·研究论文·

免疫治疗长期生存模拟方法：挑战与建议

郎驿天[1]，刘晓琰[1*]，吴　斌[2*]
（1. 上海交通大学医学院附属第九人民医院黄浦分院药剂科，上海 200011；
2. 上海交通大学医学院附属仁济医院临床研究中心，上海 200127）

摘要：目的 由于免疫治疗独特的作用机制，其生存曲线形状区别于常规治疗生存曲线。为了更加明确了解该类生存曲线的形成原因以及如何对免疫治疗生存曲线的长期模拟进行优化，该研究对此进行简介和实例分析，以期为相关研究人员提供参考。**方法** 以 Checkmate-067 临床试验的生存数据为例，应用不同生存模型对基于 27 个月的生存数据进行外推，将 28 至 60 个月的外推结果与实际生存数据进行比较验证。**结果** 该实例中，总生存期曲线形状符合常规形状，应用不同生存模型与之拟合较好；接受免疫治疗后的无进展生存期曲线形状与接受常规治疗的曲线差别较大，整体拟合结果较差。**结论** 对免疫治疗长期生存模拟，仅考虑赤池信息准则和贝叶斯信息准则做出模型的选择是不推荐的，还要综合免疫治疗的特点进行优化，尽可能做出相应的拟合图以进行视觉检查，从而对拟合情况做出判断。若存在假性进展和平台期等情况时，如若拟合效果不佳，可尝试不在 0 时间起点拟合或选择更加灵活的生存模型。

关键词：生存模拟；药物经济学；免疫治疗；生存分析
中图分类号：R956　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188（2022）10-1283-10
DOI：10.13683/j.wph.2022.10.009

Long-term survival simulation of immunotherapy: challenges and recommendations

LANG Yitian[1], LIU Xiaoyan[1*], WU Bin[2*]
（*1. Department of Pharmacy, Huangpu Branch, Shanghai Ninth People's Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200011, China; 2. Clinical Research Centre, Ren Ji Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200127, China*）

Abstract: ***Objectives*** Due to the unique mechanism of immunotherapy, the shape of its survival curve differs from that of conventional treatment. In order to better understand the causes of this type of survival curve and how to optimize the long-term simulation survival curves of immunotherapy, this study provides an introduction and an example demonstration to serve as a reference for relevant researchers. ***Method*** Taking the survival data of Checkmate-067 trial as an example, different survival models are used to extrapolate the survival data based on 0 to 27 months, and the results of extrapolated curve are compared with the actual survival curve of 28 to 60 months. ***Results*** In this example, the shape of overall survival curve is consistent with the conventional shape, and it is well fitted with different survival models, but the shape of progression free survival（PFS）curve with immunotherapy is significantly different from that with conventional therapy, and the fit is poor. ***Conclusion*** For the long-term survival simulation of immunotherapy, it is not recommended to select the model only considering the Akaike information criteria and Bayesian information criteria. Moreover, it is necessary to optimize the model based on the characteristics of immunotherapy, and making the corresponding fitting curve as far as possible for visual inspection. Also, the curve fitting requires special optimization or selection of a more flexible survival model when encountering the pseudo-progression or plateau.

Key words: survival simulation; pharmacoeconomics; immunotherapy; survival analysis

收稿日期：2022-08-12
作者简介：郎驿天，药师，硕士，研究方向：循证药学、药物经济学。
通信作者：刘晓琰，主任药师，博士，研究方向：临床药学。
吴斌，研究员，博士，研究方向：药物经济学。

由于肿瘤相关的临床试验随访期有限，存在观察数据不足以及生存异质性等难题，使一些依赖生存数据或进行长期生存模拟预测的研究评估结果增加了不确定性因素，如卫生技术评估和药物经济学（pharmacoeconomics，PE）研究等。这些评估通常对几种治疗方案进行成本 - 效果的权衡，方案间的生存差异对最终评估结果影响非常大，且存在选择终生作为研究时限的情况，故稳健生存预测至关重要。其中无进展生存期（progression free survival，PFS）和总生存期（overall survival，OS）曲线，是最常用的反映抗肿瘤治疗健康获益的结局指标。通常研究者采用对生存曲线原有形状的基础上进行数学拟合以得到一个合理预测结果，将其称为外推（extrapolated estimates）。这种方法在传统治疗的生存预测中得到了很好的验证。然而，近几年肿瘤免疫疗法取得突破性的进展，以免疫检查点抑制剂，如程序性死亡 -1（programmed death-1，PD-1）/ 程序性死亡配体 -1（programmed death ligand-1，PD-L1）抑制剂以及细胞过继免疫治疗，如嵌合抗原受体 T 细胞免疫疗法（chimeric antigen receptor t-cell immunotherapy，CAR-T）和小分子免疫药物，如 Alk-5 以及细胞因子治疗和肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor，TNF）-α 等免疫治疗药物的出现，尤其是近几年备受瞩目的免疫检查点抑制剂的出现无疑改变了肿瘤治疗的格局，开创了新的治疗理念，成为继手术传统放化疗之后又一新的治疗标准。然而免疫治疗以其独特的治疗机制使得生存曲线与常规治疗的曲线存在一定差异，应用传统的拟合方法对免疫治疗的生存曲线进行拟合会产生较大阻碍。目前已有国外学者根据 Checkmate-067 和 ATLANTIC 临床试验的数据[1-2]，分析免疫治疗与常规治疗生存拟合的差异。鉴于我国目前对生存拖尾效应的相关研究较少，故本研究将通过相关文献中的实例对免疫治疗与常规治疗生存曲线的差异以及拟合应用情况进行简介，以期为相关研究人员提供借鉴与参考。

1 免疫治疗与常规治疗的生存曲线差异

传统化疗生存曲线的形状具有良好的预见性，且通常满足比例风险（proportional hazard，PH）模型或一定分布的生存功能，但在部分肿瘤种类中，免疫治疗存在延迟的治疗反应[3]，与常规治疗的生存曲线形状有很大差异。这里以 Checkmate-067 临床试验中 3 种治疗臂伊匹木单抗（ipilimumab）单药、纳武单抗（nivolumab）单药和两者联合治疗黑色素瘤为例进行解释。如图 1 所示，3 种治疗臂的 PFS 曲线包含 3 个部分，包括早期的非分离期，然后经历分离期，再进入长期的无事件生存期。在治疗初期约第 3 个月，PFS 生存曲线突然明显下降，一般视为经历事件，如疾病进展或者治疗失败。然而这种对于治疗反应（treatment response）的判定是基于实体瘤疗效评价标准（response evaluation criteria in solid tumors，RECIST）[4]。通常在接受免疫治疗后初期，可能会出现瘤体增大或出现新的病灶，随后逐渐好转，但以 RECIST1.1 为标准的测算会视为经历事件，临床称为假性进展（pseudo-progression）[5-6]。假性进展不是真正意义上的肿瘤进展，不能完全满足 RECIST1.1 中肿瘤部分或完全缓解标准，而是肿瘤周围的免疫细胞浸润的初期表现，是部分免疫检查点抑制剂一直存在的不良反应[7]。故以 RECIST 评判治疗反应可能会低估治疗的健康获益。经历假性进展后，由于免疫反应被激活，强大的免疫杀伤迅速作用于肿瘤细胞，使生存曲线呈现出平缓趋势，称为平台期（plateau）。正由于免疫治疗与传统治疗的差异，使得其生存曲线的形状和趋势也有所区别。所以，进行长期生存模拟时应对免疫治疗方案予以更多考虑。

2 不同生存模型简介

对于卫生技术评估或 PE 研究，需要对某个药物健康获益进行评估，生存分析是一个重要的研究方法。其是指对终点事件和出现事件所经历时间的生存数据进行统计学分析的方法[8-9]，通常为带有结局的时间 - 事件（time-to-event）资料。在肿瘤 PE 研

究中，通常对药物带来的健康获益进行长期评估，往往超过了其依托的临床试验的随访时间，研究者通常采用 Guyot 等[10]提出的一种基于生存曲线获取伪个体患者数据（pseudo-individual patient data，pseudo-IPD）的方法，然后将伪 IPD 用于拟合合适的生存功能进行科学外推。生存功能包括以标准参数模型（standard parametric model，SPM）为代表的传统生存函数以及以灵活参数模型（flexible parametric model，FPM）、治愈模型（cure model，CM）、参数混合模型（parametric mixture model，PMM）和基于应答的界标模型（response-based landmark models，RLM）为代表的其他生存函数等[3,11-13]。以下分别介绍各种生存函数。

2.1 SPM

SPM 包括两类，一类是以 PH 为基础的生存分布，包括指数（exponential）分布、威布尔（Weibull）分布和冈伯茨（Gompertz）分布；另一类是加速失效时间（accelerated failure time，AFT）为基础的对数正态（log-normal）分布、对数逻辑（log-logistic）分布、伽马（gamma）分布和广义伽马（generalized gamma）分布。值得注意的是，指数、Weibull 和 Gompertz 分布也有 AFT 形式。

SPM 是最常用的生存功能函数，与常规治疗生存曲线拟合较好。该模型可以通过 R 以及 Stata 等统计软件进行构建[14]，表 1 总结了 SPM 中各个分布的特征。据英国国家卫生与服务优化研究院（National Institute for Health andCare Excellence，NICE）指出在卫生技术评估中选择 SPM 占 71%，SPM 中又以 Weibull（51%）和指数（44%）分布最常用[15]。但由于某些肿瘤应用免疫治疗后，其生存曲线不同于常规治疗，若应用 SPM 后拟合不佳，则应尝试其他生存功能。

2.2 FPM

基于样条（spline-based）的模型是常见的 FPM，又称 Royston/Parmar 样条模型。其分阶段通过结（knots）与多项式分布相交。在每个结中，模拟的风险分布变化均是平滑的。基于样条的方法不仅涉及到结的数量与位置（结的数量＝自由度－ 1），还

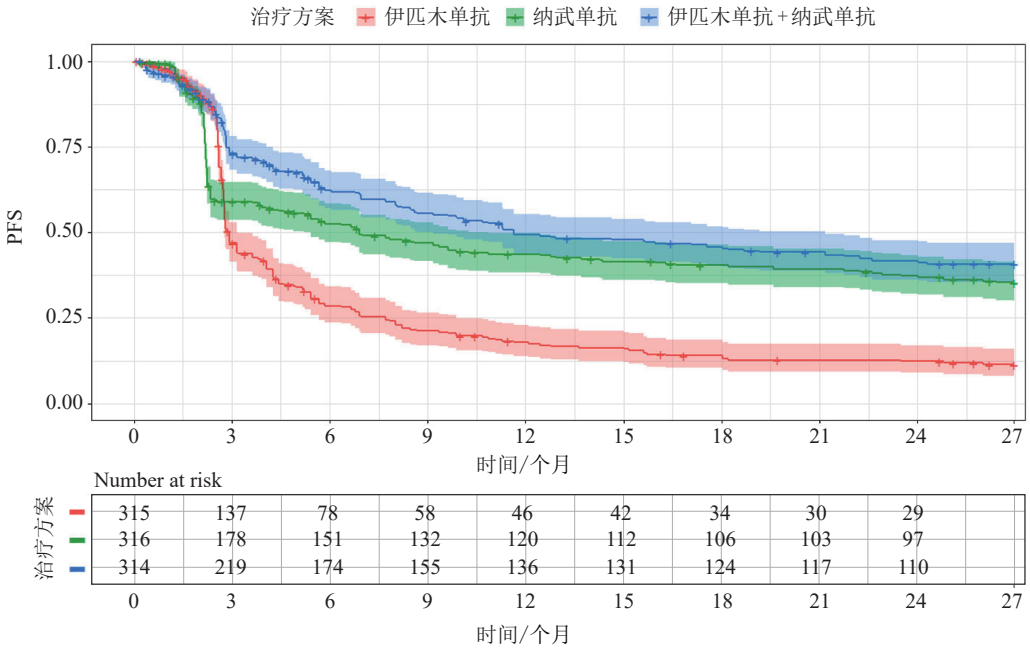


图 1　免疫检查点抑制剂治疗黑色素瘤的 PFS 曲线

Figure 1　PFS curves of immune checkpoint inhibitor for melanoma

表 1 SPM 特征

Table 1 SPM features

SPM	形状参数	概率密度函数
exponential	rate	dexp
weibull	shape, scale	dweibull
gamma	shape, rate	dgamma
log-normal	meanlog, sdlog	dlnorm
gompertz	shape, rate	dgompertz
log-logistic	shape, scale	dllogis
generalized gamma	mu, sigma, Q	dgengamma
generalized F	mu, sigma, Q, P	dgenf

与存活率向线性预测尺度的转化有关[3]。例如一些使用 0 个结的简单案例中，此时基于样条的模型与 Weibull、log-logistic 或 log-normal 等分布是一致的[16]。该模型可通过 R 以及 Stata 等统计软件进行构建[14]，表 2 总结了 Flexsurv 软件包中 Royston/Parmar 样条模型的特征。

表 2 Royston/Parmar 样条模型特征

Table 2 Characteristics of Royston/Parmar Spline-based

模型	形状参数	结数(k)=0时
PH模型	gamma0, …, gamma(k+1)	等同Weibull分布
比例优势模型(proportional odds)	gamma0, …, gamma(k+1)	等同log-logistic分布
正态模型(normal/probit)	gamma0, …, gamma(k+1)	等同log-normal分布

2.3 CM

CM 的概念早在 20 世纪 50 年代出现，而近年来由于新型抗肿瘤治疗方法的出现，区别于传统生存曲线的特征性“平台期”，使得研究者再次思考了 CM。CM 典型的特点就是在模型中存在“治愈”状态的患者，并根据“治愈”的种类又分为混合治愈模型（mixture cure model，MCM）和非混合治愈模型（non-mixture cure model，nMCM）两种类型。

2.3.1 MCM

MCM 中，生存情况被模拟了两类人群，一部分“治愈”的人群和另一部分“未治愈”的人群，即两类人群的混合体。通常 CM 中“治愈”的患者仅受背景死亡率的影响，而“未治愈”的患者除了受背景死亡率影响，还额外受疾病死亡率的影响，即可对“未治愈”的患者赋予 SPM 的生存功能[17]。其生存函数表达式见式①。

$$S(t) = S_1(t) \times [p + S_2(t) \times (1 - p)] \quad 式①$$

其中，$S(t)$ 为 t 时间整个队列的总体生存函数；$S_1(t)$ 为 t 时间受背景死亡风险影响的生存函数；$S_2(t)$ 为 t 时间受肿瘤疾病死亡风险影响的生存函数；p 为治愈分数，即治愈个体的比例。

2.3.2 nMCM

与 MCM 不同的是，nMCM 并没有像 MCM 明确分成“治愈”与“未治愈”两类人群，该模型是假设所有人群经历疾病风险会随着时间不断减少，最终会减少至 0，即允许存在患者在经历一段时间之后不再经历疾病风险，仅受全因背景死亡风险影响，形成“治愈”的患者[12]。其生存函数表达式见式②。

$$S(t) = S_1(t) \times p \times (1 - S_2) \quad 式②$$

其中，$S(t)$ 为 t 时间整个队列的总体生存函数；$S_1(t)$ 为 t 时间受背景死亡风险影响的生存函数；p 为治愈分数；$S_2(t)$ 为 t 时间受肿瘤疾病死亡风险影响的生存函数，一般为外推生存函数，且该函数值会随着时间增加逐渐减小至 0，最终 $p \times (1 - S_2) = p$，即最终治愈患者的比例。该模型可通过 R 软件包 flexsurvcure 进行构建，表 3 总结了 flexsurvcure 软件包中 CM 的特征。

表 3 CM特征

Table 3 Characteristics of CM

模型	分布	形状参数	治愈分数计算模式
MCM	与SPM一致	theta与SPM的形状参数	默认link=“logistic”，同样支持“loglog”“probit”和“identity”
nMCM	与SPM一致	theta与SPM的形状参数	默认link=“logistic”，同样支持“loglog”"probit”和“identity”

2.4 PMM

PMM 可用于自动抓取几种不同生存特征的人群，例如高死亡风险和低死亡风险人群，但不包含“治愈”的假设[3]。对每类人群有不同的生存函数，其生存函数表达式见式③。

$$S(t) = S_1(t) \times p + S_2(t) \times (1 - p) \quad \text{式③}$$

其中，p 代表高死亡风险人群的比例；$1 - p$ 代表低死亡风险人群的比例；$S_1(t)$ 代表高死亡风险人群的风险生存函数；$S_2(t)$ 为高死亡风险人群的风险生存函数。

2.5 RLM

RLM 是一种统计技术，其根据患者在预设时间点，即界标（landmark）治疗的应答情况来确定该时间点后的生存率。应用 RLM，需要确定一个合理的界标时间点，通常根据 RECIST1.1 确定最合适的总体应答时间。若选择一个较晚的界标，可能会捕捉更多的应答情况，此时会产生一个不稳健的模型，因为界标后的 OS 数据需要被单独评估以避免生存时间偏差。反之，选择过早的界标可能出现无法准确识别应答者的情况[18]。一旦选择界标，任何不符合条件的受试者（删失或死亡等）都将被排除，并根据在界标时间的应答状况对受试者进行分类，并应用常用的生存分析方法，其结果也与通常生存分析的解释一致。值得注意的是，采用该模型的结论只能推广到界标时间处[3]。

3 免疫治疗中不同拟合模型结果以及对曲线下面积（area under curve，AUC）的影响

Gibson 等[13] 和 Federico 等[3] 分别以 Checkmate-067 临床试验的 PFS 和 OS 的 Kaplan-Meier（K-M）曲线与不同生存模型进行拟合，其研究结果也对免疫治疗生存模拟具有重要贡献。在本研究中，笔者同样通过数字化 Checkmate-067 临床试验的生存曲线[19]，重现 K-M 曲线，并以伊匹单抗治疗臂为基础，对 PFS 和 OS 曲线前 27 个月的数据分别采用 SPM、FPM 和 CM 进行拟合，将拟合后的曲线下面积与 60 个月的 K-M 曲线下面积进行比对验证，以探索免疫治疗中不同模型拟合生存曲线的差异，拟合结果见表 4。表中 AIC 表示赤池信息准则（Akaike information criterion）；BIC 表示贝叶斯信息准则（Bayesian information criterion）。

基于拟合结果，从 SPM、混合治愈模型、非混合治愈模型以及 Royston/Parmar 样条模型中结合 AIC、BIC 以及视觉检查（visual inspection）各选出一种最合理的分布，在这些模型中进行比较，如图 2 所示。在本试验中，对于 OS 曲线拟合最好的模型为 MCM，nMCM 拟合效果与之接近。SPM 前期拟合较好，但后期存在低估生存获益等情况；Royston/Parmar 样条模型在最终 60 个月时曲线尾端存在轻度低估生存获益。由于 OS 曲线形状并无明显假性进展和平台期现象，整体来说，以上模型对 OS 曲线拟合效果较好。但 PFS 曲线拟合难度明显增大，如图 3 所示。以 0 时间开始拟合的数据，除了 Royston/Parmar 样条模型由于选择多个结的原因，拟合效果在可接受范围，其余模型最终拟合效果均存在不同程度的低估或高估生存获益。以 SPM 中最小 AIC 和 BIC 值的 log-logistic 模型作为 SPM 模型代表为例，可看到图中的红色拟合曲线严重偏离 K-M 曲线，并在长期模拟中严重低估生存获益，这种情况下只结合 AIC 和 BIC 最小原则是不可行的。考虑到该 PFS 曲线形状的特殊性，若从 0 时间开始拟合，则会给长期模拟带来特别明显的不确定性，影响结果的估算和结论的得出。目前参考 Gibson 等[13] 对于该种情况处理的一种思路是，保留假性进展期间的 K-M 数据，在该研究中约第 5 个月作为界标，以第 5 个月之后的数据开始进行拟合，可能会出现一个较为合理的拟合曲线。笔者将第 5 至 27 个月的 K-M 数据重新与上述模型进行拟合，如图 4 所示。整体而言拟合效果有所改善，特别是 SPM 在这种情况下形状较调整前有很大程度的改善，在第 60 个月时，对于生存获益的低估程度大大降低。故对于免疫治疗而言，进行长期生存模拟，不仅要考虑 AIC 和 BIC，结合曲线的拟合形状做出相应的拟合图进行视觉检

查同样重要，有助于对后面曲线的走势作出初步判断，避免初期只考虑 AIC 和 BIC 而导致模型选择不当，以致于结论具有较大的不确定性。

4 讨论

在肿瘤相关的 PE 评价中，通常评估的药物不仅评估其短期可负担性，药物的长期性价比也至关

表 4 不同模型拟合结果及曲线下面积与原始 K-M 曲线的比较结果

Table 4 Fitting results of different models and comparison results between area under curve and original K-M curve

模型	AIC	BIC	$AUC_{27个月}$	$AUC_{60个月}$
K-M曲线	–	–	17.159 (6.856)	27.768 (28.862)
Weibull	1 562.431 (1 721.684)	1 569.936 (1 729.189)	18.120 (7.814)	26.147 (8.283)
exponential	1 561.053 (1 725.289)	1 564.805 (1 729.041)	17.994 (7.873)	26.441 (8.167)
Gompertz	1 562.547 (1 650.552)	1 570.052 (1 658.057)	17.860 (7.559)	27.098 (10.748)
log-normal	1 552.779 (1 607.723)	1 560.284 (1 615.228)	17.819 (7.193)	27.772 (7.809)
log-logistic	1 555.739 (1 588.000)	1 563.244 (1 595.505)	17.869 (6.220)	27.338 (6.781)
spline 0 knot	1 562.431 (1 721.684)	1 569.936 (1 729.189)	18.120 (7.814)	26.148 (8.283)
spline 1 knot	1 555.872 (1 483.702)	1 567.129 (1 494.959)	17.829 (6.925)	27.269 (10.079)
spline 2 knots	1 557.585 (1 484.955)	1 572.596 (1 499.965)	17.838 (7.030)	27.192 (10.225)
spline 3 knots	1 557.791 (1 389.39)	1 576.554 (1 408.153)	17.810 (7.185)	27.714 (9.896)
spline 6 knots	1 561.963 (1 316.623)	1 591.984 (1 346.644)	17.791 (7.088)	28.328 (10.168)
MCM Weibull	1 556.59 (1 594.300)	1 567.848 (1 605.558)	17.799 (7.259)	29.975 (11.133)
MCM exponential	1 562.181 (1 631.165)	1 569.686 (1 638.670)	17.803 (7.218)	27.596 (11.013)
MCM log-normal	1 554.773 (1 515.362)	1 566.031 (1 526.620)	17.807 (7.101)	27.883 (10.935)
MCM log-logistic	1 555.972 (1 491.032)	1 567.230 (1 502.290)	17.783 (6.797)	28.726 (10.613)
MCM Gompertz	1 560.501 (1 631.204)	1 571.759 (1 642.462)	17.792 (7.215)	30.889 (11.071)
nMCM Weibull	1 556.274 (1 559.358)	1 567.531 (1 570.616)	17.788 (6.792)	29.520 (10.127)
nMCM exponential	1 562.547 (1 650.552)	1 570.052 (1 658.057)	17.856 (7.560)	27.087 (10.750)
nMCM log-normal	1 554.768 (1 496.978)	1 566.026 (1 508.236)	17.801 (6.904)	28.095 (10.518)
nMCM log-logistic	1 556.086 (1 494.196)	1 567.343 (1 505.454)	17.785 (6.906)	28.863 (10.969)
nMCM Gompertz	1 560.412 (1 633.946)	1 571.670 (1 645.204)	17.786 (7.164)	30.904 (10.762)

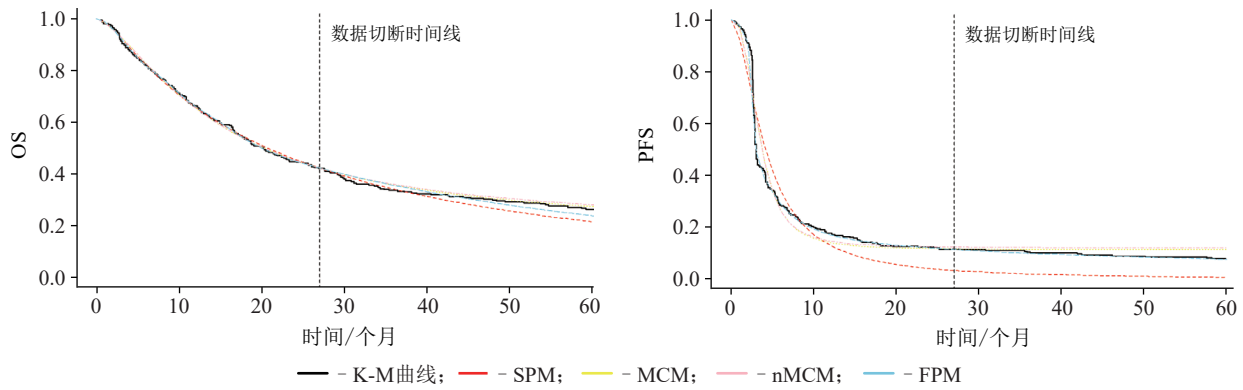


图 2 不同代表模型与 K-M 曲线拟合图

Figure 2 Fitting chart of different representative models and K-M curves

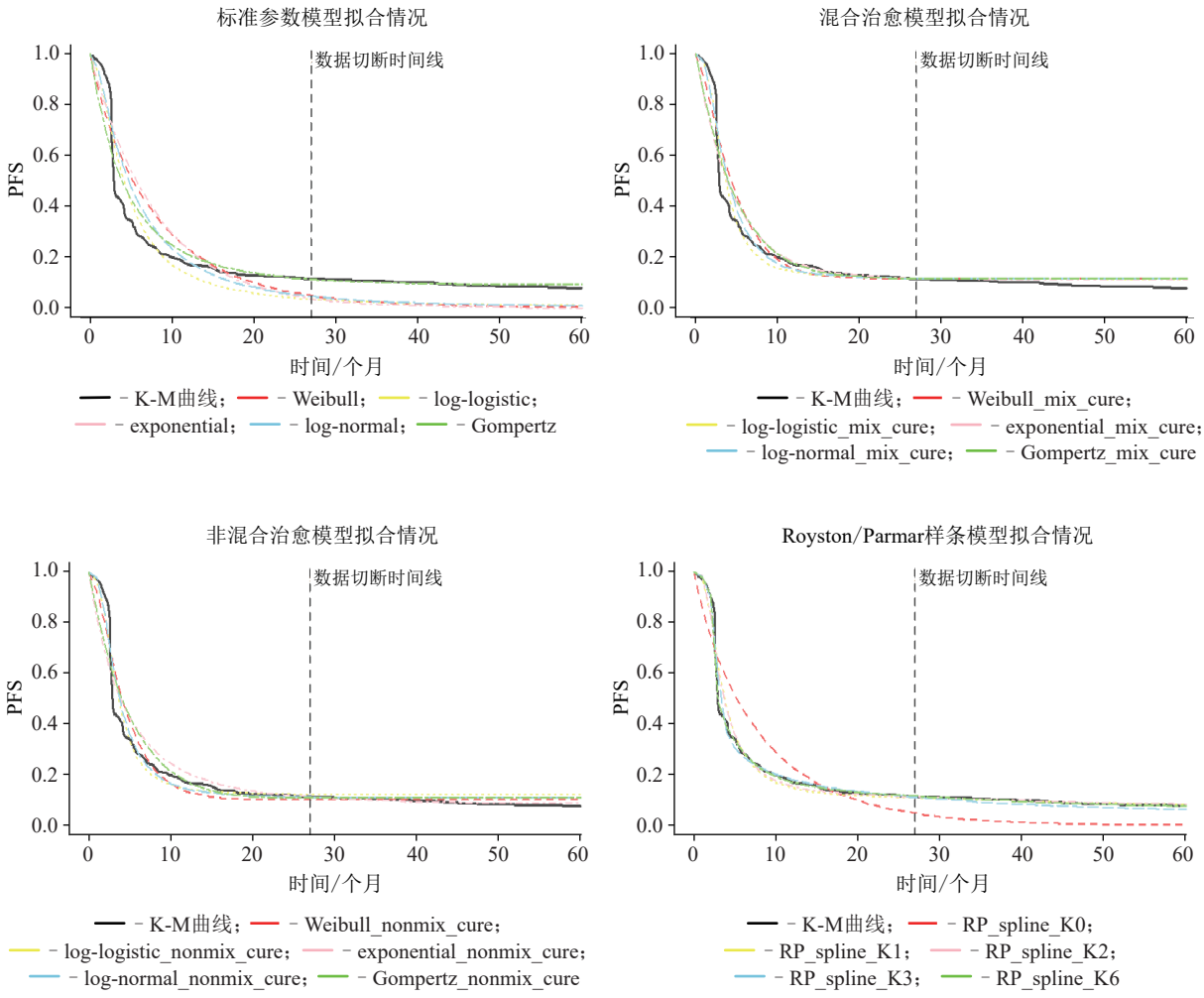


图 3 PFS 生存曲线与 K-M 曲线拟合情况

Figure 3 PFS survival curves and fitting of K-M curves

重要。预期寿命（life-year，LY）和质量调整生命年（quality-adjusted life-year，QALY）是抗肿瘤药物经济学重要的效果指标，对于长期生存模型的评估，选择不同生存模型可能导致最终生存获益差异明显，LY 和 QALY 的微小差异也可能会严重影响经济性的判定。目前外推属于模拟范畴，其产生的不确定性是不可避免的，但是近年来很多学者投身到生存拖尾效应的研究中，一些应用较少但是适应性更强的生存功能重新回到研究者的视野中，使得研究者可以在不确定的生存预测中选择最合理的预测模型。

本研究通过还原 Checkmate-067 临床试验的生存曲线，将不同生存模型进行拟合。结果显示，在对免疫治疗的评估中，所观察到的治疗反应模式并未被传统的生存功能准确识别，而传统生存功能如 SPM 通常表现出风险的单调趋势，这与曲线的实际走势有很大区别。故对免疫治疗生存曲线的拟合需要打破常规处理思路，要结合曲线特点以及实际情况采用更加灵活的模型，同时在进行多种模型选择时，不能仅通过 AIC 和 BIC 来判断拟合的优劣，还要尽可能在分析初期将拟合图制作出来，以方便视觉检查。同时根据该研究还原 Checkmate-067 的生存曲线，显示对于复杂形状的曲线，CM 和多节点

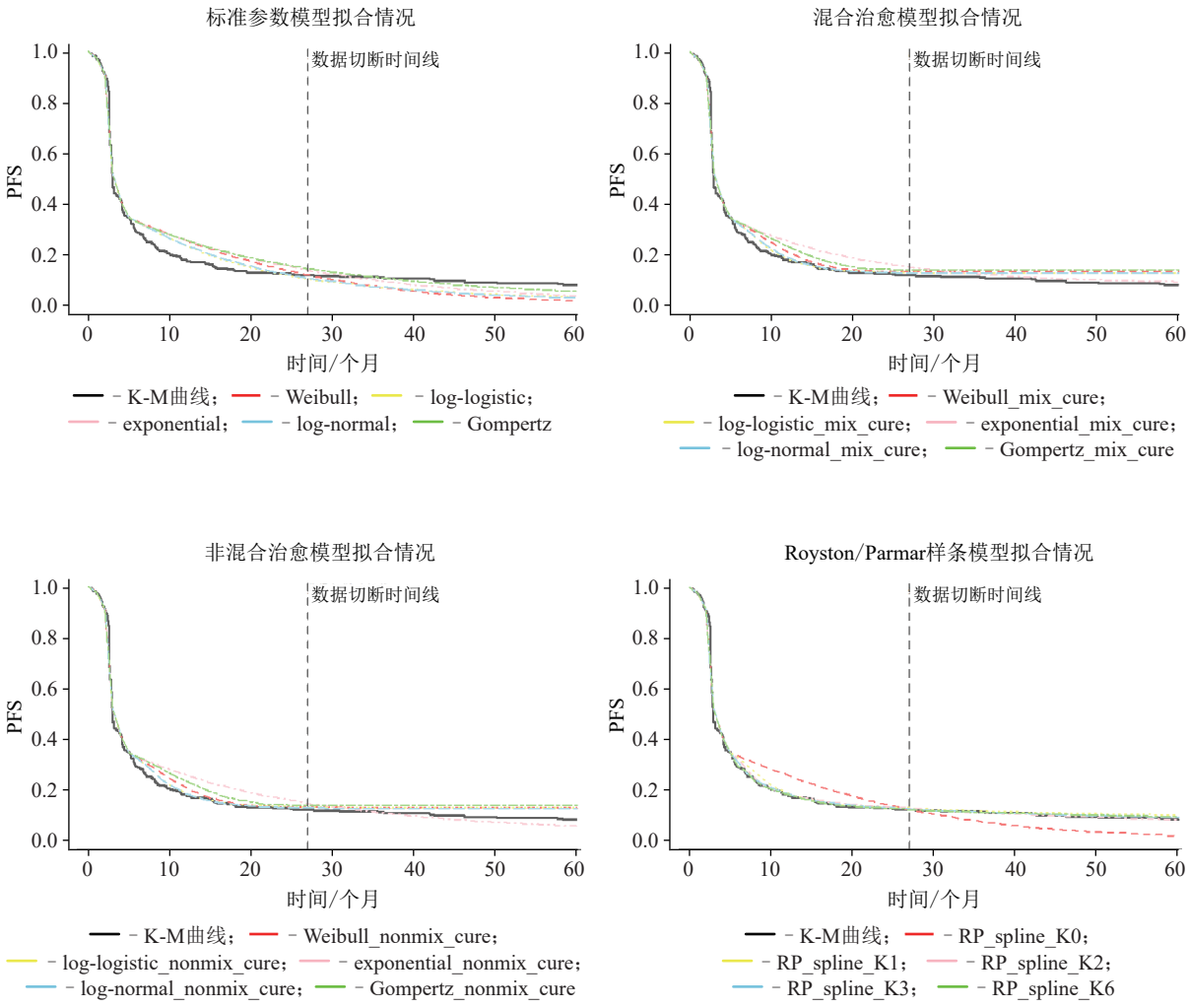


图 4　新 PFS 生存曲线拟合情况（K-M 曲线 1 至 4 个月＋生存模型 5 至 27 个月）

Figure 4　Fitting of the new PFS survival curves（1 to 4 months of K-M curves ＋ 5 to 27 months of survival models）

的 Royston/Parmar 样条模型展现出巨大的拟合潜力，这个结果可见图 2 至图 4，基于前 27 个月的 K-M 数据拟合的曲线与第 60 个月实际 K-M 曲线的尾端比较观察到。

PE 评价，特别是抗肿瘤药物免疫治疗的评价，是近年来研究的热点之一。一项免疫检查点抑制剂相关 PE 研究的系统评价显示，在抗肿瘤药物的经济学评价中，分区生存模型（partitioned survival model，PSM）被广泛使用，该模型能够直接从 PFS 和 OS 数据中识别出各个阶段的队列人数，减少一些状态转移的假设情况产生的不确定性[20]。但研究者直接使用 PFS 或 OS 数据场景增多后可能也会发现，有时以最佳 AIC 或 BIC 拟合的生存模型应用至生存分析时可能会发生 PFS 和 OS 曲线交叉（crossover）等情况，特别是在研究初期 OS 和 PFS 曲线可能会出现未完全分离，以及长期模拟的后期 OS 和 PFS 曲线可能出现交叉，这时 SPM 会停止分析。这种情况跟生存模型的选择有一定关系。如果曲线交叉程度微小，整体成重叠趋势时，这种情况可忽略不计；但若出现严重的曲线交叉，甚至分离程度增大的情形时，不能单纯从最小 AIC 和 BIC 原则考虑，一定要重新审视选择的生存模型，必要时要更换更合理的模型。

参考文献：

[1] Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, *et al*. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma[J]. N Engl J Med, 2015, 373(1): 23-34.

[2] Garassino MC, Cho BC, Kim JH, *et al*. Durvalumab as third-line or later treatment for advanced non-small-cell lung cancer (ATLANTIC): an open-label, single-arm, phase 2 study[J]. Lancet Oncol, 2018, 19(4): 521-536.

[3] Federico Paly V, Kurt M, Zhang L, *et al*. Heterogeneity in survival with immune checkpoint inhibitors and its implications for survival extrapolations: a case study in advanced melanoma[J]. MDM Policy Pract, 2022, 7(1): 23814683221089659.

[4] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, *et al*. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1)[J]. Eur J Cancer, 2009, 45(2): 228-247.

[5] Billan S, Kaidar-Person O, Gil Z. Treatment after progression in the era of immunotherapy[J]. Lancet Oncol, 2020, 21(10): e463-e476.

[6] Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, *et al*. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics[J]. Lancet Oncol, 2017, 18(3): e143-e152.

[7] Tanaka Y, Matsubara O, Asada K, *et al*. Hyperprogressive disease after treatment with pembrolizumab in lung adenocarcinoma: an autopsy case study[J]. Respir Med Case Rep, 2019, 28: 100885.

[8] Schober P, Vetter TR. Survival analysis and interpretation of time-to-event data: the tortoise and the hare[J]. Anesth Analg, 2018, 127(3): 792-798.

[9] Flynn R. Survival analysis[J]. J Clin Nurs, 2012, 21(19-20): 2789-2797.

[10] Guyot P, Ades AE, Ouwens MJ, *et al*. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves[J]. Bio Med Central Med Res Methodol, 2012, 12(1): 9.

[11] Bullement A, Latimer NR, Bell Gorrod H. Survival extrapolation in cancer immunotherapy: a validation-based case study[J]. Value Health, 2019, 22(3): 276-283.

[12] Ouwens MJNM, Mukhopadhyay P, Zhang Y, *et al*. Estimating lifetime benefits associated with immuno-oncology therapies: challenges and approaches for overall survival extrapolations[J]. Pharmacoeconomics, 2019, 37(9): 1129-1138.

[13] Gibson E, Koblbauer I, Begum N, *et al*. Modelling the survival outcomes of immuno-oncology drugs in economic evaluations: a systematic approach to data analysis and extrapolation[J]. Pharmacoeconomics, 2017, 35(12): 1257-1270.

[14] Jackson CH. Flexsurv: a platform for parametric survival modeling in R[J]. J Stat Softw, 2016, 70: i08.

[15] Latimer N. NICE DSU technical support document 14: survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials - extrapolation with patient-level data[EB/OL]. (2022-08-30) [2022-09-02]. https://www.sheffield.ac.uk/nice-dsu/tsds/survival-analysis.

[16] Royston P, Parmar MK. Flexible parametric proportional-hazards and proportional-odds models for censored survival data, with application to prognostic modelling and estimation of treatment effects[J]. Stat Med, 2002, 21(15): 2175-2197.

[17] Othus M, Bansal A, Koepl L, *et al*. Accounting for cured patients in cost-effectiveness analysis[J]. Value Health, 2017, 20(4): 705-709.

[18] Klijn SL, Fenwick E, Kroep S, *et al*. What did time tell us? A comparison and retrospective validation of different survival extrapolation methods for immuno-oncologic therapy in advanced or metastatic renal cell carcinoma[J]. Pharmacoeconomics, 2021, 39(3): 345-356.

[19] Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, *et al*. Five-year survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma[J]. N Engl J Med, 2019, 381(16): 1535-1546.

[20] 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.

（编辑：刘玲玲）