

基于两种模型的帕博利珠单抗联合化疗一线治疗晚期胆道癌的经济学评价[△]

向贵圆^{1*}, 刘柳², 黄月月³, 徐靖¹, 刘耀^{1#} (1. 陆军军医大学大坪医院药剂科, 重庆 400042; 2. 贵州省习水县人民医院医教科, 贵州 遵义 564600; 3. 重庆市妇幼保健院/重庆医科大学附属妇女儿童医院运营管理部门, 重庆 401147)

中图分类号 R956; R979.1

文献标志码 A

文章编号 1672-2124(2024)09-1113-06

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2024.09.020



摘要 目的: 评价帕博利珠单抗联合吉西他滨+顺铂对比安慰剂联合吉西他滨+顺铂一线治疗我国晚期胆道癌患者的经济性。方法: 从我国卫生体系角度出发, 意愿支付(WTP)阈值设定为3倍2022年我国人均国内生产总值(GDP), 即257 094.00元/质量调整生命年(QALY), 建立马尔可夫模型和分区生存模型进行成本-效果分析, 使用单因素敏感性分析和概率敏感性分析法分析参数对模型稳健性的影响, 并分析患者援助项目情景下帕博利珠单抗的经济性。结果: 马尔可夫模型分析结果显示, 帕博利珠单抗组对比安慰剂组的增量成本-效果比(ICER)为2 758 043.34元/QALY, 在患者援助项目情景下, ICER为730 319.70元/QALY, 均高于设定的WTP阈值; 在无患者援助项目时, 帕博利珠单抗的成本-效果价格为1 452.45元/100 mg, 分区生存模型结果验证了马尔可夫模型的结果。结论: 在3倍2022年我国人均GDP的WTP阈值下, 帕博利珠单抗联合化疗一线治疗晚期胆道癌不具有成本-效果优势, 降低帕博利珠单抗的价格可提高其具有成本-效果优势的概率。

关键词 帕博利珠单抗; 胆道癌; 成本-效果; 马尔可夫模型; 分区生存模型; 一线治疗; 成本-效用分析

Economic Evaluation on Pembrolizumab Combined with Chemotherapy for the First-Line Treatment of Advanced Biliary Tract Cancer Based on Two Models[△]

XIANG Guiyuan¹, LIU Liu², HUANG Yueyue³, XU Jing¹, LIU Yao¹ (1. Dept. of Pharmacy, Daping Hospital of Army Medical University, Chongqing 400042, China; 2. Dept. of Medicine Education, Guizhou Xishui County People's Hospital, Guizhou Zunyi 564600, China; 3. Dept. of Operation Management, Chongqing Health Center for Women and Children/Women and Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 401147, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To evaluate the economic impact of pembrolizumab combined with gemcitabine and cisplatin versus placebo combined with gemcitabine and cisplatin for the first-line treatment of patients with advanced biliary tract cancer in China. **METHODS:** From the perspective of China's health system, the willingness-to-pay (WTP) threshold was set at 3 times of China's gross domestic product (GDP) per capita in 2022, that is 257 094.00 RMB/quality-adjusted life year (QALY), Markov model and partitioned survival model were constructed to conduct cost-effectiveness analysis, univariate sensitivity analysis and probabilistic sensitivity analysis were used to analyze the effects of parameters on the model's robustness, and to analyze the economic outcome of pembrolizumab under the patient assistance program scenario. **RESULTS:** The results of Markov model analysis showed that the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) was 2 758 043.34 RMB/QALY for the pembrolizumab group versus the placebo group, and 730 319.70 RMB/QALY under the patient assistance program scenario, which were both higher than the set WTP threshold; in the absence of patient assistance program, the cost-effectiveness price of pembrolizumab was 1 452.45 RMB/100 mg, and the partitioned survival model results had validated the Markov model results. **CONCLUSIONS:** Under the WTP threshold of 3 times of 2022 China's per capita GDP, pembrolizumab combined with chemotherapy for the first-line treatment of advanced biliary tract cancer does not have cost-effectiveness advantage, and lowering the price of pembrolizumab can increase the probability of its cost-effectiveness advantage.

KEYWORDS Pembrolizumab; Biliary tract cancer; Cost-effectiveness; Markov model; Partitioned survival model; First-line treatment; Cost-effectiveness analysis

[△] 基金项目: 重庆市临床药学重点专科建设项目 (No. 渝卫办发[2020]68号)

* 药师。研究方向: 药物经济学与医药卫生政策。E-mail: xiangguiyuan@tmmu.edu.cn

通信作者: 副主任药师。研究方向: 临床药学与药事管理。E-mail: liuyao@tmmu.edu.cn

胆道癌是全球第二常见的肝胆恶性肿瘤类型,其主要包括肝内胆管癌、肝外胆管癌和胆囊癌^[1]。2016年,我国约有388 800人被诊断为肝癌,其中肝内胆管癌占10%~15%,另有55 700人被诊断为GBC胆囊癌^[2]。手术治疗是早期胆道癌的主要治愈方法,然而,大多数胆道癌患者于晚期确诊,诊断时只有约3%的患者适合根治性手术^[3]。晚期胆道癌预后较差,其5年生存率仅为2%^[4]。十余年来,吉西他滨+顺铂一直是晚期胆道癌的标准一线化疗方案^[5]。近年来,随着抗程序性死亡受体1(PD-1)/程序性死亡受体配体1(PD-L1)药物等免疫抑制剂的临床应用,为晚期胆道癌治疗提供了新的选择。

帕博利珠单抗是一种人源化的免疫球蛋白G4型单克隆抗PD-1抗体药物,目前在国内已获批非小细胞肺癌等多类恶性肿瘤适应证,尚未被纳入国家医保药品目录。KEYNOTE-966研究(ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04003636)是一项国际多中心、随机双盲的Ⅲ期临床研究,其研究结果显示,与安慰剂联合化疗相比,帕博利珠单抗联合化疗可以延长晚期胆道癌患者中位总生存期1.8个月(12.7个月 vs. 10.9个月, $HR=0.83$)和中位无进展生存期0.9个月(6.5个月 vs. 5.6个月, $HR=0.87$);同时,帕博利珠单抗组和安慰剂组的治疗相关3—4级不良事件发生率分别为70%和69%,5级不良事件发生率分别为2%和1%^[6]。尽管帕博利珠单抗可使晚期胆道癌患者生存获益,但其造成严重不良事件风险增加,同时其高昂的价格也为患者带来了更加严重的经济负担。本研究从医疗体系角度出发,分析帕博利珠单抗一线治疗晚期胆道癌的成本-效果,测算帕博利珠单抗具有成本-效果优势的价格,旨在为临床治疗、地方药品采购和医保准入等相关决策提供参考,以期提高医疗资源配置效率和临床合理用药水平。

1 资料与方法

1.1 患者资料与治疗方案

本研究的患者资料和治疗方案主要来源于KEYNOTE-966研究。目标人群为年龄≥18岁,既往未经治疗的、不可切除的局部晚期或转移性胆道癌患者,预期生存期≥3个月;该研究共纳入1 069例患者,平均年龄为63.5岁。所有受试者以约1:1(533:536)的比例被随机分配至帕博利珠单抗组和安慰剂组,接受每3周为1个周期的药物治疗。帕博利珠单抗组患者每个周期第1日予以帕博利珠单抗200 mg静脉滴注1次,安慰剂组患者同步予以0.9%氯化钠注射液为安慰剂;同时,两组患者每个周期的第1日和第8日均予以吉西他滨1 000 mg/m²和顺铂25 mg/m²静脉滴注,直至患者疾病进展或出现不可耐受的不良反应。其中,帕博利珠单抗或安慰剂最多使用35个周期,顺铂最多使用8个周期,吉西他滨给药周期数与帕博利珠单抗相同。患者疾病进展后均接受标准二线化疗和最佳支持治疗,假设两组受试者均予以奥沙利铂85 mg/m²静脉滴注,亚叶酸钙400 mg/m²静脉滴注,以及氟尿嘧啶2 800 mg/m²先静脉注射然后静脉滴注的二线化疗,给药周期为2周,连续给药6个周期,二线化疗结束后予以最佳支持治疗直至死亡。

1.2 模型结构

马尔可夫模型和分区生存模型是药物经济学研究常用的

两种模型,本研究为了增强研究结果的可靠性,同时建立了马尔可夫模型和分区生存模型进行分析,见图1。两种模型均包含3种疾病状态,即疾病无进展生存(PFS)状态、疾病进展(PD)状态以及死亡状态,假设患者全部以PFS状态进入模型,经过帕博利珠单抗或安慰剂联合化疗治疗后转移至PD状态或死亡状态,3种状态转移不可逆。模型循环周期为3周,模型运行时限为终生,即模型模拟至99%的患者死亡,实际模拟时限为13.44年。本研究使用3倍2022年我国人均国内生产总值(GDP)为意愿支付(WTP)阈值,即257 094.00元/质量调整生命年(QALY)。本研究对成本和健康产出采用每年5%的贴现率进行贴现,对马尔可夫模型进行了半周期校正。

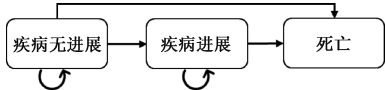


图1 马尔可夫模型和分区生存模型示意图

1.3 生存分析

本研究患者生存数据主要来源于KEYNOTE-966研究最终分析结果中的生存数据,外加生存模型外推所得。首先使用WebPlotDigitizer 4.6程序提取Kaplan-Meier生存曲线(KM曲线)得到时间和生存率数据,使用R语言4.3.0生成伪个体患者数据后重构生存曲线,然后拟合Exponential、Weibull、Gamma、Gompertz、Log-logistic以及Lognormal参数模型,根据赤池信息准则(AIC)和贝叶斯信息准则(BIC)以及目视检查,帕博利珠单抗组和安慰剂组的PFS曲线最佳拟合模型均为Lognormal,两组的总生存(OS)率曲线最佳拟合均为Log-logistic,见表1。根据所选拟合模型外推生存曲线至患者全部死亡,并得到分布参数 θ 、 γ 、 μ 和 σ ,见表2。根据生存函数,Log-logistic为 $S(t)=1/[1+(t/\theta)^\gamma]$,Lognormal为 $S(t)=1-\Phi[(\ln(t)-\mu)/\sigma]$,计算得到时间变化型转移概率以及患者数。其中假设患者从PFS状态转移至死亡状态的概率为2021年我国自然死亡率7.18‰^[7]。本研究中,马尔可夫模型使用拟合的生存数据,分区生存模型中帕博利珠单抗组前34.5个月(安慰剂组为前31.5个月)的生存数据使用KEYNOTE-966研究期内实际的生存数据,此后则使用拟合及外推的生存数据。

1.4 成本和效用值

本研究基于卫生体系角度,因此仅纳入直接医疗成本,包括药物、实验室检测、增强电子计算机断层扫描(CT)、疾病管理、最佳支持治疗和不良事件处理等相关成本。药物成本包括干预治疗药物成本和后续治疗药物成本,源于全国招标采购价格均值^[8]。实验室检测成本包括血常规成本和血生化成本,每个周期检测2次。CT成本包括头部、胸部和腹部增强CT,前54周每6周进行1次增强CT检查,之后每12周进行1次。疾病管理成本包括挂号诊断费、静脉输液费、护理费和床位费,其中患者每个治疗周期需入住日间病房治疗2 d。本研究纳入发生率≥5%的3级及以上不良事件,包括中性粒细胞减少症、贫血、血小板减少症以及白细胞减少症。实验室检测成本、增强CT成本、疾病管理成本、不良事件处理成本和最佳支持治疗成本数据来源于文献^[9-12]。美元兑换人民币的汇

表 1 KM 曲线拟合分布的 AIC 和 BIC 值							
生存曲线	拟合优度	Exponential	Weibull	Gamma	Gompertz	Lognormal	Log-logistic
帕博利珠单抗组-OS	AIC	3 143. 59	3 104. 78	3 095. 68	3 133. 23	3 091. 86	3 082. 80
	BIC	3 147. 87	3 113. 34	3 104. 23	3 141. 79	3 100. 42	3 091. 36
安慰剂组-OS	AIC	3 160. 41	3 122. 77	3 114. 64	3 149. 68	3 118. 77	3 106. 73
	BIC	3 164. 69	3 131. 34	3 123. 21	3 158. 25	3 127. 33	3 115. 30
帕博利珠单抗组-PFS	AIC	2 590. 40	2 579. 88	2 571. 05	2 592. 35	2 540. 68	2 552. 55
	BIC	2 594. 68	2 588. 43	2 579. 61	2 600. 91	2 549. 23	2 561. 11
安慰剂组-PFS	AIC	2 561. 66	2 534. 22	2 519. 21	2 561. 03	2 482. 07	2 495. 75
	BIC	2 565. 94	2 542. 79	2 527. 78	2 569. 60	2 490. 64	2 504. 32

表 2 KM 曲线最优拟合分布及分布参数					
KM 曲线	最佳拟合分布	分布参数			
		θ	γ	μ	σ
帕博利珠单抗组-OS	Log-logistic	12. 854 0	1. 819 8	—	—
安慰剂组-OS	Log-logistic	11. 095 0	1. 821 0	—	—
帕博利珠单抗组-PFS	Lognormal	—	—	1. 812 0	1. 015 8
安慰剂组-PFS	Lognormal	—	—	1. 708 5	0. 916 5

注:“—”表示此参数不适用该分布。

率使用国家外汇管理局公布的 2023 年 1—5 月平均汇率(1 美元=人民币 6. 88 元)。PFS 状态的效用值设定为 0. 84,PD 状态的效用值设定为 0. 76,死亡状态为 0,效用值源于已发表的文献^[12]。马尔可夫模型和分区生存模型参数见表 3。

表 3 马尔可夫模型和分区生存模型参数				
模型参数	均值	下限值	上限值	分布
药物成本/(元/周期)				
帕博利珠单抗	35 836. 00	28 668. 80	43 003. 20	Gamma
吉西他滨	2 193. 95	325. 08	16 443. 20	Gamma
顺铂	206. 62	44. 82	1 594. 99	Gamma
奥沙利铂	1 014. 90	178. 03	7 719. 36	Gamma
亚叶酸钙	308. 35	247. 68	405. 27	Gamma
氟尿嘧啶	5 288. 19	203. 54	146 252. 29	Gamma
其他成本/(元/次)				
增强 CT	583. 50	270. 00	1 062. 60	Gamma
血常规	9. 50	5. 00	19. 00	Gamma
血生化	162. 00	89. 00	246. 00	Gamma
疾病管理	75. 25	28. 00	116. 00	Gamma
最佳支持治疗成本/(元/周期)	1 471. 01	1 176. 81	7 984. 06	Gamma
不良事件处理成本/(元/次)				
中性粒细胞减少症	608. 33	486. 66	730. 00	Gamma
贫血	3 671. 24	2 936. 99	4 405. 48	Gamma
血小板减少症	7 614. 10	6 091. 28	9 136. 92	Gamma
白细胞减少症	3 366. 38	2 693. 10	4 039. 66	Gamma
效用值				
PFS 状态	0. 76	0. 61	0. 91	Beta
PD 状态	0. 68	0. 54	0. 82	Beta
贴现率	0. 05	0	0. 08	Fixed
不良事件发生率				
中性粒细胞减少症-帕博利珠单抗组	0. 47	0. 38	0. 56	Beta
贫血-帕博利珠单抗组	0. 23	0. 18	0. 28	Beta
血小板减少症-帕博利珠单抗组	0. 16	0. 13	0. 19	Beta
白细胞减少症-帕博利珠单抗组	0. 12	0. 10	0. 14	Beta
中性粒细胞减少症-安慰剂组	0. 46	0. 37	0. 55	Beta
贫血-安慰剂组	0. 25	0. 20	0. 30	Beta
血小板减少症-安慰剂组	0. 18	0. 14	0. 22	Beta
白细胞减少症-安慰剂组	0. 09	0. 07	0. 11	Beta

1.5 成本-效果分析

测算了帕博利珠单抗组和安慰剂组患者的终生成本,使用 QALY 和生命年(LYs)测量两组的健康产出,以增量成本-效果比(ICER)为主要指标计算两种治疗方案之间的成本-效果比,并在设定的 WTP 阈值下进行成本-效果分析。为减少因数值舍入造成的 ICER 误差,本研究在计算成本和健康产出以及 ICER 时,先精确计算再保留小数。

1.6 敏感性分析与情景分析

1.6.1 敏感性分析:进行单因素敏感性分析,探究单个参数在

一定范围内变化时对模型的鲁棒性的影响。帕博利珠单抗在国内定价为 17 918. 00 元/100 mg,对其价格在基础值上进行±20%的浮动。对吉西他滨、顺铂、奥沙利铂、亚叶酸钙和氟尿嘧啶成本,增强 CT 成本、血常规成本、血生化成本、疾病管理成本等成本数据使用实际价格范围进行分析。贴现率基础值为 5%,在 0~8%的范围内变化。其他参数均在基础值±20%的范围内变化。此外,本研究对模型运行 1 000 次二阶蒙特卡洛模拟进行概率敏感性分析,以探究所有参数同时发生变化时对模型不确定性的影响。设定各参数服从特定分布,其中贴现率为固定值,成本参数服从 Gamma 分布,效用和不良反应发生率参数服从 Beta 分布,见表 3。

1. 6. 2 情景分析:本研究对两个情景下帕博利珠单抗一线治疗晚期胆道癌的经济性进行分析。(1)情景一,帕博利珠单抗生产企业在我国开展了患者援助项目,对于符合恶性肿瘤适应证且满足灾难性医疗支出的低收入患者进行药物援助,符合条件的患者首次付费使用 2 个周期后,项目为其免费提供之后 2 个周期的药物,再次付费使用 2 个周期后,可免费使用至患者 PD 但不超过 2 年^[13]。本研究假设胆道癌被纳入援助项目,且患者均符合援助条件,以及疾病未进展的患者可免费使用至 35 个周期,并在该情景下对两种治疗方案的成本-效果进行分析。(2)情景二,本研究还分析在 WTP 阈值设定为 1~3 倍 2022 年我国人均 GDP,在无患者援助项目时,帕博利珠单抗一线治疗胆道癌具有成本-效果优势的价格。

2 结果

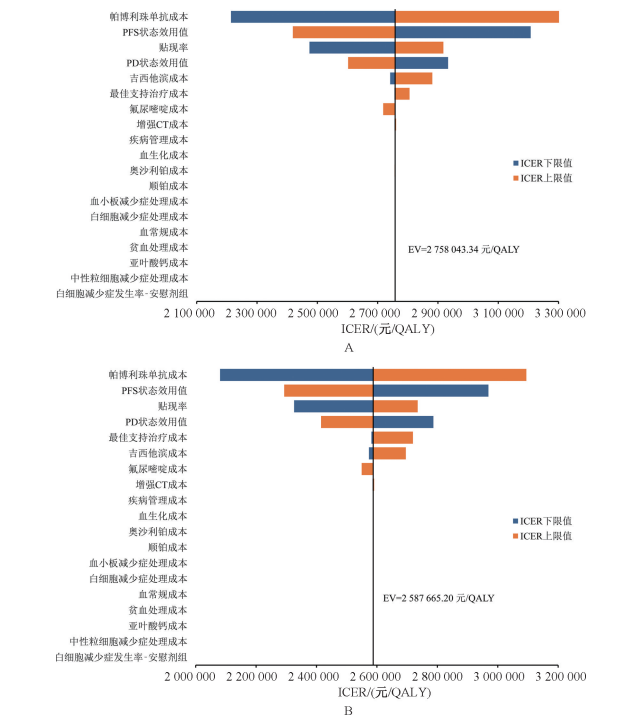
2.1 成本-效果分析结果

基础值的成本-效果分析结果见表 4。马尔可夫模型中,安慰剂组患者的全程治疗成本为 63 432. 34 元,帕博利珠单抗组患者的成本在安慰剂组基础上增加了 414 210. 55 元,健康产出相应增加了 0. 234 3 LYs 和 0. 150 2 QALYs,所得 ICER 为 2 758 043. 34 元/QALY;分区生存模型中,各项成本和效果数值略有减小,增量效果略微增加,所得 ICER 为 2 587 665. 20 元/QALY。两种模型下的 ICER 相近且均远高于 257 094. 00 元/QALY 的 WTP 阈值,说明帕博利珠单抗联合化疗一线治疗晚期胆道癌不具有经济性。

2.2 敏感性分析与情景分析结果

2. 2. 1 单因素敏感性分析结果:单因素敏感性分析结果见图 2。马尔可夫模型[图 2(A)]和分区生存模型[图 2(B)]分析中,对结果影响最大的参数均为帕博利珠单抗成本,在基础价格±20%的变化范围内,帕博利珠单抗组的 ICER 均远高于设定的 WTP 阈值,说明帕博利珠单抗的价格需要进一步调整。此外,在马尔可夫模型中,对结果影响较大的因素依次为 PFS 状态的效用值、贴现率、PD 状态的效用值、吉西他滨成本、最佳支持治疗成本、氟尿嘧啶成本、增强 CT 成本;其中,ICER 与

表 4 成本-效果分析结果									
模型	组别	成本/元	效果		增量成本/元	增量效果		ICER	
			LYs	QALYs		LYs	QALYs	元/LYs	元/QALY
马尔可夫模型	安慰剂组	63 432. 34	1. 508 2	1. 021 1					
	帕博利珠单抗组	477 642. 89	1. 742 5	1. 171 2	414 210. 55	0. 234 3	0. 150 2	1 767 908. 70	2 758 043. 34
分区生存模型	安慰剂组	62 358. 44	1. 477 8	1. 000 2					
	帕博利珠单抗组	467 090. 32	1. 722 8	1. 156 6	404 731. 88	0. 245 0	0. 156 4	1 652 106. 24	2 587 665. 20



A. 马尔可夫模型; B. 分区生存模型。

图 2 单因素敏感性分析结果

PFS 状态、PD 状态的效用值均呈现出反向变动的关系。与马尔可夫模型相比,分区生存模型下最佳支持治疗成本对 ICER 结果的影响大于吉西他滨成本,其他各参数对结果的影响较小。两个模型分析结果均显示,各项参数在设定的范围内变化的 ICER 均高于 3 倍 2022 年我国人均 GDP 的 WTP 阈值。

表 5 患者援助情境下的成本-效果分析结果									
模型	治疗组	成本/元	效果		增量成本/元	增量效果		ICER	
			LYs	QALYs		LYs	QALYs	元/LYs	元/QALY
马尔可夫模型	安慰剂组	63 432. 34	1. 508 2	1. 021 1					
	帕博利珠单抗组	173 113. 77	1. 742 5	1. 171 2	109 681. 43	0. 234 3	0. 150 2	468 135. 70	730 319. 70
分区生存模型	安慰剂组	62 358. 44	1. 477 8	1. 000 2					
	帕博利珠单抗组	171 219. 58	1. 722 8	1. 156 6	108 861. 14	0. 245 0	0. 156 4	444 368. 66	696 006. 89

情景一下的单因素敏感性分析结果显示,对模型结果影响最大的参数仍为帕博利珠单抗成本;此外,吉西他滨成本对结果的影响增大,PD 状态效用值对结果的影响降低,见图 4。两种模型的概率敏感性分析结果显示,帕博利珠单抗具有成本-效果优势的 概率 仍 为 0,当 WTP 阈 值 ≥420 000. 00 元/QALY 时,帕博利珠单抗组具有成本-效果优势的 概率 才 ≥1%,见图 5。

本研究对无患者援助项目(情景二)时帕博利珠单抗一线治疗胆道癌具有成本-效果优势的价格进行了测算,结果显示,在 3 倍 2022 年我国人均 GDP 的 WTP 阈值下,帕博利珠单抗具有成本-效果优势的价格为 1 452. 45 元/100 mg(马尔可夫模

2. 2. 2 概率敏感性分析结果:两种模型下的概率敏感性分析结果显示出良好的稳健性,见图 3。当 WTP 阈值设定为 3 倍 2022 年我国人均 GDP 时,帕博利珠单抗联合化疗方案为绝对劣势的方案,具有成本-效果优势的概率为 0,安慰剂联合化疗方案具有成本-效果优势的概率为 100%。只有当 WTP 阈值>1 500 000. 00 元/QALY 时,帕博利珠单抗组具有成本-效果优势的 概率 ≥1%。随着 WTP 阈值分别升高至 2 510 000. 00、2 715 000. 00 元/QALY 时,两种方案具有成本-效果优势的 概率 相等,均为 50%。当 WTP 阈值设定为 ≥4 300 000. 00 元/QALY 时,帕博利珠单抗联合化疗才成为绝对优势方案。

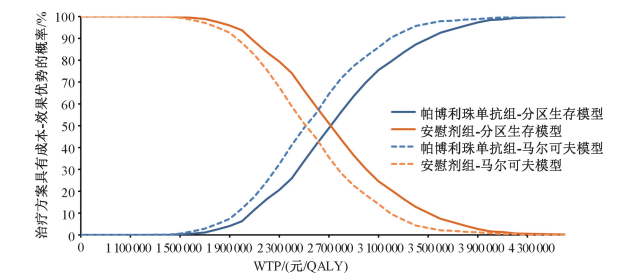


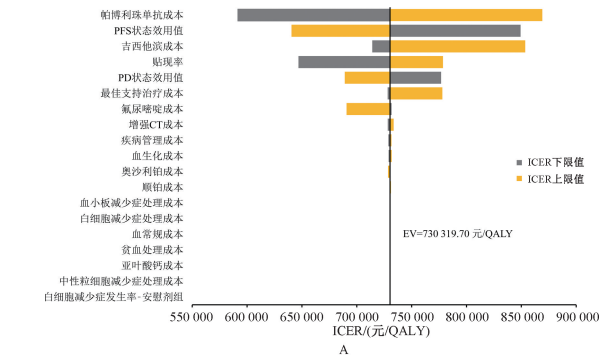
图 3 概率敏感性分析结果

2. 2. 3 情景分析结果:在患者接受帕博利珠单抗援助项目情景(情景一)下,分区生存模型运行结果显示,帕博利珠单抗组患者的成本为 171 219. 58 元,比安慰剂组高出 108 861. 14 元,产生的 ICER 为 696 006. 89 元/QALY;马尔可夫模型所得 ICER 为 730 319. 70 元/QALY,两个模型结果均高于 257 094. 00 元/QALY 的 WTP 阈值,说明在患者援助项目下,帕博利珠单抗一线治疗晚期胆道癌仍然不具有成本-效果优势,见表 5。

型)或 1 443. 52 元/100 mg(分区生存模型),需要在当前价格(17 918. 00 元/100 mg)基础上分别降低 91. 89%和 91. 94%;当 WTP 阈值设定为 1 倍 2022 年我国人均 GDP(85 697. 00 元)时,对应的具有成本-效果优势的价格则分别为 324. 02 元/100 mg 和 231. 94 元/100 mg,相应价格降幅分别为 98. 19%和 98. 71%,见表 6。

3 讨论

本研究从我国卫生体系的角度出发,构建了马尔可夫模型和分区生存模型,利用成本-效果分析法评价了帕博利珠单抗一线治疗晚期胆道癌的经济性。两种模型的结果均显示,在吉



A. 马尔可夫模型; B. 分区生存模型。

图 4 患者援助情境下的单因素敏感性分析结果

表 6 帕博利珠单抗在不同 WTP 阈值下具有成本-效果优势的价格及所需降价幅度

项目	模型	2022 年我国人均 GDP 倍数(WTP 阈值)				
		1 倍(85 697.00 元)	1.5 倍(128 547.00 元)	2 倍(171 394.00 元)	2.5 倍(214 245.00 元)	3 倍(257 094.00 元)
具有成本-效果优势的价格/(元/100 mg)	马尔可夫模型	324.02	606.12	888.23	1 170.33	1 452.45
	分区生存模型	231.94	534.82	837.72	1 140.60	1 443.52
价格所需降幅/%	马尔可夫模型	98.19	96.62	95.04	93.47	91.89
	分区生存模型	98.71	97.02	95.32	93.63	91.94

的经济性差异较大^[14-16]。除了帕博利珠单抗,度伐利尤单抗联合吉西他滨+顺铂化疗作为中国临床肿瘤学会晚期胆道癌一线治疗的 I A 类推荐方案,但其成本-效果亦不可观。已有的关于度伐利尤单抗的 2 项经济学评价结果显示,度伐利尤单抗联合吉西他滨+顺铂化疗对比单独化疗一线治疗晚期胆道癌的 ICER 分别为 2 529 146.55、4 792 409.24 元/QALY,远超出我国 WTP 阈值范围,2 项研究结果均表明度伐利尤单抗一线治疗晚期胆道癌不具有成本-效果优势^[17-18]。其他一线治疗药物的成本-效果仍有待进一步研究。

同时,本研究结果基于全国人均 GDP 水平,由于我国各省市之间的经济发展水平差异较大,对结果的运用需要结合当地经济发展水平。如在北京、上海等地,其人均 GDP>2 倍全国人均 GDP,帕博利珠单抗具有成本-效果优势的概率相应增大,其中北京在患者援助情景下具有成本-效果优势的概率为 16%,上海则为 10%。但在甘肃、黑龙江、广西等地,其经济相对落后,帕博利珠单抗的经济性也相应降低。因此,在地方招标采购时,可根据当地经济水平与医疗需求情况,制定药品采购的底价。对于临床使用方面,目前对晚期胆道癌的一线治疗仍然以标准化疗为主,随着新型治疗药物的开发,为临床提供了更多治疗选择,但临床治疗除了考虑药物有效性和安全性,还需要结合其经济性,选择最佳的治疗方案,以符合患者经济负担

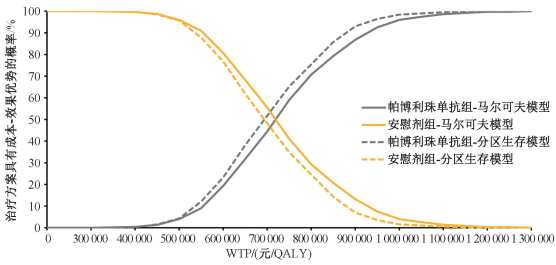


图 5 患者援助情境下的概率敏感性分析结果

西他滨+顺铂的标准化疗中联合应用帕博利珠单抗相比标准化疗的 ICER 远高于 3 倍 2022 年我国人均 GDP 的 WTP 阈值,提示帕博利珠单抗在晚期胆道癌一线治疗方面不具有成本-效果优势。敏感性分析结果显示,对模型结果影响最大的参数为帕博利珠单抗成本,在设定的 WTP 阈值下,帕博利珠单抗治疗晚期胆道癌具有成本-效果优势的概率为 0,优势方案仍为化疗。考虑患者援助项目后,帕博利珠单抗组对比安慰剂组的 ICER 大幅降低,但仍然不具有经济性,敏感性分析结果验证了模型结果的稳健性。此外,对帕博利珠单抗具有成本-效果优势的价格进行测算后发现,帕博利珠单抗需要在当前价格基础上降价至少 91.89%后才能具有经济性,马尔可夫模型和分区生存模型的分析结果显示较高的一致性。

帕博利珠单抗在我国已获批多种适应证,其不同的适应证

情况和医保控费相关要求。

本研究仍存在一定的局限:(1) 由于目前尚无胆道癌生命质量相关研究结果,本研究使用了文献中肝癌患者的效用值,但由于胆道癌与肝癌不完全相同,生命质量可能存在差异,这可能造成研究结果偏倚。对此,临床可开展胆道癌相关疾病的生命质量研究,或在大型临床随机对照试验结果中同步发表生命质量结果,为药物经济学评价、患者康复等提供数据支撑。(2) 本研究假设疾病未进展的患者使用帕博利珠单抗或化疗至 35 个周期,可能使少数患者的使用周期大于实际情况,使得基础分析中 ICER 结果偏高。(3) KEYNOTE-966 研究未公布后续治疗中的具体治疗方案,故本研究假设患者均接受中国临床肿瘤学会指南推荐的标准二线治疗,可能与实际情况存在差异,这也增加了研究结果的不确定性。

综上所述,在 3 倍 2022 年我国人均 GDP 的 WTP 阈值下,无论在基础分析中还是考虑患者援助项目后,与吉西他滨+顺铂化疗联合安慰剂相比,帕博利珠单抗联合吉西他滨+顺铂化疗一线治疗我国晚期胆道癌患者均不具有成本-效果优势,标准化疗仍然是具有经济性的治疗方案。在其他参数不变的情况下,降低帕博利珠单抗的价格可使其在晚期胆道癌一线治疗方面具有成本-效果优势。

(下转第 1122 页)