

基于两种模型的帕博利珠单抗二线治疗晚期肝细胞癌的成本-效用分析^Δ

孟蕊^{1,2*},周挺^{1,2},石丰豪^{1,2},王子婧^{1,2},罗孟捷^{1,2},马爱霞^{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 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2021)22-2761-06
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.22.13



摘要 目的:评价帕博利珠单抗二线治疗我国晚期肝细胞癌患者的经济性。方法:从我国卫生体系角度出发,同时建立三状态分区生存模型及Markov模型,评价帕博利珠单抗对比安慰剂二线治疗我国晚期肝细胞癌患者的成本及效用,模型循环周期为3周,研究时限为终生;采用单因素敏感性分析、概率敏感性分析以及情境分析验证基础分析结果的稳健性。结果:分区生存模型分析结果表明,使用帕博利珠单抗二线治疗我国晚期肝细胞癌患者的增量成本-效果比(ICER)为1 266 846.18元/QALY,远起3倍2020年我国人均国内生产总值(GDP)。单因素敏感性分析结果表明,对ICER影响最大的3个参数分别为安慰剂组无进展生存期(PFS)状态效用值、帕博利珠单抗组PFS状态效用值以及帕博利珠单抗成本。概率敏感性分析结果验证了基础分析的稳健性。情境分析结果表明,在考虑帕博利珠单抗慈善赠药的情况下,其治疗成本大幅下降,虽仍不具经济性,但其ICER接近于3倍2020年我国人均GDP。当意愿支付阈值分别为1、3倍我国人均GDP时,帕博利珠单抗(100 mg)具有经济性的价格分别为4 157.67、5 829.24元。Markov模型分析结果与分区生存模型相似。结论:在1~3倍2020年我国人均GDP的意愿支付阈值下,帕博利珠单抗方案用于我国晚期肝细胞癌患者的二线治疗不具经济性。

关键词 帕博利珠单抗;晚期肝细胞癌;二线治疗;分区生存模型;Markov模型;成本-效用分析;情境分析

Cost-utility Analysis of Pembrolizumab in the Second-line Treatment of Advanced Hepatocellular Carcinoma Based on Two Models

MENG Rui^{1,2}, ZHOU Ting^{1,2}, SHI Fenghao^{1,2}, WANG Zijing^{1,2}, LUO Mengjie^{1,2}, MA Aixia^{1,2} (1. School of International Pharmaceutical Business, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China; 2. Pharmacoeconomic Evaluation Research Center, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate the economics of pembrolizumab in the second-line treatment of advanced hepatocellular carcinoma in China. METHODS: From the perspective of Chinese healthcare system, a three-state PartSA model and Markov model were established; the cost and utility for the second-line treatment of advanced hepatocellular carcinoma in China were compared between pembrolizumab and placebo. The circulation cycle of the model was 3 weeks and the study time limit was lifetime; one-way sensitivity analysis, probability sensitivity analysis and scenario analysis were used to verify the robustness of the base-case analysis results. RESULTS: PartSA results showed that the ICER for the second-line treatment of advanced hepatocellular carcinoma with pembrolizumab was 1 266 846.18 yuan/QALY, which is far more than 1-3 times of China's per capita GDP in 2020. The results of one-way sensitivity analysis showed that the three parameters that had the greatest impact on ICER were the PFS status utility of the placebo group, the PFS status utility of the pembrolizumab group, and the cost of pembrolizumab. The results of probability sensitivity analysis verified the robustness of the base-case analysis. The scenario analysis showed that the treatment cost of pembrolizumab had dropped significantly when the charity donation of pembrolizumab was considered. Although it was still not economical, ICER was close to 3 times of per capita GDP of China in 2020. When WTP threshold was 1 and 3 times of China's per capita GDP, the economic prices of pabolistumab (100 mg) were 4 157.67 and 5 829.24 yuan, respectively. The results of Markov model were similar to those of PartSA model. CONCLUSIONS: Under the WTP threshold of 1-3 times China's per capita GDP in 2020, pembrolizumab is not economical for second-line treatment of advanced hepatocellular carcinoma.

^Δ 基金项目:2020江苏省高校哲学社会科学研究一般项目(No.2020SJA0089)

* 硕士研究生。研究方向:药物经济学、卫生经济与政策。E-mail:981095209@qq.com

通信作者:教授,博士生导师,博士。研究方向:药物经济学、卫生经济与政策。E-mail:ma86128@sina.com

KEYWORDS Pembrolizumab; Advanced hepatocellular carcinoma; Second-line treatment; PartSA model; Markov model; Cost-utility analysis; Scenario analysis

据2020年全球癌症调查数据显示,原发性肝癌是全球第六大常见癌症种类和第三大癌症致死病因,严重威胁着患者的生命健康。2020年,全球有超过90万例癌症新发病例和83万例癌症致死病例^[1]。原发性肝癌包括肝细胞癌(HCC)和肝内胆管癌,其中HCC占大多数(75%~85%)。我国是全球HCC新发病例和死亡病例最多的国家,HCC患者占到全球HCC患者总数的近50%^[1-2]。HCC的发生隐匿,患者一般在确诊时已至晚期,肿瘤已发生转移或不能通过手术根治,因此药物治疗成为临床治疗HCC的主要方式^[3]。目前我国获批上市的晚期HCC一线治疗方案有索拉非尼、仑伐替尼、阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗等。在2017年以前,晚期HCC二线治疗药物的研发进展非常缓慢;但在2017年之后,瑞戈非尼、纳武利尤单抗、帕博利珠单抗、卡博替尼和雷莫芦单抗等多个药品先后被美国FDA批准用于晚期HCC的二线治疗^[4-8],其中瑞戈非尼、纳武利尤单抗、帕博利珠单抗和卡瑞利珠单抗已被我国《原发性肝癌诊疗指南2020》列为晚期肝癌二线治疗I级专家推荐药物^[9]。

帕博利珠单抗是一种程序性死亡受体1(PD-1)抑制剂,一项II期单臂研究(KEYNOTE-224研究)结果表明,帕博利珠单抗在晚期HCC患者的二线治疗中显示出了良好的疗效和安全性^[6]。在一项PD-1抑制剂治疗晚期HCC的III期随机对照试验(KEYNOTE-240研究)中,先前接受索拉非尼治疗进展或不耐受的患者被随机分配到帕博利珠单抗组或安慰剂组,两组患者均给予最佳支持治疗,尽管帕博利珠单抗组患者的总体生存期(OS)和无进展生存期(PFS)未达到预设的统计学标准,但该研究结果仍然表明,帕博利珠单抗组患者的OS(13.9 vs. 10.6个月, $P<0.05$)和缓解率(18.3% vs. 4.4%, $P<0.05$)均显著长于/高于安慰剂组^[10]。帕博利珠单抗虽具有良好的疗效和安全性,但在我国的价格较高,因此有必要探索其为晚期HCC患者带来的生存获益与花费的成本是否具有经济性,而国内目前还未见相关研究。鉴于此,本研究从我国卫生体系角度出发,同时建立三状态分区生存(PartSA)模型及Markov模型,对帕博利珠单抗联合最佳支持治疗用于晚期HCC患者二线治疗的经济性展开研究,以期对相关治疗方案在我国的医保准入提供参考。

1 资料与方法

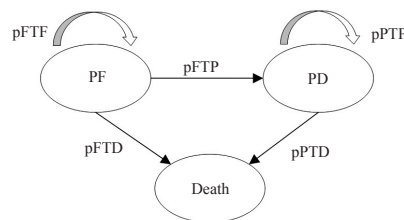
1.1 目标人群及治疗方案

本研究目标人群及治疗方案与KEYNOTE-240研究一致,即患者年龄 ≥ 18 岁,经影像学或病理学诊断为晚期HCC,在索拉非尼治疗期间疾病进展或不耐受,巴塞罗那肝癌临床分期(BCLC)^[11]为B期或C期且不适合

或难以接受局部治疗的患者。在KEYNOTE-240研究中,413例晚期HCC患者大致以2:1的比例分为帕博利珠单抗组和安慰剂组。帕博利珠单抗组患者每3周(1个周期)给予帕博利珠单抗200 mg治疗,安慰剂组患者给予同等剂量的安慰剂,同时两组患者均接受最佳支持治疗。治疗终点为疾病进展或出现不可耐受的毒性反应,或接受治疗至第35个周期(约2年)^[10]。由于KEYNOTE-240研究未汇报患者在经二线治疗进展后的后续治疗方案,仅有47.4%的安慰剂组患者接受了后续抗癌药物治疗,因此本研究假设有47.4%的安慰剂组患者疾病进展后采用同被《原发性肝癌诊疗指南2020》列为晚期肝癌二线治疗的I级专家推荐药物瑞戈非尼^[9],该组剩余患者和帕博利珠单抗组患者疾病进展后均采用最佳支持治疗。

1.2 模型概述

本研究使用Excel 2016软件构建包括无进展(PF)、进展(PD)和死亡(Death)的三状态PartSA模型及Markov模型,从我国卫生体系角度评估帕博利珠单抗二线治疗晚期HCC的经济性,模型产出为总成本、质量调整生命年(QALY)和增量成本-效果比(ICER),模型结构如图1所示。根据KEYNOTE-240研究,目标人群的基线年龄为65岁^[10],本研究设模型循环周期为3周,研究时限为终生,模拟至99%的患者死亡为止。同时,根据《中国药物经济学评价指南(2020)》推荐,本研究中成本和效用均采用5%的贴现率,意愿支付(WTP)阈值设定为1~3倍我国人均国内生产总值(GDP)^[12],即72 447~217 341元/QALY(本文中的GDP均为2020年数据)。



注:pFTF表示PF到PF的转移概率;pFTP表示PF到PD的转移概率;pPTP表示PD到PD的转移概率;pFTD表示PF到Death的转移概率;pPTD表示PD到Death的转移概率

Note: pFTF means the transfer probability from PF to PF; pFTP means the transfer probability from PF to PD; pPTP means the transfer probability from PD to PD; pFTD means the transfer probability from PF to Death; pPTD means the transfer probability from PD to Death

图1 三状态PartSA模型及Markov模型结构

Fig 1 Three-state PartSA model and Markov model

1.3 模型参数

1.3.1 生存数据

(1)PartSA模型。在PartSA模型中,试验期内不同健康状态下的患者比例直接从KEYNOTE-240研究的OS、PFS曲线上获取,PF状态下的患者比例直接从PFS

曲线得到,PD状态下的患者比例由OS-PFS得到,死亡状态患者比例由1-OS得到^[5];试验期外的生存数据通过生存曲线拟合外推得到。首先,使用GetData Graph Digitizer 2.24软件在OS、PFS曲线上取点,并使用R 3.6.1软件重构生存曲线(KM曲线),重构时使用6种参数分布,包括exponential分布、gamma分布、gompertz分布、weibull分布、log-logistic分布及lognormal分布。其次,根据赤池信息准则(AIC)、贝叶斯信息准则(BIC)值结合视觉检验获得最优拟合分布的生存参数值^[13],最后代入生存函数公式中以获得各健康状态下的患者比例。不同KM曲线拟合分布的AIC、BIC值见表1,不同KM曲线的最优拟合分布及分布参数见表2。

表1 不同KM曲线拟合分布的AIC和BIC值

Tab 1 AIC and BIC values of different KM curves fitting distribution

最优模型 选择准则	生存曲线	exponential 分布	gamma 分布	gompertz 分布	weibull 分布	log-logistic 分布	lognormal 分布
AIC值	帕博利珠单抗组OS曲线	1454.36	1441.35	1451.99	1444.04	1438.70	1434.61
	帕博利珠单抗组PFS曲线	1253.28	1255.05	1225.44	1253.96	1194.31	1186.16
	安慰剂组OS曲线	767.09	757.12	765.57	759.57	754.99	751.34
BIC值	安慰剂组PFS曲线	590.37	583.39	590.78	589.21	557.51	556.97
	帕博利珠单抗组OS曲线	1457.99	1448.60	1459.25	1451.29	1445.96	1441.87
	帕博利珠单抗组PFS曲线	1256.91	1262.30	1232.70	1261.21	1201.56	1193.41
	安慰剂组OS曲线	769.99	762.93	771.38	765.38	760.80	757.16
	安慰剂组PFS曲线	593.27	589.20	596.59	595.02	563.32	562.78

表2 KM曲线最优拟合分布及分布参数

Tab 2 The optimal fitting distribution and distribution parameters of KM curves

生存曲线	最优拟合 分布	生存函数公式	分布参数值			
			μ	σ	λ	γ
帕博利珠单抗组OS曲线	lognormal	$S(t)=1-\sigma[(\log t-\mu)/\sigma]$	2.5913	1.0658		
帕博利珠单抗组PFS曲线	log-logistic	$S(t)=1/[1+(\lambda t)^{\gamma}]$			0.2635	0.6554
安慰剂组OS曲线	lognormal		2.3698	0.9534		
安慰剂组PFS曲线	log-logistic				0.3563	0.5074

注: t 表示时间, $S(t)$ 是关于 t 的生存函数, μ 、 σ 、 λ 、 γ 为不同分布的分布参数

Note: t means time; $S(t)$ is the survival function of t ; μ , σ , λ and γ are distribution parameters for different distributions

(2)Markov模型。与PartSA模型不同的是,Markov模型是通过计算不同健康状态之间的转移概率来构建的。首先,需要对KEYNOTE-240研究中的OS、PFS曲线进行拟合(方法和拟合结果与PartSA模型一致),从而得到最优拟合分布参数,再代入生存函数公式中以计算转移概率。转移概率的计算逻辑如下:pFTD以我国自然死亡率(数据来自于全国第六次人口普查中不同年龄的自然死亡率^[14])计;pFTF直接根据PFS曲线拟合后的分布参数得到;pFTP=1-pFTF-pFTD;pPTP通常需要从OS曲线中剥离——首先根据OS曲线重新拟合后的分布参数可直接得到从存活到存活的转移概率(pSTS),

模型从第2个周期开始的pPTP=[(nPFS+nPD)×pSTS-nPFS×pFTF-nPFS×pFTP]/nPD,因此pPTD=1-pPTP(式中,nPFS表示上一周期处于PFS的患者数,nPD表示上一周期处于PD的患者数)^[15]。

1.3.2 效用值

本研究中帕博利珠单抗组患者PFS状态的效用值来源于一项使用帕博利珠单抗治疗膀胱癌的临床研究(KEYNOTE-052研究)^[16],安慰剂组患者PFS状态的效用值来源于一项使用瑞戈非尼二线治疗晚期HCC的临床研究(RESORCE研究)^[17],处于PD状态患者的效用值来源于英国国家健康与临床优化研究所(NICE)卫生技术评估指南^[18],各具体效用值见表3。

1.3.3 成本

因本研究从我国卫生体系角度出发,因此在成本计算时仅考虑直接医疗成本,包括治疗方案成本、疾病管理成本、随访检测成本及不良反应管理成本等。本研究假设患者治疗期间的用药依从性为100%。各具体成本见表3。

在治疗方案成本方面,帕博利珠单抗和瑞戈非尼价格均来自药智网2020—2021年全国各省市药品挂网与中标价格的中位值:帕博利珠单抗(100 mg)价格为17 918元,每3周用药200 mg;瑞戈非尼(40 mg)价格为196元,每天用药160 mg,以4周为1个用药周期,前3周用药,第4周停药,以此循环。最佳支持治疗成本来源于已发表文献^[19]。

根据KEYNOTE-240研究,随访检测成本包括增强CT、临床化学检查(包括血浆纤维蛋白原检测、口服葡萄糖耐量试验、总胆固醇检测等)、血常规检查以及尿常规检查等成本,增强CT每6周进行1次,临床化学检查、血常规检查以及尿常规检查每3周进行1次,直至疾病进展,进展后临床化学检查、血常规检查以及尿常规检查每12周进行1次^[10]。疾病管理成本及随访检测成本源于本课题组随机收集的北京、福建、浙江、安徽、贵州等12个省市医疗服务项目价格的中位值(数据来自上述12个省市卫健委或医疗保障局官网)。

在不良反应管理成本方面,本研究纳入KEYNOTE-240研究中3级及以上且发生率不低于5%的不良反应/事件,包括AST/ALT升高、血清总胆红素升高和贫血等。在临床实际中,若患者发生3级及以上不良反应/事件,医师有可能作出停药或换药的决定,因此本研究假设不良反应/事件的处理为一次性成本,其相关处理成本来自于已发表文献^[20—22]。

1.4 敏感性与情境分析

在单因素敏感性分析中,模型参数值浮动范围为基准值±20%或95%置信区间(CI),帕博利珠单抗价格浮

表3 PartSA模型及Markov模型参数

Tab 3 The parameters of PartSA model and Markov model

模型参数	均值/基础值	标准差/误	分布	α	β	波动范围	来源
效用值							
PFS状态(帕博利珠单抗组)	0.84	0.02	beta	222.16	42.32	0.79~0.88	[16]
PFS状态(安慰剂组)	0.76	0.09	beta	18.43	5.82	0.59~0.93	[17]
PD	0.68	0.07	beta	29.518	13.891	0.54~0.82	[18]
治疗方案成本,元/周期							
帕博利珠单抗	35 836.00	1 791.80	gamma	400.00	89.59	28 668.80~35 836.00	药智网数据
瑞戈非尼	12 348.00	370.44	gamma	1 111.11	11.11	10 866.24~12 348.00	
最佳支持治疗	6 653.38	665.34	gamma	100.00	66.53	5 322.70~7 984.06	[19]
疾病管理成本,元/次							
诊察费	10.00	6.75	gamma	2.20	4.56	3.00~30.00	
静脉输注费	7.25	1.75	gamma	17.16	0.42	5.00~12.00	12省市医疗服务价格中位值
随访检测成本,元/次							
增强计算机断层扫描(CT)	150.00	60.00	gamma	6.25	24.00	90.00~330.00	
临床化学检查	52.50	11.00	gamma	22.78	2.31	37.00~81.00	12省市医疗服务价格中位值
血常规检查	10.00	3.00	gamma	11.11	0.90	7.00~19.00	
尿常规检查	4.00	2.00	gamma	4.00	1.00	1.00~9.00	
不良反应管理成本,元/次							
天冬氨酸转氨酶/丙氨酸转氨酶(AST/ALT)升高	421.85	42.19	gamma	100.00	4.22	337.48~506.22	[20]
贫血	3 789.40	378.95	gamma	99.995	37.90	3 031.50~4 547.30	[21]
血清总胆红素升高	10 141.26	1 014.13	gamma	100	101.41	8 113.01~12 169.51	[22]
不良反应发生率							
AST/ALT升高(帕博利珠单抗组)	0.194		beta	54	225	0.175~0.213	[10]
AST/ALT升高(安慰剂组)	0.105		beta	14	120	0.095~0.116	
血清总胆红素升高(帕博利珠单抗组)	0.075		beta	21	258	0.068~0.083	
血清总胆红素升高(安慰剂组)	0.052		beta	7	127	0.047~0.057	
贫血(帕博利珠单抗组)	0.039		beta	11	268	0.035~0.043	
贫血(安慰剂组)	0.090		beta	12	122	0.081~0.099	
其他							
贴现率	0.050		固定			0~0.080	[12]

动范围为基础值-20%~0,瑞戈非尼价格下限为药智网公开挂网招标价格的最小值,不良反应发生率浮动范围为基础值 \pm 10%,根据《中国药物经济学评价指南(2020)》,贴现率浮动范围为0~8%^[12]。本研究采用二阶蒙特卡洛模拟进行概率敏感性分析,成本参数服从gamma分布,健康效用值及不良反应发生率服从beta分布,具体参数浮动范围及分布见表3。此外,本研究还进行了以下两种情境分析:(1)考虑帕博利珠单抗在实际中针对低收入患者的赠药方案,在此情境分析中假设所有患者均满足帕博利珠单抗慈善赠药的优惠换购条件;(2)假设WTP阈值分别为1倍我国人均GDP(72 447元/QALY)和3倍我国人均GDP(217 341元/QALY),计算帕博利珠单抗具有经济性的相应价格。

2 结果

2.1 基础分析结果

基础分析结果显示,在PartSA模型中,与安慰剂组比较,帕博利珠单抗组的成本增加237 287.98元,QALY将增加0.187 3,ICER为1 266 846.18元/QALY。Markov模型的基础分析结果与PartSA模型类似。由此可知,在1~3倍我国人均GDP的WTP阈值下,与安慰剂比较,使用帕博利珠单抗二线治疗晚期HCC不具有经济性。结

果见表4。

表4 帕博利珠单抗二线治疗晚期HCC的成本-效用基础分析结果

Tab 4 Cost-utility base-case analysis of pembrolizumab in second-line treatment of advanced HCC carcinoma

模型	组别	成本,元	效用,QALY	增量成本,元	增量效用,QALY	ICER,元/QALY
PartSA	帕博利珠单抗组	402 361.84	1.128 9	237 287.98	0.187 3	1 266 846.18
	安慰剂组	165 073.86	0.941 5			
Markov	帕博利珠单抗组	402 334.68	1.128 7	236 423.68	0.183 5	1 288 151.64
	安慰剂组	165 911.00	0.945 2			

2.2 敏感性分析结果

在PartSA模型中,单因素敏感性分析结果显示,对ICER影响较大的3个参数分别为安慰剂组PFS状态效用值、帕博利珠单抗组PFS状态效用值以及帕博利珠单抗成本(图2)。概率敏感性分析结果显示,当WTP阈值超过1 266 846.18元/QALY时,帕博利珠单抗具有经济性的概率开始大于安慰剂,表明基础分析结果的稳健性较好(图3)。Markov模型的敏感性分析结果(结果略)与PartSA模型类似。

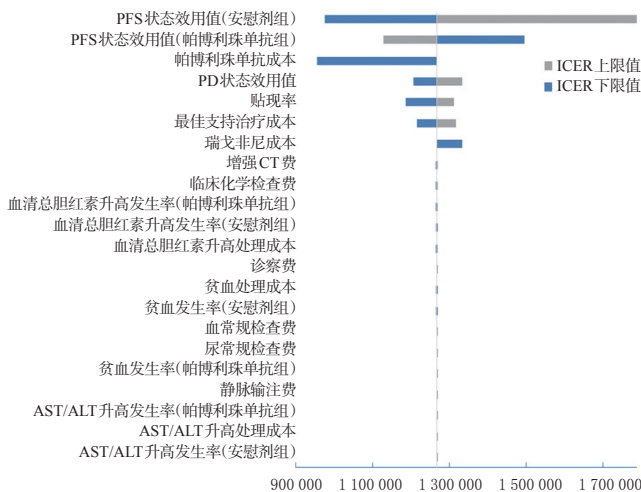


图2 PartSA模型单因素敏感性分析结果

Fig 2 One-way sensitivity analysis of PartSA model

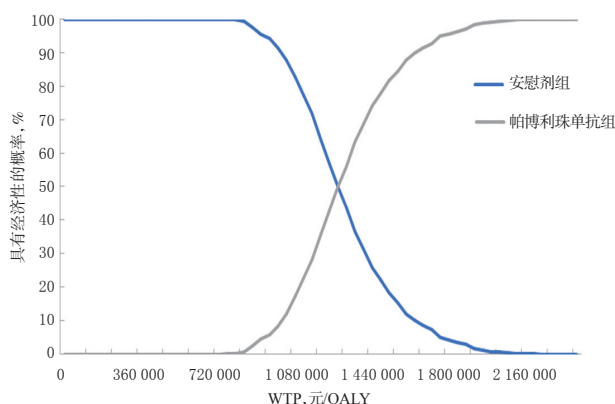


图3 PartSA模型概率敏感性分析结果

Fig 3 Probabilistic sensitivity analysis of PartSA model

2.3 情境分析结果

情境分析结果显示,在PartSA模型中:(1)当考虑向低收入人群慈善赠药时,帕博利珠单抗治疗所花费的总成本降低幅度较大,仅比安慰剂组高45 222.49元,ICER为241 436.32元/QALY,虽仍不具经济性,但与3倍我国人均GDP的WTP阈值更为接近;(2)当WTP阈值为1倍我国人均GDP时,帕博利珠单抗(100 mg)具有经济性的价格为4 157.67元;(3)当WTP阈值为3倍我国人均GDP时,帕博利珠单抗(100 mg)具有经济性的价格为5 829.24元(表5)。Markov模型的情境分析结果(结果略)与PartSA模型类似。

3 讨论

随着国家医保谈判对药物经济学评价证据的重视程度越来越高,对临床获益大但价格较昂贵的新药进行药物经济学评价以考量相关治疗方案是否具有经济性、进而为临床和医保决策提供更全面的证据就成为了一项十分重要的任务。本研究从我国卫生体系角度出发,同时使用在肿瘤药物经济学评价领域最常应用的PartSA及Markov两种模型评价帕博利珠单抗二线治疗晚期HCC的经济性,结果表明,两种模型的评价结果相似,即在1~3倍我国人均GDP的WTP阈值下,与安慰剂相比,帕博利珠单抗方案均不具有经济性。单因素敏感性分析结果表明,对模型结果影响最大的参数除效用值之外,就是帕博利珠单抗成本;概率敏感性分析结果验证了基础分析的稳健性。而在情境分析中,当考虑了帕博利珠单抗的慈善赠药方案后,方案总成本大幅下降,虽仍不具有经济性,但其ICER较接近于3倍我国人均GDP,因此降低帕博利珠单抗价格可提升该方案具有经济性的概率;当帕博利珠单抗(100 mg)价格降低至4 157.67~5 829.73元时,其可在1~3倍我国人均GDP的WTP阈值下成为具有经济性的晚期HCC二线治疗方案。

本研究尚有一定的局限性:首先,通过参数分布拟合外推PFS和OS数据,虽然可以获得KEYNOTE-240研究试验期以外的生存数据,但外推可能会增加模型结果的不确定性;其次,由于目前尚无基于我国本土患者的帕博利珠单抗治疗晚期HCC的效用值数据,而不同状态下的效用值对结果有一定的影响,故未来需要基于我国本土的效用值数据以进一步探讨帕博利珠单抗的经济性结果;再次,由于KEYNOTE-240研究并未完全汇报患者疾病进展及后续治疗方案的选择,故本研究的疾病进展后治疗方案均采用现有指南的推荐方案,与临床实际用药可能有所差异;最后,为遵循KEYNOTE-240研究,本研究的对照措施为安慰剂联合最佳支持治疗,故缺乏与现有晚期HCC二线靶向或免疫疗法的比较,今后可考虑使用间接比较的方法进一步探索帕博利珠单抗对比其他治疗方案的经济性。

综上所述,本研究从我国卫生体系角度出发,同时使用PartSA及Markov两种模型评价了帕博利珠单抗对

表5 PartSA模型的情境分析结果

Tab 5 Scenario analysis of PartSA model

模型	组别	成本,元	效果,QALY	增量成本,元	增量效果,QALY	ICER,元/QALY	帕博利珠单抗(100 mg)具有经济性的价格,元	
							1倍我国人均GDP	3倍我国人均GDP
PartSA	帕博利珠单抗组	210 296.34	1.128 9	45 222.49	0.187 3	241 436.32	4 157.67	5 829.24
	安慰剂组	165 073.86	0.941 5					
Markov	帕博利珠单抗组	210 269.19	1.128 7	44 358.19	0.183 5	241 685.07	4 194.03	5 829.73
	安慰剂组	165 911.00	0.945 2					

比安慰剂二线治疗晚期HCC的经济性,结果表明,在1~3倍2020年我国人均GDP的WTP阈值下,帕博利珠单抗方案不具经济性,而降低帕博利珠单抗成本可使其具有经济性的概率增大。

参考文献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3):209-249.
- [2] ZHANG P, YANG Y, WEN F, et al. Cost-effectiveness of sorafenib as a first-line treatment for advanced hepatocellular carcinoma[J]. *Eur J Gastroen Hepat*, 2015, 27(7):853-859.
- [3] 李洁琼,陈婷,杨雨. PD-1/PD-L1 抑制剂在晚期肝细胞肝癌治疗中的研究进展[J]. *中国肿瘤临床*, 2020, 47(5):265-268.
- [4] BRUIX J, QIN S, MERLE P, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2017, 389(10064):56-66.
- [5] ZHU A X, FINN R S, EDELINE J, et al. Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (KEYNOTE-224): a non-randomised, open-label phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(7):940-952.
- [6] ABOU-ALFA G K, MEYER T, CHENG A L, et al. Cabozantinib in patients with advanced and progressing hepatocellular carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(1):54-63.
- [7] ZHU A X, KANG Y K, YEN C J, et al. Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased α -fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(2):282-296.
- [8] YAU T, KANG Y K, KIM T Y, et al. Efficacy and safety of nivolumab plus ipilimumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib: the checkmate 040 randomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2020, 6(11):e204564.
- [9] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 原发性肝癌诊疗指南 2020[EB/OL]. [2021-10-25]. <http://www.amoydx.com/upfiles/reports/202103/1614847539702.pdf>.
- [10] FINN R S, RYOO B Y, MERLE P, et al. Pembrolizumab as second-line therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma in KEYNOTE-240: a randomized, double-blind, phase III trial[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(3):193-202.
- [11] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2018, 69(1):182-236.
- [12] 刘国恩. 中国药物经济学评价指南:2020[M]. 北京: 中国市场出版社, 2020:27-46.
- [13] NICHOLAS L. NICE DSU technical support document 14: survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials: extrapolation with patient-level data[EB/OL]. [2021-10-25]. <http://nicedsu.org/wp-content/uploads/2016/03/NICE-DSU-TSD-Survival-analysis.updated-March-2013.v2.pdf>.
- [14] 国家统计局. 第六次人口普查汇总数据[EB/OL]. [2021-10-25]. <http://www.stats.gov.cn/tjsj/pcsj/rkpc/6rp/index.htm>.
- [15] 周挺, 马爱霞, 付露阳. 药物经济学评价 Markov 模型中转移概率计算的探讨[J]. *中国卫生经济*, 2017, 36(12):40-42.
- [16] PATTERSON K, PRABHU V, XU R, et al. Cost-effectiveness of pembrolizumab for patients with advanced, unresectable, or metastatic urothelial cancer ineligible for cisplatin-based therapy[J]. *Eur Urol Oncol*, 2019, 2(5):565-571.
- [17] PARIKH N D, SINGAL A G, HUTTON D W. Cost effectiveness of regorafenib as second-line therapy for patients with advanced hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer*, 2017, 123(19):3725-3731.
- [18] CAMMÀ C, CABIBBO G, PETTA S, et al. Cost-effectiveness of sorafenib treatment in field practice for patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2013, 57(3):1046-1054.
- [19] 徐赫, 马爱霞. 基于分区生存模型的帕博利珠单抗单药与化疗一线治疗 PD-L1 肿瘤比例分数不同的非小细胞肺癌的成本-效果分析[J]. *中国医院药学杂志*, 2020, 40(23):2468-2473.
- [20] CAI H, ZHANG L, LI N, et al. Lenvatinib versus sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma: a cost-effectiveness analysis[J]. *J Comp Eff Res*, 2020, 9(8):553-562.
- [21] 刘国强, 康朔. 阿替利珠单抗联合标准化疗方案治疗广泛期小细胞肺癌的成本-效用分析[J]. *中国药房*, 2021, 32(1):77-81.
- [22] MEYERS B M, VOGEL A, MAROTTA P, et al. The cost-effectiveness of lenvatinib in the treatment of advanced or unresectable hepatocellular carcinoma from a Canadian perspective[J]. *Can J Gastroenterol Hepatol*, 2021, 2021:8811018.

(收稿日期:2021-04-30 修回日期:2021-10-25)

(编辑:孙冰)