

引入等值生命年获益优化成本-效用分析——以RAS突变型转移性结直肠癌为例[△]

胡 钊^{*},管 欣,刘永军[#](中国药科大学国际医药商学院,南京 211198)

中图分类号 R956 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2024)18-2258-08
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2024.18.12



摘要 目的 为我国药物经济学评估方法的完善和卫生经济决策提供参考。方法 从我国医疗卫生体系的角度出发,基于BECOME研究构建三状态分区生存模型,分别以质量调整生命年(QALY)和等值生命年获益(evLYG)为健康产出指标,运用成本-效用分析法评价贝伐珠单抗联合化疗方案对比化疗方案一线治疗RAS突变型转移性结直肠癌(mCRC)的经济性。循环周期为2周,研究时限为患者终身,贴现率为5%,意愿支付阈值为1~3倍我国2023年人均国内生产总值(89 358~268 074元)。采用单因素敏感性分析和概率敏感性分析评价结果的稳健性。结果 以QALY为基础计算的贝伐珠单抗联合化疗方案相较于化疗方案的增量成本-效果比(ICER)为330 311.33元/QALY,大于意愿支付阈值(268 074元);以evLYG为基础计算的ICER值为254 085.64元/evLYG,低于意愿支付阈值(268 074元)。单因素敏感性分析结果显示,贝伐珠单抗成本对ICER值的影响最大。概率敏感性分析结果显示,以QALY为基础进行评估,贝伐珠单抗联合化疗方案更具经济性的概率约为3%;以evLYG为基础进行评估,该方案更加经济的概率上升至56%。结论 采用按evLYG为健康产出指标计算的ICER值对RAS突变型mCRC患者医疗干预方案的经济性进行判断可能比按QALY计算的ICER值更为公平。建议针对特殊人群开展药物经济学评价时,可同时采用QALYs和evLYGs作为健康产出指标进行评估,以实现医疗卫生资源的更优配置,提高决策的公平性。

关键词 等值生命年获益;质量调整生命年;RAS突变型转移性结直肠癌;药物经济学

Optimization of cost-utility analysis with equal value of life-year gained: a case study of RAS-mutant metastatic colorectal cancer

HU Zhao, GUAN Xin, LIU Yongjun (School of International Pharmaceutical Business, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To provide a reference for the improvement of pharmacoeconomic evaluation and health economic decision-making in China. **METHODS** From the perspective of China's healthcare system, a three-state partitioned survival model was constructed based on the BECOME study, the quality-adjusted life year (QALY) and equal value of life-year gained(evLYG) were used as the health gain measures respectively, and the cost-utility analysis was used to evaluate the cost-effectiveness of bevacizumab combined with chemotherapy regimen versus chemotherapy alone in the first-line treatment of RAS-mutant metastatic colorectal cancer (mCRC). The cycle length was 2 weeks, the time horizon was the patients' lifetime, the discount rate was 5%, and the willingness-to-pay threshold was 1 to 3 times China's gross domestic product per capita in 2023 (89 358-268 074 yuan). One-way sensitivity analysis and probabilistic sensitivity analysis were used to assess the robustness of the results. **RESULTS** Compared to the chemotherapy alone, the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) of the bevacizumab combined with chemotherapy regimen was calculated to be 330 311.33 yuan/QALY based on QALY, which exceeded the willingness-to-pay threshold (268 074 yuan). However, when the ICER was calculated based on evLYG, it was determined to be 254 085.64 yuan/evLYG, which fell below the willingness-to-pay threshold (268 074 yuan). The results of the one-way sensitivity analysis showed that the price of bevacizumab had the greatest impact on the ICER value. The results of the probabilistic sensitivity analysis showed that the probability of the bevacizumab combined with chemotherapy regimen being more cost-effective was approximately 3% when assessed by QALY; the probability of the regimen being more cost-effective rose to 56% when assessed by evLYG. **CONCLUSIONS** When evaluating the cost-effectiveness of interventions for RAS-mutant mCRC, ICER values based on evLYG may provide a fairer measure compared to ICER values calculated by QALY. It is recommended that when pharmacoeconomic evaluations are conducted for special populations, both QALY and evLYG can be used as health outcome indexes for evaluation to achieve a better allocation of healthcare resources and improve the fairness of decision-making.

△ 基金项目 江苏高校哲学社会科学研究一般项目(No. 2023SJYB0076)

*** 第一作者** 硕士研究生。研究方向:药物经济学。E-mail: hz615617523_yl@163.com

通信作者 副教授,硕士生导师,博士。研究方向:药物经济学、医药企业管理。E-mail:yongjunliu@163.com

KEYWORDS equal value of life-year gained; quality-adjusted life year; RAS-mutant metastatic colorectal cancer; pharmacoeconomics

质量调整生命年(quality-adjusted life year, QALY)是一种用于评估不同医疗干预方案对患者健康影响的指标,也是药物经济学评价中最常用的健康产出衡量指标^[1]。然而,基于QALY评估医疗干预方案对特殊人群(如疾病严重程度较高的患者、残疾患者以及慢性病患者等)的经济学价值时,可能由于这类人群基础健康状况较差而导致评估结果偏低,从而造成潜在的歧视性结果^[2]。为了应对这一问题,美国临床与经济学评价研究所引入了等值生命年获益(equal value of life-year gained, evLYG)作为QALY的补充指标,并将其纳入价值评估框架中,作为卫生技术评估的组成部分^[3]。evLYG强调干预方案为所有人群带来的寿命延长都应被视为具有同等价值,即医疗干预方案为患者增加的每1年寿命在不同人群中的价值是等同的,与患者自身的基础健康状态无关^[3]。其与QALY最关键的区别在于,在任何干预方案相较于标准对照方案为患者带来的增量生命年获益期间,evLYG等同于一般人群的平均效用值。

*RAS*突变型转移性结直肠癌(metastatic colorectal cancer, mCRC)具有高侵袭性和高死亡率的特点,但其治疗手段非常有限。本研究利用一项我国IV期临床试验(BECOME研究)^[4]的数据,构建分区生存模型,从我国卫生体系角度出发,分别使用QALY和evLYG评价贝伐珠单抗联合一线化疗方案(即mFOLFOX6化疗方案,奥沙利铂+亚叶酸钙+氟尿嘧啶,下同)对比一线化疗方案治疗*RAS*突变型mCRC的经济性,并基于经济性评价结果比较QALY和evLYG在我国卫生经济评估中的适用性,以期为我国药物经济学评估方法的完善和卫生经济决策提供参考。

1 资料与方法

1.1 目标人群

BECOME研究是一项在我国开展的随机对照IV期临床试验,共招募了241例受试者^[4]。本研究目标人群的选择参照上述试验的患者纳入和排除标准。纳入标准包括:(1)既往未接受过系统性治疗;(2)美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)体力状态评分为0~1分;(3)经组织学证实为*RAS*突变型结直肠腺癌且伴有不可切除性肝脏局限性转移灶;(4)预期寿命超过3个月;(5)肝、肾功能和血液学功能正常。排除标准包括:(1)已经或疑似发生肝外转移的患者;(2)5年内发生过肝外转移的患者;(3)对治疗方案的任何成分可能发生超敏反应的患者。

在BECOME研究中,患者的中位年龄为58岁^[4],本研究参考《中国居民营养与慢性病状况报告(2020年)》^[5]

中我国成人的平均身高、体重并根据实际入组患者的男女比例进行加权,得患者的平均身高为165.72 cm,平均体重为65.99 kg;平均体表面积通过许文生氏公式计算,为1.7 m²。

1.2 干预方案与对照方案

化疗组患者接受mFOLFOX6化疗方案治疗,具体为:奥沙利铂85 mg/m²,静脉滴注,第1天+亚叶酸钙400 mg/m²,静脉滴注,第1天+氟尿嘧啶400 mg/m²静脉推注,第1天;之后按照2 400 mg/m²的剂量连续静脉滴注氟尿嘧啶46~48 h。贝伐珠单抗联合化疗组患者在此基础上于每周期的第1天加用贝伐珠单抗5 mg/kg,静脉滴注。每2周为1个周期。连续用药12个周期后,两组患者于每周期的第1天静脉推注氟尿嘧啶400 mg/m²或静脉推注氟尿嘧啶400 mg/m²+静脉滴注贝伐珠单抗5 mg/kg进行维持治疗。两组患者均持续治疗直至疾病进展(progressive disease, PD)或发生不可耐受的不良反应。

由于BECOME研究并未公布两组患者PD后的用药方案,本研究假设进入PD状态的患者均采用临床专家推荐的方案进行治疗,即FOLFIRI方案,具体为:于每周期的第1天使用伊立替康180 mg/m²,静脉滴注30~90 min;然后再接受亚叶酸钙400 mg/m²,静脉滴注2 h;之后接受氟尿嘧啶400 mg/m²,静脉推注,并以2 400 mg/m²的剂量持续静脉滴注46~48 h。每2周为1个周期。

1.3 模型构建

本研究利用Excel 2019构建三状态分区生存模型以模拟疾病转归过程,模型包括无进展生存、PD和死亡3种健康状态。假设两组患者入组时的初始健康状态均为无进展生存且各状态间相互独立,依据给药方案设定循环周期为2周,研究时限为患者终身,当99%的受试者进入死亡状态时模型终止运行。模型输出的主要结果包括总成本、总QALYs、总evLYGs和增量成本-效果比(incremental cost-effectiveness ratio, ICER)。采用《中国药物经济学评价指南2020》推荐的5%贴现率对总成本和健康产出进行贴现^[6],并针对各结局指标进行半周期矫正。本研究采用2023年我国1~3倍人均国内生产总值(gross domestic product, GDP)作为意愿支付阈值(即89 358~268 074元)以判断贝伐珠单抗联合mFOLFOX6化疗方案相较于mFOLFOX6化疗方案的经济性,并假设基于QALY计算的ICER阈值与基于evLYG计算的ICER阈值相同。

1.4 生存分析

首先,通过Get Data Graph Digitizer软件从BECOME研究中的总生存期(overall survival, OS)和无进展生存期(progression-free survival, PFS)曲线上取点,对所得数据进行清理,利用R 4.2.3软件进行Kaplan-Meier(KM)生存分析,重新拟合得到新的OS和PFS曲线,并分别以Exponential、Gamma、Gengamma、Gompertz、Weibull、Weibull PH、Log-logistic和Log-normal分布对重构的个体数据进行参数模型拟合^[7]。基于赤池信息准则(Akaike information criterion, AIC)和贝叶斯信息准则(Bayesian information criterion, BIC),结合视觉检验法对拟合曲线进行分析以选取最优拟合分布,结果见表1。本研究最终选择Log-logistic分布对两组患者的PFS曲线进行拟合,选择Log-normal分布对两组患者的OS曲线进行拟合,分布参数见表2;两种治疗方案PFS和OS曲线最优拟合的外推图见图1。

1.5 成本与效用

本研究从我国卫生体系角度进行分析,成本测算仅纳入直接医疗成本,包括药品成本、后续治疗成本、常规随访成本、疾病管理成本和不良反应处理成本。本研究仅考虑3级及以上且发生率 $\geq 1\%$ 的不良反应处理成本,根据BECOME研究结果,3级及以上且发生率 $\geq 1\%$ 的不良反应包括中性粒细胞减少、高血压、血小板计数减少、贫血、恶心、周围神经病变、出血、蛋白尿和血栓形成^[4];当患者发生严重不良反应时作停药处理。为简化模型,假设所有不良反应只发生1次,且发生在用药第1个周期。

本研究的效用值均来自文献[8],无进展生存状态的效用值为0.820,PD状态的效用值为0.643;此外,本研究还考虑了3级及以上不良反应所造成的负效用影响。

药品成本来自米内网(<http://menet.com.cn>)近1年的数据,当药品存在多种规格时,选择临床最常用规格;疾病管理成本和常规随访成本为我国31个省份《医疗服务价格项目目录》所载成本的中位数;其他模型数据参考已发表的相关文献^[4,6,8-17],详见表3。

1.6 QALY和evLYG的计算方法

1.6.1 QALY

假设成本和健康产出均发生于分区生存模型每周

期结束时,在每个周期内,计算各状态的QALY并将其累加,可得到该周期的QALYs,具体公式如下:

$$Q(t) = \sum_{i=1}^n P_i(t) \times T \times U_i \times (1+r)^{-rt}$$

式中, $Q(t)$ 表示患者在第 t 个周期时获得的QALYs; t 表示周期数; i 表示第 i 个健康状态; n 表示健康状态的总数量; $P_i(t)$ 表示患者在第 t 个周期处于第 i 个健康状态的概率; T 表示模型周期,以年为单位; U_i 表示第 i 个健康状态的健康效用值; r 为年贴现率。

当考虑两种及以上医疗干预方案的价值时,若假设方案2相较于方案1可为患者带来更多的健康获益,则两种方案之间的增量效用值可通过以下公式进行计算:

$$\Delta QALY = Q_2(t) - Q_1(t)$$

$$= \sum_{t=1}^m \left[\sum_{i=1}^n P_{2i}(t) \times T \times U_i \times (1+r)^{-rt} \right] - \sum_{t=1}^m \left[\sum_{i=1}^n P_{1i}(t) \times T \times U_i \times (1+r)^{-rt} \right]$$

式中, $Q_1(t)$ 和 $Q_2(t)$ 分别表示使用方案1和方案2的患者在第 t 个周期获得的QALYs; m 表示研究时限内的总周期数; $P_{1i}(t)$ 和 $P_{2i}(t)$ 分别表示使用方案1和方案2的患者在第 t 个周期处于第 i 个健康状态的概率。

1.6.2 evLYG

计算evLYG时,假设目标干预方案相较于对照方案可为患者带来更多的生命年获益,当目标干预方案与对照方案为患者带来的生命年相同时,该阶段的健康产出可分别用两种方案的QALY代表其在该阶段的evLYG;当目标干预方案相较于对照方案可为患者额外带来增量生命年获益时,增量生命年获益阶段的健康产出效用权重等同于健康生命年权重^[18-19]。本研究以0.94作为健康生命年的效用权重(该值为2020年中国健康人群的平均效用值,测量自19 177例随机抽样的成年人^[20])。

当计算两种干预方案的evLYGs时,假设方案2相较于方案1在周期内能为患者带来更多的生命年获益,则方案1和方案2的evLYGs计算公式分别如下:

$$E_1(t) = Q_1(t) = \sum_{i=1}^n P_{1i}(t) \times T \times U_i \times (1+r)^{-rt}$$

$$E_2(t) = \{Q_2(t) \div LY_2(t) \times LY_1(t) + [LY_2(t) - LY_1(t)] \times 0.94\} \times (1+r)^{-rt}$$

表1 PFS和OS曲线不同分布下的AIC和BIC值

拟合优度	组别	KM生存曲线	Exponential分布	Gamma分布	Gengamma分布	Gompertz分布	Weibull分布	Weibull PH分布	Log-logistic分布	Log-normal分布
AIC	贝伐珠单抗联合化疗组	PFS曲线	783.883	745.236	736.792	783.612	758.989	758.989	728.537	734.792
		OS曲线	708.451	646.655	639.661	681.403	657.231	657.231	642.705	638.010
	化疗组	PFS曲线	685.592	675.448	637.344	682.323	684.313	684.313	635.925	642.543
		OS曲线	786.744	753.974	749.086	778.644	761.045	761.045	747.474	747.348
BIC	贝伐珠单抗联合化疗组	PFS曲线	786.679	750.827	745.179	789.204	764.581	764.581	734.128	740.384
		OS曲线	711.247	652.246	646.398	686.995	662.823	662.823	648.296	645.252
	化疗组	PFS曲线	688.379	681.023	644.288	687.898	689.888	689.888	642.919	648.118
		OS曲线	789.531	759.549	757.449	784.219	766.620	766.620	753.049	752.923

表2 两种方案KM曲线的最优拟合分布参数

组别	KM曲线	最优拟合分布	生存函数公式	分布参数	
				对数均值	对数标准差
贝伐珠单抗联合化疗组	PFS曲线	Log-logistic	$S(t)=1/[1+(\lambda t)^\gamma]$	0.102(λ)	2.709(γ)
	OS曲线	Log-normal	$S(t)=1-\Phi[(\ln t-\mu)/\sigma]$	0.077	2.608
	PFS曲线	Log-logistic	$S(t)=1/[1+(\lambda t)^\gamma]$	0.195(λ)	2.252(γ)
	OS曲线	Log-normal	$S(t)=1-\Phi[(\ln t-\mu)/\sigma]$	0.063	1.895

S:生存率; t:时间(月); λ :尺度参数; γ :形状参数; σ :标准差。

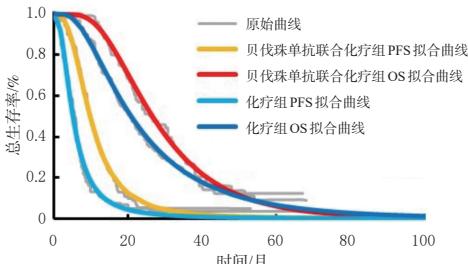


图1 两种治疗方案PFS和OS曲线最优拟合的外推图

式中, $E_1(t)$ 和 $E_2(t)$ 分别表示使用方案1和方案2的患者在第 t 个周期获得的evLYGs; $LY_1(t)$ 和 $LY_2(t)$ 分别表示使用方案1和方案2的患者在第 t 个周期获得的寿命年。命年。

将以上公式展开,即为:

$$E_2(t) = \{[\sum_{i=1}^n P_{2i}(t) \times T \times U_i] \div LY_2 \times LY_1 + (LY_2 - LY_1)] \times 0.94\} \times (1+r)^{-t}$$

式中, $LY_1 = \prod_{i=1}^t [1 - \mu_1(i)] \times T$, $LY_2 = \prod_{i=1}^t [1 - \mu_2(i)] \times T$, 其中 $\mu_1(t)$ 和 $\mu_2(t)$ 分别表示使用方案1和方案2的患者在第 t 个周期的死亡率。

1.7 敏感性分析

本研究开展单因素敏感性分析和概率敏感性分析以验证基础分析结果的稳健性。在单因素敏感性分析中,仅改变单个变量的取值而保持其他参数不变,计算单一变量变动对ICER值的影响,并根据计算结果绘制龙卷风图。若参数的上下限范围未知,则假设其围绕基线值的上下20%变化并以此作为参数的上下限范围。在概率敏感性分析中,根据变量范围及参数分布类型重复抽样,进行1 000次蒙特卡洛模拟,绘制成本-效果可接受曲线,分析在不同意愿支付阈值下每种治疗方案更具经济性的概率。

2 结果

2.1 基础分析结果

2.1.1 基于QALY的基础分析结果

基于QALY的基础分析结果见表4。由表4可见,与化疗方案相比,在研究时限内贝伐珠单抗联合化疗方案可为患者增加0.30 QALYs的健康获益,但其总成本增

表3 模型参数表

参数	基础分析	下限	上限	参数分布	来源
成本参数					
治疗方案成本/(元/周期)					
贝伐珠单抗	3 557.042	3 293.069	4 949.502	Gamma	米内网
奥沙利铂	570.148	106.521	5 094.482	Gamma	米内网
亚叶酸钙	114.558	46.177	3 392.462	Gamma	米内网
氟尿嘧啶	1 039.329	169.725	3 794.981	Gamma	米内网
伊立替康	2 451.859	184.198	5 434.339	Gamma	米内网
常规随访成本/(元/周期)	253.380	129.680	925.500	Gamma	《医疗服务价格项目目录》
疾病管理成本/(元/周期)	271.650	135.500	422.100	Gamma	《医疗服务价格项目目录》
临终关怀成本/元	19 025.272	9 512.636	28 537.908	Gamma	文献[9] 专家咨询
不良反应处理成本/(元/次)					
中性粒细胞减少	740.250	329.000	2 303.000	Gamma	
血小板计数减少	9 693.000	7 982.000	11 404.000	Gamma	
贫血	893.000	687.000	1 031.000	Gamma	
恶心	306.000	244.800	367.200	Gamma	
高血压	325.000	260.000	390.000	Gamma	
周围神经病变	4 050.000	3 240.000	4 860.000	Gamma	
出血	2 228.000	1 782.400	2 673.600	Gamma	
蛋白尿	1 591.000	1 272.800	19 09.200	Gamma	
血栓形成	3 563.000	2 850.400	4 275.600	Gamma	
效用参数					
无进展生存效用值	0.820	0.783	0.858	Beta	文献[8]
PD效用值	0.643	0.546	0.747	Beta	文献[8]
中性粒细胞减少	-0.200	-0.220	-0.180	Beta	文献[10]
高血压	-0.153	-0.184	-0.122	Beta	文献[11]
血小板计数减少	-0.110	-0.120	-0.100	Beta	文献[10]
贫血	-0.073	-0.090	-0.060	Beta	文献[12]
恶心	-0.210	-0.252	-0.168	Beta	文献[13]
周围神经病变	-0.060	-0.072	-0.048	Beta	文献[14]
出血	-0.052	-0.062	-0.042	Beta	文献[15]
蛋白尿	-0.032	-0.062	-0.003	Beta	文献[16]
血栓形成	-0.230	-0.364	-0.090	Beta	文献[17]
不良反应发生率/%					
贝伐珠单抗联合化疗组					
中性粒细胞减少	14.100	11.280	16.920	Beta	
高血压	8.300	6.640	9.960	Beta	
血小板计数减少	6.600	5.280	7.920	Beta	
贫血	3.300	2.640	3.960	Beta	
恶心	4.100	3.280	4.920	Beta	
周围神经病变	5.000	4.000	6.000	Beta	
出血	3.300	2.640	3.960	Beta	
蛋白尿	9.900	7.920	11.880	Beta	
血栓形成	3.300	2.640	3.960	Beta	
化疗组					
中性粒细胞减少	12.500	10.000	15.000	Beta	
高血压	2.500	2.000	3.000	Beta	
血小板计数减少	5.000	4.000	6.000	Beta	
贫血	3.300	2.640	3.960	Beta	
恶心	5.800	4.640	6.960	Beta	
周围神经病变	5.800	4.640	6.960	Beta	
出血	1.700	1.360	2.040	Beta	
蛋白尿	3.300	2.640	3.960	Beta	
贴现率/%	5.000	0	8.000	Beta	文献[6]

加了99 093.40元,ICER值为330 311.33元/QALY,高于2023年我国3倍人均GDP(268 074元)。因此,当意愿支付阈值为我国3倍人均GDP时,贝伐珠单抗联合化疗方案相较于化疗方案很可能不具有经济性。

表4 基于QALY的基础分析结果

方案	总成本/元	增量成本/元	总QALYs	增量QALYs	相同生命年阶段的QALYs	相同生命年阶段的增量QALYs	增量生命年阶段的QALYs	增量生命年阶段的增量QALYs	ICER/(元/QALY)
贝伐珠单抗联合化疗	301 486.97	99 093.40	1.82	0.30	1.57	0.07	0.25	0.23	330 311.33
化疗	202 393.57		1.52		1.50		0.02		

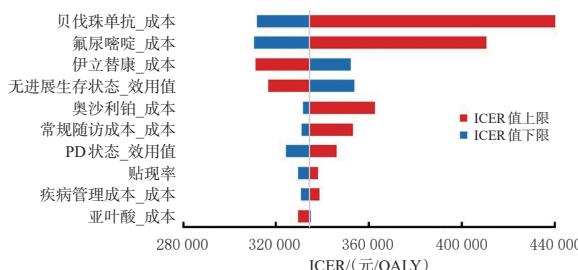
2.1.2 基于evLYG的基础分析结果

基于evLYG的基础分析结果见表5。由表5可见,与化疗方案相比,在研究时限内贝伐珠单抗联合化疗方案可为患者增加0.39 evLYGs的健康获益,但其总成本增加了99 093.40元,ICER值为254 085.64元/evLYG,低于2023年我国3倍人均GDP(268 074元)。因此,当意愿支付阈值为我国3倍人均GDP时,贝伐珠单抗联合化疗方案相较于化疗方案很可能更加经济。

2.2 敏感性分析结果

2.2.1 单因素敏感性分析结果

基于QALY的单因素敏感性分析结果如图2所示(由于基于QALY的单因素敏感性分析和基于evLYG的单因素敏感性分析中的因素取值基本相同,且结论并无变化,本文限于篇幅仅展示基于QALY的单因素敏感性分析结果)。由图2可知,贝伐珠单抗成本、氟尿嘧啶成本、伊立替康成本、无进展生存状态效用值和奥沙利铂成本是对ICER值影响较大的变量。ICER值与贝伐珠单抗、氟尿嘧啶和奥沙利铂成本同向变动,与伊立替康成本和无进展生存状态效用值反向变动。相较于以上4个变量,其余变量的变动仅造成ICER值较小幅度的变化,影响较小。



注:两组用药方案的不良反应发生率及其负效用值等参数对ICER值的影响非常小,未呈现在龙卷风图中。

2.2.2 概率敏感性分析结果

成本-效果散点图如图3所示,基于QALY的散点大多数位于阈值线的上方,而基于evLYG的散点分布于阈值线的上下方。成本-效果可接受曲线如图4所示,当意愿支付阈值在0~600 000元内变动时,贝伐珠单抗联合

化疗方案具有经济性的概率逐渐变大直至100%。当基于QALY进行评估时,若意愿支付阈值为3倍我国人均GDP,贝伐珠单抗联合化疗方案较化疗方案更具经济性的概率约为3%(图4A);而当基于evLYG进行评估时,在同一意愿支付阈值下,贝伐珠单抗联合化疗方案较化疗方案更具经济性的概率约为56%(图4B)。可见,使用基于evLYG计算的ICER值进行判断时,评价结果发生了翻转。

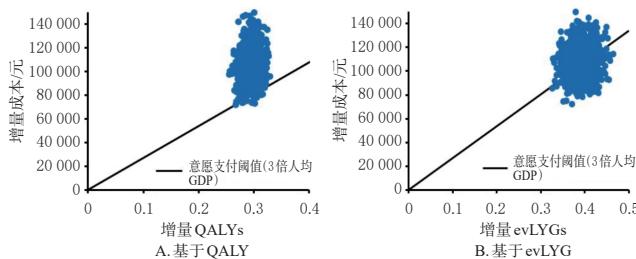


图3 成本-效果散点图

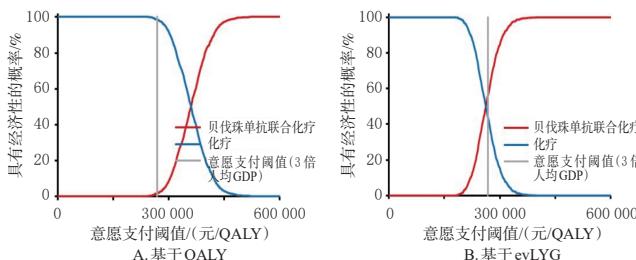


图4 成本-效果可接受曲线

3 讨论

使用QALY评估针对特殊群体以及基线健康状况较差群体(如疾病严重程度较高的患者、残疾人士、慢性病患者以及罕见病患者)的干预方案的经济学价值时可能出现不公平的评估结果,从而影响卫生资源分配的公平性^[21]。由于该类患者群体基础健康状况较差,干预方案对其生活质量的改善可能存在“天花板”效应,即使干预方案为患者带来了相同的寿命年获益,但针对残疾人或基础健康状况欠佳的患者人群所计算的QALY值也可能比基础健康状况较好的患者人群的QALY值更低^[22-23]。可见,使用QALY值进行评估可能会低估治疗方案在该类特殊人群中的经济学价值^[21,24]。

表5 基于evLYG的基础分析结果

方案	总成本/元	增量成本/元	生命年	增量生命年	总evLYGs	增量evLYGs	相同生命年阶段的evLYGs	相同生命年阶段的增量evLYGs	增量生命年阶段的evLYGs	增量生命年阶段的增量evLYGs	ICER/(元/evLYG)
贝伐珠单抗联合化疗	301 486.97	99 093.40	2.76	0.36	1.91	0.39	1.57	0.07	0.34	0.32	254 085.64
化疗	202 393.57		2.40		1.52		1.50		0.02		

借助evLYG可在医疗干预方案的经济学价值评估中得出更公正的结果,以确保每个人的生命价值得到平等重视。无论患者基线健康状态如何,evLYG均赋予干预方案在增量生命年获益期间相同的健康效用权重,避免了特殊患者群体由于基线健康状态较差而导致健康产出被低估的情况。相较于QALY,基于evLYG计算的ICER值为针对罕见病患者、重病患者以及基线健康状况较差的患者等特殊群体的干预方案的价值评估提供了更为公平且更具人文关怀的衡量标准^[3]。

此外,QALY可能会系统性地低估延长患者生存时间的治疗方案的经济学价值^[25]。由于QALY同时考虑了生存时间和生活质量,因此针对无法显著改善患者健康相关生活质量(Health-related quality of life, HRQoL)但能够显著延长患者生存时间的治疗方案,基于QALY开展的价值评估结果也往往会低于其实际价值。对于这类干预方案,使用evLYG作为健康产出指标进行评估能够更准确地衡量治疗方案的实际价值。

从计算方式来看,QALY与evLYG的差异主要体现于待评价干预方案相较于标准对照方案在增量生命年期间健康获益的计量。QALY在整个研究时限内均采用生存时间与健康效用值的乘积来计算不同干预方案的健康产出;而evLYG则着眼于待评价干预方案相较于标准对照方案对患者寿命延长的影响,而未将患者HRQoL的变化作为寿命延长期间内健康产出计量的直接因素;同时,在计量增量生命年期间的健康产出时,evLYG直接赋予任何干预方案0.94的健康效用权重(该值为我国一般人群平均健康效用值^[20])。美国临床与经济学评价研究所认为,使用一般人群的平均效用权重计算慢性病患者和残疾人群等特殊群体在其寿命延长阶段内的健康获益更切合实际的衡量标准,同时可确保特殊患者群体与一般患者群体在延长生命的机会方面得到同等重视^[3]。

在本研究中,贝伐珠单抗联合化疗方案相较于化疗方案总共可为患者多带来0.36个生命年获益。在2.40个相同的生命年期间,贝伐珠单抗联合化疗方案的evLYGs等同于QALYs,均为1.57;在0.36个增量生命年获益期间,使用evLYG计量得到的健康产出为0.32evLYGs,使用QALY计量得到的健康产出为0.23QALYs。该差异主要来源于evLYG和QALY分别赋予0.36个增量生命年获益期间不同的效用权重,即当基于evLYG进行评估时,RAS突变型mCRC患者在增量生命年期间的获益与患者本身的健康状态无关,应当等同于一般人群的平均效用权重^[3],而QALY则完全按照患者自身的健康状况来衡量增量生命年期间的获益^[21]。然

而,若患者本身患有罕见病或为残疾人士等特殊群体时,基于其自身健康状况来衡量健康获益,不仅会在相同生命年获益期间,而且会在增量生命年获益期间低估干预方案实际为患者带来的健康获益。

多项研究表明,RAS突变型mCRC患者容易发生耐药,其临床获益远远不如RAS野生型mCRC患者^[26-27]。贝伐珠单抗是目前唯一相较于常规化治疗方案可显著延长RAS突变型mCRC患者PFS和OS的单抗类药物,其疗效已在相关临床试验中得以验证^[4]。贝伐珠单抗是《中国结直肠癌诊疗规范(2023版)》唯一推荐的用于RAS突变型mCRC治疗的单抗类生物制剂^[28]。单抗类生物制剂对mCRC患者带来的健康获益主要体现于PFS和OS的延长而并非生存质量的改善。已有Ⅱ期随机对照临床试验(AVF2192研究^[29])和Ⅲ期随机对照临床试验(AVF2107研究^[30])对贝伐珠单抗联合化治疗方案相较于单纯化治疗方案一线治疗mCRC患者的HRQoL变化情况进行了评估。这两项研究的结果表明,相较于单纯化治疗方案,贝伐珠单抗联合化治疗方案可显著延长患者的PFS和OS,且不会对其HRQoL产生显著影响。可见,在评估贝伐珠单抗联合化治疗方案与单纯化治疗方案用于RAS突变型mCRC的经济性时,使用基于QALY计算的ICER值可能会低估贝伐珠单抗联合化治疗方案的实际价值。

对于RAS突变型mCRC患者群体而言,解决“有”和“无”的问题更加关键。本研究中,基于QALY计算的ICER值高于意愿支付阈值;而以基于evLYG计算的ICER值进行判断时,贝伐珠单抗联合化治疗方案更加经济的可能性更大,结果发生了翻转。鉴于RAS突变型mCRC的高侵袭性和高死亡率,以及其临床获益显著劣于RAS野生型mCRC患者^[26-27],RAS突变型mCRC患者的临床需求明显高于RAS野生型mCRC患者,故应当考虑赋予新治疗方案在延长RAS突变型mCRC患者生存期方面较标准对照方案更高的价值。evLYG赋予新治疗方案相较于标准对照方案为患者带来的增量生命年获益的价值等同于一般人群健康生命年的平均价值,该法强调新的干预方案为弱势患者群体增加1年的寿命,其临床获益的价值应当等同于为基础健康状况较好的患者群体增加1年寿命的价值。因此,以基于evLYG计算的ICER值对RAS突变型mCRC干预方案的经济性进行判断可能比基于QALY计算的ICER值更为公平。

倘若仅以基于按QALY计算的ICER值进行卫生经济决策,则特殊群体(如RAS突变型mCRC患者等疾病严重程度较高的患者群体、罕见病患者、残疾患者和疾病终末期患者)所获得的医疗卫生资源的数量和机会很

可能低于基础健康状况较好的患者群体。evLYG 提供了一种可以补充或替代 QALY 的健康获益衡量标准,为干预方案疗效价值的评估提供了不同的视角。本着“每个小群体都不该被放弃”的理念,本研究建议,在针对特殊人群开展药物经济学评价时,可同时采用 QALY 和 evLYG 作为效用值进行评估,将基于 evLYG 的评估结果作为基于 QALY 的评估结果的补充判断依据。

目前,美国临床与经济学评价研究所已经推荐将 evLYG 和 QALY 一同纳入药物经济学评价中^[19]。国外已将 evLYG 运用于原发性免疫球蛋白 A 肾病、阿尔茨海默病、子宫内膜癌和杜氏肌营养不良症等疾病医疗干预方案的药物经济学评估实践之中^[31-34],而国内暂无将 evLYG 应用于卫生经济评估的案例。目前,我国用于医保谈判的定价标准所依赖的经济学证据主要基于以 QALY 为健康结局指标计算的 ICER 值。相对于 QALY, evLYG 的计算无需其他复杂参数,两者之间的转化较为容易,故本研究建议,在进行卫生决策时,可同时参考以 QALY 和 evLYG 为结局指标的经济学证据,以尽可能公平地考量每个患者群体的临床需求及其对医疗卫生资源的需求。

本研究仍存在一定的局限性:(1)本研究假设基于 QALY 的意愿支付阈值和基于 evLYG 的意愿支付阈值采用同一标准,而未对基于 QALY 的意愿支付阈值是否适用于 evLYG 进行讨论和验证;且目前尚无研究明确基于 evLYG 的意愿支付阈值与基于 QALY 的意愿支付阈值在我国卫生经济评估中是否应采用同一标准。(2)模型中的效用值并非来自 BECOME 研究,而是来自已发表的文献,并且假设两组患者在相同健康状态下的效用值相同,可能会导致结果出现偏倚。希望未来开展更多的相关研究,确定适合 evLYG 的意愿支付阈值,不断完善药物经济学评价方法和体系,以推动 evLYG 尽早被纳入我国药物经济学评价相关指南,实现医疗卫生资源的更优配置。

参考文献

- [1] SANDERS G D, NEUMANN P J, BASU A, et al. Recommendations for conduct, methodological practices, and reporting of cost-effectiveness analyses: second panel on cost-effectiveness in health and medicine[J]. JAMA, 2016, 316(10):1093-1103.
- [2] COOKSON R, MIRELMAN A J, GRIFFIN S, et al. Using cost-effectiveness analysis to address health equity concerns[J]. Value Health, 2017, 20(2):206-212.
- [3] CAMPBELL J D, WHITTINGTON M D, PEARSON S D. An alternative measure of health for value assessment: the equal value life-year[J]. Pharmacoeconomics, 2023, 41(10):1175-1182.
- [4] TANG W T, REN L, LIU T S, et al. Bevacizumab plus mFOLFOX6 versus mFOLFOX6 alone as first-line treatment for RAS mutant unresectable colorectal liver-limited metastases: the BECOME randomized controlled trial[J]. J Clin Oncol, 2020, 38(27):3175-3184.
- [5] 刘月姣.《中国居民营养与慢性病状况报告(2020年)》发布[J].中国食物与营养,2020,26(12):2.
LIU Y J. *The Report on Nutrition and Chronic Diseases of China Residents (2020)* was released[J]. Food Nutr China, 2020, 26(12):2.
- [6] 刘国恩.中国药物经济学评价指南 2020[M].北京:中国市场出版社,2020:27-28.
LIU G E. China guidelines for pharmacoeconomics evaluation 2020[M]. Beijing:China Market Press, 2020:27-28.
- [7] 石丰豪,商叶,芮明军,等. R 语言 survHE 程序包在卫生经济学评价中的应用[J]. 中国卫生经济, 2020, 39(9): 9-14.
SHI F H, SHANG Y, RUI M J, et al. Application of survHE package of R for health economic evaluation[J]. Chin Health Econ, 2020, 39(9):9-14.
- [8] FÄRKKILÄ N, SINTONEN H, SAARTO T, et al. Health-related quality of life in colorectal cancer[J]. Colorectal Dis, 2013, 15(5):e215-e222.
- [9] SHU Y M, DING Y F, HE X C, et al. Cost-effectiveness of osimertinib versus standard EGFR-TKI as first-line treatment for EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer in China[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 920479.
- [10] XIANG G Y, GU L N, CHEN X, et al. Economic evaluation of first-line camrelizumab for advanced non-small-cell lung cancer in China[J]. Front Public Health, 2021, 9: 743558.
- [11] SWINBURN P, LLOYD A, NATHAN P, et al. Elicitation of health state utilities in metastatic renal cell carcinoma [J]. Curr Med Res Opin, 2010, 26(5):1091-1096.
- [12] ZHU Y W, LIU K, YANG Q P, et al. First-line immunotherapy for extensive-stage small-cell lung cancer: a network meta-analysis and cost-effectiveness analysis [J]. Front Public Health, 2023, 11:1028202.
- [13] HALL F, DE FREITAS H M, KERR C, et al. Estimating utilities/disutilities for high-risk metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC) and treatment-related adverse events[J]. Qual Life Res, 2019, 28(5):1191-1199.
- [14] HIROSE C, FUJII H, IIHARA H, et al. Real-world data of the association between quality of life using the EuroQol 5 dimension 5 level utility value and adverse events for

- outpatient cancer chemotherapy[J]. *Support Care Cancer*, 2020, 28(12):5943-5952.
- [15] LLOYD A J, DEWILDE S, NOBLE S, et al. What impact does venous thromboembolism and bleeding have on cancer patients' quality of life? [J]. *Value Health*, 2018, 21 (4):449-455.
- [16] PARK J I, BAEK H, JUNG H H. CKD and health-related quality of life: the Korea national health and nutrition examination survey[J]. *Am J Kidney Dis*, 2016, 67 (6) : 851-860.
- [17] RIESCO-MARTÍNEZ M C, BERRY S R, KO Y J, et al. Cost-effectiveness analysis of different sequences of the use of epidermal growth factor receptor inhibitors for wild-type KRAS unresectable metastatic colorectal cancer [J]. *J Oncol Pract*, 2016, 12(6):e710-e723.
- [18] LAKDAWALLA D N, DOCTOR J N. A principled approach to non-discrimination in cost-effectiveness[J/OL]. *Eur J Health Econ*, 2024 (2024-02-07) [2024-04-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38411845/>. DOI: 10.1007/s10198-023-01659-7.
- [19] PAULDEN M, SAMPSON C, O' MAHONY J F, et al. Logical inconsistencies in the health years in total and equal value of life-years gained[J]. *Value Health*, 2024, 27 (3):356-366.
- [20] WANG D Y, XIE S T, WU J, et al. The trend in quality of life of Chinese population: analysis based on population health surveys from 2008 to 2020[J]. *BMC Public Health*, 2023, 23(1):167.
- [21] WHITEHEAD S J, ALI S. Health outcomes in economic evaluation: the QALY and utilities[J]. *Br Med Bull*, 2010, 96:5-21.
- [22] WHITEHURST D G T, ENGEL L. Disability discrimination and misdirected criticism of the quality-adjusted life year framework[J]. *J Med Ethics*, 2018, 44(11):793-795.
- [23] BASU A, CARLSON J, VEENSTRA D. Health years in total: a new health objective function for cost-effectiveness analysis[J]. *Value Health*, 2020, 23 (1) : 96-103.
- [24] PEARSON S D. Why the coming debate over the QALY and disability will be different[J]. *J Law Med Ethics*, 2019, 47(2):304-307.
- [25] SCHNEIDER P. The QALY is ableist: on the unethical implications of health states worse than dead[J]. *Qual Life Res*, 2022, 31(5):1545-1552.
- [26] AMADO R G, WOLF M, PEETERS M, et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(10):1626-1634.
- [27] BENJAMIN L E. Commentary on "KRAS mutation status is predictive of response to cetuximab therapy in colorectal cancer" [J]. *Cancer Res*, 2016, 76(15):4309-4310.
- [28] 国家卫生健康委员会. 中国结直肠癌诊疗规范:2023版 [J]. 中华消化外科杂志, 2023, 22(6):667-698.
- National Health Commission. Chinese protocol of diagnosis and treatment of colorectal cancer: 2023 edition[J]. *Chin J Dig Surg*, 2023, 22(6):667-698.
- [29] KABBINAVAR F F, SCHULZ J, MCCLEOD M, et al. Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase II trial[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23 (16):3697-3705.
- [30] HURWITZ H, FEHRENBACHER L, NOVOTNY W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer[J]. *N Engl J Med*, 2004, 350(23):2335-2342.
- [31] RAMJEE L, VURGUN N, NGAI C, et al. Cost-effectiveness analysis of Nefcon versus best supportive care for people with immunoglobulin A nephropathy (IgAN) in the United States[J]. *Clinicoecon Outcomes Res*, 2023, 15:213-226.
- [32] WHITTINGTON M D, CAMPBELL J D, RIND D, et al. Cost-effectiveness and value-based pricing of aducanumab for patients with early Alzheimer disease[J]. *Neurology*, 2022, 98(9):e968-e977.
- [33] BENJAMIN D J, PADULA W V, HSU R C. Cost effectiveness of immunotherapy combination therapies for endometrial cancer[J]. *Gynecol Oncol Rep*, 2024, 52: 101351.
- [34] KLIMCHAK A C, SEDITA L E, RODINO-KLAPAC L R, et al. Assessing the value of delandistrogene moxeparovivec (SRP-9001) gene therapy in patients with Duchenne muscular dystrophy in the United States[J]. *J Mark Access Health Policy*, 2023, 11(1):2216518.

(收稿日期:2024-05-29 修回日期:2024-08-18)

(编辑:孙冰)