

PD-1/PD-L1 抑制剂治疗非小细胞肺癌的成本-效用分析方法学系统评价[△]

费正洋^{1*}, 张雪珂¹, 王樱澄¹, 陈平钰^{1,2}, 芮明军¹, 马爱霞^{1,2#} (1. 中国药科大学国际医药商学院, 南京 211198; 2. 中国药科大学药物经济学评价研究中心, 南京 211198)

中图分类号 R956 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2021)20-2499-10
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.20.11



摘要 目的: 为提高我国细胞程序性死亡受体1(PD-1)/细胞程序性死亡配体1(PD-L1)抑制剂治疗非小细胞肺癌相关药物经济学研究的质量提供依据。方法: 计算机检索 Embase、PubMed、Medline、Cochrane 图书馆、中国知网、万方数据、维普网等中英文数据库, 搜集 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗非小细胞肺癌的成本-效用研究, 检索文献的发表时间为 2016 年 1 月—2021 年 1 月。对纳入研究进行资料提取, 采用卫生经济学评价报告标准共识清单对其进行质量评价后, 从模型框架、模型参数、不确定性分析等方面入手对方法学相关数据进行总结和对比。结果与结论: 最终纳入 17 项研究, 研究整体质量较高, 但在方法学上有着较大的差异。16 项研究采用了基于三状态的马尔可夫模型或分区生存模型; 研究时限最短为 5 年, 最长为终身; 模型周期最短为 1 周, 最长为 6 周; 8 项研究采用了标准参数分布的方法进行参数拟合, 7 项研究同时结合了 KM 曲线或样条模型等其他参数估计方法; 有 11 项研究进行了模型外推验证; 所有研究均仅考虑了直接医疗成本, 并以质量调整生命年为产出指标报告了对应的增量成本-效果比; 16 项研究同时进行了确定型敏感性分析和概率敏感性分析以提高模型结果的稳健性。建议未来我国的相关研究应保证报告格式的完整性, 选择合适的阳性对照方案, 根据可获得的数据形式选择经济学评价模型并建立合理的研究假设, 采用 Cholesky 分解等方法探索参数拟合的不确定性, 结合外部数据进行外推验证, 并在缺乏头对头临床试验时采取适当的间接比较方法, 以提高我国相关药物经济学研究质量。

关键词 细胞程序性死亡受体1/细胞程序性死亡配体1抑制剂; 非小细胞肺癌; 经济学评价模型; 系统评价; 方法学

Systematic Review of Cost-utility Analysis Methodology for PD-1/PD-L1 Inhibitors in the Treatment of Non-small Cell Lung Cancer

FEI Zhengyang¹, ZHANG Xueke¹, WANG Yingcheng¹, CHEN Pingyu^{1,2}, RUI Mingjun¹, MA Aixia^{1,2} (1. School of International Pharmaceutical Business, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China; 2. Center for Pharmacoeconomics and Outcomes Research, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To provide reference for improving the quality of programmed cell death protein 1 (PD-1)/programmed cell death 1 ligand (PD-L1) inhibitors in the treatment of non-small cell lung cancer related pharmacoeconomic studies in China. METHODS: Retrieved from Embase, PubMed, Medline, Cochrane Library, CNKI, Wanfang database, VIP and other Chinese and English database, cost-utility studies about PD-1/PD-L1 inhibitors in the treatment of non-small cell lung cancer published during Jan. 2016-Jan. 2021 were collected. The data of the included studies were extracted. After the quality of the included studies was evaluated by using the Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards list, the relevant data were summarized and compared from the aspects of model framework, model parameters and uncertainty analysis. RESULTS & CONCLUSIONS: A total of 17 studies were finally included, the overall quality of them was high but the differences in methodology were great. Markov model or partition survival model based on three states was adopted for 16 studies. The time horizon ranged from 5 years to lifetime; the cycle length ranged from 1 week to 6 weeks. A total of 8 studies used the standard parameter distribution method for parameter fitting, and 7 studies additionally adopted other parameters estimation methods as KM curves or spline models. Eleven studies performed the validation of model extrapolation. All studies considered the direct medical costs and reported the incremental cost-effectiveness ratio using quality-adjusted life years as the health outcome. Sixteen studies conducted the deterministic sensitivity analysis and probabilistic sensitivity analysis to improve the stability of the model. It is

[△] 基金项目: 中国博士后科学基金资助项目(No.2020M681784); 高校哲学社会科学基金项目(No.2020SJA0070)

* 硕士研究生。研究方向: 药物经济学评价。电话: 025-86185038。E-mail: 3220040606@stu.cpu.edu.cn

通信作者: 教授, 博士。研究方法: 药物经济学评价。电话: 025-86185038。E-mail: ma86128@sina.com

suggested that studies should keep the integrity of the report format, choose the appropriate positive comparators, select the health economic model and construct reasonable assumptions according to the available data format, use Cholesky decomposition to explore the uncertainty of the parameter fitting, perform the validation of extrapolation

combined with external data and use the appropriate indirect comparison in the absence of the head-to-head clinical trials to improve the quality of related pharmacoeconomic studies in China.

KEYWORDS Programmed cell death protein 1/programmed cell death 1 ligand inhibitors; Non-small cell lung cancer; Health economic evaluation model; Systematic review; Methodology

目前,肺癌已成为继乳腺癌后全世界发病率第二的恶性肿瘤,占有所有新发恶性肿瘤的11.4%^[1]。肺癌分为小细胞肺癌和非小细胞肺癌(NSCLC),其中NSCLC占肺癌病例总数的85%,是肺癌最常见的组织学亚型^[2]。NSCLC根据不同的组织学特征又可分为鳞状NSCLC(20%)和非鳞状NSCLC(80%)^[3]。近年来,随着免疫疗法的兴起,细胞程序性死亡受体1(PD-1)/细胞程序性死亡配体1(PD-L1)抑制剂已成为NSCLC治疗最重要的方法之一^[4]。目前,已有多个PD-1/PD-L1抑制剂在我国获批NSCLC适应证,主要有国外原研药帕博利珠单抗、纳武利尤单抗、阿替利珠单抗以及国内创新药信迪利单抗、卡瑞利珠单抗和替雷利珠单抗等。

临床研究表明,PD-1/PD-L1抑制剂能够有效延长患者的无进展生存期(PFS)和总生存期(OS),提高其生存质量^[5]。然而由于价格高昂,PD-1/PD-L1抑制剂的治疗方案给患者和社会带来了较大的经济负担。为了提高PD-1/PD-L1抑制剂的可及性、降低患者的疾病经济负担、优化医疗资源的合理配置,包括中国在内的许多国家对其开展了药物经济学评价。在药物经济评价过程中,评价方法的选取和规范对研究结果有着重要的影响,更加严谨、规范的研究方法往往可使研究结果更加贴近现实,从而为医保决策提供更加可靠的经济性证据。目前,国内外研究多从结果角度对PD-1/PD-L1抑制剂相关经济性评价研究的现状进行了系统回顾^[6-10],仍缺乏关于PD-1/PD-L1抑制剂治疗NSCLC经济性评价的方法学系统评价。为此,本研究拟对PD-1/PD-L1抑制剂治疗NSCLC的成本-效用分析(CUA)研究进行系统评价,并分析药物经济学模型构建方法对其结果的影响,以期为提高我国相关药物经济学研究的质量提供依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 纳入标准 本研究的纳入标准为:①公开发表的鳞状或非鳞状NSCLC患者使用含PD-1/PD-L1抑制剂免疫疗法的药物经济学评价研究;②采用了CUA法,并构建了相应的模型。

1.1.2 排除标准 本研究的排除标准为:①讲座、个案报告、会议摘要、综述等;②真实世界研究;③非中文或英文语种研究;④重复文献;⑤无法获得全文的文献。

1.1.3 研究对象 研究对象为鳞状或非鳞状NSCLC患者。

1.1.4 干预措施 治疗方案包含PD-1/PD-L1抑制剂的免疫疗法。

1.1.5 结局指标 结局指标包含了成本、效果/效用及增量成本-效果比(ICER)等。

1.2 文献检索策略

以“非小细胞肺癌”“免疫疗法”“经济性”等为检索词,检索中国知网、万方数据、维普网等中文数据库。采用主题词加自由词相结合的方式检索英文数据库,包括Embase、PubMed、Medline、Cochrane图书馆等,主题词包括“carcinoma”“non-small-cell lung cancer”“immune checkpoint inhibitors”“cost-benefit analysis”等,自由词包括“NSCLC”“immunotherapy”“cost-utility analysis”“economic evaluation”等。检索文献的发表时间为2016年1月—2021年1月。以Embase为例,具体检索策略示例见图1。

检索步骤	检索策略
#1	'non small cell lung cancer'/exp
#2	NSCLC;ti,ab,kw
#3	('non-small cell lung' OR 'non-small-cell lung' OR 'nonsmall cell lung')NEAR/3 (cancer* ORtumour* OR tumor* OR carcinoma* OR neoplasm*);ti,ab,kw
#4	#1 OR #2 OR #3
#5	(non-squamous* OR nonsquamous* OR squamous*);ti,ab,kw
#6	#4 AND #5
#7	'immunotherapy'/exp
#8	'active immunotherapy'/exp
#9	'cancer immunotherapy'/exp
#10	'nivolumab'/exp
#11	'ipilimumab'/exp
#12	'programmed death 1 receptor'/exp
#13	'pembrolizumab'/exp
#14	'atezolizumab'/exp
#15	'durvalumab'/exp
#16	('immune checkpoint inhibitors' OR immunotherap*);ti,ab,kw
#17	((PD-1 OR 'programmed death protein 1' OR pd-1 OR 'pd 1' OR 'programmed death ligand 1' OR 'programmed death-ligand 1')NEAR/3 inhibitor*);ti,ab,kw
#18	(opdivo OR keytruda OR tecentriq OR imfinzi);ab,ti,kw
#19	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18
#20	'cost consequence analysis'/exp
#21	'economic evaluation'/exp
#22	(cost* NEAR/3 (benefit* OR effectiv* OR utili* OR minimi* OR conseq* OR efficac*));ti,ab,kw
#23	((economic* OR pharmacoeconomic*)NEAR/3(model* OR asses* OR evaluat* OR analy*));ti,ab,kw
#24	#20 OR #21 OR #22 OR #23
#25	#6 AND #19 AND #24

图1 Embase检索策略示例

Fig 1 Embase retrieval strategy

1.3 文献筛选与资料提取

由2位评价员独立筛选文献,并对所有纳入文献进行资料提取。如遇分歧或争议,则双方讨论解决或由第3位评价员确认。在文献筛选时,评价员首先通过阅读标题和摘要排除明显不相关的文献后,再通过阅读全文来判断文献是否符合纳入与排除标准。资料提取内容

主要包括:(1)纳入研究的基本特征,包括标题、第一作者、发表时间、国家等;(2)研究对象的基本特征,包括NSCLC疾病类型、目标人群、研究角度等;(3)治疗情况,包括干预组和对照组的阶段、治疗方案、用药周期、后续治疗情况等;(4)模型方法和研究假设,包括模型框架、健康状态、研究时限、模型周期、半循环校正、参数拟合及外推验证情况等;(5)模型参数,包括成本类型、贴现率、健康结果的选择、不良事件(AE)、意愿支付(WTP)阈值等;(6)不确定性分析,包括情境分析、亚组分析、敏感性分析、间接比较等。

1.4 文献质量评价

纳入研究的质量根据卫生经济学评价报告标准共识(CHEERS)清单进行评估。CHEERS清单通过24个条目评估经济性评价报告的6个方面,包括标题和摘要、研究背景、研究方法、研究结果、讨论以及其他(如资金来源、利益冲突等)^[11]。由2位独立的评价员根据CHEERS条目要求逐一判断,如果纳入研究符合相关标准,则该条目标记为“是”;如果未按要求进行报告或应当报告而未报告,则该条目标记为“否”;如果CHEERS评价中某一条目并不适用于纳入的研究,则标记为“不适用”。排除掉“不适用”的条目后,将“是”和“否”的数量转化为百分比,“是”的占比越高,则表明该研究的质量越高^[12-13]。

1.5 数据处理

采用文献管理软件NoteExpress 3.2.0.7350进行文献筛选,采用Excel 2019软件进行数据提取与处理。

2 结果

2.1 文献筛选结果

按照上述检索策略初次检索出文献211篇,去除重复的文献80篇后剩余131篇;而后根据文献标题和摘要进行初筛,排除不相关文献99篇;最后,对剩余文献进行全文阅读筛选,最终纳入文献17篇^[14-30]。文献筛选流程及结果见图2。

2.2 纳入研究的基本特征

在纳入的17项研究中,有11项(64.7%)研究在美国开展^[16-18,20,22-25,27,29-30],有3项研究(17.6%)在中国开展^[26,29-30],其中有2项研究同时在美国和中国开展^[29-30]。其余5项研究分别在加拿大^[14]、瑞士^[15]、法国^[19]、澳大利亚^[21]、英国^[28]开展。纳入研究的基本特征和方法学信息分别见表1和表2。

2.3 质量评价结果

纳入研究按照CHEERS标准的报告情况统计见图3。在纳入的17项研究中,所有研究均对标题、研究背景与地点、贴现率、健康结果的选择、测算资源和成本、研究参数、增量成本和产出、讨论这8个条目进行了报告。13项研究(76.5%)没有报告效果的测量^[15-16,19-25,27-30],7项研究(41.2%)没有详细说明研究的目标人群和亚组^[16,23-25,28-30],6项研究(35.3%)的摘要未按照CHEERS

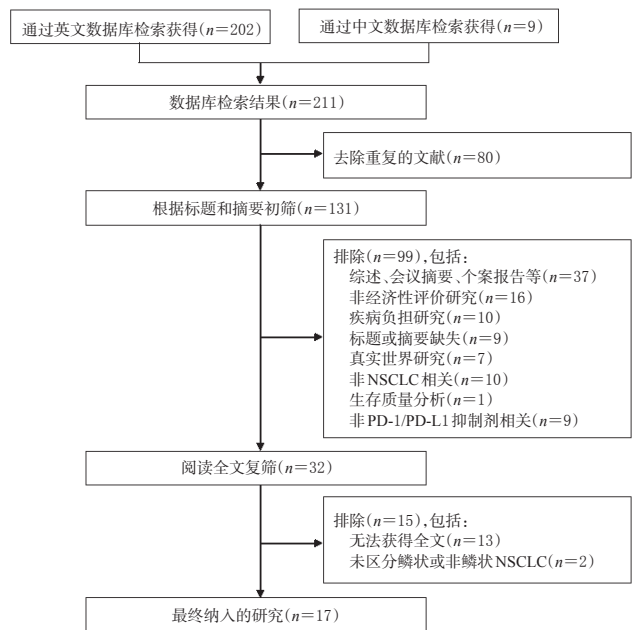


图2 文献筛选流程及结果

Fig 2 Literature screening process and results

清单的要求进行报告(如未报告不确定性分析结果等)^[14,20,22,28-30],6项研究(35.3%)未报告基于偏好的测量和评估^[16,20,24-25,27,29]。

纳入研究的CHEERS评价得分见表1。由表1可见,纳入的17项研究的CHEERS评价得分范围为70%~100%,平均得分86%。其中,有8项研究的得分为90%以上^[14-15,17-19,21-22,27],其中2项得分为100%^[17-18];3项研究的得分为80%~90%^[23,26,28],6项研究的得分在80%以下^[16,20,24-25,29-30]。由于文献的质量标准划分目前并无统一标准,本系统评价参考了Degeling等^[11]的文献质量划分标准,定义得分>80%的研究为高质量研究,得分60%~80%的研究为较高质量研究,得分<60%的研究为低质量研究。可见,本系统评价纳入研究的整体质量较高。

2.4 研究对象的基本特征

2.4.1 NSCLC疾病类型与目标人群 7项(41.2%)研究的目标人群为鳞状NSCLC患者^[14,16,19,21-22,28,30],14项(82.4%)的目标人群为非鳞状NSCLC患者^[15-20,23-30],其中4项研究同时纳入了鳞状和非鳞状NSCLC患者^[16,19,28,30]。结果见表1。

2.4.2 研究角度 在纳入的17项研究中,10项(58.8%)选择了医疗保险的角度^[16-18,22-25,27,29-30],6项(35.3%)选择了医疗体系角度^[14-15,19-21,28],仅有1项(5.9%)选择了全社会角度^[26]。结果见表1。

2.5 治疗情况

2.5.1 治疗阶段 有11项研究(64.7%)的PD-1/PD-L1抑制剂治疗方案为一线治疗^[18-20,22-27,29-30],4项研究(23.5%)的治疗方案为二线治疗^[14,16,21,28],还有2项研究(11.8%)对此未进行说明^[15,17]。在非鳞状NSCLC治疗

表1 纳入研究的基本特征

Tab 1 Basic characteristics of included studies

第一作者及发表时间	国家	研究角度	治疗阶段	疾病分型	治疗方案	用药周期	后续治疗	贴现率	成本类型	健康结果的选择	纳入的AE	WTP 阈值 (来源)	CHEERS 评分
Goeree 2016 ^[14]	加拿大	医疗体系	二线	鳞状	纳武利尤单抗 多西他赛 厄洛替尼	Q2W Q3W /	是	5%	直接医疗成本	QALY, LY	3级及以上	/	96%
Matter-Walstra 2016 ^[15]	瑞士	医疗体系	/	非鳞状	纳武利尤单抗 多西他赛 根据PD-L1表达水平选择治疗方案*	Q2W Q3W /	/	未贴现	直接医疗成本	QALY	3级及以上	100 000 瑞士法郎(文献推荐)	91%
Aguiar 2017 ^[16]	美国	医疗保险	二线	鳞状及非鳞状	纳武利尤单抗 多西他赛 根据PD-L1表达水平选择治疗方案*	/	是	10%	直接医疗成本	QALY, LY	频繁发生	100 000 美元	70%
Huang 2017 ^[17]	美国	医疗保险	/	非鳞状	帕博利珠单抗 多西他赛	Q3W Q3W	是	3%	直接医疗成本	QALY, LY	3级及以上	/	100%
Insinga 2018 ^[18]	美国	医疗保险	一线	非鳞状	帕博利珠单抗+卡铂/顺铂+培美曲塞	Q3W	是	3%	直接医疗成本	QALY, LY	3级及以上	180 000 美元(3倍美国人均GDP)	100%
Chouaid 2019 ^[19]	法国	医疗体系	一线	鳞状	卡铂/顺铂+培美曲塞 帕博利珠单抗	Q3W Q3W	/	4%	直接医疗成本	QALY, LY	3级及以上	100 000 欧元(3倍法国人均GDP)	92%
				非鳞状	铂基双化疗药物 ^a 帕博利珠单抗 铂基双化疗或铂基三化疗 ^a	Q3W Q3W Q3W							
Cris 2019 ^[20]	美国	医疗体系	一线	非鳞状	阿替利珠单抗+贝伐珠单抗+卡铂+紫杉醇 贝伐珠单抗+卡铂+紫杉醇 帕博利珠单抗+卡铂+培美曲塞 卡铂+培美曲塞	/	是	3%	直接医疗成本	QALY	3级及以上	100 000 美元(文献推荐)	79%
Gao 2019 ^[21]	澳大利亚	医疗体系	二线	鳞状	纳武利尤单抗 多西他赛	Q2W Q3W	/	3%	直接医疗成本	QALY, LY	/	50 000 美元(PBAC推荐)	96%
Insinga 2019 ^[22]	美国	医疗保险	一线	鳞状	帕博利珠单抗+卡铂+紫杉醇/白蛋白紫杉醇 卡铂+紫杉醇/白蛋白紫杉醇	Q3W Q3W	是	3%	直接医疗成本	QALY, LY	3级及以上	180 000 美元(3倍美国人均GDP)	92%
Wan 2019 ^[23]	美国	医疗保险	一线	非鳞状	阿替利珠单抗+贝伐珠单抗+卡铂+紫杉醇 贝伐珠单抗+卡铂+紫杉醇 卡铂+紫杉醇	Q3W Q3W Q3W	是	3%	直接医疗成本	QALY, LY	1~4级	100 000 美元(文献推荐)	88%
Zeng 2019 ^[24]	美国	医疗保险	一线	非鳞状	帕博利珠单抗+顺铂/卡铂+培美曲塞 顺铂/卡铂+培美曲塞	Q3W Q3W	是	3%	直接医疗成本	QALY	3级及以上	/	74%
Ding 2020 ^[25]	美国	医疗保险	一线	非鳞状	阿替利珠单抗+卡铂+白蛋白紫杉醇 卡铂+白蛋白紫杉醇	Q3W [□] Q3W [□]	是	3%	直接医疗成本	QALY	3级及以上	150 000 美元	79%
Jiang 2020 ^[26]	中国	全社会	一线	非鳞状	帕博利珠单抗+顺铂/卡铂+培美曲塞	Q3W	是	3%	直接医疗成本	QALY, LY	3级及以上	28 106 美元(3倍中国人均GDP)	88%
					顺铂/卡铂+培美曲塞	Q3W							
Lin 2020 ^[27]	美国	医疗保险	一线	非鳞状	阿替利珠单抗+卡铂+白蛋白紫杉醇 卡铂+白蛋白紫杉醇	Q3W [□] Q3W [□]	是	3%	直接医疗成本	QALY, LY	3级及以上	180 000 美元(3倍美国人均GDP)	91%
Rothwell 2020 ^[28]	英国	医疗体系	二线	鳞状及非鳞状	纳武利尤单抗 多西他赛	Q2W Q3W	是	4%	直接医疗成本	QALY	3级及以上	50 000 英镑(NICE推荐)	83%

注:Q3W表示每3周1次;Q2W表示每2周1次;QALY表示质量调整生命年;LY表示生命年;PBAC表示澳大利亚医药服务咨询委员会;NICE表示英国国家卫生和临床技术优化研究所;GDP表示国内生产总值;“*”表示PD-L1表达阳性的患者接受PD-1/PD-L1抑制剂治疗方案,PD-L1表达阴性的患者接受标准化疗;“#”表示顺铂/卡铂+第三代细胞毒性药物(吉西他滨、长春瑞滨和紫杉醇);“Δ”表示铂基双药治疗为顺铂/卡铂+培美曲塞,铂基三药治疗为顺铂/卡铂+培美曲塞+贝伐珠单抗、顺铂/卡铂+吉西他滨+贝伐珠单抗或顺铂/卡铂+紫杉醇+贝伐珠单抗;“□”表示该组患者白蛋白紫杉醇的用药周期为每周1次;“/”表示未提及

Note: Q3W means once every 3 weeks; Q2W means once every 2 weeks; QALY means quality-adjusted life year; LY means life year; PBAC means Pharmaceutical Benefits Advisory Committee of Australia; NICE means National Institute for Health and Clinical Excellence of UK; GDP means gross domestic product; “*” means patients with positive PD-L1 expression received PD-1/PD-L1 inhibitors treatment, while patients with negative PD-L1 expression received standard chemotherapy; “#” means cisplatin/carboplatin+third generation cytotoxic agent (gemcitabine, vinorelbine and taxanes); “Δ” means platinum-based doublets include cisplatin/carboplatin+pemetrexed; platinum-based triplets included cisplatin/carboplatin+pemetrexed+bevacizumab, cisplatin/carboplatin+gemcitabine+bevacizumab or cisplatin/carboplatin+paclitaxel+bevacizumab; “□” means the dosing schedule of nab-paclitaxel is once a week; “/” means not mentioned

续表 1
Continued tab 1

第一作者及发表时间	国家	研究角度	治疗阶段	疾病分型	治疗方案	用药周期	后续治疗	贴现率	成本类型	健康结果的选择	纳入的AE	WTP阈值(来源)	CHEERS评分
Wan 2020 ^[9]	中国, 美国	医疗保险	一线	非鳞状	帕博利珠单抗+顺铂/卡铂+培美曲塞	Q3W	是	3%	直接医疗成本	QALY	3级及以上	中国:27 351 美元(3倍中国人均 GDP), 美国: 100 000 美元(文献推荐)	75%
					顺铂/卡铂+培美曲塞	Q3W							
					根据PD-L1 表达水平选择治疗方案*	/							
Wu 2020 ^[9]	中国, 美国	医疗保险	一线	鳞状及非鳞状	帕博利珠单抗+顺铂/卡铂+培美曲塞	Q3W	是	中国: 5%; 美国: 3%	直接医疗成本	QALY	3级及以上	中国:29 196 美元(3倍中国人均 GDP), 美国: 150 000 美元(文献推荐)	71%
					顺铂/卡铂+培美曲塞	Q3W							

表 2 纳入研究的方法学信息

Tab 2 Methodology information of included studies

第一作者及发表时间	模型框架	研究时限	模型周期	半循环校正	健康状态	情境分析	亚组分析	敏感性分析	间接比较(方法)
Goeree 2016 ^[4]	PSM, Markov	10年	/	无	三状态模型	否	否	DSA, PSA	是
Matter-Walstra 2016 ^[5]	Markov	终身	1个月	无	三状态模型	是	否	DSA, PSA	/
Aguiar 2017 ^[16]	/	5年	/	/	三状态模型	否	否	DSA, PSA	/
Huang 2017 ^[17]	PSM	20年	1周	/	三状态模型	是	否	DSA, PSA	/
Insinga 2018 ^[18]	PSM	20年	1周	/	三状态模型	是	是	DSA, PSA	是(IPTW)
Chouaid 2019 ^[19]	PSM	10年	1周	/	三状态模型	是	否	DSA, PSA	是(网状Meta分析)
Criss 2019 ^[20]	微观模拟模型	/	1个月	/	/	否	否	DSA, PSA	是(朴素的间接比较法)
Gao 2019 ^[21]	PSM, Markov	6年	4周	无	三状态模型	是	否	DSA, PSA	/
Insinga 2019 ^[22]	PSM	20年	1周	/	三状态模型	是	是	DSA, PSA	是(IPTW)
Wan 2019 ^[23]	Markov	终身	3周	有	三状态模型	是	是	DSA, PSA	是
Zeng 2019 ^[24]	Markov	20年	3周	无	三状态模型	否	是	DSA, PSA	/
Ding 2020 ^[25]	Markov	15年	6周	无	三状态模型	是	是	DSA, PSA	/
Jiang 2020 ^[26]	PSM	20年	1周	/	三状态模型	是	是	DSA	/
Lin 2020 ^[27]	Markov	10年	3周	有	三状态模型	是	否	DSA, PSA	/
Rothwell 2020 ^[28]	PSM	20年	/	/	三状态模型	是	否	DSA, PSA	/
Wan 2020 ^[29]	Markov	终身	3周	无	三状态模型	是	否	DSA, PSA	/
Wu 2020 ^[30]	决策树+Markov	20年	3周	无	三状态模型	否	是	DSA, PSA	/

注: PSM 表示分区生存模型; Markov 表示马尔可夫模型; DSA 表示确定型敏感性分析; PSA 表示概率敏感性分析; IPTW 表示逆概率加权法; “/” 表示未提及或不适用

Note: PSM means partitioned survival model; Markov means Markov model; DSA means deterministic sensitivity analysis; PSA means probabilistic sensitivity analysis; IPTW means weighting methods of inverse probability; “/” means not mentioned or not applicable

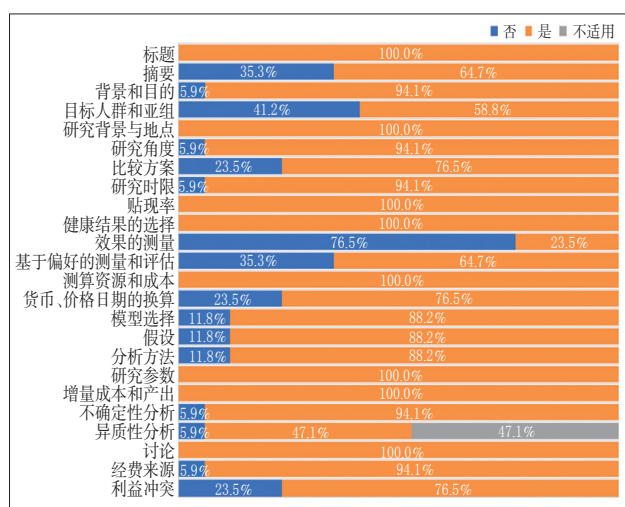


图 3 纳入研究 CHEERS 清单报告情况统计

Fig 3 Statistics of CHEERS list report of included studies

的研究中, 有 10 项研究集中于一线治疗^[18-20, 23-27, 29-30], 2 项研究集中于二线治疗^[16, 28]; 在鳞状 NSCLC 治疗的研究中, 3 项研究集中于一线治疗^[19, 22, 30], 4 项研究集中于二线治疗^[14, 16, 21, 28]。结果见表 1。

2.5.2 治疗方案 纳入研究所评价的治疗方案主要为帕博利珠单抗、阿替利珠单抗和纳武利尤单抗等 3 种 PD-1/PD-L1 抑制剂联合或不联合标准治疗。8 项(47.1%) 研究评价了帕博利珠单抗的经济性^[17-19, 22, 24, 26, 29-30], 其中 6 项研究中帕博利珠单抗联合了标准化疗方案^[18, 22, 24, 26, 29-30]; 5 项(29.4%) 研究评价了纳武利尤单抗的经济性, 均为纳武利尤单抗单用方案^[14-16, 21, 28]; 3 项(17.6%) 研究评价了阿替利珠单抗的经济性^[23, 25, 27], 均为阿替利珠单抗联合标准化疗方案; 另有 1 项研究同时评价了帕博利珠单抗和阿替利珠单抗的经济性^[20]。纳入研究所选取的对照组多为研究所在国家或地区的标准治疗方案, 如多西

他赛、铂基化疗方案等。结果见表1。

2.5.3 用药周期 在纳入的17项研究中,除2项(11.8%)研究未说明PD-1/PD-L1抑制剂的用药周期外^[16,20],其余15项研究均说明了治疗方案的用药周期^[14-15,17-19,21-30]。研究中治疗方案的用药周期均与相应的临床试验一致。帕博利珠单抗和阿替利珠单抗的用药周期为每3周1次,纳武利尤单抗的用药周期为每2周1次。结果见表1。

2.5.4 后续治疗 一线或二线治疗效果较差时,患者往往会接受其他后续治疗。在纳入的17项研究中,除3项(17.6%)研究未提及对后续治疗的处理外^[15,19,21],其余14项(82.4%)研究均考虑了患者的后续治疗^[14,16-18,20,22-30]。结果见表1。

2.6 研究模型

2.6.1 模型框架 在纳入的研究中,有8项研究(47.1%)采用了Markov模型^[14-15,21,23-25,27,29],8项研究(47.1%)采用了PSM^[14,17-19,21-22,26,28],其中有2项研究同时采用了Markov模型和PSM^[14,21]。另有1项研究(5.9%)采用了决策树和Markov的混合模型^[30],1项研究(5.9%)采用了微观模拟模型^[20],还有1项研究(5.9%)未说明模型框架^[16]。结果见表2。

2.6.2 健康状态 纳入的研究中仅有1项研究(5.9%)未提及模型所采用的健康状态^[20],其余研究均采用传统的三状态模型,即PFS、疾病进展(PD)和死亡^[14-19,21-30]。结果见表2。

2.6.3 研究时限 在纳入的17项研究中,研究时限最短为5年,最长为终身。7项研究(41.2%)选择的研究时限为20年^[17-18,22,24,26,28,30],3项研究(17.6%)选择的研究时限为终身^[15,23,29],3项研究(17.6%)选择的研究时限为10年^[14,19,27],各有1项研究(5.9%)选择的研究时限分别为5、6、15年^[16,21,25],还有1项研究(5.9%)未提及研究时限^[20]。结果见表2。

2.6.4 模型周期 模型周期的选择最短为1周,最长为6周。其中,模型周期为1周^[17-19,22,26]和3周^[23-24,27,29-30]的占比最高,均为29.4%(5项);此外,3项研究(17.6%)的模型周期为1个月或4周^[15,20-21],1项研究(5.9%)的模型周期为6周^[25],3项研究(17.6%)未报告模型周期^[14,16,28]。有5项研究(29.4%)的模型周期与用药周期一致^[23-24,27,29-30],5项研究(29.4%)的模型周期与用药周期最小单位(1周)一致^[17-19,22,26],1项研究(5.9%)的模型周期为用药周期的2倍^[25],其余6项研究(35.3%)的模型周期与用药周期无明显关联性^[14-16,20-21,28]。结果见表2。

2.6.5 半循环校正 半循环校正常常用在Markov模型中,以校正模型对效用值的高估^[31]。在采用了Markov模型的8项研究^[14-15,21,23-25,27,29]中,有2项研究采用了半循

环校正^[23,27],其余6项研究未采用或未提及是否采用半循环校正^[14-15,21,24-25,29]。结果见表2。

2.6.6 参数拟合与外推验证 在本研究纳入的17项研究中,有15项研究(88.2%)报告了生存曲线参数拟合方法^[14,17-30],其中8项研究仅采用了标准参数分布方法^[14,21,23-27,29],5项研究采用了KM曲线和标准参数分布相结合的方法^[17-20,22],2项研究同时采用了样条模型和标准参数分布相结合的方法^[28,30]。其余2项研究(11.8%)未报告生存曲线参数拟合方法^[15-16]。共有11项研究(64.7%)进行了模型外推验证^[14,17-19,22-23,26-30],且其中5项研究报告了验证数据的来源^[14,17-19,22]。其余6项研究(35.3%)未说明是否进行了外推验证^[15-16,20-21,24-25]。结果见表3。

表3 纳入研究的参数拟合与外推验证情况

Tab 3 Parameter fitting and extrapolation validation of included studies

第一作者及发表时间	生存曲线参数拟合方法	外推验证	验证数据来源
Goeree 2016 ^[4]	Generalized Gamma, Log-normal, Log-logistic	是	临床试验、真实世界数据以及专家咨询
Matter-Walstra 2016 ^[5]	/	/	/
Aguiar 2017 ^[6]	/	/	/
Huang 2017 ^[7]	Weibull, Exponential, KM曲线	是	监视流行病学和最终结果(SEER)生存数据、真实世界数据
Insinga 2018 ^[8]	Weibull, KM曲线	是	SEER生存数据
Chouaid 2019 ^[9]	Weibull, Exponential, Generalized Gamma, KM曲线	是	已发表文献、专家意见
Criss 2019 ^[20]	Exponential, KM曲线	/	/
Gao 2019 ^[21]	Gompertz, Log-normal, Log-logistic	/	/
Insinga 2019 ^[22]	Log-normal, KM曲线	是	SEER生存数据
Wan 2019 ^[23]	Log-logistic, Weibull	是	/
Zeng 2019 ^[24]	Weibull, Exponential	/	/
Ding 2020 ^[25]	Weibull	/	/
Jiang 2020 ^[26]	Weibull, Log-normal, Exponential	是	/
Lin 2020 ^[27]	Weibull	是	/
Rothwell 2020 ^[28]	Log-normal, 样条模型	是	/
Wan 2020 ^[29]	Weibull, Log-logistic	是	/
Wu 2020 ^[30]	Log-logistic, Log-normal, 样条模型	是	/

注:“/”表示未提及

Note: “/” means not mentioned

2.7 模型参数

2.7.1 成本类型 纳入的17项研究均仅考虑了直接医疗成本,包括治疗方案成本、疾病管理成本和AE成本。其中,3项研究(17.6%)纳入了PD-L1检测成本^[15,19,29],1项研究(5.9%)纳入了交通成本^[19]。在成本数据来源方面,所有研究均参考了其他文献中的相关成本数据,其中3项研究(17.6%)同时对成本进行了专家咨询^[14,19,28],1项研究(5.9%)还采用了真实世界的成本数据^[15]。

2.7.2 贴现率 在基于美国背景开展的研究中,有10项采用了3%的贴现率^[17-18,20,22-25,27,29-30],1项采用了10%的贴现率^[16];在基于中国背景开展的研究中,有2项采用了3%的贴现率^[26,29],1项采用了5%的贴现率^[30]。其余研究

采用的贴现率见表1。

2.7.3 健康结果的选择 纳入的17项研究均采用了QALY进行健康结果的报告,其中10项(58.8%)还同时报告了LY^[14,16-19,21-23,26-27],详见表1。对于健康效用值的测量,9项研究(52.9%)采用了欧洲多维健康量表(EQ-5D)的测量方法^[14,16-19,21-22,28-29];2项研究(11.8%)采用了直接测量法^[23,27],如标准博弈法、时间权衡法等;还有6项研究(35.3%)未说明效用测量方法^[15,20,24-26,29]。各有9项研究(52.9%)的健康效用值来源于文献^[15-16,21,23-25,27-29]和临床试验^[14,17-20,22,26,28,30],其中Rothwell等^[28]的研究中鳞状NSCLC患者的健康效用值来源于文献,非鳞状NSCLC患者的健康效用值来源于临床试验(如果研究中的效用值直接参考效用测量相关的文献,则本研究认为其健康效用值来源于文献;如果研究所基于的临床试验包括了健康效用值的测量并且研究引用了这一健康效用值,则本研究认为该健康效用值来源于临床试验)。

2.7.4 AE 对于纳入的AE等级,14项研究(82.4%)纳入了3级及以上的AE^[14-15,17-20,22,24-30],1项研究(5.9%)纳入了所有等级的AE^[23],1项研究(5.9%)纳入了频繁发生的AE^[16],仅有1项研究(5.9%)未说明纳入的AE等级^[21],详见表1。此外,在成本方面,所有研究均考虑了纳入的AE的处理成本。在效用方面,11项研究(64.7%)考虑了纳入的AE导致的健康效用损失^[14,16-19,22-25,27-28],并采用了负效用等方法量化AE带来的健康效用损失。

2.7.5 WTP 在纳入的17项研究中,14项研究(82.4%)报告了WTP阈值^[15-16,18-23,25-30]。其中,5项^[18-19,22,26-27]采用本国的3倍人均GDP作为WTP阈值,3项^[15,20,23]的WTP阈值来源于阈值相关研究文献。2项基于中国和美国的研究^[29-30]对中国WTP阈值采用了3倍人均GDP,对美国的WTP阈值则来源于阈值相关研究文献;2项研究的WTP阈值来源于官方推荐,分别为澳大利亚PBAC和英国NICE^[21,28];还有2项研究未说明WTP阈值来源^[16,25];另外3项研究未报告WTP阈值^[14,17,24]。结果见表1。

2.8 不确定性分析

2.8.1 情境分析 纳入的研究中有12项研究(70.6%)进行了情境分析^[15,17-19,21-23,25-29],包括以下情境:PD-1/PD-L1抑制剂用药剂量降低^[15]、治疗周期变化^[15,19,25,27]、价格降低^[15,29]、患者援助项目^[26]、模型研究时限的变化^[17-19,22]、不同的效用值来源^[17,19]、不同参数分布的选择^[18,21-22,28]、贴现率的变化^[19]等。结果见表2。

2.8.2 亚组分析 7项研究进行了亚组分析^[18,22-26,30],其中5项根据患者PD-L1表达水平划分亚组^[18,22-23,26,30],2项研究根据患者吸烟史划分亚组^[24-25]。结果见表2。

2.8.3 敏感性分析 敏感性分析主要包括DSA和PSA。在纳入的17项研究中,仅有1项研究只进行了DSA而未

进行PSA^[26],其余所有研究均同时进行了DSA和PSA^[14-25,27-30]。有13项研究(76.5%)对DSA中的一些参数范围进行了假设,并且报告了这一假设^[14,17-18,20-21,23-30]。结果见表2。

2.8.4 间接比较 在纳入的17项研究中,有6项研究(35.3%)由于纳入的治疗方案缺乏头对头的临床试验而对不同的治疗方案进行了间接比较^[14,18-20,22-23]。其中,有4项研究报告了间接比较的方法:Insinga等^[18,22]的2项研究均采用了IPTW法进行了间接比较;Criss等^[20]认为间接比较的两组患者基线特征相似,因此采用了朴素的间接比较法;Chouaid等^[19]则采用了网状Meta分析的方法进行了间接比较。结果见表2。

3 讨论

本研究从方法学角度对PD-1/PD-L1抑制剂治疗NSCLC的CUA研究进行了系统评价,结果发现,此类研究的报告格式、比较方案的选择、模型框架、参数拟合、外推验证和间接比较等方面存在着差异与不足。

3.1 报告格式

药物经济学研究应当规范报告其目标人群、研究地点及角度、研究方法、模型假设及参数和研究结果等内容。本系统评价纳入研究的整体质量较高,但仍有部分研究未严格按照CHEERS要求进行报告。超过一半的研究(13项)未对“效果的测量”这一条目进行报告^[15-16,19-25,27-30],7项研究未说明目标人群和亚组^[16,23-25,28-30],6项研究的摘要未充分描述细节^[14,20,22,28-30]。因此,建议未来我国相关药物经济学研究应严格按照CHEERS要求进行报告,充分描述研究的相关细节,做到全面化、透明化,提高研究的可读性和质量,以便研究者、读者及同行之间进行学术交流。

3.2 比较方案的选择

在纳入的研究中,所有研究都选取了临床试验中已有的对照组作为比较方案,但仍缺乏以阳性治疗方案为对照组的经济学评价。根据《中国药物经济学评价指南2020(中英双语版)》^[31]的推荐,随着PD-1/PD-L1抑制剂品种的不断丰富,尤其是信迪利单抗、卡瑞利珠单抗、替雷利珠单抗等国产创新型PD-1/PD-L1抑制剂的上市,研究者应当优先考虑选择其他免疫疗法作为研究对照,以提高研究结果的真实性和临床意义。同时,由于目前仍缺乏PD-1/PD-L1抑制剂之间的头对头临床试验,研究者可考虑通过间接比较法进行PD-1/PD-L1抑制剂之间的经济性评价。

3.3 模型框架

在模型框架方面,本系统评价纳入的研究多数采用Markov模型和PSM。目前,Markov模型和PSM是肿瘤领域药物经济学研究较为常用的两个模型^[32],两者都是

基于队列的状态转移模型,各有优劣,且在缺乏头对头临床试验的情况下都需要采用间接比较的方法进行经济性评价。Markov模型的特点是较为灵活,对数据来源的要求较为宽松,并且可以进行多个状态的转归;缺点是其作为一个离散时点模型,模型周期的长短对研究结果有较大的影响,对较长的模型周期往往需要进行半循环校正^[33]。PSM的特点是可直接从临床试验的KM曲线中获取不同健康状态的人数,不需要计算转移概率;缺点是该模型依赖于KM曲线,不够灵活,且由于其假设生存终点是独立的,会因此带来更多的内生性偏倚^[34-35]。Rui等^[32]研究显示,在模型结构和研究假设一致的前提下,Markov模型和PSM并不会带来结果上的差异,且在数据充分的情况下应优先考虑PSM。因此,建议研究者根据可获取的数据类型选取合适的模型。在难以获取患者个体数据(IPD)且缺乏头对头临床试验的情况下,可考虑采用Markov模型;在可获取临床试验IPD或有头对头临床试验的情况下,则可考虑采用PSM。另外,研究者也可考虑建立微观模拟模型、离散事件模拟模型等较为复杂但更加贴近临床实际的基于患者个体的模型。

在研究时限方面,仅有3项研究采取了终身时限^[15,23,29]。不同于靶向疗法,PD-1/PD-L1抑制剂往往有着较高的早期成本和较好的远期收益^[36],过短的研究时限可能会低估其效果产出从而降低经济性。因此,建议研究者以患者终身为研究时限,充分考虑PD-1/PD-L1抑制剂的远期效益,以更加准确地反映其经济性。

在模型周期方面,6项研究的模型周期与治疗方案的用药周期之间无明显关联^[14-16,20-21,28]。不根据治疗方案用药周期选定模型周期,会影响治疗方案成本估算的精确性并增加计算难度。因此,建议研究者根据治疗方案用药周期选取模型周期,如保持模型周期与用药周期一致、模型周期为用药周期的最小单位或整数倍,以准确估算治疗方案的成本并有助于简化计算过程。

3.4 参数拟合、外推验证和间接比较

在抗肿瘤药物的经济性评价中,临床试验的随访时限往往不足以覆盖模型的研究时限,且在Markov模型中仅靠采用KM法绘制的PFS和OS曲线无法计算出状态之间的转移概率。在这种情况下,对PFS和OS曲线进行参数拟合并外推继而构建模型是常用的方法。在本系统综述纳入的研究中,15项研究报告了参数拟合的方法,如标准参数分布、KM曲线法、样条模型等方法^[14,17-30]。然而,对PFS和OS进行参数拟合时由于参数间的交互作用往往会存在一定的不确定性,本系统综述纳入的研究中并未有研究对这一不确定性进行报告。因此,建议今后的研究者对参数拟合过程中的不确定性进行处理,如在采用标准参数分布法进行拟合时,应当

进行Cholesky分解以消除参数间的交互作用,以降低概率敏感性分析的不确定性^[37]。

在外推验证方面,纳入的研究均对PFS、OS曲线进行了外推,但仅有11项研究进行了外推验证^[14,17-19,22-23,26-30],且其中仅有5项研究报告了验证数据的来源^[14,17-19,22]。模型法的评价往往建立在已公开的临床试验的基础之上,在临床试验随访的末期会出现大部分患者死亡或删失从而导致可观测样本量较小的情况。在这种情况下,对PFS和OS曲线进行外推会出现很大的不确定性,故进行外推验证是有必要的^[11]。建议今后的研究者在进行PFS、OS曲线外推时应当通过外部数据(如长期随访的流行病学研究、回顾性研究、相关的健康研究报告、病例资料、专家验证等)对外推结果进行验证,并报告验证数据的来源。

在间接比较方面,纳入的研究中有6项研究进行了间接比较^[14,18-20,22-23],其中4项研究说明了间接比较的方法,分别为IPTW法、网状Meta分析和朴素的间接比较法^[18-20,22]。IPTW法一般用于IPD可获取的情况;网状Meta分析需纳入多项临床试验;朴素的间接比较法又称“未经调整的间接比较法”,往往用于患者基线相似的不同临床试验之间的比较。在缺乏不同治疗方案头对头临床试验的情况下,可纳入多个临床试验数据进行间接比较。在间接比较中,由于不同临床试验的患者基线存在差异,会导致间接比较的结果具有一定的不确定性。因此,需根据可获取的数据形式采用相应的间接比较方法来降低这种不确定性:在可充分获得IPD的情况下,可采用IPTW法^[18,22]、匹配调整间接比较法^[38]、模拟治疗比较法^[39]和多级网状Meta回归法^[40]等间接比较法;在缺乏IPD且各临床试验患者基线相似的情况下,可采用朴素的间接比较法,即忽略不同临床试验患者基线的差异,假设这些治疗方案均来自于同一个临床试验,此时应当在研究中以附件形式详细汇报纳入临床研究患者的基线情况;在缺乏IPD、各临床试验患者的基线差异较大且只能采用朴素的间接比较法时,应当在“讨论”部分详细说明此间接比较方法带来的局限性并探索其可能造成的不确定性。当采用其他PD-1/PD-L1抑制剂作为阳性对照时,合适的间接比较方法能够较好地解决缺乏相应头对头临床试验所导致的结果不确定性等问题。

本系统评价存在一定的局限性:首先,由于本系统评价所纳入的文献均为已公开发表的文献,而并未纳入一些由于阴性研究结果或其他原因未公开发表的文献,因此可能会对本研究结果造成一定的偏倚风险。其次,本系统评价虽由2位评价员对纳入文献进行独立评估,以减轻研究者主观性的影响,但CHEERS评分系统本身有较大的主观性,可能无法很好地反映研究质量。再

次,由于PD-1/PD-L1抑制剂种类较少且上市时间较短,本系统评价所纳入的相关药物经济学研究局限在帕博利珠单抗、纳武利尤单抗和阿替利珠单抗等3种药物上,未能全面体现所有PD-1/PD-L1抑制剂的经济性研究现状。最后,本系统评价仅纳入了3项基于中国背景的研究,且均以外文发表。随着国产PD-1/PD-L1抑制剂相关经济性评价的不断增多,相关学者可将更多基于我国背景的经济性评价纳入系统评价中,以期为我国NSCLC患者PD-1/PD-L1抑制剂的使用提供更加成熟、全面的建议。

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] RUI M, LI H. Cost-effectiveness of osimertinib vs docetaxel-bevacizumab in third-line treatment in EGFR T790M resistance mutation advanced non-small cell lung cancer in China[J]. *Clin Ther*, 2020, 42(11):2159-2170.
- [3] LEIGHL N B. Treatment paradigms for patients with metastatic non-small-cell lung cancer: first-, second-, and third-line[J]. *Curr Oncol*, 2012, 19(Suppl 1):S52-S58.
- [4] SLAWINSKI G, WRONA A, DABROWSKA-KUGACKA A, et al. Immune checkpoint inhibitors and cardiac toxicity in patients treated for non-small lung cancer: a review[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(19):7195-7213.
- [5] SURESH K, NAIDOO J, LIN C T, et al. Immune checkpoint immunotherapy for non-small cell lung cancer: benefits and pulmonary toxicities[J]. *Chest*, 2018, 154(6):1416-1423.
- [6] DING H, XIN W, TOMG 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.
- [7] VERMA V, SPRAVE T, HAQUE W, et al. A systematic review of the cost and cost-effectiveness studies of immune checkpoint inhibitors[J]. *J Immunother Cancer*, 2018, 6(1):128-142.
- [8] 马越,朱圣文,孙蕾,等.我国已上市PD-1/PD-L1抑制剂经济性评价的系统分析[J].*中国药房*, 2021, 32(15):1885-1893.
- [9] 何玉梅,赵昕锐,马爱霞. PD-1抑制剂的药物经济学评价现状[J].*中国药物经济学*, 2019, 14(11):16-21.
- [10] 田磊,赵昕锐,李洪超.我国肿瘤免疫治疗经济学评价研究现状与挑战[J].*卫生经济研究*, 2021, 38(1):35-39.
- [11] DEGELING K, VU M, KOFFIIBERG H, et al. Health economic models for metastatic colorectal cancer: a methodological review[J]. *Pharmacoeconomics*, 2020, 38(7):683-713.
- [12] HUSEREAU D, DRUMMOND M, PETROU S, et al. Consolidated health economic evaluation reporting standards(CHEERS): explanation and elaboration: a report of the ISPOR health economic evaluation publication guidelines good reporting practices task force[J]. *Value Health*, 2013, 16(2):231-250.
- [13] HUSEREAU D, DRUMMOND M, PETROU S, et al. Consolidated health economic evaluation reporting standards(CHEERS) statement[J]. *Pharmacoeconomics*, 2013, 31(5):361-367.
- [14] GOEREE R, VILLENEUVE J, GOEREE J, et al. Economic evaluation of nivolumab for the treatment of secondline advanced squamous NSCLC in Canada: a comparison of modeling approaches to estimate and extrapolate survival outcomes[J]. *J Med Econ*, 2016, 19(6):630-644.
- [15] MATTER-WALSTRA K, SCHWENKGLLENKS M, AEBI S, et al. A cost-effectiveness analysis of nivolumab versus docetaxel for advanced nonsquamous NSCLC including PD-L1 testing[J]. *J Thorac Oncol*, 2016, 11(11):1846-1855.
- [16] AGUIAR P N, PERRY L A, PENNY-DIMRI J, et al. The effect of PD-L1 testing on the cost-effectiveness and economic impact of immune checkpoint inhibitors for the second-line treatment of NSCLC[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(9):2256-2263.
- [17] HUANG M, LOU Y, PELLISSIER J, et al. Cost-effectiveness of pembrolizumab versus docetaxel for the treatment of previously treated PD-L1 positive advanced NSCLC patients in the United States[J]. *J Med Econ*, 2017, 20(2):140-150.
- [18] INSINGA R P, VANNESS D J, FELICIANO J L, et al. Cost-effectiveness of pembrolizumab in combination with chemotherapy in the 1st line treatment of non-squamous NSCLC in the US[J]. *J Med Econ*, 2018, 21(12):1191-1205.
- [19] CHOUID C, BENSIMON L, CLAY E, et al. Cost-effectiveness analysis of pembrolizumab versus standard-of-care chemotherapy for first-line treatment of PD-L1 positive (>50%) metastatic squamous and non-squamous non-small cell lung cancer in France[J]. *Lung Cancer*, 2019, 127:44-52.
- [20] CRISS S D, MOORADIAN M J, WATSON T R, et al. Cost-effectiveness of atezolizumab combination therapy for first-line treatment of metastatic nonsquamous non-small cell lung cancer in the United States[J]. *JAMA Netw Open*, 2019, 2(9):e1911952-e1911961.

- [21] GAO L, LI S C. Modelled Economic evaluation of nivolumab for the treatment of second-line advanced or metastatic squamous non-small-cell lung cancer in Australia using both partition survival and Markov models[J]. *Appl Health Eco Hea*, 2019, 17(3):371-380.
- [22] INSINGA R P, VANNESS D J, FELICIANO J L, et al. Cost-effectiveness of pembrolizumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy and pembrolizumab monotherapy in the first-line treatment of squamous non-small-cell lung cancer in the US[J]. *Curr Med Res Opin*, 2019, 35(7):1241-1256.
- [23] WAN X, LUO X, TAN C, et al. First-line atezolizumab in addition to bevacizumab plus chemotherapy for metastatic, nonsquamous non-small cell lung cancer: a United States-based cost-effectiveness analysis[J]. *Cancer*, 2019, 125(20):3526-3534.
- [24] ZENG X, WAN X, PENG L, et al. Cost-effectiveness analysis of pembrolizumab plus chemotherapy for previously untreated metastatic non-small cell lung cancer in the USA [J]. *BMJ Open*, 2019, 9(12):e31019.
- [25] DING D, HU H, LIAO M, 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.
- [26] JIANG Y, WANG X. Cost-effectiveness analysis of pembrolizumab plus standard chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer in China[J/OL]. *Eur J Hosp Pharm*, 2020: 1-6[2021-03-02]. <https://ejhp.bmj.com/content/early/2020/07/31/ejhpharm-2020-002208.alerts>. DOI:10.1136/ejhpharm-2020-002208.
- [27] LIN S, LUO S, ZHONG L, et al. Cost-effectiveness of atezolizumab plus chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer[J]. *Int J Clin Pharm*, 2020, 42(4):1175-1183.
- [28] ROTHWELL B, KIFF C, LING C, et al. Cost-effectiveness of nivolumab in patients with advanced, previously treated squamous and non-squamous non-small-cell lung cancer in England[J]. *Pharmacoeconomics Open*, 2020, 5: 251-260.
- [29] WAN N, ZHANG T T, HUA S H, et al. Cost-effectiveness analysis of pembrolizumab plus chemotherapy with PD-L1 test for the first-line treatment of NSCLC[J]. *Cancer Med*, 2020, 9(5):1683-1693.
- [30] WU B, LU S. The effect of PD-L1 categories-directed pembrolizumab plus chemotherapy for newly diagnosed metastatic non-small-cell lung cancer: a cost-effectiveness analysis[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2020, 9(5):1770-1784.
- [31] 刘国恩, 胡善联, 吴久鸿, 等. 中国药物经济学评价指南 2020: 中英双语版[M]. 北京: 中国市场出版社, 2020: 55-56
- [32] RUI M, WANG Y, FEI Z, et al. Will the Markov model and partitioned survival model lead to different results: a review of recent economic evidence of cancer treatments[J]. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*, 2021, 21(3):373-380.
- [33] CARO J J, BRIGGS A H, SIEBERT U, et al. Modeling good research practices overview: a report of the ISPOR-SMDM modeling good research practices task force 1[J]. *Med Decis Making*, 2012, 32(5):667-677.
- [34] BECA J, HOCH J S. Exploring the impact of structural uncertainty in partitioned survival models for oncology[J]. *Value Health*, 2014, 17(3):A205-A206.
- [35] DEGELING K, FRANKEN M D, MAY A M, et al. Matching the model with the evidence: comparing discrete event simulation and state-transition modeling for time-to-event predictions in a cost-effectiveness analysis of treatment in metastatic colorectal cancer patients[J]. *Cancer Epidemiol*, 2018, 57:60-67.
- [36] NADAL E, MASSUTI B, DOMINE M, et al. Immunotherapy with checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer: insights from long-term survivors[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2019, 68(3):341-352.
- [37] BRIGGS A, SCULPHER M, CLAXTON K. Decision modelling for health economic evaluation[M]. Oxford: Oxford University Press, 2008:95-97.
- [38] PHILLIPPO D M, ADES A E, DIAS S, et al. NICE DSU technical support document 18: methods for population-adjusted indirect comparisons in submission to NICE[S]. 2016-12.
- [39] CARO J J, ISHAK K J. No head-to-head trial: simulate the missing arms[J]. *Pharmacoeconomics*, 2010, 28(10):957-967.
- [40] PHILLIPPO D M, DIAS S, ADES A E, et al. Multilevel network meta-regression for population-adjusted treatment comparisons[J]. *J R Stat Soc A Stat*, 2020, 183(3):1189-1210.

(收稿日期:2021-03-10 修回日期:2021-09-11)

(编辑:孙冰)