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Δ

丁　樱*，王旋辉，宫春博#（山东中医药大学药学院，济南　250300）

中图分类号　R956；R735.8　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2023）23-2891-05
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2023.23.13

摘　要　目的　从我国卫生体系角度出发，评价帕博利珠单抗联合化疗方案对比安慰剂联合化疗方案一线治疗晚期或不可切除胆道恶性肿瘤（BTC）的经济性。**方法**　根据KEYNOTE-966试验数据构建分区生存模型，模拟周期为21 d，模拟时限为患者终生。以质量调整生命年（QALY）为产出指标，采用成本-效用分析法评价上述两种方案的经济性。通过单因素敏感性分析和概率敏感性分析验证基础分析结果，并探讨有赠药方案情境下的经济性。**结果**　基础分析结果显示，帕博利珠单抗组的成本与效果均高于安慰剂组，增量成本-效果比（ICER）为3 909 359.78元/QALY，高于以3倍我国2022年人均国内生产总值（GDP）即257 094元作为的意愿支付（WTP）阈值，证明没有经济性。单因素敏感性分析结果显示，效用贴现率、无进展生存状态效用值、成本贴现率、帕博利珠单抗成本等对ICER的影响较大。概率敏感性分析验证了基础分析结果的稳健性，并得出当WTP阈值大于1 500 000元/QALY时，帕博利珠单抗组方案开始具有经济性。情境分析结果表明，当考虑针对低收入人群的帕博利珠单抗慈善赠药方案时，虽然治疗成本大幅下降，但仍不具有经济性。**结论**　在以3倍我国2022年人均GDP作为WTP阈值时，相比于安慰剂联合化疗方案，帕博利珠单抗联合化疗方案治疗晚期或不可切除BTC不具有经济性。

关键词　帕博利珠单抗；分区生存模型；胆道恶性肿瘤；成本-效用分析；药物经济学评价

Cost-utility analysis of pembrolizumab combined with chemotherapy in the first-line treatment of advanced or unresectable biliary tract carcinoma

DING Ying，WANG Xuanhui，GONG Chunbo（School of Pharmacy，Shandong University of Traditional Chinese Medicine，Jinan 250300，China）

ABSTRACT　OBJECTIVE To evaluate the cost-effectiveness of pembrolizumab combined with chemotherapy versus placebo combined with chemotherapy in the first-line treatment of advanced or unresectable biliary tract carcinoma（BTC）from the perspective of China's health system. **METHODS** A partitioned survival model was constructed based on the KEYNOTE-966 study data. The simulation period was 21 days，and the simulation time was the patient's whole life. Using quality-adjusted life year（QALY）as the output indicator，the cost-utility analysis method was used to evaluate the cost-effectiveness of the two schemes mentioned above. Univariate and probabilistic sensitivity analyses were performed to verify the results of the basic analysis，and to explore the cost-effectiveness under the scenario of drug donation scheme. **RESULTS** The basic analysis showed that both the cost and effectiveness of the pembrolizumab group were higher than those of the placebo group，and the incremental cost-effectiveness ratio（ICER）was 3 909 359.78 yuan/QALY，which was higher than the willingness-to-pay（WTP）threshold of 3 times 2022 gross domestic product（GDP）per capita（257 094 yuan），indicating no cost-effectiveness. The results of univariate sensitivity analysis showed that the utility discount rate，the utility value of progression-free survival（PFS）status，the cost discount rate，and the cost of pembrolizumab had a great influence on ICER. Probabilistic sensitivity analysis verified the robustness of the results of basic analysis，and concluded that when the WTP threshold was greater than 1 500 000 yuan/QALY，the pembrolizumab group became cost-effective. The results of the scenario analysis showed that considering the drug donation scheme of pembrolizumab for low-income people，although its treatment cost was significantly reduced，it was still not cost-effective. **CONCLUSIONS** At the WTP threshold of 3 times China's GDP per capita in 2022，pembrolizumab combined with chemotherapy is not cost-effective compared with placebo

Δ **基金项目**　山东省研究生教育质量提升计划项目（No. SDYKC21053）；山东中医药大学青年科研创新团队（社会科学类）项目（No.校字〔2020〕54号）

＊**第一作者**　硕士研究生。研究方向：药事管理、卫生经济。E-mail：3477229348@qq.com

＃**通信作者**　副教授，硕士生导师，博士。研究方向：药事管理、健康经济学与医疗保障。E-mail：gongchunbo168@163.com

combined with chemotherapy for advanced or unresectable BTC.

KEYWORDS pembrolizumab; partitioned survival model; biliary tract carcinoma; cost-utility analysis; pharmacoeconomic evaluation

中国是全球胆道恶性肿瘤（biliary tract carcinoma，BTC）发病率最高的国家之一[1]。BTC是一组异质性高、侵袭性强的消化道恶性肿瘤，包括肝内胆管癌、肝外胆管癌、胆囊癌和壶腹癌。BTC的发病率约占整个消化道恶性肿瘤发病率的3%，但70%的BTC患者在确诊时已为晚期，预后堪忧且治疗手段有限。既往针对BTC的治疗是采用以吉西他滨+顺铂（gemcitabine and cisplatin，GC）为主的化疗方案，但大部分患者在治疗后期会出现耐药性和肿瘤复发。近年来，免疫疗法为BTC的治疗提供了新思路。此前一项Ⅲ期TOPAZ-1试验（NCT03875235）结果显示，与GC方案相比，免疫检查点抑制剂度伐利尤单抗联合GC方案可延长BTC患者的中位总生存期（overall survival，OS）[12.8个月 vs. 11.5个月；HR＝0.80，95%CI（0.66，0.97），P＝0.021][2]。基于此项研究，度伐利尤单抗联合GC方案已然成为《胆道恶性肿瘤诊疗指南2023》推荐的一线治疗方案[3]。在TOPAZ-1试验之后，BTC免疫治疗的其他药物也陆续通过临床试验验证，例如使用广泛的帕博利珠单抗。

帕博利珠单抗是一种人源化免疫球蛋白G4单克隆抗体[4]。近期，一项随机、双盲、安慰剂对照的国际多中心Ⅲ期临床研究KEYNOTE-966（NCT04003636）证实，帕博利珠单抗联合GC方案相比安慰剂联合GC方案更能够显著延长BTC患者的中位OS（12.7个月 vs. 10.9个月），使死亡风险降低17%（HR＝0.83，95%CI（0.72，0.95），P＝0.003 4）[5]。这一最新结果再次证实了免疫疗法联合化疗的益处，中国临床肿瘤学会（Chinese Society of Clinical Oncology，CSCO）亦将帕博利珠单抗联合GC方案推荐为晚期或不可切除BTC的一线治疗方案[3]。但帕博利珠单抗在我国价格昂贵，而治疗方案的疗效和经济性是医生和患者共同关注的问题。因此，本研究从我国卫生体系角度出发，构建分区生存模型，研究帕博利珠单抗联合GC方案一线治疗晚期或不可切除BTC的经济性，旨在为相关决策提供参考。

1　资料与方法

1.1　目标人群

本研究的目标人群纳入标准基于《胆道恶性肿瘤诊疗指南2023》[3]并参照相关药品的使用说明与KEYNOTE-966临床试验，具体为：年龄≥18岁；患有既往未经治疗、不可切除、局部晚期或转移性肝外或肝内胆管癌、胆囊癌；有根据实体瘤疗效评价标准评估的可测病灶；美国东部肿瘤协作组绩效评分为0分或1分；器官功能正常；预期寿命超过3个月。

1.2　模型设定

本研究采用分区生存模型（partitioned survival model，PSM）[6]，探索帕博利珠单抗联合GC方案与安慰剂联合GC方案的长期成本和健康产出，以此进行成本-效用分析。模型包括3种互斥的健康状态：无进展生存（progression-free survival，PFS）状态、疾病进展（progressive disease，PD）状态和死亡状态，并假设进入模型的状态为PFS状态。根据KEYNOTE-966试验的用药方案，设定模型的循环周期为21 d，模拟时限为终生（即99%的患者处于死亡状态）。产出指标为质量调整生命年（quality-adjusted life year，QALY）。根据《中国药物经济学评价指南2020》[7]，本研究以3倍我国2022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257 094元[8]，并采用5%的贴现率对成本和健康产出进行贴现。

1.3　临床数据

本研究的分组和干预措施参照KEYNOTE-966试验。1 069名患者按1∶1比例随机分配到帕博利珠单抗组（n＝533）或安慰剂组（n＝536）。两组患者每周期静脉注射1次帕博利珠单抗（200 mg）或安慰剂（200 mg）；每周期的第1、8天静脉注射吉西他滨（1 000 mg/m^2）、顺铂（25 mg/m^2）。其中，帕博利珠单抗与安慰剂的使用限制在35个周期，顺铂限制在8个周期。假设两组患者在PD后或出现不可接受的毒性作用后转为二线治疗。由于原试验未提及明确的二线治疗方案，参考BTC的CSCO推荐，二线治疗方案选择FOLFOX（奥沙利铂+亚叶酸钙+氟尿嘧啶）方案。

由于患者个体的临床数据难以获得且随访时间有限，通常需要重构OS与PFS的生存曲线（即Kaplan-Meier曲线，以下简称“K-M曲线”）并进行外推，以模拟观察期外患者的生存状况。本研究使用GetData Graph Digitizer软件从KEYNOTE-966试验的K-M曲线上取点以获得患者的生存数据；使用R 4.0.5软件进行患者生存数据的重构，分别使用Exponential、Gompertz、Weibull、Log-logistic、Log-normal分布对每条K-M曲线进行拟合和外推[9]。通过视觉观察并结合赤池信息准则（Akaike information criterion，AIC）、贝叶斯信息准则（Bayesian information criterion，BIC）评估模型的最优拟合分布。拟合结果见表1、表2，拟合外推曲线见图1、图2。

1.4　成本和效用值

本研究基于我国卫生体系角度，故只考虑直接医疗成本。本研究中的直接医疗成本包括药品成本、疾病管理成本、检查成本、不良反应处理成本。其中，药品价格

表1　K-M曲线拟合分布的AIC、BIC值

拟合优度	K-M曲线	Exponential	Gompertz	Weibull	Log-logistic	Log-normal
AIC值	帕博利珠单抗组OS	3 156.02	3 147.04	3 118.06	3 143.29	3 140.54
	帕博利珠单抗组PFS	3 679.20	3 681.17	3 670.28	2 689.54	2 678.77
	安慰剂组OS	3 205.99	3 196.77	3 169.64	3 187.41	3 182.30
	安慰剂组PFS	2 326.61	2 320.52	2 292.17	2 317.59	2 333.53
BIC值	帕博利珠单抗组OS	2 160.30	3 155.58	3 126.62	3 151.56	3 147.01
	帕博利珠单抗组PFS	2 679.20	2 681.18	2 670.28	2 708.10	2 720.34
	安慰剂组OS	3 120.28	3 205.34	3 178.21	3 197.98	3 192.87
	安慰剂组PFS	2 320.89	2 329.08	2 300.74	2 326.16	2 340.10

表2　生存函数

K-M曲线	最优拟合分布	形状参数	尺度参数
帕博利珠单抗组OS	Weibull	1.322	0.022
帕博利珠单抗组PFS	Weibull	1.137	0.077
安慰剂组OS	Weibull	1.298	0.027
安慰剂组PFS	Weibull	1.297	0.068

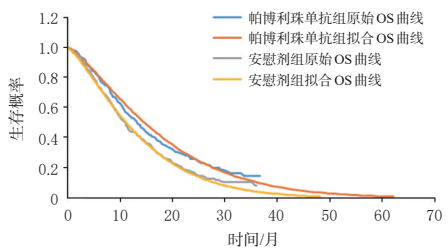


图1　两种治疗方案OS曲线的最优拟合外推

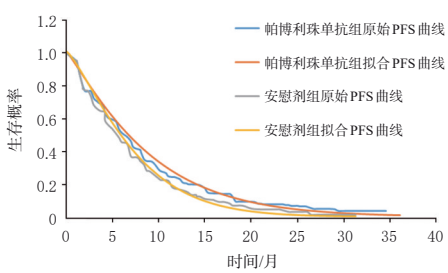


图2　两种治疗方案PFS曲线的最优拟合外推

来源于药融云数据库（https://www.pharnexcloud.com）。患者的体表面积和体重数据来源于Xie等[10]的研究，取值分别为1.72 m^2、65 kg，用于计算所需药品的用量及药品成本。疾病管理成本包括诊断费、静脉输液费、护理费、床位费。根据《胆道恶性肿瘤诊疗指南2023》[3]，检查成本包括实验室检查（血常规、尿常规、肝功能、肾功能等）成本和影像学检查（腹盆腔增强CT、超声检查等）成本。上述成本均取自2023年山东省三级医院相关医疗服务价格。

本研究仅纳入3级及以上且发生率≥5%的不良反应，不良反应发生率来自KEYNOTE-966试验[5]。在临床实际中，当患者发生严重不良反应时，医师可能停用当前药物或更换药物治疗，因此本研究假设不良反应处理成本为一次性成本，处理成本参考已发表文献[11—12]。两组患者发生符合上述条件的不良反应为中性粒细胞数减少、白细胞数减少、贫血、血小板减少。

由于KEYNOTE-966试验未提供健康效用值数据，故本研究参考文献[13—14]研究晚期肝内胆管癌经济性时所使用的效用值，选择两组患者PFS状态效用值为0.9，PD状态效用值为0.4。

1.5　敏感性分析

为考察基础分析结果的稳健性，本研究使用单因素敏感性分析和概率敏感性分析两种方法。单因素敏感性分析利用参数的最大值与最小值考察增量成本-效果比（incremental cost-effectiveness ratio，ICER）的变化情况（变化范围为基线值上下浮动20%或按照95%CI浮动，贴现率的范围为0～8%）。运用概率敏感性分析探讨多个参数同时变化时对结果的影响，即对每一个不确定参数指定分布，应用蒙特卡洛模拟重复抽样1 000次。成本服从Gamma分布，效用值服从Beta分布。模型参数见表3。

表3　模型参数

参数	基线值	下限	上限	分布	变化范围
药品成本/元					
帕博利珠单抗（4 mL∶100 mg）	17 918.00	14 334.40	17 918.00	Gamma	±20%
吉西他滨（200 mg）	59.98	47.28	69.06	Gamma	95%CI
顺铂（10 mg）	7.97	6.38	9.56	Gamma	95%CI
氟尿嘧啶（250 mg）	87.20	55.98	108.14	Gamma	95%CI
亚叶酸钙（100 mg）	11.72	9.01	15.27	Gamma	95%CI
奥沙利铂（50 mg）	42.59	31.38	56.51	Gamma	95%CI
疾病管理成本/元	225.00	180.00	270.00	Gamma	±20%
检查成本/元					
实验室检查	563.76	451.01	676.51	Gamma	±20%
影像学检查	1 231.52	985.22	1 477.82	Gamma	±20%
不良反应处理成本					
帕博利珠单抗组	2 672.87	2 138.30	3 207.44	Gamma	±20%
安慰剂组	2 814.09	2 251.27	3 376.90	Gamma	±20%
效用值					
PFS状态	0.90	0.72	1.00	Beta	±20%
PD状态	0.40	0.32	0.48	Beta	±20%
贴现率/%					
成本贴现率	5	0	8	固定	
效用贴现率	5	0	8	固定	

1.6　情境分析

为提高中国肿瘤患者接受免疫治疗的可及性及规范性，减轻患者的经济负担，“生命之钥”援助项目为低收入者提供了帕博利珠单抗慈善赠药方案，即符合适应证的患者使用2个疗程的帕博利珠单抗后，可为其援助2个疗程；后续患者若再使用2个疗程，可为其持续援助直至PD，但累计用量最多不超过24个月。本研究假设帕博利珠单抗批准用于晚期或不可切除BTC后采用了此赠药方案，分析其是否具有经济性。

2　结果

2.1　基础分析结果

分区生存模型基础分析结果见表4。由表4可知，在患者的整个生命周期内，相较于安慰剂组，帕博利珠单抗组的人均增量效果为0.09 QALYs，人均增量成本为351 842.38元，ICER为3 909 359.78元/QALY。可见，在以3倍我国2022年人均GDP作为WTP阈值（257 094

元/QALY）时，帕博利珠单抗组对比安慰剂组治疗晚期或不可切除BTC并不具有经济性。

表4　基础分析结果

组别	成本/元	效果/QALYs	增量成本/元	增量效果/QALYs	ICER/（元/QALY）
帕博利珠单抗组	447 967.30	0.74	351 842.38	0.09	3 909 359.78
安慰剂组	96 124.92	0.65			

2.2　单因素敏感性分析结果

单因素敏感性分析的旋风图见图3。由图3可知，在各参数的变化范围内，对最终结果影响较大的参数为效用贴现率、PFS状态效用值、成本贴现率、帕博利珠单抗成本等。其原因在于不同的贴现率和效用值会产生差别较大的结果；而帕博利珠单抗在未享受赠药政策前，患者每周期费用高达35 836元，因而对结果影响较大。

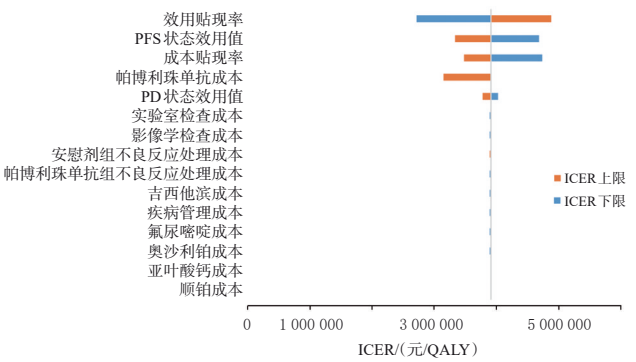


图3　单因素敏感性分析的旋风图

2.3　概率敏感性分析结果

概率敏感性分析的成本-效果平面散点图与成本-效果可接受曲线分别见图4、图5。由图4可知，所有散点均落于第一象限，表明帕博利珠单抗组在给患者带来更多QALYs的同时会带来更高成本的花费；当WTP为3倍我国2022年人均GDP（257 094元/QALY）时，所有散点均处于阈值线上方，表明帕博利珠单抗组方案并不具有经济性。由图5可知，当WTP阈值大于1 500 000元/QALY时，帕博利珠单抗组方案开始具有经济性（概率大于0），并随着WTP阈值的增加，具有经济性的概率逐渐增大；当WTP阈值为3 000 000元/QALY时，帕博利珠单抗组方案具有经济性的概率超过50%；当WTP为3倍我国2022年人均GDP（257 094元/QALY）时，帕博利珠单抗组方案具有经济性的概率为0。上述结果证明了基础分析结果的稳健性。

2.4　情境分析结果

情境分析结果见表5。由表5可知，当考虑帕博利珠单抗在中国批准用于晚期或不可切除BTC后向低收入者慈善赠药时，帕博利珠单抗组的治疗费用大幅度降低，但ICER（1 453 381.22元/QALY）仍大于3倍我国2022年人均GDP（257 094元/QALY），说明该方案依然不具有经济性。

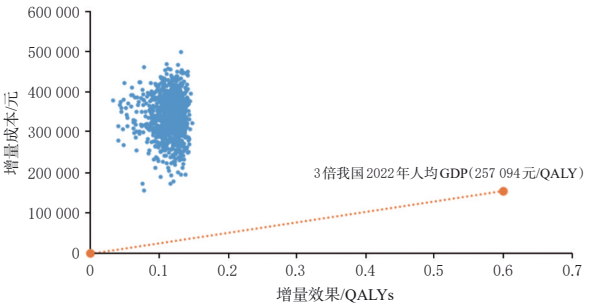


图4　成本-效果平面散点图

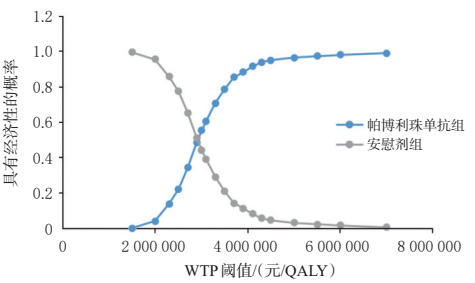


图5　成本-效果可接受曲线

表5　情境分析结果

组别	成本/元	效果/QALYs	增量成本/元	增量效果/QALYs	ICER/（元/QALY）
帕博利珠单抗组	226 929.23	0.74	130 804.31	0.09	1 453 381.22
安慰剂组	96 124.92	0.65			

3　讨论

作为一种新兴的抗肿瘤疗法，免疫治疗为恶性肿瘤患者的长期生存带来了希望，但其高昂的价格让人望而却步。帕博利珠单抗目前价格较高且并未纳入医保，既往相关药物经济学研究中，该药治疗非小细胞肺癌、肝细胞癌、食管癌等均不具有经济性[4,15-16]，本研究同样如此。本研究结果表明，在以3倍我国2022年人均GDP作为WTP阈值时，帕博利珠单抗联合GC方案治疗晚期或不可切除BTC并不具有经济性；当考虑向低收入者实施赠药方案时，虽然治疗费用大幅降低，但该方案依然不具备经济性。除去药品本身价格因素外，我国癌症患者普遍经济状况差，长期治疗致使家庭贫困度高，难以负担新药的费用，而慈善赠药方案显然无法明显扭转经济性结果。因此，若要使干预方案具有经济性，需要相关部门进一步提高大病患者社会保障力度，并进一步完善药品价格改革，健全药品价格机制，提高药品的可负担性与可及性，及时增加抗癌药品新适应证，从而更好地保障我国患者的健康权益。

本研究尚存在不足之处：（1）本研究采用参数法对OS和PFS曲线进行外推重构获得患者数据，可能会增加结果的不确定性，后续应持续关注相关的临床证据，及时更新经济性评价结果。（2）本研究仅纳入了3级及以上且发生率≥5%的不良反应，可能会与实际结果存在差异。（3）本研究假设患者在PD后使用FOLFOX方案进行二线治疗，但在真实的诊疗环境中，二线治疗方案可能因患者个体差异而不同。不过单因素敏感性分析结

果显示，不良反应处理成本及二线治疗成本对本研究方案的经济性影响甚微。

综上所述，在以3倍我国2022年人均GDP作为WTP阈值的前提下，相比于安慰剂联合化疗方案，帕博利珠单抗联合化疗方案治疗晚期或不可切除BTC不具有经济性。

参考文献

[1] VOGEL A，BRIDGEWATER J，EDELINE J，et al. Biliary tract cancer：ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis，treatment and follow-up[J]. Ann Oncol，2023，34(2)：127-140.

[2] OH D Y，LEE K H，LEE D W，et al. Gemcitabine and cisplatin plus durvalumab with or without tremelimumab in chemotherapy-naive patients with advanced biliary tract cancer：an open-label，single-centre，phase 2 study[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol，2022，7(6)：522-532.

[3] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 胆道恶性肿瘤诊疗指南2023[M]. 北京：人民卫生出版社，2023：1-56.
Chinese Society of Clinical Oncology Guidelines Working Committee. Guidelines for diagnosis and treatment of biliary tract malignancies 2023[M]. Beijing：People's Medical Publishing House，2023：1-56.

[4] 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.
ZHANG L，ZHOU Q Y，HOU W J，et al. Pharmacoeconomic analysis of pembrolizumab as first-line therapy for advanced non-small cell lung cancer[J]. Chin J Mod Appl Pharm，2022，39(24)：3284-3289.

[5] KELLEY R K，UENO M，YOO C，et al. Pembrolizumab in combination with gemcitabine and cisplatin compared with gemcitabine and cisplatin alone for patients with advanced biliary tract cancer (KEYNOTE-966)：a randomised，double-blind，placebo-controlled，phase 3 trial[J]. Lancet，2023，401(10391)：1853-1865.

[6] 邵荣杰，唐文熙，马爱霞. 分区生存模型在药物经济学评价中的应用[J]. 中国卫生经济，2019，38(9)：60-63.
SHAO R J，TANG W X，MA A X. The partitioned survival model applied in pharmacoeconomic evaluation[J]. Chin Health Econ，2019，38(9)：60-63.

[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，2020：1-10.
LIU G E. China guidelines for pharmacoeconomic evaluations 2020[M]. Beijing：China Market Press，2020：1-10.

[8] 中国国家统计局. 中华人民共和国2021年国民经济和社会发展统计公报[EB/OL]. (2022-02-28)[2022-07-18]. http://www.stats.gov.cn/xxgk/sjfb/zxfb2020/202202/t20-220228_1827971.html.
National Bureau of Statistics of China. Statistical bulletin on national economic and social development of the People's Republic of China in 2021[EB/OL]. (2022-02-28)[2022-07-18]. http://www.stats.gov.cn/xxgk/sjfb/zxfb-2020/202202/t20-220228_1827971.html.

[9] 李理总，赵磊，钟雪，等. 卡瑞利珠单抗联合化疗方案治疗晚期或转移性食管鳞状细胞癌的药物经济学评价[J]. 中国新药杂志，2022，31(24)：2498-2503.
LI L Z，ZHAO L，ZHONG X，et al. Cost-effectiveness of camrelizumab added to chemotherapy in patients with advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma[J]. Chin J N Drugs，2022，31(24)：2498-2503.

[10] XIE Q，WEN F，WEI Y Q，et al. Cost analysis of adjuvant therapy with XELOX or FOLFOX4 for colon cancer[J]. Colorectal Dis，2013，15(8)：958-962.

[11] 文恩辉，高川，董娟妮，等. 替雷利珠单抗单药二线治疗晚期或转移性食管鳞状细胞癌的成本-效用分析[J]. 中国药房，2023，34(5)：581-586.
WEN E H，GAO C，DONG J N，et al. Cost-utility analysis of tislelizumab monotherapy for second-line treatment of advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma[J]. China Pharm，2023，34(5)：581-586.

[12] 贾琳琳，胡梦雪，高红婷，等. 加用达雷妥尤单抗治疗不适合干细胞移植的新诊断多发性骨髓瘤的药物经济学评价[J]. 中国药房，2022，33(11)：1374-1379.
JIA L L，HU M X，GAO H T，et al. Pharmacoeconomic evaluation of additional use of daratumumab in the treatment of transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma[J]. China Pharm，2022，33(11)：1374-1379.

[13] CILLO U，SPOLVERATO G，VITALE A，et al. Liver resection for advanced intrahepatic cholangiocarcinoma：a cost-utility analysis[J]. World J Surg，2015，39(10)：2500-2509.

[14] ZHAO Q L，XIE R X，ZHONG W F，et al. Cost-effectiveness analysis of adding durvalumab to chemotherapy as first-line treatment for advanced biliary tract cancer based on the TOPAZ-1 trial[J]. Cost Eff Resour Alloc，2023，21(1)：19.

[15] 齐冉，杜桂平，刘旭婷，等. 帕博利珠单抗联合化疗一线治疗晚期或转移性食管癌的成本-效用分析[J]. 中国药房，2022，33(12)：1466-1473.
QI R，DU G P，LIU X T，et al. Cost-utility analysis of pembrolizumab combined with chemotherapy in the first-line treatment of advanced or metastatic esophageal carcinoma[J]. China Pharm，2022，33(12)：1466-1473.

[16] 孟蕊，周挺，石丰豪，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.
MENG R，ZHOU T，SHI F H，et al. Cost-utility analysis of pembrolizumab in the second-line treatment of advanced hepatocellular carcinoma based on two models[J]. China Pharm，2021，32(22)：2761-2766.

（收稿日期：2023-04-29　修回日期：2023-11-10）
（编辑：胡晓霖）