

奥希替尼一线治疗非小细胞肺癌药物经济学评价

梁平¹ 贾佳¹ 张笑丹² 陈利荣¹ 冯锐¹

(1. 河北医科大学第四医院药学部 石家庄 050011; 2. 河北省胸科医院)

摘要 目的:基于卫生服务体系的角度,评价奥希替尼相对于标准表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)吉非替尼或厄洛替尼一线治疗非小细胞肺癌(NSCLC)的经济性。**方法:**基于FLAURA临床试验数据建立Markov模型,以增量成本-效果比(ICER)为指标评价奥希替尼与标准EGFR-TKI(吉非替尼或厄洛替尼)的成本-效果。模型周期为1个月,基线分析时间跨度设为5年,折现率为5%。采用单因素敏感度分析和概率敏感度分析对结果的不确定性进行评价。**结果:**5年的模拟结果显示,与标准EGFR-TKI组相比,奥希替尼组多获得0.73质量调整生命年(QALYs),成本增加了42.3万元。ICER为57.9万元/QALY,超过了3倍人均国内生产总值(GDP);敏感度分析结果提示,贴现率和奥希替尼的费用对总成本影响最大,其他参数影响较小。**结论:**奥希替尼一线治疗能延长NSCLC患者的生命年,提高生命质量,但同时也增加医疗成本。根据WHO 3倍人均GDP的判断标准,使用奥希替尼不具有成本-效果优势。

关键词 奥希替尼;表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂;非小细胞肺癌;成本-效果分析

中图分类号:F407.7 **文献标识码:**A **文章编号:**1005-0698(2021)03-0197-05

Cost-effectiveness of Osimertinib as First-line Treatment in Non-small Cell Lung Cancer

Liang Ping¹, Jia Jia¹, Zhang Xiaodan², Chen Lirong¹, Feng Rui¹

1. Department of Pharmacy, Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, China;

2. Hebei Provincial Chest Hospital

ABSTRACT Objective: To evaluate the economy of osimertinib compared with standard EGFR-TKI gefitinib or erlotinib in first-line treatment of advanced cell lung cancer based on the perspective of health service system. **Methods:** Markov model was established by collecting the related data in FLAURA clinical trial, the cost-effectiveness ratio of the two regimens was evaluated using the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) as the evaluation index. The model period was 1 month, and the baseline analysis time span was set to 5 years, with a discount of 5%. The uncertainty of the results was evaluated with single factor sensitivity analysis and probability sensitivity analysis. **Results:** The 5-year simulation results showed that compared with the standard EGFR-TKI group, the osimertinib group obtained 0.73 quality-adjusted life years (QALYs) more and increased the cost by 423 000 yuan. The ICER was 579 000 yuan/QALY, and the ICER exceeded three times GDP per capita; the results of sensitivity analysis suggested that the discount rate and the cost of osimertinib had the greatest impact on the total cost, and other parameters had little impact. **Conclusion:** First-line treatment with osimertinib can prolong the life years of NSCLC patients, improve the quality of life, and also increase medical costs. According to the judgment criteria of WHO 3 times GDP per capita, there is no comparative advantage of cost-effectiveness with the use of osimertinib.

KEY WORDS Osimertinib; Epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors; Non-small cell lung cancer; Cost-effectiveness analysis

目前,肺癌已成为我国死亡率最高的恶性肿瘤之一,其中非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)约占所有肺癌的80%,并且约75%的患者发现时已处于中晚期,5年的生存率很低。其中,10%~20%的白种人患者和48%的亚裔存在表皮生

长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)突变,EGFR基因突变是NSCLC基因突变患者最常见的类型^[1]。随着分子靶向治疗的快速发展,第一、二代表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibi-

基金项目:河北省卫生厅科研项目(编号:20170739)

通信作者:冯锐 Tel:13673211105 E-mail:fengrui-125@163.com

tor, EGFR-TKI) 虽然在无进展生命年 (progression-free survival, PFS) 和总生命年 (over-all survival, OS) 上取得一定进展, 但标准 EGFR-TKI 治疗 9~13 个月后, 肿瘤会发生进展。在肿瘤发生进展的患者中, 约 60% 来自 T790M 突变而导致耐药^[2]。而第三代 EGFR-TKI 奥希替尼已被证明对 EGFR-TKIs 的敏感性突变和 T790M 突变更有效。目前, 有关奥希替尼治疗 NSCLC 的临床试验有 AURA 系列的研究, 尤其是 FLAURA 试验, 结果表明与标准 EGFR-TKI 相比, 奥希替尼可延长 EGFR 突变阳性晚期 NSCLC 患者的 PFS 及 OS, 且不良事件发生率较低^[2~4]。鉴于美国国立综合癌症网络 (NCCN) 指南和中国临床肿瘤学会 (CSCO) 指南的推荐, 美国食品药品监督管理局 (FDA) 和中国国家药品监督管理局 (NMPA) 分别在 2018 年 4 月和 2019 年 9 月批准奥希替尼用于一线治疗 EGFR 敏感突变阳性晚期 NSCLC 患者^[5~7]。因此, 奥希替尼治疗方案的药物经济学评价也需要随之更新, 尤其是基于多来源参数的模型法, 更需要基于不同模型设定和参数来源探讨结果的稳健性。本研究采用 FLAURA 数据对奥希替尼相比标准 EGFR-TKI 一线治疗 NSCLC 进行经济学评价, 并将评价方法、结果与现有研究进行比较分析, 进一步探讨奥希替尼的成本效果, 为国家医保目录动态调整和专利药谈判提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

临床资料数据来自 FLAURA 试验及国外发表的相关文献^[8,9]。研究对象纳入标准: ①年龄 ≥ 18 岁; ②确诊 EGFR 外显子 19 缺失或外显子 21L858R 突变或与其他 EGFR 突变同时存在; ③既往未接受过系统性治疗的局部晚期或转移性 NSCLC 患者。

1.2 模型结构

基于卫生服务体系的角度, 通过构建动态 Markov 模型, 对奥希替尼和标准 EGFR-TKI (吉非替尼或厄洛替尼) 两种治疗方案的临床和经济产出进行分析。使用 TreeAge Pro 2011 软件构建 Markov 模型, 模拟 FLAURA 试验的结果, 评估奥希替尼对比标准 EGFR-TKI 的增量成本-效果比 (ICER)。该模型包括两个健康状态和 1 个死亡状态: 无进展、进展、死亡。模型结构见图 1。患者入组时均在无进展状态, 即 NSCLC 的 III B/IV 期。在每个周期的模拟中, 患者将存在于某一状态中, 并接受相关药物治疗。模型的循环周期为 1 个月, 研究时限为 5 年。

模型根据转换概率将假设的患者重新分布在 3 种状态之间, 假定初始状态为无进展, 死亡为终末状态。

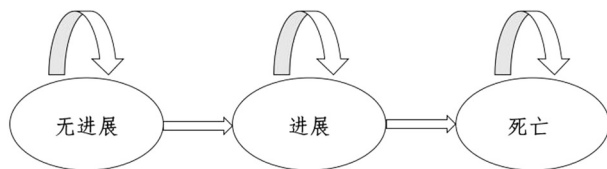


图 1 晚期 NSCLC 的 Markov 模型

给药方案: 试验组: 奥希替尼 80 mg qd; 对照组: 标准 EGFR-TKI (单用厄洛替尼 150 mg qd 或单用吉非替尼 250 mg qd)。试验组和对照组分别使用奥希替尼和标准 EGFR-TKI 直至疾病进展或死亡。

从 FLAURA 试验中提取相关数据, 截至 2016 年 3 月, 奥希替尼与标准 TKI 相比, 一线治疗 NSCLC 显著延长 PFS [18.9 vs. 10.2 个月, 风险比 (hazard ratio, HR) = 0.46, 95% CI (0.37, 0.57), $P < 0.001$], 对于 NSCLC 脑转移患者, 奥希替尼治疗患者的颅内反应率较高^[10]。虽然临床试验观察时间相对较短, 但模型研究是终身的。参数生存模型可以根据给定的时间预测存活率。Weibull 函数用于模拟样本组的 PFS 和 OS 曲线, 以确定每个 Markov 状态的转移概率。计算出的 scale (λ) 和 shape (γ) 参数以及 Weibull 函数的调整后的 r^2 值来源于已发表文献^[11]。结果见表 1。 $S(t) = P(\check{T} \geq t) = \exp(-\lambda T^\gamma)$ 来计算在时间 t 内的存活概率。从无进展状态到进展状态的转移概率计算公式为 $P(t) = 1 - \exp[-\lambda(t-u)^\gamma - \lambda t^\gamma]$, 进展状态到死亡的转移概率公式^[8]为 $P(t) = 1 - \exp[-\ln(1-p_{os})/t_m \times t]$ 。 u 为循环周期, t 为 u 的整数倍, 即研究时间, t_m 为中位随访时间。 $Pos; t$ 时刻的死亡率 (取平均值)。

表 1 模型输入的参数

输入参数	价值 (范围)	来源 (参考文献)
奥希替尼 PFS 的 Weibull 生存模型	Scale = 0.0089881; shape = 1.5005341; $r^2 = 0.9876568$	Cai 2019 ^[11]
对照组 PFS 的 Weibull 生存模型	Scale = 0.0217580; shape = 1.4609727; $r^2 = 0.9963140$	Cai 2019 ^[11]
奥希替尼 OS 的 Weibull 生存模型	Scale = 0.0038858; shape = 1.3594015; $r^2 = 0.9801747$	Cai 2019 ^[11]
对照组 OS 的 Weibull 生存模型	Scale = 0.0091946; shape = 1.2232394; $r^2 = 0.9801747$	Cai 2019 ^[11]

1.3 成本与效用值

效用值数据来源: FLAURA 试验尚未报告健康偏好分数或效用值, 因此, 使用数据来自文献^[12,13], PFS 的效用值为 0.804, 进展期的效用值为 0.321。效用测量是一种确定患者健康的某种状态的偏好程度的方法。效用值的范围 0~1, 其中 0 表示死亡, 1

表示完全健康。

成本数据来源: Markov 模型仅考虑直接医疗费用,包括药物费用、检查费用、随访费用、支持治疗费用、严重不良事件(SAE)治疗费用、终末期姑息治疗费用。药物费用来源于2019年药智网(<https://www.yaozh.com>)全国各省药品中标价平均值。其他费用来自文献^[11]。见表2。该模型包括FLAURA试验中报告的3级或4级所有的不良事件。根据以下公式计算SAE的治疗成本:每个周期的SAE的成本×相关治疗计划中SAE的累积概率。奥希替尼组SAE发生率为32%,标准EGFR-TKI组SAE发生率为41%。

表2 两组方案医疗成本构成(元)

参数	均值	极值		来源
		上限	下限	
奥希替尼每日费用(元)	555	600	510	2019 市场价
吉非替尼每日费用(元)	131	228	54.7	2019 市场价
厄洛替尼每日费用(元)	191	200	182	2019 市场价
每次发生SAE的成本(元)	2241	2804	1684	Cai 2019 ^[11]
后续治疗费用/周期(元)	366	458	275	Cai 2019 ^[11]
支持性治疗费用/周期(元)	2222	5231	1046	Cai 2019 ^[11]
EGFR 突变检测费用(元)	2730	3188	2278	Cai 2019 ^[11]

1.4 基础分析与敏感性分析

建立 Markov 模型以估计用奥希替尼和标准TKI治疗NSCLC患者的质量调整生命年(quality-adjusted life years, QALYs)和长期费用。主要研究终点是不同时间点的ICER。中国NSCLC患者的ICER的阈值尚未达成一致。根据世界卫生组织(WHO)建议:当ICER < 1倍人均国内生产总值(GDP),增加的成本完全值得;ICER < 3倍人均GDP,增加的成本是可接受的;而当ICER > 3倍人均GDP,增加的成本是不值得的^[14]。将2018年中国人均GDP(6.45万元)作为阈值^[9,15],本研究结果与其进行比较。

单因素敏感性分析和概率敏感性分析评估了模型不确定性对不同治疗方案成本效果的影响。单因素敏感性分析保持其他参数不变,改变变化范围内的各个模型参数,然后验证各个模型参数对结果的影响。模型中的关键参数在95%置信区间(CI)内或基线值的±20%内变化。

2 结果

2.1 基线分析结果

与标准EGFR-TKI相比,奥希替尼一线治疗NSCLC导致每位患者增加0.73 QALY(1.546 vs. 0.816 QALY),增量成本为422 771.2(539 659.1 vs. 116 887.8)元,ICER为579 138.8。奥希替尼一线治疗NSCLC的策略更有效,但成本较高。见表3。

表3 两组方案成本效果分析

药品	成本(元)	效果(QALYs)	增量成本(元)	增量效果(QALYs)	ICER
吉非替尼/厄洛替尼	116887.8	0.816	-	-	-
奥希替尼	539659.1	1.546	422771.2	0.73	579138.8

2.2 敏感性分析

在一线治疗中,奥希替尼和标准TKI比较,使用TreeAge Pro 2011软件进行单因素和概率敏感性分析来测试模型的响应性和结果的稳健性,然后使用Excel软件绘制龙卷风图。单因素敏感性分析结果显示,贴现率对结果的影响最大,其次是奥希替尼费用,无进展效用值,支持性治疗费用,TKI费用,进展效用值。其他变量参数对结果分析影响较小。见图2。

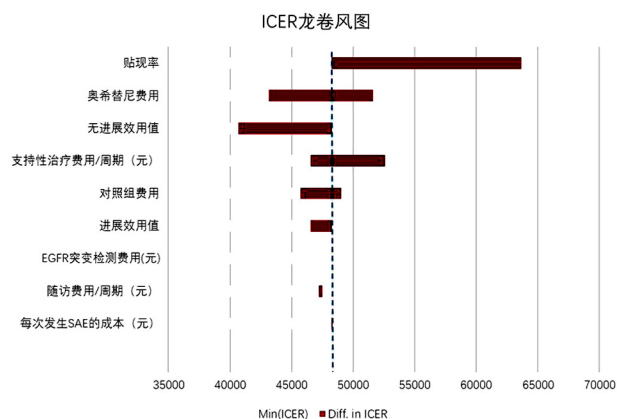


图2 单因素敏感性分析龙卷风图

来自PSA的所有10 000次模拟结果都落在意愿支付(willingness-to-pay, WTP)阈值(3倍人均GDP)曲线上的“更昂贵,更有效”的象限中,所有迭代基本都超过了19.35万元的WTP阈值。可接受性曲线显示,奥希替尼在WTP阈值为19.35万元时不具有成本-效果优势。见图3。

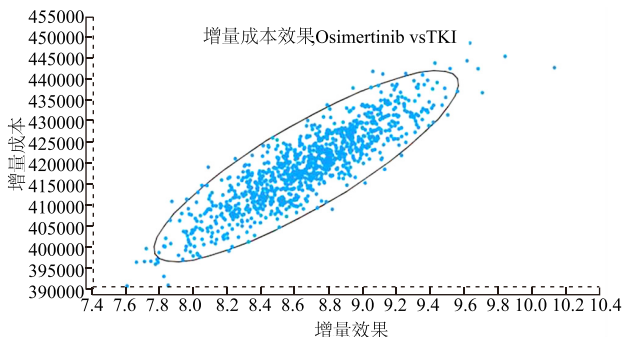


图3 蒙特卡洛散点图

3 讨论

通过建立 Markov 模型对两种治疗方案的成本效果进行了评价。基于模型的经济评估发现,对于晚期NSCLC伴有EGFR突变的患者,奥希替尼与标

准 EGFR-TKI 相比,一线治疗延长了 PFS 和 OS。模型结果显示,该研究的初步结果发现,一线接受奥希替尼治疗的患者获得 1.546 QALYs,相比一线接受 TKI 的患者 ICER 为 57.9 万元/QALY。通过增量成本效果分析,与标准 TKI 相比,奥希替尼一线治疗策略的 ICER 远超出 WTP 阈值(19.35 万元/QALY),除非奥希替尼成本降低至目前成本 50%。

目前,国内有关奥希替尼治疗 NSCLC 的药物经济学研究仅 1 篇^[15],分析了在中国二线治疗 NSCLC 的经济学评价。在赠药情况下,使用奥希替尼对比化疗二线治疗具有成本-效果优势。奥希替尼二线治疗情况下在中国有医保和赠药情况。英文文献中有奥希替尼一线治疗在加拿大、中国和美国的药物经济学评价^[8,9,11],得出的结论均为奥希替尼一线治疗 NSCLC 可以提高生命质量,但不具有成本-效果优势,奥希替尼的价格对经济分析结果有重大影响。二线治疗研究有两篇,Bertranou 等^[16]从英国角度分析,在 EGFR-T790M 突变阳性 NSCLC 患者的二线治疗中,奥希替尼可能被认为是一种具有成本-效果性的治疗选择;Wu 等^[17]从美国和中国角度分析,奥希替尼治疗 T790M 突变 NSCLC 不可能具有成本-效果优势。

本研究通过经济模型模拟综合了 5 年时间范围内相关的最新证据和成本效果。与常用的 Meta 分析技术相比,这种方法可以根据临床试验中通常持续时间较短的最佳证据进行长期预测。本研究也存在一定的局限性:①本研究无法获得 FLAURA 试验中的个体患者数据。从该试验的生存曲线中提取数据的方法提供了近似于试验中观察到的实际生存数据;②FLAURA 试验研究的对象为 Ex19del or L858R 突变,奥希替尼对 T790M 更敏感,对于 T790M 患者更有效,因此该研究不代表所有一线治疗 NSCLC 患者。FLAURA 试验并不全是亚裔人群,试验结果与真实的中国数据可能有一定误差;③未得到单药治疗 NSCLC 各状态的效用值,只获得了 NSCLC 各状态的效应值,理论上奥希替尼与吉非替尼或厄洛替尼疾病各状态的效应值不同;④目前没有适合中国国情的癌症相关 ICER 阈值。根据“中国药物经济学评价指南”建议,本研究采用中国研究人员常用的 3 倍人均 GDP 作为药物经济学研究阈值。对于中国肺癌患者奥希替尼一线治疗方案的经济评价仍未检索到公开发表的文献,只能基于现有最新临床数据进行模拟和外推。但总的来说,奥希替尼的使用,很可能将改变现有 NSCLC 的 III B/IV 期患者一线用药的临床路径。但是,奥希替尼对后续治疗方案的

用药选择以及疾病病程会产生影响,尚需要更多临床研究或真实世界证据。因此,需要进一步开展奥希替尼基于真实世界的研究,探讨奥希替尼对临床路径、对效果和费用的影响,为卫生和医保决策者提供更加全面的证据。

综上,对于晚期 NSCLC 患者,确诊的 EGFR 突变,奥希替尼是一种有效的一线治疗方法,与标准 EGFR-TKIs 相比,可延缓疾病进展并延长生存期。然而,由于其成本高,奥希替尼与标准 TKI 的 ICER 超过了 WTP 阈值(19.35 万元/QALY),这表明奥希替尼的一线使用不具有成本-效果优势,除非奥希替尼降低至目前成本 50%。这些结果可用于指导中国医疗系统做出 NSCLC 一线治疗的临床决策和医保要求。

参 考 文 献

- 1 Reck M, Rabe KF. Precision diagnosis and treatment for advanced non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(9): 849-861
- 2 Mok TS, Wu YL, Ahn MJ, et al. Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M- positive lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(7): 629-640
- 3 Jänne PA, Yang JC, Kim DW, et al. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(18): 1689-1699
- 4 Goss G, Tsai CM, Shepherd FA, 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 Oncology*, 2016, 17(12): 1643-1652
- 5 NCCN. NCCN clinical practice guidelines in non-small cell lung cancer (2019 Version VII) [DB/OL]. (2019-01-18) [2020-06-30] <http://www.nccn.org>
- 6 FDA. FDA approves frontline osimertinib for NSCLC [EB/OL]. (2019) [2020-06-30] <http://onclive.com>
- 7 CSCO. CSCO Chinese society of clinical oncology in non-small cell lung cancer (2020 Version) [EB/OL]. (2020) [2020-06-30] <http://guide.medlive.cn/guideline>
- 8 Ezeife DA, Kirk V, 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
- 9 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*, 2019, 24(3): 349-357

(下转第 209 页)

度,尤其是利用微信新闻或公众号推送口罩使用的相关视频和内容,电视在黄金时间段、热播电视剧中插播有关正确使用口罩的视频或动漫,图文并茂,提高公众认识,多种途径和方式科普口罩使用的知识,同时宣教呼吸道传染病预防控制相关知识,提高公众对传染病的防控意识,为今后类似的公共安全事件提高防控能力。

参 考 文 献

1 国家卫生健康委员会办公厅,国家中医药管理局办公室. 关于印发新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第五版)的通知国卫办医函[2020]103号[EB/OL]. (2020-02-05) [2020-02-06] http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-02/05/content_5474791.htm

2 中国健康教育中心. 新型冠状病毒感染的肺炎健康教育手册[EB/OL]. (2020-02-16) [2020-03-24] http://www.gov.cn/fuwu/2020-02/10/content_5476794.htm

3 卫生应急办公室. 截至3月22日24时新型冠状病毒肺炎疫情最新情况[EB/OL]. (2020-03-23) [2020-03-24] <http://www.nhc.gov.cn/yjb/s7860/202003/fbd8871d80574991a4913cd180f83402.shtml>

4 周艳萍,姜怡,饶翻,等. 新型冠状病毒肺炎疫情期间公众使用口罩现状调查[J]. 护理研究,2020,34(11):2041-2044

5 原国家卫生部. 医院隔离技术规范.[EB/OL]. (2020-02-09) [2020-03-24] <http://www.nhc.gov.cn/wjw/s9496/>

200904/40116/files/3f2c129ec8d74c1ab1d40e16c1ebd321.pdf

6 原国家质检总局. GB19083-2010 医用防护口罩技术要求[M]. 北京:中国标准出版社,2010:1

7 国家卫生健康委员会. 关于印发新型冠状病毒感染不同风险人群防护指南和预防新型冠状病毒感染的肺炎口罩使用指南的通知[EB/OL]. (2020-02-04) [2020-03-24] http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-01/31/content_5473401.htm

8 国务院应对新型冠状病毒感染的肺炎疫情联防联控机制. 关于印发不同人群预防新型冠状病毒感染口罩选择与使用技术指引的通知[2020]20号[EB/OL]. (2020) [2020-03-24] <http://www.nhc.gov.cn/jkj/s7916/202002/485e5bd019924087a5614c4f1db135a2.Shtml>

9 国务院应对新型冠状病毒感染的肺炎疫情联防联控机制. 关于印发公众科学戴口罩指引的通知[EB/OL]. (2020) [2020-03-24] http://www.sx.gov.cn/art/2020/3/18/art_1228998371_42318018.html

10 杜建,岳淑敏,谢忠尧,等. 医用防护口罩防护效率及佩戴时间的研究[J]. 中国防痨杂志,2012,34(10):633-636

11 姚希,任军红,贾建侠,等. 医务人员医用口罩佩戴依从性调查分析[J]. 中华医院感染学杂志,2013,23(20):4984-4986

12 何俊美,魏秋华,任哲,等. 在新型冠状病毒肺炎防控中口罩的选择与使用[J]. 中国消毒学杂志,2020,37(2):137-139
(2020-08-28 收稿 2021-01-12 修回)

(上接第 200 页)

10 Soria JC, 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

11 Cai H, Zhang L, 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

12 Nafees B, Stafford M, Gavriel S, et al. Health state utilities for non small cell lung cancer [J]. Health Qual Life Outcomes, 2008, 6(1): 84-85

13 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

14 国家统计局. 中华人民共和国 2017 年国民经济和社会

发展统计公报[EB/OL]. (2018-02-28) [2020-06-30] http://www.stats.gov.cn/tjsj/zxfb/201802/t20180228_1585631.html

15 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):56-64

16 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, 2018, 21(2): 113-121

17 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, 2018, 13(2): 184-193
(2020-01-03 收稿 2020-08-11 修回)