

基于真实世界数据的 PEG-rhG-CSF 用于预防卵巢恶性肿瘤患者化疗引起的中性粒细胞减少症的成本-效用分析

梁艳¹, 赵杰¹, 李嘉¹, 娄小飞¹, 乔高星¹, 张瑞¹, 胡伟², 李军芳³, 左旭⁴, 杜书章^{1*} (1. 郑州大学第一附属医院药理学部, 郑州 450001; 2. 信阳市中心医院药理学部, 河南 信阳 464099; 3. 河南科技大学第一附属医院药理学部, 河南 洛阳 471003; 4. 新乡市中心医院药理学部, 河南 新乡 453099)

摘要:目的 评价长效聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子(PEG-rhG-CSF)与短效重组人粒细胞集落刺激因子(rhG-CSF)用于预防卵巢恶性肿瘤患者化疗引起的中性粒细胞减少症的经济性。方法 使用真实世界数据,从医疗卫生系统角度出发,构建马尔可夫(Markov)模型,使用成本效用分析对2种药物的经济性进行评价,并通过敏感性分析和情景分析验证模型的稳健性。结果 基础分析结果显示,与rhG-CSF组相比,PEG-rhG-CSF组可节约成本2279.63元,增加0.27质量调整生命年(QALYs),增量成本效果比(ICER)值为-8393.90元/QALY,具有绝对经济优势。敏感性分析和情景分析均显示了研究结果的稳健性。结论 PEG-rhG-CSF较rhG-CSF用于预防卵巢恶性肿瘤患者化疗引起的中性粒细胞减少症更具有经济性。

关键词:聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子;重组人粒细胞集落刺激因子;真实世界;中性粒细胞减少;成本效用分析

doi:10.11669/cpj.2024.04.010 中图分类号:R95 文献标志码:A 文章编号:1001-2494(2024)04-0363-06

Cost-Effectiveness Analysis of PEG-rhG-CSF as Primary Prophylaxis to Chemotherapy-Induced Neutropenia in Patients with Epithelial Ovarian Cancer in China: Based on Real-World Data

LIANG Yan¹, ZHAO Jie¹, LI Jia¹, LOU Xiaofei¹, QIAO Gaoxing¹, ZHANG Rui¹, HU Wei², LI Junfang³, ZUO Xu⁴, DU Shuzhang^{1*} (1. Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450001, China; 2. Department of Pharmacy, Xinyang Central Hospital, Xinyang, 464099, China; 3. Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology, Luoyang, 471003, China; 4. Department of Pharmacy, Xinxiang Central Hospital, Xinxiang, 453099, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To evaluate the cost-effectiveness of PEG-rhG-CSF versus rhG-CSF in patients with epithelial ovarian cancer in central China for preventing chemotherapy-induced neutropenia. **METHODS** Two Markov models from healthcare system perspective were developed to evaluate the economics of PEG-rhG-CSF versus rhG-CSF using cost-utility analysis. Cost and probability input data were primarily obtained from a retrospective real-world study conducted in four tertiary hospitals from January 2019 to December 2020. One-way sensitivity analysis, probability sensitivity analysis and scenario analysis were used to verify the robustness of the results. **RESULTS** The basic analysis showed that, compared with rhG-CSF, PEG-rhG-CSF resulted in higher QALYs and lower cost, gained 0.27 QALYs more while spending 2279.63 yuan less, and the incremental cost-effectiveness ratios were ¥-8393.9/QALY. Sensitivity analysis and scenario analysis revealed robust results. **CONCLUSION** PEG-rhG-CSF is economically advantageous in Chinese patients with epithelial ovarian cancer for preventing chemotherapy-induced neutropenia.

KEY WORDS: PEG-rhG-CSF; rhG-CSF; real-world; neutropenia; cost-utility analysis

2020年全球恶性肿瘤报告指出,卵巢癌在全球妇科常见恶性肿瘤的发病率和死亡率均位居第8位。在我国,卵巢癌年发病率和病死率分别居女性生殖系统肿瘤第3位和第2位,是严重威胁妇女健康的恶性肿瘤^[1-3]。卵巢癌病因尚不明确,目前尚未找到早期发现卵巢癌的有效方法,临床确诊时多为晚期。根据组织病理学特征,卵巢癌主要分为上皮

性卵巢癌、生殖细胞肿瘤以及性索-间质肿瘤三大类,其中上皮性卵巢癌最为常见,占80%~90%。手术联合化疗是卵巢恶性肿瘤的主要治疗方式,铂类联合紫杉类药物是初始治疗的首选方案^[2]。

中性粒细胞减少症(chemotherapy-induced neutropenia, CIN)是骨髓抑制性化疗最严重的血液学毒性,中性粒细胞减少伴发热(febrile neutropenia,

基金项目:河南省医学科技攻关(软科学)项目资助(RKX202102017)

作者简介:梁艳,女,硕士,主管药师 研究方向:药物经济学与医院药理学
Tel:(0371)66913134

*通讯作者:杜书章,男,主任药师 研究方向:药物经济学与

FN)是其最主要的临床并发症。中性粒细胞减少的程度、持续时间与感染,甚至死亡风险直接相关,严重影响了化疗药物相对剂量强度(relative dose intensity, RDI)与既定周期,临床上不得不降低药物剂量、延迟治疗时间或更改方案,最终难以达到预期的疗效。因此,预防或治疗中性粒细胞减少症是保证足剂量化疗或剂量密集化疗的根本^[4]。重组人粒细胞集落刺激因子(recombinant human granulocyte-colony stimulating factor, rhG-CSF)与聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子(pegylated recombinant human granulocyte-colony stimulating factor, PEG-rhG-CSF)是目前临床上防治肿瘤放化疗引起的中性粒细胞减少症的有效药物。前者价格便宜,但半衰期较短,仅为3.5 h,每个化疗周期需连续多日给药;后者是rhG-CSF经聚乙二醇化修饰后的长效剂型,半衰期可达47 h,每个化疗周期仅需单次给药,但价格较高。《中国临床肿瘤学会肿瘤放化疗相关中性粒细胞减少症规范化管理指南》指出对妇科肿瘤患者预防性给予G-CSF(包括PEG-rhG-CSF和rhG-CSF)可以降低化疗相关中性粒细胞减少症的发生率、持续时间和严重程度^[5]。国内现有针对两者用于妇科肿瘤化疗患者的临床研究主要集中在有效性与安全性,经济性还未有研究^[6-8]。为了更直观地比较PEG-rhG-CSF与rhG-CSF用于预防卵巢恶性肿瘤患者化疗引起的中性粒细胞减少症的经济性,本研究从医疗卫生系统角度出发,基于真实世界数据,构建马尔可夫模型,评估两种方案的成本-效用,以期为临床合理经济用药提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 研究资料

本研究基于真实世界研究,采用回顾性分析方法,收集河南省四所三甲医院,2019年1月至2020年12月使用PEG-rhG-CSF(新瑞白)或rhG-CSF(立生素)预防化疗所致中性粒细胞减少症发生的上皮性卵巢癌的女性出院患者病例。所纳入的四所医院,其住院服务质量与范围均位于当地前列,故样本一定程度可以代表中国中部地区卵巢癌患者情况。纳入标准为年龄18~75岁,病理组织学诊断为上皮性卵巢癌,采用新辅助或辅助化疗且连续住院次数 ≥ 6 次,化疗方案为紫杉醇+卡铂,21 d为一个化疗周期。排除同时患有其他肿瘤疾病,长效与短效CSF合用或未连续用药患者。根据预防CIN的药物选择将患者分为PEG-rhG-CSF组和rhG-CSF组。本

研究获得郑州大学第一附属医院伦理委员会的批准(批号:2020-KY-543)。

1.2 模型构建

根据限定的纳、排标准,最终共有171例患者纳入本次研究,其中PEG-rhG-CSF组65人,平均年龄(51.3 ± 18.87)岁,rhG-CSF组106人,平均年龄(51.08 ± 14.05)岁。两组患者在年龄、民族、婚姻、职业、医保类型等方面差异均无统计学意义($P > 0.05$),病例情况基线一致。

本研究从医疗卫生系统角度,基于真实世界临床诊疗数据及国内外中性粒细胞减少相关药物经济学文献[9-12],使用EXCEL2021构建Markov模型,模拟PEG-rhG-CSF与rhG-CSF用于预防卵巢恶性肿瘤患者化疗引起的中性粒细胞减少症的成本与产出,并进行成本效用分析。该模型包括短期和长期两个Markov模型。其中短期模型A用于模拟上皮性卵巢癌患者在化疗周期内的生存状态,分为化疗后预防性使用粒细胞集落刺激因子(CSF)、FN、FN合并感染和死亡4个健康状态,见图1。假设所有患者从CSF状态进入模型,模型的单次模拟周期为21 d,共计6个周期。长期模型B模拟上皮性卵巢癌患者全部化疗周期结束后的生存情况,分为RDI $< 85\%$ (RDI)、RDI $\geq 85\%$ (无RDI)和死亡3个健康状态,见图2。长期模型中,假设发生过RDI $< 85\%$ 的患者进入RDI状态,未发生过RDI $< 85\%$ 的患者进入无RDI状态,两个状态的死亡风险转移概率不同,循环周期设定为1年,模型长度为患者终身,根据《2022年中国人口和就业统计年鉴》我国女性平均预期寿命为80岁^[13],本研究基线年龄为51岁,模型长度设定为29年。

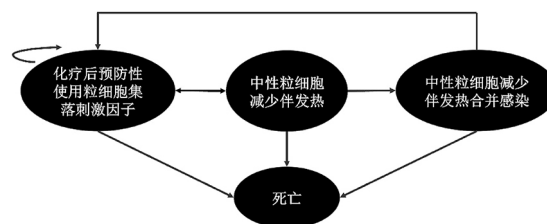


图1 模型A 化疗周期内短期马尔可夫(Markov)模型

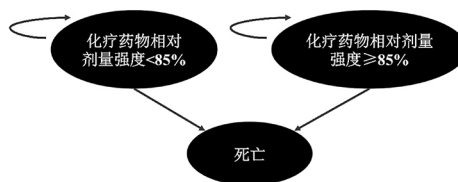


图2 模型B 化疗周期结束后长期Markov模型

1.3 模型参数及来源

1.3.1 模型 A 转移概率 根据真实世界数据中患者入院时及经化疗后 48 h 预防性使用粒细胞集落刺激因子后病情变化情况进行状态分类,计算各状态患者的百分比,获得患者在不同状态间的转移概率。具体数值参见表 1。

1.3.2 模型 B 转移概率 柳叶刀全球癌症生存趋势监测研究显示我国卵巢癌患者化疗后 5 年生存率为 41.8%^[14]。当 RDI < 85% 时,卵巢癌患者死亡风险比(HR)为 1.71^[15],通过转移概率计算公式 1 和 2 计算可得出无 RDI 患者的每年死亡率^[12]。假设卵巢癌患者化疗 5 年后疾病治愈,则 5 年后患者的死亡率以我国女性人群全因死亡率计算,数据来源于《2022 年中国人口和就业统计年鉴》^[13]。

$$r = \frac{\ln(1 - P_0)}{t_0} \quad \text{公式(1)}$$

$$P = 1 - e^{-rt} \quad \text{公式(2)}$$

P 为一个循环周期的转移概率, t 为循环周期的时间, P_0 和 t_0 为原临床试验中的发生概率和时间周期, r 为常数。

1.3.3 效用参数 本研究的健康效用数据来源于已发表的相关文献,具体数据见表 1^[16-17]。

1.3.4 成本参数 本研究从医疗卫生系统角度出发,成本仅考虑直接医疗成本,包括 PEG-rhG-CSF(新瑞白)、rhG-CSF(立生素)成本、化疗药品成本、发生 RDI < 85% 成本、FN 治疗成本及合并感染的治疗成本、因住院治疗产生的其他成本(表 1)。在防治上皮性卵巢癌化疗引起的中性粒细胞减少Ⅲ期临床试验中 PEG-rhG-CSF 组与 rhG-CSF 组不良事件发生率比较差异无统计学意义,与真实世界观察一致,因此在本模型中不考虑相关药物不良反应处置成本^[7]。

表 1 马尔可夫(Markov)模型相关参数汇总

参数列表	聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子 (PEG-rhG-CSF)	重组人粒细胞集落刺激因子 (rhG-CSF)	分布	数据来源
转移概率				
化疗后预防性使用粒细胞集落刺激因子状态				
至中性粒细胞减少伴发热状态	0.007	0.036 5	Beta	真实世界
至死亡	0.001	0.001	Beta	[18]
中性粒细胞减少伴发热状态				
至中性粒细胞减少伴发热合并感染状态	0.547	0.547	Beta	[19-20]
至死亡	0.084	0.084	Beta	[21]
中性粒细胞减少伴发热合并感染状态至死亡	0.092	0.092	Beta	[19-20]
中性粒细胞减少伴发热状态至化疗药物相对剂量强度 < 85%	0.677	0.677	Beta	[22]
未发生中性粒细胞减少伴发热至化疗药物相对剂量强度 < 85%	0.417	0.417	Beta	[22]
成本参数/元				
聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子/周期	3 390		Gamma	真实世界
重组人粒细胞刺激因子针/周期	792		Gamma	真实世界
单周期化疗费用($n = 171$)	2 795.25 ± 499.97		Gamma	真实世界
单次人均住院费用($n = 171$)	13 481.55 ± 5 286.40		Gamma	真实世界
中性粒细胞减少伴发热治疗费用	25 000		Gamma	专家意见
中性粒细胞减少伴发热合并感染治疗费用	50 000		Gamma	专家意见
化疗药物相对剂量强度 < 85% 成本/ $d(n = 171)$	1 723.17 ± 682.86		Gamma	真实世界
效用参数				
化疗后预防性使用粒细胞集落刺激因子状态	0.81		Beta	[16]
中性粒细胞减少伴发热状态	0.56		Beta	[16]
中性粒细胞减少伴发热合并感染状态	0.56		Beta	[16]
卵巢癌全化疗周期结束后	0.84		Beta	[17]
贴现(成本/效用)	0.05			[23]

1.4 不确定性分析

1.4.1 敏感性分析 本研究应用单因素敏感性分析和概率敏感性分析来验证模型的稳健性。单因素敏感性分析是指固定其他参数不变,估算改变单个变量对结果的影响,变化范围设定参见图 3,结果通过龙卷风图表示。概率敏感性分析从相应的参数分

布中随机抽取数值,运用二阶蒙特卡罗模拟迭代 1 000 次得到,结果通过成本-效用可接受曲线及增量成本-效用比散点图表示^[24]。

1.4.2 情景分析 受集采政策影响,国内部分省份相关研究药品价格在 2023 年上半年又有一定程度的调整,因此本研究在原模型的基础上,使用新调

整的价格,即在新价格基础上再降价 50%,进行情景分析,以评估研究药物的经济性。

2 结果

2.1 基础分析结果

基于构建的短、长期 Markov 模型,基础分析结果显示:PEG-rhG-CSF 组和 rhG-CSF 组的治疗总成本和产出分别为 199 122.21 元、6.17 QALYs 和 201 401.84 元、5.90 QALYs。相较于 rhG-CSF 组,PEG-rhG-CSF 组患者多获得 0.27 QALYs,成本减少

2 279.63 元,ICER 值为-8 393.90 元/QALY。根据《中国药物经济学评价指南 2020》^[23],PEG-rhG-CSF 较 rhG-CSF 用于预防卵巢恶性肿瘤患者化疗引起的中性粒细胞减少具有绝对经济学优势。

2.2 敏感性分析结果

单因素敏感性分析结果显示 FN 合并感染治疗费用、FN 治疗费用、贴现、FN 至 FN 合并感染状态转移概率和 PEG-rhG-CSF 价格对 ICER 影响最大,提示决策时要关注这些变量在具体情境下的取值。

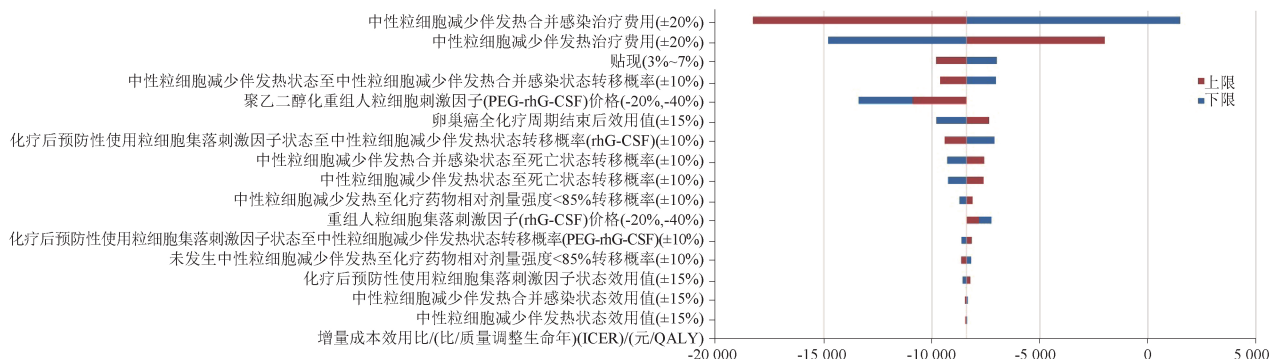


图3 单因素敏感性分析结果

率敏感性分析结果以散点图展示见图 4。散点主要位于第 1、4 象限,大部分散点位于 1 倍人均国内生产总值(GDP)线以下,绝大部分散点位于 3 倍人均 GDP 线以下。且在不同意愿支付阈值绘制的成本-效果可接受曲线(图 5)中,当意愿支付阈值为 1 倍人均 GDP(85 698 元)^[25]时,PEG-rhG-CSF 更具有经济性的概率为 88.9%,当阈值为 3 倍人均 GDP 时,PEG-rhG-CSF 更具有经济性的概率达 98.1%。

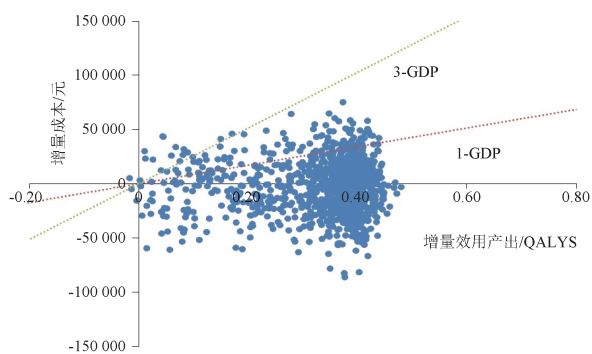


图4 PEG-rhG-CSF 与 rhG-CSF 相比的增量成本-效用比散点图

2.3 情景分析结果

受集采政策影响,2023 年上半年部分省份研究

药物 PEG-rhG-CSF(新瑞白)和 rhG-CSF(立生素)价格大幅度下降,分别从单支 1 695 元、132 元降至 697 元、38.46 元。因此在建立的模型上使用 2023 集采新价格及再降价 50% 进行情景分析,以评估 PEG-rhG-CSF 的经济性。模拟结果见图 6,随着药品价格的降低,PEG-rhG-CSF 经济学优势进一步增大,且降价越多,PEG-rhG-CSF 经济学优势增大越明显,这与单因素敏感性分析结果一致。

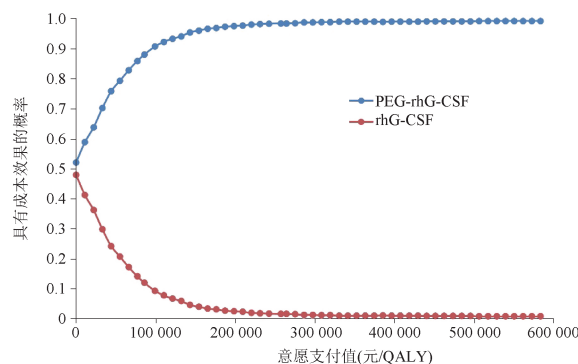


图5 两种预防用药方案的成本-效果可接受曲线

3 讨论

紫杉醇和卡铂联合化疗方案成为大多数卵巢癌

一线化疗方案中的首选方案,其最主要的不良反应为血液学毒性反应,其导致 3/4 级中性粒细胞减少发生率高达 50% ~ 88%,可能导致化疗减量及化疗延迟,为 FN 中危化疗方案^[26]。临床研究表明,预防性使用 PEG-rhG-CSF 可有效降低妇科恶性肿瘤患者化疗期间中性粒细胞减少症的发生率、FN 发生率,疗效与 rhG-CSF 相当或更具优势,但操作更为简便,仅需 1 次注射即可维持有效血药浓度,且安全性良好^[6-7,26]。但 PEG-rhG-CSF 单支价格远高于 rhG-CSF,多达十几倍,给患者造成一定负担。真实世界数据来源于现实的医疗环境,较随机对照试验(RCTs)数据,基于真实世界数据开展的药物经济学评价能够反映更加接近实际的情况,为医疗决策者提供更加真实的证据作为参考依据^[27]。因此,本研究基于真实世界数据,从中国临床出发评估 PEG-rhG-CSF 与 rhG-CSF 的成本效用。

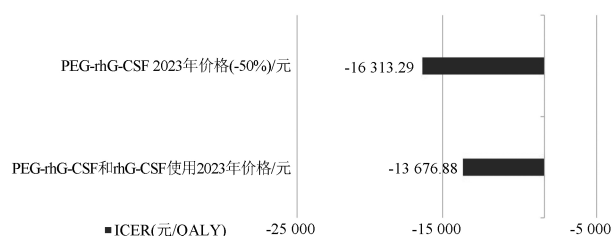


图6 药品价格受集采政策影响的情景分析结果

本研究从医疗卫生系统角度,考虑直接医疗成本,基于收集的卵巢癌患者资料,构建了 Markov 模型,模拟化疗引起的中性粒细胞减少症对上皮性卵巢癌患者短期和长期生存的影响,评估预防性使用 PEG-rhG-CSF 和 rhG-CSF 的成本效用。基础分析结果显示 ICER 值为-8393.90 元/QALY,PEG-rhG-CSF 具有绝对经济学优势,敏感性分析结果和情景分析结果均证明了基础分析结果的稳健性。

本研究证实了 PEG-rhG-CSF 较 rhG-CSF 用于预防中国卵巢癌患者化疗引起的中性粒细胞减少症具有绝对经济学优势,与国外研究结果一致^[9-10]。研究显示,虽然 PEG-rhG-CSF 价格远高于 rhG-CSF,但其每周期仅需 1 次给药,发生 FN、RDI < 85% 的风险更低,而短效 rhG-CSF 每周期需多次给药,患者承受更多治疗痛苦和更大治疗风险。此外,单因素敏感性分析和情景分析结果均提示 PEG-rhG-CSF 价格是影响 ICER 的主要影响因素之一,在新一轮集采价格调控时可参考本研究情景分析结果,对 PEG-rhG-CSF 价格适当下调,不仅节约医保基金,患者也

更能获益。另外,PEG-rhG-CSF 和 rhG-CSF 虽均在国家医保药品目录内,但限定了支付范围,PEG-rhG-CSF 限前次化疗发生过重度中性粒细胞减少合并发热的患者,rhG-CSF 限放疗后的骨髓抑制。在当前集采政策下,PEG-rhG-CSF 的药品可负担性已大幅度提高,或许在未来的集采政策价格进一步调控下,结合医保基金可负担性,可考虑将 PEG-rhG-CSF 预防性用药也纳入医保支付范围。

本研究也存在一定的局限性:①收集的数据来自于真实世界回顾性病例,混杂因素较多,虽然采用统计方法消除可能存在的偏倚,但可靠性可能不如 RCTs;②模型中的部分转移概率、效用值来自于国外参考文献,与中国卵巢癌患者疾病特点可能存在一定差异;③卵巢癌患者存在长期复发的问题,由于复发状态的复杂性,本研究长期模型未考虑患者复发状态,有待在接下来的研究中进一步完善;④由于未找到卵巢癌患者全部化疗周期结束后 2 年及以上时间患者健康效用值,仅将患者全部化疗周期结束后 1 年健康效用值作为长期模型中卵巢癌化疗后的效用值。

总之,本研究结果表明,与 rhG-CSF 相比,PEG-rhG-CSF 用于预防中国卵巢恶性肿瘤患者化疗引起的中性粒细胞减少症更具有经济学优势。

REFERENCES

- [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] Society of Gynecological Cancer of China Anti-Cancer Association. Guidelines for diagnosis and treatment of ovarian malignancies (2021 edition) [J]. *China Oncol* (中国癌症杂志), 2021, 31(6):490-500.
- [3] ZHENG R S, ZHANG S W, ZENG H M, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2016 [J]. *J Natl Cancer Cent*, 2022, 2(1):1-9.
- [4] Chinese Society of Clinical Oncology Guidance Working Committee. Guidelines for standardized management of neutropenia induced by chemotherapy and radiotherapy [J]. *Chin J Oncol* (中华肿瘤杂志), 2017, 39(11):868-878.
- [5] Guidelines Committee of Chinese Society of Clinical Oncology. Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) guidelines for standardized management of tumor chemoradiotherapy-related neutropenia (version 2021) [J]. *Chin Clin Oncol* (临床肿瘤学杂志), 2021, 26(7):638-648.
- [6] LI X D, GUO H Y, LI Y. On value of primary and secondary prophylactic use of pegylated recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in chemotherapy after primary tumor cell reduction for ovarian cancer [J]. *Chin J Minim Invasive Surg* (中国微创外科杂志), 2022, 22(3):197-201.
- [7] LI L, MA S, WU M, et al. The prophylactic effects of long-acting granulocyte colony-stimulating factor for febrile neutropenia in

- newly diagnosed patients with epithelial ovarian cancer: a randomised controlled study[J]. *BMJ Support Palliat Care*, 2019, 9(4):373-380.
- [8] GU X, ZHANG T, WANG Z X. Clinical study of mecapegl-grastim in the prevention of chemotherapy-induced severe neutropenia in patients with malignant tumor [J]. *Chin Pharm J*(中国药理学杂志), 2023, 58(7):638-642.
- [9] ELDAR-LISSAI A, COSLER L E, CULAKOVA E, *et al.* Economic analysis of prophylactic pegfilgrastim in adult cancer patients receiving chemotherapy[J]. *Value Health*, 2008, 11(2):172-179.
- [10] FUST K, LI X, MASCHIO M, *et al.* Cost-effectiveness of prophylaxis treatment strategies for febrile neutropenia in patients with recurrent ovarian cancer [J]. *Gynecol Oncol*, 2014, 133(3):446-453.
- [11] ZHAO J, QIAO G X, LIANG Y, *et al.* Cost-effectiveness analysis of PEG-rhG-CSF as primary prophylaxis to chemotherapy-induced neutropenia in women with breast cancer in China: results based on real-world data[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 2(12):754366.
- [12] JIANG L T, GU C L, CHEN B B, *et al.* Cost-effectiveness Analysis of Thiopentyl and Recombinant Human Granulocyte Stimulating Factor in Preventing Decrease of Related Neutropenia in Chemotherapy in Breast Cancer Patients [J]. *China J Pharm Econ*(中国药物经济学), 2019, 14(10):12-19.
- [13] Department of Population and Employment Statistics National Bureau of Statistics. *China Population & Employment Statistical Yearbook 2022*(中国人口和就业统计年鉴 2022) [M]. China Statistics Press, 2022: 144-146.
- [14] ALLEMANI C, MATSUDA T, DI C V, *et al.* Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries[J]. *Lancet*, 2018, 391(10125):1023-1075.
- [15] HANNA R K, PONIEWIERSK M S, LASKE R A, *et al.* Predictors of reduced relative dose intensity and its relationship to mortality in women receiving multi-agent chemotherapy for epithelial ovarian cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2013, 129(1):74-80.
- [16] HAVRILESK L J, BROADWATE G, DAVIS D M, *et al.* Determination of quality of life-related utilities for health states relevant to ovarian cancer diagnosis and treatment [J]. *Gynecol Oncol*, 2009, 113(2):216-20.
- [17] HESS L M, BRADY W E, HAVRILESKY L J, *et al.* Comparison of methods to estimate health state utilities for ovarian cancer using quality of life data: a Gynecologic Oncology Group study [J]. *Gynecol Oncol*, 2013, 128(2):175-80.
- [18] AKPO E H, JANSEN I R, MAES E, *et al.* Cost-utility analysis of lipegfilgrastim compared to pegfilgrastim for the prophylaxis of chemotherapy-induced neutropenia in patients with stage II-IV breast cancer[J]. *Front Pharmacol*, 2017, 9(8):614.
- [19] CHEN X, FENG S Z. Interpretation of guidelines for clinical use of antibiotics in Chinese neutropenia patients with fever(2020 Edition) [J]. *Clin Med J*(临床药物治疗杂志), 2021, 19(9):14-17.
- [20] YAN C H, XU T, ZHENG X Y, *et al.* Epidemiology of febrile neutropenia in patients with hematological disease-a prospective multicentre survey in China[J]. *Chin J Hematol*(中华血液学杂志), 2016, 37(3):177-182.
- [21] DULISSE B, LI X, GAYLE J A, *et al.* A retrospective study of the clinical and economic burden during hospitalizations among cancer patients with febrile neutropenia[J]. *J Med Econ*, 2013, 16(6):720-735.
- [22] CRAWFOR J, DALE D C, KUDERER N M, *et al.* Risk and timing of neutropenic events in adult cancer patients receiving chemotherapy: the results of a prospective nationwide study of oncology practice[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2008, 6(2):109-118.
- [23] LIU G E. *China Guidelines for Pharmacoeconomic Evaluations*(中国药物经济学评价指南) [M]. Beijing: China Market Press, 2020: 25-47.
- [24] YANG F N, HE X N, WU J. Economic evaluation of novel direct-acting antivirals in the treatment of chronic hepatitis C virus genotype 1b in China based on markov model [J]. *Chin Pharm J*(中国药理学杂志), 2019, 54(15):1276-1284.
- [25] National Bureau of Statistics of China 2022 Per Capita GDP [EB/OL]. <https://data.stats.gov.cn/easyquery.htm?cn=C01&zb=A0201&sj=2022>.
- [26] ZHANG Y L, ZHANG S Q. Chinese expert consensus on the application of pegylated recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (PEG-rhG-CSF) during chemoradiotherapy for gynecological malignancies (2023 Edition) [J]. *Anti-tumor Pharm*(肿瘤药理学), 2023, 13(1):1-10.
- [27] LIU X L, HAN S, GUAN H J, *et al.* Pharmacoeconomics evaluations based on real world data [J]. *Chin Res Hosp*(中国研究型医院), 2017, 4(3):24-27.

(收稿日期:2023-06-30)