建库至2024年12月20日。

### 1.3 文献筛选和数据提取

由2位研究者独立筛选文献,若遇分歧,则通过讨论或与第3位研究者协商解决。提取内容包括第一作者及发表年份、患者人群、干预与对照措施、结局指标等。

### 1.4 纳入文献质量评价

采用国际HTA组织制定的HTA清单(2007版)对纳入的HTA报告进行质量评估,包括14个条目,每个条目完全符合计1分,不符合或部分符合计0分,10~14分为高质量,6~9分为中等质量,0~5分为低质量<sup>[8]</sup>。

采用系统评价方法学质量评价工具(A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews, AMSTAR)量表(2007版)评价系统评价/Meta分析的质量,该量表包括11个条目,每个条目评价为“是”计1分,“否”“不清楚”“不适用”均计0分,9~11分为高质量,5~8分为中等质量,0~4分为低质量<sup>[9]</sup>。

采用卫生经济学评价报告标准2022版(Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022, CHEERS 2022)量表评价药物经济学研究的质量,该量表包括28个条目,每个条目完全符合计1分,部分符合计0.5分,不符合或不适用计0分;总分≥23.8分为优秀,19.6~<23.8分为良好,15.4~<19.6分为合格,<15.4分为不合格<sup>[10]</sup>。

### 1.5 数据分析

数据以相对危险度(relative risk, RR)、风险比(hazard ratio, HR)、95%置信区间(confidence interval, CI)表示。如同一结局指标被多篇文献报告,则根据纳入文献的发表时间、原始研究个数、样本量大小等选择最优者进行描述性分析;若研究结果有争议,则对纳入文献的原始数据进行定量分析,以得出准确结论。

## 2 结果

### 2.1 文献检索结果

初检获得文献163篇,经阅读标题、摘要、全文后,最终纳入文献23篇<sup>[11-33]</sup>,包括系统评价/Meta分析16篇<sup>[11-26]</sup>,药物经济学研究7篇<sup>[27-33]</sup>,无HTA报告。文献筛选流程见图1。

### 2.2 纳入文献的基本特征和质量评价结果

#### 2.2.1 系统评价/Meta分析

纳入的16篇系统评价/Meta分析中,1篇为系统评价<sup>[23]</sup>,4篇为Meta分析<sup>[11,15-17]</sup>,11篇为网状Meta分析<sup>[12-14,18-22,24-26]</sup>;14篇为治疗<sup>[11-22,24,26]</sup>,1篇为预防<sup>[25]</sup>,1篇

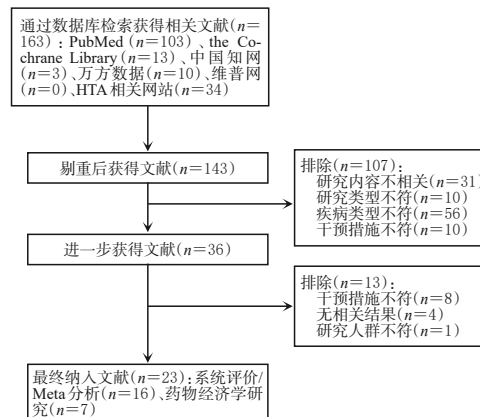


图1 文献筛选流程图

为预防和治疗<sup>[23]</sup>。质量评价结果显示,13篇为高质量<sup>[11-12,14,16-22,24-26]</sup>,2篇为中等质量<sup>[13,15]</sup>,1篇为低质量<sup>[23]</sup>。结果见表1。

#### 2.2.2 药物经济学研究

纳入的7篇药物经济学研究中,5篇为预防<sup>[27,29-30,32-33]</sup>,2篇为治疗<sup>[28,31]</sup>。质量评价结果显示,5篇为优秀<sup>[27-29,31-32]</sup>,2篇为良好<sup>[30,33]</sup>。结果见表2。

### 2.3 有效性评价结果

#### 2.3.1 VTE发生率

2项研究报道了VTE发生率<sup>[23,25]</sup>。结果显示,与安慰剂比较,阿哌沙班可显著降低患者的VTE发生率[HR=0.41,95%CI(0.26,0.65),P<0.001]<sup>[23]</sup>。网状Meta分析结果显示,累积排序概率曲线下面积(surface under the cumulative ranking, SUCRA)排序依次为阿哌沙班(69.5%)、LMWH(52.1%)、利伐沙班(33.1%)、华法林(25.6%),两两比较差异均无统计学意义(P>0.05)<sup>[25]</sup>。

#### 2.3.2 VTE复发率

14项研究报道了VTE复发率<sup>[12-24,26]</sup>。结果显示,使用阿哌沙班和达肝素患者的VTE复发率比较,差异无统

表1 纳入的系统评价/Meta分析的基本特征及质量评价结果

第一作者及发表年份	患者人群	干预措施	对照措施	纳入原始研究个数	纳入原始研究患者总数	结局指标	质量评价/分
Amin 2024 <sup>[11]</sup>	CA-VTE	阿哌沙班	LMWH	5	12011	③④⑤⑥	10
Fujisaki 2024 <sup>[12]</sup>	CA-VTE	阿哌沙班	艾多沙班、利伐沙班、达比加群、华法林和肠外抗凝剂(包括LMWH、肝素、磺达肝癸钠)	17	6623	②③④⑤⑥⑧	10
李雪梅 2024 <sup>[13]</sup>	CA-VTE	阿哌沙班	LMWH、艾多沙班、利伐沙班、达比加群	10	5080	②③④⑤⑥⑦⑧	8
Ning 2023 <sup>[14]</sup>	CA-VTE	阿哌沙班	阿哌沙班	7	3242	②⑤⑥⑦	10
李朋 2023 <sup>[15]</sup>	CA-VTE	阿哌沙班	其他(包括安慰剂、达肝素、依诺肝素、依诺肝素桥接华法林)	7	3157	②③④⑤⑥	7
Arce-Huamani 2023 <sup>[16]</sup>	CA-VTE	阿哌沙班	达肝素	5	1501	②⑤⑥	9
Baloch 2023 <sup>[17]</sup>	CA-VTE	阿哌沙班	达肝素	4	1632	②③④⑤⑥⑧	9
Samaranayake 2022 <sup>[18]</sup>	CA-VTE	阿哌沙班	达肝素、艾多沙班、利伐沙班	4	2907	②⑤	10
Riaz 2022 <sup>[19]</sup>	CA-VTE	阿哌沙班	达肝素、艾多沙班、利伐沙班	4	2894	②⑤⑥	10
Wu 2022 <sup>[20]</sup>	CA-VTE	阿哌沙班	LMWH、艾多沙班、利伐沙班、达比加群、华法林	15	6162	②⑤⑥	9
Brandão 2022 <sup>[21]</sup>	CA-VTE	阿哌沙班	达肝素、艾多沙班、利伐沙班	4	2894	②③④⑤⑥⑧	10
Ueyama 2021 <sup>[22]</sup>	CA-VTE	阿哌沙班	LMWH、艾多沙班、利伐沙班、达比加群、华法林	20	6699	②③④⑤⑥⑧	9
Caputo 2021 <sup>[23]</sup>	预防和治疗CA-VTE(接受化疗的门诊成年肿瘤患者)	阿哌沙班	其他(包括安慰剂、达肝素、依诺肝素、依诺肝素桥接华法林)	8	3938	①②⑤⑥	4
Yan 2020 <sup>[24]</sup>	CA-VTE	阿哌沙班	达肝素、艾多沙班、利伐沙班	4	2894	②⑤⑦	10
Xin 2020 <sup>[25]</sup>	预防CA-VTE(接受化疗的门诊成年肿瘤患者)	阿哌沙班	LMWH、利伐沙班、华法林	19	11430	①⑤	10
Fuentes 2019 <sup>[26]</sup>	CA-VTE	阿哌沙班	达肝素、艾多沙班、利伐沙班	3	1739	②⑤⑥	10

①:VTE发生率;②:VTE复发率;③: DVT复发率;④:PE复发率;⑤:大出血发生率;⑥:CRNMB发生率;⑦:临床相关出血发生率;⑧:全因死亡率。

表2 纳入的药物经济学研究的基本特征及质量评价结果

第一作者及发表年份	国家	方法	模型	角度	时限	患者人群	干预措施	对照措施	研究年份	质量评价/分
Wu 2024 <sup>[27]</sup>	中国	CEA	马尔可夫模型	支付者	10年	肿瘤患者	阿哌沙班	安慰剂、LMWH、利伐沙班	2023	25
Gulati 2023 <sup>[28]</sup>	美国	CEA	马尔可夫模型	医疗保健体系	终身	CA-VTE	阿哌沙班	依诺肝素、艾多沙班、利伐沙班	2022	26
Bell 2023 <sup>[29]</sup>	美国	CEA	决策树模型	医疗保健体系	28 d	接受微创手术的成年子宫内膜癌患者	阿哌沙班	安慰剂、依诺肝素	2022	25
Muñoz 2023 <sup>[30]</sup>	西班牙	CEA	决策树和马尔可夫模型	医疗保健体系	5年	接受化疗且具有中、高度VTE风险的门诊成年肿瘤患者	阿哌沙班	安慰剂	2020	23
Muñoz 2022 <sup>[31]</sup>	西班牙	CEA	马尔可夫模型	医疗保健体系	12个月	CA-VTE	阿哌沙班	艾多沙班、利伐沙班、LMWH	2021	24
Kimpton 2021 <sup>[32]</sup>	加拿大	CUA	决策树和马尔可夫模型	医疗保健体系	终身	接受化疗且具有中、高度VTE风险的门诊成年肿瘤患者	阿哌沙班	安慰剂	2020	25
Glickman 2020 <sup>[33]</sup>	美国	CEA	决策树模型	医疗保健体系	12个月	成年妇科肿瘤手术后的患者	阿哌沙班	依诺肝素	2020	22

CEA:成本-效果分析;CUA:成本-效用分析。

计学意义( $P>0.05$ )<sup>[16]</sup>。网状Meta分析结果显示,SUCRA排序依次为阿哌沙班(81.0%)、利伐沙班(73.0%)、艾多沙班(65.9%)、达比加群(51.4%)、华法林(30.8%)和LMWH(27.4%)<sup>[20]</sup>;与华法林比较,阿哌沙班可显著降低患者的VTE复发率[RR=0.44,95%CI(0.27,0.72), $P=0.001$ ],但与其他药物比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )<sup>[22]</sup>。

### 2.3.3 DVT复发率

7项研究报道了DVT复发率<sup>[11-13,15,17,21-22]</sup>。结果显示,使用阿哌沙班和LMWH患者的DVT复发率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )<sup>[11]</sup>。网状Meta分析结果显示,SUCRA排序依次为利伐沙班(83.6%)、艾多沙班(66.2%)、达比加群(50.1%)、阿哌沙班(35.9%)、LMWH(14.3%)<sup>[13]</sup>,两两比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ )<sup>[22]</sup>。

### 2.3.4 PE复发率

7项研究报道了PE复发率<sup>[11-13,15,17,21-22]</sup>。结果显示,使用阿哌沙班和LMWH患者的PE复发率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )<sup>[11]</sup>。网状Meta分析结果显示,SUCRA排序依次为阿哌沙班(82.6%)、达比加群(50.8%)、艾多沙班(48.3%)、LMWH(44.5%)、利伐沙班(23.8%),两两比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ )<sup>[13]</sup>。

## 2.4 安全性评价结果

### 2.4.1 大出血发生率

2项研究报道了预防CA-VTE(接受化疗的门诊成年肿瘤患者)的大出血发生率<sup>[23,25]</sup>。结果显示,与安慰剂比较,使用阿哌沙班患者的大出血发生率更高( $P<0.05$ )<sup>[23]</sup>。网状Meta分析结果显示,SUCRA排序依次为阿哌沙班(58.5%)、LMWH(44.1%)、利伐沙班(41.8%)、华法林(29.1%),两两比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ )<sup>[25]</sup>。

15项研究报道了CA-VTE患者的大出血发生率<sup>[11-24,26]</sup>。结果显示,使用阿哌沙班与达肝素患者的大出血发生率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )<sup>[16]</sup>。网状Meta分析结果显示,SUCRA排序依次为阿哌沙班(68.5%)、LMWH(55.1%)、利伐沙班(53.0%)、华法林(35.9%)、达比加群(29.2%)、艾多沙班(16.5%)<sup>[20]</sup>;与艾多沙班比较,阿哌沙班可显著降低患者的大出血发生率( $P<0.05$ ),但与其他药物比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )<sup>[12]</sup>。

### 2.4.2 CRNMB发生率

13项研究报道了CRNMB发生率<sup>[11-17,19-23,26]</sup>。结果显示,与达肝素比较,使用阿哌沙班患者的CRNMB发

生率更高( $P<0.05$ )<sup>[16]</sup>。网状Meta分析结果显示,SUCRA排序依次为LMWH(73.0%)、阿哌沙班(57.8%)、达比加群(46.1%)、艾多沙班(45.8%)、利伐沙班(35.3%)、华法林(10.8%),两两比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ )<sup>[20]</sup>。

### 2.4.3 临床相关出血发生率

3项研究报道了临床相关出血发生率<sup>[13-14,24]</sup>。结果显示,SUCRA排序依次为利伐沙班(77.2%)、阿哌沙班(60.4%)、LMWH(40.1%)、达比加群(38.4%)、艾多沙班(33.9%),两两比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ )<sup>[13]</sup>。

### 2.4.4 全因死亡率

5项研究报道了全因死亡率<sup>[12-13,17,21-22]</sup>。结果显示,使用阿哌沙班与达肝素患者的全因死亡率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )<sup>[17]</sup>。网状Meta分析结果显示,SUCRA排序依次为利伐沙班(58.6%)、LMWH(55.7%)、阿哌沙班(53.9%)、达比加群(45.6%)、艾多沙班(36.3%),两两比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ )<sup>[13]</sup>。

## 2.5 经济性评价结果

Wu等<sup>[27]</sup>从中国支付者角度,以2022年中国人均国内生产总值(gross domestic product, GDP)的3倍,即37 125.240美元作为意愿支付(willingness-to-pay, WTP)阈值的研究结果显示,当研究时限为10年时,安慰剂、LMWH、阿哌沙班和利伐沙班的成本分别为3 666.882、7 902.065、5 266.992、4 688.537美元,效用值分别为2.278、2.511、2.470、2.403质量调整生命年(quality-adjusted life years, QALYs);与安慰剂比较,阿哌沙班的ICER为8 333.906美元/QALY,低于WTP阈值;与阿哌沙班比较,LMWH的ICER为64 270.073美元/QALY,高于WTP阈值;与利伐沙班比较,阿哌沙班的ICER为8 633.657美元/QALY,低于WTP阈值。这提示,与安慰剂、LMWH或利伐沙班比较,阿哌沙班具有经济性。

Bell等<sup>[29]</sup>从美国医疗保健体系角度的研究结果显示,对于所有患者,应用安慰剂、阿哌沙班、依诺肝素的成本分别为236.61、328.71、382.81美元,效用值分别为0.062、0.058、0.050 QALYs,提示阿哌沙班比依诺肝素更具经济性,但不如安慰剂;对于DVT风险 $\geq 4.8\%$ 的患者,术后7 d内预防性使用阿哌沙班比安慰剂更具经济性。Muñoz等<sup>[30]</sup>和Kimpton等<sup>[32]</sup>分别从西班牙和加拿大医疗保健体系角度的研究结果显示,与安慰剂比较,应用阿哌沙班可使成本降低(分别为59.49欧元和6 972.84加元),效用值增加(分别为0.005 2和0.083 0 QALYs),

提示阿哌沙班具有经济性。Glickman等<sup>[33]</sup>从美国医疗保健体系角度的研究结果显示,与依诺肝素比较,阿哌沙班可使总成本降低27 014美元,效用值增加4.13 QALYs,提示阿哌沙班具有经济性。

Gulati等<sup>[28]</sup>的研究结果显示,若以美国退伍军人事务部联邦供应计划的药品价格计算,阿哌沙班、依诺肝素、艾多沙班和利伐沙班的成本分别为20 246、26 569、28 207、29 845美元,效用值分别为2.317 1、2.230 1、2.240 5、2.336 5 QALYs,可见阿哌沙班的成本最低,效用高于依诺肝素和艾多沙班,低于利伐沙班;但与阿哌沙班比较,利伐沙班的ICER为493 246美元/QALY,高于150 000美元/QALY的WTP阈值,即美国GDP的3倍,提示阿哌沙班最具经济性。若以美国GoodRx公司列出的药品价格计算,与艾多沙班、依诺肝素比较,阿哌沙班的ICER分别为61 749、49 011美元/QALY,均低于WTP阈值,因此与艾多沙班和依诺肝素比较,阿哌沙班具有经济性;但与阿哌沙班比较,利伐沙班的ICER为3 918美元/QALY,低于WTP阈值,提示利伐沙班比阿哌沙班更具经济性。Muñoz等<sup>[31]</sup>的研究结果显示,阿哌沙班、艾多沙班、利伐沙班和LMWH的成本分别为1 944、1 968、2 122、2 512欧元,效用值分别为0.55、0.52、0.53、0.53 QALYs,可见阿哌沙班的成本最低、效用值最高,提示阿哌沙班具有经济性。

### 3 讨论

近年来,阿哌沙班在预防和治疗CA-VTE方面取得了显著进展,已被各国指南推荐。《中国临床肿瘤学会(CSCO)肿瘤患者静脉血栓防治指南2024》推荐,对血栓风险高的肿瘤患者,除出血和药物相互作用外,在系统抗肿瘤治疗前,可以给予利伐沙班、阿哌沙班或LMWH预防抗凝至少6个月(Ⅱ级,1B类推荐);对于确诊DVT的肿瘤患者应接受至少6个月的长期抗凝治疗,抗凝药物可以选择LMWH、华法林、利伐沙班、阿哌沙班或艾多沙班(Ⅰ级,1A类推荐)<sup>[4]</sup>。

本研究结果显示,有效性方面,与安慰剂比较,预防性应用阿哌沙班可显著降低接受化疗的门诊成年肿瘤患者的VTE发生率;阿哌沙班与LMWH、利伐沙班和华法林的VTE发生率比较,差异无统计学意义,但阿哌沙班排名最优。与华法林比较,阿哌沙班可显著降低CA-VTE患者的VTE复发率;阿哌沙班与LMWH、利伐沙班、艾多沙班和达比加群的VTE复发率、DVT复发率和PE复发率比较,差异均无统计学意义。

安全性方面,与安慰剂比较,预防性应用阿哌沙班的接受化疗的门诊成年肿瘤患者的大出血发生率更高;而与LMWH、利伐沙班和华法林比较,差异均无统计学意义,但阿哌沙班排名最优。使用阿哌沙班与达肝素的CA-VTE患者的大出血发生率、全因死亡率相似,但使用阿哌沙班患者的CRNMB发生率更高。与艾多沙班比较,使用阿哌沙班患者的大出血发生率显著降低,CRNMB发生率、临床相关出血发生率和全因死亡率比较,差异均无统计学意义。与利伐沙班、华法林和达比

加群比较,使用阿哌沙班患者的大出血发生率、CRNMB发生率、临床相关出血发生率和全因死亡率比较,差异均无统计学意义。

经济性方面,我国研究表明,与安慰剂、LMWH或利伐沙班比较,阿哌沙班用于预防CA-VTE具有经济性;美国、西班牙和加拿大的研究表明,阿哌沙班预防和治疗CA-VTE具有经济性。

本研究存在的局限性:(1)本文为rHTA,对数据仅作描述性分析,且NOACs之间尚缺乏头对头研究的直接证据,比较数据均来源于网状Meta分析,结果可能具有一定的局限性;(2)我国只有预防性应用的药物经济学研究,缺乏治疗性研究;(3)国外的研究结果可能不完全适用于我国的医疗环境。

综上所述,阿哌沙班预防和治疗CA-VTE具有良好的有效性、安全性和经济性。

### 参考文献

- [1] PUURUNEN M K, GONA P N, LARSON M G, et al. Epidemiology of venous thromboembolism in the Framingham heart study[J]. *Thromb Res*, 2016, 145:27-33.
- [2] SONG X J, LIU Z L, ZENG R, et al. Treatment of venous thromboembolism in cancer patients: a systematic review and meta-analysis on the efficacy and safety of different direct oral anticoagulants (DOACs) [J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(2):162.
- [3] GROSSE S D, NELSON R E, NYARKO K A, et al. The economic burden of incident venous thromboembolism in the United States: a review of estimated attributable healthcare costs[J]. *Thromb Res*, 2016, 137:3-10.
- [4] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会组织. 中国临床肿瘤学会(CSCO)肿瘤患者静脉血栓防治指南2024[M]. 北京:人民卫生出版社,2024:31-48.
- [5] AGNELLI G, BECATTINI C, MEYER G, et al. Apixaban for the treatment of venous thromboembolism associated with cancer[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(17):1599-1607.
- [6] HUSSAIN M R, ALI F S, VERGHESE D, et al. Factor Xa inhibitors versus low molecular weight heparin for the treatment of cancer associated venous thromboembolism; A meta-analysis of randomized controlled trials and non-randomized studies[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2022, 169:103526.
- [7] FREDMAN D, MCNEIL R, ELDAR O, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban versus apixaban for venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis of observational studies[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2024, 57(3):453-465.
- [8] 嵇承栋,朱琳懿,万悦竹,等. 国际卫生技术评估机构协作网卫生技术评估报告清单解读[J]. *中国循证医学杂志*, 2016, 16(3):369-372.
- [9] 熊俊,陈日新. 系统评价/Meta分析方法学质量的评价工具AMSTAR[J]. *中国循证医学杂志*, 2011, 11(9):1084-1089.
- [10] HUSEREAU D, DRUMMOND M, AUGUSTOVSKI F, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Repor-

- ting Standards 2022 (CHEERS 2022) statement: updated reporting guidance for health economic evaluations[J]. *Value Health*, 2022, 25(1):3-9.
- [11] AMIN A, NAEEM M O, AMIN L, et al. Apixaban versus low molecular weight heparin in patients with cancer-associated venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis[J]. *Ann Med Surg (Lond)*, 2024, 86(8):4675-4683.
- [12] FUJISAKI T, SUETA D, YAMAMOTO E, et al. Comparing anticoagulation strategies for venous thromboembolism associated with active cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *JACC CardioOncol*, 2024, 6(1):99-113.
- [13] 李雪梅,徐文坚,卢铨广. 新型口服抗凝药治疗肿瘤相关静脉血栓栓塞症网状Meta分析[J]. *中国药业*, 2024, 33(1):116-122.
- [14] NING H Y, YANG N N, DING Y Y, et al. Efficacy and safety of direct oral anticoagulants for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism: a systematic review and Bayesian network meta-analysis[J]. *Med Clin (Barc)*, 2023, 160(6):245-252.
- [15] 李朋,何虎强,陈豪,等. 阿哌沙班治疗和预防癌症相关静脉血栓栓塞症的疗效与安全性的Meta分析[J]. *中华血管外科杂志*, 2023, 8(4):354-361.
- [16] ARCE-HUAMANI M A, BARBOZA J J, MARTÍNEZ-HERRERA J F, et al. Efficacy and safety of apixaban versus dalteparin as a treatment for cancer-associated venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis [J]. *Medicina(Kaunas)*, 2023, 59(10):1867.
- [17] BALOCH M F, ADEPOJU A V, FALKI V, et al. Comparative efficacy of oral apixaban and subcutaneous low molecular weight heparins in the treatment of cancer-associated thromboembolism: a meta-analysis[J]. *Cureus*, 2023, 15(8):e43447.
- [18] SAMARANAYAKE C B, ANDERSON J, MCCABE C, et al. Direct oral anticoagulants for cancer-associated venous thromboembolisms: a systematic review and network meta-analysis[J]. *Intern Med J*, 2022, 52(2):272-281.
- [19] RIAZ I B, FUENTES H E, NAQVI S A A, et al. Direct oral anticoagulants compared with dalteparin for treatment of cancer-associated thrombosis: a living, interactive systematic review and network meta-analysis[J]. *Mayo Clin Proc*, 2022, 97(2):308-324.
- [20] WU S Y, LV M N, CHEN J N, et al. Direct oral anticoagulants for venous thromboembolism in cancer patients: a systematic review and network meta-analysis[J]. *Support Care Cancer*, 2022, 30(12):10407-10420.
- [21] BRANDÃO G M S, MALGOR R D, VIECELI T, et al. A network meta-analysis of direct factor Xa inhibitors for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism [J]. *Vascular*, 2022, 30(1):130-145.
- [22] UEYAMA H, MIYASHITA H, TAKAGI H, et al. Network meta-analysis of anticoagulation strategies for venous thromboembolism in patients with cancer[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2021, 51(1):102-111.
- [23] CAPUTO R, PYLE J, KURIAKOSE P, et al. A systematic review of apixaban in prevention and treatment of cancer-associated venous thromboembolism[J]. *J Am Pharm Assoc(2003)*, 2021, 61(5):e26-e38.
- [24] YAN Y D, DING Z, PAN M M, et al. Net clinical benefit of direct oral anticoagulants in patients with cancer and venous thromboembolism: a systematic review and trade-off analysis[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2020, 7:586020.
- [25] XIN Z C, LIU F, DU Y, et al. Primary prophylaxis for venous thromboembolism in ambulatory cancer patients: a systematic review and network meta-analysis[J]. *Ann Palliat Med*, 2020, 9(5):2970-2981.
- [26] FUENTES H E, MCBANE R D, WYSOKINSKI W E, et al. Direct oral factor Xa inhibitors for the treatment of acute cancer-associated venous thromboembolism: a systematic review and network meta-analysis[J]. *Mayo Clin Proc*, 2019, 94(12):2444-2454.
- [27] WU Y, YIN T C, JIAN G L, et al. Cost-effectiveness analysis of direct oral anticoagulants versus low-molecular-weight heparin and no thromboprophylaxis in primary prevention of cancer-associated venous thromboembolism in China[J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15:1373333.
- [28] GULATI S, ECKMAN M H. Anticoagulant therapy for cancer-associated thrombosis: a cost-effectiveness analysis [J]. *Ann Intern Med*, 2023, 176(1):1-9.
- [29] BELL S, ORELLANA T, GARRETT A, et al. Prophylactic anticoagulation after minimally invasive hysterectomy for endometrial cancer: a cost-effectiveness analysis[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2023, 33(12):1875-1881.
- [30] MUÑOZ A J, ORTEGA L, GUTIÉRREZ A, et al. Cost-effectiveness of apixaban and rivaroxaban in thromboprophylaxis of cancer patients treated with chemotherapy in Spain[J]. *J Med Econ*, 2023, 26(1):1145-1154.
- [31] MUÑOZ A, GALLARDO E, AGNELLI G, et al. Cost-effectiveness of direct oral anticoagulants compared to low-molecular-weight-heparins for treatment of cancer associated venous thromboembolism in Spain[J]. *J Med Econ*, 2022, 25(1):840-847.
- [32] KIMPTON M, KUMAR S, WELLS P S, et al. Cost-utility analysis of apixaban compared with usual care for primary thromboprophylaxis in ambulatory patients with cancer[J]. *CMAJ*, 2021, 193(40):E1551-E1560.
- [33] GLICKMAN A, BRENNECKE A, TAYEBNEJAD A, et al. Cost-effectiveness of apixaban for prevention of venous thromboembolic events in patients after gynecologic cancer surgery[J]. *Gynecol Oncol*, 2020, 159(2):476-482.

(收稿日期:2024-11-20 修回日期:2025-04-07)  
(编辑:陈宏)