

晚期肝癌一线系统治疗药品的临床综合评价

符雨嫣,金春林,孙辉,王昊德,谢春艳,王海银*

上海市卫生和健康发展研究中心(上海市医学科学技术情报研究所),上海 201199

【摘要】目的 通过药品临床综合评价的方法,比较晚期肝癌一线系统治疗药品(索拉非尼、仑伐替尼和FOLFOX4方案)的临床综合价值,以期为医院临床合理用药和目录准入决策提供参考。**方法** 首先,根据《药品临床综合评价管理指南(2021年版 试行)》,通过文献复习、专家调研和专家论证会构建晚期肝癌一线系统治疗药品临床综合评价指标体系。其次,采用系统文献综述、Meta分析及其他相关数据资料分析的方法,根据指标体系对索拉非尼、仑伐替尼和FOLFOX4方案各维度、各指标进行定性、定量整合分析。**结果** 各维度综合评价结果显示,在安全性、有效性和创新性方面,索拉非尼治疗晚期肝癌患者的3级及以上不良反应发生率低于仑伐替尼及FOLFOX4方案;索拉非尼与仑伐替尼临床疗效明确,获多篇临床指南推荐,显著优于FOLFOX4方案;索拉非尼与仑伐替尼为多靶点靶向治疗药物,其创新价值显著优于FOLFOX4方案。在经济性、适宜性和可及性方面,仑伐替尼由于上市时间短且价格较高,索拉非尼的成本-效果优于仑伐替尼;索拉非尼和FOLFOX4方案的药品配备率较高,可及性可满足患者需求,显著优于仑伐替尼。**结论** 相比于仑伐替尼和FOLFOX4方案,索拉非尼在6个维度均具有较好的表现,其临床综合价值高于仑伐替尼、FOLFOX4方案。

【关键词】 药品临床综合评价;肝癌;索拉非尼;仑伐替尼;FOLFOX4

【中图分类号】 R979.1

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2021)10-0066-05

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2021.10.012

Clinical application evaluation of the first-line system therapy drugs for treatment of advanced liver cancer

FU Yu-yan, JIN Chun-lin, SUN Hui, WANG Hao-de, XIE Chun-yan, WANG Hai-yin*

Shanghai Health Development Research Center, Shanghai Medical Information Center, Shanghai 201199, China

【Abstract】 Objective To compare the clinical application evaluation of the first-line system therapy drugs for advanced liver cancer (Sorafenib, Lenvatinib and FOLFOX4), in order to provide reference for the hospital's clinical rational use and catalogue access decision-making. **Methods** Firstly, a clinical application evaluation index system for the first-line system therapy drugs of advanced liver cancer was constructed through literature review, expert surveys and expert demonstrations, and the analytic hierarchy process was used to determine the weight of each index. Secondly, using systematic literature review, Meta analysis and other related data analysis methods, Sorafenib, Lenvatinib and FOLFOX4 were analyzed according to the indicator system. **Results** The incidence of grade 3 side effects of Sorafenib in patients with advanced liver cancer is lower than that of Lenvatinib and FOLFOX4. Sorafenib and Lenvatinib have clear clinical effects and have been recommended by many clinical guidelines, which are significantly better than the FOLFOX4. Due to the short time to market and higher price of Lenvatinib, the cost-effectiveness of Sorafenib is better than that of Lenvatinib. Sorafenib and FOLFOX4 have a higher drug provision rate which can meet the needs of patients, which is significantly better than Lenvatinib. **Conclusion** The comprehensive clinical value of Sorafenib is higher than that of Lenvatinib and FOLFOX4.

【Key words】 clinical application evaluation; liver cancer; Sorafenib; Lenvatinib; FOLFOX4

原发性肝癌是我国常见的恶性肿瘤之一,是我国第4位常见恶性肿瘤及第2位肿瘤致死病因,对我国

人民的生命和健康造成严重威胁,罹患肝癌对个人、家庭和社会带来沉重的经济负担。据全球恶性肿瘤

*通信作者:王海银, E-mail: why0522@126.com

状况报告表明,我国肝癌发病率为17.7/10万人,是全球整体发病率水平(8.9/10万人)的2倍^[1-2]。在生存水平方面,随着新治疗技术的应用,我国肝癌5年生存率由10.1%提升至12.1%,但仍低于世界平均水平^[3]。过往研究发现,肝癌的生存率和癌症发现阶段存在密切关系,多数确诊病例中发现即为中晚期,我国肝癌确诊病例中,70%以上为中晚期(巴塞罗那分期B期及以上)患者^[4],多数无法进行手术切除。因此肝癌系统治疗药品的规范化和普及性,直接影响多数中晚期肝癌患者的总生存时间。

《原发性肝癌诊疗规范(2019年版)》^[5]推荐索拉非尼、仑伐替尼和FOLFOX4方案(奥沙利铂联合亚叶酸钙、氟尿嘧啶静脉滴注的系统化疗方案)用于中国肝癌的一线标准系统治疗。多项临床试验研究表明,肝癌靶向治疗药品能够延长晚期肝癌患者生存时间,具有较好的临床疗效^[6-9]。然而,目前2018年版《国家基本药物目录》对于晚期肝癌治疗药品的保障较为薄弱。因此,遴选患者可及、可负担的肝癌治疗药品对于保障人群健康具有重要意义。

药品临床综合评价是基本药物遴选和动态调整、促进临床合理用药等工作的基础支撑。本研究选取晚期肝癌一线系统治疗药品索拉非尼、仑伐替尼和FOLFOX4方案作为研究对象,比较索拉非尼、仑伐替尼和FOLFOX4方案的药品临床综合价值,以期为医院临床合理用药和目录准入决策提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床综合评价指标体系构建

本研究根据《药品临床综合评价管理指南(2021年版 试行)》^[10],围绕晚期肝癌一线系统治疗药品的安全性、有效性、经济性、创新性、适宜性和可及性6个维度,通过文献复习、专家调研,确定各维度关键评价指标。召开专家论证会,邀请5位临床专家、5位药学专家、5位卫生经济学及5位药物政策学专家进行指标体系论证。最终形成专家认可、符合肝癌疾病领域特点的临床评价指标体系。

1.2 各维度药品临床综合评价

基于上述构建的晚期肝癌一线系统治疗药品临床综合评价指标体系,对索拉非尼、仑伐替尼和FOLFOX4

方案的6个维度进行定性、定量分析。在安全性、有效性和经济性方面,采用文献系统综述和Meta分析的方法进行定量分析,并结合补充资料如药品不良反应监测报告、国际卫生技术评估报告进行定性分析。在创新性、适宜性和可及性方面,本研究综合国内外药品价格数据、国内药品配备率数据以及其他相关数据进行定量分析,并结合药品说明书、多学科专家访谈定性分析。

2 结果

2.1 临床综合评价指标体系构建情况

该指标包括安全性、有效性、经济性、创新性、适宜性和可及性6个一级指标,其中,安全性包括3级不良事件、药品监督管理部门监测等2个二级指标;有效性包括临床疗效、生活质量和指南推荐等3个二级指标以及总生存期(overall survival, OS)、无进展生存期(progression free survival, PFS)等2个三级指标;经济性包括成本-效果比、卫生技术评估机构推荐等2个二级指标;适宜性包括医师推荐、患者依从性、医保目录和适应证等4个二级指标;可及性包括价格水平、可获得性和可负担性等3个二级指标及配备率、市场份额、城市可负担性和农村可负担性等4个三级指标;创新性包括药物机理、临床急需、专利价值和技术国产化等4个二级指标。

2.2 晚期肝癌一线系统治疗药品各维度临床综合评价证据

2.2.1 安全性 3级以上不良事件发生率方面,本研究通过Meta分析的方法,系统比较分析索拉非尼、仑伐替尼单药或联合肝动脉化疗栓塞术(transarterial chemoembolization, TACE)的3级以上不良反应发生率。研究纳入随机对照研究或真实世界研究,排除全文不可及和单臂类研究。研究人群为不可进行手术的晚期肝癌患者。检索数据库包括PubMed、ClinicalTrial 官网,检索时间为建库至2020年11月15日。最终共纳入4篇研究^[11-14],共计1968例患者。Meta分析结果发现,在3级及以上不良反应事件发生率方面,索拉非尼与仑伐替尼等干预方案相比发生率更低,且差异有统计学意义($RR=0.70, 95\%CI:0.49\sim 0.99$)。采用Cochrane 风险偏倚评估工具对纳入的

4篇研究进行质量评价,其中1篇为中风险,3篇为低风险。除Meta分析外,通过综述FOLFOX4方案和索拉非尼的Ⅲ期临床试验研究得出,FOLFOX4方案的3级及以上不良反应事件发生率(55.74%)^[15]显著高于索拉非尼(20.1%)^[16]。

药品监督管理部门监测报告方面,加拿大、日本及美国等国家药品监督管理部门提示索拉非尼、仑伐替尼和FOLFOX4方案均具有安全性风险。

2.2.2 有效性 临床疗效方面,本研究通过网状Meta分析的方法,系统比较分析索拉非尼、仑伐替尼的临床疗效。网状Meta分析纳入临床随机对照试验或真实世界研究,排除单臂研究或数据不全的研究。研究人群为不可进行手术的晚期肝癌患者。检索数据库包括PubMed、ClinicalTrial官网,检索时间为建库至2020年11月15日。共纳入13篇研究,包括11篇报道OS的研究^[6,11,13,17-24]和8篇报道PFS^[6,11,13,20-22,24-25]的研究,共计4351例患者。网状Meta分析结果显示,与索拉非尼相比,仑伐替尼的OS($RR=0.89$, 95%CI: 0.48~1.50)和PFS($RR=0.55$, 95%CI: 0.23~1.10)差异无统计学意义。采用Cochrane风险偏倚评估工具对纳入的13篇研究进行质量评价,其中4篇为中风险,9篇为低风险。除网状Meta分析外,通过综述FOLFOX4方案、索拉非尼和仑伐替尼的临床Ⅲ期试验研究得出,索拉非尼和仑伐替尼的OS均超过12个月(索拉非尼为12.3个月^[6];仑伐替尼为13.6个月^[6])均显著优于FOLFOX4方案(6.4个月)^[15]。

在生活质量方面,本研究通过文献综述的方法总结和分析3个药品治疗对晚期不可切除肝癌患者生命质量的影响。检索数据库为PubMed,检索得到4篇关于索拉非尼和仑伐替尼的相关文献。文献综述结果显示,索拉非尼与仑伐替尼在改善患者生活质量方面差异无统计学意义^[6,18,26-27]。

在指南推荐方面,共检索12篇中国、美国、欧洲等国家权威机构或行业协会发布的权威性肝癌治疗指南^[5,28-32],其中12篇指南均推荐索拉非尼,10篇指南推荐仑伐替尼,4篇指南推荐FOLFOX4方案。

2.2.3 经济性 在成本-效果方面,本研究通过系统文献综述的方法,系统比较分析3个药品的成本-效果。系统文献综述纳入经济学研究,排除综述或缺乏相关数据的文献。检索数据库包括PubMed、ISPOR

数据库。文献综述结果显示,以2020年1倍人均国内生产总值(72 447元)为阈值时,3篇文献^[33-35](共检索到5篇^[33-37])认为索拉非尼相比仑伐替尼更具有成本-效果优势,1篇文献^[39](共检索到2篇^[38-39])认为索拉非尼相比FOLFOX4方案更具有成本-效果优势。

在卫生技术评估机构推荐方面,英国、澳大利亚、加拿大及中国台湾地区均推荐索拉非尼、仑伐替尼用于治疗肝癌,FOLFOX4方案未获推荐。

2.2.4 适宜性 在医师推荐和患者依从性方面,本研究通过访谈来自上海、湖北、江苏、河南和安徽的5位临床专家采集数据。访谈结果表明,索拉非尼、仑伐替尼的医师推荐度和患者依从性均较高,FOLFOX4方案较低。

在医保目录和适应证方面,3个药品均已准入当前医保目录。索拉非尼的适应证涵盖3个癌症(肝癌、肾癌和甲状腺癌),仑伐替尼仅涵盖一个(肝癌),FOLFOX4方案适应证较宽泛(晚期肿瘤)。

2.2.5 可及性 在价格水平方面,索拉非尼、仑伐替尼在中国的价格均为国际最低价。

在可获得性方面,FOLFOX4方案(79%)、索拉非尼(38%)的药品配备率显著高于仑伐替尼(4%)。药品配备率数据来源于全国医药经济信息网数据库(截至2020年11月)。

在可负担性方面,FOLFOX4方案最优,年治疗费用个人负担7045.82元,分别占2019年我国城镇和农村居民人均可支配收入的17%和44%。索拉非尼纳入第4批国家组织药品集中采购后,治疗费用个人负担为21 085.00元,分别占城镇和农村居民人均可支配收入的50%和132%。仑伐替尼年治疗费用个人负担为35 482.00元,分别占城镇和农村居民人均可支配收入的84%和221%。索拉非尼可负担性优于仑伐替尼。

2.2.6 创新性 索拉非尼与仑伐替尼属于多靶点抗癌药,药物机理创新性优于FOLFOX4方案。

在临床急需程度上,本研究通过专家访谈采集数据(方法参考2.2.4)。临床专家访谈结果表明,索拉非尼与仑伐替尼为目前临床急需的癌症防治用药,临床急需程度较高。

在专利价值和技术国产化方面,索拉非尼与FOLFOX4方案已过专利期,专利价值较低。但目前已有2个及以上的仿制药批准上市,可促进技术国产化。

3 讨论

本研究着眼于疾病负担沉重、临床需求高的肝癌,采用药品临床综合评价的研究方法比较分析晚期肝癌一线系统治疗药品索拉非尼、仑伐替尼和FOLF-
OX4方案的综合价值,该结果可为医院临床合理用药和目录准入决策提供参考。

研究显示,在安全性方面,索拉非尼治疗晚期肝癌患者的3级及以上不良反应发生率低于仑伐替尼及FOLFOX4方案,其安全性优于仑伐替尼和FOLF-
OX4方案。在有效性方面,网状Meta分析和文献综述结果表明,索拉非尼与仑伐替尼的OS、PFS及生命质量改善情况差异无统计学意义,两者获多篇临床指南推荐,其有效性均显著优于FOLFOX4方案。在经济性方面,索拉非尼获得经济学评价研究推荐更多,且获卫生技术评估机构推荐更多,其经济性优于仑伐替尼及FOLFOX4方案。在创新性方面,索拉非尼与仑伐替尼为多靶点靶向治疗药物,其创新价值显著优于FOLFOX4方案。在适宜性方面,索拉非尼和仑伐替尼适宜性优于FOLFOX4方案。在可及方面,索拉非尼和FOLFOX4方案的药品配备率较高,可及性可满足患者需求,仑伐替尼由于上市时间短且价格较高,可及性较低。

综合来看,相比于仑伐替尼和FOLFOX4方案,索拉非尼在6个维度均具有较好的表现,仑伐替尼的经济性和可及性较差,FOLFOX4方案的安全性、有效性、创新性和适宜性较差。

自2018年以来,药品临床综合评价这一技术工具在基本药物目录制度完善、临床合理用药等研究领域广泛应用。本研究遵循《药品临床综合评价管理指南(2021年版 试行)》^[10]规范流程、内容方法,并充分运用卫生技术评估方法等多学科工具,研究结果可靠,证据等级高。

本研究依然具有一定的局限性。首先,本研究仅选择《原发性肝癌诊疗规范(2019年版)》^[5]中推荐的晚期肝癌一线治疗药品(索拉非尼、仑伐替尼、FOLF-
OX4方案)作为评价药品,而未考虑尚未被我国指南推荐的其他治疗方案。如近日美国临床肿瘤学会发布的晚期肝癌指南中,首次推荐阿替利珠单抗联合贝

伐珠单抗的联合疗法作为晚期肝癌的一线治疗方案^[40]。目前,我国国家药品监督管理局已批准该治疗方案用于晚期肝癌的一线治疗,然而仍未更新至我国最新肝癌指南中。因此,本研究未针对阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗的药品临床综合价值进行系统研究,有待进一步完善。其次,本研究侧重于已发表文献资料整合分析,有待结合真实世界数据进一步验证。最后,本研究构建的肝癌领域药品临床综合评价指标体系是否真正符合临床实际应用还有待进一步验证。

【参考文献】

- [1] World Health Organization. Global cancer observatory [EB/OL]. (2020-12-30)[2021-03-05]. <https://www-dep.iarc.fr/WHOdb/WHOdb.htm>.
- [2] 中华预防医学会肝胆胰疾病预防与控制专业委员会,中国研究型医院学会肝病专业委员会,中华医学会肝病学会,等.原发性肝癌的分层筛查与监测指南(2020版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2021,43(1):60-77.
- [3] Zeng H, Chen W, Zheng R, et al. Changing cancer survival in China during 2003-15: a pooled analysis of 17 population-based cancer registries [J]. Lancet Glob Health, 2018, 6(5): e555-e567.
- [4] Zhong J H, Peng N F, You X M, et al. Tumor stage and primary treatment of hepatocellular carcinoma at a large tertiary hospital in China: a real-world study [J]. Oncotarget, 2017, 8(11): 18296-18302.
- [5] 国家卫生健康委员会医政医管局.原发性肝癌诊疗规范(2019年版)[J]. 中华消化外科杂志, 2020, 19(1):1-20.
- [6] Kudo M, Finn R S, Qin S, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial [J]. Lancet, 2018, 391(10126):1163-1173.
- [7] Finn R S, Merle P, Granito A, et al. Outcomes of sequential treatment with sorafenib followed by regorafenib for HCC: additional analyses from the phase III RESORCE trial [J]. J Hepatol, 2018, 69(2):353-358.
- [8] Ross P J, Ma Y T, Palmer D H, et al. Real-world experience of regorafenib in patients with hepatocellular carcinoma: a multicenter United Kingdom study [J]. J Clin Oncol, 2020, 38 (Suppl 4):S499.
- [9] Ikeda M, Sung M W, Kudo M, et al. A phase 1b trial of lenvatinib (LEN) plus pembrolizumab (PEM) in patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC) [J]. J Clin Oncol, 2018, 36(Suppl 15):S4076.
- [10] 国家卫生健康委办公厅.药品临床综合评价管理指南(2021年版 试行)[EB/OL].(2021-07-28)[2021-07-30]. <http://www.nhc.gov.cn/yaozs/s2908/202107/532e20800a47415d84adf3797b0f4869.shtml>.
- [11] Alsina A, Kudo M, Vogel A, et al. Subsequent anticancer medication following first-line lenvatinib: a posthoc responder analysis from the phase 3 REFLECT study in unresectable hepatocellular carcinoma [J]. J Clin Oncol, 2019, 37(Suppl 4): S371.

- [12] Pinter M, Hucke F, Graziadei I, et al. Advanced-stage hepatocellular carcinoma: transarterial chemoembolization versus sorafenib[J]. *Radiology*, 2012, 263(2):590-599.
- [13] Park J W, Yang K, Kim D Y, et al. Sorafenib with or without concurrent transarterial chemoembolization in patients with advanced hepatocellular carcinoma: the phase III STAH trial [J]. *J Hepatol*, 2019, 70(4):684-691.
- [14] Zhang Y, Fan W, Wang Y, et al. Sorafenib with and without transarterial chemoembolization for advanced hepatocellular carcinoma with main portal vein tumor thrombosis: a retrospective analysis[J]. *Oncologist*, 2015; 20(12):1417-1424.
- [15] Qin S, Bai Y, Lim H Y, et al. Randomized, multicenter, open-label study of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin versus doxorubicin as palliative chemotherapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma from Asia [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(28):3501-3508
- [16] Cheng A L, Kang Y K, Chen Z, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Lancet Oncol*, 2009, 10(1):25-34.
- [17] Bruix J, Takayama T, Mazzaferro V, et al. Adjuvant sorafenib for hepatocellular carcinoma after resection or ablation (STORM): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(13):1344-1354.
- [18] Cheng A L, Kang Y K, Chen Z, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Lancet Oncol*, 2009, 10(1):4-5.
- [19] Ren B, Wang W, Shen J, et al. Transarterial chemoembolization (TACE) combined with sorafenib versus TACE alone for unresectable hepatocellular carcinoma: a propensity score matching study[J]. *J Cancer*, 2019, 10(5):1189-1196.
- [20] Meyer T, Fox R, Ma Y T, et al. Sorafenib in combination with transarterial chemoembolisation in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (TACE 2): a randomised placebo-controlled, double-blind, phase 3 trial [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2017, 2(8):565-575.
- [21] Kudo M, Moriguchi M, Numata K, et al. S-1 versus placebo in patients with sorafenib-refractory advanced hepatocellular carcinoma (S-CUBE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2017, 2(6):407-417.
- [22] Muhammad A, Dhamija M, Vidyarthi G, et al. Comparative effectiveness of traditional chemoembolization with or without sorafenib for hepatocellular carcinoma [J]. *World J Hepatol*, 2013, 5(7):364.
- [23] Zhu K, Chen J, Lai L, et al. Hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: treatment with transarterial chemoembolization combined with sorafenib—a retrospective controlled study [J]. *Radiology*, 2014, 272(1):284-293.
- [24] Kudo M, Imanaka K, Chida N, et al. Phase III study of sorafenib after transarterial chemoembolisation in Japanese and Korean patients with unresectable hepatocellular carcinoma [J]. *Eur J Cancer*, 2011, 47(14):2117-2127.
- [25] Hoffmann K, Ganten T, Gotthardt D, et al. Impact of neo-adjuvant sorafenib treatment on liver transplantation in HCC patients—a prospective, randomized, double-blind, phase III trial [J]. *BMC Cancer*, 2015, 15(1):1-11.
- [26] Chau I, Peck-Radosavljevic M, Borg C, et al. Ramucirumab as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first-line therapy with sorafenib: patient-focused outcome results from the randomised phase III REACH study [J]. *Eur J Cancer*, 2017, 81:17-25.
- [27] Llovet J M, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(4):378-390.
- [28] Benson A B, D'Angelica M I, Abbott D E, et al. NCCN Guidelines Insights: Hepatobiliary Cancers, Version 2, 2019, Featured Updates to the NCCN Guidelines. [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2019, 17(4): 302-310.
- [29] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of Hepatocellular Carcinoma [J]. *J Hepatol*, 2018, 69(1):182-236.
- [30] Vogel A, Cervantes A, Chau I, et al. Hepatocellular Carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-up [J]. *Ann Oncol*, 2018, 29 (Suppl 4): iv238-iv255.
- [31] Omata M, Cheng A L, Kokudo N, et al. Asia-Pacific Clinical Practice Guidelines on the Management of Hepatocellular Carcinoma: a 2017 Update [J]. *Hepatol Int*, 2017, 11(4):317-370.
- [32] Cheung T T, Kwok P C, Chan S, et al. Hong Kong Consensus Statements for the Management of Unresectable Hepatocellular Carcinoma [J]. *Liver Cancer*, 2018, 7(1):40-54.
- [33] Cai H, Zhang L, Li N, et al. Lenvatinib versus sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma: a cost-effectiveness analysis [J]. *J Comp Eff Res*, 2020, 9(8):553-562.
- [34] Saiyed M, Byrnes J, Srivastava T, et al. Cost-effectiveness of lenvatinib compared with sorafenib for the first-line treatment of advanced hepatocellular carcinoma in Australia [J]. *Clin Drug Investig*, 2020, 40(12):1167-1176.
- [35] Li X, Wudong G, Wang Y. Cost effectiveness analysis of lenvatinib for the first-line treatment of individuals with unresectable hepatocellular carcinoma [J]. *Value Health*, 2020(5):S37.
- [36] Kobayashi M, Kudo M, Izumi N, et al. Cost-effectiveness analysis of lenvatinib treatment for patients with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC) compared with sorafenib in Japan [J]. *J Gastroenterol*, 2019, 54(6):558-570.
- [37] Kim J J, McFarlane T, Tully S, et al. Lenvatinib versus sorafenib as first-line treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: a cost-utility analysis [J]. *Oncologist*, 2020, 25(3): e512-e519.
- [38] Qin S, Eliza K, Tan S C, et al. Cost-effectiveness analysis of FOLFOX4 and sorafenib for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma in China [J]. *Cost Eff Resour Alloc*, 2018, 16(1):29.
- [39] Zhang P, Wen F, Li Q. FOLFOX4 or sorafenib as the first-line treatments for advanced hepatocellular carcinoma: a cost-effectiveness analysis [J]. *Dig Liver Dis*, 2016, 48(12):1492-1497.
- [40] Gordon J D, Kennedy E B, Abou-Alfa G K, et al. Systemic Therapy for Advanced Hepatocellular Carcinoma: ASCO Guideline [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(36): 4317-4345.

收稿日期:2021-07-30 本文编辑:任洁