

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^Δ

康朔^{1*}, 贾海红², 刘国强^{1#} (1.河北医科大学第三医院药剂科, 石家庄 050051; 2.河北医科大学口腔医院药剂科, 石家庄 050017)

中图分类号 R956; R734.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2021)12-1492-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.12.14

摘要 目的:评价奥希替尼对比第1代表表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制(EGFR-TKIs)一线治疗表皮生长因子受体(EGFR)编码基因突变阳性的局部晚期或转移性非小细胞肺癌(NSCLC)的经济性,为我国医疗卫生决策提供循证依据。方法:从卫生体系角度出发,利用FLAURA研究中的患者生存数据和已发表的文献数据建立马尔科夫模型,模拟EGFR突变阳性的局部晚期NSCLC患者10年的直接医疗成本和质量调整生命年(QALY),模型循环周期为3周,贴现率为5%。采用单因素敏感性分析和概率敏感性分析评价参数变化对模型结果稳定性的影响。结果:基础分析中,奥希替尼对比第1代EGFR-TKIs可多获得0.40 QALYs,增量成本为163 531.55元,增量成本-效用比(ICER)为409 321.54元/QALY,高于我国的意愿支付阈值[2019年我国3倍人均国内生产总值(GDP)212 676元/QALY]。单因素敏感性分析结果显示,无进展生存状态的效用值和奥希替尼的价格对ICER值影响最大。概率敏感性分析结果显示,在我国现有的意愿支付阈值下,奥希替尼具有经济性的概率为11.00%;当奥希替尼分别降价30%、50%、70%时,其在意愿支付阈值为212 676元/QALY时具有经济性的概率分别为26.20%、47.40%、74.30%。结论:当采用2019年我国3倍人均GDP作为判断标准时,奥希替尼对比第1代EGFR-TKIs一线治疗EGFR突变阳性的局部晚期或转移性NSCLC不具有经济性;适当的降价可提高其经济性。

关键词 奥希替尼;非小细胞肺癌;EGFR突变阳性;成本-效用分析

Cost-utility Analysis of Osimertinib in the First-line Treatment of EGFR Mutation-positive Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer

KANG Shuo¹, JIA Haihong², LIU Guoqiang¹ (1.Dept. of Pharmacy, the Third Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050051, China; 2. Dept. of Pharmacy, Stomatology Hospital, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate the economics of osimertinib versus first-generation EGFR-TKIs in the first-line treatment of EGFR mutation-positive locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC), and to provide evidence-based reference for medical and healthy decision-making in China. METHODS: From respective of health care system, Markov model was developed by using patientsurvival data and published literature datato simulate 10 years of direct medical costs and quality-adjusted life years (QALY)for EGFR mutation-positive locally advanced or metastatic NSCLC patients, with a model cycle length of 3 weeks, and the discount rate of 5%. One-way sensitivity analysis and probabilistic sensitivity analysis were used to evaluate the effects of parameter changes on the stability of the model results. RESULTS: In the base-case analysis, compared with the first-generation EGFR-TKIs, osimertinib could obtain 0.40 QALYs more, with an incremental cost of 163 531.55 yuan and an incremental cost-utility ratio (ICER) of 409 321.54 yuan/QALY, which was higher than the willingness-to-pay (WTP) threshold in China (3 times per capita GDP in China in 2019 of 212 676 yuan/QALY). The results of one-way sensitivity analysis showed that the utility value of progression-free survival status and the price of osimertinib had the greatest impact on ICER. The results of probability sensitivity analysis showed that the probability of osimertinib to be cost-effective was 11.00% at the WTP threshold in China. When the price of osimertinib decreased by 30%, 50% and 70%, the probability of osimertinib to be cost-effective was 26.20%, 47.40%, and 74.30% at the WTP threshold of 212 676 yuan/QALY, respectively. CONCLUSIONS: When Chinese 3 times per capita GDP in 2019 is used as the criterion for judgment, osimertinib is not economical compared with the

^Δ 基金项目:河北省卫生计生委医学科学研究重点课题计划 (No.20170131)

* 药师, 硕士研究生。研究方向:药物经济学。E-mail: 953286541@qq.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。电话:0311-88603301。E-mail:liuq1223@sohu.com

first-generation EGFR-TKIs in first-line treatment of locally advanced or metastatic NSCLC with EGFR mutation-positive. Appropriate price reduction can improve its economy.

KEYWORDS Osimertinib; Non-small cell lung cancer; EGFR mutation-positive; Cost-utility analysis

2016年全球疾病负担研究(GBD 2016)结果显示,肺癌是世界范围内疾病负担最重的非传染性疾病之一^[1]。据全国肿瘤登记中心的统计数据显示,肺癌是我国发病率和病死率最高的恶性肿瘤,其中非小细胞肺癌(NSCLC)为最常见的亚型,约占肺癌患者总数的85%~90%^[2-5]。在我国,约35%~40%的NSCLC患者是由表皮生长因子受体(EGFR)编码基因突变所致^[6],目前表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKIs)已成为EGFR突变阳性的NSCLC患者的标准一线疗法,常见的第1、2代EGFR-TKIs包括吉非替尼、厄洛替尼、阿法替尼等。但临床实践结果显示,使用第1代或第2代EGFR-TKIs治疗的患者通常会在9~13个月后出现疾病进展(PD),其中约60%是由于T790M突变而引发的耐药,最终导致预后较差^[7-9]。

奥希替尼是第3代EGFR-TKIs,其可选择性靶向抑制EGFR突变和T790M耐药突变^[10]。奥希替尼于2017年在我国上市,现已被批准用于EGFR突变阳性的局部晚期或转移性NSCLC患者的一线治疗以及既往经EGFR-TKIs治疗时或治疗后出现PD且经检测确认存在T790M突变阳性的局部晚期或转移性NSCLC患者的二线治疗。FLAURA是一项随机、双盲的Ⅲ期临床试验,研究者对比了奥希替尼和第1代EGFR-TKIs(吉非替尼或厄洛替尼)一线治疗EGFR突变阳性的局部晚期或转移性NSCLC患者的疗效和安全性,2018年公布的结果显示,奥希替尼表现出了较好的疗效和安全性,其可显著延长患者的无进展生存期(PFS):该组患者中位PFS为18.9个月[95%CI(15.2,21.4)],显著长于第1代EGFR-TKIs组的10.2个月[95%CI(9.6,11.1)]^[11]。2020年,FLAURA试验公布了最新的患者总生存时间(OS),奥希替尼组患者的中位OS为38.6个月[95%CI(34.5,41.8)],第1代EGFR-TKIs组患者的中位OS为31.8个月[95%CI(26.6,36.0)]^[12]。虽然奥希替尼表现出了良好的疗效和安全性,且现已被纳入我国医保报销范围,但其价格仍较为高昂,患者疾病经济负担较重。目前,已有两篇相关研究从我国卫生体系角度评价了奥希替尼对比第1代EGFR-TKIs一线治疗EGFR突变阳性的局部晚期或转移性NSCLC的经济性^[13-14],但上述两项研究开展时,患者的总生存数据并不成熟,这可能会使结果出现一定的偏倚。此外,上述研究中使用的成本数据为奥希替尼降价前的价格,即每80 mg 1 760元。2018年,奥希替尼通过国家医保谈判进入我国医保报销目录后,其价格已降至每80 mg 510元。这些成本和临床数据的差异可能导致先前的经济学证据不适用于我国当前医疗环境的卫生决策,因此及时更新药物经济学证据对现有的临床决策和医保决策有一定的必要性。基于此,本研究从我国医疗卫生体系角度出发,利用最新公布的临床试验数据、药品价格信息和已发表的文献数据^[11-12],评价奥希替尼对比第一代EGFR-TKIs(吉非替尼或厄洛

替尼)一线治疗EGFR突变阳性的局部晚期或转移性NSCLC的经济性,以期为减轻患者疾病负担、促进临床合理用药和我国医疗卫生决策提供循证参考。

1 资料与方法

1.1 目标人群

本研究目标人群的纳入标准与FLAURA试验保持一致,即年龄≥18岁,EGFR突变阳性(19外显子缺失突变或21外显子L858R位点突变),既往未接受过相关治疗的局部晚期或转移性NSCLC患者^[11-12]。

1.2 治疗方案

奥希替尼组患者口服奥希替尼80 mg,每日1次,直至出现PD或不可接受的毒性反应。

第1代EGFR-TKIs组患者口服吉非替尼250 mg,或厄洛替尼150 mg,每日1次,直至出现PD或不可接受的毒性反应。

治疗过程中出现PD后立即停止当前治疗转入二线治疗,根据临床试验所公布的数据,一线使用奥希替尼的患者二线可接受其他EGFR-TKIs或化疗,一线使用第1代EGFR-TKIs的患者二线可接受奥希替尼、其他EGFR-TKIs或化疗。化疗方案为:静脉输注培美曲塞500 mg/m²联合顺铂75 mg/m²,每3周为1个周期,每周期的第1天给药,最多连续4个周期;若病情无改善或出现PD,则使用培美曲塞单药维持治疗^[9,12]。

1.3 模型结构

根据已发表的临床试验数据^[11-12],应用Excel 2019软件建立马尔科夫模型(图1)。该模型共包括3种互斥的健康状态:PFS、PD和死亡(Death)。根据临床研究和肺癌化疗方案,将模型的循环周期设置为3周。患者进入模型时均处于PFS状态,且在每个周期只能处于1种健康状态并接受相应的药物治疗;在每个周期末,患者根据特定的转移概率进行状态转移。模型模拟显示,10年后两组患者几乎全部处于死亡状态,故本文将研究时限设为10年。采用5%的贴现率对成本和健康产出进行贴现,通过计算增量成本-效果比(ICER)并与意愿支付阈值(WTP)进行比较,以判断方案的经济性^[15]。根据世界卫生组织(WHO)及《中国药物经济学评价指南2020》的建议,本文采用2019年我国1~3倍人均国内生产总值(GDP)作为WTP^[15-16],即每质量调整生命年(QALY)70 892~212 676元^[17]。

1.4 临床数据

本研究中患者的生存数据来源于FLAURA研究^[11-12]。利用Getdata Graph Digitizer 2.26软件从生存曲线中取点,利用R 3.6.3软件重构患者个体数据水平,并对生存曲线进行参数分布拟合。本研究中对两组患者的PFS曲线和OS曲线均采用Weibull分布进行拟合,利用R 3.6.3软件得到曲线的分布参数,包括尺度参数(λ)和形状参数(γ),依据曲线的分布参数计算随时间变化的转移概率^[18-20]。生存曲线的分布参数详见表1。

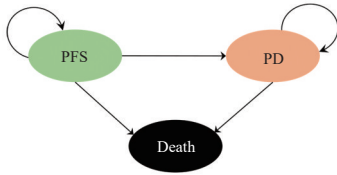


图1 马尔科夫模型结构

Fig 1 Structure of Markov model

表1 生存曲线的分布参数

Tab 1 Distribution parameters of survival curve

生存曲线	λ	γ
奥希替尼 PFS 曲线	0.006 1	1.638 0
奥希替尼 OS 曲线	0.001 6	1.660 0
第1代EGFR-TKIs PFS 曲线	0.019 0	1.508 5
第1代EGFR-TKIs OS 曲线	0.007 5	1.301 5

1.5 成本和效用

因本研究基于医疗卫生体系角度,故仅纳入直接医疗成本,包括靶向药物的药品费用及检验费用、常规随访费用、二线治疗费用、疾病终末期姑息治疗费用、支持治疗费用、严重药品不良反应处理费(药品不良反应等级 ≥ 3 级)。成本数据来源于药智网公布的2020年药品中标价及已发表的相关文献^[12-13,21-24],药品严重不良反应发生率来源于临床试验^[12]。假设患者队列的体表面积均为 1.72 m^2 ,并以此计算药品的使用剂量^[23]。健康状态的效用值来源于已发表的文献,本研究中PFS状态的效用值为0.804,PD状态的效用值为0.321^[24]。成本和效用参数及分布见表2。

1.6 敏感性分析

本研究采用Excel 2019软件进行了敏感性分析以验证模型结果的稳定性,包括单因素敏感性分析和概率敏感性分析。单因素敏感性分析中,根据变量的上下限范围逐一计算单个变量变化对ICER值的影响,利用计算结果绘制龙卷风图;在概率敏感性分析中,依据参数范围及分布形式重复抽样,进行1 000次蒙特卡洛模拟,成本数据采用Gamma分布,效用数据、事件发生率均采用Beta分布^[25],利用结果绘制成本-效果散点图和成本-效果可接受曲线。

2 结果

2.1 基础分析

通过运行马尔科夫模型,在10年的模拟时限内,奥希替尼可获得2.00 QALYs,总成本为434 539.16元;第1代EGFR-TKIs可获得1.60 QALYs,总成本为271 007.61元;两组比较的ICER为409 321.54元/QALY,超过了我国患者的WTP。基础分析结果见表3。

2.2 单因素敏感性分析

单因素敏感性分析结果如图2所示。由图2可以看出,PFS状态效用值和奥希替尼每80 mg的价格对ICER值的影响最大;第1代EGFR-TKIs组中接受二线奥希替尼治疗的患者比例、贴现率、培美曲塞每500 mg的价格

和PD状态效用值对结果具有中度影响;而其他变量对结果的影响较小。由图2还可看出,无论变量如何变化,ICER值始终未落至WTP以下(212 676元/QALY)。

表2 成本和效用参数及分布

Tab 2 Cost and utility parameters and their distribution

参数	均值	范围		分布	参考文献
		下限	上限		
成本,元					
奥希替尼(规格80 mg)	510	382.5	637.5	Gamma	[21]
吉非替尼(规格250 mg)	60	45	75	Gamma	[21]
厄洛替尼(规格150 mg)	76	57	95	Gamma	[21]
阿法替尼(规格40 mg)	200	150	250	Gamma	[21]
顺铂(规格100 mg)	183	137.25	228.8	Gamma	[21]
培美曲塞(规格500 mg)	2 579.5	1 934.6	3 224.4	Gamma	[21]
常规随访费用	325	243.8	406.3	Gamma	[22]
支持治疗费用	2 476.7	1 857.5	3 095.9	Gamma	[13]
疾病终末期姑息治疗费用	15 012	11 259	18 765	Gamma	[13]
严重药品不良反应处理费	2 497.4	1 873.1	3 121.8	Gamma	[13]
组织活检成本	1 821.3	1 366	2 276.6	Gamma	[13]
效用					
PFS	0.804	0.536	0.883	Beta	[24]
PD	0.321	0.240	0.400	Beta	[24]
其他,%					
奥希替尼组患者严重药品不良反应发生率	21	16	26	Beta	[12]
第1代EGFR-TKIs组患者严重药品不良反应发生率	34	28.5	39.5	Beta	[12]
奥希替尼组中接受二线EGFR-TKIs治疗的患者比例	17.7	12.8	22.6	Beta	[12]
奥希替尼组中接受二线化疗的患者比例	41.5	36.7	48.2	Beta	[12]
第1代EGFR-TKIs组中接受二线奥希替尼治疗的患者比例	31.2	26	36.6	Beta	[12]
第1代EGFR-TKIs组中接受二线EGFR-TKIs治疗的患者比例	17.9	13.9	21.9	Beta	[12]
第1代EGFR-TKIs组中接受二线化疗的患者比例	14.6	10.6	18.6	Beta	[12]
贴现率	5	0	8		[15]

表3 基础分析结果

Tab 3 Base-case analysis results

治疗方案	总成本,元	效用,QALYs	增量成本,元	增量效用,QALYs	ICER,元/QALY
奥希替尼	434 539.16	2.00	163 531.55	0.40	409 321.54
第1代EGFR-TKIs	271 007.61	1.60			

2.3 概率敏感性分析

概率敏感性分析结果如图3、图4所示。由成本-效果散点图(图3)可以看出,超过90%的散点均处于图中的第1象限,提示相较于第1代EGFR-TKIs,奥希替尼可获得更多的效用,但同时成本更高;当WTP为212 676元/QALY时,仅有11%的散点处于阈值线以下。由成本-效果可接受曲线(图4)可以看出,当WTP在0~1 000 000元/QALY的范围内变动时,随着WTP的增大,奥希替尼具有经济性的概率不断增加;当WTP为393 000元/QALY时,奥希替尼具有经济性的概率增加至50%。当奥希替尼分别降价30%、50%、70%时,ICER值分别降至299 086.6、225 596.6、152 106.7元/QALY,其在212 676元/QALY的WTP下具有经济性的概率分别为26.20%、47.40%、74.30%。

3 讨论

本研究利用已有的临床试验数据和文献数据,从我国卫生体系角度出发评价了奥希替尼对比第1代EGFR-TKIs一线治疗EGFR突变阳性的局部晚期或转移性NSCLC的经济性。基础分析结果显示,奥希替尼可获得更多的QALYs,但同时成本更高;ICER为409 321.54元/QALY,高于我国患者的WTP。单因素敏感性分析结果显示,PFS的效用值和奥希替尼的价格是对ICER值影响最大的因素。概率敏感性分析结果显示,当WTP为212 676元/QALY时,奥希替尼具有成本-效用优势的的概率为11.00%。这提示在目前的情况下,奥希替尼一线治疗EGFR突变阳性的局部晚期或转移性NSCLC仍不具有经济性。本研究中的部分结果与先前类似研究存在一定的差异:在敏感性分析中,对ICER值影响最大的因素及预设WTP下奥希替尼具有成本-效用优势的概率与先前研究略有不同,这可能与本研究纳入的成本为奥希替尼降价后的数据有关^[13-14]。本研究利用最新公布的临床试验数据及奥希替尼当前中标价进行成本-效用分析,结果更具时效性,更符合当下我国的医保决策环境。

根据WHO的建议,我国药物经济学评价常采用1~3倍人均GDP作为WTP,但我国各地区间发展不够均衡,如2019年北京市的人均GDP为164 220元,但同年贵州省的人均GDP仅为46 433元^[17]。本研究的ICER值低于北京市2019年3倍人均GDP,概率敏感性分析结果显示,当采用2019年北京市3倍人均GDP作为WTP时,奥希替尼具有经济性的概率为64.30%,奥希替尼成为具有经济学优势的方案。随着奥希替尼的降价,奥希替尼具有经济性的概率不断增加,当奥希替尼降价30%、50%时,以2019年北京市2倍人均GDP作为WTP时,其具有经济性的概率已超50%(分别为57.80%和72.30%);当奥希替尼降价70%时,采用2019年北京市1倍人均GDP作为WTP时,其具有经济性的概率也已过半(为59.10%)。

本研究也存在一定的局限性:(1)本研究仅纳入了严重药品不良反应的处理成本,由此得到的结果可能与真实世界数据略有不同;但由单因素敏感性分析可知,药品不良反应发生率及相关处理费对ICER值的影响较小,故由此带来的偏倚不大,结果仍较为可靠。(2)本研究中的成本数据大多来源于文献而非真实世界数据,这也会导致一定的偏倚。(3)由于缺少相关的“头对头”临床试验,本研究未纳入全部潜在的替代方案(如阿法替尼、埃克替尼等)。尽管存在上述局限,但本研究的结果仍具有较高的可信度,奥希替尼虽展示出了较好的疗效和安全性,但采用我国2019年1~3倍人均GDP作为WTP时,奥希替尼对比第1代EGFR-TKIs一线治疗EGFR突变阳性的局部晚期或转移性NSCLC不具有经济性,适当的降价可提高其经济性。对于北京等我国经济发

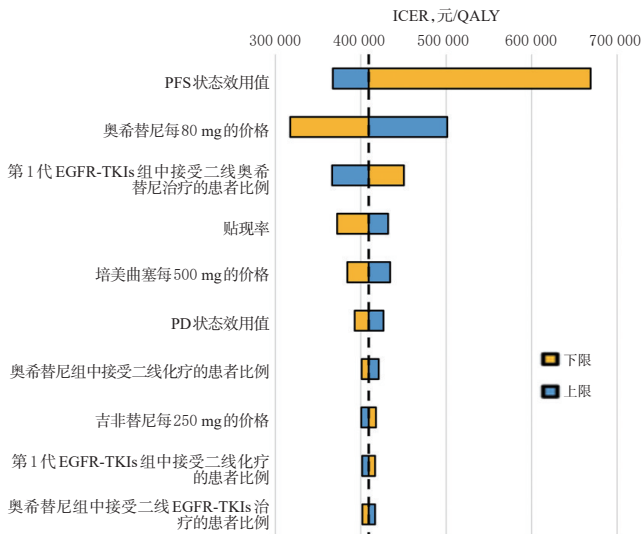


图2 单因素敏感性分析龙卷风图

Fig 2 Tornado diagram for one-way sensitivity analysis

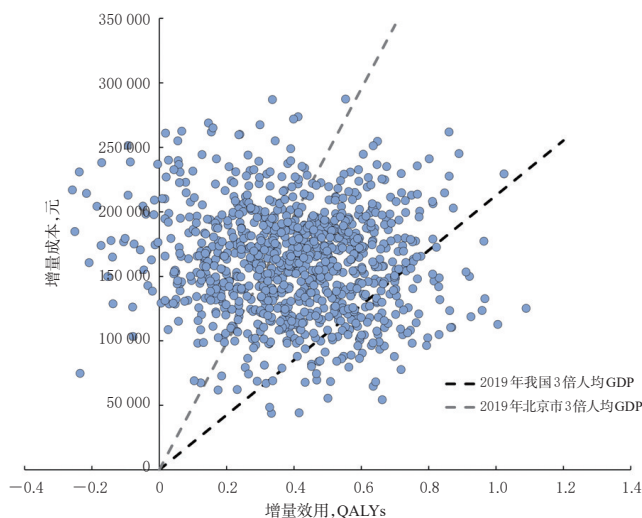


图3 成本-效果散点图

Fig 3 Cost-effectiveness scatter plot

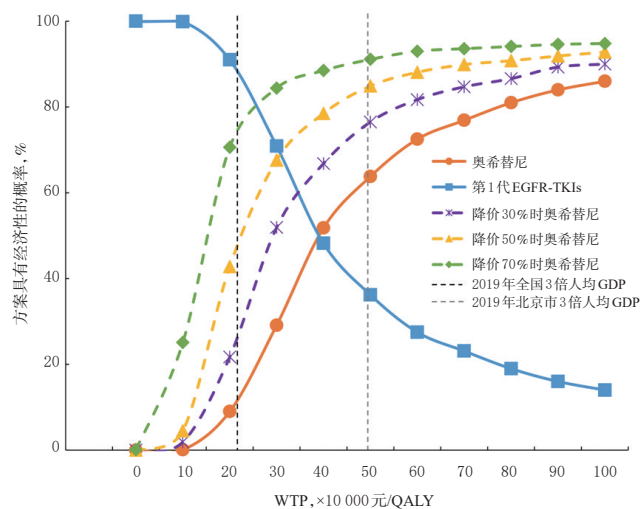


图4 成本-效果可接受曲线

Fig 4 Cost-effectiveness acceptability curves

达地区,由于WTP较高,奥希替尼有可能成为具有成本-效用优势的一线治疗方案。目前,我国对于癌症患者的偿付额度较高,且我国每年新增肺癌患者数量较多^[4],由此可能导致医保基金的负担加重。未来我国应持续加强基础数据库的建设,结合药物经济学评价及预算影响分析结果合理决策,以提高高值创新药的可负担性,降低患者疾病经济负担,优化医药卫生资源的配置效率,从而利用有限的资源实现健康状况最大程度的改善和提高。

参考文献

- [1] GBD 2016 dalys and hale collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 333 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990-2016: a systematic analysis for the global burden of disease study 2016[J]. *Lancet*, 2017, 390(10100):1260-1344.
- [2] FENG R M, ZONG Y N, CAO S M, et al. Current cancer situation in China: good or bad news from the 2018 global cancer statistics? [J]. *Cancer Commun (lond)*, 2019, 39(1):22-33.
- [3] 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.
- [4] 孙可欣, 郑荣寿, 曾红梅, 等. 2014年中国肺癌发病和死亡分析[J]. *中华肿瘤杂志*, 2018, 40(11):805-811.
- [5] RECK M, RABE K F. Precision diagnosis and treatment for advanced non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(9):849-861.
- [6] HSU W H, YANG J C H, MOK T S, et al. Overview of current systemic management of EGFR-mutant NSCLC[J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(suppl 1):i3-i9.
- [7] BIRONZO P, MAIO M D. A review of guidelines for lung cancer[J]. *J Thorac Dis*, 2018, 10(Suppl 13):S1556-S1563.
- [8] YU H A, ARCILA M E, REKHTMAN N, et al. Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers[J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(8):2240-2247.
- [9] MOK T S, WU Y L, AHN M J, et al. Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(7):629-640.
- [10] CROSS D A E, ASHTON S E, GHIORGHIU S, et al. AZD9291, an irreversible EGFR-TKI, overcomes T790M-mediated resistance to EGFR inhibitors in lung cancer[J]. *Cancer Discov*, 2014, 4(9):1046-1061.
- [11] SORIA J C, OHE Y, VANSTEENKISTE J, et al. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(2):113-125.
- [12] RAMALINGAM S S, VANSTEENKISTE J, PLANCHARD D, et al. Overall survival with osimertinib in untreated, EGFR-mutated advanced NSCLC[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(1):41-50.
- [13] WU B, GU X H, ZHANG Q, et al. Cost-effectiveness of osimertinib in treating newly diagnosed, advanced EGFR-mutation-positive non-small cell lung cancer[J]. *Oncologist*, 2019, 24(3):349-357.
- [14] CAI H F, ZHANG L F, LI N, et al. Cost-effectiveness of osimertinib as first-line treatment and sequential therapy for EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer in China[J]. *Clin Ther*, 2019, 41(2):280-290.
- [15] 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.
- [16] EICHLER H G, KONG S X, GERTH W C, 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.
- [17] 国家统计局.国家数据[EB/OL]. <https://data.stats.gov.cn/>.
- [18] GUYOT P, ADES A E, OUWENS M J, et al. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves[J]. *BMC Med Res Methodol*, 2012, 12(1):9-21.
- [19] DJALALOV S, BECA J, EWARA E M, et al. A Comparison of different analysis methods for reconstructed survival data to inform cost-effectiveness analysis[J]. *Pharmacoeconomics*, 2019, 37(12):1525-1536.
- [20] DIABY V, ADUNLIN G, MONTERO A J, et al. Survival modeling for the estimation of transition probabilities in model-based economic evaluations in the absence of individual patient data: a tutorial[J]. *Pharmacoeconomics*, 2014, 32(2):101-108.
- [21] 药智数据.药品中标信息查询[EB/OL]. <https://db.yaozh.com/yaopinzhongbiao>.
- [22] WU B, YE M, CHEN H F, et al. Costs of trastuzumab in combination with chemotherapy for HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer: an economic evaluation in the Chinese context[J]. *Clin Ther*, 2012, 34(2):468-479.
- [23] ZHU J, HE W, YE M, et al. Cost-effectiveness of afatinib and erlotinib as second-line treatments for advanced squamous cell carcinoma of the lung[J]. *Future Oncol*, 2018, 14(27):2833-2840.
- [24] NAFEEES B, LLOYD A J, 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.
- [25] BRIGGS A H, WEINSREIN C, FENWICK E A L, et al. Model parameter estimation and uncertainty analysis: a report of the ISPOR-SMDM modeling good research practices task force working group-6[J]. *Med Decis Making*, 2012, 32(5):722-732.

(收稿日期:2020-11-30 修回日期:2021-04-15)
(编辑:孙 冰)