

特瑞普利单抗联合化疗用于局部晚期或转移性NSCLC的快速卫生技术评估[△]

杨钰萍^{1*},周媛^{1#},台琪瑞¹,施米丽¹,师亦洁¹,王婕雅¹,胡欢¹,张园¹,刘一²,王跃³(1.玉溪市人民医院药学部,云南玉溪 653100;2.北京大学人民医院药学部,北京 100044;3.玉溪市人民医院肿瘤中心,云南玉溪 653100)

中图分类号 R979.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2025)20-2593-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.20.19



摘要 目的 评价特瑞普利单抗(Tor)联合化疗用于局部晚期或转移性非小细胞肺癌(NSCLC)的有效性、安全性和经济性。**方法** 检索PubMed、the Cochrane Library、Embase、Web of Science、中国生物医学文献服务系统、中国知网、万方数据以及卫生技术评估(HTA)相关网站,收集Tor+化疗用于局部晚期或转移性NSCLC的HTA报告、系统评价/Meta分析和药物经济学研究,检索时限为建库或建站至2025年3月31日。提取资料、评价质量后,对纳入研究的结果进行描述性分析。**结果** 共纳入11篇文献,包括系统评价/Meta分析5篇、药物经济学研究6篇。5篇系统评价/Meta分析中,高质量为2篇,中等、低和极低质量各1篇;6篇药物经济学研究的质量均良好。有效性方面,与化疗比较,Tor+化疗可显著延长患者的无进展生存期和总生存期($P<0.05$);与伊匹木单抗+化疗、度伐利尤单抗、度伐利尤单抗+替西木单抗、舒格利单抗+化疗比较,Tor+化疗可显著延长患者的无进展生存期($P<0.05$)。安全性方面,Tor+化疗患者 ≥ 3 级不良事件的发生率与化疗患者比较,差异无统计学意义($P>0.05$);而与卡瑞利珠单抗+化疗、帕博利珠单抗+伊匹木单抗、纳武利尤单抗+化疗、阿替利珠单抗+化疗比较,Tor+化疗患者 ≥ 3 级不良事件的发生率更低($P<0.05$)。经济性方面,与化疗比较,Tor+化疗具有经济学优势。**结论** 与化疗、其他程序性死亡受体-1/程序性死亡受体配体-1抑制剂单用或联合化疗比较,Tor+化疗用于局部晚期或转移性NSCLC的有效性、安全性和经济性均较好。

关键词 特瑞普利单抗;化疗;非小细胞肺癌;晚期;转移;快速卫生技术评估

Rapid health technology assessment of toripalimab combined with chemotherapy in the treatment of locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer

YANG Yuping¹, ZHOU Yuan¹, TAI Qirui¹, SHI Mili¹, SHI Yijie¹, WANG Jieya¹, HU Huan¹, ZHANG Yuan¹, LIU Yi², WANG Yue³(1. Dept. of Pharmacy, People's Hospital of Yuxi City, Yunnan Yuxi 653100, China; 2. Dept. of Pharmacy, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China; 3. Oncology Center, People's Hospital of Yuxi City, Yunnan Yuxi 653100, China)

ABSTRACT OBJECTIVE To evaluate the efficacy, safety and cost-effectiveness of toripalimab (Tor) combined with chemotherapy (CT) in the treatment of locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). **METHODS** PubMed, the Cochrane Library, Embase, Web of Science, CBM, CNKI, Wanfang Data, and Health Technology Assessment (HTA) related websites were searched to collect the HTA reports, systematic reviews/meta-analyses and pharmacoeconomic studies of Tor+CT in the treatment of locally advanced or metastatic NSCLC from database/website inception to March 31, 2025. After data extraction and quality evaluation, the results of the included studies were analyzed descriptively. **RESULTS** A total of eleven studies were included, involving five systematic reviews/meta-analyses, and six pharmacoeconomic studies. Among the five systematic reviews/meta-analyses, two were of high quality, while there was one each of moderate, low, and very low quality. All six pharmacoeconomic studies were of good quality. In terms of efficacy, compared with CT, Tor+CT significantly improved patients' progression-free survival (PFS) and overall survival ($P<0.05$). In addition, compared with ipilimumab+CT, durvalumab, durvalumab+tremelimumab and sugemalimab+CT, Tor+CT could also improve the PFS ($P<0.05$). In terms of safety, there was no significant difference in the incidence of grade ≥ 3 adverse events between patients receiving Tor+CT and CT ($P>0.05$); while Tor+CT had a lower incidence of grade ≥ 3 adverse events, compared with camrelizumab+CT, pembrolizumab+ipilimumab, nivolumab+CT and atezolizumab+CT ($P<0.05$). In terms of cost-effectiveness, Tor+CT treatment had certain cost-effectiveness advantages, compared with CT.

△基金项目 云南省教育厅科学基金项目(No.2024J0395);玉溪市科技计划自筹经费项目(No.YF2024056);玉溪市人民医院院内科学研究基金项目

***第一作者** 药师,硕士。研究方向:临床药学、循证药学。E-mail:3233255290@qq.com

#通信作者 副主任药师,硕士。研究方向:临床药学、临床药理学。E-mail:224161614@qq.com

CONCLUSIONS Compared with CT, other programmed death-1/programmed death-ligand 1 inhibitors alone, or their combination with CT, Tor+CT for the treatment of locally advanced or metastatic NSCLC has good efficacy, safety and cost-effectiveness.

KEYWORDS toripalimab; chemotherapy; non-small cell lung cancer; advanced stage; metastasis; rapid health technology assessment

国家癌症中心最新发布的恶性肿瘤疾病负担情况显示,2022年我国恶性肿瘤总发病人数和总死亡人数分别为482.47万、257.42万,其中肺癌以发病人数106.06万和死亡人数73.33万位居恶性肿瘤首位^[1]。非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)是肺癌的主要病理亚型,约占肺癌总数的85%^[2]。由于缺乏特征性临床表现,大多数NSCLC患者在确诊时已处于晚期,治疗手段有限且疗效欠佳,给临床治疗带来巨大挑战。以铂类药物为主的化疗是晚期NSCLC的一线治疗方法,但临床获益有限^[3]。近年来,以程序性死亡受体-1(programmed death-1, PD-1)/程序性死亡受体配体-1(programmed death-ligand 1, PD-L1)抑制剂为代表的免疫检查点抑制剂获批上市,为晚期NSCLC的治疗提供了新的选择^[4]。临床研究表明,PD-1/PD-L1抑制剂联合化疗可显著改善NSCLC患者的预后^[5-8]。帕博利珠单抗(pembrolizumab, Pem)、阿替利珠单抗(atezolizumab, Ate)、特瑞普利单抗(toripalimab, Tor)、卡瑞利珠单抗(camrelizumab, Cam)、信迪利单抗(sintilimab, Sin)、替雷利珠单抗(tislelizumab, Tis)等多种PD-1/PD-L1抑制剂联合铂类药物方案相继被国内外相关指南推荐用于无基因突变的局部晚期或转移性非鳞状NSCLC、局部晚期或转移性鳞状NSCLC的一线治疗^[9]。Tor是我国独立研发的全人源化抗PD-1单克隆抗体,于2018年12月获批上市。2022年9月,Tor联合培美曲塞和铂类药物方案获批用于EGFR基因突变阴性和ALK融合突变阴性、不可手术切除的局部晚期或转移性非鳞状NSCLC的一线治疗。但与其他一线治疗方案相比,Tor用于NSCLC的时间相对较短,其在不同人群中的有效性、安全性和经济性仍需要进一步评估。快速卫生技术评估(rapid health technology assessment, rHTA)能在较短时间内为卫生决策提供证据支持,可快速响应决策需求、有效简化系统评价流程,并在证据合成方面具有较高的可靠性^[10]。基于此,本研究采用rHTA方法评估了Tor联合化疗用于局部晚期或转移性NSCLC的有效性、安全性和经济性,旨在为临床决策及应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型

本研究纳入的文献类型包括卫生技术评估报告(health technology assessment, HTA)、系统评价/Meta分析、药物经济学研究,语种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象

本研究对象为经组织病理学或细胞学检查确诊,且经影像学检查结果综合判定的局部晚期或转移性NSCLC患者。

1.1.3 干预与对照措施

干预措施为Tor联合化疗;对照措施为化疗、其他PD-1/PD-L1抑制剂单用或联合化疗。

1.1.4 结局指标

本研究的有效性指标为:无进展生存期(progression-free survival, PFS)、总生存期(overall survival, OS)、客观缓解率(objective response rate, ORR);安全性指标为:根据美国国家癌症研究所《不良事件通用术语标准》分级≥3级的不良事件(adverse events, AEs)发生率;经济性指标为:增量成本-效果比(incremental cost-effectiveness ratio, ICER)。

1.1.5 排除标准

本研究的排除标准包括:(1)重复发表的文献;(2)无法获取全文的文献;(3)研究内容不符的文献;(4)研究类型不符的文献。

1.2 文献检索策略

检索PubMed、the Cochrane Library、Embase、Web of Science、中国生物医学文献服务系统、中国知网、万方数据,以及英国国家卫生保健卓越研究所(<https://www.nice.org.uk/>)、加拿大药物和卫生技术局(<https://www.cadth.ca/>)、国际HTA机构协作网络(<https://www.inahta.org>)等官方网站。中文检索词为“特瑞普利单抗”“PD-1”“系统评价”“荟萃分析”“Meta分析”“肺癌”“非小细胞肺癌”“NSCLC”“经济”“成本”“费用”“药物经济学”;英文检索词为“toripalimab”“PD-1”“systematic review”“meta-analysis”“lung cancer”“non-small cell lung cancer”“NSCLC”“economic”“cost”“pharmacoeconomics”。同时,通过阅读参考文献等方式获取灰色文献。检索时限为建库或建站至2025年3月31日。

1.3 文献筛选与资料提取

由2名研究者依据纳入与排除标准独立筛选文献,如遇分歧,则经讨论或咨询第3位研究者解决。提取资料包括作者、发表时间、干预与对照措施、结局指标等。

1.4 文献质量评价

采用国际HTA机构协作网络制定的HTA清单(2007版)对HTA报告进行质量评价。该清单包括14个条目,单个条目完全符合计1分,部分符合或不符合计0分;总分10~14分为高质量,6~9分为中等质量,0~5分为低质量^[11]。

采用AMSTAR 2.0量表(2017版)对系统评价/Meta分析进行质量评价。该量表包括16个条目,其中条目2、4、7、9、11、13、15不符合为关键缺陷,其余条目不符合为非关键缺陷。若存在0或1个非关键缺陷为高质量;若存在1个以上非关键缺陷为中等质量;若存在1个关键缺陷伴或不伴非关键缺陷为低质量;若存在1个以上关键缺陷伴或不伴非关键缺陷为极低质量^[12]。

采用CHEERS 2022量表评价药物经济学研究的质量。该量表包括28个条目,单个条目完全符合计1分,部分符合计0.5分,不符合或不适用计0分;总分≥23.8分为优秀,19.6~<23.8分为良好,15.4~<19.6分为合格,<15.4分为不合格^[13]。

1.5 数据分析

对结果进行描述性分析,数据以风险比(hazard ratio, HR)、比值比(odds ratio, OR)、危险度(risk ratio, RR)及其95%置信区间(confidence interval, CI)表示。

2 结果

2.1 文献筛选结果

初检共获得文献944篇,经阅读标题、摘要及全文后,最终纳入11篇文献^[14~24],包括系统评价/Meta分析5篇^[14~18]、药物经济学研究6篇^[19~24],未检索到HTA。结果见图1。

2.2 纳入文献的基本特征和质量评价

2.2.1 系统评价/Meta分析

5篇系统评价/Meta分析中,1篇为Meta分析^[14],4篇为网状Meta分析^[15~18];2篇为高质量^[14,16],1篇为中等质量^[18],1篇为低质量^[17],1篇为极低质量^[15]。结果见表1。

表1 纳入系统评价/Meta分析的基本特征及质量评价结果

第一作者及发表年份	患者人群	干预措施	对照措施	纳入原始研究个数	纳入原始研究患者总数	结局指标	质量评价
Landre 2024 ^[14]	65岁或75岁以上的转移性NSCLC患者 ^a	Tor+化疗	化疗	16	3 666	①②	高
杨艳青 2024 ^[15]	驱动基因阴性的晚期或转移性非鳞状NSCLC患者	Tor+化疗	化疗;Bev+化疗;Sin+化疗;Cam+化疗;Tis+化疗;Sug+化疗;Pem+化疗;	13	7 764	①②	极低
Zhang 2024 ^[16]	驱动基因阴性的晚期NSCLC患者	Tor+化疗	化疗;Atc+化疗;Atc+Bev+化疗;Niv+Bev+化疗;Niv+Ipi;Niv+Ipi+化疗	17	7 792	①②③	高
Fu 2023 ^[17]	无EGFR或ALK突变的晚期鳞状或非鳞状NSCLC且无PD-L1选择的患者	Tor+化疗	化疗;Dur;Dur+Tre;Cam+化疗;Pem+Ipi;Niv+化疗;Atc+化疗	28	17 702	①④	低
Zhao 2022 ^[18]	晚期鳞状NSCLC患者	Tor+化疗	化疗;Pem+化疗;Cam+化疗;Tis+化疗;Sin+化疗;Sug+化疗;Atc+化疗	7	2 640	①	中等

Bev:贝伐珠单抗;Ipi:伊匹木单抗;Dur:度伐利尤单抗;Tre:替西木单抗;Sug:舒格利单抗;Niv:纳武利尤单抗;①:PFS;②:OS;③:ORR;
④:>3级AEs的发生率;^a该文献补充材料纳入了<65岁的患者。

表2 纳入药物经济学研究的基本特征及质量评价结果

第一作者及发表年份	国家	模型	角度	方法	时限	贴现率	患者人群	干预措施	对照措施	质量评价
Huo 2023 ^[19]	中国	马尔可夫模型	医疗卫生体系	CEA	10年	5%	无EGFR或ALK突变的局部晚期(ⅢB或ⅢC期)或转移性NSCLC患者	Tor+化疗	化疗	良好
Wang 2023 ^[20]	中国	分区生存模型	医疗卫生体系	CEA	10年	5%	驱动基因阴性的晚期NSCLC患者	Tor+化疗	化疗	良好
Zhang 2023 ^[21]	中国	马尔可夫模型	医疗卫生体系	CEA	30年	5%	既往未接受过治疗的晚期NSCLC患者	Tor+化疗	化疗	良好
Zhou 2023 ^[22]	中国	马尔可夫模型	支付方	CEA	10年	3%	无EGFR或ALK突变的晚期NSCLC患者	Tor+化疗	化疗	良好
Zhang 2023 ^[23]	中国	分区生存模型	医疗卫生体系	CEA	10年	5%	既往未接受过治疗(或入组前6个月已完成新辅助/辅助治疗)的局部进展或转移性NSCLC患者	Tor+化疗	化疗	良好
Zheng 2023 ^[24]	中国	分区生存模型	医疗卫生体系	CEA	10年	5%	既往未接受过针对复发或转移性疾病全身性抗肿瘤治疗的无EGFR或ALK驱动突变的晚期非鳞状NSCLC患者	Tor+化疗	化疗	良好

CEA:成本-效果分析。

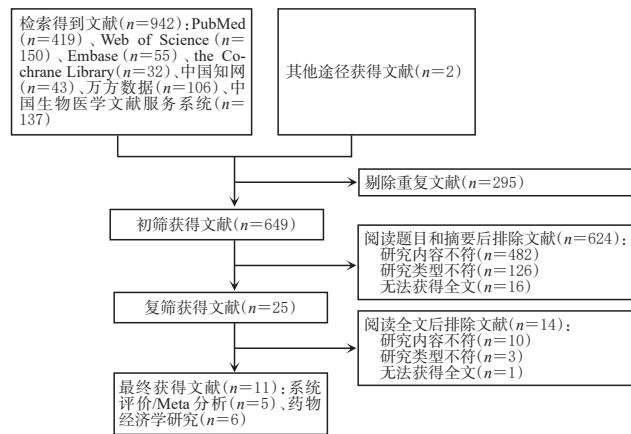


图1 文献筛选流程图

2.2.2 药物经济学研究

6篇药物经济学研究的质量均为良好^[19~24]。结果见表2。

2.3 有效性评价

2.3.1 PFS

5项系统评价/Meta分析报道了PFS^[14~18]。结果显示,与化疗比较,Tor+化疗可显著延长驱动基因阴性的晚期或转移性非鳞状NSCLC患者的PFS[HR=0.48,95%CI(0.27, 0.87), P<0.05]^[15];与化疗[HR=0.49,95%CI(0.34, 0.70), P<0.05],Ipi+化疗[HR=0.59,95%CI(0.39, 0.92), P<0.05]比较,Tor+化疗可显著延长驱动基因阴性的晚期NSCLC患者的PFS^[16];与化疗[HR=0.58,95%CI(0.35, 0.96), P<0.05]、Dur[HR=0.48, 95%CI(0.25, 0.93), P<0.05]、Dur+Tre[HR=0.49, 95%CI(0.26, 0.91), P<0.05]比较,Tor+化疗可显著延长无EGFR或ALK突变的晚期鳞状或非鳞状NSCLC且无PD-L1选择患者的PFS^[17]。与化疗[HR=0.56, 95%CI(0.38, 0.83)],

$P < 0.05$]、Sug+化疗 [$HR = 0.59$, 95%CI (0.35, 0.98), $P < 0.05$] 比较, Tor+化疗可显著延长晚期鳞状 NSCLC 患者的 PFS^[18]。

不同年龄段的亚组分析结果显示,与化疗比较,无论是年龄 >65 岁 [$HR = 0.53$, 95%CI (0.37, 0.76), $P < 0.05$] 的患者,还是年龄 <65 岁 [$HR = 0.51$, 95%CI (0.38, 0.68), $P < 0.05$] 的患者, Tor+化疗均能显著延长其 PFS^[14]。

2.3.2 OS

3项系统评价/Meta 分析报道了 OS^[14-16]。结果显示,与化疗比较, Tor+化疗能显著延长驱动基因阴性的晚期或转移性非鳞状 NSCLC 患者的 OS [$HR = 0.48$, 95%CI (0.25, 0.92), $P < 0.05$]^[15] 和驱动基因阴性的晚期 NSCLC 患者的 OS [$HR = 0.69$, 95%CI (0.52, 0.91), $P < 0.05$]^[16]。

不同年龄段的亚组分析结果显示,与化疗比较, Tor+化疗能显著延长年龄 <65 岁患者的 OS [$HR = 0.57$, 95%CI (0.39, 0.83), $P < 0.05$], 但对年龄 >65 岁患者 OS 的影响有限 [$HR = 0.89$, 95%CI (0.58, 1.37), $P > 0.05$]^[14]。

2.3.3 ORR

1项网状 Meta 分析研究结果显示, Tor+化疗患者的 ORR 与化疗患者比较, 差异无统计学意义 [$RR = 1.40$, 95%CI (0.99, 2.10), $P > 0.05$]^[16]。

2.4 安全性评价

1项网状 Meta 分析研究结果显示, Tor+化疗患者 ≥ 3 级 AEs 的发生率与化疗患者比较, 差异无统计学意义 [$OR = 0.79$, 95%CI (0.42, 1.49), $P > 0.05$]; 而与 Cam+化疗 [$OR = 0.32$, 95%CI (0.14, 0.77), $P < 0.05$]、Pem+Ipi [$OR = 0.36$, 95%CI (0.15, 0.83), $P < 0.05$]、Niv+化疗 [$OR = 0.46$, 95%CI (0.22, 0.95), $P < 0.05$]、Ate+化疗 [$OR = 0.46$, 95%CI (0.22, 0.96), $P < 0.05$] 比较, Tor+化疗患者 ≥ 3 级 AEs 的发生率更低^[17]。

2.5 经济学评价

Huo 等^[19]于 2023 年从中国医疗卫生体系角度出发, 运用马尔可夫模型评价了无 EGFR 或 ALK 突变的局部晚期(ⅢB 或 ⅢC 期)或转移性 NSCLC 患者接受 Tor+化疗 10 年后的成本-效果。该研究中, 成本包括药品成本、治疗相关 AEs 成本、临终护理成本、最佳支持治疗成本等; 临床数据来源于 CHOICE-01 试验; 货币单位为美元, 愿意支付 (willingness-to-pay, WTP) 阈值为 36 807 美元/质量调整生命年 (quality adjusted life year, QALY)。结果显示, 与培美曲塞+卡铂或白蛋白结合型紫杉醇+卡铂化疗方案比较, Tor+ 上述化疗方案可使患者多获得 0.54 QALYs, 但需额外花费增量成本 11 777 美元, ICER 为 21 812 美元/QALY, 低于 WTP 阈值, 表明 Tor+ 化疗具有经济学优势。亚组分析结果显示, 鳞状 NSCLC 患者的 ICER 为 14 966 美元/QALY, 非鳞状 NSCLC 患者的 ICER 为 23 836 美元/QALY, 均低于 WTP 阈值, 表明 Tor+ 化疗用于鳞状、非鳞状 NSCLC 都具有经济学优势, 且在

鳞状 NSCLC 患者中更具优势。概率敏感性分析结果显示, 当 WTP 阈值为 3 倍人均国内生产总值 (gross domestic product, GDP), 即 36 807 美元/QALY 时, Tor+ 化疗具有经济性的概率为 100%。

Wang 等^[20]于 2023 年从中国医疗卫生体系角度出发, 运用分区生存模型评价了驱动基因阴性的晚期 NSCLC 患者接受 Tor+ 化疗 10 年后的成本-效果。该研究中, 成本包括药物成本、AEs 管理成本、最佳支持治疗成本、住院成本和随访成本等; 临床数据来源于 CHOICE-01 试验; 货币单位为美元, WTP 阈值为 35 108 美元/QALY。结果显示, 与化疗比较, Tor+ 化疗可使患者多获得 0.71 QALYs, 增量成本为 21 052 美元, ICER 为 29 478 美元/QALY, 低于 WTP 阈值, 提示 Tor+ 化疗具有经济学优势。亚组分析结果显示, 鳞状 NSCLC 患者的 ICER 为 23 258 美元/QALY, 非鳞状 NSCLC 患者的 ICER 为 31 150 美元/QALY, 均低于 WTP 阈值, 表明 Tor+ 化疗对鳞状、非鳞状 NSCLC 患者均具有经济学优势, 且在鳞状 NSCLC 患者中更具优势。该研究还指出, 对比化疗, Tor+ 化疗可使高肿瘤突变负荷患者多获得 1.05 QALYs, 增量成本为 23 692 美元, ICER 为 22 544 美元/QALY; 可使低肿瘤突变负荷患者多获得 0.73 QALYs, 但多花费 23 039 美元, ICER 为 31 731 美元/QALY; 表明无论肿瘤突变负荷如何, Tor+ 化疗用于晚期 NSCLC 均具有经济学优势。概率敏感性分析结果显示, 当 WTP 阈值为 18 000 美元/QALY 时, Tor+ 化疗开始具有成本-效果优势; 当 WTP 阈值分别为 35 108、36 000、100 000 美元/QALY 时, Tor+ 化疗具有成本-效果优势的概率分别为 46.3%、50%、100%。

Zhang 等^[21]于 2023 年从中国医疗卫生体系角度出发, 运用马尔可夫模型评价了既往未接受过治疗的晚期 NSCLC 患者接受 Tor+ 化疗治疗 30 年后的成本-效果。该研究中, 成本包括药物费用、相关不良反应治疗费用、后续抗肿瘤治疗费用和其他恶性肿瘤相关管理费用等; 临床数据来源于 CHOICE-01 试验; 货币单位为美元, WTP 阈值为 17 961 美元/QALY (2022 年我国人均 GDP 的 1.45 倍)。结果显示, 与化疗比较, Tor+ 化疗可使患者多获得 0.64 QALYs, 但需要多花费 6 029 美元, ICER 为 9 445 美元/QALY, 低于 WTP 阈值, 提示 Tor+ 化疗具有经济学优势。亚组分析结果显示, 对于非鳞状 NSCLC、PD-L1 表达 1%~<50% (弱阳性)、PD-L1 表达 <1% (阴性)、高或低肿瘤突变负荷、无 RBL1 突变、无 SMARCA4 突变、有或无 FA-PI3K-Akt 突变、有或无 IL-7 突变、有或无 SWI/SNF 复合物突变的患者, Tor+ 化疗的 ICER 为 2 235~16 892 美元/QALY, 均低于 WTP 阈值, 提示 Tor+ 化疗具有经济学优势。概率敏感性分析结果显示, 上述亚组中 Tor+ 化疗具有经济学优势的概率为 59.2%~98.3%。此外, 对于鳞状 NSCLC、PD-L1 表达 ≥50% 和有 SMARCA4 突变的患者, Tor+ 化疗能让其以更低的医

疗成本获得更多的QALYs,具有经济学优势的概率均为100%;而对于R_{B1}突变患者,ICER为22 659美元/QALY,高于WTP阈值,无经济学优势。

Zhou等^[22]从中国支付方视角出发,运用马尔可夫模型评价了无EGFR或ALK突变的晚期NSCLC患者接受Tor+化疗10年后的成本-效果。该研究中,成本包括药物费用、住院费用、AEs治疗费用、疾病进展的治疗费用以及监测管理费用;临床数据来源于CHOICE-01试验;货币单位为美元,WTP阈值为37 653美元/QALY(2022年)。结果显示,对于意向治疗人群,与化疗比较,Tor+化疗可使其多获得0.67 QALYs,但成本增加14 447美元,ICER为21 563美元/QALY;对于鳞状NSCLC患者,Tor+化疗相对于化疗的ICER为18 369美元/QALY,对于非鳞状NSCLC患者,ICER为24 754美元/QALY;上述ICER均低于WTP阈值,提示Tor+化疗具有经济学优势。概率敏感性分析结果显示,与化疗比较,当WTP阈值为37 653美元/QALY时,Tor+化疗具有成本-效果优势的概率为100%。

Zhang等^[23]从中国医疗卫生体系角度出发,运用分区生存模型分析了既往未接受过治疗(或入组前6个月已完成新辅助/辅助治疗)的局部进展或转移性NSCLC患者接受Tor+化疗的成本-效果。该研究中,成本包括药物费用、相关不良反应监测费用、实验室检查费用、住院和护理费用、最佳支持治疗费用和临终关怀相关费用等;临床数据来源于CHOICE-01试验;研究时限为10年;货币单位为美元,WTP阈值为37 654美元/QALY(2021年)。结果显示,与化疗比较,Tor+化疗可使患者多获得0.57 QALYs,但成本增加18 501美元,ICER为32 237美元/QALY,低于WTP阈值,提示Tor+化疗具有经济学优势。概率敏感性分析结果显示,当WTP阈值为37 654美元/QALY时,Tor+化疗具有经济学优势的概率为90%。

Zheng等^[24]从中国医疗卫生体系角度出发,运用分区生存模型评价了既往未接受过针对复发或转移性疾病全身性抗肿瘤治疗的无EGFR或ALK驱动突变的晚期非鳞状NSCLC患者接受Tor+化疗10年后的成本-效果。该研究中,成本包括药物治疗成本、AEs管理成本、随访成本、额外成本和最佳辅助治疗成本等;临床数据来自CHOICE-01试验;货币单位为美元,WTP阈值为37 663.26美元/QALY(2021年)。结果显示,与化疗比较,Tor+化疗可使患者多获得0.77 QALYs,但多花费16 214.03美元,ICER为21 057.18美元/QALY,低于WTP阈值,表明Tor+化疗具有经济学优势。概率敏感性分析结果显示,当WTP阈值分别为37 663.26、52 782.57、75 326.22美元/QALY时,Tor+化疗具有经济学优势的概率分别为96.2%、99%、100%。

3 讨论

本研究结果显示,有效性方面:(1)对于驱动基因阴性的晚期或转移性非鳞状NSCLC患者,与化疗比较,Tor+化疗可显著延长患者的PFS和OS。对于驱动基因阴性的晚期NSCLC患者,与化疗比较,Tor+化疗可显著延长患者的PFS和OS;与Ipi+化疗比较,可显著延长患者的PFS。对于晚期鳞状或非鳞状NSCLC且无PD-L1选择的患者,与化疗、Dur和Dur+Tre比较,Tor+化疗可显著延长患者的PFS。(2)对于晚期鳞状NSCLC患者,与化疗和Sug+化疗比较,Tor+化疗可显著延长患者的PFS。(3)对于转移性NSCLC患者,与化疗比较,Tor+化疗可显著延长<65岁患者的PFS和OS,但仅能显著延长>65岁患者的PFS。需要注意的是,在Tor+化疗与化疗用于晚期或转移性NSCLC不同亚型或亚组患者的PFS、OS对比中,部分HR的95%CI范围较宽,增加了解读临床意义的难度。笔者分析认为,样本量有限、患者异质性大、统计效能不足等,可能导致HR估计精度下降,从而影响个体治疗决策与生存获益预估。这提示,亚组内或许存在尚未识别的细分特征,为后续基于生物标志物等开展的精准分层研究预留了探索空间。

安全性方面,对于无EGFR或ALK突变的晚期鳞状或非鳞状NSCLC患者,使用Tor+化疗患者≥3级AEs的发生率与化疗相当;与Cam+化疗、Pem+Ipi、Niv+化疗和Ate+化疗比较,使用Tor+化疗患者≥3级AEs的发生率更低。然而,本研究纳入的系统评价/Meta分析质量差异较大,低质量研究潜在的偏倚风险可能对本研究结果造成一定影响,有待后续进一步验证。

经济性方面,6篇经济学研究结果均表明,对于中国患者,基于医疗卫生体系或支付方视角,在相应阈值下,与化疗比较,Tor+化疗具有经济学优势;且对于鳞状NSCLC、PD-L1表达<1%、PD-L1表达1%~<50%、PD-L1表达≥50%、高或低肿瘤突变负荷、无R_{B1}突变、有或无SMARCA4突变、有或无FA-PI3K-Akt突变、有或无IL-7突变、有或无SWI/SNF复合物突变的患者,Tor+化疗可能更具经济学优势。

综上所述,与化疗、其他PD-1/PD-L1单用或联合化疗比较,Tor+化疗用于局部晚期或转移性NSCLC的有效性、安全性和经济性均较好。本研究存在的局限性包括:(1)Tor在我国上市时间较短,相关系统评价/Meta分析较少,缺乏Tor+化疗与其他联合治疗方案的“头对头”直接对比;(2)纳入的药物经济学研究的临床数据均来源于CHOICE-01试验,可能会导致研究结果存在一定偏倚;(3)纳入的研究人群和亚组分层不完全相同,研究内容无法一一对应;(4)本研究为rHTA,仅对研究结果进行描述性分析,存在一定的局限性。

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] BOURREAU C, TREPS L, FAURE S, et al. Therapeutic strategies for non-small cell lung cancer: experimental models and emerging biomarkers to monitor drug efficacies[J]. Pharmacol Ther, 2023, 242:108347.
- [3] 中华医学会肿瘤学分会. 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.
- [4] HUANG Q, KEMNADE J, CORNWELL L, et al. Non-small cell lung cancer in the era of immunotherapy[J]. Semin Oncol, 2022, 49(3/4):337-343.
- [5] LU S, WANG J, YU Y, et al. Tislelizumab plus chemotherapy as first-line treatment for locally advanced or metastatic nonsquamous NSCLC (RATIONALE 304) : a randomized phase 3 trial[J]. J Thorac Oncol, 2021, 16(9): 1512-1522.
- [6] 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.
- [7] HERBST R S, GIACCOME G, DE MARINIS F, et al. Atezolizumab for first-line treatment of PD-L1-selected patients with NSCLC[J]. N Engl J Med, 2020, 383 (14) : 1328-1339.
- [8] MOK T S K, WU Y L, KUDABA I, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer(KEYNOTE-042) : a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial[J]. Lancet, 2019, 393 (10183) : 1819-1830.
- [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:2024[M]. 北京:人民卫生出版社,2024;134-174.
- [10] 唐惠林,门鹏,翟所迪. 药物快速卫生技术评估方法及应用[J]. 临床药物治疗杂志,2016,14(2):1-4.
- [11] 鲍承栋,朱琳懿,万悦竹,等. 国际卫生技术评估机构协作网卫生技术评估报告清单解读[J]. 中国循证医学杂志,2016,16(3):369-372.
- [12] SHEA B J, REEVES B C, WELLS G, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both[J]. BMJ, 2017, 358:j4008.
- [13] HUSEREAU D, DRUMMOND M, AUGUSTOVSKI F, et al. Consolidated health economic evaluation reporting standards 2022 (CHEERS 2022) statement: updated reporting guidance for health economic evaluations[J]. BMJ, 2022, 376:e067975.
- [14] LANDRE T, CHOUAÏD C, SADAOUUI N, et al. Clinical benefit of anti-PD-1/PD-L1 plus chemotherapy in first-line treatment for patients over the age of 65 or 75 with metastatic non-small cell lung cancer(NSCLC)[J]. J Chemother, 2024, 36(8):675-681.
- [15] 杨艳青,陈伟,马璟婷,等. PD-1/PD-L1抑制剂一线治疗晚期非鳞状非小细胞肺癌有效性及安全性的网状Meta分析[J/OL]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2024: 1-10. [2025-04-16].<https://link.cnki.net/urlid/51.1492.R.20240416.1153.010>. DOI:10.7507/1007-4848.202312068.
- [16] ZHANG X W, WU M, CHEN J, et al. Comparative efficacy of immune checkpoint inhibitors combined with chemotherapy in patients with advanced driver-gene negative non-small cell lung cancer: a systematic review and network meta-analysis[J]. Heliyon, 2024, 10(10):e30809.
- [17] FU W F, XU M M, SHI X Y, et al. Comparison of the profiles of first-line PD-1/PD-L1 inhibitors for advanced NSCLC lacking driver gene mutations: a systematic review and Bayesian network meta-analysis[J]. Ther Adv Chronic Dis, 2023, 14:20406223231189224.
- [18] ZHAO M Y, SHAO T H, REN Y N, et al. Identifying optimal PD-1/PD-L1 inhibitors in first-line treatment of patients with advanced squamous non-small cell lung cancer in China: updated systematic review and network meta-analysis[J]. Front Pharmacol, 2022, 13:910656.
- [19] HUO G W, LIU W J, KANG S, et al. Toripalimab plus chemotherapy vs. chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a cost-effectiveness analysis [J]. Front Pharmacol, 2023, 14:1131219.
- [20] WANG H, LONG Y C, XU Y, et al. Economic evaluation of toripalimab combined with chemotherapy in the treatment of non-small cell lung cancer[J]. Front Public Health, 2023, 11:1137255.
- [21] ZHANG H X, LI L F, FENG L, et al. Biomarkers-based cost-effectiveness of toripalimab plus chemotherapy for patients with treatment-naïve advanced non-small cell lung cancer[J]. Adv Ther, 2023, 40(11):4945-4956.
- [22] ZHOU K X, SHU P, ZHENG H R, et al. Cost-effectiveness analysis of toripalimab plus chemotherapy as the first-line treatment in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) without EGFR or ALK driver mutations from the Chinese perspective[J]. Front Pharmacol, 2023, 14:1133085
- [23] ZHANG M D, XU K, LIN Y T, et al. Cost-effectiveness analysis of toripalimab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced non-small cell lung cancer in China[J]. Front Immunol, 2023, 14:1169752.
- [24] ZHENG Z W, ZHU G F, CAO X Q, et al. A cost-effectiveness analysis of first-line toripalimab plus chemotherapy in advanced nonsquamous non-small cell lung cancer in China[J]. Expert Rev Clin Pharmacol, 2023, 16 (3):267-273.

(收稿日期:2025-05-06 修回日期:2025-09-14)

(编辑:陈 宏)