

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.09.029

替吉奥治疗局部晚期或转移性非小细胞肺癌药物经济学评价*

郑冬妮, 周后凤[△], 廖馨懿

(四川省成都市第五人民医院, 四川 成都 611130)

摘要:目的 评价替吉奥治疗局部晚期或转移性非小细胞肺癌(NSCLC)的经济性。方法 纳入一项开放、随机、非劣性、多中心Ⅲ期临床试验,构建马尔科夫(Markov)模型模拟疾病进程,得到不同治疗方案的增量成本-效果比(ICER),并进行敏感性分析。结果 与多西他赛相比,替吉奥治疗局部晚期或转移性 NSCLC 的人均累积成本更高(21 717.00 元比 19 336.19 元)、更有效(0.355 比 0.353);替吉奥相对于多西他赛的 ICER 为 1 190 405 元/质量调整生命年,远大于 3 倍人均国内生产总值,无经济学优势;敏感性分析结果显示,疾病转移概率对结果的影响较大,其次是替吉奥的药品价格;且替吉奥保持疾病无进展状态和疾病进展状态时对结果的影响大于多西他赛疾病转移状态变化产生的影响;当替吉奥疾病无进展转移至疾病无进展的概率或疾病进展转移至疾病进展的概率逐渐升高,且药品成本逐渐降低时,ICER 有逐渐降低趋势。结论 与多西他赛相比,替吉奥治疗局部晚期或转移性 NSCLC 不具经济性。

关键词:非小细胞肺癌;替吉奥;多西他赛;药物经济学评价;马尔科夫模型;增量成本-效果比

中图分类号:R956;R979.1

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2022)09-0118-03

Pharmacoeconomic Evaluation of S-1 in the Treatment of Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer

ZHENG Dongni, ZHOU Houfeng, LIAO Xinyi

(Chengdu Fifth People's Hospital, Chengdu, Sichuan, China 611130)

Abstract: Objective To evaluate the economy of Tegafur Gimeracil Oteracil Potassium (S-1) in the treatment of locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** An open, randomized, non-inferior and multicenter phase III clinical trial [An East Asia S-1 Trial in Lung Cancer (EAST-LC)] was included. Markov model was constructed to simulate the disease progression, the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) of different treatment schemes was obtained, and the sensitivity was analyzed. **Results** Compared with docetaxel, S-1 in the treatment of locally advanced or metastatic NSCLC had higher per capita cumulative cost (21 717.00 CNY vs. 19 336.19 CNY) and it was more effective (0.355 vs. 0.353). The ICER of S-1 to docetaxel was 1 190 405 CNY per quality-adjusted life years (QALYs), far more than three times the per capita GDP, without economic advantage. The sensitivity analysis showed that the transition probability of disease's progression had a great impact on the ICER, followed by the price of S-1. The effect of S-1 on the ICER when disease maintaining the state of progression-free survival (PFS) and progressive disease (PD) was greater than that of docetaxel when changes occurred in disease's progression. ICER tended to decrease gradually when the probability of disease's progression transferring from PFS to PFS with S-1 or the probability of disease's progression transferring from PD to PD with S-1 gradually increased while the drug cost gradually decreased. **Conclusion** Compared with docetaxel, S-1 is not economical in the treatment of locally advanced or metastatic NSCLC.

Key words: non-small cell lung cancer; S-1; docetaxel; pharmacoeconomic evaluation; Markov model; incremental cost-effectiveness ratio

尽管目前非小细胞肺癌(NSCLC)的靶向治疗和免疫治疗方面取得了突破性进展^[1],但存在患者经济负担重、检测效率低等问题,故化学治疗(简称化疗)仍是首选方案。对于晚期 NSCLC 患者,推荐以含铂类化疗药物为基础的联合治疗;对于病情进展或不能接受免疫治疗的患者,推荐多西他赛等单药化疗^[2]。多西他赛虽可有效控制病情,但引发的严重中性粒细胞减少的不良反应发生概率较高^[3]。替吉奥是氟尿嘧啶衍生物口服抗癌剂,主要用于治疗晚期或转移性胃癌和晚期头颈部癌,同时替吉奥联合化疗治疗中晚期肺癌的临床疗效

良好,且不良反应发生率明显低于不含替吉奥的治疗方案^[4-5]。本研究从经济学角度评价了替吉奥治疗局部晚期或转移性 NSCLC 的可行性,为临床合理应用替吉奥提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

资料来源:临床数据来源于一项开放、随机、非劣性、多中心Ⅲ期临床试验(EAST-LC),覆盖中国、日本、新加坡等国家的84个医疗中心。

纳入标准:局部晚期或转移性 NSCLC;接受过至少

*基金项目:四川省成都市医学科研课题[2021097]。

第一作者:郑冬妮,女,大学本科,主管药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)361197378@qq.com。

[△]通信作者:周后凤,女,大学本科,主任药师,研究方向为药事管理学,(电子信箱)510823751@qq.com。

1次含铂类化疗药物治疗。

病例选择与分组:共纳入患者1 154例,随机分为多西他赛组和替吉奥组,各577例。

1.2 治疗方法

多西他赛组每个周期的第1天静脉注射多西他赛注射液 75 mg/m²,每3周为1个周期;替吉奥组每天口服替吉奥2次,按体表面积确定剂量^[3],每6周为1个周期。所有患者每6周进行1次肿瘤成像,包括计算机断层扫描,磁共振成像或胸部、腹部和头部的X线摄片,直至疾病进展;分别于第1个周期的第1天和第8天、每个周期(除第1个周期外)的第1天、治疗中止(治疗结束或因故退出治疗)后的第30天评估疾病的表现状态,以及血常规和肝肾功能等生物化学指标^[4]。

1.3 研究模型

1.3.1 马尔科夫(Markov)模型模拟疾病进程

每4周为1个循环周期,各健康状态在每个循环周期内相互转换;当完成预期循环次数或多数患者死亡时停止运行。由此得到各状态的健康产出和成本,最后再进行成本-效果分析,局部晚期或转移性 NSCLC Markov 模型见图1。

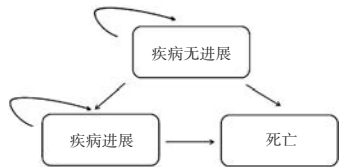


图1 局部晚期或转移性非小细胞肺癌 Markov 模型

Fig.1 Markov model of locally advanced or metastatic NSCLC

1.3.2 模型参数设置

健康效果值:根据 NAFEEs 等^[6]的研究,并结合 EAST-LC 中腹泻、脱发、恶心呕吐、中性粒细胞减少症等不良反应的发生比例,将各不良反应的效果值进行加权平均,校正后即得。疾病无进展、疾病进展、死亡健康状态下的效果值分别为0.613,0.473,0。

成本:在疾病治疗过程中,医疗成本包括直接医疗成本和间接医疗成本。由于间接医疗成本具有很多不确定性,不宜测量,故本研究中只考虑直接医疗成本中的药品治疗成本和不良反应处置成本。本研究中的药品价格以四川省药械集中采购及医药价格监管平台为准^[7],并根据 EAST-LC 计算所需的药品治疗成本。其中,多西他赛组患者给药剂量以体表面积 1.2~1.5 m² 计算^[6],每周期成本为 1 435.45 元;替吉奥给药剂量以 100 mg/d 计算,每周期成本为 2 857.20 元。根据指南^[8-10]计算不良反应处置成本。对于按体质量计算剂量的药物,均以中国成年男性、女性平均体质量(66.2 kg 和 57.3 kg)为准,重组人粒细胞刺激因子用量按 3 μg/(kg·d) 计算,醋酸甲地孕酮用量按 600 mg/d 计算。食欲下降、

恶心、腹泻、粒细胞减少每周期成本分别为 189.280 元、12.285 元、16.993 元、674.862 元。

转移概率:表示患者从某个 Markov 状态发展到另一个 Markov 状态的可能性,本研究中利用 EAST-LC 中的中位生存期(MST)表示,按公式 $P = 1 - 0.5^{(1/MST)}$ 计算,其转移概率见表1。

表1 转移概率

Tab.1 Transfer probability

项目	替吉奥	多西他赛
P_{ff}	0.732	0.733
P_{fp}	0.215	0.213
P_{fd}	0.053	0.054
P_{pf}	0.932	0.931
P_{pd}	0.068	0.069

注: P_{ff} 指疾病无进展转移至疾病无进展的概率; P_{fp} 指疾病无进展转移至疾病进展的概率; P_{fd} 指疾病无进展转移至死亡的概率; P_{pf} 指疾病进展转移至疾病进展的概率; P_{pd} 指疾病进展转移至死亡的概率。表3和表4同。

Note: P_{ff} refers to the probability of disease's progression transferring from progression-free survival (PFS) to PFS; P_{fp} refers to the probability of disease's progression transferring from PFS to progressive disease (PD); P_{fd} refers to the probability of disease's progression transferring from PFS to death; P_{pf} refers to the probability of disease's progression transferring from PD to PD; P_{pd} refers to the probability of disease's progression transferring from PD to death(for Tab.1 and Tab.3-4).

贴现率:我国的药物经济学评价贴现率为 5.2%,在敏感性分析中为 2.1%~8.3%^[11]。

确立评价指标:根据《中国药物经济学评价指南及导读(2015版)》^[12],以人均国内生产总值(GDP)作为评判标准。根据《中华人民共和国2019年国民经济和社会发展统计公报》^[13],人均 GDP 约为 70 892 元。故本研究中以 3 倍人均 GDP 为阈值标准。

2 结果

2.1 基线

替吉奥和多西他赛治疗方案的成本-效果分析结果见表2。替吉奥相对于多西他赛的增量成本-效果比(ICER)为 1 190 405 元/质量调整生命年,远大于 3 倍人均 GDP,故相较于多西他赛,替吉奥联合铂类化疗药物治疗局部晚期或转移性 NSCLC 的方案无经济学优势。

表2 替吉奥和多西他赛治疗方案的成本-效果分析

Tab.2 Cost-effectiveness analysis of the treatment schemes of S-1 and docetaxel

药品名称	人均累积成本(元)	质量调整生命年
替吉奥	21 717.00	0.355
多西他赛	19 336.19	0.353

2.2 敏感性分析

单因素敏感性分析结果见表3。结合文献^[14]分析

发现,疾病转移概率对结果的影响较大,其次为替吉奥药品价格,且替吉奥保持疾病无进展状态和疾病进展状态时对结果的影响大于多西他赛对疾病转移状态变化产生的影响。根据单因素敏感性分析设定的参数,对替吉奥上述状态的转移概率和成本展开双因素敏感性分析,结果见表4。可见,替吉奥 P_{tr} 或 P_{pt} 逐渐升高,且药品成本逐渐降低时,ICER有逐渐降低趋势。

表3 替吉奥和多西他赛治疗方案的单因素敏感性分析

Tab.3 Single-factor sensitivity analysis of the treatment schemes of S-1 and docetaxel

不确定因素	转移概率		增量成本-效果比
	$\bar{X}$	范围	
替吉奥 P_{tr}	0.732	0.658 8~0.805 2	29 662.55~82 119.49
P_{pt}	0.932	0.838 8~1.025 2	26 229.47~80 688.29
多西他赛 P_{tr}	0.733	0.659 7~0.806 3	30 603.63~83 046.42
P_{pt}	0.931	0.837 9~1.024 1	40 436.99~94 489.35
替吉奥药品成本(元)	2 857.2	2 285.76~3 428.64	490 520.68~2 235 037.49

注:成本数据和健康效用值的变化范围为基础值上下浮动20%,转移概率的变化范围为基础值上下浮动10%。表4同。

Note:The variation range of cost data and health effectiveness value is the base value plus or minus 20%,and the variation range of transfer probability is the base value plus or minus 10%(for Tab.3-4)。

表4 替吉奥转移概率与成本同时变化时的双因素敏感性分析

Tab.4 Two-factors sensitivity analysis when the transfer probability and cost of S-1 change at the same time

转移概率	药品成本(元)	增量成本-效果比
P_{tr} 0.658 8	3 142.92	22 023.63
0.677 1	3 000.06	15 261.26
P_{pt} 0.838 8	3 142.92	14 564.41
0.862 1	3 000.06	9 636.89

3 讨论

近年来,我国肺癌发病率和死亡人数持续升高。70%的患者在确诊时原发病灶已转移,且50%以上的患者会出现术后癌症复发或病灶转移^[15]。美国国立综合癌症网络指南推荐以铂类为基础的联合化疗为一线治疗方案,但EAST-LC表明,替吉奥治疗局部晚期或转移性NSCLC有效。且在药品不良反应的严重程度及发生概率方面,替吉奥优于多西他赛^[16],但无经济学优势。从治疗的经济性考虑,不推荐替吉奥单药治疗局部晚期或转移性NSCLC;但从安全性和有效性方面考虑,若对多西他赛等化疗药物严重不耐受,可考虑替吉奥单药治疗。本研究中仅基于一项多中心研究,且纳入病例时未考虑患者是否合并免疫功能低下等可能影响预后的情况,存在一定局限性,故后续还需不断完善。

参考文献

[1] ETTINGER DS, WOOD DE, AGGARWAL C, et al. NCCN Guidelines Insights: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 1.

2020[J]. Journal of the National Comprehensive Cancer Network, 2019,17(12):1464-1472.

[2] FOSSELLA FV, DEVORE R, KERR RN, et al. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group[J]. J Clin Oncol, 2000,18(12):2354-2362.

[3] MAIO MD, PERRONE F, CHIODINI P, et al. Individual patient data meta-analysis of docetaxel administered once every 3 weeks compared with once every week second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2007,25(11):1377-1382.

[4] NOKIHARA H, LU S, MOK TSK, et al. Randomized controlled trial of S-1 versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy (East Asia S-1 Trial in Lung Cancer)[J]. Ann Oncol, 2017,28(11):2698-2706.

[5] 余佳文,王增,程斌. 替吉奥联合化疗治疗中晚期非小细胞肺癌的疗效和安全性的Meta分析[J]. 中国药房, 2014,25(20):1897-1900.

[6] NAFEEES B, STAFFORD M, GAVRIEL S, et al. Health state utilities for non small cell lung cancer[J]. Health and Quality of Life Outcomes, 2008,6:84.

[7] 席晓宇,谢雯雯,刘琰,等. 罗格列酮钠和二甲双胍治疗2型糖尿病的药物经济学评价[J]. 中国药房,2020,31(2):212-216.

[8] 张方圆,沈傲梅,郭凤丽,等.《中国癌症症状管理实践指南》——厌食[J]. 护理研究,2019,33(15):2549-2556.

[9] 于世英,印季良,秦叔逵,等. 肿瘤治疗相关呕吐防治指南(2014版)[J]. 临床肿瘤学杂志,2014,19(3):263-273.

[10] 马军,王杰军,张力,等. 肿瘤相关性贫血临床实践指南(2015—2016版)[J]. 中国实用内科杂志,2015,35(11):921-930.

[11] 谢烛光,李洪超. 我国药物经济学评价贴现率取值探索[J]. 中国卫生经济,2019,38(5):74-77.

[12] 刘国恩. 中国药物经济学评价指南及导读(2015版)[M]. 北京:科学出版社,2015:66-68.

[13] 中华人民共和国国家统计局. 中华人民共和国2019年国民经济和社会发展统计公报[J]. 中国统计,2020(3):8-22.

[14] 蒯丽萍,张钧. 药物经济学的成本-效益分析[J]. 药事实践杂志,2005,23(3):187-190.

[15] 高立冬. 培美曲塞联合顺铂与吉西他滨联合顺铂在非小细胞肺癌治疗中的应用分析[J]. 中国实用医药,2016,11(30):172-173.

[16] SUGAWARA S, NAKAGAWA K, YAMAMOTO N, et al. Japanese subgroup analysis of a phase III study of S-1 versus docetaxel in non-small cell lung cancer patients after platinum-based treatment: EAST-LC[J]. Int Clin Oncol, 2019,24(5):485-493.

(收稿日期:2021-10-08;修回日期:2022-01-10)