

# 基于真实世界数据的安罗替尼三线治疗晚期非小细胞肺癌的临床评价<sup>Δ</sup>

吴 健<sup>1\*</sup>, 李培培<sup>1</sup>, 祝永福<sup>2</sup>, 张东伟<sup>2</sup>, 汪永忠<sup>1</sup>, 陈 浩<sup>1#</sup> (1. 安徽中医药大学第一附属医院药学部, 合肥 230031; 2. 安徽中医药大学第一附属医院肿瘤科, 合肥 230031)

中图分类号 R734.2; R979.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2025)12-1488-07  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.12.12



**摘要** **目的** 基于真实世界数据评估安罗替尼用于晚期非小细胞肺癌(NSCLC)患者三线治疗的临床价值。**方法** 回顾性收集2021年2月—2024年12月在安徽中医药大学第一附属医院接受治疗的晚期NSCLC患者的临床资料。根据治疗方案的不同分为安罗替尼组(27例, 接受安罗替尼治疗)和免疫治疗组(22例, 接受免疫制剂单用或联合化疗药物治疗), 比较两组患者的无进展生存期(PFS)、总生存期(OS), 并记录其治疗期间不良反应发生情况; 采用分区生存模型, 从医疗卫生体系视角出发, 采用成本-效用分析法对两种方案进行经济学评价。**结果** 安罗替尼组患者的中位PFS为5.93个月, 中位OS为11.27个月; 免疫治疗组患者的中位PFS为5.33个月, 中位OS为9.77个月; 组间比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。两组患者的总不良反应发生率和3~4级严重不良反应发生率比较, 差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。与免疫治疗组相比, 安罗替尼组的增量成本-效果比为1 806 724.60元/质量调整生命年(QALY), 高于3倍2024年我国人均国内生产总值(287 247元/QALY)。**结论** 对于晚期NSCLC患者的三线治疗, 安罗替尼的疗效不劣于免疫制剂单用或联合化疗药物, 安全性亦与之相当, 但不具有经济性。**关键词** 安罗替尼; 晚期非小细胞肺癌; 三线治疗; 免疫治疗; 真实世界数据; 有效性; 安全性; 经济性

## Clinical evaluation of anlotinib in third-line treatment for advanced non-small cell lung cancer based on real-world data

WU Jian<sup>1</sup>, LI Peipei<sup>1</sup>, ZHU Yongfu<sup>2</sup>, ZHANG Dongwei<sup>2</sup>, WANG Yongzhong<sup>1</sup>, CHEN Hao<sup>1</sup> (1. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230031, China; 2. Dept. of Medical Oncology, the First Affiliated Hospital of Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230031, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE** To evaluate the clinical value of anlotinib in third-line treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) through real-world data. **METHODS** Clinical data of patients with advanced NSCLC who received treatment at the First Affiliated Hospital of Anhui University of Chinese Medicine from February 2021 to December 2024 were retrospectively collected. They were divided into anlotinib group (27 cases, receiving anlotinib therapy) and immunotherapy group (22 cases, receiving immunotherapy agents alone or in combination with chemotherapy drugs) according to treatment regimens. The progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) of patients were compared between the two groups, and the occurrence of adverse drug reactions during the treatment period was recorded. Using a partitioned survival model, an economic evaluation of the two treatment regimens was conducted with a cost-utility analysis approach from the perspective of the healthcare system. **RESULTS** The median PFS and OS of patients in the anlotinib group were 5.93 months and 11.27 months, respectively; the median PFS and OS of patients in the immunotherapy group were 5.33 months and 9.77 months, respectively; the difference was not statistically significant ( $P>0.05$ ). There was no statistical difference in the total incidence of adverse drug reactions and grade 3-4 serious adverse drug reactions between the two groups ( $P>0.05$ ). Compared with the immunotherapy group, the incremental cost-effectiveness ratio of the anlotinib group was 1 806 724.60 yuan/quality-adjusted life year (QALY), which was significantly higher than three times China's per capita gross domestic product in 2024 (287 247 yuan/QALY). **CONCLUSIONS**

For third-line treatment of advanced NSCLC patients, the efficacy of anlotinib is no worse than that of immunotherapy alone or in combination with chemotherapy drugs, and the safety of the two groups is comparable. However, anlotinib is not cost-effective.

**KEYWORDS** anlotinib; advanced non-small cell lung cancer; third-line treatment; immunotherapy; real-world data; efficacy; safety; economics

<sup>Δ</sup> **基金项目** 国家中医优势专科(临床药学)建设单位项目(No. 国中医药医政函[2024]90号); 安徽省卫生健康委员会盐酸安罗替尼胶囊临床综合评价工作项目(No.K2023047)

\* **第一作者** 副主任药师, 硕士。研究方向: 临床药学、药事管理。电话: 0551-62838557。E-mail: wujian7997@163.com

# **通信作者** 主任药师, 硕士生导师。研究方向: 医院药学、药事管理。电话: 0551-62838556。E-mail: chen hao071522@163.com

肺癌是全球范围内最为常见的恶性肿瘤。据统计,我国2022年肺癌新发病例为106.06万,死亡病例为73.33万,发病率和死亡率均为我国恶性肿瘤之首<sup>[1]</sup>。非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)是肺癌最主要的组织学类型,包括腺癌、鳞癌、大细胞癌,占肺癌总病例数的80%~85%<sup>[2-3]</sup>。对于NSCLC的一线 and 二线治疗,国内外指南推荐的治疗方案愈发细化,包括含铂双药化疗、针对驱动基因突变的靶向治疗以及近年来发展迅速的免疫治疗等<sup>[4-6]</sup>。然而实践显示,对于二线治疗后仍进展的晚期NSCLC患者,临床尚缺乏有效的三线治疗方案,因此如何选择后续治疗方案已成为当前该领域的研究重点之一。

安罗替尼是我国自主研发的1.1类新药,属于酪氨酸激酶抑制剂家族成员,主要通过抑制肿瘤血管生成和肿瘤生长而发挥抗肿瘤作用<sup>[7]</sup>,被国家药品监督管理局批准用于既往至少接受过2种系统性化疗后进展或复发的NSCLC。ALTER 0303研究表明,与安慰剂相比,晚期NSCLC患者接受安罗替尼三线治疗后,其无进展生存期(progression-free survival, PFS)和总生存期(overall survival, OS)均得到明显改善,且耐受良好<sup>[8]</sup>。近几年,免疫制剂迅速发展,并已被广泛用于晚期/转移性非鳞状NSCLC的一线、二线治疗<sup>[9-11]</sup>。随着免疫制剂三线及以上治疗方案用于晚期NSCLC的循证证据越来越多,对于二线进展、体能状态评分达标且未使用过免疫制剂的患者,临床通常会给予积极的三线治疗,并采用免疫制剂联合化疗的策略,以最大限度地提高患者的治疗获益。

药品临床综合评价是由国家卫生健康委推进的一项重要重要的药品评价政策,能够为医保决策者和医药卫生人员提供科学信息和循证依据,提高有限的卫生资源的配置效率和药事服务质量<sup>[12]</sup>。目前,我国药品评价工作大多采用基于文献的评价方法,而基于真实世界环境相关数据的评价研究有限。本研究从临床实际用药需求出发,依照《药品临床综合评价管理指南(2021年版 试行)》《抗肿瘤药品临床综合评价技术指南(2022年版 试行)》《2020中国药物经济学评价指南》<sup>[13-15]</sup>,从有效性、安全性、经济性3个维度就安罗替尼对比免疫制剂单用或联合化疗药物用于晚期NSCLC患者三线治疗的效果进行评价,以期为临床治疗方案的选择、合理用药水平的提升提供循证证据。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

本研究为回顾性研究,临床资料为来自安徽中医药大学第一附属医院(以下简称“我院”)电子病案系统的真实世界数据,以2021年2月—2024年12月在我院住院接受治疗的晚期NSCLC患者为对象。本研究方案已通过我院医学伦理委员会批准(伦理审查同意号

2023AH-02)。

### 1.2 纳入与排除标准

本研究的纳入标准包括:(1)经病理学确诊为NSCLC,经影像学证实为晚期NSCLC并具有可测量的病灶;(2)既往至少接受过2种系统性化疗后进展或复发或对治疗方案无法耐受;(3)预计生存期超过3个月并有完整的病历资料;(4)至少接受2个周期安罗替尼、免疫制剂单用或联合化疗药物治疗;(5)骨髓功能、肝肾功能良好[血红蛋白 $>90\text{ g/L}$ ,中性粒细胞 $>1.5\times 10^9\text{ L}^{-1}$ ,血小板 $>100\times 10^9\text{ L}^{-1}$ ,总胆红素 $<1.5\times$ 正常值上限(upper limit of normal, ULN),丙氨酸转氨酶和天冬氨酸转氨酶均低于 $2.5\times$ ULN,肌酐 $<1.5\times$ ULN];(6)Karnofsky体能状态评分(以下简称“KPS评分”) $\geq 80$ 分。

本研究的排除标准包括:(1)既往接受过安罗替尼、免疫制剂单用或联合化疗药物治疗者;(2)缺乏治疗前基线信息,不能评估疗效者;(3)患中心型伴空肺鳞状细胞癌或NSCLC伴大咯血者;(4)合并其他恶性肿瘤者;(5)合并自身免疫性疾病者;(6)严重肝肾功能不全者。

### 1.3 分组与治疗

按纳排标准将纳入患者根据治疗方案的不同分为安罗替尼组和免疫治疗组。(1)安罗替尼组患者的治疗方案如下:初始服用盐酸安罗替尼胶囊[国药准字H20180004,正大天晴药业集团股份有限公司,规格12 mg(按 $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{FN}_3\text{O}_3$ 计)]12 mg,每天1次,早餐前口服,连续服药14 d,停药7 d(每21 d为1个周期)。根据患者耐受程度进行剂量调整,首次调整为盐酸安罗替尼胶囊[国药准字H20180003,正大天晴药业集团股份有限公司,规格10 mg(按 $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{FN}_3\text{O}_3$ 计)]10 mg/d,随后调整为盐酸安罗替尼胶囊[国药准字H20180002,正大天晴药业集团股份有限公司,规格8 mg(按 $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{FN}_3\text{O}_3$ 计)]8 mg/d;若仍无法耐受则永久停药。(2)免疫治疗组患者的治疗方案如下:首先,接受免疫制剂治疗,免疫制剂涉及3种免疫检查点抑制剂,即替雷利珠单抗注射液[国药准字S20190045,广州百济神州生物制药有限公司,规格100 mg(10 mL)/瓶]、注射用卡瑞利珠单抗(国药准字S20190027,苏州盛迪亚生物医药有限公司,规格200 mg/瓶)、信迪利单抗注射液[国药准字S20180016,信达生物制药(苏州)有限公司,规格100 mg(10 mL)/瓶],采用静脉输注的方式给药,剂量均为200 mg,每21 d给药1次(每21 d为1个周期);随后,可再接受化疗药物治疗,化疗药物包括注射用培美曲塞二钠[国药准字H20093996,江苏豪森药业集团有限公司,规格0.5 g(以培美曲塞计)]、注射用培美曲塞二钠[国药准字H20205050,江苏豪森药业集团有限公司,规格0.1 g(以培美曲塞计)]、注射用紫杉醇(白蛋白结合型)[国药准字H20183378,江苏恒瑞医药股份有限公司,规格100 mg]、多西他赛注射液(国药准字H20041129,齐鲁制药有限



公司,规格 1 mL: 40 mg)、顺铂注射液(国药准字 H20040813,江苏豪森药业集团有限公司,规格 6 mL: 30 mg)、卡铂注射液(国药准字 H20020181,齐鲁制药有限公司,规格 10 mL: 50 mg)。具体方案包括卡瑞利珠单抗/替雷利珠单抗/信迪利单抗单用、卡瑞利珠单抗或替雷利珠单抗联合培美曲塞二钠、卡瑞利珠单抗或替雷利珠单抗联合紫杉醇或多西他赛、卡瑞利珠单抗或替雷利珠单抗联合含铂双药。

1.4 有效性评价

根据实体瘤临床疗效评价标准 1.1 版(Response Evaluation Criteria in Solid Tumor 1.1, RECIST 1.1)<sup>[16]</sup>,由我院肿瘤内科 2 位经验丰富的医师对两组患者的病情进行评估,记录其 PFS(从首次给予评价药品至出现病情客观进展或死亡的时间),并从安徽省疾病预防控制中心获取患者 OS(从首次给予评价药品至因各种原因导致患者死亡的时间)。

1.5 安全性评价

根据国家药品监督管理局药审中心发布的《药物临床试验不良事件相关性评价技术指导原则(试行)》对两组患者的用药安全性进行评估<sup>[17]</sup>,并对评估结果为“肯定”“很可能”“可能”的药品不良反应进行分析。依据美国国立卫生研究院和国家癌症研究所推荐的常见不良事件评价标准 5.0 版(Common Terminology Criteria for Adverse Events 5.0, CTCAE 5.0)以及我国《盐酸安罗替尼治疗晚期肺癌中国专家共识(2020 版)》《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)》《中国临床肿瘤学会(CSCO)免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南(2023)》对不良反应的严重程度进行分级<sup>[18-21]</sup>,具体标准为——1 级:轻度,轻微症状,无需治疗;2 级:中度,使日常活动受限,需要较小、局部或非侵入性治疗;3 级:严重但不会立即危及生命,致残导致住院或住院时间延长,使日常生活明显受限;4 级:危及生命,需要紧急治疗;5 级:不良事件造成死亡。

1.6 经济性评价

本研究基于医疗卫生体系视角,采用成本-效用分析法进行经济性评价。

1.6.1 模型构建

通过 Excel 2019 软件构建分区生存模型(partitioned survival model, PSM),该模型包含 3 个状态:PFS、疾病进展(progressive disease, PD)和死亡。假设所有患者的初始状态均为 PFS,其在每个周期内只能处于某一种状态,且 3 种状态间的转移是单向且不可逆的。模型循环周期为 21 d,研究时限为 10 年。模型的主要结局指标包括总成本、质量调整生命年(quality-adjusted life years, QALYs)、增量成本-效果比(incremental cost-effectiveness ratio, ICER)。本研究的意愿支付(willingness-to-pay, WTP)阈值为 3 倍 2024 年我国人均国内生产总值

(gross domestic product, GDP)(2024 年我国人均 GDP 为 95 749 元,故本研究的 WTP 阈值为 287 247 元/QALY)。根据《2020 中国药物经济学评价指南》<sup>[15]</sup>建议,本研究采用 5% 的年贴现率对成本和 QALYs 进行贴现。

1.6.2 生存分析

首先,使用 GetData 软件从源自真实世界的生存曲线数据中取值,使用 R 4.3.1 软件进行生存曲线重构,并使用 Weibull 分布、Log-normal 分布、Log-Logistic 分布、广义 Gamma 分布、Exponential 分布对重构的曲线进行拟合;随后,根据赤池信息准则(Akaike information criterion, AIC)和贝叶斯信息准则(Bayesian information criterion, BIC)进行拟合优度检验,AIC、BIC 越小表示拟合优度越好<sup>[22]</sup>;最后,将分布参数代入相应的生存函数即可获得各状态下的患者比例。结合表 1 结果,本研究选择 Log-normal 分布对两组患者的 PFS 和 OS 曲线进行最优拟合,所得生存曲线分布参数见表 2。

表 1 两组生存曲线不同参数分布的拟合情况(%)

生存曲线	信息准则	Weibull 分布	Log-normal 分布	Log-Logistic 分布	广义 Gamma 分布	Exponential 分布
安罗替尼组 PFS 曲线	AIC	82.12	81.29	82.53	83.28	84.95
	BIC	99.95	99.40	100.25	102.69	100.84
免疫治疗组 PFS 曲线	AIC	97.36	96.81	97.66	98.80	99.55
	BIC	84.31	83.47	84.71	86.56	86.04
安罗替尼组 OS 曲线	AIC	148.27	147.38	148.60	149.38	147.41
	BIC	150.87	147.97	151.19	153.26	148.71
免疫治疗组 OS 曲线	AIC	115.03	99.61	110.03	112.58	113.03
	BIC	117.21	111.80	112.21	113.35	114.12

表 2 生存曲线的最优拟合分布及其参数

生存曲线	最优拟合	参数
安罗替尼组 PFS 曲线	Log-normal 分布	$\mu=1.858, \sigma=0.837$
免疫治疗组 PFS 曲线	Log-normal 分布	$\mu=1.806, \sigma=0.735$
安罗替尼组 OS 曲线	Log-normal 分布	$\mu=2.405, \sigma=1.026$
免疫治疗组 OS 曲线	Log-normal 分布	$\mu=2.468, \sigma=1.043$

$\mu$ : 位置参数;  $\sigma$ : 尺度参数。

1.6.3 成本和效用值的确立

本研究从医疗卫生体系视角出发,故只考虑直接医疗成本,包括疾病管理成本、药品费用、检查费,其中疾病管理成本包括护理费、医疗服务费、治疗服务费、耗材及其他等费用。以上成本数据来自纳入患者的住院病历病案首页,依据其每次住院费用、住院天数和 PFS、PD 期信息,获取 PFS、PD 期每周期的单项成本数据。两种方案的效用值和贴现率分别来自针对 NSCLC 的文献<sup>[23]</sup>和相关指南<sup>[15]</sup>,其中 PFS 状态的基线效用值为 0.80,变化范围为 0.54~0.84;PD 状态的基线效用值为 0.32,变化范围为 0.03~0.47;贴现率的基线值为 5%,变化范围为 0~8%。两组成本相关参数及来源见表 3。

1.6.4 敏感性分析

采用 Excel 2019 软件进行单因素敏感性分析,评估单个变量波动对 ICER 值的影响。成本项采用 95% 置信区间(confidence interval, CI)作为波动范围的上下限。敏感性分析结果通过龙卷风图展示,各变量的具体波动范围见表 3。

表3 两组的成本相关参数及来源

组别	参数	均值/元	下限/元	上限/元	来源
安罗替尼组	PFS的医疗服务费	1 303.72	1 236.44	1 371.00	真实世界数据
	PFS的治疗服务费	956.92	805.66	1 108.17	真实世界数据
	PFS的护理费	372.22	328.20	416.23	真实世界数据
	PFS的检查费	2 767.21	2 497.60	3 036.82	真实世界数据
	PFS的安罗替尼费用	15 099.86	13 367.22	16 832.50	真实世界数据
	PFS的其他药品费用	6 409.64	5 373.65	7 445.64	真实世界数据
	PFS的耗材费	353.71	217.18	490.23	真实世界数据
	PFS的其他费用	482.67	212.42	752.93	真实世界数据
	PD期的医疗服务费	1 264.85	1 179.53	1 350.17	真实世界数据
	PD期的治疗服务费	1 157.17	915.90	1 398.43	真实世界数据
	PD期的护理费	220.55	202.01	239.09	真实世界数据
	PD期的检查费	1 797.10	1 486.14	2 108.06	真实世界数据
	PD期的治疗药物费用	11 621.92	8 693.55	14 550.29	真实世界数据
	PD期的耗材费	195.45	52.85	338.04	真实世界数据
	PD期的其他费用	303.31	206.86	399.77	真实世界数据
免疫治疗组	PFS的医疗服务费	1 247.35	1 187.46	1 307.24	真实世界数据
	PFS的治疗服务费	1 335.28	1 118.29	1 552.28	真实世界数据
	PFS的护理费	241.72	224.62	258.81	真实世界数据
	PFS的检查费	3 568.40	3 108.01	4 028.80	真实世界数据
	PFS的免疫制剂费用	11 368.10	9 957.24	12 778.95	真实世界数据
	PFS的其他药品费用	10 211.92	8 698.22	11 725.63	真实世界数据
	PFS的耗材费	119.08	24.30	213.87	真实世界数据
	PFS的其他费用	408.18	331.71	484.66	真实世界数据
	PD期的医疗服务费	1 326.84	1 202.99	1 450.69	真实世界数据
	PD期的治疗服务费	1 674.15	1 134.66	2 213.64	真实世界数据
	PD期的护理费	262.38	230.19	294.57	真实世界数据
	PD期的检查费	3 731.10	2 785.41	4 676.79	真实世界数据
	PD期的治疗药物费用	16 239.07	12 906.41	19 571.73	真实世界数据
	PD期的耗材费	229.31	47.89	410.73	真实世界数据
	PD期的其他费用	588.93	346.05	831.81	真实世界数据

1.7 统计学方法

采用SPSS 27.0软件对数据进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用两独立样本 $t$ 检验。计数资料以例数或率表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验或Fisher精确概率法。生存期数据采用Kaplan-Meier生存分析,并进行Log-rank检验,结果以风险比(hazard ratio, HR)表示。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 一般资料

本研究共纳入49例晚期NSCLC患者,其中安罗替尼组27例、免疫治疗组22例。免疫治疗组单用卡瑞利珠单抗/替雷利珠单抗/信迪利单抗的有5例,使用卡瑞利珠单抗或替雷利珠单抗联合培美曲塞二钠的有6例,使用卡瑞利珠单抗或替雷利珠单抗联合紫杉醇或多西他赛的有5例,使用卡瑞利珠单抗或替雷利珠单抗联合含铂双药的有6例。

两组患者的性别、年龄、体重、病理类型/分期、EGFR基因是否突变、KPS评分和是否有脑转移、吸烟史、放疗史比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。结果见表4。

表4 安罗替尼组和免疫治疗组患者一般资料比较

项目	免疫治疗组(n=22)	安罗替尼组(n=27)	$t/\chi^2$	P
性别/例(%)			0.351 6	0.553 2
男性	18(81.82)	19(70.37)		
女性	4(18.18)	8(29.63)		
年龄( $\bar{x} \pm s$ )/岁	61.95 $\pm$ 8.63	66.74 $\pm$ 9.58	1.817 7	0.075 5
体重( $\bar{x} \pm s$ )/kg	61.68 $\pm$ 11.53	62.42 $\pm$ 11.69	0.214 4	0.831 2
病理类型/例(%)			0.033 0	0.855 9
腺癌	16(72.73)	19(70.37)		
鳞癌	6(27.27)	8(29.63)		
病理分期/例(%)			0.132 2	0.716 2
ⅢB	5(22.73)	5(18.52)		
Ⅳ	17(77.27)	22(81.48)		
EGFR基因是否突变/例(%)			0.000 1	0.990 5
是	9(40.91)	11(40.74)		
否	13(59.09)	16(59.26)		
KPS评分/例(%)			0.000 1	0.994 2
80分	18(81.82)	22(81.48)		
90分	4(18.18)	5(18.52)		
是否脑转移/例(%)			0.160 9	0.688 3
是	3(13.64)	6(22.22)		
否	19(86.36)	21(77.78)		
是否有放疗史/例(%)			0.980 9	0.322 0
是	4(18.18)	8(29.63)		
否	18(81.82)	19(70.37)		
是否有吸烟史/例(%)			0.100 6	0.751 1
是	4(18.18)	4(14.81)		
否	18(81.82)	23(85.19)		

EGFR:表皮生长因子受体编码基因;a:TNM分期。

2.2 有效性评价结果

截至2024年12月,安罗替尼组27例患者共完成了102个周期的治疗,中位PFS为5.93个月,中位OS为11.27个月;免疫治疗组22例患者共完成了90个周期的治疗,中位PFS为5.33个月,中位OS为9.77个月。安罗替尼组的中位PFS和中位OS虽优于免疫治疗组,但差异均无统计学意义(HR分别为1.265、0.549, $P$ 均大于0.05)。两组患者的PFS、OS曲线见图1。

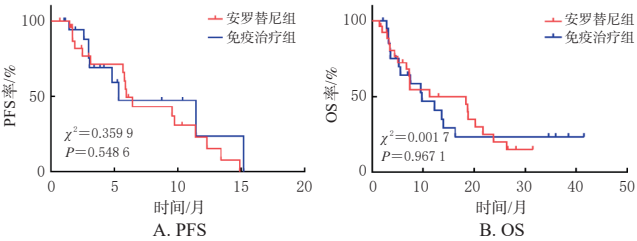


图1 两组患者的PFS、OS曲线

2.3 安全性评价结果

2.3.1 不良反应整体发生情况

免疫治疗组中,有14例患者发生了不良反应,总不良反应发生率为63.64%;其中,有8例为免疫治疗相关不良反应(immune-related adverse events, irAEs),相关性评价均为“可能”“很可能”“肯定”。安罗替尼组中,有18例患者发生了不良反应,总不良反应发生率为66.67%。两组患者的总不良反应发生率比较,差异无统计学意义

( $\chi^2=0.049,P=0.825$ )。

2.3.2 不良反应临床表现和分级

免疫治疗组发生不良反应的14例患者共完成了73个周期的免疫制剂单用或联合化疗药物治疗,共发生41次不良反应,发生次数排前4位的不良反应为胃肠道毒性(纳差、恶心呕吐和腹胀)、一般情况(乏力、发热)、内分泌毒性(甲状腺功能异常)、心血管毒性(心脏毒性和出血);其中,有8例患者共发生了12次irAEs,分别为骨骼肌和结缔组织毒性(关节肌肉痛)2次、反应性皮肤毛细血管增生症1次、甲状腺功能异常6次、免疫性皮肤毒性(皮肤瘙痒)1次、心血管毒性(免疫性心肌炎)2次。安罗替尼组发生不良反应的18例患者共完成了80个周期的安罗替尼单药治疗,共发生44次不良反应,发生次数排前3位的不良反应为一般情况(乏力)、心血管毒性(出血和高血压)、胃肠道毒性(纳差、恶心呕吐和腹泻)。结果见表5。

表5 安罗替尼组和免疫治疗组患者发生不良反应的临床表现及分级情况(次)

不良反应类型	免疫治疗组(n=22)	安罗替尼组(n=27)
一般情况	乏力:1级(4)、2级(1)、3级(1); 发热:1级(1)	乏力:1级(9)、2级(3)
胃肠道毒性	纳差:1级(3); 恶心呕吐:1级(2); 腹胀:1级(3)	纳差:1级(3); 恶心呕吐:2级(2); 腹泻:2级(1)
心血管毒性	出血:2级(1); 心脏毒性:1级(5)	出血:1级(2)、2级(4)、4级(1); 高血压:2级(3)、3级(1)
内分泌毒性	甲状腺功能异常:1级(3)、2级(3)	甲状腺功能异常:1级(1)、2级(2)
肾脏和泌尿系统毒性	蛋白尿:2级(1)	蛋白尿:1级(1)、2级(3)
皮肤及黏膜毒性	手足综合征:1级(1)、2级(2); 皮肤瘙痒:2级(1); 口腔溃疡:1级(1)	手足综合征:2级(3)、3级(1)
血液毒性	骨髓抑制:2级(1); 贫血:2级(1)、3级(2)	骨髓抑制:1级(1); 血小板减少症:1级(1); 贫血:1级(1)、2级(1)
骨骼肌和结缔组织毒性	关节肌肉痛:1级(2)、2级(1)	—
反应性皮肤毛细血管增生症	反应性皮肤毛细血管增生症:2级(1)	—

—:未出现相关不良反应。

按照不良反应分级,免疫治疗组患者发生1级不良反应25次、2级13次、3级3次;安罗替尼组患者发生1级不良反应19次、2级22次、3级2次、4级1次;两组患者3~4级严重不良反应发生率比较,差异无统计学意义( $\chi^2=0.072,P=0.789$ )。

2.3.3 不良反应转归

免疫治疗组有1例患者出现3级双下肢乏力(伴活动严重受限),但后续无再住院信息;1例患者因出现3级贫血需要输血而暂停治疗;其余患者均好转。安罗替尼组有1例患者因出现脑出血而停药;1例患者发生3级高血压[收缩压192 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)]后无

再住院信息,且后续用药情况不详;其余患者均经对症治疗后好转。

2.4 经济性评价结果

2.4.1 基础分析结果

安罗替尼组的总成本为433 499.26元,免疫治疗组的总成本为523 835.49元;安罗替尼组较免疫治疗组患者多获得0.05 QALYs;ICER值为1 806 724.60元/QALY,超过WTP阈值。结果见表6。

表6 安罗替尼组对比免疫治疗组的成本-效用分析结果

组别	总成本/元	效用/QALYs	增量成本/元	增量效用/QALYs	ICER/(元/QALY)
安罗替尼组	433 499.26	0.79	90 336.23	0.05	1 806 724.60
免疫治疗组	523 835.49	0.74			

2.4.2 单因素敏感性分析结果

单因素敏感性分析结果显示,免疫治疗组PD期的治疗药物费用、安罗替尼组PD期的治疗药物费用、安罗替尼组PFS的安罗替尼费用、免疫治疗组PFS的免疫制剂费用、免疫治疗组PD期的检查费对结果的影响较大;同时,当所有变量波动至上限时,所得ICER值均超过WTP阈值。结果见图2。

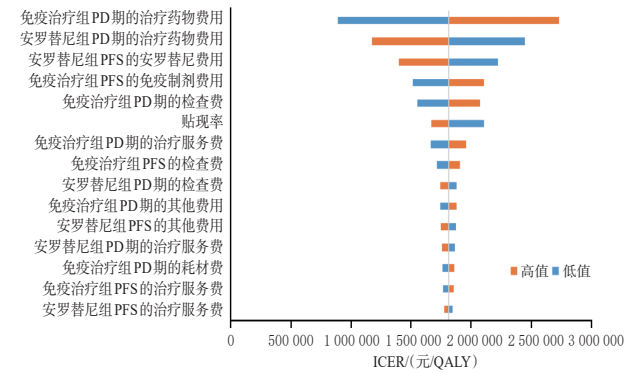


图2 单因素敏感性分析龙卷风图(对ICER值影响的前15位)

3 讨论

对于一、二线治疗失败的晚期NSCLC患者,临床可选择的三线及以上治疗方案十分有限。ALTER 0303研究表明,对于晚期NSCLC患者的三线及以上治疗,安罗替尼单药治疗具有不错的抗肿瘤效果<sup>[6]</sup>。近年来,越来越多的患者因免疫制剂获益,对于尚未使用过免疫制剂且经二线治疗后出现进展的患者,临床通常会选择免疫制剂作为其三线治疗方案。目前,国内尚缺乏针对晚期NSCLC患者三线及以上治疗方案的临床评价。为此,本研究综合考虑了评价药品的特性、疾病本身的特征及评价数据的可获得性,从有效性、安全性、经济性3个维度出发,基于真实世界数据,开展了安罗替尼对比免疫制剂单用或联合化疗药物用于晚期NSCLC患者三线治疗的临床评价。



### 3.1 有效性评价

本研究中,安罗替尼组患者的中位PFS与ALTER 0303研究的结果相似(5.93个月 vs. 5.4个月),而中位OS长于ALTER 0303研究的结果(11.27个月 vs. 9.6个月)。笔者通过对患者基线特征及后续检测指标进行分析发现,造成OS差异的原因可能是部分接受安罗替尼治疗的患者在出现进展后再次进行了EGFR基因检测,且存在EGFR基因突变的患者后续使用了三代EGFR激酶抑制剂,从而使OS得以延长。研究指出,免疫治疗在晚期NSCLC患者中的成功使用已改变了现有的肿瘤治疗模式,但近70%的患者在接受免疫治疗期间T淋巴细胞恢复时间极短,无法持续获益,故临床需通过提高患者对免疫制剂的耐受性来扩大该类药物的应用<sup>[24]</sup>。化疗药物主要通过干预细胞周期进程来抑制肿瘤细胞增殖并诱导其凋亡;此外,化疗药物还可通过调节肿瘤微环境、诱发免疫原性细胞死亡来提高免疫制剂的疗效,两者联用能显著改善恶性肿瘤患者的临床结局<sup>[25-26]</sup>。本研究结果显示,安罗替尼组患者的中位PFS和中位OS虽优于免疫治疗组,但组间比较差异均无统计学意义,提示在临床实践中积极的三线治疗可使患者获益,尽管安罗替尼在数据上的表现更好,但两种方案的疗效整体相似,因此临床在用药决策时可以综合考虑患者的个体差异,实现个体化治疗。

### 3.2 安全性评价

安罗替尼的临床试验结果显示,发生率超过10%的不良反应主要有乏力、高血压、窦性心动过速、胃肠道毒性、蛋白尿、手足综合征和血液系统实验室指标异常,上述不良反应大多可在对症治疗、降低剂量、停药后缓解<sup>[27-28]</sup>。高质量临床研究表明,免疫制剂联合化疗药物致3~4级不良反应的发生率为33.5%,其中最常见3或4级不良事件为中性粒细胞减少症(8.5%),最常见的irAEs为皮疹(8.5%)<sup>[29]</sup>。本研究结果显示,免疫治疗组22例患者共完成了90个周期的免疫制剂相关治疗,发生次数排前4位的不良反应为胃肠道毒性、一般情况、内分泌毒性、心血管毒性;其中,有8例患者发生了12次irAEs,经过评估和治疗后症状和实验室指标均恢复到2级以下。安罗替尼组27例患者共完成了102个周期的治疗,发生次数排前3位的不良反应为一般情况、心血管毒性、胃肠道毒性;其中,该组发生较多的2~3级不良反应包括手足综合征、出血、蛋白尿、高血压等,经干预好转后降低剂量继续治疗。此外,本研究结果还显示,两组患者总不良反应发生率和3~4级严重不良反应发生率比较,差异均无统计学意义,提示两种治疗方案的安全性相当。

### 3.3 经济性评价

本研究从卫生体系角度出发,利用真实世界数据和相关文献数据构建了PSM,评价了安罗替尼对比免疫制剂单用或联合化疗药物用于晚期NSCLC患者三线治疗的经济性。结果表明,与免疫治疗组相比,安罗替尼组能够为患者带来更多的健康获益,但安罗替尼组方案相较于免疫治疗组的ICER值超过了WTP阈值,即安罗替尼不具有经济学优势。单因素敏感性分析结果表明,两组PD期的治疗药物费用以及安罗替尼和免疫制剂的费用对结果的影响较大;同时,当所有变量波动至上限时,安罗替尼组方案相较于免疫治疗组的ICER值仍超过了WTP阈值,提示本研究结果较为稳健。

### 3.4 研究局限性

本研究存在一定的局限性:(1)本研究为基于真实世界数据的回顾性研究,虽能真实反映临床实际情况,但是可能存在数据记录偏差,且无法通过随机分组、匹配等方法来控制混杂因素,从而导致结果存在一定的偏倚风险;(2)本研究仅收集了单中心临床数据,样本量较小,故结果还需多中心、大样本临床研究进一步验证;(3)目前临床尚缺乏晚期NSCLC患者三线及以上标准治疗方案,且现有高质量前瞻性临床研究均以安慰剂作为对照,故本研究在选择参比治疗方案时主要参考临床实际用药方案,可能导致参比方案的选择不够全面;(4)经济性评价只考虑了直接医疗成本,而未纳入患者的交通费、食宿费等间接医疗成本,可能会低估患者的整体经济负担。

综上所述,对于晚期NSCLC患者的三线治疗,安罗替尼的疗效不劣于免疫制剂单用或联合化疗药物,安全性亦与之相当,但不具有经济性。

### 参考文献

- [1] HAN B F, ZHENG R S, ZENG H M, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022[J]. J Natl Cancer Cent, 2024, 4(1): 47-53.
- [2] HENDRIKS L E L, REMON J, FAIVRE-FINN C, et al. Non-small-cell lung cancer[J]. Nat Rev Dis Primers, 2024, 10(1): 71.
- [3] ROY-CHOWDHURI S. Molecular pathology of lung cancer[J]. Surg Pathol Clin, 2021, 14(3): 369-377.
- [4] 中华医学会肿瘤学分会, 韩宝惠, 王洁, 等. 中华医学会肺癌临床诊疗指南: 2024版[J]. 中华医学杂志, 2024, 104(34): 3175-3213.
- [5] RIELY G J, WOOD D E, ETTINGER D S, et al. Non-small cell lung cancer, version 4. 2024, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2024, 22(4): 249-274.
- [6] HENDRIKS L E, KERR K M, MENIS J, et al. Non-

oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2023, 34(4): 358-376.

- [7] LIN B Y, SONG X M, YANG D W, et al. Anlotinib inhibits angiogenesis via suppressing the activation of VEGFR2, PDGFR $\beta$  and FGFR1[J]. *Gene*, 2018, 654: 77-86.
- [8] HAN B H, LI K, WANG Q M, et al. Effect of anlotinib as a third-line or further treatment on overall survival of patients with advanced non-small cell lung cancer: the ALTER 0303 phase 3 randomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(11): 1569-1575.
- [9] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)非小细胞肺癌诊疗指南 2023[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2023: 127-132.
- [10] ZHOU C C, CHEN G Y, HUANG Y C, et al. Camrelizumab plus carboplatin and pemetrexed versus chemotherapy alone in chemotherapy-naïve patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (CameL): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial[J]. *Lancet Respir Med*, 2021, 9(3): 305-314.
- [11] YANG Y P, WANG Z H, FANG J, et al. Efficacy and safety of sintilimab plus pemetrexed and platinum as first-line treatment for locally advanced or metastatic nonsquamous NSCLC: a randomized, double-blind, phase 3 study (oncology pRogram by innovENT anti-PD-1-11) [J]. *J Thorac Oncol*, 2020, 15(10): 1636-1646.
- [12] 国家卫生健康委. 国家卫生健康委关于开展药品使用监测和临床综合评价工作的通知[EB/OL]. (2019-04-03) [2025-01-03]. <http://www.nhc.gov.cn/yaozs/pqt/201904/31149bb1845e4c019a04f30c0d69c2c9.shtml>.
- [13] 国家卫生健康委药政司. 关于药品临床综合评价管理指南公开征求意见的公告[EB/OL]. (2020-11-04) [2025-01-03]. <http://www.nhc.gov.cn/cms-search/xxgk/getManuscriptXxgk.htm?id=d11ddc32fae84121a0dfca36b015a31d>.
- [14] 国家卫生健康委卫生发展研究中心. 国家药物和卫生技术综合评估中心关于发布心血管病、抗肿瘤、儿童药品临床综合评价技术指南的通知[EB/OL]. (2022-06-29) [2025-01-03]. <http://www.nhei.cn/nhei/znfb/202206/c01d-87a290664b01bf42a9dad769d69f.shtml>.
- [15] 刘国恩. 2020 中国药物经济学评价指南[M]. 北京: 中国市场出版社, 2020: 27-46.
- [16] EISENHAUER E A, 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.
- [17] 国家药品监督管理局药审中心. 国家药监局药审中心关于发布《药物临床试验不良事件相关性评价技术指导原则(试行)》的通告[EB/OL]. (2024-06-07) [2025-01-03]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/0a5ae4924881321c07cce100e99f2a5c>.
- [18] MILLER T P, FISHER B T, GETZ K D, et al. Unintended consequences of evolution of the common terminology criteria for adverse events[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2019, 66(7): e27747.
- [19] 中国医师协会肿瘤医师分会, 中国临床肿瘤学会血管靶向治疗专家委员会, 中国抗癌协会肿瘤靶向治疗专业委员会. 盐酸安罗替尼治疗晚期肺癌中国专家共识: 2020 版[J]. *中华肿瘤杂志*, 2020, 42(10): 807-816.
- [20] 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.
- [21] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南: 2023 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2023: 31-149.
- [22] FEI G, CLARA L, KHALIL K, et al. Efficiency of fine scale and spatial regression in modelling associations between healthcare service spatial accessibility and their utilization[J]. *Int J Health Geogr*, 2021, 20(1): 22.
- [23] NAFEEES 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.
- [24] BUTTERFIELD L H, NAJJAR Y G. Immunotherapy combination approaches: mechanisms, biomarkers and clinical observations[J]. *Nat Rev Immunol*, 2024, 24(6): 399-416.
- [25] LI J Y, CHEN Y P, LI Y Q, et al. Chemotherapeutic and targeted agents can modulate the tumor microenvironment and increase the efficacy of immune checkpoint blockades [J]. *Mol Cancer*, 2021, 20(1): 27.
- [26] PRINCIPE N, PHUNG A L, STEVENS K L P, et al. Anti-metabolite chemotherapy increases LAG-3 expressing tumor-infiltrating lymphocytes which can be targeted by combination immune checkpoint blockade[J]. *J Immunother Cancer*, 2024, 12(9): e008568.
- [27] 斯晓燕, 王汉萍, 张晓彤, 等. 安罗替尼治疗晚期非小细胞肺癌 16 例临床分析[J]. *中华内科杂志*, 2018, 57(11): 830-834.
- [28] SI X Y, ZHANG L, WANG H P, et al. Management of anlotinib-related adverse events in patients with advanced non-small cell lung cancer: experiences in ALTER-0303 [J]. *Thorac Cancer*, 2019, 10(3): 551-556.
- [29] FORDE P M, SPICER J, LU S, et al. Neoadjuvant nivolumab plus chemotherapy in resectable lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(21): 1973-1985.

(收稿日期: 2025-02-08 修回日期: 2025-05-18)

(编辑: 舒安琴)