

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.03.022

晚期肝癌治疗药物的经济学文献研究

郑寒蕊^{1,2}, 占美^{1,2}, 徐珽^{1,2△}

(1. 四川大学华西医院临床药学部, 四川 成都 610041; 2. 四川大学华西药学院, 四川 成都 610041)

摘要:目的 探讨晚期肝癌治疗药物的成本-效果,为临床合理用药提供参考。方法 检索国内外关于治疗晚期肝癌的药物经济学文献,分析研究设计、模型建立及参数设置。结果 共纳入文献18篇,大多数研究根据Ⅲ期临床试验的数据建立Markov模型,比较治疗方案间的增量-成本比和患者支付意愿阈值;多数研究结果显示,索拉非尼不具有成本-效果,肝癌二线治疗药物瑞戈非尼、卡博替尼、雷莫芦单抗也不具有成本-效果。结论 研究结果受国家、人群的影响,但多数研究显示,晚期肝癌靶向治疗药物不具有成本-效果,可在我国开展真实世界的药物经济学评价进一步论证。

关键词:晚期肝癌;治疗药物;药物经济学评价;Markov模型

中图分类号:R956;R979.1

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2021)03-0076-05

Pharmacoeconomics of Drugs for the Treatment of Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Literature Review

ZHENG Hanrui^{1,2}, ZHAN Mei^{1,2}, XU Ting^{1,2}

(1. Department of Clinical Pharmacy, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu, Sichuan, China 610041; 2. West China School of Pharmacy, Sichuan University, Chengdu, Sichuan, China 610041)

Abstract: **Objective** To investigate the cost-effectiveness of drugs for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma and provide a reference for clinical rational medication. **Methods** The pharmacoeconomics literature about the treatment of advanced hepatocellular carcinoma at home and abroad were searched, and the research design, model establishment and parameter setting were analyzed. **Results** A total of 18 studies were included. Markov model was established for most of the researches based on the data of phase III clinical trials to compare the incremental-cost ratio among the different treatment plans and the threshold of patients' willingness to pay (WTP). Most of the results showed that sorafenib had no cost-effectiveness, and the second-line treatment drugs of hepatocellular carcinoma, such as regorafenib, cabozantinib and ramucirumab, also had no cost-effectiveness. **Conclusion** The results of the studies are influenced by countries and the population, but most studies show that the targeted therapy drugs for advanced hepatocellular carcinoma have no cost-effectiveness, which can be further confirmed by the real-world pharmacoeconomic evaluation in China.

Key words: advanced hepatocellular carcinoma; therapeutic drugs; pharmacoeconomic evaluation; Markov model

据统计,2018年全球有1 810万例恶性肿瘤新发患者及960万例恶性肿瘤死亡患者。其中,肝癌是全球发

第一作者:郑寒蕊,女,在读硕士研究生,药师,研究方向为临床药学和药物经济学,(电子信箱)zhurui212@163.com。

△通信作者:徐珽,男,博士研究生,主任药师,研究方向为临床药学,(电话)028-85422965(电子信箱)tingx2009@163.com。

参考文献

- [1] 董晓凤. 超早期小骨窗微创手术治疗高血压脑出血患者的价值研究[J]. 中国药物与临床, 2019, 19(12): 2071-2072.
- [2] 车玉琪. 中少量高血压脑出血微创手术治疗的临床疗效观察[J]. 影像研究与医学应用, 2017, 1(11): 177-179.
- [3] LIANG KS, DING J, YIN CB, et al. Clinical study on minimally invasive liquefaction and drainage of intracerebral hematoma in the treatment of hypertensive putamen hemorrhage[J]. Technology & Health Care: Official Journal of the European Society for Engineering & Medicine, 2017, 25(6): 1061-1071.
- [4] 迟大鹏, 姜晓东, 郎铁成, 等. 超早期小骨窗微创脑出血清除术联合中医理疗对老年高血压脑出血患者神经功能和生活质量的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(10): 1040-1042.
- [5] 张富国. 依达拉奉治疗急性脑梗塞40例[J]. 中国药业, 2008, 17(3): 55.
- [6] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国脑出血诊治指南(2014)[J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(6): 435-444.
- [7] 高利. 高血压性脑出血急性期中西医结合诊疗专家共识[J]. 中国全科医学, 2016, 19(30): 3641-3648.
- [8] MAO G, GIGLIOTTI MJ, ANGLE C, et al. Craniotomy for subdural hematoma after deep brain stimulation surgery: outcomes and satisfaction in a case series of two patients[J]. Clinical Neurology & Neurosurgery, 2018, 170(13): 53-57.
- [9] 安胜军. 神经生长因子联合高压氧对高血压脑出血术后神经功能的影响[J]. 现代诊断与治疗, 2018, 29(9): 1454-1455.
- [10] 王涛, 于路, 郭道骝, 等. 依达拉奉联合尼莫地平序贯疗法治疗脑出血的临床疗效及其对患者细胞免疫功能、神经功能的影响[J]. 实用心脑血管病杂志, 2018, 26(7): 113-116.
- [11] 李丽, 温霞. 前列地尔联合依达拉奉对急性脑梗死合并高血压患者凝血功能、血浆cTnI、Hcy、PCT水平及神经功能的影响[J]. 河北医学, 2019, 25(5): 787-791.

(收稿日期:2019-12-23;修回日期:2020-07-15)

病率居第6位和死亡率居第4位的恶性肿瘤,2018年新发患者84.1万人,死亡78.2万人^[1]。原发性肝癌是最常见的肝癌,在欧洲、美国及中国的发病率呈上升趋势,易复发,预后极差,严重威胁患者健康,增加患者的经济负担^[2-3]。据报道,接受一线治疗的晚期肝癌患者每月的平均医疗费用为13 471美元,接受二线治疗的肝癌患者每月的平均医疗费用为11 768美元^[4]。在我国12个省份的多中心回顾性调查显示,Ⅳ期肝癌患者的日均诊治费用为1 092元,是困扰我国的重大公共问题^[5]。利用药物经济学计算治疗药物的各种成本,根据所产出的效益/效用等评价治疗药物的经济性,寻求药物安全性、有效性及经济性的平衡,有利于临床医师的治疗决策,以及药品费用的控制和卫生医疗资源的合理分配。本研究中查阅原发性肝癌治疗药物的经济学文献,综述了近年来的研究进展,为肝癌治疗药物的选择提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 文献检索

在中国期刊全文数据库(CNKI)、万方数据知识服务平台,以及Web of Science, PubMed, Embase等数据库,以“成本”“药物经济学”“肝癌”“cost - utility”“cost - effectiveness”“liver cancer”“hepatocellular carcinoma”等中/英文关键词进行检索。

文献纳入标准^[6]:药物经济学研究;晚期肝细胞癌;化疗药物、靶向药物、放射治疗、最佳支持治疗(BSC)间的比较。

文献排除标准:综述类;雷同或重复;不包含肝癌治疗药物的经济学评价;仅有摘要,全文不可获取。

1.2 文献评价

纳入18篇文献,其中1篇为成本-效用研究,其余17篇均为成本-效果研究^[7]。使用《药物经济学评价报告质量评估指南》中的量表指标^[6]进行质量评价,结果18篇文献均完全符合,表明对临床具有参考价值。详见表1。

2 结果

2.1 研究药物

晚期肝癌的治疗药物包括索拉非尼、仑伐替尼、FOLFOX4(奥沙利铂联合氟尿嘧啶)、瑞戈非尼、卡博替尼及雷莫芦单抗。共12篇文献研究索拉非尼,比较了其与传统BSC、立体放射治疗、经导管动脉化学栓塞的经济性。

2.2 研究方法

2.2.1 研究设计

多数研究是直接比较2种治疗方案,而QIN等^[7]和ZHANG等^[8]基于ORIENTAL和EACHⅢ期临床试验的临床数据,间接比较2种治疗方案。不同临床试验中纳入的人群基线水平不同,可能会导致结果偏倚。QIN等^[7]

的研究中,3名肝癌专家对2项临床试验中患者的基线特征、纳入和排除标准进行了盲法审查,认为2项试验中纳入患者的特征具有可比性。有14篇药物经济学评价的临床数据源于随机对照Ⅲ期临床试验。ZHANG等^[11]和ELSISI等^[15]的经济学评价的临床数据来源于所在国家的回顾性研究,也有部分研究^[13-14]采用医疗保险的数据库信息。药物经济学评价的最理想情况是采用前瞻性观察研究,其可反映药物的实际使用情况,但干扰因素多,开展较困难。目前,应用最广泛的是采用随机对照临床试验(RCT),其设计严格,可信度高,但纳入临床试验的人群往往都是经过高度筛选的,不一定能反映药物的真实使用情况。虽然回顾性分析的外推性较好,但试验组和对照组间存在一定差异,会导致结果偏倚。

2.2.2 模型构建及转移概率^[12]

药物经济学研究运用的模型包括Markov模型、决策树模型和分区生存模型。最常用的是Markov模型,可建立患者的各种健康状态,一般分为3个互斥的健康状态(无疾病进展、疾病进展和死亡)模拟疾病的发展过程,也有少数研究者对Markov模型进行细化,包括疾病合并不良反应的健康状态。与分区生存模型不同的是,Markov模型需计算各个健康状态间的转移概率。静态的Markov模型可根据疾病进展或死亡的瞬时发生率调整计算出固定的转移概率;动态的Markov模型常使用Weibull参数模型拟合患者的生存曲线,得到随时间变化而变化的转移概率,更符合真实世界中疾病的发展情况,但在拟合生存曲线时可能会受到平台期等的干扰,与患者实际的生存情况有一定差距。决策树模型操作简单,更适用于短期疾病的分析;分区生存模型可从患者的生存曲线外推生存情况,计算更简单,但模型循环周期超过了患者的随访周期,仍需使用参数法模拟拟合生存曲线。产出的指标均以质量调整生命年(QALYs)或生存年(LYs)表示。

2.3 研究结果分析

2.3.1 肝癌一线治疗药物经济学评价

2项研究中,对比了FOLFOX4方案和索拉非尼对中国晚期肝癌患者的经济性。其中ZHANG等^[8]的研究角度是中国社会,考虑到晚期肝癌患者的生存期较短,忽略了贴现率,成本计算包括直接成本及间接成本,忽略了交通费用及护理费用,间接成本包含患者因疾病造成的工资损失。QIN等^[7]的研究分别从中国医保和患者的角度出发,仅考虑了直接成本。2个研究中设定的患者WTP阈值均为3倍国内生产总值(GDP)。ZHANG等^[8]研究显示,索拉非尼对比FOLFOX4化疗的增量成本-效果比(ICER)为934 801.57美元/QALY,远超过WTP阈值。QIN^[7]等研究发现,FOLFOX4方案比索拉非尼的成本更低,产出的QALYs更多,占有绝对优势。

表 1 纳入文献的主要指标及评价结果比较
Tab. 1 Comparison of main indexes and evaluation results of included literature

文献	研究角度	数据来源	评价药物	模型	运行时间	贴现率(%)	支付意愿(WTP)阈值	结果
QIN 等 ^[7] 2018	中国医保系 统患者	ORIENTA 及 EACH 试验	FOLFEO4 索拉非尼	Markov	NA	5	22 073 美元/QALY	FOLFEO4 占绝对优势
ZHANG 等 ^[8] 2016	中国社会	ORIENTA 及 EACH 试验	FOLFEO4 索拉非尼	Markov	10 年	未考虑	20 301 美元/QALY	FOLFEO4 更具成本-效果
CARR 等 ^[9] 2010	美国第三方 支付者	SHARP 试验	索拉非尼 BSC	Markov	14 年	3	50 000 ~ 100 000 美元/LY	索拉非尼具有成本-效果
CAMMÀ 等 ^[10] 2013	意大利第三 方支付者	前瞻性多中心研究 296 例	800 mg/d 索拉非尼 400 mg/d 索拉非尼 BSC	Markov	5 年	3	38 000 欧元/QALY	800 mg/d 索拉非尼不具有 成本-效果,400 mg/d 索 拉非尼具有成本-效果
ZHANG 等 ^[11] 2015	中国患者	单中心回顾性 94 例 及 RCT 76 例	索拉非尼 BSC	Markov	NA	3	20 301 美元/QALY	索拉非尼不具有成本-效果
LEUNG 等 ^[12] 2016	台湾医疗 系统	SHARP 试验及 I/II 期 试验 102 例	索拉非尼 立体定向放射治疗	Markov	5 年	3	2 213 145 新台币/QALY	立体定向放射治疗更具有 成本-效果
PARIKH 等 ^[13] 2017	美国医保 系统	医保数据库 1 098 例	索拉非尼 安慰剂		2 年	未考虑	100 000 美元/LY	索拉非尼具有成本-效果, 对于肝失代偿期患者不具 有成本-效果
HO 等 ^[14] 2018	台湾医保 系统	医保数据库 3 148 例	索拉非尼 + 其他治疗* 索拉非尼	Markov	5 年	3	2 133 930 新台币/QALY	索拉非尼联合其他治疗不 具有成本-效果
ELSISI 等 ^[15] 2018	埃及医保 系统	埃及回顾性分析 960 例	索拉非尼 BSC	Markov	4 年	3.5	106 000 埃及镑/QALY	索拉非尼不具有成本-效果
GUPTA 等 ^[16] 2019	印度社会	RCT 226 例	索拉非尼 BSC	Markov	NA	3	1 871 美元/QALY	索拉非尼不具有成本-效果
KOBAYASHI 等 ^[17] 2019	日本医疗 系统	REFLECT 试验	索拉非尼 乐伐替尼	分区生存 终生 模型		2	50 000 000 日元/QALY	乐伐替尼占绝对优势
KIM 等 ^[18] 2020	加拿大医 疗系统	REFLECT 试验	索拉非尼 乐伐替尼	Markov	5 年	1.5	50 000 美元/QALY	乐伐替尼占绝对优势
PARIKH 等 ^[19] 2017	美国医疗 系统	RESORCE 试验	瑞戈非尼 BSC	Markov	NA	3	100 000 美元/QALY	瑞戈非尼不具有成本-效果
SHLOMAI 等 ^[20] 2018	美国	RESORCE 试验	瑞戈非尼 BSC	Markov	NA	3	150 000 美元/QALY	瑞戈非尼不具有成本-效果
LIAO 等 ^[21] 2019	美国、英国、 中国第三 方支付者	CELESTIAL 试验	卡博替尼 BSC	Markov	10 年	3	美国 150 000 美元/QALY 英国 50 000 英镑/QALY 中国 26 481 美元/QALY	卡博替尼不具有成本-效果
SHLOMAI 等 ^[22] 2019	美国	CELESTIAL 试验	卡博替尼 BSC	Markov	60 个月	3	50 000 ~ 150 000 美元/QALY	卡博替尼不具有成本-效果
SOTO - PEREZ - DE - CELIS 等 ^[23] 2019	美国医保 系统	CELESTIAL 试验	卡博替尼 安慰剂	决策树 模型	NA	NA	100 000 美元/QALY	卡博替尼不具有成本-效果
ZHENG 等 ^[24] 2020	美国第三方 支付者	REACH - 2 试验	雷莫芦单抗 安慰剂	Markov	NA	3	100 000 美元/QALY	雷莫芦单抗不具有成本-效果

注:BSC 为最佳支持治疗,NA 为未报告/说明,* 为其他治疗,如手术切除、经皮乙醇注射、经导管动脉化疗栓塞和放射治疗;QALY 为质量调整生命年;LY 为生存年。

Note: BSC = the best supportive care, NA = not applicable/specified, * indicates other treatment methods, such as surgical resection, percutaneous ethanol injection, transcatheter arterial chemoembolization and radiotherapy; QALY = quality adjusted life year; LY = life year.

2 项研究均说明 FOLFEO4 方案对中国肝癌患者更具有成本-效果。

有 6 项研究比较了索拉非尼和 BSC 或安慰剂的成

本-效果。2010 年,CARR 等^[9]根据 SHARP 试验的数据,评价美国肝癌患者接受索拉非尼与 BSC 的经济性,ICER 为 62 473 美元/LY,未超过 WTP 阈值,符合成本-效果。

与 PARIKH 等^[13]的研究结果相似,采用成本-效果的评价方法分析医保数据库中 2007 年至 2009 年接受索拉非尼治疗的肝癌患者,得出 ICER 为 84 250 美元/LY,具有经济性。肝失代偿期患者的 ICER 为 224 914 美元/LY,不具有经济性。CAMMÀ 等^[10]以意大利第三方支付的角度,比较全剂量(800 mg/d)索拉非尼、减量索拉非尼(400 mg/d)与 BSC 的成本-效果,得到 ICER 分别为 69 344 欧元/QALY, 34 534 欧元/QALY,表明患者接受减量索拉非尼治疗具有成本-效果。ZHANG 等^[11]回顾性收集该医院接受索拉非尼治疗的 94 例肝癌患者的病历资料,对比接受 BSC 的成本-效果,并按患者肝功能差异进行亚组分析,结果 Child-Pugh A 级患者的总费用和 QALYs 分别为 20 643.06 美元和 0.48, Child-Pugh B 级患者的总费用和 QALYs 分别为 15 844.33 美元和 0.28,均超过中国 GDP 3 倍,不具有经济性。ELSISI 等^[15]以埃及医保系统的角度,证明索拉非尼对比 BSC 的 ICER 为 286 776 美元/QALY,超过 WTP 阈值。GUPTA 等^[16]从印度社会的角度出发,根据亚洲 1 项 III 期临床的研究数据,对索拉非尼和 BSC 进行成本-效果分析,结果表明,ICER 为 7 861 美元/QALY,同样不具有成本-效果。

KOBAYASHI 等^[17]从日本医疗卫生系统的角度出发,讨论乐伐替尼和索拉非尼的成本-效果。研究结果表明,乐伐替尼增加 LYs 和 QALYs 的同时,少花费 406.31 日元,更具有经济性。另一项研究从加拿大医疗卫生系统的角度出发,采用决策树分析,得到相同的结论,乐伐替尼和索拉非尼的 QALYs 相似,分别为 1.153 QALYs 和 1.021 QALYs,但乐伐替尼的成本更低。

2.3.2 肝癌二线治疗药物经济学评价

有 6 项评价晚期肝癌二线治疗药物经济性的研究。PARIKH 等^[19]从美国医疗系统角度比较了肝癌患者使用瑞戈非尼和 BSC 的成本-效果,显示瑞戈非尼增加 0.18 QALYs,多花费 47 112 美元,ICER 为 224 362 美元/QALY。虽然 QALYs 略微增加,但花费的成本较高,经济性差。瑞戈非尼的价格必须低于每粒 67 美元,才能在 WTP 阈值为 100 000 美元/QALY 的情况下产生经济性。PARIKH 等^[19]和 SHLOMAI 等^[20]对瑞戈非尼和 BSC 分别进行了成本和效果的比较,与 PARIKH 等^[19]研究的不同之处在于其建立的 Markov 模型中疾病各状态间转移概率随时间变化,更符合临床实际,结论相似,即 120 mg 和 160 mg 的瑞戈非尼,ICER 分别为 201 797 美元/QALY 和 268 506 美元/QALY,不具有成本-效果。

LIAO 等^[21]分别从美国、英国和中国第三方支付方角度研究了卡博替尼和 BSC 2 种方案,结果 ICER 分别为 833 497 美元/QALY, 304 177 美元/QALY 和 156 437 美元/QALY,均超过了这些国家的 WTP 阈值,经济性差。

若卡博替尼降价 80%,在英国可获得成本-效果优势;若降价 85%,在美国和中国均可获得成本-效果优势。SHLOMAI 等^[22]的研究显示,患者每天服用 1 次 60 mg 的卡博替尼,ICER 为 469 374 美元/QALY,超过了 WTP 阈值。考虑到在临床实际运用中患者并非都是使用全剂量,若采用 CELESTIAL 试验里患者服用的中位剂量(36 mg 卡博替尼),ICER 为 292 496 美元/QALY,也超出 WTP 阈值,不具有成本-效果。SOTO-PEREZ-DE-CELIS 等^[23]选取美国医保系统的视角,采用决策树模型分析,卡博替尼可多获得 0.067 QALYs,其 ICER 为 1 040 675 美元/QALY。当 WTP 阈值为 100 000 美元/QALY 时,卡博替尼需降价至每片 50 美元才符合成本-效果。ZHENG 等^[24]从美国第三方支付角度研究了索拉非尼治疗进展且甲胎蛋白超过 400 ng/mL 肝癌患者接受雷莫芦单抗或安慰剂的成本-效果。雷莫芦单抗费用 55 508.41 美元,产生 0.54 QALYs,其 ICER 为 782 104.57 美元/QALY,超过了 100 000 美元/QALY 的 WTP 阈值。

3 讨论

晚期肝癌患者的预后极差。由于肝癌对化疗药物不敏感,易产生耐药,索拉非尼是过去 10 年晚期肝癌的少数治疗药物之一。瑞戈非尼、卡博替尼的问世给晚期肝癌患者带来了希望,但这类药物的价格昂贵,临床使用时产生了患者获益与治疗费用的直接矛盾。本研究检索了近年晚期肝癌治疗药物经济学评价的文献,综合评价了晚期肝癌治疗药物的经济性。共纳入文献 18 篇,其出发角度、计算成本的方式存在不同,但结果相似。在肝癌的一线治疗药物中,大多数研究结果显示含索拉非尼治疗方案的 ICER 都超过了患者 WTP 阈值,不具有成本-效果;与索拉非尼相比,乐伐替尼更具成本-效果。乐伐替尼是 2018 年在中国上市的新药,暂未纳入我国医保目录,应用不广泛,还缺乏大量临床使用数据,缺乏真实世界中与索拉非尼的经济学评价。临床应用,可能存在患者减量服用药物或赠药等情况。因此,临床医师决策时还需考虑患者个体差异,可根据肝功能分级、是否合并病毒性肝炎等具体病情进行个体化用药。在肝癌的二线治疗药物中,虽然瑞戈非尼、卡博替尼、雷莫芦单抗可显著延长患者的生存期,但其价格昂贵,患者经济负担较大,与 BSC 相比,经济性较差。可见,肝癌的靶向治疗药物均花费较大,但可通过降低价格,开展更多赠药项目或研发更多有效的药物,提供具有成本-效果的药物,减轻患者的经济负担,优化医疗资源的分配。

目前,晚期肝癌治疗药物的经济学评价还存在以下不足。1)数据无法反映真实世界状况。大多数的经济学研究是根据 RCT 中患者生存期、无疾病进展期等数据来设定 Markov 模型参数,临床试验中高度选择的研究

人群不一定能反映真实世界的的数据。2)成本计算差异。晚期肝癌患者可能存在肝硬化、肝炎等疾病的治疗费用,有些研究并未纳入。计算BSC组的成本时,由于个体差异较大,某些特异性的治疗费用也被忽略,成本偏低,导致结果偏倚。3)患者的健康效用值多采用欧洲五维健康量表进行评价,衡量患者在疾病各个状态的生活质量,但部分研究并未考虑到化疗药物、靶向药物所引起的不良反应会降低患者的生活质量等问题,忽略合并不良反应状态的健康效用值。目前,尚缺乏中国人群的健康效用值,以中国为角度的肝癌药物经济性评价文献的健康效用值均来源于国外文献,影响结果的可信度。

在以后的研究中,可借鉴已发表肝癌药物经济学的研究方法,进一步优化评价模型,结合我国国情设定患者WTP阈值及健康效用值,开展高质量的药物经济学研究,弥补不足,提供更为合理、有效、经济的药物。

参考文献

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA: Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394 – 424.
- [2] VILLANUEVA A. Hepatocellular carcinoma[J]. N Engl J Med, 2019, 380(15): 1450 – 1462.
- [3] LIKHITSUP A, PARIKH ND. Economic implications of hepatocellular carcinoma surveillance and treatment: A guide for clinicians[J]. Pharmacoeconomics, 2020, 38(1): 5 – 24.
- [4] BONAFEDE M, KORYTOWSKY B, SINGH P, et al. Treatment patterns and economic burden by lines of therapy among patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with systemic cancer therapy[J]. J Gastrointest Cancer, 2020, 51(5): 217 – 226.
- [5] 张业繁, 郭兰伟, 白方舟, 等. 中国肝癌患者2002~2011年日均医疗费用趋势分析: 多中心回顾性调查[J]. 中国循证医学杂志, 2018, 18(5): 434 – 441.
- [6] 高海亮, 卢颖, 姜婷婷, 等. 药物经济学评价报告质量评估指南[J]. 中国药物经济学, 2019, 14(2): 18 – 28.
- [7] QIN SK, KRUGER E, TAN SC, et al. Cost – effectiveness analysis of FOLFOX4 and sorafenib for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma in china[J]. Cost Eff Resour Alloc, 2018, 16(1): 29.
- [8] ZHANG PF, WEN F, LI Q. FOLFOX4 or sorafenib as the first – line treatments for advanced hepatocellular carcinoma: a cost – effectiveness analysis[J]. Dig Liver Dis, 2016, 48(12): 1492 – 1497.
- [9] CARR BI, CARROLL S, MUSZBEK N, et al. Economic evaluation of sorafenib in unresectable hepatocellular carcinoma[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2010, 25(11): 1739 – 1746.
- [10] 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.
- [11] ZHANG PF, YANG Y, WEN F, et al. Cost – effectiveness of sorafenib as a first – line treatment for advanced hepatocellular carcinoma[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2015, 27(7): 853 – 859.
- [12] LEUNG HWC, LIU CF, CHAN ALF. Cost – effectiveness of sorafenib versus sbt for unresectable advanced hepatocellular carcinoma[J]. Radiat Oncol, 2016, 11(1): 69.
- [13] PARIKH ND, MARSHALL VD, SINGAL AG, et al. Survival and cost – effectiveness of sorafenib therapy in advanced hepatocellular carcinoma: an analysis of the seer – medicare database[J]. Hepatology, 2017, 65(1): 122 – 133.
- [14] HO JC, HSIEH ML, CHUANG PH, et al. Cost – effectiveness of sorafenib monotherapy and selected combination therapy with sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma[J]. Value Health Reg Issues, 2018, 15: 120 – 126.
- [15] ELSISI HG, NADA Y, RASHAD N, et al. Cost – effectiveness of sorafenib versus best supportive care in advanced hepatocellular carcinoma in Egypt[J]. J Med Econ, 2018, 22(2): 163 – 168.
- [16] GUPTA N, VERMA RK, PRINJA S, et al. Cost – effectiveness of sorafenib for treatment of advanced hepatocellular carcinoma in India[J]. J Clin Exp Hepatol, 2019, 9(4): 468 – 475.
- [17] KOBAYASHI M, KUDO M, IZUMI N, et al. Cost – effectiveness analysis of lenvatinib treatment for patients with unresectable hepatocellular carcinoma(uHCC) compared with sorafenib in Japan[J]. J Gastroenterol, 2019, 54(6): 558 – 570.
- [18] KIM JJ, MCFARLANE T, TULLY S, et al. Lenvatinib versus sorafenib as first – line treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: a cost – utility analysis[J]. Oncologist, 2020, 25(3): e512 – e519.
- [19] PARIKH ND, SINGAL AG, HUTTON DW. Cost effectiveness of regorafenib as second – line therapy for patients with advanced hepatocellular carcinoma[J]. Cancer, 2017, 123(19): 3725 – 3731.
- [20] SHLOMAI A, LESHNO M, GOLDSTEIN D. Regorafenib treatment for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib – a cost – effectiveness analysis[J]. PLoS ONE, 2018, 13(11): e0207132.
- [21] LIAO WT, HUANG JX, HUTTON D, et al. Cost – effectiveness analysis of cabozantinib as second – line therapy in advanced hepatocellular carcinoma[J]. Liver Int, 2019, 39(12): 2408 – 2416.
- [22] SHLOMAI A, LESHNO M, GOLDSTEIN D. Cabozantinib for patients with advanced hepatocellular carcinoma: A cost – effectiveness analysis[J]. Therap Adv Gastroenterol, 2019, 12: 1 – 18.
- [23] SOTO – PEREZ – DE – CELISE, AGUIAR P, CORDÓN ML, et al. Cost – effectiveness of cabozantinib in the second – line treatment of advanced hepatocellular carcinoma[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2019, 17(6): 669 – 675.
- [24] ZHENG HR, QIN Z, QIU XJ, et al. Cost – effectiveness analysis of ramucirumab treatment for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib with alpha – fetoprotein concentrations of at least 400 ng/mL[J]. J Med Econ, 2020, 24(3): 347 – 352.

(收稿日期: 2020 – 06 – 02; 修回日期: 2020 – 09 – 23)