

奥希替尼联合化疗治疗 EGFR 突变晚期非小细胞肺癌的成本-效果分析

崔雪芬^{1,2,3}, 俞海霞¹, 孙旭群¹, 方先骏^{1,2*}

1. 安徽医科大学第一附属医院 药剂科, 安徽 合肥 230022

2. 安徽医科大学 药理学学院, 安徽 合肥 230032

3. 安徽医科大学第一附属医院东城院区(肥东县人民医院)药剂科, 安徽 合肥 231699

摘要: **目的** 基于中国卫生体系, 评估奥希替尼联合化疗治疗表皮生长因子受体(EGFR)突变晚期非小细胞肺癌(NSCLC)患者的成本效果。**方法** 基于III临床试验数据 FLAURA2 研究构建三状态分区生存模型, 比较奥希替尼联合化疗较单用奥希替尼的成本效果。通过单因素和概率敏感性分析以及情境分析来评估模型的稳健性。采用 2025 年中国人均 GDP 的 3 倍作为意愿支付阈值(WTP)进行 20 年期的价值评估。模型的主要结局包括质量调整生命年(QALYs)、总成本、增量成本效果比(ICER)。**结果** 奥希替尼联合化疗较单用奥希替尼治疗多获得 0.55 QALY, ICER 为 200 457.43 元·QALY⁻¹。单因素敏感性分析显示无进展生存期(PFS)效用值对 ICER 影响很大; 概率敏感性分析表明, 在当前 WTP 阈值情况下, 奥希替尼联合化疗方案具有经济性的概率为 97.1%; 情境分析结果显示, 随着模拟时间的延长, ICER 逐渐降低, 而且降低的幅度越来越小, 但是 ICER 始终小于 WTP 阈值(298 995 元·QALY⁻¹)。**结论** 从中国卫生体系角度出发, 奥希替尼联合化疗方案较奥希替尼单药治疗用于 EGFR 突变晚期 NSCLC 患者治疗具有经济效益。

关键词: 奥希替尼; 化疗; 非小细胞肺癌; 成本-效果分析; 分区生存模型

中图分类号: R974 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2026)07-2460-10

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2026.07.019

Cost-effectiveness analysis of osimertinib plus chemotherapy in treatment of EGFR-mutated advanced non-small cell lung cancer

CUI Xuefen^{1,2,3}, YU Haixia¹, SUN Xuqun¹, FANG Xianjun^{1,2}

1. Department of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, China

2. School of Pharmacy, Anhui Medical University, Hefei 230032, China

3. Department of Pharmacy, Dongcheng Campus of The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University (Feidong County People's Hospital), Hefei 231699, China

Abstract: Objective To evaluate the cost-effectiveness of osimertinib plus chemotherapy for the treatment of patients with advanced EGFR-mutated non-small cell lung cancer (NSCLC) from the perspective of the Chinese healthcare system. **Methods** Based on the data from the phase III clinical trial FLURA2, a three-state partitioned survival model was constructed to compare the cost-effectiveness of combining osimertinib with chemotherapy versus using osimertinib alone. The robustness of the model was evaluated through univariate and probabilistic sensitivity analyses, as well as scenario analyses. A value assessment over a 20-year period was conducted, using three times the per capita GDP of China in 2025 as the willingness-to-pay (WTP) threshold. The primary outcomes of the model included quality-adjusted life years (QALYs), total costs, and incremental cost-effectiveness ratio (ICER). **Results** Osimertinib plus chemotherapy yielded an additional 0.55 QALYs compared to osimertinib monotherapy, with an ICER of 200 457.43 yuan per QALY. One-way sensitivity analysis indicates that the utility value of progression-free survival (PFS) has a significant impact on the ICER; Probability sensitivity analyses indicated that given the current WTP threshold, the probability that the osimertinib plus chemotherapy regimen is cost-effective was 97.1%; Scenario analysis revealed that the ICER gradually decreased over extended simulation periods, albeit at diminishing rates, while consistently remaining below the WTP threshold (298 995 yuan per QALY). **Conclusion** From the

收稿日期: 2026-03-26

基金项目: 国家自然科学基金项目(82003790); 安徽省高校协同创新项目(GXXT-2021-068); 安徽省高等学校科学研究项目重点项目(2023AH053326)

作者简介: 崔雪芬(1991—), 女, 主管药师, 研究方向为药理学、药物经济学。E-mail: 2235010269@stu.ahmu.edu.cn

*通信作者: 方先骏(1989—), 男, 博士, 副教授, 硕士生导师, 研究方向为药物经济学、肿瘤药理学。E-mail: fangxj@ahmu.edu.cn

perspective of China's healthcare system, the combination of osimertinib and chemotherapy demonstrates cost-effectiveness compared to osimertinib monotherapy for treating patients with advanced EGFR-mutated NSCLC.

Key words: osimertinib; chemotherapy; non-small cell lung cancer; cost-effectiveness analysis; partition survival model

肺癌是癌症相关发病率和死亡率中最常见的原因,其中非小细胞肺癌(NSCLC)占所有肺癌病例的 85%~90%^[1-2]。在中国,51.7%~54.4%的 NSCLC 患者是由表皮生长因子受体(EGFR)突变基因引起的,多项指南建议使用 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂(TKI)作为一线治疗^[3-6]。奥希替尼是我国首个获批的第 3 代口服 EGFR-TKI,通过高选择地、不可逆地抑制 EGFR 的突变体,阻止肿瘤细胞的增殖及生长因子分泌^[7]。针对晚期 NSCLC 患者,培美曲塞和铂类化疗方案占据重要地位,其中培美曲塞可抑制癌细胞增殖,起到良好的抗肿瘤效果;含铂类化疗药物则通过引起 DNA 交联直接诱导肿瘤细胞凋亡^[8-10]。奥希替尼联合培美曲塞和铂类(PC)治疗 EGFR 突变阳性 NSCLC 具有协同抗肿瘤作用,能有效抑制肿瘤活性并提高疾病控制率^[11-12]。

2024 年 6 月 25 日,国家药品监督管理局(NMPA)批准奥希替尼联合 PC 化疗一线治疗 EGFR 突变的局部晚期或转移性 NSCLC 成人患者。这一适应证的获批主要基于 1 项 III 期临床试验 FLAURA2 研究结果,该研究证实了奥希替尼联合 PC 化疗对比奥希替尼单药显著延长了无进展生存期(PFS)且安全性可控,PFS 25.5 个月 vs 16.7 个月;风险比(HR)=0.62,95%置信区间(CI)=0.49~0.79, $P<0.001$ ^[13]。在后续的更新报告中,奥希替尼联合化疗组在总生存时间(OS)表现优异,OS 47.5 个月 vs 37.6 个月,HR=0.77,95% CI=0.61~0.96, $P=0.02$ ^[14]。奥希替尼联合 PC 化疗显著提高了 EGFR 突变的 NSCLC 患者的生存质量和延长了生存期。目前,该方案已被《美国国家综合癌症网络(NCCN)指南》及《中国临床肿瘤学会(CSCO)非小细胞肺癌诊疗指南(2025 版)》等国内外权威临床指南一级推荐,标志着 EGFR 突变晚期 NSCLC 的治疗策略从单药靶向向联合治疗模式的演进^[4-5,15]。然而对于奥希替尼的经济性评价不一。张潇等^[16]研究表明奥希替尼对比安慰剂在中国人群中治疗 IB~IIIA 期完全切除 EGFR 突变 NSCLC 不存在经济学优势;Zhou 等^[17]从中国卫生体系角度出发,奥希替尼术后辅助治疗对比安慰剂更具成本效益;Tian 等^[18]从美国医疗体系的角度出

发,对于未接受过治疗的 EGFR 突变型晚期 NSCLC 患者,奥希替尼联合 PC 化疗方案较单用奥希替尼缺乏成本效益优势;但对于奥希替尼联合化疗方案在中国的经济学评价尚不清楚。在此背景下,本研究基于 FLAURA2 临床试验设计一组分区生存模型,以估算奥希替尼联合化疗相较于单用奥希替尼治疗 EGFR 突变晚期 NSCLC 患者的成本效果,为临床合理选择用药方案和报销决策提供证据。

1 资料与方法

1.1 目标人群

本研究的目标人群与 FLAURA2 研究相一致,符合以下标准:(1)年龄 ≥ 18 岁,病理证实的非鳞状局部晚期/转移性 NSCLC。(2)携带 EGFR 外显子 19 缺失(Ex19del)或 L858R 突变。(3)世界卫生组织体能状态评分为 0 或 1。(4)未接受过晚期 NSCLC 的系统性治疗或 EGFR-TKI 治疗。(5)允许存在稳定的中枢神经系统转移,且至少 2 周内无需类固醇治疗。

1.2 干预措施

基于 FLAURA2 研究将患者以 1:1 的比例随机分配至联合化疗组和单药治疗组。两组患者均以 21 d 为 1 个周期,奥希替尼(口服 80 mg,每天 1 次)。联合化疗组同时给予培美曲塞($500 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$) + 顺铂($75 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$)或卡铂[药时曲线下面积(AUC) $5 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$],每周期的第 1 天静脉给药,治疗 4 周期后,奥希替尼联合培美曲塞维持治疗。由于铂类治疗由医生自主选择,本研究假设 50%的患者联用顺铂,50%的患者联用卡铂。当患者出现疾病进展(PD)或出现不可耐受的不良反应(AE),立即停止使用当前治疗方案,转向后线治疗或接受最佳支持治疗(BSC)。根据 FLAURA2 研究^[14],当 PD 时,两组接受后续治疗的比例分别为 69%和 77%,联合化疗组的常见后续治疗包括 44%的患者接受了铂类治疗,30%的患者接受了非铂类治疗;单药治疗组 72%的患者接受了铂类治疗。因该研究未详细公布后续的用药方案,为简化模型,本研究参照《CSCO 非小细胞肺癌诊疗指南(2025)》^[15],设定单药治疗组患者仅接受 PC 方案,联合化疗组患者接受铂类和培美曲塞治疗(表 1)。模型的时间

表 1 后续治疗方案和患者比例

Table 1 Subsequent treatment regimens and patient proportion

组别	后续方案	患者比例/%	具体方案
奥希替尼联合化疗	铂类化疗	44	培美曲塞 $500 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ 联合顺铂 $75 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ 或卡铂按照 $\text{AUC } 5 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, 以 21 d 为 1 个周期
	非铂类化疗	30	培美曲塞 $500 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$
	其他	26	BSC
奥希替尼单药	铂类化疗	72	培美曲塞 $500 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ 联合顺铂 $75 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ 或卡铂按照 $\text{AUC } 5 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, 以 21 d 为 1 个周期
	其他	28	BSC

跨度设定为 20 年, 以反映奥希替尼联合化疗对一线 NSCLC 患者的终身影响, 因为在此期间超过 99% 的患者死亡。FLAURA2 试验并没有明确后续治疗持续时间, 假设铂类化疗 4 周期后, 培美曲塞维持治疗, 两组患者在停止后线治疗后均接受 BSC 直至死亡。

1.3 构建分区生存模型

通过 Microsoft Excel 2019 软件构建包含 PFS、PD 和死亡 (DEATH) 的 3 个互相排斥状态分区生存模型, 模型结构如图 1 所示。所有模拟患者均从 PFS 开始, 可能保持此状态, 或进展为 PD 状态, 或在下一周期 DEATH。进展至 PD 状态的患者可能持续处于 PD 状态, 或者进展至 DEATH (DEATH 为吸收状态)。

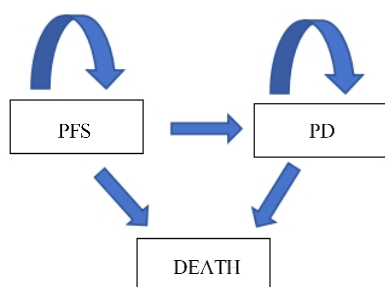


图 1 分区生存模型

Fig. 1 Partition survival model

采用 GetData Graph Digitizer 2.24 软件从已发布的 PFS 和 OS 生存曲线中提取个体数据, 获得每个时间点的累积生存概率, 再通过 R4.5.2 软件 flexsurv 包进行参数生存分析, 包括 Exponential、Weibull、Gamma、Log-logistic 等模型分布, 对数据进行重构, 通过拟合生存函数外推长期临床生存结局^[19]。基于贝叶斯信息准则 (BIC) 和赤池信息准则 (AIC) 最小值选择最佳模型^[20]。2 种治疗方案的生存模型拟合的 AIC 值和 BIC 值见表 2, 根据表 2, 本研究的奥希替尼联合化疗组 PFS 曲线和 OS 曲线

最优模型为 Gompertz, 单药治疗组最优模型分别为 Gamma 分布和 Log-logistic 分布。通过选择最优模型模拟时, 将原始曲线与重构的 Kaplan-Meier (K-M) 生存曲线进行视觉比较验证重建曲线的准确性, 结果见图 2。虽然最佳拟合分布在早期拟合度很高, 但是在后期, 不管是 OS 曲线还是 PFS 曲线, 均出现了交叉现象, 奥希替尼单药治疗组的生存率高于奥希替尼联合化疗组。每个治疗组选择了统计拟合最优的模型, 旨在最准确地捕捉各组数据内在的风险特征。从结果中看到, 当两组使用不同的分布模型时, 其外推的生存曲线可能违反比例风险假设, 并出现交叉, 这反映了两组长期风险模式的本质差异。为了评估此模型选择对经济学评价结果的影响以及便于组间直接比较和结果解释, 将两组的 OS 曲线采用 Weibull 模型拟合 (奥希替尼联合化疗组的 $\Delta\text{AIC}=2.86$, $\Delta\text{BIC}=2.87$; 奥希替尼单药治疗组的 $\Delta\text{AIC}=0.1$, $\Delta\text{BIC}=0.13$); 两组的 PFS 曲线采用 Generalized gamma 模型拟合 (奥希替尼联合化疗组的 $\Delta\text{AIC}=2.52$, $\Delta\text{BIC}=6.15$; 奥希替尼单药治疗组的 $\Delta\text{AIC}=1.78$, $\Delta\text{BIC}=5.41$), 结果见图 3。结果显示, OS 曲线用 Weibull 拟合度高, PFS 曲线两组用 Generalized gamma 模型拟合时, 在 40.5 个月附近, 奥希替尼联合化疗组和奥希替尼单药治疗组发生了交叉, 这结果与图 2 中通过最优模型拟合的结果相一致, 同样违反了比例风险假设。最后, PFS 曲线选择一个稍大的 ΔAIC 值的 Weibull 模型作为最终的分析模型, 奥希替尼联合化疗组的 $\Delta\text{AIC}=4.72$, $\Delta\text{BIC}=4.72$; 奥希替尼单药治疗组的 $\Delta\text{AIC}=0.68$, $\Delta\text{BIC}=0.68$ 。根据信息准则的常用阈值 ($\Delta\text{AIC}<2$, $\Delta\text{BIC}<6$), 表明奥希替尼单药治疗组采用 Weibull 模型在两组的拟合优度与最佳模型相当, 以及拟合损失的均可接受, 同时保证了组间比较的一致性^[21-22]。出于一致性等

表 2 不同治疗方案下生存模型拟合的 AIC 和 BIC
Table 2 AIC and BIC values for different survival curve fitting distributions

治疗方案	状态	准则	分布模型						
			Exponential	Weibull	Gamma	Log-logistic	Log-normal	Gompertz	Generalized gamma
奥希替尼联合化疗组	PFS	AIC	1 149.62	1 137.33	1 139.61	1 143.79	1 160.19	1 132.61	1 135.13
		ΔAIC	17.01	4.72	7.00	11.18	27.58	0.00	2.52
		BIC	1 153.25	1 144.59	1 146.87	1 151.06	1 167.46	1 139.87	1 146.02
		ΔBIC	13.38	4.72	7.00	11.19	27.59	0.00	6.15
	OS	AIC	1 505.63	1 500.35	1 501.85	1 506.59	1 525.45	1 497.49	1 499.95
		ΔAIC	8.14	2.86	4.36	9.10	27.96	0.00	2.46
		BIC	1 509.27	1 507.62	1 509.12	1 513.85	1 532.71	1 504.75	1 510.85
		ΔBIC	4.52	2.87	4.37	9.10	27.96	0.00	6.10
奥希替尼单药组	PFS	AIC	1 456.25	1 448.13	1 447.45	1 448.56	1 454.90	1 452.51	1 449.23
		ΔAIC	8.80	0.68	0.00	1.11	7.45	5.06	1.78
		BIC	1 459.87	1 455.38	1 454.70	1 455.81	1 462.15	1 459.77	1 460.11
		ΔBIC	5.17	0.68	0.00	1.11	7.45	5.07	5.41
	OS	AIC	1 718.83	1 693.71	1 694.34	1 693.58	1 717.89	1 701.68	1 695.65
		ΔAIC	25.25	0.13	0.76	0.00	24.31	8.10	2.07
		BIC	1 722.46	1 700.97	1 701.60	1 700.84	1 725.15	1 708.93	1 706.54
		ΔBIC	21.62	0.13	0.76	0.00	24.31	8.09	5.70

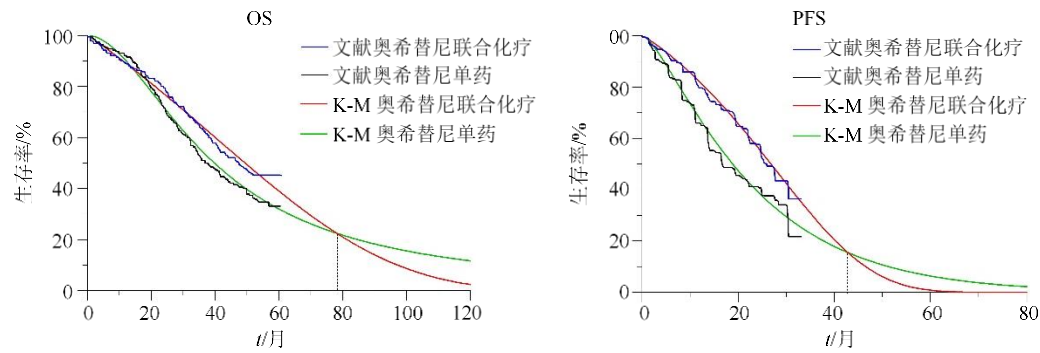


图 2 分别选用最佳模型模拟的生存曲线
Fig. 2 Survival curves were fitted using best-fitting model for each group

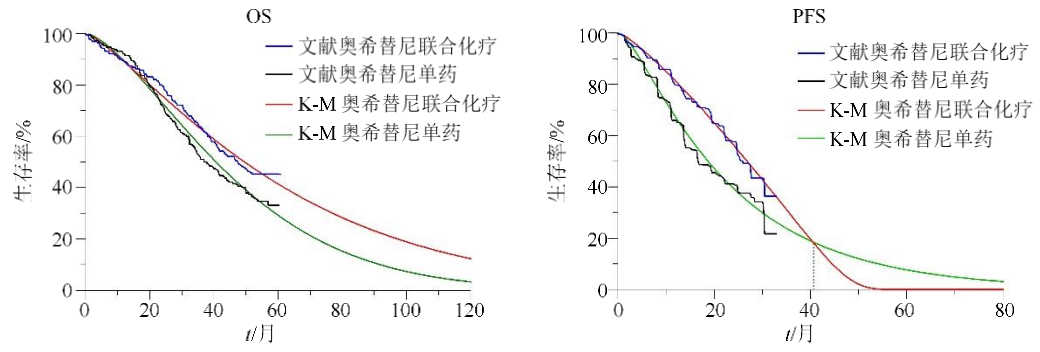


图 3 OS 曲线和 PFS 曲线分别采用 Weibull、Generalized gamma 模型拟合的生存曲线
Fig. 3 Survival curves of OS and PFS fitted by Weibull and Generalized Gamma models, respectively

考虑, PFS 曲线选择一个稍大的 ΔAIC 值, 也是可以接受的^[23]。从图 4 可知, Weibull 模型拟合 PFS 曲线显示出良好的拟合度和高度一致性。故本研究的 OS 曲线和 PFS 曲线的两组均采用 Weibull 模型模拟。获得生存函数后, 基于提取数据和拟合模型计算周期内随时间变化的状态转换概率。生存函数的参数值见表 3。模型的主要结果指标包括总成本、质量调整生命年 (QALY)、增量成本效果比 (ICER)。成本以 2025 年人均生产总值 (GDP) 99 665 元的 3 倍作为意愿支付阈值 (WTP), 即 298 995 元·QALY⁻¹^[24]。成本与效果的年贴现率设为 4%对成本和健康产出进行贴现^[24-25]。

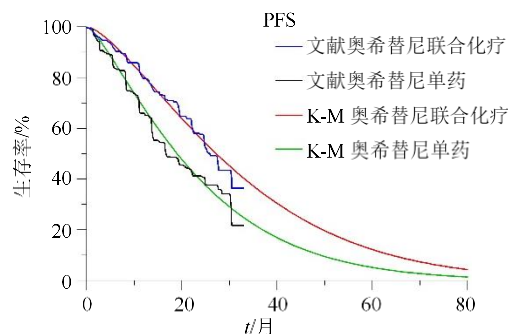


图 4 PFS 曲线采用 Weibull 模型拟合的生存曲线
Fig. 4 PFS curve is fitted with Weibull survival curve

表 3 生存曲线的分布参数
Table 3 Distribution parameters of survival curves

生存曲线	治疗方案	生存参数			分布模型
		γ (Q, a)	λ (σ)	μ	
PFS	奥希替尼单药	0.718	0.903	3.14	Generalized gamma
	奥希替尼联合化疗	3.192 81	0.262 35	3.708 77	
	奥希替尼单药	1.382 84	17.355 09		Gamma
	奥希替尼联合化疗	0.050 71	0.012 412		Gomperte
	奥希替尼单药	1.250 32	0.017 83		Weibull
	奥希替尼联合化疗	1.391 57	0.007 1		
OS	奥希替尼单药	1.466 57	0.003 06		Log-logistic
	奥希替尼联合化疗	1.242 75	0.005 47		
	奥希替尼单药	39.495 3	1.821 96		Gomperte
	奥希替尼联合化疗	0.017 93	0.008 805		

1.4 模型参数

本研究从中国卫生体系出发, 因此只纳入了直接医疗成本, 包括药物治疗成本、常规随访、BSC、疾病管理成本以及相关严重不良反应 (SAE) 处理成本。奥希替尼、培美曲塞、顺铂和卡铂的价格来源于药智网药品中标信息^[26], 以其最新中位中标价格作为基线值。为了简化模型, 对于 AE 的处理成本, 仅考虑两组发生率 $\geq 5\%$ 的 ≥ 3 级的 AE, 且数据来源于 FLAURA2 研究^[14]。因此本研究只考虑了奥希替尼联合化疗组的 AE, 包括贫血、中性粒细胞减少症、血小板减少症。其成本通过 AE 的发生率乘以单次 AE 的治疗成本。随访成本包括影像学检查 (CT) 和实验室检查 (如血常规) 的费用。疾病管理成本包括输液费用、床位费和护理费用等。所有成本和效用值见表 4。

1.5 敏感性分析

为了检验模型结果的稳健性, 进行了 2 项敏感

性分析。健康效用值在已发表的 95% CI 内变化; 其他在基准值的 $\pm 20\%$ 范围内变化^[32]; 贴现率在 0~8% 内调整。概率敏感性分析通过同时改变所有参数在设定的分布中随机变动对模型结果的影响。通过 1 000 次蒙特卡洛模拟生成 1 000 个模型输出, 模拟不同 WTP 阈值最优的治疗方案。绘制散点分布图和成本-效果可接受曲线, 表 4 概述了各参数的变动范围以及对应分布。

1.6 情境分析

由于奥希替尼已经纳入国家医保目录, 经前期准入和续约谈判已经大幅度降价, 其进一步降价的空间有限, 所以评估不同研究时限是否影响研究结果的可靠性, 分别考察了 5、10、15 年等时限情况下的 ICER 值。另外考虑到最优模型生存曲线的“交叉”问题, 将进一步研究最优模型下的 ICER 值, 来证明模型选择对结果的敏感性。

表 4 模型成本和效用参数
Table 4 Model cost and utility parameters

	参数	基限值	下限	上限	分布	来源
成本/元	奥希替尼 (80 mg)	165.54	132.43	198.65	Gamma	26
	培美曲塞 (100 mg)	164.93	131.94	197.92	Gamma	26
	顺铂 (10 mg)	7.97	6.38	9.56	Gamma	26
	卡铂 (100 mg)	142.00	113.60	170.40	Gamma	26
	BSC/周期	2 417.00	1 933.60	2 900.40	Gamma	27
	随访成本/周期	476.00	380.80	571.20	Gamma	28
	疾病管理成本/周期	115.00	92.00	138.00	Gamma	28
AE 处理成本/(元·次 ⁻¹)	贫血	38.25	30.60	45.90	Gamma	27
	中性粒细胞减少症	7 653.07	6 122.46	9 183.68	Gamma	29
	血小板减少症	9 900.49	7 920.39	11 880.59	Gamma	29
AE 发生率/%	贫血	20.29	16.23	24.35	Beta	14
	中性粒细胞减少症	13.41	10.73	16.09	Beta	14
	血小板减少症	6.88	5.50	8.26	Beta	14
效用值	PFS	0.80	0.54	0.84	Beta	30
	PD	0.32	0.03	0.47	Beta	30
其他	体质量/kg	65	52	78	Normal	31
	体表面积/m ²	1.72	1.50	1.90	Normal	16
	肌酐清除率/(mL·min ⁻¹)	70	56	84	Normal	31
	贴现/%	4	0	8	Beta	25

2 结果

2.1 基础分析结果

基础分析结果见表 5。相比单药治疗，奥希替尼联合化疗组增加了 110 570.16 元，同时增加了

0.55 QALYs，ICER 为 200 457.43 元·QALY⁻¹，低于预设的 WTP 阈值（即 3 倍我国人均 GDP）298 995 元·QALY⁻¹，因此根据目前的定价和我国的经济水平，奥希替尼联合化疗方案具有经济性。

表 5 基础分析结果
Table 5 Results of basic analyses

组别	总成本/元	增量成本/元	QALYs	增量 QALYs	ICER/元
奥希替尼联合化疗	293 958.55	110 570.16	2.43	0.55	200 457.43
奥希替尼单药	183 388.38	—	1.88	—	—

2.2 敏感性分析

2.2.1 单因素敏感性分析 单因素敏感性分析结果如图 5。结果显示，PFS、PD 效用值以及培美曲塞的成本对 ICER 影响最大，其次体表面积、奥希替尼的成本以及贴现率等因素对结果影响较大，其余参数对结果影响较小。但这些参数即使在一定范围内变化，并没有使结果发生逆转，ICER 均低于 WTP，表明基础分析结果的稳健性。

2.2.2 概率敏感性分析 结果见图 6、7，经过 1 000 次蒙特卡洛模拟分析，所以散点均在第 1 象限，说

明奥希替尼联合化疗具有更高的疗效和需要更多的成本。在当前预设的 WTP 阈值（298 995 元），奥希替尼联合化疗具有经济性的概率为 97.1%，但随着 WTP 的增加，具有经济性的概率也在增加。

2.3 情境分析

2.3.1 研究时限 情境分析结果如表 6 显示，奥希替尼联合化疗方案在 5、10、15 年研究时限下，ICER 随着时间的延长而变小，均低于 WTP 阈值（298 995 元·QALY⁻¹），表明研究时限不影响该方案的成本效果优势。

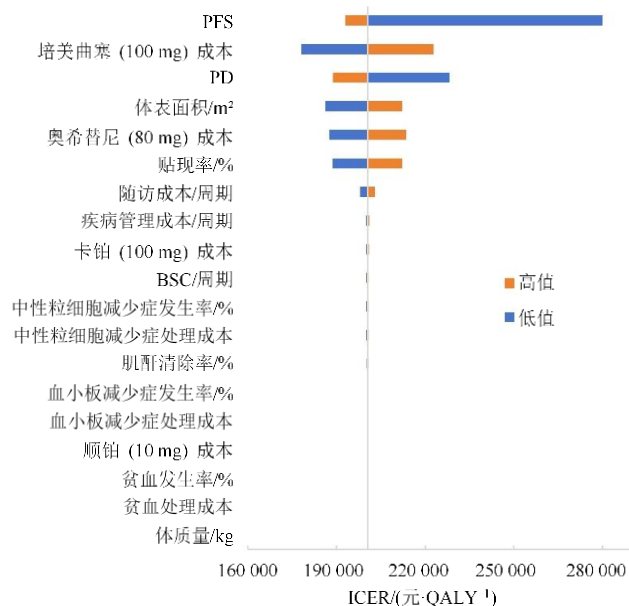


图 5 单因素敏感性分析旋风图

Fig. 5 Tornado diagram of single sensitivity analysis

2.3.2 最优模型下的 ICER 为评估模型选择对结果的影响 采用各治疗组统计拟合最优的模型 (奥希替尼联合化疗组: Gompertz; 单药组: Gamma, Log-logistic) 重新计算了 ICER。结果见表 7, 在该最优模型下, 联合化疗组较单药组仅增

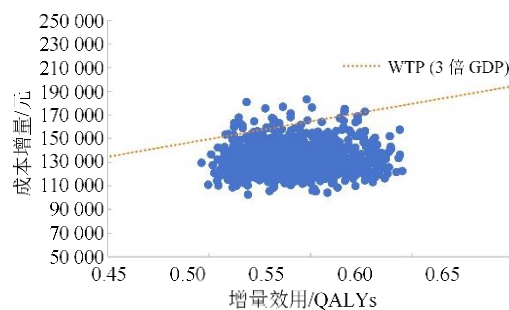


图 6 基于 FLAURA2 临床试验成本-效果散点图

Fig. 6 Cost-effectiveness scatter plot of FLAURA2 clinical trial

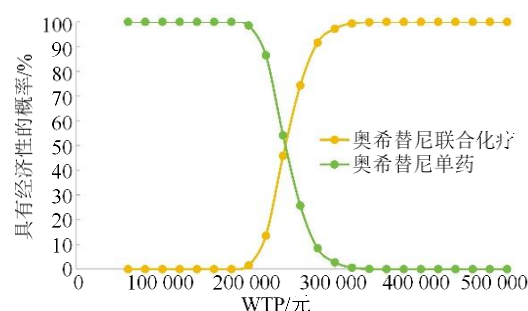


图 7 基于 FLAURA2 临床试验成本-效果可接受曲线

Fig. 7 Cost-effectiveness acceptability of FLAURA2 clinical trial

表 6 不同研究时限下成本效果优势分析结果

Table 6 Cost-effectiveness advantage analysis results under different time horizons

模拟时限/年	治疗方案	总成本/元	效果/QALY	增量成本/元	增量效用/QALY	ICER/(元·QALY ⁻¹)
5	奥希替尼联合化疗	242 964.83	2.01	80 240.77	0.31	258 384.47
	奥希替尼单药	162 724.06	1.70	—	—	—
10	奥希替尼联合化疗	284 453.91	2.35	102 493.71	0.48	210 979.58
	奥希替尼单药	181 960.20	1.87	—	—	—
15	奥希替尼联合化疗	292 409.59	2.42	109 081.19	0.54	202 202.26
	奥希替尼单药	183 328.40	1.88	—	—	—

表 7 最优模型生存曲线分析结果

Table 7 Results of survival curve analysis using optimal model

组别	总成本/元	增量成本/元	QALYs	增量 QALYs	ICER/元
奥希替尼联合化疗	419 326.52	40 030.76	2.11	0.04	1 105 628.83
奥希替尼单药	379 295.76	—	2.08	—	—

加 0.04 QALYs, 成本增加 40 030.76 元, ICER 为 1 105 628.83 元·QALY⁻¹, 远高于 WTP 阈值。然而, 该模型外推的生存曲线在后期出现临床不可信的交叉 (单药组长期生存率反超联合化疗组), 违背了肿瘤治疗的生物学逻辑。因此, 仍以临床合理的

Weibull 模型结果作为基础分析结论。最优模型结果作为极端情景, 展示模型外推不确定性对结论的潜在影响。

3 讨论

近年来, NSCLC 患者的发病率持续攀升, 导致

该群体对治疗方案的需求日益增长。在众多的治疗方案中,靶向治疗因其疗效显著且安全性良好而获得广泛临床认可,已被多项癌症指南推荐为一线治疗方案。

本研究基于中国卫生体系角度分析,相较于单用奥希替尼,联合化疗方案每增加 1 个 QALY 需多支付 200 457.43 元,低于 WTP 阈值,该方案具有经济性的概率 97.1%。奥希替尼和培美曲塞是国家医保乙类药品,顺铂和卡铂是国家医保甲类药品,同时培美曲塞和顺铂是国家基本药品。结合我国医疗卫生政策,伴随 GDP 的增长,奥希替尼联合化疗方案对比单纯的奥希替尼具有绝对经济优势。研究结果与吉非替尼联合化疗的经济学评价相一致^[33]。目前,针对奥希替尼的经济性分析很多,但就奥希替尼联合 PC 化疗方案的卫生经济学分析有限,仅有的已发表证据来自美国的一项研究,其结论认为该方案在美国背景下不具成本-效果优势^[18]。这与本研究结果存在差异,第一,可能原因是两研究基于的生存数据成熟度不同。美国研究采用的生存数据来源于 FLAURA2 研究的预设中期分析,OS 数据尚未成熟,其奥希替尼组的 OS 数据采用的是 FLAURA 研究曲线,奥希替尼联合化疗组的 OS 数据是通过估算而得来,长期生存获益存在较大不确定性。而本研究基于近期公布的 FLAURA2 研究最终 OS 数据^[14],更能反映真实的长期临床获益。其次奥希替尼已纳入中国国家医保目录,经过准入谈判和续约,价格较美国市场大幅降低。培美曲塞、顺铂、卡铂等化疗药物也均为中国医保甲类或乙类药物,患者自付比例低,进一步减轻了经济负担。相比之下,Tian 等^[18]研究中采用的美国药品价格为美国市场公开价格,远高于中国医保价格。这正是同一联合方案在美国不具经济性、而在中国具有经济性的最核心原因之一。因此,本研究首次基于 FLAURA2 研究的最终 OS 数据,评估了奥希替尼联合 PC 化疗的经济性,避免了因数据截尾可能带来的偏倚。同时,作为中国人群背景下的首批经济学评价之一,本研究填补了亚洲人群相关证据的空白,为本土临床决策和医保谈判提供了更及时的参考。

本研究也存在一定局限性。首先,长期疗效数据通过生存分析方法外推自临床试验数据,可能与实际结果存在偏差。根据 AIC/BIC 准则,奥希替尼联合化疗组的 PFS 和 OS 曲线的最优模型为 Gompertz 模型,该模型在治疗初期拟合良好,但外

推到后期时,PFS 曲线在约 40.5 个月后,OS 曲线在约 80 个月后均出现交叉,单药组的长期生存率估计值反超联合化疗组(图 2、3)。这种现象在临床逻辑上难以解释,也与试验观察到的总体趋势不符。若采用最优模型计算 ICER 值,结果远超 WTP 阈值(1 105 628.83 元·QALY⁻¹),但该结果源于临床不可信的交叉外推,不宜作为主要结论。因此,选择次优单临床合理的 Weibull 模型作为基础分析模型。Weibull 是一个单调风险模型(风险随时间持续增加或减少),不会产生这种戏剧性的“交叉”,能提供一个更平滑、保守的外推。该模型在两组间具有良好的一致性,且拟合优度损失在可接受范围内($\Delta AIC < 6$)。该交叉源于模型对两组截然不同的长期风险模式的捕捉。在构建药物经济学模型时,充分尊重并纳入了这一由数据驱动的、非比例风险的复杂生存模式。为了评估其外推不确定性对结论的影响,进行了严格的敏感性分析,这确保经济性评估主要结论不依赖于单一的、极具外推性的模型假设。其次,本研究疗效数据基于 FLAURA2 试验,该试验在更新报道 OS 数据时,未及时更新 PFS 数据,需要更成熟的数据来验证该模型。第三,在两组患者接受后续抗癌治疗时,假设铂类治疗为 PC 化疗方案,非铂治疗即培美曲塞单药治疗,其他比例均接受 BSC;真实世界中,奥希替尼进展后的治疗可能包括化疗、免疫治疗、抗血管生成治疗等,但考虑到本研究聚焦于一线治疗的对比,且两组后续治疗差异对增量成本-效果的影响有限,该简化在药物经济学建模中是可接受的。在铂类治疗时,是由医生自主选择,在模型计算时设为 50%,这都可能无法完全反映真实世界的药品使用情况,可能导致疗效被高估或低估。未来研究可通过整合真实世界数据来验证结果。第四,模型采用的成本参数主要来源于数据库及文献资料。尽管这些成本数据来源多样且存在内在异质性,但已代表现有最佳信息。最后,本研究未考虑治疗中断率,可能忽略了中断对临床疗效的影响。未来真实世界研究应比较 2 种治疗方案的安全性,以更深入理解奥希替尼的价值。

综上所述,从中国卫生体系角度出发,以 2025 年中国 3 倍人均 GDP 作为 WTP 时,与奥希替尼单药相比,奥希替尼联合 PC 化疗方案一线治疗 EGFR 突变阳性晚期 NSCLC 不但可以提高生存质量,同时具有经济性优势。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(3): 229-263.
- [2] Reck M, Rabe K F. Precision diagnosis and treatment for advanced non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(9): 849-861.
- [3] 中国医疗保健国际交流促进会肿瘤内科学分会, 中国医师协会肿瘤医师分会. 表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂治疗非小细胞肺癌中国专家共识 (2025 版) [J]. *中华医学杂志*, 2025, 105(35): 3049-3064.
Medical Oncology Branch of China International Exchange and Promotive Association for Medical and Health Care. Chinese Association for Clinical Oncologists. Chinese expert consensus on epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors for the treatment of non-small cell lung cancer (2025 edition) [J]. *Natl Med J China*, 2025, 105(35): 3049-3064.
- [4] 中华医学会肿瘤学分会. 中华医学会肺癌临床诊疗指南 (2025 版) [J]. *中华肿瘤杂志*, 2025, 47(9): 769-810.
Oncology Branch of the Chinese Medical Association. Chinese Medical Association Clinical Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Lung Cancer (2025) [J]. *Chin J Oncol*, 2025, 47(9): 769-810.
- [5] Riely G J, Wood D E, Ettinger D S, et al. Non-small cell lung cancer, version 4.2024, NCCN clinical practice guidelines in oncology [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2024, 22(4): 249-274.
- [6] Lee S H, Menis J, Kim T M, et al. Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the diagnosis, treatment and follow-up of patients with oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer [J]. *ESMO Open*, 2024, 9(12): 103996.
- [7] Fu K, Xie F C, Wang F, et al. Therapeutic strategies for EGFR-mutated non-small cell lung cancer patients with osimertinib resistance [J]. *J Hematol Oncol*, 2022, 15(1): 173.
- [8] Sito H, Tan S C. Genetic polymorphisms as potential pharmacogenetic biomarkers for platinum-based chemotherapy in non-small cell lung cancer [J]. *Mol Biol Rep*, 2024, 51(1): 102.
- [9] Fang W, Peng X Q, Zhou Q. Combination of pemetrexed with bevacizumab for non-small-cell lung cancer: A Meta-analysis study [J]. *J Cardiothorac Surg*, 2024, 19(1): 478.
- [10] Lü L, Wu X Y, Ren Y B, et al. Postmarketing safety evaluation of pemetrexed using FAERS and JADER databases [J]. *Sci Rep*, 2025, 15: 18738.
- [11] Jänne P A, Planchard D, Kobayashi K, et al. CNS efficacy of osimertinib with or without chemotherapy in epidermal growth factor receptor-mutated advanced non-small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(7): 808-820.
- [12] Saw S P L, Low Y F, Lai G G Y, et al. Real-world outcomes of pemetrexed-platinum chemotherapy plus osimertinib after progression on first-line osimertinib in advanced EGFR-mutated NSCLC [J]. *Lung Cancer*, 2024, 193: 107856.
- [13] Planchard D, Jänne P A, Cheng Y, et al. Osimertinib with or without chemotherapy in EGFR-mutated advanced NSCLC [J]. *N Engl J Med*, 2023, 389(21): 1935-1948.
- [14] Jänne P A, Planchard D, Kobayashi K, et al. Survival with osimertinib plus chemotherapy in EGFR-mutated advanced NSCLC [J]. *N Engl J Med*, 2026, 394(1): 27-38.
- [15] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会 (CSCO) 非小细胞肺癌诊疗指南-2025 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2025: 98-99.
Chinese Society of Clinical Oncology Guidelines Working Committee. *Guidelines of Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO): Diagnosis and Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer (2025)* [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2025: 98-99.
- [16] 张潇, 卫雅楠, 刘昊, 等. 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 [J]. *药物评价研究*, 2025, 48(4): 946-951.
Zhang X, Wei Y N, Liu H, et al. Cost-effectiveness analysis of osimertinib in resected EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer for patients with stage IB to IIIA [J]. *Drug Eval Res*, 2025, 48(4): 946-951.
- [17] Zhou X W, Du J T, Xu G B, et al. Cost-effectiveness of osimertinib versus placebo in resected EGFR-mutated non-small cell lung cancer in China [J]. *Cancer Med*, 2022, 11(23): 4449-4456.
- [18] Tian W T, Niu L S, Zhou R R, et al. Cost-effectiveness analysis of osimertinib plus chemotherapy for patients with EGFR-mutated advanced non-small cell lung cancer [J]. *Cancer Med*, 2024, 13(16): e70083.
- [19] 石丰豪, 商叶, 芮明军, 等. R 语言 survHE 程序包在卫生经济学评价中的应用 [J]. *中国卫生经济*, 2020, 39(9): 9-14.
Shi F H, Shang Y, Rui M J, et al. Application of SurvHE package of R for health economic evaluation [J]. *Chin Health Econ*, 2020, 39(9): 9-14.
- [20] Shang F J, Zhang B Y, Kang S. Cost-effectiveness analysis of atezolizumab plus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer in China [J]. *Expert Rev Pharmacoeconomics*

- Outcomes Res, 2023, 23(3): 337-343.
- [21] Tein J Y, Cox S, Cham H. Statistical power to detect the correct number of classes in latent profile analysis [J]. Struct Equ Model A Multidiscip J, 2013, 20(4): 640-657.
- [22] Huang P H. Asymptotics of AIC, BIC, and RMSEA for model selection in structural equation modeling [J]. Psychometrika, 2017, 82(2): 407-426.
- [23] Dziak J J, Coffman D L, Lanza S T, et al. Sensitivity and specificity of information criteria [J]. Brief Bioinform, 2020, 21(2): 553-565.
- [24] 刘国恩. 中国药物经济学评价指南 2020 [M]. 北京: 中国出版市场出版社, 2020: 3-76.
- Liu G E. *China Guidelines for Pharmacoeconomic Evaluation 2020* [M]. Beijing: China Market Press, 2020: 3-76
- [25] 李艺伟, 张璟博, 杨惠雯, 等. 国际药物经济学评价指南中贴现率设定与调整 [J]. 中国药房, 2025, 36(20): 2542-2547.
- Li Y W, Zhang J B, Yang H W, et al. Discount rate setting and adjustment in international pharmacoeconomic evaluation guidelines [J]. China Pharm, 2025, 36(20): 2542-2547.
- [26] 药智数据. 药品中标信息查询 [EB/OL]. (2025-12-03) [2025-12-29]. <https://www.yaozh.com/zhihui>.
- Yaozhi Data Enterprise Edition. Drug Winning Bid Price Query [EB/OL]. (2025-12-03) [2025-12-29]. <https://www.yaozh.com/zhihui>.
- [27] 徐蕾, 王皓, 葛卫红. 斯鲁利单抗联合化疗一线治疗晚期鳞状非小细胞肺癌的成本-效果分析 [J]. 医药导报, 2025, 44(4): 662-668.
- Xu L, Wang H, Ge W H. Cost-effectiveness analysis of serplulimab combined with chemotherapy for the first-line treatment of advanced squamous non-small cell lung cancer [J]. Her Med, 2025, 44(4): 662-668.
- [28] 苏广全, 易仁平, 方莘莘, 等. 伏美替尼对比吉非替尼单药一线治疗表皮生长因子受体突变晚期非小细胞肺癌的成本-效果分析 [J]. 医药导报, 2024, 43(8): 1245-1251.
- Su G Q, Yi R P, Fang P P, et al. Cost-effectiveness analysis of furmonertinib compared to gefitinib in first-line monotherapy for advanced non-small cell lung cancer with EGFR mutation [J]. Her Med, 2024, 43(8): 1245-1251.
- [29] Wang L, Liu T, Lin X H, et al. Economics of first-line treatment with tislelizumab in patients with nonsquamous non-small cell lung cancer [J]. Immunotherapy, 2024, 16(20/21/22): 1217-1226.
- [30] Nafees B, Lloyd A J, Dewilde S, et al. Health state utilities in non-small cell lung cancer: An international study [J]. Asia-Pac J Clin Oncology, 2017, 13(5): e195-e203.
- [31] 唐玺, 胡林, 苏远, 等. 依沃西单抗联合卡铂和培美曲塞一线治疗晚期非鳞状非小细胞肺癌患者的成本-效用分析 [J]. 中南药学, 2025, 23(4): 1123-1128.
- Tang X, Hu L, Su Y, et al. Cost-utility analysis of ivonescimab in combination with carboplatin and pemetrexed for the first-line treatment of patients with advanced nonsquamous non-small cell lung cancer [J]. Cent South Pharm, 2025, 23(4): 1123-1128.
- [32] 任挺, 王琳宁, 常峰, 等. 阿美替尼对比奥希替尼二线治疗 EGFR T790M 阳性的晚期非小细胞肺癌的成本-效用分析 [J]. 中南药学, 2024, 22(12): 3382-3387.
- Ren T, Wang L N, Chang F, et al. Cost-effectiveness of aumolertinib versus osimertinib as second-line regimen for EGFR T790M-positive patients with advanced non-small cell lung cancer [J]. Cent South Pharm, 2024, 22(12): 3382-3387.
- [33] Shu Y M, Zhang Q L, He X C, et al. Cost-effectiveness analysis of gefitinib plus chemotherapy versus gefitinib alone for advanced non-small-cell lung cancer with EGFR mutations in China [J]. Cancer Manag Res, 2021, 13: 8297-8306.

[责任编辑 齐静雯]