

帕博利珠单抗联合化疗一线治疗晚期或转移性食管癌的成本-效用分析[△]

齐冉^{1*}, 杜桂平¹, 刘旭婷¹, 高胜男², 刘国强^{1#}(1.河北医科大学第三医院药剂科, 石家庄 050051; 2.河北省药物与卫生技术综合评估学会, 石家庄 050051)

中图分类号 R956 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2022)12-1466-08

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2022.12.10



摘要 目的 评价帕博利珠单抗联合化疗对比单纯化疗一线治疗晚期或转移性食管癌的经济性。方法 从我国卫生体系角度出发,利用三状态分区生存模型对帕博利珠单抗联合化疗对比单纯化疗一线治疗晚期或转移性食管癌进行成本-效用分析。模型模拟时限为患者终生,3周为1个循环周期,生存数据利用KEYNOTE-590研究数据外推得到,成本数据来源于药智网2022年公开挂网中标价格的中位值,其中帕博利珠单抗价格按慈善赠药方案折算后计,效用数据来源于文献,成本和效用均采用5%的贴现率。采用单因素敏感性分析和概率敏感性分析考察模型的稳健性。结果 基础分析结果显示,相较于单纯化疗方案,帕博利珠单抗联合化疗方案在食管鳞状细胞癌(ESCC)、程序性蛋白死亡配体1综合阳性得分(PD-L1 CPS)≥10分和意向治疗(ITT)亚组患者中的增量成本-效果比(ICER)分别为950 528.42、107 845.39、315 754.56元/质量调整生命年(QALY)。敏感性分析结果验证了基础分析结果的稳健性。结论 在我国医疗卫生体系下,以1~3倍我国2021年人均国内生产总值为意愿支付阈值,相较于单纯化疗方案,帕博利珠单抗联合化疗方案在ESCC和ITT亚组患者中不具有经济性,而在PD-L1 CPS≥10分亚组患者中具有经济性。**关键词** 帕博利珠单抗;晚期食管癌;转移性食管癌;一线治疗;药物经济学;成本-效用分析

Cost-utility analysis of pembrolizumab combined with chemotherapy in the first-line treatment of advanced or metastatic esophageal carcinoma

QI Ran¹, DU Guiping¹, LIU Xuting¹, GAO Shengnan², LIU Guoqiang¹(1. Dept. of Pharmacy, the Third Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050051, China; 2. Hebei Society for Comprehensive Evaluation of Drugs and Health Technology, Shijiazhuang 050051, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To evaluate the cost-utility of pembrolizumab combined with chemotherapy versus chemotherapy alone in the first-line treatment of advanced or metastatic esophageal carcinoma. **METHODS** Cost-utility analysis of pembrolizumab combined with chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced or metastatic esophageal carcinoma was conducted by using a three-state partitioned survival model from the perspective of health system in China. The model used a lifetime simulation time frame with 3 weeks as a cycle. The survival data were extrapolated using KEYNOTE-590 data; cost data were obtained from the median of 2022 public winning bid on Yaozhi network, among which the price of pembrolizumab was obtained after discounting by a patient assistance program; utility data were obtained from the literatures, and a 5% discount rate was used for both cost and utility. One-way sensitivity analysis and probabilistic sensitivity analysis were also conducted to examine model robustness. **RESULTS** Analysis of the base case results showed that compared to chemotherapy alone, the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) of pembrolizumab combined with chemotherapy regimens were 950 528.42 yuan/QALY, 107 845.39 yuan/QALY and 315 754.56 yuan/QALY for esophageal squamous cell carcinoma (ESCC), programmed deathligand-1 combined positive score (PD-L1 CPS) ≥10 and intention-to-treat population (ITT), respectively. The results of sensitivity analysis verified the robustness of the basic analysis results. **CONCLUSIONS** Under our healthcare system, using a threshold of willingness-to-pay of 1-3 times our GDP per capita in 2021, pembrolizumab combined with chemotherapy regimen isn't cost-utility compared with chemotherapy alone in the ESCC and ITT subgroups of patients, while it is cost-utility in the PD-L1 CPS≥10 subgroup of patients. **KEYWORDS** pembrolizumab; advanced esophageal carcinoma; metastatic esophageal carcinoma; first-line treatment; pharmacoeconomics; cost-utility analysis

△ 基金项目:河北省自然科学基金资助项目(No.H2021206407)

* 药师,硕士。研究方向:药物经济学。电话:0311-88603301。

E-mail: qrd1122@163.com

通信作者:主任药师,硕士。研究方向:药物经济学、卫生技术评估、合理用药。电话:0311-88603301。E-mail: liugq@sohu.com

食管癌是全球第七大常见癌症,其病死率在所有癌症中排名第6位^[1]。2019年,全球有53.0万例新发食管癌病例和49.8万例食管癌死亡病例,其中以东亚国家的发病率最高^[2]。据统计,我国2017年新诊断和死亡的食

管癌病例分别为23.5万和21.3万例,几乎占当年全球病例的50%^[3]。临床最常见的食管癌组织学亚型是食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC),且晚期ESCC患者的总体预后较差,5年生存率仅为15%~25%^[4]。传统化疗方案中,仅有氟尿嘧啶联合铂类化疗被美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)推荐作为晚期或转移性食管癌人类表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor-2, HER2)阴性腺癌的一线治疗方案,但其不良事件(如疲劳、恶心、中性粒细胞减少和贫血等)的发生率较高^[5-7]。

肿瘤的治疗一直以来受到多方的关注。近年来,免疫疗法为肿瘤的治疗提供了新的选择^[8]。帕博利珠单抗是一种抗程序性死亡蛋白1(programmed death-1, PD-1)的人源化免疫球蛋白G4(immunoglobulin G4, IgG4)单克隆抗体。近期,一项高质量的全球多中心、随机、双盲、Ⅲ期临床研究(KEYNOTE-590研究)评估了帕博利珠单抗联合化疗方案(氟尿嘧啶+顺铂)对比单纯化疗方案(氟尿嘧啶+顺铂)一线治疗晚期或转移性食管癌的疗效与安全性。结果显示,帕博利珠单抗联合化疗方案可显著延长晚期ESCC、程序性死亡蛋白配体1综合阳性得分(programmed death ligand-1 combined positive score, PD-L1 CPS)≥10分和意向治疗(intention-to-treat, ITT)患者人群的中位总生存期(overall survival, OS):3类患者人群中,采用帕博利珠单抗联合化疗方案患者的中位OS分别为12.6、13.5、12.4个月,采用单纯化疗方案患者的中位OS分别为9.8、9.4、9.8个月;在安全性方面,两种治疗方案3级及以上治疗相关的不良反应发生率未见显著差异^[9]。由此可见,帕博利珠单抗联合化疗一线治疗晚期或转移性食管癌具有良好的疗效和安全性,该方案也是《中国临床肿瘤学会(CSCO)食管癌诊疗指南(2021)》晚期食管癌一线治疗的I级推荐方案^[10]。研究显示,2020—2024年我国食管癌的发病率及伤残调整生命年(disability-adjusted life-years, DALYs)率呈上升趋势,未来我国食管癌的疾病负担将进一步加重^[11]。目前,帕博利珠单抗价格仍较昂贵,患者经济负担较重,帕博利珠单抗联合化疗治疗食管癌的经济学证据较少,因此开展帕博利珠单抗联合化疗一线治疗晚期或转移性食管癌的经济学评价迫在眉睫。基于此,本研究从我国卫生体系角度出发,评价了帕博利珠单抗联合化疗方案对比单纯化疗方案一线治疗晚期或转移性食管癌的经济性,以期对相关决策提供参考。

1 资料与方法

1.1 目标人群

为提供精准决策依据,本研究基于3个食管癌患者亚组(ESCC、PD-L1 CPS≥10分和ITT)开展了经济学评

价,且目标人群所患食管癌与帕博利珠单抗在我国获批的适应证保持一致。纳入标准包括:年龄≥18岁、既往未接受过系统抗肿瘤治疗、经组织或细胞学证实为局部晚期不可切除转移性食管腺癌或ESCC或Siewert1型胃食管交界处腺癌。排除局部晚期食管癌可切除或可能通过放疗治愈的局部晚期食管癌,既往接受过系统抗肿瘤治疗,随机分组前28 d内进行过大手术、开放活检或重大创伤,合并有需全身治疗的活动性自身免疫性疾病患者^[9]。

1.2 治疗方案

所有患者于每个周期的第1~5天静脉滴注氟尿嘧啶800 mg/m²,第1天静脉滴注顺铂80 mg/m²,每3周为1个周期,每个周期结束即进入下一周期治疗,直至患者进入疾病进展(progressive disease, PD)状态或出现不可耐受的毒性。采用帕博利珠单抗联合化疗方案的患者在此基础上,于每个周期的第1天静脉滴注帕博利珠单抗200 mg。化疗药物最多使用6个周期,帕博利珠单抗最多使用35个周期。

药物使用至最大期限后,患者采用最佳支持治疗维持。根据KEYNOTE-590研究披露的数据,帕博利珠单抗联合化疗和单纯化疗两组患者接受二线治疗的比例分别为43.5%和47.8%,接受二线治疗的药物(使用比例)分别为顺铂(8.6%)、多西他赛(9.7%)、氟尿嘧啶(11.4%)、紫杉醇(23.2%)、纳武利尤单抗(3.2%)、帕博利珠单抗(1.1%)和信迪利单抗(0.5%)^[9]。未接受二线治疗的患者,本研究假设其接受了最佳支持治疗。

1.3 模型结构

根据KEYNOTE-590研究和相关文献的数据^[9,12-15],利用Excel 2019软件构建三状态分区生存模型。模型包括3种互斥的健康状态:疾病无进展(progression-free survival, PFS)、PD和死亡。模型结构见图1。假设每个治疗方案组的初始患者队列均处于PFS状态,根据KEYNOTE-590研究中的治疗方案,将模型循环周期设为3周,模拟时限为患者终生,即模拟队列中99%的患者死亡。在每个周期的模拟中,患者只能处于1种健康状态并接受相应治疗。根据《中国药物经济学评价指南(2020)》^[12],本研究成本和效用均采用5%的贴现率,意愿支付(willingness-to-pay, WTP)阈值为1~3倍我国人均国内生产总值(gross domestic product, GDP;下文若无特别指出,均指2021年的人均GDP),即80 976~242 928元^[16]。

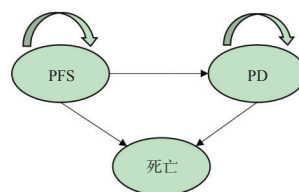


图1 分区生存模型结构图

1.4 生存分析

模型模拟过程中,两种方案的患者生存数据均取自KEYNOTE-590研究的生存曲线(即Kaplan-Meier曲线,后文简称“KM曲线”),并通过KM曲线的拟合外推得到:首先,使用Getdata Graph Digitizer V2.20软件从KEYNOTE-590研究的KM曲线中取点,获取每个循环周期节点的总生存率和无进展生存率;其次,利用R语言4.0.0软件的相应程序包重构患者个体数据,对KM曲线进行相应参数分布(包括Exponential分布、Gamma分布、Gompertz分布、Weibull分布、Log-logistic分布、Log-normal分布和Gen-gamma分布)的拟合外推,并根据“赤池信息准则(Akaike information criterion, AIC)值、贝叶斯信息准则(Bayesian information criterion, BIC)值越小拟合越好”的原则来获得最优拟合分布的参数^[17]。经计算,本研究中3个人群亚组的最优拟合分布均为Log-logistic分布, KM曲线拟合分布的AIC、BIC值见表1,最优拟合分布及参数见表2。

1.5 成本和效用数据

本研究基于我国卫生体系角度,故仅考虑了直接医疗成本,包括帕博利珠单抗和化疗方案的药品成本、最佳支持治疗费用、疾病管理成本、随访检测成本和严重不良反应处理成本。其中,帕博利珠单抗的价格来源于药智网(<https://www.yaozh.com/>)2022年21个省份药品挂网与中标价格的中位值,为17 918.00元/100 mg,因此每个周期帕博利珠单抗的成本为35 836.00元。为提高患者的药品可负担性,一项名为“生命之钥——肿瘤免疫治疗患者援助项目”提供了帕博利珠单抗慈善赠药方

案,即患者自费使用2个疗程的帕博利珠单抗后,可获得2个疗程的赠药;患者继续自费2个疗程后,即可接受持续的帕博利珠单抗赠药,直至患者进入PD状态或用药满35个周期。因此,本研究将赠药后患者实际支付费用作为治疗方案成本进行计算。化疗药物成本均来自药智网2022年各省份药品中标价格的中位值。在上述治疗药物使用至最大期限后,患者若未接受二线治疗则采用最佳支持治疗。我国男性和女性人均身高和体质量来自《中国居民营养与慢性病状况报告(2020年)》^[18],我国人群体表面积通过许文生氏公式计算得到^[19]。本研究中,总人群的人均身高和体质量经男女比例校正后分别为164 cm和64.44 kg,以此来计算治疗药物的所需剂量。

根据KEYNOTE-590研究,为简化模型,本研究仅纳入两种方案发生率差异 $\geq 5\%$ 的严重药品不良反应^[9]。其他相关成本来自文献[13-15]。由于KEYNOTE-590研究并未报道患者各状态的效用数据,因此本研究健康状态效用值参考此前一项雷莫芦单抗联用紫杉醇二线治疗晚期胃食管交界处腺癌患者的生命质量研究,PFS状态的效用值为0.741,PD状态的效用值为0.581^[20-21]。由于肿瘤患者在化疗时产生的不良反对其健康影响较大,因此本研究还考虑了严重不良反应的负效用^[13]。具体参数、范围(若范围未知时则采用均值 $\pm 20\%$ 作为上下限)及分布见表3。

1.6 成本-效用分析

本研究从我国卫生体系角度出发,以质量调整生命年(quality-adjusted life years, QALYs)为效果指标,通过

表1 KM曲线拟合分布的AIC、BIC值

人群亚组	拟合标准	治疗方案曲线	Exponential分布	Gamma分布	Gompertz分布	Weibull分布	Log-logistic分布	Log-normal分布	Gen-gamma分布		
ESCC亚组	AIC	帕博利珠单抗联合化疗组 OS	1 500.601	1 488.084	1 500.857	1 491.288	1 479.597	1 489.096	1 486.286		
		帕博利珠单抗联合化疗组 PFS	1 447.898	1 434.659	1 449.660	1 441.757	1 407.447	1 415.872	1 417.490		
		单纯化疗组 OS	1 621.609	1 602.643	1 619.901	1 606.550	1 595.028	1 610.248	1 602.324		
		单纯化疗组 PFS	1 438.497	1 396.789	1 433.253	1 406.106	1 389.472	1 401.813	1 394.552		
		BIC	帕博利珠单抗联合化疗组 OS	1 504.214	1 495.310	1 508.083	1 498.514	1 486.823	1 496.322	1 497.126	
			帕博利珠单抗联合化疗组 PFS	1 451.511	1 441.885	1 456.886	1 448.983	1 414.673	1 423.098	1 428.329	
	单纯化疗组 OS		1 625.222	1 609.869	1 627.127	1 613.776	1 602.254	1 617.474	1 613.164		
	单纯化疗组 PFS		1 442.110	1 404.015	1 440.479	1 413.332	1 396.699	1 409.040	1 405.392		
	PD-L1 CPS ≥ 10 亚组		AIC	帕博利珠单抗联合化疗组 OS	1 004.457	996.906	1 005.488	999.185	991.129	994.052	995.026
				帕博利珠单抗联合化疗组 PFS	969.816	963.236	971.668	967.300	947.252	947.577	949.311
		单纯化疗组 OS		1 181.297	1 171.555	1 179.642	1 172.993	1 171.534	1 183.675	1 173.146	
		BIC	单纯化疗组 PFS	1 002.689	970.165	1 001.846	979.957	956.095	967.261	965.549	
帕博利珠单抗联合化疗组 OS			1 007.683	1 003.358	1 011.939	1 005.637	997.581	1 000.504	1 004.703		
帕博利珠单抗联合化疗组 PFS			973.042	969.687	978.119	973.752	953.704	954.028	958.985		
ITT亚组	AIC	单纯化疗组 OS	1 184.580	1 178.122	1 186.208	1 179.559	1 178.100	1 190.242	1 182.996		
		单纯化疗组 PFS	1 005.973	976.731	1 008.412	986.523	962.661	973.827	975.398		
		帕博利珠单抗联合化疗组 OS	2 058.382	2 038.385	2 057.245	2 043.134	2 027.198	2 036.902	2 034.418		
		帕博利珠单抗联合化疗组 PFS	1 999.015	1 979.649	2 001.011	1 988.184	1 950.535	1 968.708	1 965.794		
		单纯化疗组 OS	2 259.427	2 232.060	2 253.824	2 236.745	2 226.605	2 244.782	2 231.648		
		单纯化疗组 PFS	1 980.173	1 926.184	1 971.073	1 936.951	1 921.396	1 940.296	1 924.242		
	BIC	帕博利珠单抗联合化疗组 OS	2 062.304	2 046.228	2 065.088	2 050.977	2 035.041	2 044.746	2 046.183		
		帕博利珠单抗联合化疗组 PFS	2 002.937	1 987.492	2 008.854	1 996.027	1 958.379	1 976.551	1 977.559		
		单纯化疗组 OS	2 263.356	2 239.919	2 261.683	2 244.604	2 234.464	2 252.641	2 243.437		
		单纯化疗组 PFS	1 984.103	1 934.043	1 978.932	1 944.810	1 929.255	1 948.155	1 936.031		

表2 各组治疗方案OS和PFS曲线的最优拟合分布及参数

人群亚组	治疗方案曲线	最优拟合分布	λ	γ
ESCC亚组	帕博利珠单抗联合化疗组OS	Log-logistic分布	0.014	1.657
	帕博利珠单抗联合化疗组PFS	Log-logistic分布	0.032	1.815
	单纯化疗组OS	Log-logistic分布	0.016	1.810
	单纯化疗组PFS	Log-logistic分布	0.032	2.137
PD-L1 CPS \geq 10分亚组	帕博利珠单抗联合化疗组OS	Log-logistic分布	0.013	1.636
	帕博利珠单抗联合化疗组PFS	Log-logistic分布	0.031	1.726
	单纯化疗组OS	Log-logistic分布	0.021	1.731
	单纯化疗组PFS	Log-logistic分布	0.031	2.185
ITT亚组	帕博利珠单抗联合化疗组OS	Log-logistic分布	0.014	1.681
	帕博利珠单抗联合化疗组PFS	Log-logistic分布	0.032	1.817
	单纯化疗组OS	Log-logistic分布	0.016	1.800
	单纯化疗组PFS	Log-logistic分布	0.035	2.093

λ :尺度参数; γ :形状参数

计算增量成本-效果比(incremental cost effectiveness ratio, ICER)并与WTP阈值比较,进行成本-效用分析。

1.7 敏感性分析

本研究分别进行了单因素敏感性分析和概率敏感性分析以检验模型的稳健性。单因素敏感性分析分别以参数的最大值和最小值作为上下限计算ICER,从而确定不同参数在一定范围内变化时对ICER的影响程度^[22-23],其分析结果以旋风图呈现。通过1 000次二阶

蒙特卡洛模拟对各个参数的分布抽样进行概率敏感性分析,概率敏感性分析结果以增量成本-效果散点图和成本-效果可接受曲线来表示。单因素敏感性分析和概率敏感性分析参数见表3。

2 结果

2.1 模型验证结果

本研究通过视觉检验和将原始临床试验报道的中位OS和中位PFS与拟合后的结果进行对比,判断拟合后KM曲线的可靠性。结果显示,模型拟合效果较好,3个人群亚组拟合前后的KM曲线和中位OS、PFS分别见图2~图4、表4。

2.2 基础分析结果

基础分析结果见表5。由表5可见,相较于单纯化疗方案,帕博利珠单抗联合化疗用于ESCC、PD-L1 CPS \geq 10分 and ITT 3个亚组患者可分别多获得0.39、1.39、1.54 QALYs,同时治疗成本也更高,3个亚组患者的ICER分别为950 528.42、107 845.39、315 754.56元/QALY。可见,当WTP阈值为3倍我国人均GDP(242 928元)时,相较于单纯化疗方案,帕博利珠单抗联合化疗方案一线治疗晚期或转移性食管癌在ESCC和ITT人群中不具有经济性,但在PD-L1 CPS \geq 10分人群中具有经济性。

表3 分区生存模型参数及分布

项目	具体参数	均值	范围		分布	来源
			下限	上限		
每周成本/元	帕博利珠单抗(100 mg)	35 836.00	28 668.80	35 836.00	Gamma分布	药智网
	氟尿嘧啶(250 mg)	415.18	332.14	498.21	Fixed分布	药智网
	顺铂(10 mg)	125.99	100.79	151.18	Gamma分布	药智网
	紫杉醇(1 mg)	701.51	561.21	841.81	Gamma分布	药智网
	多西他赛(1 mg)	838.50	670.80	1 006.20	Gamma分布	药智网
	纳武利尤单抗(200 mg)	18 500.00	14 800.00	22 200.00	Gamma分布	药智网
	信迪利单抗(200 mg)	5 686.00	4 548.80	5 686.00	Gamma分布	药智网
	最佳支持治疗成本	6 653.38	5 322.70	7 984.06	Gamma分布	文献[13]
	诊断成本	10.00	3.00	30.00	Gamma分布	文献[14]
	护理费	15.00	4.00	22.00	Gamma分布	文献[14]
	床位费	45.00	20.00	60.00	Gamma分布	文献[14]
	静脉注射费	7.25	5.00	12.00	Gamma分布	文献[14]
	计算机断层扫描费	150.00	90.00	330.00	Gamma分布	文献[14]
	化验成本	52.50	37.00	81.00	Gamma分布	文献[14]
	实验室检查成本	10.00	7.00	19.00	Gamma分布	文献[14]
	中性粒细胞减少症干预成本	3 375.00	2 700.00	4 050.00	Gamma分布	文献[15]
	中性粒细胞计数减少干预成本	3 662.00	2 929.60	4 394.40	Gamma分布	文献[15]
	贫血干预成本	3 789.40	3 031.50	4 547.30	Gamma分布	文献[15]
	效用值	PFS状态	0.741	0.593	0.889	Beta分布
PD状态		0.581	0.465	0.697	Beta分布	文献[20-21]
中性粒细胞减少症		0.460	0.368	0.552	Beta分布	文献[13]
中性粒细胞计数减少		0.070	0.063	0.077	Beta分布	文献[13]
贫血		0.073	0.058	0.088	Beta分布	文献[13]
不良反应发生率	帕博利珠单抗联合化疗组中性粒细胞减少症发生率	0.140	0.126	0.154	Beta分布	文献[9]
	帕博利珠单抗联合化疗组中性粒细胞计数减少发生率	0.230	0.207	0.253	Beta分布	文献[9]
	帕博利珠单抗联合化疗组贫血发生率	0.120	0.108	0.132	Beta分布	文献[9]
	单纯化疗组中性粒细胞减少症发生率	0.160	0.144	0.176	Beta分布	文献[9]
	单纯化疗组中性粒细胞计数减少发生率	0.170	0.153	0.187	Beta分布	文献[9]
	单纯化疗组贫血发生率	0.150	0.135	0.165	Beta分布	文献[9]
贴现率/%		5	0	8	Fixed分布	文献[12]

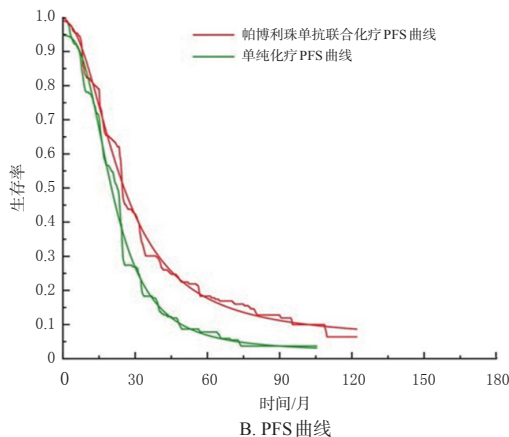
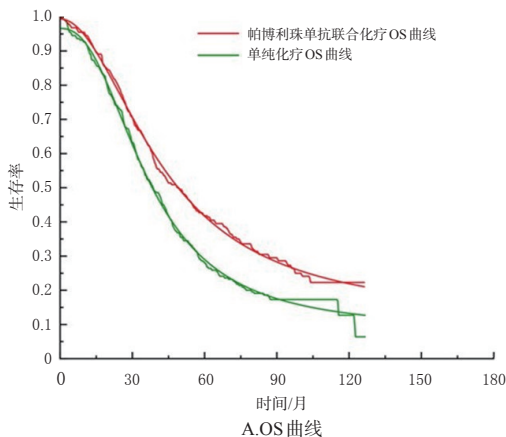


图2 ESCC亚组两种治疗方案拟合前后的KM曲线

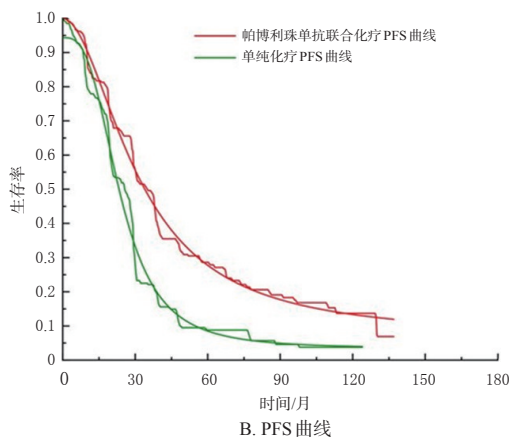
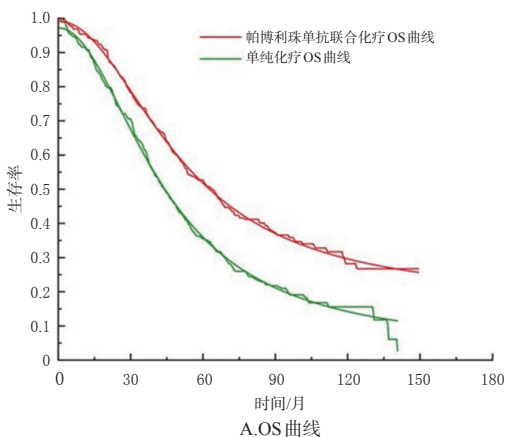


图3 PD-L1 CPS ≥ 10分亚组两种治疗方案拟合前后的KM曲线

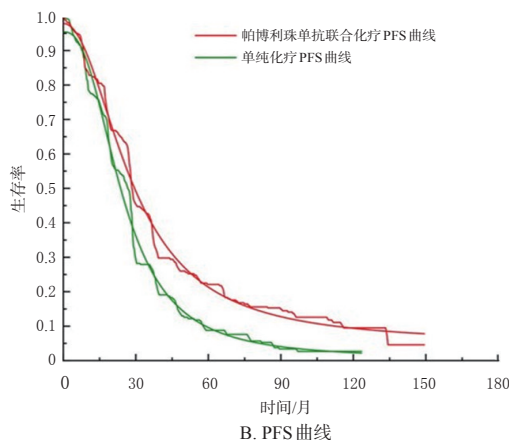
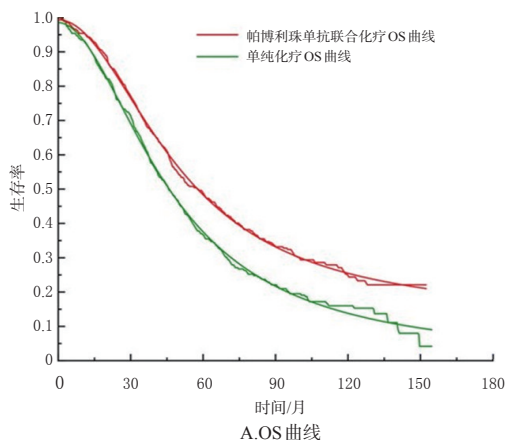


图4 ITT亚组两种治疗方案拟合前后的KM曲线

表4 原始研究与重构个体数据的生存分析对比

方案	类别	ESCC亚组[中位数 (95%CI)]/月	PD-L1 CPS ≥ 10分亚组 [中位数(95%CI)]/月	ITT亚组[中位数 (95%CI)]/月
帕博利珠单抗联合化疗	原始OS	12.6(10.2,14.3)	13.5(11.1,15.6)	12.4(10.5,14.0)
	拟合后OS	12.7(10.3,14.5)	13.6(11.2,16.0)	12.4(10.6,14.1)
	原始PFS	6.3(6.2,6.9)	7.5(6.2,8.2)	6.3(6.2,6.9)
	拟合后PFS	6.3(6.2,7.3)	7.5(6.3,8.2)	6.3(6.2,7.0)
单纯化疗	原始OS	9.8(8.6,11.1)	9.4(8.0,10.7)	9.8(8.8,10.8)
	拟合后OS	9.8(8.8,11.2)	9.4(8.2,11.1)	9.7(8.8,10.9)
	原始PFS	5.8(5.0,6.1)	5.5(4.3,6.0)	5.8(5.0,6.0)
	拟合后PFS	5.8(5.1,6.1)	5.5(4.3,6.1)	5.8(5.0,6.0)

CI: 置信区间(confidence interval)

2.3 敏感性分析结果

2.3.1 单因素敏感性分析 根据表3中模型参数的上下限进行单因素敏感性分析,结果如图5~图7所示。对ESCC和ITT亚组患者ICER影响较大的4个因素分别均为贴现率、PFS和PD状态的效用值以及帕博利珠单抗成本,而对PD-L1 CPS ≥ 10分亚组患者ICER影响较大的4个因素则为PD状态效用值、帕博利珠单抗成本、纳武利尤单抗成本和PFS状态效用值。可见,健康状态效用值对3个亚组患者ICER的影响均较大;此外,ICER对帕博利珠单抗成本也较为敏感。

表5 基础分析结果

方案	ESCC亚组					PD-L1 CPS≥10分亚组					ITT亚组				
	总成本/元	效果/QALYs	增量成本/元	增量效果/QALYs	ICER/(元/QALY)	总成本/元	效果/QALYs	增量成本/元	增量效果/QALYs	ICER/(元/QALY)	总成本/元	效果/QALYs	增量成本/元	增量效果/QALYs	ICER/(元/QALY)
帕博利珠单抗联合化疗	663 990.51	3.82	374 602.07	0.39	950 528.42	550 800.57	3.93	149 979.62	1.39	107 845.39	663 403.20	3.81	486 982.05	1.54	315 754.56
单纯化疗	289 388.44	3.43				400 820.95	2.54				176 421.15	2.27			

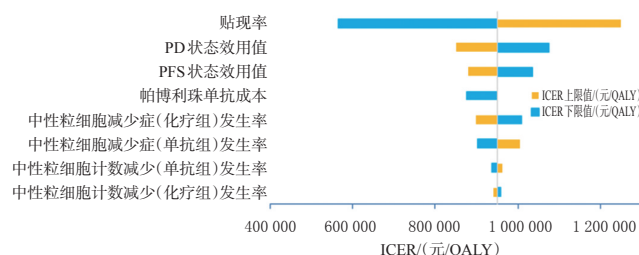


图5 ESCC亚组人群单因素敏感性分析旋风图

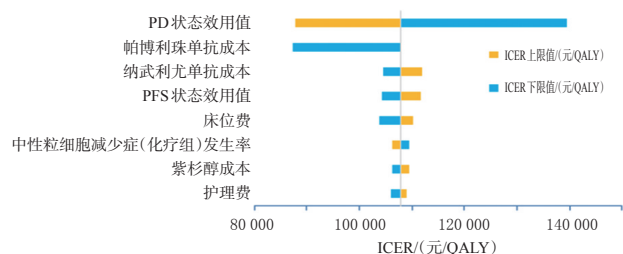


图6 PD-L1 CPS≥10分亚组人群单因素敏感性分析旋风图

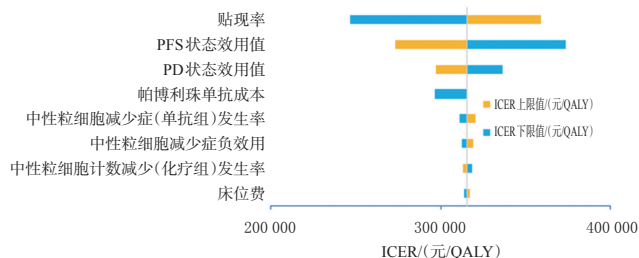


图7 ITT亚组人群单因素敏感性分析旋风图

2.3.2 概率敏感性分析 ESCC亚组患者的概率敏感性分析结果见图8、图9。由图8可见,在ESCC亚组患者中,1 000次蒙特卡洛模拟的ICER均落在3倍我国人均GDP以上区域,在WTP阈值为3倍我国人均GDP(242 928元)时,单纯化疗方案相较于帕博利珠单抗联合化疗方案更具经济性。由图9可见,当WTP阈值为3倍我国人均GDP(242 928元)时,帕博利珠单抗联合化疗方案具有经济性的概率为0;随着WTP阈值的升高,该方案具有经济性的概率随之升高,当WTP阈值为570 000元时,帕博利珠单抗联合化疗方案具有经济性的概率才会超过50%。由此可见,基础分析结果较为稳健。

PD-L1 CPS≥10分亚组患者的概率敏感性分析结果见图10、图11。由图10可见,在PD-L1 CPS≥10分亚组患者中,1 000次蒙特卡洛模拟的ICER均落在3倍我国人均GDP以下区域,表明在WTP阈值为3倍我国人均GDP(242 928元)时,帕博利珠单抗联合化疗方案较

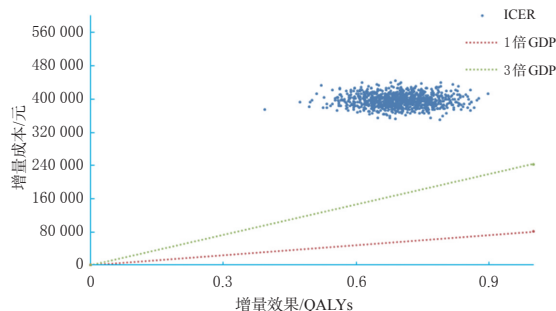


图8 ESCC亚组患者的增量成本-效果散点图

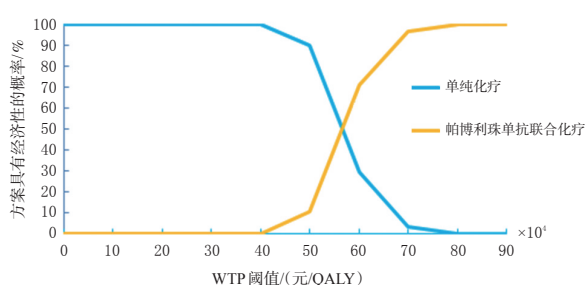


图9 ESCC亚组患者的成本-效果可接受曲线

单纯化疗方案更具经济性。由图11可见,当WTP阈值为1倍我国人均GDP(80 976元)时,帕博利珠单抗联合化疗方案具有经济性的概率为5%;当WTP阈值升高到3倍我国人均GDP(242 928元)时,帕博利珠单抗联合化疗方案具有经济性的概率为100%。由此可见,基础分析结果较为稳健。

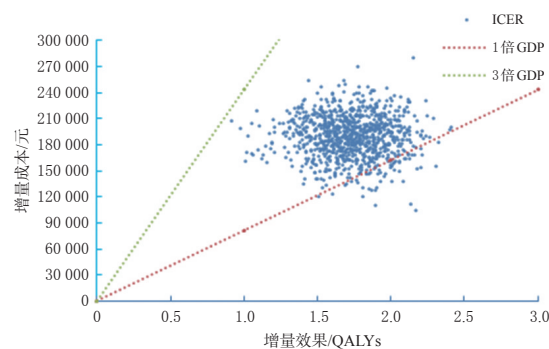


图10 PD-L1 CPS≥10分亚组患者的增量成本-效果散点图

ITT亚组患者的概率敏感性分析结果见图12、图13。由图12可见,对该亚组患者进行1 000次蒙特卡洛模拟结果显示,有44%的ICER落在3倍我国人均GDP(242 928元)以下区域,说明以3倍我国人均GDP为WTP阈值时,帕博利珠单抗联合化疗方案具有经济性的概率为44%。由图13可见,当WTP阈值升至270 000

时,帕博利珠单抗联合化疗方案具有经济性的概率为85%。由此可见,基础分析结果较为稳健。

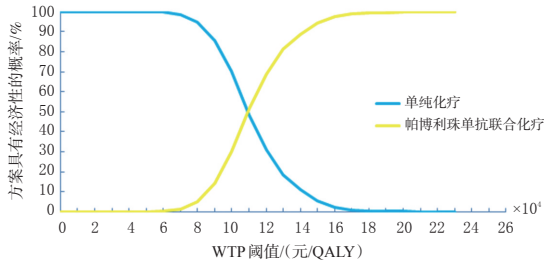


图 11 PD-L1 CPS ≥ 10 分亚组患者的成本-效果可接受曲线

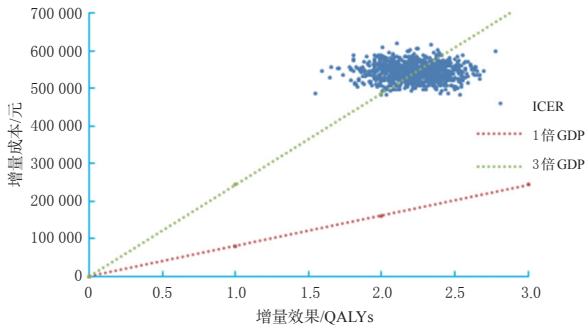


图 12 ITT 亚组患者的增量成本-效果散点图

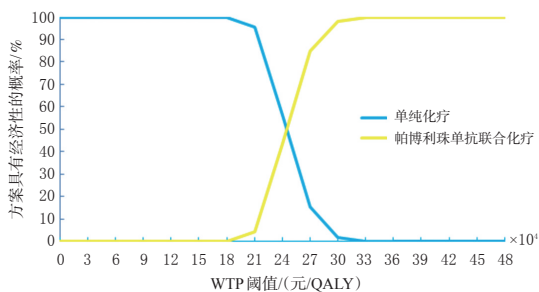


图 13 ITT 亚组患者的成本-效果可接受曲线

3 讨论

帕博利珠单抗是一种抗PD-1的人源化IgG4单克隆抗体,能结合PD-1并解除PD-1对T细胞的抑制作用,从而发挥杀伤肿瘤细胞的作用^[24]。KEYNOTE-590研究表明,接受帕博利珠单抗联合化疗的晚期或转移性食管癌患者获益明显,并且该研究中的亚洲人群占比超过52%^[9],因此《中国临床肿瘤学会(CSCO)食管癌诊疗指南(2021)》将帕博利珠单抗联合化疗方案列为一线治疗晚期或转移性食管癌的I级推荐。本研究基于KEYNOTE-590研究,利用分区生存模型分析了帕博利珠单抗联合化疗一线治疗晚期或转移性食管癌的经济性。结果显示,与单纯化疗方案相比,帕博利珠单抗联合化疗方案均可为ESCC、PD-L1 CPS ≥ 10 分、ITT亚组患者带来更多的健康获益,但成本也更高,ICER分别为950 528.42、107 845.39、315 754.56元/QALY,ESCC和ITT亚组患者的ICER超过3倍我国人均GDP(242 928元)。单因素敏感性分析结果表明,对ESCC和ITT亚组

患者ICER影响较大的4个因素分别均为贴现率、PFS和PD状态的效用值以及帕博利珠单抗成本;而对PD-L1 CPS ≥ 10 分亚组患者ICER影响较大的4个因素则是PD状态效用值、帕博利珠单抗成本、纳武利尤单抗成本和PFS状态效用值。可见,健康状态效用值对3个亚组人群的ICER影响均较大,原因可能是原始临床研究并未报道相应的健康状态效用值数据,本研究中的效用值数据来源于一项雷莫芦单抗联合紫杉醇治疗胃食管交界处腺癌的健康偏好研究,两项研究入组患者基线情况不同且人群样本与我国情况也有所差异。概率敏感性分析结果表明基础分析结果较为稳健。

石丰豪等^[25]从我国卫生体系角度出发评价了卡瑞利珠单抗方案对比化疗方案二线治疗晚期或转移性ESCC的经济性,结果显示,卡瑞利珠单抗方案在比化疗方案多获得0.58 QALYs的同时,需要多花费成本35 125.33元,ICER为61 004.80元/QALY,低于1倍我国2020年人均GDP(72 447元),卡瑞利珠单抗方案具有经济性。胡梦雪等^[26]利用KEYNOTE-181研究数据从我国卫生体系角度出发,采用分区生存模型评价了帕博利珠单抗对比化疗方案二线治疗晚期或转移性食管癌的经济性,结果显示,相较于化疗,帕博利珠单抗单药治疗在ESCC、PD-L1 CPS ≥ 10 分和ITT 3个亚组患者中均不具有经济性,与本研究结果并不一致。分析其原因如下:一方面,可能由于两项研究治疗方案有所差别,胡梦雪等^[26]的方案为帕博利珠单抗单药治疗对比化疗,而本研究为帕博利珠单抗联合化疗方案对比单纯化疗方案;另一方面,本研究将实行赠药政策后的药品价格作为实际支付价格计算,而胡梦雪等^[26]则是按照药品原价进行的计算;此外,胡梦雪等^[26]的研究为二线治疗,本研究为一线治疗,两项研究在疾病进展后后线方案的设计和成本计算方面也存有差异。

本研究尚存在一定的局限性:首先,本研究通过参数分布拟合的方法来获得患者的PFS和OS数据,外推虽可获得KEYNOTE-590研究随访期外的相关数据,但外推会增加模型的不确定性;其次,本研究在患者进入PD状态后,使用的药物仅为临床研究中患者疾病进展后的治疗方案,在真实世界中可能会存在其他的治疗方案,这会造成一定的偏倚;再次,国内尚无晚期食管癌患者健康效用值偏好研究,本研究采用的效用值均来自文献,可能会导致结果不够准确;最后,本研究将帕博利珠单抗的赠药政策直接考虑在成本内,这也会使得本研究的结果应用更为局限。

参考文献

- [1] 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.

- [2] Global Burden of Disease 2019 Cancer Collaboration, KOCARNIK J M, COMPTON K, et al. Cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life years for 29 cancer groups from 2010 to 2019: a systematic analysis for the global burden of disease study 2019[J]. *JAMA Oncol*, 2022, 8(3): 420-444.
- [3] LI S B, CHEN H, MAN J Y, et al. Changing trends in the disease burden of esophageal cancer in China from 1990 to 2017 and its predicted level in 25 years[J]. *Cancer Med*, 2021, 10(5): 1889-1899.
- [4] 王文辉, 段旭华, 李浩, 等. 食管动脉化疗栓塞联合卡瑞利珠单抗治疗中晚期食管癌[J]. *中国介入影像与治疗学*, 2021, 18(11): 699-701.
- [5] AJANI J A, D'AMICO T A, BENTREM D J, et al. Esophageal and esophagogastric junction cancers, version 2, 2019, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2019, 17(7): 855-883.
- [6] MURO K, LORDICK F, TSUSHIMA T, et al. Pan-Asian adapted ESMO clinical practice guidelines for the management of patients with metastatic oesophageal cancer: a JSMO-ESMO initiative endorsed by CSCO, KSMO, MOS, SSO and TOS[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(1): 34-43.
- [7] MOEHLER M, MADERER A, THUSS-PATIENCE P C, et al. Cisplatin and 5-fluorouracil with or without epidermal growth factor receptor inhibition panitumumab for patients with non-resectable, advanced or metastatic oesophageal squamous cell cancer: a prospective, open-label, randomised phase III AIO/EORTC trial (POWER) [J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(2): 228-235.
- [8] 陈爽, 郑淑芬, 张述耀, 等. 肿瘤免疫治疗药物程序性死亡分子/程序性死亡配体抑制剂的不良反应挖掘及评价[J/OL]. *中国药物警戒*: 1-14 (2021-11-25) [2021-12-01]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.5219.R.20211125.1004.002.html>.
- [9] SUN J M, SHEN L, SHAH M A, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study[J]. *Lancet*, 2021, 398(10302): 759-771.
- [10] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会组织. 中国临床肿瘤学会(CSCO)食管癌诊疗指南: 2021[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2021: 17-25.
- [11] 马倩倩, 何贤英, 崔芳芳, 等. 基于ARIMA与NNAR模型的中国食管癌疾病负担预测[J]. *中华疾病控制杂志*, 2021, 25(9): 1048-1053.
- [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] 刘国强, 康朔, 王欣晨. 帕博利珠单抗一线治疗PD-L1高表达的晚期非小细胞肺癌的药物经济学评价[J]. *中国药房*, 2021, 32(11): 1351-1356.
- [14] 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.
- [15] 孟蕊, 周挺, 石富豪, 等. 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[J]. *中国药房*, 2021, 32(22): 2761-2766.
- [16] 国家统计局. 中华人民共和国2021年国民经济和社会发展统计公报[N]. *人民日报*, 2022-03-01(10).
- [17] LATIMER N R. Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials: extrapolation with patient-level data[J]. *Med Decis Making*, 2013, 33(6): 743-754.
- [18] 刘月皎. 《中国居民营养与慢性病状况报告(2020年)》发布[J]. *中国食物与营养*, 2020, 26(12): 2.
- [19] 石远凯, 孙燕. 临床肿瘤内科手册[M]. 6版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 466-475.
- [20] JIANG Y, LI Y, WANG L X W. Cost-effectiveness analysis of nivolumab plus standard chemotherapy versus chemotherapy alone for the first-line treatment of unresectable advanced or metastatic gastric cancer, gastroesophageal junction cancer, and esophageal adenocarcinoma[J]. *Int J Clin Pharm*, 2022, 44(2): 499-506.
- [21] AL-BATRAN S E, VAN CUTSEM E, OH S C, et al. Quality-of-life and performance status results from the phase III RAINBOW study of ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma[J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(4): 673-679.
- [22] GOLDMAN J W, DVORKIN M, CHEN Y B, et al. Durvalumab, with or without tremelimumab, plus platinum-metoposide versus platinum-etoposide alone in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): updated results from a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(1): 51-65.
- [23] AZIZ M I A, TAN L E, TAN W H G, et al. Cost-effectiveness analysis of pembrolizumab monotherapy versus chemotherapy for previously untreated advanced non-small cell lung cancer[J]. *J Med Econ*, 2020, 23(9): 952-960.
- [24] ZENG X H, WAN X M, PENG L B, et al. Cost-effectiveness analysis of pembrolizumab plus chemotherapy for previously untreated metastatic non-small cell lung cancer in the USA[J]. *BMJ Open*, 2019, 9(12): e031019.
- [25] 石富豪, 金敏, 王子婧, 等. 卡瑞利珠单抗对比化疗方案二线治疗晚期或转移性食管鳞状细胞癌的成本效用分析[J]. *中国卫生经济*, 2021, 40(12): 73-77.
- [26] 胡梦雪, 高红婷, 宁智鹏, 等. 帕博利珠单抗单药与化疗二线治疗晚期或转移性食管癌的成本-效果分析[J]. *中国医院药学杂志*, 2022, 42(3): 318-323.

(收稿日期: 2022-02-09 修回日期: 2022-05-12)

(编辑: 孙冰)