

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.24.026

基于 Markov 模型的帕博利珠单抗联合化疗一线治疗晚期转移性非鳞状非小细胞肺癌的成本-效果分析*

齐冉¹, 刘旭婷¹, 高胜男², 刘国强^{1△}

(1. 河北医科大学第三医院药剂科, 河北 石家庄 050051; 2. 河北省药物与卫生技术综合评估学会, 河北 石家庄 050051)

摘要:目的 分析帕博利珠单抗联合化学药物治疗(简称化疗)一线治疗晚期转移性非鳞状非小细胞肺癌(NSCLC)的成本-效果。方法 基于 KEYNOTE-189 临床试验最新数据, 构建3种互斥的健康状态[疾病无进展(PFS)、疾病进展(PD)和死亡]的马尔可夫(Markov)模型, 评价帕博利珠单抗联合化疗对比单纯化疗一线治疗晚期转移性非鳞状 NSCLC 的经济性。根据 KEYNOTE-189 临床试验的生存曲线和 PFS 计算转移概率, 成本和效用参数参考当地价格和已公开发表的文献, 以质量调整生命年(QALY)为主要产出指标计算增量成本-效果比(ICER), 并对相关参数进行单因素敏感性分析和概率敏感性分析, 考察模型结果的稳健性。**结果** 帕博利珠单抗联合化疗对比单纯化疗的 ICER 为 506 490.226 元, 无经济性。单因素敏感性分析结果显示, PFS 健康状态效用值、贴现率和帕博利珠单抗价格对 ICER 影响较大; 概率敏感性分析结果显示, 基础结果稳定、模型稳健性良好; 情景分析结果证实, 价格是帕博利珠单抗联合化疗治疗无成本-效果的主要因素。**结论** 帕博利珠单抗联合化疗对比单纯化疗一线治疗晚期转移性非鳞状 NSCLC 无经济性, 其中价格是主要影响因素。建议我国可通过价格谈判或制订支付价格、集中带量采购、规范临床合理用药等方式来降低帕博利珠单抗价格, 以增加其经济性优势。

关键词: Markov 模型; 非小细胞肺癌; 帕博利珠单抗; 药物经济学; 成本-效果分析

中图分类号: R95 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2022)24-0106-06

Cost-Effectiveness Analysis of Pembrolizumab Combined with Chemotherapy in the First-Line Treatment of Advanced Metastatic Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer Based on the Markov Model

QI Ran¹, LIU Xuting¹, GAO Shengnan², LIU Guoqiang¹

(1. Department of Pharmacy, The Third Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei, China 050051; 2. Hebei Integrated Pharmaceutical and Health Technology Assessment Society, Shijiazhuang, Hebei, China 050051)

Abstract: Objective To analyze the cost-effectiveness of pembrolizumab combined with chemotherapy in the first-line treatment of advanced metastatic non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** Based on the latest data of KEYNOTE-189 clinical trial, a Markov model of three mutually exclusive health states [progression-free survival (PFS), progressive disease (PD) and death] was constructed to evaluate the economics of pembrolizumab combined with chemotherapy versus chemotherapy alone in the first-line treatment of advanced metastatic non-squamous NSCLC. The probability of metastasis was calculated by the survival curve of KEYNOTE-189 clinical trial data, the cost and utility parameters were derived from local prices and published literature, the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) was calculated with the quality-adjusted life year (QALY) as the main output indicator, and one-way sensitivity analysis and probabilistic sensitivity analysis were conducted on the relevant parameters to examine the robustness of the model results. **Results** The ICER of pembrolizumab combined with chemotherapy versus chemotherapy alone was CNY 506 490.226, which was not economical. The results of one-way sensitivity analysis showed that the PFS health status utility value, discount rate and the price of pembrolizumab had a greater impact on ICER. The results of probabilistic sensitivity analysis showed that the underlying results were stable and the model was robust. The results of scenario analysis confirmed that the price was the main factor for the cost-effectiveness of pembrolizumab combined with chemotherapy. **Conclusion** Pembrolizumab combined with chemotherapy is not economical compared with chemotherapy alone in the first-line treatment of advanced metastatic non-squamous NSCLC, in which price is the main influencing factor. It is suggested that China can reduce the price of pembrolizumab through price negotiation or making payment price, centralized procurement with quantity, and standardizing clinical rational drug use, so as to increase its economic advantage.

Key words: Markov model; non-small cell lung cancer; pembrolizumab; pharmacoeconomics; cost-effectiveness analysis

肺癌已成为全世界发病率第二的恶性肿瘤, 占有新发恶性肿瘤的 11.4%^[1]。非小细胞肺癌(NSCLC)是肺癌最常见的病理类型, 占肺癌病例总数的 80%~90%^[2], 其中非鳞状 NSCLC 约占 NSCLC 的 80%^[3]。由于 NSCLC 早期症状不明显, 诊断率较低, 约 80% 患者确诊时已处于中晚期, 50% 患者处于晚期^[4]。与传统的化学

* 基金项目: 河北省自然科学基金[H2021206407]。

第一作者: 齐冉, 男, 硕士, 药师, 研究方向为药物经济学, (电子信箱) qrd1122@163.com。

△通信作者: 刘国强, 男, 硕士, 主任药师, 研究方向为药物经济学、卫生技术评估、合理用药, (电子信箱) liugq1223@sohu.com。

药物治疗(简称化疗)相比,免疫治疗为NSCLC患者提供了新的选择,其中,帕博利珠单抗联合化疗可显著延长患者的总体生存期,且未增加不良反应^[5]。帕博利珠单抗为抗程序性细胞死亡蛋白1(PD-1)的人源化IgG₄单克隆抗体。KEYNOTE-189是一项全球多中心、随机、双盲、Ⅲ期临床研究,可评估帕博利珠单抗联合化疗(培美曲塞+顺铂或卡铂)对比化疗(培美曲塞+顺铂或卡铂)一线治疗晚期非鳞状NSCLC的疗效与安全性。但目前基于KEYNOTE-189最新数据开展经济学评价的研究较少。因此,本研究中从中国卫生体系角度出发,采用KEYNOTE-189临床试验最新数据及相关文献数据构建Markov模型评价帕博利珠单抗联合化疗一线治疗晚期非鳞状NSCLC的成本-效果,以期为医保决策提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源及用药方案

目标人群和治疗方案与KEYNOTE-189临床试验保持一致。无表皮生长因子受体(EGFR)、间变性淋巴瘤激酶(ALK)突变;美国东部肿瘤协作组(ECOG)体能状态评分为0~1分;既往未接受过治疗的转移性非鳞状NSCLC患者以2:1的比例随机分配到帕博利珠单抗联合化疗组(联合组)和单纯化疗组(对照组)。联合组患者静脉滴注帕博利珠单抗200 mg+培美曲塞500 mg/m²,每3周1次,前4个周期联合顺铂(75 mg/m²);对照组患者接受培美曲塞500 mg/m²,每3周1次,前4个周期联合顺铂(75 mg/m²)。疾病进展,两组患者均采用多西他赛(75 mg/m²)维持治疗^[5],每3周为1周期。

1.2 模型结构

利用KEYNOTE-189临床试验数据及相关文献构建Markov模型,模型共包括3种互斥健康状态:疾病无进展(PFS)、疾病进展(PD)和死亡,详见图1(其中,pFTF为PFS到PFS的转移概率;pFTP为PFS到PD的转移概率;pPTP为PD到PD的转移概率;pFTD为PFS到死亡的转移概率;pPTD为PD到死亡的转移概率)。根据临床研究的给药方案,将模型循环周期设定为3周,并假设模拟开始时患者全部处于PFS状态,每个周期末根据转移概率发生状态之间的转移^[6]。模型模拟发现,10年后两组患者几乎全部处于死亡状态,故研究时限设定为10年。模型产出指标包括两组患者治疗方案的总成本和质量调整生命年(QALY),采用《中国药物经济学评价指南2020》推荐的5%贴现率对成本和产出进行贴现^[7]。通过计算增量成本-效果比(ICER)与原先设定的意愿支付阈值(WTP)比较,以判断方案的经济性。根据世界卫生组织(WHO)和《中国药物经济学评价指南2020》的建议和推荐,将我国2021年3倍人均国内生产总值(GDP)作为WTP^[7]。模型构建采用Excel 2019软件。

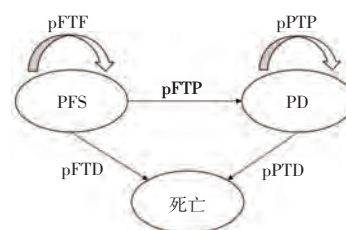


图1 马尔可夫模型结构

Fig.1 Structure of Markov model

1.3 临床数据

转移概率通过KEYNOTE-189报道的总体生存(OS)曲线和PFS获取。首先,采用Getdata Graph Digitizer V 2.20从原始曲线中取点,再通过R语言4.0.0软件重构患者OS曲线和PFS曲线。按LATIMER等^[8]报道的生存数据分析流程计算转移概率,具体公式为 $[1 - S(t) / S(t - 1), S(t)$ 为生存函数]。通过视觉检验和对比原始临床研究与重构患者个体数据中位OS和中位PFS来判断重构K-M曲线的可靠性,再通过参数分布对重构的患者个体数据进行生存分析拟合。本研究中采用的参数分布包括Weibull分布、Exponential分布、Gompertz分布、Log-logistic分布、Log-normal分布和Gen-gamma分布,并根据赤池信息准则(AIC)值、贝叶斯信息准则(BIC)值越小拟合越好的原则,使用AIC和BIC来选择最优拟合分布,不同K-M曲线拟合分布的AIC及BIC值见表1,不同K-M曲线最优拟合分布及参数见表2。本研究中假设PFS到死亡的转移概率为自然死亡率,故使用全国第六次人口普查^[9]中不同年龄段的自然死亡率作为此转移概率。

1.4 成本-效用

采用中国卫生体系角度,故仅考虑直接医疗成本,包括药品成本、疾病管理成本、随访检测成本、不良反应处理成本和最佳支持治疗成本。其中帕博利珠单抗价格来源于药智网数据库,价格为每100 mg 17 918元,其他药品及相关成本来源于已发表文献^[10-12]。不良反应处理成本方面,本研究仅纳入≥3级且发生率不低于5%的严重不良反应,包括贫血、中性粒细胞减少症和血小板减少症。临床实际诊疗过程中,发生不良反应医师可能停药或调整用药方案,因此本研究中假设不良反应的处理成本为一次性成本。为计算化疗药物的使用剂量及周期成本,本研究假设患者体表面积为1.72 m²(体质量65 kg,身高1.64 m)。健康状态效用值方面,为减少不同国家、种族人群带来的一定偏移,本研究中健康状态效用值来自WAN等^[13]及NAFEES等^[14]对包括中国在内的6个国家的肿瘤学专家进行访谈得到的结果(PFS,PD状态效用值分别为0.804,0.321)。考虑到不良反应给身体健康带来的负面影响,本研究中同时

表1 不同K-M曲线拟合分布的AIC及BIC值

Tab.1 AIC and BIC values of different K-M curves fitting distribution

最优分布选择标准	生存曲线	Exponential分布	Gamma分布	Gompertz分布	Weibull分布	Log-logistic分布	Log-normal分布	Gen-gamma分布
AIC	联合组OS曲线	1 935.067	1 933.683	1 933.482	1 933.407	1 937.917	1 950.943	1 935.190
	联合组PFS曲线	2 249.296	2 242.751	2 251.295	2 246.204	2 229.094	2 230.885	2 231.305
	对照组OS曲线	1 145.379	1 145.919	1 145.851	1 146.955	1 135.255	1 133.408	1 135.247
	对照组PFS曲线	1 107.922	1 087.922	1 106.510	1 093.991	1 082.318	1 078.407	1 080.170
BIC	联合组OS曲线	1 939.083	1 941.715	1 941.515	1 941.440	1 945.949	1 958.975	1 947.239
	联合组PFS曲线	2 253.312	2 250.784	2 259.327	2 254.237	2 237.126	2 238.917	2 243.353
	对照组OS曲线	1 148.707	1 152.575	1 152.507	1 153.611	1 141.910	1 140.063	1 145.231
	对照组PFS曲线	1 111.250	1 094.578	1 113.166	1 100.646	1 088.974	1 085.063	1 090.154

表2 K-M曲线最优拟合分布及分布参数

Tab.2 The optimal fitting distribution and distribution parameters of K-M curves

生存曲线	最优拟合分布	分布参数			
		μ	σ	λ	γ
联合组OS曲线	Weibull			0.022	1.129
联合组PFS曲线	Log-logistic			0.033	1.526
对照组OS曲线	Log-normal	2.468	1.220		
对照组PFS曲线	Log-normal	1.613	0.889		

表3 模型参数及分布

Tab.3 Model parameters and distribution

参数	分项	均值	下限	上限	文献来源	分布
治疗方案成本 (元/周期)	帕博利珠单抗(200 mg)	35 836	28 668.80	35 836	[11]	Gamma
	培美曲塞	18 421	14 736.80	18 421	[12]	Gamma
	顺铂	236.07	188.85	236.07	[13]	Gamma
	多西他赛	838.50	670.80	838.50	[14]	Gamma
	最佳支持治疗	6 653.38	5 322.70	6 653.38	[14]	Gamma
疾病管理成本 (元/次)	诊断费	10	3	30	[14]	Gamma
	静脉输液费	7.25	5	12	[14]	Gamma
	临床化学检查	52.50	37.00	81.00	[14]	Gamma
随访检测成本 (元/次)	血常规检查	10	7	19	[14]	Gamma
	尿常规检查	4	1	9	[14]	Gamma
	CT	150	90	330	[14]	Gamma
	不良反应处理 成本(元/次)	贫血	3 789.40	3 031.50	4 547.30	[14]
效用值	中性粒细胞减少症	3 375	2 700	4 050	[14]	Gamma
	血小板减少症	10 555	8 444	12 666	[14]	Gamma
	PFS	0.804	0.536	0.883	[15]	Beta
	PD	0.321	0.050	0.473	[15]	Beta
	贫血	0.073	0.037	0.110	[17]	Beta
不良反应 发生率(%)	中性粒细胞减少症	0.20	0.150	0.250	[17]	Beta
	血小板减少症	0.19	0.143	0.238	[17]	Beta
	联合组贫血	0.183	0.165	0.201	[5]	Beta
	联合组中性粒细胞减少症	0.160	0.144	0.176	[5]	Beta
	联合组血小板减少症	0.084	0.076	0.092	[5]	Beta
其他参数(%)	对照组贫血	0.159	0.142	0.174	[5]	Beta
	对照组中性粒细胞减少症	0.149	0.112	0.136	[5]	Beta
	对照组血小板减少症	0.069	0.062	0.076	[5]	Beta
	贴现率	0.050	0	0.080	[14]	Fixed

考虑了严重不良反应带来的负效用^[15],详见表3。

1.5 敏感性分析与情境分析

为考察参数的不确定性,本研究进行了单因素敏感性分析和概率敏感性分析(PSA)。在单因素敏感性分析中,模型参数范围未知的情况下,则为均值 $\pm 20\%$,结果以飓风图呈现。现实中帕博利珠单抗价格不再有上升空间,故其上限即为当前价格。在PSA中,通过设定特定的分布(成本参数服从Gamma分布,效果及事件发生率服从Beta分布)进行1 000次蒙特卡洛模拟,根据结果绘制成本-效果可接受曲线。

为提高患者的药物可及性,“生命之玥-肿瘤免疫治疗患者援助项目”为患者提供了帕博利珠单抗的援助计划,患者自费使用2个疗程的帕博利珠单抗后,可获得2个疗程的赠药;后续患者继续自费2个疗程,即可获得帕博利珠单抗的持续赠药,直至疾病进展,本研究中对帕博利珠单抗援助计划后的价格进行情境分析来考察使用援助价格在中国支付背景下帕博利珠单抗是否具有经济学优势。

2 结果

2.1 模型验证

利用参数分布拟合方法可获得KEYNOTE-189长期生存数据但会带来一定的不确定性,因此本研究将原始临床研究报道的中位OS和中位PFS与拟合后结果进行对比以判断重构K-M曲线的可靠性,结果显示模型拟合效果良好,详见表4。

2.2 基础分析结果

模型模拟结果显示,与对照组比较,联合组可获得更多的健康结果改善,但成本也更高。国家统计局统计结果显示,2021年我国人均GDP达80 976元^[16],据此计算WTP,帕博利珠单抗联合化疗在晚期非鳞状NSCLC患者中无成本-效果。详见表5。

表4 原始研究与重构个体数据生存分析对比

Tab. 4 Comparison of survival analysis between original study and reconstructed patient data

组别	指标	数据[M(P ₂₅ , P ₇₅), 月]
联合组	原始文献中位OS	22.0(19.50, 25.2)
	重构IPD中位OS	22.0(19.35, 25.2)
	原始文献中位PFS	9.00(8.10, 9.90)
	重构IPD中位PFS	9.15(8.27, 10.56)
对照组	原始文献中位OS	10.70(8.70, 13.60)
	重构IPD中位OS	10.80(8.87, 14.00)
	原始文献中位PFS	4.90(4.70, 5.50)
	重构IPD中位PFS	4.98(4.84, 5.72)

表5 基础分析结果

Tab. 5 Results of base - case analysis

组别	成本(元)	QALY(年)	ICER
联合组	1 206 129.452	2.847	506 490.226
对照组	147 182.715	0.756	

2.3 单因素敏感性分析

结果显示,对ICER影响较大的因素为PFS健康状态效用值、贴现率和帕博利珠单抗价格,与基础分析结果一致,帕博利珠单抗过高的价格仍是联合组不具有成本-效果的主要驱动因素,其他参数如药品费用、检查费用及不良反应发生率对ICER影响很小。详见图2。

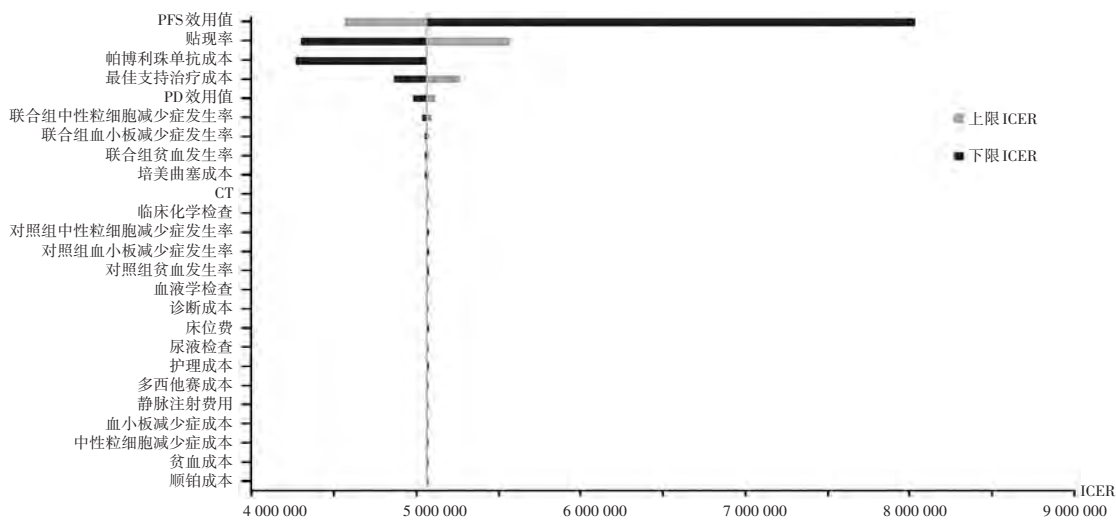


图2 单因素敏感性分析飓风图

Fig. 2 Hurricane chart of one-way sensitivity analysis

2.4 概率敏感性分析

PSA结果显示,帕博利珠单抗联合化疗具有成本-效果的概率,当WTP为我国3倍人均GDP时为0,且随着WTP增加而逐渐升高,当WTP为430 000时为50%,WTP为500 000,时超过80%。提示基础结果稳定,模型稳健性良好。详见图3。

2.5 情境分析

当考虑帕博利珠单抗援助政策,联合组的总成本大幅度降低,总成本为683 740.534元,与不考虑

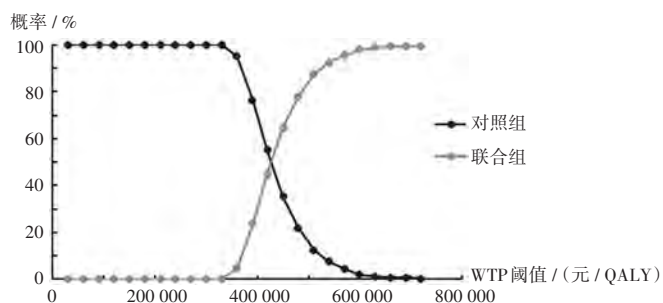


图3 成本-效果可接受曲线

Fig. 3 Cost-effectiveness acceptability curves

援助政策相比总成本降低接近50%,增量成本为536 557.819元,ICER为256 633.578,虽仍不具有成本-效果优势,但已很接近我国3倍人均GDP,提示可通过降价来增加帕博利珠单抗联合化疗治疗晚期非鳞状NSCLC的成本-效果。

3 讨论

免疫检查点抑制剂(ICIs)的发展为NSCLC患者提供了新的治疗选择。临床研究^[17-19]证实了免疫单药可显著延长患者的总生存期和PFS,可改善患者的健康结局。周娟等^[20]的研究发现,ICIs单药治疗虽改善了部分患者的长期生存,但在整体人群中有效率仍较低,因此,寻求联合治疗进一步提高疗效成为免疫治疗发展的必然途径。

本研究中从中国卫生体系角度出发,利用Markov模型评价帕博利珠单抗联合化疗治疗晚期非鳞状NSCLC患者的成本-效果。模型结果显示,帕博利珠单抗联合化疗给NSCLC患者带来了明显的健康获益,但成本也更高,在以我国3倍人均GDP为WTP的背景下,帕博利珠单抗联合化疗无成本-效果。同时本研究从帕

博利珠单抗的赠药政策出发进行情境分析,结果显示,帕博利珠单抗联合化疗的总成本大幅降低,虽仍无经济性,但已非常接近我国的WTP。情境分析结果与单因素敏感性分析结果相互印证,帕博利珠单抗价格为本研究中联合治疗不具有成本-效果的主要驱动因素。

近年来,我国药品监管部门加快了创新药物的审批速度,缩短创新药在我国上市与国际上市的时间差距,让更多的新药好药惠及我国患者。与此同时,我国医保部门为减轻患者对创新药物的可负担性,2015年起对抗肿瘤药物进行价格谈判,2020年已有54种抗肿瘤药物通过价格谈判进入医疗保险报销目录。针对抗肿瘤药物的高昂价格,我国主要通过以下3种方式调节:通过价格谈判或制订支付价格来控制创新药物的价格;通过集中带量采购,对仿制的化学肿瘤药和生物类似药降价;通过规范临床合理用药,减少不规范的诊疗方法,减少抗肿瘤药物的用量。

此前2项研究^[13,21]基于KEYNOTE-189临床试验2018年数据评价帕博利珠单抗联合化疗与化疗对比治疗NSCLC的成本-效果,结果与本研究结果一致,帕博利珠单抗联合化疗在中国人群中无成本-效果,其价格是主要影响因素。刘国强等^[22]基于KEYNOTE-024研究评价了帕博利珠单抗单药与化疗对比治疗PD-L1高表达的晚期NSCLC的成本效果,结果显示,当WTP为我国1倍GDP时,帕博利珠单抗具有经济性的概率为95%。徐赫等^[23]基于KEYNOTE-042临床研究,利用Markov模型和分区生存模型,评价帕博利珠单抗单药用于治疗PD-L1不同表达水平的晚期NSCLC的经济性,结果显示帕博利珠单抗价格影响较大,无论PD-L1表达水平如何,在我国当前支付背景下帕博利珠单抗单药治疗均不具有成本-效果。但本研究尚存在以下局限:本研究通过参数分布拟合来获得KEYNOTE-189研究的长期数据,但会带来一定的不确定性;本研究采用Markov模型,将pFTD的转移概率假设为自然死亡率,与实际情况稍有偏差。尽管存在以上局限,但本研究仍有较高的可信度,即在我国3倍人均GDP的支付背景下,帕博利珠单抗联合化疗治疗晚期非鳞状NSCLC无成本-效果,未来可通过降低帕博利珠单抗价格增加其经济性。

参考文献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries[J]. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2021, 71(3): 209.
- [2] DING H, XIN W, TONG Y, et al. Cost effectiveness of immune checkpoint inhibitors for treatment of non-small cell lung cancer: A systematic review[J]. PLoS One, 2020, 15(9): e238536.
- [3] LEIGHL NB. Treatment Paradigms for Patients with Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: First-, Second-, and Third-Line[J]. Curr Oncol, 2012, 19(11): 52.
- [4] 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.
- [5] GADGEEL S, RODRÍGUEZ-ABREU D, SPERANZA G, et al. Updated Analysis From KEYNOTE-189: Pembrolizumab or Placebo Plus Pemetrexed and Platinum for Previously Untreated Metastatic Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer[J]. J Clin Oncol, 2020, 38(14): 1505.
- [6] 张琪琳, 丁玉峰, 戴冰, 等. 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[J]. 中国药业, 2022, 31(10): 106.
- [7] 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.
- [8] LATIMER NR. Survival Analysis for Economic Evaluations Alongside Clinical Trials - Extrapolation with Patient-Level Data[J]. Med Decis Making, 2013, 33(6): 743.
- [9] 国家统计局. 第六次人口普查汇总数据[EB/OL]. (2021-10-25)[2022-03-15]. <http://www.stats.gov.cn/tjsj/p6sj/rkpc/6rp/indexch.htm>.
- [10] 康翔, 贾海红, 刘国强, 等. 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.
- [11] 孟蕊, 周挺, 石富豪, 等. 基于两种模型的帕博利珠单抗二线治疗晚期肝细胞癌的成本-效用分析[J]. 中国药房, 2021, 32(22): 2761-2766.
- [12] 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.
- [13] WAN N, ZHANG TT, HUA SH, et al. Cost-effectiveness analysis of pembrolizumab plus chemotherapy with PD-L1 test for the first-line treatment of NSCLC[J]. Cancer Med - US, 2020, 9(5): 1683.
- [14] 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 Onco, 2017, 13(5): e195.
- [15] KANG S, WANG X, ZHANG Y, et al. First-Line Treatments for Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer With Immune Checkpoint Inhibitors Plus Chemotherapy: A Network Meta-Analysis and Cost-Effectiveness Analysis[J]. Front Oncol, 2022, 11: 740091.
- [16] 国家统计局. 中华人民共和国2021年国民经济和社会发展统计公报[N]. 人民日报, 2022-03-01(010).
- [17] BORGHAEI H, PAZ-ARES L, HORN L, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer[J]. New Engl J Med, 2015, 373(17): 1627.
- [18] RECK M, RODRÍGUEZ-ABREU D, ROBINSON AG, et al.