

中图分类号: R979.1; R969.4; R956

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2024)05-0117-06

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.05.028



达可替尼治疗表皮生长因子受体突变晚期非小细胞肺癌的快速卫生技术评估*

顾航烨, 吕 晴, 陈亚轻, 吴君琳, 陈 永[△]

(广东药科大学附属第一医院, 广东 广州 510000)

摘要:目的 基于现有最佳证据对达可替尼进行快速卫生技术评估,为临床药物治疗及医保政策制订提供循证依据。方法 采用计算机检索 Embase, PubMed, The Cochrane Library, NHS EED 及中国知网、万方、CBM 等数据库,以及各国卫生技术评估(HTA)数据库自建库起至 2023 年 3 月 30 日有关达可替尼治疗表皮生长因子受体(EGFR)突变晚期非小细胞肺癌(NSCLC)的相关文献,由 2 位评价者独立完成文献收集、文献筛选、数据提取,采用系统评价评估测量工具(AMSTR-2)量表对 Meta 分析进行质量评价,采用卫生经济学评价报告标准(CHEERS 2022)量表对经济学研究进行质量评价,并对研究结果进行定性的描述性分析。结果 共纳入 18 篇文献,包括 11 篇 Meta 分析及 7 篇经济学研究,文献质量均总体良好。有效性方面,与第 1 代、第 2 代表表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKIs)相比,达可替尼可显著延长患者的无进展生存期(PFS)和总生存期(OS);相比奥希替尼的 PFS[HR = 0.74, 95%CI (0.55, 1.00)], OS[HR = 0.84, 95%CI (0.57, 1.19)], 达可替尼均无改善趋势;但对于 EGFR 外显子 21 L858R 突变的 NSCLC 患者,达可替尼有 OS 获益的趋势[HR = 0.71, 95%CI (0.33, 1.52)];所有 EGFR-TKIs 间的客观缓解率无显著差异。安全性方面,达可替尼的腹泻、皮疹和口腔炎的发生率显著高于第 1 代、第 3 代 EGFR-TKIs,但低于阿法替尼[累积排序概率曲线下面积(SUCRA)分别为 0.83 比 0.99, 0.75 比 0.94, 0.72 比 0.96];达可替尼出现间质性肺炎的概率低于奥希替尼(SUCRA 为 0.62 比 0.82);与吉非替尼、厄洛替尼相比,达可替尼引起相关肝毒性的风险降低;与其他 EGFR-TKIs 相比,达可替尼 3 级及以上不良事件(AE)发生率无显著差异。经济性方面,中国纳入医保目录降价后的达可替尼较吉非替尼有成本-效果优势。结论 达可替尼治疗 EGFR 突变晚期 NSCLC 的有效性、安全性和经济性良好。

关键词: 达可替尼;表皮生长因子受体突变;非小细胞肺癌;快速卫生技术评估

Dacomitinib in the Treatment of Advanced EGFR - Mutated Non - Small Cell Lung Cancer: A Rapid Health Technology Assessment

GU Hangye, LYU Qing, CHEN Yaqing, WU Junlin, CHEN Yong

(The First Affiliated Hospital of Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou, Guangdong, China 510000)

Abstract: Objective To conduct a rapid health technology assessment of dacomitinib based on the best available evidence, and to provide an evidence - based basis for clinical drug therapy and the formulation of health insurance policy. **Methods** Studies related to dacomitinib in the treatment of advanced epidermal growth factor receptor (EGFR) - mutated non - small cell lung cancer (NSCLC) in the databases such as Embase, PubMed, The Cochrane Library, NHS EED, CNKI, WanFang, CBM, and health technology assessment (HTA) were searched from their inception to March 30, 2023. Two evaluators independently carried out literature collection, literature screening, data extraction. The Measurement Tool to Assess Systematic Reviews (AMSTAR - 2) was used to evaluate the quality of Meta - analysis, the Consolidated Health Economics Evaluation Reporting Standard (CHEERS 2022) scale was used to evaluate the quality of economic research, and qualitative descriptive analysis was conducted on the research results. **Results** Eighteen studies were included, including eleven Meta - analysis and seven economic studies, with overall good quality. In terms of effectiveness, compared with the first - generation and second - generation representative EGFR - tyrosine kinase inhibitors (EGFR - TKIs), dacomitinib could significantly prolong the progression - free survival (PFS) and overall survival (OS) of patients; compared with the PFS [HR = 0.74, 95% CI (0.55, 1.00)] and OS [HR = 0.84, 95% CI (0.57, 1.19)] of ositinib, those of dacomitinib showed no improvement trend, but for NSCLC patients with EGFR exon 21 L858R mutation, dacomitinib showed a trend for OS benefit [HR = 0.71, 95% CI (0.33, 1.52)]; there was no significant difference in the objective response rate (ORR) among all EGFR - TKIs. In terms of safety, the incidence of diarrhea, rash, and stomatitis of dacomitinib was significantly higher than that of the first - generation and third - generation EGFR - TKIs, but lower than that of afatinib [surface under the cumulative ranking curve (SUCRA): 0.83 vs. 0.99, 0.75 vs. 0.94, and 0.72 vs. 0.96]; the probability of incidence of interstitial pneumonia of dacomitinib was lower than that of ositinib [SUCRA: 0.62 vs. 0.82]; compared with gefitinib

*基金项目: 中央财政医疗服务与保障能力提升补助资金资助项目[Z155080000004]。

第一作者: 顾航烨, 女, 硕士研究生在读, 研究方向为临床药学, (电子信箱)1846308748@qq.com。

[△]通信作者: 陈永, 男, 硕士, 副主任药师, 研究方向为药事管理学与临床药学, (电子信箱)Puple2000@163.com。

and erlotinib, the risk of related hepatotoxicity caused by dacomitinib reduced; compared with other EGFR - TKIs, there was no significant difference in the incidence of adverse events (AEs) with grade ≥ 3 caused by dacomitinib. In terms of economy, dacomitinib, which has been included in *National Drug Reimbursement List* and reduced in price, had a cost - effectiveness advantage than gefitinib. **Conclusion** Dacomitinib has good efficacy, safety, and cost - effectiveness in the treatment of patients with advanced EGFR - mutated NSCLC.

Key words: dacomitinib; EGFR mutation; non - small cell lung cancer; rapid health technology assessment

GLOBOCAN 2020 统计数据显示, 2020 年约有 220 万肺癌新发病例和 180 万肺癌死亡病例, 约占全球新发癌症病例的 11.4% 和癌症死亡病例的 18%^[1]。肺癌患者中, 约 85% 被诊断为非小细胞肺癌(NSCLC), 表皮生长因子受体(EGFR)突变是 NSCLC 最常见的驱动突变, 占比达 50%^[2]。目前, 在 EGFR 突变晚期 NSCLC 患者的一线治疗中已发展到第 3 代表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR - TKIs), 临床需考虑其有效性、安全性和经济性, 给予不同患者最合适的个体化治疗方案。快速卫生技术评估(rHTA)可将已有证据迅速整合, 精简了系统评价的繁杂流程, 可在较短时间内汇总现有真实世界的数据和相关文献资料, 以此评估目标治疗方案的有效性、安全性和经济性^[3]。达可替尼是一种不可逆的第 2 代 EGFR - TKIs, 于 2018 年 9 月获美国食品和药物管理局(FDA)批准作为 EGFR 外显子 19 缺失(19Del)及 21 L858R 置换突变的局部晚期或转移性 NSCLC 患者的一线治疗方案上市; 于 2019 年 5 月在我国上市, 2022 年 1 月 1 日正式进入医保乙类报销范围, 可及性极大提高。为此, 本研究中基于现有最佳证据对达可替尼进行了 rHTA, 以期对 EGFR 突变晚期 NSCLC 患者的用药决策提供依据。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准: 诊断为 III B 期 / IV 期的 EGFR 突变 NSCLC; 干预措施为达可替尼单药, 剂量及疗程不限; 对照措施为其他 EGFR - TKIs 或常规治疗方案; 结局指标包括有效性指标无进展生存期(PFS)、总生存期(OS)、客观缓解率(ORR), 安全性指标包括腹泻、皮疹、口腔炎、间质性肺炎、肝毒性等发生率及 3 级及以上不良事件(AE)发生率; 文献类型为 Meta 分析、系统评价及经济学研究。

排除标准: 研究类型不符; 无相关结局数据; 无法获取全文; 对照措施不符及重复研究。

1.2 检索策略

以“dacomitinib AND (Meta analysis OR systematic review OR economic OR cost)”为检索式, 对 Embase 和 PubMed 数据库进行检索; 以“dacomitinib”为主题词, 对 The Cochrane Library 和 NHS EED 数据库进行检索; 以“(达可替尼 OR 达克替尼)AND[(Meta 分析 OR 荟萃分

析 OR 系统评价)OR(经济 OR 成本 OR 费用)]”为检索式, 对中国知网、万方、CBM 等中文数据库及各国卫生技术评估(HTA)数据库进行检索。检索时限为自建库起至 2023 年 3 月 30 日。

1.3 文献筛选与数据提取

由 2 位评价者根据纳入标准独立完成文献收集、文献筛选及数据提取, 若出现分歧则通过讨论解决或咨询第 3 位评价者。

1.4 质量评价

采用系统评价评估测量工具(AMSTAR - 2)量表对 Meta 分析进行质量评价^[4], 采用卫生经济学评价报告标准(CHEERS 2022)量表对经济学研究进行质量评价^[5]。

1.5 数据分析

根据纳入研究的基本特征及数据, 采用定性描述的方法进行全面、综合分析。

2 结果

2.1 文献检索结果

获得相关文献 258 篇, 最终纳入文献 18 篇^[6-23], 包括 11 篇 Meta 分析和 7 篇经济学研究。文献筛选流程见图 1。

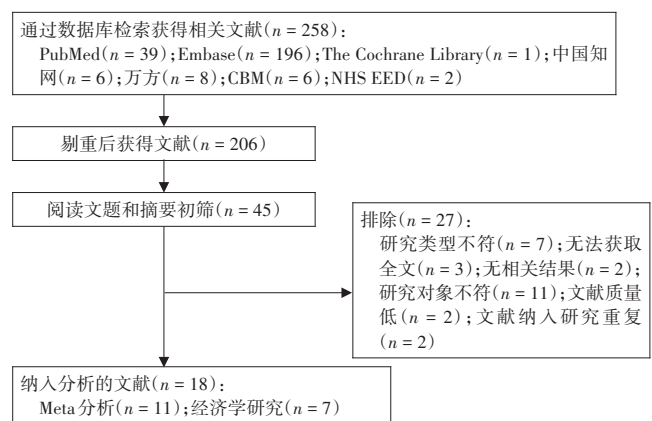


图1 文献筛选流程

Fig.1 Flow chart of literature screening

2.2 纳入文献基本特征与质量评价

纳入评估的 Meta 分析及经济学研究的基本特征见表 1 和表 2。AMSTAR - 2 量表的 16 个条目中, 纳入的 11 篇 Meta 分析达到要求的条目均超过 14 条, 质量均较高; CHEERS 2022 量表的 28 个条目中, 纳入的 7 篇经济学研究符合要求的条目均超过 25 条, 其中 3 篇^[17, 19, 22]为

表 1 纳入 Meta 分析的基本特征

Tab. 1 Basic characteristics of the included Meta – analysis

第一作者	检索时间	患者人群	干预措施 vs 对照措施	原始研究个数	患者例数	结局指标
ZHANG ^[6]	2016 年 3 月	EGFR 突变晚期 NSCLC	达可替尼 vs 厄洛替尼 / 吉非替尼 / 埃克替尼 / 阿法替尼	6	1 055	PFS, OS, ORR
HOLLEMAN ^[7]	2018 年 2 月	EGFR 突变晚期 NSCLC	达可替尼 vs 阿法替尼 / 厄洛替尼 / 吉非替尼 / 奥希替尼 / 化学治疗 (简称化疗)	13	3 539	PFS, OS, ORR, AE
FRANEK ^[8]	2018 年 8 月	EGFR 突变晚期 NSCLC	达可替尼 vs 吉非替尼 / 厄洛替尼 / 阿法替尼 / 奥希替尼 / 顺铂 + 吉西他滨	8	2 690	PFS, OS
ALANAZI ^[9]	2019 年 12 月	EGFR 突变晚期 NSCLC	达可替尼 vs 吉非替尼 / 厄洛替尼 / 阿法替尼 / 奥希替尼 / 化疗	15	3 750	PFS, OS, ORR, ≥ 3 级 AE
ZHAO ^[10]	2019 年 5 月	EGFR 突变晚期 NSCLC	达可替尼 vs 奥希替尼 / 埃克替尼 / 阿法替尼 / 厄洛替尼 / 吉非替尼 / 培美曲塞为基础的化疗 (PC) / 培美曲塞自由化疗 / 阿法替尼 + 西妥昔单抗 / 厄洛替尼 + 贝伐珠单抗 / 吉非替尼 + PC / 吉非替尼 + 培美曲塞	18	4 628	PFS, OS, ORR, AE, ≥ 3 级 AE
LI ^[11]	2019 年 2 月	EGFR 突变晚期 NSCLC	达可替尼 vs 化疗 / SoC (吉非替尼或厄洛替尼) / 埃克替尼 / 阿法替尼 / 奥希替尼 / 同步化疗 + SoC / SoC 后化疗 / 贝伐珠单抗 + SoC	17	4 373	PFS, OS, ORR
CHAN ^[12]	2021 年 11 月	EGFR 19Del 突变和 21 L858R 突变的晚期 NSCLC	达可替尼 vs EGFR – TKIs (奥希替尼、阿法替尼、厄洛替尼、吉非替尼、埃克替尼) / PC / NPC / 联合治疗 (吉非替尼 + 阿帕替尼、厄洛替尼 + 雷莫芦单抗、厄洛替尼 + 贝伐珠单抗、吉非替尼 + PC)	18	1 852	PFS, OS, ≥ 3 级 AE
XIE ^[13]	2020 年 9 月	EGFR 19Del 突变和 21 L858R 突变的晚期 NSCLC	达可替尼 vs 阿法替尼 / 奥希替尼 / 化疗 / SoC / SoC + 阿帕替尼 / SoC + 贝伐珠单抗 / SoC + 雷莫芦单抗 / SoC + 化疗 / SoC + 单一化疗	19	5 450	PFS, OS
CHEN ^[14]	2021 年 11 月	EGFR 19Del 突变和 21 L858R 突变的晚期 NSCLC	达可替尼 vs 吉非替尼 / 厄洛替尼 / 阿法替尼 / 埃克替尼 / 奥希替尼 / 阿美替尼 / PC / NPC / 奥希替尼 + 贝伐珠单抗 / 阿法替尼 + 西妥昔单抗 / 厄洛替尼 + 贝伐珠单抗 / 厄洛替尼 + 雷莫芦单抗 / 吉非替尼 + 阿帕替尼 / 吉非替尼 + PC / 吉非替尼 + 培美曲塞	21	5 804	PFS, OS
WU ^[15]	2020 年 5 月	NSCLC	达可替尼 vs 吉非替尼 / 厄洛替尼 / 阿法替尼 / 达可替尼	12	6 280	肝毒性
ZHAO ^[16]	2020 年 6 月	NSCLC	达可替尼 vs 化疗 / 吉非替尼 / 厄洛替尼 / 埃克替尼 / 阿法替尼 / 奥希替尼	40	13 352	AE

表 2 纳入经济学研究的基本特征

Tab. 2 Basic characteristics of the included economics studies

第一作者	国家 / 研究时间	研究方法	研究视角	研究时限 (年)	患者人群	干预措施 vs 对照措施
NILSSON ^[17]	瑞典 / 2020 年	成本 – 效果	医保支付方	15	EGFR 突变晚期 NSCLC	达可替尼 vs 阿法替尼 / 奥希替尼
ZHANG ^[18]	美国 / 2021 年	成本 – 效果	医保支付方	10	EGFR 突变晚期 NSCLC	达可替尼 vs 吉非替尼
AGUILAR – SERRA ^[19]	西班牙 / 2020 年	成本 – 效果	卫生体系	15	EGFR 突变晚期 NSCLC	达可替尼 vs 吉非替尼
赵婧雨 ^[20]	中国 / 2021 年	成本 – 效用	全社会	15	EGFR 突变晚期 NSCLC	达可替尼 vs 吉非替尼 / 厄洛替尼 / 埃克替尼 / 阿法替尼 / 奥希替尼
黄仁杰 ^[21]	中国 / 2020 年	成本 – 效果	卫生体系	10	EGFR 突变晚期 NSCLC / 转移性 NSCLC	达可替尼 vs 吉非替尼
YU ^[22]	中国 / 2020 年	成本 – 效果	医保支付方	15	EGFR 突变晚期 NSCLC	达可替尼 vs 吉非替尼
洪望龙 ^[23]	中国 / 2023 年	成本 – 效果	卫生体系	10	EGFR 突变晚期 NSCLC	达可替尼 vs 吉非替尼

全部符合,文献质量总体良好。

2.3 有效性评价

PFS: 共 9 篇 Meta 分析^[6-14]报道了 PFS。与吉非替尼 [$HR = 0.59, 95\%CI(0.47, 0.75)$], 厄洛替尼 [$HR = 0.65, 95\%CI(0.48, 0.87)$], 埃克替尼 [$HR = 0.52, 95\%CI(0.31, 0.86)$], 阿法替尼 [$HR = 0.70, 95\%CI(0.52, 0.95)$]^[10]相比, 9 篇 Meta 分析报道的结论大致相符, 达可替尼可显著延长 EGFR 突变晚期 NSCLC 患者的 PFS。与奥希替尼相比, 纳入文献存在结论不一致的情况。1) 5 篇^[7-8, 10-11, 13]Meta 分析结果显示, 相较于奥希替尼, 达可替尼的 PFS 无改善趋势 [$HR = 0.74,$

$95\%CI(0.55, 1.00)$]^[10]; 2) 另一篇 Meta 分析结果显示, 与奥希替尼相比, 达可替尼的 PFS 有改善趋势 [$HR = 1.14, 95\%CI(0.41, 3.17)$]^[9], 但无统计学差异, 故本评价未将其作为 PFS 分析的主要证据来源。

OS: 9 篇^[6-14]Meta 分析报道了 OS。对于总体人群, 相比于奥希替尼 [$HR = 0.84, 95\%CI(0.57, 1.19)$], 达可替尼不具有延长 OS 的优势^[7-11]; 相较于吉非替尼 [$HR = 1.3, 95\%CI(1.01, 1.72)$], 达可替尼表现出显著的 OS 获益; 与厄洛替尼 [$HR = 1.27, 95\%CI(0.93, 1.8)$] 和阿法替尼 [$HR = 1.13, 95\%CI(0.83, 1.59)$] 相比, 达可替尼具有 OS 改善趋势^[7]。在亚组分析中, 对于

EGFR 19Del的NSCLC患者,分析结果与总体人群一致;而对于外显子21 L858R突变的NSCLC患者^[10,12-13],达可替尼较包括奥希替尼在内的EGFR-TKIs均表现出了OS获益[$HR = 0.71$, 95% CI (0.33, 1.52)]^[13]。

ORR:5篇Meta分析^[6-7,9-11]报道了ORR。与化学治疗相比,所有EGFR-TKIs的ORR均显著改善;EGFR-TKIs间相互比较时,ORR无显著差异^[9]。

2.4 安全性评价

腹泻、皮疹、口腔炎:与吉非替尼、厄洛替尼、埃克替尼、奥希替尼相比,达可替尼的腹泻、皮疹和口腔炎发生率均显著升高^[7,10,16]。基于7种治疗方案累积排序概率曲线下面积(SUCRA)的相对概率排序,阿法替尼发生腹泻、皮疹和口腔炎的概率($SUCRA = 0.99, 0.94, 0.96$)均高于达可替尼($SUCRA = 0.83, 0.75, 0.72$)^[16]。

间质性肺炎:与EGFR-TKIs(吉非替尼、厄洛替尼、埃克替尼、阿法替尼、达可替尼、奥希替尼)相比,奥希替尼引起间质性肺炎的可能性最高($SUCRA = 0.82$),其次为吉非替尼和达可替尼($SUCRA = 0.62$)^[16]。

肝毒性:1篇Meta^[15]分析比较了4种EGFR-TKIs(吉非替尼、厄洛替尼、阿法替尼、达可替尼)治疗NSCLC的肝毒性风险,结果显示,与达可替尼[$RR = 2.60$, 95% CI (1.30, 5.20)]相比,使用吉非替尼后丙氨酸氨基转移酶(ALT)升高的风险显著增加,其他无显著差异;使用厄洛替尼或吉非替尼治疗患者的天门冬氨酸氨基转移酶(AST)升高风险高于阿法替尼和达可替尼; $SUCRA$ 值显示,与其他3种EGFR-TKIs相比,吉非替尼表现出最高的ALT和AST升高风险。

3级及以上AE:3篇Meta分析^[9-10,12]显示,相比于其他EGFR-TKIs,达可替尼3级及以上AE发生率均无显著差异。达可替尼 vs 阿法替尼[$OR = 1.48$, 95% CI (0.19, 11.73)];达可替尼 vs 奥希替尼[$OR = 0.25$, 95% CI (0.02, 2.80)];达可替尼 vs 吉非替尼[$OR = 0.35$, 95% CI (0.06, 1.97)];达可替尼 vs 厄洛替尼[$OR = 0.46$, 95% CI (0.06, 3.36)]^[9]。

2.5 经济性评价

国外研究:NILSSON等^[17]利用分区生存模型从瑞典医保支付方的角度评估了EGFR突变晚期NSCLC患者接受第2代、第3代EGFR-TKIs治疗15年的成本-效果。结果显示,与阿法替尼、奥希替尼相比,达可替尼的增量成本-效果比(ICER)分别为461 556瑞典克朗/质量调整生命年(QALY)和负值,均低于该研究中设定的支付意愿阈值(WTP),提示达可替尼具有成本-效果优势。ZHANG等^[18]和AGUILAR-SERRA等^[19]分别基于美国医保支付方和西班牙卫生体系的角

度,利用分区生存模型比较了达可替尼与吉非替尼作为EGFR突变晚期NSCLC患者一线治疗药物的成本-效果。结果显示,相比于吉非替尼,达可替尼的ICER分别为329 120.85美元/QALY和111 048欧元/QALY,均高于研究中设定的WTP,提示达可替尼在美国和西班牙均不具有成本-效果优势。

国内研究:赵婧雨等^[20]从中国全社会的角度,利用分区生存模型评估了EGFR突变晚期NSCLC患者接受6种一线治疗方案15年的成本-效用。结果显示,相比于厄洛替尼和吉非替尼,达可替尼的增量成本-效用比(ICUR)分别为157 773元/QALY和194 042元/QALY,均高于WTP,提示达可替尼不具有成本-效用优势;与埃克替尼和阿法替尼相比,达可替尼的ICUR分别为65 692元/QALY和72 597元/QALY,均低于WTP,提示达可替尼具有成本-效用优势;与奥希替尼相比,达可替尼增加了0.317 8 QALY,而ICUR低于0,提示达可替尼较奥希替尼具有成本-效用绝对优势。黄仁杰等^[21]通过建立分区生存模型,从中国卫生体系的角度模拟计算了10年生存期内使用达可替尼或吉非替尼作为EGFR突变晚期NSCLC/转移性NSCLC治疗药物的成本-效果。结果显示,与吉非替尼相比,达可替尼的ICER为303 033.2元/QALY,低于北京、上海等经济发达地区的WTP,但高于全国的WTP,提示达可替尼仅在经济发达地区的人群范围中具有成本-效果优势。YU等^[22]建立了分区生存模型,从中国医保支付方的角度评估了15年内达可替尼与吉非替尼治疗EGFR突变晚期NSCLC的成本-效果。结果显示,与吉非替尼相比,达可替尼的ICER为58 947元/QALY,低于该研究的WTP,提示达可替尼具有成本-效果优势。洪望龙等^[23]在2022年新版医保目录实施的背景下,基于中国卫生体系建立了Markov模型,评估降价后的达可替尼与吉非替尼作为EGFR突变晚期NSCLC一线治疗药物的经济性。结果显示,与吉非替尼相比,达可替尼的ICER为129 763.86元/QALY,低于该研究的WTP,提示达可替尼具有成本-效果优势。医保政策的变化在很大程度上会影响达可替尼在同类药物中的药物经济学评价结果,而赵婧雨等^[20]、黄仁杰等^[21]、YU等^[22]均是达可替尼纳入新版医保目录降价前的经济学研究,不具有时效性;仅洪望龙等^[23]的经济性研究在达可替尼进入新版医保目录降价后开展的,故将该研究作为评价国内达可替尼对比吉非替尼经济性的主要证据来源。

3 讨论

根据《(中国临床肿瘤学会(CSCO)非小细胞肺癌诊疗指南2023》推荐,达可替尼与奥希替尼、阿美替尼、伏美替尼、阿法替尼、吉非替尼、厄洛替尼、埃克替尼均为

EGFR突变晚期NSCLC患者的一线治疗方案;NCCN Guidelines® Non – Small Cell Lung Cancer Version. 3 2023中推荐达可替尼与奥希替尼、阿法替尼、厄洛替尼、吉非替尼、厄洛替尼 + 雷莫芦单抗、厄洛替尼 + 贝伐珠单抗同为EGFR突变晚期NSCLC患者的一线治疗方案。第3代EGFR – TKIs原则上是一线首选药物,但药物的可及性受国家、地区及医疗机构的影响,患者可能无法较好获得第3代EGFR – TKIs。此外,患者的经济状况、身体状况等也是选择药物的重要因素,当患者出现3级及以上或不可耐受的AE时,可能需换用另1种EGFR – TKIs。因此,基于现有最佳证据对达可替尼进行rHTA是有必要的,可满足临床对权衡达可替尼有效性、安全性及经济性的需求。

有效性方面,本研究结果显示,EGFR – TKIs的ORR无显著差异;与第1代、第2代EGFR – TKIs相比,达可替尼可显著延长PFS和OS;与第3代奥希替尼相比,达可替尼的PFS和OS均无改善趋势,但对于EGFR外显子21 L858R突变的NSCLC患者表现出了OS获益的趋势。《中国第17届肺癌高峰论坛专家共识》^[24]、《新型抗肿瘤药物临床应用指导原则(2021年版)》^[25]中均将达可替尼作为EGFR外显子21 L858R突变的NSCLC患者一线治疗的优先推荐方案。可见,达可替尼在一线EGFR突变晚期NSCLC的治疗中拥有较好的疗效。

安全性方面,本研究结果显示,达可替尼的腹泻、皮疹和口腔炎的发生率显著高于第1代、第3代EGFR – TKIs,但低于阿法替尼;达可替尼出现间质性肺炎的概率低于奥希替尼;达可替尼引起相关肝毒性的风险显著低于吉非替尼、厄洛替尼;达可替尼3级及以上AE发生率与其他EGFR – TKIs相比无显著差异。

经济性方面,本研究结果显示,在瑞典,与阿法替尼和奥希替尼相比,达可替尼是EGFR突变晚期NSCLC一线治疗具有成本 – 效果优势的替代方案;在美国和西班牙,与吉非替尼相比,达可替尼不具有成本 – 效果优势;在中国,其中纳入的3篇经济学研究发表于2022年前,而达可替尼于2022年1月1日进入医保乙类报销范围后降价幅度高达83.6%,导致研究结果发生较大改变,故本研究中仅评价洪望龙等^[23]的经济性研究,结果显示,与吉非替尼相比,纳入医保目录降价后的达可替尼具有成本 – 效果优势,但暂无相比其他EGFR – TKIs的经济性证据,故不予以评价。

综上所述,达可替尼治疗EGFR突变晚期NSCLC的有效性、安全性、经济性良好。

参考文献

[1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL RL, 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] HARRISON PT, VYSE S, HUANG PH. Rare epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations in non – small cell lung cancer[J]. Semin Cancer Biol, 2020, 61: 167 – 179.

[3] 刘梦娜, 吴斌, 艾丹丹, 等. 药物快速卫生技术评估方法学研究——以抗肿瘤用药为例[J]. 中国药房, 2022, 33(11): 1386 – 1391.

[4] 葛龙, 潘蓓, 潘佳雪, 等. 解读AMSTAR – 2——基于随机和(或)非随机对照试验系统评价的质量评价工具[J]. 中国药物评价, 2017, 34(5): 334 – 338.

[5] HUSEREAU D, DRUMMOND M, AUGUSTOVSKI F, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022 (CHEERS 2022) Statement: Updated Reporting Guidance for Health Economic Evaluations[J]. Journal of Medical Economics, 2022, 23(8): 1309 – 1317.

[6] ZHANG Y, ZHANG Z, HUANG X, et al. Therapeutic Efficacy Comparison of 5 Major EGFR – TKIs in Advanced EGFR – positive Non – Small – cell Lung Cancer: A Network Meta – analysis Based on Head – to – Head Trials[J]. Clin Lung Cancer, 2017, 18(5): e333 – e340.

[7] HOLLEMAN MS, VAN TINTEREN H, GROEN HJ, et al. First – line tyrosine kinase inhibitors in EGFR mutation – positive non – small – cell lung cancer: a network meta – analysis[J]. Onco Targets Ther, 2019, 12: 1413 – 1421.

[8] FRANEK J, CAPPELLERI JC, LARKIN – KAISER KA, et al. Systematic review and network meta – analysis of first – line therapy for advanced EGFR – positive non – small – cell lung cancer[J]. Future Oncol, 2019, 15(24): 2857 – 2871.

[9] ALANAZI A, YUNUSA I, ELENIZI K, et al. Efficacy and safety of tyrosine kinase inhibitors in advanced non – small – cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutation: a network meta – analysis[J]. Lung Cancer Manag, 2020, 10(1): T43.

[10] ZHAO Y, LIU JT, CAI XY, et al. Efficacy and safety of first line treatments for patients with advanced epidermal growth factor receptor mutated, non – small cell lung cancer: systematic review and network meta – analysis[J]. BMJ, 2019, 367: i5460.

[11] LI XY, LIN JZ, YU SH. Front – line Therapy in Advanced Non – Small Cell Lung Cancer with Sensitive Epidermal Growth Factor Receptor Mutations: A Network Meta – analysis[J]. Clin Ther, 2020, 42(2): 338 – 350.

[12] CHAN SK, CHOI HC, LEE VH. Overall Survival Benefits of First – Line Treatments for Asian Patients with Advanced EGFR – Mutated NSCLC Harboring L858R Mutation: A Systematic Review and Network Meta – Analysis[J]. JTO Clin Res Rep, 2022, 3(5): 100322.

[13] XIE T, ZOU Z, LIU C, et al. Front – Line Therapy in EGFR Exon 19 Deletion and 21 Leu858Arg Mutations in Advanced Non – Small Cell Lung Cancer: A Network Meta – Analysis[J].