

# 安罗替尼三线治疗晚期非小细胞肺癌的药物经济学评价



袁文洁<sup>1</sup>, 康 朔<sup>2</sup>, 王晓晖<sup>1</sup>, 公 元<sup>1</sup>, 潘振华<sup>1</sup>

1. 河北医科大学药学院 (石家庄 050000)
2. 河北医科大学第二医院医疗保险办公室 (石家庄 050000)

**【摘要】目的** 以中国卫生体系为研究角度, 评价安罗替尼对比安慰剂三线治疗晚期非小细胞肺癌的经济性, 为安罗替尼的临床合理应用以及医保循证决策提供参考依据。**方法** 利用临床试验数据和相关文献数据, 应用 TreeAge Pro 2022 软件建立安罗替尼治疗晚期非小细胞肺癌的 Markov 模型, 模型以 3 周为一循环周期, 模拟时限为 10 年, 成本和效用值采用 5% 的贴现率进行贴现, 确定两方案各自的成本、寿命年、质量调整生命年 (QALYs), 模型以增量成本 - 效用比 (ICUR) 为评价指标。采用 2022 年我国 3 倍人均 GDP (257 094 元 /QALY) 作为药物经济学评价的意愿支付阈值 (WTP), 以判断两种方案的经济性。进行单因素敏感性分析和概率敏感性分析以判断参数改变对模型结果稳健性的影响。**结果** 经模型模拟 10 年后, 安罗替尼组成本为 79 919.41 元, 安慰剂组总成本为 21 938.43 元, 安罗替尼组可获得 1.78 个寿命年, 0.8 个 QALYs, 安慰剂组可获 0.96 个寿命年, 0.39 个 QALYs, 两组相比的 ICUR 值为 141 417.02 元 /QALY, 远低于我国的意愿支付阈值 (257 094 元 /QALY)。单因素敏感性分析的结果显示无进展状态效用值和安罗替尼的价格是对结果影响最显著的因素。概率敏感性分析结果显示当阈值为 257 094 元 /QALY 时, 安罗替尼组具有经济性的概率为 100%。**结论** 安罗替尼对比安慰剂三线治疗我国晚期非小细胞肺癌患者时更具有经济性。

**【关键词】** 安罗替尼; 药物经济学; 非小细胞肺癌; 成本 - 效用分析

**【中图分类号】** R956 **【文献标识码】** A

## Pharmacoeconomic evaluation of third-line treatment of advanced non-small cell lung cancer with anlotinib

YUAN Wenjie<sup>1</sup>, KANG Shuo<sup>2</sup>, WANG Xiaohui<sup>1</sup>, GONG Yuan<sup>1</sup>, PAN Zhenhua<sup>1</sup>

1. College of Pharmacy, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, China
  2. Medical Insurance Office, Second Hebei Medical University Hospital, Shijiazhuang 050000, China
- Corresponding author: PAN Zhenhua, Email: panzhenhua@hebm.edu.cn

**【Abstract】Objective** From the perspective of the Chinese health system, to evaluate the economics of using anlotinib compared to placebo in the third line treatment of advanced non-small cell lung cancer, and provide a reference for the rational clinical application of anlotinib and evidence-based medical insurance decision-making. **Methods** Using clinical

DOI: 10.12173/j.issn.2097-0942.202312097

通信作者: 潘振华, 博士, 副教授, 硕士研究生导师, Email: panzhenhua@hebm.edu.cn

<https://yxqy.whuzhmedj.com>

trial data and relevant literature data, TreeAge Pro 2022 software was used to establish a Markov model for the treatment of advanced non-small cell lung cancer with anlotinib. The model had a 3-week cycle and a simulation time limit of 10 years. The cost and utility values were discounted using a 5% discount rate to determine the cost, life years, and quality adjusted life years (QALYs) of the two regimens, the model used the incremental cost utility ratio (ICUR) as the evaluation indicator. Using three times China's per capita GDP in 2022 (257 094 yuan/QALY) as the willingness to pay threshold (WTP) for pharmacoeconomic evaluation to determine the economic viability of the two options. Single factor sensitivity analysis and probability sensitivity analysis were conducted to determine the impact of parameter changes on the robustness of model results. **Results** After 10 years of model simulation, the cost of the anlotinib group was 79 919.41 yuan, while the total cost of the placebo group was 21 938.43 yuan. The anlotinib group could obtain 1.78 life years and 0.8 QALYs, while the placebo group could obtain 0.96 life years and 0.39 QALYs. The ICUR value of the two groups compared was 141 417.02 yuan/QALY, far lower than the willingness to pay threshold in China (257 094 yuan/QALY). The results of the single factor sensitivity analysis showed that the utility value in the state of no progress and the price of anlotinib were the most significant factors affecting the results. The probability sensitivity analysis results showed that when the threshold was 257 094 yuan/QALY, the probability of economic viability of the Anlotinib group was 100%. **Conclusion** Anlotinib is more cost-effective than placebo in the third line treatment of advanced non-small cell lung cancer patients in China.

**【Keywords】** Anlotinib; Pharmacoeconomics; Non-small cell lung cancer; Cost-utility analysis

根据全球疾病负担研究结果显示,肺癌是导致全球疾病负担增加的最重要的非传染性疾病<sup>[1]</sup>。2020年,我国死于恶性肿瘤的人数约300万,其中约71万人死于肺癌,占恶性肿瘤死亡人数的23.8%,居所有癌种第1位<sup>[2-3]</sup>。原发性肺癌根据癌病理组织学类型不同主要划分为两大亚型,包括小细胞肺癌和非小细胞肺癌(non-small lung cancer, NSCLC),其中NSCLC约占原发性肺癌的80%以上<sup>[4]</sup>,由于NSCLC发病早期无明显症状体征,大多数患者发现时已处于疾病中晚期,其5年生存率较低,仅为15%~17%<sup>[5]</sup>。

血管内皮生长因子及其受体在肺癌的发生、发展中具有重要作用。安罗替尼为多靶点酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors, TKI),可靶向血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)、血小板衍生生长因子受体(platelet-derived growth factor receptor, PDGFR)等多个靶点,通过阻断血管生成抑制肿瘤生长和转移,进而起到抑制恶性肿瘤

的作用<sup>[6]</sup>。目前,安罗替尼已广泛应用于临床恶性肿瘤的治疗<sup>[7]</sup>。

ALTER 0303是一项全国多中心、随机、双盲、安慰剂对照的III期临床试验,研究对比了安罗替尼同安慰剂相比三线治疗晚期NSCLC的安全性及有效性,研究发现,安罗替尼治疗晚期NSCLC患者时,可显著延长其中位总生存期(overall survival, OS)和中位无进展生存时间(progression survival, PFS)<sup>[8]</sup>。安全性分析结果显示,其主要不良反应为高血压病、皮肤毒性、高甘油三酯等,但其严重不良反应发生率低,具有良好的安全特性。临床合理用药需同时考虑药品的经济性、有效性及安全性。ALTER 0303 III期临床试验证明了安罗替尼对比安慰剂的安全性及有效性,但仍需明确安罗替尼的经济性,以实现全面的临床合理用药。

药物经济学是一门新兴的交叉应用型学科,其通过应用经济学等相关学科知识,研究医药领域有关药物资源利用的经济问题和经济规律,研究如何提高药物资源的分配和利用效

率, 从而以有限的药物资源实现健康状况最大限度的改善和提高<sup>[9]</sup>。目前已有 3 篇相关研究利用 ALTER 0303 III 期临床试验进行安罗替尼的药物经济学评价, 但其存在模拟时限较短、未采用动态转移概率构建 Markov 模型等问题<sup>[10-12]</sup>。本研究通过改良上述已发表的相关研究中存在的问题, 从我国卫生体系角度评价安罗替尼对比安慰剂用于治疗晚期 NSCLC 患者的经济性, 以期为临床合理用药及医保循证决策提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

本研究的目标人群特征与 ALTER 0303 III 期临床试验的受试者保持一致<sup>[8]</sup>, 即经组织学或细胞学确诊的年龄在 18~75 岁之间的 NSCLC 患者。

### 1.2 治疗方法

本研究根据不同的治疗方案将患者分为两组, 分别为安罗替尼组及安慰剂组。安罗替尼组患者给予安罗替尼(每日 12 mg)口服, 用药时间为 2 周, 停用 1 周。安慰剂组患者服用与安罗替尼相匹配的安慰剂, 连续服用 2 周, 停用 1 周。由于后续治疗的选择有限, 故假设两组患者在出现疾病进展(progressed disease, PD)后, 均仅采用支持治疗。

在药物经济学评价中, 研究角度的选取对于成本的识别具有重要影响。常见的研究角度包括医疗机构角度、患者角度、全社会角度、卫生体系角度<sup>[13]</sup>。本研究从中国卫生体系角度评价安罗替尼对比安慰剂三线治疗晚期 NSCLC 经济性。

### 1.3 评价方法及评价指标

药物经济学评价常用的方法有 4 种, 分别

是成本-效益分析法(cost-benefit analysis, CBA)、成本-效用分析法(cost-utility analysis, CUA)、成本-效果分析法(cost-effectiveness analysis, CEA)、最小成本分析法(cost-minimization analysis, CMA)。本研究采用成本-效用分析法, 测量指标包括两种方案的成本、寿命年及质量调整生命年(quality-adjusted life years, QALYs)。将增量成本-效用比(incremental cost utility ratio, ICUR)作为评价指标, 将其与我国的意愿支付阈值(willingness-to-pay, WTP)相比较, 以判断方案是否具有经济性。按照《中国药物经济学评价指南(2020 版)》, 本研究选择 2022 年我国 3 倍的人均 GDP 作为意愿支付阈值(257 094 元/QALY)<sup>[14]</sup>。ICUR 计算公式如下:

$$ICUR = (C1 - C2) / (U1 - U2) = \Delta C / \Delta U \quad (1)$$

### 1.4 临床数据

本研究的临床数据来源于 ALTER 0303 研究<sup>[8]</sup>, 由于临床试验周期有限, 无法得到患者的长期生存数据, 因此, 本研究对两组方案患者的 PFS 与 OS 曲线进行拟合, 并对其进行外推, 从而获得患者的长期生存率数据。首先, 使用 Getdata Graph Digitizer V2.26 软件, 从原始生存曲线上取点, 然后利用 Excel 2019 软件, 对其进行参数分布拟合, 包括指数分布、Weibull 分布、Log-normal 分布、Log-logistic 分布等、根据 R<sup>2</sup> 及目视检验法进行拟合优度检验, 选取拟合优度最佳的分布形式以计算患者的生存函数<sup>[15]</sup>, 曲线拟合 R<sup>2</sup> 见表 1。根据拟合优度检验结果, 本研究分别选用 Weibull 分布和 Log-logistic 分布对安罗替尼组 PFS 曲线和 OS 曲线进行分布拟合, 分别选用指数分布和 Weibull 分布对安慰剂组 PFS 曲线和 OS 曲线进行分布拟合。利用 Excel 2019 软件计算生存曲线的分布参数, 其中包含尺度参数( $\lambda$ )和形状参数( $\gamma$ ), 其结果具体见表 2。

表 1 PFS和OS曲线不同参数分布的拟合结果

Table 1. Fitted results for different parameter distribution of PFS and OS curves

分布类型	安罗替尼		安慰剂	
	PFS曲线R <sup>2</sup>	OS曲线R <sup>2</sup>	PFS曲线R <sup>2</sup>	OS曲线R <sup>2</sup>
指数分布	0.929 3	0.980 7	0.984 3	0.924 7
Weibull分布	0.981 6	0.927 6	0.932 8	0.950 2
Log-normal分布	0.937 7	0.957 4	0.959 8	0.970 2
Log-logistic分布	0.961 5	0.967 6	0.956 0	0.976 6

表2 生存曲线的分布参数

Table 2. Distribution parameters of survival curve

生存曲线	$\lambda$	$\gamma$
安罗替尼PFS曲线	0.075 96	1.324 1
安罗替尼OS曲线	0.012 00	1.993 7
安慰剂PFS曲线	0.536 30	-
安慰剂OS曲线	0.056 29	1.229 6

## 1.5 药物经济学模型

常见的药物经济学模型有：Markov 模型、决策树模型、分区生存模型、离散事件模拟等<sup>[16-19]</sup>。本研究使用 Markov 模型，Markov 模型是一种随机事件序列，其最大的特点为“无记忆性”，即将来的状态只与现在的状态有关，而与过去所经历的状态无关。目前 Markov 模型常用于抗肿瘤药物的经济学评价<sup>[20]</sup>。

### 1.5.1 Markov模型

Markov 模型主要由健康状态、循环周期、模拟时限及转移概率等元素构成。

### 1.5.2 Markov模型健康状态

本研究中将疾病划分为 3 种健康状态：PFS 状态、PD 状态和死亡 (death) 状态。假定所有患者进入模型时均处于 PFS 状态，并且患者在 1 个循环周期中只处于 1 个健康状态，在周期末根据转移概率发生状态转移，且模型是持续进展型，患者无法返回其先前存在的状态。death 状态为吸收状态，即进入该状态的患者不会再从该状态转出，模型结构及健康状态间的转移关系见图 1。

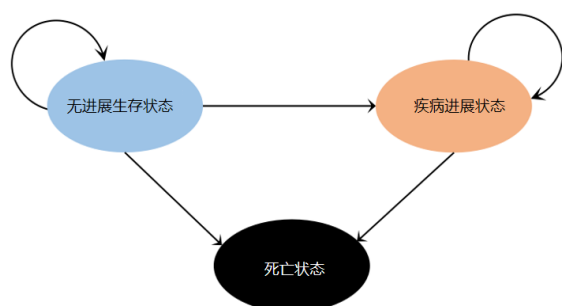


图1 马尔可夫模型结构

Figure 1. Markov model structure

### 1.5.3 Markov模型循环周期及模拟时限

本研究结合临床试验给药方案，以 3 周为一循环周期，模型模拟 10 年后几乎所有患者全部进入吸收状态 (death 状态)，故本研究将模拟时限设为 10 年。

### 1.5.4 转移概率

转移概率是指患者被模拟从一个状态转移到另一个状态时所依据的概率<sup>[9]</sup>。转移概率可分为两种，分别为静态转移概率和动态转移概率，其区别在于是否随时间发生变化。本研究中 Markov 模型采用动态转移概率，共包括 5 种转移概率，分别是 PFS 至 PFS 的转移概率 ( $P_{PFS \text{ to } PFS}$ )、PFS 至 PD 的转移概率 ( $P_{PFS \text{ to } PD}$ )、PFS 至 death 的转移概率 ( $P_{PFS \text{ to } death}$ )、PD 至 PD 的转移概率 ( $P_{PD \text{ to } PD}$ )、PD 至 death 的转移概率 ( $P_{PD \text{ to } death}$ )。

不同状态间的转移概率一般不能直接得到，需要根据患者的长期生存数据和相关公式进行计算。本研究在计算时间依赖的转移概率时，根据患者的生存参数获得长期生存函数，进而利用长期生存函数获得上述 5 种转移概率<sup>[21]</sup>。

安罗替尼 OS 曲线生存函数计算公式如下：

$$S_{OS}(t) = 1 / (1 + \lambda_{OS} t^{\gamma_{OS}}) \quad (2)$$

安罗替尼 PFS 曲线生存函数计算公式如下：

$$S_{PFS}(t) = \exp(-\lambda_{PFS} t^{\gamma_{PFS}}) \quad (3)$$

安慰剂 OS 曲线生存函数计算公式如下：

$$S_{OS}(t) = \exp(-\lambda_{OS} t^{\gamma_{OS}}) \quad (4)$$

安慰剂 PFS 曲线生存函数计算公式如下：

$$S_{PFS}(t) = \exp(-\lambda_{PFS} t) \quad (5)$$

在计算转移概率时，本研究中存在两个假设，一是假设 PFS 至 death 的转移概率 ( $P_{PFS \text{ to } death}$ ) 为自然死亡率 (0.05%)<sup>[22]</sup>，二是假设在生存曲线中的 OS 所表示的死亡率即为 PD 到 death 的转移概率。

各转移概率的计算公式如下：

$$P_{PFS \text{ to } PFS} = S_{PFS}(t) / S_{PFS}(t-1) \quad (6)$$

$$P_{PFS \text{ to } PD} = 1 - P_{PFS \text{ to } PFS} - P_{PFS \text{ to } death} \quad (7)$$

$$P_{PD \text{ to } PD} = S_{OS}(t) / S_{OS}(t-1) \quad (8)$$

$$P_{PD \text{ to } death} = 1 - P_{PD \text{ to } PD} \quad (9)$$

## 1.6 成本和效用值数据

药物经济学评价中，成本是指实施预防、诊断和治疗项目所消耗的资源或所付出的代价，是指实施某种药物治疗过程中所消耗的全部财力、物力和人力资源的总和<sup>[23]</sup>。由于本文的研究角度为卫生体系角度，故仅纳入直接医疗成本，包括药品费用、不良反应处理成本、支持治疗成本、常规随访成本、PD 后续治疗费用等，由于安罗替尼已属于三线治疗方案，后



续治疗方案的选择较为匮乏，故假设两组患者在 PD 后均仅采用支持治疗维持生命体征。本研究中的成本数据来源于药智网发布的药品中标价和现有相关研究<sup>[11,24]</sup>，成本数据见表 3。

在药物经济学评价中，效用是指个体对某个特定健康状态的偏好，效用值在 0~1 之间，其中 death 状态的效用值为 0，完全健康状态的效用值为 1。根据已发表的相关文献，本研究 PFS 将状态效用值设为 0.804，将 PD 状态的效用值设为 0.321<sup>[25]</sup>。

### 1.7 贴现率

贴现是指把未来某一时间点发生的成本和健康结局按照一定的利率换算成当前时间点或相对于该未来时间点任何较早时间点上的成本和健康结局的过程，贴现所使用的利率被称为贴现率<sup>[9]</sup>。对于研究时限大于 1 年的研究，均需考虑贴现。本研究根据《中国药物经济学评价指南（2020 版）》采用 5% 的年贴现率进行贴现，在单因素敏感性分析中考虑贴现率在 0%~8% 之间波动时对结果稳定性的影响<sup>[15]</sup>。

### 1.8 敏感性分析

在药物经济学评价过程中，由于所包含的有

关参数的不确定性，常会造成药物经济学评价结果的不确定和潜在的偏倚风险，敏感性分析是处理不确定性的一种重要方法<sup>[26]</sup>。本研究进行了单因素敏感性分析和概率敏感性分析以处理模型结果的不确定性。

在单因素敏感性分析中，逐一改变模型中的参数，以此判定当某个参数在其预设的特定范围内发生改变时对 ICUR 的影响。当变量有明确置信区间时，采用 95% 置信区间作为参数变化的上下限范围，当置信区间不可获得时，采用基础分析值的 ±20% 作为其上下限范围。单因素敏感性分析结果用以绘制龙卷风图。

概率敏感性分析是根据相关参数的预设范围及其分布形式，进行 1 000 次蒙特卡洛模拟，考察多个参数在同一时间发生改变时对结果的影响。其中效用值数据以及不良反应发生率数据采用 Bate 分布，成本数据采用 Gamma 分布，贴现率参数不纳入概率敏感性分析。1 000 次蒙特卡洛模拟的结果用以绘制成本 - 效果散点图及成本 - 效果可接受曲线。模型参数范围及其分布形式见表 3。

表3 Markov模型参数范围及其分布形式

Table 3. Parameter range and distribution form of Markov mode

变量	数值	上限	下限	分布	数据来源
成本（元）					
安罗替尼价格/12 mg	306.880	368.260	245.500	Gamma	药智网中标价
支持治疗成本/周期	361.000	433.200	288.800	Gamma	[27]
不良反应处理成本/周期	12.000	14.400	9.600	Gamma	[27]
常规随访成本/周期	1 017.000	1 220.400	813.600	Gamma	[27]
效用值					
FPS状态	0.804	0.965	0.643	Beta	[11]
PD状态	0.321	0.385	0.257	Beta	[11]
其他参数					
安罗替尼组严重不良反应发生率	0.136	0.175	0.097	Beta	[27]
贴现率	0.050	0.080	0.000	-	[27]

### 1.9 建模软件

药物经济学中常用的建模软件包括 TreeAge Pro、MicroSoft Excel、R 和 Matlab<sup>[27]</sup>，在本研究中，利用 MicroSoft Excel 2019 软件建立参数生存模型重新拟合临床试验所报道的生存曲线，利用 TreeAge Pro 软件建立 Markov 模型进行药物经济学评价。

## 2 结果

### 2.1 Markov队列分析

图 2 和图 3 分别为安罗替尼组和安慰剂组 Markov 队列分析结果，由图可知，所有患者在初期均处于 PFS 状态，随着循环周期的增多，PFS 状态的患者比例减少，PD 状态的患者比例先增

多后减少，death 状态的患者比例增多。安罗替尼组处于 PFS 状态的患者比例下降速度较慢，而安慰剂组处于 PFS 状态的患者比例下降速度较快。两组患者经过 10 年模拟后，安罗替尼组 99% 的患者处于 death 状态，1% 的患者处于 PD 状态，安慰剂组 100% 的患者处于 death 状态。安罗替尼组在循环 13 个周期后 PD 状态患者数量达到顶峰，而安慰剂组在经历 6 个循环周期后 PD 状态患者数量达到顶峰。

### 2.2 基础分析结果

经模型模拟 10 年后，基础分析结果显示安罗替尼组总成本为 79 919.41 元，可获得 0.8 个 QALYs；安慰剂组总成本为 21 938.43 元，可获得 0.39 个 QALYs。两组相比 ICUR 值为 141 417.02 元 / QALY，小于我国 WTP (257 094 元 / QALY)，基础分析结果数据见表 4。

### 2.3 敏感性分析

#### 2.3.1 单因素敏感性分析

单因素敏感性分析结果显示，对结果影响最显著的因素是 PFS 状态效用值及安罗替尼的价格，同时由图可知各个参数在预设的上下限范围内变化时，ICUR 值始终未超过 WTP (图 4)。

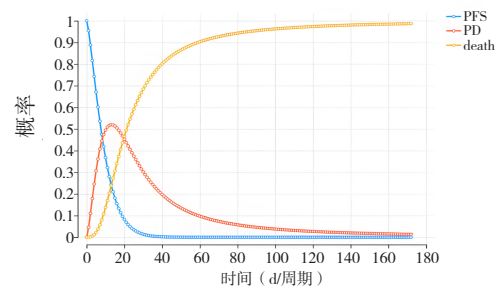


图2 安罗替尼组Markov队列分析结果

Figure 2. Markov queue analysis results of the anlotinib group

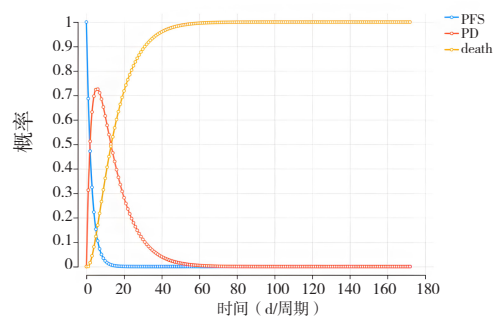


图3 安慰剂组Markov队列分析结果

Figure 3. Markov queue analysis results of the placebo group

表4 基础分析结果

Table 4. Basic analysis results

方案	成本 (元)	寿命年 (年)	效用 (QALYs)	增量成本 (元)	增量效用 (QALYs)	ICUR(元/QALY)
安慰剂	21 938.43	0.96	0.39	-	-	-
安罗替尼	79 919.41	1.78	0.80	57 980.98	0.41	141 417.02

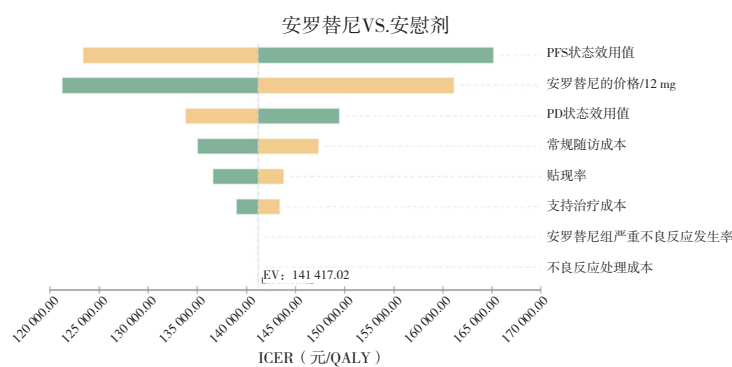


图4 单因素敏感性分析飓风图

Figure 4. Hurricane chart of single factor sensitivity analysis

#### 2.3.2 概率敏感性分析

如成本 - 效果散点图 (图 5) 所示，所有散点全部位于第一象限，说明安罗替尼相比于安慰剂可获得更多健康获益，但同时其资源消耗更高。

但由图可知所有散点均位于 WTP 之下，即在当前阈值下，安罗替尼组具有经济性。

如成本 - 效果可接受曲线 (图 6) 所示，随着 WTP 的不断增加，安罗替尼组具有经济性的

概率在不断增大。当阈值为 257 094 元/QALY 时，安罗替尼组具有经济性的概率为 100%。同时，当安罗替尼组具有经济性的概率为 50% 时，意愿支付阈值为 140 000 元/QALY。

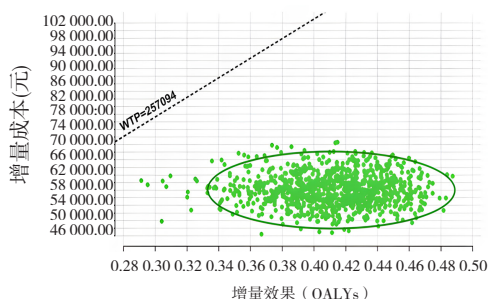


图5 增量成本-效果散点图

Figure 5. Incremental cost-effect scatter chart

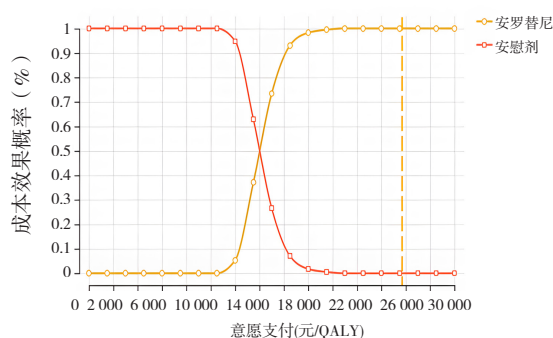


图6 成本-效果可接受曲线

Figure 6. Cost-effectiveness acceptance curve

### 3 讨论

全球疾病负担研究结果显示，肺癌是导致全球疾病负担增加的最重要的非传染性疾病<sup>[1]</sup>。在我国，肺癌居所有癌种第 1 位<sup>[2]</sup>。目前晚期 NSCLC 患者 5 年生存率较低，仅为 15%~17%<sup>[5]</sup>。安罗替尼通过阻断血管生成抑制肿瘤生长和转移，进而起到抑制恶性肿瘤的作用。但由于其治疗成本较高，患者的经济负担较重，在一定程度上限制了其临床使用。本研究结合 ALTER 0303 临床试验数据，采用成本-效用分析法，通过构建 Markov 模型，模拟患者在 10 年内每 3 周的状态转移情况，从我国卫生体系角度出发，评价安罗替尼对比安慰剂三线治疗晚期 NSCLC 的经济性，以期为临床合理用药及医保循证决策提供参考依据。

本研究基础分析结果显示，安罗替尼相比于安慰剂组是高成本、高获益的方案，ICUR 值为 141 417.02 元/QALY，小于我国 WTP。单因素敏

感性分析和概率敏感性分析证明了模型结果具有稳健性。

目前已有 3 篇相关研究利用 ALTER 0303 临床试验进行安罗替尼用于 NSCLC 的药物经济学评价，其基础分析的结果分别是：370 295.45 元/QALY、236 208 元/QALY、784 860.34 元/QALY，均高于各自研究中预设的意愿支付阈值，即安罗替尼组相较于安慰剂组用于晚期 NSCLC 的治疗不具有经济性，该结果与本研究有所不同。原因可能为：一是篇研究均采用 3% 的年贴现率，本研究采用 5% 年贴现率，贴现率选取的不同会导致模型模拟的成本与获益有一定的差异，对药物经济学评价结果造成一定的影响；二是其中丁海樱<sup>[11]</sup>、占美等<sup>[12]</sup>的研究均采用静态转移概率，对于 Markov 模型，其最大的特点为“无记忆性”，即将来的状态只与现在的状态有关而与过去所经历的状态无关，但疾病的状态转移情况并非如此，因此其与实际情况不符本研究根据患者的长期生存函数获得动态转移概率，更能反映真实的疾病风险随时间变化进展情况；三是有研究虽采用动态转移概率，但其 Markov 模型模拟时限为 2 年，从生存曲线可知 2 年后仍有患者处于生存状态。本研究中队列分析结果显示，2 年后，安罗替尼组有 26% 的患者处于生存状态，安慰剂组有 7.5% 的患者处于生存状态。药物经济学评价需模拟患者足够长的时间内治疗方案的经济学价值，故其不能充分的体现安罗替尼的经济学价值。本研究模拟时限设为 10 年，模拟了足够长的时间，避免了因模拟时限较短而导致评价结果的差异。综上，本研究在抑制肿瘤药物经济学评价的标准方法学流程的基础上，利用 ALTER 0303 临床试验及相关文献数据进行了药物经济学评价，其模型拟合过程更符合临床用药实际，充分反应了三线应用安罗替尼治疗晚期 NSCLC 的临床价值，评价结果更符合临床合理用药决策环境，为三线治疗晚期 NSCLC 的合理用药提供了循证参考依据。除 NSCLC 外，两篇相关研究显示安罗替尼三线治疗复发性小细胞肺癌时同样具有经济学价值<sup>[24, 28]</sup>。后续将开展有关安罗替尼的卫生技术评估和药品临床综合评价以充分研究安罗替尼治疗恶性肿瘤的综合价值。

本研究存在以下不足：首先本研究中在拟合长期生存曲线时，R<sup>2</sup> 从统计学角度展现了拟合优度，但根据其所计算的安罗替尼组的 OS 在开



始时要比安慰剂组的 OS 低，这与临床试验数据不符，最终结合目视检验法，采取与临床试验数据最符合的分布曲线。这种根据数学拟合得到的超过随访期以外的数据可能会与真实世界产生偏差，这是方法学固有的弊端。其次，为简化模型本研究仅纳入了严重不良反应发生率大于 10% 的不良反应处理费用，这会在一定程度上高估安罗替尼组对比安慰剂三线治疗晚期 NSCLC 的经济性，但是单因素敏感性分析的结果显示，严重不良反应发生率以及其有关的不良反应处理费用对结果影响较小。最后，本研究中所使用的成本数据并不是真实世界的的数据，而是来自相关文献数据，因此可能会与真实世界的的数据存在一定的偏差，但通过单因素敏感性分析与概率性敏感性分析证实模型结果具有稳健性。

综上，本研究较好的模拟了安罗替尼对比安慰剂三线治疗晚期 NSCLC 时的相关成本及健康获益。安罗替尼组对比安慰剂三线治疗我国晚期 NSCLC 患者时更具有经济性。

## 参考文献

- GBD 2017 DALYs and HALE Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 359 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017[J]. *Lancet*, 2018, 392(10159): 1859–1922. DOI: [10.1016/S0140-6736\(18\)32335-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32335-3).
- Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115–132. DOI: [10.3322/caac.21338](https://doi.org/10.3322/caac.21338).
- Zheng R, Zhang S, Zeng H, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2016[J]. *J Natl Cancer Cent*, 2022, 2(1): 1–9. DOI: [10.1016/j.jncc.2022.02.002](https://doi.org/10.1016/j.jncc.2022.02.002).
- Miller KD, Siegel RL, Lin CC, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(4): 271–289. DOI: [10.3322/caac.21349](https://doi.org/10.3322/caac.21349).
- 王丽, 刘成凤, 魏丽群, 等. 非小细胞肺癌患者外周血 PD-L1 蛋白的表达及其对治疗效果的评估作用[J]. *贵州医科大学学报*, 2021, 46(5): 584–589, 595. [Wang L, Liu CF, Wei LQ, et al. Expression of PD-L1 protein in peripheral blood of patients with non-small cell lung cancer and its role in evaluating the therapeutic effect[J]. *Journal of Guizhou Medical University*, 2021, 46(5): 584–589, 595.] DOI: [10.19367/j.cnki.2096-8388.2021.05.015](https://doi.org/10.19367/j.cnki.2096-8388.2021.05.015).
- Syed YY. Anlotinib: first global approval[J]. *Drugs*, 2018, 78(10): 1057–1062. DOI: [10.1007/s40265-018-0939-x](https://doi.org/10.1007/s40265-018-0939-x).
- 吴颖虹, 王仁杰, 胡文杰, 等. 循环肿瘤细胞在晚期非小细胞肺癌顺铂联合多西他赛化疗疗效评价和预后评估中的作用[J]. *中国老年学杂志*, 2022, 42(7): 1593–1595. [Wu YH, Wang RJ, Hu WJ, et al. The role of circulating tumor cells in the efficacy evaluation and prognosis evaluation of cisplatin combined with docetaxel chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer[J]. *Chinese Journal of Gerontology*, 2022, 42(7): 1593–1595.] DOI: [10.3969/j.issn.1005-9202.2022.07.017](https://doi.org/10.3969/j.issn.1005-9202.2022.07.017).
- Han B, Li K, Wang Q, et al. Effect of anlotinib as a third-line or further treatment on overall survival of patients with advanced non-small cell lung cancer: the ALTER 0303 phase 3 randomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(11): 1569–1575. DOI: [10.1001/jamaoncol.2018.3039](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.3039).
- 孙利华. 药物经济学 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2016: 2–96, 133.
- 张晋, 任立红, 刘冬, 等. 安罗替尼治疗晚期非小细胞肺癌的成本效果分析[J]. *中国新药与临床杂志*, 2020, 39(6): 380–384. [Zhang J, Ren LH, Liu D, et al. Cost-effectiveness analysis of anlotinib in treating advanced non-small cell lung cancer[J]. *Chinese Journal of New Drugs and Clinical Remedies*, 2020, 39(6): 380–384.] DOI: [10.14109/j.cnki.xyylc.2020.06.12](https://doi.org/10.14109/j.cnki.xyylc.2020.06.12).
- 丁海樱, 孔思思, 孙娇, 等. 盐酸安罗替尼用于晚期非小细胞肺癌治疗的成本效用分析[J]. *卫生经济研究*, 2020, 37(5): 19–22. [Ding HY, Kong SS, Sun J, et al. Cost-effectiveness analysis of anlotinib hydrochloride for treatment of advanced non-small cell lung cancer[J]. *Health Economics Research*, 2020, 37(5): 19–22.] DOI: [10.14055/j.cnki.33-1056/f.2020.05.023](https://doi.org/10.14055/j.cnki.33-1056/f.2020.05.023).
- 占美, 吴斌, 吴逢波, 等. 安罗替尼治疗晚期非小细胞肺癌的成本-效果分析[J]. *医药导报*, 2020, 39(2): 172–175. [Zhan M, Wu B, Wu FB, et al. Cost-effectiveness analysis of anlotinib for advanced non-small cell lung cancer[J]. *Herald of Medicine*, 2020, 39(2): 172–175.] DOI: [10.3870/j.issn.1004-0781.2020.02.009](https://doi.org/10.3870/j.issn.1004-0781.2020.02.009).
- 刘国恩. 中国药物经济学评价指南及导读 (2015 版) [M]. 北京: 科学出版社, 2014: 13.
- 刘国恩. 中国药物经济学评价指南: 2020 版 [M]. 北京:



- 中国市场出版社, 2020: 27-76.
- 15 Djalalov S, Beca J, Ewara EM, et al. A comparison of different analysis methods for reconstructed survival data to inform cost-effectiveness analysis[J]. *Pharmacoeconomics*. 2019, 37(12): 1525-1536. DOI: [10.1007/s40273-019-00830-4](https://doi.org/10.1007/s40273-019-00830-4).
  - 16 陶立波. 药物经济学评价中应用标准化疾病模型的方法和意义 [J]. *中国卫生经济*, 2017, 36(10): 58-61. [Tao LB. Discussion on the methods and significance of applying standard disease models based on pharmacoeconomic evaluation[J]. *Chinese Health Economics*, 2017, 36(10): 58-61.] DOI: [10.7664/CHE20171015](https://doi.org/10.7664/CHE20171015).
  - 17 赵子影, 彭六保, 曾小慧, 等. 离散事件仿真模拟的基本组成元素及其在药物经济学评价中的应用实例分析 [J]. *中国药房*, 2013, 24(6): 483-486, 24. [Zhao ZY, Peng LB, Zeng XH, et al. Basic elements of discrete event simulation and case analysis of application of it in pharmacoeconomics evaluation[J]. *China Pharmacy*, 2013, 24(6): 483-486, 24.] DOI: [10.6039/f.issn.1001-0408.2013.06.02](https://doi.org/10.6039/f.issn.1001-0408.2013.06.02).
  - 18 邵荣杰, 唐文熙, 马爱霞. 分区生存模型在药物经济学评价中的应用 [J]. *中国卫生经济*, 2019, 38(9): 60-63. [Shao RJ, Tang WX, Ma AX. The partitioned survival model applied in pharmacoeconomic evaluation[J]. *Chinese Health Economics*, 2019, 38(9): 60-63.] DOI: [10.7664/CHE20190916](https://doi.org/10.7664/CHE20190916).
  - 19 沃田, 陈磊, 席晓宇. 药物经济学评价中 Markov 模型的周期内校正方法探讨 [J]. *中国药房*, 2020, 31(8): 980-984. [Wo T, Chen L, Xi XY. Discussion on within-cycle correction of Markov model in pharmacoeconomic evaluation[J]. *China Pharmacy*, 2020, 31(8): 980-984.] DOI: [10.6039/j.issn.1001-0408.2020.08.15](https://doi.org/10.6039/j.issn.1001-0408.2020.08.15).
  - 20 李鹤, 夏苏建. Markov 模型在药物经济学评价中的应用现状 [J]. *药物评价研究*, 2013, 36(5): 382-385. [Li H, Xia SJ. Application of Markov model in pharmaco-economic evaluation[J]. *Drug Evaluation Research*, 2013, 36(5): 382-385.] DOI: [10.7501/j.issn.1674-6376.2013.05.015](https://doi.org/10.7501/j.issn.1674-6376.2013.05.015).
  - 21 周挺, 马爱霞, 付露阳. 药物经济学评价 Markov 模型中转移概率计算的探讨 [J]. *中国卫生经济*, 2017, 36(12): 40-42. [Zhou T, Ma AX, Fu LY. Discussion on the calculation of Markov model transition probability in pharmacoeconomics evaluation[J]. *Chinese Health Economics*, 2017, 36(12): 40-42.] DOI: [10.7664/CHE20171210](https://doi.org/10.7664/CHE20171210).
  - 22 李双. 奥希替尼用于 EGFR 突变晚期非小细胞肺癌一线治疗的药物经济学评价 [D]. 辽宁大连: 大连医科大学, 2022. DOI: [10.26994/d.cnki.gdlyu.2022.000950](https://doi.org/10.26994/d.cnki.gdlyu.2022.000950).
  - 23 祁方家, 卢建龙, 冯莎, 等. 药物经济学评价中常见的成本及其测算方法 [J]. *上海医药*, 2015, 36(1): 7-9, 13. [Qi FJ, Lu JL, Feng S, et al. Common costs and their estimation methods in pharmacoeconomics[J]. *Shanghai Medical & Pharmaceutical Journal*, 2015, 36(1): 7-9, 13.] <https://d.wanfangdata.com.cn/periodical/ChlQZXJpb2RpY2FsQ0hJTmV3UzIwMjQwNzA0EgIzaHl5MjAxNTAxMDAzcGh4YXFnZ242bw%3D%3D>.
  - 24 Fei Z, Rui M, Wang Y, et al. Cost-effectiveness of anlotinib vs. pembrolizumab and nivolumab as third-line treatment in recurrent small cell lung cancer in China[J]. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*, 2023, 23(1): 79-87. DOI: [10.1080/14737167.2023.2144837](https://doi.org/10.1080/14737167.2023.2144837).
  - 25 Nafees B, Lloyd AJ, Dewilde S, et al. Health state utilities in non-small cell lung cancer: an international study[J]. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2017, 13(5): e195-e203. DOI: [10.1111/ajco.12477](https://doi.org/10.1111/ajco.12477).
  - 26 窦冠坤, 卢建龙, 祁方家, 等. 药物经济学评价中的不确定性分析 [J]. *上海医药*, 2015, 36(1): 10-13. [Dou GK, Lu JL, Qi FJ, et al. The analysis of uncertainty in pharmacoeconomic evaluations[J]. *Shanghai Medical & Pharmaceutical Journal*, 2015, 36(1): 10-13.] <https://d.wanfangdata.com.cn/periodical/ChlQZXJpb2RpY2FsQ0hJTmV3UzIwMjQwNzA0EgIzaHl5MjAxNTAxMDA0GghrcGYxcmlsbQ%3D%3D>.
  - 27 康朔. 卡瑞利珠单抗联合化疗一线治疗晚期非鳞状非小细胞肺癌的药物经济学评价 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2021. DOI: [10.27111/d.cnki.ghyku.2021.000220](https://doi.org/10.27111/d.cnki.ghyku.2021.000220).
  - 28 Gong J, Wan Q, Shang J, et al. Cost-effectiveness analysis of anlotinib as third- or further-line treatment for relapsed small cell lung cancer (SCLC) in China[J]. *Adv Ther*, 2021, 38(10): 5116-5126. DOI: [10.1007/s12325-021-01889-2](https://doi.org/10.1007/s12325-021-01889-2).

收稿日期: 2023 年 12 月 14 日 修回日期: 2024 年 07 月 11 日  
本文编辑: 李 阳 钟巧妮