

度伐利尤单抗用于Ⅲ期非小细胞肺癌放化疗后巩固治疗的成本-效用分析^Δ

史健^{1*}, 齐冉², 高胜男³, 刘旭婷², 杜桂平², 刘国强^{2#}(1. 河北医科大学第四医院肿瘤内科, 石家庄 050011; 2. 河北医科大学第三医院药剂科, 石家庄 050051; 3. 河北省药物与卫生技术综合评估学会, 石家庄 050051)

中图分类号 R956;R979.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2022)15-1860-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2022.15.13



摘要 目的 从我国卫生体系角度出发, 评价度伐利尤单抗用于不可手术切除、Ⅲ期非小细胞肺癌放化疗后巩固治疗的经济性。方法 利用PACIFIC试验2021年5月更新的4年生存数据和相关文献数据建立马尔可夫模型, 模拟时限为20年, 循环周期为2周, 以质量调整生命年(QALY)为健康产出指标, 评价度伐利尤单抗用于不可手术切除、Ⅲ期非小细胞肺癌放化疗后巩固治疗的经济性。对成本和健康产出采用5%的贴现率进行贴现; 采用单因素敏感性分析和概率敏感性分析验证基础分析结果的稳健性。结果 基础分析结果显示, 与安慰剂组相比, 度伐利尤单抗组患者可多获得0.73 QALYs, 多花费1 076 062.86元成本, 增量成本-效果比(ICER)为1 467 546.54元/QALY, 远高于3倍2020年我国人均国内生产总值(GDP, 即217 713元)作为的意愿支付(WTP)阈值。单因素敏感性分析结果显示, 度伐利尤单抗价格和贴现率对ICER值的影响较大。概率敏感性分析结果显示, 当WTP阈值为3倍2020年我国人均GDP(217 713元)时, 度伐利尤单抗具有经济性的概率为0。结论 从我国卫生体系角度出发, 当WTP阈值为3倍2020年我国人均GDP时, 度伐利尤单抗用于不可手术切除、Ⅲ期非小细胞肺癌放化疗后巩固治疗不具有经济性。**关键词** 度伐利尤单抗; 非小细胞肺癌; 巩固治疗; 药物经济学; 成本-效用分析

Cost-utility analysis of durvalumab for consolidation therapy after chemoradiotherapy for stage III non-small cell lung cancer

SHI Jian¹, QI Ran², GAO Shengnan³, LIU Xuting², DU Guiping², LIU Guoqiang²(1. Dept. of Medical Oncology, Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, China; 2. Dept. of Pharmacy, Third Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050051, China; 3. Hebei Society for Comprehensive Evaluation of Drugs and Health Technology, Shijiazhuang 050051, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To evaluate the cost-effectiveness of durvalumab for consolidation therapy after chemoradiotherapy for unresectable stage III non-small cell lung cancer from the perspective of the Chinese health care system. **METHODS** A Markov model was developed by using updated four-year survival data from the PACIFIC trial in May 2021 and relevant literature. The cost-effectiveness of durvalumab for consolidation therapy after chemoradiotherapy for unresectable stage III non-small cell lung cancer was evaluated by using quality-adjusted life years (QALYs) as health output index with 20-year simulation time frame and a 2-week cycling period. The costs and health output were discounted using discount rate of 5%; one-way sensitivity analysis and probabilistic sensitivity analysis were used to examine the robustness of the model simulation results. **RESULTS** The results of the base analysis showed that compared with placebo group, durvalumab resulted in 0.73 QALYs at an incremental cost of 1 076 062.86 yuan and an incremental cost-utility ratio (ICER) of 1 467 546.54 yuan/QALY, which was much higher than 3-fold per capita gross domestic products (GDP) in 2020 (217 713 yuan) as willingness-to-pay (WTP) threshold. The results of one-way sensitivity analysis showed that the price of durvalumab and discount rate had a great impact on ICER. Probabilistic sensitivity analysis showed no cost-effective advantage for durvalumab when the WTP threshold was three times of GDP per capita in 2020 (217 713 yuan). **CONCLUSIONS** From the perspective of Chinese health care system, there is no cost-effective advantage to the use of durvalumab for consolidation therapy after chemoradiotherapy for unresectable stage III non-small cell lung cancer when the WTP threshold was three times of GDP per capita in 2020.

KEYWORDS durvalumab; non-small cell lung cancer; consolidation therapy; pharmacoeconomics; cost-utility analysis

^Δ 基金项目 河北省自然科学基金资助项目(No.H2021206407)

* 第一作者 主任医师, 博士。研究方向: 肿瘤学、药物经济学评价。电话: 0311-86095704。E-mail: shijian6668@126.com

通信作者 主任药师, 硕士生导师, 硕士。研究方向: 药物经济学、合理用药、卫生技术评估。电话: 0311-88603301。E-mail: liuq1223@sohu.com

肺癌是世界上最常见的恶性肿瘤, 也是人类癌症死亡最常见的原因^[1]。2016年我国国家癌症中心发布的数据显示, 我国恶性肿瘤新发病例约406.4万, 死亡病例约241.4万, 其中肺癌新发病例82.8万、死亡病例65.7万^[2]。非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)是肺癌最常见的亚型, 占肺癌发病数量的85%~90%, 临床

发现时以晚期居多^[3],患者5年生存率较低。

近几年,免疫治疗药物的上市和适应证的逐渐扩大,为晚期NSCLC患者的临床治疗提供了新的选择。度伐利尤单抗是一种具有选择性、高亲和力的人免疫球蛋白G1单克隆抗体,可阻断程序性死亡配体1(programmed death-ligand 1, PD-L1)与程序性死亡蛋白1(programmed death 1, PD-1)及CD80的结合,使T细胞能识别并杀死肿瘤细胞^[4-5]。度伐利尤单抗在2019年12月被国家药品监督管理局批准用于治疗同步放化疗后疾病无进展且不可手术切除的Ⅲ期NSCLC。PACIFIC试验是一项多中心、随机、安慰剂对照的Ⅲ期临床试验,其评估了免疫检查点抑制剂度伐利尤单抗在Ⅲ期、不可手术切除的NSCLC患者同步放化疗后疾病无进展时的有效性和安全性^[6]。PACIFIC试验2021年5月更新的4年生存数据显示,度伐利尤单抗组患者的中位总生存(overall survival, OS)时间为47.5个月[95%置信区间(confidence interval, CI)为38.4~52.6],而安慰剂组患者的中位OS仅为29.1个月(95%CI为22.1~35.1)^[7]。

NSCLC不仅严重影响着患者的生命质量,还给学生家庭及社会带来了沉重的经济负担。据报道,NSCLC是全球疾病负担非常严重的疾病之一,且药费占据经济负担的比重较大^[8]。因此,针对度伐利尤单抗开展药物经济学评价具有重要意义。此前,姚林利等^[9]利用2018年数据评价了度伐利尤单抗在中国人群中用于Ⅲ期NSCLC巩固治疗的经济性,结果显示该治疗方案具有经济性。但药物经济学评价受临床试验数据、药品价格等因素影响较大,研究结果具有时效性。因此,本研究从当前决策的需求出发,基于PACIFIC试验2021年5月更新的4年生存数据^[7]及已发表的文献数据^[9-12],从我国卫生体系角度评价度伐利尤单抗用于不可手术切除、Ⅲ期NSCLC放化疗后巩固治疗的经济性,以为医保决策提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 目标人群

本研究的目标人群符合以下纳入标准:(1)年龄≥18岁;(2)根据国际肺癌研究协会《胸部肿瘤学分期手册(第7版)》,有组织学或细胞学记录的Ⅲ期、局部晚期、不可手术切除的NSCLC患者;(3)接受≥2个周期的铂类化疗(包括依托泊苷、长春碱、长春瑞滨、紫杉醇或培美曲塞)后疾病无进展;(4)世界卫生组织体能状态评分(World Health Organization performance status, WHOPS)为0分或1分;(5)预期寿命为12周或更长。根据PACIFIC试验^[7]将入选患者分为度伐利尤单抗组和安慰剂组。

1.2 模型结构

应用TreeAge Pro 2011软件,根据PACIFIC试验数据^[7]和相关文献数据^[9-12]建立马尔可夫模型。模型包括3种互斥状态:无进展生存(progression-free survival, PFS)、疾病进展(progressive disease, PD)和死亡

(Death)。根据PACIFIC试验的给药方案,将模型的循环周期设定为2周;入组患者的基线年龄为64岁,研究时限为终生,即模拟队列中99%的患者死亡,故将模型的模拟时限设定为20年。本模型假设所有患者的初始状态均处于PFS阶段,患者在每个周期只能处于1种健康状态并接受相应的治疗,每个周期末根据转移概率发生状态之间的转移^[10-12]。模型结构见图1。

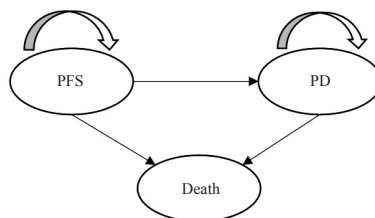


图1 马尔可夫模型结构

1.3 治疗方案

PACIFIC试验的治疗方案为Ⅲ期NSCLC患者在接受1~42 d同步放化疗后,静脉注射度伐利尤单抗或安慰剂进行巩固治疗。2组用法用量相同:剂量均为10 mg/kg,每2周为1个治疗周期,至少用药12个月,直至PD。一旦出现PD,立即停用当前治疗方案,将患者转入二线治疗。在该研究中,患者可接受的二线治疗方案有3种:化疗、免疫治疗和靶向治疗。根据PACIFIC试验数据^[7],将患者接受比例最高的二线治疗方案作为本研究的二线治疗方案,即化疗应用多西他赛,免疫治疗应用纳武利尤单抗,靶向治疗应用阿法替尼。

1.4 临床数据

本研究的临床数据来源于PACIFIC试验2021年5月更新的4年生存数据^[7],通过对OS和PFS数据进行参数分布拟合得到患者的长期生存数据。利用Getdata Graph Digitizer V2.20软件从原始生存曲线中取点,再利用R语言4.0.0软件重构患者个体水平数据(individual patient data, IPD)并进行生存曲线的参数分布拟合。本研究采用在肿瘤生存分析中广泛使用的Weibull分布对OS和PFS曲线进行参数分布拟合,得到Weibull分布的尺度参数(λ)和形状参数(γ),并计算2种治疗方案随时间变化在各状态之间的转移概率^[13]。2组患者生存曲线的Weibull分布拟合参数见表1。

表1 2组患者生存曲线的Weibull分布拟合参数

组别	生存曲线	λ	γ
度伐利尤单抗组	OS曲线	0.012	1.049
	PFS曲线	0.079	0.711
安慰剂组	OS曲线	0.027	0.934
	PFS曲线	0.138	0.728

1.5 模型参数设定

本研究从我国卫生体系角度出发,故仅考虑直接医疗成本,包括度伐利尤单抗和二线化疗的药费、最佳支持治疗成本、随访成本(包括影像学检查成本和实验室检查成本)、姑息治疗成本和不良反应处理成本。本研究仅考虑≥3级的严重药品不良反应,因为3级以下不

不良反应大多不需要额外的临床干预治疗;同时,为简化模型,本研究仅纳入2组中发生率 $\geq 5\%$ 的不良反应。药品成本和其他相关成本均来源于文献[9-12],不良反应数据来源于PACIFIC试验^[7]。本研究假设患者体表面积为 1.72 m^2 、体质量为 65 kg ,用于计算药品使用剂量及药品成本^[14]。健康状态效用值来源于文献[15-16],PFS状态下的效用值为 0.77 ,PD状态下的效用值为 0.687 。此外,本研究还考虑了严重不良反应的负效用值。模型参数及分布见表2。

1.6 成本-效用分析

本研究以质量调整生命年(quality-adjusted life years, QALYs)为健康产出指标,采用《中国药物经济学评价指南2020》推荐的 5% 贴现率对成本和健康产出进行贴现^[17]。通过计算增量成本-效果比(incremental cost-effectiveness ratio, ICER)并与设定的意愿支付(willingness-to-pay, WTP)阈值进行比较,用以判断治疗方案的经济性。根据世界卫生组织和《中国药物经济学评价指南2020》的建议和推荐,本研究将3倍2020年我国人均国内生产总值(gross domestic product, GDP)设为WTP阈值^[17]。

1.7 敏感性分析

为考察基础分析结果的稳健性,本研究进行了单因素敏感性分析和概率敏感性分析。在单因素敏感性分析中,根据变量的上下限范围(在范围未知的情况下,采用均值 $\pm 25\%$ 作为上下限)逐个观察单个变量改变时对

ICER值的影响,结果以旋风图呈现。在概率敏感性分析中,根据变量范围及所设定的参数分布形式(本研究中成本数据服从Gamma分布,效用值和不良反应发生率等服从Beta分布)重复抽样^[18],进行1 000次蒙特卡洛模拟,结果以成本-效果散点图和成本-效果可接受曲线呈现。

2 结果

2.1 模型验证结果

本研究将原始试验与重构的IPD结果进行对比。结果显示,经过验证模型拟合后的患者中位OS和PFS与PACIFIC原始试验中报道的临床数据吻合度好,表明模型重现性好,详见表3。

2.2 基础分析结果

模型模拟20年后,度伐利尤单抗组相对安慰剂组的增量成本为 $1\ 076\ 062.86$ 元,增量效用为 0.73 QALYs,由此所得的ICER为 $1\ 467\ 546.54$ 元/QALY,高于以3倍2020年我国人均GDP($217\ 713$ 元)作为的WTP阈值,表明度伐利尤单抗用于Ⅲ期NSCLC放化疗后巩固治疗不具有经济性。基础分析结果见表4。

2.3 单因素敏感性分析结果

本研究中,对ICER值影响最大的参数为度伐利尤单抗价格,其次为贴现率和PFS状态效用值,但这些参数均不能导致基础分析结果翻转;其他因素(如影像学检查成本和实验室检查成本等)对ICER值的影响较小。单因素敏感性分析的旋风图见图2。

表2 模型参数及分布

参数	具体参数	均值	变量范围下限	变量范围上限	来源	分布	
每周期成本/元	度伐利尤单抗价格(1 mg)	36.15	27.11	45.19	文献[9]	Gamma	
	多西他赛价格(1 mg)	5.45	4.07	6.83	文献[9]	Gamma	
	阿法替尼价格(40 mg)	335.61	251.73	419.50	药智网(https://www.yaozh.com)	Gamma	
	纳武利尤单抗价格(1 mg)	195.99	147.01	244.97	药智网(https://www.yaozh.com)	Gamma	
	最佳支持治疗成本	2 328.24	1 476.22	2 910.34	文献[9]	Gamma	
	实验室检查成本	955.30	716.48	1 194.13	文献[9]	Gamma	
	影像学检查成本	1 000.00	750.00	1 250.00	文献[9]	Gamma	
	姑息治疗成本	18 127.88	13 595.91	22 659.85	文献[9]	Gamma	
	腹泻处理成本	10 301.00	7 725.75	12 876.25	文献[11]	Gamma	
	疲劳处理成本	892.12	672.12	1 120.18	文献[10]	Gamma	
	肺炎处理成本	7 924.00	5 943.00	9 905.00	文献[11]	Gamma	
	效用值	PFS 状态	0.770	0.760	0.781	文献[12]	Beta
		PD 状态	0.687	0.664	0.710	文献[12]	Beta
腹泻		-0.070	-0.088	-0.053	文献[10]	Beta	
肺炎		-0.100	-0.125	-0.075	文献[11]	Beta	
疲劳		-0.070	-0.088	-0.053	文献[10]	Beta	
其他/%	度伐利尤单抗组接受二线化疗的患者比例	8.40	6.30	10.50	文献[7]	Beta	
	度伐利尤单抗组接受二线免疫治疗的患者比例	6.30	4.73	7.88	文献[7]	Beta	
	度伐利尤单抗组接受二线靶向治疗的患者比例	2.10	1.58	2.63	文献[7]	Beta	
	安慰剂组接受二线化疗的患者比例	5.90	4.43	7.38	文献[7]	Beta	
	安慰剂组接受二线免疫治疗的患者比例	19.00	14.25	23.75	文献[7]	Beta	
	安慰剂组接受二线靶向治疗的患者比例	1.30	0.98	1.63	文献[7]	Beta	
	度伐利尤单抗组腹泻发生率	0.40	0.30	0.50	文献[7]	Beta	
	度伐利尤单抗组疲劳发生率	0.20	0.15	0.25	文献[7]	Beta	
	度伐利尤单抗组肺炎发生率	1.30	0.98	1.63	文献[7]	Beta	
	安慰剂组腹泻发生率	0.90	0.68	1.13	文献[7]	Beta	
	安慰剂组疲劳发生率	0			文献[7]	Beta	
	安慰剂组肺炎发生率	0.90	0.68	1.13	文献[7]	Beta	
	贴现率	5	0	8	文献[7]	Beta	

表3 原始试验与重构的IPD结果对比

组别	生存分析类别	中位值(95%CI)/月
度伐利尤单抗组	原始试验中位OS	47.5(38.4~52.6)
	重构IPD中位OS	47.6(39.9~55.9)
	原始试验中位PFS	17.2(12.3~23.8)
	重构IPD中位PFS	17.2(13.2~24.8)
安慰剂组	原始试验中位OS	29.1(22.1~35.1)
	重构IPD中位OS	29.1(23.0~37.4)
	原始试验中位PFS	5.6(4.6~7.7)
	重构IPD中位PFS	5.6(4.6~7.7)

表4 基础分析结果

组别	总成本/元	增量成本/元	效用/QALYs	增量效用/QALYs	ICER/(元/QALY)
度伐利尤单抗组	1 340 605.65	1 076 062.86	3.08	0.73	1 467 546.54
安慰剂组	264 542.79				2.35

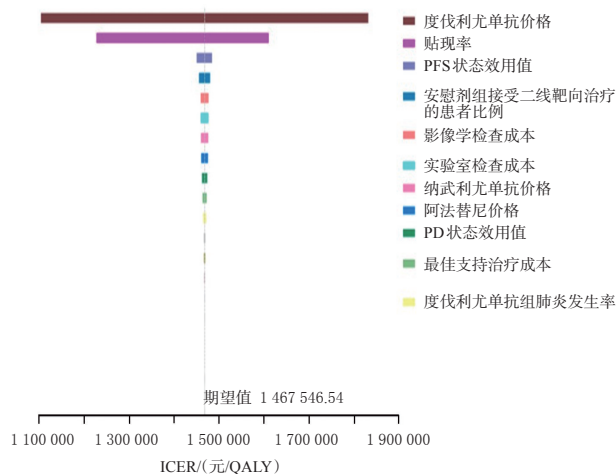


图2 单因素敏感性分析的旋风图

2.4 概率敏感性分析结果

经过蒙特卡洛模拟绘制的本研究的成本-效果散点图和成本-效果可接受曲线分别见图3、图4。由图3可知,当WTP阈值为3倍2020年我国人均GDP(217 713元)时,所有ICER值均处于第一象限且位于阈值线的上方,提示此时度伐利尤单抗治疗方案具有经济性的概率为0。由图4可知,当WTP阈值为3倍2020年我国人均GDP(217 713元)时,度伐利尤单抗治疗方案具有经济性的概率为0;随着WTP阈值的逐渐增大,度伐利尤单抗具有经济性的概率逐渐升高。

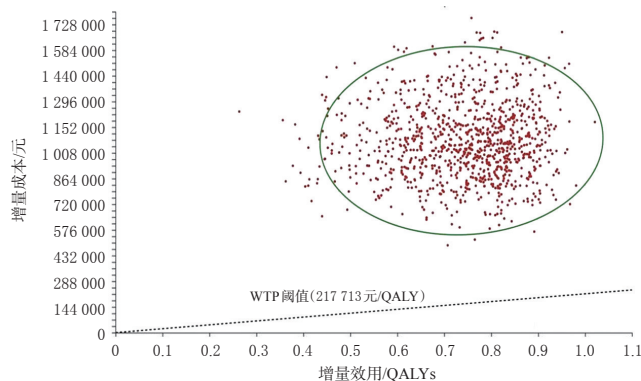


图3 成本-效果散点图

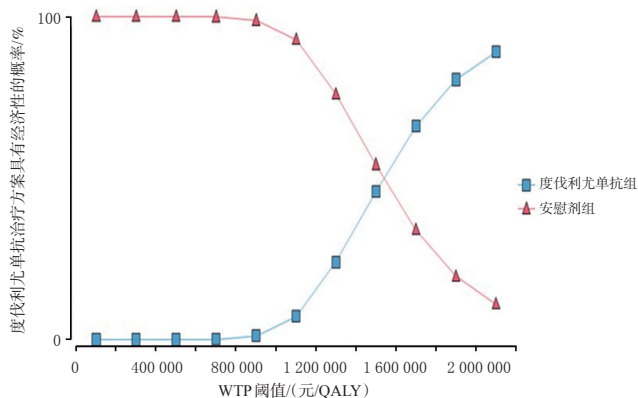


图4 成本-效果可接受曲线

3 讨论

肿瘤免疫治疗是通过重新启动并维持肿瘤-免疫循环,恢复机体正常的抗肿瘤免疫反应,从而控制与清除肿瘤的一种方法。目前临床上常见的肿瘤免疫治疗药物PD-1、PD-L1抑制剂等为肿瘤患者的健康获益做出了重要贡献,但由药物增加的经济负担也不可小觑。本研究从我国卫生体系角度出发,评价了度伐利尤单抗用于不可手术切除、Ⅲ期NSCLC放化疗后巩固治疗的经济性。基础分析结果显示,度伐利尤单抗在带来更多健康获益的同时,总成本也会更高,其相对于安慰剂组的ICER为1 467 546.54元/QALY。单因素敏感性分析结果显示,度伐利尤单抗价格和贴现率这2个参数对ICER值的影响较大,但无论各变量在各自范围内如何变化,度伐利尤单抗相对于安慰剂的ICER值始终高于本研究的WTP阈值,证明基础分析结果稳健。概率敏感性分析结果显示,在以3倍2020年我国人均GDP(217 713元)为WTP阈值的前提下,度伐利尤单抗具有经济性的概率为0;而随着WTP阈值的逐渐增大,度伐利尤单抗具有经济性的概率逐渐升高。此外,本研究根据度伐利尤单抗的用法用量,测算出当该药的周期成本为3 000元时,ICER为198 594元/QALY,低于本研究的WTP阈值,此时该方案具有经济性。这验证了单因素敏感性分析结果,即度伐利尤单抗价格是影响该方案具有经济性的主要驱动因素。因此,笔者建议医药企业在药品定价时应考虑患者的可负担性,使创新药物惠及更多患者。

PACIFIC是一项多中心、随机、安慰剂对照的Ⅲ期临床试验。其结果显示,相较于对照组,度伐利尤单抗对于Ⅲ期NSCLC患者放化疗后的巩固治疗显示出了良好的疗效^[4,6]。姚林利等^[9]利用2018年的数据评价了度伐利尤单抗在中国Ⅲ期NSCLC患者巩固治疗中的经济性,结果显示在以3倍2019年我国人均GDP为WTP阈值的前提下,度伐利尤单抗治疗方案具有经济性。Han等^[19]从美国医保支付方角度出发,利用PACIFIC试验3年生存数据评价了度伐利尤单抗用于NSCLC放化疗后巩固治疗的经济性,结果显示,当WTP阈值为150 000

美元/QALY时,度伐利尤单抗治疗方案具有经济性。本研究从我国卫生体系角度出发,利用PACIFIC试验2021年5月更新的4年生存数据评价了度伐利尤单抗用于我国NSCLC患者放疗后巩固治疗的经济性,结果显示,在以3倍2020年我国人均GDP(217 713元)为WTP阈值的前提下,度伐利尤单抗治疗方案不具有经济性。药物经济学评价结果与研究方案的设计密切相关,姚林利等^[9]研究的基础分析结果显示,度伐利尤单抗组相对于安慰剂组的增量成本仅为11 287美元,但安慰剂组所用安慰剂不存在药品成本,而且患者在PD后的治疗一般以化疗为主,药品成本较低,因此,考虑该研究与本研究结果相反可能是患者PD后治疗方案差异所导致的。

本研究仍存在一定的局限性,主要表现在:(1)本研究中的效用值数据来源于外文文献^[15-16],并非基于我国开展的真实世界研究数据,由于存在地域、种族等差异,可能会给结果造成一定的偏倚。(2)本研究未纳入度伐利尤单抗全部的不良反应,仅纳入发生率 $\geq 5\%$ 的不良反应,与真实世界存在一定的偏差。但单因素敏感性分析结果显示,不良反应处理成本对结果的影响较小。(3)因本研究是基于临床随机对照试验开展的药物经济学评价,仅考虑了肿瘤患者生存分析中较为常用的Weibull分布,未全面考虑其他参数分布情况,可能会给结果带来一定的偏差。因此,笔者建议未来应开展更多基于真实世界度伐利尤单抗用于Ⅲ期NSCLC放疗后巩固治疗的临床研究,并利用中国人群数据开展药物经济学评价,从而为我国医保决策提供更可靠的依据。

参考文献

[1] DING D, HU H B, LIAO M T, et al. Cost-effectiveness analysis of atezolizumab plus chemotherapy in the first-line treatment of metastatic non-squamous non-small cell lung cancer[J]. *Adv Ther*, 2020, 37(5):2116-2126.

[2] ZHENG R S, ZHANG S W, ZENG H M, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2016[J]. *J Natl Cancer Cent*, 2022, 2(1):1-9.

[3] 刘国强, 康朔, 王欣晨. 帕博利珠单抗一线治疗PD-L1高表达的晚期非小细胞肺癌的药物经济学评价[J]. *中国药房*, 2021, 32(11):1351-1356.

[4] ANTONIA S J. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(10):990.

[5] LANDMAN Y, JACOBI O, KURMAN N, et al. Durvalumab after concurrent chemotherapy and high-dose radiotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer[J]. *Oncoimmunology*, 2021, 10(1):1959979.

[6] ANTONIA S J, VILLEGAS A, DANIEL D, et al. Overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in

stage III NSCLC[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(24):2342-2350.

[7] FAIVRE-FINN C, VICENTE D, KURATA T, et al. Four-year survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC: an update from the PACIFIC trial[J]. *J Thorac Oncol*, 2021, 16(5):860-867.

[8] 杨婵婵, 胡琼, 刘永军. 非小细胞肺癌疾病负担研究进展[J]. *中国执业药师*, 2016, 13(2):40-45.

[9] 姚林利, 余龙江, 丁冬, 等. Durvalumab在中国Ⅲ期非小细胞肺癌放疗后巩固治疗中的成本效果分析[J]. *中国医学工程*, 2021, 29(3):7-11.

[10] WANG H, ZENG C X, LI X, et al. Cost-utility of afatinib and gefitinib as first-line treatment for EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer[J]. *Future Oncol*, 2019, 15(2):181-191.

[11] 刘心怡, 陈文. 奥希替尼用于EGFR+晚期非小细胞肺癌患者一线治疗的药物经济学评价[J]. *世界临床药物*, 2021, 42(2):135-142.

[12] 康朔, 贾海红, 刘国强. 奥希替尼一线治疗EGFR突变阳性的局部晚期或转移性非小细胞肺癌的成本-效用分析[J]. *中国药房*, 2021, 32(12):1492-1496.

[13] 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):1129-1134.

[14] 蔡源益, 惠文, 高志祥, 等. 卡瑞利珠单抗联合卡铂和培美曲塞一线治疗晚期非鳞状非小细胞肺癌患者的成本-效果分析[J]. *中国现代应用药学*, 2021, 38(23):3015-3020.

[15] HUANG M, LOPES G L, INSINGA R P, et al. Cost-effectiveness of pembrolizumab versus chemotherapy as first-line treatment in PD-L1-positive advanced non-small-cell lung cancer in the USA[J]. *Immunotherapy*, 2019, 11(17):1463-1478.

[16] NAFEEES B, STAFFORD M, GAVRIEL S, et al. Health state utilities for non small cell lung cancer[J]. *Health Qual Life Outcomes*, 2008, 6:84.

[17] 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.

[18] 韩振中, 李娜, 刘茂柏, 等. 度伐利尤单抗联合化疗一线治疗广泛期小细胞肺癌的成本效果分析[J]. *中国新药与临床杂志*, 2021, 40(5):373-378.

[19] HAN J Q, TIAN K, YANG J P, et al. Durvalumab vs placebo consolidation therapy after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer: an updated PACIFIC trial-based cost-effectiveness analysis[J]. *Lung Cancer*, 2020, 146:42-49.

(收稿日期:2021-12-02 修回日期:2022-06-09)

(编辑:胡晓霖)