

## 安罗替尼联合派安普利单抗一线治疗不可切除肝细胞癌的长期成本-效果及最优定价策略研究

孙 权<sup>1,3,4</sup>, 陈秋平<sup>2</sup>, 文 莉<sup>1</sup>

1. 成都中医药大学 基础医学院, 四川 成都 611137

2. 成都中医药大学 临床医学院, 四川 成都 611137

3. 中国医药教育协会医疗保障与药物经济学评价分会, 北京 100016

4. 海南中卫健康经济发展研究院, 海南 海口 517003

**摘要:** 目的 评价安罗替尼联合派安普利单抗对比索拉非尼一线治疗不可切除肝细胞癌的长期成本效果, 分析该方案的最优定价策略。方法 基于 APOLLO 临床试验数据, 从中国卫生体系视角构建分区生存模型, 模拟时限为 3~10 年, 周期为 3 周。模型估算 2 种方案的总直接医疗成本、质量调整生命年 (QALYs) 及增量-成本效果比 (ICER)。成本参数参考 2025 年药品中标价、医疗服务价格与已发表文献, 效用值来源于临床研究。成本和效果均 5% 进行贴现, 愿意支付 (WTP) 阈值设定为 3 倍 2024 年人均国内生产总值。采用单因素与概率敏感性分析检验结果稳健性, 并通过安罗替尼和派安普利单抗的价格调整进行最优定价策略分析。结果 5 年用药时限下 ICER 为 525 882.33 元/QALY, 虽随用药时间延长略有下降, 但仍远高于 WTP 阈值。单因素敏感性分析表明, 疾病无进展和进展状态的健康效用值以及派安普利单抗价格是影响结果的关键参数。概率敏感性分析提示联合方案具有经济性的概率仅为 3.86%。情景分析显示大幅度药品价格调整可显著改善其经济性。结论 在当前定价下, 安罗替尼联合派安普利单抗不具备成本效果优势。

**关键词:** 安罗替尼; 派安普利单抗; 不可切除肝细胞癌; 成本-效果分析; 分区生存模型

中图分类号: R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2026)01-0255-12

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2026.01.023

## Long-term cost-effectiveness and optimal pricing strategy of anlotinib plus penpulimab as first-line therapy for unresectable hepatocellular carcinoma

SUN Quan<sup>1,3,4</sup>, CHEN Qiuping<sup>2</sup>, WEN Li<sup>1</sup>

1. Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China

2. School of Clinical Medical, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China

3. Medical Security and Pharmacoeconomic Evaluation Branch, China Medicine Education Association, Beijing 100016, China

4. Hainan Zhongwei Health Economic Development Research Institute, Haikou 517003, China

**Abstract: Objective** To evaluate the cost-effectiveness of anlotinib plus penpulimab versus sorafenib as first-line treatment for unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC). **Methods** Based on data from the APOLLO clinical trial, a three-state partitioned survival model was constructed from the Chinese healthcare system perspective, with a time horizon of 3 to 10 years and a cycle length of three weeks. The model estimated total direct medical costs, quality-adjusted life years (QALYs), and the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) for the two strategies. Cost parameters were derived from the 2025 average tender prices of drugs, healthcare service prices, and published literature, while utility values were sourced from relevant clinical studies. Both costs and effects were discounted at an annual rate of 5%. The willingness-to-pay (WTP) threshold was set at three times China's 2024 per capita GDP. One-way sensitivity analysis and probabilistic sensitivity analysis were performed to test the robustness of the results, and optimal pricing strategy analysis was conducted through price adjustments of anlotinib and penpulimab. **Results** At the 5-year time horizon, the ICER was 525 882.33 Chinese yuan per QALY. Although the ICER decreased slightly with extended time horizons, it remained

收稿日期: 2025-10-23

基金项目: 国家自然基金面上资助项目 (82574735); 成都中医药大学临床-基础联合研究专项 (LHJJ202402017)

作者简介: 孙 权 (1997—), 男, 助理研究员, 硕士研究生, 主要从事医疗保障政策与卫生经济学评价研究。E-mail: quans625@126.com

\*通信作者: 文 莉 (1987—), 女, 副教授, 硕士生导师, 研究方向为中西医结合防治肝病。E-mail: wenlicn@163.com

substantially higher than the WTP threshold. One-way sensitivity analysis indicated that health utility values for progression-free survival and progressive disease states, as well as the price of penpulimab, were key drivers of the ICER. Probabilistic sensitivity analysis showed that the probability of the combination regimen being cost-effective was only 3.86%. Scenario analysis demonstrated that drug price adjustments could significantly improve its cost-effectiveness. **Conclusion** At current drug prices, anlotinib combined with penpulimab is not a cost-effective option. Future price adjustments and inclusion in the national reimbursement drug list could be key strategies for enhancing its economic value.

**Key words:** anlotinib; penpulimab; unresectable hepatocellular carcinoma; cost-effectiveness analysis; partitioned survival model

据 2020 年全球癌症统计数据显示, 肝细胞癌 (HCC) 是全球癌症相关死亡的第 3 大原因, 在中国其发病率和死亡率尤为突出, 主要与乙型肝炎病毒 (HBV) 感染密切相关<sup>[1]</sup>。HCC 起病隐匿, 多数患者确诊时已处于晚期阶段, 预后较差, 5 年生存率不足 10%<sup>[2-3]</sup>。长久以来, 以索拉非尼为代表的免疫检查点抑制剂单药治疗虽显示出理想的持久反应, 但并未改善总生存期 (OS), 这驱动了对联合策略的深入研究<sup>[4-5]</sup>。目前, 免疫检查点抑制剂与抗血管生成靶向药物的联合疗法 (免疫靶向联合疗法) 已成为 HCC 治疗的重要研究方向<sup>[6]</sup>。大量临床研究证实, 这种联合策略通过调节肿瘤微环境, 能够产生协同抗肿瘤效应, 在多种晚期恶性肿瘤中展现出优于单药的临床疗效和可控的安全性, 显示出广阔的应用前景<sup>[6]</sup>。免疫靶向联合疗法革新了晚期不可切除肝细胞癌 (uHCC) 的治疗格局, 但并非所有联合策略均能显著改善患者 OS, 因此仍需探索新的有效治疗方案。

安罗替尼是一种口服小分子多靶点酪氨酸激酶抑制剂, 能够通过多靶点有效抑制肿瘤血管生成与肿瘤细胞增殖, 从而发挥双重抗肿瘤效应<sup>[7-8]</sup>。该药已获国家药品监督管理局 (NMPA) 批准, 并被纳入《国家基本医疗保险药品目录》, 支付范围涵盖非小细胞肺癌等 5 种肿瘤适应证。派安普利单抗是全球唯一采用免疫球蛋白 1 (IgG1) 亚型并经过 Fc 段工程化改造的程序性死亡受体 1 (PD-1) 抑制剂, 完全消除 Fc<sub>Y</sub> 受体结合效应, 潜在降低免疫相关不良事件 (AE) 的风险; 在与安罗替尼联合使用时, 两者在抗血管生成与免疫激活方面具有协同增效的机制基础<sup>[9-10]</sup>。派安普利单抗目前已获 NMPA 批准用于治疗经典型霍奇金淋巴瘤、鳞状非小细胞肺癌和鼻咽癌等多个瘤种, 但尚未被纳入国家医保目录。

作为我国自主研发的创新药物, 安罗替尼和派安普利单抗所形成的靶向免疫联合疗法已在多项临床研究中显示出良好的抗肿瘤活性与可控的安

全性, 包括用于转移性胰腺癌一线治疗、小细胞肺癌铂类化疗失败后的二线治疗以及复发/转移性头颈鳞状细胞癌的后线治疗等<sup>[11-13]</sup>。近期公布的全国多中心随机对照 III 期临床试验 (APOLLO) 进一步评估了该联合方案对比索拉非尼一线治疗 uHCC 的疗效与安全性<sup>[4]</sup>。结果显示, 联合治疗组的中位无进展生存期 (mPFS) 显著优于索拉非尼组 [6.9 个月 vs 2.8 个月; 风险比 (HR) = 0.52; 95% 置信区间 (CI) 0.41~0.66;  $P < 0.0001$ ], 中位 OS 也明显延长 (16.5 个月 vs 13.2 个月; HR = 0.69, 95% CI 0.55~0.87;  $P = 0.0014$ )。该方案的独到优势在于, 派安普利单抗经 Fc 段改造后可能带来更优的免疫激活特性与安全性谱, 从而在多种联合方案中展现出更具优势的疗效—安全性平衡<sup>[4]</sup>。按不良事件常用术语标准 (CTCAE) 5.0 版, 两组评定为  $\geq 3$  级治疗相关 AE 发生率相近 (50% vs 48%), 整体安全性可控, 提示该联合方案具备积极的获益-风险特征<sup>[14]</sup>。

尽管安罗替尼联合派安普利单抗展现出显著的临床获益, 但免疫靶向联合疗法可能增加治疗成本, 为患者及医疗卫生体系带来经济负担<sup>[7]</sup>。目前国内尚缺乏该方案针对中国人群的药物经济学评价证据。因此, 本研究拟从医疗卫生体系角度出发, 构建分区生存模型, 评估安罗替尼联合派安普利单抗对比索拉非尼一线治疗 uHCC 的经济性, 旨在为临床合理用药和准入决策提供循证依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 目标人群和治疗方案

本研究的目标人群特征与 APOLLO 试验保持一致<sup>[4]</sup>。目标人群年龄 18~75 岁, 经组织学或临床标准诊断为 uHCC, 尚未接受过全身治疗, 美国东部肿瘤协作组 (ECOG) 体能状态评分为 0 或 1 分, 且肝功能 Child-Pugh 评分为 A 级或 B 级。给药策略与 APOLLO 试验 (NCT04344158) 一致, 该试验在中国 79 个中心开展, 纳入患者 649 例, 以 2:1 的比例随机接受安罗替尼 (10 mg, 口服, 每日 1 次,

用药 2 周停 1 周)联合派安普利单抗 (200 mg, iv, 每 3 周 1 次) 或接受索拉非尼 (400 mg, 口服, 每日 2 次)。治疗方案持续至疾病进展、出现不可耐受的毒性、患者撤回知情同意或研究者决定停止治疗。疾病进展后, 安罗替尼联合派安普利单抗组和索拉非尼组分别有 48.02% 和 34.23% 的患者接受了后续全身性抗癌治疗, 后续治疗方案依据临床实践可包括靶向药物或免疫检查点抑制剂<sup>[4]</sup>。为构建药物经济学模型, 本研究参考《中国临床肿瘤学会(CSCO)原发性肝癌诊疗指南(2024)》的二线治疗推荐, 对后续治疗做出如下设定: 转为靶向治疗的患者, 假设其均等接受阿帕替尼、瑞戈非尼或雷莫西尤单抗治疗; 转为免疫治疗的患者, 则假设其均等接受卡瑞利珠单抗、帕博利珠单抗或替雷利珠单抗治疗<sup>[15]</sup>。

两组患者的基线特征及进展后的二线方案的选择比例见表 1 和图 1。

## 1.2 模型结构

本研究从中国卫生体系视角出发, 构建分区生存模型(PSM)评估安罗替尼联合阿昔替尼对比索拉非尼一线治疗 uHCC 的成本与健康产出。模型设定 3 个互斥状态: PFS 期、疾病进展期(PD)及死亡(图 1)。所有患者初始均处于 PFS 状态, 依据临床疗效可转移至 PD 或死亡状态; 进入 PD 状态的患者后续仅可转移至死亡状态, 转移概率由生存曲线外推获得。

模型周期与临床试验给药方案一致, 设定为 3 周; 模拟时限取 5 年, 足以覆盖 95% 以上患者的生存时间<sup>[3-4]</sup>。每个周期内收集总成本与质量调整生命

表 1 患者基线资料

Table 1 Baseline characteristics of patients

基线特征	安罗替尼 + 派安普利单抗组 (n=433)	索拉非尼组 (n=216)
年龄/例(占比/%)		
≥65 岁	315 (72.75)	161 (74.54)
<65 岁	118 (27.25)	55 (25.46)
性别/例(占比/%)		
男	371 (85.68)	180 (83.33)
女	62 (14.32)	36 (16.67)
东部肿瘤协作组(ECOG)体力状况/例(占比/%)		
1	247 (57.04)	122 (56.48)
2	186 (42.96)	94 (43.52)
Child-Pugh 分级/例(占比/%)		
A	399 (92.36)	201 (93.06)
B	33 (7.64)	15 (6.94)
巴塞罗那临床肝癌分期/例(占比/%)		
B 期	79 (18.29)	42 (19.44)
C 期	353 (81.71)	174 (80.56)
甲胎蛋白浓度/例(占比/%)		
<400 ng·mL <sup>-1</sup>	220 (50.81)	110 (50.93)
≥400 ng·mL <sup>-1</sup>	213 (49.19)	106 (49.07)
病原学/例(占比/%)		
HBV	365 (84.30)	181 (83.80)
丙型肝炎病毒(HCV)	16 (3.70)	7 (3.24)
疾病状态/例(占比/%)		
大血管侵犯或肝外转移	348 (80.37)	173 (80.09)
仅大血管侵犯	179 (41.34)	87 (40.28)
仅肝外转移	267 (61.66)	137 (63.43)
两者均有	98 (22.63)	51 (23.61)
既往肝细胞癌局部治疗/例(占比/%)		
介入治疗	247 (57.04)	113 (52.31)
手术治疗	150 (34.64)	70 (32.41)
消融治疗	118 (27.25)	55 (25.46)
靶病变器官部位的数量/例(占比/%)		
1	301 (69.52)	145 (67.13)
2	107 (24.71)	62 (28.70)
3 个及以上	24 (5.54)	9 (4.17)
靶病灶大小总和/mm	89 (49~141)	90 (53~144)
白蛋白胆红素分级/例(占比/%)		
1	267 (61.66)	142 (65.74)
2	166 (38.34)	74 (34.26)
疾病进展后改变用药方案患者/例(占比/%)		
改用靶向治疗	100 (23.09)	56 (12.93)
改用免疫治疗	56 (25.93)	46 (21.30)

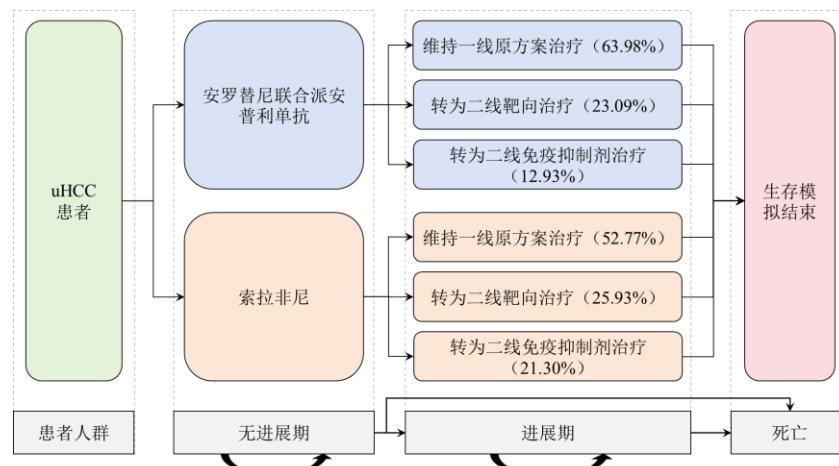


图 1 两组患者用药方案和模型结构

Fig. 1 Treatment regimens and model structure for two patient groups

年 (QALYs)，并计算增量成本-效用比 (ICER)。成本与 QALYs 均按《中国药物经济学评价指南 (2020)》建议以 5% 年贴现率折现，同时采用半周期校正减少偏差。意愿支付 (WTP) 值引用 2024 年中国人均国内生产总值 (GDP) 的 3 倍，即 287 241 元/QALY<sup>[16]</sup>。

### 1.3 临床数据

本研究依托 APOLLO III 期临床试验公布的 Kaplan-Meier (K-M) 曲线，获取各状态下患者比例。首先使用 GetData Graph Digitizer (v2.26, <http://www.getdata-graph-digitizer.com>) 对 PFS 与 OS 曲线进行高密度取点；随后利用 R 4.3.2 重构个体患者时间-事件数据，以保证后续拟合精度。生存外推环节共评估 6 种参数分布：Exponential、Weibull、Log-logistic、Log-normal、Gompertz 及 Generalized

Gamma<sup>[17]</sup>。模型综合赤池信息准则 (AIC)、贝叶斯信息准则 (BIC)、视觉拟合优度与临床可解释性 3 项标准选择。最终 2 个方案的 PFS 曲线全部选用 Generalized Gamma 分布进行拟合；OS 曲线分别选用 Log-logistic 和 Log-normal 分布拟合<sup>[18]</sup>，相应参数估计值见表 2，原始 K-M 曲线与拟合曲线对比见图 2。

### 1.4 成本数据和健康效用值

本研究基于卫生体系视角，仅纳入直接医疗成本，成本范畴涵盖药品费用、≥3 级且发生率≥5% 的 AE 处置成本及终末期治疗成本。药品价格以药智网 (<https://www.yaozh.com/>) 2025 年最新中标数据为基准：索拉非尼已纳入国家集采，采用集采最高中标价；其余药品采用平均中标价。对于二线治疗方案，分别以阿帕替尼、瑞戈非尼和雷莫西尤单

表 2 拟合曲线

Table 2 Fitted curves

生存曲线拟合	模型参数	参数值	分布函数	参数来源	
安罗替尼+派安普利单抗组	PFS	参数 1 (Mu) : 2.04	Generalized Gamma	模型拟合	
		参数 2 (Sigma) : 0.97			
		参数 3 (Q) : -0.62			
	OS	参数 1 (Shape) : 24.53	Log-logistic		
索拉非尼组	PFS	参数 2 (Scale) : 1.65	Generalized Gamma		
		参数 1 (Mu) : 1.49			
		参数 2 (Sigma) : 0.89			
	OS	参数 3 (Q) : -0.58	Log-normal		
		参数 1 (Meanlog) : 2.88	Log-normal		
		参数 2 (Sdlog) : 1.18			

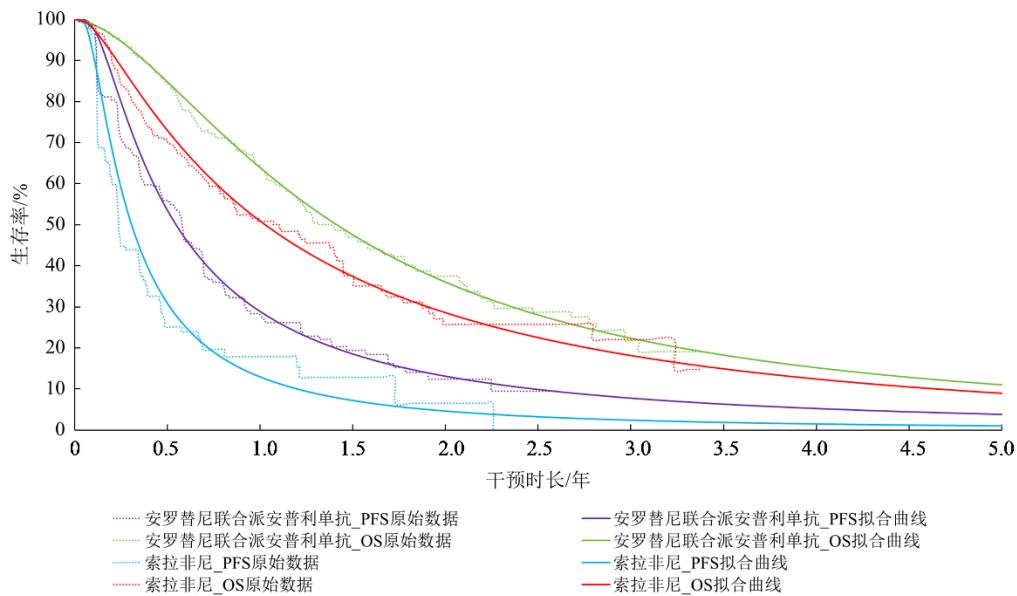


图 2 基于拟合函数重构的 2 方案 PFS 和 OS 曲线

Fig. 2 Reconstructed PFS and OS curves based on fitted functions

抗的单周期药品费用均值以及卡瑞利珠单抗、帕博利珠单抗和替雷利珠单抗的单周期药品费用均值作为靶向疗法和免疫检查点抑制剂疗法的药品成本<sup>[18]</sup>。非药品成本参数引自国内公开发表的研究<sup>[19-20]</sup>，并以 2024 年人民币计价：先按当年中美汇率将美元成本转换为人民币，再依据中国医疗消费价格指数调整至 2024 年价格水平<sup>[21]</sup>。AE 管理成本仅纳入文献报告发生率  $\geq 5\%$  且  $\geq 3$  级的 AE<sup>[14]</sup>，包括高血压、血小板减少、中性粒细胞减少、血胆红素升高、天冬氨酸氨基转移酶 (AST) 升高及掌跖红斑感觉异常综合征<sup>[4,16]</sup>。对于需按体质量给药的二线方案，统一假设患者体质量为 65 kg<sup>[22]</sup>，以测算对应药品成本。

健康效用值方面，由于 APOLO 试验未采集健康相关生命质量数据，本研究引用英国国家健康和保健卓越研究所 (NICE) 开展的索拉非尼一线治疗 uHCC 的卫生技术评估研究中，使用欧洲五维生存质量量表 (EQ-5D) 的测量结果：PFS 状态和 PD 状态的健康效用值分别为 0.76 和 0.68<sup>[23]</sup>。各项成本与效用参数汇总见表 3。

### 1.5 敏感性分析

为检验模型稳健性，本研究同步实施单因素敏感性分析 (OWSA) 与概率敏感性分析 (PSA)。OWSA 将各参数依次在其 95% CI 或基准值  $\pm 20\%$  范围内变动，成本和效果的贴现率按《中国药物经济学评价指南 (2020)》设定为 0~8%，记录 ICER

的变动幅度并以龙卷风图呈现<sup>[16]</sup>。PSA 采用二阶蒙特卡洛模拟，抽样 1 000 次。成本相关变量服从 Gamma 分布，健康效用值、AE 发生率、后续治疗比例等比例型参数均服从 Beta 分布<sup>[24]</sup>，综合评估所有参数联合不确定性对结果的影响，并通过成本-效用可接受曲线 (CEAC) 进行可视化。

### 1.6 最优定价策略分析

医保准入已成为创新肿瘤药物扩大市场覆盖的核心策略。中国凭借庞大人口基数与较强支付能力，已跃升为全球规模最大的肿瘤药物市场之一。为在提升可及性的同时控制费用，医保部门普遍采用“以量换价”谈判机制，促使企业降价，显著减轻患者负担<sup>[25]</sup>。考虑到安罗替尼已纳入国家医保目录，经前期准入和续约谈判已带来大幅降价，即便新增 uHCC 适应证，其进一步降价空间极为有限；而派安普利单抗尚未准入国家医保目录，尚有较大的价格调整空间。本研究将设置如下情境：设定安罗替尼价格下调 10%~50% 作为前置条件，并在此基础上系统模拟派安普利单抗价格 10%~90% 的梯度降幅，最终通过雷达图直观呈现各价格组合下的经济性差异，为安罗替尼联合派安普利单抗方案设计最优定价策略<sup>[26]</sup>。

## 2 结果

### 2.1 基础分析

在 5 年模拟时限下，安罗替尼联合派安普利单

表 3 Markov 模型相关参数及分布  
Table 3 Relevant parameters and distribution of Markov model

	参数	药品成本/元	分布	下限	上限	文献
一线治疗用药	安罗替尼 (10 mg)	246.57	Gamma	197.26	295.88	[27]
	派安普利单抗 (100 mg)	3 570.00	Gamma	2 856.00	4 284.00	[27]
	索拉非尼 (200 mg)	8.30	Gamma	6.64	9.96	[27]
二线靶向治疗用药	阿帕替尼 (250 mg)	104.68	Gamma	83.74	125.62	[27]
	雷莫西尤单抗 (500 mg)	14 999.05	Gamma	11 999.24	17 998.86	[27]
	瑞戈非尼 (40 mg)	120.74	Gamma	96.59	144.89	[27]
二线靶向治疗用药周期成本		13 378.51	—	—	—	
二线免疫抑制剂治疗用药	卡瑞利珠单抗 (200 mg)	2 576.64	Gamma	2 061.31	3 091.97	[27]
	帕博利珠单抗 (100 mg)	17 918.00	Gamma	14 334.40	—	[27] [26]
	替雷利珠单抗 (100 mg)	1 253.53	Gamma	1 002.82	—	[27] [26]
二线免疫治疗用药周期成本		13 618.43	—	—	—	
临终关怀费用/次		14 748.88	Gamma	11 799.11	17 698.66	
AE 处置费用/元	高血压	23.65	Gamma	18.92	28.38	[19-20]
	血小板计数降低	1 220.96	Gamma	976.77	1 465.16	[19-20]
	中性粒细胞计数降低	791.22	Gamma	632.98	949.47	[19-20]
	白细胞计数降低	791.22	Gamma	632.98	949.47	[19-20]
	血胆红素升高	785.14	Gamma	628.11	942.17	[19-20]
	AST 升高	1 220.96	Gamma	976.77	1 465.16	[19-20]
	掌跖红斑感觉异常综合征	291.50	Gamma	233.20	349.80	[19-20]
>3 级且 ≥5% 安罗替尼 + 派安的 AE 发生率/%	高血压	17.36	Beta	13.89	20.83	[4]
	血小板计数降低	9.03	Beta	7.22	10.84	[4]
	中性粒细胞计数降低	5.79	Beta	4.63	6.95	[4]
	白细胞计数降低	5.56	Beta	4.45	6.67	[4]
	血胆红素升高	5.32	Beta	4.26	6.38	[4]
	AST 升高	4.17	Beta	3.34	5.00	[4]
	掌跖红斑感觉异常综合征	1.85	Beta	1.48	2.22	[4]
索拉非尼组	高血压	5.09	Beta	4.07	6.11	[4]
	血小板计数降低	3.01	Beta	2.41	3.61	[4]
	中性粒细胞计数降低	1.62	Beta	1.30	1.94	[4]
	白细胞计数降低	1.62	Beta	1.30	1.94	[4]
	血胆红素升高	1.16	Beta	0.93	1.39	[4]
	AST 升高	3.01	Beta	2.41	3.61	[4]
	掌跖红斑感觉异常综合征	3.94	Beta	3.15	4.73	[4]
健康效用值	安罗替尼 + 派安普利单抗组	无进展期	0.76	0.74	1.00	[23]
		进展期	0.68	0.70	1.00	[23]
	索拉非尼组	无进展期	0.76	0.74	1.00	[23]
		进展期	0.68	0.66	0.98	[23]
贴现率/%		5.00	Beta	0.00	8.00	[16]

抗方案较索拉非尼额外获得 0.42 QALYs, 同时增加成本 220 759.27 元, 对应的 ICER 为 525 882 元/QALY (表 4)。将用药时限扩展至 3~10 年的情景分析显示, ICER 随时间延长呈单调递减趋势, 但各时点均高于 2024 年 WTP 阈值 (287 241 元/QALY)。见图 3。

## 2.2 单因素敏感性分析

OWSA 显示, PFS 与 PD 状态的健康效用值、派安普利单抗价格为驱动 ICER 变动的关键参数; 然而, 即使将这些参数分别调整至其极值, 所得 ICER 仍全部高于 WTP 阈值, 提示基础结论对参数扰动具有高度稳健性 (图 4)。

表4 成本效果基线结果

Table 4 Base-case cost-effectiveness results

成本效果基线		安罗替尼+派安普利单抗组	索拉非尼组	增量
成本/元	未进展状态药品费用	167 348.08	2 569.76	164 778.320
	进展状态药品费用	160 870.64	104 734.78	56 135.860
	不良反应治疗费用	302.24	120.93	181.310
	临终关怀费用	12 526.31	12 862.53	-336.220
	总费用	341 047.27	120 288.00	220 759.270
效用/QALYs	无进展状态效用值	1.151	0.655	0.496
	进展状态效用值	0.935	1.011	-0.076
	总效用值	2.086	1.666	0.420
ICER				525 882.330

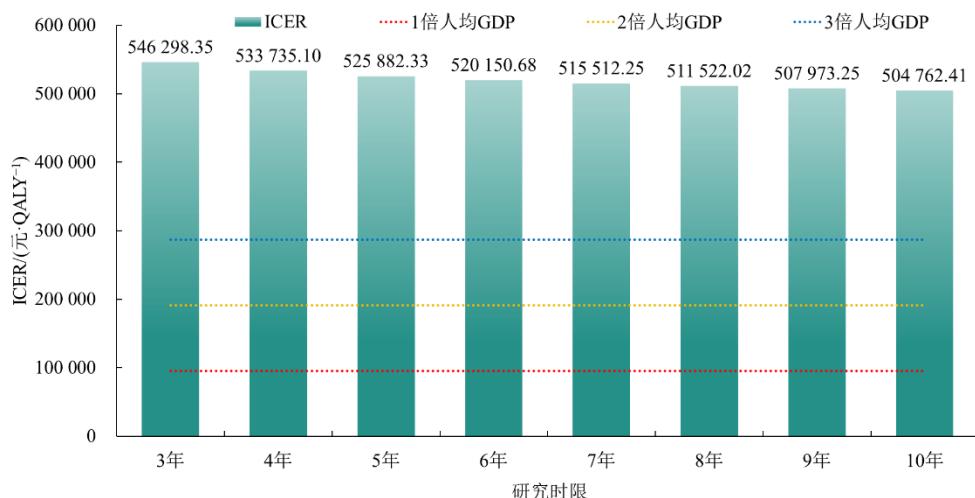


图3 3~10年研究时限的基线分析结果

Fig. 3 Baseline analysis results for a research period of 3 to 10 years

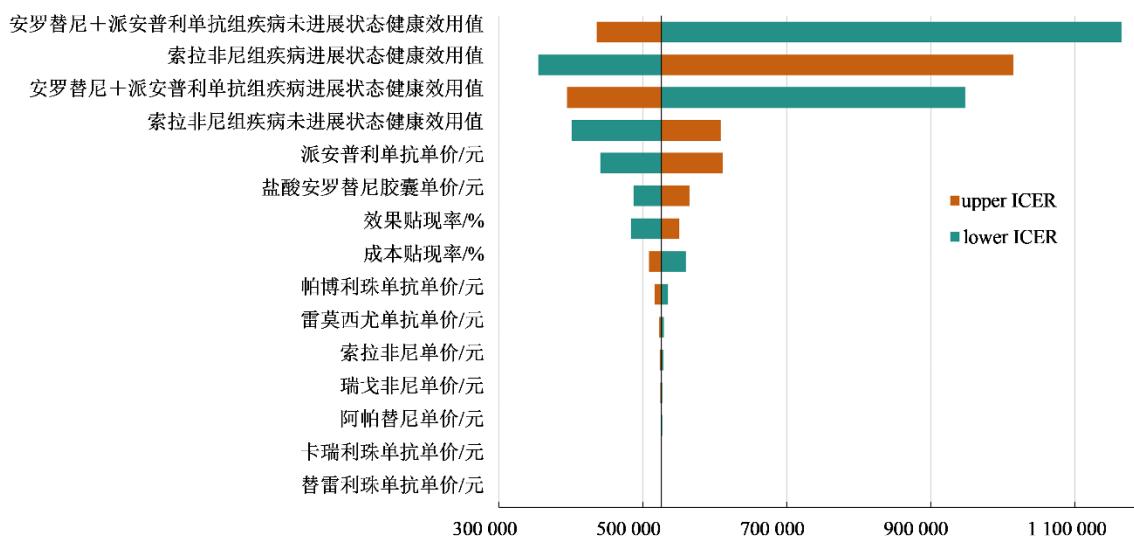


图4 单因素敏感性分析飓风图

Fig. 4 Tornado diagram for one-way sensitivity analysis

### 2.3 概率敏感性分析

在当前价格水平与既定 WTP 阈值(287241 元/QALY)下, 1 000 次蒙特卡洛模拟的 PSA 结果显示, 安罗替尼联合派安普利单抗方案具有 ICER 优势的概率仅为 3.86% (图 5)。随着 WTP 阈值递增, 该方案的经济性概率单调上升; 当  $WTP \geq 500,000$  元/QALY 时, 其可接受概率首次超过 50%, 并在更高阈值下继续提升 (图 6)。然而, 该临界值已远超国内任何支付方所能接受的现实范围, 故联合方案在短期内仍不具备可负担性。

### 2.4 最优定价策略分析

最优定价策略分析结果表明, 联合治疗方案的经济性对 2 种药物的价格调整较为敏感。在不同降价组合下, 使 ICER 低于 WTP 阈值的条件如下: 若安罗替尼价格不变, 派安普利单抗需降价 60%以上, 方可使 3~10 年内的 ICER 均低于阈值; 若安罗替尼降价 10%, 派安普利单抗需降价 50%, 则 8~10 年时限的 ICER 可低于阈值, 而派安普利单抗降价 60%以上时, 3~10 年均符合经济性; 安罗替尼降价 20%且派安普利单抗降价 50%时, 全部研究时限内

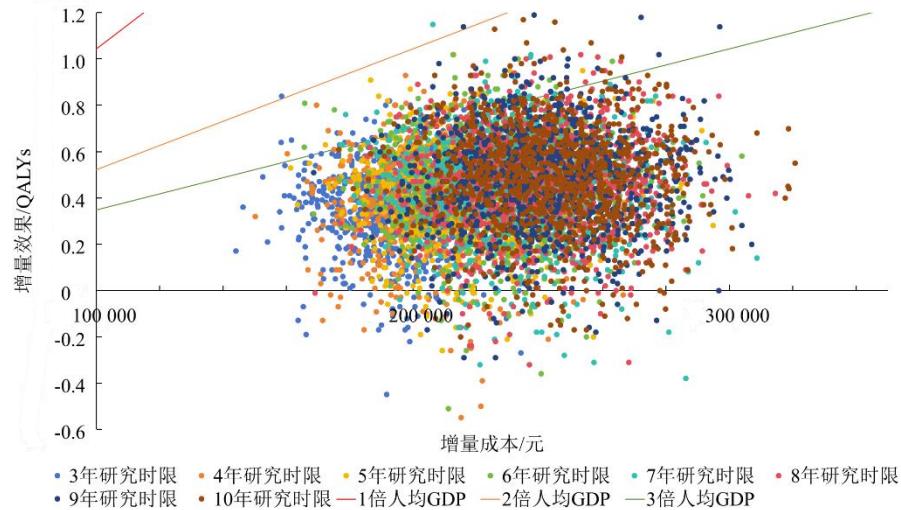


图 5 增量成本效果散点图

Fig. 5 Incremental cost-effectiveness scatter plot

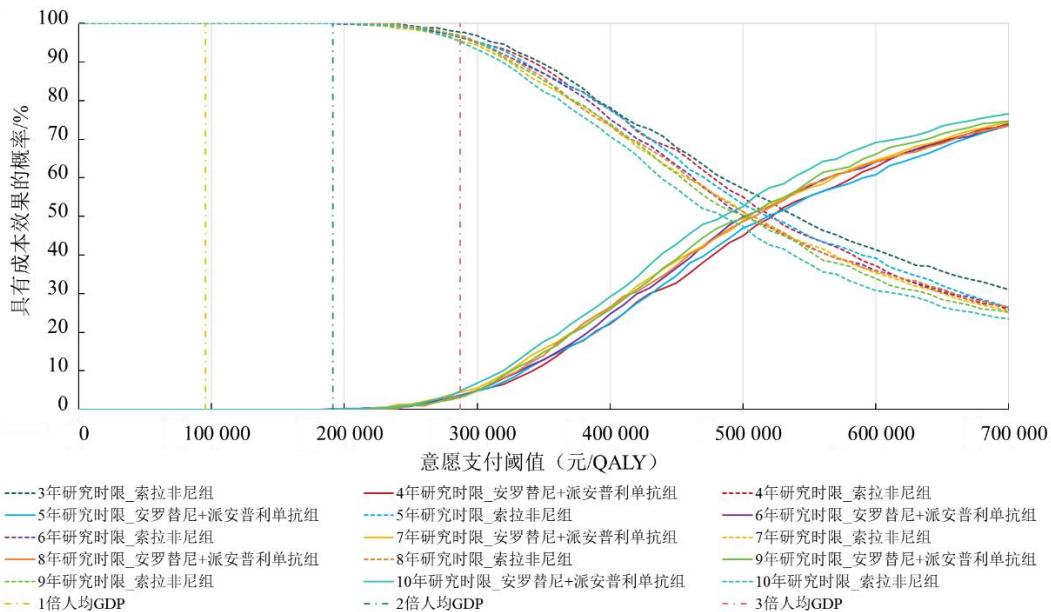
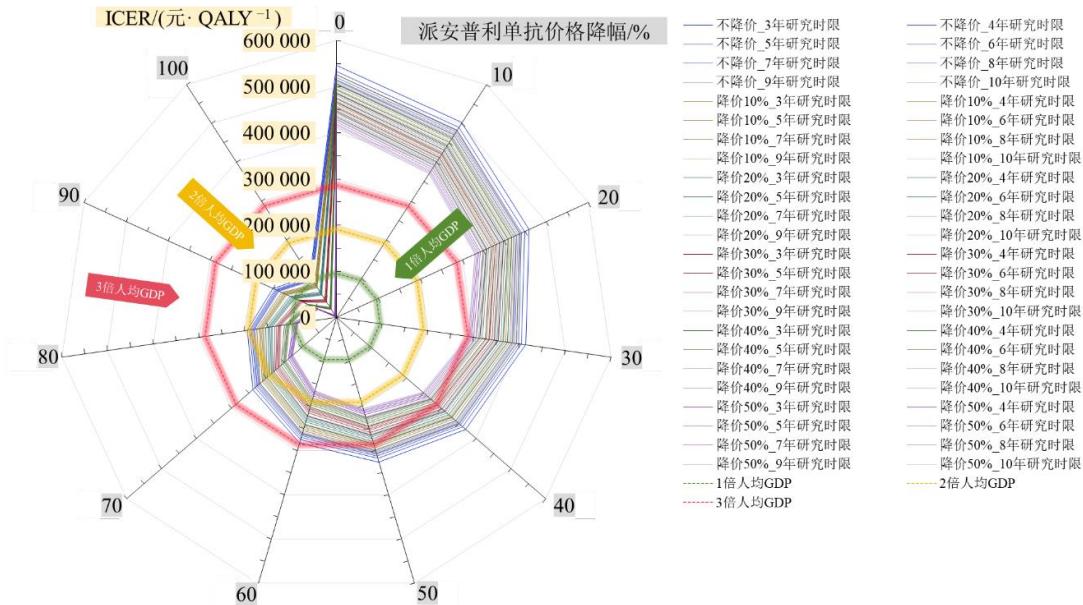


图 6 增量成本效果可接受曲线

Fig. 6 Incremental cost-effectiveness acceptability curve

ICER 均低于阈值。进一步地,随着安罗替尼降价幅度提升至 30%~50%,派安普利单抗的相应降价要求逐步放宽,例如当安罗替尼降价 50% 时,派安普利单抗仅需降价 40% 即可使 3~10 年 ICER 全部符

合经济性标准(图 7)。这些结果提示,适当的价格调整可显著增强该联合方案在卫生体系角度下的经济性,有多种价格调整组合方案可作为安罗替尼联合派安普利单抗的最优定价策略。



降价指的是安罗替尼新增联合派安普利单抗一线治疗不可切除肝细胞癌适应症,安罗替尼的医保准入价格调减的幅度。

Price reduction refers to adjustment in insurance-covered price of anlotinib due to addition of its combination with penpulimab as a first-line treatment for unresectable hepatocellular carcinoma.

图 7 安罗替尼和派安普利单抗价格调整的最优定价策略分析雷达图

Fig. 7 Radar chart analysis of optimal pricing strategy for anlotinib and penpulimab price adjustment

### 3 讨论

APOLLO 试验作为 1 项针对中国人群的 III 期临床研究,证实了安罗替尼联合派安普利单抗在 uHCC 一线治疗中相较于索拉非尼具有显著的生存获益。在此基础上,本研究首次对该联合方案进行了全面的药物经济学评价。结果显示,在 3~10 年的时间范围内,联合治疗相较于索拉非尼的 ICER 介于 546 298.35~504 762.41 元/QALY,显著高于 WTP 阈值,表明在当前定价下该方案尚不具备经济性。敏感性分析进一步识别出 PFS 和 PD 状态的健康效用值、以及派安普利单抗的价格为影响结果的关键参数。成本效果可接受曲线显示,在 3 倍人均 GDP 的 WTP 阈值下,该联合方案具有经济性的概率仅为 3.84%。情景分析提示,若对安罗替尼与派安普利单抗进行适当价格调整,ICER 值可显著下降,反映出药品定价对创新疗法经济性实现的关键作用。

在当前临床实践中,多种免疫靶向联合方案已

用于中国不可切除/晚期 HCC 患者的一线治疗,其经济性已有较多评估。1 项基于多项 III 期试验的 Markov 模型研究<sup>[28]</sup>比较了 5 种联合方案,发现卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼因具有最低的 ICER 13 306.89 美元/QALY 而被视为最具成本效果优势的选择;信迪利单抗联合贝伐珠单抗则在 WTP 阈值超过 73 500 美元/QALY 时显示出经济性。进一步针对卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼的研究表明,其相较于索拉非尼的 ICER 在中国 (9 147.012 美元/QALY) 和美国 (122 388.62 美元/QALY) 均低于当地 WTP 阈值,证实其成本效果优势<sup>[29-30]</sup>。与之相对,阿特珠单抗联合贝伐珠单抗方案的 ICER 在中国为 145 546.21~253 247.07 美元/QALY,远超常见阈值,提示其在当前价格下经济性较差<sup>[31-32]</sup>。值得注意的是,信迪利单抗联合贝伐珠单抗在中国背景下则显示出积极的经济性证据,其 ICER 为 20 968 美元/QALY,低于中国阈值<sup>[30]</sup>,且真实世界研究也支持该方案具有良好成本效果<sup>[33]</sup>。需指出的是,卡瑞利珠单抗联

合阿帕替尼与信迪利单抗联合贝伐珠单抗相关研究多基于索拉非尼集采前价格,且2种方案均通过医保谈判实现价格下降,从而凸显经济性;而阿特珠单抗联合贝伐珠单抗作为目录外方案,其高价仍是限制经济性的主要障碍,这对本研究具有重要参考意义。

本研究基于 APOLLO III 期临床试验数据评估安罗替尼联合派安普利单抗的经济性。结果显示,在当前定价下该方案面临经济性挑战,但未来若通过价格调整,其经济性潜力有望释放。同时,1项双免疫抑制剂联合疗法对比索拉非尼的经济学评价研究同样未体现出双免疫抑制剂联合疗法的经济性价值<sup>[34]</sup>,进一步印证了价格高企导致肝癌创新疗法经济性价值受限并非免疫靶向联合疗法的特有问题,而是当下肝癌创新联合疗法普遍存在的困境,亟需找寻兼顾患者福祉、成本控制、创新激励以及行业发展的破局之法。

在当前索拉非尼集采后已具备显著价格优势的背景下,安罗替尼联合派安普利单抗方案若要在药物经济性方面形成竞争力,可参考本研究中的最优定价策略分析,优化其市场定价以凸显经济性优势。随着我国多层次医疗保障体系逐步由“制度框架构建”向“功能深度融合”转型,国家医保局联合国家卫健委在《支持创新药高质量发展的若干措施》中,首次明确提出设立商业健康保险创新药品目录<sup>[35]</sup>。该目录旨在为因价格或基金承受能力等原因暂未纳入基本医保,但具备明确临床价值的创新药,提供重要的替代性准入渠道。通过与基本医保目录协同,构建“先商保、后医保”的梯度准入机制,有助于稳定市场预期并满足患者多层次用药需求<sup>[36-37]</sup>。

在此政策背景下,以安罗替尼联合派安普利单抗为代表的肝癌创新联合疗法可优先探索通过商业健康保险创新药品目录实现初步市场准入,积累真实世界证据与资金回报,为后续纳入国家医保目录创造条件。该路径在提升可及性的同时,也有助于增强创新药企市场策略的可行性与可持续性。本研究结论可为临床合理用药、医保目录动态调整、药品定价谈判及企业市场策略制定提供循证参考。

本研究存在若干局限性。首先,由于无法获取患者个体数据,研究依赖参数生存模型进行生存外推,其结果与长期真实世界随访数据之间可能存在差异。其次,所采用的健康效用值数据来源于国际

临床研究,可能无法完全反映中国患者的偏好特征。虽 OWSA 显示, PFS 和 PD 状态的健康效用值在±20%的范围内的变动均无法使 ICER 降至 WTP 以下,但仍需在未来获取基于中国人群的健康效用值数据进行验证。在成本核算方面,为清晰评估药品成本对 ICER 的影响,模型未纳入门诊随访、疾病管理等间接医疗成本,此举虽可能在一定程度上低估真实世界的总医疗支出,但有助于突出药品价格的核心影响,并避免成本重复计算。此外,研究仅考虑了发生率≥5%的≥3 级 AEs 相关管理成本,未纳入其他 AEs 费用,可能造成总成本的低估,但由于此类成本远低于药品费用,其对整体结论影响有限。最后,尽管派安普利单抗已通过慈善赠药项目在一定程度上减轻患者负担(当前政策为“买二赠一,后续免费”),但由于该药尚未获批联合安罗替尼用于 uHCC 的适应证,因此本研究未将赠药因素纳入分析。若未来该联合方案获批并延续类似赠药政策,有望通过成本分担机制提升其经济性。

综上,从医疗卫生体系角度出发,安罗替尼联合派安普利单抗在当前价格水平下,相较于索拉非尼用于一线治疗 uHCC,尚未显示成本效果优势;然而通过合理的价格调整与支付机制创新,该方案未来仍具备经济性提升潜力。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 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] Wang L T, Peng Y, Qin S X, et al. First-line systemic treatment strategies for unresectable hepatocellular carcinoma: A cost-effectiveness analysis [J]. PLoS One, 2023, 18(4): e0279786.
- [3] Park J W, Chen M S, Colombo M, et al. Global patterns of hepatocellular carcinoma management from diagnosis to death: The BRIDGE Study [J]. Liver Int, 2015, 35(9): 2155-2166.
- [4] Zhou J, Bai L, Luo J, et al. Anlotinib plus pemigatinib versus sorafenib in the first-line treatment of unresectable hepatocellular carcinoma (APOLLO): A randomised, controlled, phase 3 trial [J]. Lancet Oncol, 2025, 26(6): 719-731.
- [5] Zhang P F, Yang Y, Wen F, et al. Cost-effectiveness of sorafenib as a first-line treatment for advanced hepatocellular carcinoma [J]. Eur J Gastroenterol Hepatol,

- 2015, 27(7): 853-859.
- [6] Wu B, Zhang B, Li B W, et al. Cold and hot tumors: From molecular mechanisms to targeted therapy [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 274.
- [7] Chi Y, Shu Y Q, Ba Y, et al. Anlotinib monotherapy for refractory metastatic colorectal cancer: A double-blinded, placebo-controlled, randomized phase III trial (ALTER0703) [J]. *Oncologist*, 2021, 26(10): e1693-e1703.
- [8] 胡营珂, 蒋雪花. 基于加权TOPSIS法的安罗替尼临床合理用药评价标准的建立及应用 [J]. *现代药物与临床*, 2024, 39(11): 2942-2947.
- Hu Y K, Jiang X H. Establishment and application of clinical rational drug utilization evaluation criteria for anlotinib based on weighted TOPSIS method [J]. *Drugs Clin*, 2024, 39(11): 2942-2947.
- [9] Chen X Z, Wang W, Zou Q F, et al. Penpulimab, an anti-PD-1 antibody, for heavily pretreated metastatic nasopharyngeal carcinoma: A single-arm phase II study [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 148.
- [10] Huang Z L, Pang X H, Zhong T T, et al. Penpulimab, an fc-engineered IgG1 anti-PD-1 antibody, with improved efficacy and low incidence of immune-related adverse events [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 924542.
- [11] Zhang C G, Chen J H, Wu H J, et al. Efficacy and safety of anlotinib plus penpulimab as second-line treatment for small cell lung cancer: A multicenter, open-label, single-arm phase II trial [J]. *Cancer Pathog Ther*, 2024, 2(4): 268-275.
- [12] Chen Y Z, Zhang J G, Han G H, et al. Efficacy and safety of XELOX combined with anlotinib and penpulimab vs XELOX as an adjuvant therapy for ctDNA-positive gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma: A protocol for a randomized, controlled, multicenter phase II clinical trial (EXPLORING study) [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1232858.
- [13] Sha H Z, Tong F, Ni J Y, et al. First-line penpulimab (an anti-PD1 antibody) and anlotinib (an angiogenesis inhibitor) with nab-paclitaxel/gemcitabine (PAAG) in metastatic pancreatic cancer: A prospective, multicentre, biomolecular exploratory, phase II trial [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 143.
- [14] National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 [EB/OL]. (2017-11-27) [2025-12-09]. [https://dctd.cancer.gov/research/ctep-trials/trial-development#ctc\\_50](https://dctd.cancer.gov/research/ctep-trials/trial-development#ctc_50).
- [15] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会组织. 中国临床肿瘤学会(CSCO)原发性肝癌诊疗指南-2024 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2024: 545-558.
- Chinese Society of Clinical Oncology Guidelines Working Committee. *Guidelines of Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO): Diagnosis and Treatment of Primary Liver Cancer (2024)* [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2024: 545-558.
- [16] 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: 3-76.
- Liu G E. *China Guidelines for Pharmacoeconomic Evaluation 2020* [M]. Beijing: China Market Press, 2020: 3-76.
- [17] Guyot P, Ades A E, Ouwens M J N M, 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.
- [18] Latimer N R. Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials: Extrapolation with patient-level data: Inconsistencies, limitations, and a practical guide [J]. *Med Decis Making*, 2013, 33(6): 743-754.
- [19] Ren Z G, Xu J M, Bai Y X, et al. Sintilimab plus a bevacizumab biosimilar (IBI305) versus sorafenib in unresectable hepatocellular carcinoma (ORIENT-32): A randomised, open-label, phase 2—3 study [J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(7): 977-990.
- [20] 米内网. 药品和医学服务价格 [EB/OL]. (2025-06-10) [2025-07-09]. <https://db.menet.com.cn>.
- MENET. *Drug and Medical Service Pricing* [EB/OL]. (2025-06-10) [2025-07-09]. <https://db.menet.com.cn>.
- [21] 国家统计局. 中华人民共和国统计法 [M]. 北京: 中国统计出版社, 2024: 1-13.
- National Bureau of Statistics. *Statistics Law of the People's Republic of China* [M]. Beijing: China Statistics Press, 2024: 1-13.
- [22] 陈豪, 刘世贤, 李顺平, 等. 特瑞普利单抗联合阿昔替尼一线治疗晚期肾细胞癌的成本-效果分析 [J]. *医药导报*, 2025, 44(6): 965-972.
- Chen H, Liu S X, Li S P, et al. Cost-utility analysis of toripalimab plus axitinib in the first-line treatment of advanced renal cell carcinoma [J]. *Her Med*, 2025, 44(6): 965-972.
- [23] EXCELLENCE N I F H A C. NICE technology appraisal guidance 189 — Sorafenib for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma [R]. the United Kingdom, 2013.
- [24] Briggs A H, Weinstein M C, Fenwick E A L, et al. Model parameter estimation and uncertainty analysis: A report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force Working Group-6 [J]. *Med Decis Making*, 2012, 32(5): 722-732.

- [25] Zhou J, Lan T J, Lu H, et al. Price negotiation and pricing of anticancer drugs in China: An observational study [J]. *PLoS Med*, 2024, 21(1): e1004332.
- [26] Xia M G, Wen J Y, Liu Q, et al. Promoting access to innovative anticancer medicines: A review of drug price and national reimbursement negotiation in China [J]. *INQUIRY*, 2023, 60: 00469580231170729.
- [27] 药智数据企业版. 药品中标价格查询 [EB/OL]. (2025-09-23) [2025-09-28]. <https://vip.yaozh.com>. Yaozh Data Enterprise Edition. Drug Winning Bid Price Query [EB/OL]. (2025-09-23) [2025-09-28]. <https://vip.yaozh.com>.
- [28] Liao W T, Xu H Q, Hutton D, et al. Cost-effectiveness analysis of durvalumab plus tremelimumab as first-line therapy in patients with unresectable hepatocellular carcinoma [J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2024, 16: 17588359241274625.
- [29] Cai H F, Lin J W, Zhu H D, et al. Camrelizumab plus rivoceranib compared sorafenib as first-line therapeutic options for advanced hepatocellular carcinoma in China: A cost-effectiveness analysis [J]. *BMJ Open*, 2024, 14(12): e079603.
- [30] Zhou T, Cao Y D, Wang X T, et al. Economic evaluation of sintilimab plus bevacizumab versus sorafenib as a first-line treatment for unresectable hepatocellular carcinoma [J]. *Adv Ther*, 2022, 39(5): 2165-2177.
- [31] Wen F, Zheng H R, Zhang P F, et al. Atezolizumab and bevacizumab combination compared with sorafenib as the first-line systemic treatment for patients with unresectable hepatocellular carcinoma: A cost-effectiveness analysis in China and the United States [J]. *Liver Int*, 2021, 41(5): 1097-1104.
- [32] Liu L L, Wang L, Ding Y L, et al. Cost-effectiveness of atezolizumab plus bevacizumab versus sorafenib as first-line therapy in unresectable hepatocellular carcinoma in the US and Chinese setting: A modelling comparison study [J]. *BMJ Open*, 2025, 15(3): e094804.
- [33] Zeng X H, Jia Y X, Chen H M, et al. A real-world analysis of survival and cost-effectiveness of sintilimab plus bevacizumab biosimilar regimen in patients with advanced hepatocellular carcinoma [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2023, 149(11): 9213-9219.
- [34] 陈秋平, 邵明义, 崔鸿雁, 等. 度伐利尤单抗联合曲美木单抗一线治疗晚期肝细胞癌的成本-效用分析 [J]. *医药导报*, 2023, 42(10): 1492-1497. Chen Q P, Shao M Y, Cui H Y, et al. Cost-effectiveness analysis of durvalumab combined with tremelimumab in the first-line treatment of advanced hepatocellular carcinoma [J]. *Her Med*, 2023, 42(10): 1492-1497.
- [35] 国家医疗保障局, 国家卫生健康委. 国家医保局 国家卫生健康委关于印发《支持创新药高质量发展的若干措施》的通知 [EB/OL]. (2025-07-01) [2025-10-09]. [https://www.nhsa.gov.cn/art/2025/7/1/art\\_104\\_17058.html](https://www.nhsa.gov.cn/art/2025/7/1/art_104_17058.html). National Healthcare Security Administration, National Health Commission of the People's Republic of China. Circular on Issuing the "Several Measures to Support the High-Quality Development of Innovative Drugs" [EB/OL]. (2025-07-01) [2025-10-09]. [https://www.nhsa.gov.cn/art/2025/7/1/art\\_104\\_17058.html](https://www.nhsa.gov.cn/art/2025/7/1/art_104_17058.html).
- [36] 丁锦希, 孟凡月, 王锐, 等. 大力发展商业健康险多元支持生物医药创新 [J]. *中国医疗保险*, 2025(8): 31-38. Ding J X, Meng F Y, Wang R, et al. Developing commercial health insurance vigorously and supporting biomedical innovation diversely [J]. *China Health Insur*, 2025(8): 31-38.
- [37] 国家医疗保障局. “双目录”机制启动: 协同共治支持创新药高质量发展 [EB/OL]. (2025-07-15) [2025-10-09] [https://www.nhsa.gov.cn/art/2025/7/15/art\\_14\\_17274.html](https://www.nhsa.gov.cn/art/2025/7/15/art_14_17274.html). National Healthcare Security Administration. Launch of the “Dual-Catalog” Mechanism: Collaborative Governance to Support High-Quality Development of Innovative Drugs [EB/OL]. (2025-07-15) [2025-10-09] [https://www.nhsa.gov.cn/art/2025/7/15/art\\_14\\_17274.html](https://www.nhsa.gov.cn/art/2025/7/15/art_14_17274.html).

[责任编辑 齐静雯]