

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.23.027

奥拉帕利用于铂敏感复发性卵巢癌维持治疗的成本-效用分析*

陈培^{1,2}, 何超能^{1,2}, 陈凌亚^{1,2}, 郭杨堃^{1,2}, 许高奇^{1,2}, 丁海樱^{1,2△}

(1. 浙江省肿瘤医院, 浙江 杭州 310022; 2. 中国科学院基础医学与肿瘤研究所, 浙江 杭州 310022)

摘要:目的 评价奥拉帕利用于铂敏感复发性卵巢癌维持治疗的经济性。方法 从中国卫生体系角度出发, 基于 SOLO2/ENGOT-Ov21 III 期临床试验数据建立分区生存模型, 模拟得到奥拉帕利维持治疗及安慰剂治疗卵巢癌的成本和质量调整生命年(QALY), 以增量成本-效用比(ICUR)为指标, 评价用于铂敏感复发性卵巢癌维持治疗的经济性。采用单因素敏感性分析和概率敏感性分析评价参数不确定性对模型结果稳定性的影响。结果 基础分析结果显示, 奥拉帕利相较于安慰剂治疗的 ICUR 为 874 865.84 元/QALY, 高于意愿支付(WTP)阈值的 242 928 元/QALY。单因素敏感性分析结果显示, 对 ICUR 结果影响最大的参数为奥拉帕利的价格。概率敏感性分析结果显示, 在现有 WTP 阈值下, 奥拉帕利维持治疗方案不具有成本-效用优势的 prob 为 100.00%。结论 奥拉帕利目前用于铂敏感复发性卵巢癌的维持治疗不具有成本-效用优势。

关键词: 奥拉帕利; 铂敏感; 复发性卵巢癌; 维持治疗; 成本-效用; 分区生存模型

中图分类号: R956; R979.1

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2022)23-0114-04

Cost-Utility Analysis of Olaparib in the Maintenance Treatment of Platinum-Sensitive Recurrent Ovarian Cancer

CHEN Pei^{1,2}, HE Chaoneng^{1,2}, CHEN Lingya^{1,2}, GUO Yanglong^{1,2}, XU Gaoqi^{1,2}, DING Haiying^{1,2}

(1. Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou, Zhejiang, China 310022; 2. Institute of Basic Medicine and Cancer (IBMC), Chinese Academy of Sciences, Hangzhou, Zhejiang, China 310022)

Abstract: Objective To evaluate the economy of olaparib in the maintenance treatment of platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. **Methods** From the perspective of Chinese health system, a partitioned survival model was established based on the data of SOLO2/ENGOT-Ov21 phase III clinical trial to simulate the cost and quality-adjusted life-years (QALY) of olaparib maintenance versus placebo in the treatment of ovarian cancer. The incremental cost-utility ratio (ICUR) was used as an indicator to evaluate the economy of the maintenance treatment for platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. The one-way sensitivity analysis and probabilistic sensitivity analysis were performed to evaluate the impact of parameter uncertainty on the robustness of model outcomes. **Results** The results of the base-case analysis showed that the ICUR of olaparib was CNY 874 865.84/QALY compared with placebo, which was higher than the threshold of willingness-to-pay (WTP) of CNY 242 928/QALY. The results of one-way sensitivity analysis showed that the price of olaparib had strongest impact on ICUR. The results of the probabilistic sensitivity analysis showed that the probability that olaparib having no cost-utility advantage in the maintenance treatment of platinum-sensitive recurrent ovarian cancer at the existing WTP threshold was 100.00%. **Conclusion** Olaparib has no cost-utility advantage in the maintenance treatment of platinum-sensitive recurrent ovarian cancer.

Key words: olaparib; platinum-sensitive; recurrent ovarian cancer; maintenance treatment; cost-utility; partitioned survival model

卵巢癌为女性三大生殖系统恶性肿瘤之一,我国每年新发病例 5.5 万例,死亡病例 3.7 万例,是所有妇科肿瘤中预后最差、病死率最高的疾病^[1]。卵巢癌的早期诊断非常困难,80% 的患者就诊时已为晚期^[2]。对于新发晚期卵巢癌患者,目前标准一线治疗为肿瘤细胞减灭术后辅以铂类药物为基础的化疗(简称化疗)方案。尽管一线化疗效果良好,但复发风险高达 70%^[3]。卵巢癌一旦复发,无铂间隔期不断缩短,且传统的铂类

药物化疗对患者总生存期(OS)的改善效果甚微,5 年生存率仅为 40%^[4]。聚腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂(PARPi)的上市开创了卵巢癌的靶向治疗时代,可大大降低复发风险,延长患者的生存时间^[5-8]。奥拉帕利是全球第 1 个批准上市的 PARPi,并于 2018 年 10 月获国家药品监督管理局(NMPA)批准在我国上市。III 期临床试验 SOLO2/ENGOT-Ov21 结果显示,相比安慰剂,奥拉帕利维持治疗可延长铂敏感复发性卵巢癌患者的 OS

* 基金项目:2022 年浙江省卫生健康科技计划项目[2022KY090];2022 年浙江省药学会药物经济学与卫生技术评估专项科研资助项目[2022ZYJ10];“2022 白求恩·求索-药学科研能力建设”项目[Z04JKM2021005]。

第一作者:陈培,男,大学本科,药师,研究方向为医院药学,(电子信箱)279890026@qq.com。

△通信作者:丁海樱,女,硕士研究生,主管药师,研究方向为药物经济学,(电话)0571-88122438(电子信箱)dinghy@zjcc.org.cn。

12.9 个月^[9]。故奥拉帕利被美国国立综合癌症网络(NCCN)和中国临床肿瘤学会(CSCO)卵巢癌指南推荐为铂敏感复发性卵巢癌维持治疗的首选药物^[10]。尽管奥拉帕利已进入国家医保谈判目录,但价格仍十分高昂,患者经济负担重。国外已开展了多项奥拉帕利用于卵巢癌治疗的经济学评价^[2,11-13],但目前尚无基于中国卫生体系角度发现,基于SOLO2/ENGOT-Ov21 III期临床试验数据建立分区生存模型开展的奥拉帕利用于卵巢癌治疗的经济学研究。本研究中从中国卫生体系角度出发,基于SOLO2/ENGOT-Ov21 III期临床试验数据建立分区生存模型,模拟得到奥拉帕利维持治疗及安慰剂治疗卵巢癌的成本和质量调整生命年(QALY),以增量成本-效用比(ICUR)为指标,评价了奥拉帕利维持治疗用于铂敏感复发性卵巢癌患者的成本-效用,为减轻患者的经济负担和优化医疗资源配置提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准^[9]:年龄大于18岁;美国东部肿瘤协作组(ECOG)体力状况(PS)评分为0~1分;组织学确诊为铂敏感的复发性卵巢癌;乳腺癌易感基因1/2(BRCA1/2)突变;既往接受过二线及以上含铂化疗且达到客观缓解。

病例选择与分组:共纳入295例受试者,随机分为奥拉帕利组(196例)和安慰剂组(99例),人群覆盖16个国家的123个医疗中心。奥拉帕利维持治疗组患者口服奥拉帕利300 mg,每天2次,直到疾病进展;安慰剂组不进行维持治疗。

1.2 模型建立

使用R语言Heemod包构建分区生存模型,模型的3个健康状态分别为疾病稳定、疾病进展和死亡(图1)。假设所有患者进入模型时均处于疾病稳定状态,且在每个周期只能处于1种健康状态。采用WebPlotDigitizer提取SOLO2临床试验和无进展生存期(PFS)曲线数据,通过R语言survHE包拟合并外推OS和PFS曲线。根据赤池信息准则(AIC)和贝叶斯信息准则(BIC)对奥拉帕

利组和安慰剂组的OS和PFS曲线进行拟合(表1)。模型的循环周期长度设定为3周,模拟时长为终生,即研究人群99%以上达到死亡状态;模型效用指标设为QALY;成本 and 效用贴现率均设为每年5%。



图1 分区生存模型的健康状态

Fig. 1 Health status of patients based on the partitioned survival model

1.3 成本及效用值测算

从中国卫生体系角度进行评估,成本包括全部直接医疗成本,即疾病治疗方案的药品成本、疾病管理成本、药品管理成本、检查费及药品不良反应(ADR)处理成本等直接消耗医疗资源的成本(表2),其中来源①为浙江省药械采购平台,②为基于临床试验,③为浙江省医疗保障局。根据文献^[14]确定不同状态下的健康效用值,疾病稳定和进展状态的效用值奥拉帕利组分别为0.77和0.72,安慰剂组分别为0.82和0.78,详见表2。

1.4 成本-效用分析

根据模型模拟得到的奥拉帕利组和安慰剂组的成本和效用,计算奥拉帕利相比安慰剂的ICUR。根据世界卫生组织及《中国药物经济学评价指南(2020)》的建议,采用国家统计局官方网站2021年中国3倍人均国内生产总值(GDP)242 928元作为意愿支付(WTP)阈值。若ICUR大于3倍人均GDP,说明奥拉帕利维持治疗方案不具经济学优势;若ICUR在1~3倍人均GDP之间,则可能具有优势;若ICUR小于人均GDP,则非常具有经济性。

1.5 敏感性分析

采用单因素敏感性分析和概率敏感性分析验证参数的不确定性对模型结果的影响。单因素敏感性分析是考察在单个参数变化而其他参数不变的情况下对模型结果的影响,根据设定范围内参数变化对模型结果影响的大小顺序排列的结果用旋风图表示。概率敏感

表1 两组患者生存曲线拟合结果

Tab. 1 Results of survival curve fitting between the two groups

项目	组别	指数分布		伽马分布		广义伽马分布		网珀茨分布		韦伯分布		对数逻辑分布		对数正态分布	
		AIC	BIC	AIC	BIC	AIC	BIC	AIC	BIC	AIC	BIC	AIC	BIC	AIC	BIC
总生存期 曲线	奥拉帕利组	1 211.17	1 214.45	1 183.30	1 189.86	1 172.06	1 181.90	1 202.61	1 209.17	1 188.36	1 194.92	1 179.75	1 186.30	1 173.98	1 180.53
	安慰剂组	603.26	605.86	575.29	580.48	570.49	578.28	589.51	594.70	579.15	584.34	574.17	579.36	570.91	576.10
无进展生存 期曲线	奥拉帕利组	744.56	747.84	744.89	751.45	715.66	725.50	744.92	751.48	745.89	752.45	739.14	745.70	731.52	738.08
	安慰剂组	437.74	440.33	437.05	442.24	382.32	390.10	430.55	435.74	439.53	444.73	409.73	414.92	410.19	415.38

注:AIC为赤池信息准则,BIC为贝叶斯信息准则。

Note:AIC is short for Akaike information criterion,and BIC is short for Bayesian information criterion.

性分析采用蒙特卡罗法重复模拟 1 000 次,考察所有参数在所设定的分布中随机变动时对模型结果的影响。

表 2 模型参数与结果

Tab. 2 Parameters and results of the model

项目	参数	均值	范围		分布	来源
			下限	上限		
成本(元)	奥拉帕利(150 mg)价格	102.00	81.60	122.40	*	①
	疾病进展后每周期药品治疗费用	5 651.60	4 521.28	6 781.92	*	②
	奥拉帕利 ADR 每周期处理费用	498.53	398.82	598.23	*	②
	安慰剂 ADR 每周期处理费用	301.91	241.53	362.29	*	②
	检查检验每次	476.00	380.80	571.20	*	③
费用	生化全套	100.00	80.00	120.00	*	
	血常规	15.00	12.00	18.00	*	
	尿常规	18.00	14.40	21.60	*	
	CT	80.00	64.00	96.00	*	
检查检验每周期费用(元)		172.25	137.80	206.70	*	
ADR 发生率 ^[9]	恶心	3.08/0				
	[奥拉帕利组/ 疲劳	5.64/2.02				
	安慰剂组(%)] 贫血	21.03/2.02				
	呕吐	2.56/1.01				
	中性粒细胞减少	7.18/4.04				
ADR 每周期处	恶心	53.80	43.04	64.56	*	
	理费用(元)	200.00	160.00	240.00	*	
	疲劳	80.00	64.00	96.00	*	
	贫血	98.00	78.40	117.60	*	
	呕吐	310.60	248.48	372.72	*	
效用值 ^[14]	奥拉帕利组疾病稳定状态效用值	0.77	0.75	0.79	#	
	奥拉帕利组疾病进展状态效用值	0.72	0.70	0.74	#	
	安慰剂组疾病稳定状态效用值	0.82	0.81	0.83	#	
	安慰剂组疾病进展状态效用值	0.78	0.75	0.80	#	
贴现率(%)		5	3	8		

注:*为对数逻辑分布,#为贝塔分布。

Note: * refers to log logistic distribution, and # refers to beta distribution.

2 结果

2.1 基础分析

结果显示,奥拉帕利组成本为 450 262.74 元,效用为 2.56 QALY;安慰剂组成本为 170 305.67 元,效用为 2.24 QALY。奥拉帕利相较于安慰剂治疗的 ICUR/QALY 为 874 865.84 元/QALY,高于 WTP 阈值的 242 928 元,故奥拉帕利维持治疗用于铂敏感复发性卵巢癌不具有成本-效用优势。

2.2 敏感性分析

2.2.1 单因素敏感性分析

根据表 2 中模型参数的上下限范围进行单因素敏感性分析,按照参数对 ICUR 影响大小排序结果的旋风

图见图 2。结果显示,对 ICUR 结果影响最大的 5 个参数依次为奥拉帕利价格、奥拉帕利组疾病进展状态效用值、安慰剂组疾病进展状态效用值、奥拉帕利组疾病稳定状态效用值和疾病进展后每周期药品治疗费用。

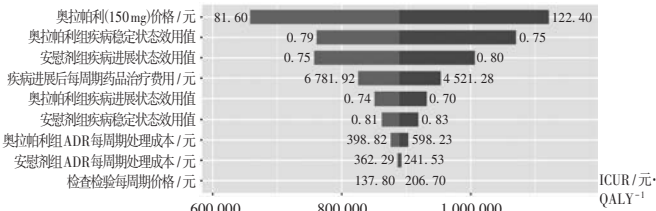


图 2 单因素敏感性分析结果旋风图

Fig. 2 Tornado diagram of the one-way sensitivity analysis

2.2.2 概率敏感性分析

根据 1 000 次蒙特卡罗模拟绘制成本-效用散点图(图 3)。结果显示,在 WTP 阈值为 3 倍人均 GDP 242 928 元/QALY 的情况下,所有散点均落在阈值线的上方,提示奥拉帕利维持治疗相比安慰剂治疗不具有成本-效用优势的概率为 100.00%。成本-效用可接受曲线见图 4,表明只有当 WTP 阈值高于 875 000 元/QALY 时,奥拉帕利才可能具有成本-效用优势。

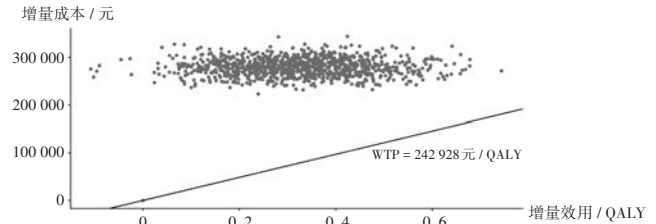


图 3 增量成本-效用散点图

Fig. 3 Scatter plot of the incremental cost-utility

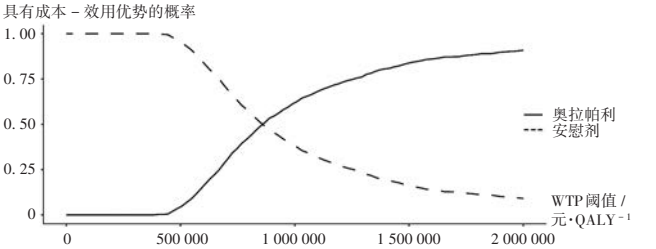


图 4 成本-效用可接受曲线

Fig. 4 Cost-utility acceptability curves

3 讨论

卵巢癌是最常见的妇科生殖系统肿瘤,由于治疗方案有限且易出现耐药,患者预后差,生存期短,疾病负担较重,且发病率呈逐年上升趋势^[15]。PARPi 的出现为卵巢癌患者的治疗提供了新的选择,但其价格较昂贵,故需明确其用于卵巢癌治疗的经济性。本研究中基于Ⅲ期临床试验结果,建立了用于评价奥拉帕利用于铂敏感复发性卵巢癌维持治疗成本-效用的分区生存模型。结果显示,从中国卫生体系角度,奥拉帕利维持治疗相比安慰剂可获得更优的临床结果,但成本也

更高, ICUR 为 874 865.84 元 / QALY, 高于 WTP 阈值。敏感性分析结果也验证了模型结果的稳定性, 故奥拉帕利维持治疗相比安慰剂不具有成本 - 效用优势。国外已发表了众多评价奥拉帕利用于铂敏感复发性卵巢癌维持治疗经济学的文献^[2, 14, 16 - 19]。但经济学评价结果可能因国家地区、研究角度、模型选择、参比对象、参数设置等的不同而不同, 不同的药物经济学结果普适性有限。故本研究中建立的模型对中国医疗卫生系统及临床决策更具参考价值。

本研究尚存在一定局限性, 根据中国经济学评价指南, 在经济学评价中, 建议使用真实世界的效果。而本研究中的数据来自 III 期临床试验, 当本研究结果用于真实世界决策时可能会带来一定偏倚; 效用值数据来源于国外文献, 可能无法反映中国人群的真实情况。尽管存在以上局限性, 敏感性分析结果表明, 本研究模型十分稳健, 结果可信度较高。故在我国目前的医疗情况下, 奥拉帕利用于铂敏感复发性卵巢癌维持治疗不具有经济学优势, 降低奥拉帕利价格是提高其经济学优势的主要方向。

参考文献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3):209 - 249.
- [2] ZHONG LX, TRAN AT, TOMASINO T, et al. Cost - Effectiveness of Niraparib and Olaparib as Maintenance Therapy for Patients with Platinum - Sensitive Recurrent Ovarian Cancer[J]. J Manag Care Spec Pharm, 2018, 24(12):1219 - 1228.
- [3] LEDERMANN JA, RAJA FA, FOTOPOULOU C, et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow - up[J]. Ann Oncol, 2013, 24(Suppl 6):vi24 - vi32.
- [4] BANERJEE S, KAYE SB. New strategies in the treatment of ovarian cancer: current clinical perspectives and future potential[J]. Clin Cancer Res, 2013, 19(5):961 - 968.
- [5] LEDERMANN J, HARTER P, GOURLEY C, et al. Olaparib maintenance therapy in platinum - sensitive relapsed ovarian cancer[J]. N Engl J Med, 2012, 366(15):1382 - 1392.
- [6] LORD CJ, ASHWORTH A. PARP inhibitors: Synthetic lethality in the clinic[J]. Science, 2017, 355(6330):1152 - 1158.
- [7] BILOKAPIC S, SUSKIEWICZ MJ, AHEL I, et al. Bridging of DNA breaks activates PARP2 - HPF1 to modify chromatin[J]. Nature, 2020, 585(7826):609 - 613.
- [8] 余敏华, 金明珠, 狄文. PARP 抑制剂卵巢癌治疗研究进展[J]. 现代妇产科进展, 2021, 30(6):470 - 474.
- [9] POVEDA A, FLOQUET A, LEDERMANN JA, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum - sensitive relapsed ovarian cancer and a BRCA1 / 2 mutation (SOLO2 / ENGOT - Ov21): a final analysis of a double - blind, randomised, placebo - controlled, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2021, 22(5):620 - 631.
- [10] O'MALLEY DM. New Therapies for Ovarian Cancer [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2019, 17(5.5):619 - 621.
- [11] MUSTON D, HETTLE R, MONBERG M, et al. Cost - effectiveness of olaparib as a maintenance treatment for women with newly diagnosed advanced ovarian cancer and BRCA1 / 2 mutations in the United States [J]. Gynecol Oncol, 2020, 159(2):491 - 497.
- [12] TAN DS, CHAN JJ, HETTLE R, et al. Cost - effectiveness of olaparib versus routine surveillance in the maintenance setting for patients with BRCA - mutated advanced ovarian cancer after response to first - line platinum - based chemotherapy in Singapore[J]. J Gynecol Oncol, 2021, 32(2):e27.
- [13] LEUNG JH, LANG HC, WANG SY, et al. Cost - effectiveness analysis of olaparib and niraparib as maintenance therapy for women with recurrent platinum - sensitive ovarian cancer[J]. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res, 2021, 22(3):489 - 496.
- [14] GUY H, WALDER L, FISHER M. Cost - Effectiveness of Niraparib Versus Routine Surveillance, Olaparib and Rucaparib for the Maintenance Treatment of Patients with Ovarian Cancer in the United States[J]. Pharmacoeconomics, 2019, 37(3):391 - 405.
- [15] 陈慧, 周思园, 孙振球. 常见妇科三大恶性肿瘤的流行及疾病负担研究现状[J]. 中国现代医学杂志, 2015, 25(6):108 - 112.
- [16] SECORD AA, BARNETT JC, LEDERMANN JA, et al. Cost - effectiveness of BRCA1 and BRCA2 mutation testing to target PARP inhibitor use in platinum - sensitive recurrent ovarian cancer[J]. Int J Gynecol Cancer, 2013, 23(5):846 - 852.
- [17] SMITH HJ, WALTERS HAYGOOD CL, AREND RC, et al. PARP inhibitor maintenance therapy for patients with platinum - sensitive recurrent ovarian cancer: a cost - effectiveness analysis[J]. Gynecol Oncol, 2015, 139(1):59 - 62.
- [18] DOTTINO JA, MOSS HA, LU KH, et al. Food and Drug Administration - Approved Poly (ADP - Ribose) Polymerase Inhibitor Maintenance Therapy for Recurrent Ovarian Cancer: A Cost - Effectiveness Analysis[J]. Obstet Gynecol, 2019, 133(4):795 - 802.
- [19] CHENG LJ, WONG G, CHAY WY, et al. Cost - effectiveness of olaparib maintenance therapy when used with and without restriction by BRCA1 / 2 mutation status for platinum - sensitive relapsed ovarian cancer [J]. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res, 2021, 21(3):441 - 448.

(收稿日期: 2022 - 05 - 06; 修回日期: 2022 - 08 - 24)