防治化疗相关性恶心呕吐药物的成本-效用分析

董凉凉，林珅，翁秀华*(福建医科大学附属第一医院，福州 350005)

摘要：目的 从中国的社会医疗角度出发，对3种止吐方案阿瑞匹坦+帕洛诺司琼+地塞米松三联方案(APD)、阿瑞匹坦+帕洛诺司琼+地塞米松+奥氮平四联方案(APDO)及奈妥匹坦/帕洛诺司琼胶囊+地塞米松三联方案(NPD)进行成本-效用分析，从而为临床决策提供参考。**方法** 建立决策树模型，以增量成本-效用比(incremental cost-utility ratio，ICUR)为分析指标，以2020年一倍中国人均国内生产总值72 000元/质量调整生命年(quality-adjusted life year，QALY)作为意愿支付值(willingness-to-pay，WTP)，比较APD、APDO及NPD方案在中国的成本-效用性，并进行一系列敏感性分析以评估模型的稳定性。**结果** 从中国的社会医疗角度出发，对于接受高度致吐性化疗方案的癌症患者，APDO、NPD方案与APD方案相比的ICURs分别为48 400.97元/QALY、46755.56元/QALY，均小于WTP，因此APDO和NPD方案均具有成本-效用性，且NPD方案的成本-效用性更好。敏感性分析结果显示模型稳健。**结论** 对于中国接受高度致吐性化疗方案的癌症患者，在APD、APDO和NPD方案中，NPD方案是最具经济性的方案。

关键词：奈妥匹坦；帕洛诺司琼；地塞米松；决策树模型；成本-效用分析；化疗相关性呕吐；止吐

中图分类号：R956 **文献标志码：**B **文章编号：**1007-7693(2022)17-2257-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.17.014

引用本文：董凉凉，林珅，翁秀华. 防治化疗相关性恶心呕吐药物的成本-效用分析[J]. 中国现代应用药学，2022，39(17)：2257-2261.

Cost-utility Analysis of Drugs for Prevention and Treatment of Chemotherapy-induced Nausea and Vomiting

DONG Liangliang, LIN Shen, WENG Xiuhua*(*First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350005, China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE To provide reference for clinical decision making by cost-utility analysis to conduct on three antiemetic regimens from a Chinese social medical perspective, namely the aprepitant+palonosetron+dexamethasone triple regimen(APD), the aprepitant+palonosetron+dexamethasone+olanzapine quadruple regimen(APDO) and the triple regimen of netupitant/palonosetron capsule+dexamethasonetriple regimens(NPD). **METHODS** Decision tree model was established with incremental cost-utility ratio(ICUR) as the analysis index and 2020 Chinese gross domestic product per capita ￥72 000/quality-adjusted life year(QALY) was used as willingness-to-pay(WTP) to compare the cost-utility of APD, APDO and NPD regimens in China, a series of sensitivity analyses were conducted to assess the stability of the model. **RESULTS** From the Chinese social medical perspective, for cancer patients receiving highly emetogenic chemotherapy, compared with APD regimen, APDO and NPD regimen yielded ICURs of ￥48 400.97/QALY and ￥46 755.56/QALY, respectively, which were lower than the WTP, thus APDO and NPD regimens were cost-utility and NPD regimen had better cost-utility. The results of sensitivity analyses showed the model was stable. **CONCLUSION** Among the APD, APDO and NPD regimens, the NPD regimen is the most economical for cancer patients receiving highly emetogenic chemotherapy in China.

KEYWORDS: netupitant; palonosetron; dexamethasone; decision tree model; cost-utility analysis; chemotherapy-induced nausea and vomiting; antiemetic

化疗相关性恶心呕吐(chemotherapy-induced nausea and vomiting，CINV)是指由于使用化疗药物而产生的恶心及呕吐，是肿瘤患者化疗过程中最常见的不良反应，发生率为 60%~80%。预防CINV 对维持健康相关生存质量(healthy-related quality of life，HR-QOL)至关重要[1]。严重的CINV可致脱水、代谢性酸中毒、电解质紊乱等，并对患者的生活质量和治疗效果产生明显负面影响，甚至不少患者因此放弃治疗。化疗药物根据致吐风险可分为高度、中度、低度和轻微 4 个等级，其中高度致吐是指呕吐风险>90%。预防性止吐药物包括帕洛诺司琼、昂丹司琼、奥氮平等及多种

基金项目：福建医科大学启航基金项目(2018QH1091)

作者简介：董凉凉，女，硕士 E-mail: 535093857@qq.com ***通信作者：**翁秀华，女，博士，主任药师 E-mail: 410866883@qq.com

联合方案，在选择防治方案时，不仅要考虑安全性、有效性，经济性也至关重要。

在美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network，NCCN)2021年颁布的临床止吐实践指南中[2]，对高度致吐性化疗方案(highly emetic chemotherapy，HEC)推荐使用阿瑞匹坦+帕洛诺司琼+地塞米松三联方案(APD)、阿瑞匹坦+帕洛诺司琼+地塞米松+奥氮平四联方案(APDO)和奈妥匹坦/帕洛诺司琼胶囊+地塞米松三联方案(NPD)进行预防性止吐，在肿瘤药物治疗相关恶心呕吐防治中国专家共识中也对上述方案进行了推荐[3]。

阿瑞匹坦、帕洛诺司琼、地塞米松和奥氮平都是临床上常用的CINV防治药物，有相关研究已经对它们的经济性进行评估[4-5]，而奈妥匹坦/帕洛诺司琼胶囊在中国刚上市不久，因此尚缺乏对上述3种一线方案的全面研究。基于它们的优越疗效和在指南中的重要地位，本研究从中国社会医疗角度出发，比较APD、APDO和NPD方案的成本-效用性，为临床选择合理的止吐方案提供参考，为相关决策者提供循证支持。

1 资料方法

1.1 研究对象

研究对象为年龄≥18岁、经组织学或细胞学确诊为恶性实体肿瘤、东部合作肿瘤组织(Eastern Cooperative Oncology Group，ECOG)评分0~2分或远期生活质量评估(Karnofsky performance scale，KPS)评分≥70分、既往未接受过化疗、计划接受HEC的患者。根据NCCN分类标准[2]，HEC包括蒽环类药物与环磷酰胺联合化疗、卡铂血药浓度-时间曲线下面积(area under curve，AUC)≥4、卡莫司汀>250 mg·m^{-2}、顺铂及环磷酰胺>1 500 mg·m^{-2}、达卡巴嗪、阿霉素≥60 mg·m^{-2}、表阿霉素>90 mg·m^{-2}、异环磷酰胺每剂≥2 g·m^{-2}、氮芥、美法仑≥140 mg·m^{-2}、使用戈沙妥珠单抗、使用链脲菌素。

1.2 给药方案

1.2.1 APD方案　第1天在化疗前30 min静脉注射帕洛诺司琼0.25 mg，口服地塞米松12 mg，在化疗前60 min口服阿瑞匹坦125 mg，第2~3天每天口服阿瑞匹坦80 mg，地塞米松8 mg，第4天口服地塞米松8 mg。

1.2.2 APDO方案　帕洛诺司琼、地塞米松、阿瑞匹坦的给药方案同APD方案，此外每天口服奥氮平10 mg。

1.2.3 NPD方案　第1天在化疗前60 min口服奈妥匹坦/帕洛诺司琼胶囊1粒，在化疗前30 min口服地塞米松12 mg，第2~4天每天口服地塞米松8 mg，见表1。

表1 给药方案
Tab. 1 Dosage regimens

方案	药物	第1天	第2~3天/mg	第4天/mg
APD	阿瑞匹坦	125 mg	80	–
	帕洛诺司琼	0.25 mg	–	–
	地塞米松	12 mg	8	8
APDO	阿瑞匹坦	125 mg	80	–
	帕洛诺司琼	0.25 mg	–	–
	地塞米松	12 mg	8	8
	奥氮平	10 mg	10	10
NPD	奈妥匹坦/帕洛诺司琼胶囊	1粒	–	–
	地塞米松	12 mg	8	8

注：除帕洛诺司琼为静脉注射给药之外，其余均为口服给药。
Note: Except palonosetron, which was administered intravenously, the rest were administered orally.

1.3 模型介绍及相关参数

利用TreeAge Pro2020软件建立决策树模型，见图1。本研究关注于急性(0~24 h)和延迟性(25~120 h) CINV，根据患者接受防治方案后的情况，模型的健康状态分为完全有效(complete response，CR)即患者未发生恶心呕吐，也无需解救性的治疗；非完全有效(incomplete response，IR)即患者发生恶心呕吐并需要解救性的治疗。其中，恶心是指患者感觉胃部有可能导致呕吐的不适感，通过100 mm视觉模拟量表(visual analog scale，VAS)[6]来评估每天恶心的程度，量表的最左端(0 mm)定义为“完全没有恶心”，最右端(100 mm)定义为“最大的恶心程度”。呕吐发作定义为一次呕吐、干呕或任何干呕合并呕吐的发生，间隔时间<5 min的呕吐都定义为一次呕吐。

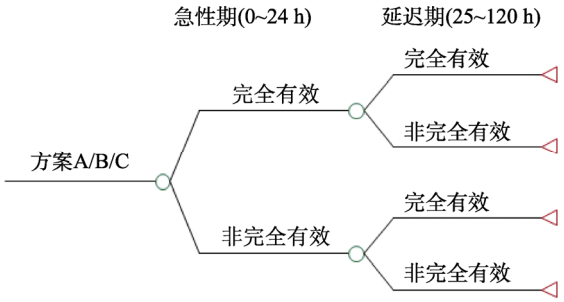

图1 决策树模型图
A–APD方案；B–APDO方案；C–NPD方案。
Fig. 1 Decision tree model diagram
A–APD regimen; B–APDO regimen; C–NPD regimen.

输入模型的参数包括药品价格[阿瑞匹坦(2.02±0.01)元、帕洛诺司琼(242.02±40.12)元、地塞米松(0.19±0.13)元、奥氮平(0.63±0.22)元、奈妥匹坦/帕洛诺司琼胶囊每粒 736 元]、解救性治疗的药品成本每次(5.52±0.34)元、效用值(CR0.7，IR0.2)和各状态间的转移概率见表 2。其中，通过药智网[7]进行药品中标信息查询以获得药品价格，由于同种药物不同生产企业的市场份额无法获得，因此根据常见知名生产企业生产的常用规格剂型在各中标省份截至 2021 年 11 月的最新中标价，取中位数计算。

表 2 药品转移概率

Tab. 2 Drug probability %

分期	APD	APDO	NPD
急性期 CR	67.0	85.7	98.5
急性期 CR 后延迟期 CR	83.0	74.2	91.0
急性期 IR 后延迟期 CR	22.0	23.1	53.3

各药品的具体生产企业/规格剂型如下：

①阿瑞匹坦：正大天晴药业集团股份有限公司、杭州默沙东制药有限公司、齐鲁制药有限公司胶囊；规格为 1 粒 125 mg 和 2 粒 80 mg。

②帕洛诺司琼：正大天晴药业集团股份有限公司、齐鲁制药有限公司、江苏恒瑞医药股份有限公司；规格为 5 mL∶0.25 mg 注射剂。

③地塞米松：上海上药信谊药厂有限公司、海南制药厂有限公司、国药集团容生制药有限公司；规格为 0.75 mg 片剂。

④奥氮平：江苏豪森药业集团有限公司、齐鲁制药有限公司、四川科伦药业股份有限公司；规格为 5 mg 及 10 mg 片剂。

⑤奈妥匹坦/帕洛诺司琼胶囊：爱尔兰 Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd；规格为 300 mg 奈妥匹坦∶0.5 mg 帕洛诺司琼胶囊剂。

解救性治疗的药品成本根据 NCCN 临床止吐实践指南[2]的相关指导及药智网[7]的相关药品中标信息计算。

转移概率源自 3 个纳入人群和研究方法基本一致的临床试验，从而对 APD、APDO 和 NPD 3 个方案进行比较[8-10]。接受 APD、APDO 和 NPD 方案的患者，在急性期处于 CR 状态的概率分别为 67.0%，85.7%和 98.5%，急性期处于 CR 状态后延迟期继续转移至 CR 状态的概率分别为 83.0%，74.2%和 91.0%，急性期处于 IR 状态后延迟期转移至 CR 状态的概率分别为 22.0%，23.1%和 53.3%。效用值[11-12]源自文献检索。

由于本研究时间跨度较短，根据恶心呕吐发生情况，设为 5 d，故不进行贴现。

1.4 分析方法

由于本研究考虑到患者的生活质量，因此采用的药物经济学分析方法是成本-效用分析法，健康结果指标为质量调整生命年(quality-adjusted life year，QALY)，分析指标为增量成本-效用比(incremental cost-utility ratio，ICUR)。ICUR 指每增加一单位 QALY 所需额外支付的成本，即成本的差值与 QALY 的差值之比，通常将其与指定的意愿支付值(willingness-to-pay，WTP)进行比较，如果 ICUR 小于 WTP，则干预措施具有经济性，反之则不具有经济性。以 2020 年一倍中国人均国内生产总值(gross domestic product per capita，GDP)72 000 元/QALY 作为中国的 WTP [13]。对模型进行回乘分析以获得最具经济性的方案；将模型参数上下波动 20%或者利用标准差得到各参数的上下限，利用一元敏感性分析得到暴风图以分析模型的稳定性；对模型的关键参数赋予一定的概率分布，采用蒙特卡罗模拟法进行概率敏感性分析，得到可接受曲线，分析干预方案的可接受程度。

2 分析结果

APD、APDO 和 NPD 方案的 QALY 分别为 0.007 0，0.007 4 和 0.008 9；总成本分别为 645.33，669.53，738.84 元。APDO、NPD 方案与 APD 方案相比的 ICURs 分别为 48 400.97 元/QALY，46 755.56 元/QALY，均小于 WTP，结果见表 3。

表 3 回乘分析

Tab. 3 Base-case analysis

方案	QALY	增量 QALY	成本/元	增量成本/元	ICUR/(元/QALY)
APD	0.007 0	–	645.33	–	–
APDO	0.007 4	0.000 5*	669.53	24.20*	48 400.97*
NPD	0.008 9	0.002 0*	738.84	93.51*	46 755.56*

注：*表示以 APD 方案为基线值来计算增量。

Note: *meant calculate the increment with the APD scheme as the baseline value.

一元敏感性分析结果显示，在 APD 方案与 APDO 方案的比较中，对分析结果影响最大的参数是 APDO 方案急性期 CR 的概率，其次是 APD 方案急性期、延迟期均 CR 的概率和 APD 方案急性期 CR 的概率；在 APD 方案与 NPD 方案的比较中，对分析结果影响最大的参数是奈妥匹坦/帕洛诺司琼胶囊的价格，其次是 80 mg 阿瑞匹坦的价格和 NPD 方案急性期、延迟期均为 CR 的概率。但无论各项参数如何变化，ICURs 始终<WTP，因此模型稳健。结果见图 2~3。

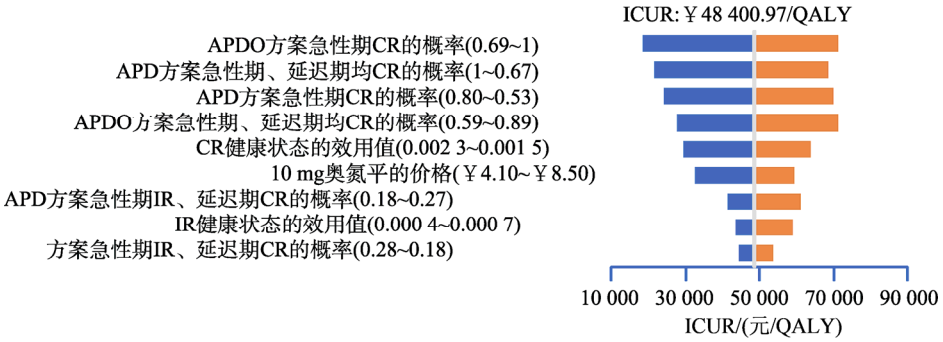

图 2　暴风图(APD *vs* APDO)
Fig. 2　Tornado diagram(APD *vs* APDO)

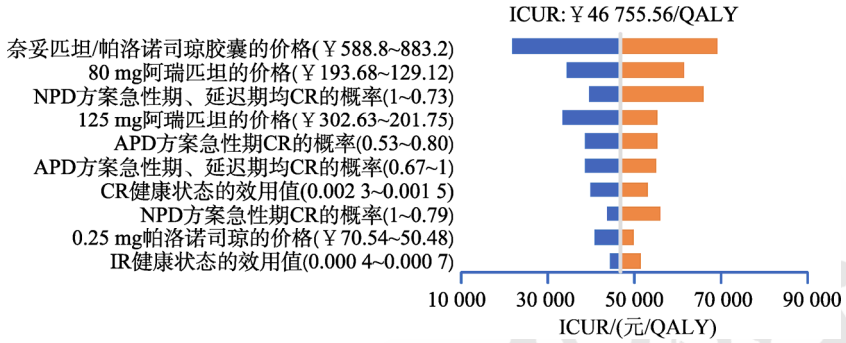

图 3　暴风图(APD *vs* NPD)
Fig. 3　Tornado diagram(APD *vs* NPD)

根据概率敏感性分析结果，当 WTP 为 72 000 元/QALY 时，NPD 方案的可接受程度最高，为 53.8%；其次是 APDO 方案，为 27.0%；APD 方案的可接受程度最低，为 19.2%。结果见图 4。

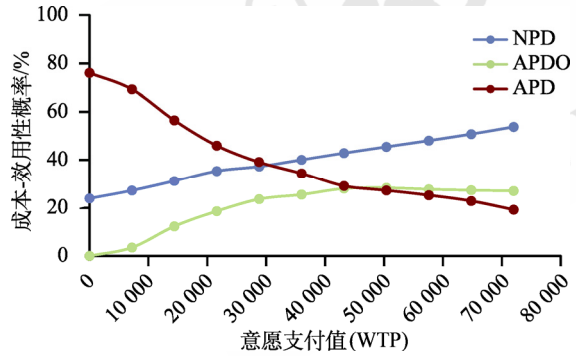

图 4　可接受曲线(WTP=72 000 元/QALY)
Fig. 4　Acceptability curve(WTP=￥72 000/QALY)

3　讨论

近年来，随着医药改革的不断发展，药物经济学作为把经济学的原理和方法运用于医药领域，为患者提供合理用药信息、提高医药资源配置总体效率的重要方法学，在解决“看病贵”、药价虚高的问题中显得尤为重要。恶心呕吐是肿瘤患者在化疗过程中最痛苦、最害怕的不良反应之一，并与 HR-QOL 的显著损害有关。若无足够的止吐预防措施，多达 90%接受 HEC 的患者会出现 CINV[14]。不同的 CINV 防治方案在疗效方面存在差异、同时抗肿瘤治疗的相关费用给许多患者造成沉重负担，有研究表明，绝大多数中国癌症患者治疗费用超过家庭年收入，77.6%的肿瘤患者认为患病给家庭带来的经济负担难以承受[15]。因此，对不同的 CINV 防治方案进行药物经济学研究将有助于临床决策者制定安全、有效、经济的止吐方案，从而减轻患者的经济负担，并提高生活质量。

本研究的基线分析结果表明，从中国的社会医疗角度出发，当 WTP 为 72 000 元/QALY 时，APDO、NPD 方案与 APD 方案相比的 ICURs 分别为 48 400.97 元/QALY、46 755.56 元/QALY，均< WTP，因此 APDO 和 NPD 方案均具有成本-效用性，且 NPD 方案的成本-效用性更好。一元敏感性分析结果显示，无论各项参数如何变化，ICURs 始终小于 WTP，因此模型稳健。概率敏感性分析得到的可接受曲线也表明，在当前的 WTP 阈值下，NPD 方案的可接受程度最大，为 53.8%。综上，在 APD、APDO、NPD 这 3 种 CINV 一线防治方案中，NPD 方案最具经济性。

奈妥匹坦/帕洛诺司琼胶囊是奈妥匹坦和帕洛诺司琼复方制剂[16]，前者用于急性和延迟性恶心

呕吐，后者则用于预防化疗所致急性恶心呕吐。该胶囊的作用目标是与由化疗引起的急性和延迟性恶心呕吐相关的血清素和 P 物质介导的途径。帕洛诺司琼与 5-羟色胺-3(5-hydroxytryptamine-3，5-HT_3)受体的结合不同于以往的 5-HT_3 受体拮抗剂，体外试验数据表明，它不仅能单独抑制 P 物质的反应，在与奈妥匹坦联合使用时，还能增强这种抑制作用[17]，使完全有效率显著提高。奈妥匹坦/帕洛诺司琼胶囊在预防 CINV 方面有显著的疗效和安全性，且作为口服胶囊，服用方便，在中国相关指南共识中具有重要地位[3]，尽管它作为在中国刚上市的新药，价格昂贵，但本研究结论证实与其他一线方案即 APD 和 APDO 方案相比，奈妥匹坦/帕洛诺司琼胶囊对于中国接受 HEC 的肿瘤患者更具有经济性。

和许多药物经济学研究相同，本研究也存在一定局限性。首先，本研究假设患者在急性期、延迟期分别只有 CR 和 IR 2 种状态，简化了健康状态的多种可能性，这种理想状态与现实生活的复杂状态之间的差异可能导致结果存在一定偏差，解决方法可将健康状态划分得更细致，但因临床试验数据的局限性，结合相关文献，本研究做出了以上假设。此外，一元敏感性分析结果显示，模型关键参数如效用值的变化不会对研究结果产生显著影响，因此本研究模型较为稳定，该假设合理。第二，本研究从相关文献中获取状态之间的转移概率数据[8-10]，这些文献中人群的基线情况不可避免地存在差异，但 CINV 的发生率和严重程度主要取决于化疗方案的选用，并且一元敏感性分析结果证实，概率的变化并不会使研究结论产生颠覆性的改变，对结果无显著影响。最后是本研究的成本资料仅考虑直接医疗成本中的药品费用，尚未考虑其他直接医疗成本、直接非医疗成本、间接成本和隐性成本，虽然不同研究方案中这些费用不会存在太大差异，但若条件允许、数据可得，结果将更加准确。

4 结论

当 WTP 为 72 000 元/QALY 时，从中国社会医疗角度出发，对于接受高度致吐性化疗方案的肿瘤患者，NPC 方案较 APD、APDO 方案更具有经济性。本研究结论可为临床合理选用止吐药物、减轻患者经济负担、实现卫生资源的合理分配提供有效参考。

REFERENCES

[1] GIULIANI J, BONETTI A. Cost-effectiveness of newer regimens for the prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting: Review of the literature and real-world data[J]. Curr Opin Oncol, 2020, 32(4): 269-273.

[2] National Comprehensive Cancer Network. Antiemesis (Version1.2021)[EB/OL]. NCCN, 2021[2021-10-30]. https://www.nccn.org/patients/default.aspx.

[3] 姜文奇, 巴一, 冯继锋, 等. 肿瘤药物治疗相关恶心呕吐防治中国专家共识(2019 年版)[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2019, 11(11): 16-26.

[4] KASHIWA M, MATSUSHITA R. Cost-utility analysis of palonosetron in the antiemetic regimen for cisplatin-containing highly emetogenic chemotherapy in Japan[J]. BMC Health Serv Res, 2019, 19(1): 438.

[5] HUMPHREYS S, PELLISSIER J, JONES A. Cost-effectiveness of an aprepitant regimen for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with breast cancer in the UK[J]. Cancer Manag Res, 2013(5): 215-224.

[6] BÖRJESON S, HURSTI T J, PETERSON C, et al. Similarities and differences in assessing nausea on a verbal category scale and a visual analogue scale[J]. Cancer Nurs, 1997, 20(4): 260-266.

[7] 药智数据[EB/OL]. 药智网, 2021[2021-11-2]. https://www.yaozh.com.

[8] HERRINGTON J D, JASKIEWICZ A D, SONG J. Randomized, placebo-controlled, pilot study evaluating aprepitant single dose plus palonosetron and dexamethasone for the prevention of acute and delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting[J]. Cancer, 2008, 112(9): 2080-2087.

[9] NAVARI R M, QIN R, RUDDY K J, et al. Olanzapine for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting[J]. N Engl J Med, 2016, 375(2): 134-142.

[10] HESKETH P J, ROSSI G, RIZZI G, et al. Efficacy and safety of NEPA, an oral combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy: A randomized dose-ranging pivotal study[J]. Ann Oncol, 2014, 25(7): 1340-1346.

[11] CHANTHAWONG S, LIM Y H, SUBONGKOT S, et al. Cost-effectiveness analysis of olanzapine-containing antiemetic therapy for managing highly emetogenic chemotherapy in Southeast Asia: A multinational study[J]. Support Care Cancer, 2019, 27(3): 1109-1119.

[12] SUN C C, BODURKA D C, DONATO M L, et al. Patient preferences regarding side effects of chemotherapy for ovarian cancer: Do they change over time? [J]. Gynecol Oncol, 2002, 87(1): 118-128.

[13] 国家数据[EB/OL].国家统计局, 2021[2021-11-2]. http://data.stats.gov.cn.

[14] ROILA F, MOLASSIOTIS A, HERRSTEDT J, et al. 2016 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy-and radiotherapy-induced nausea and vomiting and of nausea and vomiting in advanced cancer patients[J]. Ann Oncol, 2016, 27(suppl 5): v119-v133.

[15] SHI J F, HUANG H Y, GUO L W, et al. Quality-of-life and health utility scores for common cancers in China: A multicentre cross-sectional survey[J]. Lancet, 2016(388): S29.

[16] LORUSSO V, RUSSO A, GIOTTA F, et al. Management of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV): A short review on the role of netupitant-palonosetron (*NEPA*)[J]. Core Evid, 2020(15): 21-29.

[17] STATHIS M, PIETRA C, ROJAS C, et al. Inhibition of substance P-mediated responses in NG108-15 cells by netupitant and palonosetron exhibit synergistic effects[J]. Eur J Pharmacol, 2012, 689(1/2/3): 25-30.

收稿日期：2021-12-10
(本文责编：曹粤锋)