

国产西妥昔单抗 N01 与原研西妥昔单抗联合化疗 一线治疗转移性结直肠癌的最小成本分析^Δ

周梅^{1*}, 霍丽曼¹, 梁平¹, 冯锐¹, 马晓月², 郑颖^{1#} (1. 河北医科大学第四医院药学部, 石家庄 050011;
2. 河北省东光县人民医院门诊部, 河北 沧州 061600)

中图分类号 R956;R979.1

文献标志码 A

文章编号 1672-2124(2026)08-0998-06

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2026.08.022



摘要 目的:在临床疗效等效前提下,从成本比较角度评估国产西妥昔单抗 N01 注射液联合 mFOLFOX6(奥沙利铂+亚叶酸钙+氟尿嘧啶)与原研西妥昔单抗注射液联合 mFOLFOX6 作为 RAS 野生型转移性结直肠癌一线治疗方案的成本差异,为临床合理用药及医保支付决策提供经济学参考。方法:基于Ⅲ期等效性随机对照研究数据构建分区生存模型,对两种治疗方案的无进展生存期和总生存期曲线进行参数化拟合并外推至 10 年。模型以 2 周为循环周期,仅纳入直接医疗费用,对成本按 5% 的年贴现率进行贴现处理。在最小成本分析框架下,比较两方案的总成本及其差异,并通过单因素敏感性分析和概率敏感性分析评估模型结果的稳健性,在此基础上进一步开展成本持平价格分析,用以评估不同价格情景下两方案成本差异的变化情况。结果:基线分析结果显示,在当前价格水平下,西妥昔单抗 N01 注射液联合 mFOLFOX6 方案的总成本为 312 676.42 元/例,高于原研西妥昔单抗注射液联合 mFOLFOX6 方案的 301 433.01 元/例,两方案的增量成本为 11 243.40 元/例。在保持其他模型参数不变的前提下开展成本持平价格分析,结果显示当西妥昔单抗 N01 注射液价格在现有基础上下调约 6.8% 时,两种治疗方案的总成本基本达到持平。结论:在临床疗效等效前提下,国产西妥昔单抗 N01 注射液联合 mFOLFOX6 在当前价格条件下尚未体现成本优势,其经济学表现主要由药品定价水平所驱动。通过合理的价格调整,西妥昔单抗 N01 注射液有望在一线治疗中实现成本持平甚至成本节约,为生物类似药在我国肿瘤治疗中的应用提供经济学支持。

关键词 转移性结直肠癌;西妥昔单抗;西妥昔单抗 N01 注射液;最小成本分析;分区生存模型

Cost-Minimization Analysis of Domestic Cetuximab N01 and Original Cetuximab Combined with Chemotherapy as First-Line Treatment for Metastatic Colorectal Cancer^Δ

ZHOU Mei¹, HUO Liman¹, LIANG Ping¹, FENG Rui¹, MA Xiaoyue², ZHENG Ying¹ (1. Dept. of Pharmacy, the Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, China; 2. Dept. of Respiratory and Critical Care Medicine, Dongguang County People's Hospital, Hebei Cangzhou 061600, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To evaluate the cost differences between domestic cetuximab N01 (A140) combined with mFOLFOX6 and original cetuximab combined with mFOLFOX6 as first-line treatment for RAS wild-type metastatic colorectal cancer under the assumption of equivalent clinical efficacy, in order to provide pharmacoeconomic evidence for rational clinical drug use and healthcare reimbursement decision-making. **METHODS:** A partitioned survival model was constructed based on data from a phase III equivalence randomized controlled trial. The progression-free survival and overall survival curves were fitted and extrapolated over a 10-year time horizon. The model adopted a 2-week cycle length and included only direct medical costs. Costs were discounted at an annual rate of 5%. Within the framework of cost-minimization analysis, total costs and cost differences between the two treatment strategies were compared. One-way sensitivity analysis and probabilistic sensitivity analysis were performed to evaluate the robustness of the model results. In addition, a cost-neutral price analysis was conducted to assess changes in cost differences between the two treatment strategies under different pricing scenarios. **RESULTS:** The base-case analysis showed that, at the current price level, the total cost of Cetuximab N01 injection combined with mFOLFOX6 was 312 676.42 yuan per patient, which was higher than that of original cetuximab combined with mFOLFOX6 (301 433.01 yuan per patient). The incremental cost between the two treatment strategies was 11 243.40 yuan per patient. A cost-neutral price analysis

^Δ 基金项目:国家卫生健康委创新药物上市后临床研究科研专项 2024 年度立项课题(WKZX2024CX501218);河北省自然科学基金-生物医药联合基金培育项目(No. H2022206533);河北省卫生健康委河北省 2024 年度医学科学研究课题(20241142)

* 主管药师,硕士。研究方向:抗肿瘤药物经济学。E-mail:48701624@hebmu.edu.cn

通信作者:副主任药师,硕士。研究方向:肿瘤药学。E-mail:hbykdxzy@hebmu.edu.cn

was further conducted while keeping all other model parameters unchanged. The results indicated that when the price of Cetuximab N01 injection was reduced by approximately 6.8% from the current level, the total costs of the two treatment strategies became essentially equivalent. CONCLUSIONS: Under the assumption of equivalent clinical efficacy, domestic cetuximab (A140) combined with mFOLFOX6 does not demonstrate a cost advantage over original cetuximab under current pricing conditions, and its economic performance is primarily driven by drug pricing. With appropriate price adjustments, Cetuximab N01 injection may achieve cost neutrality or even cost savings in the first-line treatment setting, thereby providing pharmacoeconomic support for the application of biosimilars in oncology treatment in China.

KEYWORDS Metastatic colorectal cancer; Cetuximab; Cetuximab N01 injection; Cost-minimization analysis; Partitioned survival model

结直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 是全球重要公共卫生问题。2022 年 CRC 居全球恶性肿瘤发病率第 3 位、死亡原因第 2 位,年新发 193 万例,死亡 90.9 万例^[1]。中国 CRC 发病率居第 2 位、死亡率居第 4 位,年新发 51.71 万例,死亡 24.0 万例^[2]。因早期症状隐匿,约 20% 初诊即为转移性结直肠癌 (metastatic colorectal cancer, mCRC),另有约 25% 局限期患者随访期间发生远处转移^[3]。

RAS 基因状态是指导 mCRC 一线治疗的关键标志物。约 50% 的患者存在 RAS 突变,相关指南推荐治疗前检测 KRAS/NRAS,以筛选适合抗表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 单抗治疗的人群。对于 RAS 野生型患者,EGFR 单抗联合含氟尿嘧啶的化疗 [如 FOLFOX (氟尿嘧啶+亚叶酸钙+奥沙利铂)/FOLFIRI (氟尿嘧啶+亚叶酸钙+伊立替康)] 是标准一线治疗策略。多项随机对照试验证实,联合西妥昔单抗可显著提高客观缓解率,并延长无进展生存期和总生存期。因此,国内外权威指南均推荐将其用于 RAS 野生型 mCRC 患者的一线治疗^[4-5]。

多项研究证实国产西妥昔单抗 N01 注射液已通过一致性评价,并已在我国获批用于 RAS 野生型 mCRC 的一线治疗 (关键 III 期等效性试验: NCT04835142)^[6-8]。然而,生物类似药的临床价值并不仅取决于价格水平,还需要在其与原研药物临床疗效相当的前提下,对治疗相关成本进行系统评估。目前,尚缺乏针对生物类似药国产西妥昔单抗 N01 注射液与原研西妥昔单抗注射液在一线治疗 mCRC 情境下的系统成本比较研究。

本研究基于 NCT04835142 研究结果,在两种治疗方案临床疗效未显示显著差异的前提下,立足我国 RAS 野生型 mCRC 患者人群,采用分区生存模型 (partitioned survival model, PSM) 对西妥昔单抗 N01 注射液联合 mFOLFOX6 与原研西妥昔单抗注射液联合 mFOLFOX6 方案的长期治疗成本进行模拟与比较,开展最小成本分析,旨在为临床合理用药及相关支付决策提供循证经济学依据。

1 资料与方法

1.1 目标人群

本研究人群参照一项在中国 80 家中心开展的 III 期、双盲、随机等效性临床研究 (NCT04835142)^[7]。纳入标准: 年龄 ≥ 18 岁; 经组织学或细胞学确诊为 RAS 野生型 mCRC; 转移阶段未接受过一线系统化疗; 若曾接受辅助或新辅助化疗, 须满足末次化疗至复发/转移间隔 > 6 个月, 且含铂方案无药间隔 >

12 个月; 至少 1 个可测量病灶 (RECIST 1.1 标准); 美国东部肿瘤协作组 (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 体力状态评分 0~1 分; BRAF 野生型 (排除 V600E 突变); 预计生存期 ≥ 16 周。排除标准: 既往存在 BRAF V600E 突变; 首次给药前 28 d 内接受过局部治疗或手术; 已知脑或中枢神经系统转移; 以及既往使用过血管内皮生长因子或 EGFR 单抗治疗。

1.2 治疗方案

本研究比较的两种一线治疗策略为国产西妥昔单抗 N01 注射液或原研西妥昔单抗注射液联合标准化疗方案 mFOLFOX6。两组均采用相同的 mFOLFOX6 方案: 每 2 周给药 1 次, 具体剂量为奥沙利铂 85 mg/m²、亚叶酸钙 400 mg/m²、氟尿嘧啶 (5-FU) 静脉推注 400 mg/m², 随后持续静脉输注 5-FU 2 400 mg/m²。两种抗 EGFR 单克隆抗体的给药方案一致: 首剂 400 mg/m², 之后每周维持剂量 250 mg/m²。完成 16 周初始治疗后, 经研究者评估可能获益的患者可继续接受西妥昔单抗 N01 注射液联合 mFOLFOX6 治疗, 直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。研究组为国产西妥昔单抗 N01 注射液联合 mFOLFOX6; 对照组为原研西妥昔单抗注射液联合 mFOLFOX6。

疾病进展后, 采用常规二线治疗方案作为后续治疗^[5], 即 mFOLFIRI (改良伊立替康+亚叶酸钙+氟尿嘧啶) 方案联合贝伐珠单抗 (每 2 周给药 1 次): 伊立替康 180 mg/m²、亚叶酸钙 400 mg/m²、5-FU 静脉注射 400 mg/m², 随后持续静脉滴注 5-FU 2 400 mg/m², 并联合贝伐珠单抗 5 mg/kg。

1.3 模型结构

本研究参照 III 期等效性随机对照试验 (NCT04835142)^[7], 采用 R 软件 (4.4.2 版) 构建 PSM, 用于模拟两种治疗方案在长期治疗过程中的成本累积情况。在既往临床研究已证实两种方案疗效等效或未显示显著差异的前提下, 采用最小成本分析方法, 对其经济学表现进行比较。

模型以 2 周 (14 d) 为循环周期, 设定无进展生存 (PFS)、疾病进展 (PD) 和死亡状态 3 种互斥且有序的健康状态, 其中死亡状态为吸收态。所有患者在模型起始时均处于 PFS 状态。模型时间范围设定为 10 年, 模拟结果显示在该时间跨度内超过 99% 的患者进入死亡状态, 能够覆盖患者的全治疗过程。

模型的主要输出指标为两种治疗策略的总成本及其增量成本 (ΔCost)。依据《中国药物经济学评价指南 (2020 年版)》的推荐方法, 对成本采用年贴现率 5% 进行贴现处理^[9]。模型

结构示意图图 1。

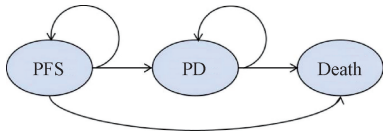
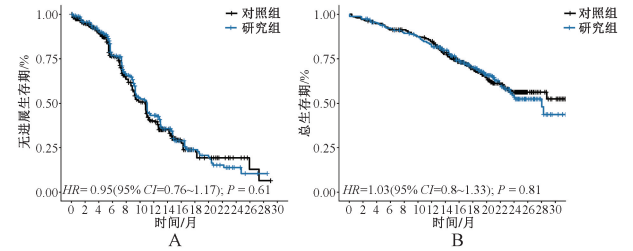


图 1 三状态分区生存模型

1.4 临床数据

本研究基于Ⅲ期临床试验 NCT04835142 公布的 Kaplan-Meier(K-M)生存曲线,采用参数化生存模型拟合西妥昔单抗 N01 注射液联合 mFOLFOX6 方案与原研西妥昔单抗注射液联合 mFOLFOX6 方案两组患者的 PFS 期和总生存 (OS)期,为分区生存模型中不同健康状态下的成本测算提供时间结构基础。

首先,利用 WebPlotDigitizer 4.5 从原始 K-M 曲线中提取生存概率及时间节点^[10];随后基于重建数据,在 R 软件 (4.4.2 版)中通过“flexsurv”和“survHE”程序包拟合参数模型^[11],并复现原始曲线以评估重建可靠性 (图 2)。



A. PFS 期重构 K-M 曲线;B. OS 期重构 K-M 曲线。

图 2 重构的 K-M 曲线

模型拟合共纳入 7 种标准参数分布 (Exponential、Weibull、Gompertz、Gamma、Log-normal、Log-logistic、Generalized gamma) 及 5 类柔性模型 (FP1/FP2、RCS、Royston-Parmar、GAM、MCM)。综合赤池信息准则 (AIC)、贝叶斯信息准则 (BIC) 及视觉拟合优度,最终确定 PFS 期两组均采用 Weibull 分布,OS 期两组均采用 Gompertz 分布。各模型 AIC/BIC 值见表 1,拟合曲线与原始 K-M 曲线对比见图 3。

1.5 成本数据

本研究基于Ⅲ期临床试验 NCT04835142,从中国卫生体系 (即医保支付方) 角度开展最小成本分析,仅纳入直接医疗成本。模型在假定两种治疗方案临床疗效等效的前提下,对不同治疗策略在整个模拟周期内所产生的相关成本进行比较。

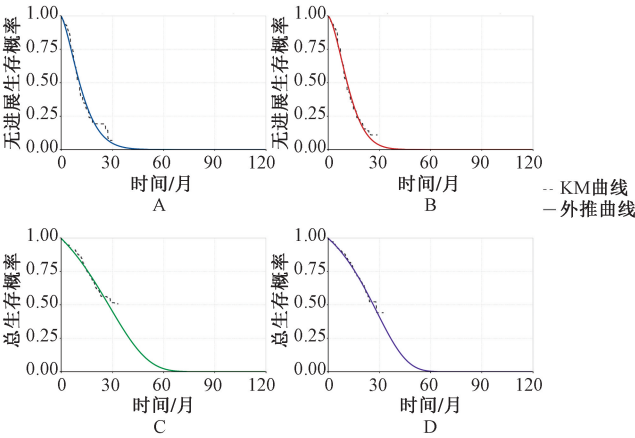
成本构成包括药品费用、疾病管理费用及不良事件 (AE) 处理费用。其中,药品费用采用 2025 年国家组织药品集中带量采购中标价的中位数,数据来源于戊戌数据平台 (<https://www.wuxuwang.com/>)。疾病管理费用涵盖实验室检查、影像学评估、随访监测及终末期护理等相关医疗资源消耗。不良反应处理费用纳入发生率≥2%的 3/4 级不良事件,其发生率基于 NCT04835142 试验结果,并假设相关 AE 均发生于治疗的第 1 个周期;AE 管理及资源消耗成本参考已发表文献资料^[12-18]。

结合中国 2020 年成人平均身高和体重水平及试验人群性别比例^[19],模型设定模拟患者的平均身高为 168 cm、体重

表 1 K-M 曲线拟合分布的 AIC、BIC 值

参数分布	拟合标准	OS 曲线		PFS 曲线	
		研究组	对照组	TG 组	CG 组
Exponential 分布	AIC	243.20	217.62	343.74	321.79
	BIC	247.04	221.46	347.57	325.63
Weibull 分布	AIC	232.57	211.35	292.94 *	288.80 *
	BIC	240.24	219.01	300.60 *	296.46 *
Gamma 分布	AIC	235.14	212.89	294.32	291.07
	BIC	242.80	220.55	301.98	298.74
Log-normal 分布	AIC	260.35	233.54	323.76	329.11
	BIC	268.01	241.20	331.42	336.77
Gompertz 分布	AIC	226.67 *	208.43 *	309.32 *	300.72
	BIC	234.33 *	216.09 *	316.98 *	308.38
Log-logistic 分布	AIC	237.84	214.91	295.42	291.93
	BIC	245.50	222.58	303.08	299.60
Generalized gamma 分布	AIC	231.16	211.62	294.73	290.93
	BIC	242.65	223.12	306.23	302.43
FP1 分布	AIC	226.69	207.89	297.52	293.59
	BIC	238.18	219.39	309.01	305.08
FP2 分布	AIC	225.73	200.99	292.02	280.72
	BIC	241.06	216.32	307.35	296.05
RCS 分布	AIC	228.45	201.12	291.86	277.61
	BIC	239.94	216.44	303.36	304.43
RP-hazard 分布	AIC	227.49	202.77	287.66	273.60
	BIC	238.98	221.92	302.99	288.93
RP-odds 分布	AIC	229.01	202.62	287.09	275.17
	BIC	240.51	221.78	298.58	290.50
RP-normal 分布	AIC	260.35	202.53	289.81	276.65
	BIC	268.01	221.69	305.13	303.48
GAM 分布	AIC	226.69	200.80	291.77	277.19
	BIC	234.35	225.13	305.49	302.23
Mix-cure 分布	AIC	554.98	552.97	379.50	395.12
	BIC	570.30	575.97	398.66	414.28

注: * 为最优拟合分布参数的 AIC 和 BIC 值。



A. 对照组 PFS 期的 Weibull 分布拟合曲线与原始 K-M 曲线比较;
B. 研究组 PFS 期的 Weibull 分布拟合曲线与原始 K-M 曲线比较;
C. 对照组 OS 期的 Gompertz 分布拟合曲线与原始 K-M 曲线比较;
D. 研究组 OS 期的 Gompertz 分布拟合曲线与原始 K-M 曲线比较。

图 3 Kaplan-Meier 曲线和参数化模型拟合

为 66 kg,对应体表面积 (BSA) 为 1.74 m²,用于药物剂量及相关费用的计算。所有模型输入参数及其取值范围和分布情况见表 2。

1.6 敏感性分析

单因素敏感性分析中,各参数的取值范围优先依据其 95%置信区间 (CI) 设定;对于未明确 95%CI 的参数,则设定其变动范围为基准值的±25%^[9]。参数分布类型设置如下:成本

表 2 模型的参数、范围及分布

具体参数	均值	下限	上限	分布	参数来源
药物成本/(元/周期)					
西妥昔单抗第1周治疗成本	9 709.20	7 281.90	12 136.50	Gamma	戊戌数据
西妥昔单抗后续每周维持成本	6 068.25	4 551.19	7 585.31	Gamma	戊戌数据
西妥昔单抗第1周治疗成本	8 108.40	6 081.30	10 135.50	Gamma	戊戌数据
西妥昔单抗后续每周治疗成本	5 067.75	3 800.81	6 334.69	Gamma	戊戌数据
FOLFOX6 治疗成本	430.02	322.52	537.53	Gamma	戊戌数据
进展后的治疗成本	3 881.93	2 911.45	4 852.41	Gamma	戊戌数据
最佳支持治疗的费用	734.58	550.93	918.22	Gamma	文献[13]
临终关怀的费用	6 633.22	4 974.92	8 291.53	Gamma	文献[13]
随访检测成本/(元/周期)					
实验室检测费用/次	22.3	16.72	27.87	Gamma	文献[14]
影像检查费用/次	62.71	47.03	78.39	Gamma	文献[14]
不良反应治疗成本/(元/周期)					
中性粒细胞减少症的治疗费用	845.46	634.10	1 056.83	Gamma	文献[15]
白细胞减少症的治疗费用	845.46	634.10	1 056.83	Gamma	文献[15]
血小板减少症的治疗费用	2 823.89	2 117.92	3 529.86	Gamma	文献[15]
腹泻的治疗费用	200.55	150.41	250.69	Gamma	文献[15]
输液反应的治疗费用	5 344.13	4 008.09	6 680.16	Gamma	文献[16]
痤疮性皮炎的治疗费用	48.85	36.64	61.07	Gamma	文献[17]
皮肤反应的治疗费用	2 832.00	2 124.00	3 540.00	Gamma	文献[15]
电解质紊乱的治疗费用	97.24	72.93	121.55	Gamma	文献[15]
丙氨酸氨基转移酶升高的治疗费用	468.14	351.11	585.18	Gamma	文献[18]
贫血的治疗费用	316.47	237.35	395.59	Gamma	文献[15]
皮疹的治疗费用	111.90	83.93	139.88	Gamma	文献[15]
贴现率	0.05	0	0.08	Beta	文献[9]
不良反应发生率/%					
研究组中性粒细胞减少症发生率	0.37	0.28	0.46	Beta	文献[7]
对照组中性粒细胞减少症发生率	0.44	0.33	0.55	Beta	文献[7]
研究组白细胞减少症发生率	0.14	0.11	0.18	Beta	文献[7]
对照组白细胞减少症发生率	0.19	0.14	0.24	Beta	文献[7]
研究组血小板减少症发生率	0.03	0.02	0.04	Beta	文献[7]
对照组血小板减少症发生率	0.04	0.03	0.05	Beta	文献[7]
研究组腹泻发生率	0.04	0.03	0.05	Beta	文献[7]
对照组腹泻发生率	0.06	0.05	0.08	Beta	文献[7]
研究组输液反应发生率	0.03	0.02	0.04	Beta	文献[7]
对照组输液反应发生率	0.06	0.05	0.08	Beta	文献[7]
研究组痤疮性皮炎发生率	0.04	0.03	0.05	Beta	文献[7]
对照组痤疮性皮炎发生率	0.03	0.02	0.04	Beta	文献[7]
研究组皮肤反应发生率	0.08	0.06	0.10	Beta	文献[7]
对照组皮肤反应发生率	0.06	0.05	0.08	Beta	文献[7]
研究组电解质紊乱发生率	0.07	0.05	0.09	Beta	文献[7]
对照组电解质紊乱发生率	0.07	0.05	0.09	Beta	文献[7]
研究组丙氨酸氨基转移酶升高发生率	0.03	0.02	0.04	Beta	文献[7]
对照组丙氨酸氨基转移酶升高发生率	0.01	0.01	0.01	Beta	文献[7]
研究组贫血发生率	0.01	0.01	0.01	Beta	文献[7]
对照组贫血发生率	0.03	0.02	0.04	Beta	文献[7]
研究组皮疹发生率	0.02	0.02	0.03	Beta	文献[7]
对照组皮疹发生率	0.01	0.01	0.01	Beta	文献[7]

相关参数采用 Gamma 分布,事件发生概率采用 Beta 分布。单因素敏感性分析结果以旋风图形式展示,用以评估关键参数变动对两种治疗方案 ΔCost 的影响。此外,采用蒙特卡洛方法进行 5 000 次随机抽样的概率敏感性分析,以评估多参数同时变动对两种治疗方案成本比较结果的影响,结果以成本散点图形式展示。

1.7 成本持平价格分析

为评估药品价格变化对两种治疗方案成本比较的影响,在最小成本分析的基础上,本研究进一步开展成本持平价格分析。该分析在假设西妥昔单抗 N01 注射液与原研西妥昔单抗注射液临床疗效等效的前提下,重点考察药品价格变动对

两方案总成本差异的影响。

考虑到原研西妥昔单抗注射液价格相对稳定,而生物类似药西妥昔单抗 N01 注射液具有一定的价格调整空间,本研究将西妥昔单抗 N01 注射液的药品价格设为主要变动参数,用以分析不同价格水平下两方案的成本比较情况。

在保持其他模型参数不变的条件下,设定西妥昔单抗 N01 注射液药品价格在基线水平基础上按一定比例逐步下调,分别计算各价格情景下西妥昔单抗 N01 注射液联合 mFOLFOX6 方案与原研西妥昔单抗注射液联合 mFOLFOX6 方案的总成本及 ΔCost ,并据此识别 ΔCost 接近 0 时对应的西妥昔单抗 N01 注射液价格水平。

2 结果

2.1 基础分析结果

基线情景下,西妥昔单抗 N01 注射液联合 mFOLFOX6 方案的总成本为 312 676.42 元/例,原研西妥昔单抗注射液联合 mFOLFOX6 方案的总成本为 301 433.01 元/例;两方案增量成本为 11 243.40 元/例,提示在基线价格下西妥昔单抗 N01 注射液方案总体成本更高。见表 3。

表 3 基线情景下西妥昔单抗 N01 注射液与原研西妥昔单抗注射液联合 mFOLFOX6 方案的最小成本分析

治疗方案	总成本/(元/例)	增量成本/(元/例)
西妥昔单抗 N01 注射液+mFOLFOX6	312 676.42	11 243.40
原研西妥昔单抗注射液+mFOLFOX6	301 433.01	

注:增量成本=西妥昔单抗 N01 注射液方案总成本-原研方案总成本。增量成本>0 表示西妥昔单抗 N01 注射液方案成本增加;<0 表示西妥昔单抗 N01 注射液方案成本节约。

2.2 敏感性分析结果

2.2.1 单因素敏感性分析结果:单因素敏感性分析结果见图 4。通过在预设范围内逐一调整模型关键参数,评估其对两种治疗方案 ΔCost 的影响。结果显示,模型对药品相关成本参数最为敏感,且影响主要集中在维持治疗阶段抗 EGFR 单抗的用药成本。

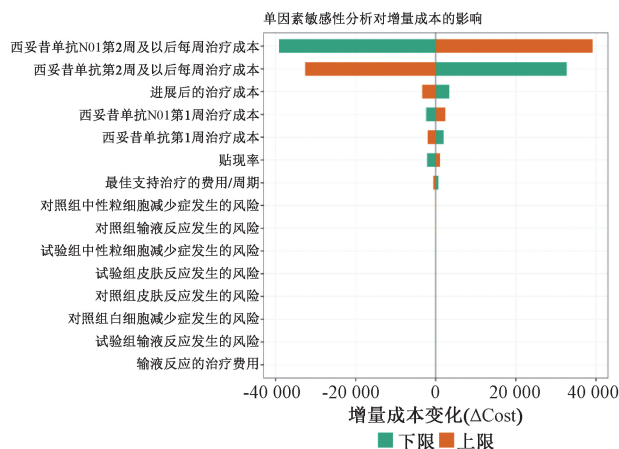


图 4 单因素敏感性分析旋风图

其中,西妥昔单抗 N01 注射液及原研西妥昔单抗注射液在第 2 周及以后每周用药成本对 ΔCost 均产生较大影响,是导致两种方案成本差异变化的主要驱动因素,其变动可显著改变两方案之间的成本差距。

相比之下,进展后治疗成本及两种药物第 1 周治疗成本

对 ΔCost 的影响相对有限,未改变基线情景下的成本比较结论。贴现率、最佳支持治疗费用及 3/4 级不良反应相关参数的影响均较小,对总体成本比较结果影响有限。

总体而言,单因素敏感性分析表明,维持治疗阶段抗 EGFR 单抗的药品成本是驱动两种方案成本差异的关键因素,其中西妥昔单抗 N01 注射液的维持治疗定价水平对最小成本分析结论最为敏感。

2.2.2 概率敏感性分析结果:概率敏感性分析结果的成本-效果散点图见图 5。模拟点主要分布于成本持平线以上,表明在多数模拟情景下西妥昔单抗 N01 注射液联合 mFOLFOX6 方案的总成本高于原研方案;同时,亦有部分模拟点位于成本持平线以下,提示在少数情景下新方案具有成本节约的可能。总体而言,西妥昔单抗 N01 方案成本高于原研方案的模拟情景占比更大,提示该方案在成本方面倾向于处于劣势;但两类情景均有出现,反映成本比较结果受参数不确定性影响,尚不能完全排除新方案具有成本节约的可能性。

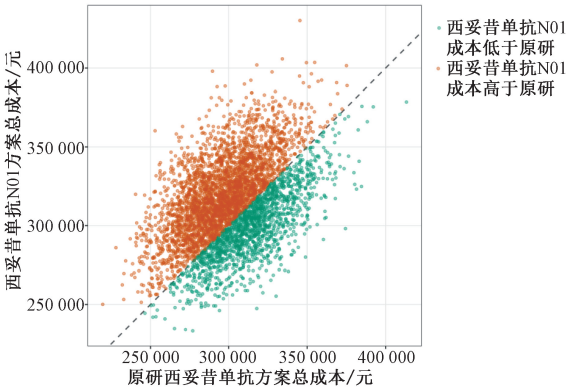


图 5 概率敏感性分析结果的成本-效果散点图

2.3 成本持平价格分析

基线最小成本分析结果(图 6)显示,西妥昔单抗 N01 注射液联合 mFOLFOX6 方案的总成本高于原研西妥昔单抗注射液联合 mFOLFOX6 方案,增量成本为正,提示在当前基线价格水平下西妥昔单抗 N01 注射液方案的总体治疗成本较高。

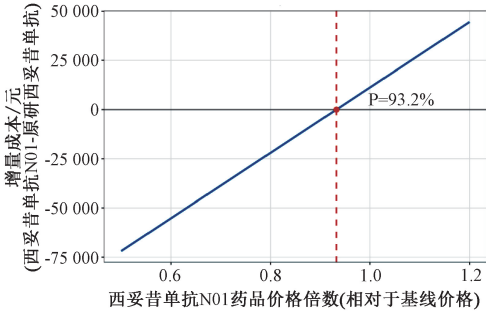


图 6 西妥昔单抗 N01 注射液成本持平价格阈值分析

在保持临床疗效、安全性假设及其他模型参数不变的前提下,对西妥昔单抗 N01 注射液的药品价格进行成本持平分析。结果显示,当西妥昔单抗 N01 注射液的药品价格较基线水平下调约 6.8%(单价约为 1 300.14 元/100 mg)时,两种治疗方案的总成本基本达到持平($\Delta\text{Cost} \approx 0$)。在此价格水平

下,西妥昔单抗 N01 注射液联合 mFOLFOX6 方案在直接医疗成本方面不再高于原研方案。

随着西妥昔单抗 N01 注射液药品价格进一步下调,其对应的增量成本持续降低,并由正值转为负值,提示西妥昔单抗 N01 注射液方案在更低价格情景下可实现成本节约。上述结果表明,西妥昔单抗 N01 注射液的总体成本表现对药品价格变化较为敏感,在一定降价幅度下可达到与原研西妥昔单抗方案成本持平甚至更低的水平。

3 讨论

本研究基于Ⅲ期等效性试验数据,采用分区生存模型评估了西妥昔单抗 N01 注射液联合 mFOLFOX6 与原研方案在中国 RAS 野生型 mCRC 一线治疗中的成本差异。在疗效等效的前提下,基线成本分析显示西妥昔单抗 N01 注射液方案总成本高于原研方案,提示当前价格条件下其尚未体现成本优势。

鉴于本研究基于等效性证据开展最小成本分析,经济学结论仅依据两方案总成本及其差异进行判断;模型中涉及的效用相关差异不作为决策依据,亦不应被解读为真实的疗效差异。

单因素敏感性分析与概率敏感性分析结果一致表明,两方案的本差异对抗 EGFR 单抗在维持治疗阶段的用药成本高度敏感,进一步说明药品价格水平是影响最小成本分析结论的关键因素。基于上述结果,本研究在最小成本分析框架下进一步开展成本持平价格分析,用以评估不同价格情景下两方案成本差异的变化情况。结果提示,西妥昔单抗 N01 注射液需在现有基础上进行一定幅度的价格下调,方可与原研方案实现总体成本持平。

上述结果与既往研究中“在临床疗效等效前提下,经济学排序主要由药品价格决定”的结论一致^[15,20-21]。目前,原研西妥昔单抗注射液已通过医保谈判及集中采购形成相对稳定的价格水平,而西妥昔单抗 N01 注射液作为近期获批的生物类似药,其价格尚未充分体现潜在替代价值。对于生物类似药而言,在临床等效前提下,通过合理定价实现系统性成本节约,是其体现经济学价值的重要途径。

本研究亦存在一定局限性:长期生存结果依赖模型外推;部分成本参数来源于文献;未纳入间接成本及真实世界治疗异质性;且药品价格具有动态变化特征。因此,本研究结论主要适用于当前参数设定及价格情景,未来仍需结合真实世界数据及价格调整情况进行动态更新与再评估。

综上所述,基于Ⅲ期等效性临床试验数据并采用分区生存模型开展的最小成本分析结果表明,在当前价格水平下,国产西妥昔单抗 N01 注射液联合 mFOLFOX6 方案的总成本高于原研西妥昔单抗注射液联合 mFOLFOX6 方案,尚未体现成本优势。在临床疗效等效的前提下,进一步开展的成本持平价格分析显示,当西妥昔单抗 N01 注射液单价下调至一定幅度时,可实现与原研方案的总体成本持平。提示,在疗效等效条件下,生物类似药的经济价值主要由其定价水平所驱动,合理定价是其实现成本节约优势的关键因素。

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] Han Bingfeng, Zheng Rongshou, Zeng Hongmei, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022[J]. J Natl Cancer Cent, 2024, 4(1): 47-53.

[3] Ciardiello F, Ciardiello D, Martini G, et al. Clinical management of metastatic colorectal cancer in the era of precision medicine[J]. CA Cancer J Clin, 2022, 72(4): 372-401.

[4] National Comprehensive Cancer Network. NCCN guidelines [EB/OL]. [2026-01-18]. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1452>.

[5] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)结直肠癌诊疗指南: 2024[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2024:1-24.

[6] Xu Jia, Ge Junyou, Li Yaling, et al. A phase I study comparing the pharmacokinetics, safety, and immunogenicity of A140 injection and cetuximab (erbitux®) in healthy Chinese male subjects[J]. Adv Ther, 2025, 42(6): 2797-2807.

[7] Liu Rongrui, Yin Xianli, Bai Yuxian, et al. A140 plus mFOLFOX6 compared with cetuximab plus mFOLFOX6 for first-line RAS wild-type metastatic colorectal cancer: a randomized clinical trial[J]. Eur J Cancer, 2025, 226: 115566.

[8] 国家药品监督管理局. 西妥昔单抗 N01 注射液: 国药准字 S20250006[EB/OL]. (2025-01-24) [2026-01-18]. <https://www.nmpa.gov.cn/datasearch/search-info.html?nmpa=aWQ9MTZjZjViYWZjMDI3NWYxNzY5MTk5NTBlZDdiMWI4YmImaXRlbUlkPWZmODA4MDgxODNjYWQ3NTAwMTg0MDg4MwY4N DgxNzlm>.

[9] 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.

[10] Rohatgi A. WebPlotDigitizer (version 4.5)[EB/OL]. [2026-01-18]. <https://automeris.io/WebPlotDigitizer/>.

[11] 石丰豪, 商叶, 芮明军, 等. R 语言 survHE 程序包在卫生经济学评价中的应用[J]. 中国卫生经济, 2020, 39(9): 9-14.

[12] 戊戌数据. 药品价格与医保信息数据库[DS/OL]. [2026-01-18]. <https://www.wuxuwang.com/?html=0×tamp=1785308733249>.

[13] Zhu Wentao, Zheng Miaomiao, Xia Panpan, et al. Cost-effectiveness of palbociclib plus fulvestrant as second-line therapy of women with HR+/HER2- advanced breast cancer: a Chinese healthcare system perspective[J]. Front Oncol, 2023, 13: 1068463.

[14] 孙蕾, 周大创, 陈平钰, 等. 恩沙替尼一线治疗间变性淋巴瘤激酶阳性晚期非小细胞肺癌的药物经济学评价[J]. 中国药房, 2022, 33(12): 1479-1484.

[15] Tong Rongjun, Yang Mengyu, Zhang Wanjie, et al. Network meta-analysis and cost-effectiveness analysis comparing Cetuximab-β and Cetuximab for Chinese patients with RAS/BRAF wild-type metastatic colorectal cancer[J]. Front Pharmacol, 2025, 16: 1568385.

[16] Li Mengya, Zhong Xiaoyan, Zhang Chengbin, et al. Cost-effectiveness of acalabrutinib monotherapy or with Obinutuzumab versus chemoimmunotherapy for untreated chronic lymphocytic leukemia in China[J]. Ther Adv Hematol, 2024, 15: 20406207241295559.

[17] Zhang Hui, Li Yueyun, Liu Yuhang, et al. Cost-effectiveness analyses of amivantamab plus lazertinib and lazertinib versus osimertinib in non-small cell lung cancer with EGFR mutations[J]. Front Pharmacol, 2025, 16: 1527614.

[18] Wu Qiuji, Liao Weiting, Zhang Mengxi, et al. Cost-effectiveness of tucatinib in human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer From the US and Chinese Perspectives[J]. Front Oncol, 2020, 10: 1336.

[19] 国家卫生健康委员会. 中国居民营养与慢性病状况报告: 2020 年[J]. 营养学报, 2020, 42(6): 521.

[20] Zhou Jing, Lan Tianjiao, Lu Hao, et al. Price negotiation and pricing of anticancer drugs in China: an observational study[J]. PLoS Med, 2024, 21(1): e1004332.

[21] Luo Xingxian, Du Xin, Li Zhuangqi, et al. Clinical benefit, price, and uptake for cancer biosimilars vs reference drugs in China: a systematic review and meta-analysis [J]. JAMA Netw Open, 2023, 6(10): e2337348.

(收稿日期:2026-03-04 修回日期:2026-07-06)

(上接第 997 页)

[18] 单片固定剂量复方制剂在心血管疾病防控中应用的中国专家共识工作组. 单片固定剂量复方制剂在心血管疾病防控中应用的中国专家共识[J]. 中国循环杂志, 2023, 38(9): 901-910.

[19] 中国高血压防治指南修订委员会, 高血压联盟(中国), 中国医疗保健国际交流促进会高血压分会, 等. 中国高血压防治指南(2024 年修订版)[J]. 中华高血压杂志, 2024, 32(7): 603-700.

[20] 国家卫生健康委员会疾病预防控制局, 国家心血管病中心, 中国医学科学院阜外医院, 等. 中国高血压健康管理规范(2019)[J]. 中华心血管病杂志, 2020, 48(1): 10-46.

[21] 国家心血管病中心, 国家基本公共卫生服务项目基层高血压管理办公室, 国家基层高血压管理专家委员会. 国家基层高血压防治管理指南 2020 版[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2021, 13(4): 26-37.

[22] 《中国高血压防治指南》修订委员会. 中国高血压防治指南 2018 年修订版[J]. 心脑血管病防治, 2019, 19(1): 1-44.

[23] Umemura S, Arima H, Arima S, et al. The Japanese Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension (JSH 2019)[J]. Hypertens Res, 2019, 42(9): 1235-1481.

[24] Whelton P K, Carey R M, Aronow W S, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APHA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines [J]. J Am Coll Cardiol, 2018, 71(19): e127-e248.

[25] Novartis. Safety, tolerability, and efficacy of once daily amlodipine/valsartan 5/80 as compared to amlodipine/valsartan 5/40 or to amlodipine 5 mg monotherapy in patients 65 years of age and older with essential hypertension [EB/OL]. (2011-06-06) [2025-08-28]. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00699192>.

[26] 国家食品药品监督管理总局药品审评中心. 替米沙坦氨氯地平片(JXHS1600041)申请上市技术审评报告[EB/OL]. (2017-11) [2025-08-28]. <https://file.wuxuwang.com/zhuce/ssypfiles/c1c58561aacf962ba225d3f328bb0f%E4%B8%8A%E5%B8%82%E5%AE%A1%E8%AF%84%E6%8A%A5%E5%91%8A.pdf>.

(收稿日期:2025-08-22 修回日期:2025-09-26)