

中图分类号: R969.3 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2025)06-0116-05
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2025.06.024



EGFR-TKI类抗肿瘤药物一线治疗非小细胞肺癌临床综合评价*

郝星^{1,2}, 王心源³, 羊红玉^{1,2}, 王临润^{1,2}, 饶跃峰^{1,2,Δ}

(1. 浙江大学医学院附属第一医院, 浙江 杭州 310003; 2. 浙江省药物临床研究与评价技术重点实验室, 浙江 杭州 310003; 3. 浙江省杭州市余杭区第一人民医院, 浙江 杭州 311113)

摘要:目的 综合评价6种一线靶向表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)类抗肿瘤药的临床应用价值。方法 以吉非替尼、厄洛替尼、埃克替尼、阿法替尼、达可替尼、奥希替尼为研究对象,以《抗肿瘤药物临床综合评价技术指南(2022年版 试行)》为准则,通过文献复习、专家调研和专家论证会构建EGFR-TK突变非小细胞肺癌(NSCLC)一线治疗药品临床综合评价指标体系。通过梳理系统文献综述、网状荟萃分析和其他相关数据资料,重点围绕安全性、有效性、经济性、创新性、适宜性、可及性6个维度进行定性及定量数据/证据整合分析。结果 建立了包含6个一级指标(维度)、12个二级指标、4个三级指标的综合评价指标体系。奥希替尼在各维度的综合表现最优,但其可负担性较差;埃克替尼虽然在安全性上表现最优,但其有效性和经济性上最差;吉非替尼在创新性、经济性和可及性上表现均较好,但其在安全性和有效性上均排在后3位。厄洛替尼在几个维度排名居中,但总生存获益较差。阿法替尼和达可替尼在各维度的表现均排名靠后,如阿法替尼可负担性最差,而达可替尼安全性上表现最差。结论 6种药品在各维度指标上各有优缺点,建议在临床合理用药和作为药品目录准入决策时应根据各医疗单位及临床实际需求进行综合判断。

关键词: 抗肿瘤药; 临床综合评价; 表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂; 非小细胞肺癌

Clinical Comprehensive Evaluation of EGFR-TKIs for the First-Line Treatment of Non Small Cell Lung Cancer

HAO Xing^{1,2}, WANG Xinyuan³, YANG Hongyu^{1,2}, WANG Linrun^{1,2}, RAO Yuefeng^{1,2}

(1. The First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou, Zhejiang, China 310003; 2. Zhejiang Provincial Key Laboratory for Drug Evaluation and Clinical Research, Hangzhou, Zhejiang, China 310003; 3. The First People's Hospital of Yuhong District, Hangzhou, Zhejiang, China 311113)

Abstract: Objective To comprehensively evaluate the value of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKIs) as first-line treatment for cancer. **Methods** The study focuses on gefitinib, erlotinib, icotinib, afatinib, dacomitinib, and osimertinib as the research subjects, guided by the *Technical Guidelines for Clinical Comprehensive Evaluation of Antitumor Drugs (Trial Version 2022)*. Constructing a comprehensive clinical evaluation index system for first-line treatment drugs for EGFR-TK mutant non-small cell lung cancer (NSCLC) through literature review, expert research, and expert argumentation. By reviewing systematic literature reviews, network meta-analyses, and other relevant data, we focus on qualitative analysis around six dimensions: safety, effectiveness, economy, innovation, suitability, and accessibility, and quantitative data/evidence integration analysis. **Results** A comprehensive evaluation index system has been established, which includes 6 primary indicators (dimensions), 12 secondary indicators, and 4 tertiary indicators. Osimertinib demonstrated the best overall performance across all dimensions, except for relatively poor affordability. Icotinib showed the best performance in terms of safety, yet its effectiveness and affordability were the weakest. Gefitinib had a favorable performance in innovativeness, affordability, and accessibility, but ranked among the bottom three in safety and efficacy. Erlotinib was in the middle range on several dimensions, with a poor overall survival benefit. Afatinib and dacomitinib ranked low in all dimensions; specifically, afatinib was the worst in terms of affordability, and dacomitinib was the worst in safety. **Conclusion** The six EGFR-TKIs included in this comprehensive evaluation for the first-line treatment of NSCLC patients have their respective advantages and disadvantages in various dimensional indicators. It is recommended that comprehensive considerations be made based on actual needs when making decisions regarding rational use and drug catalogue access.

Key words: antitumor drugs; clinical comprehensive evaluation; epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors; non-small cell lung cancer

肺癌为全球发病率和死亡率均较高的恶性肿瘤。基因突变类型,约占非小细胞肺癌(NSCLC)的表皮生长因子受体(EGFR)突变是肺癌发病率较高的28%^[1-3]。靶向EGFR的酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)

*基金项目:浙江省药学会药品临床综合评价专项[2024ZYLL02]。

第一作者:郝星,女,博士,主管药师,研究方向为临床药学与药品评价,(电信信箱)haoxing513@zju.edu.cn。

Δ通信作者:饶跃峰,男,博士,主任药师,研究方向为临床药学与药事管理,(电子信箱)raoyf@zju.edu.cn。

TKI)疗效显著,故成为肺癌靶向药开发热点。目前国内上市的EGFR-TKI数量众多,且已历经多代,如第1代的吉非替尼、厄洛替尼和埃克替尼,第2代的阿法替尼和达克替尼,且当前针对EGFR-T790M耐药突变的第3代EGFR-TKI(如奥希替尼)也已在国内获批用于一线治疗^[4]。然而因患者个体差异性及EGFR靶向药的耐药问题,其预后和生存质量受药品选择的影响^[5]。既往研究多为安全性和有效性的随机对照试验和荟萃分析,或药物经济学的成本效用分析等单一维度评价,涉及层面有限,缺乏该类抗肿瘤药品其他维度的综合判断。2019年国家卫生健康委发布《关于开展药品使用监测和临床综合评价工作的通知》^[6],到2022年6月国家卫生健康委卫生发展研究中心又发布《抗肿瘤药品临床综合评价技术指南(2022年版试行)》(简称《指南》)等多部指南^[7-8],体现了我国对药品临床综合评价工作的重视,也为开展抗肿瘤领域药品临床综合评价提供了技术指导。因此,开展EGFR-TKI类抗肿瘤药品的临床综合评价,形成该类药品价值判断的综合证据,对政策制定及临床医师的治疗决策均有重要意义。本研究选取前述6个在我国已上市的EGFR-TKIs为研究对象,以安全性、有效性等6个维度进行综合价值,以期临床合理用药和目录准入决策提供参考。现报道如下。

1 评价体系构建

依据《指南》,选择国家药品监督管理局(NMPA)批准在我国上市至2022年6月的6种用于EGFR基因突变的局部晚期或转移性NSCLC患者一线治疗的EGFR-TKI,包括吉非替尼、厄洛替尼、埃克替尼、阿法替尼、达克替尼、奥希替尼。基于EGFR-TKI药品技术特性,分别从安全性、有效性、经济性、创新性、适宜性、可及性6个维度进行完整综合评价。通过文献复习、专家调研,确定各维度关键评价指标。召开专家论证会,邀请5位临床专家、11位药学专家、3位卫生经济学及4位药物政策学专家进行指标体系论证。最终形成专家认可、符合肺癌疾病领域特点的三级临床评价指标体系。

一级指标即前述6个维度。1)安全性,包括3级及以上不良反应发生率、严重药物安全事件警告等2个二级指标;2)有效性,包括临床疗效和指南推荐等2个二级指标,临床疗效包括总生存期(OS)、无进展生存期(PFS)等2个三级指标;3)经济性,采用增量成本效果比(ICER)1个二级指标;4)创新性,包括药理机制和技术国产化等2个二级指标;5)适宜性,包括药品使用适宜性,纳入《国家基本药物目录》、《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》(简称《医保目录》)和适应证等3个二级指标;6)可及性,包括可获得性、可负担性等2个二级指标以及药品配备率和年治疗费用等

2个三级指标。具体而言,严重药物安全警告事件方面,依据药品说明书对间质性肺炎的标注情况。3级及以上不良反应发生率及临床疗效方面,主要依据ZHAO等^[9]的网状荟萃分析,共报告了120多种不同类型的药品不良反应(ADR),其中16种临床实际意义较好。EGFR-TKI相关的常见不良事件包括皮疹、腹泻、口腔炎、甲沟炎、皮肤干燥、肝功能障碍和间质性肺病。技术国产化方面分我国自主知识产权、国内已有仿制者,进口原研3种情况。药品使用适宜性主要考虑用药频率。

2 结果

2.1 安全性

结果见表1(表中所列ADR均基于单药治疗的上市前药物临床试验结果)。总体而言,埃克替尼和奥希替尼3级及以上ADR发生率相对较低,而阿法替尼相对较高。但不同TKI中某些特定ADR的发生概率存在差异,如阿法替尼和达克替尼引起皮疹、腹泻和口腔炎的可能性较大;达克替尼引起甲沟炎和皮肤干燥的风险最高。奥希替尼、厄洛替尼和吉非替尼发生ADR的概率相对更低。同时,吉非替尼以肝功能障碍为主,吉非替尼和达克替尼引起更多的间质性肺疾病。埃克替尼毒性谱最窄,因此相对最安全^[10-15]。厄洛替尼药品说明书中将严重间质性肺病样事件列为警告信息,其余5种药品说明书将间质性肺病样事件列为注意事项或ADR。

表1 EGFR-TKI一线治疗3级及以上不良反应发生情况
[例(%)]

Tab. 1 Adverse reactions (≥ grade 3) of EGFR-TKI as first-line treatment of NSCLC [case(%)]							
研究	药物	腹泻	皮疹/痤疮	口腔炎	甲沟炎	ALT/AST升高	剂量调整或停药
NEJ002/IPASS	吉非替尼	1(0.9)	6(5.3)	1(0.2)	2(0.3)	30(26.3)	160(26.0)
ENSURE	厄洛替尼	2(0.9)	7(6.4)	0(0)	2(0.9)	0(0)	21(19.1)
CONVINCE	埃克替尼	11(7.4)	22(14.9)	-	-	7(4.7)	3(2.0)
LUX-LUNG 3	阿法替尼	33(14.4)	37(16.2)	20(8.7)	26(11.4)	0(0)	122(53.3)
ARCHER 1050	达克替尼	19(8.0)	31(14.0)	8(4.0)	17(7.0)	2(1.0)	150(66.1)
FLAURA	奥希替尼	6(2.0)	3(1.0)	1(0.3)	1(0.3)	3(1.0)	48(0.17)

注:- 为未提及。

Note:- was consider as not mentioned.

2.2 有效性

与吉非替尼联合含培美曲塞化学治疗(简称化疗)一致,奥希替尼显示出相对较好的PFS获益,且与达克替尼、阿法替尼、厄洛替尼、吉非替尼、埃克替尼相比均有显著差异。奥希替尼与吉非替尼联合含培美曲塞化疗也表现出相对较好的OS获益。2种常见EGFR突变类型的亚组分析表明,对具有外显子19缺失的患者,使用奥希替尼PFS获益最显著,而L858R突变的患者使用吉非替尼联合含培美曲塞化疗时PFS获益最显著。

国家卫生健康委《肺癌诊疗指南(2022年版)》和中

国临床肿瘤协会(CSCO)《非小细胞肺癌指南(2022版)》中对驱动基因阳性的晚期NSCLC患者的一线治疗药物推荐上,吉非替尼、厄洛替尼、埃克替尼、达可替尼、阿法替尼和奥希替尼均为同等推荐级别(I级)。美国国立综合癌症网络对EGFR突变外显子19位缺失或L858R突变的一线系统治疗药物优先推荐奥希替尼,其次是厄洛替尼、阿法替尼、吉非替尼(证据共识级别I级)。另外,欧洲肿瘤内科学会“EGFR突变非小细胞肺癌治疗专家共识”同样优先推荐第三代EGFR-TKI(例如奥希替尼)作为携带常见EGFR突变的晚期NSCLC患者的一线治疗方案(证据共识级别I级,推荐级别A级)。

2.3 经济性

GUAN等^[16]基于英国国家医疗服务体系(NHS)和中国医疗保健系统,对12种晚期EGFR突变NSCLC一线治疗的临床有效性和成本效益进行了评估研究^[16]。使用Markov模型,对包括6种EGFR-TKI、4种联合治疗和2种化疗方案开展了成本-效果分析。结果,质量调整生命年(QALY)以奥希替尼最高,其次是达可替尼、阿法替尼、厄洛替尼和吉非替尼,埃克替尼最低。对于直接医疗成本,吉非替尼方案成本最低(英国为24 529英镑,中国为12 961英镑),之后依次是埃克替尼、厄洛替尼、阿法替尼和达可替尼,奥希替尼的直接医疗成本最高。ICER值从低到高依次是吉非替尼、奥希替尼、达可替尼、厄洛替尼、阿法替尼、埃克替尼,且吉非替尼、奥希替尼2种治疗方法构成了成本-效果边界,即最具有成本效果优势。概率敏感性分析显示,当意愿支付阈值为英国和中国常用阈值的较低值(英国为20 000英镑/QALY,中国为8 000英镑/QALY)时,吉非替尼最可能具有经济性。提示决策者在选择最优方案时需确定侧重点,侧重考虑临床疗效或成本-效果将呈指向不同的选择。

2.4 创新性

第1代药物吉非替尼和厄洛替尼可逆性抑制EGFR野生型和突变型,埃克替尼可逆性抑制EGFR突变型;第2代药物达可替尼和阿法替尼则为不可逆的泛人表皮生长因子受体(HER)家族抑制剂(除EGFR外,还对HER2和HER4有抑制作用;第3代药物除经典突变(EGFR 19del和EGFR L858R)外,亦可抑制EGFR 20号外显子T790M,而T790M是第1代、第2代EGFR-TKI耐药的主要机制之一,所以第3代EGFR-TKI对前两代用药后T790M导致的药物耐药有效。第3代TKI的另一个特点就是能透过血脑屏障,因此对中枢神经系统转移瘤有较前两代药物更好的疗效。

埃克替尼为我国完全自主知识产权的EGFR-TKI。其余5种EGFR-TKI为进口原研药品,但目前已有3个的仿制药在国内批准上市。

2.5 适宜性

是否适宜肿瘤患者服用角度,目前上市的EGFR-TKI均为口服片剂,给药频率除埃克替尼为每日3次外,其余均为每日1次。疗程无明确限制,一般为持续用药直至疾病进展或出现不能耐受的毒性反应,但埃克替尼限制治疗为2年,奥希替尼限制为3年。

6种药品均已准入当前的《国家医保目录》,吉非替尼和埃克替尼已纳入《国家基本药物目录》。吉非替尼、厄洛替尼、阿法替尼、奥希替尼的适应证为EGFR阳性局部晚期或转移性NSCLC的一线、二线及以上治疗,埃克替尼的适应证仅为EGFR阳性局部晚期或转移性NSCLC的一线治疗,达可替尼的适应证为EGFR 19号外显子缺失突变或21号外显子L858R置换突变的局部晚期或转移性NSCLC的一线治疗。

2.6 可及性

抽样调查结果显示,6种药物在各级医院的配备率排名前3的依次为埃克替尼(17%),奥希替尼(10.5%)和达可替尼(7%),而另3种药物相对较低。

6种药物中,仅吉非替尼(原研)纳入国家组织药品集中带量采购,可负担性最优,年治疗费用(个人负担部分),分别占2021年我国城镇和农村居民人均可支配收入的42%和104%。其次为厄洛替尼,占比分别为62%和154%。此两药的可负担性优于其余4种药。详见表2(数据来源为2022年1月1日执行的国家谈判药品价格,治疗费用均指个人负担部分)。

表2 6种EGFR-TKI医保支付情况
Tab. 2 Payment status of six EGFR-TKIs under medical insurance

药品通用名	商品名	规格(片)	医保支付 价格(元)	治疗费用(元)	
				每月	每年
吉非替尼	易瑞沙	250 mg	54.7	1 641	19 692
厄洛替尼	特罗凯	100 mg或150 mg	59.39或81	2 430	29 160
埃克替尼	凯美纳	125 mg	39.8	3 582	42 984
阿法替尼	吉泰瑞	30 mg或40 mg	200或160.5	6 000	72 000
达可替尼	多泽润	15 mg	31.05	2 794.5	33 534
奥希替尼	泰瑞沙	80 mg	186	5 580	66 960

2.7 评价结论

将前述研究结果汇总,结果见图1。其中,各指标结果从最优到最差分别评为A-F级。“严重药物安全事件警告项”,以药品说明书中将间质性肺炎列入【警告】评F,仅列入【注意事项】评E;“指南推荐”项以优先推荐该药的指南数量多少评价;“药理机制”项为定性描述,不涉及排序;“技术国产化”项以我国自主知识产权药评A,国内已有仿制药评B,进口原研药评C;“药品使用适宜性”项以用药频率计,每日用药3次、1次分别评B, A;纳入《国家基本药物目录》或医保乙类评A,均未纳入评B;“适应证”项,用于EGFR突变的NSCLC一线治疗

		吉非替尼	厄洛替尼	埃克替尼	阿法替尼	达可替尼	奥希替尼
安全性	3 级及以上 ADR 发生率	C	D	A	E	F	B
	严重药物安全事件警告	E	F	E	E	E	E
有效性	临床疗效	E	D	F	C	B	A
	指南推荐	B	B	B	B	B	A
经济性	ICER	A	D	F	E	C	B
创新性	药理机制	-	-	-	-	-	-
	技术国产化	B	B	A	B	C	C
适宜性	药品使用适宜性	A	A	B	A	A	A
	基本药品目录 / 医保目录	A	B	A	B	B	B
	适应证	B	B	B	B	B	A
可及性	可获得性	F	E	A	D	C	B
	可负担性	A	B	D	F	C	E

图 1 各维度评价结果汇总

Fig. 1 Summary of evaluation results in each dimension

评 B,用于 T790M 耐药后的 NSCLC 二线治疗评 A。

3 讨论

抗肿瘤药品临床综合评价是应用多种方法对多维度、多层次证据综合的过程。本研究中通过证据收集和综合决策构建了 NSCLC 靶向治疗药物 EGFR - TKI 多维度、多层次的三级临床综合评价体系,其优势在于可以整合分析定量及定性结果,所得结论更全面。

奥希替尼在各维度的综合表现最优,但其可负担性最差;埃克替尼虽然在安全性上表现最优,但其有效性和经济性上却是最差;吉非替尼作为首个获批上市及首个纳入集采的 EGFR - TKI,在创新性、经济性和可及性上表现均较佳,但其在安全性和有效性上均排后 3 名。厄洛替尼在几个维度排名居中,OS 获益较差,仅排各第 5。第二代 EGFR - TKI 阿法替尼和达可替尼在各维度的表现均排名靠后,如阿法替尼可负担性最差,而达可替尼安全性上表现最差。该研究同时纳入了药品创新性、适宜性及可及性,评价结论有助于从治疗方案的优化,特定人群或疾病状态下的适用性,以及药品的可支付性与可获得性方面评估不同的药品与用药方案。同时,其对国家抗肿瘤药供应保障相关政策制定、临床合理用药的指导和评价亦具有重要参考价值。

《指南》为规范的临床综合评价指南,参考其开展抗肿瘤药品临床综合评价工作具有参考意义,但该指南是从抗肿瘤药品整体的角度进行框架构建,概括地罗列了抗肿瘤药品临床综合评价证据收集与综合决策的方法,在具体到 NSCLC 靶向药实际的评价工作中还需要细化具体的评价方法与指标。因此本研究在参考相关文献的基础上,结合 EGFR - TKI 实际临床应用,从证据收集和综合决策两部分构建 EGFR - TKI 临床综合评价的评价体系,提高 EGFR - TKI 临床综合评价的可操作性。

本研究也存在一定的局限性。首先,基于综合评价的技术要求,仅选择药品说明书获批用于 EGFR 突变

NSCLC 一线治疗的药品,而未考虑已被中国临床肿瘤学会《非小细胞肺癌诊疗指南(2022 年版)》推荐的其他同类药。其次,综合评价结果更适用于抗肿瘤药供应与保障政策制定的参考等场景,不可替代传统疾病诊疗依据如指南、共识或相关文献书籍等在临床中的指导地位。最后,本研究侧重于已发表文献资料整合分析,肿瘤领域药品政策时效性较强,需定期对关键证据指标进行更新。另外,仅纳入 6 种 EGFR - TKI,其他在研究启动时尚未获批一线治疗的未纳入研究,如阿美替尼、伏美替尼(两药在我国现已获批用于 EGFR 突变阳性的晚期或转移性 NSCLC 的一线治疗)。最后,本研究因技术限制或政策时效性可能导致研究结果偏倚,彼时的评价结论用于当下临床决策时还有待进一步验证。

参考文献

[1] ROSELL R, MORAN T, QUERALT C, et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer[J]. N Engl J Med, 2009, 361(10): 958 - 967.

[2] SHIGEMATSU H, LIN L, TAKAHASHI T, et al. Clinical and biological features associated with epidermal growth factor receptor gene mutations in lung cancers[J]. J Natl Cancer Inst, 2005, 97(5): 339 - 346.

[3] ZHAN GX, CHAN GA. Somatic mutations of the epidermal growth factor receptor and non - small - cell lung cancer[J]. J Med Genet, 2007, 44(3): 166 - 172.

[4] ETTINGER DS, WOOD DE, AISNER DL, et al. Non - Small Cell Lung Cancer, Version 3. 2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2022, 20(5): 497 - 530.

[5] 李雁铭, 赵志刚. 肿瘤靶向药物研究进展[J]. 中国药业, 2021, 30(21): 128 - 134.

[6] 国家卫生健康委. 国家卫生健康委关于开展药品使用监测和临床综合评价工作的通知(国卫药政函[2019]80 号)[A/OL]. (2019 - 04 - 09)[2021 - 08 - 18]. <http://www.nhc.gov.cn/yaosz/pqt/201904/31149bb1845e4c019a04f30c0d>