

抗肿瘤药物经济学评价生存数据外推 国际规范及我国研究现状*

黄蓉^①, 陈磊^①, 席晓宇^①

摘要 生存数据外推在抗肿瘤药物经济学评价中发挥着至关重要的作用, 但我国药物经济学评价指南尚未对生存数据外推进行规范。文章梳理国际生存数据外推相关规范及我国抗肿瘤药物经济学评价生存数据外推研究现状, 以期为我国生存数据外推向规范化发展提供参考建议。

关键词 生存分析; 数据外推; 参数模型; 药物经济学评价

中图分类号 R1-9; [R956] **文献标志码** A **文章编号** 1003-0743(2023)11-0061-05

Extrapolation International Standard of Survival Data for Economic Evaluation of Antitumor Drugs and Its Research Status in China/Huang Rong, Chen Lei, Xi Xiaoyu//Chinese Health Economics, 2023,42(11):61-65

Abstract Extrapolation of survival data plays a vital role in the evaluation of anti-tumor pharmacoeconomics, but it has not been standardized in the evaluation guide of pharmacoeconomics in China. It aims to sort out the relevant international norms of extrapolation of survival data and clarify the current research situation of extrapolation of survival data in the economic evaluation of antitumor drugs in China, in order to provide reference suggestions for the more standardized development of extrapolation of survival data in China.

Keywords survival analysis; data extrapolation; parametric model; pharmacoeconomic evaluation

First-author's address China Pharmaceutical University, Nanjing, 211198, China

Corresponding author Xi Xiaoyu, E-mail: cpuxiaoyu@163.com

药物经济学中的生存数据外推(生存分析)主要指通过假设生存数据符合某一参数模型, 基于原始的患者个体层面生存数据或者根据已发表的临床文献中报告的Kaplan-Meier(K-M)曲线经过Get Data Graph Digitizer等软件取点后重构患者个体层面生存数据^[1], 拟合得到模型特征参数, 进而基于模型外推临床试验观测试验期外的患者生存情况。在实际临床试验中受人力、财力等资源的限制, 试验往往达到观察到临床有效性指标就结束, 总体随访时间较短, 因此, 抗肿瘤药物经济评价中的生存分析需要从临床试验数据中推断, 生存数据外推模型用以模拟患者生存, 估计试验期内的风险和试验结束之后的风险。

在实际生存数据外推中, 由于药物疗效和癌症种类的差异, 原始生存曲线差异性较大, 没有哪种生存数据外推模型是适合于任何原始生存曲线的, 且原始生存数据存在特殊情况。例如对于预后较好的癌症, 生存曲线可能在数年后趋于平稳, 原始K-M曲线会出现平台效应^[2-3], 这对外推模型的拟合提出更高的要求。模型的选择直接关系到药物经济学建模每个周期患者状态转移概率或生存率, 直接影响到每个周期成

本和产出的计算, 最终影响药物经济学评价结果。

综上, 生存数据外推模型的选择至关重要, 目前我国尚无关于生存数据外推的规范, 且我国抗肿瘤药物经济学评价生存数据外推研究现状尚不清晰。本研究总结国际药物经济学评价中生存数据外推规范, 系统梳理我国抗肿瘤药物经济学评价中生存分析研究现状, 为我国抗肿瘤药物经济学评价生存数据外推提供参考建议。

1 生存数据外推国际规范

1.1 英国技术指导规范

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)发布了有关生存分析技术指导文件。其中, 关于生存数据外推技术指导文件主要包括两个: 一是使用患者水平数据进行外推用于临床试验经济评估的生存分析TSD 14文件^[4]; 二是灵活生存分析方法TSD 21文件^[5]。根据技术指导文件对生存数据外推模型的要求, 除非生存数据几乎完全完整, 否则应使用参数模型进行外推, 建议在标准参数模型的基础上, 根据原始曲线特征, 尝试更多灵活的模型, 如灵活参数模型、分段模型、混合和非混合治愈模型、Royston Parmar样条模型、界标模型、限制性三次样条模型^[5]等; 对于模型的选择依据和验证, 建议对所选参数模型进行论证, 方法包括以下4个方面^[4-5]。

(1) 根据赤池信息准则(Akaike Information Criterion, AIC)和贝叶斯信息准则(Bayesian Information Cri-

* 基金项目: 江苏高校哲学社会科学研究基金资助项目(2019SJA0062)。

① 中国药科大学国家药物政策与医药产业经济研究中心
南京 211198

作者简介: 黄蓉(1998—), 硕士在读; 研究方向: 药物经济学; E-mail: 3056195601@qq.com。

通信作者: 席晓宇, E-mail: cpuxiaoyu@163.com。

terion, BIC), 计算方差平方、似然比检验统计量, 绘制对数累积危险图, 提供拟合的和外推的生存函数等;

(2) 直接观察图形, 目视检查;

(3) 验证外部数据, 其可能对外推模型选择最有用 (例如注册表数据);

(4) 检验临床有效性, 应考虑外推是否现实, 可能涉及使用专家意见, 讨论生物学合理性。

NICE 对参数模型选择给出了一般性流程 (图 1)。

此外, NICE 建议在生存数据外推中纳入背景死亡率, 可使用按年龄、性别和年份划分的国家死亡率, 以更准确进行数据外推。

1.2 国际药物经济学评价指南规范

国际药物经济学与结果研究学会 (International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research, ISPOR) 公布了全球 45 个国家或地区药物经济学评价指南, 其中包括中国在内的 40 个国家或地区的指南未对生存数据外推进行描述或规范, 仅有包括英国在内的 5 个国家在指南中对生存数据外推进行了描述或规范。除英国外, 澳大利亚、芬兰、荷兰和加拿大对生存分析的规范如表 1 所示, 综合各国对生存曲线外推的描述和规范, 共有以下几点值得参考。

(1) 生存数据外推普遍采用标准参数模型, 在此基础上尝试其他灵活的外推方法;

(2) 标准参数模型要基于符合比例风险假设的有效性, 具体选择时应包含内部检验和外部检验。内部检验是重点, 包括 AIC、BIC, 视觉检查、超出观测数据的估计效应的百分比; 外部验证是关键, 关注的是

临床试验之外的效应, 如果有条件应与外部数据进行对比;

(3) 在不确定分析中, 应对不同参数模型外推的数据进行分析, 检验其结果稳定性。

2 我国抗肿瘤药物经济学评价生存数据外推研究现状

2.1 资料来源

检索中国知网、万方、维普、PubMed 和 Web of science 截至 2023 年 4 月 10 日发表的中国药物经济学评价研究, 中文检索词为 “成本—效用” “成本—效果” “成本—效益” “最小成本” “经济学评价” 与 “癌” “肿瘤” 的组合, 英文检索词为 “cost*” “econom*” & “carcinoma” “cancer” “tumors” & “China” “Chinese” 的组合。文献纳入标准为中国学者发表的采用了生存数据外推的抗肿瘤药物经济学评价研究。

本研究经过检索筛选, 最终获取 225 篇文献。在筛选过程中, 值得注意的是因未使用生存数据外推而被排除的研究主要存在于 2018 年之前, 文献筛选过程见图 2。其中, 来源于国内期刊的研究共 62 项、来源国外期刊的研究共 163 项。2018 年以后, 采用生存数据外推的研究逐渐增多, 研究涉及的领域主要为我国高发肿瘤, 如肺癌、乳腺癌、食管鳞癌等。95.1% 的研究时长超过 5 年, 这表明生存曲线外推时间普遍较长, 98.2% 的研究同时对无进展生存期 (Progression Free Survival, PFS) 和总生存期 (Overall Survival, OS) 进行外推, 部分研究仅对 OS 或 PFS 进行外推。

2.2 生存数据外推模型使用情况及选择依据

对 225 项研究使用外推模型进行统计发现, 有 91

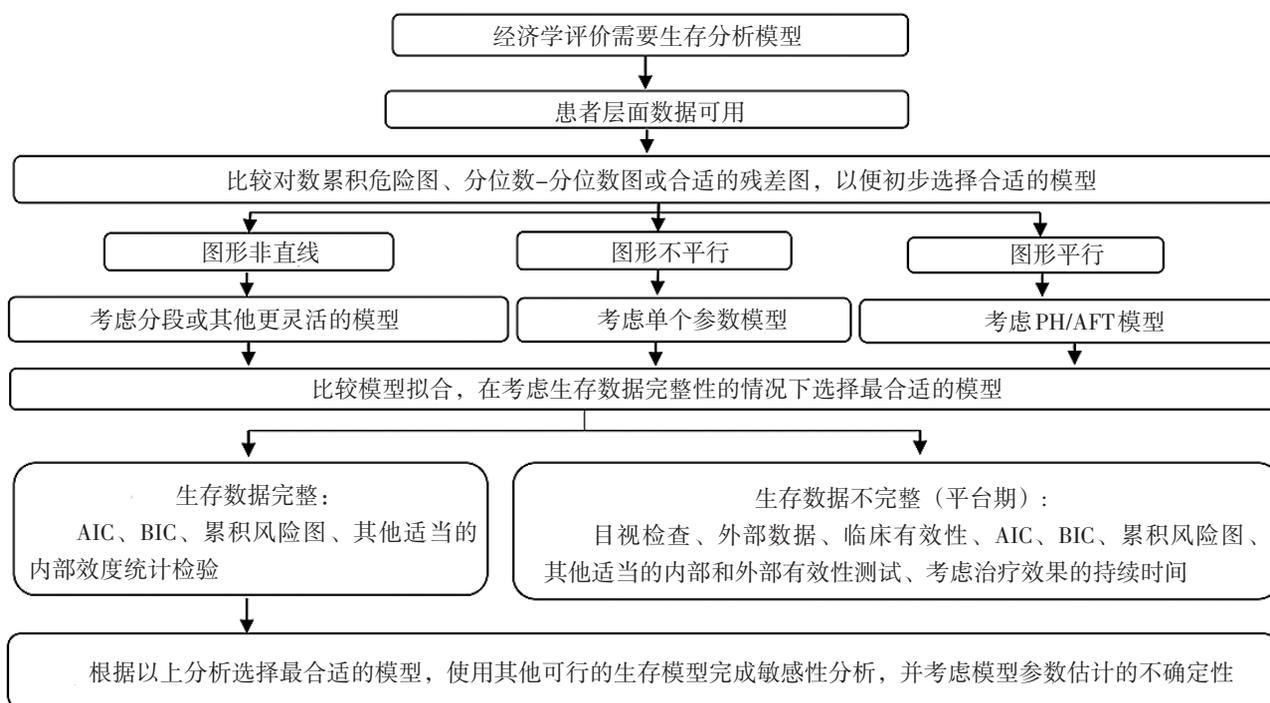


图 1 NICE 生存数据外推模型选择流程 (TSD14 流程图翻译)^[2]

表1 各国指南对生存数据外推的规范

国家	描述或规范
澳大利亚 ^[6]	采用标准参数模型和其他更灵活的外推方法；采用AIC/BIC和视觉检查评估拟合优度，并在必要时测试一些表现较好的拟合模型
芬兰 ^[7]	使用常见标准参数模型进行生存数据外推；必须报告AIC/BIC和情况，如果可能，使用外部数据进行验证，使用分布的选择必须基于对比例风险假设的有效性、分布与观测数据的拟合以及外推合理性的全面评估
荷兰 ^[8]	采用常见标准参数模型或其他灵活模型进行生存数据外推；情境分析中应该探索使用其他分布时可能产生的不同结果；报告应包括比较不同分布与观测数据拟合优度的统计检验结果
加拿大 ^[9]	必须描述外推参数估计的证据可信度，报告超出观测数据估计效应的百分比，还应报告停止治疗后累积的估计增量收益百分比；不确定性的情境分析应使用其他合理的参数形式，比较有风险假设和无比风险假设的结果，以评估分布与观测数据的拟合程度；外部验证是关键，证明外推的合理性可能参考外部的数据源、生物学或临床专家的判断

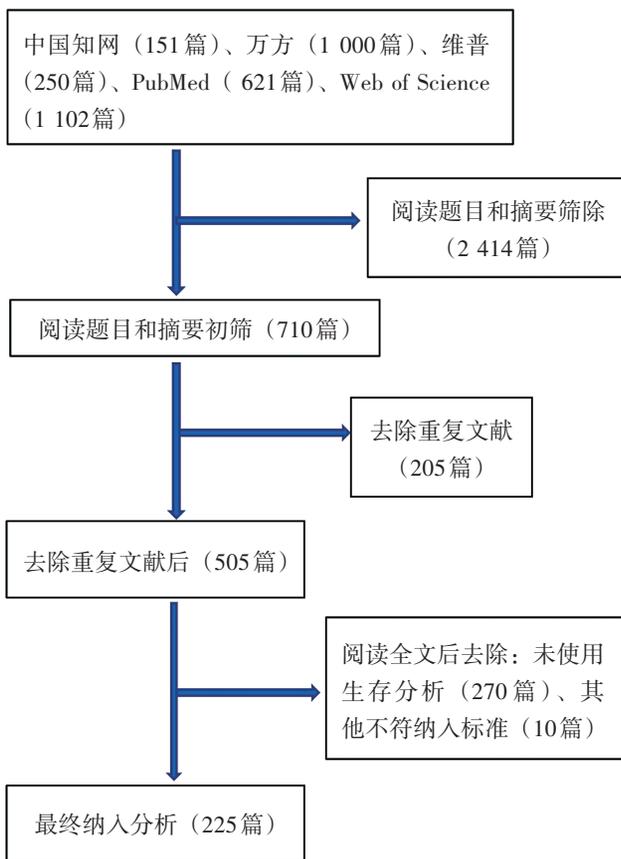


图2 文献筛选流程

项 (占比40.4%) 研究直接选择某1个或多个标准参数模型对数据进行重构拟合外推，选择频次最高的为Weibull分布 (93.4%)；有126项 (占比56.0%) 研究对现有标准参数模型或其他模型进行拟合，通过一定判断依据进行验证，并确定最终采用的模型，最终被选择频次最高为Log-logistic分布、Log-normal分布。在126项研究中，仅有11项研究尝试了除标准参数模型以外的模型进行拟合，包括混合和非混合治愈模型、Royston Parmar样条模型等，其中，选择Royston Parmar样条模型的研究共有5项；另有8项 (占比3.6%) 研究

未描述模型选择过程及结果 (表2)。

表2 生存数据外推模型选择过程和结果

选择过程	参数分布	结果(次)
直接确定参数分布	Weibull	85
	Log-normal	2
	Log-logistic	11
	Exponential	1
各类参数模型对比进行选择	Weibull	47
	Log-normal	59
	Log-logistic	73
	Exponential	9
	Gen-gamma	11
	Gompertz	3
	Royston Parmar样条	5
未描述	其他	3
未描述	—	—

对126项研究的参数模型选择依据进行统计发现，模型选择依据主要为AIC/BIC (126次) 和目视检查 (67次)，系统选择生存数据外推模型的较少。对数累积风险图在确定合适的参数模型和确定比例的风险假设适用性上有重要价值^[4]，但在选择参数模型中，绘制了对数累积危险图的研究仅有4项^[10-13]。值得注意的是，外部验证被国际规范认为是必要且有力的验证方式，但仅有4项使用了外部远期生存数据进行外部验证^[14-17]，均采用来自真实世界跟踪数据或者更远期的临床试验数据进行验证。此外，有2项研究虽然没有系统选择参数模型过程，但将多个参数模型拟合纳入不确定性分析^[18-19]，能够检验结果的稳健性。

2.3 平台期处理情况

原始曲线有平台期的研究对其处理的较少。对报告了原始生存曲线与重构拟合曲线的83项研究进行分析发现，77项研究报告的原始曲线存在平台期。平台期未处理的研究有74项 (占报告有平台期96.1%)，其中23项研究显示，平台期有超过50%的患者在临床试

验观察结束后仍然没有发生进展事件。处理了平台期的研究共有3项^[20-22]，该3项研究在不确定分析中采用Royston Parmar样条、混合和非混合治愈模型对原始曲线进行拟合，对比标准参数模型拟合结果并检验结果稳健性。

3 我国抗肿瘤药物经济学评价生存数据外推建议

3.1 建立我国药物经济学评价生存数据外推指导规范

目前，我国药物经济学评价领域尚无生存数据外推指导规范，未来如果能建立相应的指导规范，将能够为研究人员提供实际操作的依据。可参考NICE和部分国家药物经济学评价指南中已形成的成熟规范。例如在参数模型选择依据上，需从基于对数累积危险图、AIC、BIC、目视检查、临床合理性检查、外部数据验证等多方面进行选择；在模型选择池上，可尝试运用标准参数模型或其他灵活的参数模型，必要时在不确定分析时对不同参数模型拟合结果进行计算，以检验模型的稳定性。

3.2 尝试更多生存数据外推模型

我国抗肿瘤药物经济学评价中，虽然在2018年之后研究质量和水平持续提升，但本研究发现，目前仍有部分研究存在生存数据外推中直接选择某一参数模型的简单化处理方式，且其对灵活参数模型尝试不多。经过多种方法评估后选择的参数模型在更多情况下是最优参数模型，如Log-logistic和Log-normal分布，而非被较多研究未经验证直接选用的Weibull分布。

在尝试各类参数模型过程中，我国抗肿瘤药物经济学评价研究仅有11项研究尝试了除标准参数模型以外的灵活参数模型，而在一些情况下其他灵活的参数模型可能比标准参数模型拟合优度更好。此外，较多研究忽略了原始生存曲线的平台期，而由于疾病管理方式的改善、治疗手段的进步以及癌种预后特征等方面的影响，K-M曲线可能会出现平台期，单独标准参数模型可能并不能反应疾病进展情况，而其他灵活的参数则能够更优地反映进展情况^[2,23-24]。

因此，提示未来的研究在直接选择参数模型时，选择Log-logistic和Log-normal分布可能比Weibull分布更优。不推荐直接选择参数模型，因经过综合测试多种模型进行选择可能评估结果更准确，未来需根据原始生存曲线情况尝试更多灵活参数模型。

3.3 丰富生存数据外推模型选择依据

我国抗肿瘤药物经济学评价中生存曲线外推的研究最主要的依据是AIC、BIC和目视检查，极少采用外部数据验证，通过专家调研对临床合理性进行评估和对不同参数模型进行情境分析，这可能会导致选择的模型并非最优，从而导致结果的偏倚。因此，建议抗肿瘤药物经济学评价在选择生存数据外推对模型时，纳入更多维度的依据进行综合选择。

参 考 文 献

- [1] HOYLE M W, HENLEY W. Improved curve fits to summary survival data: application to economic evaluation of health technologies[J]. BMC Med Res Methodol, 2011(10), 11:139.
- [2] 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.
- [3] LAMBERT P C, THOMPSON J R, WESTON C L, et al. Estimating and modeling the cure fraction in population-based cancer survival analysis[J]. Biostatistics, 2007, 8(3):576-94.
- [4] RUTHERFORD M J, LAMBERT P C, SWEETING M J, et al. NICE DSU technical support document 14. Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials extrapolation with patient-level data[M]. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2020.
- [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] Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Department of Health and Ageing, Australian Government. Guidelines for preparing a submission to the pharmaceutical benefits advisory committee[M]. Canberra: Australian Government Department of Health, 2016:83.
- [7] Pharmaceuticals Pricing Board, Ministry of Social Affairs and Health. Preparing a health economic evaluation to be attached to the application for reimbursement status and wholesale price for a medicinal product[M]. Helsinki: Pharmaceuticals Pricing Board, Ministry of Social Affairs and Health, 2019:5.
- [8] National Health Care Institute. Guideline for economic evaluations in healthcare[M]. Amsterdam: National Health Care Institute (ZIN), 2016:24.
- [9] Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Guidelines for the economic evaluation of health technologies: Canada (4th ed, 2017) [M]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), 2017:59.
- [10] 汤雅倩, 赵明焯, 唐文熙. 信迪利单抗对比卡瑞利珠单抗一线治疗晚期非鳞状非小细胞肺癌的经济学评价[J]. 卫生经济研究, 2023,40(2):34-40.
- [11] LIU R, QIU K, WU J, et al. Cost-effectiveness analysis of nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib as first-line therapy in advanced renal cell carcinoma[J]. Immunotherapy, 2022,14(11):859-869.
- [12] GONG J, SU D, SHANG J, et al. Cost-effectiveness of tislelizumab versus docetaxel for previously treated advanced non-small-cell lung cancer in China[J]. Frontiers in pharmacology, 2022,13(5):830380.
- [13] CHEN P, YANG Q, LI Y, et al. Cost-effectiveness analysis

- of adjuvant therapy with atezolizumab in Chinese patients with stage IB–IIIA resectable NSCLC after adjuvant chemotherapy[J]. *Front oncol*, 2022,12(9):894656.
- [14] HU S, TANG Z, HARRISON J P, et al. Economic evaluation of nivolumab versus docetaxel for the treatment of advanced squamous and non-squamous non-small cell lung cancer after prior chemotherapy in China[J]. *Pharmacoecon open*, 2023,7(2):273–284.
- [15] ZHENG Z, ZHU H, FANG L, et al. Cost-effectiveness analysis of sugemalimab vs. chemotherapy as first-line treatment of metastatic nonsquamous non-small cell lung cancer[J]. *Front pharmacol*, 2022,13(9):996914.
- [16] CAI H, XU B, LI N, et al. Cost-effectiveness analysis of camrelizumab versus chemotherapy as second-line treatment of advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Frontiers in pharmacology*, 2021,12(11):732912.
- [17] RUI M, LI H. 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]. *Clinical therapeutics*, 2020,42(11):2159–2170.
- [18] GUAN H, WANG C, ZHAO Z, et al. Cost-effectiveness of donafenib as first-line treatment of unresectable hepatocellular carcinoma in China[J]. *Adv ther*, 2022,39(7):3334–3346.
- [19] LOONG H H, WONG C K H, LEUNG L K S, et al. Cost-effectiveness analysis of ceritinib vs. crizotinib in previously untreated anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) in Hong Kong[J]. *Cost effectiveness and resource allocation*, 2020,18(1):50.
- [20] WANG H, WANG Y, LI L, et al. Economic evaluation of first-line nivolumab plus cabozantinib for advanced renal cell carcinoma in China[J]. *Front public health*, 2022,10(9):954264.
- [21] WANG H, LIAO L, XU Y, et al. Economic evaluation of first-line sugemalimab plus chemotherapy for metastatic non-small cell lung cancer in China[J]. *Front oncol*, 2022, 12(12):1081750.
- [22] LIU S, DOU L, WANG K, et al. Cost-effectiveness analysis of nivolumab combination therapy in the first-line treatment for advanced esophageal squamous-cell carcinoma[J]. *Front oncol*, 2022,12(6):899966.
- [23] WHITTINGTON M D, MCQUEEN R B, OLLENDORF D A, et al. Long-term Survival and Cost-effectiveness Associated With Axicabtagene Ciloleucel vs Chemotherapy for Treatment of B-Cell Lymphoma[J]. *JAMA Netw Open*, 2019, 2(2):e190035.
- [24] DE ANGELIS R, CAPOCACCIA R, HAKULINEN T, et al. Mixture models for cancer survival analysis: application to population-based data with covariates[J]. *Stat Med*, 1999, 18 (4):441–454.

[收稿日期：2023-08-17] (编辑：高非)

(◀◀上接第27页◀◀)

并将考核结果与人员的岗位聘用、绩效收入和职称评定挂钩。(2) 财务统一管理。医共体可在统一核算体系、财务制度和数据标准等基础上，落实预算管理主体责任，将预算执行结果纳入考核。(3) 药品统一管理。牵头医院可定期派驻药师到基层医疗卫生机构开展用药指导和处方抽查审核等。(4) 信息互联互通。一是培养人员信息化思维，增强其网络信息处理能力；二是加强宣传，让群众了解借助远程医疗系统在基层医疗卫生机构也能够接受和县级医院同质的服务。(5) 医共体决策权限。医共体应完善和落实各管理中心制度，明确各管理中心的职、权、责。(6) 收入统一管理。医共体可制定财政补助资金使用管理办法，在保障基本公共卫生服务均等化的前提下提高经费使用效率。

本研究存在以下不足：一是虽然纳入了广东省所有县域医共体案例，但未纳入其他省份案例，研究结果的普适性有限，仅供其他省份参考。二是本研究主要分析紧密型治理各因素与医共体绩效之间的静态关系，未分析各因素随时间的变化与医共体绩效之间的动态关系，未来可进一步分析多因素协同影响医共体

绩效的动态演变机制。

参 考 文 献

- [1] 郑彩云, 黄奕祥, 王欣. 广东省县域医共体建设现状分析与运行效果评价——基于二阶聚类和秩和比法[J]. *现代预防医学*, 2022,49(22):4132–4138.
- [2] 杜运周, 贾良定. 组态视角与定性比较分析(QCA): 管理学研究的一条新道路[J]. *管理世界*, 2017(6):155–167.
- [3] 张明, 杜运周. 组织与管理研究中QCA方法的应用: 定位、策略和方向[J]. *管理学报*, 2019,16(9):1312–1323.
- [4] 高强. 安徽省县域医共体综合绩效考核指标体系研究[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2020.
- [5] 陈迎春, 谭华伟. 中国紧密型县域医共体医保支付的财务脆弱性与风险保护: 风险识别、经验借鉴与政策路径[J]. *中国卫生政策研究*, 2022,15(11):1–10.
- [6] 朱良荣, 金优阳, 唐玲琳, 等. 县域医共体药品统一采购管理的实践效果[J]. *中国乡村医药*, 2020,27(23):66–68.
- [7] 蔡秋茂, 吴文强, 王欣, 等. 混合政策工具视角下县域医共体改革效应评估[J]. *中国卫生经济*, 2023,42(1):14–18.
- [8] 王美华. 以医共体之“通” 破解看病之“痛”[N]. *人民日报(海外版)*, 2023-05-23(009).

[收稿日期：2023-07-16] (编辑：彭博)