

奥希替尼治疗晚期非小细胞肺癌的药物经济学系统评价

米雪^{1*}, 苏雪龙^{2,3}, 孙维红⁴, 李佳萌¹, 高华^{4#}(1. 宁夏医科大学药学院, 银川 750004; 2. 西安交通大学口腔医学院陕西省牙颌面疾病临床研究中心, 西安 710004; 3. 西安交通大学口腔医院儿童口腔科, 西安 710004; 4. 宁夏医科大学总医院药剂科, 银川 750004)

中图分类号 R956;R979.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2021)06-0713-07

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.06.12

摘要 目的:系统评价奥希替尼治疗晚期非小细胞肺癌(NSCLC)的经济性,为临床应用及卫生和医保决策者提供参考。方法:计算机检索PubMed、Embase、Cochrane图书馆、Health Technology Assessment、中国知网、万方数据、维普网和中国生物医学文献数据库等数据库,查询自建库至2020年4月公开发表的有关奥希替尼治疗晚期NSCLC的相关药物经济学研究,经筛选并提取相关资料后,采用健康经济学研究质量评估工具(QHES)评估纳入研究的质量,采用描述性分析方法系统评价纳入文献的经济学研究结果。结果与结论:共纳入10项研究,来自7个不同的国家;纳入文献的QHES评分为73~93分,平均86.8分,研究质量总体较高。10项研究均为成本-效果分析,其中一线治疗6项、二线治疗4项;6项研究报告了成本贴现率;仅有1项研究采用奥希替尼降价后的价格进行评估分析。奥希替尼作为一线治疗方案与其他表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)类药物相比,来自不同国家的6项研究结果均显示奥希替尼不具有成本-效果优势;奥希替尼二线治疗对比化疗方案的成本-效果则存在一定争议。对于晚期NSCLC患者,经国家集中谈判降价后的奥希替尼二线治疗相比于化疗方案在我国医疗服务体系下更具有成本-效果优势,而降价前的奥希替尼一线治疗相比于其他EGFR-TKI类药物则不具备成本-效果优势。

关键词 奥希替尼;晚期非小细胞肺癌;成本-效果分析;系统评价

Pharmacoeconomic Systematic Review of Osimertinib for Advanced Non-small Cell Lung Cancer

MI Xue¹, SU Xuelong^{2,3}, SUN Weihong⁴, LI Jiameng¹, GAO Hua⁴(1. School of Pharmacy, Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, China; 2. Clinical Research Center of Shaanxi Province for Dental and Maxillofacial Diseases, College of Stomatology, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, China; 3. Dept. of Pediatric Dentistry, Stomatological Hospital, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, China; 4. Dept. of Pharmacy, General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To systematically review the economics of osimertinib for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC), and to provide the reference for clinical application and healthcare decision makers. METHODS: Retrieved from PubMed, Embase, the Cochrane Library, Health Technology Assessment, CNKI, Wanfang database, VIP, CBM, etc., pharmacoeconomic studies on osimertinib in the treatment of advanced NSCLC were collected from the inception to Apr. 2020. After screening and extracting relevant data, the quality of the included studies was evaluated by using the Quality of Health Economics Studies (QHES), and the economic research results of the included literatures were systematically evaluated by using descriptive analysis method. RESULTS & CONCLUSIONS: A total of 10 studies from 7 different countries were included; QHES scores of the included literatures were 73-93, with an average of 86.8, and the quality of the researches was generally high. All the 10 studies were cost-effectiveness analysis, including 6 first-line treatment, 4 second-line treatment. Six studies reported the cost discount rate; only one study used the cost of osimertinib after price reduction for evaluation and analysis. Compared with other epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKI), six studies from different countries showed that osimertinib as the first-line treatment drug had no cost-effectiveness advantage; cost-effectiveness of second-line treatment of osimertinib was controversial, compared to chemotherapy. For advanced NSCLC patients, the second-line treatment of osimertinib after the national centralized negotiation of price reduction has a more cost-effectiveness advantage in China's medical service system, while the first-line treatment of osimertinib before price reduction does not have this advantage compared with other EGFR-TKI drugs.

KEYWORDS Osimertinib; Advanced non-small cell lung cancers; Cost-effectiveness analysis; Systematic review

* 助教, 硕士研究生。研究方向:循证药学的理论与实践。
E-mail:mixue0607@aliyun.com

通信作者:副教授,硕士生导师,硕士。研究方向:循证药学与合理用药。E-mail:84902162@qq.com

肺癌在我国发病率与病死率均居首位,诊疗费用约为243亿(占癌症费用支出的10.98%),在恶性肿瘤诊疗费用支付中占比最高^[1-2]。其中,非小细胞肺癌(NSCLC)约占肺癌的85%^[3],大部分NSCLC患者确诊

时已为晚期^[4]。目前,临床治疗NSCLC的主要方式包括手术、放化疗以及使用表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)等^[5]。随着治疗方式的不断发展,目前已有多个EGFR-TKI可供临床选择,例如第一代EGFR-TKI吉非替尼、厄洛替尼、埃克替尼,第二代EGFR-TKI阿法替尼,第三代EGFR-TKI奥希替尼等。其中,奥希替尼是一种强效、不可逆的第三代EGFR-TKI,对EGFR基因T790M位点突变有较高的选择性^[6],目前已被美国国立综合癌症网络(NCCN)列为治疗EGFR突变阳性NSCLC的一线药物^[7],并于2017年3月在我国获批上市^[8]。随着医疗改革的逐步推进,奥希替尼等17种抗肿瘤药通过国家第三轮集中谈判后价格大幅下调,但奥希替尼的一线治疗方案目前仍未纳入我国医保。随着奥希替尼价格的大幅下调及美国NCCN相关指南的更新,国内外已有多位学者对晚期NSCLC患者使用奥希替尼的成本-效果与其他肺癌治疗方案进行了对比研究^[9-15]。但由于不同国家的经济水平、医疗环境以及奥希替尼定价的不同可能会导致其经济学评价方法或结果存在一定差异。为此,本研究拟系统评估奥希替尼用于晚期NSCLC患者的相关药物经济学研究,以综合评估其成本-效果,以期为临床应用及卫生和医保决策者提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 关于奥希替尼治疗晚期NSCLC的药物经济学研究,包括成本-效果分析、成本-效用分析、成本-效益分析和最小成本分析等;语种不限。

1.1.2 研究对象 研究对象为晚期NSCLC患者。

1.1.3 干预措施 试验组患者采用奥希替尼的基础治疗方案,对照组患者采用其他药物治疗方式(包括EGFR-TKI类药物吉非替尼、厄洛替尼、埃克替尼、阿法替尼和其他化疗药物等);两组患者的具体使用疗程、剂量及用法均不限。

1.1.4 结局指标 结局指标包括总费用(Cost)、成本-效果比、生存期(LYs)、期望寿命(LYG)、增量成本-效果比(ICER)、质量调整生命年(QALYs)等。

1.1.5 排除标准 排除综述及无法获取全文的文献和经济学评价指标数据不足(如未报道成本-效果比、ICER或QALYs等)的文献。

1.2 文献检索策略

计算机系统检索PubMed、Embase、Cochrane图书馆、Health Technology Assessment(HTA)、中国知网、万方数据、维普网和中国生物医学文献数据库等数据库,查询自建库至2020年3月公开发表的奥希替尼治疗晚期NSCLC的相关药物经济学研究,并通过其他资源进行补充检索。采用主题词和自由词相结合的检索方式,并根据具体数据库进行调整。英文检索词主要包括“Osimertinib”“AZD9291”“Tagrisso”“Non-small-cell lung

cancer”“Economic analysis”等,中文检索词包括“奥希替尼”“泰瑞沙”“非小细胞肺癌”“药物经济学”等。以PubMed为例,具体检索策略见图1。

```
#1 Osimertinib.sh.
#2("Osimertinib" or "AZD9291" or "Tagrisso")ti.ab.
#3 #1 OR #2
#4 Carcinoma, Non small cell lung.sh.
#5 ("Non-small-cell lung cancer" or "Carcinoma*, Non small cell lung" or "Lung carcinoma*, Non-small-cell" or "Non small cell lung carcinoma*")ti.ab.
#6 #4 OR #5
#7 ("Cost" or "Utility" or "cost effectiveness" or "Pharmacoeconomic" or "Economic analysis")ti.ab
#8 #3 AND #6 AND #7
#8 Meta-analysis or systematic review
#9 #7 AND #8
```

图1 PubMed检索策略

Fig 1 PubMed search strategy

1.3 数据提取与文献质量评价

由两名研究者独立筛选文献,提取纳入研究的相关资料,并进行交叉核对。如遇争议,经双方协商解决或由第三人裁定。提取内容包括研究基本信息(第一作者、发表时间、国家)、研究方法(研究角度、比较对象、研究类型/模型、数据来源)、研究结果(经济学结果、敏感性分析及结论)等。采用健康经济学研究质量评估工具(QHES)评估纳入研究的质量^[9]。该工具主要包括如下16个条目:研究目标是否明确、具体和可测量(7分);研究分析的角度(社会、第三方支付者等)和角度选择的原因是否表述清楚(4分);分析变量的估计是否是现有条件下最佳的[比如随机对照试验(RCT)——最好的,专家意见——最差](8分);如果估计来自于亚组分析,在研究初始分组是否是预先设定的(1分);不确定性分析,是否通过统计分析来处理随机事件、是否通过灵敏度分析处理一系列假设(9分);权衡资源和成本的时候,是否进行了增量分析(6分);是否详述了获取数据(包括健康状况和其他效益指标)的方法(5分);所有相关和重要结局的时间是否都有分析时限、超过1年的效益和成本指标是否按照贴现率(3%~5%)进行了贴现(7分);成本的测量是否恰当、单位成本以及成本数量的估算方法能否描述清楚(8分);是否清晰描述了经济学评价主要产出指标的测量方法、是否包含了主要的短期指标(按照应用的测量方法判定为合理)(6分);健康产出的测量方法是否是有效和可靠的,如不采用已被证实为有效和可靠的测量方法,研究是否给出了理由(7分);经济模型(包括结构)、研究方法和分析方法,以及分子分母组成的表述是否清晰、易懂(8分);经济模型的选择、主要研究假设以及研究的局限性是否进行了描述、是否合适(7分);作者是否明确讨论了潜在偏倚的方向和大小(6分);研究的结论/建议是否基于研究结果、是否合理(8分);是否有披露研究资金来源的声明(3分)。该质量工具评分为0~100分,分值越高则研究质量越好。其中,75~

100分为高质量,50~74分为中等质量,25~49分为低质量,0~24分为质量非常差^[9]。

1.4 数据分析

采用描述性分析的方法对研究结果进行评估。

2 结果

2.1 文献检索结果

初检去重后共获得文献580篇,根据纳入与排除标准最终纳入研究10篇^[10-19]。文献筛选流程及结果见图2。

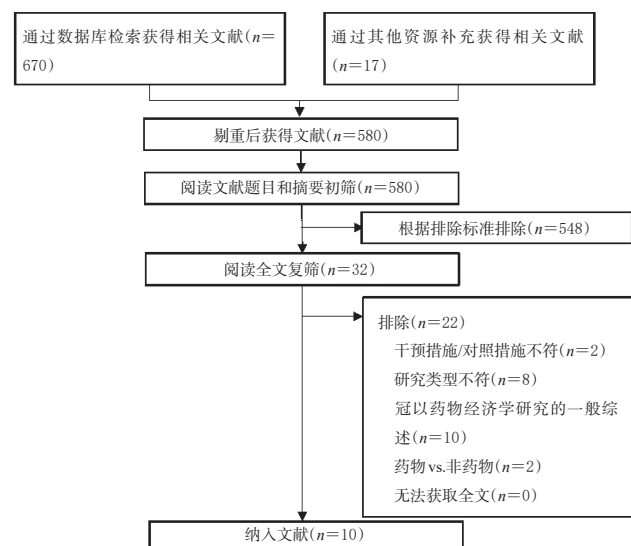


图2 文献筛选流程及结果

Fig 2 Literature screening process and results

2.2 纳入研究的基本特征及文献质量评价结果

纳入的10篇文献中,英文文献9篇^[10-16,18-19]、中文文献1篇^[17]。其中,奥希替尼一线治疗6篇^[10-12,14,16,18],二线治疗4篇^[13,15,17,19];研究地点涉及中国^[12-13,17-19]、美国^[14,18-19]、英国^[15]、荷兰^[11]、加拿大^[16]、巴西^[14]、西班牙^[10]等7个国家;8篇研究采用了Markov分析模型^[10-13,16-19],1篇采用决策树分析模型^[14],1篇采用分区生存模型^[15];10篇研究均采用成本-效果分析方法^[10-19];健康产出指标包括Cost、LYs、LYG、QALYs、ICER;比较对象包括吉非替尼、厄洛替尼、阿法替尼和化疗方案。纳入研究基本特征见表1。

纳入文献的质量评估分数为73~93分,平均86.8分,研究质量总体较高。纳入研究QHES评分结果见表2。

2.3 系统评价结果

2.3.1 临床数据选取与成本分析 ①纳入研究的临床数据选取主要来源于RCT、Meta分析和单臂试验。其中,9篇研究的临床数据来自RCT^[10,12,14-19],其中5篇来自于FLAURA试验结果^[10,12,14,16,18],4篇来自AURA3试验结果^[13,17-19],3篇来自IMPRESS试验结果^[13,15,17];3篇研究的临床数据来自Meta分析结果^[11,18-19];3篇来自单臂AURA扩展/AURA2试验结果^[13,15,17]。此外,3篇研究借鉴了3个及以上的临床试验结果进行评估分析^[13,17-18]。②纳入研究的临床评价指标主要包括无进展生存期(PFS)、总生存期(OS)、药物不良反应(ADR)。③纳入研究中,6篇研究时限为10年^[12-14,16,18-19],2篇为15年^[10,15],2篇为终身^[11,17];循环周期设定为21d的有5篇^[12-13,17-19],设定为7

表1 纳入研究基本特征

Tab 1 Basic characteristics of included studies

第一作者及发表年份	国家	比较对象	治疗时间	研究角度	经济学评价方法	研究模型	结局指标
Javier 2019 ^[10]	西班牙	奥希替尼 vs. 吉非替尼、厄洛替尼	一线	西班牙国家卫生系统	成本-效果分析	Markov 模型	QALYs, ICER, LYG, Cost
Holleman 2020 ^[11]	荷兰	奥希替尼 vs. 吉非替尼、厄洛替尼、阿法替尼	一线	荷兰社会视角	成本-效果分析	Markov 模型	QALYs, ICER, LYs, Cost
Cai 2019 ^[12]	中国	奥希替尼 vs. 吉非替尼、厄洛替尼	一线	中国医疗卫生服务体系	成本-效果分析	Markov 模型	QALYs, ICER, Cost
Guan 2019 ^[13]	中国	奥希替尼 vs. 化疗方案	二线	中国医疗卫生服务体系	成本-效果分析	Markov 模型	QALYs, ICER, LYs, Cost
Aguiar 2018 ^[14]	美国、巴西	奥希替尼 vs. 吉非替尼、厄洛替尼、阿法替尼	一线	美国医疗保险制度和巴西私人医疗系统	成本-效果分析	决策树分析模型	QALYs, ICER, LYs, Cost
Bertranou 2017 ^[15]	英国	奥希替尼 vs. 化疗方案	二线	英国国家医疗服务体系和个人社会服务	成本-效果分析	分区生存模型	QALYs, ICER, Cost
Ezeife 2018 ^[16]	加拿大	奥希替尼 vs. 吉非替尼、阿法替尼	一线	加拿大公共医疗卫生系统的政府支付角度	成本-效果分析	Markov 模型	QALYs, ICER, LYs, Cost
官海静 2018 ^[17]	中国	奥希替尼 vs. 化疗方案	二线	中国医疗卫生服务体系	成本-效果分析	Markov 模型	QALYs, ICER, LYs, Cost
Wu 2018 ^[18]	中国、美国	奥希替尼 vs. 吉非替尼、厄洛替尼	一线	中国和美国公众支付角度	成本-效果分析	Markov 模型	QALYs, ICER, LYs, Cost
Wu 2017 ^[19]	中国、美国	奥希替尼 vs. 化疗方案	二线	中国医疗卫生服务体系、美国支付方	成本-效果分析	Markov 模型	QALYs, ICER, LYs, Cost

表2 纳入研究QHES评分结果

Tab 2 QHES score results of included studies

第一作者及发表年份	条目1	条目2	条目3	条目4	条目5	条目6	条目7	条目8	条目9	条目10	条目11	条目12	条目13	条目14	条目15	条目16	总分,分
Javier 2019 ^[10]	√	√	√	x	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	x	90
Holleman 2020 ^[11]	√	√	√	x	√	√	x	x	√	√	√	√	√	√	√	√	87
Cai 2019 ^[12]	√	√	√	x	√	√	x	x	x	√	√	√	√	√	√	x	76
Guan 2019 ^[13]	√	√	√	x	√	√	√	x	√	√	√	√	√	√	√	√	92
Aguiar 2018 ^[14]	√	√	√	x	√	√	x	√	√	√	√	√	√	√	√	x	91
Bertranou 2017 ^[15]	√	√	√	x	√	√	x	√	√	√	√	x	x	x	√	√	73
Ezeife 2018 ^[16]	√	√	√	x	√	√	√	√	√	√	√	√	√	x	√	√	93
官海静 2018 ^[17]	√	√	√	x	√	√	√	x	√	√	√	√	√	x	√	x	83
Wu 2018 ^[18]	√	√	√	x	√	√	√	√	√	√	√	√	√	x	√	x	90
Wu 2017 ^[19]	√	√	√	x	√	√	√	√	√	√	√	√	√	x	√	√	93

d的2篇^[15-16]。④纳入的10篇文献中,仅有1篇考虑了间接医疗成本,包括交通费、非正式护理费及生产力损失^[11];其余9篇均只考虑了直接医疗成本,主要包括药品费用、化疗费用、ADR相关管理费用、疾病管理费用、疾病进展后的药物治疗费用、最佳支持治疗费用、监测费用、基因检测费用等^[10,12-19]。研究中的药品费用主要参考各国公布的药品零售价格,其余费用则主要通过已发表的文献来获取成本数据。⑤纳入文献中,6篇报道了成本贴现率^[10,14-16,18-19],其中,Wu等^[18-19]的研究中,美国和中国的贴现率分别为5%和3%;Javier等^[10]的研究中,西班牙的贴现率为3%;Aguiar等^[14]的研究中,美国和巴西的贴现率均为2%;Bertranou等^[15]的研究中,英国的贴现率为3.5%;Ezeife等^[16]的研究中,加拿大的贴现率为1.5%;其余4篇均未报道成本贴现率^[11-13,17]。2018年10月,我国通过集中谈判对奥希替尼价格进行了大幅下调,但纳入的基于我国医疗卫生服务角度的研究中,仅有1篇采用降价后的奥希替尼价格^[13]。纳入研究设计及成本确认见表3。

2.3.2 健康产出及药物经济学评价结果 纳入的10篇文献均采用成本-效果分析方法^[10-19]。其健康产出指标包括Cost、LYs、QALYs、ICER等,仅1篇研究单独报告了

LYG^[10]。纳入的文献中,奥希替尼对比化疗方案的经济评价研究共4篇^[13,15,17,19],对比其他EGFR-TKI类药物(吉非替尼、厄洛替尼、阿法替尼)为6篇^[10-12,14,16,18]。纳入文献的健康产出评估结果见表4。

①奥希替尼 vs.化疗方案:4项研究分析了奥希替尼作为二线治疗对比化疗方案的成本-效果^[13,15,17,19],其中3项来自于中国^[13,17,19]、1项来自于英国^[15]。4项研究的评估结果均显示,奥希替尼对比化疗方案的Cost、LYs、QALYs均较高。Guan等^[13]采用我国经国家集中谈判降价后的奥希替尼价格进行评估,ICER值为24 976美元/QALY,低于意愿支付阈值30 000美元/QALY,表明降价后的奥希替尼相比于化疗方案更具有成本-效果优势。其余3项研究中,Bertranou等^[15]从英国国家医疗服务体系和个人社会服务角度出发,采用分区生存模型进行分析,结果表明使用奥希替尼相比于化疗方案更具成本-效果优势;官海静等^[17]从中国医疗卫生服务体系角度出发,采用Markov模型进行分析,结果表明奥希替尼在慈善援助情况下对比化疗方案的ICER值为241 368元/QALY,根据世界卫生组织(WHO)3倍人均国内生产总值(GDP)的判断标准,在上述前提下,于人均GDP达到9.6万元以上的中国经济发达地区,使用奥希替尼具有

表3 纳入研究设计及成本确认

Tab 3 Design and cost confirmation of included study

第一作者及发表年份	临床试验类型(数据来源)	临床评价指标	研究时限,年	循环周期,d	贴现率,%	奥希替尼价格	成本费用	
							直接成本	间接成本
Javier 2019 ^[10]	RCT(FLAURA试验)	PFS,OS	15	28	3	降价前	①②③④⑥	
Holleman 2020 ^[11]	网状Meta分析	PFS,OS,ADR	终身	30		降价前	①②③⑤⑧⑩⑫⑬⑭⑮	⑯
Cai 2019 ^[12]	RCT(FLAURA试验)	PFS,OS	10	21		降价前	①②③⑧⑩⑫	
Guan 2019 ^[13]	RCT(AURA3试验)	PFS,OS	10	21		降价后	①②③⑤⑩⑫⑬	
	RCT(ENSURE试验)							
	RCT(WJTOG340试验)							
	RCT(NEJ002试验)							
	RCT(IMPRESS试验)							
	单臂(AURA扩展/AURA2试验)							
	回顾性(Tseng试验)							
Aguiar 2018 ^[14]	RCT(FLAURA试验)	PFS,OS	10		2(美国,巴西)	降价前	①②③⑤⑥⑦	
Bertranou 2017 ^[15]	RCT(IMPRESS试验)	PFS,OS	15	7	3.5	降价前	①②③⑤⑦⑧⑨	
	单臂(AURA扩展/AURA2试验)							
Ezeife 2018 ^[16]	RCT(FLAURA试验)	PFS,OS	10	7	1.5	降价前	①②③④⑤⑦⑧⑬	
官海静 2018 ^[17]	RCT(AURA3试验)	PFS,OS	终身	21		降价前	①②③⑤⑩⑫⑬	
	RCT(IMPRESS试验)							
	单臂(AURA2试验)							
Wu 2018 ^[18]	RCT(FLAURA试验)	PFS,OS,ADR	10	21	3(中国)	降价前	①②③⑤⑧⑩⑫⑬	
	RCT(AURA3试验)				5(美国)			
	Meta分析							
Wu 2017 ^[19]	RCT(AURA3试验)	PFS,OS,ADR	10	21	3(中国)	降价前	①②③⑤⑧⑩⑫⑬	
	Meta分析				5(美国)			

注:①药品费用;②化疗费用;③ADR相关管理费用;④疾病管理费用;⑤终末期姑息治疗费用;⑥疾病进展后的药物治疗费用;⑦监测费用;⑧基因检测费用;⑨药品管理费用;⑩最佳支持治疗费用;⑪随访费用;⑫每个周期抢救性化疗费用;⑬诊断测试费用(实验室检查及影像);⑭病理检测费用;⑮肿瘤反应评估、化验及门诊治疗费用;⑯脑转移治疗相关费用;⑰家庭护理费用;⑱交通费、非正式护理费及生产力损失

Note: ① drug cost; ② chemotherapy costs; ③ ADR management costs; ④ disease management costs; ⑤ terminal palliative care costs; ⑥ drug treatment costs after disease progression; ⑦ monitoring costs; ⑧ genetic testing costs; ⑨ drug management costs; ⑩ best supportive treatment costs; ⑪ follow-up costs; ⑫ salvage chemotherapy costs per cycle; ⑬ diagnostic test costs (laboratory and imaging); ⑭ biopsy; ⑮ tumor response assessment, laboratory tests and outpatient treatment costs; ⑯ brain metastasis treatment-related costs; ⑰ home care costs; ⑱ transportation, informal care and productivity loss

表4 纳入文献的健康产出评估结果

Tab 4 Results of health output evaluation of included studies

第一作者及发表年份	治疗方案比较	经济学评价结果				意愿支付阈值	
		QALYs	ICER	LYG,年	LYs,年		Cost
Guan 2019 ^[3]	二线奥希替尼 vs. 化疗	1.849 vs. 1.067	24 976 美元/QALY	-	2.539 vs. 1.517	46 271 美元 vs. 27 322 美元	30 000 美元/QALY
Bertrano 2017 ^[5]	二线奥希替尼 vs. 化疗	2.841 vs. 1.300	41 705 英镑/QALY	-	-	87 441 英镑 vs. 23 159 英镑	50 000 英镑/QALY
官海静 2018 ^[7]	二线奥希替尼 vs. 化疗	1.89 vs. 1.21	241 368 元/QALY	-	2.52 vs. 1.64	34.8 万 vs. 18.4 万	17.90 万元/QALY
Wu 2017 ^[9]	奥希替尼 vs. 化疗(中国)	1.253 vs. 0.611	30 472 美元/QALY	-	2.111 vs. 1.234	46 490 美元 vs. 26 938 美元	23 815 美元/QALY
	奥希替尼 vs. 化疗(美国)	1.231 vs. 0.527	222 030 美元/QALY	-	2.111 vs. 1.234	283 834 美元 vs. 127 665 美元	100 000 美元/QALY
Javier 2019 ^[10]	一线奥希替尼 vs. 一线吉非替尼/厄洛替尼	0.61 vs. 0.42	273 895.36 欧元/QALY	1.05 vs. 0.80	-	83 258.99 欧元 vs. 29 209.45 欧元	24 000 欧元/QALY
Holleman 2020 ^[11]	一线奥希替尼 vs. 一线阿法替尼	2.01 vs. 1.52	128 343 美元/QALY	-	2.92 vs. 2.24	131 997 欧元 vs. 69 418 欧元	80 000 欧元/QALY
Ezeife 2018 ^[16]	一线奥希替尼 vs. 一线吉非替尼/阿法替尼	两者差值 0.79	223 133 美元/QALY	-	两者差值 1.04	两者差值 176 394 美元	100 000 美元/QALY
Aguiar 2018 ^[14]	一线奥希替尼 vs. 一线吉非替尼/厄洛替尼/阿法替尼	2.122 vs. 1.514	美国: 厄洛替尼 226 527 美元/QALY; 吉非替尼 231 123 美元/QALY; 阿法替尼 219 874 美元/QALY; 巴西: 厄洛替尼 162 329 美元/QALY; 吉非替尼 180 804 美元/QALY; 阿法替尼 175 432 美元/QALY	-	3.98 vs. 2.97	美国: 厄洛替尼 242 198 美元; 奥希替尼 333 334 美元; 吉非替尼 239 194 美元; 阿法替尼 246 546 美元 巴西: 厄洛替尼 81 667 美元; 吉非替尼 69 592 美元; 阿法替尼 73 104 美元; 奥希替尼 158 402 美元	美国: 180 000 美元/QALY; 巴西: 35 000 美元/QALY
Cai 2019 ^[12]	一线奥希替尼 vs. 一线吉非替尼/厄洛替尼+二线奥希替尼(T790M位点突变)	1.61 vs. 0.96	83 766.61 美元/QALY	-	-	83 443.14 美元 vs. 29 223.33 美元	26 508 美元/QALY
	一线奥希替尼 vs. 一线吉非替尼/厄洛替尼+二线化疗方案	1.61 vs. 0.65	71 954.08 美元/QALY	-	-	83 443.14 美元 vs. 14 022.38 美元	
	一线吉非替尼/厄洛替尼+二线奥希替尼(T790M位点突变) vs. 一线吉非替尼/厄洛替尼+二线化疗方案	0.96 vs. 0.65	47 873.96 美元/QALY	-	-	29 223.33 美元 vs. 14 022.38 美元	
Wu 2018 ^[18]	一线奥希替尼 vs. 标准治疗方案(中国)	2.244 vs. 1.487	41 512 美元/QALY	-	3.484 vs. 2.384	72 615 美元 vs. 41 159 美元	30 000 美元/QALY
	一线奥希替尼 vs. 标准治疗方案(美国)	2.316 vs. 1.465	312 903 美元/QALY	-	3.484 vs. 2.384	511 415 美元 vs. 244 837 美元	150 000 美元/QALY

注: *标准治疗方案指一线使用吉非替尼或厄洛替尼, 二线使用化疗方案; “-”指未报道

Note: *standard treatment plan refers to gefitinib or erlotinib for first-line therapy; chemotherapy for second-line therapy; “-” means not reported

成本-效果优势; Wu 等^[19]分别从美国支付方和中国医疗卫生服务体系角度出发, 采用 Markov 模型进行分析, 结果表明无论在美国还是中国, 使用降价前的奥希替尼治疗晚期 NSCLC 患者均不具有成本-效果优势。

②奥希替尼 vs. 其他 EGFR-TKI 药物: 6 项研究分析了奥希替尼作为一线治疗对比其他 EGFR-TKI 类药物的成本-效果^[10-12, 14, 16, 18], 其中两项来自中国^[12, 18]。这 6 项研究的评估结果均表示, 奥希替尼一线治疗能延长晚期 NSCLC 患者的 LYs, 同时也增加了 Cost。Javier 等^[10]、Holleman 等^[11]和 Ezeife 等^[16]分别从西班牙国家卫生系统、荷兰社会、加拿大公共医疗卫生系统的政府支付视角出发, 采用 Markov 模型分析了奥希替尼一线治疗对比吉非替尼、厄洛替尼、阿法替尼一线治疗的成本-效果, 结果均表明奥希替尼不具有成本-效果优势。Aguiar 等^[14]分别从美国医疗保险制度和巴西私人医疗系统视角出发, 采用决策树分析模型分析了奥希替尼一线治疗分别对比吉非替尼、厄洛替尼、阿法替尼一线治疗的成本-效果, 结果表明无论在美国还是巴西, 奥希替尼均不具有成本-效果优势; Cai 等^[12]从中国医疗卫生服务体系出发, 采用 Markov 模型分析了奥希替尼一线治疗对比吉非替尼或厄洛替尼治疗的成本-效果, 当一线使用吉非替尼或厄洛替尼且疾病进展后, 无论二线使用化疗方

案还是奥希替尼(T790M 位点突变阳性者), 结果均表明一线使用奥希替尼均不具有成本-效果优势。Wu 等^[18]采用 Markov 模型分别从中国和美国公众支付角度出发, 分析了奥希替尼一线治疗对比标准治疗方案(一线使用吉非替尼或厄洛替尼, 二线使用化疗方案)的成本-效果, 结果显示奥希替尼一线治疗晚期 NSCLC 在中国和美国医疗支付环境下均不具有成本-效果优势。

2.3.3 敏感性分析及纳入研究的主要局限性 纳入的 10 篇文献均对结果的不确定性进行了敏感性分析, 6 篇文献采用单因素及概率敏感性相结合的方式^[10, 12, 16-19], 2 篇文献采用了情景分析与概率敏感性分析^[11, 15], 主要涉及奥希替尼价格、健康状态效用值、其他治疗成本和贴现率等参数。纳入文献敏感性分析结果均显示, 奥希替尼价格和效用值是影响结果的主要因素。有 9 篇文献^[10-14, 16-19]报道了研究本身主要的局限性, 来自中国的 3 篇文献均提及临床数据及效用值的选取不能完全代表中国本土人群^[12, 17-18]; 同时, 现阶段临床试验的 OS 数据不成熟、缺乏真实世界研究数据等也是多篇文献提出的主要局限^[11, 13-14, 17]。纳入文献敏感性分析具体处理方法、主要结论及局限性见表 5。

3 讨论

本研究对奥希替尼治疗晚期 NSCLC 的成本-效果

表5 纳入文献敏感性分析、主要结论及局限性

Tab 5 Sensitivity analysis, main conclusions and limitations of included studies

第一作者及发表年份	敏感性分析	主要结论	主要局限性
Javier 2019 ^[6]	单因素&概率性	相比于吉非替尼或厄洛替尼,奥希替尼具有更高的 QALYs,但不具有成本-效果优势	①模型结构的不确定性; ②研究从支付方角度出发,仅考虑直接医疗成本,未包括间接成本; ③健康效用值的选取非本土研究人群; ④二线治疗用药未包括阿法替尼
Holleman 2020 ^[11]	情景&概率性	奥希替尼效果较好,但与阿法替尼相比不具有成本-效果优势	①缺乏真实世界研究数据; ②获取EGFR-TKI类药物生存数据的试验人群非本土人群,但模型中纳入了相关人群试验,结果可外推; ③研究结果未进行亚组分析; ④治疗费用未根据用药剂量的减少而进行调整,可能会被高估
Cai 2019 ^[3]	单因素&概率性	一线使用吉非替尼/厄洛替尼加用二线化疗是最具成本-效果的治疗方案	①临床数据的选取来源于国际多中心研究,不能完全代表中国人群; ②效用值的选取非本土研究人群
Guan 2019 ^[13]	确定型&概率性	相比于化疗方案,降价后的奥希替尼更具成本-效果优势	①部分数据选取于非RCT试验,可能会高估奥希替尼疗效; ②所选临床研究,患者基线特征并不完全相同,可能会造成结果偏倚; ③奥希替尼的OS数据不成熟
Aguiar 2018 ^[14]	单因素	无论在美国或巴西,奥希替尼均不具有成本-效果优势	①研究中的临床路径设计难以模拟真实的临床用药情况; ②FLAURA试验中的OS数据不成熟
Bertranou 2017 ^[15]	情景&概率性	相比于化疗方案,奥希替尼具有一定的成本-效果优势	未报道
Ezeife 2018 ^[16]	单因素&概率性	奥希替尼一线治疗NSCLC在加拿大不具有成本-效果;如将奥希替尼成本降低25%,可以显著提高其成本-效果	①FLAURA试验中的OS数据不成熟; ②研究视角从加拿大公共卫生系统单一支付者角度出发,与多支付者系统(如美国)相比,其医疗总成本和管理费用可能被低估
官海静 2018 ^[17]	单因素&概率性	在赠药前提下,对于人均GDP达到9.6万元以上的中国经济发达地区,使用奥希替尼具有成本-效果优势	①模型中使用的临床研究,目标人群不单纯是中国NSCLC患者,增加了研究的不确定性; ②效用值的选取不是源于中国NSCLC患者; ③无奥希替尼完整、成熟的OS曲线,只能基于现有最新临床数据进行模拟和外推
Wu 2018 ^[18]	单因素&概率性	从美国和中国的公共支付方角度来看,奥希替尼与标准EGFR-TKI相比均不具有成本-效果优势	①研究分析中未纳入第二代EGFR-TKI类药物如阿法替尼; ②健康效用值的选取非本土研究人群
Wu 2017 ^[19]	单因素&概率性	奥希替尼治疗T790M位点突变的晚期NSCLC不具有成本-效果优势	①模型结构的不确定性; ②临床路径不能完全模拟真实世界疾病进展过程; ③未考虑奥希替尼治疗对社会预算的影响; ④分析中未考虑1,2级ADR,可能会低估奥希替尼的益处

进行了全面的系统评价。奥希替尼作为一线治疗方案,与其他EGFR-TKI类药物相比,来自不同国家的6项研究结果一致,均表明奥希替尼不具有成本-效果优势^[10-12,14,16,18]。关于奥希替尼二线治疗相比于化疗方案的经济性研究有4篇^[13,15,17,19],因各研究在角度、模型、数据来源及奥希替尼降价前后价格选取方面存在差异,因而结果也存在不同。奥希替尼二线治疗对比化疗方案的4篇经济学研究中,中国研究3篇^[13,17,19]、英国1篇^[15],但仅Guan等(中国)^[13]和Bertranou等(英国)^[15]的研究结果表明奥希替尼具有成本-效果优势。其原因可能有:(1)Guan等^[13]采用了经国家集中谈判降价后的奥希替尼价格进行评估,其降幅达70%,表明在中国医疗体系下,奥希替尼仅在其成本价格下调后才具成本-效果优势。(2)Bertranou等^[15]的研究采用了分区生存模型,试验组患者的PFS和OS均来自于AURA扩展和AURA2试验的混合分析^[20],对照组患者的PFS和OS来源于IMPRESS研究^[21]。(3)因2019年10月以前,关于奥希替尼的OS数据尚未更新,Bertranou等^[15]研究中OS数据截止至2015年11月,患者病死率为24%,官海静等^[17]的研究中OS数据截止至2016年11月,患者病死率为46%;而Wu等^[19]则选择了进展状态的OS数据,该OS数据为一系列化疗方案的综合结果^[22]。(4)研究效用值的选取也有所不同,Bertranou等^[15]的效用值来源于与临床试验同步的效用

值测量;而其余研究由于OS数据截止日期不同,所得的效用值相差较大。基于上述原因,可能导致研究结果不尽相同。

现已发表的奥希替尼相关药物经济学研究存在一些共有局限,如选取模型结构本身的不确定性,临床路径难以完全模拟真实世界疾病进展过程,奥希替尼OS数据的获得并非来源于完整、成熟的OS曲线,只能基于现有最新临床数据进行模拟和外推。本文纳入的中国5项研究中,其模型中选取的临床研究目标人群不单纯是中国NSCLC患者,效用值也非源于中国NSCLC患者,成本的计算均只考虑了直接医疗成本,意愿支付阈值均采用WHO 3倍人均GDP的判断标准而非基于中国肿瘤患者增量成本分析阈值^[12-13,17-19];此外,这5项研究中仅1项选用奥希替尼降价后的成本与化疗方案进行对比评估^[13]。随着医疗改革的深入,2018年10月,奥希替尼等17种抗肿瘤药经过国家集中谈判后价格大幅下调,其中奥希替尼由51 000元/盒降至15 300元/盒,降幅达70%;吉非替尼降幅达76.8%。关于奥希替尼最新的OS数据也于2019年11月更新在《新英格兰杂志(*The New England Journal of Medicine*)》上^[23]。敏感性分析显示,奥希替尼价格及效用值均是会对结果产生影响的主要因素。随着奥希替尼价格的下降、OS数据的更新,奥希替尼一线治疗相比于其他EGFR-TKI类药物是否更具有成

本-效果优势,尚需新一轮药物经济学研究予以评估分析。此外,还需进一步开展奥希替尼针对中国人群的真实世界研究,多角度探讨奥希替尼的使用对我国临床及社会经济的影响,为我国卫生和医保决策者提供更加全面的证据。

虽然本研究对当前可获得的经济学研究进行了系统检索、评价和分析,但仍存在以下局限:因数据库可及性限制,可能遗漏了相关灰色文献而导致结果存在一定偏倚;本文纳入的10篇文献分别来自7个不同的国家,由于各国在医疗服务、药品费用和意愿支付阈值等方面均有不同,故无法将结果进行直接比较。

综上所述,对于晚期NSCLC患者,降价后的奥希替尼二线治疗相比于化疗方案更具有成本-效果优势,而降价前的奥希替尼一线治疗相比于其他EGFR-TKI类药物不具该优势。

参考文献

[1] 郑荣寿,孙可欣,张思维,等. 2015年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2019, 41(1): 19-28.

[2] CAI Y, XUE M, CHEN W, et al. Expenditure of hospital care on cancer in China, from 2011 to 2015[J]. Chinese J Cancer Res, 2017, 29(3): 253-262.

[3] PANAGIOTA E, MOUNTZIOS G. Non-small cell lung cancer (NSCLC) and central nervous system (CNS) metastases: role of tyrosine kinase inhibitors (TKIs) and evidence in favor or against their use with concurrent cranial radiotherapy[J]. Transl Lung Cancer Res, 2016, 5(6): 588-598.

[4] RECK M, POPAT S, REINMUTH N, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol, 2014, 25(3): 27-39.

[5] 吴一龙,廖美琳,蒋国贻,等. 局部晚期非小细胞肺癌诊断治疗之共识[J]. 中华肿瘤杂志, 2002, 24(6): 576-578.

[6] REMON J, PLANCHARD D. AZD9291 in EGFR-mutant advanced non-small-cell lung cancer patients[J]. Future Oncology, 2015, 11(22): 3069-3081.

[7] DAVID SE, DOUGLA EW, CHARU A, et al. Non-small cell lung cancer, version 1.2020[J]. J Natl Compr Canc Ne, 2019, 17(12): 1465-1471.

[8] 邓翔,杨玉,李凯,等. 第三代EGFR-TKI奥希替尼临床研究进展[J]. 中国医院药学杂志, 2017, 37(24): 2514-2517.

[9] LANGE A, PRENZLER A, FRANK M, et al. A systematic review of the cost-effectiveness of targeted therapies for metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. BMC Pulm Med, 2014, 14: 192-202.

[10] JAVIER AS, VICENTE GB, ALFONSO PC, et al. Osimertinib in first-line treatment of advanced EGFR-mutated non-small-cell lung cancer: a cost-effectiveness analysis[J]. J Comp Effect Res, 2019, 8(11): 853-863.

[11] HOLLEMAN MS, MAIWENN J, ZAIM R, et al. Cost-ef-

fectiveness analysis of the first-line EGFR-TKIs in patients with non-small cell lung cancer harbouring EGFR mutations[J]. Eur J Health Econ, 2020, 21(1): 153-164.

[12] CAI HF, ZHANG LF, LI N, et al. Cost-effectiveness of osimertinib as first-line treatment and sequential therapy for EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer in China[J]. Clin Ther, 2019, 41(2): 280-290.

[13] GUAN HJ, LIU G, XIE F, et al. Cost-effectiveness of osimertinib as a second-line treatment in patients with EGFR-mutated advanced non-small cell lung cancer in China[J]. Clin Ther, 2019, 41(11): 2308-2320.

[14] AGUIAR PN, HAALAND B, PARK W, et al. Cost-effectiveness of osimertinib in the first-line treatment of patients with EGFR-mutated advanced non-small cell lung cancer[J]. JAMA Oncol, 2018, 4(8): 1080-1084.

[15] BERTRANOU E, BODNAR C, DANSK V, et al. Cost-effectiveness of osimertinib in the UK for advanced EGFR-T790M non-small cell lung cancer[J]. J Med Econ, 2017, 21(2): 113-121.

[16] EZEIFE DA, VERONICA K, CHEW DS, et al. Economic analysis of osimertinib in previously untreated EGFR-mutant advanced non-small cell lung cancer in Canada[J]. Lung Cancer, 2018, 125: 1-7.

[17] 官海静,刘国恩,盛亚楠,等. 奥希替尼治疗非小细胞肺癌的成本效果研究[J]. 中国医疗保险, 2018(5): 46-54.

[18] WU B, GU XH, ZHANG Q, et al. Cost-Effectiveness of osimertinib in treating newly diagnosed, advanced EGFR-mutation-positive non-small cell lung cancer[J]. Oncologist, 2018, 24(3): 349-357.

[19] WU B, GU X, ZHANG Q. Cost-effectiveness of osimertinib for EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer after progression following first-line EGFR-TKI therapy[J]. J Thorac Oncol, 2017, 13(2): 184-193.

[20] YANG JCH, RAMALINGAM SS, JANNE PA, et al. LBA2 PR: osimertinib (AZD9291) in pre-treated PTS with T790M-positive advanced NSCLC: updated phase 1 (P1) and pooled phase 2 (P2) results[J]. Thorac Oncol, 2016, 11(4): 152-153.

[21] SORIA JC, WU YL, NAKAGAWA K, et al. Gefitinib plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer after progression on first-line gefitinib (IMPRESS): a phase 3 randomised trial[J]. Lancet Oncol, 2015, 16(8): 121-128.

[22] NAFEES B, LLOYD AJ, DEWILDE S, et al. Health state utilities in non-small cell lung cancer: an international study[J]. Asia Pac J Clin Oncol, 2017, 13(5): e195-e203.

[23] RAMALINGAM S, VANSTEENKISTE J, DAVID P, et al. Lung cancer: overall survival with osimertinib in untreated, EGFR-mutated advanced NSCLC[J]. N Engl J Med, 2020, 382: 41-50.

(收稿日期:2020-04-27 修回日期:2021-01-25)

(编辑:孙冰)