

## · 专家论坛 ·

**院士评述:**我在改革开放以前已经做了许多年的肿瘤专科医师。那时,在医院工作时很少关心药价和治疗的经济学,因为多数城市职工都享受公费医疗,反正可以报销。但是到农村、基层或工矿开展医疗工作的时候,就必须了解各种常用药品的价格,很多时候老乡用不起医师所开的“贵重药品”,只好将处方退回。每当遇到这种情况时就会刺激我,应当多想想如何尽量少用这些药品或使用价廉的代用品。

很惭愧,回到城市大医院以后,这种感情逐渐淡漠了。治疗上当然选择最新、最好的药物或手段。尤其是进入新世纪以来,在临床肿瘤学领域内有大量的新药不断涌现。我主管和经常参与临床试验,在此阶段,试验药品是免费的,所以病人的经济问题并不大;但到了上市后,每当听说我们使用的新药的药价时往往有些吃惊,怎么贵到了如此程度?尤其是当我听到有些病人本来可以适用这些新药治疗,但是由于经济原因、无力承担而放弃的时候,总是觉得许多歉然和无奈。

目前,全世界包括欧美国家都面临着同样的问题:医疗保险并不能涵盖临床上所有的新药,病人自己总得负担一部分甚至是全部。这样,我们就必须关心、学习一个新学科“药物经济学”了。我国医疗保险制度改革正在深入进行,这与我们每个人都有密切关系。认真学习这方面的新知识对于医师十分必要,可以为病人和国家节省大量经费,也有助于医疗改革的成功。我看除了发挥“政府、制药企业和病人三方面的积极性”以外,发挥医师的聪明才智也是关键之一。

本期杂志上,特别刊登了吴晶和秦叔逵撰写的这篇关于分子靶向新药—舒尼替尼治疗肾癌的药物经济学文章,就是希望引起大家对于抗肿瘤新药的经济学问题的关注;除了学习有关的研究思路和计算方法以外,还应看到口服药物与某些注射药物对比的优势,包括可以减少注射和减少住院费用。

中国医学科学院肿瘤医院 孙 燕 院士

## 舒尼替尼治疗转移性肾细胞癌的临床药物经济学研究进展

300072 天津 天津大学药物科学与技术学院 吴 晶, 秦叔逵<sup>1</sup> 综述

**【摘 要】** 晚期肾细胞癌属于难治性疾病,但近年来采用酪氨酸激酶受体抑制剂(TKI)为代表的分子靶向(MTTs)药物治疗获得了突破性进展,成为新的热点。多项国际指南已经积极推荐小分子多靶点 TKI 舒尼替尼作为转移性肾细胞癌(mRCC)的一线或二线治疗药物。作者拟从药物经济学的角度对于舒尼替尼治疗 mRCC 的临床获益和经济负担等方面进行系统的综述。

**【关键词】** 肾肿瘤; 舒尼替尼; 药物经济学; 临床药学

中图分类号:R737.11;R956 文献标识码:A 文章编号:1009-0460(2009)09-0769-08

### Progression in the study of clinical pharmacoeconomics of sunitinib for metastatic renal cell carcinoma

WU Jing, QIN Shu-kui. School of Pharmaceutical Science and Technology, Tianjin University, Tianjin 300072, China

**【Abstract】** Advanced renal cell carcinoma(RCC)was very difficult to be treated. In recent years, it has been found that molecularly targeted therapies(MTTs) including tyrosine kinase receptor inhibitor(TKI)was quite effective to RCC and become a real breakthrough. Thus sunitinib has been recommended as the first-line or second-line regimen for metastatic renal cell carcinoma(mRCC) in the several famous international clinical guidelines. In this article the authors have reviewed systemically from pharmaco-

1 210002 南京八一医院全军肿瘤中心

economics point of viewing sunitinib for mRCC, including its clinical benefit and economic burden and so on.

**【Key Words】** Kidney carcinoma; Sunitinib; Pharmacoeconomics; Clinical pharmacy

肾癌(carcinoma of kidney)又称肾细胞癌(renal cell carcinoma, RCC),是一种起源于肾小管上皮细胞的恶性肿瘤,可发生于肾实质的任何部位,其发生比例约占所有肾脏肿瘤的 85%,另外的 15%是肾盂癌及其他罕见的肾脏恶性肿瘤<sup>[1]</sup>。在欧洲,每年约有 4 万例患者新确诊患有 RCC,年死亡率达 50%<sup>[2]</sup>。2008 年,美国新发 RCC 病例约 5.439 万,且发病率呈不断上升趋势<sup>[3]</sup>。

RCC 的病因尚不明确。已知的危险因素除了肥胖和高血压外,还包括吸烟、饮食、糖尿病、男性(通常男性发病率为女性的 2 倍)以及卵巢切除术<sup>[4]</sup>。有些职业如石油、皮革和石棉等产业工人患病率高,因此频繁接触石油制品、重金属、溶剂、焦炉排放或石棉也被认为是易患因素,但尚未确认致癌物质。有些研究者曾对其他因素如环境、基因以及内分泌等进行了考察,没有获得明确的结论。RCC 的患者年龄多为 50~60 岁<sup>[5]</sup>。因为缺乏早期预警标志和临床表现的千变万化,RCC 早期难以确诊,通常是在晚期通过影像学检查才得以发现。大约 25%~30% 的患者在确诊时已成为转移性肾细胞癌(mRCC),并且其中超过 95% 为多发转移<sup>[6]</sup>;通常的转移部位包括肺(50%~60%)、骨(30%~40%)、肝脏(30%~40%)及脑(5%),事实上可以转移至身体的所有器官<sup>[7]</sup>。由于预后与肿瘤传播的阶段或程度直接相关,过去对于 mRCC 的治疗结果通常很差,5 年生存率仅为 5%~10%,中位总生存时间(mOS)往往不到 1 年时间<sup>[8]</sup>。

虽然根治性外科切除术是首选的治疗方法,但仅限于局限期的患者,且这样的患者数量较少,许多患者确诊时已达晚期。与一般的肿瘤不同的是,mRCC 通常对传统的治疗方法(包括化疗和放疗)抵抗。2006 年之前,干扰素(IFN)- $\alpha$ 和白细胞介素-2(IL-2)等细胞因子疗法是 mRCC 的主要治疗药物。然而,这些药物的缺点是应答率较低,一般仅为 10%~20%,且受益仅限于预后良好的患者。高剂量 IL-2 也常常伴随着高毒性,如毛细血管渗漏综合征、少尿、低血压、血清肌酐增加、心肺毒性、贫血和血小板减少等<sup>[9]</sup>,因此,有相当一部分患者不适合细胞因子治疗。近年来,随着对其分子生物学机制

的深入了解,RCC 的治疗取得显著进展。大量研究表明,酪氨酸激酶受体(TKR)与肿瘤细胞的异常生长相关;TKR 异常激活后可刺激肿瘤发展的通路,包括增殖、分化、运动、细胞凋亡等各方面<sup>[10]</sup>。以 TKR 抑制剂(TKI)为代表的肾细胞癌的分子靶向治疗(molecularly targeted therapies, MTTs)业已成为当前的主要研究热点之一。

目前已开发且进入临床的 MTTs 药物有 6 种,即索拉非尼(Sorafenib)、舒尼替尼(Sunitinib)、贝伐单抗(Bevacizumab)、西罗莫司脂化物(Temsirolimus)、依维莫司(Everolimus)和帕唑帕尼(Pazopanib),其中索拉非尼(Sorafenib)和舒尼替尼(Sunitinib)已在中国上市。

由于出现了舒尼替尼等分子靶向药物,临床医师、政府官员、其他医疗决策者及患者都必须重新评估新型治疗药物的作用和花费。近两年,国际上对舒尼替尼用于治疗 mRCC 的研究在逐渐增多,包括联合治疗、构成一线治疗最佳选择以及影响生存质量的数据收集<sup>[11]</sup>。同时,面对 mRCC 发病不断增加的倾向和严重的疾病负担,选择有效、安全,且具有较高的成本效益的药物,不仅有利于提高患者和社会的健康收益,而且有利于节约治疗经济成本,减轻患者家庭负担、国家和社会的压力。因此,有必要认真地评估舒尼替尼给 mRCC 治疗领域带来的影响。

迄今,有关 TKI 治疗药物和方法的经济学评价方面研究仍然较少,故本文主要从药物经济学的角度对于舒尼替尼治疗 mRCC,包括其临床获益和疾病经济负担等,进行比较全面和系统的综述。

## 1 基本概况

苹果酸舒尼替尼(sunitinib malate,商品名:Sutent,索坦)是一种口服小分子多靶点 TKI。舒尼替尼的药物作用机理是对多个 TKRs 活性具有抑制作用,包括血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)1、VEGFR 2 和 VEGFR 3,血小板衍生生长因子受体(platelet-derived growth factor receptor, PDGFR) $\alpha$ 和 PDGFR  $\beta$ ,干细胞因子受体(c-Kit),类 FMS 酪氨酸激酶-3(FLT3)以及胶质细胞源性神经营养因子受体

(RET)。这些 TKRs 均为跨膜蛋白,其功能异常与多种实体瘤和造血系统恶性肿瘤的发生、发展和转移密切相关。舒尼替尼通过抑制上述 TKRs,阻断肿瘤生长所需的血液和营养物质供给,同时还能够直接杀死肿瘤细胞<sup>[12]</sup>。临床前研究表明,舒尼替尼具有广谱的抗肿瘤活性,包括对 mRCC、胃肠间质瘤(GIST)、乳腺癌、结直肠癌(CRC)、肝细胞癌(HCC)、非小细胞肺癌(NSCLC)以及神经内分泌肿瘤等均有较好的疗效<sup>[13]</sup>。

美国食品药品监督管理局(FDA)和欧盟药品评价局(EMA)已分别于 2006 年 1 月及 2007 年 1 月批准其上市,用于不能手术的 mRCC 和伊马替尼治疗失败或不能耐受的 GIST 的治疗。我国食品药品监督管理局(SFDA)也于 2007 年 10 月 30 日批准舒尼替尼用于不能手术的 mRCC 和伊马替尼治疗失败或不能耐受的 GIST 的治疗,且于 2008 年 5 月在中国正式上市。

## 2 疾病成本与经济负担分析

随着城市化、人口老龄化、肥胖和高血压等危险因素的增加,预计 mRCC 的发病率不断上升,患者和家庭的经济负担也将随之大大增加,故及时了解 mRCC 的负担,对患者个人、家庭乃至社会都很有必要。现阶段,有关疾病的流行病学研究大部分集中于 RCC,但由于 mRCC 与 RCC 密切相关,可间接得出 mRCC 的社会负担。

由于早期诊断时需要先进的影像学检查,确诊后还会产生包括手术、住院、定期监察和随访等一系列高额治疗费用,因此 RCC 在卫生保健系统中的预算较高。Mantovani 等<sup>[14]</sup>曾利用意大利东北部弗留利-威尼斯-朱利亚大区(Friuli Venezia Giulia, FVG)的医保管理数据库,对于 RCC 和 mRCC 的发生、结果和经济成本进行了回顾性纵向研究。该研究选择了 2000~2004 年间首次入院,并于 2005 年 6 月 30 日前死亡或转出的 RCC 患者。RCC 患者的直接医疗费用从 FVG 区卫生服务中心角度进行了系统量化,包括住院费、随访费、药物费用、诊断费和实验室检查费用等。结果发现,1 358 例患者(63%为男性)中有 18.8% 出现转移,即成为 mRCC。研究结束时, mRCC 组中有 195 例死亡(死亡率为 76%),未转移组中有 240 例死亡(21%)。与 RCC 患者相比, mRCC 患者的死亡风险率更高,风险比为 5.8(95% CI: 4.79~7.04;  $P < 0.0001$ )。以 2005

年欧元值为基线进行调整,未转移组总体医疗费用最大值为 16 090 欧元/人,而 mRCC 组为 17 656 欧元/人。其中住院费用分别占到总费用的 71% 和 81%。由于 mRCC 组患者死亡较早,其平均观察时间为 12.5 个月,未转移组平均观察时间为 28.5 个月,经过调整后, mRCC 患者每人每月需要花费 1 400 欧元,是未转移组的 2.5 倍。

另有研究对全球的疾病负担进行了推算。如 2008 年, Gupta 等<sup>[15]</sup>对国际癌症研究机构(International Agency for Research on Cancer, IARC)的全球范围流行病学数据库(GLOBOCAN 2002)进行回顾性研究分析,结果表明, mRCC 在欧洲主要国家、美国以及日本,年发病率较高,从 1 500 例到 8 600 例不等;其经济负担在美国每年为 1.07~5.56 亿美元(2006 年美元币值),在全球范围(包括欧洲、美洲、澳洲及亚洲等国)为 4.46~16 亿美元。

因此可知 RCC 和 mRCC 已经给患者及其家庭、社会和医疗保健系统带来了沉重的经济负担,而新出现的分子靶向治疗(MTs)有可能减少 mRCC 的社会负担,并提供超出临床疗效的重要价值。

## 3 临床获益

我们主要从临床疗效和效用(生活质量)两大方面,对舒尼替尼治疗 mRCC 的情况进行综述分析。

3.1 舒尼替尼疗效证据进展 现阶段对于 mRCC 的治疗主要是延长患者的无进展生存时间(PFS)和总体生存时间(OS),故药物作用所产生的 PFS 或 OS 应该是最重要的评价指标。

全球范围内,影响最广泛的两项舒尼替尼的Ⅱ期临床试验都是由美国纽约的斯隆-凯特林纪念癌症中心(MSKCC)的 Motzer 教授所进行的<sup>[16,17]</sup>。两项试验均采用每日口服 50mg,连续 4 周后休息 2 周的给药方案(即 4/2 方案),对经过免疫治疗失败的 mRCC 患者单独使用舒尼替尼,进行二线治疗。第一项临床研究入组了 63 例,结果:客观有效率(ORR)为 40%, mPFS 为 8.7 个月, mOS 为 16.4 个月;第二项临床研究入组为 106 例,结果:ORR 达到 43%, mPFS 为 8.1 个月,在研究报告时 mOS 尚未获得。值得指出的是:以往 mRCC 一线免疫治疗失败后缺乏有效的二线治疗,平均 mPFS 仅有 2.5~3 个月, mOS 也只是 12 个月左右<sup>[18]</sup>。由于这两项Ⅱ期临床试验显示出舒尼替尼具有突出疗效,美国 FDA 于 2006 年 1 月 20 日启用

快通道,批准了舒尼替尼治疗 mRCC 的适应证。

从 2005 年开始, Motzer 等<sup>[19]</sup>进行了舒尼替尼与 IFN- $\alpha$  比较一线治疗 mRCC 的 III 期临床试验。即 750 例患者随机平均分成两组,分别接受舒尼替尼或 IFN- $\alpha$  治疗。舒尼替尼采用口服 50mg/d, 4/2 方案; IFN- $\alpha$  的用法为皮下注射,每周 3 次,第 1 周 3MU,第 2 周 6MU,第 3 周 9MU。结果:舒尼替尼的 ORR(31% vs. 6%,  $P < 0.001$ ) 和中位 PFS(11 个月 vs. 5 个月,  $P < 0.001$ ) 均显著优于 IFN- $\alpha$  组。因为在发布该研究结果时,两组患者的 OS 研究还在进行中,尚未有确定的数据公布。然而根据已有的观察显示,舒尼替尼具有改善生存的趋势(死亡率 13% vs. 17%,  $P = 0.02$ )。

上述的 III 期临床试验由 Figlin 等<sup>[20]</sup>继续进行,并于 2008 年进行了结果更新。这些新的证据已经全面奠定了舒尼替尼在 mRCC 一线治疗中的地位。在试验中后期,因伦理要考虑 IFN- $\alpha$  组的患者允许交叉接受舒尼替尼治疗。结果显示,舒尼替尼的 ORR 约为 IFN- $\alpha$  的 4 倍(47% vs. 12%,  $P < 0.000001$ ),其中舒尼替尼组有 11 例完全缓解(CR),IFN- $\alpha$  组仅有 4 例。mPFS 两组分别为 11 个月 vs. 5 个月( $P < 0.000001$ ),与 Motzer 之前所报告<sup>[19]</sup>的一致。重要的是,舒尼替尼在中位 OS 研究中显示出前所未有的价值,患者寿命超过了 2 年[26.4 个月

vs. 21.8 个月;风险比率(HR) = 0.821, log-rank  $P = 0.051$ ],这在 mRCC 的一线治疗中尚属首次。此外,因为有 25 例患者在研究中接受了交叉治疗,排除其影响后,舒尼替尼组的 mOS 为 26.4 个月,而 IFN- $\alpha$  组仅仅为 20.0 个月(HR = 0.808, log-rank  $P = 0.0362$ )。试验末期,对未再接受其他治疗的患者群分析发现,舒尼替尼组的 mOS 是 IFN- $\alpha$  组的 2 倍(28.1 个月 vs. 14.1 个月,  $P = 0.0033$ )<sup>[21]</sup>。在没有其他治疗因素影响的情况下“头对头”地比较两者的效果,舒尼替尼表现出巨大的优越性。

舒尼替尼的临床试验和结果完全符合那些以人口为基础的研究报告。Kollmannsberger 等<sup>[22]</sup>报告对 mRCC 治疗进行回顾性比较,对比了单独使用 IFN- $\alpha$ 、先用 IFN- $\alpha$  再转换为舒尼替尼和一线使用舒尼替尼 3 种治疗方法的效果。结果显示 3 组中 6 个月的 OS 分别为 56%、72% 和 100%。这些结果充分支持“舒尼替尼一线治疗在提高生存率方面优于细胞因子治疗”的学术观点。Heng 等<sup>[23]</sup>对 131 例使用 IFN- $\alpha$  治疗和 58 例使用舒尼替尼治疗的类似的回顾性研究显示,两组 mOS 分别为 8.7 个月和 17.3 个月( $P < 0.001$ ),显示无论是对于低危、中危和高危的患者,在延长总生存方面舒尼替尼比 IFN- $\alpha$  更具优越性。见表 1。

表 1 舒尼替尼与 IFN- $\alpha$  治疗 mRCC 的临床疗效比较

试验者	例数	试验设计	总体应答率(%)	mPFS(月)	mOS(月)
Motzer 等 <sup>[16,17]</sup> (USA, 2006)	63, 106	舒尼替尼	40, 43	8.7, 8.1	16.4, 23.9
Heng 等 <sup>[23]</sup> (USA, 2008)	200	IFN- $\alpha$ vs. 舒尼替尼			8.7, 17.3
Figlin 等 <sup>[20]</sup> (USA, 2008)	750	IFN- $\alpha$ vs. 舒尼替尼(研究者评估)	12, 47	5, 11	21.8, 26.4
		IFN- $\alpha$ vs. 舒尼替尼(独立中心评估)	8, 39	5, 11	20.0, 26.4
Kollmannsberger 等 <sup>[22]</sup> (USA, 2007)	75	IFN- $\alpha$ vs. 舒尼替尼 + IFN- $\alpha$ vs. 舒尼替尼	6 个月的 OS 分别为 56%、72% 和 100%		

在其他 MTTs 药物,尚缺少直接的临床对比试验。Mills 等<sup>[24]</sup>曾利用已有文献数据,采用随机效果 Meta 分析与混合治疗对比分析,全面地回顾性评价了贝伐单抗、索拉非尼和舒尼替尼对 mRCC 患者 PFS 的影响。采用间接比较,用 IFN- $\alpha$  作为公共对照。结果显示,舒尼替尼明显优于索拉非尼(HR = 0.58, 95% 置信区间: 0.38 ~ 0.86,  $P < 0.001$ ) 和贝伐单抗 + IFN- $\alpha$  (HR = 0.75, 95% 置信区间: 0.60 ~ 0.93,  $P = 0.001$ )。在用类似的间接比较来优化一

线治疗药的研究中, Schmidinger 等<sup>[25]</sup>发现,对于透明细胞 RCC 以及中低风险的患者,可以采用贝伐单抗 + IFN- $\alpha$  或舒尼替尼治疗,但应考虑患者需要以及个人危险因素,尤其治疗相关毒副作用。例如,对于有中风或血栓史的患者,采用贝伐单抗治疗可能会进一步增加不良反应发生率,此时就主张使用舒尼替尼。

3.2 生活质量分析 患者因 mRCC 出现相关症状的情况并不少见,在延长 PFS 或 OS 的同时,也应该

关注患者症状的改善。健康相关生活质量(HRQOL)是评估癌症及其治疗总体影响的重要标准。HRQOL 评估采用多项指标,为肿瘤影响患者日常生活和整体福利方面提供了广泛信息,并帮助评估治疗方法以及管理日常临床实践。

mRCC 除了给患者生理、心理以及社会带来痛苦和负面影响,在总体上明显降低了患者的生活质量。Litwin 等<sup>[26]</sup>总结发现,对 mRCC 患者采用细胞因子疗法,其 HRQOL 总体上低于正常人群,但在某种程度上高于其他癌症患者(如乳腺癌或前列腺癌)。应用 SF-36 量表,将 mRCC 患者与 2 型糖尿病、高血压以及充血性心力衰竭患者相比,mRCC 患者在生理功能(physical function)方面优于心脏患者,但在社会功能(social function)和因情绪造成的角色限制(role limitations-emotional)方面明显低于糖尿病及高血压患者。

Cella 等<sup>[27,33]</sup>曾经考察了舒尼替尼对 mRCC 患者 QOL 的影响。该研究选择了 750 例病理学检查证实且可测的 mRCC 患者,以 1:1 随机分为两组,一组每天口服舒尼替尼 50mg(4/2 方案),另一组皮下注射 IFN- $\alpha$ (每周 3 次,第 1 周为 3MU,第 2 周为 6MU,第 3 周为 9MU)。HRQOL 用以下 3 组问卷来评估(其中较高得分显示更好的 QOL 或更少或不太严重的症状):(1)癌症治疗总规模功能评估(FACT-G)及其 4 个方面(生理、社会/家庭、情感和机能),共 27 项,分数由 0 到 108;(2)肾脏状况指数(FKSI)及其疾病相关症状分量(FKSI-DRS),共 9 项,分数从 0 到 36;(3)人口偏好为基础的健康状态效用分数(EQ-5D 指数)及来源于 EQ-5D 的患者自测总体健康状况(EQ-VAS),分数从 0 到 100。在第 1 天及第 28 天进行数据采集,用重复混合效应模型

(repeated-measures mixed-effects models)进行数据分析。结果显示,舒尼替尼组的所有考察指标评分均有利。见表 2。

表 2 舒尼替尼与 IFN- $\alpha$  治疗 mRCC 的 HRQOL 比较

HRQOL 考察点	舒尼替尼	IFN- $\alpha$	P
FACT-G 总分	82.3	76.8	<0.000 1
生理	21.3	19.9	<0.000 1
社会/家庭	23.5	22.3	<0.000 1
情感	18.3	17.5	0.000 9
机能	19.0	17.0	<0.000 1
FKSI	45.3	42.1	<0.000 1
FKSI-DRS	29.4	27.4	<0.000 1
EQ-5D 指数	0.76	0.73	0.005 2
EQ-VAS	73.4	68.7	<0.000 1

此外,Cella 继续对欧盟国家(英、法、德、意、俄、西班牙和波兰)、澳大利亚和加拿大( $n=400$ )以及美国( $n=346$ )的子样本进行分析,探讨了 mRCC 治疗对不同地域患者的 HRQOL 影响。分析显示,美国患者的 EQ-5D 指数在舒尼替尼组与 IFN- $\alpha$  组中得分相近,而在所有考察产出中均显示优势;在欧盟国中,舒尼替尼组的各项得分优势均更显著。

上述研究结果进一步证明了舒尼替尼治疗 mRCC 效果优越,并且提示了将良好 QOL 作为预后因素的重要性。

#### 4 药物经济学

由于舒尼替尼上市的时间较短,对其进行的药物经济学评价还比较少。迄今为止,只有 3 篇原始文献对其与其他一线药物进行了对比。见表 3。

表 3 舒尼替尼参考文献的基本情况

研究者	试验药物	国家	研究角度	模拟时间	模型	评价方法
Purmonen 等 <sup>[28]</sup> (2008)	舒尼替尼对比最佳支持疗法(二线治疗)	芬兰	付费者	5 年	Markov	成本-效果 成本-效用
Remak 等 <sup>[29,30]</sup> (2007,2008)*	舒尼替尼对比 IFN- $\alpha$ 和 IL-2(一线治疗)	美国	付费者	10 年	Markov	成本-效果 成本-效用
Benedict 等 <sup>[31]</sup> (2008)	舒尼替尼对比索拉非尼、西罗莫司脂化物、贝伐单抗 + IFN- $\alpha$ (一线治疗)	美国	付费者	10 年	Markov	成本-效果 成本-效用

注:\*该作者用同一试验的结果进行了两次对比分析

在芬兰,Purmonen 等<sup>[28]</sup>对比分析了舒尼替尼与现有的最佳支持疗法(best supportive care, BSC,

包括生物化疗等保守疗法)二线治疗 mRCC 的成本-效果。舒尼替尼的临床及成本数据来自于 Motzer

的临床Ⅱ期试验文献,长期概率来自于专家意见;对照组 BSC 的临床及成本数据来自于 2006 年 6 月至 8 月芬兰本地两家大学医院的患者( $n=39$ )。研究从芬兰第三方付费人角度进行分析,并利用 Markov 模型进行 5 年期的模拟。该研究不考虑间接成本。模拟结果显示,与 BSC 治疗对比,舒尼替尼治疗患者的 OS 延长了 1 年, PFS 延长了 6.7 个月,质量调整生命年(QALY)增加了 0.74 个。以 2005 年的欧元值为基数进行调整,舒尼替尼的增量成本效果比率(ICERs)为:4 802 欧元/无进展生存月(PFM)、30 831 欧元/全生命年(LY)和 43 698 欧元/QALY。而 5 年内 BSC 的平均成本为 5 543 欧元。当对不确定性参数进行调整时,在支付意愿为 45 000 欧元/QALY 水平上,舒尼替尼还会有 70% 的可能性是一个更具成本-效果的治疗选择。

Remak 等<sup>[29,30]</sup>从美国第三方付费者的角度评估舒尼替尼、IFN- $\alpha$  以及 IL-2 一线治疗 mRCC 的成本-效果及成本-效用。他们建立了 Markov 模型模拟 10 年的疾病进展,并确定所延长的 PFS、全生命年(LYs)以及 QALYs。数据主要来自舒尼替尼Ⅲ期临床试验文献,而长期概率来自临床专家意见和政府方面提供的相关信息。该研究也模拟了试验的不良反应事件(AEs)。研究测量的成本包括药物治疗、常规保健、不良事件、疾病发展和绝症患者 BSC 的所有成本。结果显示,与 IFN- $\alpha$  相比,舒尼替尼治疗 mRCC 所获得的 PFS 增加 0.41 年,LYs 增加 0.11 年,QALYs 增加 0.14 年;与 IL-2 相比,舒尼替尼治

疗后 PFS 增加 0.35 年,LYs 增加 0.24 年,QALY 增加 0.20 年。舒尼替尼和 IFN- $\alpha$  的效果优于 IL-2。调整为 2006 年美元币值后(5% 的贴现率),舒尼替尼与 IFN- $\alpha$  对比的 ICERs 为:18 611 美元/PFS、67 215 美元/LY 和 52 593 美元/QALY。由概率灵敏度分析得出,在支付意愿为 50 000 美元/QALY 的水平上,舒尼替尼有 45.9% 的可能性更具有成本-效果优势;在支付意愿为 100 000 美元/QALY 的水平上,这种可能性为 64.9%。这些分析表明,舒尼替尼是一种符合成本效果的选择,其成本效果比率在社会愿支付的医疗福利范围内,即美国为 50 000 ~ 100 000 美元/(LY 或 QALY)。

由于缺少多种药物的直接比较,Benedict 等<sup>[31]</sup>设计了 10 年限的 Markov 模型,利用每种药物与 IFN- $\alpha$  分别对比的文献数据,间接评价了舒尼替尼、索拉非尼、西罗莫司脂化物以及贝伐单抗 + IFN- $\alpha$  四种 MTTs 药物一线治疗 mRCC 患者的成本-效果。舒尼替尼的成本及临床效果数据来自于Ⅲ期临床试验文献,结果用所获的 LYs、PFS 和 QALY 来衡量。所测量的成本包括药品、检验、扫描、监测、医生访问、住院以及不良事件管理。分析结果表明,舒尼替尼与索拉非尼的 ICERs 分别为:57 545 美元/LY、28 000 美元/PFS 和 60 005 美元/QALY(2007 年美元币值,3% 贴现率)。这一分析中也显示,舒尼替尼优于西罗莫司脂化物以及贝伐单抗 + IFN- $\alpha$ 。故舒尼替尼被认为是治疗 mRCC 一线药物最具成本-效果的选择。见表 4。

表 4 舒尼替尼的成本-效果及成本-效用分析

研究者	比较对象	货币值	ICERs		
			成本/PFS	成本/LY	成本/QALY
Purmonen 等 <sup>[28]</sup>	BSC	2005 年欧元	57 624	30 831	43 698
Remak 等 <sup>[29,30]</sup>	IFN- $\alpha$	2006 年美元	18 611	67 215	52 593
Benedict 等 <sup>[31]</sup>	索拉非尼	2007 年美元	28 000	57 545	60 005

现有研究表明,舒尼替尼的成本/QALY 在 43 698 欧元 ~ 60 005 美元间,在社会愿支付的医疗福利范围,即 50 000 ~ 100 000 美元/(LY 或 QALY)之内,应该是一线治疗 mRCC 最具成本-效果的选择。

## 5 讨论

一系列的临床研究<sup>[33]</sup>已经显示,舒尼替尼治疗

mRCC 的效果明显优于传统的细胞因子和其他 MTTs 药物,但仍有一些问题需要深入研究解决,如长期用药的安全性,如何个体化治疗和避免耐药的产生,如何优化舒尼替尼与其他靶向药物和(或)化、放疗等联合应用,多通道发挥抗肿瘤作用等。还需要更多研究进一步确认舒尼替尼的优势和不足。

而在经济学研究方面,因为方法学上的障碍,对

mRCC 的疾病经济负担和治疗方案的经济性对比所做的研究还很有限。这些障碍包括:(1)缺乏足够的数据来源;(2)缺乏标准治疗;(3)确定或记录产出的方法不足;(4)由于伦理问题,无法设计安慰剂对照试验<sup>[32]</sup>。虽然存在上述障碍,但从现有的研究中我们可以得到初步的结论,即 mRCC 给社会及医疗保健系统带来严重的经济负担,而舒尼替尼能够减少 mRCC 造成的社会经济负担,并提供超出临床疗效的重大价值,是治疗 mRCC 一线药物中最具成本-效果的选择。因此,社会仍需大量的 mRCC 治疗方案的经济学研究<sup>[34-36]</sup>。

鉴于上述舒尼替尼的临床及经济结果,2009 年 2 月 3 日,英国国立卫生与临床研究院(NICE)发布了其最终评估报告(appraisal consultation document, ACD),建议将舒尼替尼作为 4 种药物(舒尼替尼、贝伐单抗、索拉非尼、西罗莫司脂化物)中唯一推荐治疗 mRCC 的一线首选药物。这表明,舒尼替尼的确可以有效缓解临床症状并减少 mRCC 的社会负担,并且所带来的效益远大于其成本。此外,在美国国家综合癌症网络(NCCN)制定的 2008 版和 2009 版《肾癌临床实践指南》和欧洲肿瘤内科学会(ESMO)的《肾癌临床诊治和随访推荐》<sup>[37]</sup>中,都已经推荐将舒尼替尼或者贝伐单抗 + IFN- $\alpha$  用于 mRCC 的一线或二线治疗;索拉非尼用于部分选择性的患者的一线治疗或者所有患者的二线治疗;西罗莫司脂化物用于高危的患者的一线及二线治疗。欧洲泌尿外科协会(EAU)制定的 2008 版《肾细胞癌诊治指南》推荐将舒尼替尼用于低危及中危 mRCC 患者的一线治疗;同时,索拉非尼作为二线治疗和西罗莫司脂化物作为高危患者的一线治疗用药。

本综述还存在着一定的局限性。首先,mRCC 治疗方案对比的原始研究文献数量不是很充足,这主要是由于舒尼替尼等药物的上市时间较晚,大量的研究需要进行。其次,由于缺乏长期治疗效果数据,原始研究均采用建立模型进行推断的方式获得这些数据。由于模型方法存在不确定性,包括各变量的不确定性以及模型的不确定性,这些都会影响研究结果的可靠性。再次,当前的研究均是从医疗保险角度计量的成本范围,忽略了间接成本。但是 mRCC 给患者本人及其家庭、单位带来的经济负担以及给社会带来的间接成本都会增加总的治疗费用。对这些费用的进一步计量,将从社会角度更全面地评价其社会影响。由于舒尼替尼可以显著地

提高患者的生活质量,因此我们推出全成本的计量将显示出舒尼替尼更好的成本-效果。

## 6 结 语

由于我国仍然是发展中国家,随着医疗体制改革措施的新出台,如何优化并合理配置资源已经提上重要的议事日程。在选取疾病治疗药物时,其安全性、有效性与经济性,短期效益和长期效益均应统筹兼顾,这样才不会浪费有限的医疗资源和财政资源。舒尼替尼在中国上市已经给我们提供了新的治疗选择,国外学者的研究业已表明,舒尼替尼在成本和效果上具有比较优势。相信舒尼替尼也将有利于降低我国 mRCC 患者的疾病成本,同时降低卫生费用增长过快带来的压力。但是,由于各国的卫生政策和医疗保障体制不一样,因此药物经济学的评估结果不能简单从某个外国平移到我国。更为可靠的证据,还有待在我国患者中开展的科学研究来进一步证实。我们期待着继续深入开展舒尼替尼的临床研究和药物经济学研究,并且不断地上升到新的阶段,这必将为患者、医师和社会带来更大的实惠。

## 参考文献

- [1] Hutson TE. Renal cell carcinoma: diagnosis and treatment, 1994-2003[J]. Proc (Bayl Univ Med Cent), 2005,18(4): 337-340.
- [2] Levi F, Lucchini F, Negri E, et al. Declining mortality from kidney cancer in Europe[J]. Ann Oncol, 2004,15:1130-1135.
- [3] National Cancer Institute Kidney Cancer Homepage[OL]. 2009 [2009-08-09]. <http://www.cancer.gov/cancertopics/types/kidney>.
- [4] Murai M, Oya M. Renal cell carcinoma: etiology, incidence and epidemiology[J]. Curr Opin Urol, 2004, 14(4):229-233.
- [5] Lam JS, Leppert JT, Belldegrun AS, et al. Novel approaches in the therapy of metastatic renal cell carcinoma[J]. World J Urol, 2005,23(3):202-212.
- [6] Hainsworth JD, Sosman JA, Spigel DR, et al. Treatment of metastatic renal cell carcinoma with a combination of bevacizumab and erlotinib[J]. J Clin Oncol, 2005,23(31):7889-7896.
- [7] Motzer RJ, Bander NH, Nanus DM. Renal-cell carcinoma[J]. N Engl J Med, 1996,335(12):865-875.
- [8] Linehan WM, Zbar B. Focus on kidney cancer[J]. Cancer Cell, 2004, 6(3):223-228.
- [9] Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P. For the AVOREN trial investigator; Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomized, double-blind phase III trial[J]. Lancet, 2007, 370(9650): 2103-2111.
- [10] Potti A, George DJ. Tyrosine kinase 7 inhibitors in renal cell car-

- cinoma[J]. Clin Cancer Res, 2004, 10 (18Suppl 2): 6371-6376.
- [11] Alain Ravaud. Update on the Medical Treatment of metastatic renal cell carcinoma[J]. European Urology, 2008, 54 (2): 315-325.
- [12] Deeks ED, Keating GM. Sunitinib[J]. Drug, 2006, 66 (17): 2255-2266.
- [13] Chow LQ, Eckhardt SG. Sunitinib: from rational design to clinical efficacy[J]. J Clin Oncol, 2007, 25 (7): 884-896.
- [14] Mantovani LG, Morsanutto A, Tosolini F, et al. The burden of renal cell cancer: A retrospective longitudinal study on occurrence, outcomes and cost using an administrative claims database [J]. EJC, 2008, 6 (14 Suppl): 46-51.
- [15] Gupta K, Miller JD, Li JZ, et al. Epidemiologic and socioeconomic burden of metastatic renal cell carcinoma (mRCC): A literature review[J]. Cancer Treatment Reviews, 2008, 34 (3): 193-205.
- [16] Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG, et al. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma[J]. J Clin Oncol, 2006, 24 (1): 16-24.
- [17] Motzer RJ, Rini BI, Bukowski RM, et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma[J]. JAMA, 2006, 295 (21): 2516-2524.
- [18] Janzen NK, Kim HL, Figlin RA, et al. Surveillance after radical or partial nephrectomy for localized renal cell carcinoma and management of recurrent disease[J]. Urol Clin North Am, 2003, 30 (4): 843-852.
- [19] Motzer RJ, Hutson TE, Pharm D, et al. Sunitinib vs. interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma[J]. N Engl J Med, 2007, 356 (2): 115-124.
- [20] Figlin RA, Hutson TE, Tomczak P, et al. Overall survival with sunitinib vs. interferon (IFN)-alfa as first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma (mRCC) [J]. J Clin Oncol, 2008, 26 (Suppl): a5024.
- [21] Bukowski RM, Eisen T, Szczylik C, et al. Final results of the randomized Phase III trial of sorafenib in advanced renal cell carcinoma: survival and biomarker analysis [J]. J Clin Oncol, 2007, 25 (18Suppl): a5023.
- [22] Kollmannsberger CK, Heng DY, Murray N, et al. A population-based study evaluating metastatic renal cell cancer (mRCC) patients treated with interferon (IFN) alone, first-line IFN then second-line sunitinib, or sunitinib alone[J]. J Clin Oncol, 2007, 25 (18Suppl): a15572.
- [23] Heng DY, Chi KN, Murray N, et al. A population-based study evaluating the impact of sunitinib on overall survival in the treatment of patients with metastatic renal cell cancer (mRCC) [C]// 2008 Genitourinary cancers symposium. San Francisco: CA, 2008: a395.
- [24] Mills EJ, Rachlis B, O'Regan C, et al. Metastatic renal cell cancer treatments: An indirect comparison meta-analysis [J]. BMC Cancer, 2009, 9: 34.
- [25] Schmidinger M, Zielinski CC. Novel agents for renal cell carcinoma require novel selection paradigms to optimise first-line therapy[J]. Cancer Treat Rev, 2009, 25 (3): 289-296.
- [26] Litwin MS, Fine JT, Dorey F, et al. Health related quality of life outcomes in patients treated for metastatic kidney cancer: a pilot study[J]. J Urol, 1997, 157 (5): 1608-1612.
- [27] Cella D, Li JZ, Joseph C, et al. Quality of life predicts progression-free survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib versus interferon alfa[J]. Journal of Oncology Practice, 2009, 5 (2): 66-70.
- [28] Purmonen T. Economic evaluation of sunitinib malate in second-line treatment of metastatic renal cell carcinoma in finland[J]. Clinical Therapeutics, 2008, 30 (2): 382-391.
- [29] Remak E, Mullins CD, Akobundu E, et al. Economic evaluations of sunitinib vs. interferon- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) in first-line metastatic renal cell carcinoma (mRCC) [J]. J Clin Oncol, 2007, 25 (18Suppl): a6607.
- [30] Remak E, Charbonneau C, Négrier S, et al. Economic evaluation of sunitinib malate for the first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma[J]. J Clin Oncol, 2008, 26 (24): 3995-4000.
- [31] Benedict A, Charbonneau C, Hidi J, et al. Economic evaluation of sunitinib, sorafenib, bevacizumab/interferon- $\alpha$  or temsirolimus in 1st-line treatment of metastatic renal cell carcinoma (mRCC): an indirect comparison[J]. J Clin Oncol, 2008, 26 (Suppl): a5048.
- [32] Gilewski T, Vogelzang NJ. Cost-effectiveness and reimbursement issues in renal cell carcinoma [J]. Semin Oncol, 1989, 16 (1Suppl): 20-26.
- [33] Cella D, Li JZ, Joseph C, et al. Quality of life in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with Sunitinib or Interferon alfa: Results from a Phase III randomized trial[J]. J Clin Oncol, 2008, 26 (22): 3763-3769.
- [34] Meltzer MI. Health economics and prioritising health care[J]. Lancet, 2008, 372 (9639): 612-613.
- [35] American Cancer Society. Cancer facts and figures 2008 [J/OL]. 2008 [2009-07-08]. [http://www.cancer.org/downloads/STT/2008\\_CAFF\\_final\\_secured.pdf](http://www.cancer.org/downloads/STT/2008_CAFF_final_secured.pdf).
- [36] Gupta K, Miller JD, Li JZ, et al. Epidemiologic and socioeconomic burden of metastatic renal cell carcinoma (mRCC): a literature review [J]. Cancer Treatment Rev, 2008, 34 (3): 193-205.
- [37] Escudier B, Katja V. Renal cell carcinoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Annals of Oncology, 2009, 20 (Suppl 4): 81-82.