

贝伐珠单抗联合厄洛替尼一线治疗晚期EGFR突变型非鳞状NSCLC的成本-效用分析^Δ

居文祥^{1,2,3,4,5*}, 赵莹莹^{1,2,3,4,5}, 路萝兰^{1,2,3,4,5}, 张小涵^{1,2,3,4,5}, 沈爱宗^{1,2,3,4,5,6#}(1.安徽中医药大学药学院, 合肥 230012; 2.安徽省药品临床综合评价技术中心, 合肥 230001; 3.精准药物制剂与临床药学安徽省重点实验室, 合肥 230001; 4.公共健康社会治理安徽省哲学社会科学重点实验室, 合肥 230032; 5.质谱关键技术研究与临床应用安徽省联合共建学科重点实验室, 合肥 230088; 6.中国科学技术大学附属第一医院药学部, 合肥 230001)

中图分类号 R956;R979.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2024)11-1357-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2024.11.13



摘要 目的 从我国卫生体系角度出发,评价贝伐珠单抗联合厄洛替尼一线治疗晚期EGFR突变型非鳞状非小细胞肺癌(NSCLC)的经济性。方法 基于BEVERLY研究数据构建动态Markov模型,循环周期为3周,模拟至模型中99%的患者死亡,年贴现率为5%。模型产出为总成本与质量调整生命年(QALY)以及增量成本-效果比(ICER)。以3倍我国2023年人均国内生产总值(GDP)作为意愿支付(WTP)阈值,采用成本-效用分析法评价贝伐珠单抗联合厄洛替尼相对于厄洛替尼单药一线治疗晚期EGFR突变型非鳞状NSCLC的经济性,并采用单因素敏感性分析和概率敏感性分析验证基础分析结果的稳健性。结果 基础分析结果显示,与厄洛替尼单药方案相比,贝伐珠单抗联合厄洛替尼方案的ICER为1 452 243.01元/QALY,大于以3倍我国2023年人均GDP(268 074元/QALY)作为的WTP阈值,不具有经济性。单因素敏感性分析结果显示,贝伐珠单抗成本、无进展生存期和疾病进展期状态的效用值对结果的影响较大。概率敏感性分析结果显示,当WTP阈值为1 740 000元/QALY时,贝伐珠单抗联合厄洛替尼方案具有经济性的概率为50%。结论 在以3倍我国2023年人均GDP作为WTP阈值时,与厄洛替尼单药方案相比,贝伐珠单抗联合厄洛替尼一线治疗晚期EGFR突变型非鳞状NSCLC不具有经济性。

关键词 贝伐珠单抗;厄洛替尼;动态Markov模型;成本-效用分析;表皮生长因子受体;非鳞状非小细胞肺癌;药物经济学评价

Cost-utility analysis of bevacizumab combined with erlotinib in the first-line treatment of advanced EGFR mutant non-squamous NSCLC

JU Wenxiang^{1,2,3,4,5}, ZHAO Yingying^{1,2,3,4,5}, LU Luolan^{1,2,3,4,5}, ZHANG Xiaohan^{1,2,3,4,5}, SHEN Aizong^{1,2,3,4,5,6}

(1. College of Pharmacy, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230012, China; 2. Anhui Province Medicines Clinical Comprehensive Evaluation Technology Center, Hefei 230001, China; 3. Anhui Provincial Key Laboratory of Precision Pharmaceutical Preparation and Clinical Pharmacy, Hefei 230001, China; 4. Anhui Provincial Key Laboratory of Philosophy and Social Sciences for Public Health and Social Governance, Hefei 230032, China; 5. Discipline Key Laboratory for Key Technology Research and Clinical Application of Mass Spectrometry Jointly Constructed by Anhui Province, Hefei 230088, China; 6. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of China University of Science and Technology, Hefei 230001, China)

ABSTRACT OBJECTIVE To evaluate the cost-effectiveness of bevacizumab combined with erlotinib in the first-line treatment of advanced EGFR mutant non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC) from the perspective of China's health system.

METHODS A dynamic Markov model was established based on BEVERLY study data, with a cycle of 3 weeks, a research deadline until 99% of patients die, and an annual discount rate of 5%. The model outputs were total cost, quality-adjusted life year (QALY), and incremental cost-effectiveness ratio

Δ 基金项目 安徽省高校协同创新项目(No.GXXT-2020-062)

* 第一作者 药师,硕士研究生。研究方向:药物经济学。E-mail: 1664938038@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、药事管理。E-mail:1649441800@qq.com

(ICER). Taking 3 times China's per capita gross domestic product (GDP) in 2023 as the willingness-to-pay (WTP) threshold, the cost-utility analysis was used to evaluate the cost-effectiveness of bevacizumab combined with erlotinib (observation group) versus erlotinib alone (control group) in the first-line treatment of advanced *EGFR* mutant non-squamous NSCLC, and the single factor sensitivity analysis and probability sensitivity analysis were used to verify the robustness of the basic analysis results. **RESULTS** The results of the basic analysis showed that compared with the erlotinib therapy plan, ICER of bevacizumab combined with erlotinib was 1 452 243.01 yuan/QALY, which was more than 3 times China's per capita GDP in 2023 (268 074 yuan/QALY) as the WTP threshold, indicating that bevacizumab combined with erlotinib was not cost-effective. The results of single factor sensitivity analysis showed that the cost of bevacizumab, the utility value of progression-free survival and progressed disease status had a great influence on the results. The results of probability sensitivity analysis showed that when the WTP threshold was 1 740 000 yuan/QALY, the probability of cost-effective of bevacizumab combined with erlotinib plan was 50%. **CONCLUSIONS** Compared with erlotinib alone, bevacizumab combined with erlotinib is not cost-effective in the first-line treatment of advanced *EGFR* mutant non-squamous NSCLC, when using 3 times China's per capita GDP in 2023 as the WTP threshold.

KEYWORDS bevacizumab; erlotinib; dynamic Markov model; cost-utility analysis; epithelial growth factor receptor; non-squamous non-small cell lung cancer; pharmacoeconomic evaluation

肺癌是当今全球范围内发病率及死亡率最高的恶性肿瘤,其中非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)约占肺癌的85%~90%,且大部分患者确诊时已为晚期^[1]。NSCLC可分为鳞状NSCLC和非鳞状NSCLC两种组织学亚型,其中非鳞状NSCLC是主要亚型,占有NSCLC病例的70%~75%^[2]。目前,厄洛替尼作为第一代表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)-酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)已成为*EGFR*突变型非鳞状NSCLC的一线治疗方案。尽管EGFR-TKI在疗效和耐受性方面优于传统化疗药物,但临床上相当一部分患者不可避免地会在10~12个月内获得耐药性^[3],故对于EGFR-TKI耐药型非鳞状NSCLC患者,联合疗法成为新的发展方向。研究表明,血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)与EGFR具有相同的下游信号通路,且两者之间存在着相互独立的调控关系,因此,EGFR-TKI与VEGF抑制剂的联用可能会带来更好的效果^[4]。一项Ⅲ期临床试验——BEVERLY研究评估了贝伐珠单抗作为VEGF抑制剂联合厄洛替尼对比单用厄洛替尼的疗效,结果表明,在中位随访时间为36.3个月时,贝伐珠单抗联合厄洛替尼组患者的总生存期(overall survival, OS)和疾病无进展生存期(progression-free survival, PFS)分别为33.3个月和15.4个月,厄洛替尼单药组患者的OS和PFS分别为22.8个月和9.6个月,前者生存时间显著延长^[5]。

晚期NSCLC给患者家庭和社会带来了沉重的经济负担,其治疗方案的经济性尤为关键^[6]。随着2017年厄洛替尼与2020年贝伐珠单抗先后进入我国医保,其价格大幅度降低,相关治疗方案的经济性有待进一步评价;

且目前国内大部分是关于免疫抑制剂与化疗方案联合或EGFR-TKI对比单用化疗方案治疗NSCLC的药物经济学评价,而缺少关于靶向治疗方案联合EGFR-TKI方案的药物经济学评价文献。鉴于此,本研究基于BEVERLY研究,从我国卫生体系角度出发,评价了贝伐珠单抗联合厄洛替尼对比厄洛替尼单药一线治疗晚期*EGFR*突变型非鳞状NSCLC的经济性,以期为临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 目标人群和干预措施

本研究的目标人群与干预措施均来源于BEVERLY研究^[5]。人群纳入标准为:(1)年龄不小于18岁;(2)确诊为转移性和局部晚期非鳞状NSCLC并伴有*EGFR*突变的患者。排除标准为:(1)既往接受过抗肿瘤药物治疗者;(2)肺鳞癌患者;(3)脑转移者;(4)有厄洛替尼或贝伐珠单抗禁忌证者。

在BEVERLY研究中,160例患者按照分层随机化法分为2组,各80例,其中观察组接受贝伐珠单抗注射液联合盐酸厄洛替尼片治疗,对照组接受盐酸厄洛替尼片单药治疗。贝伐珠单抗注射液剂量为15 mg/kg,静脉注射,每3周1次;盐酸厄洛替尼片剂量为150 mg,口服,每日1次,每3周为1个疗程。药物治疗持续至疾病进展(progressed disease, PD)状态或发生严重不良反应以及不可接受的毒性时。在PD状态下,患者均进行二线药物治疗(治疗方案为奥希替尼或吉非替尼或厄洛替尼或卡铂联合紫杉醇化疗)或最佳支持治疗方案。BEVERLY研究中观察组有71.8%的患者选择药物治疗方案,其中使用奥希替尼或吉非替尼或厄洛替尼或卡铂联合紫杉醇化疗药物的患者比例分别为57.1%、30.4%、

0、12.5%，剩余 28.2% 的患者选择了最佳支持治疗方案；对照组中有 69.0% 的患者选择药物治疗方案，使用上述药物的患者比例分别为 49.0%、28.6%、6.1%、16.3%，剩余 31.0% 的患者选择最佳支持治疗方案。

1.2 模型的构建

使用 Excel 软件构建包含 PFS、PD 和死亡 3 个状态的动态 Markov 模型，各状态转移路径见图 1。假设所有患者均从 PFS 状态开始循环，循环周期与药物治疗疗程一致，为 3 周，循环终点至 99% 的患者死亡。模型产出为 2 组的总成本与质量调整生命年 (quality-adjusted life year, QALY) 以及增量成本-效果比 (incremental cost-effectiveness ratio, ICER)。由于模型模拟时长大于 1 年，故本研究依据《中国药物经济学评价指南 2020》^[7]，对成本和效用值均采用 5% 的贴现率进行贴现。本研究以 3 倍我国 2023 年人均国内生产总值 (gross domestic product, GDP) 作为意愿支付 (willingness-to-pay, WTP) 阈值，即 268 074 元/QALY。

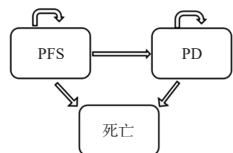


图 1 晚期 EGFR 突变型非鳞状 NSCLC 的 Markov 模型结构

1.3 转移概率

本研究为动态 Markov 模型，其转移概率具有时间依赖性。首先利用 GetData Graph Digitizer 软件获取观察组与对照组 OS 与 PFS 曲线上时间与生存率数据样本，再使用 R 语言进行 Kaplan-Meier 生存分析^[8]，获得新拟合的 OS 与 PFS 曲线。本研究选取 Weibull 分布函数拟合曲线，两曲线的尺度参数 (λ) 和形状参数 (γ) 见表 1，最后将 λ 和 γ 代入公式： $tp(t_u) = 1 - \exp[-(t-u)^\gamma - \lambda t^\gamma]$ ^[9]。式中， tp 为概率， u 为循环周期长度， t 为时间。通过该式可算出不同周期下各状态之间的转移概率^[9]。因篇幅所限，本研究只展示前 5 个周期的转移概率，见表 2。由于患者在循环周期开始时均处于 PFS 状态，故第 1 个周期 PD 状态下无转移概率。

表 1 两组 OS 和 PFS 曲线的拟合参数

组别	曲线	λ	γ
观察组	OS	0.001	1.990
	PFS	0.007	1.584
对照组	OS	0.008	1.311
	PFS	0.022	1.333

1.4 成本和效用参数

本研究从卫生体系角度出发，因此，仅将直接医疗成本纳入考量范围，包括药物成本、不良反应处理成本、

表 2 动态 Markov 模型下各周期的转移概率

组别	循环周期	转移概率/%				
		Pftp	Pftd	Pftf	Pptd	Pptp
观察组	1	0.37	0.03	99.60	—	—
	2	0.74	0.05	99.21	11.34	88.66
	3	1.02	0.05	98.93	9.59	90.41
	4	1.25	0.05	98.70	8.23	91.77
	5	1.46	0.05	98.49	7.32	92.68
对照组	1	0.81	0.53	98.66	—	—
	2	1.98	0.05	97.97	55.94	44.06
	3	2.36	0.05	97.59	34.09	65.91
	4	2.64	0.05	97.31	24.20	75.80
	5	2.88	0.05	97.07	18.72	81.28

Pftp: PFS 到 PD 状态的转移概率; Pftd: PFS 到死亡状态的转移概率 (假设 Pftd 为自然死亡率); Pftf: PFS 到 PFS 状态的转移概率; Pptd: PD 到死亡状态的转移概率; Pptp: PD 到 PD 状态的转移概率。

随访成本 (包括药品与疾病管理成本)、最佳支持治疗成本。药品成本来自药智网 (<https://www.yaozh.com/>)，参考中国人群中位体表面积 (1.72 m^2) 和体质量 (65 kg) 计算药物剂量^[10]。本研究只纳入 BEVERLY 研究中 ≥ 3 级且发生率 $\geq 5\%$ 的不良反应 [观察组不良反应包括腹泻、疲劳、蛋白尿、皮疹、高血压，发生率分别为 5%、6%、6%、33%、24%；对照组不良反应包括天冬氨酸转氨酶 (aspartate transaminase, AST) 升高、皮疹、高血压，发生率分别为 5%、16%、5%]。药品与疾病管理成本 (门诊、护理、实验室检查与计算机断层扫描等成本) 为每一循环周期的随访费用，均来自文献^[11]。PFS 和 PD 的效用值来自文献^[11]。模型参数及其分布见表 3。

表 3 模型参数及其分布

参数	成本/元	每周期用量/mg	下限值/元	上限值/元	分布	来源
药物成本						
贝伐珠单抗 (100 mg)	1 126.00	975	900.80	1 407.50	Gamma	药智网
厄洛替尼 (150 mg)	56.35	3 150	45.08	70.44	Gamma	药智网
奥希替尼 (80 mg)	165.54	1 680	132.43	206.93	Gamma	药智网
吉非替尼 (250 mg)	54.70	5 250	43.76	68.38	Gamma	药智网
卡铂 (100 mg)	51.60	688	41.28	64.50	Gamma	药智网
紫杉醇 (30 mg)	67.00	447.2	53.60	83.75	Gamma	药智网
最佳支持治疗成本 (每周期)	2 377.99	—	1 902.39	2 972.49	Gamma	[12]
随访成本 (每周期)	1 258.19	—	1 006.55	1 572.74	Gamma	[11]
不良反应处理成本 (每周期)						
腹泻	22.90	—	18.32	28.62	Gamma	[11]
疲劳	742.36	—	593.88	927.94	Gamma	[11]
皮疹	10.36	—	8.29	12.95	Gamma	[11]
蛋白尿	1.82	—	1.46	2.28	Gamma	[13]
高血压	24.55	—	19.64	30.69	Gamma	[13]
AST 升高	406.71	—	325.37	508.39	Gamma	[14]
效用值						
PFS	0.804	—	0.658	0.982	Beta	[11]
PD	0.321	—	0.263	0.392	Beta	[11]
贴现率/%	5	—	0	8	Beta	[7]

1.5 敏感性分析

本研究采用单因素敏感性分析与概率敏感性分析来验证结果的稳健性。各参数在基线上下 20% 波动，贴

现率在0~8%浮动,以此考察每一个不确定性因素对结果的影响程度,结果以旋风图来表达。假设成本参数服从Gamma分布,效用值与贴现率服从Beta分布,通过蒙特卡洛模拟重复抽样1 000次进行概率敏感性分析,结果以成本-效果可接受曲线和成本-效果平面散点图来表达。

2 结果

2.1 基础分析结果

基础分析结果见表4。由表4可知,贝伐珠单抗联合厄洛替尼方案相对于厄洛替尼单药方案的ICER为1 452 243.01元/QALY,大于3倍我国2023年人均GDP(268 074元/QALY)。因此,贝伐珠单抗联合厄洛替尼治疗晚期EGFR突变型非鳞状NSCLC不具有经济性。

表4 基础分析结果

方案	成本/元	效用/QALY	增量成本/元	增量效用/QALY	ICER/(元/QALY)
贝伐珠单抗联合厄洛替尼	447 823.91	1.641	292 526.45	0.202	1 452 243.01
厄洛替尼单药	155 297.46	1.439			

2.2 单因素敏感性分析结果

单因素敏感性分析结果见图2。由图2可知,贝伐珠单抗成本、PFS与PD状态效用值对结果影响较大,二线治疗药物与贴现率以及随访成本对结果的影响较小。所有参数变化并未使结果发生翻转,表明基础分析结果较为稳健。

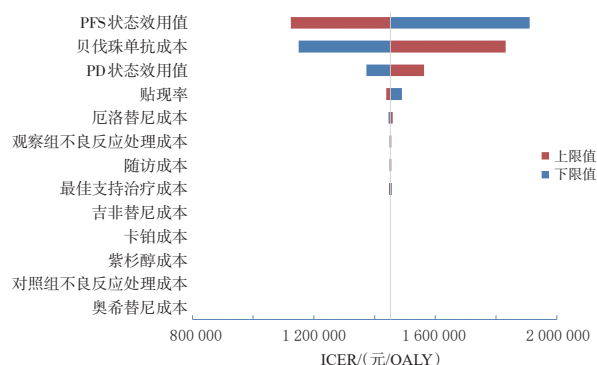


图2 单因素敏感性分析的旋风图

2.3 概率敏感性分析结果

概率敏感性分析结果见图3、图4。由图3可知,当WTP阈值为3倍我国2023年人均GDP时,散点全部落在第一象限且在阈值线上方,表明在获得更好的效用值时,成本也较高。由图4可知,当WTP阈值为268 074元/QALY时,贝伐珠单抗联合厄洛替尼方案具有经济性的概率为0;当WTP阈值为1 500 000元/QALY时,贝伐珠单抗联合厄洛替尼方案具有经济性的概率开始升高;当WTP阈值为1 740 000元/QALY时,贝伐珠单抗联合厄洛替尼方案具有经济性的概率为50%;随着WTP阈值增大,贝伐珠单抗联合厄洛替尼方案具有经济性的概率也随之增高。

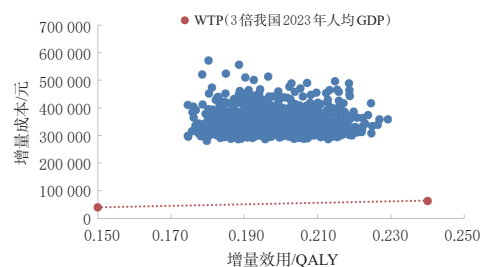


图3 概率敏感性分析的成本-效果平面散点图

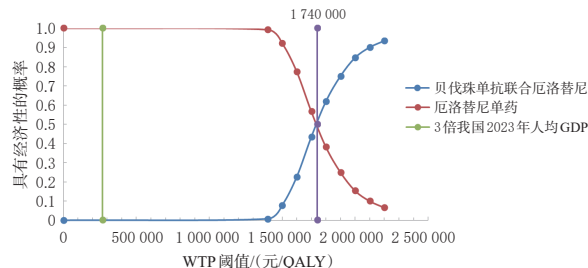


图4 概率敏感性分析的成本-效果可接受曲线

3 讨论

在NSCLC中,大部分的EGFR突变发生在酪氨酸激酶结构域内,即外显子18、19、20和21,其中外显子19缺失和外显子21第L858R位点突变的NSCLC约占整个NSCLC的85%~90%,这2种突变都可以激活酪氨酸激酶域,从而使EGFR-TKI成为NSCLC的主要治疗药物^[15]。EGFR-TKI的作用机制为降低受体对底物三磷酸腺苷的亲合力,从而抑制肿瘤细胞的生长;而T790M与C797S突变抑制了TKI和ATP的结合,导致TKI不能抑制下游信号转导,从而无法限制肿瘤的生长^[16]。T790M突变是指EGFR外显子20第790位点的苏氨酸被甲硫氨酸替代,T790M突变型NSCLC病例占第一代与第二代EGFR-TKI获得性耐药病例的50%~60%;而C797S突变是指EGFR外显子20第797位点的丝氨酸被半胱氨酸取代,使得第三代EGFR-TKI获得性耐药^[17]。目前,联合治疗方案已成为改善EGFR-TKI获得性耐药的发展方向。VEGF通路是一个抑制NSCLC的潜在靶点,癌细胞表达的VEGF可以促进血管生成以维持肿瘤生长,因而通过阻断VEGF来抑制血管生成已成为癌症的关键治疗策略^[18]。相关研究表明,EGFR-TKI联合VEGF抑制剂针对EGFR-TKI耐药型非鳞状NSCLC有着较好的治疗效果^[19-20]。本研究基于BEVERLY研究结果,评估了EGFR-TKI与VEGF抑制剂联用的经济价值,为临床合理选用治疗策略、降低患者经济负担、提高疗效提供了科学依据。

目前Li等^[21]从我国医疗保障支付方角度,通过建立Markov模型评价了贝伐珠单抗联合化疗对比单纯化疗治疗晚期NSCLC的经济性,结果表明,在以3倍我国

2018年人均GDP作为WTP阈值时,贝伐珠单抗联合化疗相较于单纯化疗不具有经济性。Rui等^[22]从我国医疗保障支付方角度,通过建立Markov模型评价了奥希替尼对比贝伐珠单抗联合多西他赛三线治疗EGFR T790M耐药突变晚期NSCLC的经济性,结果表明,在以3倍我国2020年人均GDP作为WTP阈值时,贝伐珠单抗联合多西他赛相较于奥希替尼不具有经济性。Parody-Rúa等^[23]从哥伦比亚卫生体系角度,通过建立Markov模型评价了贝伐珠单抗联合化疗对比单纯化疗治疗NSCLC的经济性,结果表明,在以3倍哥伦比亚2020年人均GDP作为WTP阈值时,贝伐珠单抗联合化疗相较于单纯化疗不具有经济性。由上述研究可知,与单药方案相比,含贝伐珠单抗的联合方案都不具有经济性。相较于静态Markov模型,动态Markov模型更能体现患者疾病状态随时间变化的情况。本研究从我国卫生体系角度出发,运用动态Markov模型评价了贝伐珠单抗联合厄洛替尼一线治疗晚期EGFR突变型非鳞状NSCLC的经济性,结果表明,在以3倍2023年我国人均GDP作为WTP阈值时,贝伐珠单抗联合厄洛替尼相较于厄洛替尼单药方案不具有经济性。根据单因素敏感性分析结果,PFS和PD状态的效用值与贝伐珠单抗成本对结果的影响较大,而本研究的效用值来源于国外文献数据,故获取我国晚期EGFR突变型非鳞状NSCLC患者的效用值与贝伐珠单抗药品慈善捐赠情况已成为后续研究关注的重点。

本研究存在一定的局限性:(1)模型中各参数以及生存曲线拟合存在一定的误差;(2)本研究仅纳入了 ≥ 3 级且发生率 $\geq 5\%$ 的不良反应,所得出的结果与实际存在差别;(3)PFS和PD状态下的效用值均引用的是国外文献数据,缺乏我国人群在该疾病状态下的效用值;(4)本研究所用临床数据来源于一项涉及43个国家临床试验中心的大型研究,患者并非都来自中国,故人种等因素会使得本研究结果存在偏倚。

综上所述,在以3倍我国2023年人均GDP作为WTP阈值时,贝伐珠单抗联合厄洛替尼一线治疗晚期EGFR突变型非鳞状NSCLC不具有经济性。本研究为治疗晚期EGFR突变型非鳞状NSCLC提供了用药决策,也可今后贝伐珠单抗新一轮的医保价格下调提供依据。

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 J, FEI Z Y, WANG Y C, et al. Cost-effectiveness analysis of sintilimab + chemotherapy versus camrelizumab + chemotherapy for the treatment of first-line locally advanced or metastatic nonsquamous NSCLC in China[J]. J Med Econ, 2022, 25(1):618-629.

[3] LAI-KWON J, TIU C, PAL A, et al. Moving beyond epidermal growth factor receptor resistance in metastatic non-small cell lung cancer: a drug development perspective[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2021, 159:103225.

[4] 李旺珍,蔡永广. EGFR-TKI在EGFR突变非小细胞肺癌治疗中的应用现状及进展[J]. 临床医学研究与实践, 2022, 7(7):187-191.
LI W Z, CAI Y G. Application status and progress of EGFR-TKI in the treatment of EGFR-mutant non-small cell lung cancer[J]. Clin Res Pract, 2022, 7(7):187-191.

[5] PICCIRILLO M C, BONANNO L, GARASSINO M C, et al. Addition of bevacizumab to erlotinib as first-line treatment of patients with EGFR-mutated advanced non-squamous NSCLC: the BEVERLY multicenter randomized phase 3 trial[J]. J Thorac Oncol, 2022, 17(9):1086-1097.

[6] 夏宇,陈英耀,杨毅. 晚期非小细胞肺癌间接经济负担及其影响因素分析[J]. 中国卫生经济, 2023, 42(8):70-73,77.
XIA Y, CHEN Y Y, YANG Y. Indirect economic burden and its influencing factors of patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. Chin Health Econ, 2023, 42(8):70-73,77.

[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,2020:36-46.
Liu G N. Chinese Pharmacoeconomic Evaluation Guidelines 2020 [M]. Beijing: China Market Publishing House, 2020:36-46.

[8] 石丰豪,商叶,芮明军,等. R语言survHE程序包在卫生经济学评价中的应用[J]. 中国卫生经济, 2020, 39(9):9-14.
SHI F H, SHANG Y, RUI M J, et al. Application of survHE package of R for health economic evaluation[J]. Chin Health Econ, 2020, 39(9):9-14.

[9] 周挺,马爱霞,付露阳. 药物经济学评价Markov模型中转移概率计算的探讨[J]. 中国卫生经济, 2017, 36(12):40-42.
ZHOU T, MA A X, FU L Y. Discussion on the calculation of Markov model transition probability in pharmacoeconomics evaluation[J]. Chin Health Econ, 2017, 36(12):40-42.

- [10] 丁樱,王旋辉,宫春博. 帕博利珠单抗联合化疗方案一线治疗晚期或不可切除胆道恶性肿瘤的成本-效用分析[J]. 中国药房,2023,34(23):2891-2895.
DING Y, WANG X H, GONG C B. Cost-utility analysis of pembrolizumab combined with chemotherapy in the first-line treatment of advanced or unresectable biliary tract carcinoma[J]. *China Pharm*, 2023, 34 (23) : 2891-2895.
- [11] SHU Y M, ZHANG Q L, HE X C, et al. Cost-effectiveness analysis of gefitinib plus chemotherapy versus gefitinib alone for advanced non-small-cell lung cancer with EGFR mutations in China[J]. *Cancer Manag Res*, 2021, 13:8297-8306.
- [12] LI W Q, LI L Y, CHAI J, et al. Cost-effectiveness analysis of first-line treatments for advanced epidermal growth factor receptor-mutant non-small cell lung cancer patients[J]. *Cancer Med*, 2021, 10(6):1964-1974.
- [13] 陈昭燕,田方圆,徐琰. 贝伐珠单抗联合标准化疗方案治疗复发性宫颈癌患者的成本-效果分析[J]. 中国现代应用药学,2020,37(10):1208-1213.
CHEN Z Y, TIAN F Y, XU T. Cost-effectiveness analysis of bevacizumab combined with standard chemotherapy in patients with recurrent cervical cancer[J]. *Chin J Mod Appl Pharm*, 2020, 37(10):1208-1213.
- [14] CAI H F, ZHANG L F, LI N, et al. Lenvatinib versus sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma: a cost-effectiveness analysis[J]. *J Comp Eff Res*, 2020, 9(8):553-562.
- [15] CHEN Y Z, WEN S D, WU Y, et al. Efficacy and safety of first-generation epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitors (TKIs) combined with chemotherapy or antiangiogenic therapy as first-line treatment in patients with EGFR-mutant non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2021, 163:103393.
- [16] SUN R Z, HOU Z S, ZHANG Y K, et al. Drug resistance mechanisms and progress in the treatment of EGFR-mutated lung adenocarcinoma[J]. *Oncol Lett*, 2022, 24(5):408.
- [17] CHEN J A, RIESS J W. Advances in targeting acquired resistance mechanisms to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors[J]. *J Thorac Dis*, 2020, 12(5) : 2859-2876.
- [18] LE X N, NILSSON M, GOLDMAN J, et al. Dual EGFR-VEGF pathway inhibition: a promising strategy for patients with EGFR-mutant NSCLC[J]. *J Thorac Oncol*, 2021, 16(2):205-215.
- [19] SAITO H, FUKUHARA T, FURUYA N, et al. Erlotinib plus bevacizumab versus erlotinib alone in patients with EGFR-positive advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (NEJ026) : interim analysis of an open-label, randomised, multicentre, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(5):625-635.
- [20] ROSELL R, DAFNI U, FELIP E, et al. Erlotinib and bevacizumab in patients with advanced non-small-cell lung cancer and activating EGFR mutations (BELIEF) : an international, multicentre, single-arm, phase 2 trial[J]. *Lancet Respir Med*, 2017, 5(5):435-444.
- [21] 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 Health Reg Issues*, 2019, 18:1-7.
- [22] RUI M J, LI H C. 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.e6.
- [23] PARODY-RÚA E, GUEVARA-CUELLAR C A. Cost-effectiveness of the addition of bevacizumab to first-line chemotherapy with carboplatin and paclitaxel in patients with non-small cell lung cancer[J]. *Value Health Reg Issues*, 2020, 23:93-98.

(收稿日期:2023-10-28 修回日期:2024-04-21)

(编辑:胡晓霖)