

【 临床评价 】

奥希替尼治疗IB~IIIA 期完全切除 EGFR 突变非小细胞肺癌的成本效果分析

张 潇¹, 卫雅楠², 刘 昊³, 周 洁³, 康 烨^{1*}

1. 北部战区总医院 药剂科, 辽宁 沈阳 110016

2. 沈阳药科大学 生命科学与生物制药学院, 辽宁 沈阳 110016

3. 中国药科大学 基础医学与临床药学学院, 江苏 南京 211198

摘要: 目的 评价第 3 代表皮生长因子受体 (EGFR) 酪氨酸激酶抑制剂 (EGFR-TKI) 奥希替尼治疗 IB~IIIA 期完全切除 EGFR 突变的非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者的成本-效果。方法 建立动态 Markov 模型获得的质量调整生命年 (QALYs)。采用成本-效果分析法, 以增量成本-效果比 (ICER) 为指标, 评价奥希替尼用于 IB~IIIA 期完全切除 EGFR 突变的 NSCLC 患者辅助治疗的成本-效果, 并进行敏感性分析。结果 在成本-效果分析中, 与安慰剂组相比, 奥希替尼组提高了 0.553 QALYs, 治疗费用提高了 150 854.42 元, ICER 值为 273 006.87 元/QALY。结论 奥希替尼在中国人群中治疗 IB~IIIA 期完全切除 EGFR 突变非小细胞肺癌不存在经济学优势。

关键词: 奥希替尼; 非小细胞肺癌; Markov 模型; 辅助治疗; 成本-效果分析

中图分类号: R979.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2025)04-0946-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2025.04.016

Cost-effectiveness analysis of osimertinib in resected EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer for patients with stage IB to IIIA

ZHANG Xiao¹, WEI Yanan², LIU Hao³, ZHOU Jie³, KANG Ye¹

1. Department of Pharmacy, General Hospital of Northern Theater Command, Shenyang 110016, China

2. College of Life Science and Biopharmaceutical, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China

3. College of Basic Medicine and Clinical Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China

Abstract: Objective To evaluate the cost-effectiveness of osimertinib, a third-generation epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI), as adjuvant therapy for patients with completely resected stage IB—IIIA EGFR-mutated non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** A dynamic Markov model was developed to estimate quality-adjusted life years (QALYs). Cost-effectiveness analysis was performed using the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) as the primary indicator. Sensitivity analyses were conducted to assess the robustness of the results. **Results** In the cost-effectiveness analysis, compared with the placebo group, the osimertinib group provided an additional 0.553 QALYs at an incremental cost of CNY 150 854.42, resulting in an ICER of CNY 273 006.87 per QALY gained. **Conclusion** Osimertinib does not demonstrate economic advantages in the Chinese population for adjuvant therapy of stage IB—IIIA EGFR-mutated NSCLC.

Key words: osimertinib; non-small cell lung cancer; Markov model; adjuvant therapy; cost-effectiveness analysis

根据 2024 年发布的全球癌症统计报告, 肺癌是目前全球范围内发病率和死亡率最高的恶性肿瘤 (18.7%), 其次为结直肠癌 (9.3%)、肝癌 (7.8%)、女性乳腺癌 (6.9%) 和胃癌 (6.8%) [1]。中国 2022 年癌症新增病例约 480 万 (占全球总数的 24%),

癌症死亡病例约 260 万 (占全球总数的 26.7%), 其中肺癌新发病例 106.06 万, 占全部恶性肿瘤的 22% [2]。在肺癌中, 非小细胞癌 (NSCLC) 占比高达 85%, 其发病与吸烟、环境致癌物暴露及遗传因素密切相关 [3]。完全切除的 IA 期 NSCLC 患者的 5

收稿日期: 2024-08-18

基金项目: 辽宁省科学技术计划应用基础研究项目 (2022JH2/101300093)

作者简介: 张 潇 (1985—), 女, 副主任药师, 研究方向为临床药学。E mail: xiaoxiao.th@163.com

*通信作者: 康 烨, 女, 副主任药师, 研究方向为临床药学。E mail: liushixun0822@163.com

年死亡率约为 30%。术后进行药物治疗是一种提高患者生存率的方法。对于完全切除的Ⅱ~ⅢA 期患者,以铂类为基础的辅助化疗能够使患者 5 年死亡率下降 5%。然而,在 5 年的随访过程中,肿瘤的复发转移和死亡的患者比例仍然很高^[4]。

奥希替尼作为第 3 代表皮生长因子受体(EGFR)酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI),对 EGFR 敏感性突变和 EGFR-T790M 耐药突变均具有选择性。ADAURA 试验^[5]系统评估了奥希替尼作为 IB~ⅢA 期 EGFR 突变阳性 NSCLC 患者术后辅助治疗的疗效与安全性。结果显示,患者接受持续 3 年奥希替尼治疗后,疾病复发或死亡风险显著降低。奥希替尼于 2017 年 3 月在中国批准上市,但其不菲的价格大大限制了该药的可及性。为了兼顾医疗的公平性和医保经济负担,2018—2020 年由中国国家医疗保障局牵头的国家药品谈判使得奥希替尼的价格大幅下降。尽管如此,奥希替尼在辅助治疗中是否具有经济性仍值得探讨。

本研究基于 ADAURA 试验^[5]数据,从中国医疗卫生体系角度出发,通过构建 Markov 模型评价奥希替尼治疗 IB~ⅢA 期完全切除 EGFR 突变 NSCLC 的成本-效果,以评估奥希替尼在治疗 NSCLC 方面的经济性,为临床用药提供参考。

1 方法

使用 TreeAge Pro 2011 构建 Markov 模型,对奥希替尼与安慰剂 3 年治疗成本-效果进行分析,得到总成本、质量调整生命年(QALYs)、增量成本-效果比(ICER)等结果。成本仅计算直接医疗成本,效用值来源于 Nafees 等^[6]的研究;不良反应发生率来源于 ADAURA 的试验^[5]数据。成本和效果贴现率均设为 5.2%^[7],将 2020 年人均国民生产总值(GDP)的 3 倍视为支付意愿(WTP)阈值。

1.1 模型建立

根据 NSCLC 术后的疾病转归建立无病生存期

(DFS)、疾病复发、死亡 3 个 Markov 状态(图 1)。设定 1 个月为循环周期,研究时限为 3 年。

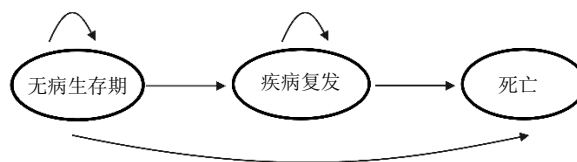


图 1 NSCLC Markov 模型

Fig. 1 Markov model for NSCLC

1.2 转移概率

从中国医疗卫生体系角度出发,目标人群为≥18 岁 EGFR 突变(Ex19del 或 L858R 突变)完全切除的 IB~ⅢA 期非鳞状 NSCLC 患者。将 682 名患者进行随机化分组(1:1),分为奥希替尼(80 mg·d⁻¹)组(339 例)或安慰剂组(343 例)。患者持续治疗 3 年,直至癌症复发转移或达到停药标准。

在 ADAURA 试验中显示 IB~ⅢA 期奥希替尼组患者在总人群中获得的 DFS 更长[未达到(NR)和 27.5 个月,风险比(HR)=0.20,95%置信区间(CI)为(0.14, 0.30)]。用 Getdata 软件(GetData Graph Digitizer 2.20)提取每个治疗组的 DFS 和总生存期(OS)的 Kaplan-Meier 生存曲线,对曲线进行拟合^[8]。拟合结果如表 1 所示。利用 DFS 和 OS 拟合曲线计算奥希替尼治疗人群的中位 OS 为 97.8 个月,中位 DFS 为 63.6 个月,安慰剂治疗人群的中位 DFS 为 45.1 个月。所有 Markov 状态之间的转移概率见表 2。

1.3 医疗成本和效用值

从卫生服务体系的角度仅计算直接医疗成本。对于疾病复发的治疗方案,根据 Hendriks 等^[9]的研究,推荐以铂类药物为基础的联合化疗为复发患者的治疗标准。DFS 和疾病复发的健康效用值在 Nafees 等^[6]研究的基础上进行假设。

表 1 IB~ⅢA 期患者 DFS 和 OS 曲线拟合参数

Table 1 Fitting parameters of DFS and OS curve of population with stage IB to ⅢA

组别/生存指标	拟合模型	Weibull 分布拟合参数	Weibull 分布拟合参数	R ²
奥希替尼/DFS	Weibull (λ , γ)	$\lambda=0.000\ 298\ 0$	$\gamma=1.845\ 0$	0.980 0
安慰剂/DFS	Weibull (λ , γ)	$\lambda=0.019\ 706\ 6$	$\gamma=1.089\ 5$	0.970 3
奥希替尼/OS	Linear (a , b)	$a=-0.006\ 8$	$b=1.001\ 9$	0.966 1
安慰剂/OS	Gompertz (λ , γ)	$\lambda=0.110\ 9$	$\gamma=3.929\ 7$	0.981 2

表 2 各 Markov 状态间转移概率

Table 2 Transition probability among different Markov states

组别	Markov 状态	转移概率计算公式	转移概率值
奥希替尼	DFS→死亡	$1 - e^{(-rt)}$, r : 单位时间的瞬时风险 (如死亡率/复发率); t : 观察时间长度	0.000 594
	DFS→复发	$1 - e^{[\lambda(t-u)^{\gamma} - \lambda t^{\gamma}]}$, λ : 基础风险参数; γ : 形状参数 (>1 为加速风险, <1 为减速风险); t : 当前时间; u : 参考时间点 (通常为 0 或治疗开始时间)	—
	复发→死亡	$1 - e^{[-t \times \ln(0.5)/T]}$, T : 中位生存时间	0.020 063
安慰剂	DFS→死亡	$1 - e^{(-rt)}$	0.000 594
	DFS→复发	$1 - e^{[\lambda(t-u)^{\gamma} - \lambda t^{\gamma}]}$	—
	复发→死亡	$1 - e^{[-t \times \ln(0.5)/T]}$	0.038 618

1.4 敏感性分析

采取单因素敏感性分析和概率敏感性分析 (PSA)。设置奥希替尼价格下限为原价格的 50%。贴现率范围设定为 0~8%。结果通过龙卷风图展示。依据健康经济评估决策模型对每个参数的分布

进行假设^[10]。分布内重复抽样 10 000 次进行 Monte Carlo 模拟分析, 所获结果以 Monte Carlo 散点图以及成本-效果可接受曲线表示。医疗成本数据、效用值、其他临床数据等以及分布范围等模型参数汇总见表 3。

表 3 模型参数和分布汇总

Table 3 Summary of Markov model parameters and distribution

药物	术后辅助治疗药物成本/元 (每个周期)			分布参数	来源
	理论值	最小值	最大值		
奥希替尼 (80 mg·d ⁻¹)	5 580	2 790	5 580	Gamma	本地数据
安慰剂	0	0	0	Gamma	本地数据
医疗项目	医疗成本/元 (每次)			分布参数	来源
	理论值	最小值	最大值		
顺铂 (mg)	59.80	39.85	79.70	Gamma	本地数据
培美曲塞 (mg)	2 351.80	1 881.40	2 822.20	Gamma	本地数据
专家咨询	12.00	8.00	80.00	Gamma	本地数据
实验室检查	173.70	135.50	445.30	Gamma	本地数据
影像学检查	294.00	210.00	462.00	Gamma	本地数据
材料费用	10.00	6.00	15.00	Gamma	本地数据
严重不良事件	处理成本/元 (每个周期)			分布参数	来源
	理论值	最小值	最大值		
腹泻	33.30	26.64	39.96	Gamma	文献[11]
口腔炎	35.00	28.00	42.00	Gamma	文献[12]
甲沟炎	30.00	104.00	16.00	Gamma	本地数据
食欲下降	44.30	35.44	53.16	Gamma	文献[13]
上呼吸道感染	35.30	28.24	42.36	Gamma	本地数据
生存指标	效用值 (每年)			分布参数	来源
	理论值	最小值	最大值		
无病生存期	0.950	0.800	1.000	Beta	假设
疾病复发期	0.321	0.050	0.473	Beta	文献[6]
其他项目	临床数据			分布参数	来源
	理论值	最小值	最大值		
贴现率/%	5.20	2.10	8.30	Uniform	文献[7]
体表面积/m ²	1.72	1.50	1.90	Normal	文献[14]

涉及美元换算汇率为 1 : 6.430 9。

Conversion rate involving US dollars is 1 : 6.4309.

2 结果

2.1 成本-效果分析

成本-效果分析结果见表 4。奥希替尼方案预估产生 2.477 QALYs，安慰剂产生 1.924 QALYs，奥希替尼相对于安慰剂可以多获得 0.553 QALYs。奥希替尼的成本为 186 977.85 元，相较于安慰剂的成本 36 123.42 元，成本增加了 150 854.43 元。人群中奥希替尼相对于安慰剂的 ICER 为 273 006.87 元。以 2020 年 GDP 的 3 倍（217 341 元）为阈值，显示奥希替尼方案并无经济学优势。

2.2 敏感性分析

单变量敏感性分析结果显示奥希替尼费用是影响效果的重要因素(图2)。当奥希替尼价格降低 50%，则 ICER 值为 118 068.13 元，小于全国支付阈值（217 341 元）。

图 3 和 4 揭示了本研究 PSA 的结果。Monte Carlo 散点图显示，当 WTP 设置为全国支付阈值（217 341 元）时，奥希替尼相对于安慰剂具有经济学优势的概率为 9.26%。通过模拟得到的成本-效果可接受曲线得知，支付意愿即成本-效果阈值在 300 000 元时，经济学优势的概率只有 71.9%。PSA 结果表明奥希替尼治疗方案不具有经济学优势。

表 4 成本-效果分析结果

Table 4 Results of cost-effectiveness analysis

治疗方案	总成本/元	增量成本/元	QALYs	增量 QALYs	ICER/(元·QALY ⁻¹)
奥希替尼	186 977.85	150 854.43	2.477	0.553	273 006.87
安慰剂	36 123.42		1.924		

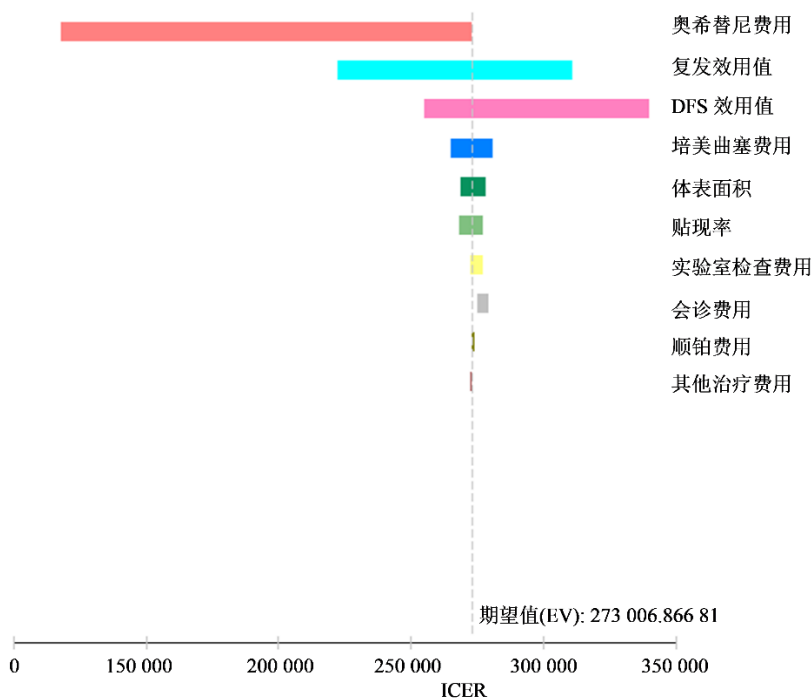


图 2 单变量敏感性的龙卷风图

Fig. 2 Tornado diagram of one-way sensitivity analysis

3 讨论

早中期 NSCLC 的术后辅助治疗对减少疾病复发转移、改善其生活质量和延长患者生存时间带来了可观的益处^[15]。奥希替尼作为第 3 代 EGFR-TKI 药物，为该领域提供了突破性选择。奥希替尼能显著延长 IB~IIIA 期 NSCLC 术后患者的 DFS 和 OS，但同时也会带来高昂的治疗费用。前期研究表明，

奥希替尼一线治疗晚期 EGFR 突变的 NSCLC 时，其疗效优于吉非替尼和厄洛替尼，但成本增加约 60%；而作为一线 EGFR-TKI 治疗失败后的二线疗法时更具经济学优势^[16-17]。

癌症长期治疗的负担不容小觑，高昂的费用为患者带来巨大的经济压力，限制了各类新型抗肿瘤药物的广泛使用。国务院出台一系列医保相关政

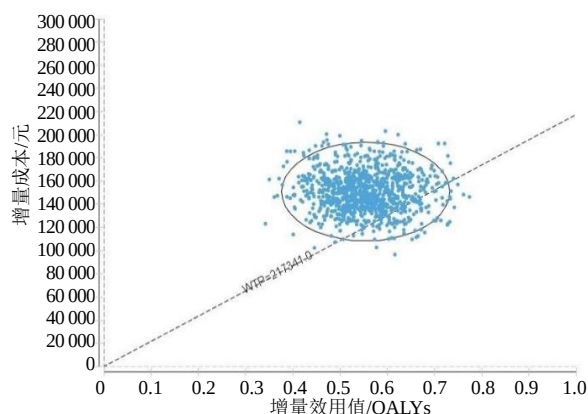


图 3 奥希替尼与安慰剂的 Monte Carlo 概率敏感性分析散点图

Fig. 3 Scatter plot of probabilistic sensitivity analysis of osimertinib versus placebo

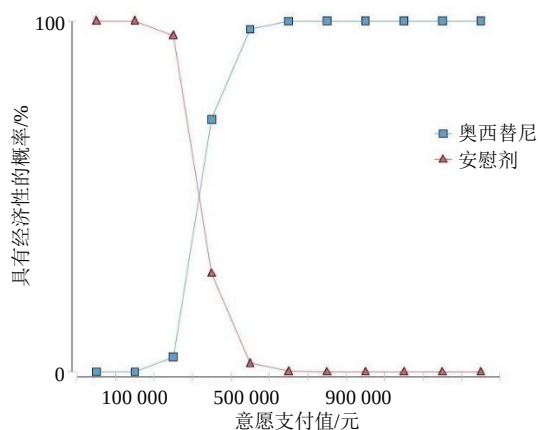


图 4 奥希替尼的成本-效果可接受性曲线

Fig. 4 Cost-effectiveness acceptability curve for osimertinib

策,降低高值药品价格以改善其可及性。奥希替尼于 2017 年 3 月在中国上市,2018 年纳入医保,价格也从一盒 51 000 元降至 15 300 元,下降幅度高达 70%。2021 年 3 月纳入新的医保目录,奥希替尼价格下降至一盒 5 580 元。

本研究基于马尔可夫过程的动态模型框架,对奥希替尼与安慰剂的 3 年期成本效益进行系统性分析。结果表明,在当前中国医疗支付环境下,奥希替尼不存在经济学优势,但若奥希替尼价格进一步下调或辅助治疗适应证纳入国家医保报销体系时,其成本效益比值有望突破临界阈值,转变为具有经济学可行性的临床选择。

本研究的不足:首先,由于临床上效用值的获取需要耗费大量的人力和物力,本研究的效用值来

源于文献。其次,由于 ADAURA 试验的部分数据未披露,仅基于现有的临床数据进行拟合和外推所得,导致转移概率的计算结果可能与真实结果存在偏差。第三,仅纳入奥希替尼组与安慰剂,并未与其他 EGFR-TKI 治疗方案进行对照研究,故对于哪种治疗方案更具有经济学优势难以判断。因此,与奥希替尼相关的临床研究需要继续开展,对比与其他抗肿瘤药物在成本-效果方面的优势或劣势,可以更好地评价奥希替尼在术后辅助治疗的经济性。

综上所述,在本研究中,奥希替尼治疗完全切除的 IB~IIIA 期 EGFR 突变阳性非鳞状 NSCLC 患者群体中并无经济学优势。但未来,随着中国经济的不断发展和医疗保障制度的不断改革,将会有越来越多的肺癌患者受益于更安全、高效、经济的治疗方案。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Filho A M, Laversanne M, Ferlay J, et al. The GLOBOCAN 2022 cancer estimates: Data sources, methods, and a snapshot of the cancer burden worldwide [J]. Int J Cancer, 2025, 156(7): 1336-1346.
- [2] Han B F, Zheng R S, Zeng H M et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022 [J]. J Natl Cancer Cent, 2024, 4(1): 47-53.
- [3] Pignon J P, Tribodet H, Scagliotti G V, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: A pooled analysis by the LACE Collaborative Group [J]. J Clin Oncol, 2008, 26(21): 3552-3559.
- [4] Wu Y L, Tsuboi M, He J, et al. Osimertinib in resected EGFR-mutated non-small-cell lung cancer [J]. N Engl J Med, 2020, 383(18): 1711-1723.
- [5] Tsuboi M, Wu Y-L, Grohe C, et al. Osimertinib as adjuvant therapy in patients (pts) with resected EGFR-mutated (EGFRm) stage IB-IIIA non-small cell lung cancer (NSCLC): Updated results from ADAURA [J]. Ann Oncol, 2022, 33(suppl 7): S808-S869.
- [6] 谢烛光, 李洪超. 我国药物经济学评价贴现率取值探索 [J]. 中国卫生经济, 2019, 38(5): 74-77.
- [7] Xie Z G, Li H C. Discussion on discount rate in pharmacoeconomic evaluation for China [J]. Chin Health Econ, 2019, 38(5): 74-77.
- [7] Xu L, Yang M, Zhang X, et al. The cost-effectiveness of a co-managed care model for elderly hip fracture patients in China: A modelling study [J]. Lancet Reg Health West Pac, 2024, 49: 101149.

- [8] Schmid S, Li J J N, Leighl N B. Mechanisms of osimertinib resistance and emerging treatment options [J]. Lung Cancer, 2020, 147: 123-129.
- [9] Hendriks LEL, Remon J, Faivre-Finn C, et al. Non-small-cell lung cancer [J]. Nat Rev Dis Primers, 2024, 26, 10(1): 71.
- [10] Gregorio C, Rea F, Ieva F, et al. flexible approaches based on multistate models and microsimulation to perform real-world cost-effectiveness analyses: An application to proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 inhibitors [J]. Value Health, 2024, 27(7): 897-906.
- [11] Zhang C X, Zhang H M, Shi J N, 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): e0151846.
- [12] 陈斌斌, 范长生. 注射用紫杉醇 (白蛋白结合型) 治疗晚期乳腺癌的预算影响分析 [J]. 中国医疗保险, 2016(12): 60-63.
- Chen B B, Fan C S. Budget impact analysis of injection paclitaxel (albumin-bound) to treat terminal breast cancer [J]. China Health Insur, 2016(12): 60-63.
- [13] Rui M J, Li H C. Cost-effectiveness of osimertinib vs docetaxel-bevacizumab in third-line treatment in EGFR T790M resistance mutation advanced non-small cell lung cancer in China [J]. Clin Ther, 2020, 42(11): 2159-2170.
- [14] 王皓, 曾晨欣, 李俐, 等. 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-效果分析 [J]. 医药导报, 2020, 39(12): 1689-1696.
- Wang H, Zeng C X, Li L, et al. Cost-effectiveness analysis of osimertinib and gefitinib/erlotinib as the first-line therapy for EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer [J]. Her Med, 2020, 39(12): 1689-1696.
- [15] 中国抗癌协会肺癌专业委员会, 中华医学会肿瘤学分会肺癌学组, 中国胸部肿瘤研究协作组, 等. I~IIIB 期非小细胞肺癌完全切除术术后辅助治疗指南 (2021 版) [J]. 中华医学杂志, 2021, 101(16): 1132-1142.
- Lung Cancer Professional Committee of Chinese Anti-Cancer Association, Lung Cancer Group of Oncology Branch, Chinese Medical Association, Chinese Thoracic Oncology Collaborative Group, et al. Guidelines for adjuvant therapy after complete resection of stage I—IIIB non-small cell lung cancer (2021 edition) [J]. Natl Med J China, 2021, 101(16): 1132-1142.
- [16] 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.
- [17] Wu B, Gu X H, 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.

[责任编辑 刘东博]