

[文章编号] 1007-7669(2024)03-0229-07

[DOI号] 10.14109/j.cnki.xyylc.2024.03.13

帕博利珠单抗一线治疗不可切除或转移性 MSI-H/dMMR 结直肠癌的成本效果分析

王凯旋^{a,b,c}, 李顺平^{a,b,c}, 窦 蕾^{a,b,c}, 刘世贤^{a,b,c}, 史 钊^{a,b,c}, 王瑞雪^{a,b,c}, 朱晓红^{a,b,c}, 宋泽华^{a,b,c}

(山东大学 a. 齐鲁医学院公共卫生学院卫生管理与政策研究中心, b. 国家卫生健康委员会卫生经济与政策研究重点实验室, c. 健康偏好研究中心, 山东 济南 250012)

[关键词] 帕博利珠单抗; 结直肠肿瘤; 微卫星不稳定性; 成本效用分析; 分区生存模型

[摘要] 目的 评价帕博利珠单抗用于不可切除或转移性微卫星高度不稳定/错配修复缺陷 (MSI-H/dMMR) 结直肠癌患者一线治疗的经济性。方法 基于中国卫生体系角度, 利用 KEYNOTE-177 临床试验数据, 构建分区生存模型评价帕博利珠单抗对比标准治疗的成本与效用, 模型周期与研究时限分别设置为 21 d 与 10 年。以增量成本效果比 (ICER) 为评价指标, 并对关键参数进行情景分析和敏感性分析。结果 与标准治疗相比, 帕博利珠单抗的 ICER 为 221 546.85 元·QALY⁻¹, 低于 2021 年 3 倍中国人均国内生产总值 (GDP)。若有患者援助计划, 帕博利珠单抗为绝对优势。单因素敏感性分析表明, 对 ICER 影响最大的 3 个参数分别为标准治疗后续治疗中帕博利珠单抗比例、帕博利珠单抗价格和贴现率。概率敏感性分析显示, 在 2021 年 3 倍中国人均 GDP 下, 帕博利珠单抗具有经济性的概率为 63.36%。结论 相比标准治疗, 帕博利珠单抗在不可切除或转移性 MSI-H/dMMR 结直肠癌的一线治疗中具有经济学优势。

[中图分类号] R735.34; R956

[文献标志码] A

Cost-effectiveness analysis of pembrolizumab in first-line treatment of patients with unresectable or metastatic MSI-H/dMMR colorectal cancer

WANG Kai-xuan^{a,b,c}, LI Shun-ping^{a,b,c}, DOU Lei^{a,b,c}, LIU Shi-xian^{a,b,c}, SHI Zhao^{a,b,c}, WANG Rui-xue^{a,b,c}, ZHU Xiao-hong^{a,b,c}, SONG Ze-hua^{a,b,c}

(a. Centre for Health Management and Policy Research, School of Public Health, Cheeloo College of Medicine, b. NHC Key Lab of Health Economics and Policy Research, c. Center for Health Preference Research, Shandong University, Ji-nan SHANDONG 250012, China)

[KEY WORDS] pembrolizumab; colorectal neoplasms; microsatellite instability; cost-utility analysis; partitioned survival model

[ABSTRACT] AIM To evaluate the economics of pembrolizumab in the first-line treatment of patients with

[收稿日期] 2022-05-11 [接受日期] 2023-08-24

[作者简介] 王凯旋, 女, 硕士在读, 主要从事药物经济学评价与卫生技术评估的研究, E-mail: 1263659771@qq.com。李顺平, 男, 教授, 博士生导师, 博士, 主要从事健康偏好与健康结果测量、罕见病诊疗与保障以及卫生技术评估的研究, E-mail: lishunping@sdu.edu.cn

[责任作者] 李顺平

unresectable or metastatic microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient (MSI-H/dMMR) colorectal cancer. **METHODS** Based on the Chinese healthcare system, a partitioned survival model was constructed to compare the cost and utility between pembrolizumab and standard of care using KEYNOTE-177 clinical trial data. The cycle length and time horizon of the model was set as 21 days and 10 years, respectively. The incremental cost-effectiveness ratio (ICER) was used as the evaluation indicator. Scenario analysis and sensitivity analysis were also performed. **RESULTS** Compared with standard of care, the ICER of pembrolizumab was 221 546.85 yuan · QALY⁻¹, which was lower than 3 times China's per capita gross domestic product (GDP) in 2021. The pembrolizumab was dominant when patient assistance program was considered. The results of one-way sensitivity analysis showed that the proportion of pembrolizumab on subsequent treatment in the standard of care, pembrolizumab price and discounting exhibited the significant impact on the ICER. The results of probability sensitivity analysis showed that under the 3 times China's per capita GDP in 2021, the probability of pembrolizumab being cost-effectiveness was 63.36%. **CONCLUSION** Pembrolizumab has a cost-effective advantage over standard of care as first-line treatment for unresectable or metastatic MSI-H/dMMR colorectal cancer in China.

2020 年全球癌症统计数据显示, 结直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 新发病例超过 190 万例, 死亡病例超过 93 万例, 是第三大常见癌症和第二大癌症死亡原因^[1]。DNA 错配修复缺陷 (mismatch repair-deficient, dMMR) 可导致微卫星高度不稳定 (microsatellite instability-high, MSI-H), 其在转移性 CRC (mCRC) 患者中发生的比例为 4%~5%^[2,3]。与错配修复功能完整的 mCRC 患者相比, MSI-H/dMMR mCRC 患者从单用化疗或化疗联用单克隆抗体 (单抗) 方案中获益更少, 即无进展生存期 (PFS) 和总生存期 (OS) 更短^[2]。

近年来, 肿瘤免疫疗法兴起, 备受关注。由于 MSI-H/dMMR mCRC 有高肿瘤突变负荷、高水平肿瘤新抗原及增加的免疫细胞浸润等生物学特性, 因此其更适合使用免疫检查点抑制剂治疗^[3]。帕博利珠单抗 (pembrolizumab) 是一种可与程序性死亡受体 1 (PD-1) 结合的人源化单抗, 于 2018 年在我国上市。2021 年 6 月, 国家药品监督管理局基于 III 期临床试验 (KEYNOTE-177)^[4] 的研究结果, 批准帕博利珠单抗用于 MSI-H/dMMR mCRC 患者的一线治疗, 这也是其在国内批准的第 7 个适应证。2022 年 4 月, KEYNOTE-177 的长期临床试验数据显示, 与标准治疗相比, 帕博利珠单抗可显著延长 MSI-H/dMMR mCRC 患者的 PFS [8.2 个月 vs. 16.5 个月, 风险比 (HR) = 0.59, 95% 置信区间 (CI): 0.45~0.79]^[5]。中国临床肿瘤学会结直肠癌诊疗指南^[6] 在 MSI-H/dMMR mCRC 患者的 IA 类一线治疗方案中推荐使用帕博利珠单抗。

鉴于国内缺乏相关经济学证据支持, 本研究基于我国卫生体系角度, 利用 KEYNOTE-177 临床试验^[5] 最新结果, 评价帕博利珠单抗对比标准方案一线治疗

MSI-H/dMMR mCRC 患者的成本效果, 以期为国家医保药品目录动态调整、临床合理用药和精准医疗决策提供参考依据。

资料与方法

临床数据来源 数据来源于 KEYNOTE-177 试验^[5], 该研究为一项随机、开放、阳性对照的 III 期临床试验, 在全球 23 个国家或地区的 193 个学术医学中心和医院开展。纳入标准: 患者年龄 ≥ 18 岁, 通过影像学评估证实为 MSI-H/dMMR IV 期 CRC; 根据实体瘤疗效评价标准 (RECIST 1.1) 有可测量病变; 东部肿瘤协作组体能状态评分为 0 或 1 分; 且血常规及肝肾功能检查正常^[5]。排除标准: 既往接受过系统治疗; 在过去 2 年内患有需要系统治疗的自身免疫疾病; 在随机分组前至少 7 d 被诊断出患有免疫缺陷、正在接受系统类固醇治疗或其他免疫抑制治疗^[5]。共纳入患者 307 例, 按 1:1 随机分配至帕博利珠单抗组 (n=153) 或标准治疗组 (n=154)。帕博利珠单抗组每 3 周接受一次帕博利珠单抗 200 mg 静脉输注。标准治疗组根据研究人员选择接受化疗或化疗联合贝伐珠单抗和西妥昔单抗治疗, 静脉给药, 每 2 周一次。标准治疗组用药方案包括: (1) mFOLFOX6: 第 1 日使用奥沙利铂 85 mg · m⁻² + 亚叶酸钙 400 mg · m⁻² + 氟尿嘧啶 400 mg · m⁻² 静脉推注, 随后每日予氟尿嘧啶 1 200 mg · m⁻², 持续 2 d; (2) mFOLFOX6 + 贝伐珠单抗: 在 mFOLFOX6 的基础上, 第 1 日予贝伐珠单抗 5 mg · kg⁻¹; (3) mFOLFOX6 + 西妥昔单抗: 在 mFOLFOX6 的基础上, 第 1 周静脉输注西妥昔单抗 400 mg · m⁻², 后每周 250 mg · m⁻²; (4) FOLFIRI: 第 1 日使用伊立替康 180 mg · m⁻² + 亚叶酸钙 400 mg · m⁻² + 氟尿嘧啶 400 mg · m⁻² 静脉推注, 随后每日予氟尿嘧

啉 1 200 mg · m⁻², 持续 2 日; (5) FOLFIRI+ 贝伐珠单抗: 在 FOLFIRI 的基础上, 第 1 日予贝伐珠单抗 5 mg · kg⁻¹; (6) FOLFIRI+ 西妥昔单抗: 在 FOLFIRI 的基础上, 第 1 周静脉输注西妥昔单抗 400 mg · m⁻², 后每周 250 mg · m⁻²。所有患者治疗直至疾病进展 (PD)、出现无法耐受的不良反应或完成帕博利珠单抗 35 个疗程治疗为止。患者出现 PD 后, 帕博利珠单抗组和标准治疗组接受后续治疗的比例分别为 34.0% 和 78.6%^[5]。其中, 帕博利珠单抗组可继续接受帕博利珠单抗 17 个疗程治疗; 标准治疗组可交叉接受帕博利珠单抗 35 个疗程治疗, 且停药后 PD 的患者可再次接受 17 个疗程^[5]。本研究假设除接受帕博利珠单抗治疗的患者外, 其余患者均接受最佳支持治疗。

模型结构 采用 Microsoft Excel 2019 构建分区生存模型, 从中国卫生体系角度评价帕博利珠单抗组对比标准治疗组长期的成本效果, 按照患者的发展过程将模型划分为 3 种健康状态: PFS、PD 和死亡 (death), 见图 1。患者由 PFS 状态进入模型, 依据疾病转归和进展发生状态转移, 每个周期患者只能处于 1 种健康状态并接受相应健康状态下的治疗方案。根据帕博利珠单抗的用药规律将模型的循环周期设定为 21 d, 模拟患者 10 年的治疗成本和健康产出。模型产出包括总成本、质量调整生命年 (QALYs) 和增量成本效果比 (ICER)。根据《中国药物经济学评价指南 (2020)》, 成本和健康产出均选用 5% 进行贴现, 将我国 2021 年 3 倍人均国内生产总值 (GDP, 242 928 元 · QALY⁻¹) 设定为意愿支付阈值 (WTP)^[7]。

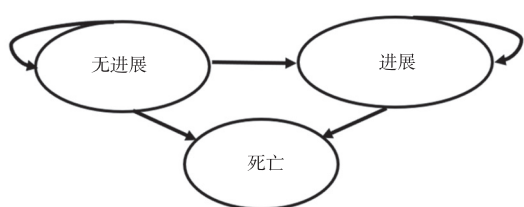


图 1 分区生存模型结构

不同健康状态下的患者比例从 KEYNOTE-177 试验^[5]报道的生存曲线中获取, 模拟时限超过随访期时, 采用参数生存模型外推生存曲线。先采用 GetData Graph Digitizer 2.26 软件 (<http://www.getdata-graph-digitizer.com/download.php>) 从 KEYNOTE-177 试验报道的 Kaplan-Meier (K-M) 曲线上取点。后通过 Stata 15.1 软件拟合重构患者的个体数据, 并对生存资料进行贝叶斯参数生存模型分析, 采用 5 种参数生存模型对生存数据进行拟合外推: exponential 分布、weibull 分布、log-logistic 分布、log-normal 分布和 Gompertz 分

布^[8]。最后, 采用赤池信息准则、贝叶斯信息准则并结合视觉检查进行拟合优度检验, 判断最优拟合分布, 计算生存函数^[9]。对于长拖尾分布, 采用更为稳健的 weibull 分布拟合。各组最优拟合分布及其参数见表 1。**成本和效用值** 由于本研究基于中国卫生体系角度开展药物经济学评价, 因此仅纳入治疗方案相关的直接医疗成本, 包括药品费用、检查费用、最佳支持治疗费用以及不良事件相关的管理费用。成本参数主要来源于药智网 (<https://www.yaozh.com/>) 和已发表的研究^[10-14]。本研究仅考虑 3~5 级且发生率 > 3% 的不良事件相关的管理费用, 其中, 不良事件发生率来源于 KEYNOTE-177 临床试验, 包括: 腹泻、疲劳、贫血、口腔炎、白细胞减少和中性粒细胞减少^[5]。基于我国 2020 年发布的男女平均身高和体重^[15]及 KEYNOTE-177 临床试验的男女患者比例^[5], 设定患者的平均身高与平均体重分别为 163.83 cm 和 64.28 kg, 因此患者平均体表面积为 1.79 m² (体表面积 = 0.006 1 × 身高 + 0.012 4 × 体重 - 0.009 9)^[16], 以此计算标准治疗组药品用量与药品费用。

本研究的健康效用值来源于英国国家卫生与临床优化研究所网站提交的帕博利珠单抗经济学评价报告。该报告基于 KEYNOTE-177 试验获得相关数据, 试验中采用 EQ-5D-3L 量表测量 MSI-H/dMMR mCRC 患者健康相关生命质量, 并基于英国健康效用积分体系计算健康效用值。帕博利珠单抗组和标准治疗组 PFS 状态的健康效用值分别为 0.852 和 0.800, 2 组 PD 状态的健康效用值均为 0.730^[17]。成本和健康效用值数据具体见表 1。

情景分析 考虑帕博利珠单抗的患者援助计划。为提高帕博利珠单抗的可负担性, “生命之钥 - 肿瘤免疫治疗患者援助项目” 推出赠药政策, 用于 KRAS、NRAS 和 BRAF 基因均为野生型的 MSI-H/dMMR mCRC 患者, 即: 患者自费 2 个疗程的帕博利珠单抗治疗, 经基金会审核通过后, 可为其援助 2 个疗程; 后续患者继续使用 2 个疗程的帕博利珠单抗, 基金会可继续为其提供援助直至 PD, 但患者累计帕博利珠单抗用量最多不超过 24 个月^[18]。

敏感性分析 本研究采用单因素敏感性分析 (one-way sensitivity analysis, OWSA) 和概率敏感性分析 (probabilistic sensitivity analysis, PSA), 以评估参数变化对结果稳定性的影响。在 OWSA 中, 采用各参数的最大值和最小值为上下限分别计算 ICER 以确定对模型具有较大影响的参数。将 95%CI 或者基础分析值上下浮动 20% 作为模型参数的上下限范围, 根

表 1 模型参数与分布

参数	基线值	最小值	最大值	分布	参数来源
临床数据					
帕博利珠单抗组 PFS	$\lambda=3.173\ 577$ $\gamma=0.778\ 204$	-	-	log-normal	DIAZ 等 ^[5]
帕博利珠单抗组 OS	$\lambda=4.815\ 486$ $\gamma=0.928\ 363$	-	-	log-normal	DIAZ 等 ^[5]
标准治疗组 PFS	$\lambda=0.041\ 417$ $\gamma=0.097\ 872$	-	-	weibull	DIAZ 等 ^[5]
标准治疗组 OS	$\lambda=0.030\ 938$ $\gamma=-0.320\ 323$	-	-	weibull	DIAZ 等 ^[5]
成本 / 元					
帕博利珠单抗 100 mg	17 918.00	14 334.40	21 501.60	Gamma	药智网
奥沙利铂 100 mg	336.60	269.28	403.92	Gamma	药智网
亚叶酸钙 100 mg	12.94	10.35	15.53	Gamma	药智网
氟尿嘧啶 250 mg	90.00	72.00	108.00	Gamma	药智网
伊立替康 100 mg	652.80	522.24	783.36	Gamma	药智网
贝伐珠单抗 100 mg	1 188.00	950.40	1 425.60	Gamma	药智网
西妥昔单抗 100 mg	1 295.00	1 036.00	1 554.00	Gamma	药智网
实验室检查	317.36	253.89	380.83	Gamma	HAN 等 ^[10]
影像学检查	677.70	542.16	813.24	Gamma	HAN 等 ^[10]
最佳支持治疗	2 141.20	1 712.96	2 569.44	Gamma	WU 等 ^[11]
腹泻治疗	294.66	235.73	353.59	Gamma	TAN 等 ^[12]
疲劳治疗	719.50	575.60	863.40	Gamma	SHI 等 ^[13]
贫血治疗	3 315.10	2 652.08	3 978.12	Gamma	SHI 等 ^[13]
口腔炎治疗	294.80	235.84	353.76	Gamma	SHI 等 ^[13]
白细胞减少治疗	2 309.99	1 847.99	2 771.99	Gamma	ZHAN 等 ^[14]
中性粒细胞减少治疗	2 877.40	2 301.92	3 452.88	Gamma	SHI 等 ^[13]
标准治疗组不良事件发生率 [*] /%					
腹泻	10.00	8.00	12.00	Beta	DIAZ 等 ^[5]
疲劳	9.00	7.20	10.80	Beta	DIAZ 等 ^[5]
贫血	5.00	4.00	6.00	Beta	DIAZ 等 ^[5]
口腔炎	4.00	3.20	4.80	Beta	DIAZ 等 ^[5]
白细胞减少	4.00	3.20	4.80	Beta	DIAZ 等 ^[5]
中性粒细胞减少	15.00	12.00	18.00	Beta	DIAZ 等 ^[5]
健康效用值					
PFS (帕博利珠单抗组)	0.85	0.84	0.87	Beta	NICE ^[17]
PFS (标准治疗组)	0.80	0.78	0.82	Beta	NICE ^[17]
PD	0.73	0.70	0.76	Beta	NICE ^[17]
其他参数					
使用 mFOLFOX6 比例 /%	8.00	6.40	9.60	Beta	ANDRE 等 ^[4]
使用 mFOLFOX6+贝伐珠单抗比例 /%	45.00	36.00	54.00	Beta	ANDRE 等 ^[4]
使用 mFOLFOX6+西妥昔单抗比例 /%	3.00	2.40	3.60	Beta	ANDRE 等 ^[4]
使用 FOLFIRI 比例 /%	11.00	8.80	13.20	Beta	ANDRE 等 ^[4]
使用 FOLFIRI+贝伐珠单抗比例 /%	25.00	20.00	30.00	Beta	ANDRE 等 ^[4]
使用 FOLFIRI+西妥昔单抗比例 /%	8.00	6.40	9.60	Beta	ANDRE 等 ^[4]
后续治疗 - 帕博利珠单抗比例 (帕博利珠单抗组) /%	9.20	7.36	11.04	Beta	DIAZ 等 ^[5]
后续治疗 - 最佳支持治疗比例 (帕博利珠单抗组) /%	24.80	19.84	29.76	Beta	DIAZ 等 ^[5]
后续治疗 - 帕博利珠单抗比例 (标准治疗组) /%	60.40	48.32	72.48	Beta	DIAZ 等 ^[5]
后续治疗 - 最佳支持治疗比例 (标准治疗组) /%	18.20	14.56	21.84	Beta	DIAZ 等 ^[5]
贴现率	5.00	0.00	8.00	Beta	刘国恩等 ^[7]

* : 帕博利珠单抗组不良事件未在 3~5 级且发生率 >3% 的范围内。PFS : 无进展生存期, PD : 疾病进展 ; OS : 总生存期, mFOLFOX6 : 奥沙利铂 + 亚叶酸钙 + 氟尿嘧啶, FOLFIRI : 伊立替康 + 亚叶酸钙 + 氟尿嘧啶

据《中国药物经济学评价指南(2020)》,将0~8%设定为贴现率的浮动范围^[7]。OWSA结果通过龙卷风图呈现。在PSA中,根据参数的取值范围和概率分布形式执行10 000次Monte Carlo模拟,成本数据服从Gamma分布,不良事件发生率、健康效用值、标准治疗组用药比例、后续治疗用药比例以及贴现率数据均服从Beta分布。PSA结果通过成本效果散点图与成本效果可接受曲线呈现。

结 果

成本效果分析 在10年的模拟时限内,与标准治疗组相比,帕博利珠单抗组的增量成本为165 682.53元,增量QALYs为0.75 QALYs, ICER为221 546.85元·QALY⁻¹,低于WTP阈值。见表2。

情景分析 当考虑患者援助计划时,2年(35个周期)内,每个周期仅需花费约4 120元,帕博利珠单抗组在增加QALYs的基础上可节省成本469 280.67元,为绝对优势方案。

敏感性分析 OWSA结果显示,由于ICER仅低于

WTP 21 381.15元·QALY⁻¹,对研究结果影响最大的模型参数是标准治疗组后续治疗中帕博利珠单抗的比例,其取最小值时,会改变经济性结果。其次是帕博利珠单抗价格与贴现率,其取最大值时,会改变经济性结果。其他模型参数对研究结果的影响较小。见图2。

散点均分布于第一象限内,说明帕博利珠单抗组给患者带来更多健康产出的同时会增加成本支出,成本效果散点图见图3。

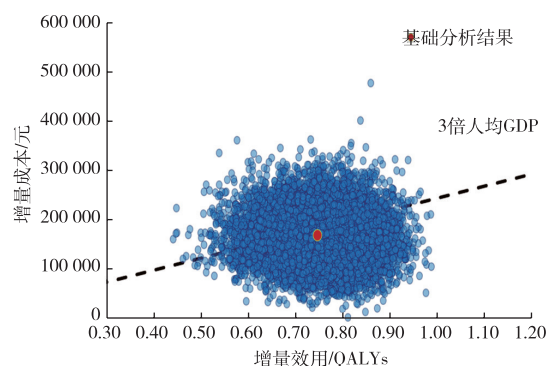


图3 成本效果散点图

表2 成本效果分析

组别	总成本/元	QALYs	增量成本/元	增量QALYs	ICER/元·QALY ⁻¹
标准治疗	626 895.97	3.08	-	-	-
帕博利珠单抗	792 578.50	3.83	165 682.53	0.75	221 546.85

QALYs: 质量调整生命年, ICER: 增量成本效果比

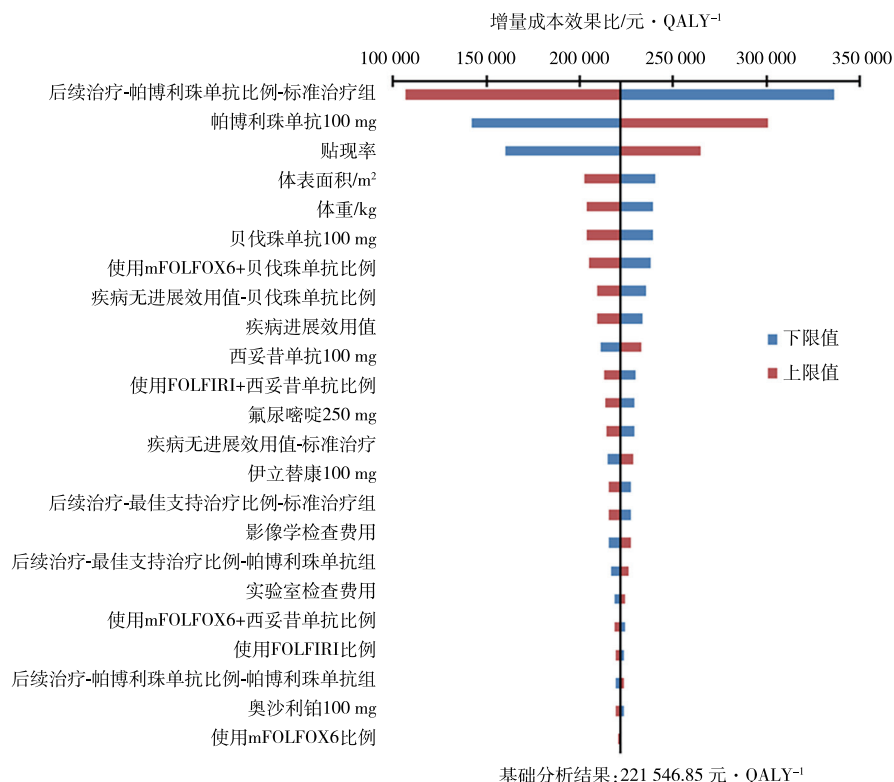


图2 单因素敏感性分析龙卷风图

mFOLFOX6: 奥沙利铂 + 亚叶酸钙 + 氟尿嘧啶, FOLFIRI: 伊立替康 + 亚叶酸钙 + 氟尿嘧啶

当 WTP 阈值为 3 倍中国人均 GDP 时, 帕博利珠单抗组具有经济性的概率为 63.36%, 成本效果可接受曲线见图 4。

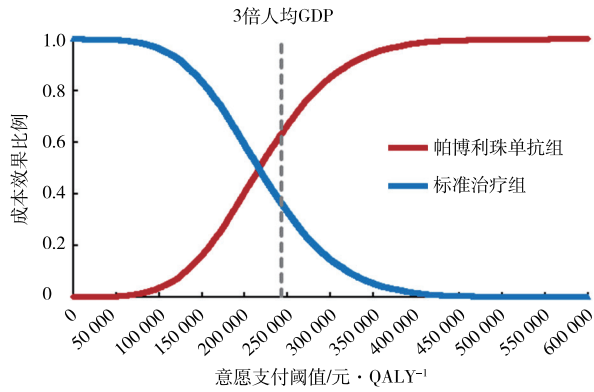


图 4 成本效果可接受曲线

讨 论

MSI-H/dMMR mCRC 患者治疗有限, 免疫检查点抑制剂的出现为患者提供了新的治疗选择, 帕博利珠单抗是中国首个 CRC 一线免疫治疗药物。KEYNOTE-177 临床试验证实帕博利珠单抗能够给患者带来显著的临床获益, 但考虑到其价格昂贵, 因此本研究基于我国卫生体系角度构建分区生存模型, 评价帕博利珠单抗用于 MSI-H/dMMR mCRC 一线治疗的成本效果。本研究结果显示, 与标准治疗相比, 帕博利珠单抗可获得更高的健康产出, 但同时增加成本支出, ICER 为 221 546.85 元 · QALY⁻¹。若有患者援助计划, 患者治疗两年需 14 万元, 帕博利珠单抗成为绝对优势方案。本研究 OWSA 结果显示, 由于 ICER 略低于 WTP 阈值, 标准治疗组后续治疗中帕博利珠单抗的比例、帕博利珠单抗价格和贴现率一定程度上会影响模型分析结果的稳定性。PSA 结果显示, 在当前价格与 WTP 之下, 帕博利珠单抗组具有经济性的概率为 63.36%。

帕博利珠单抗用于 MSI-H/dMMR mCRC 患者的经济性在美国已得到证实。AGUIAR-IBANEZ 等^[19] 从美国卫生体系角度构建分区生存模型评估帕博利珠单抗用于一线治疗的经济性, 结果显示, 帕博利珠单抗相比标准治疗的 ICER 为 6 984 美元 · QALY⁻¹, 远低于 WTP 阈值 (100 000 美元 · QALY⁻¹)。若从全社会角度出发, 帕博利珠单抗为绝对优势方案。美国国家综合癌症网络指南^[20] 推荐帕博利珠单抗用于 MSI-H/dMMR 晚期 CRC 的一线 and 二线治疗, TAN 等^[21] 基于美国支付方角度, 评估帕博利珠单抗分别用于一线或二线治疗相比标准治疗的成本效果, 结果显示, 一

线用帕博利珠单抗相比二线用帕博利珠单抗为绝对优势, 相比标准治疗的 ICER 为 13 441 美元 · QALY⁻¹, 远低于 WTP 阈值 (150 000 美元 · QALY⁻¹)。本研究在中国背景下评估帕博利珠单抗一线治疗 MSI-H/dMMR 晚期 CRC 的成本效果, 研究结论与国外两项研究相似, 可为未来医保循证决策经济学证据, 为临床合理用药提供参考依据。

本研究存在一定的局限性:(1) KEYNOTE-177 试验是一项全球多中心临床试验, 人群可能存在潜在差异, 后续仍需采用国内大样本临床试验或真实世界研究数据进一步验证。且由于该试验未报道原始生存数据, 因此本研究采用参数生存模型进行拟合外推, 可能会导致偏倚。(2) 本研究仅纳入 3~5 级且发生率 > 3% 的不良事件相关管理费用, 在一定程度上会低估治疗方案的成本, 但 OWSA 结果显示不良事件发生率与管理费用对基础分析结果影响均较小。(3) 由于 KEYNOTE-177 临床试验与国内诊疗指南未明确其他后续治疗方案, 因此本研究假设除帕博利珠单抗外, 其余均采用最佳支持治疗, 与临床试验和真实用药可能存在偏差。(4) 帕博利珠单抗的患者援助计划用于 KRAS、NRAS 和 BRAF 基因均为野生型的 MSI-H/dMMR mCRC 患者。由于临床试验未报告该亚组数据, 因此本研究假设 KRAS、NRAS 和 BRAF 基因均为野生型的患者与总人群的临床效果相似, 情景分析结果需谨慎解释。

综上所述, 基于中国卫生体系角度, 在当前价格和 WTP 之下, 相比标准方案, 帕博利珠单抗一线治疗 MSI-H/dMMR mCRC 具有经济学优势。

[参考文献]

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL RL, *et al.* Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J] . CA Cancer J Clin, 2021, 71 (3) : 209-249.
- [2] VENDERBOSCH S, NAGTEGAAL ID, MAUGHAN TS, *et al.* Mismatch repair status and BRAF mutation status in metastatic colorectal cancer patients: a pooled analysis of the CAIRO, CAIRO2, COIN, and FOCUS studies [J] . Clin Cancer Res, 2014, 20 (20) : 5322-5330.
- [3] LE DT, DURHAM JN, SMITH KN, *et al.* Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade [J] . Science, 2017, 357 (6349) : 409-413.
- [4] ANDRE T, SHIU KK, KIM TW, *et al.* Pembrolizumab in microsatellite-instability-high advanced colorectal cancer [J] . N Engl J Med, 2020, 383 (23) : 2207-2218.
- [5] DIAZ LA Jr, SHIU KK, KIM TW, *et al.* Pembrolizumab versus

- chemotherapy for microsatellite instability-high or mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer (KEYNOTE-177): final analysis of a randomised, open-label, phase 3 study [J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23 (5): 659–670.
- [6] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会 (CSCO) 结直肠癌诊疗指南 2022 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2022.
- [7] 刘国恩, 胡善联, 吴久鸿, 等. 中国药物经济学评价指南 2020 [M]. 北京: 中国市场出版社, 2020.
- [8] ISHAK KJ, KREIF N, BENEDICT A, *et al.* Overview of parametric survival analysis for health-economic applications [J]. *Pharmacoeconomics*, 2013, 31 (8): 663–675.
- [9] KUK D, VARADHAN R. Model selection in competing risks regression [J]. *Stat Med*, 2013, 32 (18): 3077–3088.
- [10] HAN J, XIAO D, TAN C, *et al.* Cost-effectiveness analysis of first-line FOLFIRI combined with cetuximab or bevacizumab in patients with RAS wild-type left-sided metastatic colorectal cancer [J]. *Cancer Control*, 2020, 27 (1): 1073274820902271.
- [11] 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.
- [12] TAN CQ, PENG LB, ZENG XH, *et al.* Cost-utility analysis of the newly recommended adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer patients in the 2011 Chinese national comprehensive cancer network (NCCN) clinical practice guidelines in oncology: gastric cancer [J]. *Pharmacoeconomics*, 2014, 32 (3): 235–243.
- [13] SHI G, PARK SH, REN H, *et al.* Cost analysis for different sequential treatment regimens for metastatic renal cell carcinoma in China [J]. *J Med Econ*, 2018, 21 (12): 1150–1158.
- [14] ZHAN M, XU T, ZHENG H, *et al.* Cost-effectiveness analysis of pembrolizumab in patients with advanced esophageal cancer based on the KEYNOTE-181 study [J]. *Front Public Health*, 2022, 10: 790225.
- [15] 佚名. 中国居民营养与慢性病状况报告 (2020 年) [J]. *营养学报*, 2020, 42 (6): 521.
- [16] 胡咏梅, 武晓洛, 胡志红, 等. 关于中国人体表面积公式的研究 [J]. *生理学报*, 1999, 51 (1): 45–48.
- [17] National Institute for Health and Care Excellence. Pembrolizumab for untreated metastatic colorectal cancer with high microsatellite instability or mismatch repair deficiency [EB/OL]. (2021-06-21) [2022-05-06]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta709/evidence/final-appraisal-determination-committee-papers-pdf-9142201693>.
- [18] 中国初级卫生保健基金会. 生命之钥 - 肿瘤免疫治疗患者援助项目 [EB/OL]. (2022-02-25) [2022-05-06]. <https://smzy.ilvzhou.com/index.php?m=content&c=index&a=lists&catid=76>.
- [19] AGUIAR-IBANEZ R, HARDERN C, van HEES F, *et al.* Cost-effectiveness of pembrolizumab for the first-line treatment of patients with unresectable or metastatic MSI-H/dMMR colorectal cancer in the United States [J]. *J Med Econ*, 2022, 25 (1): 469–480.
- [20] National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN guidelines) colon cancer [EB/OL]. (2022-02-25) [2022-05-06]. https://www.nccn.org/login?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf.
- [21] TAN CQ, LI SN, ZENG XH, *et al.* Cost-effectiveness of first-line versus second-line pembrolizumab or chemotherapy in patients with microsatellite-Instability-high/mismatch repair-deficient advanced colorectal cancer [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 802942.