

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.15.027

吉非替尼治疗晚期非小细胞肺癌药物经济学研究的循证评价

戴冰^{1,2}, 占美¹, 刘怿晗², 徐珽¹

(1. 四川大学华西医院临床药学部, 四川 成都 610041; 2. 四川大学华西药学院, 四川 成都 610041)

摘要:目的 系统评价吉非替尼的临床价值,促进医疗资源的合理配置。方法 计算机检索PubMed、Embase、Cochrane Library、Medline、中国知网、维普、万方、生物医学文献数据库及卫生经济学数据库有关晚期非小细胞肺癌(NSCLC)患者使用吉非替尼的药物经济学研究文献,检索时间为自建库至2019年11月10日。记录并比较各研究特征和结果;研究的质量采用健康经济研究质量(QHES)问卷进行评估。结果 最终筛选出38篇文献进行循证评价,对照方案包括第1,2,3代表表皮生长因子受体(EGFR)酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)、化疗(简称化疗)、安慰剂、最佳支持治疗。使用最多的方法是基于马尔可夫模型的成本-效用分析和基于有效率和无进展生存期的成本-效果分析。所有研究QHES平均得分为(73.53±18.97)分。吉非替尼作为一线化疗后维持治疗药物不具有成本-效用;吉非替尼与同代厄洛替尼及埃克替尼相比,埃克替尼更成本-效果(每单位的ORR或每单位的PFS)更佳,厄洛替尼成本-效果最差,但厄洛替尼与吉非替尼相比更具成本-效用(成本/质量调整生命年);吉非替尼作为EGFR突变的一线治疗方案,其成本-效用不及阿法替尼;各国奥西替尼与吉非替尼或其他EGFR-TKI药物相比,任何用药阶段均不具有经济性。结论 从长期治疗目标来看,吉非替尼比化疗更具成本-效用,但不如第2代阿法替尼,与同代药物比较仍有争议。中文文献质量有待提高,各国应酌情制订与本国相适应的效用值与成本效果阈值,以提高经济学评价研究的适用性。

关键词:吉非替尼;晚期非小细胞肺癌;药物经济学;循证评价

中图分类号:R956;R979.1

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)15-0097-08

Evidence-Based Evaluation of Pharmacoeconomic Research of Gefitinib for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer

DAI Bing^{1,2}, ZHAN Mei¹, LIU Yihan², XU Ting¹

(1. Department of Clinical Pharmacy, West China Hospital, Chengdu, Sichuan, China 610041; 2. West China Pharmaceutical College, Sichuan University, Chengdu, Sichuan, China 610041)

Abstract: **Objective** To systematically evaluate the clinical value of gefitinib and promote rational allocation of medical resources. **Methods** PubMed, Embase, Cochrane Library, Medline, CNKI, VIP, Wanfang, Biomedical Literature Database and Health Economics Database about the pharmacoeconomic research of gefitinib in patients with advanced non-small cell lung cancer(NSCLC) were searched by computer, and the retrieval time was from inception to November 10, 2019. The characteristics and results of each research were recorded and compared; the quality of the research was evaluated using the Quality of Health and Economic Research(QHES) questionnaire. **Results** Thirty-eight literatures were finally screened for evidence-based evaluation. Control regimens included first, second and third generation epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors(EGFR-TKI), chemotherapy, placebo, and optimal supportive therapy. The most commonly used methods in these studies were cost-utility analysis based on markov models and cost-effectiveness analysis based on ORR and PFS. The quality of these studies was determined using the QHES tool with an average score of (73.53±18.97) points. According to the results of the study, gefitinib as a first-line post-chemotherapy maintenance treatment was not cost-effective; gefitinib compared to erlotinib and icotinib, icotinib was the more cost effective(ORR per unit or PFS per unit), erlotinib was least cost effective; but erlotinib was more cost effective(cost/quality adjusted life years) than gefitinib. As a first-line treatment for EGFR mutations, gefitinib was less cost-effective than afatinib. In the countries reported in this study, osimertinib was not economical at any stage of administration compared to gefitinib or other EGFR-TKI drugs. **Conclusion** In terms of long-term treatment goals, gefitinib is more cost effective than chemotherapy, but is less economically efficiency than second-generation afatinib and remains controversial compared with the same generation drugs. The quality of Chinese literature needs to be improved, and each country should develop its own appropriate utility value and cost effect threshold to improve the applicability of economic evaluation research.

Key words: gefitinib; advanced non-small cell lung cancer; pharmacoeconomics; evidence-based evaluation

肺癌是全球发病率和死亡率最高、对人类健康和生命威胁最大的恶性肿瘤^[1]。非小细胞肺癌(NSCLC)约占80%,约75%的患者发现时已处于中晚期,5年生存率

很低^[2]。如今,精准靶向治疗为患者带来了更长的生存期与较高的生活质量。吉非替尼是第1个用于治疗NSCLC的分子靶向药物,通过选择性地抑制表皮生长

第一作者:戴冰,女,在读硕士研究生,研究方向为临床药学,(电子信箱)wanjxls@163.com。

[△]通信作者:徐珽,男,博士研究生,主任药师,研究方向为临床药学与循证药学,(电子信箱)tingx2009@163.com。

因子受体(EGFR)酪氨酸激酶的信号传导通路而发挥作用^[3]。YANG等^[4]的研究显示,易瑞沙泛亚研究(IPASS)方案对于EGFR突变患者无进展生存期(PFS)明显优于化学治疗(简称化疗)组($HR = 0.74$, $P < 0.0001$),客观反应率显著高于化疗组(43.0%比32.2%, $P = 0.0001$)。新型抗癌药物的价格增长速度快于其带来的生存益处,给维持可持续医疗体系发展带来了巨大挑战,如何合理配置医疗资源,需综合考量新的治疗方式和经济影响后作出决策。鉴于药物经济学评价方法在实践和决策中所起的重要作用,其科学性和规范性是影响评价结果及其应用的关键。本研究中审查和评估了晚期NSCLC靶向药物吉非替尼治疗的经济性证据,并通过评估工具对研究质量进行评分,以进一步规范相关经济评价。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:患有组织学或细胞学证实的NSCLC;对照措施,不局限于特定的比较药物;经济学评价指标,含费用相关或成本-效用、成本-效果、成本-效益等数据;研究类型,关于吉非替尼的药物经济学研究,语种限定为中英文。

排除标准:仅有摘要;重复发表文献;无明确的经济学指标;综述。

1.2 文献检索策略

计算机检索PubMed, Embase, Cochrane Library、中国知网、维普、万方、中国生物医学文献数据库及卫生经济学数据库(NHS, EED, HEED),检索时间为自建库至2019年11月10日。英文检索词包括 gefitinib OR iressa AND economic evaluation OR economic analysis OR cost minimization OR cost effective OR cost benefit OR cost utility OR cost。中文检索词包括“吉非替尼”“易瑞沙”“成本”“经济学分析”“成本-效用分析”“成本-效益分析”“成本-效果分析”。

1.3 数据提取

所有文献均由2名研究人员独立提取,存在分歧时由第三名研究者进行评审。提取的基本信息主要包括国家、研究视角、资料来源、比较对象、用药时间、基因表型、研究方法、临床指标、经济学指标等。

1.4 文献质量评价

研究的质量由2名研究人员进行评估,产生分歧时讨论决定。采用卫生经济学研究质量(QHES)^[5]量表进行评价,由16个问题组成,其得分标准是(满分)或否(零分)。最终将16项总分合计,根据分数高低进行文献质量分层:0~24分,质量非常差;25~49分,低质量;50~74分,中等质量;75~100分,高质量。

2 结果

2.1 文献检索结果及纳入文献基本特征

共检索出992篇文献,最终38篇^[6-43]纳入系统评价。流程图见图1。纳入文献中,英文文献21篇,中文文献17篇。研究对象包括吉非替尼与第1代酪氨酸激酶抑制剂(TKI,厄洛替尼、埃克替尼)、第2代TKI(阿法替尼)、第3代TKI(奥西替尼)之间的比较,以及与化疗的比较,成本-效用分析研究见表1,成本-效果分析研究及其他研究见表2,各研究马尔可夫模型输入参数^[44-47]见表3。

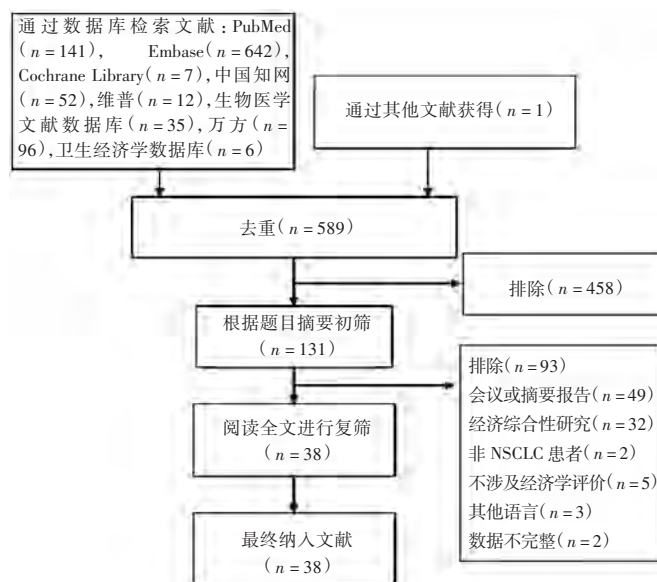


图1 文献检索流程图

2.2 纳入文献的研究设计

2.2.1 成本-效用分析

共有21篇文献运用的经济学方法是成本-效用分析,其中16篇以马尔可夫模型建模,2篇以决策分析模型建模,1篇采用离散事件仿真模型,1篇采用分区生存模型。详见表1。

资料来源:纳入文献中研究资料的来源多是Ⅲ期临床试验(见表1),是目前广泛采用的研究设计,另外2篇采用回顾性分析,该方法要求对混杂因素进行统计控制,且现有数据往往难以达到研究设计本身的要求。HOLLEMAN等^[10]、LIMWATTANANON等^[11]、LU等^[15]采用网状Meta分析或Meta分析的结果作为模型参数。二次文献研究的特点是研究时间短,研究成本低,但必须基于充足的现有文献,以及不同研究文献的可比性等假设条件。

成本:成本范围确认需要与研究角度一致,15篇从医疗卫生角度出发,成本核算主要为直接医疗成本(药品、检查、不良反应处理成本)。HOLLEMAN等^[10]、LIMWATTANANON等^[11]从社会角度进行分析,除了医疗成本还包括社会成本,即直接非医疗成本(如患者及看护者就医的交通费用)及间接成本(看护者因陪同而损

表1 成本-效用分析结果

研究	国家	视角	资料来源	比较对象	用药时间	基因表型	研究模型	周期	时间范围
WANG2019 ^[6]	中国	中国医疗体系	Ⅲ期试验	阿法替尼 vs 吉非替尼	一线	晚期 EGFR 突变阳性	马尔可夫模型	21 d	10 年
GU2019 ^[7]	中国	中国医疗体系	NMA	阿法替尼 vs 吉非替尼 vs 厄洛替尼 vs 培美曲塞/顺铂	一线	晚期 EGFR 突变阳性	马尔可夫模型	30 d	10 年
CAI2019 ^[8]	中国	中国医疗体系	Ⅲ期试验	奥西替尼 vs 吉非替尼/厄洛替尼	一线/维持治疗	晚期 EGFR 突变阳性	马尔可夫模型	21 d	10 年
AGUILAR2019 ^[9]	西班牙	西班牙国家卫生系统	Ⅲ期试验	奥西替尼 vs 吉非替尼/埃克替尼	一线	晚期 EGFR 突变阳性	马尔可夫模型	28 d	15 年
HOLLEMAN2019 ^[10]	荷兰	荷兰社会的角度	NMA 和系统评价	吉非替尼 vs 厄洛替尼 vs 阿法 替尼 vs 奥西替尼	一线	EGFR 突变未知	马尔可夫模型	30 d	一生
LIMWATTANANON2018 ^[11]	泰国	社会和医疗保健视角	Meta 分析	吉非替尼、厄洛替尼和阿法替 尼或其他铂类双药	一线	晚期 EGFR 突变阳性/阴性	马尔可夫模型	30 d	5 年
EZEIFE2018 ^[12]	加拿大	医疗保健系统	Ⅲ期试验	奥西替尼 vs 吉非替尼 or 阿法替尼	一线	晚期 EGFR 突变阳性	马尔可夫模型	1 周	10 年
AGUIAR2018 ^[13]	美国和巴西	美国的医疗保健系统和 巴西的私人医疗系统	Ⅲ期试验	奥西替尼 vs 吉非替尼 or 阿法替尼/ 厄洛替尼	一线	晚期 EGFR 突变阳性	决策分析模型	/	10 年
ZENG2014 ^[14]	中国	中国医疗体系	Ⅲ期试验	吉非替尼 vs 安慰剂	维持治疗	EGFR 突变未知	马尔可夫模型	21 d	10 年
LU2017 ^[15]	中国	中国医疗体系	Meta 分析	吉非替尼 vs 埃克替尼 vs 培美 曲塞/顺铂	一线	晚期 EGFR 突变阳性	决策分析模型	21 d	10 年
CHOUAID2017 ^[16]	法国	法国医疗体系	Ⅲ期试验	吉非替尼 vs 阿法替尼	一线	晚期 EGFR 突变阳性	分区生存模型	1 月	10 年
ZHANG2016 ^[17]	中国	中国医疗体系	Ⅲ期试验	吉非替尼 vs 埃克替尼	二线	晚期 EGFR 突变阳性	马尔可夫模型	21 d	5 年
ARRIETA2016 ^[18]	墨西哥	墨西哥医疗体系	Ⅲ期试验	吉非替尼 vs 卡铂/紫杉醇	一线		离散事件仿真模型	1 周	2 年
NARITA2015 ^[19]	日本	医疗付款人角度	回顾性分析	吉非替尼 vs 卡铂/紫杉醇	一线		马尔可夫模型	3 周	5 年
LEE2014 ^[20]	中国香港	香港医疗体系	Ⅲ期试验	吉非替尼 vs 厄洛替尼	一线	晚期 EGFR 突变阳性	马尔可夫模型	1 月	一生
ZHU2013 ^[21]	中国	中国医疗体系	2 项 RCT	吉非替尼 vs 安慰剂	维持治疗	晚期 EGFR 突变阴性/阳性	马尔可夫模型	21 d	10 年
THONGPRASERT2012 ^[22]	泰国	付款人角度	Ⅲ期试验	吉非替尼 vs 厄洛替尼 vs 多西 他赛 vs 培美曲塞	二线		马尔可夫模型	21 d	2 年
HOGAN2011 ^[23]	加拿大	公共卫生保健系统	Ⅲ期试验	吉非替尼 vs 多西他赛	二线/三线	晚期 EGFR 突变阳性	马尔可夫模型	21 d	
DE LIMA2010 ^[24]	新加坡	卫生系统	Ⅲ期试验(多个)	吉非替尼 vs 化疗	一线	晚期 EGFR 突变阳性/阴性	决策树分析模型		
赵子影 2013 ^[25]	中国	中国医疗体系	临床试验	吉非替尼 vs 标准化疗	一线	晚期 EGFR 突变阳性	马尔可夫模型	21 d	5 年
易涵 2018 ^[26]	中国		回顾性调查	吉非替尼 vs 厄洛替尼 vs 埃克替尼					

注:EGFR 为表皮生长因子受体,NMA 为网状 Meta 分析。

失的时间成本)。NARITA 等^[19]、THONGPRASERT 等^[22]从医疗付款人角度进行了成本核算。如果疾病治疗时间超过 1 年,就应对成本进行贴现,经统计,21 篇研究中有 15 篇对成本进行了贴现,贴现率为 1.5%~5.0%。

健康产出-效用:纳入文献主要采用的效用指标为质量调整生命年(QALY),QALY 等于剩余的生命年数乘以这段时间内的健康效用值,因此报告效用指标时,需先估计健康效用值。各个效用值的来源见表 2。大部分研究是在 NAFEEs 等^[44-45]研究的基础上结合不良反应效用负值进行调整,或直接采用已有的研究结果。LIMWATTANANON^[11]应用五维健康量表问卷(泰国版),对因 NSCLC 住院的 18 岁及以上患者进行访谈。通过时间权衡法得出的公式将量表健康状态的值转换为 0-1 效用分数。CHOUAID 等^[16]从发表的Ⅲ期试验研究中获得欧洲五维健康量表问卷数据转换为效用值。

阈值:成本-效果阈值是药物经济学评价的外生

GDP 法确定成本-效果阈值的评价指标,2002 年,世界卫生组织(WHO)在考察了各国的经济状况后,建议使用人均国内生产总值(GDP)法确定成本-效果阈值。具有经济性,增量成本效果比(ICER)<人均 GDP;酌情考虑,人均 GDP<ICER<3 倍 GDP;不具有经济性,ICER>3 倍人均 GDP。大部分研究沿用的都是 WHO 这一标准^[6-8,13-17,20-21,25-26]。由于此标准忽略了经济因素以外的其他许多因素,因此在借鉴 WHO 标准的同时,各国还应制订适合本国具体情况的阈值。AGUILAR-SERRA 等^[9]研究中参考的是西班牙国民保健服务的成本-效益阈值^[49],当 ICER<24 000/QALY 时,结果具有经济性。荷兰为确保药物经济学能在决策制订过程中发挥更好的作用,其公共卫生及卫生保健委员会提出了一个阈值上限 80 000 欧元/QALY,HOLLEMAN 等^[10]研究中采用了这一阈值。加拿大并未对成本-效果阈值做出规定,而在 EZEIFE 等^[12]研究中,阈值设定为 100 000 美元/QALY,

表2 成本-效果分析及其他研究结果

研究	角度	资料来源	比较对象	用药时间	基因表型	经济学方法	临床评价指标	经济学指标
KIMURA2018 ^[27]	日本	回顾性分析	吉非替尼 IS 厄洛替尼 IS 阿法替尼	一线	晚期 EGFR 突变阳性	成本-效果分析	MST	成本/MST
武乐 2018 ^[28]		回顾性分析	厄洛替尼 IS 吉非替尼			成本-效果分析	DCR/QALY	成本-效果比/增量成本-效果比/ 成本-效用比
赵云 2018 ^[29]	中国医疗体系	回顾性分析	厄洛替尼 IS 吉非替尼 IS 埃克替尼		晚期 EGFR 突变阳性	最小成本分析		总成本
王洪涛 2018 ^[30]	中国医疗体系	临床病例数据	吉非替尼 IS 厄洛替尼	二线		成本-效果分析	ORR	成本-效果比/增量成本-效果比
翁秀莲 2015 ^[31]	只计算药品药费	回顾性分析	吉非替尼 IS 厄洛替尼	二线		成本-效果分析	ORR/DCR/PFS/1 年生生存率	成本-效果比/成本/PFS
李洪超 2012 ^[32]	社会角度	Meta 分析结果	吉非替尼 IS 多西他赛	二线		成本-效果分析	ORR/DCR	成本-效果比/增量成本-效果比
雷蕾 2015 ^[33]		回顾性调查	吉非替尼 IS 多西他赛	二线		成本-效果分析	ORR	成本-效益比
马宇翔 2013 ^[34]	患者角度	回顾性调查	吉非替尼 IS 厄洛替尼	一线	晚期 EGFR 突变阳性	成本-效果分析	PFS/ORR/DCR	成本-效益比
刘良玉 2016 ^[35]		队列研究	吉非替尼 IS 厄洛替尼 IS 埃克替尼	一线	晚期 EGFR 突变阳性	成本-效果分析	ORR/DCR	成本-效果比/增量成本-效果比
张静 2012 ^[36]		回顾性调查	吉非替尼 IS 厄洛替尼 VS 培美曲塞 IS 多西他赛	二线		成本-效果分析	PFS/ORR/DCR	成本-效益比/增量成本-效益比
斯日古楞 2019 ^[37]	经济学角度	回顾性调查	吉非替尼+化疗/化疗	一线		成本-效果分析	ORR	成本-效果比/增量成本-效果比
康倩 2013 ^[38]	全社会角度	Meta 分析	吉非替尼 IS 厄洛替尼 IS 埃克替尼	二线		成本-效果分析	ORR/DCR	成本-效果比/增量成本-效果比
张晓庆 2009 ^[39]		回顾性调查结合 前瞻性随访的	吉非替尼 IS 厄洛替尼	二线		成本-效果分析	ORR/DCR/PFS	成本-效果比
陈鹏 2013 ^[40]		回顾性调查	吉非替尼 IS 化疗	二线		横断面研究	ORR	成本费用
刘宝 2010 ^[41]		专家咨询	吉非替尼 IS 厄洛替尼 IS 培美曲塞 IS 多西他赛	二线		成本分析		成本费用
王开云 2012 ^[42]		随机试验	吉非替尼 IS 含铂化疗	一线		成本分析	ORR/SD/PD	成本费用
CHOUAID2007 ^[43]	保险支付者	队列研究	吉非替尼	三线		基于马尔可夫模型的 成本分析		成本费用

注:PFS为无进展生存期,ORR为客观缓解率,DCR为疾病控制率,QALY为质量调整生命年,PD为病变进展,SD为病变稳定,MST为中位生存时间。

表3 各研究马尔可夫模型输入参数

研究	国家	视角	资料来源	用药时间	成本折现	效用值来源
WANG2019 ^[6]	中国	医疗体系	Ⅲ期试验	一线	3%	文献 NAFEEES ^[44-45] 通过不良反应负值进行调整
GU2019 ^[7]	中国	医疗体系	Ⅲ期试验(多个)	一线	5%	LUX - Lung trials 结合不良反应情况
CAI2019 ^[8]	中国	医疗体系	Ⅲ期试验	一线/维持治疗		先前发表的经济评价文献 ^[15]
AGUILAR2019 ^[9]	西班牙	国家卫生系统	Ⅲ期试验	一线	3%	基于 NAFEEES ^[44-45]
HOLLEMAN2019 ^[10]	荷兰	社会的角度	NMA 和系统评价	一线	4%	文献 CHOUAID ^[46]
LIMWATTANANON2018 ^[11]	泰国	社会和医疗保健视角	Meta 分析	一线	3%	5 维(EQ5D)问卷,泰国版 ^[36]
EZEIFE2018 ^[12]	加拿大	医疗保健系统	Ⅲ期试验	一线	1.5%	已发表的文献 NAFEEES ^[44-45]
AGUIAR2018 ^[13]	美国 and 巴西	美国医疗保健系统巴西私人医疗系统	Ⅲ期试验	一线	2%	已发表的效用值 NAFEEES ^[44] DOYLE ^[47] 同时考虑了最常见的不良事件所造成的负效用。
ZENG2014 ^[14]	中国	医疗体系	Ⅲ期试验	维持治疗	3%	已发表文献 NAFEEES ^[44] ,根据不良事件负效应进行调整
LU2017 ^[15]	中国	医疗体系	Meta 分析	一线	5%	已发表文献 GRUTTERS ^[48] CHOUAID ^[46] 考虑了 SAEs 所带来的副作用。
CHOUAID2017 ^[16]	法国	医疗体系	Ⅲ期试验	一线	4%	从 LUCEOR 2 研究获得 EuroQol 5 维问卷数据,考虑了 SAEs 所带来的副效应。
ZHANG2016 ^[18]	中国	医疗体系	Ⅲ期试验	二线	3%	已发表文献 NAFEEES ^[44]
NARITA2015 ^[19]	日本	医疗付款人的角度	回顾性分析	一线	2%	已发表文献 NAFEEES ^[44] ,并根据响应率、3/4 的不良事件、给药途径和疾病进展进行调整
LEE2014 ^[20]	中国香港	医疗体系	Ⅲ期试验	一线	3%	已发表文献 NAFEEES ^[44]
ZHU2013 ^[21]	中国	医疗体系	2 项 RCT	维持治疗	3%	已发表文献 NAFEEES ^[44]
THONGPRASERT2012 ^[22]	泰国	付款人角度	Ⅲ期试验	二线	3%	不良反应效用负值参考 NAFEE ^[44] 和 DOYLE ^[47]
HOGAN2011 ^[23]	加拿大	公共卫生保健系统	Ⅲ期试验	二线/三线	未折现	Kind and Macran ^[44] /m FACT - L scores
DE LIMA2010 ^[24]	新加坡	卫生系统	Ⅲ期试验(多个)	一线	未折现	基于 KEEDY ^[47] ,NAFEES ^[44] ,根据并发症调整
赵子影 2013 ^[25]	中国	医疗体系	临床试验	一线		其他类似经济学研究
易涵 2018 ^[26]	中国		回顾性			

该研究表明,曾有研究中建议阈值在每 QALY 5 万 ~ 10 万美元之间^[50-51]。另外,SKEDGEL 等^[52]发现,在审查的 100 份 pCODR 报告中,那些临床受益低于 15 万美元的报告均获得批准。在泰国的一些研究中,LIMWAT-TANANON 等^[11]提到国家阈值范围为 4 500 美元,THONGPRASERT 等^[22]依据《国家基本药物目录开发指南》应用的阈值为 100 000 株/QALY。日本经济学研究采用的成本-效果阈值为 48 100 ~ 57 700 美元/QALY^[19,27],此值来源于一项意愿支付值(WTP)的国际调查^[53]。

敏感性分析:除 LEE 等^[20]及 KIMURA 等^[27]的研究外,其余均进行了敏感性分析。通过单因素敏感性和概率敏感性分析来评估模型不确定性对不同治疗方案成本-效益的影响,单向灵敏度分析,关键参数通常在基线值的 95% CI 或 25% 或 50% 范围内变化,结果用龙卷风图表示。概率敏感性分析使用二阶蒙特卡罗模拟 1 000 次,以获得一个可接受的成本-效益曲线。由于成本-效益模型有时是基于大量的假设,有 8 项研究^[10-11,13,15,19,21-22,24]进行了场景分析来测试假设的稳健性。

2.2.2 成本-效果分析

成本-效果分析一般只适用于比较药品只体现或主要体现在某一个临床产出指标时(OS, PFS, ORR, MST)。12 篇中文文献采用了成本-效果分析(见表 2),多以成本/有效率及成本/PFS(MST)为经济学指标,4 篇以成本/PFS(MST)为经济学指标。其中,5 篇未提及研究角度,资料来源多为回顾性分析,李洪超等^[32]、康倩等^[38]采用 Meta 分析结果进行评价。

2.2.3 其他

赵云等^[29]、陈鹏等^[40]、刘宝等^[41]、王开云等^[42]对吉非替尼治疗晚期非小细胞肺癌进行了成本分析(见表 2)。主要是通过回顾性收集治疗过程中的直接医疗成本,并与参照药物进行比较。

2.3 文献质量评价

采用 QHES 评分系统对纳入研究进行质量评价,结果见表 4。纳入研究平均得分为 (73.53 ± 18.97) 分。详见图 2。

2.4 文献分析结果

系统综述中总结了 2007 年至 2019 年发表的 38 篇研究的质量与结果。赵爽等^[54]对吉非替尼治疗晚期 NSCLC 的经济性做了详细综述,不再赘述,仅补充更新文献与未纳入文献。

吉非替尼联合或不联合 EGFR 基因检测与化疗相比,在一线二线治疗中均有很好的经济性^[24,32-33,37],与赵爽等^[54]的研究结论一致。吉非替尼在无援助计划的情况下,无论患者基因分型是否明确,作为一线化疗后

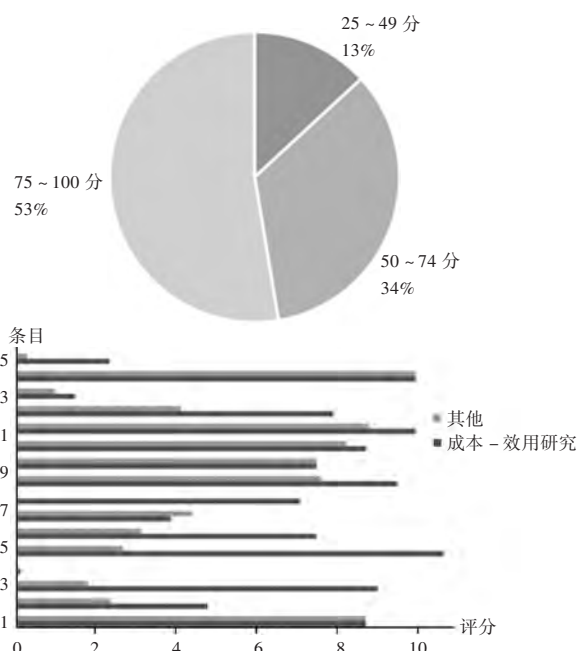


图2 质量评分图

的维持治疗方案不具有经济性(成本-效用分析)^[14,21]。

与同代药物厄洛替尼及埃克替尼相比,吉非替尼的成本-效果(每单位 ORR 或每单位 PFS)优于厄洛替尼^[30-32,34,39],但不及埃克替尼^[29,35,38];从成本-效用分析的角度来看,ZHANG 等^[17]的研究证明,埃克替尼用于中国晚期 NSCLC 患者的二线治疗,相对于吉非替尼是首选方案。同样来自香港的 LEE 等^[20]通过成本-效用分析发现,对于一线 EGFR 突变阳性患者,吉非替尼的经济性不及厄洛替尼。

吉非替尼与第 2 代药物阿法替尼相比,各个研究结论表明,一线阿法替尼治疗 EGFR 突变的 NSCLC 患者成本-效用优于吉非替尼^[6-7,10,16]。奥西替尼作为效果肯定的第 3 代治疗药物,在报道的各个国家中,与吉非替尼或其他 EGFR-TKI 药物相比,在任何用药阶段均不具有经济性^[8,10,12-13]。

3 讨论

本研究中对厄洛替尼在晚期 NSCLC 一线治疗中的成本-效果研究进行了回顾与审查,并使用 QHES 问卷对研究质量进行了评估。大部分评价属高质量研究。以英文发表文献的平均得分为 88.37 分,以中文发表文献的平均得分 58.68 分。从长期治疗目标来看,吉非替尼比常规化疗更具成本-效益,但阿法替尼的经济性优于吉非替尼,奥西替尼虽具有更可靠的临床获益,但需更低的价格才能满足其经济性,目前仍缺乏吉非替尼与同代 EGFR-TKI 的经济性比较。中文文献质量有待提高,各国应酌情制订与本国相适应的效用值与成本-效果阈值,以提高经济学评价研究的适用性。

由于尚无研究依据前瞻性的真实世界结果进行评

表 4 各研究 QHES 质量评分

研究	QHES 评分系统条目																评分 (分)
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	
WANG2019 ^[6]	√	√	√	×	√	√	√	√	√	√	√	√	√	×	√	√	93
GU2019 ^[7]	√	√	√	×	√	√	×	√	√	√	√	√	√	×	√	√	88
CAI2019 ^[8]	√	√	√	×	√	√	×	×	√	√	√	√	√	√	√	√	87
AGUILAR2019 ^[9]	√	√	√	×	√	√	√	√	√	√	√	√	√	×	√	√	93
HOLLEMAN2019 ^[10]	√	√	√	×	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	99
LIMWATTANANON2018 ^[11]	√	√	√	×	√	√	√	√	√	√	√	√	×	×	√	√	86
EZEIFE2018 ^[12]	√	√	√	×	√	√	√	√	√	√	√	√	√	×	√	√	93
AGUIAR2018 ^[13]	√	√	√	×	√	√	×	√	√	√	√	√	√	×	√	×	85
ZENG2014 ^[14]	√	√	√	×	√	√	√	√	√	√	√	√	√	×	√	×	90
LU2017 ^[15]	√	√	√	×	√	√	√	√	√	√	√	√	√	×	√	√	86
CHOUAID2017 ^[16]	√	√	√	×	√	√	√	√	√	√	√	√	√	×	√	×	90
ZHANG2016 ^[17]	√	√	√	×	√	√	×	√	√	√	√	√	√	×	√	×	85
ARRIETA2016 ^[18]	√	√	√	×	√	√	√	√	√	√	√	√	√	×	√	×	90
NARITA2015 ^[19]	√	√	×	×	√	√	×	√	√	√	√	√	√	√	√	√	86
LEE2014 ^[20]	√	√	√	×	×	√	×	√	√	√	√	√	√	×	√	√	71
ZHU2013 ^[21]	√	√	√	×	√	√	√	√	√	√	√	√	√	×	√	√	93
THONGPRASERT2012 ^[22]	√	√	√	1	√	√	√	√	√	√	√	√	√	×	√	×	91
HORGAN2011 ^[23]	√	√	√	×	√	√	√	×	√	√	√	√	√	×	√	√	86
DE LIMA2010 ^[24]	√	√	√	×	√	√	×	×	√	√	√	√	√	√	√	√	87
赵子影 2013 ^[25]	√	√	√	×	√	√	√	√	√	√	√	√	√	×	√	×	90
易涵 2018 ^[26]	√	×	×	×	√	√	×	×	√	√	√	√	√	×	√	×	66
KIMURA2018 ^[27]	√	√	×	×	×	×	√	×	√	√	√	√	√	×	√	√	63
武乐 2018 ^[28]	√	×	×	×	×	√	×	×	√	√	√	√	√	×	√	×	57
赵云 2018 ^[29]	√	√	×	×	×	×	√	×	√	√	√	√	√	×	√	×	60
王洪涛 2018 ^[30]	√	√	×	×	×	√	×	×	√	√	√	√	√	×	√	×	61
翁秀莲 2015 ^[31]	√	√	×	×	×	×	×	×	√	√	√	√	√	×	√	×	55
李洪超 2012 ^[32]	√	√	×	×	×	√	√	×	×	√	√	√	×	√	√	×	80
雷蕾 2015 ^[33]	√	×	×	×	×	×	×	×	√	√	×	√	√	×	√	×	29
马宇翔 2013 ^[34]	√	√	×	×	×	×	√	×	√	√	√	√	×	√	√	×	67
别良玉 2016 ^[35]	√	×	×	×	√	√	√	×	√	√	√	√	×	×	√	×	64
张静 2012 ^[36]	√	×	×	×	√	√	√	×	√	√	√	√	×	×	√	×	64
斯日古楞 2019 ^[37]	√	×	×	×	√	√	√	×	√	√	√	√	√	×	√	×	64
康倩 2013 ^[38]	√	√	√	×	×	√	√	×	×	√	√	√	×	×	√	×	74
张晓庆 2009 ^[39]	√	×	×	×	×	×	√	×	√	√	√	√	×	×	√	×	41
陈鹏 2013 ^[40]	√	×	×	×	×	×	√	×	×	√	√	√	×	×	√	×	49
刘宝 2010 ^[41]	√	×	×	×	×	×	√	×	×	√	√	×	×	×	√	×	33
王开云 2012 ^[42]	√	×	√	×	×	×	×	×	√	√	√	×	×	×	√	×	36
CHOUAID2007 ^[43]	√	√	×	×	√	×	√	×		√	√	√		×	√	×	62

价,为了对研究间的质量进行区分,本研究中以Ⅲ期临床试验作为资料来源的最高证据,因此此评分结果与其他研究相比,可能具有高估的可能性。对于每项条目的评分,只有 0 和满分,因此对于研究间质量的区分仍不够明晰。其中以英文发表的文献多采用效用分析,并以马尔可夫模型建模。中文文献多采用成本-效果分析,临床指标为短期指标 ORR 或 PFS。另外,以中文发表的文献多为吉非替尼与化疗或第 1 代 TKI 之间的比较,缺

乏与新药(阿法替尼、奥西替尼)之间的对比分析。

对于靶向药物之间的比较,尤其是第 3 代 TKI 药物,由于缺乏面对面的临床试验,会导致获得临床输入的困难。很多研究采用了间接比较的方法,或通过几项试验合并分析,如何平衡患者特征,降低研究间的异质性,是提高研究质量的关键。

患者群体、分析类型、货币、评估年份、时间范围、干预类型和包含成本的差异妨碍了对经济产出的直接比

较。且这些经济分析的质量参差不齐,如对于马尔可夫模型做的诸多假设,常缺乏可靠的依据,且Ⅲ期试验中的总生存期(OS)数据常需借助重建生存曲线进行外推,模型的结果会受到曲线外推假设的影响。由于数据来源于严格设计的临床试验,异构和动态的现实世界场景可能会改变成本-效益结果。而大多数中文研究中,回顾性的经济数据收集往往缺乏其他医疗费用(间接、非医学和无形成本)的信息,在有限的时间范围,通常不包括临终关怀,肺癌的昂贵阶段管理。

成本-效果分析和成本-效用分析是药物经济学中2种主要的评价方法,自身存在着无内生标准的缺陷,需人为设定外生判定标准——成本-效果阈值,该阈值的有无是决定成本-效果分析和成本-效用分析能否从理论层面落实到应用层面的关键。另外,我国缺乏相应的效用值研究,效用值大多参照国外研究,因此建议制订与本国国情及人口特征相适应的效用值及成本-效果阈值,促进我国药物经济学服务于药物政策。

参考文献:

- [1] SIEGEL RL, MILLER KD, JEMAL A. Cancer statistics, 2019[J]. CA Cancer J Clin, 2019, 69(1): 7-34.
- [2] 孙佳颖, 曲洪澜. 非小细胞肺癌靶向治疗的研究进展[J]. 中外医学研究, 2018, 16(3): 186-188.
- [3] 张艳华, 宁 华, 姜 洋. 表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂吉非替尼[J]. 中国新药杂志, 2004, 13(10): 947-950.
- [4] YANG JC, WU YL, CHAN V, et al. Epidermal growth factor receptor mutation analysis in previously unanalyzed histology samples and cytology samples from the phase III Iressa Pan-ASia Study (IPASS)[J]. Lung Cancer, 2014, 83(2): 174-181.
- [5] 赵丽婷, 何 耀, 张素华, 等. 运用QHES量表评价我国消化系统疾病经济学研究质量[J]. 中国药物评价, 2013, 30(5): 309-312.
- [6] WANG H, ZENG C, LI X, et al. Cost-utility of afatinib and gefitinib as first-line treatment for EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer[J]. Future Oncol, 2019, 15(2): 181-191.
- [7] GU X, ZHANG Q, CHU YB, et al. Cost-effectiveness of afatinib, gefitinib, erlotinib and pemetrexed-based chemotherapy as first-line treatments for advanced non-small cell lung cancer in China[J]. Lung Cancer, 2019, 127: 84-89.
- [8] 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.
- [9] AGUILAR-SERRA J, GIMENO-BALLESTER V, PASTOR-CLERIGUES A, et al. Osimertinib in first-line treatment of advanced EGFR-mutated non-small-cell lung cancer: a cost-effectiveness analysis[J]. J Comp Eff Res, 2019, 8(11): 853-863.
- [10] HOLLEMAN MS, AL MJ, ZAIM R, et al. Cost-effectiveness analysis of the first-line EGFR-TKIs in patients with non-small cell lung cancer harbouring EGFR mutations[J]. Eur J Health Econ, 2019, 21(1): 153-164.
- [11] LIMWATTANANON C, LIMWATTANANON S, WALEEKHACHONLOET O, et al. Cost-effectiveness analysis of policy options on first-line treatments for advanced, non-small cell lung cancer in Thailand[J]. Lung Cancer, 2018, 120: 91-97.
- [12] 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.
- [13] AGUIAR PJ, 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.
- [14] ZENG X, LI J, PENG L, et al. Economic outcomes of maintenance gefitinib for locally advanced/Metastatic non-small-cell lung cancer with unknown EGFR mutations: a semi-Markov model analysis[J]. PLoS One, 2014, 9(2): e88881.
- [15] LU S, YE M, DING L, et al. Cost-effectiveness of gefitinib, icotinib, and pemetrexed-based chemotherapy as first-line treatments for advanced non-small cell lung cancer in China[J]. Oncotarget, 2017, 8(6): 9996-10006.
- [16] CHOUAID C, LUCIANI L, LELAY K, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Afatinib versus Gefitinib for First-Line Treatment of Advanced EGFR-Mutated Advanced Non-Small Cell Lung Cancers[J]. J Thorac Oncol, 2017, 12(10): 1496-1502.
- [17] ZHANG C, ZHANG H, SHI J, et al. Trial-Based Cost-Utility Analysis of Icotinib versus Gefitinib as Second-Line Therapy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer in China[J]. PLoS One, 2016, 11(3): e151846.
- [18] ARRIETA O, ANAYA P, MORALES-OYARVIDE V, et al. Cost-effectiveness analysis of EGFR mutation testing in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) with gefitinib or carboplatin-paclitaxel[J]. Eur J Health Econ, 2016, 17(7): 855-863.
- [19] NARITA Y, MATSUSHIMA Y, SHIROIWA T, et al. Cost-effectiveness analysis of EGFR mutation testing and gefitinib as first-line therapy for non-small cell lung cancer[J]. Lung Cancer, 2015, 90(1): 71-77.
- [20] LEE W, SCHWANDER B, LEE VH. Effectiveness and cost-effectiveness of erlotinib versus gefitinib in first-line treatment of epidermal growth factor receptor-activating mutation-positive non-small-cell lung cancer patients in Hong Kong[J]. Hong Kong Med J, 2014, 20(3): 178-186.
- [21] ZHU J, LI T, WANG X, et al. Gene-guided gefitinib switch maintenance therapy for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer: an economic analysis[J]. BMC Cancer, 2013, 13: 39.
- [22] THONGPRASERT S, TINMANEE S, PERMSUWAN U. Cost-utility and budget impact analyses of gefitinib in second-line treatment for advanced non-small cell lung cancer from Thai payer perspective[J]. Asia Pac J Clin Oncol, 2012, 8(1): 53-61.
- [23] HORGAN AM, BRADBURY PA, AMIR E, et al. An economic

- analysis of the INTEREST trial, a randomized trial of docetaxel versus gefitinib as second - /third - line therapy in advanced non - small - cell lung cancer[J]. *Ann Oncol*, 2011, 22(8): 1805 - 1811.
- [24] DE LIMA LGJ, SEGEL JE, TAN DS, et al. Cost - effectiveness of epidermal growth factor receptor mutation testing and first - line treatment with gefitinib for patients with advanced adenocarcinoma of the lung[J]. *Cancer*, 2012, 118(4): 1032 - 1039.
- [25] 赵子影, 彭六保, 李健和, 等. 吉非替尼在表皮生长因子受体突变的晚期非小细胞肺癌患者一线化疗中的成本 - 效果性分析[J]. *中国医院药学杂志*, 2013, 33(22): 1853 - 1857.
- [26] 易 涵, 姜明燕. 三种靶向药物治疗非小细胞肺癌的临床疗效及经济学分析[J]. *中国基层医药*, 2018, 25(11): 1398 - 1402.
- [27] KIMURA M, YASUE F, USAMI E, et al. Cost - effectiveness and safety of the molecular targeted drugs afatinib, gefitinib and erlotinib as first - line treatments for patients with advanced EGFR mutation - positive non - small - cell lung cancer[J]. *Mol Clin Oncol*, 2018, 9(2): 201 - 206.
- [28] 武 乐, 刘震天, 叶华妹. 厄洛替尼与吉非替尼治疗非小细胞肺癌的疗效与经济优势对比[J]. *中国医学创新*, 2018, 15(32): 135 - 138.
- [29] 赵 云, 张美玲. 非小细胞肺癌靶向治疗直接医疗成本分析[J]. *中国临床药学杂志*, 2018, 27(3): 167 - 171.
- [30] 王洪涛. 吉非替尼用于晚期非小细胞肺癌治疗药物经济学研究[J]. *北方药学*, 2018, 15(11): 183.
- [31] 翁秀连. 吉非替尼与厄洛替尼治疗非小细胞肺癌临床疗效比较及药物经济学评价[J]. *中国医药科学*, 2015, 5(1): 100 - 102.
- [32] 李洪超, 范长生, 黄旭明. 吉非替尼治疗晚期非小细胞肺癌的药物经济学评价[J]. *中国新药杂志*, 2012, 21(17): 2077 - 2085.
- [33] 雷 蕾, 叶 斌. 两种不同非小细胞肺癌二线药物治疗方案的可行性分析[J]. *大家健康: 中旬版*, 2015, 9(5): 15.
- [34] 马宇翔, 黄 岩, 赵洪云, 等. 晚期 EGFR 突变型非小细胞肺癌患者接受吉非替尼或厄洛替尼治疗的成本效益分析[J]. *中国肺癌杂志*, 2013, 16(4): 203 - 210.
- [35] 别良玉, 李 敏, 陈贝贝, 等. 晚期非小细胞肺癌 3 种 EGFR - TKI 治疗的临床疗效及药物经济学分析[J]. *肿瘤基础与临床*, 2016, 29(2): 143 - 146.
- [36] 张 静, 刘素勤, 张 洁, 等. 晚期非小细胞肺癌二线治疗不同方案的疗效及成本效益分析[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2012, 17(10): 908 - 911.
- [37] 斯日古楞, 杨 宏, 乌日汗, 等. 晚期非小细胞肺癌化疗及化疗联合吉非替尼治疗的临床疗效及药物经济学分析[J]. *中国药物经济学*, 2019, 14(5): 45 - 49.
- [38] 康 倩, 徐丹妮, 余 正. EGFR - TKIs 治疗晚期非小细胞肺癌的成本 - 效果分析[J]. *中国药物评价*, 2013, 30(6): 377 - 380.
- [39] 张晓庆, 李玉平, 倪 健, 等. 吉非替尼与厄洛替尼治疗非小细胞肺癌疗效及药物经济学评价[J]. *中国新药与临床杂志*, 2009, 28(11): 837 - 840.
- [40] 陈 鹏, 李 凯, 王长利, 等. 吉非替尼与化疗在晚期非小细胞肺癌二线治疗中的药物经济学横断面调查[J]. *当代医学*, 2013, 19(15): 134 - 136.
- [41] 刘 宝. 4 种非小细胞肺癌二线药物治疗方案费用比较研究[J]. *中国药房*, 2010, 21(26): 2403 - 2406.
- [42] 王开云, 徐城林, 周云萍, 等. 吉非替尼与含铂方案治疗晚期非小细胞肺癌的对照分析[J]. *中国民族民间医药*, 2012, 21(15): 29 - 30.
- [43] CHOUAID C, MONNET I, ROBINET G, et al. Economic impact of gefitinib for refractory non - small - cell lung cancer: a Markov model - based analysis[J]. *Curr Med Res Opin*, 2007, 23(7): 1509 - 1515.
- [44] NAFEEES B, STAFFORD M, GAVRIEL S, et al. Health state utilities for non small cell lung cancer[J]. *Health Qual Life Outcomes*, 2008, 6: 84.
- [45] NAFEEES 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.
- [46] CHOUAID C, AGULNIK J, GOKER E, et al. Health - related quality of life and utility in patients with advanced non - small - cell lung cancer: a prospective cross - sectional patient survey in a real - world setting[J]. *J Thorac Oncol*, 2013, 8(8): 997 - 1003.
- [47] DOYLE S, LLOYD A, WALKER M. Health state utility scores in advanced non - small cell lung cancer[J]. *Lung Cancer*, 2008, 62(3): 374 - 380.
- [48] GRUTERS JP, JOORE MA, WIEGMAN EM, et al. Health - related quality of life in patients surviving non - small cell lung cancer[J]. *Thorax*, 2010, 65(10): 903 - 907.
- [49] VALLEJO - TORRES L, GARCIA - LORENZO B, SERRANO - AGUILAR P. Estimating a cost - effectiveness threshold for the Spanish NHS[J]. *Health Econ*, 2018, 27(4): 746 - 761.
- [50] LAUPACIS A, FEENY D, DETSKY AS, et al. How attractive does a new technology have to be to warrant adoption and utilization? Tentative guidelines for using clinical and economic evaluations[J]. *CMAJ*, 1992, 146(4): 473 - 481.
- [51] ALBABA H, LIM C, LEIGHL NB. Economic Considerations in the Use of Novel Targeted Therapies for Lung Cancer: Review of Current Literature[J]. *Pharmacoeconomics*, 2017, 35(12): 1195 - 1209.
- [52] SKEDGEL C, WRANIK D, HU M. The Relative Importance of Clinical, Economic, Patient Values and Feasibility Criteria in Cancer Drug Reimbursement in Canada: A Revealed Preferences Analysis of Recommendations of the Pan - Canadian Oncology Drug Review 2011 - 2017[J]. *Pharmacoeconomics*, 2018, 36(4): 467 - 475.
- [53] SHIROIWA T, SUNG YK, FUKUDA T, et al. International survey on willingness - to - pay (WTP) for one additional QALY gained: what is the threshold of cost effectiveness? [J]. *Health Econ*, 2010, 19(4): 422 - 437.
- [54] 赵 爽, 乔文亮, 邱志新, 等. 吉非替尼治疗晚期非小细胞肺癌的药物经济学系统评价[J]. *华西医学*, 2018, 33(1): 76 - 83.

(收稿日期: 2019 - 12 - 11; 修回日期: 2020 - 02 - 04)