

奥希替尼和吉非替尼/厄洛替尼一线治疗 EGFR 突变阳性非小细胞肺癌的成本效用分析

王皓¹, 曾晨欣², 李俐¹, 葛卫红¹

(1. 南京大学附属鼓楼医院药学部, 南京 210008; 2. 浙江大学医学院附属金华医院药剂科, 金华 321000)

摘要 **目的** 从中国医疗保健支付者的角度, 评价奥希替尼和吉非替尼/厄洛替尼在表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)突变阳性非小细胞肺癌一线治疗中的成本效用。**方法** 基于一项高质量、多中心的三期随机临床试验 (FLAURA), 依据疾病发展进程建立三状态 markov 模型, 模型各状态转移概率与不良反应发生率通过临床试验数据提取并计算, 效用值取自研究文献中的中国人群效用值, 直接医疗成本取自本地收费或相关文献。对总人群、中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 转移患者进行为期 10 年的成本效用评估, 并对模型分析结果的稳定性进行确定敏感性和概率敏感性分析。**结果** 在基础分析中, 奥希替尼组相对吉非替尼/厄洛替尼组可多获得 0.41 个质量调整生命年 (quality-adjusted life years, QALYs)。奥希替尼方案和吉非替尼/厄洛替尼方案在总人群及 CNS 转移亚组人群的增量成本效果比 (incremental cost-effectiveness ratios, ICER) 分别为 340645.44 元/QALY、246175.55 元/QALY。两组人群的 ICER 值均高于中国支付意愿阈值 198018.0 元/QALY, 表明奥希替尼相对吉非替尼/厄洛替尼经济性不足。敏感性分析结果显示药品价格、疾病进展阶段的效用值以及进展后治疗成本对结果的稳定性影响较大。**结论** 奥希替尼能延长 EGFR 突变阳性非小细胞肺癌患者生命年, 提高生存质量, 但医疗成本也相应增加。目前对于中国 EGFR 突变阳性非小细胞肺癌患者, 奥希替尼相比吉非替尼/厄洛替尼并无经济学优势。

关键词: 非小细胞肺癌; EGFR 突变阳性; 成本效用分析; 奥希替尼

Cost-Utility of Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer

WANG Hao¹, ZENG Chenxin², LI Li¹, GE Weihong¹

(1. Department of pharmacy Nanjing Drum Tower Hospital, The Affiliated Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, China; 2. Department of pharmacy Jinhua Hospital of Zhejiang University School of Medicine Jinhua, 321000, China)

ABSTRACT Objective This paper is aimed at evaluating the cost utility of osimertinib and gefitinib/erlotinib in the first-line treatment of EGFR-mutation-induced non-small-cell lung cancer (NSCLC) from the perspective of healthcare payers in China. **Methods** Based on a high-quality, multi-center Phase III randomized clinical trial (FLAURA), the three-state Markov model was established according to the progression of the disease. In this model, each state transition probability and adverse reaction rate were collected and calculated based on the clinical trial data; the utility values were calculated from those of the Chinese population in the literature references; the direct medical costs were calculated based on the fees charged locally or related literature. The total population and the subgroup of patients with brain metastasis were assessed for cost utility over a 10-year period, and the stability of the results from the model was analyzed for both deterministic and probabilistic sensitivity. **Results** In the foundation analysis, the osimertinib group gained 0.41 more quality-adjusted life years (QALYs) than the gefitinib/erlotinib group. The incremental cost-effectiveness ratio (ICER) of the osimertinib schedule and the gefitinib/erlotinib schedule in the total population and in the central nervous system (CNS) metastasis subgroup population were CNY 340,645.44/QALY and CNY 246,175.55/QALY, respectively. The ICER values of both groups were higher than the willingness-to-pay (WTP) threshold in China, i.e., CNY 198,018/QALY, indicating that osimertinib is less economically efficient than gefitinib/erlotinib. Sensitivity analysis shows that drug price, utility value at the stage of disease progression, and treatment cost after progression had a significant impact on outcome stability. **Conclusions** Osimertinib can prolong the QALYs of patients suffering from EGFR-mutation-induced NSCLC and improve the quality of life, but medical costs also increase accordingly. Currently in China, osimertinib has no economic advantage over gefitinib/erlotinib for patients suffering from EGFR-mutation-induced NSCLC.

KEYWORDS: Non-small cell lung cancer; EGFR-mutated; Cost-utility; Osimertinib

1. 引言

肺癌是目前全球发病率最高的癌症，每年导致 150 万人死亡，其中非小细胞肺癌 (Non-small cell lung cancer, NSCLC) 占 80%-85%^[1-2]。在中国，每年新诊断出的肺癌病例为 73.3 万例。2010 年全球疾病负担 (Global Burden of Disease

2010, GBD 2010)数据显示, 以残疾调整生命年(Disability-adjusted life years, DALYs)为指标, 肺癌已成为我国分布最广的癌症类型, 其所导致的 DALYs 已达到 1131.8 万年^[3]。据估计, 中国肺癌患者住院总费用为 5.6 亿美元, 直接医疗费用为 7.8 亿美元。EGFR 是 NSCLC 突变中最常见的基因之一。有研究表明, 在亚洲晚期肺腺癌患者中, EGFR 突变的风险为 51.4%, 而在吸烟患者中, EGFR 突变的风险高达 60%^[4]。表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKIs)可以使大约 70%突变携带者受益。目前, 第一代 EGFR-TKIs (吉非替尼/厄洛替尼)和第二代 EGFR-TKIs(阿法替尼)在中国均已获准上市。这些药物可显著提高客观缓解率, 延长无进展生存期(Progression-Free-Survival, PFS)至 10-19 个月^[5-6]。然而, 大多数患者在治疗 9-13 个月后出现耐药性, 如 T790 突变, 最终导致疾病继续进展^[7]。

奥希替尼是一种口服、不可逆, 对 EGFR 敏感突变和 EGFR-T790M 耐药突变均具有高选择性的药物。在此之前, AURA2^[8](奥希替尼 vs.安慰剂)和 AURA3^[9](奥希替尼 vs.培美曲塞联合顺铂/卡铂)试验结果表明, 奥希替尼可显著提高一线 EGFR-TKI 治疗后病情进展的 T790m 阳性晚期 NSCLC 患者生存获益、降低死亡风险和不良反应发生率。在 AURA3 试验中, 奥希替尼的中位 PFS 为 10.1 个月, 而常规化疗的中位 PFS 为 4.4 个月。

奥希替尼于 2017 年在中国大陆获批上市, 虽然临床疗效颇佳, 但其高昂的价格显著增加了患者和公共卫生系统的经济负担。因此开展与奥希替尼相对于吉非替尼/厄洛替尼等传统 EGFR-TKI 药物的经济性研究尤为必要。FLAURA 试验^[10]是一项双盲、多中心、III 期临床试验, 旨在比较奥希替尼和标准 EGFR-TKIs 在 EGFR 突变的晚期 NSCLC 初治患者中的疗效。基于临床试验数据, 本研究采用成本效用分析, 通过构建 Markov 模型评估奥希替尼和传统 TKI 药物一线治疗 EGFR 突变阳性晚期 NSCLC 患者的经济性, 以期为临床决策者合理选用药物提供依据。

2.材料和方法

使用 TreeageProSuit2011(TreeageSoftwareInc,Williamstown,Massachusetts)构建 Markov 模型, 评估奥希替尼与吉非替尼/厄洛替尼的 10 年成本效用。研究仅计算直接医疗成本, 包括药物成本、不良事件处理成本、疾病进展后的后续治

疗成本、随访成本和辅助药物成本。不良事件发生率取自 FLAURA 研究。中国人群疾病状态效用值来自于 Nafees^[11]等研究。模型采用每年 3%的贴现率。

模型结果表述为质量调整生命年 (QALYs)、累计成本以及增量成本效果比 (ICER)。研究将 2018 年人均国内生产总值的三倍 (198018.0 元) 作为成本效用阈值。此外, 确定性敏感性分析和概率敏感性分析被用于分析模型结果的稳定性。

2.1 模型结构

决策模型由三个相互独立的状态组成: 无进展生存状态 (PFS)、疾病进展状态 (Progressive Disease, PD)、死亡状态 (图 1)。模型的循环周期为 21d。随着时间推移, 患者逐渐从 PFS 转移到 PD, PD 转移到死亡。

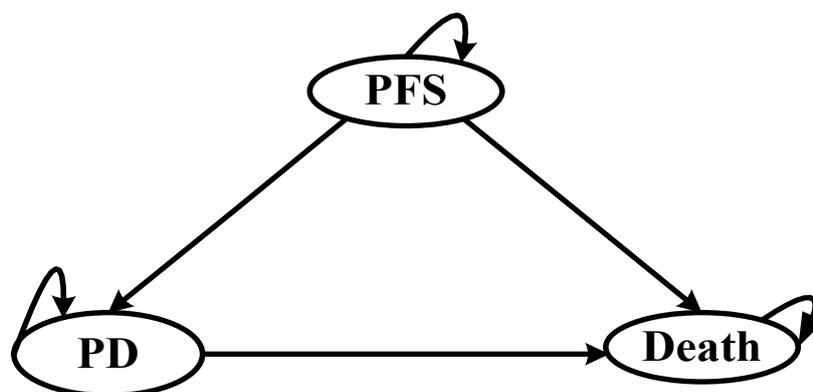


图 1.非小细胞肺癌 Markov 图

Fig1. Markov model for non-small cell lung cancer.

2.2 临床数据参数

根据 FLAURA 研究^[10], 将 EGFR 突变阳性的晚期 NSCLC 患者随机(1:1)分配至奥希替尼(80mg/天)组或吉非替尼/厄洛替尼(吉非替尼 250mg/天或厄洛替尼 150mg/天)组, 患者持续治疗直至疾病进展或发生无法耐受的不良反应。结果显示奥希替尼组患者在总人群和 CNS 转移人群的 PFS 均更长 (18.9vs.10.2 个月, HR=0.46, 95%CI: 0.37-0.57; 15.2vs.9.6 个月, HR=0.47, 95%CI: 0.30-0.74)。使用 Engauge 软件(EngaugeDigitizerversion4.1MarkMitchell)提取 FLAURA 研究中 PFS 曲线, 使用 R 语言 (3.44 版, R version for Statistical Computing, Vienna,Austria) 对提取出来的曲线进行拟合。拟合结果显示, 总人

群和 CNS 转移人群 PFS 转曲线分别采用 Weibull 分布模型 ($S(t)=\exp(-\lambda t^\gamma)$) 和 log-logistic 分布 ($S(t)=1/(1+e^{\theta t^\kappa})$) 拟合度最高, 进一步推导得出两分布函数的转移概率公式为 $p(t)=1-\exp[\lambda(t-1)^\gamma - \lambda t^\gamma]$ 和 $p(t)=1-[(1+e^\theta(t-1)^\kappa)/(1+e^\theta t^\kappa)]$ 。最终拟合的模型参数如表 1 所示。

表 1. 总人群 PFS 以及 CNS 转移人群亚组 PFS 曲线拟合参数表

Tab.1 Parameters of the Weibull and log-logistic models used in the FLAURA Trial

治疗方案	拟合参数		拟合度 R ²
总人群 PFS Weibull 分布拟合参数			
奥希替尼	$\lambda=0.0042518$	$\gamma=1.322501$	0.983
吉非替尼/厄洛替尼	$\lambda=0.0118342$	$\gamma=1.560926$	0.998
CNS 转移人群亚组 PFS log-logistic 分布拟合参数			
奥希替尼	$\theta=-5.80306$	$\kappa=1.88216$	0.984
吉非替尼/厄洛替尼	$\theta=-5.78059$	$\kappa=2.26250$	0.989

根据 FLAURA 研究最终揭露的 OS 数据, 接受奥西替尼治疗的人群的中位 OS 为 38.6 个月, 接受吉非替尼/厄洛替尼治疗为 31.8 个月^[12]。PD 到死亡的转移概率计算依据 DEALE ($p=1-e^{-rt}$) 原理计算, 将时间长度转换为死亡率

(r): $r=-[\ln(1-p)]/t$, 再将死亡率转换为概率, 计算公式为 $P(t)=1-\exp(-rt)$ 。对于 PD 状态下的治疗方案, FLAURA 研究中虽然给出了接受治疗的患者比例, 但一名患者往往接受多种治疗, 并且一线后续治疗后往往接受二线治疗, 而对于接受的方案也未列出具体治疗药物, 治疗方案难以在模型中予以还原。因此, 在后续方案的选择上, 基于 FLAURA 研究提供的信息, 并参考临床实践中患者的治疗文献, 我们根据对亚洲患者二线或三线治疗策略的相关研究对模型进行了假设, 约有 89.1%(28.1%-92.9%)的患者接受后续治疗^[13-17]。后续治疗方案可能包括化疗、EGFR-TKI 治疗或最佳支持治疗(Best supportive care, BSC)^[18]。而对于 CNS 转移患者, FLAURA 研究并未报道最终的 OS 数据, 因此我们选取了一项对 215 例 CNS 转移患者的前瞻性生存研究, 该研究报道的 CNS 转移患者进展后生存期为 4.5 个月, 51%的患者在疾病进展后接受挽救性化疗^[19]。我们假设患者从 PFS 状态进入死亡状态相当于是疾病从无进展到死亡的自

然演变过程，因此选取中国卫生健康统计年鉴中该疾病的年死亡率作为 PD 到死亡的转移概率。所有疾病状态间转移概率计算见表 2。

表 2. 各疾病状态间转移概率计算汇总

Tab2. Summary of transition probability among disease states

	参数	计算公式	转移概率
总人群	PFS-死亡	$1-\exp(-rt)$	0.000406
	奥希替尼 PFS-PD	$1-\exp[\lambda(t-1)\gamma-\lambda t\gamma]$	$\lambda、\gamma$ 见表 1
	PD-死亡	$1-\exp(t/T*\ln(0.5))$	0.0243
	PFS-死亡	$1-\exp(-rt)$	0.000406
	标准 TKI PFS-PD	$1-\exp[\lambda(t-1)\gamma-\lambda t\gamma]$	$\lambda、\gamma$ 见表 1
	PD-死亡	$1-\exp(t/T*\ln(0.5))$	0.0222
CNS 亚组人群	PFS-死亡	$1-\exp(-rt)$	0.000406
	奥西替尼 PFS-PD	$p(t)=1-[(1+e\theta(t-1)\kappa)/(1+e\theta t\kappa)]$	$\theta、\kappa$ 见表 1
	PD-死亡	$1-\exp(t/T*\ln(0.5))$	0.1022
	PFS-死亡	$1-\exp(-rt)$	0.000406
	标准 TKI PFS-PD	$p(t)=1-[(1+e\theta(t-1)\kappa)/(1+e\theta t\kappa)]$	$\theta、\kappa$ 见表 1
	PD-死亡	$1-\exp(t/T*\ln(0.5))$	0.1022

2.3 医疗成本

本研究从中国医疗卫生角度出发，仅计算直接医疗费用。一线治疗中，患者接受奥希替尼、吉非替尼/厄洛替尼治疗，每 21 天为一周期，至疾病进展或不可耐受的不良反应。目前，奥希替尼在中国开展了慈善赠药活动，赠药活动所导致的用药成本变化均在模型种予以体现。在本研究中，我们只考虑 ≥ 3 级不良事件，包括腹泻、皮疹、食欲下降、ALT/AST 升高。

在疾病进展后接受后续治疗的患者中，分别有 23.7%、26.8%和 49.5%的患者接受了吉非替尼、厄洛替尼和化疗^[13-17]。化疗方面，研究假设初始均使用培美曲塞联合顺铂方案，经过 4 个疗程后采用培美曲塞维持治疗。其余患者进行最佳维持治疗（BSC）。BSC 治疗成本数据来自一项纳入 133 名中国患者的研究^[20]。而奥希替尼、吉非替尼/厄洛替尼和培美曲塞等药物主要治疗费用数据来自中国公立医院零售价格。随访费用包括影像学检查(CT)、实验室检查(血常规、尿常规、大便常规；肝肾功能；和肿瘤标志物等)。管理费用包括辅助治疗药物费用、给药费用、床位费和护理费用等。

2.4 效用值

本研究采用 Beenish 等人通过效用值换算表 (TTO) 对澳大利亚、中国、法国、韩国、中国台湾、英国等不同地区 NSCLC 患者健康效用值的研究, 获取了中国患者的效用值数据^[11, 21]。患者在 PFS 稳定状态的效用值是 0.804, PD 状态的效用值为 0.321, 并且对 ≥ 3 级的不良反应如皮疹、疲劳、腹泻、肝损伤所产生的负效用进行相应扣除。

2.5 敏感性分析

为检验评价模型结果的稳定性, 我们对模型参数进行了一维敏感性和概率敏感性 (PSA) 分析, 相关参数的分布类型及取值范围见表 3。在一维敏感性分析中, 我们设定参数值 95%CI 的上下限, 其中大部分数据的取值范围来自文献和当地收费标准, 对部分无法获得取值范围的数据, 如不良反应的效用值范围, 在基值基础上进行 $\pm 20\%$ 的浮动。由于奥希替尼是专利药品, 我们只对其进行 50% 的降价。一维敏感性分析结果以龙卷风图表示。

概率敏感性中, 我们将成本参数设定为 Gama 分布, 效用值设定为 Beta 分布, 通过抽取相应分布内的数值进行 10000 次蒙特卡罗模拟。根据中国药物经济学指南, 贴现率范围为 0%-8%, 概率敏感性分析结果以增量成本效果散点图以及可接受曲线表示。

成本数据、效用值、其他临床数据等以及分布范围等模型参数总结见表 3。

表 3. 主要医疗成本、效用值和其他参数汇总

Table3. Summary of main medical costs, utility values, and other clinical data

	理论值	范围	分布参数	来源
主要医疗成本(元)				
奥西替尼 (80mg)/日	510	255-510	γ (3998, 0.128)	本地数据
吉非替尼(250mg)/日	54.7	43.8-65.6	γ (272.5, 0.2)	本地数据
厄洛替尼(150mg)/日	76	60.8-91.2	γ 380, 0.2)	本地数据
后续治疗成本(元)				
培美曲塞/mg	8.1	7.89-26.8	γ (13.75, 0.590)	本地数据
顺铂/mg	1.57	1.25-1.88	γ (7.85, 0.2)	本地数据
补救性化疗/周期	11268.75	14651.4-40921.1	γ (18948, 0.584)	[20]

最佳支持治疗/周期	2423.89	1141-5706	γ (5046, 0.481)	[20]
随访成本/周期	840.7	632-1053	γ (6580, 0.128)	本地数据
管理成本 t/cycle	314.3	230.71-384.5	γ (2518, 0.125)	本地数据
严重不良事件处理成本(元)/周期				
腹泻	34.97	16.74-42	γ (189.47, 0.184)	[22]
皮疹	14.05	11.2-16.9	γ (70.2, 0.2)	[22]
食欲下降	175.07	123.9-282.22	γ (758.88, 0.231)	[22]
ALT/AST 增高	409.5	327.6-623.87	γ (2213, 0.185)	本地数据
效用值				
无进展生存期	0.804	0.536- 0.883	β (16.2, 3.9)	[11]
进展期	0.321	0.050- 0.473	β (6, 12.7)	[11]
皮疹	-0.1	-0.12 - -0.08	β (0.5, 0.2)	[11,21]
腹泻	-0.07	-0.088 - -0.053	β (8.75, 0.008)	[11,21]
其他临床数据				
贴现率	3%	0%-8%	固定值	
体表面积	1.72	1.5-1.9	Normal(16.8, 0.102)	
意向治疗人群中接受系统性治疗的比例	89.1%	28.1 to 92.9%	β (5.4, 0.165)	[13-17]
中枢转移人群中接受化疗的比例	51%	43.35 to 58.65%	β (3.4, 0.15)	[19]

3.结果

3.1 基础分析

在总人群中，奥希替尼治疗方案相对于吉非替尼/厄洛替尼治疗方案可以多获得 0.41QALYs，但相应需要多花费 139554.63 元，CNS 转移人群亚组中，奥

希替尼治疗方案相对于吉非替尼/厄洛替尼治疗方案可以多获得 0.61QALYs，但相应需要多花费 152326.72 元。总人群和 CNS 转移人群亚组中奥希替尼相对于吉非替尼/厄洛替尼的 ICER 分别为 340645.44 元和 246175.55 元。本研究根据 WHO 三倍人均 GDP 的判断标准，将 2018 年中国 3 倍人均 GDP（198018.0 元）作为阈值，结果显示奥希替尼相比吉非替尼/厄洛替尼在总人群和 CNS 转移人群亚组中均无经济学优势。基础分析结果见表 4。

表 4. 10 年内的累积成本、QALYs 和对应 ICER

Table 4. Cumulative costs, QALYs and corresponding ICER with in 10 years

人群	干预措施	总成本 (元)	增量成本	QALYs	增量 QALYs	增量成本比 (元/QALY)
总人群	奥西替尼	349385.10	139664.63	1.98	0.41	340645.44
	标准 TKI	209720.47		1.57		
CNS 转移人群	奥西替尼	251515.11	152326.72	1.63	0.61	246175.55
	标准 TKI	99188.39		1.01		

3.2 敏感性分析

在一维敏感性分析中我们对药物成本、随访成本、效用值等主要的模型参数，进行不确定性分析，结果如图 2、图 3 所示。如图所示、无论在总人群还是 CNS 转移患者亚组中，对于整个模型 ICERs 值影响最为显著的均为 PFS 阶段的效用值，其次为奥西替尼价格，奥西替尼价格变化甚至可以改变研究结果，PD 阶段效用值和贴现率对于分析结果也有一定影响。其它变量中，吉非替尼和厄洛替尼价格、其他治疗方案成本等对分析结果的较小甚至可以忽略。

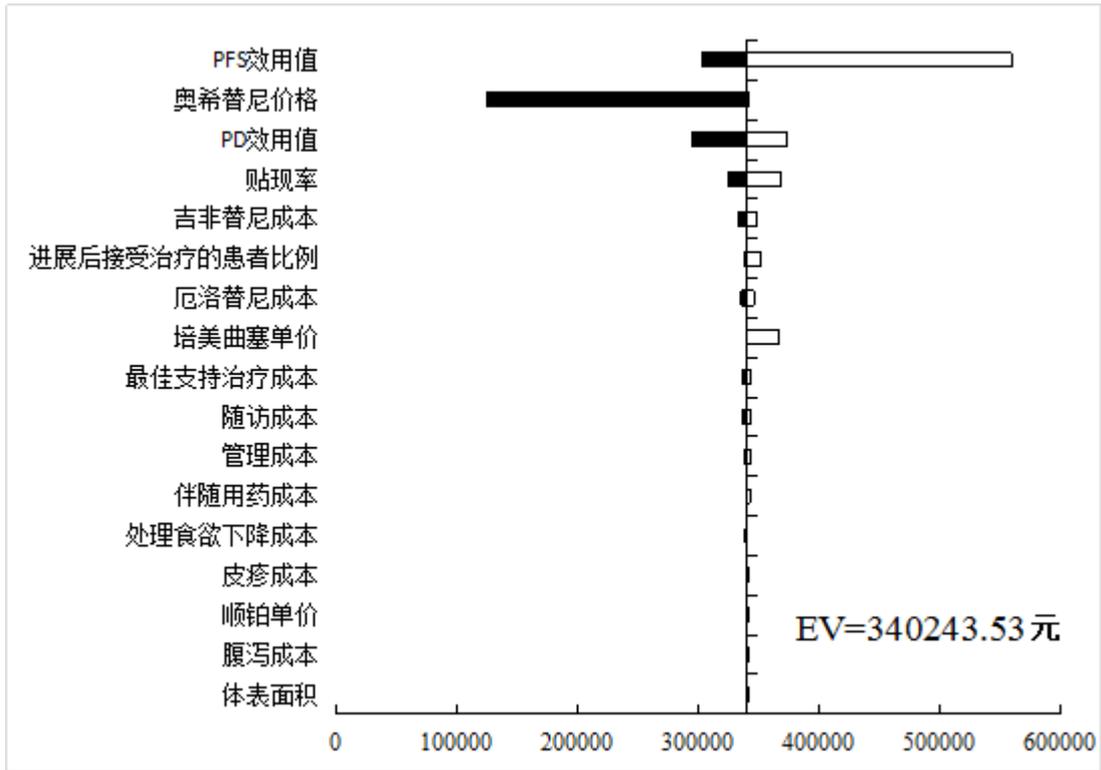


图 2. 总人群龙卷风图

Figure 2. Tornado diagram of the ICER in total population

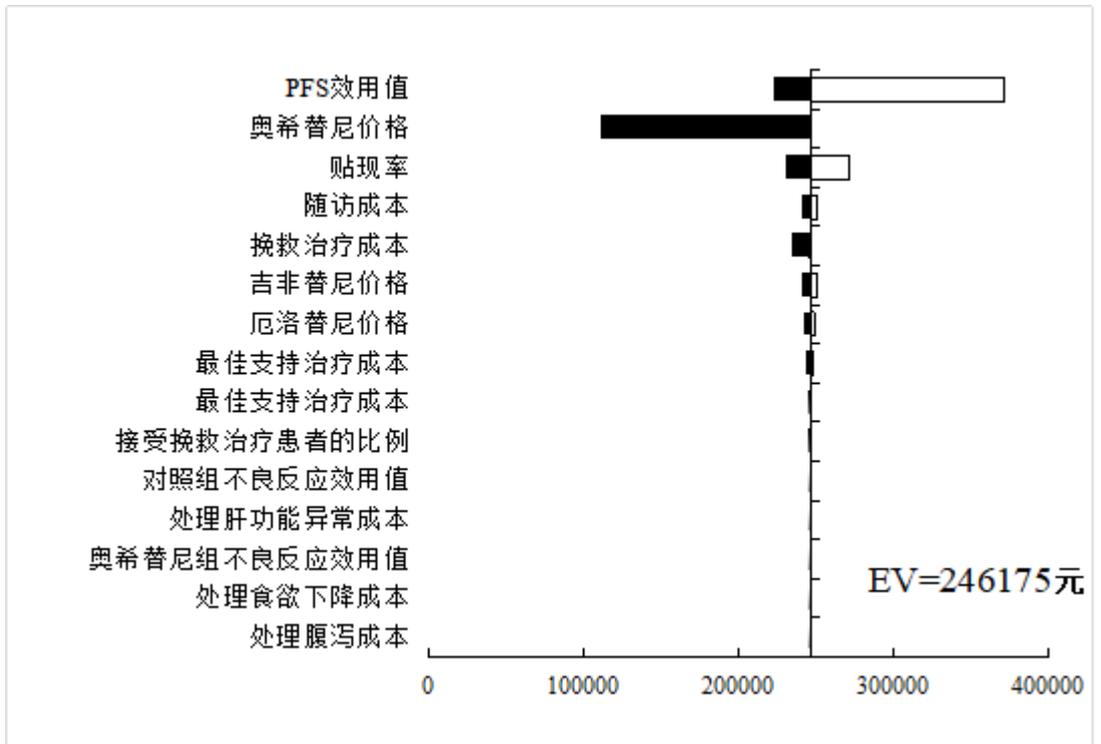


图 3. CNS 转移患者人群龙卷风图

Fig.3. Tornado diagram of the ICER in CNS metastases population

我们选取对模型稳定性影响较大的参数进行 PSA 分析，将主要医疗成本如吉非替尼、厄洛替尼、奥西替尼的成本，随访、药品管理和不良反应处理费用及 PFS、PD 的效用值设置概率分布，通过 MentoCarlo 模拟 10000 次得到总人群、CNS 转移人群亚组增量成本效果散点图（图 4、图 5），从散点图中可以看出，对于总人群，所有的散点均分布在支付阈值上方。成本效用可接受曲线表明，在总人群和 CNS 转移人群中，当 WTP 分别设置为 480000 元，300000 元时，奥希替尼相比于吉非替尼/厄洛替尼 100% 具有成本-效用，结果如图 5、图 6 所示。成本效用散点图与可接受曲线结果均说明在目前中国 WTP 下，奥西替尼治疗方案相对于吉非替尼/厄洛替尼等传统 EGFR-TKI 方案不具有成本效果优势。

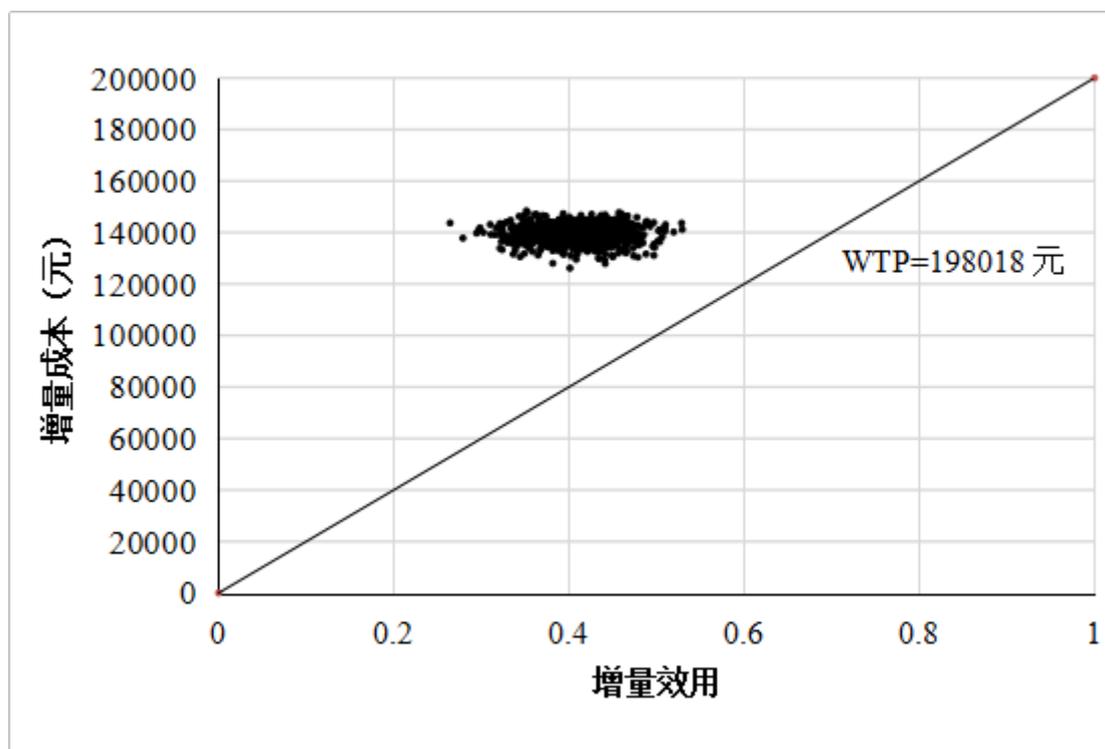


图 4.总人群散点图

Fig.4. Scatter plot of the ICER in total population

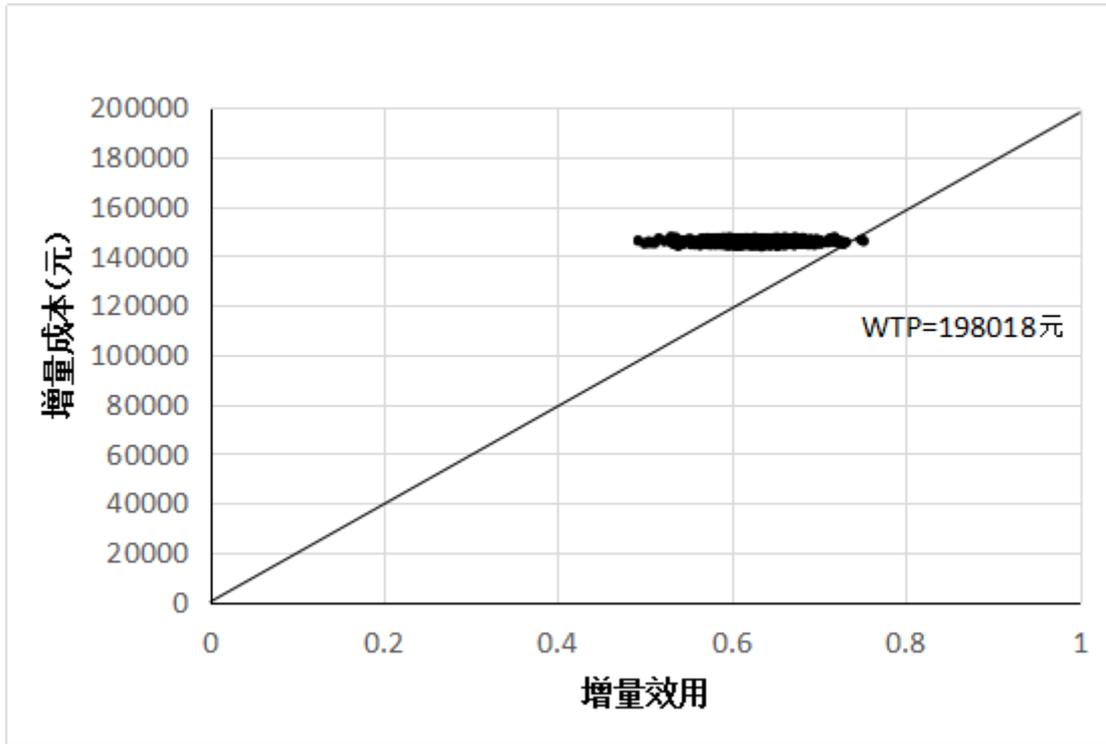


图 5.CNS 转移患者人群散点图

Fig. 5. Scatter plot of the ICER in CNS metastases population

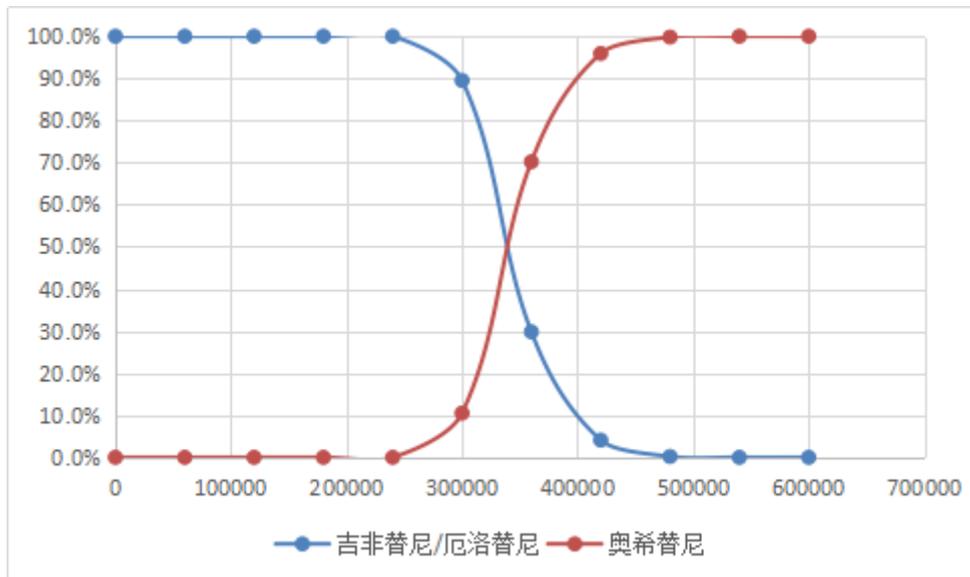


图 6. 总人群成本效用可接受曲线

Fig. 6. acceptability curve of the ICER in total population

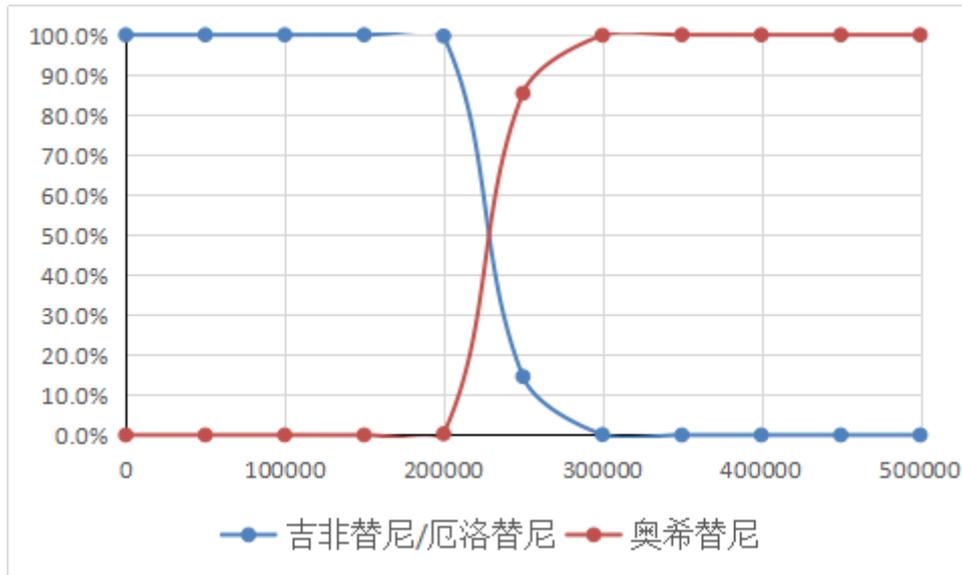


图 7. CNS 转移人群成本效用可接受曲线

Fig. 7. acceptability curve of the ICER in CNS metastases population

4. 讨论

随着新型抗肿瘤药物的广泛使用，患者和公共卫生系统的经济负担显著增加，已成为发达国家和发展中国家决策者关注的话题。特别是在中国，解决过高的医疗费用带来的挑战已成为一项紧迫的问题。

奥希替尼最初于 2015 年 11 月在美国上市，随后于 2017 年 3 月在中国上市，用于 EGFR 突变的 NSCLC 的二线治疗。此前已有多项关于奥希替尼作为二线治疗方案的经济学评价研究，而无论是英国、美国或是中国的相关研究，其结果均表明奥希替尼作为 NSCLC 二线治疗方案对比传统化疗不具有明显的经济学优势^[20, 22-23]。

目前，奥希替尼已经在美国等国家和地区被批准作为 NSCLC 一线治疗。Pedro 等^[24]在美国和巴西对奥希替尼和传统 EGFR-TKI 药物在 NSCLC 患者中的经济型进行了评估，结果表明奥希替尼由于价格昂贵，作为一线治疗方案对比传统 EGFR-TKI 药物同样不具有经济优势。奥希替尼在中国初上市时价格为 51000 元/盒，远远高于吉非替尼和厄洛替尼等传统 EGFR-TKI 药物。既往两项国内关于奥希替尼对比传统 EGFR-TKI 药物经济学研究均基于奥希替尼初上市价格，两项研究均指出由于高昂的价格，奥希替尼在当时并不是一个具有经济性的治疗策略^[25-26]。2018 年 10 月 10 日，国家医保局正式宣布奥希替尼作为

国家医保谈判品种纳入医保。目前奥希替尼医保价格是 15300 元/盒，降幅达到 70%。因此，为了确定奥希替尼在纳入医保价格大幅下降后的情况下，其作为一线治疗与其他 EGFR-TKI 药物相比的经济性，从而为临床决策者和医疗保险决策者提供更全面的证据，我们建立了一种 Markov 决策分析模型来评估这种药物的成本效用。

由于不能获得 FAURA 研究中 CNS 转移人群的总体生存数据，我们对其 OS 数据进行了假设，依据国内一篇纳入 215 例发生 CNS 转移的 NSCLC 患者的前瞻性研究结果，一线 TKI 治疗后的 CNS 转移患者生存时间为 4.5 个月，该生存时间和先前关于日本、韩国 NSCLC 患者发生 CNS 转移后的生存分析队列研究结果并无较大差别^[27-28]。为探讨假设各因素对 ICER 的影响程度，在一维敏感性分析中我们对 PD 效用值和各后续治疗方案进行单因素分析以，结果显示进展后治疗方案对结果影响较小，表明了结果的稳定性。

CNS 转移是 NSCLC 最常见、最严重的并发症之一。相比吉非替尼和厄洛替尼，奥希替尼对血脑屏障的穿透能力更强。临床试验结果显示，奥希替尼能够显著延长 CNS 转移患者的无进展生存期(15.2 vs. 9.6 个月，HR = 0.47, 95% CI: 0.3-0.74; P < 0.001)，因此，我们在本次分析中纳入了一个 CNS 转移患者亚组的评估。基础分析显示，与普通人群相比，奥希替尼方案在 CNS 转移患者亚组中的健康产出较总人群更加显著(0.61 vs 0.18 QALYs)，总治疗成本也相对更低(139664.63 元 vs 156490.08 元)，但是，即便是在临床收益更高的 CNS 亚组中，奥希替尼相比传统 EGFR-TKI 药物仍未体现出经济学优势。

近年来，为了进一步提高患者对药物的可及性，减轻患者用药负担，国家出台一系列医保相关政策，降低药品费用。此次评估的 3 种药品，奥希替尼纳入了 2019 年国家医保谈判药品，吉非替尼纳入第二批国家组织集中采购药品目录，厄洛替尼纳入 2018 年 17 种国家谈判抗癌药品目录。相比于初上市价格，3 种药品经过谈判并纳入医保后价格均有较大幅度下降。但奥希替尼由于上市时间较短，目前其价格相比另外两种药品仍然较高，日均治疗费用分别为吉非替尼的 9.3 倍和厄洛替尼的 6.7 倍。在这样的情况下，如此巨大的价格差异所带来的成本劣势尚无法完全通过其临床疗效来弥补。研究结果也表明，无论在总人群还是 CNS 转移人群亚组中，奥希替尼相对于吉非替尼/厄洛替尼

的 ICER 值都高于我们设定的 WTP 阈值。但是我们也发现，由于药品价格下降以及相对较大的临床优势，奥希替尼相对于其他两种药品的 ICER 值已经与 WTP 阈值十分接近，尤其对于 CNS 转移患者亚组，两者 ICER 值仅仅相差不到 5 万原元。考虑到中国地域间经济发展水平并不均衡，各地 GDP 差异较大，2018 年人均 GDP 最高的省份和最低的省份相差达 4.4 倍。如果以各省份 2018 年 GDP 单独设置 WTP 阈值，则对于总人群，奥希替尼相对于吉非替尼/厄洛替尼在北京、上海、天津和江苏具有经济学优势；对于 CNS 转移患者亚组，奥希替尼在北京、上海、天津、江苏、浙江、福建、广东等地具有经济学优势。可以预见的是，随着社会经济的发展和人均 GDP 的不断提高以及药品价格的下降，奥希替尼将在更多地区具有经济学优势。此外，国外有研究指出，患者在生命的最后阶段所的时间，相比其在生命的任何其他阶段相同时间，往往对他们以及社会更有价值^[29]。在英国和美国，已经出台了针对生命末期的治疗政策，提高社会平均支付意愿的门槛。因此，结合中国经济发展水平和社会平均支付意愿，探索奥希替尼的合理医保支付标准，将有助于进一步提高靶向药的可及性和依从性，延长肺癌患者存活时间，提高生命质量。

参考文献

- [1]JEMAL A, BRAY F, CENTER M M, et al. Global cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin,2011,61(2):69-90.
- [2]HIRSCH F R, JR P A B. EGFR testing in lung cancer is ready for prime time[J]. Lancet Oncology,2009,10(5):522-527.
- [3]YANG G, WANG Y, ZENG Y, et al. Rapid health transition in China, 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010[J]. Lancet,2013,381(9882):1987-2015.
- [4]SHI Y, LI J, ZHANG S, et al. Molecular epidemiology of EGFR mutations in asian patients with advanced non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology-mainland China subset analysis of the PIONEER study[J]. PLoS One, 2015,10(11):e0143515.

- [5]WU Y L, ZHOU C, HU C P, et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*,2014,15(2): 213-222.
- [6]ZHOU C, WU YL, CHEN G, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-smallcell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study[J]. *Lancet Oncol*,2011,12(8): 735-742.
- [7]MORGILLO F, DELLA CORTE C M, FASANO M, et al. Mechanisms of resistance to EGFR-targeted drugs: lung cancer[J]. *Esmo Open*.2016,1(3):e000060.
- [8]GOSS G, TSAI C M, SHEPHERD F A, et al. Osimertinib for pretreated EGFR Thr790Met-positive advanced non-small-cell lung cancer (AURA2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study[J]. *Lancet Oncol*,2016,17(12): 1643-1652.
- [9]MOK T S, WU Y L, AHN M J, et al. Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-Positive lung cancer[J]. *N Engl J Med*,2017,376(7):629-640.
- [10]SORIA J C, OHE Y, VANSTEENKISTE J, et al. Osimertinib in untreated EGFR-Mutated advanced non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*,2018,378(2):113-125.
- [11]NAFEES B, LLOYD A J, DEWILDE S, et al. Health state utilities in non-small cell lung cancer: An international study. *Asia-pacific Journal of Clinical Oncology*. 2017,13(5), e195-e203.
- [12]RAMALINGAM S S , VANSTEENKISTE J , PLANCHARD D , et al. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC[J].*N Engl J Med*, 2019, 382(1):1-10.
- [13]NISHIE K, KAWAGUCHI T, TAMIYA A, et al. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors beyond progressive disease: a retrospective analysis for Japanese patients with activating EGFR mutations[J]. *J Thoracic Oncol*,2012,7(11):1722-1727.
- [14]TUDOR R A, D'SILVA A, TREMBLAY A, et al. Beyond disease-progression: clinical outcomes after EGFR-TKIs in a cohort of EGFR mutated NSCLC patients[J]. *PLoS One*,2017,12(8):e0181867.

- [15]NA F, ZHANG J, DENG L, et al. Continuation of tyrosine kinase inhibitor is associated with survival benefit in NSCLC patients with Exon 19 deletion after solitary progression[J]. *J Cancer*,2017,8(18):3682-3688.
- [16]PARK K, YU C J, KIM S W, et al. First-line erlotinib therapy until and beyond response evaluation criteria in solid tumors progression in Asian patients with epidermal growth factor receptor mutation-positive non-small-cell lung cancer: the ASPIRATION study[J]. *Jama Oncol*,2015,2(3):1-8.
- [17]KUO C H, LIN S M, LEE K Y, et al. Subsequent chemotherapy improves survival outcome in advanced non-small-cell lung cancer with acquired tyrosine kinase inhibitor resistance[J].*Clin Lung Cancer*,2010,11(1):51-56.
- [18]XU W, LI R W, JIN X, et al. Comparative survival analysis of the treatment options for TKI resistant advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients: a meta-analysis[J]. *Int J Clin Exp Med*,2016,9(9):17822-17831.
- [19]ZHU Q, SUN Y, CUI Y, et al. Clinical outcome of tyrosine kinase inhibitors alone or combined with radiotherapy for brain metastases from epidermal growth factor receptor (EGFR) mutant non small cell lung cancer (NSCLC)[J]. *Oncotarget*, 2017,8(8): 13304-13311.
- [20]WU B, GU X, ZHANG Q. Cost-effectiveness of osimertinib for EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer after progression of first-line EGFR TKI therapy[J]. *J Thoracic Oncol*,2018,13(2):184-193.
- [21]NAFEES B, STAFFORD M, GAVRIEL S, et al. Health state utilities for non small cell lung cancer[J]. *Health Quality Life Outcomes*,2008, 6(1): 84.
- [22]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):1-17.
- [23]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.

- [24]AGUIAR P N, 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.
- [25]CAI H F, ZHANG L F, 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.
- [26]WU B, GU X, 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.
- [27]KIM H R, LEE J C, KIM Y C, et al. Clinical characteristics of non-small cell lung cancer patients who experienced acquired resistance during gefitinib treatment[J]. Lung Cancer,2014, 83(2):252-258.
- [28]HSU F, DE CALUWE A, ANDERSON D, et al. EGFR mutation status on brain metastases from non-small cell lung cancer[J]. Lung Cancer,2016,96:101-107.
- [29]ROUND J. Is a QALY still a QALY at the end of life?[J]. J Health Economics, 2012,31(3):521-527.