



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2022.06.18

文章编号: 2095-1264(2022)06-0796-10

帕博利珠单抗治疗晚期非小细胞肺癌药物经济学分析^{*}

万 宁^{1,2}, 梁蔚婷³, 陈卓佳³, 刘 韬³, 季 波¹, 张 强^{4*}

(中国人民解放军南部战区总医院¹临床药学科; ⁴采购管理科, 广东 广州, 510010; ²广州华博生物制药研究所博士后工作站, 广东 广州, 510010; ³中山大学肿瘤防治中心 药学部/华南肿瘤学国家重点实验室/肿瘤医学协同创新中心/广东省鼻咽癌诊治研究重点实验室, 广东 广州, 510060)

摘要: 目的 对目前国内外已发表的帕博利珠单抗治疗晚期非小细胞肺癌的药物经济学评价进行分析, 为后续其他免疫疗法药物经济学研究的开展提供参考与借鉴。**方法** 通过PubMed、万方、中国知网等数据库进行文献检索, 对纳入研究的方法、结果、局限性等进行分析。**结果** 共纳入16篇帕博利珠单抗治疗晚期非小细胞肺癌的药物经济学评价文献进行总结分析。已发表的研究均基于大型Ⅲ期临床试验, 通过Markov和分区生存模型及微观仿真模型等进行成本-效果分析, 各研究选取的研究角度多为医保支付方或医疗保健系统, 均以患者质量调整生命年(QALY)为效果指标。帕博利珠单抗单药或联合治疗可获得更多QALYs, 但成本也更高, 引入PD-L1检测可以在一定程度上提高经济性。**结论** 帕博利珠单抗在美国更具经济性, 与其抗肿瘤药物意愿支付阈值设定较高有一定的关系(相比于英国、法国和中国)。帕博利珠单抗在不同PD-L1表达水平患者中的经济性也表现出一定的差异。帕博利珠单抗的降价以及根据PD-L1检测结果来决定是否使用帕博利珠单抗, 也可在一定程度上提高治疗方案的经济性。纳入研究质量水平较高, 但在生存曲线的外推方面仍有一定局限性, 未来可以多开展基于真实世界研究数据的药物经济学研究。

关键词: 帕博利珠单抗; 非小细胞肺癌; 药物经济学评价; Markov模型; 分区生存模型

中图分类号: R734.2, R730.51, R956 **文献标识码:** A

Analysis of pharmacoeconomic evaluation of pembrolizumab in the treatment of advanced non-small cell lung cancer^{*}

WAN Ning^{1,2}, LIANG Weiting³, CHEN Zhuojia³, LIU Tao³, JI Bo¹, ZHANG Qiang^{4*}

(¹ Department of Clinical Pharmacy; ⁴ Procurement Management Division, General Hospital of Southern Theater Command, Chinese People's Liberation Army, Guangzhou, 510010, Guangdong, China; ² Post-doctoral Research Station, Guangzhou Huabo Biopharmaceutical Research Institute, Guangzhou, 510010, Guangdong, China; ³ Department of Pharmacy, Sun Yat-sen University Cancer Center / State Key Laboratory of Oncology in South China / Collaborative Innovation Center for Cancer Medicine, Guangzhou, 510060, Guangdong, China)

Abstract: Objective To analyze the domestic and foreign pharmacoeconomic evaluation of pembrolizumab in the treatment of advanced non-small cell lung cancer, and to provide references for pharmacoeconomic studies of other immune checkpoint inhibitors. **Methods** Literature retrieval was performed through PubMed, Embase and Wanfang database etc., and the research methods, results and limitations of the included researches were analyzed. **Results** The current study in-

^{*}基金项目: 广东省自然科学基金面上项目【粤基金字[2021]4号】(2021A1515012251)。

作者简介: 万宁, 女, 博士, 副主任药师, 研究方向: 临床药学与药物经济学。

^{*}通信作者: 张强, 男, 硕士, 副主任药师, 研究方向: 医院药事管理与临床药学。

cluded a total of 16 pharmacoeconomic evaluations of pembrolizumab in the treatment of advanced non-small cell lung cancer for review and analysis. The included studies all were based on phase III clinical trials. The cost-effectiveness analysis was conducted by Markov model, partition survival model or the microscopic simulation model. The studies all took a research data from medical insurance payers or health care system. Quality-adjusted life year (QALY) was used for the evaluation of effectiveness. The final results showed that more QALYs could be obtained with pembrolizumab monotherapy or combination therapy, but the cost was also higher, and the introduction of PD-L1 test could improve the cost-effective probabilities of pembrolizumab. **Conclusion** Pembrolizumab was more cost-effective in the United States, which had a certain relationship with its higher willingness to pay threshold for anti-tumor drugs, as compared to the United Kingdom, France and China. The pharmacoeconomic evaluation results of pembrolizumab in patients with different PD-L1 expression levels also showed certain differences. Using PD-L1 test for patient selection and price reduction could also improved the cost-effective probabilities of pembrolizumab. The quality of the included studies was relatively high, but there were still some limitations in extrapolating the survival curve. In the future, more pharmacoeconomic studies can be carried out on the base of real world research data.

Keywords: Pembrolizumab; Non-small cell lung cancer; Pharmacoeconomic evaluation; Markov model; Partition survival model

前言

肺癌是世界上最常见的恶性肿瘤之一,也是癌症死亡的最常见原因,据估计,肺癌与近五分之一的癌症死亡相关,其5年总生存率仅约17%^[1-3]。2015年,我国约有78.7万例新发肺癌病例,占全部新发癌症病例的20.0%;肺癌死亡病例达到63.1万例,占癌症死亡总数的27.0%^[4]。肺癌已成为我国发病率和死亡率最高的恶性肿瘤,全世界新诊断的肺癌患者中超过三分之一在中国^[4-5]。预计到2025年,我国肺癌患者每年将达到100万,成为世界肺癌大国。非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)占有所有肺癌的80%~85%^[6],大部分患者在诊断明确时已为晚期,失去了手术治疗机会^[7]。肺癌的防治已成为我国公共卫生问题,探索经济而有效的治疗方案,对于我国肺癌的防治具有特殊意义。

在过去10年中,以铂类为基础的化疗仍然是转移性NSCLC的传统治疗手段^[8],但其疗效不高,并且已经达到平台期。近年来,免疫疗法迅速成为肿瘤治疗的重要工具。作用于抗肿瘤免疫系统的药物多种多样(如单克隆抗体、小分子、肿瘤疫苗和病毒或细胞疗法),但最常用的是免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)^[9-11]。截至本文撰写之时,已有6种ICIs获得美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准:程序性细胞死亡受体-1(programmed death protein 1, PD-1)抑制剂Nivolumab和Pembrolizumab,程序性细胞死亡配体-1(programmed death ligand 1, PD-L1)抑制剂

Atezolizumab、Durvalumab和Avelumab,细胞毒性T淋巴细胞相关抗原-4(cytotoxic T lymphocyte associated antigen-4, CTLA-4)抑制剂Ipilimumab。其中最受关注的是PD-1/PD-L1抑制剂,全球年销售额达99.3亿美元,未来有望超过350亿美元^[12]。我国目前共有6种PD-1抑制剂获批上市,分别为纳武利尤单抗(Opdivo®,通常被称为O药)、帕博利珠单抗(Keytruda®,通常被称为K药)、卡瑞利珠单抗(艾瑞卡)、信迪利单抗(达伯舒®)、特瑞普利单抗(拓益)和替雷利珠单抗(百泽安)。新型免疫治疗药物的上市给患者带来了更多的临床获益,但也存在价格昂贵的问题,尤其是纳武利尤单抗和帕博利珠单抗。为筛选经济有效的治疗方案,开展基于成本-效果分析法的药物经济学评价显得尤为重要。国产PD-1抑制剂在中国上市时间不长,未获批NSCLC适应证;而纳武利尤单抗和帕博利珠单抗在美国和欧盟均已上市较长时间,并获批NSCLC的适应证。对于上述两药,各国研究者进行了较多的药物经济学研究。本研究主要对帕博利珠单抗治疗晚期NSCLC的药物经济学评价进行综述,总结纳入研究的基本特点,分析药物经济学评价模型设计、长期生存模拟、结果评价及局限性等,以为后续研究提供一定的参考与借鉴。

1 资料与方法

通过PubMed、Embase and Cochrane数据库进行检索,检索策略:“pembrolizumab” or “Keytruda” and “cost” and “NSCLC” or “non-small-cell lung cancer” or “non-small-cell lung carcinoma”。纳入

标准:①干预措施:帕博利珠单抗单药或联合化疗,对照措施:化疗;②纳入癌种:晚期 NSCLC;③纳入研究类型:药物经济学评价(包括最小成本、成本-效益、成本-效果、成本效用分析)。④研究成果用英文表述。排除标准:①帕博利珠单抗单药或联合化疗在其他癌种中的药物经济学评价;②非完整的药物经济学评价文章,包括会议摘要、综述性文章等。

2 研究结果

共纳入 16 篇帕博利珠单抗治疗晚期 NSCLC 的药物经济学研究,其中 2 篇^[13-14]基于临床研究 KEYNOTE 010,6 篇^[15-20]基于临床研究 KEYNOTE 024,4 篇^[21-24]基于 KEYNOTE 042,3 篇^[25-27]研究基于 KEYNOTE 189,还有 1 篇^[28]基于 SEER 医学数据库。文献涉及美国、中国、法国、英国 4 个国家(表 1)。

表 1 纳入研究信息汇总
Tab. 1 Characteristics of the included studies

参考文献	国家/年份	研究角度	患者人群	干预措施 vs. 对照措施	模型	健康状态	研究时限
[13]	美国/2016	医保支付方	已治疗过的 PD-L1 阳性晚期 NSCLC(TPS≥50%)	K 药 vs. 多西他赛	分区生存模型	PFS、PD、死亡	20 年
[14]	美国/2017	医保支付方	已治疗过的 PD-L1 阳性晚期 NSCLC(TPS≥1%)	K 药 vs. 多西他赛	决策树模型	PFS、PD、死亡	5 年
[15]	美国/2017	医保支付方	没有接受过全身化疗且无 EGFR 突变或 ALK 易位的 IV 期 NSCLC 患者(TPS≥50%)	K 药 vs. SoC 方案(培美曲塞+卡铂,培美曲塞+顺铂,吉西他滨+顺铂,吉西他滨+卡铂,紫杉醇+卡铂)	分区生存模型	PFS、PD、死亡	20 年
[16]	美国和英国/2018	美国医保支付方和英国国家卫生系统	没有接受过全身化疗且无 EGFR 突变或 ALK 易位的 IV 期 NSCLC 患者(TPS≥50%)	K 药 vs. SoC 方案(培美曲塞+卡铂,培美曲塞+顺铂,吉西他滨+顺铂,吉西他滨+卡铂,紫杉醇+卡铂)	Markov 模型	六状态:SD、PD、因不良反应停止治疗、因为疾病进展停止治疗、停药、死亡	全生命周期
[17]	英国/2018	英国医疗保健系统	没有接受过全身化疗且无 EGFR 突变或 ALK 易位的 IV 期 PD-L1 表达阳性的 NSCLC 患者	K 药 vs. SoC 方案(培美曲塞+卡铂,培美曲塞+顺铂,吉西他滨+顺铂,吉西他滨+卡铂,紫杉醇+卡铂)	Markov 模型	PFS、PD、死亡	全生命周期
[18]	法国/2019	医疗系统	没有接受过全身化疗且无 EGFR 突变或 ALK 易位的 IV 期 NSCLC 患者(TPS≥50%)	鳞状 NSCLC:K 药 vs. SoC 方案;非鳞状 NSCLC:K 药 vs. 铂类+紫杉醇+贝伐珠单抗	分区生存模型	PFS、PD、死亡	10 年
[19]	中国/2019	全社会角度	没有接受过全身化疗且无 EGFR 突变或 ALK 易位的 IV 期 NSCLC 患者(TPS≥50%)	K 药 vs. SoC 方案(培美曲塞+卡铂,培美曲塞+顺铂,吉西他滨+顺铂,吉西他滨+卡铂,紫杉醇+卡铂)	Markov 模型	PFS、PD、死亡	10 年
[20]	中国香港/2019	香港医院管理局	没有接受过全身化疗且无 EGFR 突变或 ALK 易位的 IV 期 NSCLC 患者	BTS 方案(TPS≥50% 的患者接受 K 药,其他患者接受 SOC 方案)vs. SoC 方案	分区生存模型	PFS、PD、死亡	10 年
[21]	美国/2019	医保支付方	无 EGFR 突变或 ALK 突变的晚期 NSCLC(TPS≥1%)	K 药 vs. 含铂双药化疗方案(卡铂+培美曲塞或卡铂+紫杉醇)	分区生存模型	PFS、PD、死亡	20 年

续表

参考文献	国家/年份	研究角度	患者人群	干预措施 vs. 对照措施	模型	健康状态	研究时限
[22]	中国/2019	医保支付方	没有接受过全身化疗且无 EGFR 突变或 ALK 易位的 IV 期 NSCLC 患者 (TPS $\geq$ 1%)	K 药 vs. 含铂双药化疗方案 (卡铂 + 培美曲塞或卡铂 + 紫杉醇)	Markov 模型	PFS、PD、死亡	10 年
[23]	美国/2019	医保支付方	没有接受过全身化疗且无 EGFR 突变或 ALK 易位的 IV 期 NSCLC 患者 (TPS $\geq$ 1%)	K 药 vs. 含铂双药化疗方案 (卡铂 + 培美曲塞或卡铂 + 紫杉醇)	Markov 模型	PFS、PD、死亡	20 年
[24]	美国/2020	医疗保健系统	局部晚期或转移性 NSCLC 患者, 以前未经治疗, 没有 EGFR 突变或 ALK 易位 (TPS $\geq$ 1%)	K 药 vs. 含铂双药化疗方案 (卡铂 + 培美曲塞或卡铂 + 紫杉醇)	Markov 模型	PFS、PD、死亡	整个生命周期
[25]	美国/2018	美国医保支付方	无 EGFR 突变或 ALK 易位的转移性非鳞状 NSCLC 患者	K 药 + 化疗 (卡铂/顺铂 + 培美曲塞) vs. 单纯化疗	分区生存模型	PFS、PD、死亡	20 年
[26]	美国/2019	医保支付方	无 EGFR 突变或 ALK 易位的转移性非鳞状 NSCLC 患者	K 药 + 化疗 (卡铂/顺铂 + 培美曲塞) vs. 单纯化疗	Markov 模型	PFS、PD、死亡	20 年
[27]	美国和中国/2020	医保支付方	无 EGFR 突变或 ALK 易位的转移性非鳞状 NSCLC 患者	PD-L1 test 方案【PD-L1 表达阳性的患者 (即 TPS 1%~50%) 的患者接受 K 药联合化疗, 其他患者接受单纯化疗】vs. 化疗方案	Markov 模型	PFS、PD、死亡	全生命周期
[28]	美国/2020	医疗行业	IV 期 NSCLC	K 药 + 化疗 vs. 化疗 (非鳞癌卡铂 + 培美曲塞; 鳞癌: 卡铂 + 紫杉醇)	微观仿真模型	一线治疗, 二线治疗, 死亡	全生命周期

参考文献	参数来源		ΔC	ΔE (QALYs)	ICER	意愿支付 阈值 (WTP)	结论
	转移概率	效用值					
[13]	KEYNOTE-010	KEY-NOTE-010	\$160 522	0.95	\$168 619/QALY	美国 3 倍人均 GDP (\$171 660/QALY)	K 药更具成本效果优势; 结果对总生存的外推参数最敏感
[14]	KEYNOTE-010	文献	\$34 019	0.346	\$98 421/QALY	\$100 000/QALY	K 药更具成本效果优势; 对成本影响最大的因素为体重, 对 QALY 影响最大的因素为 OS 的 95% 置信区间
[15]	KEYNOTE-024	KEY-NOTE-024	\$102 439	1.05	\$97 621/QALY	\$100 000 and \$150 000/QALY	K 药更具成本效果优势; 对 ICER 影响最大的变量是 PFS 和 OS 的外推参数、PFS 状态时 K 药每周治疗费用, 以及距死亡时间 $\geq$ 360 天的健康效用值

续表

参考 文献	参数来源		ΔC	ΔE (QALYs)	ICER	意愿支付 阈值(WTP)	结论
	转移概率	效用值					
[16]	KEYNOTE-024	文献	美国:\$59 000; 英国:\$65 000	考虑临 终 治 疗 的 情 况 下: 美国:1.95;英 国:1.95。不 考 虑 临 终 治 疗 的 情 况 下: 美国:0.82;英 国:0.82	考虑临终治疗的情况 下:美国:\$49 000/QA- LY;英国:\$52 000/QA- LY。不考虑临终治疗 的情况下:美国: \$110 000/QALY;英 国:\$115 000/QALY	美国:\$100 000/ QALY;英国: £ 30 000 (\$42 048)/QALY	K 药在美国具有经济 性,在英国不具有经 济性
[17]	KEYNOTE-024	文献	£72 465	0.83	£86 913/QALY	(£30 000~ £50 000)/QALY	K 药在英国不具有经 济性,对 ICER 值影 响最大的是干预组 和对照组中位总生 存时间(用于估算转 移概率)
[18]	KEYNOTE-024	KEY- NOTE- 024	鳞状 NSCLC: €62 032;非鳞 状 NSCLC: €53 636	鳞状 NSCLC: 0.74;非鳞状 NSCLC:0.68	鳞状 NSCLC:€84 097/ QALY;非鳞状 NSCLC:€78 729/ QALY	€100 000/QALY	K 药具有成本效果 优势
[19]	KEYNOTE-024	文献 综述	\$46 362	0.45	\$103 128/QALY	\$26 481/QALY (2017 年中国 3 倍人均 GDP)	K 药不具有成本效果 优势;PFS 的效用值、 K 药的每月成本和 PD 的效用值是对 IC- ER 的影响最大
[20]	KEYNOTE-024	KEY- NOTE- 024	HK:\$249 077; US:\$31 933	0.29	HK:\$865 189/QALY; US:\$110 922/QALY	HK:\$1 017 819/ QALY; US:\$130 490/ QALY	BTS 方案具有成本效 果优势,对 ICER 值影 响较大是干预措施和 对照措施 OS 的外推 参数以及干预措施 PFS 的外推参数
[21]	KEYNOTE-042	KEY- NOTE- 024	\$63 909	0.49	\$130 155/QALY	(\$150 000~ \$190 000)/QA- LY	K 药更具成本效果优 势;结果对总生存的 外推参数、PFS 状态 健康效用值以及成 本最敏感
[22]	KEYNOTE-042	文献	TPS≥50%: \$65 322;TPS≥ 20%:\$51 196; TPS≥1%: \$44 133	TPS≥50%: 1.79;TPS≥ 20%:1.21; TPS≥1%:1.12	TPS≥50%:\$36 493/ QALY;TPS≥20%: \$42 311/QALY;TPS≥ 1%:\$39 404/QALY	\$26 508/QALY (2018 年 3 倍人 均 GDP)	K 药在中国不具有经 济性,K 药的价格以 及 PD 阶段的效用值 对 ICER 的影响最大
[23]	KEYNOTE-042	文献	TPS≥50%: \$86 165;TPS≥ 20%:\$74 562; TPS≥1%: \$70 887	TPS≥50%: 0.63;TPS≥ 20%:0.46; TPS≥1%:0.39	TPS≥50%:\$136 229/ QALY;TPS≥20%: \$160 626/QALY;TPS≥ 1%:\$179 530/QALY	\$150 000/QALY	K 药对于 TPS≥50% 的 患者具有经济性,对于 TPS≥20% 及 TPS≥1% 不具有经济性。健康 效用值以及 K 药的价 格对结果影响最大。

续表

参考 文献	参数来源		ΔC	ΔE (QALYs)	ICER	意愿支付 阈值(WTP)	结论
[24]	KEYNOTE- 042	文献	TPS≥50%: \$53 784;TPS≥ 20%:\$47 479; TPS≥1%: \$39 827	TPS≥50%: 1.13;TPS≥ 20%:1.01; TPS≥1%:0.59	TPS≥50%:\$47 596/ QALY;TPS≥20%: \$47 184/QALY;TPS≥ 1%:\$68 061/QALY	\$180 000/QALY	K 药在 PD-L1 表达 阳性患者中具有经 济学优势。健康效 用值以及 K 药的价 格对结果影响最大。
[25]	KEYNOTE- 189	KEY- NOTE- 189	\$150 888	1.44	\$104 823/QALY	美国 3 倍人均 GDP(约 \$180 000/QA- LY)	K 药联合疗法在美国 具有经济性。对 IC- ER 影响最大的变量 是 OS 的外推参数、 干预组 和 对照组 TOT, 以及距死亡时 间≥360 天的健康效 用值
[26]	KEYNOTE- 189	文献	\$151 409	0.78	\$194 372/QALY	\$100 000 and \$150 000/QALY	K 药联合化疗对于一 线治疗的转移性 NSCLC 患者不具有 成本效果优势。K 药 的价格对结果影响 最大。
[27]	KEYNOTE- 189	文献	美国:TPS≥ 50%:\$41 250; TPS≥1%: \$81 244;中国: TPS≥50%: \$22 009;TPS≥ 1%:\$42 746	美国:TPS≥ 50%:0.92; TPS≥1%: \$1.04;中国: TPS≥0.64; TPS≥1%:0.75	美国:TPS≥50%: \$44 731/QALY;TPS≥ 1%:\$77 754/QALY;中 国:TPS≥50%:\$34 388/ QALY;TPS≥1%: \$56 768/QALY	美国:\$100 000/ QALY;中国: \$27 351/QALY (3 倍人均 GDP)	PD-L1 test 方案在美 国具有经济性,在中 国不具有经济性。 对 ICER 值影响较大 的是 PD 阶段的效用 值以及 K 药的价格
[28]	(SEER)- Medicare data-base.	文献	Charlson 0: \$105 221; Charlson 1: \$103 639; Charlson 2: \$103 007	Charlson 0: 0.61;Charl- son 1:0.59; Charlson 2: 0.57	Charlson 0:\$173 919/ QALY;Charlson 1: \$175 165/QALY; Charlson 2:\$181 777/ QALY	\$100 000/QALY	K 药不具有经济学 优势

注:K 药:帕博利珠单抗;EGFR:表皮生长因子受体;ALK:间变性淋巴瘤激酶;TPS:总比例评分;PFS:无进展生存;PD:疾病进展;SD:疾病稳定;ToT:治疗时间;OS:总生存;PD-L1:程序性细胞死亡配体-1;BTS:基于肿瘤标志物(PD-L1)检测的治疗策略;QALY:质量调整生命年;ICER:增量成本效益。

Note: Keytruda: pembrolizumab; EGFR: epidermal growth factor receptor; ALK: anaplastic lymphoma kinase; TPS: tumor proportion score; PFS: progression-free survival; PD: disease progression; SD: stable disease; ToT: time on treatment; OS: overall survival; PD-L1: programmed cell death ligand-1; BTS: a biomarker (PD-L1) test-and-treat strategy; QALY: quality-adjusted life year; ICER: incremental cost-effectiveness ratio.

3 分析与讨论

3.1 纳入经济学评价的研究设计情况分析 从汇总分析的结果来看,帕博利珠单抗治疗晚期非小细胞肺癌的经济学评价多基于已经发表的临床研究,

只有 Criss 等^[29-30]发表的研究中,效果的数据来源是美国 SEER 医学数据库。由于现实生活中肺癌患者大多伴有合并症,而这部分人群往往不被临床研究纳入,因此,Criss 等的研究使用了一种结合临床试验和真实患者数据的新型建模范式,用于评估一线

使用帕博利珠单抗对不同合并症指数患者的成本效益。Georgieva 等^[16]比较了考虑临终治疗和不考虑临终治疗两种情况下的经济性。另有三项经济学研究^[22-24]评估了帕博利珠单抗在不同 PD-L1 表达水平患者中的经济性。还有两项研究^[20, 27]比较了 PD-L1 检测方案对比化疗的经济性, PD-L1 检测方案即根据患者的 PD-L1 检测结果决定治疗方案, PD-L1 阳性人群给予帕博利珠单抗单药或联合治疗, PD-L1 阴性患者给予常规化疗。Chouaid 等^[18]研究了帕博利珠单抗在鳞癌和非鳞癌患者中的经济性。

3.2 纳入经济学评价的研究模型及研究角度分析

本文纳入的经济学研究多采用 Markov 模型和分区生存模型, 也有研究采用微观仿真模型及决策树模型。大部分研究都是经典三状态(无进展、进展、死亡)。有一项研究^[16]设置了六状态, 包括疾病稳定期、疾病进展、因不良反应停止治疗、因疾病进展停止治疗、停药、死亡。Markov 模型中转移概率的获取是利用参数模型(Weibull 分布、Gompertz 分布、log-normal 分布、log-logistic 分布及 Exponential 分布等)对 PFS 和 OS 曲线进行拟合, 并依据 Akaike 信息准则、贝叶斯信息准则及 R² 检验选择拟合度最优的分布进行计算。分区生存模型主要依赖 Kaplan-Meier 曲线和外推的生存数据。研究采用的外推方法多为对部分生存曲线进行拟合, 以估计转移概率或事件发生率。也有研究根据中位 PFS 和 OS 估算转移概率^[17]。各研究选取的研究角度多为医保支付方或医疗保健系统, 仅考虑由医疗干预措施带来的直接医疗成本或医院消耗的医疗资源成本。Liao 等^[19]从全社会角度进行评估, 但未计算患者疾病治疗产生的交通费、住宿费等直接非医疗成本及误工、亡故等导致的患者和家属的时间和生产力损失等间接成本。

3.3 纳入经济学评价的研究时限与健康效用研究分析

本文纳入的经济学评价研究时限为 5~20 年或患者的全生命周期。健康效用是卫生技术经济学评估中重要的健康结局量度, 最常用的健康效用量度是质量调整生命年(quality-adjusted life year, QALY)。各研究均以患者生命年(life year, LY)和 QALYs 为效果指标。从各研究敏感性分析的结论中也能发现健康效用值往往对经济性评价结果有较大影响。健康效用值是对患者健康偏好的测量, 该偏好人群差异较明显, 因此, 效用值是否来源于

对临床试验受试者的直接测量极为关键^[31]。从现有研究来看, 大部分研究的效用值来源于文献报道, 可能存在由人群差异导致的偏倚。Insinga^[25]和 Zeng^[26]等的研究都是基于 Keynote189 临床试验, 前者采用分区生存模型, 后者采用 Markov 模型, 两个研究报道的成本差(ΔC)基本一致, 但效果差值 [ΔE (QALYs)] 差别较大, 很可能是由于效用值选择的问题。前者研究效用值来自 Keynote189 临床试验, 后者研究效用值来自文献报道, 存在一定的偏倚。

3.4 纳入经济学评价的研究结果分析

从表 1 中可知, 帕博利珠单抗单药或联合治疗时患者获得 QALYs 更多, 但随之产生的成本也更高。在纳入的 16 篇文献中, 有 8 篇^[13-15, 18, 20-21, 24-25]报道了帕博利珠单抗单药或联合化疗更具经济学优势。其中一项研究比较了 BTS 策略对比化疗在中国香港地区的经济性^[20]。BTS 策略即根据 PD-L1 检测结果决定患者的治疗方案, PD-L1 阳性患者给予帕博利珠单抗, PD-L1 阴性患者给予常规化疗。研究结果显示, BTS 策略具有经济学优势。虽然美国的意愿支付阈值尚无定论, 但抗肿瘤药物基本在 100 000~180 000 美元/QALY, 相比其他国家[中国(三倍人均 GDP)、英国(£ 30 000/\$42 048)、法国(€100 000/QALY)] 具有更高的阈值。因此, 在该阈值下, 帕博利珠单抗在美国可能更具成本-效果优势。另有三篇研究评估了帕博利珠单抗在不同 PD-L1 表达水平患者中的经济性^[22-24], 结果显示, 在中国人群中, 不论 PD-L1 的表达水平, 帕博利珠单抗均不具有经济学优势; 另外两篇则显示, 帕博利珠单抗在美国 PD-L1 阳性表达率 $\geq 50\%$ 的患者中具有经济学优势。

3.5 讨论

2019 年 4 月, 国家卫生健康委员会发布《国家卫生健康委关于开展药品使用监测和临床综合评价工作的通知》^[32]。通知指出, 实施药品临床综合评价要充分运用卫生技术评估方法及药品常规监测工具, 融合循证医学、流行病学、临床医学、临床药学、循证药学、药物经济学、卫生技术评估等知识体系, 综合利用药品上市准入、大规模多中心临床试验结果、不良反应监测、医疗卫生机构药品使用监测、药品临床实践“真实世界”数据以及国内外文献等资料, 围绕药品的安全性、有效性、经济性、创新性、适宜性、可及性等进行定性、定量数据整合分析。卫生经济学评价无疑是开展药品临床综合评价十分关键的环节之一。^[32-34]

三篇经济学研究报道了帕博利珠单抗在中国

的经济性。其中 Liao 等^[19]研究显示,与化疗相比,帕博利珠单抗增加了 0.45 个 QALY,每增加 1 个 QALY 的成本为 46 362 美元,增量成本效益 (incremental cost-effectiveness ratio, ICER) 为 103 128 美元,超过了中国人均国内生产总值 (gross domestic product, GDP) 的 3 倍。对于 PD-L1 阳性 NSCLC 患者,帕博利珠单抗在中国不具有经济性。两因素敏感性分析显示,当无进展生存 (progression-free survival, PFS) 效用增加到最大值 0.845、1 mg 帕博利珠单抗的价格降至 10.50 美元时,ICER 降至 25 216 美元/QALY,提示帕博利珠单抗降价可能提高其在中国的可接受度。Zhou 等^[22]研究显示,与化疗相比,帕博利珠单抗治疗 PD-L1 阳性患者 (TPS $\geq$ 50%) 增加了 1.79 QALY,费用增加了 65 322 美元,每 1 个 QALY 增加的 ICER 为 36 493 美元;对于 TPS $\geq$ 20% 的患者群体,ICER 为 42 311 美元/QALY;对于 TPS $\geq$ 1% 的患者,相应的 ICER 为 39 404 美元/QALY,均超过 2018 年中国 GDP (26 508 美元/QALY) 的 3 倍。对 3 个不同 TPS 群体的敏感性分析结果提示,PFS 状态成本和帕博利珠单抗的价格是对研究结果影响最大的两个因素。从中国支付者的角度来看,与标准化疗相比,无论 TPS 如何,对于局部晚期或转移性非小细胞肺癌患者来说,帕博利珠单抗都不是一个划算的选择,而其大幅降价可以让治疗更具经济性。本文作者的前期研究^[27]显示,在不进行 PD-L1 检测的条件下,在中国,相比于化疗,采用帕博利珠单抗联合方案的患者多出 0.59 QALY,ICER 为 92 533 美元/QALY;以 PD-L1 检测区分人群治疗且以 PD-L1 $\geq$ 1% 为阳性阈值时,相比于全部人群使用化疗方案,PD-L1 检测多了 0.75 QALYs 的获益,ICER 为 56 768 美元/QALY;以 PD-L1 检测区分人群治疗且以 PD-L1 $\geq$ 50% 为阳性阈值时,相比于全部人群使用化疗方案,PD-L1 检测多了 0.64 QALY 的获益,ICER 为 34 388 美元/QALY,均不具有经济性。由此可见,采用 PD-L1 检测区分人群治疗可以提高帕博利珠单抗联合治疗方案的经济性。从成本-效果可接受曲线来看,在中国,即使帕博利珠单抗的价格下降 50%,其联合治疗方案仍然不具有成本-效果优势,而以 1% 和 50% 作为 PD-L1 检测阳性阈值时,其经济性有所提高,分别为 11.8% 和 77.8%。以上分析提示,帕博利珠单抗降价的同时根据 PD-L1 检测结果来决定是否使用该药,可在一定程度上提高治疗方案的经济性^[27]。

本研究纳入的药物经济学评价质量较高,但也存在一定的局限性。模型的选择也会对药物经济学评价结果产生很大影响^[31, 35-36]。Markov 和分区生存模型是抗肿瘤药物经济学评估最常见的两种建模方法^[31]。其中,Markov 模型更加灵活,可以设置多个健康状态^[31]。对帕博利珠单抗单药或联合治疗方案进行长期经济性评价时,由于临床研究随访期明显短于经济学评估的研究时限,必须对生存曲线进行外推,即需要通过参数模型拟合生存曲线才能估算整个生命周期,获得整个生命周期的实时转移概率,即使选用拟合度最高的参数分布,也会与实际生存状况存在一定程度偏差,而当生存曲线具有较长平台期时,这种偏差会更明显^[31, 37-38]。分区生存模型虽然属于 Markov 模型的范畴,但其与传统 Markov 模型最大的不同在于不需要计算各状态间的转移概率^[39]。另外,分区生存模型假设较少,可以避免额外的模型假设对研究结果的影响^[40],但其对健康状态的设定缺少灵活性,对临床实际情况的模拟稍有欠缺。

4 结论

现有的药物经济学研究表明,帕博利珠单抗单药或联合方案治疗晚期非小细胞肺癌可有效延长患者的生存期,提高其生命质量,所获 QALYs 更多,但成本也更高。帕博利珠单抗在美国更具经济性,与其抗肿瘤药物意愿支付阈值设定较高有一定关系 (相比于英国、法国和中国)。帕博利珠单抗在不同 PD-L1 表达水平的患者中的经济性也表现出一定的差异。本研究对纳入的药物经济学评价的分析结果提示,帕博利珠单抗降价的同时根据 PD-L1 检测结果来决定是否使用该药,一定程度上可提高治疗方案的经济性。目前,国内外大多数关于非小细胞肺癌治疗方案的药物经济学研究数据来源都是基于大型随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT)。虽然 RCT 研究可以很好地控制混杂因素对结果的影响,提高对结果内部效度的把握,但也正因为 RCT 的严格限制,其所得结论外推到实际医疗环境中会产生差异。且由于各研究均缺少长期的真实世界数据以及模型本身的一些局限性,采用参数模型拟合生存曲线估计和外推生存数据均与患者实际生存状况存在一定偏差^[31]。而真实世界研究可以在最大程度上反映不同于干预措施在实际临床环境中产生的效果及消耗的成本,更符合药

物经济学评价的需求^[41]。未来可以积极开展新药在真实世界应用的长期研究,以获取更贴近临床的数据,进行基于真实世界研究的更高质量的药物经济学评价。

参考文献

- [1] GLOBOCAN. Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012—Lung Cancer [EB/OL]. http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx, 2012.
- [2] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2016 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(1): 7–30. DOI: 10.3322/caac.21332.
- [3] GLOBAL BURDEN OF DISEASE CANCER COLLABORATION, FITZMAURICE C, ABATE D, et al. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 29 cancer groups, 1990 to 2017: a systematic analysis for the global burden of disease study [J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(12): 1749–1768. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.2996.
- [4] ZHANG S W, SUN K X, ZHENG R S, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2015 [J]. *J Natl Cancer Cent*, 2021, 1(1): 2–11. DOI: 10.1016/j.jncc.2020.12.001.
- [5] HONG Q Y, WU G M, QIAN G S, et al. Prevention and management of lung cancer in China [J]. *Cancer*, 2015, 121(Suppl 17): 3080–3088. DOI: 10.1002/encr.29584.
- [6] OSMANI L, ASKIN F, GABRIELSON E, et al. Current WHO guidelines and the critical role of immunohistochemical markers in the subclassification of non-small cell lung carcinoma (NSCLC): moving from targeted therapy to immunotherapy [J]. *Semin Cancer Biol*, 2018, 52(Pt 1): 103–109. DOI: 10.1016/j.semcancer.2017.11.019.
- [7] NOVELLO S, BARLESI F, CALIFANO R, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. *Ann Oncol*, 2016, 27: v1–v27. DOI: 10.1093/annonc/mdw326.
- [8] ETTINGER D S, WOOD D E, AISNER D L, et al. Non-small cell lung cancer, version 5.2017, NCCN clinical practice guidelines in oncology [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2017, 15(4): 504–535. DOI: 10.6004/jnccn.2017.0050.
- [9] MOK T S K, WU Y L, KUDABA I, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2019, 393(10183): 1819–1830. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32409-7.
- [10] GANDHI L, RODRÍGUEZ-ABREU D, GADGEEL S, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(22): 2078–2092. DOI: 10.1056/NEJMoa1801005.
- [11] BORGHAEI H, PAZ-ARES L, HORN L, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(17): 1627–1639. DOI: 10.1056/NEJMoa1507643.
- [12] 丁言. PD-L1/L1 单抗市场进入百亿时代[N]. *医药经济报*, 2018–11–14.
- [13] HUANG M, LOU Y Y, PELLISSIER J, et al. Cost-effectiveness of pembrolizumab versus docetaxel for the treatment of previously treated PD-L1 positive advanced NSCLC patients in the United States [J]. *J Med Econ*, 2017, 20(2): 140–150. DOI: 10.1080/13696998.2016.1230123.
- [14] AGUIAR P N Jr, PERRY L A, PENNY-DIMRI J, et al. The effect of PD-L1 testing on the cost-effectiveness and economic impact of immune checkpoint inhibitors for the second-line treatment of NSCLC [J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(9): 2256–2263. DOI: 10.1093/annonc/mdx305.
- [15] HUANG M, LOU Y Y, PELLISSIER J, et al. Cost effectiveness of pembrolizumab vs. standard-of-care chemotherapy as first-line treatment for metastatic NSCLC that expresses high levels of PD-L1 in the United States [J]. *Pharmacoeconomics*, 2017, 35(8): 831–844. DOI: 10.1007/s40273-017-0527-z.
- [16] GEORGIEVA M, SILVEIRA NOGUEIRA LIMA J PDA, AGUIAR P N Jr, et al. Cost-effectiveness of pembrolizumab as first-line therapy for advanced non-small cell lung cancer [J]. *Lung Cancer*, 2018, 124: 248–254. DOI: 10.1016/j.lungcan.2018.08.018.
- [17] HU X H, HAY J W. First-line pembrolizumab in PD-L1 positive non-small-cell lung cancer: a cost-effectiveness analysis from the UK health care perspective [J]. *Lung Cancer*, 2018, 123: 166–171. DOI: 10.1016/j.lungcan.2018.07.012.
- [18] CHOUAID C, BENSIMON L, CLAY E, et al. Cost-effectiveness analysis of pembrolizumab versus standard-of-care chemotherapy for first-line treatment of PD-L1 positive (>50%) metastatic squamous and non-squamous non-small cell lung cancer in France [J]. *Lung Cancer*, 2019, 127: 44–52. DOI: 10.1016/j.lungcan.2018.11.008.
- [19] LIAO W T, HUANG J X, HUTTON D, et al. Cost-effectiveness analysis of first-line pembrolizumab treatment for PD-L1 positive, non-small cell lung cancer in China [J]. *J Med Econ*, 2019, 22(4): 344–349. DOI: 10.1080/13696998.2019.1570221.
- [20] LOONG H H, WONG C K H, LEUNG L K S, et al. Cost effectiveness of PD-L1-based test-and-treat strategy with pembrolizumab as the first-line treatment for metastatic NSCLC in Hong Kong [J]. *Pharmacoecon Open*, 2020, 4(2): 235–247. DOI: 10.1007/s41669-019-00178-7.
- [21] HUANG M, LOPES G L, INSINGA R P, et al. Cost-effectiveness of pembrolizumab versus chemotherapy as first-line treatment in PD-L1-positive advanced non-small-cell lung cancer in the USA [J]. *Immunotherapy*, 2019, 11(17): 1463–1478. DOI: 10.2217/imt-2019-0178.
- [22] ZHOU K X, JIANG C L, LI Q. Cost-effectiveness analysis of pembrolizumab monotherapy and chemotherapy in the non-small-cell lung cancer with different PD-L1 tumor proportion scores [J]. *Lung Cancer*, 2019, 136: 98–101. DOI: 10.1016/j.lungcan.2019.08.028.
- [23] SHE L J, HU H B, LIAO M T, et al. Cost-effectiveness analysis of pembrolizumab versus chemotherapy as first-line treatment in locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer with PD-L1 tumor proportion score 1% or greater [J]. *Lung Cancer*, 2019, 138: 88–94. DOI: 10.1016/j.lungcan.2019.10.017.
- [24] WENG X H, LUO S H, LIN S, et al. Cost-utility analysis of pembrolizumab versus chemotherapy as first-line treatment for metastatic non-small cell lung cancer with different PD-L1 expression levels [J]. *Oncol Res*, 2020, 28(2): 117–125. DOI: 10.3727/096504019X15707883083132.

- [25] INSINGA R P, VANNESS D J, FELICIANO J L, et al. Cost-effectiveness of pembrolizumab in combination with chemotherapy in the 1st line treatment of non-squamous NSCLC in the US [J]. J Med Econ, 2018, 21(12): 1191-1205. DOI: 10.1080/13696998.2018.1521416.
- [26] 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. DOI: 10.1136/bmjopen-2019-031019.
- [27] WAN N, ZHANG T T, HUA S H, et al. Cost-effectiveness analysis of pembrolizumab plus chemotherapy with PD-L1 test for the first-line treatment of NSCLC [J]. Cancer Med, 2020, 9(5): 1683-1693. DOI: 10.1002/cam4.2793.
- [28] CRISS S D, PALAZZO L, WATSON T R, et al. Cost-effectiveness of pembrolizumab for advanced non-small cell lung cancer patients with varying comorbidity burden [J]. PLoS One, 2020, 15(1): e0228288. DOI: 10.1371/journal.pone.0228288.
- [29] LEDUC C, ANTONI D, CHARLOUX A, et al. Comorbidities in the management of patients with lung cancer [J]. Eur Respir J, 2017, 49(3): 1601721. DOI: 10.1183/13993003.01721-2016.
- [30] SIGEL K, WISNIVESKY J P. Comorbidity profiles of patients with lung cancer: a new approach to risk stratification? [J]. Ann Am Thorac Soc, 2017, 14(10): 1512-1513. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201706-442ED.
- [31] 何玉梅, 赵昕锐, 马爱霞. PD-1 抑制剂的药物经济学评价现状[J]. 中国药物经济学, 2019, 14(11): 16-21. DOI: 10.12010/j.issn.1673-5846.2019.11.003.
- [32] 国家卫生健康委员会. 国家卫生健康委关于开展药品使用监测和临床综合评价工作的通知[EB/OL]. (2019-04-03) [2019-04-09]. <http://www.nhc.gov.cn/yaos/pqt/201904/31149bb1845e4c019a04f30c0d69c2c9.shtml?from=groupmessage&isappinstalled=0&wYNOrhhjiR4y=1585149393687#10006-weixin-1-52626-6b3bffd01fdde4900130bc5a2751b6d1>.
- [33] SCHNIPPER L E, DAVIDSON N E, WOLLINS D S, et al. American society of clinical oncology statement: a conceptual framework to assess the value of cancer treatment options [J]. J Clin Oncol, 2015, 33(23): 2563-2577. DOI: 10.1200/JCO.2015.61.6706.
- [34] BANG H, ZHAO H W. Median-based incremental cost-effectiveness ratios with censored data [J]. J Biopharm Stat, 2016, 26(3): 552-564. DOI: 10.1080/10543406.2015.1052482.
- [35] GAO L, LI S C. Modelled economic evaluation of nivolumab for the treatment of second-line advanced or metastatic squamous non-small-cell lung cancer in Australia using both partition survival and Markov models [J]. Appl Health Econ Health Policy, 2019, 17(3): 371-380. DOI: 10.1007/s40258-018-0452-0.
- [36] GOEREE R, VILLENEUVE J, GOEREE J, et al. Economic evaluation of nivolumab for the treatment of second-line advanced squamous NSCLC in Canada: a comparison of modeling approaches to estimate and extrapolate survival outcomes [J]. J Med Econ, 2016, 19(6): 630-644. DOI: 10.3111/13696998.2016.1151432.
- [37] OTHUS M, BANSAL A, KOEPL L, et al. Accounting for cured patients in cost-effectiveness analysis [J]. Value Health, 2017, 20(4): 705-709. DOI: 10.1016/j.jval.2016.04.011.
- [38] OUWENS M J N M, MUKHOPADHYAY P, ZHANG Y D, et al. Estimating lifetime benefits associated with immuno-oncology therapies: challenges and approaches for overall survival extrapolations [J]. Pharmacoeconomics, 2019, 37(9): 1129-1138. DOI: 10.1007/s40273-019-00806-4.
- [39] 刘新义, 谭重庆, 曾小慧, 等. 分区生存模型在药物经济学评价中的应用简介及实例解析[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(24): 3090-3093. DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.24.018.
- [40] HOYLE M, ROGERS G, MOXHAM T, et al. Cost-effectiveness of dasatinib and nilotinib for imatinib-resistant or-intolerant chronic phase chronic myeloid leukemia [J]. Value Heal, 2011, 14(8): 1057-1067. DOI: 10.1016/j.jval.2011.07.006.
- [41] 徐菲, 刘国恩. 真实世界研究与药物经济学评价[J]. 中国药物经济学, 2015, 10(10): 8-10.

校稿: 李征 于静

本文引用格式: 万宁, 梁蔚婷, 陈卓佳, 等. 帕博利珠单抗治疗晚期非小细胞肺癌药物经济学分析[J]. 肿瘤药学, 2022, 12(6): 796-805. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2022.06.18.

Cite this article as: WAN Ning, LIANG Weiting, CHEN Zhuojia, et al. Analysis of pharmacoeconomic evaluation of pembrolizumab in the treatment of advanced non-small cell lung cancer [J]. Anti-tumor Pharmacy, 2022, 12(6): 796-805. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2022.06.18.