瑞戈非尼治疗经索拉非尼治疗失败后的肝细胞癌的经济性Δ

洪望龙[1*]，郑淼淼[1]，马国强[1]，朱文涛[1]，沈爱宗[1,2#]（1.安徽中医药大学药学院，合肥 230012；2.中国科学技术大学附属第一医院（安徽省立医院）药剂科，合肥 230001）

中图分类号 R956；R979.1　　**文献标志码** A　　**文章编号** 1001-0408（2023）08-0968-06
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2023.08.14

摘　要　目的 从我国卫生体系角度出发，评估瑞戈非尼治疗经索拉非尼治疗失败后的肝细胞癌的经济性。**方法** 基于一项Ⅲ期临床试验（RESORCE研究），分别构建分区生存模型（PSM）和Markov模型，循环周期设为4周，研究时限为患者终身，年贴现率为5%，药品成本数据来自药智网，其他成本数据来源于安徽省医保局数据和相关文献，效用数据来源于文献。以增量成本-效果比（ICER）为评价指标，意愿支付值为3倍的我国2022年人均国内生产总值（GDP），采用单因素敏感性分析和概率敏感性分析验证基础分析结果的稳健性。**结果** 瑞戈非尼组对比安慰剂组在PSM和Markov模型中的增量成本分别为112 116.95元、96 617.19元；增量效果分别为0.31、0.32 QALYs；ICER分别为360 751.01、301 114.45元/QALY，ICER均大于意愿支付值，瑞戈非尼不具有经济性。单因素敏感性分析结果显示，无进展生存期状态和疾病进展状态的效用值以及瑞戈非尼单价对结果的影响较大，但在各参数浮动范围内，ICER始终大于意愿支付值；在3倍的我国2022年人均GDP的意愿支付值下，瑞戈非尼具有经济性的概率为0.8%（PSM）、11.4%（Markov模型）。**结论** 在3倍的我国人均GDP下，瑞戈非尼对比安慰剂治疗经索拉非尼治疗失败后的肝细胞癌不具有经济性。

关键词 瑞戈非尼；肝细胞癌；分区生存模型；Markov模型；药物经济学

Cost-effectiveness of regorafenib for hepatocellular carcinoma after failure of sorafenib

HONG Wanglong[1], ZHENG Miaomiao[1], MA Guoqiang[1], ZHU Wentao[1], SHEN Aizong[1,2]（1. School of Pharmacy, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230012, China; 2. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China (Anhui Provincial Hospital), Hefei 230001, China）

ABSTRACT　OBJECTIVE To evaluate the cost-effectiveness of regorafenib in the treatment of hepatocellular carcinoma after failure of sorafenib from the perspective of Chinese health system. **METHODS** Based on a phase Ⅲ trial (RESORCE), the partition survival model (PSM) and Markov model were constructed. The cycle was set as four weeks, the duration of the study lasted for lifetime, the annual discount rate was 5%. Drug cost data was obtained from yaozhi.com, other cost data were obtained from Anhui Provincial Medical Insurance Bureau and related literature, and utility values were obtained from literature. The incremental cost-effectiveness ratio (ICER) was used as the evaluation index, and the value of willingness to pay (WTP) was three times of China's gross domestic product (GDP) per capita in 2022; one-way sensitivity analysis and probabilistic sensitivity analysis were used to verify the robustness of the basic analysis results. **RESULTS** The incremental cost of regorafenib group versus placebo group in PSM and Markov model was 112 116.95 yuan and 96 617.19 yuan, respectively. The incremental effectiveness was 0.31 QALYs and 0.32 QALYs, respectively. The ICERs were 360 751.01 yuan/QALY and 301 114.45 yuan/QALY, which were both greater than the value of WTP; regorafenib was not cost-effective. Results of one-way sensitivity analysis showed that the utility of progression-free survival and progressive disease, the unit cost of regorafenib had the greatest influence on the results, but ICER was always greater than the WTP within the floating range of each parameter. Under the WTP of 3 times China's per capita GDP in 2022, the probabilities of regorafenib with cost-effectiveness were 0.8% (PSM) and 11.4% (Markov). **CONCLUSIONS** Under the WTP of 3 times the per capita GDP of China, regorafenib is not cost-effective in the treatment of hepatocellular carcinoma after failure of sorafenib treatment, compared with placebo.

KEYWORDS regorafenib; hepatocellular carcinoma; partition survival model; Markov model; pharmacoeconomics

原发性肝癌，是全球范围内常见的消化系统肿瘤。根据国际癌症研究机构公布的数据，2020年全球肝癌的年新发病例数达到96.6万人，居于恶性肿瘤的第6位；病死人数达83.0万，居于恶性肿瘤的第3位。肝癌在我国

Δ**基金项目** 安徽高效协同创新项目（No.GXXT-2021-068）

＊**第一作者** 硕士研究生。研究方向：药物经济学。E-mail：2293480254@qq.com

\# **通信作者** 主任药师，硕士生导师。研究方向：药物经济学、药事管理。E-mail：1649441800@qq.com

尤其高发，我国人口仅占全球的18.4%，但是我国肝癌年新发病例和病死人数分别约占全球的45.3%和47.1%[1]。原发性肝癌的病理类型主要包括肝细胞癌（hepatocellular carcinoma，HCC）、肝内胆管细胞癌和上述两种的混合型，其中HCC占85%～90%[2]。

目前系统治疗是晚期HCC患者的主要治疗方式[3]。索拉非尼是一种口服多激酶抑制剂，已被美国FDA批准用于晚期HCC的一线治疗[4－5]。基于SHARP研究公布的结果，相较于安慰剂，服用索拉非尼的HCC患者出现疾病进展（progressive disease，PD）的时间（5.5个月 vs. 2.8个月，$P<0.001$）和总体生存期（10.7个月 vs. 7.9个月，$P<0.001$）均显著延长[6]。在索拉非尼获批后的很长一段时间内，其他系统治疗药物（无论是一线治疗还是二线治疗）的疗效均未能超过索拉非尼[7－12]，因此HCC的二线治疗尤其是经索拉非尼治疗失败后的二线治疗尚存在较大空白，而瑞戈非尼的出现打破了这种局面。

瑞戈非尼也是一种口服多激酶抑制剂，其在索拉非尼的中心苯环上添加了一个独特的氯原子，可抑制与血管生成、肿瘤发生、肿瘤转移以及肿瘤免疫有关的蛋白激酶活性[13－15]。2017年，瑞戈非尼先后获得美国FDA和我国国家药品监督管理总局的批准，用于既往接受索拉非尼治疗失败的晚期HCC患者，这也是继索拉非尼上市后，10年来我国批准的首个肝癌治疗新药。此次获批主要基于RESORCE研究，该研究旨在评估经索拉非尼治疗后未能控制病情的HCC患者改用瑞戈非尼的有效性和安全性，研究结果显示，相比安慰剂，瑞戈非尼在延长中位无进展生存期（progression-free survival，PFS；3.1个月 vs.1.5个月，$P<0.000\ 1$）和中位生存期（overall survival，OS；10.6个月 vs.7.8个月，$P<0.000\ 1$）方面均有显著优势，并且不良反应的类型和严重程度与索拉非尼相似[16]。

在我国，由于肝癌患者数量庞大，医疗资源有限，医疗资源在不同地区分布不均衡，迫切需要对HCC治疗方案进行药物经济性评价，以实现社会效益的最大化[17]。目前尚未见国内学者发表瑞戈非尼二线治疗HCC的经济性研究。在抗肿瘤药物经济学评价中，常用的模型有分区生存模型（partition survival model，PSM）和Markov模型[18]，但两种模型的估计结果略有偏差。鉴于此，本研究从我国卫生体系角度出发，同时构建PSM和Markov模型，评估瑞戈非尼治疗经索拉非尼治疗失败后HCC的经济性。

1 资料与方法

1.1 目标人群

本研究的患者人群与RESORCE研究的纳入人群一致。RESORCE研究是一项随机、多中心、双盲、安慰剂为对照的Ⅲ期临床试验，在全球21个国家和地区的152个中心进行，其中亚裔人群占整个人群的41%。纳入标准为：经病理评估或非侵入性评估的成年HCC患者，根据美国肝病研究标准，至少有1处可测量病灶，符合修订的实体瘤反应评估标准1.1版；巴塞罗那临床肝癌分期为B期或C期，不能从切除、局部消融或化疗栓塞术中获益；肝功能Child-Pugh分级为A级；患者对索拉非尼耐受（在停药前的28 d中至少有20 d每天服用索拉非尼≥400 mg），并在研究开始前的10周内接受过最后一次的索拉非尼治疗。排除标准为：曾接受过任何其他的系统治疗，或因毒性而停用索拉非尼的患者[16]。

1.2 干预措施

将患者随机分为瑞戈非尼组和安慰剂组，连续3周每天服用160 mg的瑞戈非尼或安慰剂，之后休息1周，每4周为一周期；同时，两组患者均接受最佳支持治疗。两组患者的基线人口学、肿瘤负担（肿瘤组织大小、细胞数量等）、美国东部肿瘤协作组体能状态评分、病因学和肝病严重程度方面相似。在治疗过程中允许减少剂量（先减至120 mg，再减至80 mg）以控制毒性；若毒性得以改善，可以酌情将剂量重新提高到最高剂量160 mg。

1.3 模型构建

在Excel 2016软件中分别构建三状态PSM和Markov模型，3个状态分别为：PFS、PD和死亡，模型结构见图1。模型产出为两组花费的总成本、质量调整生命年（quality-adjusted life years，QALYs）和增量成本-效果比（incremental cost-effectiveness ratio，ICER）；模型循环周期设为4周，与RESORCE研究中的给药周期保持一致；研究时限为患者终身，即模拟到两组99%的患者死亡为止。根据《中国药物经济学评价指南（2020）》的建议，本研究采用5%的年贴现率对成本和QALYs进行贴现；意愿支付值（willingness to pay，WTP）设为3倍的我国人均国内生产总值（gross domestic product，GDP），2022年我国人均GDP为85 698元，故本研究设WTP为257 094元/QALY[19]。

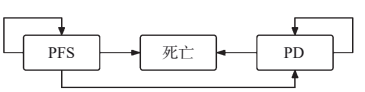


图1 PSM和Markov模型结构

1.3.1 PSM PSM不需要计算转移概率即可获得各状态的患者比例，对于随访期内的数据，可直接从生存曲线中获得患者比例，PFS状态的患者比例直接从PFS曲线获得，PD状态的患者比例＝OS的患者比例－PFS状态的患者比例，死亡状态的患者比例＝1－OS患者比例；对于随访期外的数据，需要对生存曲线进行拟合外推。首先，使用GetData软件从生存曲线中提取数据点，再使用R语言根据数据点对生存曲线进行重构，并使用Weibull分布、Exponential分布、Log-normal分布、Log-logistic分布等对重构的曲线进行拟合。对拟合后的曲线进行视觉检查，并核对原始曲线和拟合曲线的中位PFS和中位OS，再根据赤池信息量准则（Akaike information criterion，AIC）和贝叶斯信息准则（Bayesian in-

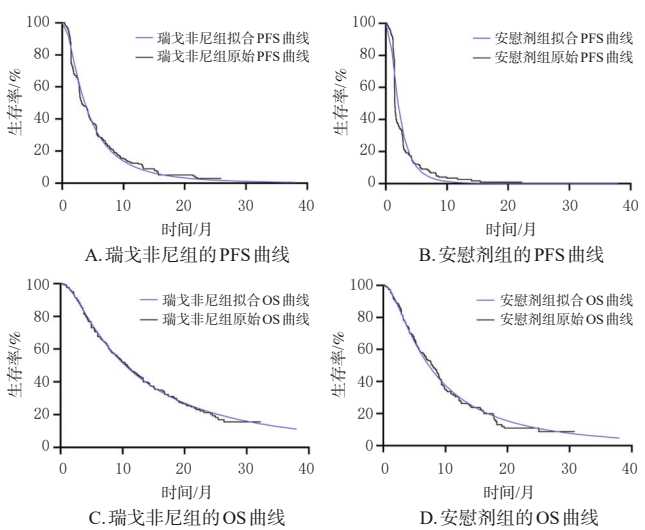
formation criterion，BIC）选择出每条曲线的最优拟合，最后将分布参数代入相应的生存函数中即可获得各状态的患者比例[20－21]。本研究最终选择Log-normal分布对瑞戈非尼组的PFS曲线和OS曲线、安慰剂组的OS曲线进行拟合，选择Exponential分布对安慰剂组的PFS曲线进行拟合。两组KM曲线拟合分布的AIC和BIC值见表1，最优拟合分布的参数见表2，拟合后的生存曲线见图2。

表1　KM曲线拟合分布的AIC和BIC值

拟合优度	生存曲线	Weibull分布	Log-normal分布	Log-logistic分布	Gompertz分布	Gen-gamma分布	Gamma分布	Exponential分布
AIC	瑞戈非尼组PFS曲线	1 557.61	1 484.17	1 505.73	1 566.17	1 486.78	1 545.91	1 564.92
	安慰剂组PFS曲线	715.26	646.67	631.92	725.89	641.24	696.49	625.21
	瑞戈非尼组OS曲线	1 715.11	1 698.26	1 701.72	1 726.30	1 700.13	1 710.34	1 726.27
	安慰剂组OS曲线	922.65	915.00	915.38	931.08	916.64	919.32	930.94
BIC	瑞戈非尼组PFS曲线	1 565.48	1 492.04	1 513.60	1 574.04	1 498.59	1 553.79	1 568.85
	安慰剂组PFS曲线	721.80	653.21	638.46	732.03	651.04	703.03	628.48
	瑞戈非尼组OS曲线	1 722.98	1 706.13	1 709.60	1 734.18	1 711.88	1 718.22	1 730.20
	安慰剂组OS曲线	929.10	921.54	921.92	937.62	926.44	925.86	934.21

表2　生存曲线的最优拟合分布及其参数

生存曲线	最优拟合分布	参数
瑞戈非尼组PFS曲线	Log-normal	μ=1.297 8，σ=0.922 1
瑞戈非尼组OS曲线	Log-normal	μ=2.345 0，σ=1.062 5
安慰剂组PFS曲线	Exponential	λ=0.361 4
安慰剂组OS曲线	Log-normal	μ=1.989 7，σ=0.989 9



A.瑞戈非尼组的PFS曲线　B.安慰剂组的PFS曲线
C.瑞戈非尼组的OS曲线　D.安慰剂组的OS曲线

图2　两组患者拟合前后的生存曲线

1.3.2　Markov模型　本研究采用静态Markov模型进行模拟，因此假设各状态间的转移概率随着时间的推移保持不变。本研究将我国人口的自然死亡率作为PFS状态到死亡的转移概率，根据公式$r=-\ln(1-P_1)/t_1$和$P_2=1-\exp(-rt_2)$，再结合RESORCE报告的中位PFS和OS数据即可计算出各状态间的转移概率。式中，r为瞬时发生率，P_1为一段观察时间内发生某事件（PD或死亡）的概率，P_2为一个循环周期到下一个周期的转移概率，t_1为中位OS，t_2为单个循环周期的时间[22]，计算结果见表3。

表3　Markov模型各状态间的转移概率

转移概率名称	瑞戈非尼组	安慰剂组
P_{tft}（PFS状态至PFS状态的概率）	0.799 60	0.630 00
P_{tfp}（PFS状态至PD状态的概率）	0.200 34	0.369 94
P_{tfd}（PFS状态至死亡的概率）	0.000 06	0.000 06
P_{ppp}（PD状态至PD状态的概率）	0.936 76	0.915 60
P_{pfd}（PD状态至死亡的概率）	0.063 24	0.084 94

1.4　成本和效用值

PSM和Markov模型共用一套成本和效用值数据。本研究的研究角度为我国卫生体系角度，因此只纳入直接医疗成本，包括药物治疗成本、疾病管理成本、随访检测成本和不良反应处理成本。RESORCE研究提到，在研究过程中，不允许患者接受其他抗肿瘤药物、化疗、激素治疗以及免疫治疗等，因此本研究假设患者在PD后仅接受最佳支持治疗[16]。药物治疗成本包括瑞戈非尼费用、最佳支持治疗费用以及姑息治疗费用。瑞戈非尼的单价来源于药智网最新中标价格，最佳支持治疗费用来源于文献[23]。根据RESORCE研究的相关结果，整个治疗过程中，瑞戈非尼的平均日剂量约为144.1 mg，本研究中瑞戈非尼的药物成本据此进行计算。疾病管理成本包括护理费、住院费、床位费等。RESORCE研究明确指出，所有患者在前8个周期内每6周随访1次以进行肿瘤评估，之后每12周随访1次，但并未说明具体检查项目。本研究参考国家卫生健康委员会发布的《原发性肝癌诊疗指南（2020年版）》[24]，将以下项目纳入随访评估中：腹盆部增强核磁共振成像、乙肝DNA测定、丙肝RNA测定、超声检查、血浆纤维蛋白原测定、葡萄糖耐量、尿常规、血常规等。本研究中的随访检测成本主要为上述检查项目所需费用。疾病管理成本和随访检测成本均根据安徽省医保局发布的《安徽省医疗服务价格项目目录（2022版）》中的价格进行计算。对于不良反应处理成本，本研究只考虑两组发生率均≥3%或发生率差异≥3%的3、4级不良反应，包括天冬氨酸转氨酶（aspartate aminotransferase，AST）升高、高血压、血胆红素升高、手足综合征、低磷血症等。单周期的不良反应发生率采用转移概率计算公式将随访期（中位随访时间为7个月）内的不良反应发生率转换而得。不良反应处理成本来源于文献[25－28]。效用值来自RESORCE研究中健康相关生活质量相关结果。成本和效用值的参数分布及来源见表4。

1.5　不确定性分析

本研究对基础分析结果进行单因素敏感性分析（one-way sensitivity analysis，OWSA）和概率敏感性分析（probabilistic sensitivity analysis，PSA）以评估结果的稳健性。

OWSA用于评估单个变量在一定范围内变化时对结果的影响，变动范围一般为95%置信区间（若置信区间未知，则可取基线值上下浮动20%）[30]。在本研究中，

表4　两种模型的成本和效用值参数分布及来源

参数	基线值	浮动范围	分布	来源
药物治疗成本/元				
瑞戈非尼(规格40 mg)	4 829.40	3 863.52～5 795.28	Gamma	药智网
最佳支持治疗	6 653.38	5 322.70～7 984.06	Gamma	[23]
姑息治疗	13 441.20	10 752.96～16 129.44	Gamma	[29]
随访检测成本/元	658.00	526.40～789.60	Gamma	安徽省医保局
疾病管理成本/元	1 344.00	1 075.20～1 612.80	Gamma	安徽省医保局
不良反应处理成本/元				
手足综合征	116.60	93.28～139.92	Gamma	[25]
高血压	427.00	341.60～512.40	Gamma	[26]
AST升高	421.85	337.48～506.22	Gamma	[27]
血胆红素升高	796.80	637.44～956.16	Gamma	[28]
低磷血症	244.20	195.36～293.04	Gamma	[28]
单周期不良反应发生率(瑞戈非尼组/安慰剂组)/%				
手足综合征	1.97/0.14	±20%	Beta	[16]
高血压	1.97/0.43	±20%	Beta	[16]
AST升高	0.73/0.88	±20%	Beta	[16]
血胆红素升高	1.03/0.29	±20%	Beta	[16]
低磷血症	0.73/0.14	±20%	Beta	[16]
效用值				
PFS	0.76	0.61～0.91	Beta	[16]
PD	0.68	0.54～0.82	Beta	[16]
贴现率/%	5	0～8	Beta	[19]
瑞戈非尼实际剂量/mg	144.10	115.28～160.00	Gamma	[16]

贴现率的变化范围为0～8%，成本、效用值、发生率等参数均取基线值上下浮动20%(效用值的上限为1)。PSA一般通过蒙特卡洛模拟实现，本研究假设成本变量服从Gamma分布，效用值、不良反应发生率等变量服从Beta分布，模拟次数为1 000次。各变量的变化范围以及分布类型见表4。

2　结果

2.1　基础分析结果

模型运行约10年后，99%的患者都已死亡。在PSM中，瑞戈非尼组比安慰剂组多花费112 116.95元，患者可多获得0.31 QALYs，ICER为360 751.01元/QALY；Markov模型中，瑞戈非尼组比安慰剂组多花费96 617.19元，患者可多获得0.32 QALYs，ICER为301 114.45元/QALY(表5)。虽然两种模型的ICER有所差异，但都大于3倍的我国人均GDP，提示瑞戈非尼与安慰剂相比并不具有经济性。

表5　基础分析结果

模型	方案	总成本/元	增量成本/元	效果/QALYs	增量效果/QALYs	ICER/(元/QALY)
PSM	瑞戈非尼	219 218.40	112 116.95	0.94	0.31	360 751.01
	安慰剂	107 101.45		0.63		
Markov模型	瑞戈非尼	216 510.08	96 617.19	1.02	0.32	301 114.45
	安慰剂	119 892.89		0.70		

2.2　不确定性分析结果

OWSA结果显示，PFS状态的效用值、PD状态的效用值、瑞戈非尼的药品价格、瑞戈非尼实际剂量、最佳支持治疗成本、贴现率等因素对结果的影响较大，但ICER在浮动范围内始终大于3倍的我国人均GDP，结果见图3。成本-效果散点图显示，所有散点都落在第一象限，表示瑞戈非尼成本更高、疗效更好，并且绝大多数散点落在3倍的我国人均GDP之上。成本-效果可接受曲线提示，在WTP为3倍的我国人均GDP时，PSM中瑞戈非尼具有经济性的概率为0.8%，Markov模型中瑞戈非尼具有经济性的概率为11.4%；当WTP约为321 000～385 000元/QALY时，瑞戈非尼具有经济性的概率才开始超过安慰剂，此时的ICER约为3.75～4.50倍的我国人均GDP。结果见图4。

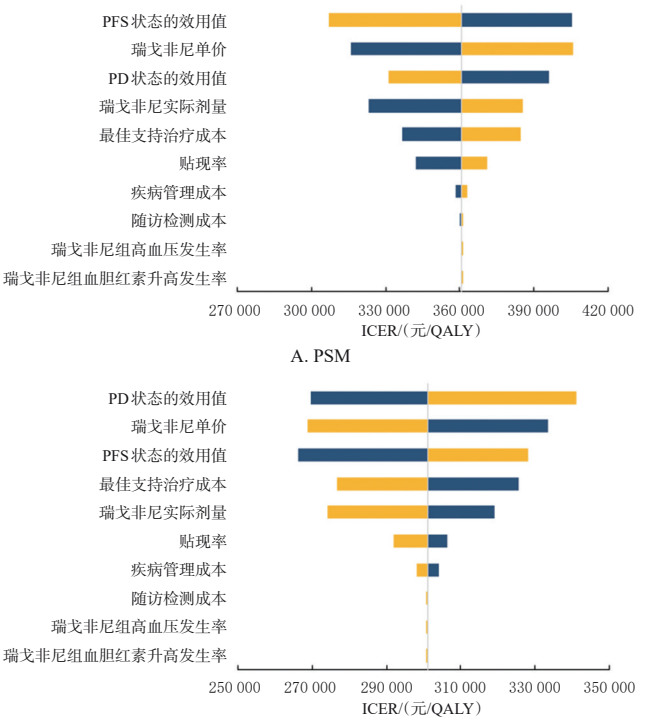


图3　OWSA龙卷风图

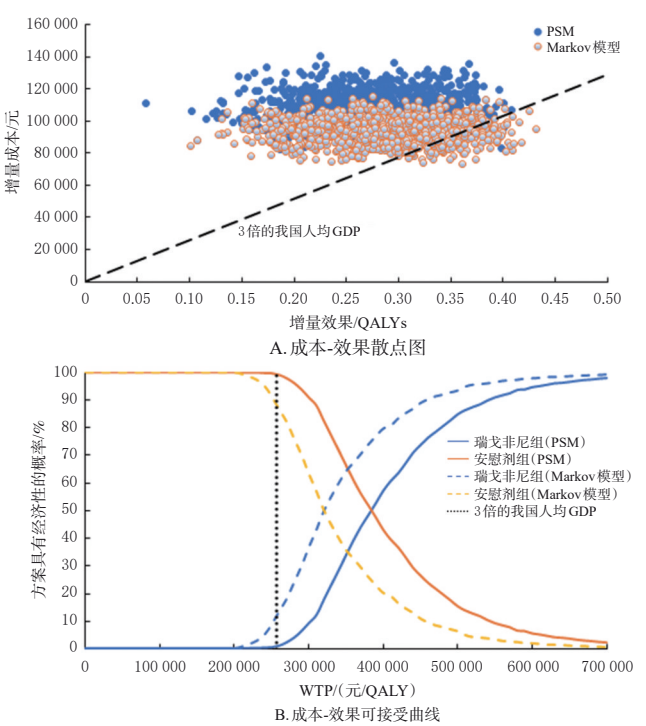


图4　PSA结果

3 讨论

本研究从我国卫生体系角度出发，利用PSM和Markov模型评估了瑞戈非尼对比安慰剂治疗经索拉非尼治疗失败后的HCC的经济性，结果显示，两种模型中的ICER均大于3倍的我国人均GDP，提示瑞戈非尼不具有经济性。不确定性分析结果验证了上述结果的稳健性：OWSA结果显示，效用值、瑞戈非尼单价、贴现率等变量虽然对ICER的影响较大，但未使结果翻转；在PSA中，瑞戈非尼具有经济性的概率分别为0.8%（PSM）、11.4%（Markov模型）。基础分析中，两种模型的ICER有所差异，原因可能是Markov模型采用的是静态转移概率，是根据Ⅲ期临床研究公布的中位PFS和中位OS计算而得，其中PFS状态到死亡的转移概率假设为我国居民的自然死亡率，这一假设低估了实际的PFS状态到死亡的转移概率，从而使得Markov模型在模拟前期的死亡率低于PSM，进而导致Markov模型中的QALYs和成本均高于PSM。

目前尚未见有国内瑞戈非尼治疗HCC的药物经济学研究。有学者评估了瑞戈非尼三线治疗结直肠癌的经济性，结果显示，瑞戈非尼对比呋喹替尼三线治疗结直肠癌的疗效提升并不明显甚至有所不及，但其所花费的成本却远超呋喹替尼，导致其ICER远远大于WTP，使用瑞戈非尼并非是具有经济性的治疗方案[28,31]。国外方面，Parikh等[32]从美国卫生体系角度出发，通过构建Markov模型评估了瑞戈非尼二线治疗HCC的经济性，结果显示，与最佳支持治疗（即安慰剂组）相比，增量成本约为40 000美元，增量效果仅为0.18 QALYs，ICER为224 362美元/QALY，大于100 000美元/QALY的WTP，瑞戈非尼不具有经济性。Shlomai等[33]基于RESORCE研究的疗效数据，同样从美国卫生体系角度出发，构建Markov模型评估不同剂量（120、144、160 mg）的瑞戈非尼对比安慰剂治疗HCC的经济性，结果显示瑞戈非尼对比安慰剂的ICER为201 797～268 506美元/QALY，大于150 000美元/QALY的WTP，瑞戈非尼同样不具有经济性。造成前述结果可能是因为瑞戈非尼刚上市不久，其价格仍然保持在较高的区间。

本研究存在一些不足之处：虽然在RESORCE研究中亚裔人群占41%，但由于人种等差异，其疗效可能会与我国实际临床存在出入；PSM中通过重构拟合曲线进而获得随访期外的患者数据，可能会造成一定的不确定性；在Markov模型中假设各状态间的转移概率保持一个固定值，这可能与实际病程不符；最后，本研究仅对比了瑞戈非尼和安慰剂的经济性，并未纳入其他二线治疗方案（例如帕博利珠单抗），后续可以通过间接比较等方法纳入其他治疗方案进而实现更为全面的经济学评价。

综上，在3倍的我国人均GDP的WTP下，瑞戈非尼对比安慰剂在我国治疗经索拉非尼治疗失败后的HCC不具有经济性。

参考文献

[1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, 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] 安澜，曾红梅，冉显会，等. 肝细胞癌和肝内胆管细胞癌流行病学研究进展[J]. 中国肿瘤，2020，29(11)：879-884.

[3] BRUIX J, SHERMAN M, American association for the study of liver diseases. Management of hepatocellular carcinoma: an update[J]. Hepatology, 2011, 53(3): 1020-1022.

[4] PARIKH N D, MARSHALL V D, SINGAL A G, et al. Survival and cost-effectiveness of sorafenib therapy in advanced hepatocellular carcinoma: an analysis of the SEER-Medicare database[J]. Hepatology, 2017, 65(1): 122-133.

[5] MARRERO J A, KUDO M, VENOOK A P, et al. Observational registry of sorafenib use in clinical practice across Child-Pugh subgroups: the GIDEON study[J]. J Hepatol, 2016, 65(6): 1140-1147.

[6] LLOVET J M, RICCI S, MAZZAFERRO V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma[J]. N Engl J Med, 2008, 359(4): 378-390

[7] CHENG A L, KANG Y K, LIN D Y, et al. Sunitinib versus sorafenib in advanced hepatocellular cancer: results of a randomized phase Ⅲ trial[J]. J Clin Oncol, 2013, 31(32): 4067-4075.

[8] JOHNSON P J, QIN S K, PARK J W, et al. Brivanib versus sorafenib as first-line therapy in patients with unresectable, advanced hepatocellular carcinoma: results from the randomized phase Ⅲ BRISK-FL study[J]. J Clin Oncol, 2013, 31(28): 3517-3524.

[9] CAINAP C, QIN S K, HUANG W T, et al. Linifanib versus sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results of a randomized phase Ⅲ trial[J]. J Clin Oncol, 2015, 33(2): 172-179.

[10] ABOU-ALFA G K, NIEDZWIESKI D, KNOX J J, et al. Phase Ⅲ randomized study of sorafenib plus doxorubicin versus sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC): CALGB 80802 (Alliance)[J]. J Clin

Oncol，2016，34(15_suppl)：4003.
[11] LLOVET J M，DECAENS T，RAOUL J L，et al. Brivanib in patients with advanced hepatocellular carcinoma who were intolerant to sorafenib or for whom sorafenib failed：results from the randomized phase Ⅲ BRISK-PS study[J]. J Clin Oncol，2013，31(28)：3509-3516.
[12] ZHU A X，KUDO M，ASSENAT E，et al. Effect of everolimus on survival in advanced hepatocellular carcinoma after failure of sorafenib：the EVOLVE-1 randomized clinical trial[J]. JAMA，2014，312(1)：57-67.
[13] WILHELM S M，DUMAS J，ADNANE L，et al. Regorafenib（BAY 73-4506）：a new oral multikinase inhibitor of angiogenic，stromal and oncogenic receptor tyrosine kinases with potent preclinical antitumor activity[J]. Int J Cancer，2011，129(1)：245-255.
[14] ABOU-ELKACEM L，ARNS S，BRIX G，et al. Regorafenib inhibits growth，angiogenesis，and metastasis in a highly aggressive，orthotopic colon cancer model[J]. Mol Cancer Ther，2013，12(7)：1322-1331.
[15] 吕晓雯，王甦. 瑞戈非尼治疗肝细胞癌的机制及临床效果[J]. 临床肝胆病杂志，2020，36(5)：1175-1180.
[16] BRUIX J，QIN S，MERLE P，et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment（RESORCE）：a randomised，double-blind，placebo-controlled，phase 3 trial[J]. Lancet，2017，389(10064)：56-66.
[17] 李美月. 肝动脉灌注化疗联合索拉非尼治疗晚期肝癌的成本-效用分析[D]. 福州：福建医科大学，2021.
[18] RUI M J，LI H C. Cost-effectiveness of osimertinib vs docetaxel-bevacizumab in third-line treatment in EGFR T790M resistance mutation advanced non-small cell lung cancer in China[J]. Clin Ther，2020，42（11）：2159-2170.e6.
[19] 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，2020：36-46.
[20] 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.
[21] GUYOT P，ADES A E，OUWENS M J，et al. Enhanced secondary analysis of survival data：reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves[J]. BMC Med Res Methodol，2012，12：9.
[22] 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.
[23] 徐赫，马爱霞. 基于分区生存模型的帕博利珠单抗单药与化疗一线治疗PD-L1肿瘤比例分数不同的非小细胞肺癌的成本-效果分析[J]. 中国医院药学杂志，2020，40(23)：2468-2473.
[24] 国家卫生健康委医政医管局. 原发性肝癌诊疗指南：2022年版[J]. 中国实用外科杂志，2022，42(3)：241-273.
[25] WU B，ZHANG Q，SUN J. Cost-effectiveness of nivolumab plus ipilimumab as first-line therapy in advanced renal-cell carcinoma[J]. J Immunother Cancer，2018，6(1)：124.
[26] WAN X M，ZHANG Y C，TAN C Q，et al. First-line nivolumab plus ipilimumab vs sunitinib for metastatic renal cell carcinoma：a cost-effectiveness analysis[J]. JAMA Oncol，2019，5(4)：491-496.
[27] DRANITSARIS G，YU B，KING J，et al. Nab-paclitaxel，docetaxel，or solvent-based paclitaxel in metastatic breast cancer：a cost-utility analysis from a Chinese health care perspective[J]. Clinicoecon Outcomes Res，2015，7：249-256.
[28] 朱建波，王江峰，吕良忠. 呋喹替尼与瑞戈非尼作为转移性结直肠癌三线治疗的成本-效用分析[J]. 药物流行病学杂志，2022，31(3)：173-177.
[29] 贾才凤，张森，徐浩，等. 帕妥珠单抗联合曲妥珠单抗、多西他赛一线治疗HER2阳性转移性乳腺癌的成本-效用分析[J]. 中国药房，2022，33(4)：481-486.
[30] 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.
[31] GUAN X，LI H C，XIONG X M，et al. Cost-effectiveness analysis of fruquintinib versus regorafenib as the third-line therapy for metastatic colorectal cancer in China[J]. J Med Econ，2021，24(1)：339-344.
[32] PARIKH N D，SINGAL A G，HUTTON D W. Cost effectiveness of regorafenib as second-line therapy for patients with advanced hepatocellular carcinoma[J]. Cancer，2017，123(19)：3725-3731.
[33] SHLOMAI A，LESHNO M，GOLDSTEIN D A. Regorafenib treatment for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib：a cost-effectiveness analysis[J]. PLoS One，2018，13(11)：e0207132.

（收稿日期：2022-10-22　修回日期：2023-03-14）
（编辑：孙　冰）