

劳拉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[△]

孙 蕾^{1,2*}, 陈平钰^{1,2}, 马爱霞^{1,2#}(1. 中国药科大学国际医药商学院, 南京 211198; 2. 中国药科大学药物经济学评价研究中心, 南京 211198)

中图分类号 R956;R979.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2022)09-1102-07
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2022.09.13



摘要 目的 从中国卫生体系角度出发,评价劳拉替尼对比克唑替尼一线治疗间变性淋巴瘤激酶(ALK)阳性晚期非小细胞肺癌的经济性,为该药在我国除香港以外其他地区的定价及相关医疗决策提供参考。**方法** 基于CROWN试验数据同时构建Markov模型和分区生存模型(模拟时限为10年,循环周期为4周),以质量调整生命年(QALY)作为效果指标计算增量成本-效果比(ICER),并通过单因素敏感性分析、概率敏感性分析、情景分析验证基础分析结果的稳健性。**结果** 基于Markov模型的基础分析结果显示,相较于克唑替尼组,劳拉替尼组人均成本增加了17 867 588.63元,人均效用增加了1.76 QALYs,ICER为10 152 038.99元/QALY;基于分区生存模型的基础分析结果显示,相较于克唑替尼组,劳拉替尼组人均成本增加了18 009 592.54元,人均效用增加了1.74 QALYs,ICER为10 350 340.54元/QALY。2种模型单因素敏感性分析结果显示,无进展生存状态效用值、疾病进展状态效用值及劳拉替尼成本等参数对结果影响较大。概率敏感性分析结果显示,以1~3倍2020年中国人均国内生产总值作为意愿支付阈值时,劳拉替尼具有经济性的概率为0。建议劳拉替尼每100 mg的单价为657.10~815.60元。**结论** 对于一线治疗ALK阳性晚期非小细胞肺癌患者,劳拉替尼相对于克唑替尼的疗效更好,但以当前药价而言在我国并不具有经济性;合理降低药价可增加其具有经济性的概率。

关键词 劳拉替尼;克唑替尼;间变性淋巴瘤激酶;非小细胞肺癌;药物经济学评价

Pharmacoeconomic evaluation of lorlatinib in the first-line treatment of anaplastic lymphoma kinase-positive advanced non-small cell lung cancer

SUN Lei^{1,2}, CHEN Pingyu^{1,2}, MA Aixia^{1,2}(1. School of International Pharmaceutical Business, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China; 2. Pharmacoeconomic Evaluation Research Center, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To evaluate the economy of lorlatinib versus crizotinib in the first-line treatment of anaplastic lymphoma kinase(ALK)-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) from the perspective of China's health system, and to provide reference for the product pricing and related medical decisions of the drug in other regions of China except for Hong Kong. **METHODS** Markov model and partition survival model both constructed based on the CROWN data (the simulation time limit was 10 years and the cycle period was 4 weeks); the quality adjusted life year (QALY) was used as the outcome index to calculate the incremental cost-effectiveness ratio (ICER). One-way sensitivity analysis, probability sensitivity analysis and scenario analysis were used to verify the robustness of the results. **RESULTS** The basic analysis results based on Markov model showed that compared with crizotinib group, the per capita cost of lorlatinib group increased by 17 867 588.63 yuan, the per capita utility increased by 1.76 QALYs, and the ICER was 10 152 038.99 yuan/QALY. The basic analysis results based on the partition survival model showed that compared with the crizotinib group, the per capita cost of lorlatinib group increased by 18 009 592.54 yuan, the per capita utility increased by 1.74 QALYs, and the ICER was 10 350 340.54 yuan/QALY. The results of one-way sensitivity analysis of the two models both showed that progression-free survival (PFS) state utility value, progression-

[△] 基金项目:江苏省博士后科研资助计划项目(No.2021K496C); 2020年度高校哲学社会科学研究一般项目(No.2020SJA0070)

* 硕士研究生。研究方向:药物经济学、卫生经济与政策。
E-mail:sunlei_cpu@163.com

通信作者:教授,博士生导师。研究方向:药物经济学、卫生经济与政策。E-mail:ma86128@sina.com

disease (PD) state utility value and loratinib cost had great influence on the results. The results of probability sensitivity analysis showed that when 1-3 times of China's per capita GDP in 2020 was taken as the willingness to pay threshold, the probability of loratinib being economical was 0. The recommended unit price of loratinib per 100 mg was 657.10-815.60 yuan. **CONCLUSIONS** For patients with ALK-positive advanced NSCLC, loratinib is more effective than crizotinib in the first-line treatment, but it is not economical under the current price; reasonably lowering the price of loratinib can increase the probability of its economy.

KEYWORDS loratinib; crizotinib; anaplastic lymphoma kinase; non-small cell lung cancer; pharmacoeconomic evaluation

肺癌是全球最常见的恶性肿瘤之一。据世界卫生组织统计,2020年全球新发肺癌病例约220万例,其病死率位居恶性肿瘤首位^[1],严重威胁着世界人民的生命健康。在我国,肺癌也属于高发癌症。国家癌症中心发布的最新报告显示,我国肺癌的发病率和病死率均位居恶性肿瘤首位^[2],给我国人民群众带来了极大的疾病负担。从癌细胞形态及病理角度可将肺癌分为小细胞肺癌 (small cell lung cancer, SCLC) 和非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC), 其中 NSCLC 占 80%~85%^[3]。间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)编码基因是 NSCLC 中常见的驱动基因之一,国内外大量研究显示,3%~7%的 NSCLC 患者会发生 ALK 基因融合,其中以 *EML4-ALK* 融合亚型最为常见^[4]。1项基于中国人群的前瞻性研究显示,在非鳞状、鳞状 NSCLC 患者中,ALK 基因的融合率分别为 10%、3.7%,且该融合现象更倾向于发生在年轻、不吸烟或轻度吸烟的患者中^[5]。

以铂类药物为基础的传统化疗给患者带来的获益有限^[6]。自第一代 ALK 抑制剂克唑替尼在中国上市以来,相对于标准化疗,克唑替尼更能显著改善患者的生命质量,并成为 ALK 阳性晚期 NSCLC 的标准一线疗法^[6-7]。然而,随着用药时间的延长,克唑替尼不可避免出现的耐药及疾病进展 (progressive disease, PD) 在一定程度上限制了该药的进一步应用^[6]。因此,抑制能力更强、血脑屏障通透性高的第二、三代 ALK 抑制剂在全球范围内接连上市,给患者带来更多的治疗选择。劳拉替尼是第一个能克服 *ALK-G1202R* 耐药突变的、新型、可逆、强效小分子第三代 ALK 抑制剂。在 1 项评估劳拉替尼一线治疗晚期 ALK 阳性 NSCLC 安全性及有效性的多中心 III 期 CROWN 随机对照试验 (NCT03052608) 中,先前未接受治疗的晚期 ALK 阳性 NSCLC 患者按 1:1 比例随机分组,分别接受劳拉替尼 (每次 100 mg, 每日 2 次) 或克唑替尼 (每次 250 mg, 每日 2 次) 治疗^[8]。结果显示,与克唑替尼组比较,劳拉替尼组患者在无进展生存 (progress-free survival, PFS) 时间方面有统计学意义和临床意义的改善 (HR=0.28, $P<0.001$); 劳拉替尼组在治疗后 12 个月时无 PD 的患者比例为 78%, 克唑替尼组为 39%, 劳拉替尼将 PD 或死亡风险降低了 72%。

目前,虽然劳拉替尼并未在除香港以外的中国其他地区上市,但已被国家药品监督管理局药品审评中心纳入拟优先审评即将上市的药品^[9]。100 mg 规格的劳拉替尼在我国香港地区的售价高达 349 900 元/盒 (每盒 30 粒), 给患者带来了沉重的经济负担, 因此其在国内其他地区上市的价格区间是个值得探讨的问题。有鉴于此, 本研究基于已公开发表的 CROWN 临床试验文献^[8], 从我国卫生体系角度出发, 评价劳拉替尼一线治疗晚期 ALK 阳性 NSCLC 的经济性, 旨在为该药定价及相关医疗决策提供依据。

1 资料与方法

1.1 目标人群及干预措施

本研究的目标人群与 CROWN 试验一致, 即患者年龄 ≥ 18 岁, 经影像学、病理学及 Ventana ALK (D5F3) CDx 免疫组化检测诊断为 ALK 阳性局部晚期或转移性 NSCLC, 且既往未因转移性疾病接受过全身性治疗的患者。《中国药物经济学评价指南 2020 (中英双语版)》提及, 如果新药属于现存的治疗药物分类, 则原则上选择同一治疗分类的标准治疗方案作为对照^[10]。因此本研究选取《中国临床肿瘤学会 (CSCO) 非小细胞肺癌诊疗指南 (2020)》推荐的 ALK 阳性 NSCLC 一线标准靶向治疗药物克唑替尼作为对照干预措施^[7], 该干预措施选择与 CROWN 试验一致。CROWN 试验将既往未因转移性疾病接受过全身性治疗的晚期 ALK 阳性 NSCLC 目标患者按 1:1 的比例随机分成 2 组, 所有患者均以 28 d 为 1 个治疗周期口服劳拉替尼 (每次 100 mg, 每日 1 次) 或克唑替尼 (每次 250 mg, 每日 2 次) 直至 PD。由于该临床试验并未公开后续治疗方案, 因此基于《中国临床肿瘤学会 (CSCO) 非小细胞肺癌诊疗指南 (2020)》, 假设劳拉替尼组患者发展至 PD 状态后换用标准化疗方案 (培美曲塞 500 mg/m²+顺铂 75 mg/m²+贝伐珠单抗 7.5 mg/kg), 基于我国 2020 年发布的男女平均身高、体质量及 CROWN 试验的男女患者比例^[8,11], 设定队列人群的平均体质量和平均身高分别为 63.7 kg、163.2 cm; 患者平均体表面积按许文生氏公式 [体表面积 (S)=0.006 1×身高+0.012 4×体质量-0.009 9] 计算, 得 1.77 m²。克唑替尼组患者发展至 PD 状态时换用阿来替尼 (每次 600 mg, 每日 2 次) 治疗^[7]。

1.2 模型结构

本研究使用Microsoft Excel 2016软件,根据疾病特征及进程构建三状态Markov模型和三状态分区生存模型(partitioned survival model, PSM),模型结构如图1所示。2个模型均包含PFS、PD和死亡(Death)状态。假设患者均在PFS状态进入模型进行模拟,循环周期为28 d并进行半周期校正,模拟时限设为10年。由于CROWN试验暂未公开报道2组患者的1年生存率,因此本研究参考了1项法国全国性队列回顾性研究数据,该研究显示ALK阳性NSCLC患者应用包括克唑替尼在内的ALK抑制剂后的1年生存率为56.2%^[12]。本研究从我国卫生体系角度出发,以质量调整生命年(quality adjusted life year, QALY)作为效果指标计算增量成本-效果比(incremental cost-effectiveness ratio, ICER),成本和效用的贴现率均设为5%^[10]。

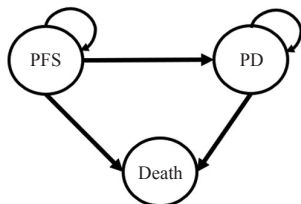


图1 Markov模型和PSM的结构

1.3 临床参数

1.3.1 转移概率 本研究所用疗效和生存数据主要来自CROWN试验,该试验研究劳拉替尼对比克唑替尼的有效性及其安全性。本研究通过GetData Graph Digitizer 2.24软件获取CROWN试验公开报道的PFS和总生存(overall survival, OS)时间曲线的原始信息,再通过RStudio Version 1.2.5及Stata 15.0软件重构2组患者的PFS、OS曲线数据,并拟合生存函数以计算Markov模型各状态之间的转移概率^[13];而PSM是直接从生存曲线中获取各个健康状态下的人数分布^[14]。然后,根据赤池信息量准则(Akaike information criterion, AIC)和贝叶斯信息量准则(Bayesian information criterion, BIC)判断最优参数拟合分布,获取拟合曲线的分布参数。本研究假设PFS状态到Death状态的转移概率为2020年中国人群的自然死亡率(7.09%)^[15]。

1.3.2 效用数据 由于CROWN试验并未收集效用数据,因此本研究各健康状态的效用值来自Nafees等^[16]基于中国NSCLC人群健康状态使用时间权衡法所得的效用值,其中PFS状态效用值为0.804、PD状态效用值为0.321。由于CROWN试验所提及的不良反应暂未有相关研究对其进行效用分析,因此本研究假设所提及的不良反应对效用值不产生影响。

1.3.3 成本数据 本研究从我国卫生体系角度出发,因此仅考虑直接医疗成本,包括药品成本、随访成本、疾病及药品管理成本、临终关怀成本、不良反应处理成本等。药品价格源于戊戌数据库(<https://www.wuxuwang.com>)2021年药品中标价格中位数;药品管理成本、疾病管理成本及随访成本为北京、上海、广东、福建、陕西5省市市政府机构公开发布的医疗服务价格数据库中各医疗服务项目费用的中位数;临终关怀成本来自文献^[17];不良反应处理成本来自CROWN试验及文献^[18-20],仅考虑3级及以上的发生率高于5%且2组发生率差值大于2%的不良反应^[21]。在劳拉替尼组中需要处理的不良反应为高胆固醇血症、高三酰甘油血症、高血压;在克唑替尼组中由于3级及以上不良反应的发生率均低于5%,因此该组并未考虑不良反应处理费用。为简化模型,本研究假设不良反应处理成本为一次性成本且不考虑不良反应对健康效用值的影响。

模型参数及分布情况如表1所示。

表1 模型参数及分布情况

参数	基线值	变化范围		分布
		最小值	最大值	
成本/元				
我国香港地区劳拉替尼每100 mg成本	11 663.00 ^a	9 330.40	13 995.00	Gamma
美国劳拉替尼每100 mg成本	3 667.70 ^[21]	2 935.80	4 406.90	Gamma
克唑替尼每250 mg成本	260.00 ^b	208.00	312.00	Gamma
阿来替尼每150 mg成本	68.00 ^b	54.40	81.60	Gamma
培美曲塞每0.5 g成本	1 699.00 ^b	1 359.20	2 038.80	Gamma
顺铂每10 mg成本	9.32 ^b	7.46	11.18	Gamma
贝伐珠单抗每100 mg成本	1 158.00 ^b	926.60	1 389.60	Gamma
胸部增强CT(单次)	300 ^c	160	500	Gamma
腹部增强CT(单次)	300 ^c	160	500	Gamma
全身骨扫描(单次)	300 ^c	160	500	Gamma
头部增强MRI(单次)	425 ^c	80	850	Gamma
血生化(单次)	299.92 ^c	239.94	359.90	Gamma
血常规(单次)	20 ^c	15	30	Gamma
尿常规(单次)	4 ^c	1	5	Gamma
诊断(单次)	10 ^c	4	30	Gamma
静脉注射(单次)	6 ^c	4	7	Gamma
护理(单日)	26 ^c	8	30	Gamma
床位(单日)	40 ^c	32	60	Gamma
高胆固醇血症处理成本	359.94 ^[18]	323.95	420.00	Gamma
高三酰甘油血症处理成本	368.57 ^[18]	303.96	433.17	Gamma
高血压处理成本	38 996.41 ^[20]	32 728.33	49 095.70	Gamma
临终关怀成本	11 298.66 ^[17]			Gamma
不良反应发生率				
高胆固醇血症发生率	0.134 ^[8]			Beta
高三酰甘油血症发生率	0.168 ^[8]			Beta
高血压发生率	0.091 ^[8]			Beta
效用				
PFS效用	0.804 ^[16]	0.536	0.883	Beta
PD效用	0.321 ^[16]	0.050	0.473	Beta

a:数据来源于市场价格;b:数据来源于戊戌数据库2021年药品中标价格中位数;c:数据来源于北京、上海、广东、福建、陕西5省市医疗服务价格数据库中各医疗服务项目费用的中位数

1.4 不确定性分析

1.4.1 敏感性分析 本研究通过单因素敏感性分析及概率敏感性分析来验证基础分析结果的稳定性。在进行单因素敏感性分析时,假设单个不确定性参数在一定范围内变动,并绘制旋风图以找出影响最大的因素。在进行概率敏感性分析时,假设成本、效用及通过Cholesky分解校正后的生存分析参数等模型参数服从特定的概率分布,并在此基础上进行1 000次蒙特卡洛模拟,根据模拟结果的成本-效果可接受曲线来判断不同意愿支付阈值下2种干预措施的经济性。

1.4.2 情景分析 考虑到劳拉替尼在国内仅香港地区上市,因此本研究以劳拉替尼在我国香港地区的价格基于Markov模型及PSM进行基础分析,并基于Markov模型以该药在美国的价格进行情景分析;同时,将该药每100 mg的成本在0~15 000元范围内进行变动,以判断其具有经济性的药品价格范围,为该药的合理定价提供参考。

2 结果

2.1 参数分析及模型的选择

本研究根据视觉检查及AIC/BIC值,从拟合的指数(exponential)分布、威布尔(Weibull)分布、冈帕兹(Gompertz)分布、广义伽马(generalized gamma)分布、伽马(gamma)分布、对数logistic(log-logistic)分布和对数正态(log-normal)分布等分布类型中选择拟合效果最优的参数模型。结果发现,劳拉替尼OS时间曲线使用exponential分布的拟合效果较好,其他生存曲线(采用Kaplan-Meier法分析,即KM曲线)的最优拟合分布均为log-normal分布,如图2、图3所示。2组KM曲线的最优分布参数及AIC/BIC值如表2所示。

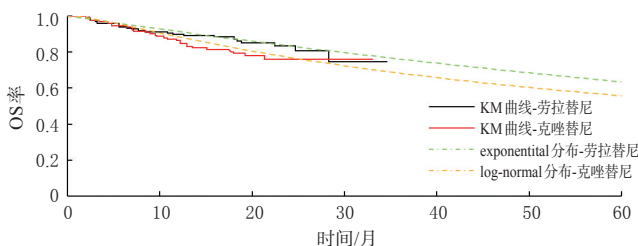


图2 2组治疗方案OS原始KM曲线及最优拟合曲线

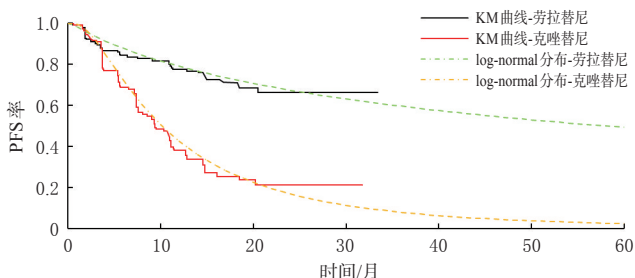


图3 2组治疗方案PFS原始KM曲线及最优拟合曲线

表2 2组KM曲线的最优分布参数及AIC/BIC值

组别	曲线类别	曲线分布	最优分布参数	AIC/BIC值
劳拉替尼组	OS	exponential	$\lambda=0.0076$	176.145 4/179.149 3
	PFS	log-normal	$\lambda=4.056; \sigma=1.952$	272.298 0/278.305 9
克唑替尼组	OS	log-normal	$\lambda=4.311; \sigma=1.534$	189.099 0/195.079 8
	PFS	log-normal	$\lambda=2.317; \sigma=0.897$	354.712 3/360.693 1

2.2 基础分析结果

基于Markov模型和PSM所得的基础分析结果分别如表3、表4所示。由表3可知,在10年的模拟期限中,劳拉替尼组人均增量成本为17 867 588.63元,人均增量效用为1.76 QALYs, ICER为10 152 038.99元/QALY。由表4可知,在10年的模拟期限中,劳拉替尼组人均增量成本为18 009 592.54元,人均增量效用为1.74 QALYs, ICER为10 350 340.54元/QALY。以3倍2020年中国人均国内生产总值(gross domestic product, GDP)即217 341元^[22]作为意愿支付阈值,可知上述2个模型所得的ICER均大于该值,说明CROWN试验中劳拉替尼治疗方案相对于克唑替尼治疗方案不具有经济性。

表3 Markov模型基础分析结果

组别	人均成本/元	人均增量成本/元	人均效用/QALYs	人均增量效用/QALYs	ICER/(元/QALY)
劳拉替尼组	18 897 611.21	17 867 588.63	3.85	1.76	10 152 038.99
克唑替尼组	1 030 022.58		2.09		

表4 PSM基础分析结果

组别	人均成本/元	人均增量成本/元	人均效用/QALYs	人均增量效用/QALYs	ICER/(元/QALY)
劳拉替尼组	19 039 749.65	18 009 592.54	3.85	1.74	10 350 340.54
克唑替尼组	1 030 157.11		2.11		

2.3 敏感性分析结果

2.3.1 单因素敏感性分析结果 由单因素敏感性分析结果的旋风图(图4、图5)可知:(1)模型的改变并不影响单因素敏感性分析结果;(2)两图均显示,对基础分析结果影响较大的是PFS状态和PD状态的效用值,其次是劳拉替尼成本、贴现率、克唑替尼成本及克唑替尼后续治疗成本等,而随访成本、疾病管理成本及不良反应处理成本等对基础结果几乎没有影响。

2.3.2 概率敏感性分析结果 概率敏感性分析的成本-效果可接受曲线(图6、图7)表明,以3倍2020年中国人均GDP(217 341元)作为意愿支付阈值时,劳拉替尼具有经济性的概率为0,该治疗方案不具有经济性。

2.4 情景分析结果

由于劳拉替尼在我国仅香港地区上市且十分昂贵,因此以其在美国上市的价格基于Markov模型进行情景分析,以探究其在中国其他地区上市价格的范围。劳拉替尼在美国的市场价为每100 mg 566美元^[21],折算成人民币为每100 mg 3 667.68元(1美元=6.48元^[23]),由此进行价格模拟的结果如表5所示。由表5可知,克唑替

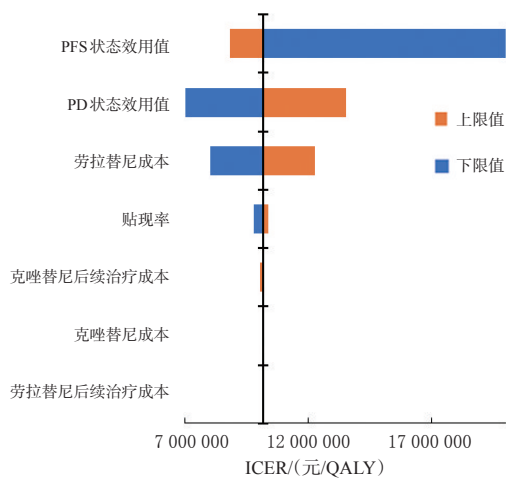


图4 Markov模型单因素敏感性分析结果

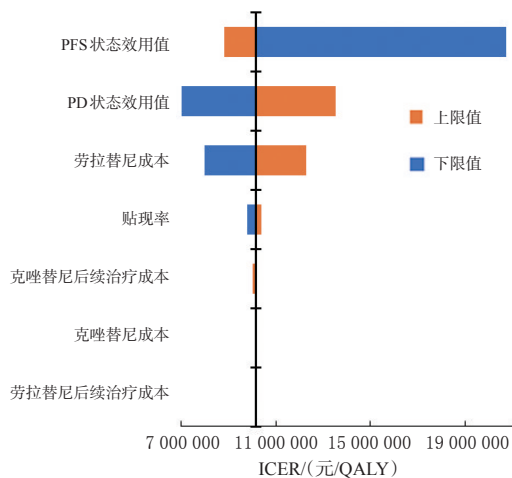


图5 PSM单因素敏感性分析结果

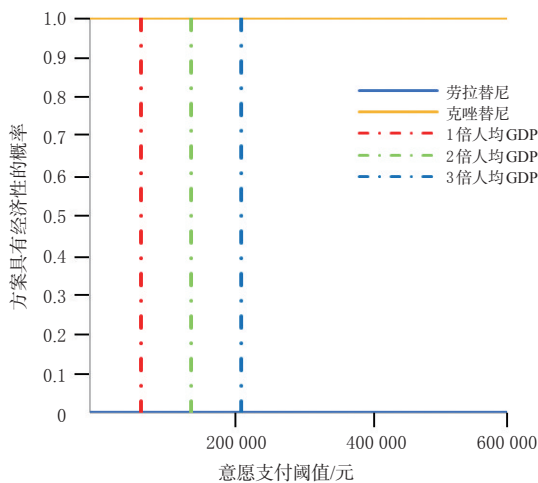


图6 Markov模型的成本-效果可接受曲线

尼的人均成本和人均效用与基于Markov模型的基础分析结果一致；而劳拉替尼在药价下降了近70%时，人均成本也降低了近70%，且其相对于克唑替尼的ICER为2 852 480.94元/QALY，仅占基础分析结果ICER值的28%，但其相对于3倍2020年中国人均GDP(217 341元)依旧不具有经济性。

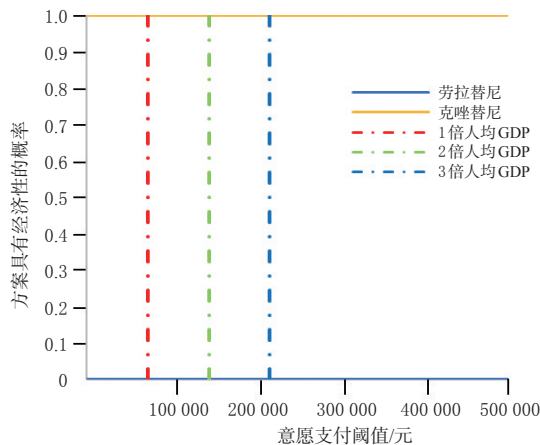


图7 PSM的成本-效果可接受曲线

表5 情景分析结果

组别	人均成本/ 元	人均增量成本/ 元	人均效用/ QALYs	人均增量效用/ QALYs	ICER/ (元/QALY)
劳拉替尼组	6 050 389.03	5 020 366.45	3.85	1.76	2 852 480.94
克唑替尼组	1 030 022.58			2.09	

由上文可知，劳拉替尼成本对于ICER的影响非常大，因此在本情景中，对劳拉替尼每100 mg的单价从0~15 000元进行调整。结果发现，当劳拉替尼单价小于每100 mg 657.10元时，若以1倍2020年中国人均GDP为意愿支付阈值，劳拉替尼相对于克唑替尼具有绝对优势；当劳拉替尼单价小于每100 mg 815.60元时，若以3倍2020年中国人均GDP为意愿支付阈值，劳拉替尼相对于克唑替尼具有绝对优势。目前，国内已上市的ALK抑制剂除恩沙替尼外均已进入《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》(以下简称“国家医保目录”)，价格水平大幅下降，而最新上市的恩沙替尼每100 mg的单价为546元，与本研究预测的劳拉替尼单价接近，因此建议劳拉替尼每100 mg的单价可以为657.10~815.60元。

3 讨论

ALK基因是NSCLC常见的驱动基因之一，其突变多发于非鳞状NSCLC中；ALK阳性NSCLC患者经传统铂类药物化疗的中位PFS时间仅为7.1个月^[24-25]。随着分子靶向技术的发展，第一代ALK抑制剂克唑替尼上市后迅速取代铂类/培美曲塞双药化疗方案成为ALK阳性晚期NSCLC的标准一线治疗方案。PROFILE1014试验数据显示，采用克唑替尼一线治疗的ALK阳性晚期NSCLC患者的中位PFS时间可达11个月，总缓解率高达74%^[6]。然而，目前几乎所有针对这种基因突变肿瘤的初始靶向治疗都会不可避免地出现耐药进而导致临床复发，从而限制了该药的应用^[26]。劳拉替尼是美国辉瑞(Pfizer)公司研制的第三代ALK抑制剂，可用于解决

ALK 阳性晚期 NSCLC 患者对第一代(如克唑替尼)或第二代(如塞瑞替尼)ALK 抑制剂的耐药性问题,并可透过血脑屏障从而提高脑转移患者的健康获益^[27]。CROWN 试验数据显示,劳拉替尼组患者在治疗后 12 个月时存活且无 PD 的比例较克唑替尼组高 39%,且劳拉替尼组患者的 PFS 时间及颅内缓解率均显著优于克唑替尼组^[8]。然而劳拉替尼在我国香港地区上市的价格非常高,1 个月的治疗费用高达 349 900 元,给患者带来了沉重的经济负担,因此,有必要对劳拉替尼相对于克唑替尼的经济性进行评价,为该药在国内其他地区的上市定价及临床医疗决策提供参考。

本研究同时构建了 Markov 模型和 PSM 以评价劳拉替尼与克唑替尼一线治疗 ALK 阳性晚期 NSCLC 患者的经济性。基于 Markov 模型和我国香港地区劳拉替尼价格的基础分析结果显示,与克唑替尼组相比,劳拉替尼组的效用更高但成本也更高,其 ICER 为 10 152 038.99 元/QALY,在以 3 倍 2020 年中国人均 GDP 为意愿支付阈值的情况下完全不具有经济性。基于 PSM 的基础分析结果与 Markov 模型相似,其 ICER 为 10 350 340.54 元/QALY,依旧完全不具有经济性。虽然 PSM 所得的 ICER 较 Markov 模型所得的 ICER 多 198 301.55 元/QALY,但不结论产生影响。同时,考虑到我国香港地区劳拉替尼的价格昂贵,本研究还采用劳拉替尼在美国的市场价格进行了情景分析。结果显示,在劳拉替尼价格大幅度下降时,ICER 也会相应地大幅度下降;当劳拉替尼价格小于每 100 mg 657.10 元时,所得到的 ICER 小于 1 倍 2020 年中国人均 GDP;当劳拉替尼价格小于每 100 mg 815.60 元时,所得到的 ICER 小于 3 倍 2020 年中国人均 GDP。这意味着当劳拉替尼每 100 mg 定价为 657.10~815.60 元时,其相对于克唑替尼具有绝对优势。另外,造成基础分析中 ICER 值如此大的原因除了劳拉替尼成本外,还有克唑替尼成本——克唑替尼于 2020 年进入我国基本医保目录后,价格降幅达 70%^[21],因此克唑替尼组患者单周期用药成本较劳拉替尼组低得多。

由于目前劳拉替尼暂未在除香港以外的我国其他地区上市,因此暂未有研究评价过劳拉替尼相对于克唑替尼的经济性。Li 等^[17]从美国医保支付方的角度评估了劳拉替尼治疗先前未接受过全身性转移性疾病的 ALK 阳性晚期 NSCLC 患者的经济学价值,结果显示,在 200 000 美元/QALY 的意愿支付阈值下,与克唑替尼相比,劳拉替尼不具有成本-效果,与本研究结果一致。2021 年 7 月,劳拉替尼治疗 ALK 阳性转移性 NSCLC 成人患者的上市申请已被国家药品监督管理局药品审评

中心纳入拟优先审评项目^[9],因此本研究对该药的医疗及医保决策等具有一定的参考价值。

本研究也存在一些局限性:第一,本研究在进行经济性评估时,劳拉替尼并未在我国除香港以外的其他地区上市,其价格的选取存在一定偏倚,但是本研究采取了该药在美国的上市价格进行情景分析,可减少基础分析结果的偏倚。而劳拉替尼今后在国内其他地区上市后,应根据其实际价格进行经济性评估。第二,本研究大部分临床数据来自于 CROWN 试验,但该试验中 2 组患者的 OS 曲线尚未达到中位,这可能对本研究长期生存曲线的模拟产生影响而增加计算结果的不确定性,因此本研究依据实际情况设置模拟期限为 10 年以减少偏倚。第三,在考虑 2 组患者发展至 PD 状态的后续治疗方案时,克唑替尼作为第一代 ALK 抑制剂,其治疗方案的选择可根据《中国临床肿瘤学会(CSCO)非小细胞肺癌诊疗指南(2020)》推荐,使用第二代 ALK 抑制剂阿来替尼或塞瑞替尼;但劳拉替尼是第三代 ALK 抑制剂,其后续治疗方案是否重新选用其他 ALK 抑制剂尚存在争议,因此本研究选用 ALK 阳性晚期 NSCLC 标准二线化疗方案(培美曲塞+顺铂+贝伐珠单抗)治疗 4 个周期(21 d 为 1 个周期),随后以贝伐珠单抗维持治疗直至 PD^[4,7]。第四,由于暂未见到相关研究对本研究所提及不良反应所产生的负效用值进行分析而导致相关数据无法获得,因此本研究假设不良反应对效用值不产生影响。而忽略不良反应对患者产生的负效用在一定程度上会略微高估模型所模拟的人均效用值,因此需要更多的临床及真实世界研究数据进一步探讨不良反应对效用值的影响。

综上所述,对于一线治疗 ALK 阳性晚期 NSCLC 患者,劳拉替尼相对于克唑替尼的疗效更好,但成本也更高;以当前劳拉替尼的价格而言,该治疗方案在我国并不具有经济性,而合理降低药价可增加其具有经济性的概率。

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] 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.
- [3] 刘标,周晓军. 非小细胞肺癌免疫组化标志物专家共识: 2014[J]. 临床与实验病理学杂志, 2015, 31(5):481-487.
- [4] 张绪超,陆舜,张力,等. 中国间变性淋巴瘤激酶(ALK)阳性非小细胞肺癌诊疗指南[J]. 中华病理学杂志, 2015,

44(10):696-703.

- [5] LIANG H G, SONG X, ZHANG Y H, et al. Real-world data on EGFR/ALK gene status and first-line targeted therapy rate in newly diagnosed advanced non-small cell lung cancer patients in Northern China: a prospective observational study[J]. *Thorac Cancer*, 2019, 10(7): 1521-1532.
- [6] SOLOMON B J, MOK T, KIM D W, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(23): 2167-2177.
- [7] 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 2020[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2020: 47-49.
- [8] SHAW A T, BAUER T M, DE MARINIS F, et al. First-line lorlatinib or crizotinib in advanced ALK-positive lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(21): 2018-2029.
- [9] 国家药品监督管理局药品审评中心. 纳入优先审评品种名单公示[EB/OL]. [2022-04-22]. <https://www.cde.org.cn/main/xxgk/listpage/2f78f372d351c6851af7431c7710a731>.
- [10] 刘国恩. 中国药物经济学评价指南 2020: 中英双语版[M]. 北京: 中国市场出版社, 2020: 4-16.
- [11] 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.
- [12] DURUISSEAU M, BESSE B, CADRANEL J, et al. Overall survival with crizotinib and next-generation ALK inhibitors in ALK-positive non-small-cell lung cancer (IFCT-1302 CLINALK): a French nationwide cohort retrospective study[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(13): 21903-21917.
- [13] LATIMER N R. Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials: extrapolation with patient-level data[J]. *Med Decis Making*, 2013, 33(6): 743-754.
- [14] 刘新义, 谭重庆, 曾小慧, 等. 分区生存模型在药物经济学评价中的应用简介及实例解析[J]. *中国现代应用药学*, 2019, 36(24): 3090-3093.
- [15] 国家统计局. 中国人口和就业统计年鉴[EB/OL]. [2021-08-20]. <https://www.yearbookchina.com/navibooklist-n30-22013208-1.html>.
- [16] NAFES B, LLOYD A J, 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.
- [17] LI H C, LAI L, WU B. Cost effectiveness of ceritinib and alectinib versus crizotinib in first-line anaplastic lymphoma kinase-positive advanced non-small-cell lung cancer[J]. *Clin Drug Investig*, 2020, 40(2): 183-189.
- [18] 张鲲. 匹伐他汀片与阿托伐他汀片治疗高胆固醇血症的经济学分析[J]. *中国农村卫生*, 2020, 12(4): 83.
- [19] 王连平, 陆渊, 路娜, 等. 非诺贝特在高甘油三酯血症合并糖耐量异常患者中的应用[J]. *当代医学*, 2021, 27(21): 99-101.
- [20] LIU G Q, KANG S, WANG X C, et al. Cost-effectiveness analysis of atezolizumab versus chemotherapy as first-line treatment for metastatic non-small-cell lung cancer with different PD-L1 expression status[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 669195.
- [21] LI S N, LI J H, PENG L B, et al. Cost-effectiveness of lorlatinib as a first-line therapy for untreated advanced anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 684073.
- [22] 国家统计局. 中华人民共和国 2020 年国民经济和社会发展统计公报[EB/OL]. (2021-02-28)[2021-09-14]. http://www.stats.gov.cn/tjsj/zxfb./202102/t20210227_1814154.html.
- [23] 中国外汇交易中心. 人民币汇率中间价[EB/OL]. [2021-09-01]. <http://www.chinamoney.com.cn/chinese/bkccpr/>.
- [24] DU X, SHAO Y, QIN H F, et al. ALK-rearrangement in non-small-cell lung cancer (NSCLC) [J]. *Thorac Cancer*, 2018, 9(4): 423-430.
- [25] 陈梦阁, 曹慧, 冀瑛瑛, 等. ALK 基因状态与晚期肺腺癌患者一线培美曲塞化疗疗效的关系[J]. *中国肺癌杂志*, 2017, 20(11): 732-736.
- [26] 蒋涛, 周彩存. ALK 阳性非小细胞肺癌患者克唑替尼耐药的机制和治疗措施[J]. *中国肺癌杂志*, 2015, 18(2): 69-74.
- [27] SHAW A T, SOLOMON B J, BESSE B, et al. ALK resistance mutations and efficacy of lorlatinib in advanced anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(16): 1370-1379.

(收稿日期: 2021-09-23 修回日期: 2022-04-18)

(编辑: 胡晓霖)