

信迪利单抗一线治疗晚期鳞状非小细胞肺癌的成本-效用分析

苏广全¹ 张旭东¹ 方萍萍² 桂双英¹ 沈爱宗^{1,2}

[1.安徽中医药大学药学院 合肥 230011; 2.中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)]

摘要 目的:从我国卫生服务体系的角度出发,评价信迪利单抗联合化疗(吉西他滨和卡铂或顺铂)方案与化疗药品单独使用方案用于一线治疗晚期鳞状非小细胞肺癌(sqNSCLC)的成本-效用。**方法:**基于一项在中国患者人群中开展的Ⅲ期临床试验(ORIENT-12),构建分区生存模型,评价信迪利单抗联合化疗的试验组相对于单独使用化疗药品的对照组治疗时所产生的增量成本-效用比(ICUR),并且对参数的不确定性进行敏感性分析。**结果:**基础分析结果显示,试验组患者比单独化疗组患者多获得0.18个质量调整生命年(QALYs)的同时,增加了9 986元成本,ICUR为56 183元/QALY,低于我国的意愿支付(WTP)阈值;单因素敏感性分析显示对ICUR影响最大的3个因素分别为无进展状态效用值、进展状态效用值、信迪利单抗的价格;概率敏感性分析显示,当WTP阈值为3倍人均国内生产总值(GDP)时,信迪利单抗联合化疗方案相较于单独化疗方案具有经济性的概率为93.8%。**结论:**对于一线治疗晚期sqNSCLC,信迪利单抗联合化疗的方案更具有成本-效用优势。

关键词 鳞状非小细胞肺癌;信迪利单抗;成本-效用分析;分区生存模型

中图分类号:F407.7 **文献标识码:**A **文章编号:**1005-0698(2022)11-0756-05

DOI:10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2022.11.007

Cost-utility Analysis of First-line Treatment of Advanced Squamous Non-small Cell Lung Cancer with Sintilimab

Su Guangquan¹, Zhang Xudong¹, Fang Pingping², Gui Shuangying¹, Shen Aizong^{1,2}

1.College of Pharmacy, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230011, China; 2.The First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China/Anhui Provincial Hospital

ABSTRACT Objective:To evaluate the cost-utility of first-line treatment of advanced squamous non-small cell lung cancer with sintilimab combined chemotherapy (gemcitabine and carboplatin or cisplatin) versus chemotherapy alone from the perspective of health service system in China. **Methods:**Based on a phase III clinical trial (ORIENT-12) conducted in Chinese patients, the partitioned survival model was constructed to evaluate the incremental cost-utility ratios (ICUR) of sintilimab combined with chemotherapy compared with chemotherapy alone. Sensitivity analysis were also performed. **Results:**The results of the base analysis showed that the patients in the sintilimab group received 0.18 more quality adjusted life years (QALYs) than those in the chemotherapy group. At the same time, the cost increased by 9 986 yuan, and the incremental cost utility ratio was 56 183 yuan /QALY, which was lower than the willingness to pay threshold (WTP) in China. The one-way sensitivity analysis showed that the three factors that had the greatest impact on the ICUR were the utility value of no progress state, the utility value of progress state and the price of sintilimab; Probabilistic sensitivity analysis showed that when WTP was 3 times of GDP per capita, the probability of economy of sintilimab combined chemotherapy compared with chemotherapy alone was 93.8%. **Conclusion:**For the first-line treatment of advanced squamous non-small cell lung cancer, the regimen of sintilimab combined with chemotherapy has more cost-utility advantages.

KEY WORDS Squamous non-small cell lung cancer; Sintilimab; Cost-utility analysis; Partitioned survival model

肺癌是起源于肺部支气管黏膜或腺体的恶性肿瘤,是发病率和病死率增长最快,对人群健康和生命威胁最大的恶性肿瘤之一,为恶性肿瘤死亡的首位原因,约占各类恶性肿瘤死亡原因的18%^[1]。在我国,肺癌更是发病率和病死率第一的恶性肿瘤。据

世界卫生组织(WHO)预测,到2025年,我国新增肺癌病死例数将达到100万/年,即平均每分钟有2人死于肺癌^[2]。肺癌的病理组织学类型可分为非小细胞肺癌(non small cell lung cancer, NSCLC)和小细胞肺癌。其中,鳞状非小细胞肺癌(sqNSCLC)是

NSCLC 中常见的一种类型,约占 25%~30%。患者的病情大都进展隐匿,在确诊时多数已处于中晚期,因此丧失了手术的最佳机会。且晚期 sqNSCLC 由于其表皮生长因子受体基因突变和间变性淋巴瘤激酶融合基因重排率低,与非 sqNSCLC 相比,晚期 sqNSCLC 的总生存期(OS)更短。晚期 sqNSCLC 的治疗发展一直处于停滞状态,在没有驱动基因突变的情况下,以往以化疗为主,患者的预后较差。

近年来,免疫治疗成为继手术、放疗、化疗、靶向治疗后第 5 种治疗肿瘤的方法,其中,抗细胞程序性死亡受体 1(PD-1)的免疫疗法,成为目前肿瘤领域的主要研究热点。PD-1 是在 T 细胞表面表达的一种重要的免疫抑制跨膜蛋白,其主要配体为程序性死亡受体-配体 1(PD-L1),信迪利单抗作为治疗 NSCLC 的国内创新药之一,其可与 T 细胞表面的 PD-1 特异性结合,进而阻断 PD-1/PD-L1 的结合,从而恢复机体对肿瘤细胞的免疫杀伤功能。ORIENT-12 临床试验,是一项在我国 42 家医疗机构开展的全球首个 PD-1 单抗联合吉西他滨和铂类的临床研究,评估了信迪利单抗联合化疗(吉西他滨和卡铂或顺铂)方案与单独使用化疗药品方案用于一线治疗晚期 sqNSCLC 的疗效和安全性。该研究证实了试验组患者服用信迪利单抗较安慰剂对照组在试验无进展生存时间[中位疾病无进展生存状态(progression free survival, PFS), 5.5 个月 vs. 4.9 个月]和试验 6 个月时的总体生存率[91.8% vs. 80.6%, 风险比(HR) = 0.567]方面取得显著改善。然而,在经济性层面尚缺乏对于信迪利单抗进入 2021 最新版医保目录后其成本-效用的评价^[3]。在此背景下,本研究基于分区生存模型,从我国卫生服务体系的角度研究信迪利单抗一线治疗晚期 sqNSCLC 的药物经济性。

1 资料与方法

1.1 患者资料及治疗方案

本研究患者人群的人选标准与治疗措施均根据 ORIENT-12 临床试验^[4]。试验共招募到 357 例 33~75 岁晚期 sqNSCLC 患者,随机按 1:1 比例分配至信迪利联合吉西他滨和铂类化疗的试验组(179 例)或安慰剂联合吉西他滨和铂类化疗的对照组(178 例),其中,试验组中,女 16 例,男 163 例,平均年龄 64 岁;对照组中,女 14 例,男 164 例,平均年龄 62 岁。

两组患者分别在每 3 周(q3w)第 1 天静脉注射 200 mg 信迪利单抗或与其匹配的安慰剂,并与吉西他滨($1.0 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2}$, ivd, d1, d8)和顺铂($75 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$,

ivd, d1)或卡铂 [$5 \text{ mg} \cdot (\text{ml} \cdot \text{min})^{-1}$, ivd, d1] 联合使用 4~6 个周期。联合治疗后无进展性疾病的患者将继续接受信迪利单抗 200 mg q3w 或安慰剂单一疗法作为维持治疗,直到疾病进展、不可耐药的药品不良反应或患者放弃。疾病进展后,对于对照组的患者,允许有条件交叉使用信迪利单抗。根据 ORIENT-12 试验,对照组中,118 例(66.3%)患者选择了继续接受二线治疗,其中符合条件使用信迪利单抗的患者为 87 例(48.9%)。对于试验组患者,在 ORIENT-12 试验中并未明确说明疾病进展后的二线用药方案。在此,依据美国国家综合癌症网络 NSCLC 指南^[5]及《中国 NSCLC 免疫检查点抑制剂治疗专家共识(2020 年版)》^[6]中“对既往 PD-(L)1 抑制药联合化疗治疗的患者,进展后的二线治疗,推荐多西他赛或其他单药化疗(一线未曾接受过的药物)”。在该试验组中,86 例(48%)患者选择继续接受二线治疗,假定全部接受多西他赛。

1.2 模型结构

本研究采用药物经济学评价中经常使用的分区生存模型进行成本-效用分析,分区生存模型通常是将患者疾病治疗期间的健康状态分为以下 3 种生存状态:PFS、疾病进展生存状态(progressed disease, PD)和死亡状态。初始情况下,患者从 PFS 状态进入模型,随着时间的推移,患者逐渐从开始的 PFS 状态转移到 PD 状态,再到最终全部转移到死亡状态^[7]。研究中模型的循环周期设定为与信迪利单抗实际用药周期相一致的 3 周。根据晚期肺癌患者的实际生存时间,假设该模型循环周期为 10 年。研究中的成本和效用数据均按照相关文献中的 5% 贴现率进行贴现^[8]。模型结构见图 1。

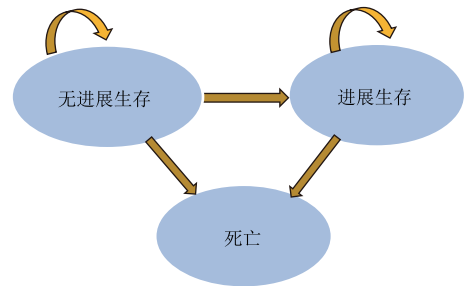


图 1 分区生存模型图

采用 R 软件(4.1.3 版本)进行个体生存数据的构建及函数拟合外推过程,3 种状态分区生存模型的构建、成本-效用的结果计算、敏感性分析均采用 Microsoft Excel 2019 软件完成。

1.3 临床有效性及生存外推

本研究通过 GetData Graph Digitizer 2.5.1 软件

对 ORIENT-12 试验中的 PFS 曲线和 OS 曲线进行取点,对提取出的每一个点的数据进行排序整理后,再将数据导入 R 软件,使用 R 软件中的 survHE 包对提取的一系列点数据进行个体数据重构,并对重构后的 PFS 曲线和 OS 曲线进行参数模型的拟合和外推。通过赤池信息准则 (Akaike Information Criterion, AIC) 和贝叶斯信息准则 (Bayesian Information Criterion, BIC),比较各参数模型对应的 AIC 和 BIC 值,选择两者均为最小值的参数模型作为最优拟合曲线。通过以上分析,最终在本研究中,选择 log-logistic 分布分别对试验组的 OS 曲线和 PFS 曲线进行拟合,选择 Weibull 分布及 log-normal 分布分别对对照组的 PFS 曲线和 OS 曲线进行拟合,参数分布及结果见表 1。

表 1 生存曲线的参数分布

名称	参数分布	参数值
信迪利单抗方案 OS 曲线	log-logistic	$\lambda = 17.2005, \gamma = 2.2489$
信迪利单抗方案 PFS 曲线	log-logistic	$\lambda = 6.22188, \gamma = 2.26706$
单用化疗方案 OS 曲线	log-normal	$\mu = 2.84849, \theta = 1.19691$
单用化疗方案 PFS 曲线	Weibull	$\lambda = 5.79771, \gamma = 2.05245$

1.4 药品不良反应发生率

药品不良反应的发生只考虑 ORIENT-12 试验研究中 ≥ 3 级严重的且发生率排在所有不良反应发生率前 4 位的不良反应,本试验主要考虑贫血、白细胞计数下降、中粒细胞减少和血小板计数减少。上述 4 种药品不良反应在试验组和对照组的发生率均 $> 20\%$,具体药品不良反应发生率见表 2。

表 2 两组患者 3~4 级药品不良反应发生率 (%)

药品不良反应	试验组	对照组
贫血	33.5	32.0
白细胞数降低	36.3	36.5
中性粒细胞数降低	48.6	47.8
血小板降低	45.3	42.7

1.5 成本和效用参数

选择我国卫生服务体系作为研究角度,因此成本只考虑直接医疗成本。包括不同治疗方案药品成本、疾病管理成本、最佳支持治疗成本、随访检测成本及药品不良反应处置成本等。成本参数主要来源于米内网 (<https://www.menet.com>),各省市医疗服务价格的中位数和已发表的文献^[9]。其中,疾病进展后治疗成本,按照进展后选择继续二线治疗用药患者人数比例来计算;患者不良反应成本,同样按照两组患者药品不良反应发生率来计算,并假设只发生一次,且计入第一周期^[10]。药物使用剂量参考我国成年人平均

体表面积 (1.72 m²) 和体重 (65 kg)^[11]。成本和效用参数见表 3。

表 3 成本和效用参数

参数	用法用量 (mg/周期)	单位价格 (元)/效用值	下限值	上限值	概率分布
信迪利单抗	200	1080/100mg	810	1350	gamma
吉西他滨	3440	217/200mg	162.75	271.25	gamma
顺铂	129	12/20mg	9	15	gamma
卡铂	590	90/100mg	67.5	112.5	gamma
多西他赛	129	345/20mg	258.75	431.25	gamma
最佳支持治疗		3037	2277.75	3796.25	gamma
疾病管理成本		94.90	71.18	118.63	gamma
随访检测成本		473.79	355.34	592.24	gamma
PFS 状态效用值		0.804	0.603	0.925	beta
PD 状态效用值		0.321	0.273	0.369	beta
不良反应处理成本					
贫血		293	219.75	366.25	gamma
白细胞数降低		7845	5883.75	9806.25	gamma
中性粒细胞数降低		2877.40	2158	3596.75	gamma
血小板降低		22144.80	16608.6	27681.0	gamma

效用值根据 Nafees 等^[12,13]对中国 NSCLC 患者人群健康状态的研究文献中的数据,其中 PFS 状态的效用值为 0.804,PD 状态的效用值为 0.321。

模型最终输出的参数包括:①总成本(各状态所有周期成本之和),②质量调整生命年 (quality adjusted life year, QALY, 各状态所有周期调整生命年之和),③增量成本-效用比 (incremental cost-utility ratio, ICUR^[14], 增加的成本与增加的 QALY 之比)。WHO 建议成本-效用的意愿支付 (WTP) 阈值为我国人均国内生产总值 (GDP) 的 3 倍/QALY^[15]。

1.6 敏感性分析

采用 Microsoft Excel 2019 软件进行单因素敏感性分析和概率敏感性分析。为评估参数变化对结果稳定性的影响,研究对模型中的各药品价格、最佳支持治疗费用、疾病管理成本、随访检测成本、效用值、各不良反应处置成本进行单因素敏感性分析,单因素敏感性分析的结果通过旋风图呈现。同时,通过采用 1 000 次蒙特卡洛模拟的方法对各参数对应的分布抽样进行概率性敏感性分析。在单因素敏感性分析中,各成本参数的浮动范围在基础值上进行加減 25%^[16],效用值参数的浮动范围在基础值上进行加減 15%^[17]。在概率性敏感性分析中,药品价格、最佳支持治疗费用、疾病管理成本、随访检测成本和不良反应处置成本都采用 gamma 分布,PD 状态和 PFS 状态的效用值均采用 beta 分布^[18,19]。概率敏

感性分析结果以成本-效用可接受曲线 (cost-utility acceptability curves) 和散点图 (incremental cost-utility plane) 展示。

2 结果

2.1 成本-效用分析

根据基础值计算结果,在分区生存模型中,相较于对照组,试验组的 QALY 值提高了0.18,但为此试验组的成本增加 9 986 元。ICUR 值为 56 183 元/QALY,小于 1 倍人均 GDP^[20]。当 WTP 阈值取 3 倍人均 GDP 时 (242 928 元/QALY),试验组相对对照组一线治疗晚期 sqNSCLC 更具有经济性。见表 4。

表 4 试验组和对照组治疗晚期 sqNSCLC 的成本-效用比较

组别	成本 (元)	增量成本 (元)	效用 (QALY)	增量效用 (QALY)	ICUR (元/QALY)
对照组	158880	-	0.61	-	-
试验组	168866	9986	0.79	0.18	56183

2.2 敏感性分析

2.2.1 单因素敏感性分析 研究结果显示,对模型结果影响程度最大的 3 个因素分别是 PFS 状态效用值、PD 状态效用值、信迪利单抗的价格。模型结果的 ICUR 值随着所有不确定参数的变化均未超过 3 倍人均 GDP,基础分析结果稳健。见图 2。

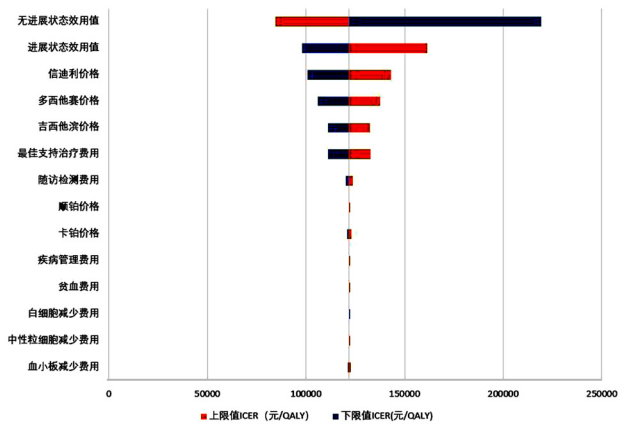


图 2 试验组和对照组成本-效用比较的单因素敏感性分析

2.2.2 概率敏感性分析 成本-效用散点图显示,当 WTP 阈值为 3 倍人均 GDP 时,约 93.8% 的点落在阈值线以下,即试验组相对于对照组具有成本效用的概率为 93.8%。成本效用可接受曲线图显示,试验组的曲线逐渐上升,表示信迪利单抗治疗晚期 sqNSCLC 的经济性随着意愿支付值的增加而上升。这两组曲线的交叉点横纵坐标为 (55 000, 50%),则表示当 WTP 阈值约为 55 000 元/QALY 时,试验组和对照组具有经济性的概率相同均为 50%。当 WTP

阈值高于 200 000 元/QALY 时,试验组的经济性 (曲线纵坐标) 逐渐趋向于 1,即具有经济性的概率接近为 100%。概率敏感性分析结果表明,基础分析结果的稳健性较好。见图 3、图 4。

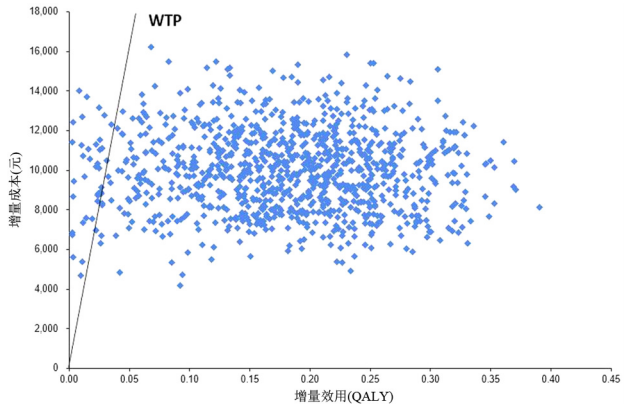


图 3 试验组和对照组成本-效用比较的概率敏感性分析散点图

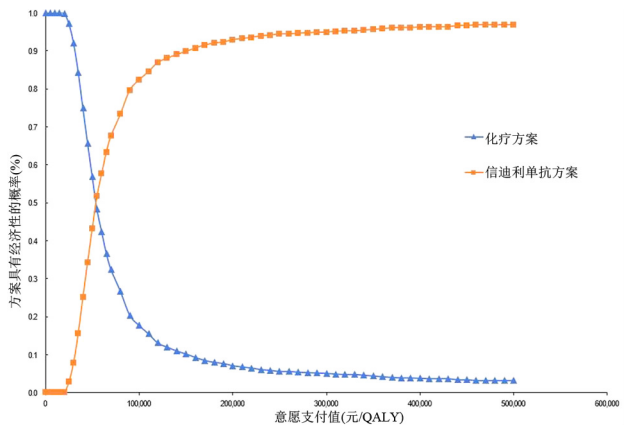


图 4 试验组和对照组的成本-效用可接受曲线

3 讨论

信迪利单抗是一种人类免疫球蛋白 G4 (IgG4) 单克隆抗体 (HuMAb), 可抑制 PD-1 与其配体之间的相互作用。与进口药纳武利尤单抗和帕博利珠单抗相比,信迪利单抗对 PD-1 具有不同的结合表位和更大的结合亲和力。在 ORIENT-12 这项 III 期研究中,与对照组相比,试验组作为晚期 sqNSCLC 患者的一线治疗显示显著的 PFS 和 OS 益处。然而经济性方面,作为首个纳入医保的 PD-1 免疫治疗药物,信迪利单抗一直具有明显的价格优势。目前,已批准其联合吉西他滨和铂类化疗一线治疗不可切除的晚期或复发性 sqNSCLC。并经过最新一轮的国家谈判,信迪利单抗的医保价格再次下调为每件只需 1 080 元,其经济性大幅度增加。在此背景下,本研究从我国卫生服务体系角度出发,使用肿瘤药物经济学中的分区生存模型,通过基于我国人群的大型

Ⅲ期临床试验,首次分析了信迪利单抗一线治疗晚期 sqNSCLC 的经济性。研究的基础结果显示,信迪利单抗方案的 ICUR 值低于我国 1 倍人均 GDP,与对照组相比,极具经济性。单因素敏感性分析和概率敏感性分析结果均显示,相比于化疗方案,信迪利单抗一线治疗晚期 sqNSCLC 是一种更具成本-效用的方案。

本研究尚存在一定的局限性:①ORIENT-12 Ⅲ期临床试验中报道的生存曲线的截止时间点为 14 个月,尚未达到中位生存时间。通过外推计算患者长期生存数据会增加模型结果的不确定性;②与马尔科夫模型相比,分区生存模型只需通过拟合函数推出 PFS 状态和 PD 状态的患者人数,避免测算转移概率。对模型简化的同时也增加了结果的不确定性;③本研究所使用分区生存模型中的 PFS 和 OS 健康效用值并非真实世界数据,而是基于Ⅲ期临床试验中的报告,最终得到的增量效用值偏小,必然存在一定偏倚;④2022 年 1 月新版医保目录执行后,部分免疫治疗类药品的价格进一步下降。作为国产药,信迪利单抗降价后其与吉西他滨和铂类联用相对于单纯使用化疗药物已经具有一定的成本优势。

尽管存在上述局限,但通过本研究的结果数据进一步显示,在我国,对局部晚期或转移性 sqNSCLC 患者来说,信迪利单抗联合化疗方案作为一线治疗相较于单纯化疗方案更具有成本-效用优势。

参 考 文 献

- 1 International Agency for Research on Cancer. World cancer report; cancer research for cancer prevention [EB/OL]. (2020-02-04) [2020-12-05]. <https://publications.iarc.fr/586>
- 2 中国疾病预防控制中心慢性非传染性疾病预防控制中心. 了解肺癌[EB/OL]. (2015-04-15) [2020-12-05]. http://nncd.chinacdc.cn/mbfkyjx/zxdt/201504/t20150415_113403.html
- 3 朱丹,李月阳,宋燕青,等. PD-1 抑制剂信迪利单抗的临床研究进展[J]. 中国医院药学杂志,2020,40(1):120-123
- 4 Zhou C, Wu L, Fan Y, et al. Sintilimab plus platinum and gemcitabine as first-line treatment for advanced or metastatic squamous NSCLC: results from a randomized, double-blind, phase 3 trial (ORIENT-12)[J]. J Thorac Oncol, 2021, 16(9):1501-1511
- 5 National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical

- practice guidelines in oncology: non-small cell lung cancer (Version 3. 2021) [EB/OL]. (2021-02-16) [2021-03-01]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx
- 6 周彩存,王洁,王宝成,等. 中国非小细胞肺癌免疫检查点抑制剂治疗专家共识(2020 年版) [J]. 中国肺癌杂志,2021,24(4):217-235
- 7 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
- 8 刘国恩. 中国药物经济学评价指南(2020 版) [M]. 北京: 中国市场出版社,2020:36-46
- 9 Jiang H, Zheng Y, Qian J, et al. Efficacy and safety of sintilimab in combination with chemotherapy in previously untreated advanced or metastatic nonsquamous or squamous NSCLC: two cohorts of an open-label, phase 1b study[J]. Cancer Immunol Immunother, 2021, 70(3):857-868
- 10 母立峰,郭成希,胡艳茹. 克唑替尼一线治疗 ALK 阳性非小细胞肺癌的成本-效果分析[J]. 中国药师,2020,23(6):1119-1123
- 11 张颖,曾小慧,万小敏,等. 阿替利珠单抗治疗转移性非小细胞肺癌的成本效用分析[J]. 中国医院药学杂志,2021,41(8):828-832
- 12 Nafees B, Stafford M, Gavriel S, et al. Health state utilities for non small cell lung cancer[J]. Health Qual Life Outcomes, 2008, 6(1):84-84
- 13 Nafees B, Lloyd AJ, 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
- 14 刘新义,谭重庆,曾小慧,等. 分区生存模型在药物经济学评价中的应用简介及实例解析[J]. 中国现代应用药学,2019,36(24):3090-3093
- 15 刘国恩. 中国药物经济学评价指南及导读[M]. 北京: 科学出版社,2015: 100-121
- 16 Wu B, Zhang Q, Sun J. Cost-effectiveness of nivolumab plus ipilimumab as first-line therapy in advanced renal-cell carcinoma[J]. J Immunother Cancer, 2018, 6(1): 124
- 17 施霞,朱秋燕. 阿法替尼和吉非替尼一线治疗 EGFR 突变阳性非小细胞肺癌的成本效用分析[J]. 中国现代应用药学,2019,36(21):2701-2706
- 18 刘国强,康朔,王欣晨. 帕博利珠单抗一线治疗 PD-L1 高表达的晚期非小细胞肺癌的药物经济学评价[J]. 中国药房,2021,32(11):1351-1356
- 19 谭重庆,彭六保,曾小慧,等. 药物经济学评价中敏感度分析的参数分布[J]. 中国新药与临床杂志,2015,34(12):961-964
- 20 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]. (2021-02-28) [2022-02-28]. http://www.gov.cn/xinwen/2022-02/28/content_5676015.htm

(2022-06-20 收稿 2022-09-03 修回)