

维恩妥尤单抗联合帕博利珠单抗一线治疗晚期尿路上皮癌的成本-效用分析^Δ

鹿琦*, 黄金岳, 凌心, 张红旭[#](徐州市肿瘤医院药剂科, 江苏徐州 221005)

中图分类号 R956;R979.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2025)20-2548-07

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.20.11



摘要 **目的** 评价维恩妥尤单抗联合帕博利珠单抗(简称“PemEV”)相较于吉西他滨联合顺铂或卡铂(简称“GP”)一线治疗晚期尿路上皮癌(aUC)的经济性。**方法** 从中国卫生体系角度出发,基于EV-302试验泛亚洲亚组数据构建动态Markov模型,设研究时限为20年,循环周期为21 d,贴现率为5%。以直接医疗总成本及质量调整生命年(QALYs)为产出指标,计算PemEV方案相较于GP方案的增量成本-效果比(ICER);通过敏感性分析和情境分析验证模型的稳健性,并测算PemEV方案相较于GP方案更具经济性时维恩妥尤单抗和帕博利珠单抗的价格阈值。**结果** 成本-效用基础分析结果显示,相较于GP方案,PemEV方案可为aUC患者额外带来2.602 QALYs,但治疗成本增加了3 339 703.56元,ICER为1 283 554.39元/QALY,远超意愿支付(WTP)阈值(3倍我国2024年人均国内生产总值,287 247元/QALY)。单因素敏感性分析结果显示,PemEV方案总生存曲线Exponential分布的率参数值对ICER的影响最大。概率敏感性分析结果显示,在当前WTP阈值下,PemEV方案相较于GP方案更具经济性的可能性为0。情境分析结果显示,无论是将研究模型更改为分区生存模型,将研究时限分别设置为5、10、20年,还是将维恩妥尤单抗或(和)帕博利珠单抗的价格下调60%,PemEV方案相较于GP方案始终不具有经济学优势。若要使PemEV方案相较于GP方案更具经济性,维恩妥尤单抗和帕博利珠单抗的价格需同时下调78.65%,即单价分别降至55.71和38.26元/mg。**结论** 基于我国卫生体系角度,PemEV方案相较于GP方案一线治疗aUC不具有经济学优势。

关键词 维恩妥尤单抗;帕博利珠单抗;晚期尿路上皮癌;成本-效用分析;药物经济学

Cost-utility analysis of enfortumab vedotin combined with pembrolizumab in the first-line treatment of advanced urothelial carcinoma

LU Qi, HUANG Jinyue, LING Xin, ZHANG Hongxu (Dept. of Pharmacy, Xuzhou Cancer Hospital, Jiangsu Xuzhou 221005, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To evaluate the cost-utility of enfortumab vedotin combined with pembrolizumab (PemEV) versus gemcitabine combined with cisplatin or carboplatin (GP) in the first-line treatment of advanced urothelial carcinoma (aUC). **METHODS** From the perspective of China's health system, a dynamic Markov model was established based on the pan-Asian subgroup data from the EV-302 trial. The study timeframe was set at 20 years, with a cycle length of 21 days and a discount rate of 5%. Using total direct medical costs and quality-adjusted life years (QALYs) as outcome measures, the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) of the PemEV regimen compared to the GP regimen was calculated. The robustness of the model was validated through sensitivity analysis and scenario analysis, and the price thresholds for enfortumab vedotin and pembrolizumab were estimated under conditions where the PemEV regimen was more cost-effective compared to the GP regimen. **RESULTS** Cost-utility analysis indicated that compared to the GP regimen, PemEV regimen could generate an additional 2.602 QALYs in aUC patients, but the treatment cost increased by 3 339 703.56 yuan, with an ICER of 1 283 554.39 yuan/QALY. This figure significantly exceeded the willingness-to-pay (WTP) threshold (3 times China's gross domestic product per capita in 2024, 287 247 yuan/QALY). The rate parameter of the exponential distribution fitted to the overall survival curve in the PemEV regimen had the greatest impact on ICER, according to the one-way sensitivity analysis. Probabilistic sensitivity analysis suggested that the PemEV regimen had no chance of being more cost-effective than the GP regimen at the current WTP threshold. Scenario analysis revealed that the PemEV regimen consistently lacked cost-utility advantage over the GP regimen, regardless of whether the study model was changed to a partitioned survival model, the study timeframe was set to 5, 10 or 20 years, or the prices of enfortumab vedotin and/or pembrolizumab were reduced by 60%. The prices of enfortumab vedotin and pembrolizumab should be simultaneously reduced by 78.65% (55.71 yuan/mg and 38.26 yuan/mg, respectively) when the PemEV regimen had a cost-utility advantage over the GP regimen. **CONCLUSIONS** From the perspective of China's healthcare system, PemEV regimen does not demonstrate a cost-utility advantage over GP regimen in the first-line treatment of aUC.

^Δ 基金项目 徐州市卫生健康委药学科科研项目(No.XWYXKY-202305)

* 第一作者 主管药师,硕士。研究方向:临床药学、药物经济学。
E-mail:lcyslq@163.com

[#] 通信作者 主任药师,硕士。研究方向:临床药学、抗肿瘤药物合理应用。E-mail:wastlx@163.com

KEYWORDS enfortumab vedotin; pembrolizumab; advanced urothelial carcinoma; cost-utility analysis; pharmacoeconomics

尿路上皮癌是最常见的泌尿系统恶性肿瘤,包括上尿路上皮癌和膀胱尿路上皮癌^[1]。由于其早期症状(如无痛血尿)不具有典型性,易被忽视或误诊为其他泌尿系统疾病,约11%的患者在确诊时已进展至晚期^[2]。对于失去手术机会或已经发生远处转移的尿路上皮癌患者,其5年生存率仅为10%^[3]。针对晚期尿路上皮癌(advanced urothelial carcinoma, aUC),当前标准一线治疗方案是基于铂类药物的系统化疗,该方案可将患者的中位总生存期(overall survival, OS)延长至14个月,但复发和进展的发生率仍很高^[4],且有30%~50%的患者会因不耐受含铂化疗而不得不选用其他疗效较差的替代方案,治疗结果往往欠佳^[5]。近年来,抗体偶联药物(antibody-drug conjugates, ADC)与免疫检查点抑制剂的问世,为aUC患者带来了新的治疗希望,其治疗现状有望得以改善。

维恩妥尤单抗是一种完全人源化的ADC,由靶向连接蛋白4的特异性抗体通过药物接头与微管抑制剂连接而成,具有促进恶性尿路上皮细胞凋亡的作用^[6]。帕博利珠单抗作为程序性死亡受体1抑制剂,可增强肿瘤特异性抗原T细胞的功能^[7]。研究证实,维恩妥尤单抗与帕博利珠单抗联用(简称“PemEV”)能够通过互补的作用机制来协同增强抗肿瘤活性^[8]。EV-302研究是一项在各国开展的大型Ⅲ期临床试验,其早期全球队列研究结果显示,与吉西他滨联合顺铂或卡铂(简称“GP”)方案相比,PemEV方案用于aUC一线治疗可显著改善患者的长期生存预后^[9]。2024年底,最新披露的该试验泛亚洲亚组的数据更令人惊喜,即相较于GP方案,PemEV方案能够使疾病进展(progressive disease, PD)和死亡的风险降低70%[风险比(hazard ratio, HR)=0.30, 95%置信区间(confidence interval, CI)(0.19, 0.48)],显著延长患者的中位无进展生存期(progression-free survival, PFS),且能使死亡风险降低66%[HR=0.34, 95%CI(0.18, 0.65)],显著延长患者的中位OS;使用该方案患者的3级及以上治疗相关不良事件(treatment-related adverse events, TRAEs)发生率与GP方案相当^[10-11]。

尽管PemEV方案一线治疗aUC在泛亚洲地区显示出优越的疗效及安全性,但维恩妥尤单抗和帕博利珠单抗的药品费用均较高,使患者及社会面临较大的经济压力。截至当前,已经有2篇研究基于我国卫生体系的视角评价了PemEV方案一线治疗aUC的经济性,结果均显示,PemEV方案相较于GP方案的增量成本-效果比(incremental cost-effectiveness ratio, ICER)远超意愿支付(willingness-to-pay, WTP)阈值,不具有经济学优势^[12-13]。但上述两项研究开展时,更贴合中国患者的EV-302试验泛亚洲亚组生存数据和维恩妥尤单抗在中国的上市价格尚未公开。2025年2月,维恩妥尤单抗的中国上市价格揭晓,每20 mg的定价为5 218元^[14]。上述临床数据和成本差异可能导致原有经济学证据难以契

合我国当前的实际医疗环境,因此亟须更新药物经济学证据以支撑临床及医保决策。为此,本研究开展了PemEV对比GP方案一线治疗aUC的经济学评价,以期对相关决策提供参考。

1 资料与方法

1.1 目标人群

本研究的目标人群与EV-302试验泛亚洲亚组一致,即满足:(1)既往未接受过相关系统治疗的泛亚洲成年aUC患者;(2)预期生存期≥12周;(3)美国东部肿瘤协作组体力状况评分≤2分;(4)具备足以耐受治疗的血液系统、肝脏和肾脏功能;(5)适合接受含铂化疗和帕博利珠单抗治疗。EV-302试验泛亚洲亚组共纳入患者176例,包括PemEV组94例、GP组82例。

1.2 干预措施

PemEV组和GP组的具体给药方案均参照EV-302试验设定,具体如下:(1)PemEV组患者以21 d为1个周期,每周静脉输注维恩妥尤单抗1.25 mg/kg, d₁、d₈+帕博利珠单抗200 mg, d₁,帕博利珠单抗总使用时长不得超过2年;(2)GP组患者以21 d为1个周期,每周静脉输注吉西他滨1 000 mg/m², d₁、d₈+顺铂70 mg/m²或卡铂以曲线下面积(area under the curve, AUC)计5 mg·min/mL, d₁,不得超过6个周期。EV-302试验中,部分患者在完成GP方案化疗后,在疾病稳定阶段采用阿维鲁单抗进行维持治疗,但阿维鲁单抗目前尚未在我国获批上市,故本研究假设这部分患者靠参与阿维鲁单抗临床试验来维持治疗。

若患者在一线治疗期间发生PD或无法耐受的毒性反应,立即停止使用当前治疗方案,转向后线治疗或接受最佳支持治疗(best supportive care, BSC)。由于EV-302试验并未披露泛亚洲亚组PD后接受后线治疗的具体患者比例,本研究参考IMvigor130试验(目标人群、一线治疗方案与EV-302试验相似)公开的数据^[15]确定。为简化模型,本研究参照2024年发布的《中国临床肿瘤学会(CSCO)尿路上皮癌诊疗指南2024》^[1]及《美国国立综合癌症网络膀胱癌临床实践指南》^[16]中的推荐等级,设定PemEV组患者仅接受GP方案后线治疗,GP组患者仅接受帕博利珠单抗单药后线治疗,详见表1。

表1 各组后续治疗方案及患者比例

组别	后续方案	患者比例	具体方案
PemEV组	后线治疗	0.335	每周静脉输注吉西他滨1 000 mg/m ² , d ₁ 、d ₈ +顺铂70 mg/m ² 或卡铂以AUC计5 mg·min/mL, d ₁ ;以21 d为1个周期
	BSC	0.665	BSC
GP组	后线治疗	0.473	每周静脉输注帕博利珠单抗200 mg, d ₁ ;以21 d为1个周期
	BSC	0.527	BSC

EV-302试验没有报道泛亚洲亚组患者后线治疗的持续时间,故本研究参考已发表文献结果^[17],假设PemEV组患者所需的后线化疗时间为1.5个月,GP组患者所需的后线免疫治疗时间为3.5个月。两组患者均在停止后线治疗后接受BSC直至死亡。

1.3 模型构建

1.3.1 动态 Markov 模型

本研究运用 TreeAge Pro Healthcare 2022 软件,参照泛亚洲 aUC 患者的疾病发展过程构建动态 Markov 模型。该模型涵盖 PFS、PD 及死亡 3 种互斥的健康状态,患者在每个周期内只能处于 1 种健康状态;所有患者最初进入模型时均处于 PFS 状态,且 PD 状态不能逆转为 PFS 状态,而死亡状态的患者无法再从该状态转出。据模型预测,20 年后 PemEV 组和 GP 组中均有超过 90% 的患者处于死亡状态,因此本研究将研究时限设为 20 年,模型的循环周期参照给药方案设为 21 d。模型产出指标为成本及质量调整生命年(quality-adjusted life years, QALYs),评价指标为 PemEV 相较于 GP 的 ICER, WTP 阈值采用 3 倍我国 2024 年人均国内生产总值^[18-19],即 287 247 元/QALY,以年贴现率 5% 对成本和健康产出进行贴现^[20]。

1.3.2 生存分析

采用 GetData Graph Digitizer 2.24 软件从 EV-302 试验泛亚洲亚组的原始生存曲线中提取数据,获得各时间点的累积生存概率。参考 Guyot 等^[21]披露的方法,应用 R 4.2.2 软件“survHE”程序包重构生存曲线。分别采用 Exponential、Gamma、Gompertz、Weibull、Log-logistic 及 Log-normal 等常见分布对重构后的生存曲线进行拟合,选取赤池信息准则(Akaike’s information criterion, AIC)和贝叶斯信息准则(Bayesian information criterion, BIC)最小的分布作为最优拟合分布。最终,除 PemEV 组 OS 曲线选取 Exponential 分布外,其余曲线均选取 Log-normal 分布。结果见表 2。

参照周挺等^[22]提出的方法,利用前述拟合参数计算动态 Markov 模型中各状态的转移概率。其中,第 1 周期 PFS 状态转移至死亡状态的概率采用 OS 曲线的累积死亡函数,后续周期 PFS 状态转移至死亡状态的概率则假设为 2024 年中国人口的自然死亡率^[19]。

1.3.3 模型参数

本研究基于我国卫生体系的视角,测算 aUC 患者使用 PemEV 方案或 GP 方案的直接医疗成本,包括药品、随访、BSC、临终关怀和 TRAEs 处理的成本。维恩妥尤单抗、帕博利珠单抗因处于专利保护期内,仅有单一价格,故无需对其费用进行处理;吉西他滨、顺铂和卡铂的价格来源于药智网 2024 年的药品中标信息^[14],以其中位中标价格作为基线值。

aUC 随访包括血液检验、尿液检验(含尿细胞学)、影像学检查(含 CT 尿路造影)及膀胱镜检查等^[1,16],其成本数据参考本地医院收费标准确定。自患者进入 PFS 状态起开始计算,至死亡结束,aUC 随访频率为每 12 周 1 次^[16]。

BSC 涵盖营养治疗及并发症管理,本研究假设 PD 后未接受后线治疗或后线治疗已停止的患者接受 BSC 直至死亡。除此以外,本研究还假设患者在生命尽头会接受临终关怀,因此也将临终关怀的成本纳入考虑范

表 2 生存曲线的拟合结果

生存曲线	分布	AIC	BIC	最优拟合分布参数
PemEV 组 OS 曲线	Exponential ^a	168.708	171.251	rate=0.010
	Gamma	170.680	175.767	
	Gompertz	170.505	175.591	
	Weibull	170.695	175.782	
	Log-logistic	170.451	175.537	
PemEV 组 PFS 曲线	Log-normal	170.057	175.143	meanlog=3.172, sdlog=1.502
	Exponential	306.819	309.362	
	Gamma	308.792	313.878	
	Gompertz	306.194	311.281	
	Weibull	308.806	313.892	
	Log-logistic	306.208	311.294	
	Log-normal ^a	303.469	308.556	
GP 组 OS 曲线	Exponential	282.405	284.812	meanlog=2.945, sdlog=1.140
	Gamma	281.553	286.366	
	Gompertz	284.386	289.199	
	Weibull	282.418	287.231	
	Log-logistic	279.906	284.719	
	Log-normal ^a	277.474	282.287	
	Log-normal	331.399	333.806	meanlog=1.810, sdlog=0.919
GP 组 PFS 曲线	Gamma	326.389	331.202	
	Gompertz	333.041	337.855	
	Weibull	328.771	333.585	
	Log-logistic	321.939	326.753	
	Log-normal ^a	318.797	323.610	

a: 最优拟合分布; rate: 率参数, 为 Exponential 分布的参数; meanlog: 对数均值, 为 Log-normal 分布的参数; sdlog: 对数标准差, 为 Log-normal 分布的参数。

围。在不良事件方面,为简化模型,本研究仅纳入 3 级及以上且发生率≥20% 的 TRAEs 处理成本,且将其视为一次性成本计入模型首周期。上述成本数据均来源于已公开发表的文献^[23-24],并依据我国医疗保健类居民消费价格指数^[19]将其调整为 2024 年 12 月的水平。

EV-302 试验暂未披露泛亚洲亚组患者准确的状态效用值,鉴于 KEYNOTE-052 试验与 EV-302 试验的目标人群均为既往未接受过相关系统治疗的成年 aUC 患者,且治疗方案相似(试验组均含免疫检查点抑制剂,对照组均为单纯化疗)^[25],故本研究参考 Patterson 等^[26]关于 KEYNOTE-052 试验健康相关生命质量数据的研究,将 PFS 状态的效用值设为 0.842, PD 状态的效用值设为 0.800。

本研究假设中国 aUC 患者的平均体重为 65 kg,平均体表面积为 1.72 m²,平均肌酐清除率为 70 mL/min^[27-28]。

参数值及其分布见表 3。

1.4 敏感性分析

通过调整单个或多个参数值,观察参数调整之后 ICER 的变动情况来评价基础研究结果是否稳健^[18]。

1.4.1 单因素敏感性分析

逐一调整每个参数的取值,其上下限为参数的 95%CI 或基线值的 ±20% (当 95%CI 无法获得时)^[29],借此探究单个参数在其预设范围内变化对结果的具体影响,分析结果采用飓风图展示。

表3 参数值及其分布

参数	基线值	下限	上限	分布	来源
PemEV组OS曲线Exponential分布的rate值	0.010	0.006	0.017	Log-normal	[10-11]
PemEV组PFS曲线Log-normal分布的meanlog值	3.172	2.716	3.627	Multivariate normal	[10-11]
PemEV组PFS曲线Log-normal分布的sdlog值	1.502	1.147	1.968	Multivariate normal	[10-11]
GP组OS曲线Log-normal分布的meanlog值	2.945	2.596	3.294	Multivariate normal	[10-11]
GP组OS曲线Log-normal分布的sdlog值	1.140	0.868	1.499	Multivariate normal	[10-11]
GP组PFS曲线Log-normal分布的meanlog值	1.810	1.585	2.035	Multivariate normal	[10-11]
GP组PFS曲线Log-normal分布的sdlog值	0.919	0.751	1.124	Multivariate normal	[10-11]
维恩妥尤单抗单价/(元/mg)	260.90	208.72	313.08	Gamma	[14]
帕博利珠单抗单价/(元/mg)	179.18	143.34	215.02	Gamma	[14]
吉西他滨单价/(元/mg)	0.22	0.17	0.26	Gamma	[14]
顺铂单价/(元/mg)	0.89	0.72	1.07	Gamma	[14]
卡铂单价/(元/mg)	1.04	0.83	1.25	Gamma	[14]
血液检验成本/(元/次)	141.00	112.80	169.20	Gamma	本地医院
尿液检验成本/(元/次)	322.50	258.00	387.00	Gamma	本地医院
影像学检查成本/(元/次)	2153.70	1722.96	2584.44	Gamma	本地医院
膀胱镜检查成本/(元/次)	435.19	348.15	522.23	Gamma	本地医院
BSC成本/(元/周期)	912.58	730.06	1095.10	Gamma	[23]
临终关怀成本/(元/次)	11568.12	9254.49	13881.74	Gamma	[23]
中性粒细胞减少症处理成本/(元/次)	942.67	754.14	1131.20	Gamma	[24]
GP组中性粒细胞减少症发生率	0.250	0.156	0.344	Beta	[10-11]
PFS状态效用值	0.842	0.674	1.000	Beta	[26]
PD状态效用值	0.800	0.640	0.960	Beta	[26]
PemEV组后线治疗接受率	0.335	0.239	0.430	Beta	[15]
GP组后线治疗接受率	0.473	0.364	0.581	Beta	[15]
PemEV组后线治疗时间/月	1.50	1.20	1.80	Gamma	[17]
GP组后线治疗时间/月	3.50	2.80	4.20	Gamma	[17]
体重/kg	65.00	52.00	78.00	Gamma	[27]
体表面积/m ²	1.72	1.38	2.06	Gamma	[27]
肌酐清除率/(mL/min)	70.00	56.00	84.00	Gamma	[28]
贴现率/%	5	0	8	Fixed	[20]

1.4.2 概率敏感性分析

通过执行10 000次Monte-Carlo模拟,探究多个参数同时发生变化对结果的影响,结果采用ICER散点图及成本-效果可接受曲线展示。其中,成本及患者接受后线治疗的时间服从Gamma分布,效用值、TRAEs发生率及患者接受后线治疗的比例服从Beta分布,生存曲线Exponential分布的rate值服从Log-normal分布^[29-31]。此外,当生存曲线的分布由多个参数共同定义时,概率敏感性分析还需考虑这几个参数之间的相关性,以免高估模型的不确定性,因此生存曲线Log-normal分布的meanlog值和sdlog值应联合服从Multivariate normal分布,参数间相关系数通过拟合分布的方差-协方差矩阵获取^[31]。

1.5 情境分析和阈值分析

分区生存模型(partitioned survival model, PSM)可根据生存曲线直接获得各健康状态患者在不同时间点的比例,避免了复杂的转移概率计算和大量的模型假设,近些年来已被广泛应用于肿瘤治疗药物的经济学评价领域^[32]。本研究为了增强结果的可靠性,同步建立了PSM以评价治疗方案的经济性。同时,为了评估在不同时间跨度下,治疗方案的经济性是否具有持续性,本研究针对模型运行时限设置了3种情境,分别为5、10、20年。此外,近些年来,医保谈判药品的平均降价幅度可

达50%~60%^[33],维恩妥尤单抗和帕博利珠单抗进入我国市场时间不长,未来很有可能进入医保,因此本研究针对药品价格设置了4种情境,分别为:(1)维恩妥尤单抗和帕博利珠单抗保持原价;(2)维恩妥尤单抗降价60%,帕博利珠单抗保持原价;(3)帕博利珠单抗降价60%,维恩妥尤单抗保持原价;(4)维恩妥尤单抗和帕博利珠单抗同时降价60%。同时,本研究还进行了阈值分析,测算了PemEV方案相较于GP方案在本研究设定的WTP阈值下具备经济学优势时两种药品的价格。

2 结果

2.1 基础分析结果

与GP方案相比,采用PemEV方案可为aUC患者额外带来2.602 QALYs的健康收益,但治疗成本却增加了3 339 703.56元,ICER为1 283 554.39元/QALY,远高于本研究设定的WTP阈值(287 247元/QALY)。因此,PemEV方案相较于GP方案不具有经济学优势。结果见表4。

表4 基础分析结果

方案	成本/元	增量成本/元	效用/QALYs	增量效用/QALYs	ICER/(元/QALY)
PemEV	3 498 174.06	3 339 703.56	4.585	2.602	1 283 554.39
GP	158 470.50		1.983		

2.2 敏感性分析结果

2.2.1 单因素敏感性分析

单因素敏感性分析结果显示,当模型中的参数在预设上下限内变化时,ICER始终超过本研究设定的WTP阈值,与基础分析结果相符合。其中,对ICER影响较大的参数依次为PemEV组OS曲线Exponential分布的rate值、GP组OS曲线Log-normal分布的meanlog值和PemEV组PFS曲线Log-normal分布的meanlog值等。结果见图1(限于篇幅,此图仅展示对结果影响较大的前15个参数)。

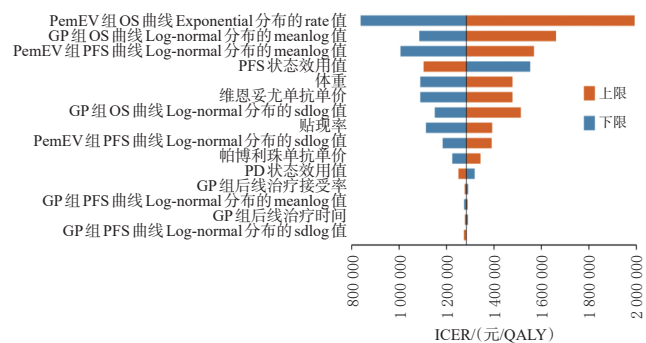


图1 单因素敏感性分析飓风图

2.2.2 概率敏感性分析

如图2所示,通过10 000次Monte-Carlo模拟获得的PemEV方案相较于GP方案的ICER散点都位于WTP阈值之上,提示当WTP阈值设定为287 247元/QALY时,PemEV方案具有经济学优势的可能性为0。

如图3所示,当WTP阈值为287 247元/QALY时,PemEV方案具有经济学优势的可能性为0;随着WTP阈值的增加,PemEV方案可接受的概率随之提高,GP方案

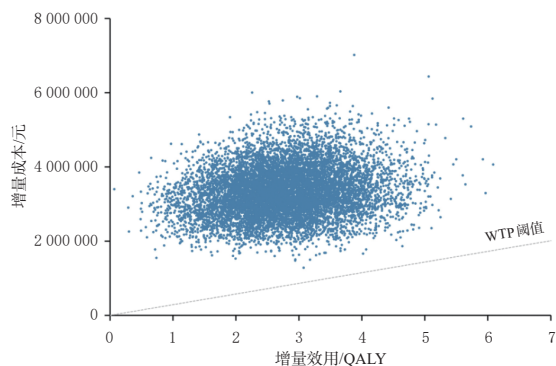


图2 ICER散点图

可接受的概率逐渐下降;当WTP阈值为1 228 000元/QALY时,PemEV方案更具经济学优势的概率超过50%。概率敏感性分析的结果显示,即使多个参数同时发生变化,本研究的结果依然保持稳健。

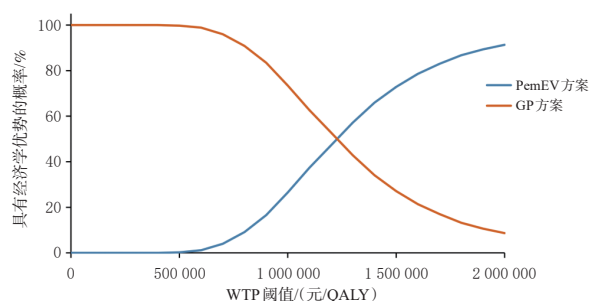


图3 成本-效果可接受曲线

2.3 情境分析和阈值分析结果

如表5所示:(1)在PSM中,PemEV方案相较于GP方案的ICER与动态Markov模型相近,为1 291 209.13元/QALY,远高于WTP阈值,表明PemEV方案不具有经济学优势。(2)当模型运行时间为5、10、20年时,PemEV方案相较于GP方案的ICER逐渐降低,分别为2 126 813.38、1 464 843.73、1 283 554.39元/QALY,但仍远高于WTP阈值,表明PemEV方案不具有经济学优势。(3)在仅维恩妥尤单抗降价60%、仅帕博利珠单抗降价60%、维恩妥尤单抗和帕博利珠单抗同时降价60%的情境下,PemEV方案相较于GP方案的增量成本有所降低,但ICER分别达到701 164.47、1 105 865.39、523 475.46元/QALY,亦高于WTP阈值,PemEV方案依旧不具有经济学优势。

除此之外,本研究通过阈值分析,初步探讨了PemEV方案相较于GP方案在经济性上具备优势时的价格阈值。结果显示,当维恩妥尤单抗和帕博利珠单抗的价格在目前基础上同时降低78.65%,即单价分别降至55.71和38.26元/mg时,PemEV方案才能达到与GP方案同等的经济性,此时PemEV方案具有经济学优势的概率约为50%。

3 讨论

本研究从我国卫生体系的角度出发,基于EV-302试验泛亚洲亚组数据构建动态Markov模型,比较了PemEV方案和GP方案一线治疗aUC的经济性。成本-效用基础分析结果显示,在现行市场价格下,PemEV方

表5 情境分析结果与价格阈值

情境或价格阈值	方案	成本/元	增量成本/元	效用/QALYs	增量效用/ QALYs	ICER/ (元/QALY)
PSM	PemEV	3 518 533.29	3 358 978.65	4.585	2.602	1 291 209.13
	GP	159 554.64		1.983		
模拟时限5年	PemEV	2 599 234.51	2 456 373.67	2.765	1.155	2 126 813.38
	GP	142 860.84		1.610		
模拟时限10年	PemEV	3 134 798.68	2 980 858.44	3.907	2.035	1 464 843.73
	GP	153 940.24		1.872		
模拟时限20年	PemEV	3 498 174.06	3 339 703.56	4.585	2.602	1 283 554.39
	GP	158 470.50		1.983		
两种药物维持原价	PemEV	3 498 174.06	3 339 703.56	4.585	2.602	1 283 554.39
	GP	158 470.50		1.983		
仅维恩妥尤单抗降价60%	PemEV	1 982 843.10	1 824 372.60	4.585	2.602	701 164.47
	GP	158 470.50		1.983		
仅帕博利珠单抗降价60%	PemEV	2 985 424.86	2 877 371.30	4.585	2.602	1 105 865.39
	GP	108 053.56		1.983		
两种单抗同时降价60%	PemEV	1 470 093.90	1 362 040.34	4.585	2.602	523 475.46
	GP	108 053.56		1.983		
两种单抗同时降价78.65%	PemEV	839 778.38	747 393.19	4.585	2.602	287 247.00
	GP	92 385.19		1.983		

案相较于GP方案的ICER为1 283 554.39元/QALY,明显超出了287 247元/QALY的WTP阈值,不具有经济学优势。敏感性分析结果显示,PemEV组OS曲线Exponential分布的rate值是对ICER影响最大的因素,但无论是单个因素上下浮动还是多个因素同时变动,均不影响上述基础分析结果的稳健性。情境分析结果显示,无论是将研究模型更改为PSM,将研究时限分别设置为5、10、20年,还是将维恩妥尤单抗或(和)帕博利珠单抗的价格下调60%,PemEV方案相较于GP方案在本研究设定的WTP阈值下始终不具有经济学优势。但若将维恩妥尤单抗和帕博利珠单抗在目前价格的基础上同时下调约79%,PemEV方案具有经济学优势的概率将与GP方案持平。值得注意的是,这样的降价幅度明显超出了近年来医保谈判中药品种平均降价50%~60%这一范围^[33],在短期内可能无法实现,但本研究结果依然能为未来价格调整策略提供参考依据。

Zhu等^[12]和You等^[13]也曾基于我国卫生体系的角度评价了PemEV方案一线治疗aUC的经济性。但这些研究开展时,EV-302试验泛亚洲亚组患者的生存数据尚未披露,研究使用的生存数据来自EV-302试验全球队列;同时,维恩妥尤单抗在我国的上市价格尚未公布,研究使用的维恩妥尤单抗价格分别参考我国香港地区价格和其他ADC价格确定,这些临床数据和成本的差异可能会使药物经济学评价结果出现一定的偏倚。2024年12月,相关学者在欧洲医学肿瘤学会亚洲年会上公布,泛亚洲患者采用PemEV方案一线治疗aUC疗效显著,TRAEs轻微可控^[10-11]。2025年2月,维恩妥尤单抗在我国的上市价格公布,每20 mg的定价为5 218元^[14]。本研究基于更贴合我国患者实际的EV-302泛亚洲亚组临床试验数据及维恩妥尤单抗在我国的上市价格进行成本-效用分析,结果更具时效性,更符合中国国情,对我国卫生体系的相关决策更具参考价值。

在肿瘤治疗药物的经济学评价中,生存曲线的长期外推通常伴随着显著的不确定性,将直接影响成本-效用分析结果的稳健性。本研究通过三重方法学设计应对这一挑战:(1)在原有动态Markov模型的基础上,同步构建PSM,这种双模型交叉验证策略可有效降低因单一模型结构假设偏差导致的外推风险;(2)通过设置不同的模拟时限,量化了外推时长对ICER的影响,揭示了成本-效用分析结果在不同时间跨度下的可持续性;(3)通过对拟合生存曲线的分布参数进行敏感性分析,能精确捕捉参数不确定性对长期外推结果的传导效应。三者协同构建了“模型结构-模拟时限-分布参数”的全链条不确定性评估体系,可显著提升生存外推的透明度和成本-效用分析结果的稳健性,可为卫生技术评估决策提供更加可靠的经济学证据^[31,34]。

药物经济学评价通常需针对特定环境和人群开展,Zhu等^[12]、Chiddarwar等^[35]和Li等^[36]从美国支付方角度出发,评价了PemEV方案一线治疗aUC的经济性,结果显示,该方案相比GP方案的ICER分别为267 491、525 239、558 973美元/QALY;在150 000美元/QALY的WTP阈值下,PemEV方案实现经济学优势的概率为0。Rieger等^[37]从德国支付方视角出发,比较了多种方案一线治疗aUC的经济性,结果显示,PemEV方案相较于GP方案的ICER为216 140欧元/QALY,远大于100 000欧元/QALY的WTP阈值。这意味着,即使不同地区药品费用、患者生活品质以及WTP阈值存在明显差异,但目前PemEV方案相较于GP方案一线治疗aUC在国内外均不具有经济学优势。

本研究也存在一些局限性:第一,由于EV-302试验泛亚洲亚组未报道患者的效用值,本研究的效用值来自相似试验KEYNOTE-052的健康相关生命质量数据,这可能造成一定的偏倚,但敏感性分析显示效用值的变化并不会改变最终的成本-效用分析结果。第二,由于EV-302试验未报道泛亚洲亚组患者后线治疗的具体数据,本研究参考已发表文献假设PemEV组患者的后线化疗时间为1.5个月、GP组患者的后线免疫治疗时间为3.5个月,这可能与我国的实际临床用药情况有所差异,增加了研究结果的不确定性。若PemEV组患者的后线化疗时间延长,PemEV方案相较于GP方案的增量成本还会有所增加,ICER将进一步上升;若GP组患者的后线免疫治疗时间延长,PemEV方案相较于GP方案的增量成本将会有所减少,ICER会随之下降。第三,本研究仅考虑了发生率 $\geq 20\%$ 的3级及以上TRAEs的处理成本,可能存在一定程度的低估。但敏感性分析显示,上述参数的变化并不会使结果发生翻转,本研究结果仍然具有一定的参考价值。

综上所述,从我国卫生体系视角来看,对于既往未接受过系统治疗的aUC患者,PemEV方案相较于GP方案在经济性方面并未展现出优势,这主要是因为维恩妥单抗和帕博利珠单抗的价格远高于传统的化疗药物。

鉴于维恩妥单抗和帕博利珠单抗在我国上市时间尚短,未来可能会随着其专利保护期的结束、仿制药的涌现以及医保目录的纳入,两种药品的价格将会有所降低,届时两药联用方案的经济学优势将可能有所凸显。

参考文献

- [1] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)尿路上皮癌诊疗指南2024[M]. 北京:人民卫生出版社,2024:12-23,79-94,122-140,155-171.
- [2] HEPP Z, SHAH S N, SMOYER K, et al. Epidemiology and treatment patterns for locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: a systematic literature review and gap analysis[J]. J Manag Care Spec Pharm, 2021, 27(2): 240-255.
- [3] NADAL R, VALDERRAMA B P, BELLMUNT J. Progress in systemic therapy for advanced-stage urothelial carcinoma[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2024, 21(1): 8-27.
- [4] HOFFMAN-CENSITS J, MALDONADO L. Targeted treatment of locally advanced and metastatic urothelial cancer: enfortumab vedotin in context[J]. Onco Targets Ther, 2022, 15: 1519-1529.
- [5] KATIMS A B, REISZ P A, NOGUEIRA L, et al. Targeted therapies in advanced and metastatic urothelial carcinoma[J]. Cancers(Basel), 2022, 14(21): 5431.
- [6] CHALLITA-EID P M, SATPAYEV D, YANG P, et al. Enfortumab vedotin antibody-drug conjugate targeting necitin-4 is a highly potent therapeutic agent in multiple pre-clinical cancer models[J]. Cancer Res, 2016, 76(10): 3003-3013.
- [7] RUCK J M, BRODERICK S R. Neoadjuvant and adjuvant pembrolizumab for the treatment of early-stage resectable non-small cell lung cancer: an editorial regarding the interim data analysis of the KEYNOTE-671 phase III trial of neoadjuvant and adjuvant pembrolizumab[J]. Ann Surg Oncol, 2024, 31(1): 4-5.
- [8] OLSON D, YOUNAN P, LIU B, et al. 1187Enfortumab vedotin induces immunogenic cell death, elicits antitumor immune memory, and shows enhanced preclinical activity in combination with immune checkpoint inhibitors[J]. J Immuno Ther Cancer, 2022, 10(Suppl. 2): A1231-A1231.
- [9] POWLES T, VALDERRAMA B P, GUPTA S, et al. Enfortumab vedotin and pembrolizumab in untreated advanced urothelial cancer[J]. N Engl J Med, 2024, 390(10): 875-888.
- [10] KIKUCHI E, VAN DER HEIJDEN M S, VALDERRAMA B P, et al. 269O enfortumab vedotin plus pembrolizumab (EV+P) vs chemotherapy (Chemo) in previously untreated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (la/mUC): pan-Asian subgroup analysis from EV-302/KEYNOTE-A39[J]. Ann Oncol, 2024, 35: S1507-S1508.
- [11] European Society for Medical Oncology. Enfortumab vedotin plus pembrolizumab (EV+P) vs chemotherapy (Chemo) in previously untreated locally advanced or

- metastatic urothelial carcinoma (la/mUC): pan-Asian subgroup analysis from EV-302/KEYNOTE-A39[EB/OL]. (2024-12-07)[2025-03-10]. https://oncologypro.esmo.org/congress-resources/esmo-asia-congress-2024session=prof-federated_paper_session_genitourinary_tumours_59dd090.
- [12] ZHU Y W, LIU K, ZHU H, et al. Enfortumab vedotin plus pembrolizumab for previously untreated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: a cost-effectiveness analysis[J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2025, 17: 1758835-9241295544.
- [13] YOU M J, ZHENG Q Y, HE Y. Enfortumab vedotin plus pembrolizumab as a first-line treatment for advanced urothelial carcinoma: a cost-effectiveness analysis from China based on the EV-302 trial[J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1412292.
- [14] 药智网. 药品采购中标价格[EB/OL]. (2025-02-28)[2025-03-10]. <https://www.yaozh.com/yaopinzhongbiao>.
- [15] GRANDE E, ARRANZ J Á, DE SANTIS M, et al. Atezolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in untreated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor130): final overall survival analysis results from a randomised, controlled, phase 3 study[J]. *Lancet Oncol*, 2024, 25(1): 29-45.
- [16] National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: bladder cancer[EB/OL]. (2024-05-09)[2025-03-10]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf.
- [17] BELLMUNT J, DE WIT R, VAUGHN D J, et al. Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(11): 1015-1026.
- [18] 刘国恩. 中国药物经济学评价指南 2020[M]. 北京: 中国市场出版社, 2020: 45-47, 71-76.
- [19] 国家统计局. 国家数据[EB/OL]. (2024-12-31)[2025-04-21]. <https://data.stats.gov.cn/sj/>.
- [20] SMITH D H, GRAVELLE H. The practice of discounting in economic evaluations of healthcare interventions[J]. *Int J Technol Assess Health Care*, 2001, 17(2): 236-243.
- [21] GUYOT P, ADES A E, OUWENS M J N M, et al. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves[J]. *BMC Med Res Methodol*, 2012, 12: 9.
- [22] 周挺, 马爱霞. 生存分析在药物经济学评价 Markov 模型转移概率计算中的应用[J]. *中国循证医学杂志*, 2018, 18(10): 1129-1134.
- [23] WU B, LI T, CAI J, et al. Cost-effectiveness analysis of adjuvant chemotherapies in patients presenting with gastric cancer after D2 gastrectomy[J]. *BMC Cancer*, 2014, 14: 984.
- [24] 赵连莹. 晚期非小细胞肺癌一线治疗方案的药物经济学评价[D]. 南京: 南京医科大学, 2012.
- [25] BALAR A V, CASTELLANO D, O' DONNELL P H, et al. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(11): 1483-1492.
- [26] PATTERSON K, PRABHU V, XU R F, et al. Cost-effectiveness of pembrolizumab for patients with advanced, unresectable, or metastatic urothelial cancer ineligible for cisplatin-based therapy[J]. *Eur Urol Oncol*, 2019, 2(5): 565-571.
- [27] LIU S X, DOU L, WANG K X, et al. Cost-effectiveness analysis of nivolumab combination therapy in the first-line treatment for advanced esophageal squamous-cell carcinoma[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 899966.
- [28] LIU Q, TAN C Q, YI L D, et al. Cost-effectiveness analysis of pembrolizumab plus chemotherapy as first-line therapy for extensive-stage small-cell lung cancer[J]. *PLoS One*, 2021, 16(11): e0258605.
- [29] 孙利华, 吴晶. 药物经济学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2022: 141-145.
- [30] LATIMER N R. Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials: extrapolation with patient-level data: inconsistencies, limitations, and a practical guide[J]. *Med Decis Making*, 2013, 33(6): 743-754.
- [31] EDLIN R, MCCABE C, HULME C, et al. Cost effectiveness modelling for health technology assessment: a practical course[M]. Cham: Springer International Publishing, 2015: 98, 102, 120-129.
- [32] CRANMER H, SHIELDS G E, BULLEMENT A. A comparison of partitioned survival analysis and state transition multi-state modelling approaches using a case study in oncology[J]. *J Med Econ*, 2020, 23(10): 1176-1185.
- [33] 胡善联. 中国医保药品价格谈判回顾和展望[J]. *卫生经济研究*, 2024, 41(1): 9-13.
- [34] 孟蕊, 芮明军, 王欣恬, 等. 不同决策分析模型在抗肿瘤药物经济学评价中的应用: 以加拿大 CADTH 为例[J]. *中国药房*, 2021, 32(14): 1752-1757.
- [35] CHIDDARWAR T V, JALAL H, ALARID-ESCUDERO F, et al. Cost-effectiveness of enfortumab vedotin and pembrolizumab for first-line metastatic urothelial cancer in the United States[J]. *Value Health*, 2025, 28(7): 1009-1017.
- [36] LI A D, WU M Y, OUYANG X, et al. Cost-effectiveness of first-line enfortumab vedotin in addition to pembrolizumab for metastatic urothelial carcinoma in the United States[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1464092.
- [37] RIEGER C, SCHLÜCHTERMANN J, LEHMANN M, et al. Cost-effectiveness analysis in the new era of treatment strategies in metastatic urothelial carcinoma based on Checkmate-901 and EV302/Keynote-A39[J]. *Eur Urol Oncol*, 2025, 8(3): 681-688.

(收稿日期: 2025-05-28 修回日期: 2025-09-23)

(编辑: 孙冰)