

# 药物经济学评价中生存曲线的拟合外推方法和对比研究\*

杨盟雨<sup>①</sup>, 代展菁<sup>①</sup>, 卢钰琼<sup>①</sup>, 杨晶<sup>①</sup>, 崔翔宇<sup>①</sup>, 常峰<sup>①</sup>, 路云<sup>①</sup>

**摘要** 目的: 探讨生存曲线拟合外推的新方法, 以应对标准参数模型无法捕捉复杂风险函数的问题, 为我国抗肿瘤药物经济学评价中生存曲线的拟合外推提供方法学参考。方法: 基于国内外文献总结治愈模型、混合模型、分段模型、限制性三次样条模型、界标模型5种方法的基本原理和应用案例。结果: 通过对比分析, 发现5种新方法都灵活运用6种参数分布、采用对生存时间或人群进行划分的方式来捕捉和拟合复杂的风险函数, 为生存曲线的更优拟合提供了可能, 但目前还存在模型选择和拟合结果的不确定性。结论: 应深入研究以风险函数估计为基础的拟合外推理论, 规范模型选择的路径方法, 并验证模型选择的合理性, 不断提高我国药物经济学评价中生存分析方面的证据质量。

**关键词** 药物经济学; 生存曲线; 拟合外推; 风险函数; 生存函数

**中图分类号** R1-9; [R956] **文献标志码** A **文章编号** 1003-0743(2023)03-0050-09

**Fitting and Extrapolation Methods of Survival Curve in Pharmacoeconomic Evaluation and the Comparative Study/ YANG Meng-yu, DAI Zhan-jing, LU Yu-qiong, et al./Chinese Health Economics, 2023,42(3):50-58**

**Abstract Objective:** Exploring and discussing new fitting and extrapolation methods of survival curve to cope with the inability of standard parametric model to capture complex hazard functions, and to provide methodological references for relevant researches in pharmacoeconomic evaluation of antitumor drugs in China. **Methods:** The fundamental principles and application cases of cure model, mixture model, piecewise model, restricted cubic spline model and landmark model are summarized based on domestic and foreign literatures. **Results:** Through comparative analysis, it is found that all five new methods can capture and fit complex hazard functions by flexibly using six types of parametric distributions and employing segmentation of survival time or populations, which provides the possibility of better fitting of survival curves, but there is currently uncertainty in model selection and fitting results. **Conclusion:** It is necessary to conduct in-depth study of fitting and extrapolation theory based on hazard function estimation, standardize the path of model selection, and verify the rationality of model selection to continuously improve the quality of evidence in survival analysis of pharmacoeconomic evaluation in China.

**Keywords** pharmacoeconomics; survival curves; fitting and extrapolation; hazard function; survival function

**First-author's address** School of International Pharmaceutical Business, China Pharmaceutical University, Nanjing, 211198, China

**Corresponding author** LU Yun, E-mail: luyuncpu@163.com

药物经济学评价 (pharmacoeconomic evaluation, PE) 是卫生决策的重要组成部分, 多采用决策树、分区生存模型、Markov模型等基于模型的研究或基于个体水平数据的研究, 对某干预措施的临床效果及成本效益进行定量计算和分析<sup>[1]</sup>, 以提高医疗资源配置的总体效率<sup>[2]</sup>。模型构建依赖于对疾病健康状态、循环周期、转移概率、健康产出以及成本等要素的获取, 其中转移概率计算是开展抗肿瘤药物PE的重难点<sup>[3]</sup>。目前, 在癌症等重大疾病研究领域通常基于临床试验报告的卡普兰-迈耶 (Kaplan-Meier, KM) 曲线获得转移概率, 但临床试验观测时间有限且无法获得完整的临床终点数据, 因此, 需借助生存分析方法对观察期的生存数据进行外推拟合以获得患者长期生存状况<sup>[4]</sup>, 构建生存模型进行建模。

生存曲线拟合外推的重点在于进行生存分析和绘制生存函数的图像, 最大程度地捕捉风险函数来实现生存函数的更优模拟<sup>[5]</sup>。生存函数 $S(t)$  和风险函数 $h(t)$  是生存分析的两个重要工具<sup>[6-7]</sup>。其中,  $S(t)$  表示观察对象生存时间大于 $t$ 时刻的概率,  $h(t)$  为已存活至 $t$ 时刻的观察对象在 $t$ 时刻的瞬时死亡率, 二者转化关系<sup>[8]</sup>为 $S(t) = \exp[-\int_0^t h(u)du]$ ,  $h(t) = \frac{d\{-\log[S(t)]\}}{dt}$ 。

生存分析常用的统计方法<sup>[3,9]</sup>可分为非参数法 (KM法、寿命表法等)、半参数法 (COX比例风险模型等)、参数法 (标准参数模型等) 3类。其中, 非参数法可处理分布不规则的生存数据, 但以单因素分析为主。以COX比例风险模型为代表的半参数法虽然可分析多种因素对生存时间的影响, 但是当删失数据较多时估计效果欠佳。参数法中的标准参数模型 (Standard Parametric Model, SPM) 可处理存在删失 (censoring) 数据, 对观测期KM曲线的拟合程度高, 拟合不受随访周期影响, 软件成熟且操作简便<sup>[10]</sup>, 并且可以用于生存数据的外推, 因而在抗肿瘤药物PE中最为常用。SPM常用的6种参数分布 (Exponential、Weibull、Gomp-

\* 基金项目: 中国价格协会委托项目。

① 中国药科大学国际医药商学院 南京 211198

作者简介: 杨盟雨 (2000—), 女, 博士在读; 研究方向: 药物经济学、医药卫生方针政策与法律法规研究; E-mail: ymy1412@163.com。

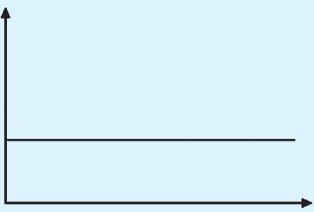
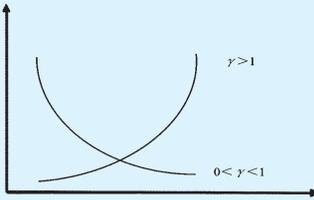
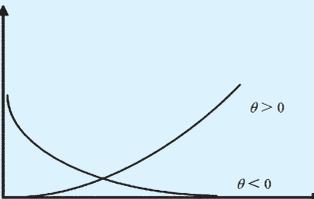
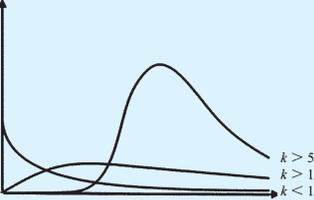
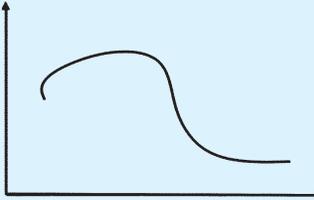
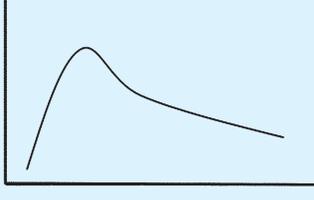
通信作者: 路云, E-mail: luyuncpu@163.com。

ertz、Log-logistic、Lognormal、Generalized gamma) 均事先指定了风险函数的大致形状,再以各参数的数值确定  $h(t)$  和  $S(t)$  的具体形状。SPM 常用6种参数分布的形状、 $h(t)$  及  $S(t)$  的公式如表1所示。

SPM 需事先指定参数分布 (即只能捕获特定形状的风险函数),从而容易忽略观测期较短、疾病变化复杂、随访数据不完全等导致的实际风险函数的复杂性,因而存在一些固有不足,表现主要有以下3点:一是无法捕获延迟效应导致的未知风险函数。在肿瘤免

疫治疗领域,免疫制剂的治疗效果可能后期才逐渐显现 (即存在延迟效应)<sup>[11]</sup>。生存曲线表现为疗效显现前,风险函数较大、生存率下降速度较快;疗效显现后,风险函数较小、生存率下降速度减缓。二是无法捕获患者异质性导致的复杂风险函数。患者异质性指性别、年龄、身体状况评分等患者基线特征差异,或由于疾病治疗应答情况不同而导致同种疾病在同种治疗方案下患者的疗效差异<sup>[12]</sup>。若忽视不同特征患者的特异性,将所有患者一概而论,生存曲线估计存在较大

表1 参数分布的形状、风险函数  $h(t)$ 、生存函数  $S(t)$  的公式及特点

分布	形状	风险函数 $h(t)$	生存函数 $S(t)$	参数	特点
Exponential		$h(t) = \lambda$	$S(t) = e^{-\lambda t}$	$\lambda$	风险函数不随时间变化,持续为某定值
Weibull		$h(t) = \lambda \gamma t^{\gamma-1}$	$S(t) = \exp(-\lambda t^\gamma)$	$\lambda, \gamma$	风险函数单调增加或减少,无转折点
Gompertz		$h(t) = \lambda e^{\theta t}$	$S(t) = \exp\left\{-\frac{\lambda}{\theta}(1-e^{\theta t})\right\}$	$\lambda, \theta$	风险函数单调增加或减少,风险函数的为指数级变化
Log-logistic		$h(t) = \frac{e^\theta K t^{K-1}}{1+e^\theta t^K}$	$S(t) = (1+e^\theta t^K)^{-1}$	$\theta, K$	风险函数随时间的变化具有非单调性
Lognormal		$h(t) = \frac{f(t)}{S(t)}$	$S(t) = 1 - \Phi\left(\frac{\log t - \mu}{\sigma}\right)$	$\mu, \sigma$	风险先增加到最大值,后随时间的增加而降低
Generalised gamma		$h(t) = \frac{f(t)}{S(t)}$	$1-S(t) = 1 - \Gamma(\lambda t) \theta(\rho)$	$\lambda, \rho, \theta$	Weibull、Exponential 和 Lognormal 分布可作为其特殊情况

注:  $f(t)$  为死亡密度函数,  $\Phi$  为标准正态分布,  $\Gamma$  为伽马累积分布。

的临床不合理性。三是无法捕获生存曲线长期拖尾导致的未知且复杂风险函数。近年来新型疗法给癌症等疾病带来了治愈的可能性，即在临床试验随访的后期仍存在大量存活患者，生存曲线出现非零平台的拖尾现象<sup>[13]</sup>。这与SPM中患者一定会发生疾病相关事件即疾病进展或死亡的假设相违背，导致SPM无法识别非疾病相关的死亡情况，使得外推的生存曲线长期处于平台期不再下降而不符合实际。

近年来，随着药物经济学和生物医学统计等学科的发展，英国国家卫生与服务优化研究院（National Institute for Health and Care Excellence, NICE）的决策支持单元（Decision Support Unit, DSU）<sup>[14]</sup>、国际药物经济与结果研究学会（International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research, ISPOR）<sup>[15]</sup>也逐渐关注到由 LAMBERT、KUO、GOODMAN、ROYSTON AND PARMAR、ANDERSON 等学者开发的能够完善生存曲线拟合外推的新方法<sup>[16-20]</sup>，主要包括治愈模型、混合模型、分段模型、限制性三次样条模型、界标模型，其中NICE的DSU也发布指导文件<sup>[5]</sup>对上述方法进行推荐。本研究拟结合基础原理和应用案例介绍这5种方法并对比分析其特点，以期为我国PE中生存曲线拟合外推的模型选择提供参考。

## 1 生存曲线拟合外推的新方法

### 1.1 治愈模型

1.1.1 模型原理。治愈模型（Cure Model, CM）将患者分为治愈者和未治愈者两部分，通过估计治愈率、引入背景死亡率和相对生存框架来综合考虑总体人群的生存状况，一般拟合出的生存曲线如图1所示。治愈者和未治愈者都存在背景死亡率，未治愈者还存在疾病相关死亡率，这两种死亡风险共同构成总体人群的风险函数<sup>[16]</sup>。CM可进一步分为混合治愈模型（Mixture Cure Model, MCM）和非混合治愈模型（Non-Mixture Cure Model, NMCM）两类，两者在模型构建思路和变量解释上均有所不同<sup>[21]</sup>。

1.1.2 生存函数和风险函数。MCM首先分别估计治愈率 $\pi$ 和未治愈患者的生存函数 $S_u(t)$ ，并假设为治愈患者的生存率为1（即不会因疾病死亡），然后将治愈和未治愈两部分人群的生存函数按照 $\pi$ 进行加权平均，相对生存框架下的生存函数为 $S(t) = S^*(t) \times R(t)$ ，其中， $R(t)$ 为相对存活率，即疾病相关生存率，故最后乘以一般人群的期望生存率 $S^*(t)$ ，用以表达总体生存函数 $S(t)$ ，如式1。对 $S(t)$ 进行转换即得到包含未治愈患者死亡密度函数 $f_u(t)$ 的 $h(t)$ ，详见式1、式2。

$$S(t) = S^*(t) \times [\pi + (1 - \pi) \times S_u(t)] \quad \text{式1}$$

$$h(t) = h^*(t) + \frac{(1 - \pi) \times f_u(t)}{\pi + (1 - \pi) \times S_u(t)} \quad \text{式2}$$

NMCM基于COX比例风险模型构架而来，保留了

比例风险的假设，可以同时解释治愈和未治愈患者的生存函数<sup>[21]</sup>。若不考虑自然死亡，当达到治愈时全体患者的累积死亡风险将保持恒定不再上升，该恒定数值可用于计算 $\pi$ ，因此 $\pi$ 就是全体患者生存函数的渐近线<sup>[22]</sup>。在此基础上，纳入由背景死亡率 $h^*(t)$ 计算得到的 $S^*(t)$ <sup>[22]</sup>，详见式3、式4，其中， $F_u(t) = 1 - S_u(t)$ 表示 $f_u(t)$ 的累积分布函数（图1）。

$$S(t) = S^*(t) \times \pi^{F_u(t)} \quad \text{式3}$$

$$h(t) = h^*(t) - \ln(\pi) \times f_u(t) \quad \text{式4}$$

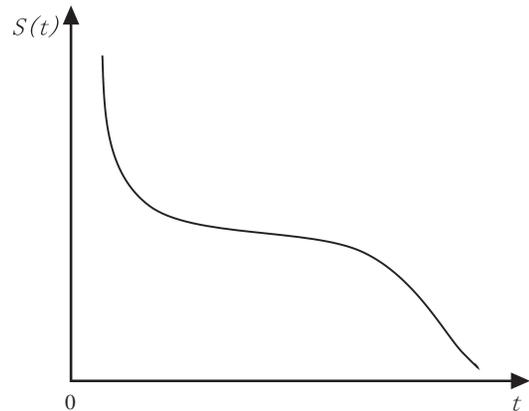


图1 治愈模型拟合的生存曲线

1.1.3 适用情形和应用案例。CM考虑了研究对象实际风险函数的构成，针对患者的异质性进行分组，并对两组人群的生存函数统一进行拟合外推，适用于存在治愈可能、生存曲线出现长期拖尾现象的疾病治疗领域，因此CM在肿瘤免疫治疗<sup>[14, 23-25]</sup>和移植<sup>[26-30]</sup>等领域应用较广。当生存数据成熟且存在治愈患者时，CM通常能够提供更好的拟合外推效果。有研究在评估CAR-T治疗复发/难治性大B细胞淋巴瘤患者长期生存率的研究中将MCM和SPM进行对比，结果显示，在Weibull和Generalized gamma两种分布下MCM分析得到的拟合优度更佳且对患者治愈情况的估计更为合理<sup>[28]</sup>；有研究在评估纳武利尤单抗治疗复发性小细胞肺癌的成本-效果分析中，将MCM与SPM两种模型对生存率的估计和对成本效果的影响进行了比较，发现MCM比SPM多0.05个生命年（Life Years, LYs）获益、0.04个质量调整生命年（Quality-Adjusted Life Year, QALY）获益，每单位QALY的成本低3 046美元<sup>[31]</sup>。

### 1.2 混合模型

1.2.1 模型原理。混合模型（Mixture Model, MM）将研究人群看作是两种或多种成分的混合体，其中每种成分代表的患者群都具有不同的风险和生存状况，各成分的生存函数可能遵循不同的参数分布，总体生存函数是所有混合成分的加权平均，如图2所示。例如患者的治疗应答率、年龄、性别等基线特征有较大不同时，研究总人群可被看作是不同的特征人群的混合。需

要注意的是MM并不对患者进行明确分组，而是给予每个患者被分到各亚组或混合成分的概率，以此解决患者异质性导致的难以捕获总人群复杂风险函数的问题。

1.2.2 生存函数和风险函数。MM中 $S(t)$ 代表生存函数的总体分布，详见式5，由 $k$ 个混合成分的分函数 $S_k(t)$ 乘以其患者占比 $p_k$ 加和形成，混合概率 $p_k$ 之和为1（即 $\sum_{k=1}^k p_k = 1$ ）， $h(t)$ 可以由 $S(t)$ 转换得到。

$$S(t) = \sum_{k=1}^k p_k \times S_k(t) \tag{式5}$$

当只存在两个混合成分时，其形式和不纳入背景死亡率的MCM一致，故MCM可以看作是MM的特殊情况。两成分MM的 $S(t)$ 和 $h(t)$ 表示详见式6、式7<sup>[32]</sup>，其中个体被分到两种混合成分的概率为 $p_1$ 、 $p_2$ ，各混合成分的生存函数为 $S_1(t)$ 、 $S_2(t)$ ， $f(t)$ 为总体的死亡密度函数（图2）。

$$S(t) = p_1 \times S_1(t) + (1-p_1) \times S_2(t) \tag{式6}$$

$$h(t) = \frac{(1-p_1) \times f(t)}{p_1 + (1-p_1) \times S(t)} \tag{式7}$$

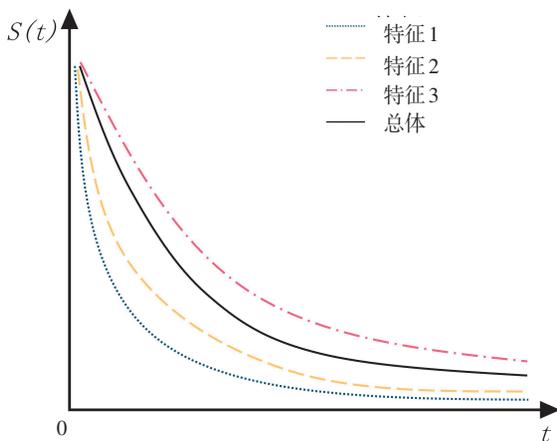


图2 三混合成分混合模型的生存曲线

1.2.3 适用情形和应用案例。MM适用于研究对象可以分为具有不同风险和生存状况的患者群或亚群时，使用混合的参数分布来模拟复杂风险函数<sup>[25, 33-35]</sup>。有研究将MM等模型应用于一项针对IIIb-IV期非小细胞肺癌重度预处理患者的生存数据，结果显示和SPM相比，MM可以更好地解释免疫治疗的潜在作用机制<sup>[32]</sup>。此外，在探索成本效果分析中SPM以外的外推平均生存时间替代方法的研究中，还将应用Weibull分布的双混合和三混合成分的MM纳入了对比，结果显示在无进展生存期（Progression-free Survival, PFS）的估计方面，两种MM推断的平均生存时间的最小化信息量准则（Akaike Information Criterion, AIC）值优于其他模型40多个点，估计值最准确，且两个MM模型估计的总生存期（Overall Survival, OS）和KM曲线估计的平均值最为接近。

### 1.3 分段模型

1.3.1 模型原理。分段模型（Piecewise Model, PM）通过拆分生存时间，对各时间段中患者的生存状况均使用某种参数分布进行拟合，最后将多个时间段的生存函数“缝合”在一起，呈现出总体人群生存状况的拟合外推结果，如图3所示。同一研究人群在不同时间段上的风险函数趋势可能不同，且可能发生较大转折，若对全部时间采用单一分布则不能捕获不同时段的不同风险函数而拟合效果欠佳，分段拟合则能尽可能地捕获变化复杂的风险函数。其中，第1段使用原始KM曲线、第2段使用指数分布的两段式PM，也被称作利物浦方法（Liverpool approach）<sup>[5]</sup>。

1.3.2 生存函数和风险函数。PM的总体生存函数 $S(t)$ 可理解为被分为 $j$ 个时间区间的分段函数， $t$ 时刻的生存率可以由 $t$ 在各段生存函数上的数值计算得到，在式8中PM为三段式， $t(t \geq k_2)$ 时刻的生存率可以表示为患者在第1个分段点 $k_1$ 后生存、且在第2个分段点 $k_2$ 后生存，最后在第3段 $S_3(t)$ 上存活的概率之积， $h(t)$ 可由 $S(t)$ 转化得到（图3~图5）：

$$S(t) = S_3(t) \times S(k_1) \times S(k_2) \tag{式8}$$

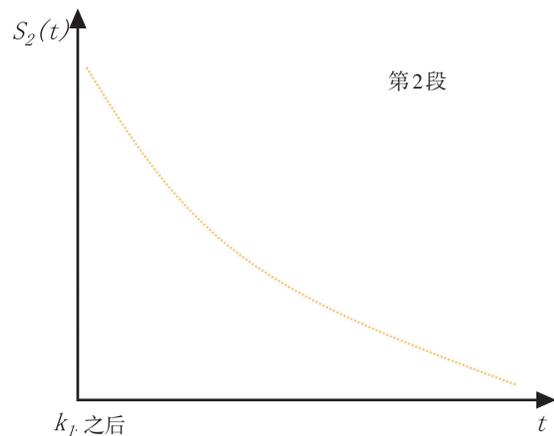


图4 三段式分段模型的生存曲线(第2段)

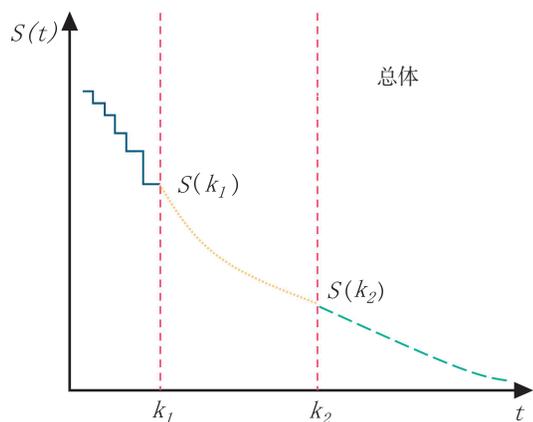


图3 三段式分段模型的生存曲线(总体)

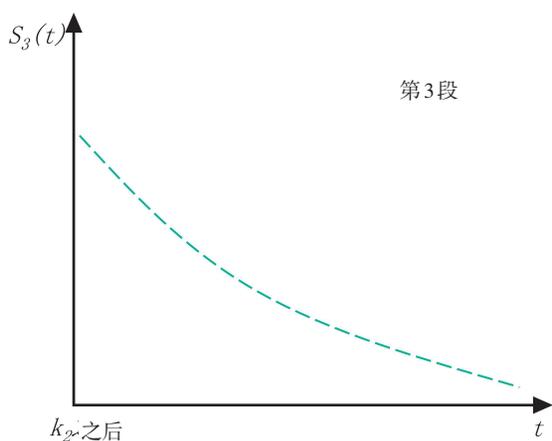


图5 三段式分段模型的生存曲线(第3段)

1.3.3 适用情形和应用案例。当PM适用于观测期生存数据的风险函数存在多个转折点时，也可以用来处理生存数据来源存在异质性的情况。有研究为探寻放射性碘难治分化型甲状腺癌患者OS生存曲线外推的可靠方法，对比例风险、风险率、AIC和贝叶斯信息准则(Bayesian Information Criterion, BIC)数值、不确定性分析及边际获益的检验和计算判断拟合外推结果的稳健性，最终确定使用并对比SPM和PM，结果表明PM对生存曲线的拟合外推是更优的，认为PM是一种替代SPM的合适方法<sup>[36]</sup>。此外，在一项非小细胞肺癌患者的成本-效果分析中，由于起初测试的参数曲线均低估了生存数据在21~39周的OS，而高估了39~65周的OS，且生存数据在第52周的时候出现了较大转折，研究者探索了两段式PM，即在第1段使用KM、第2段使用参数分布来拟合整个时间范围里的生存数据，并证明了PM使用的合理性<sup>[37]</sup>。

#### 1.4 限制性三次样条模型

1.4.1 模型原理。限制性三次样条模型(Restricted Cubic Splines Model, RCS)又称灵活参数生存模型，通过三次样条曲线对累积风险函数进行估计，并将其转化为生存函数形式<sup>[38-39]</sup>，拟合的生存曲线如图4所示。样条曲线本质上是一个受某些节点控制的分段多项式函数，其中多项式类型和节点放置数量与位置决定了样条曲线的类型。三次样条函数是所有子函数都是三次项的样条曲线，其中每个子函数的边界由节点定义。对三次样条函数进行一定的约束，使其在节点上的一阶导数和二阶导数均可连续可导而使图像在整个变化范围里内光滑。相较于三次样条函数，RCS又增加了对边界点之外图像趋势的线性限制，从而更准确地预测生存曲线。

1.4.2 生存函数和风险函数。累积风险函数形式更加稳定、更容易被捕捉到其形状，也可以作为生存分析的研究基础。RCS在超额累积风险函数 $\Lambda(t)$ (即只和疾病相关风险)的对数尺度上进行拟合，最后在相对生

存框架下再转化为 $S(t)$ 估计生存状况，对 $h(t)$ 进行积分可得到累积风险函数 $H(t)$ 的公式，详见式9：

$$H(t) = H^*(t) + \Lambda(t) \tag{式9}$$

式9中，一般人群的期望累积风险 $H^*(t)$ 可由背景死亡率 $h^*(t)$ 算得，进而只需考虑 $\Lambda(t)$ ，对其取对数可得式10：

$$\ln(\Lambda(t)) = \ln(-\ln R(t)) = s(x; \gamma_0) \tag{式10}$$

式10中， $x = \ln(t)$ ， $s(x; \gamma_0)$ 为限制性三次样条函数，定义为：

$$s(x; \gamma_0) = \gamma_{00} + \gamma_{01} \times v_1(x) + \gamma_{02} \times v_2(x) + \dots + \gamma_{0K-1} \times v_{K-1}(x) \tag{式11}$$

式11中， $K$ 是节点数， $k_1$ 是第1个结的位置， $k_K$ 是最后一个结的位置，第 $j$ 个基函数被定义为 $v_j(x) = x; j=2, \dots, K-1$ ，并且 $v_j(x) = (x-k_j)_+^3 - \lambda_j \times (x-k_1)_+^3 - (1-\lambda_j) \times (x-k_K)_+^3$ ，其中，若 $(x-k_j) > 0$ ， $(x-k_j)_+ = (x-k_j)$ ，若 $(x-k_j) \leq 0$ ， $(x-k_j)_+ = 0$ ， $\lambda_i = \frac{k_K - k_i}{k_K - k_1}$ (图6)。

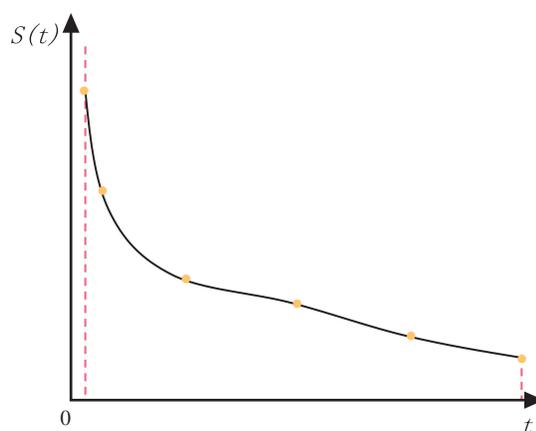


图6 多节点限制性三次样条模型的生存曲线

1.4.3 适用情形和应用案例。RCS适用于不同时间段疾病风险形状趋势不同的情况，其特点是不用事先确定参数分布形式，且可通过调整节点的数量和位置拟合外推复杂的风险函数和生存函数。为拟合复杂的生存情况、应对肿瘤免疫治疗当中延迟效应和一部分患者长期生存导致的平台效应，有研究对SPM以外的拟合外推方法进行了探索，测试了RCS用于PFS拟合的适用性，发现6节点的RCS提供了最佳的整体拟合<sup>[40]</sup>。也有研究在应用先进的生存外推技术评估CAR-T疗法的系统评价中发现，在纳入研究的文献中有65%(13/20)使用了比SPM更先进的外推技术，其中23%(3/13)均运用了RCS<sup>[41]</sup>。

#### 1.5 界标模型

1.5.1 模型原理。界标模型(Landmark Model, LM)也称为基于应答的模型(Response Based Model)，该模型按照对治疗的应答程度将患者进行分组并确定一个landmark时间点，且对该时间点之后的生存函数进行估

计<sup>[42]</sup>，每个应答组的生存函数均可假设为某种参数分布，总体生存函数即为每个应答组的加权汇总，如可将患者分为完全应答组、部分应答组和无应答组，此时理论上无应答组的死亡风险最高，而完全应答组的死亡风险最低，不同分组可使用不同的分布拟合来表示较为复杂的风险函数（图5）。

1.5.2 生存函数和风险函数。LM 拟合外推生存数据的关键在于 Landmark 时间点  $l$  和患者的应答分组的确定，一般而言， $l$  时间点前的生存率仍使用 KM 曲线数据， $l$  时间点后的生存函数为各分组的生存函数乘以其比例，再加权平均的结果，如式 12：

$$S(t) = S(l) \times \left[ \sum_{i=1}^k S_i(t|T>l) \times \frac{n_i}{\sum_{i=1}^k n_i} \right] \quad \text{式 12}$$

式 12 中， $S(l)$  为在  $l$  时间点上的生存率， $S_i(t|T>l)$  为  $l$  时间点之后的第  $i$  个应答组的生存率。

如 3 种应答程度的 LM 在  $t$  时刻总体人群的生存率如式 13，其中， $p_1 \sim p_3$  分别表示无应答组、部分应答组、完全应答组的患者比例， $S_1(t) \sim S_3(t)$  分别表示  $t$  在无应答组、部分应答组、完全应答组中的生存率。LM 的生存函数  $S(t)$  表示如下， $h(t)$  可由对  $S(t)$  转化得到（图 7、图 8）：

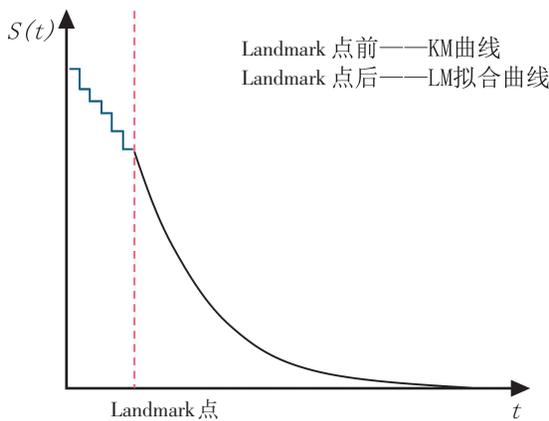


图 7 界标模型的生存曲线 (Landmark 点前)

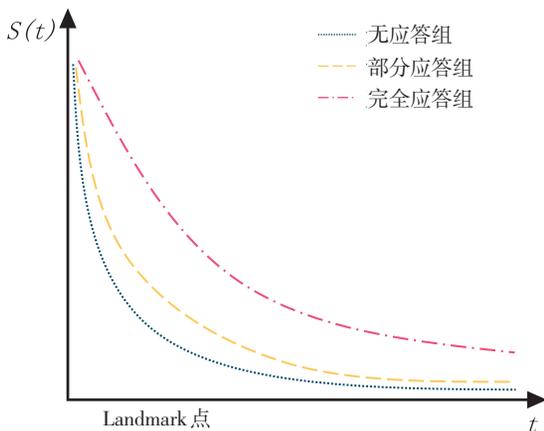


图 8 界标模型的生存曲线 (Landmark 点后)

$$S(t) = S(l) \times [p_1 \times S_1(t) + p_2 \times S_2(t) + p_3 \times S_3(t)] \quad \text{式 13}$$

1.5.3 适用情形和应用案例。LM 适用于总体人群对治疗方案的应答程度存在差异，或者患病人群的风险函数发生较大转折的情境，可以在一定程度上解决延迟效应带来的拟合外推问题。有研究为比较接受与未接受乳腺切除术后放射治疗患者的总生存率，将标准 COX 模型和 LM 进行对比，结果表明当 Landmark 时间点选择合理时，LM 将提供更可靠的真实治疗效果的估计<sup>[43]</sup>。本研究比较了阿维鲁单抗治疗转移性梅克尔细胞癌患者的生存率在短期和长期方面的差异<sup>[44]</sup>，将 LM 作为 SPM 的替代方法对生存数据进行拟合，结果显示在短期拟合方面 SPM 表现更好，但是在预测更长随访期的 OS 结果时 LM 提供了更具临床合理性的预测（表 2）。

## 2 生存曲线拟合外推新方法的对比分析

本研究将上述 5 种方法进行对比分析，最终分析结果如表 2 所示。

### 2.1 方法特点

2.1.1 基于风险函数及其变化趋势，模型选择更加具体。5 种新模型方法均重点关注研究人群风险函数的实际形状及未来变化趋势，并基于此对生存曲线进行拟合外推。

2.1.2 将 SPM 复杂化，拟合程度更加灵活。通过对比分析发现，5 种新方法虽然拟合的原理各有差异，但共性特点是以 SPM 的 6 种参数分布为拟合的基础，通过对这些分布的分段或灵活运用实现生存函数的更优拟合，是对 SPM 的优化升级。

2.1.3 对生存时间或人群划分，建模思想更加合理。按照模型假设不同，5 种新方法可分为划分生存时间和划分患者人群的拟合两大类，通过这两种思想解决在生存曲线推断过程中遇到的平台期、患者异质性和延迟效应等实际问题。

### 2.2 方法缺陷

2.2.1 模型拟合的不确定性高。5 种新方法均对 6 种参数分布进行混用或变用、对生存时间或人群进行划分，可能导致对风险函数过度拟合。同时，样本数据的数量和成熟度也是 5 种新方法应用的重要前提。此外，与 SPM 仅受选择的分布参数的影响，影响 5 种新方法的因素更多，比如 PM、RCS、LM 中分段时间点的位置确定、多数方法中参数分布的类型选择等。以上种种原因均使得 5 种新方法拟合外推生存曲线的不确定性较大。

2.2.2 模型选择依据尚不完善。5 种新方法的适用情形存在交叉重叠，故可以服务于相同或者不同的 PE，然而目前这些模型的应用尚未广泛普及，在同一 PE 中如何做出最佳的模型选择还不能得到确定性结论。有研究指出当数据成熟度较高、治愈率估计较为合理时，MCM 的拟合外推结果是可信的，然而数据成熟的标准

表2 5种拟合外推方法的对比结果

对比	治愈模型 (CM)	混合模型 (MM)	分段模型 (PM)	限制性三次样条模型 (RCS)	界标模型 (LM)
是否事先指定参数分布	是；对未治愈患者的生存函数指定6种分布进行比较	是；每一种混合成分均需要指定6种分布中的某种	是；各段生存时间需指定6种分布中的一种或多种	否；仅基于Weibull、Log-logistic、Lognormal建模	是；各应答程度分组的生存数据需指定6种分布中的某种
适用情形	存在治愈患者	总体人群可分为具有不同特征的亚群	风险函数在不同时期存在较大转折；生存数据来自不同时期的临床试验	风险函数在不同时期存在较大转折	患者对治疗效果的应答程度存在明显差异
拟合基础	长期治愈患者仅存在自然死亡风险；未治愈患者未来还存在疾病超额死亡风险	各类特征人群特异性风险的混合共同组成复杂的风险函数	对变化特征大的风险函数切割并分段拟合	对变化特征大的风险函数切割、分段拟合、并平滑化	各应答程度人群的不同风险共同组成复杂的风险函数
拟合关键	治愈率的估计；未治愈患者生存函数的估计	亚群区分的合理性；各混合成分分布选择	分段点数量和各段分布的选择	节点数量和位置的确定	Landmark点的确定和应答程度分组的合理性
拟合特点	划分人群的拟合；将患者分为治愈和未治愈两部分，引入治愈率和相对生存模型	划分人群的拟合；将患者按照某种特征进行名义上的分组，然后共同拟合	划分生存时间的拟合；将生存时间分为2段及以上分别拟合	划分生存时间的拟合；使用限制性三次样条对生存时间进行分段拟合	同时划分人群和生存时间的拟合；对Landmark点之后的生存数据按应答率分组拟合

却未被提及<sup>[45]</sup>；也有研究提到，若仅仅是为了模拟复杂的风险函数，有时理论上适用MM的数据用RCS也可以更简便地拟合<sup>[5]</sup>。

### 3 对我国药物经济学评价中生存曲线拟合外推的启示

#### 3.1 相关研究应以风险函数的估计为基础

国内现有需要估计患者长期生存获益的抗肿瘤药物PE通常未解释模型选择的原因，而直接采用SPM对生存曲线拟合外推，忽略了对患者实际风险的研究，因而即使拟合结果理想，外推结果的可信度和临床合理性也有待商榷。生存模型的合理构建需要以对风险函数的研究为基础，对复杂风险函数的模拟需要更灵活的模型设计。建议详细分析研究人群的构成、疾病进展特征等方面的特点，对现有生存数据展现的风险函数进行观察判断以及趋势的合理猜测来选用合适的拟合外推模型。

#### 3.2 逐步规范拟合外推模型选择的步骤

NICE在TSD14中较详细地介绍了模型选择步骤，即在获得患者个体生存数据后先绘制对数累积风险数图、残差图等并观察图像。当绘制出的两条线是平行直线时可考虑使用SPM，两直线不平行时需要分别拟合外推，而当图像非线性时需考虑PM等其他更灵活的模型<sup>[10]</sup>。建议在PE报告中展示模型选择的流程，明晰拟合外推模型选择的原因、操作及结果，推动更加灵活的模型方法的普及。

#### 3.3 结合多种方法验证模型选择的合理性

SPM中最优拟合的选择方法通常为以统计检验AIC、BIC值最小为最优，并结合视觉观察，而5种新方法的选择除此之外还需结合外部数据、专家意见、纳入敏感性分析等多种方法来验证模型选择的内外部有效性<sup>[10]</sup>。如可采用风险图、对数累积风险图、chow检验<sup>[46]</sup>等方法对PM、RCS、LM中的切点位置进行验证，尝试将CM中估计的治愈率、PM和RCS中分段的个数、模型拟合外推的生存时间等<sup>[37]</sup>纳入不确定性分析。

#### 参 考 文 献

- [1] 曾小慧, 彭六保, 谭重庆, 等. 药物经济学评价中的分区生存模型[J]. 中国新药与临床杂志, 2020,39(8):504-507.
- [2] 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, 2020:27-46.
- [3] 周挺, 马爱霞. 生存分析在药物经济学评价 Markov 模型转移概率计算中的应用[J]. 中国循证医学杂志, 2018,18(10):1329-1134.
- [4] 徐赫, 马爱霞. 药物经济学中肿瘤免疫疗法生存曲线模拟方法探索[J]. 中国卫生经济, 2020,39(10):58-61.
- [5] RUTHERFORD M J, LAMBERT P C, SWEETING M J, et al. NICE DSU Technical Support Document 21. Flexible Methods for Survival Analysis[M]. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2020.
- [6] GEORGE B, SEALS S, ABAN I. Survival analysis and regression models[J]. J nucl cardiol, 2014,21(4):686-694.

- [7] IN J, LEE D K. Survival analysis: Part I – analysis of time-to-event[J]. *Korean j anesthesiol*, 2018,71(3):182–191.
- [8] KLEIN J P, HOUWELINGEN H, IBRAHIM J G, et al. *Handbook of Survival Analysis*[M]. Boca Raton: CRC Press, 2014.
- [9] 刘媛媛, 李长平, 胡良平. 生存资料回归模型分析——生存资料及其统计分析方法概述[J]. *四川精神卫生*, 2020,33(1):21–26.
- [10] LATIMER N R. *Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials– extrapolation with patient-level data*[M]. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2013.
- [11] ROBERT C, LONG G V, BRADY B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation[J]. *N Engl j med*, 2015,372(4):320–330.
- [12] NOSRATI M, NIKFAR S, HASANZAD M. A scoping review on patient heterogeneity in economic evaluations of precision medicine based on basket trials[J]. *Expert rev pharmacocon outcomes res*, 2022,22(7):1061–1070.
- [13] 郑锴. R环境下混合治愈模型的比较分析研究[D]. 大连: 大连理工大学, 2021.
- [14] The University of Sheffield. NICE Decision Support Unit[EB/OL]. (2022–12–03) [2022–09–27]. <https://www.sheffield.ac.uk/nice-dsu>.
- [15] FENWICK E, WHALEN J, PALMER S, et al. Survival extrapolation approaches: new era, new methods?[EB/OL]. (2019–11–04) [2022–09–27]. <https://docslib.org/doc/2262184/survival-extrapolation-approaches-new-era-new-methods>.
- [16] LAMBERT P C. Modeling of the Cure fraction in survival studies[J]. *The stata journal*, 2007,7(3):351–375.
- [17] KUO L, PENG F. A mixture-model approach to the analysis of survival data[EB/OL]. (1995–10–01) [2022–07–27]. [https://www.researchgate.net/publication/2421139\\_A\\_Mixture-Model\\_Approach\\_to\\_the\\_Analysis\\_of\\_Survival\\_Data](https://www.researchgate.net/publication/2421139_A_Mixture-Model_Approach_to_the_Analysis_of_Survival_Data).
- [18] GOODMAN M, LI Y, TIWARI R. Detecting multiple change points in piecewise constant hazard functions[J]. *Journal of applied statistics*, 2011,38(11):2523–2532.
- [19] ROYSTON P, PARMAR M K. Flexible parametric proportional-hazards and proportional-odds models for censored survival data, with application to prognostic modelling and estimation of treatment effects[J]. *Stat med*, 2002,21(15):2175–2197.
- [20] ANDERSON J R, CAIN K C, GELBER R D. Analysis of survival by tumor response[J]. *J clin oncol*, 1983,1(11):710–719.
- [21] 陈舒琪. 半参数加速失效时间混合治愈模型的构建及其在医学中的应用[D]. 上海: 中国人民解放军海军军医大学, 2019.
- [22] ANDERSSON T M L, LAMBERT P C. Fitting and modeling cure in population-based cancer studies within the framework of flexible parametric survival models[J]. *The stata journal*, 2012,12(4):623–638.
- [23] FELIZZI F, PARACHA N, PÖHLMANN J, et al. Mixture cure models in oncology: a tutorial and practical guidance[J]. *Pharmacoecon open*, 2021,5(2):143–155.
- [24] ONDHIA U, CONTER H J, OWEN S, et al. Cost-effectiveness of second-line atezolizumab in Canada for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC)[J]. *J med econ*, 2019,22(7):625–637.
- [25] FEDERICO P V, KURT M, ZHANG L, et al. Heterogeneity in survival with immune checkpoint inhibitors and its implications for survival extrapolations: a case study in advanced melanoma[J]. *MDM policy pract*, 2022,7(1):97836411.
- [26] FELDMAN T, ZOU D, REBEIRA M, et al. Cost-effectiveness of brentuximab vedotin with chemotherapy in treatment of CD30-expressing PTCL[J]. *Am j manag care*, 2020,26(2):e41–e49.
- [27] MIRZAEI M, AZMANDIAN J, ZERAATI H, et al. Short-term and long-term survival of kidney allograft: cure model analysis[J]. *Iran j kidney dis*, 2014,8(3):225–230.
- [28] BANSAL A, SULLIVAN S D, LIN V W, et al. Estimating long-term survival for patients with relapsed or refractory large b-cell lymphoma treated with chimeric antigen receptor therapy: a comparison of standard and mixture cure models[J]. *Med decis making*, 2019,39(3):294–298.
- [29] NESBIT M J, BUCKLEY J D, FEIG S A, et al. Chemotherapy for induction of remission of childhood acute myeloid leukemia followed by marrow transplantation or multiagent chemotherapy: a report from the childrens cancer group[J]. *J clin oncol*, 1994,12(1):127–135.
- [30] PFIRRMANN M, SAUSSELE S, HOCHHAUS A, et al. Explaining survival differences between two consecutive studies with allogeneic stem cell transplantation in patients with chronic myeloid leukemia[J]. *J cancer res clin oncol*, 2014,140(8):1367–1381.
- [31] ROTH J A, YUAN Y, OTHUS M, et al. A comparison of mixture cure fraction models to traditional parametric survival models in estimation of the cost-effectiveness of nivolumab for relapsed small cell lung cancer[J]. *J med econ*, 2021,24(1):79–86.
- [32] OUWENS M, MUKHOPADHYAY P, ZHANG Y, et al. Estimating lifetime benefits associated with immuno-oncology therapies: challenges and approaches for overall survival extrapolations[J]. *Pharmacoeconomics*, 2019,37(9):1129–1138.
- [33] KLIJN S L, FENWICK E, KROEP S, et al. What did time tell us? A comparison and retrospective validation of different survival extrapolation methods for immuno-oncologic therapy in advanced or metastatic renal cell carcinoma[J]. *Pharmacoeconomics*, 2021,39(3):345–356.
- [34] SAUMELL Y, SANCHEZ L, GONZÁLEZ S, et al. Overall survival of patients with locally advanced or metastatic

- esophageal squamous cell carcinoma treated with nimotuzumab in the real world[J]. *Adv ther*, 2017,34(12):2638–2647.
- [35] CISLO P R, EMIR B, CABRERA J, et al. Finite mixture models, a flexible alternative to standard modeling techniques for extrapolated mean survival times needed for cost-effectiveness analyses[J]. *Value health*, 2021,24(11):1643–1650.
- [36] TREMBLAY G, LIVINGS C, CROWE L, et al. Determination of the most appropriate method for extrapolating overall survival data from a placebo-controlled clinical trial of lenvatinib for progressive, radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer[J]. *Clinicoecon outcomes res*, 2016,8:323–333.
- [37] HUANG M, LOU Y, PELLISSIER J, et al. Cost-effectiveness of pembrolizumab versus docetaxel for the treatment of previously treated PD-L1 positive advanced NSCLC patients in the United States[J]. *J med econ*, 2017,20(2):140–150.
- [38] ANDERSSON T M, DICKMAN P W, ELORANTA S, et al. Estimating and modelling cure in population-based cancer studies within the framework of flexible parametric survival models[J]. *BMC med res methodol*, 2011(11):96.
- [39] ROYSTON P. Flexible parametric alternatives to the cox model, and more[J]. *The stata journal*, 2001,1(1):1–28.
- [40] GIBSON E, KOBLBAUER I, BEGUM N, et al. Modelling the survival outcomes of immuno-oncology drugs in economic evaluations: a systematic approach to data analysis and extrapolation[J]. *Pharmacoeconomics*, 2017,35(12):1257–1270.
- [41] SUSSMAN M, CRIVERA C, BENNER J, et al. Applying state-of-the-art survival extrapolation techniques to the evaluation of CAR-T therapies: evidence from a systematic literature review[J]. *Adv ther*, 2021,38(8):4178–4194.
- [42] MORGAN C J. Landmark analysis: A primer[J]. *Journal of nuclear cardiology*, 2019,26(2):391–393.
- [43] AGARWAL P, MOSHIER E, RU M, et al. Immortal time bias in observational studies of time-to-event outcomes: assessing effects of postmastectomy radiation therapy using the national cancer database[J]. *Cancer control*, 2018,25(1):1146224619.
- [44] LANITIS T, PROSKOROVSKY I, AMBAVANE A, et al. Survival analysis in patients with metastatic merkel cell carcinoma treated with avelumab[J]. *Adv ther*, 2019,36(9):2327–2341.
- [45] GRANT T S, BURNS D, KIFF C, et al. A case study examining the usefulness of cure modelling for the prediction of survival based on data maturity[J]. *Pharmacoeconomics*, 2020,38(4):385–395.
- [46] INSINGA R P, VANNESS D J, FELICIANO J L, et al. Cost-effectiveness of pembrolizumab in combination with chemotherapy in the 1st line treatment of non-squamous NSCLC in the US[J]. *J med econ*, 2018,21(12):1191–1205.

[收稿日期: 2022-12-25] (编辑: 高非)

(◀◀上接第29页◀◀)

- [12] WANG F H, LUO W. Assessing spatial and nonspatial factors for healthcare access: Towards an integrated approach to defining health professional shortage areas[J]. *Health & place*, 2005,11(2):131–146.
- [13] MCGRAIL M R, HUMPHREYS J S. Measuring spatial accessibility to primary health care services Utilizing dynamic catchment sizes[J]. *Applied geography*, 2014,54(4):182–188.
- [14] JAMTSHO S, CORNER R, DEWAN A. Spatio-temporal analysis of spatial accessibility to primary health care in Bhutan[J]. *ISPRS international journal of geo-information*, 2015,4(3):1584–1604.
- [15] 高雁鹏, 李沐雨. 基于改进2SFCA的医疗设施空间可达性研究—以沈阳市9区为例[J]. *信息记录材料*, 2018,19(2):115–118.
- [16] DAI D. Racial/ethnic and socioeconomic disparities in urban green space accessibility: Where to intervene[J]. *Land-scape and urban planning*, 2011,102(4):234–244.
- [17] 但文羽, 肖映辉, 胡周灵, 等. 基于高斯两步移动搜寻法的村镇避难场所可达性研究[J]. *地球信息科学学报*, 2018,20(10):1412–1421.
- [18] 来有文, 孟庆跃, 王文华, 等. 西藏三地区医疗卫生资源配置的效率分析[J]. *中国卫生经济*, 2013,32(1):65–67.
- [19] 杨明兴, 谭超, 陈郁, 等. 基于基尼系数和区位熵的西藏地区医疗资源配置公平性研究[J]. *中国卫生经济*, 2021,40(3):40–42.
- [20] WANG F, LUO W. Assessing spatial and nonspatial factors for healthcare access: towards an integrated approach to defining health professional shortage areas[J]. *Health place* 2005(11):131–146.

[收稿日期: 2022-12-24] (编辑: 毕然, 滕百军)