

贝伐珠单抗联合标准化疗方案治疗复发性宫颈癌患者的成本-效果分析

陈昭燕, 田方圆, 徐珽* (四川大学华西医院临床药学部, 成都 610041)

摘要: 目的 评价贝伐珠单抗(bevacizumab, BEV)联合标准化疗与仅标准化疗对复发性宫颈癌患者的成本效果性。方法 根据转移性宫颈癌患者疾病进展与转归过程, 基于 GOG-240 试验, 选择马尔可夫(Markov)模型对 2 种化疗方案进行经济学评价。该模型包括 3 个相互排斥的健康状态: PFS 状态、PD 状态和 Death 状态。效用值与成本单价参考当地某三甲医院费用标准或文献, 并对结果进行敏感度分析。结果 模型运行 10 年结果显示, BEV 的加入使得总成本增加 233 974.10 元(503 336.67 元 vs 269 362.57 元)。相比标准化疗组, BEV 的加入使总效用值增加 0.17 质量调整寿命年(quality-adjusted life year, QALY)(0.94 QALY vs 0.77 QALY), 增量成本效果比为 1 376 318.23 元/QALY。一维敏感性分析结果显示, 对该模型影响排名前 3 位的参数依次为 BEV+标准化疗组的 PFS、BEV 的成本、PFS 状态的效用值。概率敏感性分析结果显示, 增量成本效益比值大于支付意愿(3 倍 GDP)的概率为 100%。结论 相比标准化疗方案, BEV 联合方案的增量成本效果比远远超过设定的意愿支付阈值, 因此, 考虑到 BEV 的单位成本以及其所带来的生存获益, BEV 联合治疗不具有成本效果性。

关键词: 贝伐珠单抗; 复发性宫颈癌; Markov 模型; 成本-效果分析

中图分类号: R956 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2020)10-1208-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.10.010

引用本文: 陈昭燕, 田方圆, 徐珽. 贝伐珠单抗联合标准化疗方案治疗复发性宫颈癌患者的成本-效果分析[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(10): 1208-1213.

Cost-effectiveness Analysis of Bevacizumab Combined with Standard Chemotherapy in Patients with Recurrent Cervical Cancer

CHEN Zhaoyan, TIAN Fangyuan, XU Ting* (Department of Clinical Pharmacy, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To evaluate the cost-effectiveness of bevacizumab(BEV) combined with standard chemotherapy and standard chemotherapy only for patients with persistent or recurrent cervical cancer. **METHODS** According to the disease progression of patients with metastatic cervical cancer, the Markov model was chosen to evaluate the economics of the two chemotherapy regimens. The model included three mutually exclusive health states: PFS state, PD state, and Death state. The survival data came from the GOG-240 test. The utility value and cost unit price were derived from a local top three hospital in 2017 or references. Sensitivity analysis was performed on the results. **RESULTS** The model running for 10 years showed that the addition of BEV increased the total cost by 233 974.10 yuan (503 336.67 yuan vs 269 362.57 yuan). Compared with the standard chemotherapy group, the addition of BEV increased the total utility value by 0.17 quality-adjusted life year(QALY) (0.94 QALY vs 0.77 QALY) and the ICER was 1 376 318.23 yuan/QALY. The results of one-dimensional sensitivity analysis showed that the cost of PFS, BEV and PFS of BEV+chemotherapy group were the top three parameters influencing the model. The probability sensitivity analysis results showed that the probability of incremental cost-effectiveness ratio value greater than willingness to pay(3 times GDP) was 100%. **CONCLUSION** The incremental cost-effectiveness ratio of the BEV combination regimen far exceeds the established WTP compared to the standard chemotherapy regimen, so considering the unit cost of BEV and the survival benefits it brings, BEV combination therapy has no cost-effectiveness.

KEYWORDS: bevacizumab; recurrent cervical cancer; Markov model; cost-effectiveness analysis

2016 年国家癌症中心统计数据显示, 宫颈癌作为全球女性肿瘤中第 4 大高发癌, 在我国发病

率为 10.30/10 万, 死亡率为 2.62/10 万, 且随着年龄的增大逐渐增加^[1]。2004 年 2 月, 贝伐珠单抗

基金项目: 四川省科学技术厅项目(2020JDR0144, 2020JDR0143); 中国抗癌协会 2018 年肿瘤药事质控标准研究项目(Z19SCHX202)

作者简介: 陈昭燕, 女, 硕士生 Tel: (028)85422692 E-mail: chenzyaoyan1993@163.com *通信作者: 徐珽, 男, 博士, 主任药师, 硕士 Tel: (028)85422664 E-mail: tingx2009@163.com

(bevacizumab, BEV)作为第1个抗肿瘤血管生成药获FDA批准用于转移性结直肠癌的一线治疗, 现已获欧盟、日本等批准用于包括宫颈癌在内的多种转移性实体瘤的治疗。BEV自上市以来, 因其独特的作用机制与抗肿瘤效果, 销量也相当可观。据统计, 2016年BEV全球销售总额为65.1亿美元。巨大的销量反映出患者对药物的需求, 而中国作为一个发展中国家, 庞大的人口数量, 紧缺的医疗资源, 昂贵的药物成本都无疑成为国民健康的壁垒, 这一现象在经济较不发达的内陆地区更加明显。目前通过医保谈判, BEV已被纳入2017年版《国家医保目录》, 价格大幅下降, 但基于最新数据的相关经济学研究却较少, 本研究通过选择适当的分析方法与决策模型, 对BEV联合标准化疗方案治疗复发性宫颈癌患者的经济性进行综合评价, 以进一步促进药物的合理使用。

1 资料与方法

1.1 基本病例资料与方法

根据GOG-240试验^[2]的数据, 使用TreeAge Pro 2011建立Markov模型, 比较BEV联合标准化疗与标准化疗对复发性宫颈癌患者的影响。纳入标准: ①有组织学证据, 临床明确诊断的宫颈癌IVB期患者, 分期参考国际妇产科联合会标准(International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO); ②中性粒细胞绝对值 $\geq 1500 \cdot \mu\text{L}^{-1}$, 血小板 $\geq 10000 \mu\text{L}$; ③肌酐清除率(Jeliffe公式) $\geq 60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$; ④胆红素 ≤ 1.5 正常上限, AST ≤ 2.5 正常上限; ⑤尿蛋白/尿肌酐 ≤ 1 ; ⑥患者的GOG表现状态评分为0~1。

排除标准: ①存在脑脊液转移的患者; ②正在接受紫杉醇或拓扑替康联合放射治疗; ③3~6个月内有严重的未愈合伤口、溃疡或骨折的病史, 包括腹部瘘史、胃肠穿孔史或腹腔脓肿史; ④存在凝血功能障碍、活动性出血或有出血高危风险患者; ⑤中枢神经系统疾病史, 包括原发性脑肿瘤、癫痫发作、6个月内脑血管意外病史。

干预措施: 452例患者(源于GOG-240试验)采用计算机随机的方法分为2组。对照组患者采用标准化疗(chemotherapy, chemo)方案: ①PD方案: 紫杉醇(paclitaxel, PTX)($175 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$; d1; ivgtt)+顺铂(cisplatin, DDP)($50 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$; d1; ivgtt); ②PT方案: PTX($175 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$; d1; ivgtt)+拓扑替康(topotecan, TPT)($0.75 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$; d1~d3; ivgtt); 试验组患者则采用BEV($15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$; d1; ivgtt)+

chemo方案。2种方案均以21d为1个化疗周期, 直到病情进展或出现不可接受的不良反应后停用。

1.2 Markov模型构建

根据转移性宫颈癌患者疾病进展与转归过程, 选择马尔可夫(Markov)模型对2种化疗方案进行经济学评价。该模型包括3个相互排斥的健康状态: 无进展生存(progress free survive, PFS)状态、疾病进展(progressive disease, PD)状态、死亡(Death)状态。所有患者均以PFS状态为初始状态, 经过1个Markov周期后在状态间重新分布, 最终所有患者都将进入死亡状态。将Markov周期设定为1个月, 模拟周期设定为10年。状态转换概率通过中位生存值估算得到: $P(1 \text{ 个月}) = 1 - (0.5)^{(1/\text{中位生存时间})}$, 估算公式可由如下表达式推导得到: $P = 1 - e^{-R}$ 且 $R = -\ln[0.5]/(\text{事件发生时间/治疗周期数})$ ^[3-4]。Markov状态转换见图1, Markov模型见图2, 转移概率见表1。

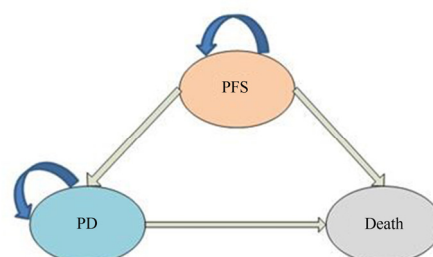


图1 Markov状态转换图

PFS: 无进展生存状态; PD: 进展状态; Death: 死亡状态(吸收态)。箭头: 一种状态转移到另一种状态, 或停留在原本的状态。

Fig. 1 Markov state transition diagram

PFS: progress free survival state; PD: progressive disease state; Death: death state; Arrow: one state transfers to another state, or stays in the original state.

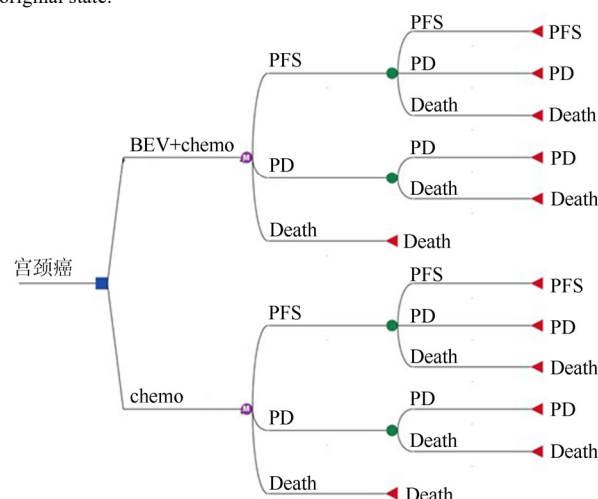


图2 Markov模型图

■: 决策结; ●: 机会结; ●: Markov结; ▲: 终止符。

Fig. 2 Markov model diagram

■: decision node; ●: chance node; ●: Markov node; ▲: stop node.

表 1 转移概率

Tab. 1 Transition probabilities

转移概率	基线值	下限	上限
BEV+chemo			
$P_{PFS-PFS-1}$	0.88	0.70	1.00
$P_{PFS-PD-1}$	0.08	0.06	0.10
$P_{PFS-death-1}$	0.04	0.03	0.05
$P_{PD-PD-1}$	0.92	0.74	1.00
$P_{PD-death-1}$	0.08	0.06	0.09
Chemo			
$P_{PFS-PFS-2}$	0.84	0.67	1.00
$P_{PFS-PD-2}$	0.11	0.09	0.13
$P_{PFS-death-2}$	0.05	0.04	0.06
$P_{PD-PD-2}$	0.91	0.73	1.00
$P_{PD-death-2}$	0.09	0.07	0.11

注: $P_{PFS-PFS-1}$: BEV+chemo 组由 PFS 状态进入下一周期 PFS 状态的转移概率; $P_{PFS-PFS-2}$: chemo 组由 PFS 状态进入下一周期 PFS 状态的转移概率; 上限: 基线值+基线值 $\times 20\%$, 上限不超过 1; 下限: 基线值-基线值 $\times 20\%$ 。

Note: $P_{PFS-PFS-1}$: transition probability of BEV+chemo group from PFS state to next cycle PFS-state; $P_{PFS-PFS-2}$: transition probability of chemo group from PFS state to next cycle PFS state; upper limit: baseline value+baseline value $\times 20\%$, upper limit did not exceed 1; lower limit: baseline value-baseline value $\times 20\%$, lower limit: baseline value-baseline value $\times 20\%$ 。

1.3 模型参数

成本是从支付者的角度来估算的, 仅考虑直接医疗成本, 成本以费用(元)形式表达, 主要包括药品费、检查费、3~4 级不良反应处理费和住院费。药物与检查单价参考四川大学华西医院 2017 年费用标准。不良反应处理费用来源于文献[5-6]。当患者进入 PD 状态后即进入二线治疗, 2 组患者均采用培美曲塞($900 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$, d1, ivgtt, 每 3 周 1 次)单药治疗方案, 通过 GOG-240^[1]的临床数据, 对 2 组患者二线治疗的费用进行估算。根据中国人群中位体表面积(1.72 m^2)和体质量(65 kg)^[7], 计算药物剂量。

生存数据来自 GOG-240 试验, 效用值通过质量调整寿命年(quality-adjusted life year, QALY)表示。患者在进入模型时均处于 PFS 状态, 一旦疾病进展, 生活质量则会降低。本研究效用值参数来源于文献^[8], PFS 状态、PD 状态、Death 状态效用值分别为 0.79, 0.62, 0。同时假设效用值在 2 组的相同健康状态下相似。成本与效用值均以 3% 的贴现率进行贴现。单位成本、生存数据及不良反应发生率见表 2。

1.4 成本效果分析

本研究主要结局指标为增量成本效益比(incremental cost-effectiveness ratio, ICER), $\text{ICER} = (C_1 - C_2) / (U_1 - U_2)$, C 表示 2 组方案的成本, 以费用形式表示, 单位为元; U 表示对应的效用值,

以质量调整生命年表示, 单位为 QALY。根据 WHO 的建议: 若 $\text{ICER} < \text{WTP}$: 试验组方案有成本效果性; 若 $\text{ICER} > \text{WTP}$: 则无成本效果性。本研究将 2017 年 3 倍人均 GDP 值设定为意愿支付阈值(willingness to pay, WTP), 即 167 899 元/QALY, 以评估在设定 WTP 下的最优策略。

表 2 单位成本、生存数据及不良反应发生率

Tab. 2 Cost, survival data and incidence of adverse reactions

参数	BEV+chemo	Chemo
单位成本(元/1 个 Markov 周期)		
贝伐珠单抗($4 \text{ mL} : 100 \text{ mg}$)	29 721.56	0.00
顺铂($6 \text{ mL} : 30 \text{ mg}$)	34.66	40.60
紫杉醇($5 \text{ mL} : 30 \text{ mg}$)	11 816.34	13 842.00
拓扑替康(每瓶 4 mg)	1 832.38	2 146.50
辅助检查/元	2 870.00	3 362.00
住院费/元	102.44	120.00
PD 状态成本/元	18 363.26	20 712.33
生存数据		
中位 PFS/月($\text{HR}=0.68$, 95%CI, 0.56~0.84, $P=0.000 2$)	8.20	6.00
中位 OS/月($\text{HR}=0.77$, 95%CI, 0.62~0.95, $P=0.007$)	16.80	13.30
Grade(3~4)不良反应发生率/%		
胃肠穿孔	3.18	0.00
高血压	24.55	1.83
蛋白尿	1.82	0.00
中性粒细胞减少症	5.45	5.48
血栓栓塞	8.18	1.37

1.5 敏感性分析

1.5.1 一维敏感性分析 采用一维敏感性分析对模型参数的不确定性进行评价, 在保持其他参数固定不变的情况下, 评估某一项参数对于结果的影响。模型参数变化范围设定为 $\pm 20\%$, 贴现率设定为 0%~8%。其结果以暴风图的形式显示。

1.5.2 概率敏感性分析 概率敏感性分析用以评价模型所有参数对 2 组方案成本效果性结果的综合影响。本研究通过 Treeage 2011 以 Monte carlo 模拟的形式将模型运行 1 000 次, 其结果通过成本-效果可接受曲线和增量成本效果比散点图表示。

2 结果

2.1 成本效果分析

模型运行 10 年结果显示, BEV+chemo 组与 chemo 组在 PFS 状态下成本分别为 357 625.96 元、110 654.66 元; 而 PD 状态 BEV+chemo 组为 145 710.71 元, chemo 组为 158 707.91 元。BEV 的加入使得总成本增加 233 974.10 元($503\ 336.67$ 元 vs $269\ 362.57$ 元)。相比 chemo 组, BEV 的加入使总效用值增加 0.17 QALY(0.94 QALY vs 0.77 QALY), ICER 为 1 376 318.23 元/QALY。远远超

过设定的 WTP，即 167 899 元/QALY，因此，考虑到 BEV 的单位成本以及其所带来的生存获益，相比标准化疗方案，BEV 联合治疗不具有成本效果性。模型运行结果见表 3。

表 3 成本效果分析

Tab. 3 Cost-effectiveness analysis

参数	BEV+chemo	Chemo
PFS 状态成本/元	357 625.96	110 654.66
PD 状态成本/元	145 710.71	158 707.91
总成本/元	503 336.67	269 362.57
增量成本/元	233 974.10	—
PFS 状态效用值(QALYs)	0.54	0.40
PD 状态效用值(QALYs)	0.40	0.37
总效用值(QALYs)	0.94	0.77
增量效用值(QALYs)	0.17	—
成本-效果比(元/QALY)	535 464.54	349 821.52
增量成本效果比(ICER)(元/QALY)	1 376 318.23	—

2.2 敏感性分析

2.2.1 一维敏感性分析 通过一维敏感性分析评估模型中各个参数对结果的影响。分析结果显示，BEV+chemo 组的 PFS、BEV 的成本、PFS 状态的效用值依次为对该模型影响排名前 3 位的参数。

当其他参数固定不变，BEV+chemo 组的 PFS 由 6.56 个月变为 9.84 个月时，ICER 则由 1 891 729.54 元/QALY 降至 1 020 037.88 元/QALY，而当 BEV 成本费用由 23 777.24 元/月增加为 35 665.87 元/月时，ICER 值则由 1 101 527.24 元/QALY 增至 1 635 901.75 元/QALY。当 PFS 状态的效用值由 0.67QALY 增至 1QLAY 时，ICER 值则由 1 639 137.21 元/QALY 降低至 1 174 883.79 元/QALY。DDP 的单位成本、住院费用等对结果影响较小，且所有参数的变化均不引起结果反转，即 ICER<WTP。暴风图见图 3。

2.2.2 概率敏感性分析 成本可接受性曲线显示：当 WTP 由 0 元增加至 900 000 元时，BEV+chemo 方案的成本可接受比例为 0%，当 WTP 超过 900 000 元而逐渐增大时，BEV+chemo 方案成本可接受比例逐渐增大，而仅当 WTP>1 376 318.23 元/QALY 时，BEV+chemo 方案才更具经济性。经过 1 000 次 Monte Carlo 模拟评估全部参数对研究结果的综合影响，散点图结果显示，ICER 值>WTP(3 倍 GDP)的概率为 100%。成本可接受曲线见图 4，散点图见图 5。

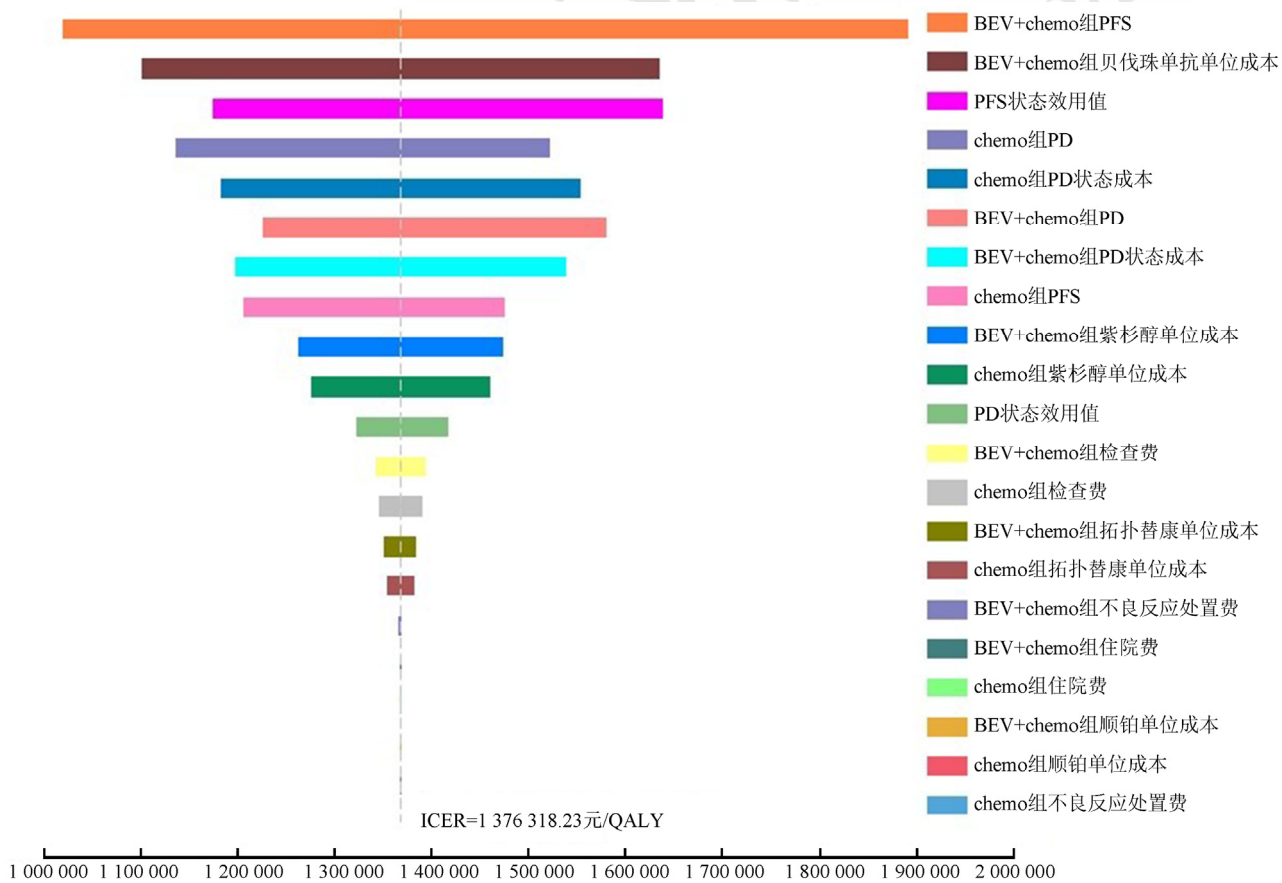


图 3 敏感性分析暴风图

Fig. 3 Tornado diagram of sensitivity analysis

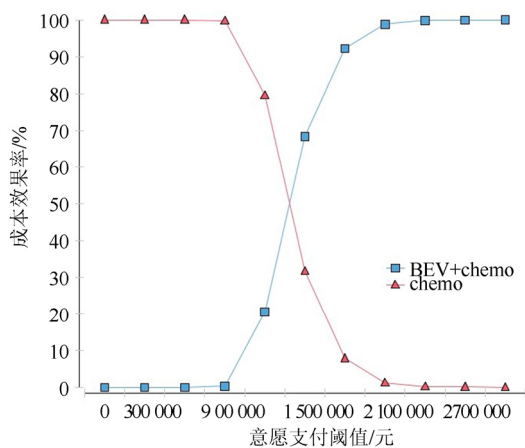


图4 成本可接受曲线图

Fig. 4 Cost-effectiveness acceptability curves

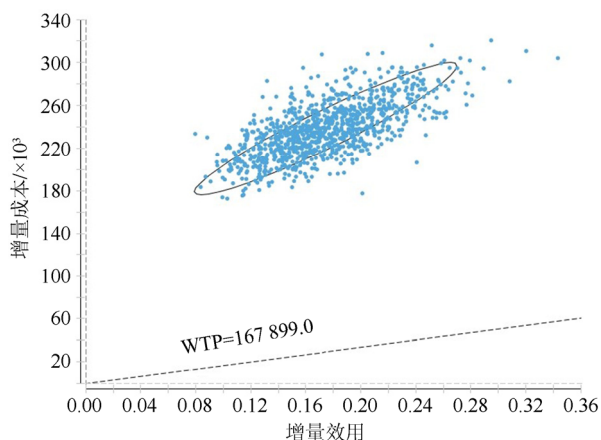


图5 BEV+chemo 与 chemo 组的 ICER 散点图

圆点：一次 Monte carlo 模拟结果，对应唯一的 ICER 值；椭圆：95% 可信区间；虚线代表设定的 WTP 值(3 倍人均 GDP)。

Fig. 5 ICEV scatter plot for BEV+chemo and chemo groups
Pot: a Monte carlo simulation result, corresponding to a unique ICER value; ellipse: 95% confidence interval; dotted line represented the set WTP value(3 times percapital GDP).

3 讨论

目前，基于现有的临床试验结果，BEV 在宫颈癌中的使用已获得美国、日本、欧盟以及澳大利亚的批准，国外指南包括 NCCN^[9]、ASCO^[10]、ESMO^[11]也推荐 BEV+DDP+PTX 作为复发或转移性乳腺的一线治疗方案。在 GOG-240^[1]试验中，BEV 联合化疗可延长患者总生存期 3.5 个月。然而带来一定临床获益的同时，其药物成本也大大增加。

本研究模型运行结果显示，BEV+chemo 组与 chemo 组在 PFS 状态下成本分别为 357 625.96，110 654.66 元；而 PD 状态 BEV+chemo 组为 145 710.71 元，chemo 组为 158 707.91 元。BEV 的加入使得总成本增加 233 974.10 元(503 336.67 元

vs 269 362.57 元)。其中，PFS 状态成本为对照组的 2.6 倍，总效用值增加 0.17 QALY。由此可知，当质量调整生命年每增加 1 个 QALY，所需要支付的成本为 1 376 318.23 元，远大于 3 倍人均 GDP (167 899 元/QALY)。同时，由一维敏感性分析结果可知，BEV 的单位成本为对该模型影响在全部参数中排名第 2，且所有参数均不使结果反转。而经过 1 000 次 Monte Carlo 模拟发现，在设定的 WTP 值(3 倍人均 GDP)下，BEV+chemo 方案具有成本效果性的概率为 0%。2015 年，Minion 等^[12]依据 GOG-240 试验的生存数据对宫颈癌患者联合 BEV 治疗所带来的成本费用的增加进行了估算，结果显示 ICER 值达到 295 164 美元/QALY，不具有成本效益性，与本研究结果相似。而 Phippen 等^[13]研究同样显示仅在 BEV 成本降价>37.5%时，BEV+chemo 方案才具有成本效益。

本研究通过 Markov 模型对转移性宫颈癌的疾病转归进行模拟，但仍存在以下局限性：①由于缺乏针对我国公民详细流行病学调查资料，难以获取单个患者的疾病转归与用药情况，因此本研究模型数据来源于国外大型临床试验^[1]，而非真实世界数据；②一维敏感性分析显示，效用值参数对模型的影响较大，但由于我国缺乏针对疾病不同状态的效用值研究，本研究所用健康效用值参数来源于国外研究^[8]；③根据 WHO 的建议，本研究设定 3 倍人均 GDP 作为 WTP，但在中国经济发展存在差异，例如沿海地区 GDP 值通常高于内陆地区，一线城市通常高于二、三线城市，同时随着人民生活水平的提高，对于健康追求也越加重视，其 WTP 可能高于本研究所设定的值。这些因素都将使得研究结果的适用性得到限制。

综上，考虑到 BEV 的单位成本以及其所带来的生存获益，相比 chemo 方案，BEV 联合治疗不具有成本效果性。但考虑到宫颈癌在中国的高发病率与其能带来的临床效果，合适的价格调整与援助计划将使更多患者获益。

REFERENCES

- [1] CHEN J D. Trends of cancer incidence and mortality in China [J]. J Zunyi Med Univ(遵义医学院学报), 2018, 41(6): 653-662.
- [2] TEWARI K S, SILL M W, PENSON R T, et al. Bevacizumab for advanced cervical cancer: Final overall survival and adverse event analysis of a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial (Gynecologic Oncology Group 240) [J]. Lancet,

- 2017, 390(10103): 1654-1663.
- [3] PETROU P K, TALIAS M A. Cost-effectiveness of sorafenib compared to best supportive care in second line renal cell cancer from a payer perspective in Cyprus [J]. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*, 2014, 14(1): 131-138.
 - [4] PURMONEN T, MARTIKAINEN J A, SOINI E J, et al. Economic evaluation of sunitinib malate in second-line treatment of metastatic renal cell carcinoma in Finland [J]. *Clin Ther*, 2008, 30(2): 382-392.
 - [5] WU B, YE M, CHEN H F, 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]. *Clin Ther*, 2012, 34(2): 468-479.
 - [6] LI H C, FAN C S, HUANG X M. Pharmacoeconomic evaluation of gefitinib in the treatment of advanced non-small cell lung cancer [J]. *Chin J New Drugs(中国新药杂志)*, 2012, 21(17): 2077-2085.
 - [7] XIE Q, WEN F, WEI Y Q, et al. Cost analysis of adjuvant therapy with XELOX or FOLFOX4 for colon cancer [J]. *Colorectal Dis*, 2013, 15(8): 958-962.
 - [8] SANDERS G D, TAIRA A V. Cost-effectiveness of a potential vaccine for human papillomavirus [J]. *Emerging Infect Dis*, 2003, 9(1): 37-48.
 - [9] NCCN clinical practice guidelines in oncology. Cervical cancer(2019.V3).
 - [10] MARTH C, LANDONI F, MAHNER S, et al. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(Suppl 4): iv262.
 - [11] CHUANG L T, TEMIN S, CAMACHO R, et al. Management and care of women with invasive cervical cancer: American society of clinical oncology resource-stratified clinical practice guideline [J]. *J Glob Oncol*, 2016, 2(5): 311-340.
 - [12] MINION L E, BAI J R, MONK B J, et al. A Markov model to evaluate cost-effectiveness of antiangiogenesis therapy using bevacizumab in advanced cervical cancer [J]. *Gynecol Oncol*, 2015, 137(3): 490-496.
 - [13] PHIPPEN N T, LEATH C A 3rd, HAVRILESKY L J, et al. Bevacizumab in recurrent, persistent, or advanced stage carcinoma of the cervix: Is it cost-effective? [J]. *Gynecol Oncol*, 2015, 136(1): 43-47.

收稿日期: 2019-06-29

(本文责编: 曹粤锋)