度伐利尤单抗联合化疗方案一线治疗晚期胆道癌的药物经济学评价Δ

霍丽曼[1*]，段杨洋[2]，梁　平[1]，单　彬[1]，孙晓利[1]，冯　锐[1,3#]（1.河北医科大学第四医院药学部，石家庄　050011；2.河北医科大学药学院，石家庄　050017；3.天津大学卫生应急学院，天津　300072）

中图分类号　R956；R979.1　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2025）17-2141-07
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2025.17.10

摘　要　目的　从中国卫生体系角度评估度伐利尤单抗联合化疗方案用于晚期胆道癌一线治疗的经济性。**方法**　基于TOPAZ-1临床试验数据，构建包含无进展生存、疾病进展（PD）及死亡三状态的马尔可夫模型，模拟周期为21 d，研究时限为10年。观察组患者采用度伐利尤单抗联合吉西他滨+顺铂化疗方案，对照组患者使用安慰剂联合相同化疗方案。评估指标为质量调整生命年（QALY）与增量成本-效果比（ICER），设定意愿支付（WTP）阈值为3倍2024年中国人均国内生产总值（GDP）（287 247元/QALY），并开展敏感性分析与情境分析。**结果**　基础分析结果显示，观察组相对于对照组方案的ICER为1 166 344.46元/QALY，显著高于WTP阈值，不具备经济性。单因素敏感性分析结果表明，PD状态效用值、贴现率、度伐利尤单抗成本及无进展生存状态效用值为影响ICER的主要因素。概率敏感性分析结果显示，在上述WTP阈值下，该方案的可接受概率为0，进一步验证了基础分析结果的稳健性。情境分析中，考虑患者援助计划后，ICER下降至235 885.16元/QALY，低于上述WTP阈值，表明该方案在援助机制支持下具备经济性。然而，在以3倍2024年甘肃省（2024年全国GDP最低省份）人均GDP（158 475元/QALY）设定的区域WTP阈值下，ICER仍高于WTP阈值，不具备区域经济性。**结论**　在当前价格水平下，度伐利尤单抗联合化疗方案用于晚期胆道癌一线治疗在中国不具备经济性；虽然引入患者援助计划可显著降低ICER，使其在以3倍2024年中国人均GDP作为的WTP阈值下具备经济性，然而在低收入地区，受限于较低的支付能力，该方案仍不具备经济性。

关键词　度伐利尤单抗；化疗；晚期胆道癌；一线治疗；马尔可夫模型；药物经济学；成本-效用分析

Pharmacoeconomic evaluation of durvalumab combined with chemotherapy as first-line therapy for advanced biliary tract cancer

HUO Liman[1], DUAN Yangyang[2], LIANG Ping[1], SHAN Bin[1], SUN Xiaoli[1], FENG Rui[1,3] (1. Dept. of Pharmacy, the Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, China; 2. School of Pharmacy, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China; 3. School of Health Emergency Management, Tianjin University, Tianjin 300072, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE To assess the cost-effectiveness of durvalumab combined with chemotherapy as a first-line treatment for advanced biliary tract cancer from the perspective of the Chinese healthcare system. **METHODS** Using data from the TOPAZ-1 clinical trial, a three-state Markov model comprising progression-free survival (PFS), progressive disease (PD) and death was developed, with a cycle length of 21 days and a 10-year time horizon. Patients in the observation group received durvalumab in combination with gemcitabine and cisplatin, whereas those in the control group received placebo plus the same chemotherapy regimen. The evaluation indexes were quality-adjusted life year (QALY) and the incremental cost-effectiveness ratio (ICER). The willingness-to-pay (WTP) threshold was set at three times the 2024 Chinese per capita gross domestic product (GDP) (287 247 yuan/QALY). The sensitivity analyses, along with scenario analyses, were performed. **RESULTS** In the base-case analysis, the ICER of observation group compared to control group was 1 166 344.46 yuan/QALY, far exceeding the WTP threshold, indicating that the regimen was not cost-effective. One-way sensitivity analysis identified the PD state utility, discount rate, cost of durvalumab, and PFS state utility as the main drivers of ICER variation. Probabilistic sensitivity analysis showed that, at the above WTP threshold, the probability of the acceeptance of this regimen was 0, further supporting the robustness of the base-case findings. In the scenario analysis, inclusion of a patient assistance program reduced the ICER to 235 885.16 yuan/QALY, below the above WTP threshold, suggesting cost-effectiveness under this assistance program. However, when applying a regional WTP threshold set at three times the per capita GDP (158 475 yuan/QALY) of Gansu Province (the province with the lowest GDP in China in 2024), the ICER

Δ**基金项目**　国家卫生健康委创新药物上市后临床研究科研专项（No.WKZX2024CX501218）；河北省卫生健康委医学科学研究课题（No.20241142）

＊**第一作者**　主管药师，硕士。研究方向：临床药学、药物经济学、循证药学。E-mail：48501562@hebmu.edu.cn

＃**通信作者**　主任药师，博士研究生。研究方向：临床药学、药事管理、循证药学、药物经济学。E-mail：48100995@hebmu.edu.cn

remained above the threshold, indicating that the regimen was not cost-effective at the regional level. **CONCLUSIONS** At current pricing, durvalumab plus chemotherapy as a first-line treatment for advanced biliary tract cancer is not cost-effective in China. Although the introduction of a patient assistance program can substantially reduce the ICER and achieve cost-effectiveness at a WTP threshold set at three times the 2024 per capita GDP of China, due to limited affordability in low-income areas, the program remains not cost-effective.

KEYWORDS durvalumab; chemotherapy; advanced biliary tract cancer; first-line treatment; Markov model; pharmacoeconomics; cost-utility analysis

胆道癌（biliary tract cancer，BTC）包括肝内胆管癌、肝门部胆管癌、远端胆管癌[1]。近几十年来，BTC的发病率和死亡率在全球范围内呈上升趋势，但BTC患者的5年生存率仍然为7%～20%[2]。尽管手术是BTC的主要治疗方法，但术后复发率较高，因此化疗仍为晚期BTC的一线治疗方法[3]。随着Ⅲ期临床试验ABC-02的成功，吉西他滨联合顺铂（gemcitabine plus cisplatin，GP）方案成为晚期或者转移性BTC的一线化疗方案[4]，但该方案患者的中位总生存期（overall survival，OS）仅为11.7个月，亟须寻找更有效的治疗策略。

近年来，免疫治疗，尤其是免疫检查点抑制剂的应用，为BTC的治疗提供了新的选择[5]。免疫检查点抑制剂的代表药物之一度伐利尤单抗是一种人源化的抗程序性死亡受体配体1（programmed death-ligand 1，PD-L1）单克隆抗体，其可通过阻断PD-L1与程序性死亡受体1（programmed death-1，PD-1）及CD80的结合，恢复T细胞的活性，从而增强机体对肿瘤细胞的免疫反应。TOPAZ-1研究（NCT03875235）是一项随机、双盲、安慰剂对照的Ⅲ期临床试验，旨在评估度伐利尤单抗联合化疗方案在晚期BTC一线治疗中的疗效和安全性。该研究最新结果显示，度伐利尤单抗联合GP方案较安慰剂联合GP方案更能显著延长患者的中位无进展生存期（progression-free survival，PFS）和中位OS[6－7]。亚组分析结果显示，相较于安慰剂联合GP组，度伐利尤单抗联合GP组中亚洲人群的治疗效果更显著[8]。然而，度伐利尤单抗的价格较高，亟须对该联合方案的经济性进行评估，以平衡疗效与负担，优化资源配置及治疗选择。既有研究基于TOPAZ-1研究的早期数据，对度伐利尤单抗联合化疗方案在晚期BTC一线治疗中的经济性进行了初步评估，但生存数据不够完整[9]。本研究基于更新的随访数据，并引入患者援助计划及区域经济差异因素，以更全面地评估该方案在中国的经济性。

1 资料与方法

1.1 目标人群

本研究以度伐利尤单抗说明书中的适应证为依据，将目标人群界定为年龄≥18岁、组织学确诊、未接受系统性治疗的局部晚期或转移性BTC成人患者[10]。模型所需的生存结局、不良反应等关键临床参数主要来源于TOPAZ-1研究[7]。这是因为尽管该研究设定了相对严格的纳排标准，但其入组人群的临床特征与中国临床实际中符合度伐利尤单抗适应证的BTC患者具有较高的一致性。此外，TOPAZ-1研究纳入了中国地区的患者，并将其作为亚洲人群的一部分进行了亚组分析，其研究结果在中国人群中具有良好的外推适用性。

1.2 治疗方案

本研究中，观察组患者采用度伐利尤单抗联合GP方案，对照组患者使用安慰剂联合相同化疗方案。该治疗方案依据度伐利尤单抗说明书及《中国临床肿瘤学会（CSCO）胆道恶性肿瘤诊疗指南2023》对晚期BTC一线和二线治疗的推荐方案[10]，确保用法用量符合中国临床实际。该分组及治疗方案也与TOPAZ-1研究一致。观察组具体用药为：度伐利尤单抗1 500 mg，于每周期第1日静脉注射；吉西他滨1 000 mg/m^2，顺铂25 mg/m^2，均于每周期第1日和第8日静脉给药；每3周为1个周期，最多治疗8个周期，后进入度伐利尤单药维持阶段，此时变为每4周为1个周期[7,11]。对照组具体用药为：将度伐利尤单抗改为安慰剂，其余用法用量及疗程同观察组[7,11]。疾病进展（progressive disease，PD）后，患者接受二线治疗，方案参照《中国临床肿瘤学会（CSCO）胆道恶性肿瘤诊疗指南2023》[10]推荐的mFOLFOX6方案，包括：奥沙利铂85 mg/m^2，于每周期第1日静脉输注；亚叶酸钙350 mg，于每周期第1日静脉输注；氟尿嘧啶于每周期第1日静脉推注400 mg/m^2，继以2 400 mg/m^{2}持续输注至第2日结束；每2周为1个周期。

1.3 模型结构

本研究采用R语言4.4.2版本，基于“heemod”包构建三状态马尔可夫模型，对晚期BTC患者接受2种治疗方案后的健康状态转移情况进行模拟。模型包括3个互斥状态：无进展生存、PD和死亡，结构如图1所示。根据《中国药物经济学评价指南2020》[11]的推荐，模型周期设定为21 d，贴现率为5%，研究时限为10年，用以覆盖患者全生命周期。

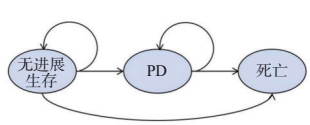


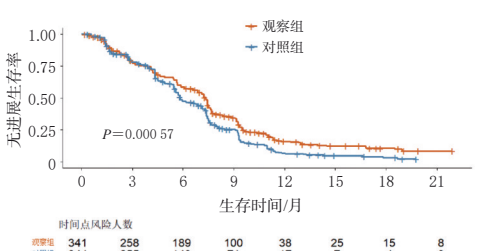
图1 三状态马尔可夫模型结构图

模型产出指标包括总成本、质量调整生命年（quality-adjusted life year，QALY）和增量成本-效果比（incremental cost-effectiveness ratio，ICER）。意愿支付（willingness-to-pay，WTP）阈值按3倍2024年中国人均国内生产总值（gross domestic product，GDP）设定，为

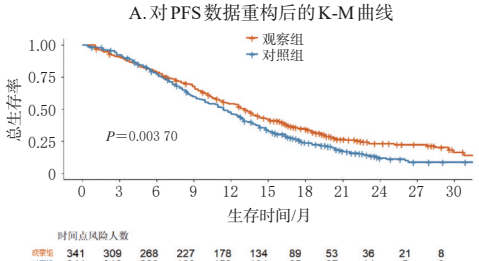
287 247元/QALY[12]。为研究不同经济水平地区的适用性，本研究将引入区域WTP阈值（以2024年人均GDP最低的省份甘肃省的人均GDP为代表）[12]进行情境分析，以评估该治疗方案在资源受限地区的经济性表现。

1.4 转移概率

本研究的生存数据来源于TOPAZ-1研究，通过对该研究中的OS和PFS数据进行参数分布拟合得到患者的长期生存数据。首先，利用WebPlotDigitizer 4.5软件从原始生存曲线[Kaplan-Meier（K-M）曲线]中取点，用R4.4.2软件的“flexsurv”和“survHE”包重构患者的个体水平数据和K-M曲线（图2）。使用的参数模型包括7个标准参数模型（Exponential、Weibull、Gompertz、log-Normal、log-Logistic、Generalized gamma、gamma）和5个柔性模型[Fractional Polynomials（FP）、Restricted Cubic Splines（RCS）、Royston-Parmar（RP）、Generalized Additive Models（GAM）和Mixture Cure Models（MCM）]；其中，FP模型包括一阶和二阶最佳模型（FP1和FP2）；RP模型则分别以odds、normal和hazard为量表，以适配不同的生存分布特征，同时提高模型外推的灵活性与拟合精度。然后，根据赤池信息准则（Akaike information criterion，AIC）和贝叶斯信息准则（Bayesian information criterion，BIC）并结合视觉检验选取最优拟合分布[13]，可得对照组和观察组的PFS曲线均采用Weibull分布；对照组的OS曲线采用FP2分布，观察组的OS曲线采用gamma分布。最后，基于最优分布模型参数计算生存函数，并进一步估算2种治疗方案中患者在各健康状态间的转移概率[14]。各分布的AIC和BIC拟合结果见表1，拟合曲线与原始曲线的比较结果见图3。



A. 对PFS数据重构后的K-M曲线



B. 对OS数据重构后的K-M曲线

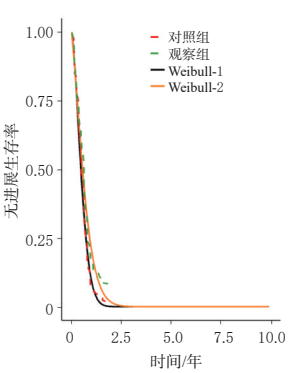
图2 重构的K-M曲线

1.5 成本和效用值数据

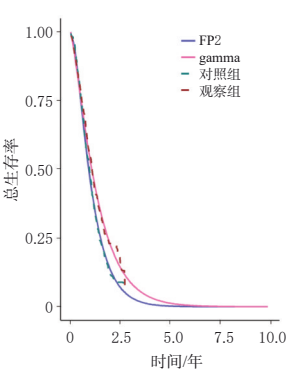
本研究从中国卫生体系角度出发，仅纳入直接医疗成本，包括药物成本、疾病管理成本及药物不良反应处理成本。药物成本参照2025年1—6月全国药品集中采购中标价格的中位数进行估算，数据来源于戊戌数据平台（https://www.wuxuwang.com/）；疾病管理成本包括实验室检查成本和影像学评估成本；疾病管理成本、不良反应处理成本及健康状态效用值来源于相关文献数据[9,15—19]。为简化模型，本研究仅纳入发生率≥2%且级别≥3级的药物不良反应，并假设其发生在治疗的第1个周期内。不良反应发生率来源于TOPAZ-1研究[7]。药

表1 OS和PFS曲线不同分布的拟合结果

参数分布	拟合标准	OS曲线		PFS曲线	
		观察组	对照组	观察组	对照组
Exponential分布	AIC	199.53	227.31	252.84	330.76
	BIC	203.36	231.14	256.67	334.59
Weibull分布	AIC	181.73	175.80	218.11	238.31
	BIC	189.39	183.46	225.77	245.97
gamma分布	AIC	180.41	174.98	214.26	239.09
	BIC	188.08	182.64	221.92	246.75
log-Normal分布	AIC	194.67	203.03	229.78	272.01
	BIC	202.33	210.70	237.44	279.67
Gompertz分布	AIC	191.04	193.50	238.74	269.67
	BIC	198.70	201.16	246.40	277.34
log-Logistic分布	AIC	182.12	180.75	215.97	253.41
	BIC	189.78	188.41	223.63	261.08
Generalized gamma分布	AIC	182.34	176.73	215.85	240.08
	BIC	193.84	188.23	227.34	251.57
FP1分布	AIC	180.74	174.67	225.32	254.47
	BIC	188.41	182.34	232.98	265.96
FP2分布	AIC	180.03	170.54	211.40	246.12
	BIC	191.53	182.04	222.89	261.44
RCS分布	AIC	180.56	176.89	194.81	243.45
	BIC	192.06	196.05	217.80	270.28
RP-hazard分布	AIC	181.73	175.80	189.55	228.31
	BIC	189.39	183.46	212.54	251.31
RP-odds分布	AIC	180.61	175.13	188.79	228.54
	BIC	192.11	186.62	211.78	251.54
RP-normal分布	AIC	181.02	176.49	189.61	231.01
	BIC	192.52	191.82	212.60	254.00
GAM分布	AIC	180.48	176.37	195.18	247.06
	BIC	191.65	193.32	219.88	261.48
MCM分布	AIC	667.42	595.47	292.10	163.83
	BIC	678.91	606.97	318.92	190.66



A. PFS曲线的拟合外推结果



B. OS曲线的拟合外推结果

注：虚线表示基于实际数据拟合的生存曲线，实线表示基于分布模型外推的生存曲线。Weibull-1：对照组基于Weibull分布的拟合外推的PFS曲线；Weibull-2：观察组基于Weibull分布的拟合外推的PFS曲线；FP2：对照组基于FP2分布的拟合外推的OS曲线；gamma：观察组基于gamma分布的拟合外推的OS曲线。

图3 拟合外推的K-M曲线

物剂量的计算基于中国2020年发布的男女平均身高和体重[20]及TOPAZ-1研究中的男女患者比例，设定患者的平均身高与平均体重分别为163.89 cm和64.34 kg，因此患者的平均体表面积为1.79 m^2（体表面积＝0.006 1×身高+ 0.012 4×体重－0.009 9）。具体参数、范围及分布见表2。

1.6 敏感性分析

为检验模型结果的稳健性及参数的不确定性对ICER的影响，本研究采用R4.4.2软件中的“dplyr”和“heemod”包分别开展单因素敏感性分析与概率敏感性分析。

在单因素敏感性分析中，参数的取值范围优先依据其95%置信区间（confidence interval，CI）设定；对于未明确95%CI的参数，则设定其变动范围为基准值的±25%[11]。其中，药物成本考虑当前中国药品集采及持续降价趋势，设定其下限为基准值的75%，上限维持基准值不变。各类参数分布类型设置如下：成本参数拟合gamma分布；效用值及概率拟合beta分布。分析结果以旋风图展示。

表2 模型的参数、范围及分布

参数	具体参数	基准值	下限	上限	分布	参数来源
药物成本/（元/周期）	吉西他滨成本	422.89	317.17	422.89	gamma	戊戌数据
	顺铂成本	60.64	45.48	60.64	gamma	戊戌数据
	度伐利尤单抗成本	54 261.60	40 696.20	54 261.60	gamma	戊戌数据
	奥沙利铂成本	562.12	421.59	562.12	gamma	戊戌数据
	亚叶酸钙成本	142.65	106.99	142.65	gamma	戊戌数据
	氟尿嘧啶成本	624.19	468.15	624.19	gamma	戊戌数据
疾病管理成本/（元/周期）	实验室检查成本	317.36	238.02	396.70	gamma	文献[15]
	影像学评估成本	677.70	508.28	847.13	gamma	文献[15]
不良反应处理成本/元	中性粒细胞计数下降的成本	2 283.83	1 712.87	2 854.79	gamma	文献[16]
	贫血的成本	3 356.36	2 517.27	4 195.45	gamma	文献[17]
	中性粒细胞减少症的成本	2 913.22	2 184.91	3 641.52	gamma	文献[17]
	血小板计数下降的成本	10 555.00	7 916.25	13 193.75	gamma	文献[18]
	白细胞计数下降的成本	3 006.40	2 254.80	3 758.00	gamma	文献[16]
	血小板减少症的成本	10 555.00	7 916.25	13 193.75	gamma	文献[18]
	疲劳的成本	728.46	546.35	910.58	gamma	文献[17]
	白细胞减少症的成本	2 309.99	1 732.49	2 887.49	gamma	文献[15]
	乏力的成本	728.46	546.35	910.58	gamma	文献[17]
不良反应发生率/%	观察组中性粒细胞计数下降	0.21	0.16	0.26	beta	文献[7]
	对照组中性粒细胞计数下降	0.25	0.19	0.31	beta	文献[7]
	观察组贫血	0.19	0.14	0.24	beta	文献[7]
	对照组贫血	0.19	0.14	0.23	beta	文献[7]
	观察组中性粒细胞减少症	0.19	0.14	0.23	beta	文献[7]
	对照组中性粒细胞减少症	0.20	0.15	0.25	beta	文献[7]
	观察组血小板计数下降	0.08	0.06	0.10	beta	文献[7]
	对照组血小板计数下降	0.08	0.06	0.10	beta	文献[7]
	观察组白细胞计数下降	0.04	0.03	0.05	beta	文献[7]
	对照组白细胞计数下降	0.06	0.04	0.07	beta	文献[7]
	观察组血小板减少症	0.04	0.03	0.05	beta	文献[7]
	对照组血小板减少症	0.05	0.04	0.07	beta	文献[7]
	观察组疲劳	0.03	0.02	0.03	beta	文献[7]
	对照组疲劳	0.02	0.02	0.03	beta	文献[7]
	观察组白细胞减少症	0.02	0.02	0.03	beta	文献[7]
	对照组白细胞减少症	0.01	0.004	0.01	beta	文献[7]
	观察组乏力	0.01	0.01	0.02	beta	文献[7]
	对照组乏力	0.02	0.02	0.03	beta	文献[7]
效用值	无进展生存状态	0.76	0.57	0.95	beta	文献[9]
	PD状态	0.68	0.51	0.85	beta	文献[9]
不良反应负效用值	中性粒细胞计数下降	0.09	0.07	0.11	beta	文献[9]
	贫血	0.13	0.09	0.16	beta	文献[9]
	中性粒细胞减少症	0.09	0.07	0.11	beta	文献[9]
	血小板计数下降	0.20	0.15	0.25	beta	文献[9]
	白细胞计数下降	0.09	0.07	0.11	beta	文献[9]
	血小板减少症	0.20	0.15	0.25	beta	文献[9]
	疲劳	0.07	0.05	0.09	beta	文献[9]
	白细胞减少症	0.09	0.07	0.11	beta	文献[9]
	乏力	0.07	0.05	0.09	beta	文献[19]
贴现率/%		5	0	8	beta	文献[11]

在概率敏感性分析中，本研究基于上述分布类型及取值范围，对所有模型参数进行赋值，执行5 000次二阶蒙特卡罗模拟。模拟结果用于绘制成本-效果平面散点图及成本-效果可接受曲线。

1.7 情境分析

鉴于度伐利尤单抗价格较高，多数患者经济负担较重。为提升药物可及性并减轻患者负担，中国初级卫生保健基金会发起了相关肿瘤免疫治疗患者援助项目（patient assistance program，PAP），针对低保患者分阶段提供药品援助：第一阶段，患者累积自费使用度伐利尤单抗达到3 000 mg后，按用药周期获赠不超过18 000 mg的药品，援助期限不超过12个月；第二阶段，在完成第一阶段后，患者自费用药1 500 mg，可获赠不超过9 000 mg的药品，援助期限不超过6个月；病情稳定者可按第二阶段方案重复申请。

本研究假设所有患者均符合援助条件，基于该PAP开展情境分析，采用3倍2024年中国人均GDP（287 247元/QALY）作为WTP阈值。考虑到中国地区经济发展差异较大，为进一步探讨上述治疗方案在经济欠发达地区的经济性，本研究引入区域WTP阈值进行情境分析。依据《中国药物经济学评价指南2020》“可根据研究目标设定不同支付意愿阈值”的建议[11]，本研究选取2024年人均GDP最低的省份甘肃省作为代表，设置其3倍人均GDP（158 475元/QALY）作为区域WTP阈值，用以模拟资源受限地区的可支付能力边界。

2 结果

2.1 基础分析结果

基础分析结果（表3）显示，观察组相对于对照组的ICER为1 166 344.46元/QALY，显著高于以3倍2024年中国人均GDP作为的WTP阈值（287 247元/QALY），可见相对于安慰剂联合化疗方案，度伐利尤单抗联合化疗方案一线治疗晚期BTC不具备经济性。

表3 基础分析结果

组别	成本/元	效用/QALY	增量成本/元	增量效用/QALY	ICER/（元/QALY）
观察组	704 669.08	1.49	684 872.81	0.59	1 166 344.46
对照组	19 796.27	0.90			

2.2 敏感性分析结果

单因素敏感性分析结果（图4）表明，PD状态效用值、贴现率、度伐利尤单抗成本及无进展生存状态效用值对ICER有较大影响，而其他参数对ICER的影响较小。概率敏感性分析的成本-效果平面散点图（图5）显示，5 000次蒙特卡罗模拟中的ICER均高于WTP阈值（287 247元/QALY），说明度伐利尤单抗联合化疗方案一线治疗晚期BTC不具备经济性。成本-效果可接受曲线（图6）显示，在上述WTP阈值下，度伐利尤单抗联合化疗方案具有经济性的概率为0；当WTP阈值为839 848元/QALY时，度伐利尤单抗联合化疗方案开始具备经济性；当WTP阈值为1 154 907元/QALY时，度伐利尤单抗联合化疗方案具有经济性的概率为50%；当WTP阈值为1 990 000元/QALY时，度伐利尤单抗联合化疗方案具有经济性的概率为100%。

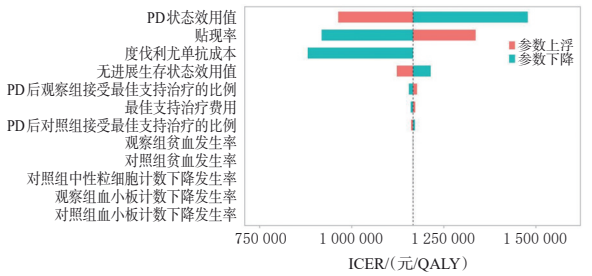


图4 基础分析的单因素敏感性分析旋风图

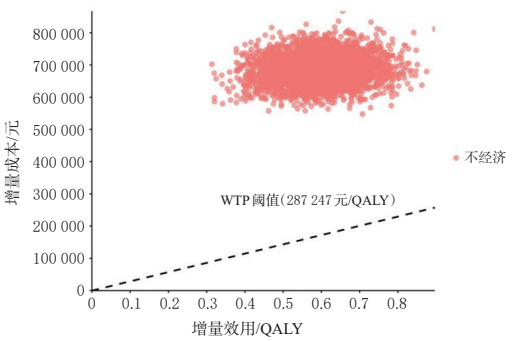


图5 基础分析的成本-效果平面散点图

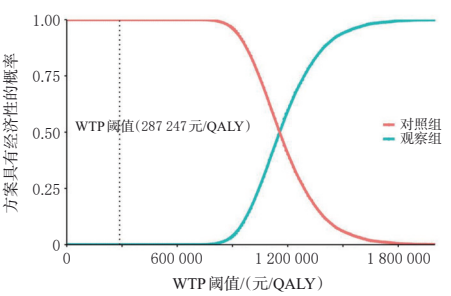


图6 基础分析的成本-效果可接受曲线

2.3 情境分析结果

实施PAP情境下，度伐利尤单抗联合化疗方案的ICER为235 885.16元/QALY（表4），低于以3倍2024年中国人均GDP作为的WTP阈值（287 247元/QALY），具有经济性；但其高于以3倍2024年甘肃省人均GDP作为的WTP阈值（158 475元/QALY），提示该方案在该地区经济背景下仍不具备经济性。

表4 情境分析的成本-效用分析结果

组别	成本/元	效用/QALY	增量成本/元	增量效用/QALY	ICER/（元/QALY）
观察组	158 307.10	1.49	138 510.83	0.59	235 885.16
对照组	19 796.27	0.90			

单因素敏感性分析结果（图7）显示，实施PAP情境下，PD状态效用值、贴现率、度伐利尤单抗成本、PD后两组接受最佳支持治疗的比例及费用、无进展生存状态效用值等为影响ICER的主要因素。其中PD状态效用值在±25%的范围内变动可能使经济性评价结果发生变化。

概率敏感性分析结果（图8、图9）显示，在以3倍2024年中国人均GDP作为WTP阈值（287 247元/QALY）

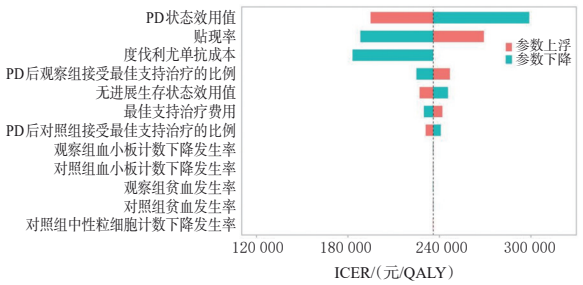
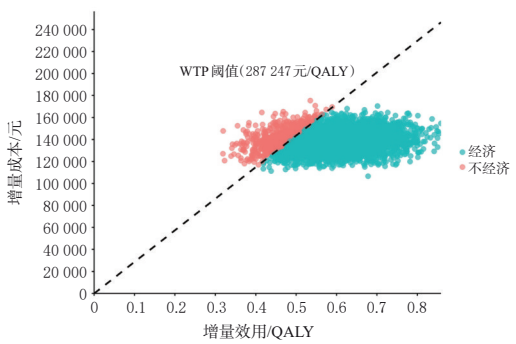
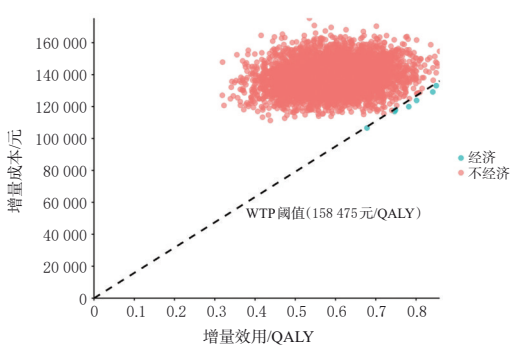


图7　情境分析的单因素敏感性分析旋风图

的情境下，度伐利尤单抗联合化疗方案一线治疗晚期BTC具有经济性的概率为87.70%；但在以3倍2024年甘肃省人均GDP作为WTP阈值（158 475元/QALY）的情境下，该方案具有经济性的概率为0，进一步提示该方案在低支付能力地区不具备经济性。



A. 以3倍2024年中国人均GDP作为WTP阈值

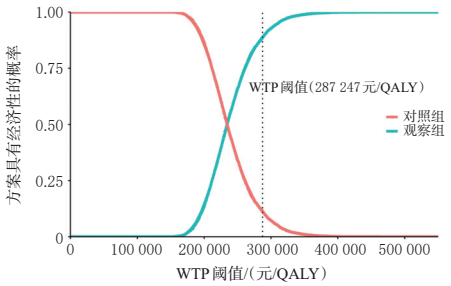


B. 以3倍2024年甘肃省人均GDP作为WTP阈值

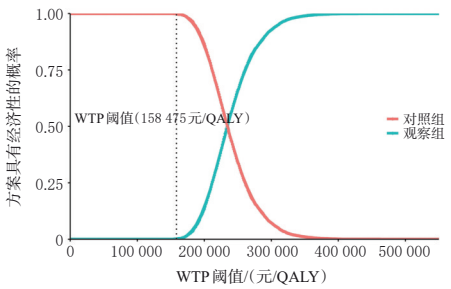
图8　情境分析的成本-效果平面散点图

3　讨论

尽管已有多项研究对度伐利尤单抗联合GP方案用于晚期BTC一线治疗的药物经济性进行评估[9,21—23]，但该方案在多数国家的ICER普遍高于本国WTP阈值，不具备经济性。Ye等[9]基于TOPAZ-1研究构建模型，在引入PAP情境下，ICER仍达159 645美元/QALY，远超以3倍2021年中国人均GDP作为的WTP阈值（约37 000美元/QALY）；在美国、日本和加拿大开展的相关研究中，所得ICER同样显著高于WTP阈值，经济性结论与上述研究一致[21—23]。相较而言，英国国家健康与临床优化研究所在引入价格折扣并结合疾病严重程度加权后，将ICER控制在20 000～30 000英镑/QALY，接近其WTP上限，从而使该方案在英国被认为具有经济性，进而获得



A. 以3倍2024年中国人均GDP作为WTP阈值



B. 以3倍2024年甘肃省人均GDP作为WTP阈值

图9　情境分析的成本-效果可接受曲线

推荐[24]。

本研究基于2024年TOPAZ-1研究更新数据，采用中国卫生体系视角构建马尔可夫模型。基础分析结果显示，度伐利尤单抗联合化疗方案相对于安慰剂联合化疗方案的ICER为1 166 344.46元/QALY，显著高于以3倍2024年中国人均GDP作为的WTP阈值（287 247元/QALY），不具备经济性。引入PAP情境后，ICER降至235 885.16元/QALY，低于WTP阈值，提示此时该方案具备经济性。然而，在以甘肃省为代表的低收入地区，该ICER值仍高于区域WTP阈值（158 475元/QALY），提示地区经济水平对该治疗策略的可接受性具有重要影响。本研究选择甘肃省作为区域情境分析对象，并非因为度伐利尤单抗仅在该省份应用，而是出于研究设计的考量——甘肃省人均GDP处于中国较低水平，能够在一定程度上代表中国经济欠发达地区的现实情况，将其作为模拟情境，探讨资源受限地区在支付能力边界下对新治疗方案的可负担性和经济性，可增强研究结论在国家层面政策制定与地区卫生决策中的参考价值。

值得注意的是，尽管本研究与Ye等[9]均引入PAP情境，但两者ICER差异显著。其主要原因在于援助机制模拟深度与药品价格设定不同。本研究基于最新中标价格，细化模拟了“自费+赠药”递进策略，并结合用药周期进行计算，更能真实反映患者的实际支付路径；而Ye等[9]仅以“援助存在”作为简化假设，未明确赠药结构，可能低估援助对成本的影响。此外，模型中关于患者体表面积的设定假设，以及药物成本所采用的价格基准年份的差异，也可能对两项研究中ICER的估算结果产生一定影响。

本研究亦存在一定的局限性。首先，生存数据来源于国际多中心临床试验——TOPAZ-1研究，尽管该研究中亚洲患者占比超过50%，但地域及种族差异可能影响

度伐利尤单抗在中国人群中的外推适用性。其次，为简化模型，本研究仅纳入了发生率≥2%且级别≥3级的药物不良反应及其处理费用，可能低估轻度不良反应所致的资源消耗。最后，二线治疗方案依据《中国临床肿瘤学会（CSCO）胆道恶性肿瘤诊疗指南2023》设定，未充分体现真实世界中患者治疗路径的个体差异，可能对成本估算产生一定偏差。

综上所述，度伐利尤单抗联合化疗方案在当前定价水平下，以3倍2024年中国人均GDP作为WTP阈值尚不具备经济性；虽然引入援助机制可显著改善其经济性，但在经济欠发达地区仍存在支付障碍。建议未来通过医保谈判、药品价格调整或差异化支付策略，提升该方案在不同区域的可及性与可负担性。

参考文献

[1] 刘磊，王乔乔，张梅，等. 晚期胆道癌靶向治疗新进展[J]. 肝胆外科杂志，2025，33(1)：75-80.

[2] BANALES J M，MARIN J J G，LAMARCA A，et al. Cholangiocarcinoma 2020：the next horizon in mechanisms and management[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol，2020，17(9)：557-588.

[3] 王佳，李恩孝，樊扬威. 胆道癌围手术期治疗进展[J]. 现代肿瘤医学，2022，30(22)：4208-4213.

[4] VALLE J，WASAN H，PALMER D H，et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer[J]. N Engl J Med，2010，362(14)：1273-1281.

[5] MERTERS J，LAMARCA A. Integrating cytotoxic，targeted and immune therapies for cholangiocarcinoma[J]. J Hepatol，2023，78(3)：652-657.

[6] OH D Y，HE A R，QIN S K，et al. Durvalumab plus gemcitabine and cisplatin in advanced biliary tract cancer[J]. NEJM Evid，2022，1(8)：EVIDoa2200015.

[7] OH D Y，HE A R，BOUATTOUR M，et al. Durvalumab or placebo plus gemcitabine and cisplatin in participants with advanced biliary tract cancer（TOPAZ-1）：updated overall survival from a randomised phase 3 study[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol，2024，9(8)：694-704.

[8] VOGEL A，CHEN L T，HE A R，et al. Regional subgroup analysis of the phase 3 TOPAZ-1 study of durvalumab（D）plus gemcitabine and cisplatin（GC）in advanced biliary tract cancer（BTC）[J]. J Clin Oncol，2022，40(Suppl.16)：4075.

[9] YE Z M，XU Z，LI H，et al. Cost-effectiveness analysis of durvalumab plus chemotherapy as first-line treatment for biliary tract cancer[J]. Front Public Health，2023，11：1046424.

[10] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会（CSCO）胆道恶性肿瘤诊疗指南2023[M]. 北京：人民卫生出版社，2023：66-68.

[11] 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，2020：3-5.

[12] 国家统计局. 中华人民共和国2024年国民经济和社会发展统计公报[EB/OL].（2025-02-28）[2025-04-15]. https://www.stats.gov.cn/sj/zxfb/202502/t20250228_1958817.html.

[13] 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.

[14] DJALALOV S，BECA J，EWARA E M，et al. A comparison of different analysis methods for reconstructed survival data to inform cost-effectiveness analysis[J]. Pharmacoeconomics，2019，37(12)：1525-1536.

[15] 王凯旋，李顺平，窦蕾，等. 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[J]. 中国新药与临床杂志，2024，43(3)：229-235.

[16] YANG F，FU Y，KUMAR A，et al. Cost-effectiveness analysis of camrelizumab in the second-line treatment for advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma in China[J]. Ann Transl Med，2021，9(15)：1226.

[17] WU B，DONG B J，XU Y J，et al. Economic evaluation of first-line treatments for metastatic renal cell carcinoma：a cost-effectiveness analysis in a health resource-limited setting[J]. PLoS One，2012，7(3)：e32530.

[18] 齐冉，聂旭阳，刘旭婷，等. 斯鲁利单抗联合化疗方案一线治疗广泛期小细胞肺癌的药物经济学评价[J]. 中国药房，2023，34(11)：1368-1373.

[19] NAFEES B，STAFFORD M，GAVRIEL S，et al. Health state utilities for non-small cell lung cancer[J]. Health Qual Life Outcomes，2008，6：84.

[20] 国家卫生健康委员会. 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.

[21] ZHAO Q L，XIE R X，ZHONG W F，et al. Cost-effectiveness analysis of adding durvalumab to chemotherapy as first-line treatment for advanced biliary tract cancer based on the TOPAZ-1 trial[J]. Cost Eff Resour Alloc，2023，21(1)：19.

[22] KASHIWA M，MAEDA H. Comparative cost-effectiveness of gemcitabine and cisplatin in combination with S-1，durvalumab，or pembrolizumab as first-line triple treatment for advanced biliary tract cancer[J]. J Gastrointest Cancer，2024，55(4)：1569-1580.

[23] Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Durvalumab（Imfinzi）for advanced biliary tract cancer：economic evaluation report[EB/OL].（2023-08-30）[2025-06-09]. https://www.cadth.ca/durvalumab-imfinzi-advanced-biliary-tract-cancer-economic-evaluation-report.

[24] National Institute for Health and Care Excellence. Durvalumab with gemcitabine and cisplatin for untreated advanced biliary tract cancer：technology appraisal guidance [EB/OL].（2023-06-16）[2025-06-16]. https://www.nice.org.uk/guidance/ta944.

（收稿日期：2025-05-12　修回日期：2025-08-15）
（编辑：胡晓霖）