

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.10.026

培美曲塞联合贝伐珠单抗维持治疗晚期非鳞状非小细胞肺癌成本-效果分析*

张琪琳¹, 丁玉峰², 戴冰³, 舒亚民^{2△}

(1. 华中科技大学同济医学院附属协和医院药学部, 湖北 武汉 430022; 2. 华中科技大学同济医学院附属同济医院药学部, 湖北 武汉 430030; 3. 浙江大学医学院附属妇产科医院药剂科, 浙江 杭州 310006)

摘要:目的 分析培美曲塞+贝伐珠单抗(Pem-Bev)维持治疗晚期非鳞状非小细胞肺癌的经济性。方法 基于已发表的一项Ⅲ期临床随机对照试验,根据疾病进展历程建立 Markov 模型,将患者的疾病发展过程归为疾病无进展(PFS)、疾病进展(PD)及死亡(Death)3种状态,对 Pem-Bev 方案与贝伐珠单抗(Bev)方案进行成本-效果分析,采用单因素敏感性分析和概率敏感性分析法评估模型结果的稳定性。结果 Markov 模型输出结果显示,Pem-Bev 方案对比 Bev 方案的增量成本-效果比(ICER)值为 562 006.38 元/QALY,高于我国患者支付意愿(WTP)阈值(3 倍 GDP,217 341.00 元/QALY);单因素敏感性分析结果显示,对成本-效果分析结果影响最大的因素依次是 PD 状态治疗成本、Bev 成本、PFS 状态效用值;概率敏感性分析结果显示,WTP 值为 3 倍 GDP 时,Pem-Bev 方案具有成本-效果优势的概率为 1.91%。结论 与 Bev 方案相比,Pem-Bev 方案维持治疗晚期非鳞状非小细胞肺癌不具有成本-效果优势。

关键词:培美曲塞;贝伐珠单抗;晚期非鳞状非小细胞肺癌;Markov 模型;成本-效果

中图分类号:R95

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2022)10-0106-06

Cost-Effectiveness Analysis of Pemetrexed Combined with Bevacizumab in Maintenance Therapy of Advanced Non-Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer

ZHANG Qilin¹, DING Yufeng², DAI Bing³, SHU Yamin²

(1. Department of Pharmacy, Union Hospital Affiliated to Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei, China 430022; 2. Department of Pharmacy, Tongji Hospital Affiliated to Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei, China 430030; 3. Department of Pharmacy, Women's Hospital School of Medicine Zhejiang University, Hangzhou, Zhejiang, China 310006)

Abstract: Objective To analyze the economy of pemetrexed + bevacizumab (Pem-Bev) in the maintenance therapy of advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (NSCLC). **Methods** Based on a published phase III randomized clinical controlled trial, a Markov model was established according to the disease progression process. The disease development process of patients was divided into progression-free survival (PFS), progressive disease (PD) and death. The cost-effectiveness analysis of Pem-Bev regimen and bevacizumab (Bev) regimen were performed, and the stability of the results was evaluated through single factor sensitivity analysis and probability sensitivity analysis. **Results** The results of Markov model showed that the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) in Pem-Bev regimen versus Bev regimen was 562 006.38 CNY/quality-adjusted life year (QALY), which was higher than the willingness-to-pay (WTP) thresholds (3 times GDP, 217 341.00 CNY/QALY) in China. The results of the single-factor sensitivity analysis showed that the main factor affecting the result of the cost-effectiveness analysis was the

*基金项目:国家自然科学基金[82104476]。

第一作者:张琪琳,女,博士,主管药师,研究方向为医院药学,(电话)027-85726073(电子信箱)qilinzhang88@163.com。

△通信作者:舒亚民,男,硕士,主管药师,研究方向为药物经济学,(电子信箱)shuyamin1990hust@163.com。

- [6] MIN YK, JOO I, KANG HJ, et al. LI-RADS M (LR-M) criteria and reporting algorithm of v2018: diagnostic values in the assessment of primary liver cancers on gadobutic acid-enhanced MRI[J]. Abdominal Radiology, 2020, 45(8): 2440-2448.
- [7] 覃岭, 赵微, 何峰, 等. TACE 联合中药治疗原发性肝癌伴门静脉癌栓的临床疗效观察[J]. 西部医学, 2019, 31(1): 105-108.
- [8] 张晓娜, 章亭. 近现代国内名老中医治疗原发性肝癌特色诊疗经验总结[J]. 亚太传统医药, 2019, 15(2): 108-110.
- [9] 张雯雯, 蒋吟啸, 杨丹, 等. 小柴胡汤联合经导管动脉栓塞化疗治疗原发性肝癌的有效性与安全性的系统评价[J].

中国医院用药评价与分析, 2020, 20(2): 26-30.

- [10] 孙振亮, 吴哲, 贵襄平, 等. 复方鳖甲软肝片对肝纤维化大鼠的保护作用及其机制[J]. 云南中医学院学报, 2019, 29(1): 30-32.
- [11] 武敬, 黄星涛, 彭雁忠. 化瘀软肝汤联合西药治疗代偿期肝硬化(湿热蕴结)随机平行对照研究[J]. 实用中医内科杂志, 2019, 33(5): 49-52.
- [12] 王蓉, 蔡高涛, 钟小青, 等. 血清 AFP-L3 和 GP-73 联合检测对原发性肝癌诊断的 Meta 分析[J]. 现代检验医学杂志, 2019, 34(2): 72-75.

(收稿日期: 2021-07-19; 修回日期: 2021-12-15)

cost of PD, followed by the cost of Bev and the utility value of PFS. The results of the probability sensitivity analysis showed that the probability of Pem-Bev with cost-effectiveness advantage was 1.91% when the WTP was 3 times GDP. **Conclusion** Compared with Bev regimen, Pem-Bev regimen did not have cost-effectiveness advantage in maintenance therapy of advanced non-squamous NSCLC.

Key words: pemetrexed; bevacizumab; advanced non-squamous non-small-cell lung cancer; Markov model; cost-effectiveness

全球每年约有1 000万人死于肺癌,其中非小细胞肺癌约占80%^[1]。尽管已有分子靶向药物和免疫检查点抑制剂可延长晚期肺癌患者的生存时间,但其预后仍是所有癌症中最不理想的^[2]。含铂双药化学药物治疗(简称化疗)是无基因突变的晚期非鳞状非小细胞肺癌(nsqNSCLC)的公认化疗方案,但传统化疗的疗效已进入稳定期,有效率仅为15%~40%^[3-4]。有研究发现,肿瘤进展的关键是血管内皮生长因子(VEGF)促进肿瘤血管生成,非小细胞肺癌中VEGF的表达量明显增加^[5-6]。贝伐珠单抗(Bev)属人源化单克隆抗VEGF抗体,已在一线治疗nsqNSCLC、肾细胞癌和转移性乳腺癌等癌症中显现出较好疗效^[7-8]。对于晚期NSCLC患者,鳞状细胞癌和非鳞状细胞癌的区别主要在于是否能使用基于培美曲塞(Pem)的化疗^[9]。美国国立综合癌症网络(NCCN)指出,无基因突变的晚期nsqNSCLC患者一线治疗,可选择铂基化疗方案或在铂基化疗上联合抗血管生成靶向药物或选择免疫检查点抑制剂治疗。COMPASS^[10]是一项晚期nsqNSCLC随机Ⅲ期临床试验,评估在经卡铂、Pem和Bev诱导治疗后,Bev加或不加Pem作为维持治疗的有效性和安全性。本研究中拟基于该临床试验,通过合适的决策模型与分析方法,探讨晚期nsqNSCLC两种维持治疗方案的成本-效果,旨在为临床用药选择提供一定参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 病例资料与治疗方案

纳入标准:年龄≥20岁;经组织学/细胞学证明为不能手术的局部晚期、转移或复发nsqNSCLC;参考东部肿瘤协作组(ECOG)评分标准,体力状态(PS)评分为0~1分;血常规及肝、肾功能正常;在4个周期的诱导化疗期间无进展。

排除标准:具有鳞状细胞癌组织学特征,咯血、严重高血压或EGFR突变(第19外显子缺失/第21外显子点突变);脑转移。

数据选择与分组:来源于一项纳入599例患者的维持治疗nsqNSCLC的随机Ⅲ期临床试验(COMPASS)^[10],随机将化疗诱导期结束后的患者,按接近1:1分为Bev组(298例)和Pem+Bev(Pem-Bev)组(301例)。

治疗方案:患者经4个周期的诱导期化疗后,分两组进入维持治疗阶段,直到发生疾病进展(PD)、死亡(Death)、不可接受的毒性反应或撤回知情同意书。诱导期化疗方案,卡铂($AUC=6$) + Pem(500 mg/m^2) + Bev

(15 mg/kg),第1天,每3周为1个化疗周期。Bev方案,Bev(15 mg/kg ,静脉滴注,第1天);Pem-Bev方案,Pem(500 mg/m^2 ,静脉滴注) + Bev(15 mg/kg ,静脉滴注),第1天;两组均维持治疗方案3个化疗周期。由COMPASS试验可知,Bev方案的中位维持治疗时间为4个周期,Pem-Bev方案的中位维持治疗时间为6个周期。

1.2 构建 Markov 模型

采用TreeAge Pro 2019软件建立Markov模型,对两种维持治疗方案进行成本-效果分析(Markov状态转移见图1,Markov模型见图2)。根据nsqNSCLC患者疾病发展和转归过程,将疾病状态归为疾病无进展(PFS)、PD、死亡3个状态。患者以PFS状态进入Markov模型,单周期内仅能处于一种状态,且根据状态间的转移概率,随机从一种状态转移至另一种状态,进入PD状态后不能重返PFS状态,最终所有患者都将进入吸收状态,即死亡状态,进入死亡状态不可逆。为使输出结果更准确,通过TreeAge软件设置Init Rwd、Incr Rwd、Final Rwd函数表达式,来实现对成本和效果的半周期校正^[11]。本研究中根据化疗周期和nsqNSCLC生存率,将Markov周期设为1个月,模拟时间为10年。

1.3 健康效用值和转移概率

因相关健康效用值未在COMPASS试验中报道,本

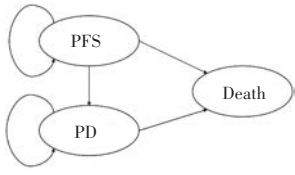


图1 Markov状态转移图

Fig. 1 State transition diagram of Markov

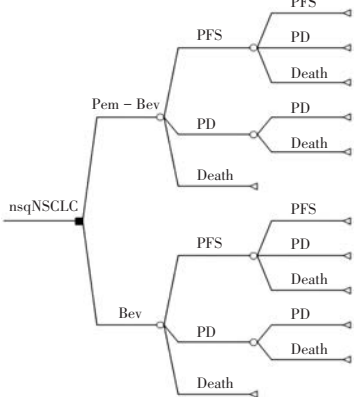
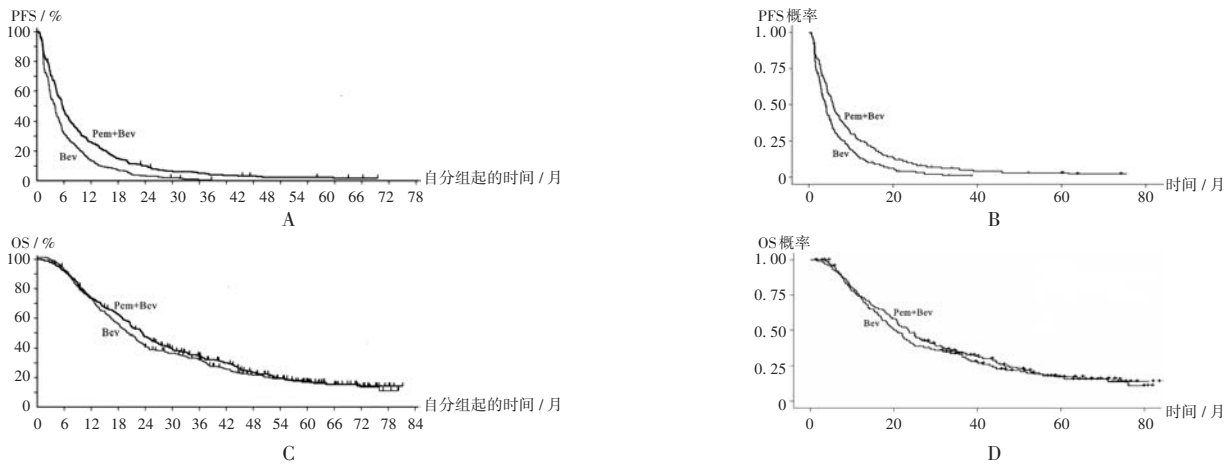


图2 Markov模型

Fig. 2 Markov model



A. COMPASS 试验 PFS 曲线 B. Weibull 模拟 PFS 曲线 C. COMPASS 试验 OS 曲线 D. Weibull 模拟 OS 曲线

图3 PFS和OS生存曲线

A. PFS profiles from the COMPASS trial B. Weibull simulated PFS profiles C. Overall survival (OS) profiles from the COMPASS trial D. Weibull simulated OS profiles

Fig. 3 PFS and OS profiles

研究中健康效用值数据参考一项有关中国 NSCLC 患者生存质量的调查^[12-13]。经估算得到 PFS 状态效用值为 0.804, 当疾病进展到 PD 状态时, 效用值为 0.321。效果通过质量调整生命年(QALY)来表示, $QALY = \text{存活生命年数} \times \text{对应状态下的健康效用值}$ 。通过 COMPASS 报道的 Kaplan-Meier(K-M)曲线获取动态转移概率。首先, 使用 GetData Graph Digitizer 软件读取文献中 PFS 和总生存期(OS)曲线, 获得原始基础数据, 再通过 R 语言对 PFS 和 OS 生存曲线进行 Weibull 模拟, 模拟结果见图 3。可见, 模拟曲线与该临床试验报道的生存曲线基本一致。计算各状态之间的转移概率, 转移概率计算公式^[14]: $P(t) = 1 - \exp[\lambda(t-u)^\gamma - \lambda t^\gamma]$, 其中 λ 为尺度参数, γ 为形状参数, u 表示模型循环周期, t 表示模型周期的整数倍。nsqNSCLC 患者生存曲线与临床试验报道的 PFS 和 OS 曲线模拟参数结果见表 1。本研究中假设 PFS 状态转移至死亡状态的概率等于自然死亡率, 故使用 2020 年中国人群的自然死亡率作为 PFS 状态到死亡状态的转移概率^[15]。

1.4 临床结果和成本确定

基于 COMPASS 试验结果^[10], Pem+Bev 组与 Bev 组患者的中位 OS 分别为 23.3 个月与 19.6 个月 [$HR = 0.87, 95\%CI(0.73, 1.05), P = 0.069$]。Pem+Bev 组与 Bev 组患者的中位 PFS 分别为 5.7 个月与 4.0 个月 [$HR = 0.67, 95\%CI(0.57, 0.79), P < 0.001$]。Ⅲ级以上药品不良反应主要为中性粒细胞减少症、贫血、高血压、白细胞降低和蛋白尿等。详见表 2。

从中国医疗卫生角度出发, 以治疗过程中的医疗费用计算成本, 主要包括药品成本、预处理及补充治疗成本、检查费用、管理费用(住院费、注射费、化疗药物

表1 Weibull模拟COMPASS临床试验中PFS和OS曲线参数值

Tab.1 Weibull simulated parameters of PFS and OS profiles form COMPASS clinical trial

方案	参数	均值	标准误	95%CI	
				下限	上限
Pem + Bev	PFS	scale(λ)	0.116 188	0.040 562	0.090 658 0.148 906
		shape(γ)	1.013 051	0.014 708	0.964 326 1.256 459
	OS	scale(λ)	0.013 453	0.003 274	0.000 352 0.021 677
		shape(γ)	1.199 706	0.064 246	1.080 169 1.332 471
Bev	PFS	scale(λ)	0.137 778	0.016 647	0.108 726 0.174 592
		shape(γ)	1.057 412	0.045 8584	0.971 245 1.151 224
	OS	scale(λ)	0.013 489	0.003 273	0.008 383 0.021 704
		shape(γ)	1.225 903	0.064 922	1.105 042 1.359 983

配置费和护理费等)、疾病进展后治疗成本、处理药品不良反应(Ⅲ级及以上)的成本等。相关费用数据参考我院 2020 年收费标准。两组患者 PD 状态治疗方案, 药品不良反应发生率及相关治疗方案通过 COMPASS 试验获得(见表 2)。参考中国成年人平均体表面积(1.72 m²)和体质量(65 kg)计算药物使用剂量^[16]。对成本及效用值均以 3% 的年贴现率进行贴现。

1.5 成本-效果分析

采用成本-效果分析对 Pem+Bev 和 Bev 2 种治疗方案进行经济性评价, 评价指标为增量成本-效果比(ICER), 效果以 QALY 表示, ICER 的计算公式: $ICER = \Delta C / \Delta E$, 其中 ΔC 表示 Pem+Bev 方案多于 Bev 方案的成本, ΔE 表示 Pem+Bev 方案多于 Bev 方案的 QALY。将两方案的 ICER 值与患者支付意愿(WTP)阈值进行比较, 以判断是否具有经济性。世界卫生组织(WHO)推荐^[17]在发展中国家 $ICER < 3$ 倍人均国内生产总值(GDP), 表示具有成本-效果优势; $ICER > 3$ 倍人均

表 2 单位成本及药品不良反应发生情况

Tab. 2 Unit cost and incidence of adverse drug reaction

参数		Pem + Bev 方案	Bev 方案
成本(元 / 月)	Pem	5 884. 21	
	Bev	15 394. 73	14 625. 00
	VB ₁₂ + 叶酸(补充治疗)	21. 5	
	地塞米松 + 西咪替丁 + 托烷司琼(预处理)	97. 52	64. 94
	检查费用	742. 8	693. 5
	管理费用	386. 7	314. 3
	后续治疗	12 124. 55	13 360. 2
	药品不良反应处理费用	1 533. 83	101. 49
药品不良反应 发生率 (≥Ⅲ级*)(%)	中性粒细胞减少症	14. 0	1. 0
	高血压	11. 7	16. 6
	蛋白尿	4. 7	8. 8
	贫血	4. 7	0. 3
	白细胞降低	5. 4	0
生存数据(月)	PFS	5. 7	4. 0
	OS	23. 3	19. 6
贴现率(%)		3	

注: *Ⅲ ~ Ⅳ级程度较重,需临床干预及治疗, V 级为死亡。

Note: # Ⅲ - Ⅳ indicates that the degree of adverse drug reaction is relatively severe and needs clinical intervention and treatment, and V refers to death.

GDP, 表示不具有成本 - 效果优势。本研究中将 WTP 设为 3 倍人均 GDP, 参考 2020 年中国人均 GDP 为 72 447. 00 元(数据来自国家统计局)^[18], 故 WTP 为 217 341. 00 元 / QALY。

1. 6 敏感性分析

为检验结果的稳定性, 采用单因素敏感性和概率敏感性分析评估各参数对 Markov 模型结果的影响。单因素敏感性分析设定相关变量浮动区间为 80% ~ 120%, 贴现率浮动区间为 0% ~ 8%, 结果通过龙卷风图表示。概率敏感性分析评估所有参数对结果的影响, 费用服从 Triangle 分布, 效用值服从 Beta 分布, Monte Carlo 模拟运行 1 000 次后, 结果通过成本 - 效果可接受曲线及增量成本 - 效果比散点图表示。

2 结果

2. 1 成本 - 效果分析

本研究 Markov 模型运行 10 年, 计算得到的成本和效果见表 3。在设定的 WTP(217 341. 00 元 / QALY) 下, ICER > WTP, 说明 Pem - Bev 方案相比 Bev 方案不具有成本 - 效果优势。

2. 2 敏感性分析

单因素敏感性分析结果以龙卷风图表示, 由图可知, Bev 方案的 PD 状态治疗成本、Pem - Bev 方案的 PD

表 3 成本 - 效果分析

Tab. 3 Results of the cost - effectiveness analysis

参数	Pem - Bev 方案	Bev 方案
PFS 状态总成本(元)	197 263. 61	101 155. 36
PD 状态总成本(元)	275 090. 13	299 515. 75
总成本(元)	472 353. 74	400 671. 11
增量成本(元)	71 682. 63	
PFS 状态总效用值(QALYs)	0. 55	0. 43
PD 状态总效用值(QALYs)	0. 61	0. 54
总效用值(QALYs)	1. 16	1. 03
增量效用值(QALYs)	0. 13	
增量成本效果比 / ICER(元 / QALY)	562 006. 38	

状态治疗成本、Bev 成本、PFS 状态效用值是对本研究模型分析结果稳定性影响最大的因素。固定其他参数不变, Bev 方案的 PD 状态治疗成本从 10 688. 16 元 / 月增至 16 032. 24 元 / 月, ICER 值则由 1 031 659. 25 元 / QALY 降至 92 353. 51 元 / QALY; 而 Pem - Bev 方案的 PD 状态治疗成本从 9 699. 64 元 / 月增至 14 549. 46 元 / 月, ICER 值则由 130 653. 87 元 / QALY 增至 993 358. 89 元 / QALY。当 Pem - Bev 方案的 Bev 成本从 12 315. 2 元 / 月增至 18 472. 8 元 / 月, ICER 值由 364 062. 96 元 / QALY 增至 759 854. 67 元 / QALY; 而当 Bev 方案的 Bev 成本从 11 700 元 / 月增至 17 550 元 / 月, ICER 值则由 708 833. 47 元 / QALY 降至 415 179. 29 元 / QALY。当 PFS 状态效用值从 0. 643 增至 0. 965, ICER 值则由 692 895. 73 元 / QALY 降至 472 710. 46 元 / QALY。当 Bev 方案的 PD 状态治疗成本大于 15 321. 13 元 / 月或 Pem - Bev 方案的 PD 状态治疗成本小于 10 186. 96 元 / 月, 会导致 ICER < WTP, 此时 Pem - Bev 方案相比 Bev 方案具有成本 - 效果优势。而 Pem 成本、贴现率、PD 状态效用值、药品不良反应治疗成本、预处理成本和补充治疗成本等对结果的稳定性影响相对较小, 且这些参数在变化范围内(± 20%)都不会引起 ICER < WTP。详见图 4(图中, cPD2 为 Bev 方案 PD 状态成本, cPD1 为 Pem - Bev 方案 PD 状态治疗成本, cBev1 为 Pem - Bev 方案 Bev 成本, cBev2 为 Bev 组 Bev 成本, uPFS 为 PFS 状态效用值, cPem 为 Pem 成本, cAE1 为 Pem - Bev 方案药品不良反应治疗成本, cTest1 为 Pem - Bev 方案检查成本, cTest2 为 Bev 方案检查成本, uPD 为 PD 状态效用值, cAdministration1 为 Pem - Bev 方案管理成本, cAdministration2 为 Bev 方案管理成本, cPretreatment1 为 Pem - Bev 方案预处理成本, cAE2 为 Bev 组药品不良反应治疗成本, cPretreatment2 为 Bev 方案预处理成本, cSupplementation 为补充治疗成本, R 为贴现率)。

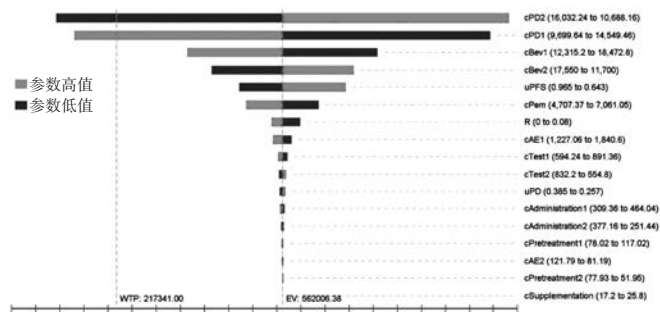


图4 龙卷风图

Fig. 4 Tornado diagram

概率敏感性分析结果通过成本-效果可接受曲线(见图5)及增量-成本效果散点图(见图6)表示,当WTP为217 341.00元/QALY, Pem - Bev方案具有成本-效果优势的概率为1.91%。当WTP增至562 006.38元/QALY, Pem - Bev方案具有成本-效果优势的概率为50%,且随着WTP逐渐增加, Pem - Bev方案具有成本-效果优势的概率越大。经过1 000次Monte Carlo模拟,散点大部分落在WTP线上方, ICER值 > WTP(217 341.00元/QALY)的概率为98%。

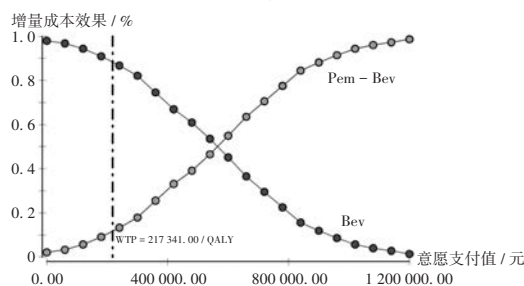
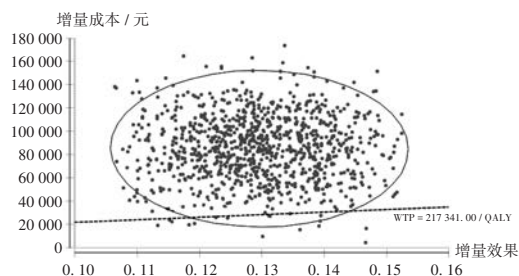


图5 成本-效果可接受曲线

Fig. 5 Cost-effectiveness acceptability profiles



注:散点为每个点代表1次Monte Carlo模拟结果;椭圆为95%置信区间

图6 Pem - Bev组与Bev组散点图

Note: Scatter points represent one Monte Carlo simulation result for each point, and Ellipse is 95% confidence interval.

Fig. 6 Scatter diagram of Pem - Bev group and Bev group

3 讨论

随着免疫检查点抑制剂的引入,野生型EGFR/ALK的nsqNSCLC治疗标准正在发生改变,派姆单抗和阿替利珠单抗联合铂和Pem是一种很有前景的治疗nsqNSCLC的化疗方案^[19-20]。但多项Ⅲ期临床试

验^[21-22]研究发现在卡铂、Pem和Bev一线治疗期间,无进展生存期显著延长,神经性病变和脱发等药品不良反应减少。故2021年NCCN指南仍将铂、Pem和Bev列为一线治疗nsqNSCLC的选择^[23], Bev联合用药是临床实践中最常见的化疗方案。对于EGFR突变的nsqNSCLC患者,一线治疗后采用EGFR-TKI维持治疗效果显著,而由COMPASS临床试验结果得知,卡铂、Pem和Bev联合化疗方案诱导治疗野生型EGFR的晚期nsqNSCLC患者,维持治疗使用Pem + Bev对比单用Bev,能延长患者的PFS(1.7个月)和OS(3.7个月)。

临床在选择化疗方案时,不仅要关注其安全性和有效性,还应评估其经济性。Pem治疗NSCLC疗效好且安全, Pem治疗NSCLC的经济性引起多位学者的关注。欧阳丽辉等^[24]分析了Pem + 最佳支持治疗对比最佳支持治疗维持治疗nsqNSCLC的经济性, ICER值为431 421.54元/QALY > WTP, Pem + 最佳支持治疗不具有成本-效果优势。SHI等^[25]研究发现,在无医疗援助的情况下,采用Pem维持治疗NSCLC不划算(ICER = \$222 700/QALY)。本研究中发现, Pem + Bev方案相比Bev方案不具有成本-效果优势。单因素敏感性分析结果显示,各参数在浮动区间($\pm 20\%$)不会引起成本-效果的变化,且疾病进展后的治疗费用对成本-效果影响最大,故后续治疗方案的选择对维持治疗方案是否具有成本-效果优势起重要作用,当cPD1 < 10 186.96元/月或cPD2 > 15 321.13元/月, Pem + Bev方案具有成本-效果优势。概率敏感性分析结果显示, Pem + Bev方案具有成本-效果优势的概率为1.91%,散点图中几乎所有散点均落在WTP上方。由于NCCN指南推荐PD-1/PD-L1和nab-紫杉醇等药物用于NSCLC二线治疗的价格较昂贵,导致后续治疗的费用相对较高,但降低Bev和Pem的价格依然对Pem + Bev方案在维持治疗nsqNSCLC中具有积极意义。

本研究具有一定的局限性^[26],首先研究设计上是基于已发表的Ⅲ期临床试验数据,而非循证证据等级更高的真实世界数据。其次,设置模型研究时限为10年,其生存数据是使用Weibull模拟临床COMPASS试验中的PFS和OS曲线并外推,虽相对静态概率计算更科学,但仍可能存在不确定性。另外,由于中国各地区经济发展不平衡, GDP值为东部 > 中部 > 西部,一线城市 > 二线城市 > 三线城市,都可能使WTP阈值高于3倍人均GDP。这些因素均可能会限制本研究的适用性。

综上, Pem + Bev方案相比Bev方案,不具有成本-效果优势。鉴于NSCLC在中国的高发病率,昂贵的价格是广大患者的沉重负担,本研究为探索相关化疗药物

的合理医保报销比例,助力药品发挥更大的社会效益,提供了一定参考。

参考文献

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6):394 – 424.
- [2] SATO H, NAGASHIMA H, AKIYAMA M, et al. Analysis of bevacizumab treatments and metastatic sites of lung cancer [J]. *Cancer Treat Res Commun*, 2021, 26:100290.
- [3] AZUMA K, OTA K, KAWAHARA A, et al. Association of PD – L1 overexpression with activating EGFR mutations in surgically resected nonsmall – cell lung cancer [J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(10): 1935 – 1940.
- [4] D'INCECCO A, ANDREOZZI M, LUDOVINI V, et al. PD – 1 and PD – L1 expression in molecularly selected non – small – cell lung cancer patients [J]. *Br J Cancer*, 2015, 112(1):95 – 102.
- [5] FERRARA N. Role of vascular endothelial growth factor in physiologic and pathologic angiogenesis: therapeutic implications [J]. *Semin Oncol*, 29(6 Suppl 16): 10 – 14.
- [6] FERRARA N, LECOUTER J. The biology of VEGF and its receptors [J]. *Nat Med*, 2003, 9(6):669 – 676.
- [7] SANDLER AR, GRAY R, PERRY MC, et al. Paclitaxel – carboplatin alone or with bevacizumab for non – small – cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(24):2542 – 2550.
- [8] HAINSWORTH JD, SOSMAN JA, SPIGEL DR, et al. Treatment of metastatic renal cell carcinoma with a combination of bevacizumab and erlotinib [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(31): 7889 – 7896.
- [9] BARLESI F, SCHERPEREEL A, RITTMAYER A, et al. Randomized phase III trial of maintenance bevacizumab with or without pemetrexed after first – line induction with bevacizumab, cisplatin, and pemetrexed in advanced nonsquamous non – small – cell lung cancer: AVAPERL (MO22089) [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(24):3004 – 3011.
- [10] SETO T, AZUYMA K, YAMANAKA T, et al. Randomized Phase III Study of Continuation Maintenance Bevacizumab With or Without Pemetrexed in Advanced Nonsquamous Non – Small – Cell Lung Cancer: COMPASS (WJOG5610L) [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(8):793 – 803.
- [11] 沃田,陈磊,席晓宇. 药物经济学评价中 Markov 模型的周期内校正方法探讨 [J]. *中国药房*, 2020, 31(8):980 – 984.
- [12] 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.
- [13] NAFEEES B, LLOYD AJ, DEWILDE S, et al. Health state utilities in non – small cell lung cancer: An international study [J]. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2017, 13(5):e195 – e203.
- [14] 王皓,曾晨欣,李俐,等. 奥希替尼和吉非替尼/厄洛替尼一线治疗 EGFR 突变阳性非小细胞肺癌的成本 – 效果分析 [J]. *医药导报*, 2020, 39(12):1689 – 1696.
- [15] 徐赫,马爱霞. 基于 Markov 模型的帕博利珠单抗单药与化疗在中国一线治疗非小细胞肺癌的成本效果分析 [J]. *中国现代应用药学*, 2021, 38(4):473 – 479.
- [16] 张颖,曾小慧,万小敏,等. 阿替利珠单抗治疗转移性非小细胞肺癌的成本效用分析 [J]. *中国医院药学杂志*, 2021, 41(8):828 – 832.
- [17] EICHLER HG, KONG SX, GERTH WC, et al. Use of cost – effectiveness analysis in health – care resource allocation decision – making: how are cost – effectiveness thresholds expected to emerge? [J]. *Value Health*, 2004, 7(5):518 – 528.
- [18] National Bureau of Statistics. National Data of National Bureau of Statistics in 2020 [EB/OL]. (2021 – 02 – 10) [2021 – 08 – 26]. <https://data.stats.gov.cn/tablequery.htm?code=AD02>.
- [19] NISHIO M, BARLESI F, WEST H, et al. Atezolizumab Plus Chemotherapy for First – Line Treatment of Nonsquamous NSCLC: Results From the Randomized Phase 3 IMpower132 Trial [J]. *J Thorac Oncol*, 2021, 16(4):653 – 664.
- [20] GANDHI L, RODRIGUEZ – ABREU D, GADGEEL S, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non – Small – Cell Lung Cancer [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(22):2078 – 2092.
- [21] PATEL JD, SOCINSKI MA, GARON EB, et al. PointBreak: a randomized phase III study of pemetrexed plus carboplatin and bevacizumab followed by maintenance pemetrexed and bevacizumab versus paclitaxel plus carboplatin and bevacizumab followed by maintenance bevacizumab in patients with stage III_B or IV nonsquamous non – small – cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(34):4349 – 4357.
- [22] RAMALINGAM SS, DAHLBERG SE, BELANI CP, et al. Pemetrexed, Bevacizumab, or the Combination As Maintenance Therapy for Advanced Nonsquamous Non – Small – Cell Lung Cancer: ECOG – ACRIN 5508 [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(26):2360 – 2367.
- [23] National Comprehensive Cancer Network. Non – Small Cell Lung Cancer Version 5. 2021 [EB/OL]. (2021 – 04 – 15) [2021 – 08 – 26]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf. Accessed June 15, 2021.
- [24] 欧阳丽辉,彭六保,袁铁流. 培美曲塞在非小细胞肺癌患者中维持治疗的成本效果分析 [J]. *中国医院药学杂志*, 2015, 35(17):1575 – 1580.
- [25] SHI Q, HU S, FURNBACK WE, et al. The cost – effectiveness of a NSCLC patient assistance program for pemetrexed maintenance therapy in People's Republic of China [J]. *Clinicoecon Outcomes Res*, 2017, 9:99 – 106.
- [26] 欧阳丽辉,张顺芝,何鸽飞,等. 吉西他滨或氟尿嘧啶联合顺铂治疗晚期鼻咽癌的药物治疗经济学评价 [J]. *医药导报*, 2021, 40(2):257 – 262.

(收稿日期:2021 – 11 – 16;修回日期:2022 – 01 – 11)