

维迪西妥单抗联合特瑞普利单抗一线治疗HER2表达局部晚期或转移性尿路上皮癌的成本-效用分析^Δ

向佩妍^{1,2,3*}, 张慧^{1,2,3#}, 张凯鑫^{1,2,3}, 曾桂浩^{1,2,3}, 蔡毕坤^{1,2,3}, 刘宇航⁴, 胡双双^{1,2,3}, 刘永辉^{1,2,3} (1. 广东药科大学医药商学院, 广州 510006; 2. 广东药科大学卫生经济与健康促进研究中心, 广州 510006; 3. 广东药科大学卫生经济与大健康研究中心, 广州 510006; 4. 南京医科大学药学院, 南京 211166)

中图分类号 R956 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2026)16-2138-06
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2026.16.10



摘要 目的 从中国卫生体系视角, 评价维迪西妥单抗(DV)联合特瑞普利单抗对比含铂化疗方案一线治疗人表皮生长因子受体2(HER2)表达的局部晚期或转移性尿路上皮癌(UC)的经济性。方法 采用成本-效用分析法, 基于RC48-C016研究构建三状态分区生存模型, 模型周期为1周, 模拟DV联合特瑞普利单抗和含铂化疗方案一线治疗HER2表达的局部晚期或转移性UC的长期健康获益[质量调整生命年(QALYs)]和成本情况。模拟时限为15年, 折现率为4.5%, 以2025年我国人均国内生产总值(GDP)的2倍(199 330元/QALY)为意愿支付(WTP)阈值, 比较两组的增量成本-效果比(ICER), 并开展单因素敏感性分析和概率敏感性分析。结果 与含铂化疗方案相比, DV联合特瑞普利单抗方案可多获得1.01 QALYs, 但成本增加183 224.45元, ICER为181 728.15元/QALY, 低于WTP阈值; 在当前阈值下, DV联合方案具有成本-效用优势的概率为79.9%。结论 以2倍2025年我国人均GDP为WTP阈值时, DV联合特瑞普利单抗较含铂化疗一线治疗HER2表达的局部晚期或转移性UC具有成本-效用优势。
关键词 维迪西妥单抗; 特瑞普利单抗; 尿路上皮癌; 成本-效用分析; 分区生存模型

Cost-utility analysis of disitamab vedotin plus toripalimab as first-line treatment for HER2-expressing locally advanced or metastatic urothelial carcinoma

XIANG Peiyan^{1,2,3}, ZHANG Hui^{1,2,3}, ZHANG Kaixin^{1,2,3}, ZENG Guihao^{1,2,3}, CAI Bikun^{1,2,3}, LIU Yuhang⁴, HU Shuangshuang^{1,2,3}, LIU Yonghui^{1,2,3} (1. School of Pharmaceutical Business, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China; 2. Research Center for Health Economics and Health Promotion, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China; 3. Health Economics and General Health Research Center, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China; 4. School of Pharmacy, Nanjing Medical University, Nanjing 211166, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To evaluate the cost-utility of disitamab vedotin (DV) combined with toripalimab versus platinum-containing chemotherapy as first-line therapy for locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (UC) with human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) expression from the perspective of China's health-care system. **METHODS** A cost-utility analysis was performed. A three-state partitioned survival model was constructed based on the RC48-C016 trial with a 1-week cycle length. The long-term health benefits [quality-adjusted life years (QALYs)] and costs of disitamab vedotin combined with toripalimab versus platinum-containing chemotherapy as first-line therapy for locally advanced or metastatic UC with HER2 expression were simulated. The simulation time horizon was set to 15 years, and the discount rate was 4.5%. The willingness-to-pay (WTP) threshold was defined as twice China's per capita gross domestic product (GDP) in 2025 (199 330 yuan/QALY). The incremental cost-effectiveness ratio (ICER) between the two groups was compared, and one-way sensitivity analysis and probabilistic sensitivity

Δ 基金项目 教育部人文社会科学研究规划基金项目 (No. 22YJAZH147); 广东省普通高校特色创新类项目 (No. 2024WTSCX1-07); 广东现代医院管理研究所 2025—2026 年度专项研究课题 (No. GDXDYG2025061); 广东药科大学药物经济学与卫生技术评估研究团队项目 (No. 2024ZZ13)

* 第一作者 硕士研究生。研究方向: 药物经济学。E-mail: 1609326113@qq.com

通信作者 教授, 硕士生导师, 博士。研究方向: 卫生经济学、药物经济学。E-mail: huizi_zhang@126.com

analysis were conducted. **RESULTS** Compared with platinum-containing chemotherapy regimen, the DV plus toripalimab regimen yielded an additional 1.01 QALYs with an incremental cost of 183 224.45 yuan, and the ICER was 181 728.15 yuan/QALY, which was below the WTP threshold. At the current threshold, the probability that the DV combination regimen had a cost-utility advantage was 79.9%. **CONCLUSIONS** Taking twice China's per capita GDP in 2025 as the WTP

threshold, DV combined with toripalimab exhibits a cost-utility advantage over platinum-containing chemotherapy as first-line treatment for HER2-expressing locally advanced or metastatic urothelial carcinoma.

KEYWORDS disitamab vedotin; toripalimab; urothelial carcinoma; cost-utility analysis; partitioned survival model

尿路上皮癌(urothelial carcinoma, UC)是泌尿系统最常见的恶性肿瘤,起源于膀胱、肾盂、输尿管及尿道^[1]。局部晚期或转移性 UC 预后较差,一线标准治疗为吉西他滨联合顺铂或卡铂的含铂化疗方案^[2],但其中位无进展生存期(progression-free survival, PFS)仅约 6~8 个月,且部分患者因不耐受铂类药物而无法完成足疗程^[3]。为此,免疫检查点抑制剂和抗体偶联药物(antibody-drug conjugate, ADC)被引入一线治疗——CheckMate 901 研究和 EV-302 研究已证实上述联合方案较含铂化疗方案可显著延长总生存期(overall survival, OS)^[3-4]。

人表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)在 UC 中表达比例较高,HER2 免疫组织化学(immunohistochemistry, IHC)评分在 1+及以上者约占 52%~69.8%^[5]。维迪西妥单抗(disitamab vedotin, DV)是国产靶向 HER2 的 ADC,其单药已在 HER2 过表达局部晚期或转移性 UC 中显示出抗肿瘤活性^[6]。Ⅲ期随机对照试验 RC48-C016 研究进一步证实, DV 联合特瑞普利单抗一线治疗 HER2 表达(IHC 1+、2+或 3+)局部晚期或转移性 UC 的疗效优于含铂化疗:中位 PFS 分别为 13.1 个月和 6.5 个月,中位 OS 分别为 31.5 个月、16.9 个月,客观缓解率分别为 76.1% 和 50.2%,3 级及以上治疗相关不良事件发生率分别为 55.1% 和 86.9%^[7]。

目前, DV 已通过谈判纳入我国国家医保药品目录,但现行医保限定支付范围仅覆盖既往接受过含铂化疗且 HER2 过表达(IHC 2+或 3+)的局部晚期或转移性 UC 患者。一线治疗意味着更长的用药周期和更大的潜在患者规模,其经济性亟待评估。为此,本研究从中国卫生体系视角出发,依据卫生经济学评价报告规范(CHEERS 2022)^[8]和《中国药物经济学评价指南(2025 中英双语版)》^[9],采用成本-效用分析法,评价 DV 联合特瑞普利单抗一线治疗上述人群的成本和健康产出,为其临床应用与支付决策提供药物经济学依据。

1 资料与方法

1.1 目标人群和临床数据来源

本研究目标人群与 RC48-C016 研究一致,为年龄≥18 岁、经组织病理学确诊的不可切除局部晚期或转移性 UC 患者,且经中心实验室确认 HER2 表达(IHC 1+、2+或 3+)。患者既往未接受针对局部晚期或转移性疾病的系统治疗;既往接受新辅助或辅助治疗者,在治疗后 12

个月内不得发生疾病进展(progressive disease, PD)或复发^[7]。

临床有效性与安全性数据来源于 RC48-C016 研究^[7]。该研究为在中国开展的多中心、开放标签、Ⅲ期随机对照试验,共随机纳入 484 例符合上述条件的患者,其中采用 DV 联合特瑞普利单抗方案者(下称“DV 联合组”)243 例、采用吉西他滨联合顺铂或卡铂方案者(下称“化疗组”)241 例。数据截止日期为 2025 年 3 月 31 日, OS 中位随访时间为 18.2 个月。主要研究终点为盲态独立审评委员会评估的 PFS 和 OS。DV 联合组接受 DV 2 mg/kg+特瑞普利单抗 3 mg/kg,静脉滴注,每 2 周 1 次;化疗组接受吉西他滨 1 000 mg/m²(每周第 1、第 8 天)+顺铂 70 mg/m²或卡铂[目标药时曲线下面积(area under the curve, AUC)为 4.5 mg·min/mL],静脉滴注,每 3 周 1 次。化疗组最多治疗 6 个周期;DV 联合组未设置固定最大治疗周期数, DV 和特瑞普利单抗的中位治疗持续时间分别为 34.14 周和 35.00 周,中位治疗周期均为 14 个周期^[7]。

1.2 模型结构与关键假设

参考肿瘤治疗领域药物经济学评价常用的分区生存模型框架^[10-11],构建包含 PFS、PD 与死亡 3 个互斥健康状态的模型。模型周期设为 1 周,以更自然地匹配 DV 联合组每 2 周给药 1 次和化疗组每 3 周给药 1 次的不同用药方案。模型模拟时限为 15 年,主要依据是在当前模型参数下,模型运行 15 年时化疗组的累计死亡比例约为 99.9%,该时限能够覆盖绝大部分患者的生存结局。本研究从中国卫生体系视角出发,成本与健康产出均采用 4.5% 的年折现率^[9],模型采用半周期校正。

模型的主要产出指标包括各方案的总成本(元)、质量调整生命年(quality-adjusted life years, QALYs)以及增量成本、增量 QALYs 和增量成本-效果比(incremental cost-effectiveness ratio, ICER)。通过比较 ICER 与支付意愿(willingness-to-pay, WTP)阈值的大小来判断经济性:若 ICER 低于 WTP 阈值,则干预方案被认为具有成本-效用优势。WTP 阈值参照《中国药物经济学评价指南(2025 中英双语版)》^[9]设定为 2025 年我国人均国内生产总值(gross domestic product, GDP)的 2 倍^[9]。国家统计局公布的 2025 年我国人均 GDP 为 99 665 元,故本研究采用的 WTP 阈值为 199 330 元/QALY。

1.3 生存数据重构与外推

使用 GetData Graph Digitizer 软件提取 RC48-C016 研究中 PFS 和 OS 曲线坐标点,采用 Guyot 等^[12]提出的方法重构个体患者数据。随后在 R4.3.3 软件中分别采用 Exponential、Weibull、Weibull PH、Gompertz、Log-normal、Log-logistic、Gamma 及 Gen-gamma 分布对两组 PFS 和 OS 重构数据进行拟合与外推,并综合赤池信息准则 (Akaike information criterion, AIC)、贝叶斯信息准则 (Bayesian information criterion, BIC)、拟合曲线与原始生存曲线的视觉一致性以及长期外推的临床合理性选择最终分布^[13]。最终,采用 Log-logistic 分布拟合 DV 联合组 PFS 曲线和化疗组 OS 曲线,采用 Gamma 分布拟合 DV 联合组 OS 曲线和化疗组 PFS 曲线。各组 PFS 和 OS 候选分布的 AIC、BIC 值见表 1,最优拟合分布及参数见表 2,两组患者的生存曲线拟合情况见图 1。

1.4 成本与资源利用

本研究视角为中国卫生体系视角,故成本仅纳入直接医疗成本,包括药品费用、给药管理费用、随访检查费用、严重不良反应 (≥3 级) 处理费用、后续系统抗肿瘤治疗费用、最佳支持治疗成本及临终关怀成本。随访检查包括血常规、尿常规和影像学检查,RC48-C016 研究明确规定采用 CT 或磁共振成像进行肿瘤评估,每 8 周评价 1 次,本研究假设影像学检查频率与该研究一致^[7]。RC48-C016 研究未完整公开血常规和尿常规等资源利用频率,本研究参考既往中国晚期 UC 药物经济学研究进行假设^[14-17]。一线治疗费用的计算参考 RC48-C016 研究实际报告的治疗情况。该研究中,DV 和特瑞普利单抗的中位治疗持续时间分别为 34.14 周和 35.00 周,而化疗组按照试验方案最多治疗 6 个周期 (18 周)。由于患者在 PD 前也可能因不良反应、患者意愿等原因停止治疗,因此患者处于 PFS 状态并不代表其在整个 PFS 期间持续接受一线治疗。基于此,本研究将 PFS 状态与一线治疗费用分别计算:PFS 仍根据生存曲线确定,一线治疗药品费用及给药管理费用则按照试验观察到的治疗暴露量进行估算。患者停止一线治疗后若仍处于 PFS 状态,不再继续计入一线治疗药品费用及给药管理费用,但仍计入相应的随访检查费用;发生 PD 后,再计入后续系统抗肿瘤治疗相关费用。后续系统抗肿瘤治疗

费用根据 RC48-C016 研究补充材料报告的两组患者后续治疗类别及相应比例 (DV 联合组 27.2%,化疗组 64.7%)^[7]进行加权估算。由于该研究未完整公开后续治疗中各治疗类别内具体药物的构成比和疗程信息,本研究依据相关指南推荐^[2]和该研究中实际使用的治疗药物^[7]选取如下药物作为代表:DV 联合组后续治疗成本主要包括吉西他滨、顺铂和特瑞普利单抗的费用,化疗组后续治疗成本主要包括特瑞普利单抗和 DV 的费用;各药品费用根据实际给药频次计算后统一折算为周期用药费用。该方法反映的是目标人群层面的平均期望费用,并非假设单个患者同时接受上述全部药物的混合方案。药品费用根据给药剂量与单位价格计算,药品单价来源于药智网中各药品的省级药品挂网信息 (检索截止日期为 2026 年 2 月),取各省份挂网价格的中位数作为模型输入值。化疗药物剂量计算中使用的体表面积以 1.72 m² 计,DV 与特瑞普利单抗剂量计算中使用的体重以 65 kg 计,上述体表面积和体重取值参考既往中国晚期 UC 经济学研究^[14-17]。所有费用以人民币 (元) 计。模型输入参数及数据来源见表 3。

1.5 效用值与不良反应处理

健康效用值用于计算 QALYs。PFS 状态效用值和 PD 状态效用值来源于基于 JAVELIN Bladder 100 试验患者报告结局估计的健康状态效用研究^[18]。不良反应方面,本研究纳入任一治疗组中 3 级及以上且发生率 ≥5% 的治疗相关血液学不良反应,包括贫血、中性粒细胞计数减少、白细胞计数减少和血小板计数减少。RC48-C016 研究中进行安全性分析的人群包括 DV 联合组 243 例和化疗组 222 例,上述 4 项 3 级及以上不良反应的发生率在 DV 联合组和化疗组中分别为 5.3% 和 45.5%、5.8% 和 61.7%、3.7% 和 47.7%、0.8% 和 45.9%^[7]。

1.6 不确定性分析

本研究采用单因素敏感性分析考察逐一改变关键参数对 ICER 的影响,并按照各参数取值变化所引起的 ICER 变化范围绘制龙卷风图。对于原始资料未报告区间估计的成本参数和效用参数,其波动范围设定为基础值的 ±20%;折现率按照《中国药物经济学评价指南 (2025 中英双语版)》建议设定为 0~5%^[9]。除成本、效用值及折现率等常规模型输入参数外,本研究还将各生存

表 1 生存曲线候选分布的 AIC、BIC 值

生存曲线	组别	信息准则	Weibull	Weibull PH	Log-logistic	Log-normal	Gompertz	Exponential	Gen-gamma	Gamma
PFS 曲线	DV 联合组	AIC	991.520 5	991.520 5	987.358 4	988.022 2	999.606 9	1 002.760 0	988.866 0	989.362 9
		BIC	998.506 6	998.506 6	994.344 5	995.008 3	1 006.593 0	1 006.253 0	999.345 2	996.349 0
	化疗组	AIC	913.206 0	913.206 0	913.976 2	936.795 3	933.708 5	952.537 0	914.212 5	912.820 2
		BIC	920.175 6	920.175 6	920.945 7	943.764 9	940.678 1	956.021 8	924.666 9	919.789 8
OS 曲线	DV 联合组	AIC	771.570 4	771.570 4	771.206 3	773.725 5	775.878 1	781.862 1	773.147 1	771.197 2
		BIC	778.556 5	778.556 5	778.192 5	780.711 6	782.864 2	785.355 2	783.626 3	778.183 4
	化疗组	AIC	996.519 5	996.519 5	995.867 8	1 008.156 0	1 001.251 0	1 004.538 0	998.353 0	996.395 2
		BIC	1 003.489 0	1 003.489 0	1 002.837 0	1 015.125 0	1 008.221 0	1 008.023 0	1 008.807 0	1 003.365 0

表2 最优拟合分布及参数

组别	生存数据	最优拟合分布	形状参数/尺度参数
DV联合组	PFS	Log-logistic	1.673 1/13.169 0
	OS	Gamma	1.626 5/20.360 8
化疗组	PFS	Gamma	2.012 1/3.825 9
	OS	Log-logistic	1.592 7/17.661 7

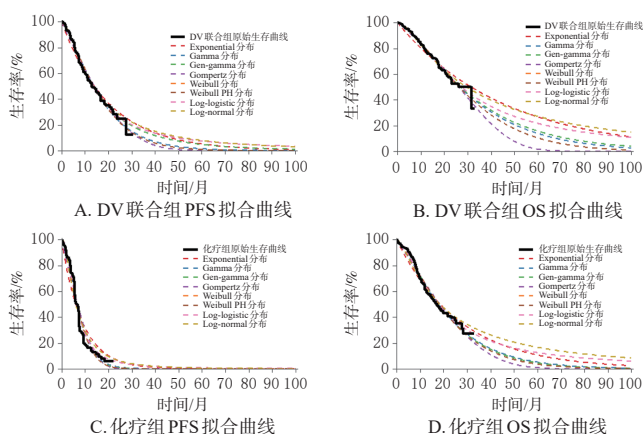


图1 两组患者OS和PFS的原始生存曲线及候选分布拟合曲线

表3 模型参数及数据来源

参数	基础值	波动范围	分布	数据来源
药品单价/元				
DV(60 mg/支)	3 416.00	2 732.80~4 099.20	Gamma	药智网
特瑞普利单抗(80 mg/盒)	812.88	650.30~975.46	Gamma	药智网
吉西他滨(100 mg/支)	58.28	46.62~69.94	Gamma	药智网
顺铂(10 mg/支)	22.70	18.16~27.24	Gamma	药智网
卡铂(150 mg/支)	109.00	87.20~130.80	Gamma	药智网
随访检查费用/(元/次)				
血常规检查	141.00	112.80~169.20	Gamma	文献[14]
尿常规检查	322.50	258.00~387.00	Gamma	文献[14]
影像学检查	2 153.70	1 722.96~2 584.44	Gamma	文献[14]
最佳支持治疗成本/(元/周)	912.58	730.06~1 095.10	Gamma	文献[14]
临终关怀成本/元	11 568.12	9 254.50~13 881.74	Gamma	文献[14]
给药管理费用/(元/次)	72.74	58.19~87.29	Gamma	文献[17]
不良反应处理费用/(元/次)				
中性粒细胞计数减少	805.97	644.77~967.16	Gamma	文献[14]
白细胞计数减少	794.26	635.41~953.12	Gamma	文献[14]
贫血	972.33	777.87~1 166.80	Gamma	文献[14]
血小板计数减少	10 553.19	8 442.55~12 663.82	Gamma	文献[14]
效用值				
PFS状态	0.772	0.618~0.926	Beta	文献[18]
PD状态	0.698	0.558~0.838	Beta	文献[18]
不良反应导致的效用损失				
中性粒细胞计数减少	0.200	0.160~0.240	Beta	文献[14]
白细胞计数减少	0.200	0.160~0.240	Beta	文献[14]
贫血	0.070	0.056~0.084	Beta	文献[14]
血小板计数减少	0.050	0.040~0.060	Beta	文献[14]
折现率/%	4.5	0~5.0	Fixed	文献[9]
一线治疗持续时间/周				
DV	34.14			文献[7]
特瑞普利单抗	35.00			文献[7]
化疗	18.00			文献[7]

曲线最优拟合分布的参数纳入单因素敏感性分析,其取值范围采用R软件参数拟合所得的95%置信区间。概率敏感性分析采用蒙特卡洛模拟1 000次,对纳入分析的成本、效用值及概率参数进行随机抽样,其中成本参数服从Gamma分布,效用值与概率参数服从Beta分布,结果以成本-效果平面散点图和成本-效果可接受曲线呈现。

2 结果

2.1 基础分析

基础分析结果见表4。与化疗方案相比,DV联合特瑞普利单抗方案成本增加183 224.45元,同时增加1.01 QALYs,ICER为181 728.15元/QALY,低于本研究设定的WTP阈值199 330元/QALY。因此,在当前价格和模型假设下,DV联合特瑞普利单抗方案具有成本-效用优势。

表4 基础分析结果

方案	总成本/元	总效果/QALY	增量成本/元	增量效果/QALY	ICER/(元/QALY)
DV联合方案	305 292.30	1.80	183 224.45	1.01	181 728.15
化疗方案	122 067.85	0.80			

注:表中展示的数据为修约后数据。

2.2 敏感性分析

单因素敏感性分析结果见图2。以各参数变化所引起的ICER变化范围进行排序,对结果影响较大的前5个参数依次为DV联合组OS的尺度参数、DV联合组OS的形状参数、DV单价、PFS状态效用值和化疗组PFS的尺度参数。在本研究设定的参数范围内,上述前4个参数的变化均可使ICER跨越WTP阈值,提示上述参数可能改变基础分析的经济性结论;化疗组PFS的尺度参数虽对ICER影响较大,但在设定范围内未使ICER超过WTP阈值。

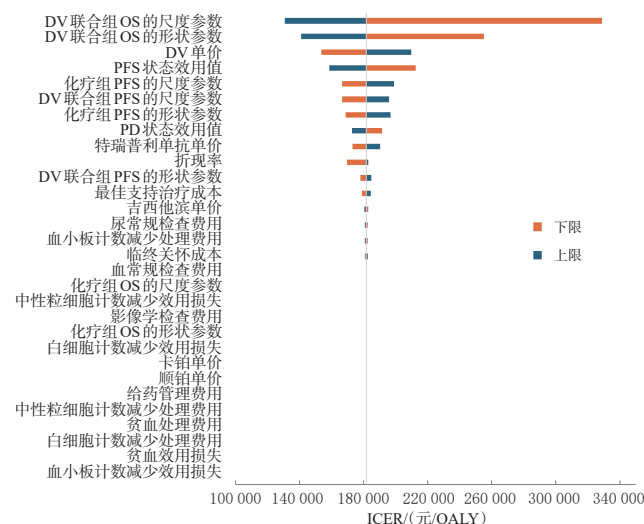


图2 单因素敏感性分析龙卷风图

概率敏感性分析结果见图3与图4。1 000次蒙特卡洛模拟的ICER散点均位于成本-效果平面的第一象限,表明DV联合方案总体表现为增加成本的同时增加

QALY。在 WTP 阈值为 199 330 元/QALY 时,DV 联合特瑞普利单抗方案具有成本-效用优势的概率为 79.9%。

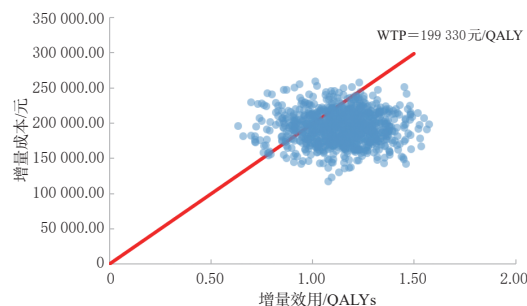


图3 成本-效果平面散点图

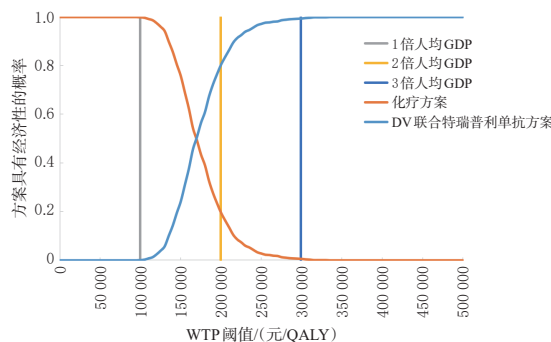


图4 成本-效果可接受曲线

3 讨论

本研究基于 RC48-C016 研究数据,从中国卫生体系视角评价了 DV 联合特瑞普利单抗一线治疗 HER2 表达局部晚期或转移性 UC 的经济性。基础分析结果显示,与吉西他滨联合铂类化疗方案相比,DV 联合特瑞普利单抗方案可增加 1.01 QALYs,同时增加成本 183 224.45 元,ICER 为 181 728.15 元/QALY,低于本研究设定的 WTP 阈值(199 330 元/QALY);在该阈值下,DV 联合方案具有成本-效用优势的概率为 79.9%。因此,在当前价格和模型假设下,DV 联合特瑞普利单抗较含铂化疗具有成本-效用优势。RC48-C016 研究已证实该联合方案可显著改善 PFS、OS 和客观缓解率^[7],本研究结果进一步表明,在当前 WTP 阈值下,其增加的健康产出能够支持相应的增量成本。

单因素敏感性分析显示,DV 联合组 OS 的尺度参数和形状参数、DV 费用、PFS 状态效用值对 ICER 影响较大,在设定的参数范围内,其变化可使 ICER 跨越 WTP 阈值。这说明基础分析的经济性结论仍受到长期生存外推、药品价格和健康效用参数不确定性的影响。本研究在成本估算中未将 PFS 时间直接等同于持续用药时间,而是依据 RC48-C016 研究报告的实际治疗暴露估算一线药品及给药费用。这避免了将患者停止一线治疗后仍未发生 PD 的时间继续计入药物费用,使资源利用的计算更接近试验中观察到的实际治疗情况。

长期生存外推仍是本研究结果不确定性的主要来

源。RC48-C016 研究的中位随访时间明显短于本研究 15 年的模拟时限,长期 PFS 和 OS 需通过参数分布进行外推^[7,12-13]。单因素敏感性分析中,DV 联合组 OS 的尺度参数和形状参数对 ICER 的影响居于前列,且其变化可使 ICER 跨越 WTP 阈值。这说明远期生存假设可能直接影响经济性判断。若未来更长期随访证实 DV 联合方案的生存获益优于当前外推结果,其增量 QALY 及成本-效用表现可能进一步改善;反之,其经济性优势也可能减弱。因此,RC48-C016 更长期的随访数据仍是进一步验证和更新本研究结论的重要证据。

近年来,ADC 和免疫检查点抑制剂已进入局部晚期或转移性 UC 的一线治疗,并有多项从中国视角开展的经济性评价。鹿琦等^[14]和 You 等^[15]分别基于 EV-302 研究评价了维恩妥尤单抗联合帕博利珠单抗的经济性,Xiang 等^[16]和牟洪利等^[17]评价了纳武利尤单抗联合吉西他滨、顺铂的经济性。这些研究共同提示,新型联合方案在带来显著生存获益的同时,如何控制增量治疗成本已成为该领域药物经济学评价的核心问题。由于各研究在目标人群、临床证据来源、药品价格、模型结构、模拟时限、效用参数和 WTP 阈值上存在差异,不宜直接依据 ICER 数值比较不同方案的经济性优劣。本研究的价值在于,基于 RC48-C016 研究的中国患者数据,量化 DV 联合特瑞普利单抗在 HER2 表达人群中相对含铂化疗的成本和健康产出,并通过单因素敏感性分析和概率敏感性分析评估经济性结论的不确定性及其主要影响因素,为该方案在中国支付环境下的价值判断提供依据。

解释本研究结果时还需考虑后续治疗和参数来源的影响。RC48-C016 研究中,化疗组接受后续系统抗肿瘤治疗的比例高于 DV 联合组^[7],且部分患者后续接受了含 DV 方案或免疫治疗。本研究采用意向性治疗人群的 OS 曲线进行外推,长期生存差异实际上反映了一线治疗与后续治疗共同作用的总体结局,一线治疗的独立效应难以从中完全分离。同时,RC48-C016 研究未提供与本模型完全匹配的健康效用和资源利用数据,PFS 和 PD 状态效用值、部分检查费用、不良反应处理费用等参数需参考既往研究^[14-18],其来源人群与本研究目标人群存在一定差异。因此,本研究结果应理解为在现有最佳证据和既定假设下对该方案长期经济价值的估计,而非对各类临床实践场景的精确预测。

本研究存在以下局限性:第一,生存曲线重构与参数外推存在固有不确定性,RC48-C016 研究的随访时间明显短于本研究 15 年的模拟时限,远期 PFS 和 OS 的外推可能影响长期健康获益和成本估计^[12-13]。第二,一线治疗费用根据 RC48-C016 研究报告的中位治疗持续时间进行估算。由于公开资料未提供完整的治疗停止时间曲线,本研究无法根据个体患者随时间变化的实际治

疗概率计算药品费用,而采用中位治疗持续时间估计治疗暴露量,因此可能无法完全反映患者间治疗持续时间的差异。第三,效用值、部分资源利用和费用参数来源于既往研究,其中PFS和PD状态效用值来自JAVELIN Bladder 100相关研究^[18],其人群和治疗背景与本研究目标人群不完全一致。第四,后续治疗采用代表性方案加权估算目标人群的平均费用,难以完全反映真实临床中联合或序贯治疗的个体化路径。第五,本研究仅纳入部分3级及以上治疗相关血液学不良反应,低级别及部分非血液学不良反应的成本和效用损失未被完全捕获。第六,本研究采用中国卫生体系视角,仅考虑直接医疗成本,未纳入患者生产力损失和照护成本等间接成本,社会视角下的评价结果可能会与本研究结果有所不同。未来可结合RC48-C016更长期随访数据、中国本土健康效用数据和真实世界资源利用资料对模型进行更新。

综上所述,以2倍2025年我国人均GDP(199 330元/QALY)为WTP阈值时,在当前价格和模型假设下,DV联合特瑞普利单抗一线治疗HER2表达局部晚期或转移性UC较含铂化疗具有经济性。但上述经济性结论主要受长期生存外推参数、DV药品价格及PFS状态效用值等因素影响,仍需结合更长期临床随访及中国真实世界资料进一步验证。本研究结果可为该方案的医保准入及支付决策提供药物经济学依据。

利益冲突 本文所有作者声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 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.
- [2] 国家卫生健康委员会. 膀胱癌诊疗指南: 2022年版[S/OL]. https://www.nhc.gov.cn/zyygj/c100068/202204/0c1f7d3aca0545abbeb02030ce255930/files/17328630542-93_85916.pdf.
- [3] van der Heijden M S, Sonpavde G, Powles T, et al. Nivolumab plus gemcitabine-cisplatin in advanced urothelial carcinoma[J]. N Engl J Med, 2023, 389(19): 1778-1789.
- [4] 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.
- [5] Ciciriello F, Pezzicoli G, Biasi A, et al. HER2-positive urothelial carcinoma: current evidence on targeted agents and immunotherapy-based combinations[J]. Target Oncol, 2025, 20(5): 755-765.
- [6] Sheng X N, Yan X Q, Wang L, et al. Open-label, multi-center, phase II study of RC48-ADC, a HER2-targeting antibody-drug conjugate, in patients with locally advanced

or metastatic urothelial carcinoma[J]. Clin Cancer Res, 2021, 27(1): 43-51.

- [7] Sheng X N, Zeng G Q, Zhang C J, et al. Disitamab vedotin plus toripalimab in HER2-expressing advanced urothelial cancer[J]. N Engl J Med, 2025, 393(23): 2324-2337.
- [8] 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.
- [9] 吴晶, 刘国恩. 中国药物经济学评价指南: 2025中英双语版[M]. 北京: 中国计划出版社, 2025: 53-55.
- [10] Woods B S, Sideris E, Palmer S, et al. Partitioned survival and state transition models for healthcare decision making in oncology: where are we now?[J]. Value Health, 2020, 23(12): 1613-1621.
- [11] Briggs A, Claxton K, Sculpher M. Decision modelling for health economic evaluation[M]. Oxford: Oxford University Press, 2006: 15-44.
- [12] Guyot P, Ades A, Ouwens M J, et al. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves[J]. BMC Med Res Methodol, 2012, 12(1): 9.
- [13] Latimer N R. Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials: extrapolation with patient-level data[J]. Med Decis Mak, 2013, 33(6): 743-754.
- [14] 鹿琦, 黄金岳, 凌心, 等. 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[J]. 中国药房, 2025, 36(20): 2548-2554.
- [15] 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.
- [16] Xiang G Y, Huang Y Y, Gan L L, et al. Cost-effectiveness of nivolumab plus gemcitabine-cisplatin as first-line treatment for advanced urothelial carcinoma in China and the United States[J]. Front Immunol, 2024, 15: 1426024.
- [17] 牟洪利, 李思陈, 付李楠, 等. 纳武利尤单抗联合吉西他滨、顺铂化疗对比单纯吉西他滨、顺铂用于晚期尿路上皮癌一线治疗的药物经济学评价[J]. 中国新药杂志, 2025, 34(9): 994-999.
- [18] Kapetanakis V, Rakonczi P, Benedict, et al. PCN217 health state utility values of patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: analysis based on the JAVELIN bladder 100 trial[J]. Value Heal, 2021, 24: S60.

(收稿日期: 2026-02-25 修回日期: 2026-08-12)

(本文责编: 孙 冰)