

阿帕替尼联合多柔比星二线治疗铂类耐药的复发性卵巢癌的成本-效果分析

詹少卿*, 柳小亚, 周佳琦, 陈霞 (南通市第一人民医院药剂科, 江苏 南通 226000)

中图分类号 R956 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2024)10-1238-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2024.10.15



摘要 目的 从中国卫生体系角度评价阿帕替尼联合多柔比星二线治疗铂类药物耐药的复发性卵巢癌(OC)的经济性。方法 基于APPROVE试验和相关文献数据构建三状态分区生存模型,模型模拟时限为10年,循环周期为4周,成本和效果的贴现率为5%。以成本和质量调整生命年(QALYs)作为模型产出指标并计算增量成本-效果比(ICER),评价阿帕替尼联合多柔比星对比多柔比星单独化疗二线治疗铂类药物耐药的复发性OC的经济性,并采用单因素敏感性分析、概率敏感性分析以及情境分析验证基础分析结果的稳健性。**结果** 基础分析结果表明,与单独化疗相比,阿帕替尼联合多柔比星方案的ICER为124 678.25元/QALY,低于本研究设定的意愿支付(WTP)阈值(3倍我国2022年人均国内生产总值257 094元)。情境分析结果显示,随着模拟时限的延长,阿帕替尼联合多柔比星方案的ICER逐渐降低,降幅逐渐减小,均低于本研究设定的WTP阈值。单因素敏感性分析结果显示,对ICER影响程度最大的因素包括疾病进展状态效用值、体表面积、贴现率和最佳支持治疗成本等。概率敏感性分析结果表明,在本研究设定的WTP阈值下,阿帕替尼联合多柔比星方案具有经济性的概率超过99%。**结论** 从中国卫生体系角度,以3倍我国2022年人均国内生产总值为WTP阈值,阿帕替尼联合多柔比星对比多柔比星单独化疗二线治疗铂类药物耐药的复发性OC更具经济性。

关键词 阿帕替尼;多柔比星;铂类耐药;复发性卵巢癌;分区生存模型;成本-效果分析

Cost-effectiveness analysis of apatinib combined with adriamycin for second-line treatment of platinum-resistant recurrent ovarian cancer

ZHAN Shaoqing, LIU Xiaoya, ZHOU Jiaqi, CHEN Xia (Dept. of Pharmacy, Nantong First People's Hospital, Jiangsu Nantong 226000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To evaluate the cost-effectiveness of apatinib combined with adriamycin in the second-line chemotherapy of platinum-resistant recurrent ovarian cancer (OC) from the perspective of the health system in China. **METHODS** A three-state partitioned survival model was constructed based on the APPROVE clinical trial and related literature data, with a model simulation time frame of 10 years and a 4-week cycle, and both cost and utility values were discounted using a 5% discount rate. Cost and quality-adjusted life years (QALYs) were used as a model output indicator and the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) was calculated to evaluate the cost-effectiveness of apatinib combined with adriamycin versus adriamycin chemotherapy in the second-line treatment of platinum-resistant recurrent OC. One-way sensitivity analysis, probability sensitivity analysis and scenario analysis were used to verify the robustness of the base-case analysis results. **RESULTS** The results of base-case analysis indicated that compared with chemotherapy alone, ICER of patients receiving apatinib combined with adriamycin was 124 678.25 yuan/QALY, which was less than willingness-to-pay (WTP) threshold set in this study [3 times per capita gross domestic product (GDP) of China in 2022 (257 094 yuan)]. The results of scenario analysis showed that, with the extension of the simulation time limit, the ICER of apatinib combined with adriamycin was gradually reduced, and the decline was gradually reduced, but both were less than WTP threshold. The results of single factor sensitivity analysis showed that the factors that had the greatest impact on ICER were the utility value of progression, body surface area, discount rate, and the cost of best supportive treatment, etc. The results of probability sensitivity analysis showed that under WTP threshold set in this study, the economic probability of apatinib combined with adriamycin was about 99%. **CONCLUSIONS** From the perspective of China's health system, using three times the per capita GDP in 2022 as the WTP threshold, the combination of apatinib and adriamycin is more cost-effective than adriamycin alone in second-line chemotherapy for platinum-resistant recurrent OC.

KEYWORDS apatinib; adriamycin; platinum-resistant; recurrent ovarian cancer; partitioned survival model; cost-effectiveness analysis

* 第一作者 副主任药师。研究方向:药物经济学、临床药学。

E-mail:863538216@qq.com

卵巢癌(ovarian cancer, OC)是最常见的妇科肿瘤之一,2020年全球约有31万新诊断OC病例和20万OC死亡病例,其中17.6%的新发病例和18.1%的死亡病例发生在中国^[1]。由于OC的早期症状不典型,超过70%的患者诊治时已为晚期^[2]。目前,对于新诊断的OC患者,减瘤手术联合铂类药物化疗(伴或不伴贝伐珠单抗)是标准治疗方法^[3],但治疗后几乎所有患者都会复发并最终发展为铂类药物耐药。在这种情况下,多柔比星、多西紫杉醇、紫杉醇或拓扑替康的单药治疗是OC患者主要的治疗选择,但患者生存期非常短,治疗需求未能得到满足。

抗血管生成药物可通过抑制肿瘤新生血管形成来控制肿瘤生长,代表药物有贝伐珠单抗、帕唑帕尼、西地尼布等,但其仍然难以突破治疗瓶颈,因此需要寻找更为高效低毒的治疗方案。阿帕替尼是一种口服小分子酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI),可高选择性地结合并抑制血管内皮生长因子受体2(vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGFR-2),其临床疗效已在肝细胞癌和胃癌中得到证实。2022年发表在JAMA杂志上的一项我国多中心Ⅲ期随机对照试验(APPROVE试验)比较了多柔比星脂质体(以下简称为“多柔比星”)单独化疗或与阿帕替尼联合用于二线治疗铂类药物耐药、复发性OC的有效性和安全性^[4]。该研究表明,与多柔比星单独化疗相比,多柔比星联合阿帕替尼显著延长了患者的中位总生存期(overall survival, OS)[23.0个月 vs. 14.4个月;危险比(hazard ratio, HR)=0.66, 95%置信区间(confidence interval, CI)(0.40, 1.09)]和中位无进展生存期(progression-free survival, PFS)[5.8个月 vs. 3.3个月; HR=0.44, 95%CI(0.28, 0.71)]。国家卫健委发布的《卵巢癌诊疗指南(2022年版)》推荐阿帕替尼联合多柔比星用于铂类药物耐药的OC的治疗^[5],这种联合治疗方案虽具有良好的疗效和安全性,但我国医保目录未将阿帕替尼二线治疗OC的方案纳入医保报销范围,且其价格相对较高,患者疾病经济负担较重,故对其开展药物经济学研究就显得尤为重要。鉴于此,本研究利用APPROVE试验的临床数据,构建三状态分区生存模型,从我国卫生体系角度评价阿帕替尼联合多柔比星对比多柔比星单独化疗在铂类药物耐药的复发性OC患者二线治疗中的经济性,以期为我国卫生决策提供参考。

1 资料与方法

1.1 目标人群与干预措施

本研究目标人群与APPROVE试验一致:患者年龄≥18岁;经组织病理学证实为上皮性OC、原发性腹膜癌或

输卵管癌;在停止任何铂类药物化疗期间或近6个月内有疾病进展(progressive disease, PD);东部肿瘤协作组体能状态评分为0或1分。

本研究的干预措施参考APPROVE试验。该研究将纳入的全国152例晚期OC患者大致以1:1的比例分为阿帕替尼组和单独化疗组。单独化疗组患者在治疗第1天静脉注射盐酸多柔比星注射液40 mg/m²,每4周注射1次,使用6个周期;阿帕替尼组患者在单独化疗组基础上加服甲磺酸阿帕替尼片,250 mg, qd。两组患者均用药至PD或出现不可接受的毒性作用。本研究假设所有患者PD后均接受最佳支持治疗和紫杉醇注射液80 mg/m²,每周1次^[4]。

1.2 模型结构

本研究使用三状态分区生存模型对疾病进展过程进行模拟,根据疾病进展过程,患者状态可划分为PFS、PD和死亡3种状态。假设模拟开始时所有患者均处于PFS状态,根据临床给药方案,本研究将模型循环周期设为4周,模型模拟结果显示,10年后有99%的患者进入死亡状态,故本模型的模拟时限为10年。研究角度为中国卫生体系,成本和效果均使用5%的贴现率^[6];模型构建及成本-效果分析均使用Excel 2016完成。模型产出指标包括总成本、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);意愿支付(willingness-to-pay, WTP)阈值设定为3倍我国2022年人均国内生产总值(gross domestic product, GDP),即257 094元/QALY(数据来自国家统计局统计公报)。

1.3 生存分析

当模拟时间处于随访期内时,可直接从OS和PFS曲线中获取各状态的人数分布,PFS状态的人数比例由PFS曲线提供,死亡状态的人数比例=1-总体生存率,PD状态的人数比例为OS曲线与PFS曲线的生存率之差。当模拟时间超出随访期时,使用参数法计算生存函数。使用WebplotDigitizer(https://apps.automeris.io/wpd/index.zh_CN.html)对APPROVE试验的生存曲线进行数据提取,使用R4.3.0软件的SurvHE程序包对PFS曲线和OS曲线进行拟合。根据赤池信息准则(Akaike information criterion, AIC)和贝叶斯信息准则(Bayesian information criterion, BIC)判断最优的拟合曲线分布,获取拟合曲线的分布参数从而计算生存率。两组患者的PFS曲线和OS曲线见图1。拟合结果及最优选择分别见表1、表2。

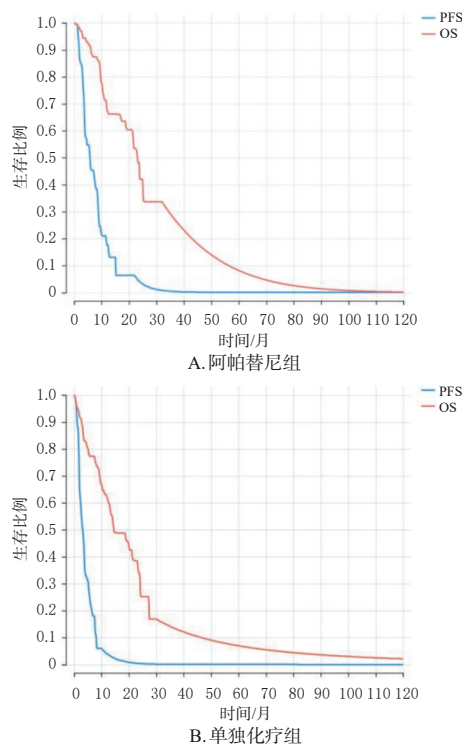


图1 两组患者的PFS和OS拟合曲线

表1 生存曲线拟合分布的AIC和BIC值

生存曲线	模型准则	Exponential	Gompertz	Weibull	log-logistic	log-normal
阿帕替尼组PFS曲线	AIC	239.957	238.163	230.352	225.179	223.231
	BIC	242.314	242.877	235.066	229.893	227.945
单独化疗组PFS曲线	AIC	255.671	252.971	245.044	239.153	237.353
	BIC	257.975	257.580	249.652	243.761	241.961
阿帕替尼组OS曲线	AIC	268.325	266.891	265.043	264.872	265.196
	BIC	270.681	271.604	269.757	269.586	269.909
单独化疗组OS曲线	AIC	323.253	323.289	323.960	326.337	327.269
	BIC	325.557	327.897	328.568	330.945	331.878

表2 生存曲线最优拟合分布及分布参数

生存曲线	最优拟合分布	形状参数	尺度参数
阿帕替尼组PFS曲线	log-normal	1.762	0.759
单独化疗组PFS曲线	log-normal	1.176	0.762
阿帕替尼组OS曲线	log-logistic	1.718	22.252
单独化疗组OS曲线	Exponential		0.044

1.4 成本和效用值

本研究选择我国卫生体系对两种方案进行经济性评估,成本只考虑直接医疗成本,包括药品成本、实验室检查成本、放射检查成本与药物不良反应处理成本。其中,药品成本为药智网(<https://www.yaozh.com/>)2023年公布的药品中标价均值;实验室检查和放射检查成本取北京、福建、浙江、安徽、贵州等12个省市医疗服务项目价格的中位值^[6];药物不良反应仅纳入 ≥ 3 级且发生率 $\geq 5\%$ 的不良反应,包括中性粒细胞减少、白细胞减少和高血压^[4]。模型中的健康效用参数与不良反应处理成本等均来源于已发表的文献^[7-11],所有成本参数均采用Gamma分布,效用值采用Beta分布。模型参数信息见表3。

表3 模型参数信息

参数	基线值	最小值	最大值	分布	参数来源
成本					
甲磺酸阿帕替尼片(0.25 g)/元	104.68	83.74	125.62	Gamma	药智网
多柔比星脂质体/(元/mg)	229.03	183.22	274.84	Gamma	药智网
紫杉醇注射液/(元/mg)	2.24	1.79	2.69	Gamma	药智网
血常规检查/(元/次)	10.00	8.00	12.00	Gamma	文献[6]
血生化检查/(元/次)	52.50	42.00	63.00	Gamma	文献[6]
CT检查/(元/次)	300.00	240.00	320.00	Gamma	文献[6]
最佳支持治疗/(元/周期)	4 143.00	3 314.40	4 971.60	Gamma	文献[7]
白细胞减少处理费用/(元/次)	2 309.99	1 847.99	2 771.99	Gamma	文献[8]
高血压治疗费用/(元/次)	90.00	72.00	108.00	Gamma	文献[9]
中性粒细胞减少处理费用/(元/次)	2 877.40	2 301.92	3 452.88	Gamma	文献[10]
不良反应发生率/%					
高血压(阿帕替尼组)	8.10	6.48	9.72	Beta	文献[4]
白细胞减少(阿帕替尼组)	6.80	5.44	8.16	Beta	文献[4]
中性粒细胞减少(阿帕替尼组)	14.90	11.92	17.88	Beta	文献[4]
白细胞减少(单独化疗组)	4.20	3.36	5.04	Beta	文献[4]
中性粒细胞减少(单独化疗组)	8.30	6.64	17.76	Beta	文献[4]
健康效用值					
PFS	0.81	0.648	0.972	Beta	文献[11]
PD	0.77	0.616	0.924	Beta	文献[11]
贴现率/%	5	0	8	Beta	文献[5]
体表面积/m ²	1.72	1.38	2.06	Gamma	文献[12]

1.5 情境分析

基础分析中,不同生存曲线的拟合分布对研究结果有一定的影响,故本研究采用5种参数分布分别拟合PFS曲线和OS曲线,以评估其对ICER的影响。此外,本研究将模拟时限分别设置为3、4、5、6、7、8、9、10、15年,进一步探索不同模拟时限对研究结果的影响。

1.6 敏感性分析

采用单因素敏感性分析和概率敏感性分析(probabilistic sensitivity analysis, PSA)验证模型的稳健性。在单因素敏感性分析中,模型参数浮动范围为基线值 $\pm 20\%$,贴现率参考《中国药物经济学评价指南(2020)》,浮动范围设置为0~8%^[5],根据浮动范围逐个计算ICER,研究结果以龙卷风图呈现。PSA中,根据参数范围和分布形式进行10 000次二阶蒙特卡洛模拟,成本服从Gamma分布,健康效用值和不良反应发生率服从Beta分布,根据抽样结果绘制成本-效果散点图。

2 结果

2.1 基础分析

根据基础值计算ICER,结果显示,相对于单独化疗组,阿帕替尼组多获得0.559 QALYs,但为此患者需要多支付69 645.71元。ICER值的计算结果为124 678.25元/QALY,低于本研究设定的WTP阈值(257 094元/QALY)。结果见表4。

2.2 情境分析

不同模拟时限的情境分析结果显示,随着模拟时限的延长,阿帕替尼组的ICER逐渐降低,降幅逐渐减小,

表4 基础分析结果

治疗方案	成本/元	增量成本/元	生命年/LYs	效果/QALYs	增量效果/QALYs	ICER/(元/QALY)
阿帕替尼方案	210 219.31	69 645.71	2.689	1.869	0.559	124 678.25
单独化疗方案	140 573.60		1.828	1.310		

各年限阿帕替尼组的ICER均低于3倍我国2022年人均GDP值(表5)。采用不同分布模式模拟PFS曲线和OS曲线,结果显示,所有阿帕替尼组的ICER仍低于本研究设定的WTP阈值(表6)。

表5 不同模拟时限的情境分析结果

模拟时限	治疗方案	总成本/元	增量成本	效用/QALY	增量效用/QALY	ICER/(元/QALY)
3年	阿帕替尼方案	166 538.13	45 076.36	1.34	0.26	171 484.82
	单独化疗方案	121 461.77		1.08		
4年	阿帕替尼方案	180 259.11	50 246.38	1.51	0.33	152 425.03
	单独化疗方案	130 012.73		1.18		
5年	阿帕替尼方案	189 597.61	54 793.19	1.62	0.38	142 859.25
	单独化疗方案	134 804.42		1.24		
6年	阿帕替尼方案	196 256.52	58 767.13	1.70	0.43	136 520.17
	单独化疗方案	137 489.39		1.27		
7年	阿帕替尼方案	201 185.66	62 191.84	1.76	0.47	132 088.99
	单独化疗方案	138 993.82		1.29		
8年	阿帕替尼方案	204 944.63	65 107.89	1.80	0.50	130 215.78
	单独化疗方案	139 836.74		1.30		
9年	阿帕替尼方案	207 880.71	67 571.70	1.84	0.54	125 132.79
	单独化疗方案	140 309.01		1.30		
10年	阿帕替尼方案	210 219.31	69 645.71	1.87	0.56	124 678.25
	单独化疗方案	140 573.60		1.31		
15年	阿帕替尼方案	216 261.85	75 560.70	1.95	0.64	118 063.59
	单独化疗方案	140 601.15		1.31		

表6 不同模拟分布方式对ICER的影响

分布	增量成本/元	增量效果/QALYs	ICER/(元/QALY)
Exponential	77 756.10	0.66	117 874.18
Gompertz	96 237.45	0.61	157 656.62
Weibull	49 946.17	0.33	153 660.73
log-logistic	48 720.22	0.32	154 859.83
log-normal	53 950.55	0.37	146 613.50

2.3 单因素敏感性分析结果

单因素敏感性分析结果显示,对ICER影响程度最大的因素分别是PD状态效用值、体表面积、贴现率、最佳支持治疗成本、紫杉醇成本、PFS状态效用值、阿帕替尼成本、多柔比星成本,降低阿帕替尼、多柔比星和紫杉醇成本将使ICER值进一步下降。结果见图2。

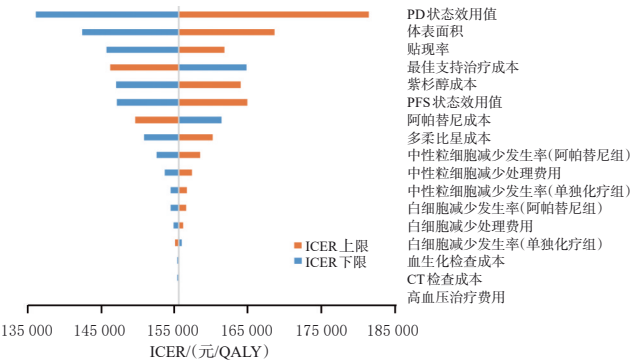


图2 单因素敏感分析龙卷风图

2.4 PSA结果

由PSA的成本-效果散点图(图3)可见,几乎所有散点均落在第一象限内,提示阿帕替尼方案能够给复发性OC患者带来更多的QALYs,但同时增加了成本支出。仅有<1%的散点位于WTP阈值以上,提示阿帕替尼方案具有经济性的概率较高。

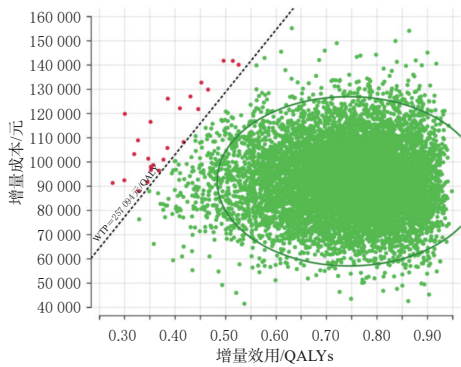


图3 成本-效果散点图

3 讨论

阿帕替尼是我国自主研发的一种新型小分子TKI,可与VEGFR-2特异性结合,强效抑制肿瘤新生血管生成。近年来的临床研究表明,阿帕替尼在晚期甲状腺癌^[13]、胃癌^[14]、肝癌^[15]、OC^[4]的治疗中表现出较好的有效性和安全性。

药物经济学评价现已成为支持国家医保谈判的重要证据,对临床获益大但价格较昂贵的新药进行药物经济学评价,可为临床和医保决策提供更全面的证据,进而实现卫生资源的合理配置和卫生体系的可持续发展。目前,关于阿帕替尼药物经济学评价的研究较少。本研究使用三状态分区生存模型,从我国卫生体系角度分析了阿帕替尼联合多柔比星二线治疗铂类药物耐药的复发性OC的经济性。结果表明,与单纯化疗组相比,阿帕替尼组的ICER为124 678.25元/QALY,远低于3倍我国2022年人均GDP值。单因素敏感性分析结果显示,除PD与PFS状态的效用值、最佳支持治疗成本、阿帕替尼成本对结果影响较大外,紫杉醇成本与体表面积对结果的影响也较大,这是因为APPROVE试验允许患者在PD后长期使用紫杉醇化疗,从而提高了紫杉醇相关因素对结果的影响。PSA结果表明,以3倍我国2022年人均GDP值为WTP阈值时,阿帕替尼联合多柔比星方案具有经济性的概率在99%以上。

本研究也有一定的局限性:(1)APPROVE试验报告的生存曲线的随访时间约为32.5个月,本研究通过模拟和外推的方法估算了患者长期受益情况和成本情况,与试验本身真实的随访数据会有一定的偏差。(2)由于目

前国内尚无铂类药物耐药的复发性OC患者相关的健康效用值数据,本研究采用国外相关研究的健康效用值,可能会使模型结果产生偏倚,因此未来仍需基于我国人群的健康效用值数据进一步探讨阿帕替尼的经济性。(3)本研究只纳入了3级及以上发生率 $\geq 5\%$ 的不良反应,且未考虑不良反应对健康效用值的影响,可能使研究结果产生一定的偏倚。(4)本研究假设患者PD后全部采用最佳支持治疗联合紫杉醇化疗,这与真实用药情境也可能存在一定的差异。

综上所述,本研究从我国卫生体系角度评估了阿帕替尼联合多柔比星对比多柔比星单独化疗二线治疗铂类药物耐药的复发性OC患者的经济性,结果表明,阿帕替尼联合多柔比星方案具有经济性,ICER远低于3倍我国2022年人均GDP值。

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] HENNESSY B T, COLEMAN R L, MARKMAN M. Ovarian cancer[J]. Lancet, 2009, 374(9698): 1371-1382.
- [3] 国家卫生健康委办公厅. 国家卫生健康委办公厅关于印发肿瘤和血液病相关病种诊疗指南(2022年版)的通知[EB/OL]. (2022-04-11)[2024-02-01]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s2911/202204/a0e67177df1f439898683e1333957c74.shtml>.
The General Office of the National Health Commission. Notice of the General Office of the National Health Commission on the issuance of guidelines for the diagnosis and treatment of tumor and blood diseases (2022 edition) [EB/OL]. (2022-04-11)[2024-02-01]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s2911/202204/a0e67177df1f439898683e1333957c74.shtml>.
- [4] WANG T T, TANG J, YANG H Y, et al. Effect of apatinib plus pegylated liposomal doxorubicin vs pegylated liposomal doxorubicin alone on platinum-resistant recurrent ovarian cancer: the APPROVE randomized clinical trial [J]. JAMA Oncol, 2022, 8(8): 1169-1176.
- [5] 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: 1-8.
LIU G E. Guidelines for pharmaceutical economics evaluation in China: 2020[M]. Beijing: China Market Press, 2020: 1-8.
- [6] MENG R, ZHOU T, SHI F H, et al. Cost-utility analysis of pembrolizumab in the second-line treatment of advanced hepatocellular carcinoma based on two models[J]. China Pharm, 2021, 32(22): 2761-2766.
- [7] CASE A S, ROCCONI R P, PARTRIDGE E E, et al. A cost-effectiveness analysis of chemotherapy for patients with recurrent platinum-sensitive epithelial ovarian cancer [J]. Gynecol Oncol, 2007, 105(1): 223-227.
- [8] ZHAN M, XU T, ZHENG H R, et al. Cost-effectiveness analysis of pembrolizumab in patients with advanced esophageal cancer based on the KEYNOTE-181 study[J]. Front Public Health, 2022, 10: 790225.
- [9] WU B, DONG B J, XU Y J, et al. Economic evaluation of first-line treatments for metastatic renal cell carcinoma: a cost-effectiveness analysis in a health resource-limited setting[J]. PLoS One, 2012, 7(3): e32530.
- [10] SHI G H, PARK S H, REN H Y, et al. Cost analysis for different sequential treatment regimens for metastatic renal cell carcinoma in China[J]. J Med Econ, 2018, 21(12): 1150-1158.
- [11] BALL G, XIE F, TARRIDE J E. Economic evaluation of bevacizumab for treatment of platinum-resistant recurrent ovarian cancer in Canada[J]. Pharmacoecon Open, 2018, 2(1): 19-29.
- [12] SHU Y M, LIU Y X, HE X C, et al. Cost-effectiveness analysis of olaparib as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation in China[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 818579.
- [13] LIN Y S, QIN S K, LI Z Y, et al. Apatinib vs placebo in patients with locally advanced or metastatic, radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer: the REALITY randomized clinical trial[J]. JAMA Oncol, 2022, 8(2): 242-250.
- [14] LI J, QIN S K, XU J M, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of apatinib in patients with chemotherapy-refractory advanced or metastatic adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction[J]. J Clin Oncol, 2016, 34(13): 1448-1454.
- [15] QIN S K, LI Q, GU S Z, et al. Apatinib as second-line or later therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma (AHELP): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2021, 6(7): 559-568.

(收稿日期: 2023-09-19 修回日期: 2024-04-27)

(编辑: 孙冰)