

阿帕他胺治疗转移性激素敏感性前列腺癌的快速卫生技术评估

朱玉蓉, 杨涛, 王昱博, 张睿, 郑海英, 虎亚光*
甘肃省妇幼保健院 药学部, 兰州 730050

【摘要】目的 评价阿帕他胺治疗转移性激素敏感性前列腺癌(mHSPC)的有效性、安全性和经济性,为阿帕他胺的临床合理应用提供理论指导。**方法** 计算机检索PubMed、Embase、the Cochrane Library、中国知网,万方数据知识服务平台等数据库,同时检索卫生技术评估(HTA)相关数据库,纳入符合条件的系统评价/meta分析、经济学研究及HTA报告。由2名研究者对文献进行筛选,并进行数据的汇总与提取,最后采用定性分析的方法对研究结果进行描述。**结果** 共纳入4篇meta分析,5篇经济学研究。结果显示,与单独使用雄激素剥夺疗法治疗相比,阿帕他胺联合雄激素剥夺疗法可显著增加患者的生存时间,效果良好,一般不良反应发生率较低。鉴于其价格昂贵,相较于其他联合治疗方案,并不具有成本-效果优势。**结论** 阿帕他胺联合雄激素剥夺疗法治疗mHSPC具有良好的有效性及安全性,阿帕他胺价格降低50%以上可使其具有经济性。

【关键词】 阿帕他胺;转移性激素敏感性前列腺癌;雄激素剥夺疗法;快速卫生技术评估

【中图分类号】 R979.19;R737.25 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1672-3384(2024)01-0046-05
Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2024.01.010

Apalutamide for the treatment of metastatic hormone-sensitive prostate cancer: a rapid health technology assessment

ZHU Yu-rong, YANG Tao, WANG Yu-bo, ZHANG Rui, ZHENG Hai-ying, HU Ya-guang*
Department of Pharmacy, Gansu Provincial Maternity and Child-care Hospital, Lanzhou 730050, China

【Abstract】 Objective To evaluate the efficacy, safety, and economy of apalutamide in the treatment of metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC), as well as to provide theoretical guidance of rational clinical application. **Methods** The databases including PubMed, Embase, the Cochrane Library, CNKI, Wanfang, and other databases were searched. Meanwhile, the database of health technology assessment (HTA), eligible systematic reviews/meta-analyses, economic studies, and HTA reports were included. Two researchers independently identified the literatures and extracted data. Finally, qualitative analysis was used to describe the research results. **Results** A total of 4 meta-analyses and 5 economic studies were included. The results showed that compared with androgen-deprivation therapy (ADT) alone, apalutamide combined with ADT can significantly increase the survival time of patients with good results and generally lower incidence of adverse reactions. Due to its high price, it is not cost-effective compared to other combination treatment options. **Conclusion** Apalutamide combined with ADT in the treatment of mHSPC has good efficacy and safety, and it can be economical if the price of apalutamide is reduced by more than 50%.

【Key words】 apalutamide; metastatic hormone-sensitive prostate cancer; androgen-deprivation therapy; rapid health technology assessment

前列腺癌是欧美国家男性致死率第二位的癌症,大部分前列腺癌患者在诊断时已经远处转移或局部

转移,称为转移性激素敏感性前列腺癌(metastatic hormone-sensitive prostate cancer, mHSPC)。哈金

基金项目:甘肃省科技厅重点研发计划(20YF8WA095)

*通信作者:虎亚光,博士,主任药师,研究方向:医院药学。E-mail: 16742012@qq.com

斯和霍奇斯在20世纪40年代发现了雄激素剥夺疗法 (androgen-deprivation therapy, ADT), 自此成为了mHSPC的一线疗法^[1]。但是, 大多数前列腺癌细胞最终对ADT产生抗药性, 因而无法根治前列腺癌, 使其发展成去势抵抗性的前列腺癌 (castration-resistant prostate cancer, CRPC)。大多数前列腺癌患者的5年生存率超过99%, 但一旦发展成为CRPC, 5年生存率将下降到只有30%^[2]。因此, 针对处于mHSPC阶段的患者进行有效治疗, 延长其进入CRPC阶段的时间有望带来更长的生存获益。研究表明, 对于晚期前列腺癌的治疗, 与单独使用ADT相比, 直接抑制雄激素受体可以更完全的阻断雄激素信号, 从而改善患者预后^[3]。阿帕他胺是一种口服非甾体雄激素拮抗剂, 主要是通过阻断雄激素与受体结合、从而抑制雄激素受体易位、影响受体与DNA结合, 阻断其转录, 抑制整个雄激素受体信号转导, 从而抑制前列腺癌细胞的生长^[4], 该药于2019年9月被FDA批准联合ADT用于治疗mHSPC^[5]。本研究利用快速卫生技术评估 (health technology assessment, HTA) 的方法, 综合评价阿帕他胺用于治疗mHSPC患者的有效性、安全性和经济性, 旨在为其临床合理应用提供循证支持。

1 资料与方法

1.1 资料

公开发表的阿帕他胺治疗mHSPC的中英文文献, 包括系统评价/荟萃分析 (meta分析)、HTA报告和药物经济学研究, 不限研究地域。纳入标准: ①研究对象为转移性激素敏感性前列腺癌患者; ②干预措施为阿帕他胺联合ADT, 剂量和疗程不限; ③对照措施为其他阳性对照药物联合ADT或ADT单独疗法, 剂量和疗程不限; ④结局指标为有效性指标包括总生存期 (overall survival, OS)、无失败生存期 (failure-free survival, FFS)、无进展生存期 (progression-free survival, PFS); 有效性指标包括疲乏、骨折、高血压等不良反应及3级以上不良反应的发生率。排除标准: ①重复发表文献、会议摘要; ②研究对象不符合标准 (包括非前列腺癌患者及非转移性去势抵抗性前列腺癌患者); ③干预措施不符合标准 (干预措施为非阿帕他胺药物或其他非药物治疗方式); ④数据缺失或无法获取原文。

1.2 方法

1.2.1 检索方法 以“(apalutamide) AND (systematic review) OR (meta analysis) OR (cost) OR (economic)”为检索式, 检索PubMed, Embase数据库, 以“apalutamide”为检索词, 检索the Cochrane Library, (NHS EED the NHS Economic Evaluation Data base)数据库, 以“阿帕他胺 AND(系统评价 OR 荟萃分析 OR meta分析)OR(成本 OR 经济 OR 费用)”为检索式检索中国知网和万方数据知识服务平台等中文数据库。检索时限均为建库至2023年3月5日。

1.2.2 文献筛选和数据提取 由2名评价者独立进行文献的筛选, 若意见不统一, 则由第3名评价者进行决定。评价者按预先设计的数据提取表提取相应资料, 提取数据包括: 发表时间、研究对象、研究时限、样本量、干预措施、对照措施及结局指标等。

1.2.3 质量评价 系统评价/meta分析质量评价: 系统评价评估测量工具 (a measurement tool to assess systematic reviews-2, AMSTAR-2) 量表^[6]; 共包括16个条目, 涉及系统评价的选题、设计、注册、数据提取、数据统计分析和讨论等全过程。其中, ≤1个关键条目不满足为高质量文献; >1个非关键条目不满足为中等质量文献; 1个关键条目不满足, 伴或不伴有非关键条目不符合为低质量文献; >1个关键条目不满足, 伴或不伴有非关键条目不符合为极低质量文献。

经济学研究质量评价: 卫生经济学评价报告标准 (consolidated health economic evaluation reporting standards, CHEERS) 量表^[7]。包括24个条目, 分别评估了经济学评价报告的6个部分。根据评价条目要求判定其标准符合率, 其中, <50%的为低质量文献, 50%~<75%的为中等质量文献, 75%~100%的为较高质量文献。

1.2.4 统计分析 采用定性描述的方法, 对纳入的研究, 根据其数据特征及结局指标进行综合比较与分析, 形成研究结果并得出结论。

2 结果

2.1 文献检索结果

初检后获得254篇文献 (PubMed 79篇, Embase 174篇, 中国知网1篇), 剔除后获得文献131篇; 阅读

文题和摘要初重筛后获得文献24篇;排除无法获取全文3篇,会议摘要6篇,研究对象不符合4篇及无相关括标2篇,最终纳入4篇meta分析^[8-11],5篇药物经济学研究^[12-16]。

2.2 纳入文献的基本特征和文献质量

纳入文献的基本特征及质量评价见表1和表2。纳入文献8篇为英文文献,1篇为中文文献。根据AMSTAR-2量表评价标准,3篇文献评为中质量等级,1篇文献评为极低质量;根据CHEERS量表评价标准,4篇文献评为较高质量等级,1篇文献评为中等质量等级。

2.3 有效性评价

纳入的4篇meta分析^[8-11]全部报道了阿帕他胺的有效性,共涉及46 008例mHSPC患者。结果显示,与单独使用ADT疗法相比,阿帕他胺联合ADT治疗可显著延长患者的OS、FFS及PFS。

4篇研究^[8-11]均报道了OS。研究结果均显示,阿帕他胺联合ADT治疗较ADT组可延长患者的OS,差异有统计学意义。Kumar等^[9]研究表明,与单独使用ADT疗法相比,阿帕他胺联合ADT治疗可显著延长患者的OS($HR=0.67, 95\%CI: 0.51 \sim 0.89$),在阿比

特龙联合泼尼松及ADT三联疗法、阿帕他胺及ADT二联疗法、多西他赛及ADT二联疗法、多西他赛联合唑来膦酸及ADT三联疗法中,阿帕他胺及ADT二联疗法的优选概率排名曲线值最高。另外2项研究^[8,11]也表明,与单独使用ADT疗法相比,阿帕他胺联合ADT治疗可显著延长患者的OS。Riaz等^[10]研究表明,在新型雄激素受体拮抗剂与化学疗法及雄激素剥夺疗法的二联疗法和三联疗法等6种治疗方案中,阿帕他胺及ADT二联疗法在OS方面位于第3位。

2篇研究^[8-9]报道了FFS。结果显示,与单独使用ADT疗法相比,阿帕他胺联合ADT治疗可延长患者的FFS($HR=0.49, 95\%CI: 0.39 \sim 0.62; HR=0.48, 95\%CI: 0.31 \sim 0.73$)。但两项研究均表明,阿帕他胺在FFS方面排名均低于阿比特龙和恩扎鲁胺。

2篇研究^[10-11]报道了PFS。研究结果显示,与单独使用ADT疗法相比,阿帕他胺联合ADT治疗可显著延长患者的PFS。Riaz等^[10]研究表明,在新型雄激素受体拮抗剂与化学疗法及雄激素剥夺疗法的二联疗法和三联疗法等6种治疗方案中,阿帕他胺与雄激素剥夺疗法联合治疗后对PFS的延长与恩扎鲁胺的二联疗法及阿比特龙与多西他赛的三联疗法相当,差

表1 纳入有效性及安全性评价指标的文献的基本特征

第一作者	检索时间	干预措施		纳入研究数量	患者总数(例)	有效性指标	安全性指标	AMSTAR-2质量评价
		观察组	对照组					
Chen ^[8]	2019年9月	三联疗法 二联疗法	ADT	10	11 174	OS、FFS	骨折、贫血、高血压	中
Kumar ^[9]	2020年4月	二联疗法 三联疗法	ADT	14	18 263	OS、FFS	3级以上不良反应	中
Riaz ^[10]	2022年7月	二联疗法 三联疗法	ADT	10	11 043	OS、PFS	3级以上不良反应	中
王睿晗 ^[11]	2020年10月	二联疗法	ADT	5	5528	OS、PFS	疲乏、高血压、背痛及3级以上不良反应	极低

注:ADT表示雄激素剥夺疗法;OS表示总生存期;FFS表示无失败生存期;PFS表示无进展生存期;AMSTAR-2表示系统评价评估测量工具

表2 纳入药物经济学研究文献的基本特征

第一作者	时间	研究方法	研究视角	研究时限	观察组	对照组	CHEERS质量评价
Parmar ^[12]	2021年10月	成本-效果	医疗体系	20年	二联疗法	ADT	较高
Barbier ^[13]	2022年9月	成本-效果	医疗保障支付方角度	30年	二联疗法	ADT	较高
Saad ^[14]	2022年1月	成本-效果	患者角度	15年	二联疗法	ADT	较高
Wang ^[15]	2022年5月	成本-效果	医疗体系	30年	二联疗法	ADT	中等
Sung ^[16]	-	成本-效果	医疗保障支付方角度	全生命周期	二联疗法	ADT	较高

注:-表示未提及;ADT表示雄激素剥夺疗法;CHEERS表示卫生经济学评价评估标准

异无统计学意义($P>0.05$)。

2.4 安全性评价

纳入的4篇meta分析^[8-11]全部报道了阿帕他胺的安全性。结果显示,阿帕他胺联合疗法与单独使用ADT相比,会增加患者3级以上不良事件的发生率。

4篇研究^[8-11]均报道了新型雄激素受体拮抗剂与化学疗法或雄激素剥夺疗法联合治疗后3级以上不良事件的发生。结果显示,联合疗法3级以上不良事件发生率均显著高于单独使用ADT治疗,但阿帕他胺联合疗法3级以上不良事件发生率要低于其他新型雄激素受体拮抗剂联合疗法。Chen等^[8]研究表明,阿帕他胺联合疗法较其他疗法,骨折风险大大增加,恶心和高血压风险均较低。王睿晗等^[11]研究表明,包含阿帕他胺在内的新型雄激素受体拮抗剂联合ADT治疗的安全性与单纯ADT治疗差异不大,但严重不良事件发生情况更多。

2.5 经济性评价

纳入的5篇经济学评价研究^[12-16]均显示阿帕他胺联合疗法与其他治疗方案相比并不具有经济性。其中,1篇研究^[12]比较了阿帕他胺与ADT联合治疗与ADT单独治疗的经济性,1篇研究^[14]比较了阿帕他胺与恩扎鲁胺与ADT联合治疗的经济性,3篇研究^[13,15-16]比较了阿比特龙、阿帕他胺、恩扎鲁胺及多西他赛联合ADT治疗mHSPC的经济性。

Parmar等^[12]研究从加拿大医疗体系角度出发,建立马尔科夫模型,模拟mHSPC患者接受阿帕他胺与ADT联合治疗与ADT单独治疗20年的成本-效果,结果显示,阿帕他胺与ADT联合治疗的增量成本-效果比为164 700美元/QALYs,不具有成本-效益。情境分析结果显示,阿帕他胺价格降低50%,与ADT单独治疗相比才具有成本-效益(阈值为100 000美元/QALYs)。

Saad等^[14]研究从加拿大患者角度出发,同样建立马尔科夫模型,模拟mHSPC患者分别接受阿帕他胺与恩扎鲁胺联合ADT治疗15年的成本-效果,结果显示,恩扎鲁胺更能延长患者的生命年,且恩扎鲁胺相较于阿帕他胺更具有成本-效益。概率敏感性分析结果显示,意愿支付阈值大于92 000美元时,恩扎鲁胺联合ADT为最具有成本-效益的治疗方案,然而在意愿支付阈值范围内(0~300 000美元),阿帕他胺具有

成本-效益的最高概率仅为5.8%。

Barbier等^[13]研究从瑞士医疗体系角度出发,建立马尔科夫模型,模拟了30年5种治疗方案的成本效用,分别为阿比特龙、阿帕他胺、恩扎鲁胺、多西他赛联合ADT治疗及ADT单独治疗。当意愿支付阈值为70 400欧元/QALYs时,阿比特龙联合疗法较多西他赛联合疗法更具有成本-效益(39 814欧元/QALYs)。3种新型雄激素受体拮抗剂,阿帕他胺和恩扎鲁胺相较于阿比特龙均不具有成本-效益。当阿帕他胺和恩扎鲁胺价格分别降低75%~80%、80%~90%时,才会成为更优的选择。Wang等^[15]、Sung等^[16]研究均从美国医疗体系角度对以上5种疗法的经济性进行了评价,均显示阿帕他胺和恩扎鲁胺由于价格过高并不能成为优选方案。综上所述,阿帕他胺价格至少降低50%,与ADT单独治疗相比才具有成本-效益。

3 讨论

阿帕他胺为首个被批准用于治疗mHSPC的新型非甾体雄激素拮抗剂,同时也是首个凭借无转移生存期的临床终点获批上市的肿瘤新药^[17]。Ⅲ期临床试验TITAN^[18]结果显示,在接受同期ADT的mHSPC患者中,阿帕他胺是一种耐受性良好且有效的选择,其显著改善了生存结果,保障了患者的生活质量。一项基于中国西北地区前列腺癌患者的回顾性研究结果显示,mHSPC使用阿帕他胺后第3个月随访达到前列腺特异性抗原50、前列腺特异性抗原90及前列腺特异性抗原 ≤ 0.2 ng/mL的患者占比分别为100%、92.3%和53.8%^[19],前列腺特异性抗原缓解率优于安慰剂组,表明阿帕他胺对于我国mHSPC患者同样具有较好的临床疗效。

目前,前列腺癌的治疗模式已从ADT单药逐渐向二联、三联的治疗方案演变,联合用药也在前列腺癌晚期治疗中逐步体现出优势。在二联疗法中,本研究结果提示,阿帕他胺联合ADT二联疗法相较于其他二联疗法以及ADT单独疗法,对于mHSPC患者具有更显著的获益。安全性方面,阿帕他胺联合ADT治疗3级以上不良事件的发生率要显著高于单独使用ADT治疗,但一般不良事件发生率无显著差异。相较于其他雄激素抗体拮抗剂,阿帕他胺的安全性更高,

恶心和高血压风险均大大降低,其主要增加的不良事件为骨折,对患者的耐受性相对更好,更适用于mHSPC患者的联合治疗^[8]。

纳入的5篇药物经济学研究^[12-16]均显示阿帕他胺价格过高,不能作为更优的治疗方案。而阿比特龙在雄激素受体拮抗剂联合ADT疗法中,更具有成本-效益优势。建议将阿帕他胺价格降低至少50%以上。阿帕他胺为协议期内国家医保谈判药品,目前中标价格为6600元/盒(60 mg, 120片)^[20],显著减轻了我国患者的疾病负担。

本研究为快速卫生技术评估报告,纳入英文文献均为大样本、高质量文献,研究结果更具有真实性及稳定性。同时,本研究也存在一定的局限性:快速评估分析方法为定性分析,以内在观点为主,精确度不够,可能存在一定的偏倚;其次,因尚未有针对中国患者开展的研究,且因阿帕他胺2022年进入我国协议期内谈判药品目录,成本降低,可能会导致研究结论发生改变。

综上所述,阿帕他胺联合ADT治疗mHSPC具有良好的有效性及安全性,但鉴于其价格昂贵,患者疾病负担较大,相较于其他雄激素受体拮抗剂,并不是更优的治疗方案。对于中国患者,是否具有经济性,可考虑开展针对中国患者的药物经济学研究,补充临床应用的经济性评价,以促进阿帕他胺在临床的合理应用。

【参考文献】

[1] Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer: the effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate [J]. *CA Cancer J Clin*, 1972, 22(4):232-240.

[2] 张凯. 中国前列腺癌外科治疗专家共识[J]. *浙江医学*, 2018, 40(3):217-220.

[3] Fizazi K, Tran N, Fein L, et al. Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(4):352-360.

[4] 高旭. 雄激素受体抑制剂的研发及其在前列腺癌临床治疗中的应用[J]. *中华泌尿外科杂志*, 2021, 42(Z2):11-14.

[5] Smith MR, Saad F, Chowdhury S, et al. Apalutamide treatment and metastasis-free survival in prostate cancer [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(15):1408-1418.

[6] Shea BJ, Reeves BC, Wells G, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or

non-randomised studies of healthcare interventions, or both [J]. *BMJ*, 2017, 358:j4008.

[7] Husereau D, Drummond M, Petrou S, et al. Consolidated health economic evaluation reporting standards (CHEERS) — explanation and elaboration: a report of the ISPOR health economic evaluation publication guidelines good reporting practices task force [J]. *Value Health*, 2013, 16(2):231-250.

[8] Chen J, Ni Y, Sun G, et al. Comparison of current Systemic combination therapies for metastatic hormone-sensitive prostate cancer and selection of candidates for optimal treatment: a systematic review and bayesian network meta-analysis [J]. *Front Oncol*, 2020, 10:519388.

[9] Kumar J, Alam MU, Jazayeri SB, et al. Combination therapy in metastatic castration sensitive prostate cancer: a systematic review and network meta-analysis [J]. *Indian J Urol*, 2022, 38(3):220-226.

[10] Riaz I, Naqvi S, He H, et al. First-line systemic treatment options for metastatic castration-sensitive prostate cancer: a living systematic review and network meta-analysis [J]. *JAMA Oncol*, 2023, 9(5):635-645.

[11] 王睿晗, 周若凡, 唐晓雨, 等. 雄激素剥夺治疗联合新型抗雄激素药物治疗转移性激素敏感性前列腺癌疗效与安全性的系统评价[J]. *现代泌尿外科杂志*, 2021, 26(11):950-958, 965.

[12] Parmar A, Timilshina N, Emmenegger U, et al. A cost-utility analysis of apalutamide for metastatic castration-sensitive prostate cancer [J]. *Can Urol Assoc J*, 2022, 16(3):E126-E131.

[13] Barbier MC, Tomonaga Y, Menges D, et al. Survival modelling and cost-effectiveness analysis of treatments for newly diagnosed metastatic hormone-sensitive prostate cancer [J]. *PLoS One*, 2022, 17(11):e0277282.

[14] Saad F, Chillelli A, Hui B, et al. Cost-effectiveness of enzalutamide versus apalutamide versus androgen deprivation therapy alone for the treatment of metastatic castration-sensitive prostate cancer in Canada [J]. *J Med Econ*, 2022, 25(1):583-590.

[15] Wang L, Hong H, Alexander G, et al. Cost-effectiveness of systemic treatments for metastatic castration-sensitive prostate cancer: an economic evaluation based on network meta-analysis [J]. *Value Health*, 2022, 25(5):796-802.

[16] Sung WWY, Choi HCW, Luk PHY, et al. A Cost-effectiveness analysis of systemic therapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer [J]. *Front Oncol*, 2021, 11:627083.

[17] 虞巍, 何志嵩. 阿帕他胺(ARN-509)治疗前列腺癌的研究进展[J]. *现代泌尿外科杂志*, 2019, 24(11):885-889.

[18] Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, et al. Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(1):13-24.

[19] 姜婧琦, 贺大林, 李磊, 等. 阿帕他胺治疗中国前列腺癌患者真实世界的临床观察[J]. *现代泌尿外科杂志*, 2022, 27(10):851-855.

[20] 国家医疗保障局人力资源和社会保障部. 关于印发《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录(2022年)》的通知. (2023-01-13) [2023-03-13]. http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2023-01/18/content_5737840.htm.

收稿日期:2023-06-24 本文编辑:杨昕