

帕博利珠单抗一线治疗非小细胞肺癌的药物经济学分析

张亮^{1,2,3}, 周秋云^{1,2*}, 侯文洁^{1,2}, 方中坚³, 王洁^{1,2} (1.南京市胸科医院药学部, 南京 210029; 2.南京医科大学附属脑科医院, 南京 210029; 3.中国药科大学国家药物政策与医药产业经济研究中心, 南京 211198)

摘要: 目的 评估抗 PD-1 免疫治疗药物帕博利珠单抗与含铂双药化疗作为晚期非小细胞肺癌(nonsmall cell lung cancer, NSCLC)一线治疗的成本效用。方法 基于 KEYNOTE-024 研究比较一线帕博利珠单抗与铂双药治疗程序性死亡受体-配体 1(programmed cell death-Ligand 1, PD-L1)组织多肽特异抗原(tissue polypeptide specific antigen, TPS)≥50%、无表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)、间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)驱动基因突变的晚期 NSCLC 初治患者的生存、进展和安全性数据。使用已发表的成本数据计算增量成本效益比(incremental cost effectiveness ratio, ICER)。研究基于贝叶斯马尔可夫模型模拟终身的疾病转化, 以美元估算成本并将有效性总结为质量调整生命年(quality-adjusted life-years, QALY)。结果 接受帕博利珠单抗治疗患者累积 1.80 QALY(95% CrI 1.56~1.89), 而含铂双药化疗为 1.06 QALYs(0.94~1.13)。ICER 为每个生命终了(end-of-life, EoL)调整后的 QALY 52 000 美元, 超过了 30 780 美元的支付阈值门槛。结论 与含铂双药化疗相比帕博利珠单抗用于 NSCLC 一线治疗的成本效用有限, 除非个体有更高的支付意愿。

关键词: 帕博利珠单抗; 非小细胞肺癌; 成本效用分析

中图分类号: R969.3 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2022)24-3284-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.24.015

引用本文: 张亮, 周秋云, 侯文洁, 等. 帕博利珠单抗一线治疗非小细胞肺癌的药物经济学分析[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(24): 3284-3289.

Pharmacoeconomic Analysis of Pembrolizumab as First-line Therapy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer

ZHANG Liang^{1,2,3}, ZHOU Qiuyun^{1,2*}, HOU Wenjie^{1,2}, FANG Zhongjian³, WANG Jie^{1,2} (1.Department of Pharmacy, Nanjing Chest Hospital, Nanjing 210029, China; 2.Affiliated Nanjing Brain Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China; 3.The Research Center of National Drug Policy & Ecosystem, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To evaluate the anti-PD-1 immunotherapy drug-pembrolizumab compared to platinum-doublet chemotherapy as first-line therapy for advanced nonsmall cell lung cancer(NSCLC). **METHODS** Retrieved survival, progression, and safety data comparing first-line pembrolizumab to platinum-doublets for advanced NSCLC patients with PD-L1 expression ≥50%, non-mutated EGFR, and non-translocated ALK, from KEYNOTE-024. The analysis was based on a Bayesian Markov model of disease with full lifetime horizon. Estimated costs in USD and summarized effectiveness as quality-adjusted life-years(QALYs). **RESULTS** Patients treated with pembrolizumab accumulated 1.80 QALYs(95% CrI 1.56~1.89), compared to 1.06 QALYs(0.94~1.13) with chemotherapy. The ICER was \$52 000 per end-of-life(EoL) adjusted QALY gained, above the \$30 780 threshold. **CONCLUSION** Compared with platinum-doublets, pembrolizumab is not cost-effective in the first-line setting for patients with NSCLC, unless the individual has a higher willingness to pay.

KEYWORDS: pembrolizumab; non-small cell lung cancer; cost-utility

肺癌病例中约有 85% 属于非小细胞肺癌(nonsmall cell lung cancer, NSCLC), 在过去的 20 年中, NSCLC 的治疗手段突飞猛进, 极大延长了患者的预期寿命。尤其是以精准医学为基础的靶向治疗让越来越多存在特定位点突变的患者疾病控制时间得到显著延长^[1-3]。尽管如此, 肺癌仍然

是死亡率最高的疾病, 死亡人数占全部癌症死亡人数的近五分之一^[4]。无靶基因突变的患者在化疗后将不可避免地走向进展, 中位总生存 ≤16 个月^[5]。近几年, 免疫治疗显示出有进一步改善这类患者预后的巨大潜力, 成为广泛关注的焦点。

帕博利珠单抗是于 2018 年在中国批准上市的

基金项目: 国家社会科学基金重大项目(15ZDB167); 南京市卫生科技发展项目(2021 年管理 B 类课题 12, 2022 年管理 A 类课题 5); 江苏省药学会——奥赛康医院药学基金(A201909)

作者简介: 张亮, 男, 博士, 副主任药师

E-mail: zhshine310@163.com

*通信作者: 周秋云, 女, 主任药师

E-mail: 695471192@qq.com

PD-1 抑制剂,中文商品名可瑞达,英文商品名 Keytruda。它是一种选择性、人源化、单克隆抗 PD-1 抗体,可破坏 PD-1 与其配体程序性死亡受体-配体 1(programmed cell death-ligand 1, PD-L1)之间的相互作用,从而激活并扩增细胞毒性 T 细胞以促进免疫介导的抗肿瘤作用^[6]。KEYNOTE-024 试验结果显示:对于 PD-L1 组织多肽特异抗原(tissue polypeptide specific antigen, TPS) $\geq 50\%$ 、无表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)、间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)驱动基因突变的晚期 NSCLC 初治患者,帕博利珠单抗与含铂双药化疗相比,中位无进展生存期(progression-free survival, PFS)和中位总生存期(overall survival, OS)均有所提高。然而,虽可显著提高患者的生存率,但突破性治疗的价格因素不容忽视,会给患者带来沉重的经济负担。因此,本研究从全社会角度对帕博利珠单抗初始治疗晚期 NSCLC 进行成本效用分析。

1 方法

1.1 资料来源

OS 和 PFS 的数据是从已经公布的 KEYNOTE-024 研究中提取出来的。KEYNOTE-024 研究纳入的患者:①年满 18 周岁;②PD-L1 TPS $\geq 50\%$ 且无 EGFR、ALK 驱动基因突变的晚期 NSCLC 初治患者;③东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)体能状况评分基线为 0 或 1 分;④RECIST(1.1 版本)评估预期寿命 ≥ 3 个月。排除标准:①正在接受全身性糖皮质激素(不包括肾上腺或垂体功能不全等病症的糖皮质激素替代疗法)或其他免疫抑制治疗;②有未经治疗的脑转移;③活动性自身免疫性疾病,且在 2 年内接受过全身治疗;④活动性间质性肺炎;⑤有接受糖皮质激素治疗的肺炎病史^[7]。本研究中 OS 和 PFS 的 Kaplan-Meie 曲线使用 Web 绘图数字化仪进行分析,原始时间数据通过反转 KM 方程恢复。同时提取 2 组不良反应发生频率和严重程度等信息。

1.2 治疗方案

患者被 1:1 随机分至帕博利珠单抗或含铂双药化疗组。帕博利珠单抗的方案:200 mg 静滴,每 3 周为 1 个周期,共 35 周期。含铂双药化疗方案有卡铂+培美曲塞、顺铂+培美曲塞、卡铂+多西他赛、卡铂+吉西他滨、顺铂+吉西他滨 5 种方案,每 3 周为 1 个周期,共 4~6 个周期。

1.3 疾病转化模型

使用 Tree Age Pro 建立马尔科夫(Markov)模型模拟帕博利珠单抗和含铂双药化疗组在整个生命周期内的疾病状态转换,评估派帕博利珠单抗相对于含铂双药化疗方案的成本效用。在模型中,患者可以从进入模型的疾病稳定状态转换到其他 4 种不同健康状态:①疾病进展;②死亡;③由于治疗相关的不良事件而停药;④在发生进展后停药。模型的单次模拟周期为 21 d,本研究模拟患者的整个生命周期。使用 R 语言拟合模型中各状态之间的转换概率,以拟合度 R^2 作为判断依据,对生存曲线分别进行 Log-logistics、Exponential、Weibull 分布拟合后,Weibull 分布 $S(t)=\exp(-\lambda t^\gamma)$ 具有最佳拟合度,拟合度均 >0.95 ,具体分布参数见表 1。根据 Deale 原理^[8]计算从进展到死亡的转移概率,将生存的时间长度转换为死亡率(r),最后把 r 转换为概率。具体计算公式: $P(t)=1-\exp(-rt)$ 。OS 和 PFS 时间的分布通过贝叶斯(Bayes)半参数建模,使用分层 Dirichlet 模型对最后 1 次随访时间的离散时间事件概率进行建模。根据已有文献报道,患者因不良事件而停止治疗,帕博利珠单抗组和含铂双药化疗组的概率分别为 13.6%和 10.7%^[1,9]。疾病进展后,帕博利珠单抗 44%的患者和含铂双药化疗组 54%的患者接受二线治疗。进行性疾病状态的患者可以过渡到死亡或治疗中断。中断治疗是患者由于种种原因不能接受研究既定的治疗方案,转而采取其他治疗措施或仅为支持治疗。患者流经整个模型的过程见图 1。分析探讨了帕博利珠单抗和含铂双药化疗组患者在几个健康状态之间转换的相关性,以及疾病进展和 OS 时间之间的相关性。

表 1 Weibull 分布参数

Tab. 1 Parameters of Weibull distribution

治疗方案	尺度参数 λ (SE)	形状参数 γ (SE)	拟合度 R^2
帕博利珠单抗	0.028 65(0.000 826)	1.440 296(0.024 927)	0.976 2
含铂双药化疗	0.020 34(0.000 723)	1.622 902(0.016 445)	0.985 3

1.4 成本计算

帕博利珠单抗和含铂双药化疗的部分成本和效用值数据来源于已发表的文献资料^[10-13]。模型纳入了直接医疗费用,其中包括药品费、医疗费和不良反应的治疗成本。不良反应包括几种最常见的治疗相关和免疫介导的不良反应,具体有腹泻、皮疹、乏力、中性粒细胞减少和肝功能异常。见表 2。

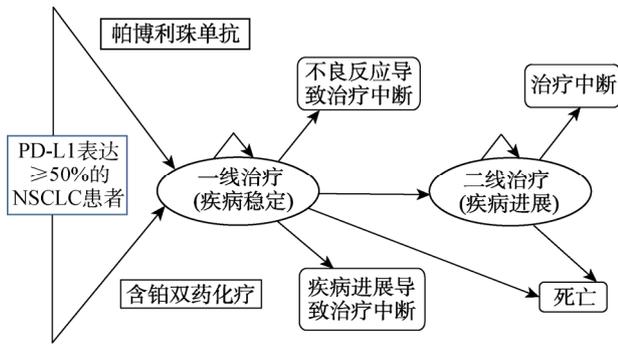


图 1 含铂双药化疗与帕博利珠单抗一线治疗晚期 NSCLC 的 Markov 模型图

Fig. 1 Diagram of Markov model used to compare platinum doublet chemotherapy to pembrolizumab as first-line therapy for advanced NSCLC

表 2 主要成本和效用值参数

Tab. 2 Major medical costs and utility values parameters

参数	基线值	范围		分布	文献来源
		最小值	最大值		
每周期药物治疗成本/美元					
帕博利珠单抗	5 521.62	4 417.29	6 625.95	Lognormal	[12]
卡铂	103.69	82.97	124.46	Lognormal	[10]
培美曲塞	1 872.44	1 274.43	2 146.54	Lognormal	[12]
顺铂	86.56	36.24	129.45	Lognormal	[10]
多西他赛	660.52	118.25	1 659.84	Lognormal	[10]
吉西他滨	314.53	56.31	790.41	Lognormal	[10]
每周期不良反应处理成本/美元					
腹泻	5.33	2.48	6.22	Beta	[11]
皮疹	5.67	4.54	6.80	Beta	[11]
乏力	129.90	116.80	142.80	Beta	[11]
恶性呕吐	14.01	11.21	16.81	Beta	[11]
中性粒细胞减少	519.40	467.50	571.40	Beta	[11]
肝功能损伤	64.94	48.52	92.40	Beta	[11]
效用值					
无进展生存期	0.80	0.54	0.88	Beta	[13]
疾病进展	0.32	0.50	0.47	Beta	[13]
腹泻	-0.07	-0.09	-0.05	Beta	[13]
皮疹	-0.10	-0.12	-0.08	Beta	[13]
乏力	-0.07	-0.09	-0.05	Beta	[13]
恶性呕吐	-0.14	-0.96	-0.12	Beta	[13]
中性粒细胞减少	-0.20	-0.24	-0.16	Beta	[13]
肝功能损伤	-0.12	-0.14	-0.96	Beta	[13]

1.5 疗效指标

不同疾病状态(稳定和进展)下的患者特定健康效用值参考已发表的晚期 NSCLC 的健康效用值(表 3)^[14]。效用值是衡量与每种疾病状态相关的整体健康和生活方式,效用分数范围从 1 分(完美效用)到 0 分(死亡)。英国国家卫生和临床技术优化研究所(The U.K.'s National Institute for Health and Care Excellence, NICE)为成本效用分析提供了

一个基础框架, NICE 建议应直接赋予达到临终(the end-of-life, EoL)阈值的有效干预措施完美效用(1 分)。NICE 设置的 EoL 阈值包括: ①少数患者群体; ②预后<24 个月; ③寿命延长>3 个月^[15]。经 EoL 调整, 如果与标准化疗相比, 帕博利珠单抗只要能延长>3 个月的生命时间, 则具有完美效用。使用 QALY 衡量治疗的有效性。QALY 是一种结合生活质量和生命持续时间信息的衡量指标。QALY 是计算每个状态花费的时间和相应的健康效用的乘积, 它们反映了患者随时间累积的效用。

表 3 免疫疗法或化疗治疗的晚期 NSCLC 的特异性效用值分布

Tab. 3 Distributions for advanced NSCLC treated with immunotherapy or chemotherapy

状态	调整效用值
稳定	0.653(0.563, 0.743)
进展	0.473(0.383, 0.563)

1.6 分析方法

使用 ICER 评估帕博利珠单抗与含铂双药化疗相比的成本效益。ICER 衡量每额外获得一个 QALY 的增量成本。本研究以 3 倍 2019 年中国人均国内生产总值($3 \times 10\ 260$, 单位: 美元)作为标准, 如果 ICER 低于此标准, 则认为具有成本效益。本研究基于 Weibull 模型进行成本效益的敏感性分析。

2 结果

OS 和 PFS 的重构 Kaplan-Meier 曲线以及拟合生存曲线见图 2。

在各方案之间无相关性的成本效用方面, 在帕博利珠单抗和含铂双药化疗 2 组相应 OS 和 PFS 的时间为彼此完全独立的情况下建模。其结果为含铂双药化疗的患者获得了 1.11QALYs 的后验平均值(95% CrI 0.99~1.18); 接受帕博利珠单抗的患者获得了 1.93QALYs(95% CrI 1.70~2.01)和 EoL 调整后的 3.06QALYs(95% CrI 2.63~3.23); 帕博利珠单抗组治疗平均成本为 99 000 美元, 而含铂双药化疗组为 34 000 美元; 帕博利珠单抗组额外获得 1 个 QALY 需支付 81 000 美元(ICER), 通过 EoL 调整后 ICER 降至 34 000 美元, 结果见表 4。总体来说, 相对于 30 780 美元的阈值标准, 在不经 EoL 调整的情况下, 帕博利珠单抗完全不具有成本效益; 经 EoL 调整后两者相对接近, 相差 $\leq 4\ 000$ 美元。观察支付可接受曲线(图 3), 如果不经 EoL 调整, 支付意愿(Willingness to pay, WTP)达到 72 000 美元时帕博利珠单抗具有经济性的概率约为 50%;

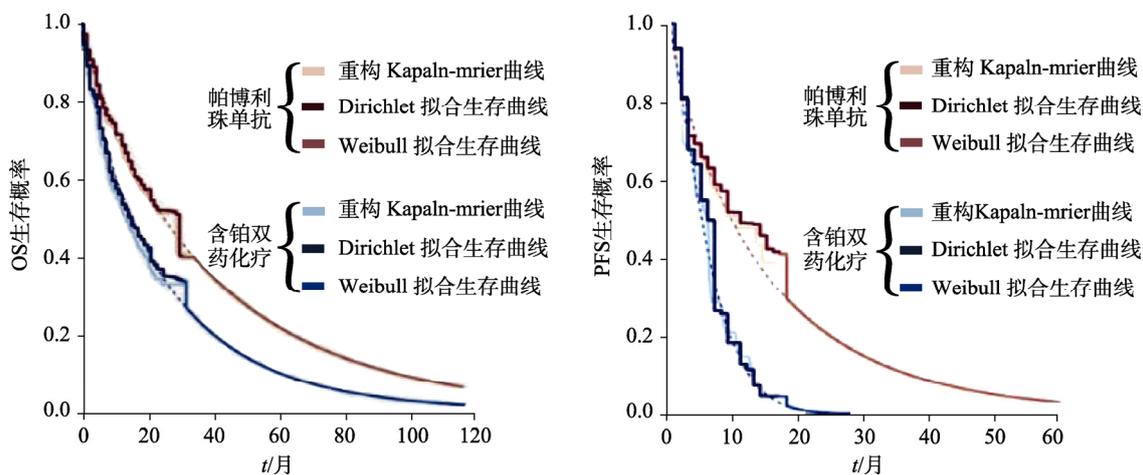


图2 重构 Kaplan-Meier 生存曲线以及 OS 和 PFS 曲线
Fig. 2 Reconstructed Kaplan-Meier survival curves and OS and PFS

表4 模型的累积成本、QALY 以及 ICER
Tab. 4 Cumulative cost QALY and ICER of the model

含铂双药化疗		帕博利珠单抗				
成本/美元(95%CrI)	QALY(95%CrI)	成本/美元(95%CrI)	未经 EoL 调整		EoL 调整	
			QALY(95%CrI)	ICER/美元, per QALY(95%CrI)	QALY(95%CrI)	ICER/美元, per QALY(95%CrI)
无相关性						
34 000(32 000~36 000)	1.11(0.99~1.18)	99 000(90 000~108 000)	1.93(1.7~2.01)	81 000(67 000~111 000)	3.06(2.63~3.23)	34 000(29 000~43 000)
有相关性						
38 000(35 000~34 000)	1.06(0.94~1.13)	121 000(112 000~128 000)	1.80(1.56~1.89)	115 000(93 000~166 000)	2.69(2.26~2.86)	52 000(43 000~69 000)

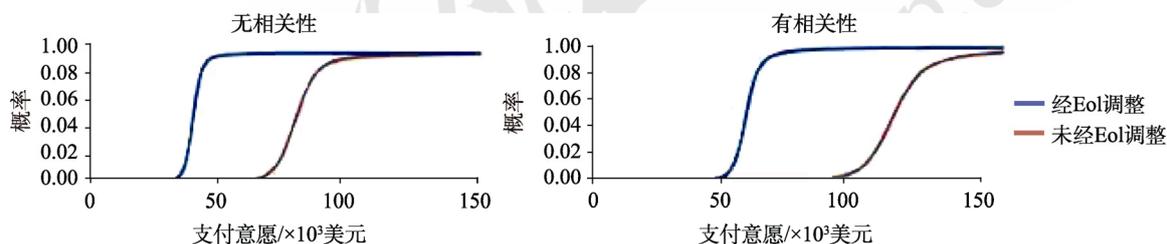


图3 总人群成本效果可接受曲线图
Fig. 3 Cost-effectiveness acceptable curves in total population

经 EoL 调整后, WTP 达到 28 000 美元时帕博利珠单抗具有经济性的概率约为 50%。

在各方案之间有相关性的成本效用方面, 在帕博利珠单抗和含铂双药化疗 2 组相应的 OS 及 PFS 时间中引入 0.5 的潜在相关性系数进行建模。其结果显示 ICER 会略微升高。含铂双药化疗的患者获得了 1.06 个 QALYs 的后验平均值(95% CrI 0.94~1.13); 接受帕博利珠单抗的患者获得了 1.80 个 QALYs(95% CrI 1.56~2.89)和 EoL 调整后的 2.69 个 QALYs (95% CrI 2.26~1.86); 帕博利珠单抗组治疗平均成本为 121 000 美元, 而含铂双药化疗为 38 000 美元; 帕博利珠单抗组额外获得 1 个 QALY 需支付 115 000 美元(ICER), 通过 EoL 调整后 ICER

降至 52 000 美元, 结果见表 4。相对于 30 780 美元的阈值标准, 在不经 EoL 调整的情况下, 帕博利珠单抗同样不具有经济性; 经 EoL 调整后两者相对接近, 相差 20 000 多美元。通过支付可接受曲线的分析(图 3), 如果不经 EoL 调整, WTP 达到 120 000 美元时帕博利珠单抗具有经济性的概率约为 50%; 经 EoL 调整后, WTP 达到 51 000 美元时帕博利珠单抗具有经济性的概率约为 50%。

对 OS 和 PFS 的先验分布进行的敏感性分析表明, 先验在合理范围内的变化对结果的定性影响有限。同样, 研究间异质性的敏感性分析显示结论几乎没有质的变化。考虑贴现率的问题, 根据《中国药物经济学评价指南(2019 年版)》将年贴现

率设为 3%，结果在性质上不变，但 ICER 值略高。

3 讨论

免疫治疗在肿瘤领域取得的成功是毋庸置疑的，但其使用成本是重要的考虑因素。最终治疗方案的拟定必须同时兼顾疗效和经济性。笔者目前的分析认为，对于肿瘤表达 PD-L1 $\geq 50\%$ 的 EGFR 野生型、ALK 野生型、未接受过化疗的晚期 NSCLC 患者，一线帕博利珠单抗可能不具有成本效益。在最理想的无相关性情况下，帕博利珠单抗与含铂双药化疗相比，QALY 增加 0.82，EoL 调整后 QALY 增加了 1.95，而治疗成本提高了 65 000 美元。其增量成本效用比分别为 81 000 美元和 34 000 美元。81 000 美元远远 $> 30\ 780$ 美元的阈值，不具有经济性；34 000 美元略 $> 30\ 780$ 美元的阈值，如果从 EoL 调整的结果看，对于部分患者或许是可以接受的方案，这主要取决于个体的 WTP。但不同方案和进展、生存时间之间的依赖性增加了帕博利珠单抗治疗的 ICER，不存在任何相关性只是一个相当严格的假设，现实中的经济性必然低于理论计算值。

尽管有研究表明帕博利珠单抗在美国可能具有一定的成本效益，但免疫疗法作为一种新疗法，其昂贵成本使治疗难以持续^[16]。美国食品药品监督管理局(FDA)依据 Keynote-021^[17]的研究结果批准帕博利珠单抗联合铂双药用于一线化疗。其临床结果较好，亚组分析显示 80% 的 PD-L1 阳性患者具有持久的抑制肿瘤生长效应。然而，以目前的 PD-1 的治疗成本计算，即便在高收入国家，免疫疗法-化学疗法组合的可负担性也较高。

2017 年有一项分析评估了在 PD-L1 表达 $\geq 50\%$ 的转移性 NSCLC 患者中，帕博利珠单抗与铂类化疗作为一线治疗的成本效益，其结果是每 QALY 97 621 美元^[18]。当时该分析是基于不成熟的 Keynote 024 数据，假设了总生存率和无进展生存率的分布参数，依赖于长时间的外推来模拟 20 年的时间范围，该研究预估帕博利珠单抗和化疗的 PFS 状态平均时间分别为 2.16 年和 0.55 年。通过笔者的分析，预估帕博利珠单抗和含铂双药化疗在 PFS 状态中花费的平均时间分别 < 10 个月和 < 6 个月，与 Martin 和 Brahmer 等的报道更加接近^[7,9]。

中国并非高收入国家，当突破性疗法出现时，其成本往往令人望而却步。在临床疗效和成本之间的矛盾难以解决时，仍然需要让患者、医生和

支付方了解其对生存结果产生积极影响，从而积极寻找解决方案。值得注意的是，本研究采纳的数据大多为国外发表的研究，帕博利珠单抗在不同国家或地区的售价并不相同。所以，研究结论的适用性还必须结合具体国家或地区的价格。中国近几年开展的药品价格谈判已成为一种惯例，价格谈判策略是一种务实的方法，如果通过谈判将高于支付阈值的 ICER 降至可接受的范围之内，必将提高药品的可及性。

本研究存在一定不足，使用 Keynote 024 的临床研究数据进行外推肯定存在生存获益的不确定性，并且后续治疗没有规范的数据来源，只能依据指南和共识进行假设。成本和效用值来源于文献报道，但对分析结果的影响应该不大。

REFERENCES

- [1] SOLOMON B J, MOK T, KIM D W, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(23): 2167-2177.
- [2] SEQUIST L V, YANG J C H, YAMAMOTO N, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(27): 3327-3334.
- [3] MOK T S, WU Y L, THONGPRASERT S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(10): 947-957.
- [4] 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.
- [5] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A, et al. Cancer statistics, 2016[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(1): 7-30.
- [6] CHEN Z, GAO N, ZHANG C, et al. Research progress of pembrolizumab in the treatment of non-small cell lung cancer[J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学)*, 2019, 36(5): 639-643.
- [7] RECK M, RODRÍGUEZ-ABREU D, ROBINSON A G, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(19): 1823-1833.
- [8] ZHU J, LI T, WANG X H, et al. Gene-guided gefitinib switch maintenance therapy for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer: An economic analysis[J]. *BMC Cancer*, 2013(13): 39.
- [9] BRAHMER J, RODRÍGUEZ-ABREU D, ROBINSON A, et al. OA 17.06 updated analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab vs platinum-based chemotherapy for advanced NSCLC with PD-L1 TPS $\geq 50\%$ [J]. *J Thorac Oncol*, 2017, 12(11): S1793-S1794.
- [10] LI X Y, LI W C, HOU L P. A trial-based cost-effectiveness analysis of bevacizumab and chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced nonsquamous non-small-cell

- lung cancer in China[J]. Value Heal Reg Issues, 2019(18): 1-7.
- [11] 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.
- [12] LANG Y T, DONG D S, WU B. Pembrolizumab vs the EXTREME regimen in recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: A cost-effectiveness analysis[J]. Clin Drug Investig, 2020, 40(12): 1137-1146.
- [13] NAFEES 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.
- [14] NAFEES B, STAFFORD M, GAVRIEL S, et al. Health state utilities for non small cell lung cancer[J]. Health Qual Life Outcomes, 2008(6): 84.
- [15] STEWART G, EDDOWES L, HAMERSLAG L, et al. The impact of nice's end-of-life threshold on patient access to new cancer therapies in England and Wales[J]. Value Heal, 2014, 17(3): A6.
- [16] HETTLE R, CORBETT M, HINDE S, et al. The assessment and appraisal of regenerative medicines and cell therapy products: An exploration of methods for review, economic evaluation and appraisal[J]. Health Technol Assess, 2017, 21(7): 1-204.
- [17] LANGER C J, GADGEEL S M, BORGHAEI H, et al. Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: A randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study[J]. Lancet Oncol, 2016, 17(11): 1497-1508.
- [18] HUANG M, LOU Y Y, PELLISSIER J, et al. Cost effectiveness of pembrolizumab vs. standard-of-care chemotherapy as first-line treatment for metastatic NSCLC that expresses high levels of PD-L1 in the United States[J]. Pharmaco Economics, 2017, 35(8): 831-844.
- 收稿日期: 2022-02-22
(本文责编: 陈怡心)

中国现代应用药理学
http://www.chinjmap.com