

# 阿得贝利单抗联合化疗一线治疗广泛期小细胞肺癌的成本效果分析

李越<sup>1</sup>, 孔树佳<sup>1,2</sup>, 赵嫔<sup>1</sup>, 王雪梅<sup>1</sup>, 梁丽菊<sup>1</sup>, 翁稚颖<sup>1\*</sup> (1.昆明医科大学药学院, 云南省天然药物药理重点实验室, 昆明 650500; 2.云南省肿瘤医院, 昆明 650118)

**摘要:** 目的 从中国医疗卫生体系角度评价阿得贝利单抗联合化疗对比化疗一线治疗广泛期小细胞肺癌的成本效果。方法 采用 CAPSTONE-1 临床试验所获数据 (阿得贝利单抗组 230 例, 化疗组 232 例), 建立马尔可夫模型模拟广泛期小细胞肺癌疾病过程。分别计算每组的总成本、质量调整生命年 (quality-adjusted life-years, QALYs)、增量成本效果比 (incremental cost-effectiveness ratio, ICER)。对关键参数进行敏感性分析。结果 与单纯化疗方案 (依托泊苷联合卡铂) 相比, 在考虑慈善援助的情景下, 阿得贝利单抗联合化疗的 ICER 为 157 128.79 元·QALY<sup>-1</sup>, 在不考虑慈善援助的条件下, 阿得贝利单抗联合化疗的 ICER 为 351 367.27 元·QALY<sup>-1</sup>。敏感性分析结果显示效用值和阿得贝利单抗的价格是主要的影响因素。结论 阿得贝利单抗联合化疗方案对比单纯化疗方案治疗广泛期小细胞肺癌在中国现有的经济水平下不具有成本效果优势; 考虑慈善赠药时, 阿得贝利单抗联合化疗方案具有成本效果优势的概率为 44.5%。

**关键词:** 阿得贝利单抗; 小细胞肺癌; 成本效用分析; 药学; 经济学

中图分类号: R956 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2024)09-1267-08

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20231119

引用本文: 李越, 孔树佳, 赵嫔, 等. 阿得贝利单抗联合化疗一线治疗广泛期小细胞肺癌的成本效果分析[J]. 中国现代应用药学, 2024, 41(9): 1267-1274.

## Cost-effectiveness Analysis of Adebrelimab Combined with Chemotherapy in First Line Treatment of Extensive Stage Small-cell Lung Cancer

LI Yue<sup>1</sup>, KONG Shujia<sup>1,2</sup>, ZHAO Pin<sup>1</sup>, WANG Xuemei<sup>1</sup>, LIANG Liju<sup>1</sup>, WENG Zhiying<sup>1\*</sup> (1.School of Pharmaceutical Science, Kunming Medical University, Yunnan Key Laboratory of Pharmacology for Natural Products, Kunming 650500, China; 2.Yunnan Provincial Tumor Hospital, Kunming 650118, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To evaluate the cost-effectiveness of adebrelimab combined with chemotherapy versus chemotherapy alone in the first-line treatment of extensive stage small cell lung cancer from Chinese healthcare system perspective. **METHODS** Using the data obtained from the CAPSTONE-1 trial (230 cases for adebrelimab group, and 232 cases for chemotherapy group), Markov model was created for simulation of the disease development process of the extensive stage small cell lung cancer. The total costs, quality-adjusted life-years (QALYs) and incremental cost-effectiveness ratio (ICER) in each group were calculated. The sensitivity of key parameters was analyzed. **RESULTS** Compared with pure chemotherapy (etoposide plus carboplatin chemotherapy), the ICER of adebrelimab combined with chemotherapy was 157 128.79 yuan·QALY<sup>-1</sup> under the situation of charity assistance, and 351 367.27 yuan·QALY<sup>-1</sup> in the environment of no charity assistance. Sensitivity analysis showed that the utility and the cost of adebrelimab were the main influence parameter. **CONCLUSION** Adebrelimab combined with chemotherapy regimen has no cost-effective advantage versus chemotherapy alone in the treatment of extensive stage small cell lung cancer under the current economic level of China; the probability of adebrelimab combined with chemotherapy being cost-effectiveness was 44.5% under the situation of charity assistan.

**KEYWORDS:** adebrelimab; small cell lung carcinoma; cost-utility analysis; pharmaceutical; economics

肺癌是全球范围内最常见的恶性肿瘤之一, 2018 年全球新发肿瘤病例中, 新发肺癌病例占 11.58%; 肺癌死亡病例占全球肿瘤死亡病例的 18.43%<sup>[1]</sup>。小细胞肺癌是一种起源于支气管黏膜或腺体的一类恶性肿瘤, 具有侵袭性强、恶性程

度高、易转移且较早转移、易复发等特点。既往其一线标准治疗方案为依托泊苷联合顺铂或卡铂<sup>[2]</sup>, 但几乎所有患者都会出现耐药和复发, 中位生存时间仅为 10 个月, 2 年生存率 < 5%<sup>[3]</sup>。阿得贝利单抗是一种人源化抗 PD-L1 单克隆抗体, 能通

基金项目: 云南省国际科技合作平台-滇美分子药物联合研究中心项目 (2015IC001)

作者简介: 李越, 女, 硕士生 E-mail: ly06232022@163.com \*通信作者: 翁稚颖, 女, 博士, 教授, 博导 E-mail: weng\_zy@sina.com

过特异性结合 PD-L1 分子，阻断导致肿瘤免疫耐受的 PD-1/PD-L1 通道，重新激活免疫系统的抗肿瘤活性，达到治疗肿瘤的目的。一项随机双盲 III 期临床试验 CAPSTONE-1 结果表明，相比于传统化疗，阿得贝利单抗联合化疗的中位总生存时间延长 2.5 个月，中位无进展生存时间延长 0.2 个月，均优于化疗组<sup>[4]</sup>，基于这项试验结果，2023 年 3 月，国家药品监督管理局批准阿得贝利单抗联合卡铂和依托泊昔用于广泛期小细胞肺癌患者的一线治疗。虽然阿得贝利单抗展现出较好的疗效和安全性，为广泛期小细胞肺癌患者带来了更长的生存获益，但其高昂的价格也为患者和社会带来了极大的经济负担。对阿得贝利单抗联合化疗一线治疗广泛期小细胞肺癌的经济学研究是今后制定相关患者援助项目 (Patient Assistance Program, PAP)、医疗决策等参考的重要手段<sup>[5-6]</sup>。本研究基于 CAPSTONE-1 研究结果，从中国医疗卫生体系角度出发，评价阿得贝利单抗联合化疗对比化疗一线治疗广泛期小细胞肺癌的经济性。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床数据来源

患者来源为以中国人群为主要研究对象的 CAPSTONE-1 临床试验<sup>[5]</sup>，该试验旨在评估一种新型 PD-L1 抗体阿得贝利单抗联合化疗在广泛期小细胞肺癌治疗中的疗效与安全性。纳入标准：①年龄在 18~75 岁；②经组织学或细胞学明确证实的广泛期小细胞肺癌患者；③美国东部肿瘤协作组 (eastern cooperative oncology group, ECOG) 体能状态评分均为 0 分或 1 分，既往未接受过系统治疗；④根据实体瘤的疗效评价标准 (RECIST 1.1) 具有可测量病灶；⑤预期寿命  $\geq 3$  个月。关键排除标准：①活动性或者既往自身免疫性疾病；②活动性严重感染；③在第 1 次研究剂量前 14 d 内使用皮质类固醇，曾使用过 T 细胞共刺激抑制剂或免疫检查点抑制剂进行治疗。试验共纳入 462 例符合条件的患者，随机分为阿得贝利单抗联合化疗组 (阿得贝利单抗组， $n=230$ ) 和单纯化疗组 (化疗组， $n=232$ )。阿得贝利单抗组给予阿得贝利单抗 ( $20 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ，iv，第 1 日) 联合依托泊昔 ( $100 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$ ，iv，第 1~3 日) 和卡铂 (曲线下面积  $5 \text{ mg}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{mL}^{-1}$ ，iv，第 1 日) 治疗 6 个周期，21 d 为 1 个周期，序贯阿得贝利单抗  $20 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ，每周期 1 次维持治疗直至 2 年。化疗组接受依

托泊昔和卡铂治疗，用药方法同前，共治疗 6 个周期。在治疗过程中出现疾病进展后停止当前治疗方案并转入二线治疗。为了简化模型，患者疾病进展后，假设部分患者接受二线化疗，剩余患者接受最佳支持治疗；根据 CAPSTONE-1 研究，阿得贝利单抗组 40% 的患者和化疗组 52% 的患者接受二线化疗<sup>[4]</sup>，但 CAPSTONE-1 研究中未提到具体二线治疗方案，故本研究假设疾病进展后患者采用标准二线治疗方案<sup>[7]</sup>，即 1~5 d 静脉输注拓扑替康  $1.2 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$ ，21 d 为 1 个周期。

### 1.2 模型结构

根据疾病发展过程，研究使用 Markov 模型对疾病进程进行模拟：无进展生存 (progression-free survival, PFS)、疾病进展 (progressive disease, PD) 和死亡 (Death) 状态，模型结构见图 1。综合考虑 CAPSTONE-1 临床试验给药方案和治疗周期，将模型周期定为 3 周，总模拟时间长度设置为 10 年。本模型假设所有患者的初始状态均处于 PFS 阶段，患者在每个周期只能处于 1 种健康状态并接受相应的治疗。

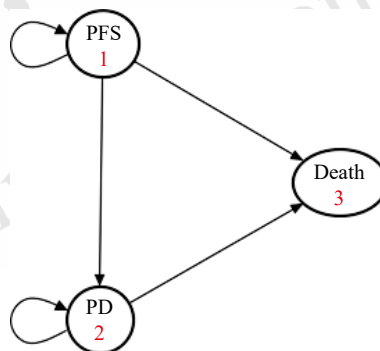


图 1 模型结构

Fig. 1 Model structure

### 1.3 转移概率

各状态间的转移概率所用的生存曲线来自 CAPSTONE-1 临床试验数据，首先应用 Engauge Digitizer 软件提取 CAPSTONE-1 研究中患者的 PFS 和总生存期 (overall survival, OS) 曲线数据，参考 Hoyle 等<sup>[8]</sup>的研究，使用 R 软件 (4.2.1) 重构患者个体水平数据并进行生存曲线的参数分布拟合 (包括 Weibull 分布、Log-normal 分布、Log-logistic 分布、Gompertz 分布、Gamma 分布和指数分布)，根据赤池信息准则 (akaike information criterion, AIC) 和贝叶斯信息准则 (bayesian information criterion, BIC) 选择最优分布<sup>[8-9]</sup>，通过

对比中位时间，显示拟合结果较准确。根据 AIC 和 BIC 检验结果，本研究选用 Log-logistic 分布进行生存曲线拟合，具体拟合结果见表 1。转移概率的计算过程和方法参考周挺等<sup>[10]</sup>的研究，基于 Log-logistic 分布，在时间  $t$  的生存概率函数为  $S(t) = (1 + (\lambda t)^\gamma)^{-1}$ ，在时间  $t$  的死亡概率函数为  $F(t) = 1 - (1 + (\lambda t)^\gamma)^{-1}$ 。  $S(t)$ : 生存概率;  $F(t)$ : 死亡概率;  $t$ : 时间周期;  $\lambda$ : scale 尺度参数;  $\gamma$ : shape 形状参数，由此得到最优拟合分布下的 PFS 数据和 OS 数据，从而可以计算得到从 PFS 状态到 PFS 状态的转移概率 (pFTF); PES 到死亡的转移概率假设为自然死亡率，故使用 2022 年中国人群的自然死亡率作为 PFS 状态到死亡状态的转移概率 (pFTD)<sup>[11]</sup>; 从 PFS 状态转移到 PD 状态的转移概率 (pFTP) 计算方法为  $pFTP = 1 - pFTF - pFTD$ ; 最后，计算从 PD 到 PD 的转移概率 pPTP，需明确某一周期处于 PD 的患者数 (Npd2) 来源于两部分：上一周期处于 PFS 转移到 PD 的人数 ( $Npfs1 * pFTD$ ) 和上一周期处于 PD 的患者仍处于进展的数量 ( $Npd1 * pPTP$ )。因此，可得到等式： $Npd2 = Npfs1 * pFTD + Npd1 * pPTP$ ，从而可以计算每一周期的 pPTP<sup>[10]</sup>。具体转移概率及拟合参数见表 2。

表 1 生存曲线拟合结果对比与分布选择

Tab. 1 Comparison and distribution selection of survival cure fitting results

组别	曲线类别	函数分布类型	AIC值	BIC值	中位生存时间 (拟合/原始)/月
阿得贝利单抗组	PFS	log-Logistic	1 098.48	1 105.35	5.93/5.80
	OS	log-Logistic	1 211.49	1 218.37	15.17/15.30
化疗组	PFS	log-Logistic	980.16	987.06	5.65/5.60
	OS	log-Logistic	324.47	1 331.37	12.94/12.80

表 2 转移概率和拟合参数

Tab. 2 Transition probability and fitting parameters

组别	变量	第1年转移 概率/%	第10年转移 概率/%	参数	Scale ( $\lambda$ )	Shape ( $\gamma$ )
化疗组	pFTD	0.07	0.07	OS	0.077	2.667
	pFTF	82.97	98.08	PFS	0.177	3.358
	pFTP	92.25	98.46			
阿得贝利单抗组	pFTD	0.07	0.07	OS	0.063	1.931
	pFTF	90.66	98.79	PFS	0.150	2.121
	pFTP	93.55	98.79			

#### 1.4 成本和效用值

本研究从医疗卫生体系角度出发，因此仅纳

入直接医疗成本，包括药品费用、常规随访费用、疾病终末期姑息治疗费用、最佳支持治疗费用、二线治疗费用、严重不良反应的处理费用。给药方案参考 CAPSTONE-1 临床试验数据。为了简化模型，本研究仅纳入 CAPSTONE-1 中  $\geq 3$  级且发生率  $\geq 5\%$  的不良反应，包括中性粒细胞减少、白细胞计数下降、血小板减少、贫血。临床中若发生  $\geq 3$  级的不良反应，医师可能做出停药或换药决定，因此本研究模型假设不良反应的处理费用为一次性成本。国内已有医疗机构对部分昂贵的化疗药品展开分剂量调配、收费和报销模式<sup>[12]</sup>，本研究参考耿魁魁等<sup>[13]</sup>研究，假设阿得贝利单抗在临床中使用分剂量调配和收费，最大程度减少药品浪费。但目前中国仅对部分昂贵化疗药物开展了分剂量收费的研究<sup>[12]</sup>，因此其他化疗药品则基于给药方案中的剂量要求选择最小规格药品，最大程度减少药品浪费。阿得贝利单抗的成本按其在国内中标价格计算，模型中其他药品价格来自 2022 年药智网中标价格的中位数，处理不良反应成本、随访成本、效用值等均参考已发表的文献<sup>[14-18]</sup>，模型假设患者肌酐清除率为  $60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ ，体表面积为  $1.72 \text{ m}^2$ ，体质量为  $65 \text{ kg}$ <sup>[19]</sup>，通过以上数据可以计算出药品费用 (即每周期的药品支数  $\times$  药品单价  $\times$  用药期)。目前国内尚未公布任何阿得贝利单抗相关的慈善赠药方案，因此本研究参考同样为国产免疫抑制剂的信迪利单抗一项名为“舒心可依-肿瘤免疫治疗患者救助项目”的慈善赠药方案<sup>[20]</sup>。具体方案如下：“首轮 2+2，后续 5+N”，“首轮 2+2”即患者自费购买 2 周期阿得贝利单抗，就可以获得 2 周期药品救助；“后续 5+N”即患者再自费购买 5 周期阿得贝利单抗，可获得药品救助直至 PD，但是累积使用阿得贝利单抗的时间  $\leq 24$  个月。本情境中假设所有患者均满足慈善赠药条件，研究分析无慈善援助和有慈善援助情况下 2 个治疗方案的经济性。

#### 1.5 评估指标

本研究的主要评估指标为增量成本-效果比 (incremental cost-effectiveness, ICER)，主要产出指标为质量调整生命年 (quality-adjusted life-years, QALYs) 和总成本。模型中的成本与效用均进行半周校正。  $ICER = (C_{ad} - C_{ch}) / (E_{ad} - E_{ch})$ ，其中  $C_{ad}$  为阿得贝利单抗组成本， $C_{ch}$  为化疗组成本， $E_{ad}$  为阿



得贝利单抗组健康产出,  $E_{ch}$  为化疗组的健康产出。根据《中国药物经济学评价指南(2020)》, 成本和健康效用均以每年 5% 的贴现率进行计算, 敏感性分析设定范围为 0%~8%<sup>[21]</sup>。目前, 中国没有推荐的意愿支付阈值(willingness to pay, WTP), 故根据世界卫生组织(WHO)指南的推荐将 WTP 设为中国人均国内生产总值(GDP)的 3 倍<sup>[22]</sup>。据国家统计局数据显示, 2022 年中国人均 GDP 约 85 698 元, WTP 则设为 257 094 元·QALY<sup>-1</sup>。若 ICER 小于 WTP 值, 则阿得贝利单抗组相比于化疗组更具有成本效果性。

### 1.6 敏感性分析

本研究采用 TreeAge Pro 2022 进行敏感性分析。使用单因素敏感性分析评估每个参数的变化对结果的影响, 结果用龙卷风图表示。参数无法获得取值范围时, 以基础值上下浮动 20% 为变动范围, 模型参数及分布见表 3。概率敏感度分析应用蒙特卡洛模拟, 通过同时从预先指定的分布中重复采样 1 000 次, 计算不同治疗方案每次抽样的 ICER 值, 结果用成本-效果散点图和成本-效果可接受曲线(cost-effectiveness acceptability curve, CEAC)呈现。

## 2 结果

### 2.1 成本效果分析

将马尔可夫模型运行 10 年后, 阿得贝利单抗组和化疗组的患者几乎全部处于死亡状态。在未考虑援助方案的情景下, 阿得贝利单抗组相比于化疗组增加了 0.23 个 QALYs, 增加成本 257 238.06 元。考虑援助方案的情景下, 阿得贝利单抗组相比于化疗组增加了 0.23 个 QALYs, 增加成本 62 999.58 元, 分析结果见表 4。

### 2.2 敏感性分析结果

单因素敏感性分析结果用龙卷风图来表示, 见图 2。无论是否考虑慈善赠药, 对 ICER 影响最大的不确定因素均为 PD 状态效用值、PFS 状态效用值和阿得贝利单抗的价格。概率敏感性分析结果由散点图表示, 见图 3, 在考虑慈善赠药时, 所有点所代表的 ICER 值均高于 WTP 值, 在考虑慈善赠药的情况下, 阿得贝利单抗组具有成本效果优势的概率为 44.5%。成本效果可接受曲线结果显示, 在考虑慈善赠药的情景下, 当 WTP>266 585.01 元时, 阿得贝利单抗联合化疗方案相比单纯化疗方案更具有成本效果性; 在不考虑慈善赠药的情

景下, 当 WTP>1 088 512.18 元时, 阿得贝利单抗联合化疗方案相比单纯化疗方案更具有成本效果性, 见图 4。

表 3 模型参数基础值及变化范围

Tab. 3 Basic values and variation ranges of model parameters

参数	基线值	下限	上限	分布	来源
成本/元					
阿得贝利单抗(600 mg)	9 500	7 600	11 400	Gamma	药智网
依托泊苷(100 mg)	18	7.79	1 580	Gamma	药智网
卡铂(50 mg)	30.35	26.46	151.75	Gamma	药智网
拓扑替康(1mg)	401	60.37	401	Gamma	药智网
最佳支持治疗	2 328.24	1 476.22	2 910.34	Gamma	[14]
姑息治疗	18 127.88	13 595.91	22 659.85	Gamma	[14]
随访	325	276	359	Gamma	[14]
不良反应成本/元					
中性粒细胞减少	2 904	2 323	3 485	Gamma	[16]
白细胞计数下降	3 010	2 408	3 612	Gamma	[17]
血小板减少	20 982	16 786	25 178	Gamma	[16]
贫血	3 204	2 563	3 845	Gamma	[16]
健康效用					
PD效用值	0.321	0.05	0.473	Beta	[18]
PFS效用值	0.804	0.536	0.883	Beta	[18]
不良反应导致的负效用					
中性粒细胞减少	-0.2	-0.16	-0.24	Beta	[18]
白细胞计数下降	-0.2	-0.16	-0.24	Beta	[18]
血小板减少	-0.19	-0.15	-0.23	Beta	[18]
贫血	-0.073	-0.058	-0.088	Beta	[18]
其他参数					
体表面积/m <sup>2</sup>	1.72	1.38	2.06	Gamma	[19]
体质量/kg	65	52	78	Gamma	[19]
贴现率/%	5	0	8	Beta	[21]

表 4 基线分析结果

Tab. 4 Basic analysis result

组别	是否援助	QALYs	总成本/元	ICER/元·QALY <sup>-1</sup>
化疗组	-	0.36	94 129.21	-
阿得贝利单抗组	否	0.59	351 367.27	1 088 512.18
	是	0.59	157 128.79	266 585.01

## 3 讨论

中国的肺癌病例总数占全球肺癌病例总数的 23.7%, 死亡病例的 30%<sup>[23-24]</sup>。近年来, 免疫检查点抑制剂在肺癌治疗中取得了突破性的进步<sup>[25]</sup>。一项研究阿替利珠单抗联合化疗治疗广泛期小细胞肺癌的双盲 III 期临床试验 Impower133 数据显示<sup>[26]</sup>, 阿替利珠单抗联合化疗对比单纯化疗方

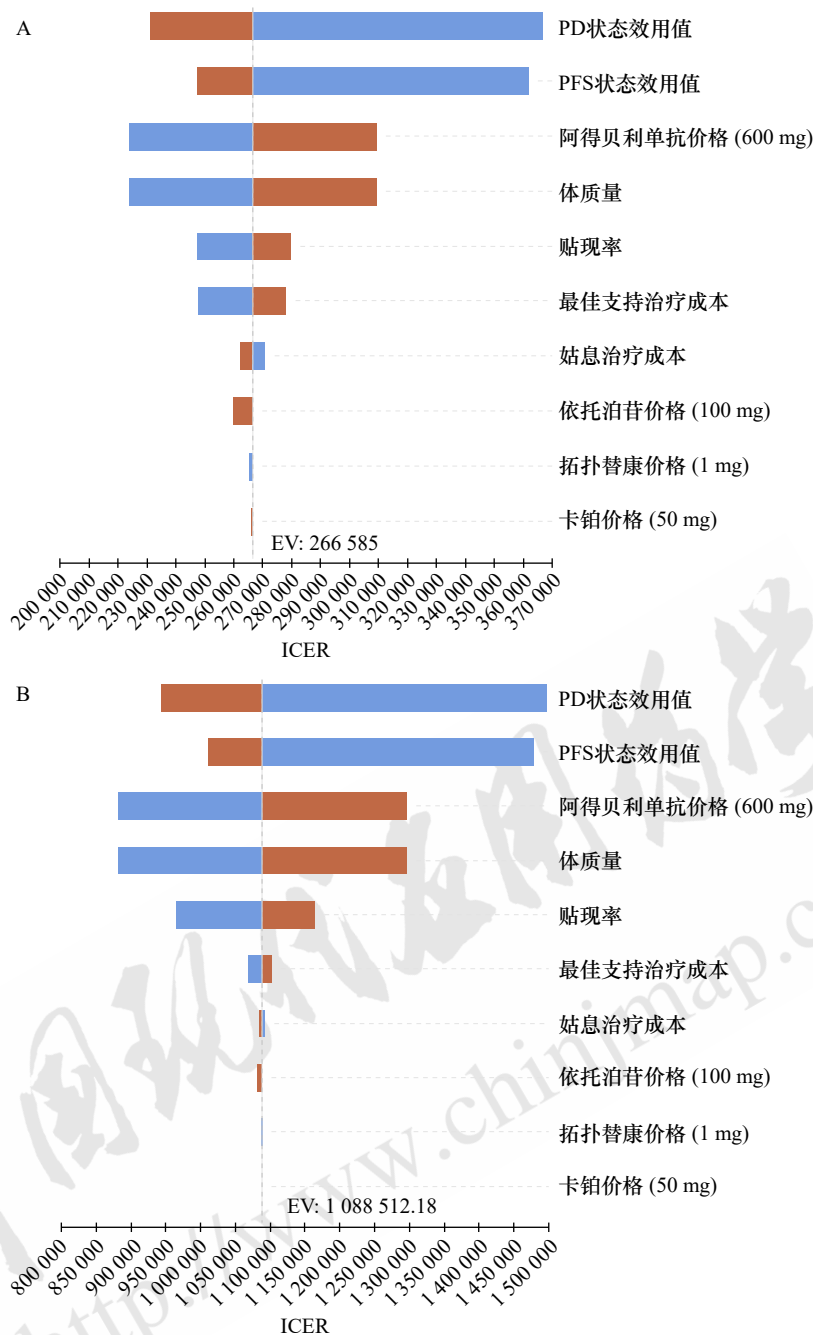


图2 单因素敏感性分析龙卷风图

A-考虑慈善赠药；B-不考虑慈善赠药。

Fig. 2 Tornado diagram of one-way sensitivity analysis

A-consider the situation of charity assistance; B-did not consider the situation of charity assistance.

案延长中位 OS 2.0 个月，延长 PFS 0.9 个月。KEYNOTE-028 临床试验研究结果显示<sup>[27]</sup>，帕博利珠单抗单药治疗 PD-L1 阳性，经治小细胞肺癌具有良好的抗肿瘤活性，但有 66.7% 的患者出现了 >3 级的不良反应。CAPTONE-1 临床试验数据显示<sup>[4]</sup>，阿得贝利单抗组相比于化疗组可以显著改善患者 OS(15.3 个月对比 12.8 个月)，且安全性良好。经过多年研究探索，小细胞肺癌一线治疗方

案从传统的化疗向免疫治疗联合化疗方案转变。但免疫抑制剂高昂的价格在没有医保报销和慈善援助的情况下几乎没有成本效果性。针对 impower133 临床试验的一项阿替利珠单抗联合化疗对比标准化疗的成本效用分析结果显示<sup>[15]</sup>，阿替利珠单抗联合化疗方案在中国现有的经济水平下不具有成本效用优势：阿替利珠单抗联合化疗组的增量成本效用比 (incremental cost-utility ratio,

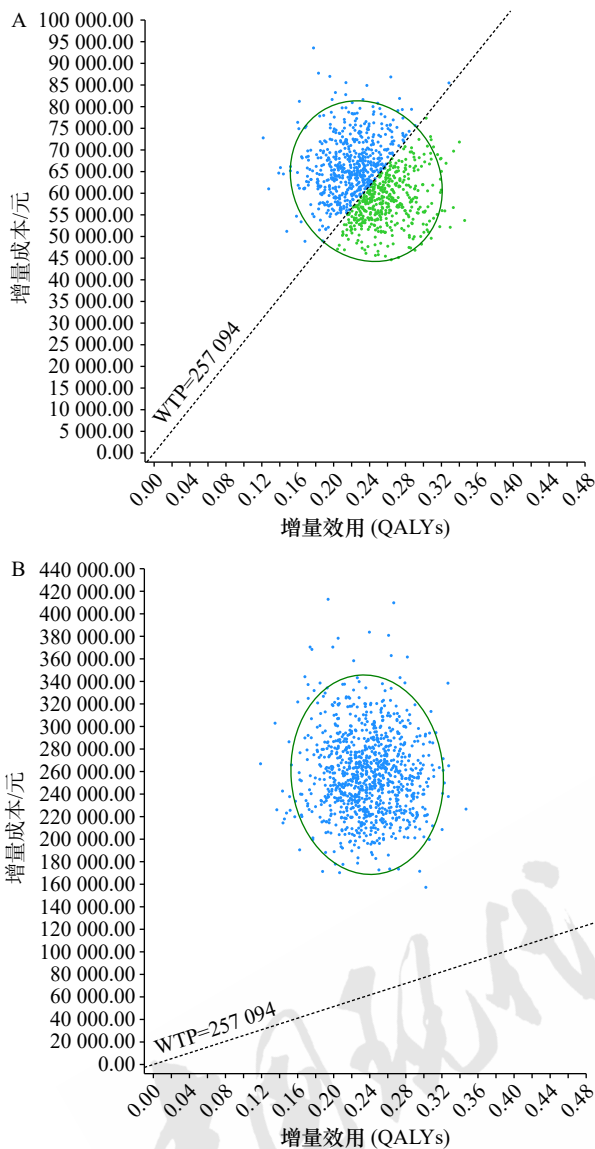


图3 概率敏感度分析结果图  
A-考虑慈善赠药；B-不考虑慈善赠药。

Fig. 3 Results of probabilistic sensitivity analysis  
A-consider the situation of charity assistance; B-did not consider the situation of charity assistance.

ICUR) 为 489 598.52 元·QALY<sup>-1</sup>，相比于化疗组增加 0.15 QALYs，增加成本 363 322 元，WTP 为 212 676 元。一项针对度伐利尤单抗联合化疗对广泛期小细胞肺癌的经济学评价研究结果显示<sup>[4]</sup>，度伐利尤单抗不具有成本效果性：有慈善援助情况下 ICER 为 811 310 元·QALY<sup>-1</sup>，相比于化疗组增加 0.22QALYs，增加成本 178 320 元，WTP 为 212 676 元·QALY<sup>-1</sup>。

阿得贝利单抗作为一种新型的 PD-L1 抑制剂在 2023 年 3 月通过国家药品监督管理局批准上市，联合卡铂和依托泊昔用于广泛期小细胞肺癌

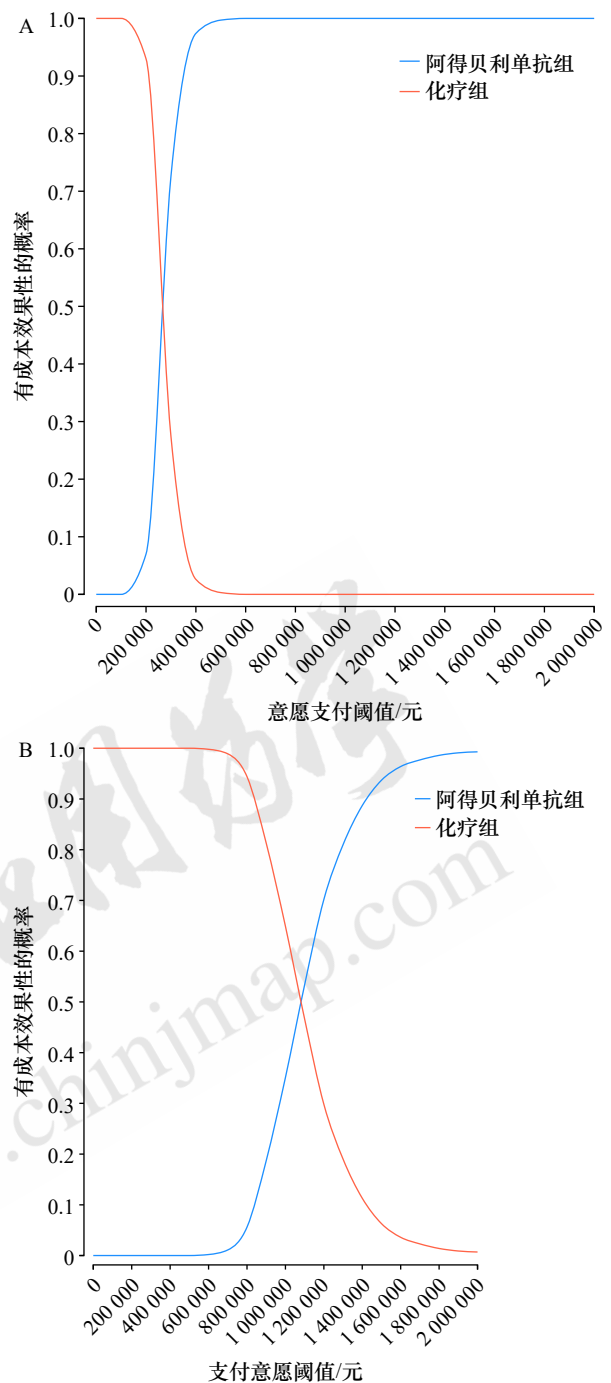


图4 成本效果的可接受曲线图  
A-考虑慈善赠药；B-不考虑慈善赠药。

Fig. 4 Acceptability curves of cost-effectiveness  
A-consider the situation of charity assistance; B-did not consider the situation of charity assistance.

患者的一线治疗。本研究从中国医疗卫生体系角度出发，采用 CAPSTONE-1 临床试验所获数据构建马尔可夫模型，评估阿得贝利单抗联合化疗对比化疗一线治疗广泛期小细胞肺癌的经济性，研究基线分析结果显示，阿得贝利单抗联合化疗获益更高的同时需要的总成本也更高，其 ICER 值为

1 088 512.18 元·QALY<sup>-1</sup>，远远高于中国 WTP 阈值；在考虑慈善赠药的情况下，其 ICER 值也达到了 266 585.01 元·QALY<sup>-1</sup>，也高于中国 WTP 阈值。单因素敏感性分析结果显示，对 ICER 影响最大的不确定因素有效用值和阿得贝利单抗药品价格，但不论各变量如何变化，阿得贝利单抗的 ICER 始终高于中国的 WTP。

You 等<sup>[28]</sup>的研究在阿得贝利单抗尚未上市时就对其进行了经济学评价，在未获得阿得贝利单抗确切价格的背景下，研究以国产药信迪利单抗的价格估算了阿得贝利单抗的上市价格，即在 WTP 阈值为 242 862 元·QALY<sup>-1</sup> 的情况下，当阿得贝利的价格为 373 元·100 mg<sup>-1</sup> 时，相比于化疗组具有成本效果性的概率为 89.1%，由于采用的药品价格数据与目前现实数据不符，由此可能导致结果出现偏移。与之相比，本研究在阿得贝利单抗上市后分析其在广泛期小细胞肺癌治疗中的经济性，并在模型中将慈善赠药情况考虑入内，研究结果显示无论是否考虑慈善赠药，在 WTP 阈值为 257 094 元·QALY<sup>-1</sup> 的情况下，阿得贝利单抗均不具有成本效果性。这提示应根据最新的价格信息和相关政策及时更新经济学证据，为国家卫生部门决策提供参考依据。

但是，本研究也存在一些局限性。首先，本研究大部分数据来源于已有的临床试验和已发表文献，缺乏真实世界研究数据，因此可能存在一定的偏倚。第二，本研究假设整个模拟过程中阿得贝利单抗无药物浪费，而临床治疗过程中不可避免。第三，药品的不良反应未全部纳入，仅纳入 CAPSTONE-1 中 ≥3 级且发生率 ≥5% 的不良反应，结果可能也会受到影响，但是单因素敏感性分析结果显示，不良反应发生率对结果的影响较小。第四，单因素敏感性分析结果显示，PD 健康状态效用值、PES 健康状态效用值是影响 ICER 最大的不确定因素，本研究健康状态的效用值没有涉及所有地域及人群，因此可能会因患者基线不同而产生差异。最后，由于数据有限，本研究仅考虑直接医疗成本，未考虑直接非医疗成本、间接成本和隐性成本，因此未将所有成本考虑在内可能会对结果造成一定的偏倚。

综上所述，阿得贝利单抗联合化疗方案在中国现有的经济水平下不具有成本效果优势。

## REFERENCES

- [1] 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.
- [2] DENG Y, HAO B, GENG Q. Current status and prospect of treatment for small cell lung cancer[J]. *J Clin Surg(临床外科杂志)*, 2020, 28(7): 696-699.
- [3] KALEMKERIAN G P, SCHNEIDER B J. Advances in small cell lung cancer[J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2017, 31(1): 143-156.
- [4] WANG J, ZHOU C C, YAO W X, et al. Adebrelimab or placebo plus carboplatin and etoposide as first-line treatment for extensive-stage small-cell lung cancer (CAPSTONE-1): A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(6): 739-747.
- [5] CHO S K, HAY J W, BARZI A. Cost-effectiveness analysis of regorafenib and TAS-102 in refractory metastatic colorectal cancer in the United States[J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2018, 17(4): e751-e761.
- [6] SHAH-MANEK B, GALANTO J S, NGUYEN H, et al. Value frameworks for the patient-provider interaction: A comparison of the ASCO value framework versus NCCN evidence blocks in determining value in oncology[J]. *J Manag Care Spec Pharm*, 2017, 23(6-a Suppl): S13-S20.
- [7] 中华医学会, 中华医学会肿瘤学分会, 中华医学会杂志社. 中华医学会肺癌临床诊疗指南: 2018 版[J]. *中华肿瘤杂志*, 2018, 4(12): 935-964.
- [8] HOYLE M W, HENLEY W. Improved curve fits to summary survival data: Application to economic evaluation of health technologies[J]. *BMC Med Res Methodol*, 2011(11): 139.
- [9] WILLIAMS C, LEWSEY J D, MACKAY D F, et al. Estimation of survival probabilities for use in cost-effectiveness analyses: A comparison of a multi-state modeling survival analysis approach with partitioned survival and Markov decision-analytic modeling[J]. *Med Decis Making*, 2017, 37(4): 427-439.
- [10] ZHOU T, MA A X. The survival analysis applied in calculation of Markov model transition probability in pharmaceutical evaluation[J]. *Chin J Evid Based Med(中国循证医学杂志)*, 2018, 18(10): 1129-1134.
- [11] 国家统计局. 中华人民共和国 2022 年国民经济和社会发展统计公报 [EB/OL]. (2023-02-28) [2023-04-01]. [http://www.stats.gov.cn/sj/zxfb/202302/t20230228\\_1919011.html](http://www.stats.gov.cn/sj/zxfb/202302/t20230228_1919011.html).
- [12] LIU H, YAN J F, ZHU J Q, et al. Effect analysis of reducing drug waste in intravenous chemotherapy by optimizing drug specifications[J]. *Chin J Drug Appl Monit(中国药物应用与监测)*, 2022, 19(6): 409-412.
- [13] GENG K K, XU W, WU F Z, et al. Establishment and application of dispensing, charging and reimbursement mode by dose of trastuzumab for injection[J]. *China Pharm(中国药房)*, 2020, 31(23): 2914-2917.
- [14] HAN Z Z, LI N, LIU M B, et al. Cost-effectiveness analysis of durvalumab combined with chemotherapy in first-line treatment of extensive stage small-cell lung cancer[J]. *Chin J*



- New Drugs Clin Remedies(中国新药与临床杂志), 2021, 40(5): 373-378.
- [15] LIU G Q, KANG S. Cost-utility analysis of atezolizumab combined with standard chemotherapy regimen in the first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer[J]. China Pharm(中国药房), 2021, 32(1): 77-81.
- [16] XIANG G, GU L, CHEN X, et al. Economic evaluation of first-line camrelizumab for advanced non-small-cell lung cancer in China[J]. Front Public Health, 2021(9): 743558.
- [17] SHE L J, HU H B, LIAO M T, et al. Cost-effectiveness analysis of pembrolizumab versus chemotherapy as first-line treatment in locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer with PD-L1 tumor proportion score 1% or greater[J]. Lung Cancer, 2019(138): 88-94.
- [18] 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.
- [19] CAI Y Y, HUI W, GAO Z X, et al. Cost-effectiveness of camrelizumab plus carboplatin and pemetrexed in the first-line treatment of patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer [J]. [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2021, 38(23): 3015-3020.
- [20] LI X. Discussion on patient assistance projects in China from the perspective of charitable donation of tumor drugs[J]. J West(西部学刊), 2022(13): 172-176.
- [21] 刘国恩. 中国药物经济学评价指南 2020[M]. 北京: 中国医药出版社, 2020: 27-46.
- [22] EICHLER H G, KONG S X, GERTH W C, et al. Use of cost-effectiveness analysis in health-care resource allocation decision-making: How are cost-effectiveness thresholds expected to emerge?[J]. Value Health, 2004, 7(5): 518-528.
- [23] 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.
- [24] CAO M M, CHEN W Q. Interpretation of GLOBOCAN 2020 global cancer statistics[J]. Chin J Front Med Sci(中国医学前沿杂志: 电子版), 2021, 13(3): 63-69.
- [25] XU G Y, ZHOU L, ZHANG J Y, et al. One case of pseudoprogression in advanced non-small cell lung cancer treated with immunotherapy combined with chemotherapy and literature review[J]. Chin J New Drugs Clin Rem(中国新药与临床杂志), 2023, 42(11): 765-768.
- [26] MO M, ZHANG P, SHEN P. Phase III trial of atezolizumab combined with carboplatin and etoposide in the first-line treatment of extensive small cell lung cancer—Interpretation of—IMpower 133 study[J]. China Oncol(中国癌症杂志), 2018, 28(12): 940-945.
- [27] OTT P A, ELEZ E, HIRET S, et al. Pembrolizumab in patients with extensive-stage small-cell lung cancer: Results from the phase Ib KEYNOTE-028 study[J]. J Clin Oncol, 2017, 35(34): 3823-3829.
- [28] YOU M, CHEN R, WU Q, et al. Cost-effectiveness analysis of adebrelimab combined with chemotherapy for extensive-stage small cell lung cancer[J]. Front Pharmacol, 2022(13): 1019826.

收稿日期: 2023-04-22  
(本文责编: 陈怡心)