

我国已上市PD-1/PD-L1抑制剂经济性评价的系统分析[△]

马越^{1,2*},朱圣文^{1,2},孙蕾^{1,2},管欣^{1,2},陈平钰^{1,2},李洪超^{1,2#}(1.中国药科大学国际医药商学院,南京211198;2.中国药科大学药物经济学评价研究中心,南京211198)

中图分类号 R956;R979.1⁹ 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2021)15-1885-09

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.15.16



摘要 目的:为我国医保目录遴选更具经济性的细胞程序性死亡受体1(PD-1)和细胞程序性死亡配体1(PD-L1)抑制剂并提高相应经济学评价质量提供参考。方法:计算机检索中国知网、维普网、万方数据库、PubMed、Web of Science、Ovid Embase等数据库,收集我国已上市PD-1/PD-L1抑制剂的经济性评价的研究,检索时限为建库至2020年10月。利用CHEERS质量评价表评估纳入文献的质量,系统分析纳入文献的方法学特征以及经济性评价结果。结果:共纳入14篇文献,所有文献均基于模型,且文献总体质量为中等偏高。但纳入文献仍存在一定不足,主要表现为模型设定或选取参数的原因报告不充分,以及临床效果数据和效用值不确定性较大等。纳入文献仅涉及我国已上市的8个PD-1/PD-L1抑制剂中的3个;在与化疗或靶向治疗等方案比较时,有9篇(占64.29%)结果显示含有PD-1/PD-L1抑制剂的治疗方案不具经济性。结论:我国已上市的国产PD-1/PD-L1抑制剂经济性证据缺乏,进口PD-1/PD-L1抑制剂价格较高导致经济性较差,且已有经济性评价在方法学应用和参数选择方面存在不足。制药企业应填补数据空白和调整产品定价策略,研究者应提高研究规范性,医保决策部门应提高对于经济性证据质量的判断,共同促使更具经济性的PD-1/PD-L1抑制剂纳入国家医保目录。

关键词 PD-1/PD-L1抑制剂;药物经济学;系统分析

Systematic Analysis of Economic Evaluation of Listed PD-1/PD-L1 Inhibitors in China

MA Yue^{1,2}, ZHU Shengwen^{1,2}, SUN Lei^{1,2}, GUAN Xin^{1,2}, CHEN Pingyu^{1,2}, LI Hongchao^{1,2} (1. College of International Pharmaceutical Business, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China; 2. Center for Pharmacoeconomics Evaluation and Research, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To provide reference for the selection of more economical programmed death-1 (PD-1)/programmed death-ligand 1 (PD-L1) inhibitors for National Medical Insurance List and the quality improvement of related economic evaluation. **METHODS:** Retrieved from CNKI, VIP, Wanfang database, PubMed, Web of Science and Ovid Embase, economic evaluation studies including listed PD-1/PD-L1 inhibitors of China were collected during the inception to Oct. 2020. CHEERS checklist was used to evaluate the quality of the included literatures, and the methodological characteristics and economic evaluation results of the included studies were analyzed systematically. **RESULTS:** A total of 14 literatures were included, all of which were model-based and with moderate or high quality. However, there were still some deficiencies in the included literatures, mainly manifesting as the insufficient reports on the reasons for setting or selecting model parameters, as well as the great uncertainty of clinical effect data and utility value. Only 3 of the 8 PD-1/PD-L1 inhibitors listed in China were involved in the included literatures. Compared with chemotherapy or targeted therapy plan, 9 literatures (64.29%) showed that the therapy plan containing PD-1/PD-L1 inhibitors was not cost-effective. **CONCLUSIONS:** The economic evidence of domestic PD-1/PD-L1 inhibitors is lacking, the higher price of imported PD-1/PD-L1 inhibitors lead to poor economic performance. The existing economic evaluations has some shortcomings in methodological application and parameter selection. Pharmaceutical enterprises should fill in the data gaps and adjust the pricing strategy, researchers should improve the standardization of research, and medical insurance decision-making departments should improve the judgment on the quality of economic evidences, so as to promote more economical drugs to be included in the National Medical Insurance List.

KEYWORDS PD-1/PD-L1 inhibitors; Pharmacoeconomics; Systematic analysis

[△] 基金项目:中国博士后科学基金(No.2020M681784);江苏省高校哲学社会科学一般项目(No.2020SJA0070)

* 硕士研究生。研究方向:药物经济学。E-mail:cpumayue@163.com

通信作者:讲师,博士。研究方向:药物经济学。E-mail:lihongchao@cpu.edu.cn

恶性肿瘤是对人类健康威胁较大的疾病之一,也是造成我国患病人群过早死亡的首要原因^[1]。据《2018中国肿瘤登记年报》统计,我国2015年新发恶性肿瘤患者达92.3万例,全国发病率已从2011年的每10万人口250.28例上升至2015年的每10万人口287.6例,并且肺

癌、肝癌和胃癌等的病死率居高不下^[2],为我国社会带来巨大负担。

与常规化疗和靶向治疗相比,免疫治疗已成为治疗恶性肿瘤的突破性创新疗法^[3],近年来受到国内外广泛关注。其中最具代表性的药物莫过于细胞程序性死亡受体1(programmed death 1,PD-1)和细胞程序性死亡配体1(programmed death-ligand 1,PD-L1)抑制剂。这两种药物能够通过阻断PD-1/PD-L1通路增强T细胞活性,发挥广谱抗癌作用,显著延长患者生存期^[4-5]。然而,我国已获批上市的PD-1/PD-L1抑制剂价格较高,医保基金的有限性和可持续运行目标迫使决策者在决定是否将这类高值药品纳入医保时必须考虑其经济性。而且,我国《基本医疗保险用药管理暂行办法》也已明确要求申请纳入国家医保目录的药品必须提交药物经济学资料^[6]。因此,提高已上市PD-1/PD-L1抑制剂的经济性评价及经济性证据的质量,对于指导我国医保决策十分重要,对于优化卫生资源配置也有重大意义。

基于此,本研究系统分析我国已上市PD-1/PD-L1抑制剂的经济性评价,探究此类药品在我国医药卫生背景下的经济性及现有经济性评价的不足,为我国医保目录遴选更具经济性的抗肿瘤药及提高我国PD-1/PD-L1抑制剂经济性评价的质量提供参考。

表1 我国已上市PD-1/PD-L1抑制剂及其获批适应证

Tab 1 Approved PD-1/PD-L1 inhibitors and their indications in China

| 通用名 | 商品名(国产/进口) | 类型 | 是否纳入医保 | 已获批上市适应证 | 临床试验阶段适应证 |
|--------|------------|----------|--------|--------------------------------------|--|
| 帕博利珠单抗 | 可瑞达(进口) | PD-1抑制剂 | 否 | 1. SKCM;2. NSCLC;3. ESCA | 1. NSCLC; 2. HNSCC; 3. LACC; 4. HCC; 5. STAD 或 AEG; 6. PRAD; 7. ESCA; 8. BLCA ; 9. SKCM; 10. MSI-H/dMMR 肿瘤; 11. CHOL; 12. UCEC; 13. BRCA |
| 纳武利尤单抗 | 欧狄沃(进口) | PD-1抑制剂 | 否 | 1. NSCLC; 2. HNSCC; 3. STAD 或 AEG | 1. PRAD; 2. NSCLC; 3. HCC; 4. CRC |
| 特瑞普利单抗 | 拓益(国产) | PD-1抑制剂 | 是 | 1. SKCM* | 1. BLCA; 2. HCC; 3. STAD 或 AEG; 4. HCC; 5. RC; 6. NSCLC; 7. BRCA; 8. ES-SCLC; 9. ICC; 10. ESCA |
| 信迪利单抗 | 达伯舒(国产) | PD-1抑制剂 | 是 | 1. HL* | 1. BLCA; 2. HCC; 3. STAD 或 AEG; 4. RC; 5. NSCLC; 6. BRCA; 7. ES-SCLC; 8. ICC; 9. ESCA |
| 卡瑞利珠单抗 | 艾立妥(国产) | PD-1抑制剂 | 是 | 1. HL*; 2. HCC*; 3. NSCLC*; 4. ESCA* | 1. BRCA; 2. ESCA; 3. 晚期实体瘤; 4. STAD; 5. NSCLC; 6. 晚期泌尿系统肿瘤、妇科肿瘤; 7. NPC |
| 替雷利珠单抗 | 百泽安(国产) | PD-1抑制剂 | 是 | 1. HL*; 2. BLCA* | 1. HL; 2. BLCA; 3. ESCA; 4. NPC; 5. NSCLC; 6. HCC; 7. ES-SCLC |
| 阿替利珠单抗 | 泰圣奇(进口) | PD-L1抑制剂 | 否 | 1. ES-SCLC; 2. HCC | 1. STAD 或 AEG; 2. ESCA; 3. ES-SCLC; 4. BRCA; 5. NSCLC; 6. HCC; 7. SKCM |
| 度伐利尤单抗 | 英飞凡(进口) | PD-L1抑制剂 | 否 | 1. NSCLC | 1. ES-SCLC; 2. CHOL |

注:SKCM为黑色素瘤;NSCLC为非小细胞肺癌;ESCA为食管癌;HNSCC为头颈部鳞状细胞癌;LACC为宫颈癌;HCC为肝细胞癌;STAD为胃癌;AEG为胃食管结合部腺癌;PRAD为前列腺癌;BLCA为尿路上皮癌;MSI-H为微卫星高度不稳定型;dMMR为错配修复缺陷型;CHOL为胆道癌;UCEC为子宫内膜癌;BRCA为乳腺癌;CRC为结直肠癌;RC为肾癌;ES-SCLC为广泛期小细胞肺癌;ICC为肝内胆管细胞癌;HL为霍奇金淋巴瘤;NPC为鼻咽癌;“*”为2020年纳入到国家医保目录内的适应证;表中已获批和临床阶段的重复适应证为同一适应证的不同治疗标准,如帕博利珠单抗已获批适应证是经一线治疗失败的不可切除或转移性SKCM,而临床试验阶段适应证是未经治疗的晚期或转移性SKCM

Note: SKCM means melanoma; NSCLC means non-small cell lung cancer; ESCA means esophageal carcinoma; HNSCC means squamous cell carcinoma of head and neck; LACC means cervical cancer; HCC means hepatocellular carcinoma; STAD means gastric cancer; AEG means adenocarcinoma of gastroesophageal junction; PRAD means prostate cancer; BLCA means urothelial carcinoma; MSI-H means microsatellite height instability type; dMMR means mismatch repair defect type; CHOL means cholangiocarcinoma; UCEC means endometrial carcinoma; BRCA means breast cancer; CRC means colorectal cancer; RC means renal carcinoma; ES-SCLC means extensive stage small cell lung cancer; ICC means intrahepatic cholangiocarcinoma; HL means Hodgkin's lymphoma; NPC means nasopharyngeal carcinoma; “*” means the indications included in the National Medical Insurance List in 2020; approved and clinical trial indications which are repeated in the table are different treatment criteria for the same indication, i.g. the approved indication of pablizumab is unresectable or metastatic SKCM after first-line treatment failure, while the clinical trial indication is advanced or metastatic SKCM without treatment

1 资料与方法

1.1 我国已上市PD-1/PD-L1抑制剂及其获批适应证

通过米内网(<https://www.menet.com.cn>)及国家药品监督管理局官方网站检索^[7],得到我国已上市PD-1/PD-L1抑制剂及其获批适应证见表1。

1.2 文献检索策略

计算机检索中国知网(CNKI)、维普网(VIP)、万方数据库(Wanfang Data)、PubMed、Web of Science(WOS)、Ovid Embase等中英文常用数据库,搜集我国已上市PD-1/PD-L1抑制剂的药物经济学评价,检索时限为建库到2020年10月。此外,追溯纳入文献的参考文献,以补充获取相关文献。采取主题词和自由词结合的方式进行检索。英文检索词包括“pembrolizumab”“nivolumab”“cost-effectiveness”“China”等;中文检索词包括“帕博利珠单抗”“纳武利尤单抗”“药物经济学评价”“中国”等。以PubMed为例,其具体检索策略如图1所示。

1.3 纳入与排除标准

1.3.1 纳入标准 本研究的纳入标准包括:①药物经济学评价;②研究角度为我国全社会/医疗卫生系统/医保支付方角度;③研究药物为我国已获批上市的PD-1/PD-L1抑制剂;④研究目标人群为恶性肿瘤患者;⑤结

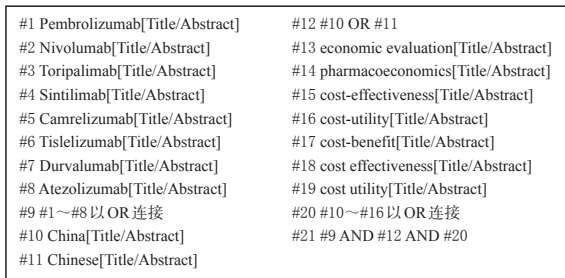


图1 PubMed检索策略示例
Fig 1 Search strategy in PubMed

局指标包含成本(costs)、效果(effectiveness)和增量成本效果比(incremental cost-effectiveness ratio, ICER)。

1.3.2 排除标准 本研究的排除标准包括:①重复发表文献;②仅能检索到摘要、不能检索到全文的文献;③以综述或意见形式发表的文献;④以会议报告形式发表的文献;⑤内容仅为PD-1/PD-L1抑制剂药理或疗效研究的文献;⑥仅对PD-1/PD-L1抑制剂进行成本测算或预算影响分析的文献。

1.4 文献筛选与资料提取

由两位研究者独立进行文献筛选、资料提取与质量评价,如遇分歧则与其他研究者共同讨论解决。资料提取信息包括:(1)基本信息(作者、年份、研究单位、资金支持);(2)目标人群特征;(3)对照治疗方案与剂量;(4)模型结构与假设(应用模型、评价方法、研究角度、循环周期、半循环校正、阈值、不确定性分析、模型验证);(5)成本及健康产出(成本构成、健康产出、成本数据来源、健康产出数据来源);(6)基本分析结果(ICER、研究结论)。

1.5 文献质量评价

采用卫生经济学评价报告标准共识(CHEERS)清单对纳入文献进行质量评估^[8-10]。该质量评价表有24个条目来分别评估经济学评价报告的6个部分,包括:标题和摘要、背景和目的、方法、结果、讨论、其他(资金来源和利益冲突)。根据评价条目要求判断文献内容是否符合标准,符合为“是”,不符合为“否”;然后将“是”的条目数量转化为百分比,根据“是”所占百分比(即标准符合率)评价文献质量。其中,标准符合率<50%的为低质量文献,标准符合率为50%~<75%的为中等质量文献,标准符合率为75%~100%的为较高质量文献^[8]。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果

初检出相关文献826篇,经逐层筛选,最终纳入14篇针对我国已上市PD-1/PD-L1抑制剂的药物经济学评价文献^[11-24],其中中文1篇^[12]、英文13篇^[11,13-24]。文献筛选流程见图2。

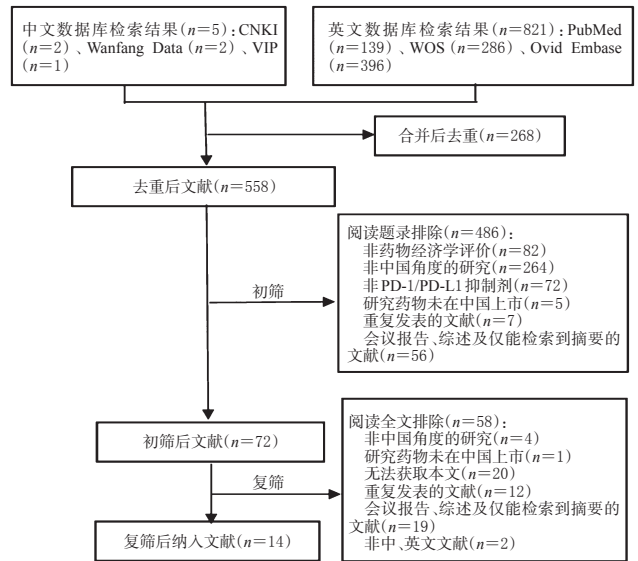


图2 文献筛选流程

Fig 2 Flowchart of literature screening

2.2 系统评价结果

2.2.1 纳入研究的基本信息 虽然我国已获批上市的PD-1/PD-L1抑制剂共有8个,但纳入的文献仅涉及其中3个上市时间较早的进口产品,分别为帕博利珠单抗(7篇^[11,13-14,16,19,21,23]),纳武立尤单抗(5篇^[12,15,17-18,24])和阿替利珠单抗(2篇^[20,22])。此外,纳入文献的研究单位均为国内高校或其附属医院,且大多数的资金支持来自国家级或省级科研基金,可见研究结果利益冲突较小;在研究角度方面,医疗卫生系统角度最多(7篇^[11-13,17,20,22-23]),其次为医保支付者角度(6篇^[14,16,18-19,21,24]),且所有研究仅考虑直接医疗成本,故研究结果均可作为医保决策证据。纳入研究的基本信息见表2。

2.2.2 经济性评价方法 纳入的14篇文献均为基于模型的、以QALYs作为健康产出指标的成本-效用分析。并且由于恶性肿瘤为慢性病,目标人群的成本和产出需要长期模拟,所以纳入文献的基础分析均使用长期模型(13篇应用马尔可夫模型^[12-24],1篇应用分区生存模型^[11]),研究时限也设定为较长的10年、20年或终生。模型循环周期则大多根据给药周期设定为3周或6周。

所有纳入文献均进行了敏感性分析以探究基础分析结果是否稳健。除2篇文献只进行了单因素敏感性分析外^[20-21],其余12篇文献同时进行单因素敏感性分析和概率敏感性分析^[11-19,22-24],且分别用旋风图(tornado diagram)和成本-效果可接受曲线(cost-effectiveness acceptability curve)展示敏感性分析结果。各文献中单因素敏感性分析考虑的因素主要包括PD-1/PD-L1抑制剂的成本、患者疾病进展后接受各治疗方案的比例、后续治疗成本、各健康状态间转移概率和效用值等;概率

表2 纳入研究的基本信息

Tab 2 General information of included studies

| 第一作者(发表年份) | 研究角度 | 目标人群 | 治疗线数 | 比较方案 | 模型 | 研究时限 | 循环周期 | 成本构成 | 健康产出 | 贴现率, % | 阈值 | 不确定性分析(DSA/PSA) | 结论(PD-1/PD-L1抑制剂组是否经济) |
|-----------------------------|--------|-----------------|------|---|------|------|------|--------|-------|--------|------------------------------------|-----------------|------------------------|
| Loong(2020) ^[11] | 医疗卫生系统 | 转移性非小细胞肺癌 | 一线 | 帕博利珠单抗 vs. 双铂方案 | 分区生存 | 10年 | 1周 | 直接医疗成本 | QALYs | 3 | 2016年中国香港3倍人均GDP:339 273港元 | DSA;PSA | 是 |
| 韩佳杞(2019) ^[12] | 医疗卫生系统 | 化疗失败后进展期胃癌 | 二线 | 纳武利尤单抗 vs. 安慰剂 | 马尔可夫 | 10年 | 6周 | 直接医疗成本 | QALYs | 3 | 2017年中国3倍人均GDP:178 980元 | DSA;PSA | 否 |
| Chen(2019) ^[13] | 医疗卫生系统 | 晚期肾细胞癌 | 一线 | 帕博利珠单抗+阿昔替尼 vs. 舒尼替尼 | 马尔可夫 | 终生 | 6周 | 直接医疗成本 | QALYs | 3 | 2018年中国3倍人均GDP:29 306美元 | DSA;PSA | 否 |
| Liao(2019) ^[14] | 医保支付方 | PD-L1阳性晚期非小细胞肺癌 | 一线 | 帕博利珠单抗 vs. 铂类 | 马尔可夫 | 10年 | 1个月 | 直接医疗成本 | QALYs | 3 | 2017年中国3倍人均GDP:25 216美元 | DSA;PSA | 否 |
| Zhang(2020) ^[15] | 全社会 | 晚期食管鳞状细胞癌 | 二线 | 纳武利尤单抗 vs. 紫杉醇/多西他赛 | 马尔可夫 | 10年 | 1个月 | 直接医疗成本 | QALYs | 3 | 2018年中国3倍人均GDP:29 306.43美元 | DSA;PSA | 否 |
| Wan(2020) ^[16] | 医保支付方 | 非小细胞肺癌 | 一线 | 帕博利珠单抗+培美曲塞+卡铂/顺铂 vs. 培美曲塞+卡铂/顺铂 | 马尔可夫 | 终生 | 3周 | 直接医疗成本 | QALYs | 3 | 2017年中国3倍人均GDP:27 351美元 | DSA;PSA | 否 |
| Liu(2020) ^[17] | 医疗卫生系统 | 晚期非小细胞肺癌 | 二线 | 纳武利尤单抗 vs. 多西他赛 | 马尔可夫 | 终生 | 3周 | 直接医疗成本 | QALYs | 3 | 2018年北京市3倍人均GDP:63 564美元(富裕区域) | DSA;PSA | 否 |
| Wan(2017) ^[18] | 医保支付方 | 转移性肾细胞癌 | 二线 | 纳武利尤单抗 vs. 依维莫司 | 马尔可夫 | 20年 | 2周 | 直接医疗成本 | QALYs | 3 | 2014年中国/北京市3倍人均GDP:22 785/48 838美元 | DSA;PSA | 是 |
| Zhou(2020) ^[19] | 医保支付方 | 转移性头颈部鳞状细胞癌 | 一线 | 帕博利珠单抗 vs. 帕博利珠单抗+卡铂或顺铂+5-氟尿嘧啶 vs. 西妥昔单抗+卡铂或顺铂+5-氟尿嘧啶 | 马尔可夫 | 10年 | 3周 | 直接医疗成本 | QALYs | 3 | 2018年中国3倍人均GDP:29 313美元 | DSA;PSA | 是 |
| Weng(2020) ^[20] | 医疗卫生系统 | 晚期三阴性乳腺癌 | 一线 | 阿替利珠单抗+紫杉醇(白蛋白结合型) vs. 紫杉醇(白蛋白结合型) | 马尔可夫 | 终生 | 1个月 | 直接医疗成本 | QALYs | 3 | 2018年中国3倍人均GDP:29 383美元 | DSA | 否 |
| Zhou(2019) ^[21] | 医保支付方 | 晚期或转移性非小细胞肺癌 | 一线 | 帕博利珠单抗 vs. 铂类 | 马尔可夫 | 10年 | 3周 | 直接医疗成本 | QALYs | 3 | 2018年中国3倍人均GDP:26 508美元 | DSA | 否 |
| Li(2019) ^[22] | 医疗卫生系统 | 广泛期小细胞肺癌 | 一线 | 阿替利珠单抗+卡铂+依托泊苷 vs. 安慰剂+卡铂+依托泊苷 | 马尔可夫 | 终生 | 3周 | 直接医疗成本 | QALYs | 3 | 2019年中国3倍人均GDP:25 929美元 | DSA;PSA | 否 |
| Liu(2019) ^[23] | 医疗卫生系统 | 晚期复发转移性头颈部鳞状细胞癌 | 二线 | 甲氨蝶呤/多西他赛 vs. 西妥昔单抗 vs. 帕博利珠单抗 | 马尔可夫 | 10年 | 3周 | 直接医疗成本 | QALYs | 3 | 2018年中国3倍人均GDP:29 306美元 | DSA;PSA | 是 |
| Wu(2018) ^[24] | 医保支付方 | 晚期肾细胞癌 | 一线 | 舒尼替尼 vs. 纳武利尤单抗+伊匹单抗 | 马尔可夫 | 10年 | 1周 | 直接医疗成本 | QALYs | 3 | 2017年中国3倍人均GDP:27 351美元 | DSA;PSA | 是 |

注:QALYs为质量调整生命年;GDP为国内生产总值;DSA为确定性敏感性分析;PSA为概率敏感性分析

Note: QALYs means quality adjusted life years; GDP means gross domestic product; DSA means deterministic sensitivity analysis; PSA means probability sensitivity analysis

敏感性分析则是对各纳入参数设置Beta、Gamma等经验概率分布后,根据各参数概率值计算得到的。

2.2.3 经济性评价参数及来源 基于模型的药物经济学评价存在不确定性,其不确定性多源于参数的选取,故本研究总结了纳入文献的各参数及来源。

对于成本参数,所有纳入文献均考虑了治疗用药品成本、管理费用和不良反应处理成本,而且其中7篇仅考虑了严重不良反应(发生率 $\geq 5\%$ 或3~4级)的处理成本^[15-16,20-24]。除此之外,有8篇文献考虑了最佳支持治疗或临终治疗的成本^[11,13,15,17,20,22-24],6篇考虑了基因检测成本^[11,16,19,21-23],3篇考虑了临床检查成本^[12,14-15],3篇考

虑了随访和疾病监测的成本^[15-16,24]。同时,在已纳入的14篇文献中,上述成本的参数来源并不单一:总体来看,最常见的来源为医院结算数据;其次为公开发表资料,包括文献、报告和政府文件;还有部分药品价格来自药智数据、省级药品采购平台等网络平台或由药品生产企业直接提供;对于研究中涉及的未在我国内地上市的药品(如帕唑帕尼和伊匹单抗),其成本主要参考中国香港或英国等地区或国家的药品价格。

对于健康产出参数,所有纳入文献均引用已发表文献中的健康效用值,再以效用值计算出QALYs作为远期健康获益指标。对于模型中各健康状态的人数计

算,所有纳入文献均将已发表临床研究中的Kaplan-Meier(K-M)曲线作为参数来源。其中,分区生存模型以K-M曲线拟合外推直接计算各健康状态的人数;而马尔可夫模型先以K-M曲线拟合外推后,再计算随时间变化的各健康状态间的转移概率,从而根据转移概率计算各健康状态的人数。但是,纳入文献中仅1篇所用的效用值与K-M曲线来自同一临床研究^[11],其余13篇的目标人群效用值和K-M曲线的来源不同^[12-24],使评价结果存在一定偏倚。另外,纳入文献中包含我国患者临床研究的仅有3篇^[13-14,17],由于同一疾病对于不同国家人群来说存在地域、种族等差异,无疑也会增加评价结果的不确定性。

2.2.4 经济性评价结果 本研究纳入文献全部为基于我国卫生环境的研究,有9篇(64.29%)的结论为PD-1/

PD-L1抑制剂对比化疗或靶向治疗方案治疗晚期或转移性恶性肿瘤不具有经济性^[12-17,20-22],其余5篇(35.71%)的结论为具有经济性^[11,18-19,23-24]。纳入研究的成本、产出和ICER等信息见表3。

纵向比较各文献干预方案和对照方案的健康产出和成本可以发现,包含PD-1/PD-L1抑制剂的免疫治疗与传统的化疗或靶向治疗相比,都具有更好的疗效。例如Weng等^[20]对比阿替利珠单抗+紫杉醇(白蛋白结合型)与紫杉醇(白蛋白结合型)单药化疗一线治疗晚期三阴性乳腺癌(PD-L1阳性),基础分析显示,前者的QALYs接近后者的2倍;即使Wu等^[24]将含有纳武利尤单抗的治疗方案与靶向药物舒尼替尼相比用于一线治疗晚期肾癌,前者也能在基础分析中达到0.7个QALYs的增量效果。然而,含有PD-1/PD-L1的方案往往成本

表3 纳入研究的成本、产出和ICER

Tab 3 Cost, output and ICER of included studies

| 第一作者(发表年份) | 数据年份 | 成本 | | | | | | | | 健康产出(QALYs) | | 有无考虑PAP | ICER |
|-----------------------------|-------|--------|---|----------------------|-------------|------|---------------------|--------------------------------------|-----------------|----------------|----------------|---------|------------------------|
| | | 干预方案 | | | | 对照方案 | | | | 干预方案 | 对照方案 | | |
| | | 药品 | 单价 | 疗程费用(疗程,每疗程剂量) | 年费用 | 药品 | 单价 | 疗程费用(疗程,每疗程剂量) | 年费用 | | | | |
| Loong(2020) ^[11] | 2017年 | 帕博利珠单抗 | 每瓶29314.15港元(规格100mg) | 58628港元(3周,200mg) | 690297.42港元 | 卡铂 | 每瓶239.38港元(规格450mg) | 239.38港元(3周,300mg) | 319.17~478.76港元 | 1.69 | 1.41 | 无 | 36493港元/QALY |
| | | | | | | 培美曲塞 | 每瓶9000港元(规格500mg) | 9000港元(3周,500mg) | 12000~18000港元 | | | | |
| 韩佳杞(2019) ^[13] | 2017年 | 纳武利尤单抗 | - | 55326元(6周,54mg) | 497934元 | 生理盐水 | - | 15元(6周,54mg) | 135元 | 0.357(PD-L1阳性) | 0.251(PD-L1阳性) | 无 | 1700991元/QALY(PD-L1阳性) |
| | | | | | | | | | | 0.545(PD-L1阴性) | 0.403(PD-L1阴性) | | 1710634元/QALY(PD-L1阴性) |
| Chen(2019) ^[14] | 2019年 | 帕博利珠单抗 | - | 5329.89美元(3周,200mg) | 92638.48美元 | 舒尼替尼 | - | 2581.95美元(4周,1400mg) | 22438.38美元 | 4.184 | 2.534 | 无 | 55185美元/QALY |
| | | 阿昔替尼 | - | 2586.11美元(6周,210mg) | 22474.53美元 | | | | | | | | |
| Liao(2019) ^[14] | 2018年 | 帕博利珠单抗 | 每瓶2600美元(规格100mg) | 5200美元(3周,200mg) | 90380.95美元 | 铂类 | - | 2401.5美元 | 3202~4803美元 | 1.1 | 0.65 | 无 | 865189美元/QALY |
| Zhang(2020) ^[15] | 2018年 | 纳武利尤单抗 | 每瓶1399.30美元(规格100mg);每瓶693.80美元(规格40mg) | 10074.96美元(6周,720mg) | 87556.2美元 | 多西他赛 | 每20mg196.5美元 | 1267.43美元(3周,129mg) | 22029.14美元 | 0.624 | 0.517 | 无 | 136709美元/QALY |
| | | | | | | 紫杉醇 | 每30mg105.6美元 | 3632.64美元(6周,1032mg) | 31569.37美元 | | | | |
| Wan(2020) ^[16] | 2019年 | 帕博利珠单抗 | 26.74美元/mg | 5348美元(3周,200mg) | 92953.33美元 | 培美曲塞 | 3.12美元/mg | 5348美元(3周,200mg) | 46619.19美元 | 1.66 | 0.88 | 有 | 92533美元/QALY |
| | | 培美曲塞 | 3.12美元/mg | 2683.2美元(3周,860mg) | 46619.19美元 | 卡铂 | 0.16美元/mg | 134.4美元(3周,840mg) | - | | | | |
| | | 卡铂 | 0.16美元/mg | 134.4美元(3周,840mg) | - | 顺铂 | 0.23美元/mg | 2683.2美元(3周,860mg);29.67美元(3周,129mg) | - | | | | |
| | | 顺铂 | 0.23美元/mg | 29.67美元(3周,129mg) | - | | | | | | | | |

注:TPS为肿瘤比例评分;ITT为意向治疗人群;AUC为血药浓度曲线下面积;PAP为患者援助项目;“-”表示原文献中未明确报告

Note: TPS means the tumor proportion score; ITT means the intention to treat population; AUC means the area under the blood concentration curve; PAP means patient assistance project; “-” means no definite report in the original literature

续表3
Continued tab 3

| 第一作者(发表年份) | 数据年份 | 成本 | | | | | | | | 健康产出(QALYs) | | 有无考虑PAP | ICER |
|----------------------------|-------|--------|-----------------------------|----------------------------------|-------------------------|-------------|------------------|--------------------|--------------|----------------|----------------|---------|---|
| | | 干预方案 | | | | 对照方案 | | | | 干预方案 | 对照方案 | | |
| | | 药品 | 单价 | 疗程费用(疗程,每疗程剂量) | 年费用 | 药品 | 单价 | 疗程费用(疗程,每疗程剂量) | 年费用 | | | | |
| Liu(2020) ^[17] | 2018年 | 纳武利尤单抗 | - | 2 600 美元(2周, 195 mg) | 67 785.71 美元 | 多西他赛 | - | 193 美元(3周, 129 mg) | 3 354.52 美元 | 0.55 | 0.31 | 无 | 93 307 美元/QALY |
| Wan(2017) ^[18] | 2014年 | 纳武利尤单抗 | 9.02 美元/mg、10.58 美元/mg | 2 164 美元; 2 539.2 美元(2周, 240 mg) | 56 418.57 美元; 66 200 美元 | 依维莫司 | - | - | - | 1.786 | 1.496 | 无 | 22 595 美元/QALY |
| Zhou(2020) ^[19] | 2019年 | 帕博利珠单抗 | 17.82 美元/mg | 3 564.40 美元(3周) | 61 104 美元 | 帕博利珠单抗 | 17.82 美元/mg | 3 564.40 美元(3周) | 61 104 美元 | 0.893 | 0.858 | 无 | 14 995 美元/QALY (单用帕博利珠 vs. 西妥昔单抗+化疗); 193 285 美元/QALY (帕博利珠+化疗 vs. 单用帕博利珠); 43 230 美元/QALY (帕博利珠+化疗 vs. 西妥昔单抗+化疗) |
| Weng(2020) ^[20] | 2019年 | 阿替利珠单抗 | 每 50 mg 678.70 美元(帕博利珠价格代替) | 3 843.19 美元(4周) | 50 039.47 美元 | 紫杉醇(白蛋白结合型) | 每 100 mg 500 美元 | - | - | 1.416 2 (ITT) | 0.992 4 (ITT) | 无 | 106 339.26 美元/QALY (ITT); 72 971.88 美元/QALY (PD-L1 阳性) |
| Zhou(2019) ^[21] | 2019年 | 帕博利珠单抗 | 95 168 美元(总成本) | (TPS≥ 50%) | | 铂类 | 29 846 美元(总成本) | (TPS≥ 50%) | | 2.81(TPS≥ 50%) | 1.02(TPS≥ 50%) | 无 | 36 493 美元/QALY(TPS≥ 50%) |
| | | 帕博利珠单抗 | 81 867 美元(总成本) | (TPS≥ 20%) | | 铂类 | 30 671 美元(总成本) | (TPS≥ 20%) | | 2.28(TPS≥ 20%) | 1.07(TPS≥ 20%) | | 42 311 美元/QALY(TPS≥ 20%) |
| | | 帕博利珠单抗 | 73 615 美元(总成本) | (TPS≥ 1%) | | 铂类 | 29 482 美元(总成本) | (TPS≥ 1%) | | 2.16(TPS≥ 1%) | 1.04(TPS≥ 1%) | | 39 404 美元/QALY(TPS≥ 1%) |
| Li(2019) ^[22] | 2019年 | 阿替利珠单抗 | 9.6 美元/mg | 11 470 美元(3周) | 215 609 美元 | 安慰剂 | - | 969 美元(3周) | 16 796 美元 | 0.858 | 0.786 | 无 | 489 013 美元/QALY |
| | | 依托泊苷 | - | 244.54 美元(3周) | 4 238.70 美元 | | | | | | | | |
| | | 卡铂 | - | 724.39 美元(3周) | 12 556.09 美元 | | | | | | | | |
| Liu(2019) ^[23] | 2019年 | 帕博利珠单抗 | 27.08 美元/mg | 5 415.4 美元(3周) | 93 866.9 美元 | 甲氨蝶呤 | 0.20 美元/mg | 17.2 美元(3周) | 298.13 美元 | 1.57(5年) | 0.41(5年) | 无 | 7 892 美元/QALY(PD-L1 阳性) |
| | | | | | | 多西他赛 | 10.06 美元/mg | 1 297.4 美元(3周) | 22 488.3 美元 | 2.4(10年) | 0.41(10年) | | |
| | | | | | | 西妥昔单抗 | 4.10 美元/mg | 1 761.3 美元(3周) | 30 592.2 美元 | 3.54(20年) | 0.41(20年) | | |
| Wu(2018) ^[24] | 2017年 | 纳武利尤单抗 | 每 100 mg 1 362 美元 | 2 410.74 美元(1周) | 125 358.48 美元 | 舒尼替尼 | 每 50 mg 275.2 美元 | 1 284.26 美元(1周) | 66 781.52 美元 | 2.66 | 1.96 | 无 | 4 682 美元/QALY |
| | | 伊匹单抗 | 每 50 mg 4 655 美元 | 4 394.32 美元(1周) | 228 504.64 美元 | | | | | | | | |

注: TPS 为肿瘤比例评分; ITT 为意向治疗人群; AUC 为血药浓度曲线下面积; PAP 为患者援助项目; “-” 表示原文献中未明确报告

Note: TPS means the tumor proportion score; ITT means the intention to treat population; AUC means the area under the blood concentration curve; PAP means patient assistance project; “-” means no definite report in the original literature

会明显高于对照方案,使得ICER值高于甚至远超阈值。例如韩佳杞等^[12]对比纳武利尤单抗与安慰剂生理盐水用于二线治疗化疗失败后进展的胃癌时,前者的疗程治疗成本是后者的3 688倍,使基础分析的ICER值达到1 700 991美元,远高于我国3倍人均GDP;Zhou等^[21]对比发现帕博利珠单抗与铂类化疗用于一线治疗晚期和PD-L1阳性的晚期非小细胞肺癌患者(TPS≥50%)时,前者治疗总成本为95 168美元,是后者的3倍以上。因此,即使含有PD-1/PD-L1抑制剂的治疗方案疗效更好,其过高的价格也会使评价结果表现为不具经济性,即为每增加1个QALY所多支付的成本是不值得的。

另外,Liu等^[17]和Wan等^[18]的研究将北京市3倍人均GDP作为阈值判断治疗方案的经济性。需要指出的是,全国人均GDP与北京市人均GDP水平差距巨大,所以在此阈值下比较得出的治疗方案是否具有经济性的判断不能直接作为证据支持国家医保谈判等全国层面的决策。若以此研究结果为证据,需要将模型中的成本参数和阈值调整到全国平均水平。

2.3 纳入文献质量评价结果

14篇纳入文献的标准符合率在62.5%~83.3%之间,总体质量为中等偏高。虽然所有文献均报告了摘要、背景和目的、研究角度、成本测量、模型选择、基础分析、不确定性分析和研究结论与局限性等内容,符合药物经济学评价基本框架,但多数文献报告的细节信息有所缺失。其中,有7篇文献未说明目标人群和亚组的具体特征^[12-13,15,19,21-23],仅有2篇文献报告了设定研究时限的原因^[15,17],所有文献均未报告贴现率的选择原因及来源,所有文献的效果测量仅基于单个临床试验,仅1篇文献对目标人群健康效用值进行了测量^[11],3篇文献未说明价格日期和货币换算^[12,16,22],6篇文献未说明数据分析方法^[12,16,18-19,23-24],8篇文献未进行异质性分析^[11,13-15,17-19,22]。这些问题在药物经济学评价中较为关键,均会对研究结果的质量产生影响,是本次纳入文献的主要不足之处。纳入文献的CHEERS质量评价结果见图3[每行对应1篇纳入文献,1~24列代表24个评价条目(1为标题,2为摘要,3为背景和目的,4为目标人群和亚组,5为研究背景与地点,6为研究角度,7为比较方案,8为研究时限,9为贴现率,10为健康结果的选择,11为效果的测量,12为基于偏好的产出的测量和评估,13为测算资源和成本,14为货币、价格日期和换算,15为模型选择,16为假设,17为分析方法,18为参数研究,19为增量成本和产出,20为不确定性分析,21为异质性分析,22为研究结论、局限性、适用性、当前知识,23为经费来源,24为利益冲

突);绿色和红色方块分别代表“是”和“否”]。

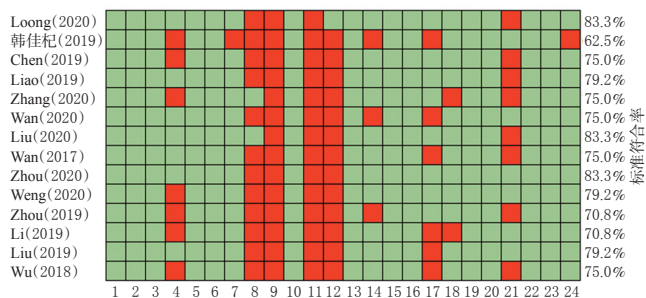


图3 CHEERS质量评价结果

Fig 3 Results of CHEERS quality evaluation

3 讨论

3.1 我国已上市国产PD-1/PD-L1抑制剂经济性证据缺乏

本研究纳入的14篇文献仅涉及帕博利珠单抗、纳武利尤单抗和阿替利珠单抗3个进口产品,而信迪利单抗和卡瑞利珠单抗等国产PD-1的经济性评价尚未发表。可能由于目前国产PD-1在国内获批的适应证倾向于患者基数少的小癌种,大部分是依托单臂小样本临床试验、通过快速审评审批通道上市^[25],虽然此方式能加速药品上市,但存在样本量小且缺少与同类药品头对头比较的局限性,导致临床试验数据质量低,不足以作为经济性评价所需的效果数据来源^[26]。综合本系统研究结果和国产PD-1缺乏高质量数据的现状,笔者建议国内医药企业在PD-1/PD-L1抑制剂获批前及时开展头对头Ⅲ期临床试验,或主动搜集药品上市后的真实世界数据,在证明药品安全性和有效性的同时为相关经济性评价提供高质量数据来源和依据,从而填补其经济性评价的数据空白,促进其经济性决策证据的产生。

3.2 我国已上市进口PD-1/PD-L1抑制剂经济性不佳

从经济性结果来看,大部分经济性评价(9篇)认为我国进口PD-1/PD-L1抑制剂治疗非小细胞肺癌/肾癌/胃癌/食管癌/乳腺癌/广泛期小细胞肺癌等恶性肿瘤与传统化疗或靶向治疗相比不具经济性,这在2020年国家医保谈判结果中也得以充分印证,即4个进口PD-1/PD-L1抑制剂均未成功进入国家医保目录^[27]。根据纳入文献的成本信息可以看出,进口PD-1/PD-L1抑制剂定价过高是其根本原因。因此笔者建议,跨国医药企业PD-1/PD-L1抑制剂在我国定价时,既要考虑回收研发成本,也要兼顾价格对医疗卫生体系尤其是医保和患者的影响,可通过基于价值的定价策略或患者援助项目(patient assistance program, PAP)等方式,降低医保基金压力和患者用药负担,实现由非经济用药方案逆转为经济方案。

3.3 现有经济性评价质量存在不足

根据文献分析结果,可以看出纳入文献在方法学应用和参数选择方面存在不足。对此,笔者建议:(1)对于研究者而言,应严格参照国际药物经济与结果研究学会(International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research, ISPOR)的研究规范和《中国药物经济学评价指南》等指南性文件^[28-29],严谨地进行研究设计,构建符合PD-1/PD-L1抑制剂用药实际和癌症特征的模型,选取Meta分析结果等证据等级高的参数并充分报告选取原因和对研究结果进行验证等,以保证研究结果可靠。(2)对于医保部门等决策者而言,应判断经济性评价证据可能存在的确定性,鼓励未被纳入医保目录的进口PD-1/PD-L1抑制剂和已被纳入医保目录的国产PD-1抑制剂作头对头比较、已被纳入医保的国产PD-1抑制剂在相同适应证间作头对头比较,为医保目录动态调整提供更多决策证据;同时,探索并采用风险共担机制,减少决策风险对医保基金安全的负面影响^[30]。

3.4 本研究的局限性

本研究局限性主要表现在两方面:第一,虽然本研究已全面检索文献,但由于缺少国产PD-1/PD-L1抑制剂的经济性评价,可能导致研究结果以偏概全,故需要更多的经济性评价文献加以佐证;第二,本研究纳入文献的质量由CHEERS量表进行评判,但实际上,此量表主要评判的是文献的报告质量,而对具体的方法学质量评判不够深入,更未包括PD-1/PD-L1抑制剂这类药物经济学评价中涉及的常见技术环节,所以此量表不能完全反映纳入文献方法学的优点和局限性。随着时间推移,更多PD-1/PD-L1抑制剂将在我国上市,相关经济性评价的数量将不断增多,笔者建议随着研究的深入可纳入包括国产PD-1/PD-L1抑制剂的文献,更全面地进行系统分析,同时对方法学的不足更深入和细致地进行探讨。

4 结语

PD-1/PD-L1抑制剂已成为我国乃至全世界关注的创新生物药,而药物经济学评价是其在我国医保准入和定价的重要依据^[31-32],覆盖PD-1抑制剂的2020版国家医保目录已于2020年12月28日正式印发^[27]。本文系统分析了我国已上市PD-1/PD-L1抑制剂的药物经济学评价,全面分析纳入文献的评价方法、结果和质量,并以此对药企和医保决策部门提出了建议,有助于为PD-1/PD-L1抑制剂的药物经济学评价和相关决策提供参考。

参考文献

[1] World Health Organization. Global status report on non-

communicable diseases 2014[R]. Geneva: World Health Organization, 2015.

- [2] 国家癌症中心. 2018肿瘤登记年报[M].北京:人民卫生出版社,2019:85-144.
- [3] COUZIN-FRANKEL J. Breakthrough of the year 2013: cancer immunotherapy[J]. Science, 2013, 342 (6165): 1432-1433.
- [4] 李子艳,黄瑶庆,周映红,等.生物技术药物发展迅猛,突破性疗法认证推动药物创新:2017年新药研发热点回眸[J].科技导报,2018,36(1):116-125.
- [5] 王元花,彭小燕,刘晓君,等. PD-1/PD-L1抑制剂对比常规疗法治疗癌症的有效性和安全性的Meta分析[J].现代肿瘤医学,2020,28(10):1731-1738.
- [6] 国家医疗保障局.基本医疗保险用药管理暂行办法[EB/OL]. (2020-07-31) [2020-11-03].http://www.nhsa.gov.cn/art/2020/7/31/art_37_3387.html.
- [7] 国家药品监督管理局药品审评中心.药品临床试验登记与信息公示[EB/OL]. (2020-11-17) [2020-12-17].<http://www.chinadrugtrials.org.cn/index.html>.
- [8] 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 evaluations publication guidelines task force[J]. Value Health, 2013, 16(2):231-250.
- [9] HUSEREAU D, DRUMMOND M, PETROU S, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement[J]. Int J Tech Assess Health Care, 2013, 29(2):117-122.
- [10] 李超,李娜,董淑杰.达比加群酯在心房颤动患者抗凝治疗的药物经济学系统评价[J].药品评价,2018,15(10):23-27.
- [11] LOONG H H, WONG C K H, LEUNG L K S, et al. Cost effectiveness of PD-L1-based test-and-treat strategy with pembrolizumab as the first-line treatment for metastatic NSCLC in Hong Kong[J]. Pharmacoecon Open, 2020, 4 (2):235-247.
- [12] 韩佳杞,余龙江,姚林利,等.基于Markov模型的纳武利尤单抗治疗化疗后失败的进展期胃癌的成本效果分析[J].中国普通外科杂志,2019,28(3):327-334.
- [13] CHEN J, HU G, CHEN Z, et al. Cost-effectiveness analysis of pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib in first-line advanced renal cell carcinoma in China[J]. Clin Drug Investig, 2019, 39(10):931-938.
- [14] LIAO W, HUANG J, HUTTON D, et al. Cost-effectiveness analysis of first-line pembrolizumab treatment for

- PD-L1 positive, non-small cell lung cancer in China[J]. *J Med Econ*, 2019, 22(4): 344-349.
- [15] ZHANG P F, XIE D, LI Q. Cost-effectiveness analysis of nivolumab in the second-line treatment for advanced esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Future Oncol*, 2020, 16(17): 1189-1198.
- [16] WAN N, ZHANG T T, HUA S H, et al. Cost-effectiveness analysis of pembrolizumab plus chemotherapy with PD-L1 test for the first-line treatment of NSCLC[J]. *Cancer Med*, 2020, 9(5): 1683-1693.
- [17] LIU Q, LUO X, PENG L, et al. Nivolumab versus docetaxel for previously treated advanced non-small cell lung cancer in China: a cost-effectiveness analysis[J]. *Clin Drug Investig*, 2020, 40(2): 129-137.
- [18] WAN X M, PENG L B, MA J A, et al. Economic evaluation of nivolumab as a second-line treatment for advanced renal cell carcinoma from US and Chinese perspectives[J]. *Cancer*, 2017, 123(14): 2634-2641.
- [19] ZHOU K, LI Y, LIAO W, et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy for squamous cell carcinoma of the head and neck: a cost-effectiveness analysis from Chinese perspective[J]. *Oral Oncol*, 2020, 107: 104754.
- [20] WENG X, HUANG X, LI H, et al. First-line treatment with atezolizumab plus nab-paclitaxel for advanced triple-negative breast cancer: a cost-effectiveness analysis[J]. *Am J Clin Oncol*, 2020, 43(5): 340-348.
- [21] ZHOU K, JIANG C, LI Q. Cost-effectiveness analysis of pembrolizumab monotherapy and chemotherapy in the non-small-cell lung cancer with different PD-L1 tumor proportion scores[J]. *Lung Cancer*, 2019, 136: 98-101.
- [22] LI L Y, WANG H, CHEN X, et al. First-line atezolizumab plus chemotherapy in treatment of extensive small cell lung cancer: a cost-effectiveness analysis from China[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2019, 132(23): 2790-2794.
- [23] LIU M, HAN S, ZHENG B, et al. Cost-effectiveness analysis of pembrolizumab in the treatment of advanced recurrent metastatic head and neck squamous cell carcinoma in China and the United States[J]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11: 9483-9493.
- [24] WU B, ZHANG Q, SUN J. Cost-effectiveness of nivolumab plus ipilimumab as first-line therapy in advanced renal cell carcinoma[J]. *J Immunother Cancer*, 2018, 6(1): 124.
- [25] ZHANG B, QI L, WANG X, et al. Phase II clinical trial using camrelizumab combined with apatinib and chemotherapy as the first-line treatment of advanced esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2020, 40(12): 711-720.
- [26] BRIGGS A H, WEINSTEIN M C, FENWICK E A, et al. Model parameter estimation and uncertainty analysis: a report of the ISPOR-SMDM modeling good research practices task force working group-6[J]. *Med Decis Making*, 2012, 32(5): 722-732.
- [27] 国家医疗保障局, 人力资源社会保障部, 国家医保局 人力资源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(2020年)》的通知[EB/OL]. (2020-12-28) [2021-01-07]. http://www.nhsa.gov.cn/art/2020/12/28/art_37_4220.html.
- [28] PITMAN R, FISMAN D, ZARIC G S, et al. Dynamic transmission modeling: a report of the ISPOR-SMDM modeling good research practices task force-5[J]. *Value Health*, 2012, 15(6): 828-834.
- [29] 《中国药物经济学评价指南》课题组. 中国药物经济学评价指南: 2020版[M]. 北京: 中国市场出版社, 2020: 9-15.
- [30] CO-CHAIR L P G, CO-CHAIR A T M M, ANDREW BRIGGS D, et al. Performance-based risk-sharing arrangements: good practices for design, implementation, and evaluation: report of the ISPOR good practices for performance-based risk-sharing arrangements task force[J]. *Value Health*, 2013, 16(5): 703-719.
- [31] 中共中央, 国务院. 中共中央 国务院关于深化医疗保障制度改革的意见[EB/OL]. (2020-03-05) [2020-11-17]. http://www.gov.cn/zhengce/2020-03/05/content_5487407.htm.
- [32] 国家医疗保障局. 国家医疗保障局关于公布《2020年国家医保药品目录调整工作方案》和《2020年国家医保药品目录调整申报指南》的公告[EB/OL]. (2020-08-17) [2020-11-17]. http://www.nhsa.gov.cn/art/2020/8/17/art_37_3407.html.

(收稿日期: 2021-01-21 修回日期: 2021-05-12)

(编辑: 刘明伟)