

SOX 方案对比 CapeOX 方案治疗转移性结直肠癌的成本-效果分析^Δ

秦 舟*, 占 美, 何治尧, 徐 珽[#](四川大学华西医院药剂科, 成都 610041)

中图分类号 R956 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)06-0779-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.06.14

摘 要 目的:评价SOX方案(替吉奥+奥沙利铂)对比CapeOX方案(卡培他滨+奥沙利铂)治疗转移性结直肠癌的成本-效果,为探索更具经济性的转移性结直肠癌一线治疗方案提供参考。方法:基于已发表的一项高质量的Ⅲ期随机临床对照试验(研究对象系同为亚裔的韩国人),根据转移性结直肠癌患者疾病发展过程建立Markov模型,将模型分为无进展生存状态、疾病进展状态和死亡状态,结合我院的相关数据,对SOX方案与CapeOX方案进行药物经济学成本-效果分析,并用敏感性分析验证模型分析结果的稳定性。结果:根据Markov模型分析结果,相对于标准的CapeOX方案,SOX方案可增加0.14质量调整生命年(QALYs),同时成本增加35 493.45元,其增量成本-效果比为253 524.64元/QALYs,高于我国的意愿支付阈值(168 201.201元/QALYs)。单因素敏感性分析提示奥沙利铂的费用对成本-效果分析结果的影响最大;概率敏感性分析提示随着我国人均国内生产总值(GDP)的增长,SOX方案具有成本-效果的概率逐渐增加。结论:当前在我国,与标准的CapeOX方案相比,SOX方案治疗转移性结直肠癌不具有成本-效果,不推荐作为转移性结直肠癌一线治疗的首选方案。

关键词 SOX方案;CapeOX方案;奥沙利铂;替吉奥;卡培他滨;转移性结直肠癌;成本-效果分析

Cost-effectiveness Analysis of SOX Regimen versus CapeOX Regimen for Metastatic Colorectal Cancer
QIN Zhou, ZHAN Mei, HE Zhiyao, XU Ting (Dept. of Pharmacy, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To evaluate the cost-effectiveness of SOX regimen (tegafur + oxaliplatin) vs. CapeOX regimen (capecitabine + oxaliplatin) in the treatment of metastatic colorectal cancer, and to provide reference for exploring more economical first-line regimen of metastatic colorectal cancer. **METHODS:** Based on published high-quality III -phase randomized controlled trial, Markov model was established according to the process of disease development in patients with metastatic colorectal cancer. The model was divided into progression-free survival state, progressive disease state and death state. Combined with relevant data of our hospital, pharmacoeconomic cost-effectiveness analysis was conducted for SOX regimen and CapeOX regimen. Sensitivity analysis validation model was used to analyze the stability of the model. **RESULTS:** According to the results of Markov model operation, compared to standard CapeOX regimen, SOX regimen could increase 0.14 QALYs, and cost increased by 35 493.45 yuan; incremental cost-effectiveness ratio was 253 524.64 yuan/QALYs, which was higher than willingness-to-pay (WTP) threshold (168 201.201 yuan/QALYs). Single factor sensitivity analysis showed that cost of oxaliplatin had the most important impact on the result of cost-effectiveness analysis. Probabilistic sensitivity analysis depicted that with the increase of GDP per capita, the probability of SOX regimen with cost-effectiveness would increase. **CONCLUSIONS:** At present, compared with

[3] 赵艳敏,刘素香,张晨曦,等. 基于HPLC-Q-TOF-MS技术的甘草化学成分分析[J]. 中草药, 2016, 47 (12): 2061-2068.

[4] 方诗琪,瞿其扬,仲欢欢,等. 甘草中5种三萜皂苷的同时测定及主成分分析[J]. 中成药, 2016, 38(2): 336-341.

[5] 杨彬,王媛,田梦,等. 基于UPLC-Q-TOF-MS/MS法研究半夏中甘草化学成分[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23 (3): 45-49.

[6] 李莉,叶晓川,宋小英,等. UPLC-DAD-ELSD切换波长

法同时测定复方酸枣仁颗粒中8种成分的含量[J]. 药物分析杂志, 2016, 36(10): 1722-1728.

[7] 王京龙,郑丹丹,孙秀梅,等. 二黄汤半仿生法提取液指纹图谱归属研究[J]. 药物分析杂志, 2016, 36(9): 1563-1570.

[8] 王建科,张永萍,李玮,等. 竹叶柴胡药材 HPLC 指纹图谱研究[J]. 中国药房, 2011, 22(47): 4462-4464.

[9] 郎萍萍,杨燕云,张振秋. HPLC 波长切换法建立白芍甘草药对醇提物指纹图谱的研究[J]. 辽宁中医杂志, 2017, 44(3): 563-565.

[10] 吴玲芳,林琛,崔雅萍,等. 基于聚类分析和主成分分析的叶下珠多酚部位 HPLC 指纹图谱研究[J]. 世界科学技术: 中医药现代化, 2015, 17(11): 2285-2289.

Δ 基金项目:国家自然科学基金青年科学基金项目(No.81602699)
* 实习研究员。研究方向:临床药学、药事管理。电话:028-85422664。E-mail:10301661@qq.com
[#] 通信作者:主任药师,硕士生导师,博士。研究方向:医院药学、临床药学。电话:028-85422664。E-mail:tingx2009@163.com

standard CapeOX regimen, SOX regimen has no cost-effectiveness for metastatic colorectal cancer, which is not recommended as the first choice for first-line treatment of metastatic colorectal cancer.

KEYWORDS SOX regimen; CapeOX regimen; Oxaliplatin; Tegafur; Capecitabine; Metastatic colorectal cancer; Cost-effectiveness analysis

结直肠癌(Colorectal cancer)是最为常见的恶性肿瘤之一,据统计,结直肠癌是女性肿瘤患者的第二大死因,是男性肿瘤患者的第三大死因^[1]。因饮食习惯改变、身体锻炼不足和遗传易感性差异等因素,使得发展中国家的结直肠癌患者有年轻化趋势^[1]。近年来肿瘤发病率呈上升趋势,结直肠癌等恶性肿瘤不仅严重威胁患者的生命,降低其生存质量,同时还给其家庭和社会带来沉重的经济负担^[2-3]。氟尿嘧啶类药物是治疗晚期(转移性)结直肠癌的常用化疗药物。但静脉输注5-氟尿嘧啶有很多不利因素,包括静脉炎和由此引起的并发症,且输注时间长、患者依从性不佳。鉴于口服给药可以避免以上弊端,提高患者的依从性,欧美及日本均开展了口服氟尿嘧啶类药物研发,其中的代表药物是卡培他滨和替吉奥。目前,美国国家综合癌症网(NCCN)指南已推荐卡培他滨用于晚期结直肠癌的治疗^[4-5];替吉奥也已被日本医药品医疗器械综合机构批准用于晚期胃癌、头颈部癌、直肠癌、非小细胞肺癌、转移性乳腺癌和胰腺癌等的治疗。

成本-效果分析是目前应用最广的药物经济学研究方法之一,而健康效用值测量是成本-效果分析的常用步骤。健康效用值是指人们对某种健康状态的偏好程度,是生命质量的量化指标。本研究通过对采用SOX方案(替吉奥+奥沙利铂)与CapeOX方案(卡培他滨+奥沙利铂)治疗的转移性结直肠癌患者的健康效用值进行测量,并测算两种治疗方案所用的成本,进而建立Markov模型进行药物经济学成本-效果分析,旨在探索更具经济性的转移性结直肠癌一线治疗方案,以减轻患者的费用负担。

1 资料与方法

1.1 资料来源

本研究涉及的病例资料来源于目前已发表的一项高质量的Ⅲ期随机临床对照试验^[6](研究对象系同为亚裔的韩国人,目前并无以我国人群为研究对象的大型高质量临床试验)。纳入标准:(1)转移性结直肠癌,经组织学诊断为腺癌,具有可测量病灶;(2)年龄≥18岁;(3)功能状态评分(PS)为0~2分,肝肾及血液系统无严重并发症,能耐受化疗;(4)既往接受过辅助放化疗者可纳入,但需保证辅助放化疗结束时间距入组试验时间至少有6个月;(5)均签署了知情同意书。排除标准:(1)复发后接受过化疗或者免疫治疗;(2)严重肝肾功能不全。

治疗方案:SOX方案和CapeOX方案,均为3周化疗方案(每21 d重复直至疾病进展或不能耐受不良事件,最多9个化疗周期后用替吉奥或卡培他滨维持治

疗)。SOX方案:在每个化疗周期的第1~14天口服替吉奥胶囊 40 mg/m²,每天2次;在第1天静脉滴注奥沙利铂 130 mg/m²,输注时间约2 h。CapeOX方案:在每个化疗周期的第1~14天口服卡培他滨片 1 000 mg/m²,每天2次;在第1天静脉滴注奥沙利铂 130 mg/m²,输注时间约2 h。

临床结果:SOX组和CapeOX组患者的无进展生存期(PFS)分别为8.5、6.7个月[HR=0.79,95%CI(0.60,1.04),P<0.001](HR指风险比,CI指置信区间);总生存期(OS)分别为21.2、20.5个月[HR=0.82,95%CI(0.61,1.10),P=0.18];SOX组患者3~4度血液学毒性的发生率较CapeOX组高(中性粒细胞减少症发生率:P<0.001;血小板减少症发生率:P<0.001),详见表1。

表1 两组患者的临床结果比较

Tab 1 Comparison of clinical efficacies between 2 groups

项目	SOX组	CapeOX组
n	168	172
PFS,月	8.5	6.7
OS,月	21.2	20.5
3~4度不良事件,例		
中性粒细胞减少症	49	24
发热性中性粒细胞减少症	2	2
血小板减少症	37	11
贫血	6	3
黄疸	3	4
肝酶异常	3	8
厌食	11	4
便秘	1	0
腹泻	16	7
恶心/呕吐	8	10
手足综合征	1	3
感觉神经病	14	9

1.2 效果的确定

通过查阅相关文献对不同的疾病状态PFS(这里指无进展生存状态)、疾病进展(PD)和死亡(Death)状态赋予不同的健康效用值,以质量调整生命年(QALYs)作为效果衡量指标,然后计算不同治疗方案组的QALYs值。QALYs值等于剩余的生命年数乘以这段时间内的健康效用值,本研究中效果包括PFS、PD两种状态的QALYs值。

1.3 成本的确定

从我国医疗卫生系统角度出发,以医疗费用表示成本,货币为人民币。考虑到直接非医疗费用和间接费用因条件差异大,难以准确计算,本研究中将其忽略,只计算直接医疗费用,即患者实际承担的医疗成本。则本研究医疗费用包括治疗疾病相关费用(如化疗药物费用及

检查、住院等费用)及处理不良事件的费用(如重组人粒细胞集落刺激因子注射液等药物费用),费用结算按月计。药品费用、检查费用、住院费用等相关数据来源于我院信息系统(HIS),所有药品价格均按进口品种统计。

1.4 模型建立及成本-效果分析

应用 Treeage 软件建立 Markov 模型。根据结直肠癌的疾病发展过程,本研究对于转移性结直肠癌患者接受化疗(SOX 方案或 CapeOX 方案)后设立 PFS、PD、Death 3 个状态,模型结构如图 1 所示。根据已发表的文献将 PFS、PD、Death 状态的健康效用值分别设定为 0.803、0.749、0^[7]。设定 1 年为 1 个转移周期,模拟期限设定为 10 年(因为 10 年后几乎所有的转移性结直肠癌患者均已死亡);并以每年 3% 的贴现率对未来的治疗成本和效果同时进行贴现。

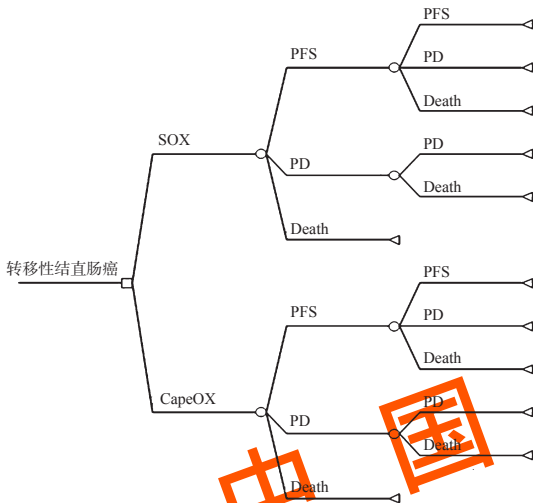


图 1 模型结构简图

Fig 1 Sketch of Markov model structure

率转化为概率的公式为: $P(1月)=1-0.5^{(1/发展至某事件的中位时间)}$ 。该公式来源于 $P=1-e^{-R}$ (注: e 为数学常数,是自然对数的底数,其值约为 2.718 28; R 为率)和 $R=-\ln[0.5]/(发展至某个时间点的时间/治疗周期数)^{[8-9]}$ 。本研究的转移概率如表 2 所示(表中,1:SOX 组;2:CapeOX 组; P_{PFS_PFS} :PFS 状态到 PFS 状态的转移概率; P_{PFS_PD} :PFS 状态到 PD 状态的转移概率; P_{PFS_Death} :PFS 状态到 Death 状态的转移概率; P_{PD_PD} :PD 状态到 PD 状态的转移概率; P_{PD_Death} :PD 状态到 Death 状态的转移概率)。

本研究基于所建立的 Markov 模型对 SOX 组与 CapeOX 组进行成本-效果分析,计算成本-效果比(CER),并计算增量成本-效果比(ICER)。以 CapeOX 组(标准方案)为参照,SOX 组相对于 CapeOX 组的 $ICER=(C_{SOX}-C_{CapeOX})/(E_{SOX}-E_{CapeOX})$ (注: C 表示两组的成本; E 表示两组对应的 QALYs 值)。将 ICER 与意愿支付(WTP)阈值进行比较,以确定所考察的方案是否具有经济性。根据世界卫生组织(WHO)推荐:ICER<3 倍人均国内生产总值(GDP)时,该方案具有成本-效果;ICER>3 倍人均 GDP 时,该方案不具有成本-效果^[10]。据维基百

表 2 Markov 模型中的相关转移概率

Tab 2 Relevant transition probabilities in Markov model

项目	转移概率值	敏感性分析下限	敏感性分析上限
SOX 组			
$P_{PFS_PFS,1}$	0.891	0.71	1.00
$P_{PFS_PD,1}$	0.073	0.06	0.09
$P_{PFS_Death,1}$	0.036	0.03	0.04
$P_{PD_PD,1}$	0.930	0.74	1.00
$P_{PD_Death,1}$	0.070	0.06	0.08
CapeOX 组			
$P_{PFS_PFS,2}$	0.867	0.69	1.00
$P_{PFS_PD,2}$	0.091	0.07	0.11
$P_{PFS_Death,2}$	0.042	0.03	0.05
$P_{PD_PD,2}$	0.924	0.74	1.00
$P_{PD_Death,2}$	0.076	0.06	0.09

科网站 2016 年 11 月 4 日公布的数据,我国 2016 年人均 GDP 为 8 141 美元^[11];根据中国外汇交易中心网站 2016 年 12 月 5 日的实时汇率,1 美元=6.887 元人民币^[12];由此换算得 2016 年我国人均 GDP 为 56 067.067 元人民币。基于此 GDP 值,则 WTP 阈值为 168 201.201 元/QALYs。

1.5 敏感性分析

敏感性分析方法包括单因素敏感性分析和概率敏感性分析方法。单因素敏感性分析采用相关变量同时升高或降低 20% (敏感性分析的上限或下限)的方式,其结果以龙卷风图表示;概率敏感性分析以 Monte Carlo 模拟的形式将建立的模型运行 10 000 次,其结果以曲线图表示。本研究同时采用单因素敏感性分析和概率敏感性分析两种方法。

2 结果

2.1 效果

经测量,SOX 组 PFS、PD 状态的效果和总的效果分别是 0.60、0.49、1.09 QALYs;CapeOX 组 PFS、PD 状态的效果和总的效果分别是 0.49、0.46、0.95 QALYs,详见表 3。

表 3 两组患者的效果

Tab 3 Therapeutic efficacies of 2 groups

项目	SOX 组	CapeOX 组
PFS 状态的效果, QALYs	0.60	0.49
PD 状态的效果, QALYs	0.49	0.46
总的效果, QALYs	1.09	0.95

2.2 成本

治疗过程中,因为 SOX 组接受的化疗周期的中位数高于 CapeOX 组(8 vs. 6),且 SOX 组的骨髓抑制发生率高于 CapeOX 组,对症处理骨髓抑制的费用较高,故 SOX 组的成本高于 CapeOX 组,详见表 4。

2.3 成本-效果分析结果

SOX 组与 CapeOX 组的 CER 分别为 138 272.06、121 287.47 元/QALYs,SOX 组相对于 CapeOX 组的 ICER 为 253 524.64 元/QALYs,高于 WTP 阈值(168 201.201 元/QALYs),详见表 5。经 Markov 模型进行成本-效果分析,散点图见图 2。

表4 两组患者的成本
Tab 4 Cost of 2 groups

项目	SOX组	CapeOX组
成本,元/月		
奥沙利铂费用	9 520.94	9 059.10
替吉奥费用	4 371.08	0
卡培他滨费用	0	4 834.53
住院费用	192.94	183.58
不良事件处理费用	2 081.08	696.99
维持治疗费用	1 216.07	1 216.07
PFS状态的成本,元	139 711.12	105 968.21
PD状态的成本,元	11 005.43	9 254.88
总的成本,元	150 716.55	115 223.10

表5 成本-效果分析结果

Tab 5 Results of cost-effectiveness analysis

项目	SOX组	CapeOX组
成本,元	150 716.55	115 223.10
成本增量,元	35 493.45	
效果,QALYs	1.09	0.95
效果增量,QALYs	0.14	
CER,元/QALYs	138 272.06	121 287.47
ICER,元/QALYs	253 524.64	

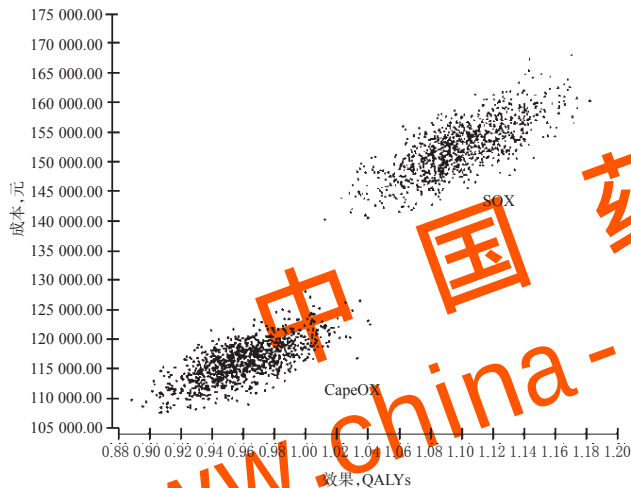


图2 成本-效果分析的散点图

Fig2 Scatter plot of cost-effectiveness analysis

2.4 敏感性分析

单因素敏感性分析结果如图3所示(图中,1:SOX组;2:CapeOX组;cOxaliplatin:奥沙利铂费用;cS1:替吉奥费用;cCapecitabine 卡培他滨费用;cAE:不良事件处理费用;cPD:PD状态的治疗成本;cHospital:住院费用;cMaintenance:维持治疗费用;ePFS:PFS状态的健康效用值;ePD:PD状态的健康效用值)。由图3可知,奥沙利铂的费用对成本-效果分析结果的影响最大,其次是替吉奥和卡培他滨的费用;而且,SOX组奥沙利铂的费用对成本-效果分析结果的影响大于CapeOX组奥沙利铂的费用,这是因为SOX组接受的奥沙利铂化疗周期的中位数比CapeOX组更高,所以SOX组的奥沙利铂费用高于CapeOX组。

概率敏感性分析结果如图4所示。由图4可知,当

人均GDP增长时,WTP阈值随之增长,SOX组具有成本-效果的概率逐渐增加。

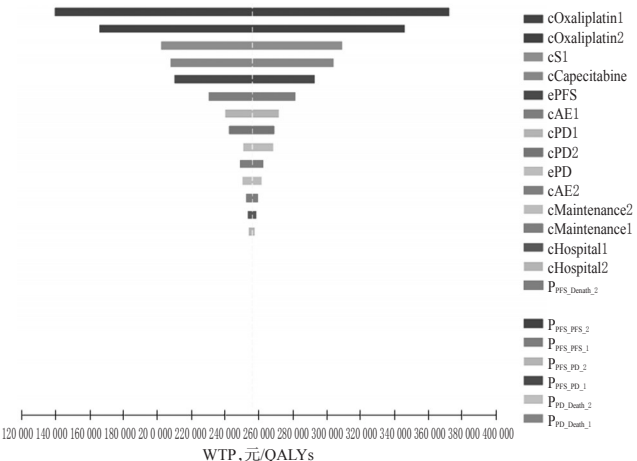


图3 单因素敏感性分析的龙卷风图

Fig 3 Tornado diagram of single factor sensitivity analysis



图4 概率敏感性分析结果的曲线图

Fig 4 Probabilistic sensitivity analysis curves

3 讨论

CapeOX方案是目前指南推荐用于转移性结直肠癌一线治疗的标准方案^[4-5]。而该项Ⅲ期随机临床对照试验结果显示,从临床结果看SOX方案可以作为转移性结直肠癌一线治疗的替代方案^[6]。为了进一步对比两种方案的经济性,本研究通过建立Markov模型进行了成本-效果分析,结果显示因为SOX方案一线治疗周期的中位数高于CapeOX方案,且SOX方案的骨髓抑制发生率较高,导致SOX方案的成本高于CapeOX方案,增量成本为35 493.45元。结果表明,就目前我国经济发展水平而言,SOX方案相比CapeOX方案不具有成本-效果。并且在我国,替吉奥用于转移性结直肠癌属于超说明书用药(超适应证),临床应用时存在医疗风险。因此,从我国医疗卫生系统角度出发,不推荐SOX方案作为转移性结直肠癌一线治疗的首选方案。

鉴于目前暂无从我国医疗卫生系统角度出发评价

SOX 方案用于转移性结直肠癌的经济学研究,本研究系首次就 SOX 方案对比标准的 CapeOX 方案治疗转移性结直肠癌的经济性进行评价,故对未来的临床决策有一定的参考价值。而本研究所建立的 Markov 模型能够更为准确地模拟转移性结直肠癌患者的疾病发展过程,且可密切结合临床试验中的生存曲线,故所得结论可信度较高。然而,由于本研究是根据已发表的Ⅲ期临床试验资料进行经济学评价,因此研究设计存在一定局限性。最主要的局限性在于模型所涉及的数据不够详实,因此假设不可避免。同时,因为临床试验设定严格的入组条件,两组患者的基线资料具有可比性,而实践中患者的病情、给药情况、不良事件发生情况存在个体差异,故将该临床试验结果和本研究模型分析结果外推到实际患者群体尚存在局限性。

参考文献

- [1] ZAHIR MN, AZHAR EM, RAFIG S, et al. Clinical features and outcome of sporadic colorectal carcinoma in young patients: a cross-sectional analysis from a developing country[J]. *ISRN Oncol*, 2014. DOI: 10.1155/2014/461570.
- [2] SHIN HR, CARLOS MC, VARGHESE C. Cancer control in the Asia Pacific region: current status and concerns[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2012, 42(10):867-881.
- [3] VARGHESE C, CARLOS MC, SHIN HR. Cancer burden and control in the Western Pacific region: challenges and opportunities[J]. *Ann Glob Health*, 2014, 80(5):358-369.
- [4] BENSON AB, VENOOK AP, BEKAH-SAAB T, et al. Rectal cancer, version 2.2015[J]. *J Nat Compr Canc Netw*, 2015, 13(6):719-728.
- [5] BENSON AB, VENOOK AP, BEKAH-SAAB T, et al. Colon cancer, version 3.2014[J]. *J Nat Compr Canc Netw*, 2014, 12(7):1028-1059.
- [6] HONG YS, PARK YS, LIM HY, et al. S-1 plus oxaliplatin versus capecitabine plus oxaliplatin for first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: a randomised, non-inferiority phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(11):1125-1132.
- [7] GRAHAM CN, MAGLINTE GA, SCHWARTZBERG LS, et al. Economic analysis of panitumumab compared with cetuximab in patients with wild-type KRAS metastatic colorectal cancer that progressed after standard chemotherapy[J]. *Clin Ther*, 2016, 38(6):1376-1391.
- [8] PETROU PK, TALIAS MA. Cost-effectiveness of sorafenib compared to best supportive care in second line renal cell cancer from a payer perspective in Cyprus[J]. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*, 2014, 14(1):131-138.
- [9] PURMONEN T, MARTIKAINEN JA, SOINI EJ, et al. Economic evaluation of sunitinib malate in second-line treatment of metastatic renal cell carcinoma in Finland[J]. *Clin Ther*, 2008, 30(2):382-392.
- [10] EICHLER HG, KONG SX, GERTH WC, et al. Use of cost-effectiveness analysis in health-care resource allocation decision-making: how are cost-effectiveness thresholds expected to emerge? [J]. *Value Health*, 2004, 7(5):518-528.
- [11] Wikipedia. List of Chinese administrative divisions by GDP per capita[EB/OL]. [2016-12-01]. https://en.wikipedia.org/wiki/List_of_Chinese_administrative_divisions_by_GDP_per_capita.
- [12] China Foreign Exchange Trade System (CFETS). CNY central historical parity rate[EB/OL]. [2016-12-01]. <http://www.chinamoney.com.cn/english/bmkcpr/index.html?tab=2>.

(收稿日期:2017-04-09 修回日期:2018-02-03)
(编辑:周 簪)

《中国药房》杂志——中国科技核心期刊, 欢迎投稿、订阅