

中图分类号: R956 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)24-0138-04
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.24.032



基于 Markov 模型的纳武利尤单抗治疗晚期 / 复发性食管鳞状细胞癌药物经济学研究*

黎 风¹, 何 梅¹, 李茂玉^{2△}

(1. 川北医学院附属医院, 四川 南充 637000; 2. 四川省遂宁市中心医院, 四川 遂宁 629000)

摘要:目的 从我国医疗保障角度评估纳武利尤单抗用于晚期或复发性食管鳞状细胞癌的经济性。方法 基于 ATTRACTION-3 试验数据建立 Markov 模型, 针对既往接受过氟嘧啶和含铂药物联合疗法治疗的, 难治或不可耐受的, 晚期(不可切除)或复发性食管鳞状细胞癌患者, 评估使用纳武利尤单抗(纳武利尤单抗组)与使用多西他赛或紫杉醇行常规化学药物治疗(简称化疗)方案(常规化疗组)的成本-效用, 计算增量成本-效用比值。采用单因素敏感性分析和概率敏感性分析探讨模型的稳定性。结果 与常规化疗组相比, 纳武利尤单抗组每多获得 0.34 质量调整生命年(QALY)的同时将额外花费 211 141.52 元, 增量成本-效用比值为 621 004.47 元 / QALY, 超过了支付意愿阈值(WTP, 242 928 元)。推测当 WTP 为 1 419 120 元时, 纳武利尤单抗具有成本-效用的概率是 0.503。结论 就我国医疗保障角度而言, 对于既往接受过氟嘧啶和含铂药物联合疗法治疗的, 难治或不可耐受的晚期(不可切除)性或复发性食管鳞状细胞癌, 纳武利尤单抗无成本-效用优势。

关键词: 纳武利尤单抗; 食管鳞状细胞癌; 晚期; 复发性; Markov 模型; 成本-效用; 药物经济学

Pharmacoeconomic Study of Nivolumab in the Treatment of Advanced / Recurrent Esophageal Squamous Cell Carcinoma Based on Markov Model

LI Feng¹, HE Mei¹, LI Maoyu²

(1. The Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong, Sichuan, China 637000; 2. Suining Central Hospital, Suining, Sichuan, China 629000)

Abstract: Objective To evaluate the economy of nivolumab in the treatment of advanced / recurrent esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) from the perspective of healthcare system in China. **Methods** A Markov model based on the data from ATTRACTION-3 trial was constructed to estimate the cost and effectiveness of nivolumab (nivolumab group) and conventional chemical drugs such as docetaxel or paclitaxel (conventional chemotherapy group) for patients with refractory or intolerable, advanced (unresectable) or recurrent ESCC after prior fluoropyrimidine- and platinum-based chemotherapy, and the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) was calculated. The robustness of the model was explored by the one-way sensitivity analysis and probabilistic sensitivity analysis. **Results** Compared with the conventional chemotherapy group, the nivolumab group increased costs by CNY 211 141.52, while gaining additional 0.34 quality-adjusted life years (QALYs), resulting in an ICER of CNY 621 004.47 per QALY, which was above the willingness-to-pay (WTP) threshold (CNY 242 928). It was speculated that when the WTP was CNY 1 419 120, the cost-effectiveness probability of nivolumab was 0.503. **Conclusion** From the perspective of healthcare system in China, nivolumab has no cost-effectiveness advantage for patients with refractory or intolerable, advanced (unresectable) or recurrent ESCC after prior fluoropyrimidine- and platinum-based chemotherapy.

Key words: nivolumab; esophageal squamous cell carcinoma; advanced; recurrent; Markov model; cost-effectiveness; pharmacoeconomics

食管癌的发病率和死亡率均较高, 2018 年流行病学数据显示, 我国食管癌发病率和死亡率在恶性肿瘤中分别居第 5 位和第 4 位^[1-2]。我国早期食管癌内镜筛查率低, 确诊病例多为晚期, 总体 5 年生存率低于 20%^[3]。鳞状细胞癌是食管癌的主要病理类型^[4], 其晚期患者的治疗选择十分有限, 一般以化学药物治疗(简称化疗)为主。对于不能切除肿瘤病灶的晚期、复发性食管鳞状细胞癌, 氟嘧啶联合铂类的双重化疗作为一线化疗方案有一定获益。但目前多西他赛或紫杉醇用

于既往接受过一线化疗的晚期食管癌的有效性尚不明确, 患者长期生存率低, 且易导致血液、胃肠道和神经系统等的毒性, 进一步降低患者的生存质量。ATTRACTION-3 试验^[5]证实, 纳武利尤单抗可延长晚期食管癌患者的中位生存时间, 降低死亡风险、改善生活质量。美国食品和药物管理局(FDA)也已批准其用于先前接受氟嘧啶和铂类化疗后病情进展的不可切除、晚期、复发或转移性食管鳞状细胞癌的治疗。但纳武利尤单抗价格昂贵, 给患者家庭及社会带来了极大的经济负担,

*基金项目: 2022 白求恩·求索-药学科研能力建设项目。

第一作者: 黎风, 女, 硕士, 药师, 研究方向为临床药学与循证药学, (电子信箱)pharmacylf90@163.com。

△通信作者: 李茂玉, 女, 大学本科, 研究方向为医疗美容, (电子信箱)490380415@qq.com。

且其在我国治疗晚期 / 复发性食管癌的经济获益尚不明晰。本研究旨在从我国医疗保障系统的角度比较纳武利尤单抗用于晚期 / 复发性食管鳞状细胞癌二线治疗时与化疗的成本 - 效用,以为临床提供合理用药依据。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 数据来源

基于 ATTRACTION - 3 试验数据,纳入 419 例年龄 ≥ 20 岁、预期寿命 ≥ 3 年,且既往接受过氟嘧啶和含铂药物联合疗法治疗的、难治或不可耐受的晚期(不可切除)或复发性食管鳞状细胞癌患者,按例数 1:1 随机分为纳武利尤单抗组和常规化疗组。前者予纳武利尤单抗 240 mg,每 2 周静脉给药 1 次(以 6 周为 1 个治疗周期);后者予紫杉醇 100 mg / m²,每周静脉给药 1 次,连续给药 6 周,休息 1 周(以 7 周为 1 个治疗周期),或多西他赛 75 mg / m²,每 3 周静脉给药 1 次(以 3 周为 1 个治疗周期),直到病情进展或不能耐受。

1.2 模型结构

采用 TreeAge Pro 2018 软件构建 Markov 模型。该模型包含无进展生存(PFS)、进展生存(PS)和死亡 3 个状态,假设所有入组患者初始均处于 PFS 状态,详见图 1。为便于疗效评估和计算,将模型的循环周期设为 1 个月,模拟总时长设为 10 年。模型中的主要结果以总成本、质量调整生命年(QALY)和增量 - 成本效用比来衡量,并以 3% 的贴现率对成本和健康效用值同时进行贴现;以 3 倍人均国内生产总值(GDP,采用国家统计局 2021 年发布的 80 976 元)为支付意愿阈值(WTP)^[6],即 242 928 元。



图 1 Markov 模型结构

Fig. 1 Structure of Markov model

1.3 转移概率

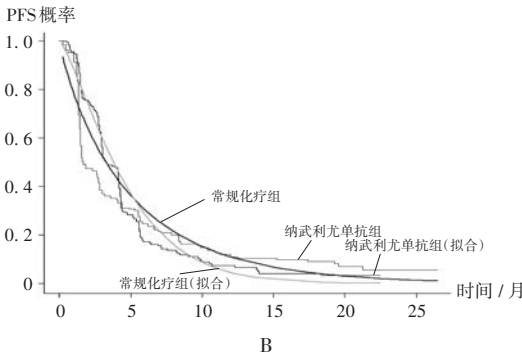
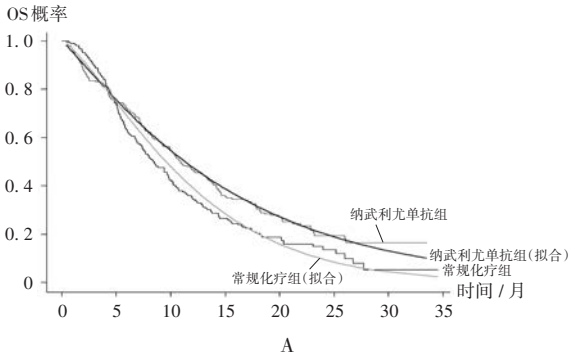
采用 GetData Graph Digitizer 软件提取 Kaplan - Meier 曲线中总生存(OS)期和 PFS 期的时间点和相应的生存概率,然后用 R 软件拟合常见参数生存模型(包括 Weibull 分布、指数分布、Log - Logistic 分布和 Log - normal 分布),结合赤池信息准则(AIC)和贝叶斯信息准则(BIC)检验模型的拟合优度^[7]。结果发现 Weibull 分布的

拟合优度最好,故以其拟合生存曲线,参数见表 1(其中,95%CI 为 95% 置信区间),曲线见图 2。用公式 $tp(t_u) = 1 - \exp[\lambda(t)^\gamma - \lambda(t+1)^\gamma]$ (其中, t 为循环周期)计算各状态间的转移概率^[8],结果见表 2。

表 1 PFS 曲线和 OS 曲线 Weibull 分布模拟参数

Tab. 1 Weibull parameters of the model simulated for progression - free - survival (PFS) and overall survival (OS) curves

参数	组别	Shape(γ)	Scale(λ)	生存时间[M(95%CI),月]	
				模型	研究 ^[5]
PFS	纳武利尤单抗组	0.892 9	0.240 6	1.7(1.6,2.8)	1.7(1.5,2.7)
	常规化疗组	1.298 7	0.122 5	3.2(3.0,4.2)	3.4(3.0,4.2)
OS	纳武利尤单抗组	1.107 4	0.047 2	10.9(9.3,13.3)	10.9(9.2,13.3)
	常规化疗组	1.328 0	0.034 5	8.5(7.3,9.9)	8.4(7.2,9.9)



A. OS B. PFS

图 2 拟合曲线

A. OS B. PFS

Fig. 2 Fitting curves

1.4 成本 - 效用值

从我国医疗保障的角度出发,仅计算直接医疗成本,包括药品费用、主要不良反应(ADR)治疗费用、PFS 期患者的随访费用和支持治疗费用。给药剂量,假设患者的基线体质量为 65 kg,体表面积为 1.72 m²,以此计算^[9];从 ATTRACTION - 3 试验中获取 ADR(仅计算发

表 2 各状态之间的转移概率

Tab. 2 Transition probability among different states

组别	PFS $\rightarrow$ PS	PFS $\rightarrow$ 死亡	PS $\rightarrow$ 死亡
纳武利尤单抗组	$1 - \exp[0.240 6 \times (t^{0.892 9} - (t+1)^{0.892 9})]$	$1 - \exp[0.047 2 \times (t^{1.107 4} - (t+1)^{1.107 4})]$	$1 - \exp[0.047 2 \times (t^{1.107 4} - (t+1)^{1.107 4})]$
常规化疗组	$1 - \exp[0.122 5 \times (t^{1.298 7} - (t+1)^{1.298 7})]$	$1 - \exp[0.034 5 \times (t^{1.328} - (t+1)^{1.328})]$	$1 - \exp[0.034 5 \times (t^{1.328} - (t+1)^{1.328})]$

纳武利尤单抗不具成本-效用;当WTP > 1 419 120元时,纳武利尤单抗与化疗相比更具成本效用。虽然我国经济发展不平衡,各省(自治区、直辖市)的人均地区生产总值差异显著,从甘肃省的4.09万元到北京市的18.39万元不等(2021年数据)^[8]。但即使以3倍的北京市人均地区生产总值为WTP(55.17万元),仍低于本研究中的增量成本-效用比值。基于当前我国的基本国情及本研究中纳入的食管鳞状细胞癌患者,纳武利尤单抗对比常规化疗不具有成本-效用优势。

本研究存在一些局限性。第一,本研究是基于ATTRACTION-3试验数据建模的。虽然该试验是全球首个针对食管癌且以亚洲人群为主进行设计的临床试验Ⅲ期,但就我国而言仅纳入了台湾地区患者。本研究中所建立的模型在很大程度上取决于该试验的有效性和外推性,试验中的任何偏差都将不可避免地影响研究结果。第二,一些成本数据和健康效用值均来源于已发表的文献,文献偏旧(但本研究对各成本和健康效用值均进行了贴现和敏感性分析,结果显示模型稳定,未影响研究结果)。第三,本研究中患者的长期生存期通过对ATTRACTION-3试验的临床数据进行拟合外推得到,该期限可能被高估,当有确切的长期生存数据时,应对本研究的结果进行重新评估。

综上所述,从我国医疗保障的角度来看,对于既往接受过氟嘧啶和含铂药物联合疗法治疗的难治或不可耐受的不可切除性晚期或复发性食管鳞状细胞癌患者,纳武利尤单抗对比常规化疗无成本-效用优势,主要因为其价格远高于常规化疗药。纳武利尤单抗在我国上市不久,随着其专利的到期,仿制药的问世及纳入医保报销范畴等因素的影响,其价格将会降低,可能在未来具有成本-效用优势。

参考文献

- [1] 国家消化内镜专业质控中心,国家消化系统疾病临床医学研究中心(上海),国家消化道早癌防治中心联盟,等. 中国早期食管癌及癌前病变筛查专家共识意见(2019年,新乡)[J]. 中华消化内镜杂志,2019,36(11):793-801.
- [2] 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 Journal for Clinicians, 2018, 68(6): 394-424.
- [3] ZENG H, CHEN W, ZHENG R, et al. Changing cancer survival in China during 2003-15: a pooled analysis of 17 population-based cancer registries[J]. The Lancet Global Health, 2018, 6(5): e555-e567.
- [4] TRAN GD, SUN XD, ABNET CC, et al. Prospective study of risk factors for esophageal and gastric cancers in the Linxian general population trial cohort in China[J]. Int J Cancer, 2005, 113: 456-463.
- [5] CHO BC, KATO K, TAKAHASHI M, et al. LBA1 Nivolumab versus chemotherapy in advanced esophageal squamous cell carcinoma (ESCC): the phase III ATTRACTION-3 study[J]. Annals of Oncology, 2019, 30(Supplement 5): v873-v874.
- [6] MURRAY CJ, EVANS DB, ACHARYA A, et al. Development of WHO guidelines on generalized cost-effectiveness analysis[J]. Health Econ, 2000, 9(3): 235-251.
- [7] HOYLE MW, HENLEY W. Improved curve fits to summary survival data: application to economic evaluation of health technologies[J]. BMC Medical Research Methodology, 2011, 11: 139.
- [8] SABAGHI MA. Decision modelling for health economic evaluation[J]. Journal of Epidemiology & Community Health, 2007, 61: 839-840.
- [9] LU S, YU Y, FU S, et al. Cost-effectiveness of ALK testing and first-line crizotinib therapy for non-small-cell lung cancer in China[J]. PLoS One, 2018, 13(10): e0205827.
- [10] CARLSON JJ, GARRISON LP, RAMSEY SD, et al. The potential clinical and economic outcomes of pharmacogenomic approaches to egfr-tyrosine kinase inhibitor therapy in non-small-cell lung cancer[J]. Value Health, 2009, 12(1): 20-27.
- [11] ZENG X, PENG L, LI J, et al. Cost-Effectiveness of Continuation Maintenance Pemetrexed After Cisplatin and Pemetrexed Chemotherapy for Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer: Estimates From the Perspective of the Chinese Health Care System [J]. Clinical Therapeutics, 2013, 35(1): 54-65.
- [12] WU B, YE M, CHEN H, et al. Costs of Trastuzumab in Combination With Chemotherapy for HER2-Positive Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer: An Economic Evaluation in the Chinese Context [J]. Clinical Therapeutics, 2012, 34(2): 468-479.
- [13] WU B, LI T, CAI J, et al. Cost-effectiveness analysis of adjuvant chemotherapies in patients presenting with gastric cancer after D2 gastrectomy[J]. BMC Cancer, 2014, 14: 984.
- [14] WU B, DONG B, XU Y, et al. Economic evaluation of first-line treatments for metastatic renal cell carcinoma: a cost-effectiveness analysis in a health resource-limited setting[J]. PLoS One, 2012, 7(3): e32530.
- [15] ZHANG C, ZHANG H, SHI J, et al. Trial-Based Cost-Utility Analysis of Icotinib versus Gefitinib as Second-Line Therapy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer in China[J]. PLoS One, 2016, 11(3): e0151846.
- [16] DE BOER A, STALMEIER PFM, SPRANGERS MAG, et al. Transhiatal vs extended transthoracic resection in oesophageal carcinoma: patients' utilities and treatment preferences [J]. British Journal of Cancer, 2002, 86(6): 851-857.
- [17] 刘国恩,董朝晖,吴久鸿,等. 中国药物经济学评价指南及导读(2015版)[M]. 北京:科学出版社,2015:24-25.

(收稿日期:2022-12-26;修回日期:2023-06-19)