佐妥昔单抗联合化疗方案一线治疗CLDN18.2阳性且HER2阴性晚期胃癌的药物经济学评价Δ

黄　鹰[1*],黎　苏[2],王　艳[2],黄丹雪[2#](1.大连理工大学附属肿瘤医院/辽宁省肿瘤医院胸部放疗科,沈阳 110042;2.大连理工大学附属肿瘤医院/辽宁省肿瘤医院药学部,沈阳　110042)

中图分类号　R956;R735.2　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408(2026)07-0920-07
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2026.07.16

摘　要　目的　从我国卫生体系角度出发,评估佐妥昔单抗联合化疗方案用于紧密连接蛋白18.2(CLDN18.2)阳性且人表皮生长因子受体2(HER2)阴性晚期胃癌一线治疗的经济性。**方法**　基于GLOW研究中CLDN18.2阳性且HER2阴性晚期胃癌患者的个体数据,对佐妥昔单抗联合化疗方案与单纯化疗方案进行比较。采用动态Markov模型进行模拟,模型周期设定为21 d,研究时限为10年。采用成本-效用分析法,成本与健康产出均采用5%的年贴现率。主要评价指标包括总成本、质量调整生命年(QALY)和增量成本-效果比(ICER),意愿支付(WTP)阈值为3倍2024年我国人均国内生产总值(287 247元/QALY)。采用单因素敏感性分析及概率敏感性分析验证模型的稳健性;进一步开展情境分析和阈值分析,探索佐妥昔单抗价格调整对该联合方案经济性的影响及临界价格。**结果**　与单纯化疗方案相比,佐妥昔单抗联合化疗方案的ICER为2 611 943.00元/QALY。单因素敏感性分析结果显示,无进展生存状态效用值、佐妥昔单抗成本和体表面积是影响ICER最主要的3项参数。概率敏感性分析结果显示,当WTP阈值为2 617 450元/QALY时,该联合方案具有经济性的概率接近50%。情境分析结果显示,仅当佐妥昔单抗价格下调至基准价的10%时,该联合方案的ICER才能低于上述WTP阈值。阈值分析结果进一步表明,当佐妥昔单抗单价降至3.81元/mg时,该联合方案具有经济性的概率约为50%。**结论**　基于我国卫生体系角度,在当前定价下佐妥昔单抗联合化疗方案作为CLDN18.2阳性且HER2阴性晚期胃癌的一线治疗方案,相较于单纯化疗方案不具备成本-效用优势。当佐妥昔单抗单价降至3.81元/mg及以下时,该联合方案才具备经济性。

关键词　佐妥昔单抗;晚期胃癌;CLDN18.2阳性;HER2阴性;一线治疗;成本-效用分析;药物经济学

Pharmacoeconomic evaluation of zolbetuximab combined with chemotherapy as first-line treatment for CLDN18.2-positive and HER2-negative advanced gastric cancer

HUANG Ying[1], LI Su[2], WANG Yan[2], HUANG Danxue[2] (1. Dept. of Thoracic Radiation Oncology, Cancer Hospital of Dalian University of Technology/Liaoning Cancer Hospital & Institute, Shenyang 110042, China; 2. Dept. of Pharmacy, Cancer Hospital of Dalian University of Technology/Liaoning Cancer Hospital & Institute, Shenyang 110042, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE To evaluate the cost-effectiveness of zolbetuximab combined with chemotherapy as first-line treatment for CLDN18.2-positive and HER2-negative advanced gastric cancer from the perspective of China's healthcare system. **METHODS** Based on individual data from the GLOW clinical trial involving CLDN18.2-positive and HER2-negative patients with advanced gastric cancer, a comparison was made between the zolbetuximab combined with chemotherapy regimen and the chemotherapy alone regimen. A dynamic Markov model was employed for simulation, with a cycle length of 21 days and a time horizon of ten years. A cost-utility analysis was employed, with both costs and health outcomes discounted at an annual rate of 5%. The primary outcome measures included total cost, quality-adjusted life years (QALY) and incremental cost-effectiveness ratio (ICER), with the willingness-to-pay (WTP) threshold set at three times China's per capita gross domestic product in 2024 (287 247 yuan/QALY). One-way analysis and probabilistic sensitivity analysis were performed to assess the robustness of the model. Furthermore, scenario analysis and threshold analysis were conducted to explore the impact of drug price adjustments on cost-effectiveness and the threshold price. **RESULTS** Compared with the chemotherapy alone regimen, the ICER of zolbetuximab combined with chemotherapy was 2 611 943.00 yuan/QALY. One-way sensitivity analysis indicated that the utility value of the progression free

Δ **基金项目** 辽宁省科技计划联合计划项目(自然科学基金-面上项目)(No.2024-MSLH-271)

* **第一作者** 主管护师。研究方向:护理经济管理。E-mail:542893221@qq.com

\# **通信作者** 副主任药师,硕士生导师,硕士。研究方向:抗肿瘤药物系统评价、临床药品综合评价。E-mail:huangdanxue@163.com

survival, the cost of zolbetuximab and body surface area were the three most influential parameters affecting the ICER. The results of the probabilistic sensitivity analysis showed that when the WTP threshold was set at 2 617 450 yuan/QALY, the probability that the combined regimen was cost-effective approached 50%. Scenario analysis revealed that only when the price of zolbetuximab was reduced to 10% of the baseline price did the ICER of the combined regimen fall below the aforementioned WTP threshold. Threshold analysis further indicated that when the unit price of zolbetuximab dropped to 3.81 yuan/mg, the probability of the combination regimen being cost-effective was approximately 50%. **CONCLUSIONS** From the perspective of China's healthcare system, zolbetuximab combined with chemotherapy regimen as first-line treatment for CLDN18.2-positive and HER2-negative advanced gastric cancer is not cost-effective compared with chemotherapy alone regimen. When the unit price of zolbetuximab drops to 3.81 yuan/mg or below, the regimen becomes cost-effective.

KEYWORDS zolbetuximab; advanced gastric cancer; CLDN18.2 positive; HER2 negative; first-line treatment; cost-utility analysis; pharmacoeconomics

胃癌是消化道常见恶性肿瘤，全球发病率位居第五，也是癌症相关死亡的第五大原因[1-2]。因其症状隐匿，大多数胃癌患者在确诊时已处于晚期或发生转移[3]。对于局部晚期、不可切除或转移性胃癌患者，标准一线治疗方案为含铂和氟尿嘧啶类药物的化疗方案[4]，但其治疗效果不甚理想，患者中位生存期不足1年[5]。人表皮生长因子受体2（human epidermal growth factor receptor 2，HER2）是晚期胃癌的重要治疗靶点，针对该靶点的靶向治疗已显著改善了HER2阳性患者的预后[4]。然而，在HER2阴性患者中，仍存在较大的未被满足的治疗需求。

紧密连接蛋白18.2（Claudin18.2，CLDN18.2）属于Claudin蛋白家族，是构成细胞间紧密连接的关键组分，在维持细胞极性、细胞间黏附及信号传导中发挥了不可或缺的作用。在肿瘤发展过程中，紧密连接的结构往往被破坏，使得原本被遮蔽的CLDN18.2胞外结构域得以暴露，进而成为理想的抗肿瘤治疗靶点[6-7]。针对该靶点，佐妥昔单抗作为一种嵌合型免疫球蛋白G1单克隆抗体，可通过与CLDN18.2特异性结合，激活抗体依赖性细胞毒作用及补体依赖性细胞毒作用，最终诱导肿瘤细胞死亡[8-9]。

近期，一项全球性的Ⅲ期临床研究（GLOW研究）公布了最新的临床数据：与单纯化疗组相比，佐妥昔单抗联合化疗方案能显著延长CLDN18.2阳性且HER2阴性晚期胃癌患者的无进展生存期（progression free survival，PFS）（8.21个月 vs. 6.80个月）和总生存期（overall survival，OS）（14.39个月 vs. 12.16个月）[10]。基于该研究成果，佐妥昔单抗于2024年在我国获批上市，并在《中国临床肿瘤学会（CSCO）胃癌诊疗指南2025》中被推荐作为CLDN18.2阳性且HER2阴性晚期胃癌患者的一线治疗方案[11]。目前该药尚未纳入我国国家医保目录，因此，开展药物经济学评估，为该方案的医保准入及临床合理用药提供决策参考，尤为必要。目前虽有研究基于我国卫生体系角度对该药联合化疗方案治疗晚期胃癌的经济性进行了初步分析[12-13]，但相关研究完成时佐妥昔单抗在国内的上市定价尚未公布，其结果可能难以反映当前我国实际的医疗环境与支付情况。为此，本研究旨在对佐妥昔单抗联合卡培他滨及奥沙利铂方案一线治疗CLDN18.2阳性且HER2阴性的晚期胃癌开展成本-效用分析，以更新符合现阶段临床与政策背景的药物经济学证据，为相关决策提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 目标人群

本研究的目标人群设定参考佐妥昔单抗的药品说明书和GLOW研究方案的纳排标准[10]，即CLDN18.2阳性且HER2阴性、既往未接受过系统治疗的局部晚期不可切除或转移性胃/胃食管结合部腺癌患者。

1.2 干预措施

佐妥昔单抗组和单纯化疗组患者的具体给药方案参照GLOW研究数据[10]，具体方案为：第1天静脉输注佐妥昔单抗（首次800 mg/m²，后续600 mg/m²）或安慰剂，并联合CAPOX方案（卡培他滨1 000 mg/m²，每日2次，第1～14天；奥沙利铂130 mg/m²，第1天），每3周为1个治疗周期，共治疗8个周期。从第9个周期开始，患者继续接受佐妥昔单抗或安慰剂，并联合卡培他滨治疗，直至疾病进展（progressive disease，PD）或出现不可耐受的毒性。患者在PD后转为接受二线治疗或最佳支持治疗。参照《中国临床肿瘤学会（CSCO）胃癌诊疗指南2025》的建议及GLOW研究提供的后续系统性治疗信息，本研究假定二线治疗方案包括化疗、靶向治疗及免疫治疗[10-11]。具体治疗方案的用法用量与患者使用比例等信息见表1。

表1 两组患者在PD后的后续治疗方案

治疗方案	患者比例/%		具体方案
	佐妥昔单抗组	单纯化疗组	
单药化疗	27.6	32.4	紫杉醇（80 mg/m²）静脉滴注，d1，d8和d15，每4周1次
靶向治疗联合化疗	10.3	12.3	雷莫西尤单抗（8 mg/kg）静脉滴注，d1和d15，每4周1次联合紫杉醇（80 mg/m²）静脉滴注，d1，d8和d15，每4周1次
免疫治疗	8.6	10.6	帕博利珠单抗（200 mg）静脉滴注，每3周1次
最佳支持治疗	53.5	44.7	最佳支持治疗

GLOW研究没有报道患者后线治疗的持续时间，因此本研究参考RAINBOW试验数据[14]，假设晚期胃癌患者接受二线治疗的中位治疗时间为18周。所有患者在二线治疗失败后转为最佳支持治疗直至死亡，并在临终前接受临终关怀治疗。

1.3 模型构建

本研究基于R语言（4.3.2版）及“heemod”程序包构建动态Markov模型，模拟晚期胃癌患者的疾病发展路径。模型设定无进展生存、PD和死亡3种互斥健康状态，并设定初始患者全部处于无进展生存状态。在模拟过程中，患者可从无进展生存状态向PD状态或死亡状态转移，亦可从PD状态向死亡状态转移；但PD状态不能逆转为无进展生存状态，且死亡状态为吸收态，不允许任何转出。参照《中国药物经济学评价指南2020》[15]，本研究的模型周期设定为21 d，模拟时间跨度为10年，可覆盖99.9%患者的完整生存期。成本与健康产出均采用5%的年贴现率进行折算。主要评价指标包括总成本、质量调整生命年（quality-adjusted life year，QALY）及增量成本-效果比（incremental cost-effectiveness ratio，ICER）。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）水平，设定为287 247元/QALY。

1.4 转移概率

本研究基于GLOW研究报道的生存曲线，提取OS和PFS数据，通过参数模型拟合估算患者的长期生存结果。首先，采用GetData Graph Digitizer 2.20软件从生存曲线中提取各时间点的累计生存概率。随后，运用R 4.3.2软件中的“IPDfromKM”“survminer”“flexsurv”程序包重建个体患者数据并复现生存曲线。采用Exponential、Weibull、log-Logistic、log-Normal、Gamma、Generalized gamma及Gompertz等多种参数模型对重建的生存曲线进行拟合。模型拟合优度的选择基于最低的赤池信息准则（Akaike information criterion，AIC）和贝叶斯信息准则（Bayesian information criterion，BIC）[16—17]，具体结果见表2。佐妥昔单抗组和单纯化疗组患者的OS和PFS原始生存曲线和拟合曲线分别见图1、图2。最终，基于最优模型的拟合参数，运用R 4.3.2软件的“heemod”程序包，在每个周期开始时，根据对应的生存函数计算处于各个状态的患者比例，并由此推导出不同状态之间的转移概率，其中自然死亡率参照2024年国家统计局发布的人口死亡率。

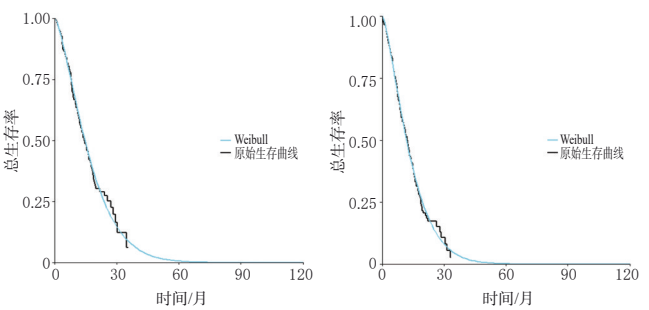
1.5 成本和效用值数据

本研究从我国卫生体系角度出发，仅分析直接医疗成本，包括药物成本、不良反应处理成本、疾病管理成本、最佳支持治疗成本及临终关怀成本。其中药品成本的基准值参考药智网2024—2025年中标价格的中位数[18]，计算药物给药剂量时假设我国晚期胃癌患者的平均体重为65 kg，体表面积为1.72 m²[19]。疾病管理成本包括实验室检查成本与影像学评估成本。最佳支持治疗涉及营养支持成本与并发症处理成本。不良反应处

表2 生存曲线的拟合结果

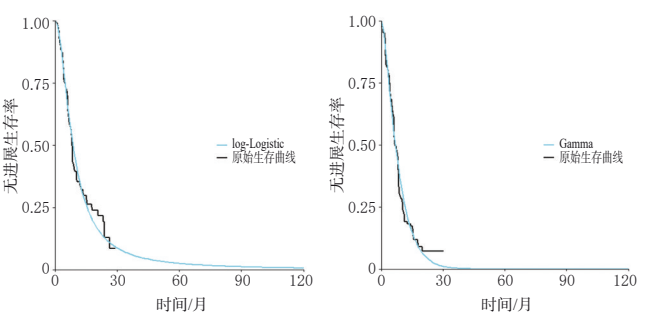
生存曲线	参数分布	AIC	BIC	最优拟合分布参数
佐妥昔单抗组的OS曲线	Exponential	1 161.70	1 165.23	shape=1.406 scale=18.878
	Weibull[a]	1 142.80	1 149.87	
	log-Logistic	1 146.15	1 153.23	
	log-Normal	1 157.33	1 164.40	
	Generalized gamma	1 144.67	1 155.28	
	Gamma	1 142.88	1 149.95	
	Gompertz	1 149.20	1 156.27	
佐妥昔单抗组的PFS曲线	Exponential	1 003.21	1 006.75	shape=1.876 scale=8.586
	Weibull	987.68	994.76	
	log-Logistic[a]	972.30	979.37	
	log-Normal	973.73	980.81	
	Generalized gamma	975.55	986.16	
	Gamma	981.94	989.01	
	Gompertz	1 001.86	1 008.93	
单纯化疗组的OS曲线	Exponential	1 317.16	1 320.70	shape=1.373 scale=15.318
	Weibull[a]	1 296.80	1 303.87	
	log-Logistic	1 309.56	1 316.63	
	log-Normal	1 327.27	1 334.34	
	Generalized gamma	1 298.34	1 308.95	
	Gamma	1 298.92	1 305.99	
	Gompertz	1 299.88	1 306.95	
单纯化疗组的PFS曲线	Exponential	1 130.25	1 133.78	rate=0.193 shape=1.629
	Weibull	1 108.92	1 115.99	
	log-Logistic	1 111.21	1 118.28	
	log-Normal	1 132.34	1 139.41	
	Generalized gamma	1 109.90	1 120.50	
	Gamma[a]	1 107.95	1 115.01	
	Gompertz	1 122.71	1 129.78	

a：最优拟合分布；shape：形状参数；scale：尺度参数；rate：速率参数。



A.佐妥昔单抗组　　B.单纯化疗组

图1 两组患者的OS原始生存曲线和拟合曲线



A.佐妥昔单抗组　　B.单纯化疗组

图2 两组患者的PFS原始生存曲线和拟合曲线

理成本仅考虑发生率不低于5%且严重程度≥3级的不良反应，主要包括恶心、呕吐、食欲下降、贫血、腹泻、中性粒细胞计数下降、血小板计数下降、中性粒细胞减少症及低钾血症。其发生率源自GLOW研究的数据，相关处置成本作为一次性支出计入首个周期。不良反应处理成本、疾病管理成本、最佳支持治疗成本和临终关怀成本均来源于已发表的文献[10,13,15,18—21]。无进展生存状态和PD状态的效用值来源于已发表的一项基于我国卫生体系角度、针对晚期胃癌患者开展的成本-效用分析[21]，分别为0.797和0.577。考虑到不良反应对生存质量的负面影响，本研究同时纳入了因不良反应导致的效用值减损[12]。具体参数值及其分布见表3。

表3　模型参数的范围及分布

参数	分类	基准值	下限	上限	分布	参数来源
药物成本/(元/100 mg)	佐妥昔单抗	3 500.00	2 800.00	4 200.00	Gamma	[18]
	奥沙利铂	396.00	60.72	3 520.00	Gamma	[18]
	卡培他滨	0.66	0.31	4.05	Gamma	[18]
	紫杉醇	160.00	46.20	1 631.07	Gamma	[18]
	雷莫西尤单抗	2 999.81	2 399.85	3 599.77	Gamma	[18]
	帕博利珠单抗	17 918.00	14 334.40	21 501.60	Gamma	[18]
疾病管理成本/(元/周期)	实验室检查成本	317.36	253.89	380.83	Gamma	[19]
	影像学评估成本	677.70	542.16	813.24	Gamma	[19]
最佳支持治疗成本/(元/周期)		1 299.98	1 039.98	1 559.98	Gamma	[19]
临终关怀成本/(元/次)		7 301.44	5 841.15	8 761.73	Gamma	[19]
不良反应处理成本/(元/次)	恶心	318.07	254.46	381.68	Gamma	[13]
	呕吐	770.35	616.28	924.42	Gamma	[13]
	食欲下降	822.85	658.28	987.42	Gamma	[13]
	贫血	3 356.36	2 685.09	4 027.63	Gamma	[13]
	腹泻	990.96	792.77	1 189.15	Gamma	[13]
	中性粒细胞计数下降	2 283.83	1 827.06	2 740.60	Gamma	[20]
	血小板计数下降	10 555.00	8 444.00	12 666.00	Gamma	[20]
	中性粒细胞减少症	4 259.64	3 407.71	5 111.59	Gamma	[12]
	低钾血症	21 371.38	17 097.10	25 645.66	Gamma	[21]
不良反应发生率	恶心(佐妥昔单抗组)	0.087	0.070	0.104	Beta	[10]
	恶心(单纯化疗组)	0.024	0.019	0.029	Beta	[10]
	呕吐(佐妥昔单抗组)	0.122	0.098	0.146	Beta	[10]
	呕吐(单纯化疗组)	0.036	0.029	0.043	Beta	[10]
	食欲下降(佐妥昔单抗组)	0.067	0.054	0.080	Beta	[10]
	食欲下降(单纯化疗组)	0.016	0.013	0.019	Beta	[10]
	贫血(佐妥昔单抗组)	0.106	0.085	0.127	Beta	[10]
	贫血(单纯化疗组)	0.112	0.090	0.134	Beta	[10]
	腹泻(佐妥昔单抗组)	0.059	0.047	0.071	Beta	[10]
	腹泻(单纯化疗组)	0.072	0.058	0.086	Beta	[10]
	中性粒细胞计数下降(佐妥昔单抗组)	0.102	0.082	0.122	Beta	[10]
	中性粒细胞计数下降(单纯化疗组)	0.096	0.077	0.115	Beta	[10]
	血小板计数下降(佐妥昔单抗组)	0.075	0.060	0.090	Beta	[10]
	血小板计数下降(单纯化疗组)	0.080	0.064	0.096	Beta	[10]
	中性粒细胞减少症(佐妥昔单抗组)	0.071	0.057	0.085	Beta	[10]
	中性粒细胞减少症(单纯化疗组)	0.028	0.022	0.034	Beta	[10]
	低钾血症(佐妥昔单抗组)	0.055	0.044	0.066	Beta	[10]
	低钾血症(单纯化疗组)	0.064	0.051	0.077	Beta	[10]
效用值	无进展生存状态	0.797	0.638	0.956	Beta	[21]
	PD状态	0.577	0.462	0.692	Beta	[21]
	恶心	−0.103	−0.082	−0.124	Beta	[12]
	呕吐	−0.103	−0.082	−0.124	Beta	[12]
	食欲下降	−0.030	−0.024	−0.036	Beta	[12]
	贫血	−0.073	−0.058	−0.088	Beta	[12]
	腹泻	−0.047	−0.037	−0.056	Beta	[12]
	中性粒细胞计数下降	−0.150	−0.120	−0.180	Beta	[12]
	血小板计数下降	−0.090	−0.072	−0.108	Beta	[12]
	中性粒细胞减少症	−0.040	−0.032	−0.048	Beta	[12]
	低钾血症	−0.030	−0.024	−0.036	Beta	[12]
体重和体表面积	体重/kg	65	52	78	Gamma	[19]
	体表面积/m^2	1.72	1.38	2.06	Gamma	[19]
贴现率/%		5	0	8	Beta	[15]

1.6 敏感性分析

为评估基础分析结果的稳健性，本研究进行了单因素敏感性分析和概率敏感性分析。在单因素敏感性分析中，对于非独家药品成本参数，依据我国各省份药品采购平台公布的最低与最高中标价确定其变化范围。其他参数的取值范围设定为95%置信区间（若范围未知，则设定为基准值±20%）。成本参数、体重及体表面积服从Gamma分布，效用值及概率参数服从Beta分布。分析结果以旋风图呈现。在概率敏感性分析方面，本研究通过执行5 000次蒙特卡罗模拟，检验多个参数同时变化对ICER的影响，分析结果以成本-效果平面散点图和成本-效果可接受曲线展示。

1.7 情境分析和阈值分析

为更好地平衡生存获益与医疗经济负担，本研究采用价格模拟情境分析，以探索佐妥昔单抗的合理定价区间。通过多次运行基准模型并动态调整药品价格，测算在以287 247元/QALY设置的WTP阈值下，佐妥昔单抗联合化疗方案相较于单纯化疗方案的经济性。此外，通过阈值分析进一步测算在该WTP阈值下佐妥昔单抗联合化疗方案具有成本-效用优势时佐妥昔单抗的临界价格。

2 结果

2.1 基础分析结果

佐妥昔单抗组的总成本为721 453.72元，获得1.03 QALYs；而单纯化疗组的总成本为68 467.97元，获得0.78 QALYs，ICER为2 611 943.00元/QALY，结果见表4。该ICER值远远高于本研究设定的WTP阈值（287 247元/QALY），表明从我国卫生体系的角度来看，对于CLDN18.2阳性且HER2阴性晚期胃癌患者，佐妥昔单抗联合化疗方案与单纯化疗方案相比不具备成本-效用优势。

表4 基础分析结果

组别	成本/元	效用/QALY	增量成本/元	增量效用/QALY	ICER/(元/QALY)
佐妥昔单抗组	721 453.72	1.03	652 985.75	0.25	2 611 943.00
单纯化疗组	68 467.97	0.78			

2.2 敏感性分析结果

单因素敏感性分析结果如图3所示。结果显示，无进展生存状态效用值、佐妥昔单抗成本和体表面积是影响ICER最主要的3项参数。然而，在参数变动范围内，ICER始终高于本研究的WTP阈值（287 247元/QALY），提示这些参数变化对模型结论的影响有限。

概率敏感性分析的成本-效果平面散点图（图4）显示，5 000次蒙特卡罗模拟中，ICER均高于本研究的WTP阈值（287 247元/QALY），说明佐妥昔单抗联合化疗方案一线治疗CLDN18.2阳性且HER2阴性晚期胃癌不具备经济性。成本-效果可接受曲线（图5）显示，在本研究设定的WTP阈值下，佐妥昔单抗联合化疗方案相较于单纯化疗方案具有经济性的概率接近0。随着WTP阈值升高，佐妥昔单抗联合化疗方案可被接受的概率随之提高，单纯化疗方案可被接受的概率随之降低。当WTP阈值为2 617 450元/QALY时，佐妥昔单抗联合化疗方案具有经济性的概率接近50%。

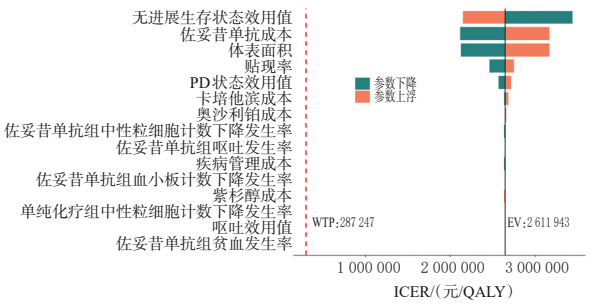


图3 单因素敏感性分析的旋风图

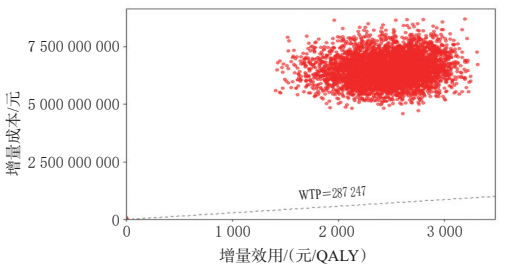


图4 成本-效果平面散点图

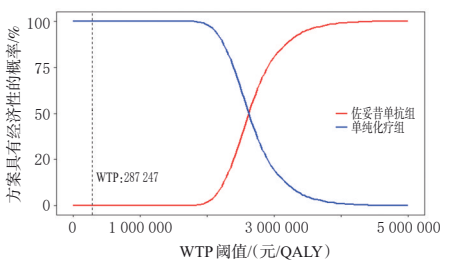


图5 成本-效果可接受曲线

2.3 情境分析和阈值分析结果

情境分析结果见表5。本研究模拟了佐妥昔单抗价格自基准价下调90%至10%的情境，并逐一评估其联合化疗方案相较于单纯化疗方案的ICER。结果显示，仅当价格下调至基准价的10%时，佐妥昔单抗联合化疗方案的ICER为275 861.08元/QALY，才能低于本研究的WTP阈值（287 247元/QALY），表明此时该方案对于CLDN18.2阳性且HER2阴性晚期胃癌患者具有经济性。此外，本研究通过阈值分析进一步明确了联合方案具备经济性所对应的药物单价临界值。结果表明，当佐妥昔单抗单价降至3.81元/mg时，其联合化疗方案具有成本-效用优势的概率约为50%。

表5　情境分析结果

情境	成本/元		效用/QALY		ICER/(元/QALY)
	佐妥昔单抗组	单纯化疗组	佐妥昔单抗组	单纯化疗组	
价格下调至基准价的90%	656 562.55	68 467.97	1.03	0.78	2 352 378.32
价格下调至基准价的80%	591 671.39	68 467.97	1.03	0.78	2 092 813.68
价格下调至基准价的70%	526 780.22	68 467.97	1.03	0.78	1 833 249.00
价格下调至基准价的60%	461 889.06	68 467.97	1.03	0.78	1 573 684.36
价格下调至基准价的50%	396 997.90	68 467.97	1.03	0.78	1 314 119.72
价格下调至基准价的40%	332 106.73	68 467.97	1.03	0.78	1 054 555.04
价格下调至基准价的30%	267 215.57	68 467.97	1.03	0.78	794 990.40
价格下调至基准价的20%	202 324.40	68 467.97	1.03	0.78	535 425.72
价格下调至基准价的10%	137 433.24	68 467.97	1.03	0.78	275 861.08

3　讨论

一项研究预测，2020－2050年全球因癌症造成的宏观经济损失将高达25.2万亿美元，其中，我国所承担的经济负担最为沉重，占全球总额的24.1%；而胃癌带来的经济负担约占全球癌症总负担的5.8%[22]。面对这一日益严峻的医疗经济压力，加大对有效干预及治疗措施的投入，以缓解胃癌所致的沉重经济负担，对于维护全球健康与经济发展至关重要。随着靶向治疗在胃癌领域的不断突破，针对不同分子分型的治疗策略日益细化。以HER2为靶点的治疗已显著改善了HER2阳性患者的生存结局，但对于占比更高的HER2阴性患者，既往的靶向治疗探索多未取得理想效果，临床治疗选择仍相对有限。CLDN18.2蛋白通常表达于胃黏膜细胞的紧密连接处，参与肿瘤细胞的增殖、分化和转移[23－24]。佐妥昔单抗作为首个靶向CLDN18.2的药物[10,25]，其联合化疗的方案已经成为《中国临床肿瘤学会（CSCO）胃癌诊疗指南（2025版）》中用于CLDN18.2阳性且HER2阴性晚期胃癌一线治疗的Ⅰ级推荐方案[11]。但因该药物价格较为昂贵，在当前医疗资源有限的背景下，亟须对该联合方案进行系统的成本-效用评估，以确保治疗的可及性与医疗体系的可持续性。

本研究基础分析结果表明，佐妥昔单抗联合化疗方案相比于单纯化疗方案的ICER显著高于预设的WTP阈值。这表明，从我国卫生体系角度出发，该联合方案对于CLDN18.2阳性且HER2阴性晚期胃癌患者不具有成本-效用优势。造成这一结果的主要原因在于佐妥昔单抗价格高昂且需长期维持治疗，导致其额外增加的医疗成本未能被相应的生存获益所平衡。单因素敏感性分析结果提示，无进展生存状态效用值、佐妥昔单抗成本和体表面积是影响该联合方案经济性最关键的3项参数。这提示通过降低佐妥昔单抗价格或进一步精准筛选获益人群以提高临床疗效，均可提升该联合方案的经济性。情境分析结果表明，仅当佐妥昔单抗价格降至基准价的10%时，该联合方案的ICER才能低于本研究的WTP阈值，此时该方案具有经济性。阈值分析结果表明，当佐妥昔单抗单价降至3.81元/mg时，其联合化疗的方案具有经济性的概率约为50%。尽管如此大幅度的降价在短期内难以通过常规医保谈判实现，但本研究仍可为该药物未来的定价与准入策略提供重要参考。

Lai等[12]和Lei等[13]此前也曾基于我国卫生体系角度对佐妥昔单抗联合化疗方案的经济性进行评估，但这些研究开展时该药物尚未在国内上市。其中，Lai等[12]参考了美国国立综合癌症网络相关指南推荐的4种胃癌靶向药物（曲妥珠单抗、纳武利尤单抗、帕博利珠单抗及雷莫西尤单抗）的价格中位数作为定价依据；Lei等[13]则参照了雷莫西尤单抗的价格进行估算。相比之下，本研究直接采用佐妥昔单抗在我国的实际上市价格进行分析，其结果更贴合当前国内临床与医保支付环境，对我国卫生体系的相关决策具有更高的参考价值。

本研究存在一些局限性：第一，本研究的生存数据来源于GLOW研究结果，尽管该研究中亚洲患者占比高达62.1%（我国患者145例，约占总人群的30%），但地域及种族的差异可能影响佐妥昔单抗在我国人群中的适用性。第二，GLOW研究未报告患者PD后的二线治疗方案的中位持续时间，本研究基于RAINBOW试验的结果假设所有患者在一线治疗失败后接受二线治疗的中位持续时间为18周；同时，本模型假设患者在二线治疗失败后均转为最佳支持治疗，这些都可能与临床实践存在差异。第三，为简化模型，本研究仅纳入了发生率≥5%且严重程度≥3级的不良反应，这可能低估一些轻度不良反应所致的成本消耗。

综上所述，基于我国卫生体系角度，在当前定价下佐妥昔单抗联合化疗方案作为CLDN18.2阳性且HER2阴性晚期胃癌的一线治疗方案，相较于单纯化疗方案不具备成本-效用优势；当佐妥昔单抗单价降至3.81元/mg及以下时，该联合方案才会具备经济性。本研究为优化医疗资源配置和制定循证定价策略提供了重要参考。

参考文献

[1] BRAY F, LAVERSANNE M, SUNG H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(3): 229-263.

[2] MORGAN E, ARNOLD M, CAMARGO M C, et al. The current and future incidence and mortality of gastric cancer in 185 countries, 2020-40: a population-based modelling study[J]. EClinicalMedicine, 2022, 47: 101404.

[3] HUNDAHL S A, PHILLIPS J L, MENCK H R. The National Cancer Data Base Report on poor survival of U.S. gastric carcinoma patients treated with gastrectomy: Fifth Edition American Joint Committee on Cancer staging,

proximal disease, and the "different disease" hypothesis [J]. Cancer, 2000, 88(4): 921-932.

[4] SUNDAR R, NAKAYAMA I, MARKAR S R, et al. Gastric cancer[J]. Lancet, 2025, 405(10494): 2087-2102.

[5] GINGRICH A, MANGUSO N, ZUCKERMAN R. Treatment of gastric cancer carcinomatosis[J]. Surg Clin North Am, 2025, 105(1): 95-107.

[6] CHEN J X, XU Z Y, HU C, et al. Targeting CLDN18.2 in cancers of the gastrointestinal tract: new drugs and new indications[J]. Front Oncol, 2023, 13: 1132319.

[7] CAO W J, XING H Z, LI Y M, et al. Claudin18.2 is a novel molecular biomarker for tumor-targeted immunotherapy[J]. Biomark Res, 2022, 10(1): 38.

[8] KUBOTA Y, SHITARA K. Zolbetuximab for Claudin18.2-positive gastric or gastroesophageal junction cancer[J]. Ther Adv Med Oncol, 2024, 16: 17588359231217967.

[9] CHEN Y, YANG Z, GAO X Y, et al. CLDN18.2-targeted molecular imaging and precision therapy of gastrointestinal tumors[J]. J Pharm Anal, 2023, 13(9): 955-957.

[10] SHAH M A, SHITARA K, AJANI J A, et al. Zolbetuximab plus CAPOX in CLDN18.2-positive gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: the randomized, phase 3 GLOW trial[J]. Nat Med, 2023, 29(8): 2133-2141.

[11] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)胃癌诊疗指南2025[M]. 北京:人民卫生出版社, 2025: 76-79.

[12] LAI S F, LUO S H, HUANG Q W, et al. The cost-effectiveness of zolbetuximab in CLDN18.2-positive gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma[J]. Pharmacogenomics, 2024, 25(5/6): 249-257.

[13] LEI J Y, ZHANG J H, YOU C C, et al. First-line treatment with zolbetuximab plus CAPOX for CLDN18.2-positive gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: a cost-effectiveness analysis[J]. Therap Adv Gastroenterol, 2024, 17: 17562848241297052.

[14] WILKE H, MURO K, VAN CUTSEM E, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2014, 15(11): 1224-1235.

[15] 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: 27-46.

[16] ISHAK K J, KREIF N, BENEDICT A, et al. Overview of parametric survival analysis for health-economic applications[J]. Pharmacoeconomics, 2013, 31(8): 663-675.

[17] WILLIAMS C, LEWSEY J D, MACKAY D F, et al. Estimation of survival probabilities for use in cost-effectiveness analyses: a comparison of a multi-state modeling survival analysis approach with partitioned survival and Markov decision-analytic modeling[J]. Med Decis Making, 2017, 37(4): 427-439.

[18] 药智网. 药品采购中标价格[EB/OL]. [2025-11-03]. https://www.yaozh.com/yaopinzhongbiao.

[19] XIANG Z J, MA L, FU Y Z, et al. Cost-effectiveness analysis of first-line sintilimab plus chemotherapy vs. chemotherapy alone for unresectable advanced or metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer in China[J]. Front Pharmacol, 2024, 15: 1411571.

[20] YANG F, FU Y, KUMAR A, et al. Cost-effectiveness analysis of camrelizumab in the second-line treatment for advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma in China[J]. Ann Transl Med, 2021, 9(15): 1226.

[21] ZHOU Z F, YANG Y Q, CHEN S F, et al. Cost-effectiveness analysis of first-line cadonilimab plus chemotherapy in HER2-negative advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma[J]. Front Immunol, 2025, 16: 1575627.

[22] CHEN S M, CAO Z, PRETTNER K, et al. Estimates and projections of the global economic cost of 29 cancers in 204 countries and territories from 2020 to 2050[J]. JAMA Oncol, 2023, 9(4): 465-472.

[23] 杨昀山, 金相任, 唐云川, 等. CLDN18.2作为靶向治疗的新靶点在胃癌中的研究进展[J]. 安徽医药, 2025, 29(10): 1934-1939.

[24] HAYASHI D, TAMURA A, TANAKA H, et al. Deficiency of claudin-18 causes paracellular H^+ leakage, up-regulation of interleukin-1β, and atrophic gastritis in mice [J]. Gastroenterology, 2012, 142(2): 292-304.

[25] SHITARA K, LORDICK F, BANG Y J, et al. Zolbetuximab plus mFOLFOX6 in patients with CLDN18.2-positive, HER2-negative, untreated, locally advanced unresectable or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (SPOTLIGHT): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial[J]. Lancet, 2023, 401(10389): 1655-1668.

(收稿日期:2026-01-12　修回日期:2026-03-16)

(编辑:胡晓霖)