

NALIRIFOX 方案一线治疗转移性胰腺癌的经济学评价^Δ

高 晗^{1,2*}, 胡冬雪², 贾才凤¹, 王明霞^{1#} (1. 河北医科大学第四医院临床药理研究部, 石家庄 050011; 2. 河北医科大学第四医院药学部, 石家庄 050011)

中图分类号 R956;R979.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2025)21-2681-06
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.21.11



摘要 目的 从我国卫生体系角度出发,评价伊立替康脂质体+氟尿嘧啶+亚叶酸钙+奥沙利铂(NALIRIFOX方案)相比紫杉醇(白蛋白结合型)联合吉西他滨(AG方案)一线治疗转移性胰腺癌的经济性。方法 基于NAPOLI 3临床试验数据构建动态Markov模型,循环周期为28 d,模拟时限为5年。以增量成本-效果比(ICER)和质量调整生命年(QALY)作为模型产出指标,以3倍我国2024年人均国内生产总值(GDP)作为意愿支付(WTP)阈值,以5%为贴现率,采用成本-效用分析法分析NALIRIFOX方案相对于AG方案的经济性。采用单因素敏感性分析和概率敏感性分析来评价模型结果的稳健性,并以伊立替康脂质体分别降价60%、70%进行情境分析。结果 基础分析结果显示,NALIRIFOX方案相对于AG方案的ICER为854 669.96元/QALY,大于WTP阈值(287 247元/QALY),说明NALIRIFOX方案不具有经济性。单因素敏感性分析结果表明,贴现率、伊立替康脂质体成本、无进展生存状态效用值和疾病进展状态效用值对ICER的影响较大。概率敏感性分析结果表明,在本研究的WTP阈值下,NALIRIFOX方案相对于AG方案不具有经济性。情境分析结果显示,当降价70%时,NALIRIFOX方案相对于AG方案具有经济性的概率为9.60%。结论 从我国卫生体系角度出发,在以3倍我国2024年人均GDP作为WTP阈值时,NALIRIFOX方案相对于AG方案一线治疗转移性胰腺癌不具有经济性。

关键词 伊立替康脂质体;NALIRIFOX方案;转移性胰腺癌;一线治疗;Markov模型;药物经济学;成本-效用分析

Economic evaluation of NALIRIFOX regimen for first-line treatment of metastatic pancreatic cancer

GAO Han^{1,2}, HU Dongxue², JIA Caifeng¹, WANG Mingxia¹ (1. Dept. of Clinical Pharmacology, the Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, China; 2. Dept. of Pharmacy, the Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** From the perspective of China's health system, to evaluate the economic efficiency of Irinotecan liposome+fluorouracil+calcium folinate+oxaliplatin (NALIRIFOX regimen) versus paclitaxel (albumin-bound) combined with gemcitabine (AG regimen) in the first-line treatment of metastatic pancreatic cancer. **METHODS** A dynamic Markov model was constructed based on the data from the NAPOLI 3 clinical trial, with a cycle period of 28 days and a simulation time limit of 5 years. Incremental cost-effectiveness ratio (ICER) and quality-adjusted life year (QALY) were used as the model output indicators. The willingness-to-pay (WTP) threshold was set at three times China's 2024 per capita gross domestic product (GDP), and a discount rate of 5% was adopted. A cost-utility analysis was conducted to analyze the economic efficiency of the NALIRIFOX regimen compared to the AG regimen. Univariate sensitivity analysis and probabilistic sensitivity analysis were used to evaluate the robustness of the model results, and scenario analysis was conducted by reducing the cost of irinotecan liposome by 60% and 70%. **RESULTS** The base-case analysis showed that the ICER of the NALIRIFOX regimen was 854 669.96 yuan/QALY compared to the AG regimen, which was greater than the WTP threshold (287 247 yuan/QALY), indicating that the NALIRIFOX regimen was not economically efficient. The univariate sensitivity analysis results indicated that the discount rate, the cost of irinotecan liposome, the utility value of the progression-free survival state, and the utility value of the disease progression state had a significant impact on the ICER. The probabilistic sensitivity analysis results showed that under the WTP threshold of this study, the NALIRIFOX regimen was not economically efficient compared with the AG regimen. The scenario analysis results indicated that when the price was reduced by 70%, the probability of the NALIRIFOX regimen being economically efficient compared with the AG regimen was 9.60%. **CONCLUSIONS** From the perspective of China's health system, when the WTP threshold is set at three times China's

2024 per capita GDP, the NALIRIFOX regimen is not economically efficient in the first-line treatment of metastatic pancreatic cancer, compared with the AG regimen.

KEYWORDS Irinotecan liposome; NALIRIFOX regimen; metastatic pancreatic cancer; first-line treatment; Markov model; pharmacoeconomics; cost-utility analysis

^Δ基金项目 河北省重点研发计划项目(No.23377707D)

*第一作者 主管药师,硕士。研究方向:肿瘤药物的临床评价。

E-mail:77104910@qq.com

#通信作者 主任药师,博士生导师,博士。研究方向:肿瘤药物的临床研究与评价。E-mail:46700792@hebmh.edu.cn

近年来,胰腺癌已成为全球范围内发病率和死亡率上升最快的恶性肿瘤之一。国际癌症研究机构2022年全球癌症统计报告显示,胰腺癌新发病例达51.1万例,死亡病例达46.7万例^[1]。临床研究表明,胰腺癌患者的5年生存率仅为7.2%~9.0%^[2]。这种严峻的预后现状主要归因于胰腺癌特殊的生物学特性——早期症状隐匿、进展迅速、对常规治疗敏感性差,因而其被公认为是消化道肿瘤中恶性程度最高的瘤种之一。

胰腺癌的主要治疗手段包括手术切除、化疗、放疗和生物治疗等。尽管根治性手术是治疗胰腺癌最有效的方法,但仍有多数患者在术后出现复发或转移^[3],故临床治疗的核心仍以传统化疗为主。此前,伊立替康联合氟尿嘧啶、亚叶酸钙和奥沙利铂(FOLFIRINOX方案)与紫杉醇(白蛋白结合型)联合吉西他滨(AG方案)是临床常见的一线治疗方案^[4],但上述方案存在疗效有限、耐药率高、毒性累积等问题。近年来,新型药物递送系统的开发为化疗方案的优化提供了新方向,其中脂质体技术因其靶向性增强、毒性降低的特点备受关注。伊立替康脂质体的开发与上市为胰腺癌的治疗提供了新选择^[5]。一项随机、双盲的Ⅲ期临床试验(NAPOLI 3)比较了伊立替康脂质体联合氟尿嘧啶、亚叶酸钙和奥沙利铂(NALIRIFOX方案)与AG方案初治转移性胰腺癌的安全性和有效性,最终试验结果显示,与AG方案相比,NALIRIFOX方案可显著延长患者的中位无进展生存期(progression-free survival, PFS)[7.4个月 vs. 5.6个月;风险比(hazard ratio, HR)为0.69,95%置信区间(confidence interval, CI)为0.58~0.83]和中位总生存期(overall survival, OS)(11.1个月 vs. 9.2个月,HR为0.83,95%CI为0.70~0.99)^[6]。可见,含伊立替康脂质体的NALIRIFOX方案可改善胰腺癌患者的健康状态。目前,NALIRIFOX方案已被《美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)肿瘤学临床实践指南:胰腺癌(2025.V1)》^[7]、《中国临床肿瘤学会(CSCO)胰腺癌诊疗指南2024》^[8]推荐为转移性胰腺癌的一线治疗方案(1A类)。尽管该方案展示出了良好的安全性和有效性,但其费用较高,特别是伊立替康脂质体价格昂贵(规格43 mg/支,中位价格7 794元/支),目前尚未进入我国国家医保目录和集中带量采购目录,导致患者经济负担沉重。鉴于此,本研究从我国卫生体系角度出发,建立动态Markov模型评价NALIRIFOX方案对比AG方案一线治疗转移性胰腺癌的经济性,以期临床合理用药和相关决策提供依据。

1 资料与方法

1.1 目标人群与治疗方

本研究以纳入药品的临床指南为准则,确定目标人群为转移性胰腺癌患者,具体为:(1)年龄≥18岁;(2)既往未接受过化疗;(3)东部肿瘤协作组体能状态评分为0

或1分;(4)根据实体瘤临床疗效评价标准1.1版,必须有1个或多个转移性肿瘤(计算机断层扫描术或磁共振成像可测量)^[6]。

本研究的治疗方案为:NALIRIFOX组患者接受NALIRIFOX方案治疗,AG组患者接受AG方案治疗。NALIRIFOX方案为:每28 d为1个周期,每个周期的第1、15天(第15天不使用奥沙利铂)静脉输注伊立替康脂质体50 mg/m²(持续输注90 min)+奥沙利铂60 mg/m²(持续输注120 min)+亚叶酸钙400 mg/m²(持续输注30 min)+氟尿嘧啶2 400 mg/m²(持续输注46 h);AG方案为:每28 d为1个周期,每个周期的第1、8、15天静脉输注紫杉醇(白蛋白结合型)125 mg/m²(持续输注30~40 min)+吉西他滨1 000 mg/m²(持续输注30 min)。

1.2 模型的建立

本研究运用TreeAge Pro 2022软件建立转移性胰腺癌的动态Markov模型,包含无进展生存、疾病进展(progressive disease, PD)和死亡3种状态。考虑到胰腺癌患者的5年生存率已较低,故本研究将模型的模拟时限设为5年;同时,参考NAPOLI 3临床试验的用药周期,将模型周期设为28 d。另外,本研究以增量成本-效果比(incremental cost-effectiveness ratio, ICER)和质量调整生命年(quality adjusted life year, QALY)作为模型产出指标。动态Markov模型结构图见图1。

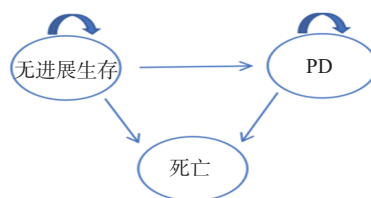


图1 转移性胰腺癌的动态Markov模型结构图

1.3 临床数据

1.3.1 个体数据的重构

本研究中的生存数据来源于NAPOLI 3临床试验。利用Engauge Digitizer软件从该临床试验汇报的Kaplan-Meier(K-M)生存曲线上进行数字化取点,再利用R 4.4.1软件的“IPDfromKM”程序包重构患者的个体生存数据,并采用“ggsurvplot”函数绘制新的生存曲线(包括OS曲线和PFS曲线)来验证数据的合理性。结果见图2。

1.3.2 生存曲线的拟合和外推

受NAPOLI 3临床试验随访时间有限等因素的制约,本研究需借助重构的患者个体生存数据,通过拟合参数生存分布对生存曲线进行外推,以预测患者超越试验观察期的长期生存结局。参数分布函数涵盖Weibull、log-Logistic、log-Normal、Gompertz、Exponential、Gengamma和Gamma分布。采用赤池信息量准则(Akaike information criterion, AIC)和贝叶斯信息准则(Bayesian

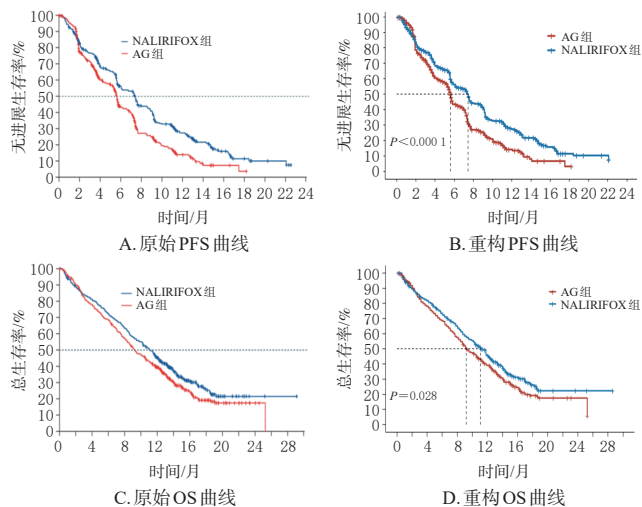


图2 转移性胰腺癌患者原始和重构K-M生存曲线的对比结果

information criterion, BIC)进行拟合优度检验,数值越小表明拟合优度越高,再结合视觉检验确定最优拟合分布函数。分布函数的拟合结果见表1,基于最优模型所外推的长期生存曲线见图3。结果显示,NALIRIFOX组的PFS曲线和OS曲线最优拟合分布分别为Weibull分布和Gompertz分布;而AG组的最优拟合分布则分别为log-Normal分布和Gamma分布。

表1 转移性胰腺癌患者K-M生存曲线分布函数的拟合结果

| 分布类型 | PFS曲线 | | | | OS曲线 | | | |
|----------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| | NALIRIFOX组 | | AG组 | | NALIRIFOX组 | | AG组 | |
| | AIC | BIC | AIC | BIC | AIC | BIC | AIC | BIC |
| Exponential分布 | 137.74 | 141.69 | 147.83 | 151.78 | 129.05 | 132.99 | 141.97 | 145.93 |
| Weibull分布 | 129.21 ^a | 137.10 ^a | 112.57 | 120.49 | 122.38 | 130.28 | 126.27 | 134.19 |
| Gamma分布 | 129.30 | 137.19 | 106.41 | 114.33 | 124.12 | 132.01 | 125.69 ^a | 133.61 ^a |
| log-Normal分布 | 141.72 | 149.62 | 100.61 ^a | 108.52 ^a | 149.76 | 157.65 | 138.21 | 146.13 |
| Gompertz分布 | 131.63 | 139.53 | 130.68 | 138.60 | 120.99 ^a | 128.89 ^a | 132.06 | 139.98 |
| log-Logistic分布 | 138.87 | 146.77 | 106.24 | 114.15 | 135.11 | 143.00 | 132.50 | 140.42 |
| Gen-gamma分布 | 132.81 | 144.65 | 101.83 | 113.71 | 124.45 | 136.29 | 127.87 | 139.75 |

a:最优拟合分布的AIC/BIC值。

1.3.3 转移概率的计算

Markov模型将疾病过程划分成多个状态,各状态之间存在一定的转移概率。各疾病状态的发生风险大多随时间而发生变化,即转移概率是动态的,具有时间依赖性,因此本研究选用动态Markov模型。生存分析是处理动态Markov模型中时间依赖性的可行方法之一^[9]。本研究根据上述最优拟合函数,利用R 4.4.1软件计算动态转移概率,其中自然死亡率参照的是2025年国家统计局发布的人口死亡率(7.76‰)^[10]。

1.4 模型参数

本研究的研究角度为我国卫生体系角度,故仅考虑直接医疗成本,包括药品成本、支持治疗费用、严重药品不良反应(按照美国国家癌症研究所通用不良事件评价

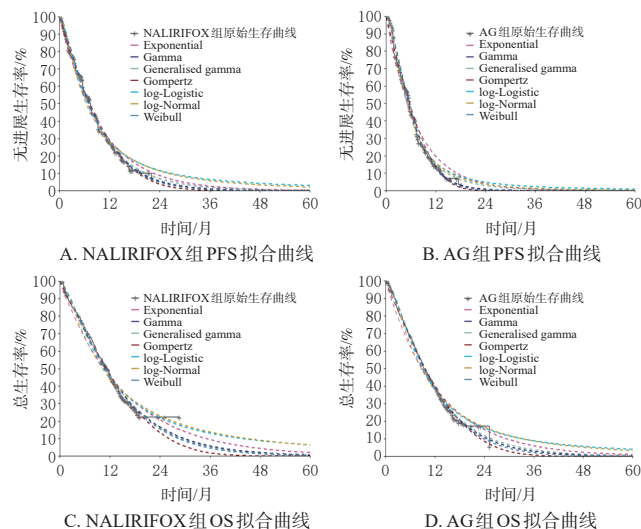


图3 转移性胰腺癌患者K-M生存曲线的拟合外推图

标准4.0版评定为 ≥ 3 级的药品不良反应)处理费。不良反应发生率来源于NAPOLI 3临床试验。药品费用来源于药智网(<https://www.yaozh.com>)公布的2024年全国各省份药品中标价的中位数;药品用量按成年胰腺癌患者的平均体表面积 1.6 m^2 ^[11]计算,并且患者在使用非整支药瓶时按整瓶计算,不与其他患者共享结余。其他相关成本来源于文献数据^[11-12]。住院天数参考本院使用相关方案患者的住院时间。药物经济学评价关注的是某药物或某治疗方案在全治疗周期中所展现的经济学价值,故需考虑PD状态后二线治疗的成本。根据《NCCN肿瘤学临床实践指南:胰腺癌(2025.V1)》^[7]推荐的治疗局部晚期或转移性胰腺癌的后线治疗方案,之前接受过氟尿嘧啶治疗的患者后线选择AG方案,之前接受过吉西他滨治疗的患者后线选择氟尿嘧啶、亚叶酸钙联合伊立替康脂质体方案。疾病各状态的效用值数据来源于相关文献^[13],其中无进展生存状态的效用值为0.81,PD状态的效用值为0.73。模型的意愿支付(willingness-to-pay, WTP)阈值设为3倍我国2024年人均国内生产总值(gross domestic product, GDP),即287 247元/QALY^[10]。贴现率确定为5%^[14]。将效用值和贴现率均转化为相应周期数值后代入模型计算。具体参数及分布见表2。

1.5 敏感性分析

为了检验模型的稳健性以及不同参数对结果的影响,本研究运用TreeAge Pro 2022软件进行了单因素敏感性分析和概率敏感性分析。在单因素敏感性分析中,参数的上下限变化范围设定为中位数值 $\pm 20\%$ ^[15],其中伊立替康脂质体成本参考新药上市以来的价格变动情况及相关政策,考虑其上升的可能性不大,故其成本上限取中位数值;按照《中国药物经济学评价指南2020》,贴现率范围设定为0~8%^[14]。此外,模型中的成本参数均服从Gamma分布,效用值和贴现率均服从

表2 模型参数及分布

| 参数 | 中位数值 | 范围 | | 分布 | 来源 |
|---------------------|----------|----------|----------|-------|--------|
| | | 下限 | 上限 | | |
| 药品成本/元 | | | | | |
| 伊立替康脂质体(43 mg) | 7 794.00 | 6 235.20 | 7 794.00 | Gamma | 药智网 |
| 奥沙利铂(50 mg) | 135.99 | 108.79 | 163.19 | Gamma | 药智网 |
| 氟尿嘧啶(0.25 g) | 32.27 | 25.82 | 38.72 | Gamma | 药智网 |
| 亚叶酸钙(50 mg) | 13.64 | 10.91 | 16.37 | Gamma | 药智网 |
| 紫杉醇(白蛋白结合型)(100 mg) | 690.00 | 552.00 | 828.00 | Gamma | 药智网 |
| 吉西他滨(0.2 g) | 59.98 | 47.98 | 71.98 | Gamma | 药智网 |
| 严重不良反应处理费用/元 | | | | | |
| 恶心 | 276.26 | 221.01 | 331.51 | Gamma | 文献[11] |
| 贫血 | 297.20 | 237.76 | 356.64 | Gamma | 文献[11] |
| 腹泻 | 39.30 | 31.44 | 47.16 | Gamma | 文献[12] |
| 中性粒细胞减少症 | 727.80 | 582.24 | 873.36 | Gamma | 文献[12] |
| 呕吐 | 563.66 | 450.93 | 676.39 | Gamma | 文献[12] |
| 支持治疗费用/元 | | | | | |
| 实验室检查费用 | 1 424.99 | 1 139.99 | 1 709.99 | Gamma | 文献[11] |
| 住院费用(每天) | 200.03 | 160.02 | 240.04 | Gamma | 文献[11] |
| 住院天数(每周期) | | | | | |
| AG方案 | 6.00 | 4.80 | 7.20 | Gamma | 本院数据 |
| NALIRIFOX方案 | 6.00 | 4.80 | 7.20 | Gamma | 本院数据 |
| 伊立替康脂质体+亚叶酸钙+氟尿嘧啶方案 | 4.00 | 3.20 | 4.80 | Gamma | 本院数据 |
| 不良反应发生率 | | | | | |
| NALIRIFOX组腹泻 | 0.20 | 0.16 | 0.24 | Beta | 文献[6] |
| NALIRIFOX组中性粒细胞减少症 | 0.14 | 0.11 | 0.17 | Beta | 文献[6] |
| NALIRIFOX组恶心 | 0.12 | 0.10 | 0.14 | Beta | 文献[6] |
| NALIRIFOX组呕吐 | 0.07 | 0.06 | 0.08 | Beta | 文献[6] |
| NALIRIFOX组贫血 | 0.11 | 0.09 | 0.13 | Beta | 文献[6] |
| AG组腹泻 | 0.05 | 0.04 | 0.06 | Beta | 文献[6] |
| AG组中性粒细胞减少症 | 0.25 | 0.20 | 0.30 | Beta | 文献[6] |
| AG组恶心 | 0.03 | 0.02 | 0.04 | Beta | 文献[6] |
| AG组呕吐 | 0.02 | 0.02 | 0.02 | Beta | 文献[6] |
| AG组贫血 | 0.17 | 0.14 | 0.20 | Beta | 文献[6] |
| 效用值(每年) | | | | | |
| 无进展生存状态 | 0.81 | 0.65 | 0.97 | Beta | 文献[13] |
| PD状态 | 0.73 | 0.58 | 0.88 | Beta | 文献[13] |
| 贴现率(每年)/% | 5.00 | 0 | 8.00 | Beta | 文献[14] |

Beta分布。单因素敏感性分析结果以旋风图表示。在概率敏感性分析中,采用1 000次蒙特卡罗模拟使纳入模型的所有参数同时变化,结果以成本-效果平面散点图和成本-效果可接受曲线表示。

1.6 情境分析

考虑到目前伊立替康脂质体的价格较为昂贵,尚未进入国家医保和集中带量采购目录,导致大多数患者的经济负担较重,本研究参考2024年国家医保谈判的平均降价幅度(约63%)^[16],进一步探索了伊立替康脂质体分别降价60%、70%后对NALIRIFOX方案经济性的影响。

2 结果

2.1 基础分析结果

基础分析结果显示,在5年研究时限中,NALIRIFOX方案相较于AG方案能给患者带来更多的健康获益(1.19 QALYs vs. 1.06 QALYs),但总成本更高(458 513.26元 vs. 347 885.32元),ICER值为854 669.96元/QALY,大于本研究的WTP阈值(287 247元/QALY),说明NALIRIFOX方案不具有经济性。结果见表3。

表3 基础分析结果

| 治疗方案 | 成本/元 | 效用/QALY | 增量成本/元 | 增量效用/QALY | ICER/(元/QALY) |
|-----------|------------|---------|------------|-----------|---------------|
| NALIRIFOX | 458 513.26 | 1.19 | 110 628.02 | 0.13 | 854 669.96 |
| AG | 347 885.32 | 1.06 | | | |

2.2 敏感性分析结果

2.2.1 单因素敏感性分析结果

单因素敏感性分析结果(图4)显示,对ICER值影响较大的参数有贴现率、伊立替康脂质体成本、无进展生存状态效用值、PD状态效用值等,而其他参数(如不良反应处理成本等)的影响较小;所有变量不论如何变化,均不能使ICER值落到WTP阈值以下。

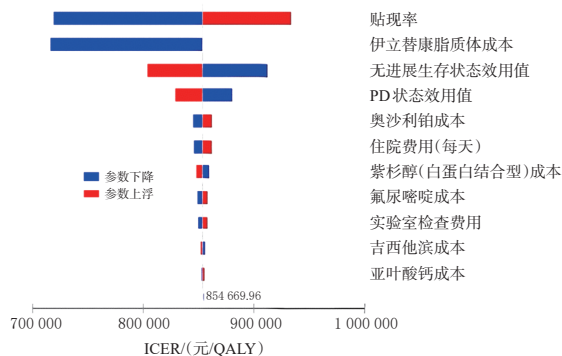


图4 单因素敏感性分析的旋风图

2.2.2 概率敏感性分析结果

概率敏感性分析结果的成本-效果平面散点图如图5所示,成本-效果可接受曲线如图6所示。由图5可知,经过1 000次蒙特卡罗模拟的ICER值均处于第一象限且位于WTP阈值线以上,表明此时NALIRIFOX方案具有经济性的概率为0。由图6可知,以3倍我国2024年人均GDP(287 247元/QALY)为WTP阈值时,NALIRIFOX方案开始具有经济性,且随着WTP阈值的逐渐增大,该方案具有经济性的概率逐渐升高,当以1 200 000元/QALY为WTP阈值时,NALIRIFOX方案具有经济性的概率为99%。

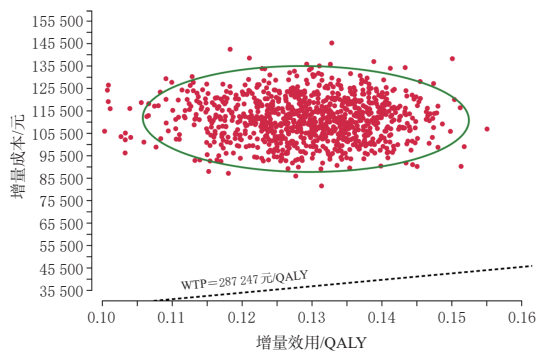


图5 概率敏感性分析结果的成本-效果平面散点图

2.3 情境分析结果

情境分析结果显示,当伊立替康脂质体降价60%、70%时,NALIRIFOX方案相对于AG方案的ICER值分

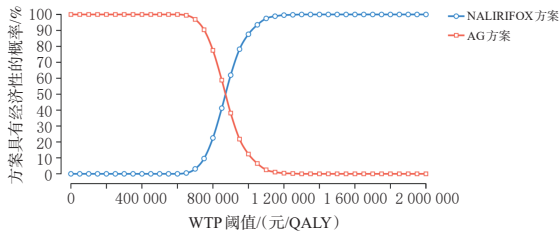


图6 概率敏感性分析结果的成本-效果可接受曲线

别为402 684.16、327 353.19元/QALY,均大于本研究的WTP阈值(287 247元/QALY),说明NALIRIFOX方案仍不具有经济性。其概率敏感性分析结果如图7所示,可知降价60%时NALIRIFOX方案仍不具有经济性,降价70%时具有经济性的概率为9.60%。

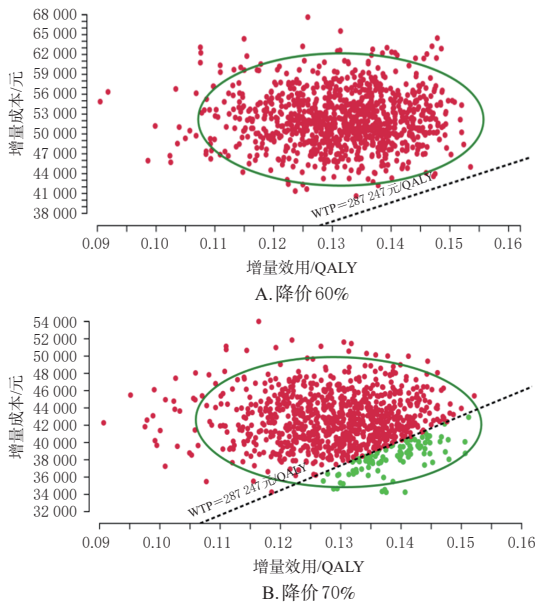


图7 情境分析中概率敏感性分析结果的成本-效果平面散点图

3 讨论

自普通剂型的伊立替康上市以来,尽管其在胰腺癌治疗中展现出一定疗效,但相较于吉西他滨,其治疗优势并不显著。更为棘手的是,伊立替康伴随的显著毒副作用,尤其是严重的腹泻和骨髓抑制,不仅会干扰治疗进程,还对患者用药安全性构成了威胁,极大地限制了其在临床的广泛应用。为突破这一瓶颈,科学家们将创新焦点转向脂质体这一前沿递送技术。脂质体与生物膜结构高度相似,具备靶向递送药物的特性,同时拥有良好的生物相容性与可降解性,为药物剂型优化提供了新方向。伊立替康脂质体的问世,彰显出强大的技术优势:其一,普通剂型的伊立替康给药后,原型药物及活性代谢物SN-38在生理pH条件下,会迅速水解失活为羧酸盐,而伊立替康脂质体将药物以活性内酯结构包封于脂质体中,可有效避免药物及活性代谢物被过早激活或失活,使其药代动力学得到了显著改善;其二,药物经脂质体包封后可通过肿瘤组织对纳米递药体系的高通透

性和滞留效应(EPR效应)实现被动靶向,增加肿瘤内的药物蓄积量;此外,伊立替康脂质体还可以促使肿瘤血管正常化,改善肿瘤组织缺氧微环境^[17]。在疗效方面,Nichetti等^[18]的荟萃分析比较了在转移性胰腺癌一线治疗中分别采用NALIRIFOX、FOLFIRINOX和AG方案的效果,结果显示使用NALIRIFOX方案患者的PFS更长,同时其严重药物不良事件(≥ 3 级)的发生风险也 smaller(如出现更少的血液毒性)。可见,新剂型带来了更为有利的疗效和安全性,但新药上市价格较高,势必会增加治疗费用。此前,在含普通剂型伊立替康的FOLFIRINOX方案对比AG方案一线治疗转移性胰腺癌的药物经济性分析中,Cui等^[11]、Zhou等^[19]从我国卫生体系角度出发,通过Markov模型评估,发现相较于FOLFIRINOX方案,AG方案更具有经济学优势;Arciero等^[20]从加拿大真实世界医保支付方角度出发,指出AG方案较FOLFIRINOX方案更昂贵且效果更差,不具备经济性;Giuliani等^[21]从欧洲卫生体系角度出发,指出FOLFIRINOX方案相对于AG方案更有经济性。

目前,关于含伊立替康脂质体的NALIRIFOX方案的经济学研究较少。Shao等^[22]从美国卫生体系角度出发,探讨了转移性胰腺癌一线治疗方案的经济性,指出相较于AG方案,NALIRIFOX方案不具有经济性,与本研究结果一致。Xiang等^[23]从我国卫生体系角度出发,采用分区生存模型评价了NALIRIFOX、FOLFIRINOX和AG方案的成本-效果,结果显示,以3倍我国2022年人均GDP为WTP阈值时,AG方案是首选,而NALIRIFOX方案不具有经济性,与本研究结果一致。本研究从我国卫生体系角度出发,通过动态Markov模型探讨了NALIRIFOX方案对比AG方案的经济性,结果显示,NALIRIFOX方案相对于AG方案的ICER值高于WTP阈值(287 247元/QALY),表明在目前的药品价格下,NALIRIFOX方案不具有经济性。此外,本研究的情境分析结果显示,当伊立替康脂质体降价70%时,NALIRIFOX方案相对于AG方案具有经济性的概率仅为9.60%。需要注意的是,我国不同地区的经济发展存在差异,北京、上海等地的GDP远高于全国平均水平,该方案在这些城市的经济性结果可能就有所不同。例如选择3倍北京市2024年人均GDP(684 033元)作为WTP阈值且当伊立替康脂质体降价70%时,NALIRIFOX方案相对于AG方案就具有经济性。

本研究仍存在一定的局限性:(1)患者的生存数据来源于已发表的临床试验,因该试验随访时间较短,故本研究中的后续长期生存数据是通过拟合参数生存模型获得的,这可能会与真实世界临床数据存在偏倚。(2)本研究中的效用值数据来源于外文文献,并非基于我国真实世界的研究,可能存在地域、种族等差异,对结果造成一定的偏差。(3)本研究仅纳入了 ≥ 3 级的严重不良反

应,未考虑所有不良反应,因此不良反应的处理成本与临床实际有一定差异。但单因素敏感性分析结果显示,不良反应处理成本对结果影响不大。尽管本研究存在上述局限性,但在不确定性分析中进行了详细的探讨,证明了基础分析结果的稳健性,故本研究结果仍可为临床治疗决策及医保准入谈判提供一定的参考。

综上所述,从我国卫生体系角度出发,以3倍我国2024年人均GDP作为WTP阈值时,含伊立替康脂质体的NALIRIFOX方案相对于AG方案一线治疗转移性胰腺癌不具有经济性。

参考文献

- [1] BRAY F, LAVERSANNE M, SUNG H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(3):229-263.
- [2] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2020[J]. *CA Cancer J Clin*, 2020, 70(1):7-30.
- [3] SPRINGFELD C, JÄGER D, BÜCHLER M W, et al. Chemotherapy for pancreatic cancer[J]. *Presse Med*, 2019, 48(3 Pt 2):e159-e174.
- [4] GLATZER M, HORBER D, MONTEMURRO M, et al. Choice of first-line systemic treatment in pancreatic cancer among national experts[J]. *Pancreatol*, 2020, 20(4):686-690.
- [5] CARNEVALE J, KO A H. MM-398 (nanoliposomal irinotecan): emergence of a novel therapy for the treatment of advanced pancreatic cancer[J]. *Future Oncol*, 2016, 12(4):453-464.
- [6] WAINBERG Z A, MELISI D, MACARULLA T, et al. NALIRIFOX versus nab-paclitaxel and gemcitabine in treatment-naïve patients with metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma (NAPOLI 3): a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2023, 402(10409):1272-1281.
- [7] National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN guidelines): pancreatic adenocarcinoma [EB/OL]. (2024-12-20) [2025-04-10]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pancreatic.pdf.
- [8] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)胰腺癌诊疗指南2024[M]. 北京:人民卫生出版社, 2024:58.
- [9] 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.
- [10] 国家统计局. 中华人民共和国2024年国民经济和社会发展统计公报[EB/OL]. (2025-02-28)[2025-04-10]. https://www.stats.gov.cn/sj/zxfb/202502/t20250228_1958817.html.
- [11] CUI J J, ZHANG X C, QU S L, et al. Cost-effectiveness analysis of nab-paclitaxel plus gemcitabine versus FOLFIRINOX in the treatment of metastatic pancreatic cancer in China[J]. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*, 2021, 21(4):691-697.
- [12] 胡晓冬. 三种化疗方案治疗转移性胰腺癌的药物治疗经济学分析[D]. 郑州:郑州大学, 2020.
- [13] ROMANUS D, KINDLER H L, ARCHER L, et al. Does health-related quality of life improve for advanced pancreatic cancer patients who respond to gemcitabine? Analysis of a randomized phase III trial of the Cancer and Leukemia Group B (CALGB 80303)[J]. *J Pain Symptom Manage*, 2012, 43(2):205-217.
- [14] 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.
- [15] BAO K X, LI X B, HE X J, et al. Pharmacoeconomic evaluation of erlotinib for the treatment of pancreatic cancer[J]. *Clin Ther*, 2021, 43(6):1107-1115.
- [16] 国家医保局. 国家医保局2024年国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录调整新闻发布会实录[EB/OL]. (2024-11-28) [2025-07-10]. https://www.nhsa.gov.cn/art/2024/11/28/art_52_14890.html.
- [17] 米秀芳, 丁海樱, 宋俞, 等. 脂质体伊立替康治疗转移性胰腺癌临床研究进展[J]. *中国药业*, 2023, 32(1):124-128.
- [18] NICHETTI F, ROTA S, AMBROSINI P, et al. NALIRIFOX, FOLFIRINOX, and gemcitabine with nab-paclitaxel as first-line chemotherapy for metastatic pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA Netw Open*, 2024, 7(1):e2350756.
- [19] ZHOU J, ZHAO R C, WEN F, et al. Cost-effectiveness analysis of treatments for metastatic pancreatic cancer based on PRODIGE and MPACT trials[J]. *Tumori*, 2016, 2016(3):294-300.
- [20] ARCIERO V, LUO J, PARMAR A, et al. Real-world cost-effectiveness of first-line gemcitabine plus nab-paclitaxel vs. FOLFIRINOX in patients with advanced pancreatic cancer[J]. *JNCI Cancer Spectr*, 2022, 6(4):pkac047.
- [21] GIULIANI J, BONETTI A. FOLFIRINOX is a cost-effective combination chemotherapy in first-line for advanced pancreatic cancer[J]. *Pancreatol*, 2019, 19(2):325-330.
- [22] SHAO H Q, FANG H S, LI Y, et al. Economic evaluation of NALIRIFOX vs. nab-paclitaxel and gemcitabine regimens for first-line treatment of metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma from U.S. perspective[J]. *Cost Eff Resour Alloc*, 2024, 22(1):70.
- [23] XIANG Z J, MA L, LI Z X, et al. Cost-effectiveness analysis of first-line combination chemotherapy regimens for metastatic pancreatic cancer and evidence-based pricing strategy of liposomal irinotecan in China[J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15:1488645.

(收稿日期:2025-05-20 修回日期:2025-08-29)

(编辑:胡晓霖)