

恩沙替尼一线治疗间变性淋巴瘤激酶阳性晚期非小细胞肺癌的药物经济学评价^Δ

孙 蕾^{1,2*}, 周大创^{1,2}, 陈平钰^{1,2}, 马爱霞^{1,2#} (1. 中国药科大学国际医药商学院, 南京 211198; 2. 中国药科大学药物经济学评价研究中心, 南京 211198)

中图分类号 R956 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2022)12-1479-06
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2022.12.12



摘要 目的 评价恩沙替尼一线治疗间变性淋巴瘤激酶(ALK)阳性晚期非小细胞肺癌(NSCLC)的经济性,为我国医保决策及临床合理用药提供参考。方法 从我国卫生体系角度出发,基于国际多中心Ⅲ期临床试验(eXalt3研究)数据构建三状态分区生存模型,模拟时限为10年,循环周期为30 d。比较恩沙替尼相对于克唑替尼(标准治疗方案)一线治疗ALK阳性晚期NSCLC的经济性,以质量调整生命年(QALY)作为效用指标并计算增量成本-效果比(ICER),再通过不确定性分析来验证基础分析结果的稳健性。结果 基础分析结果显示,相对于克唑替尼组,恩沙替尼组患者的人均增量成本为-343 370.36元,人均增量效用为0.76 QALYs, ICER为-454 292.25元/QALY,远低于1倍2021年我国人均国内生产总值(GDP,即80 976元)这一意愿支付(WTP)阈值。单因素敏感性分析结果显示,无进展生存状态效用值、疾病进展状态效用值、克唑替尼后续治疗成本等参数对ICER的影响较大,但这些参数均不能导致基础分析结果翻转。概率敏感性分析结果显示,在以1倍2021年我国人均GDP作为WTP阈值的前提下,恩沙替尼组方案具有经济性的概率为100%。情境分析结果显示,改变恩沙替尼组后续治疗方案所得的ICER为-217 671.43元/QALY,仍远低于WTP阈值。结论 针对我国ALK阳性晚期NSCLC患者,相对于目前应用较多的标准一线治疗方案(克唑替尼),恩沙替尼更具经济性且为绝对优势方案。

关键词 恩沙替尼;克唑替尼;间变性淋巴瘤激酶;晚期非小细胞肺癌;药物经济学

Pharmacoeconomic evaluation of ensatinib in the first-line treatment of anaplastic lymphoma kinase-positive advanced non-small cell lung cancer

SUN Lei^{1, 2}, ZHOU Dachuang^{1, 2}, CHEN Pingyu^{1, 2}, MA Aixia^{1, 2} (1. School of International Pharmaceutical Business, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China; 2. Pharmacoeconomics Evaluation and Research Center, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To evaluate the economical efficiency of ensatinib in the first-line treatment of anaplastic lymphoma kinase (ALK) positive-advanced non-small cell lung cancer (NSCLC), so as to provide reference for China's medical insurance decision-making and rational drug use in clinic. **METHODS** A three-state partitioned survival model was constructed from the perspective of China's health system, based on the data of the international multi-center phase III clinical trial (eXalt3 trail), with simulation time limit of 10 years, cycle period of 30 days. The economical efficiency of ensatinib was compared with that of crizotinib (standard treatment) in the first-line treatment of ALK positive-advanced NSCLC. The incremental cost-effectiveness ratio (ICER) was calculated with quality-adjusted life years (QALYs) as utility index. The stability of basic analysis results was validated through uncertainty analysis. **RESULTS** The basic analysis results showed that compared with crizotinib group, incremental cost per capita of ensatinib group was -343 370.36 yuan, incremental utility per capita was 0.76 QALYs, ICER was -454 292.25 yuan/QALY, which was far lower than the willingness-to-pay (WTP) threshold of 1 time of China's per capita gross domestic product (GDP, 80 976 yuan) in 2021. The results of univariate sensitivity analysis showed that progression-free survival (PFS) status utility, progression of disease (PD) status utility and subsequent treatment cost of crizotinib had a greater impact on ICER, but these parameters could not cause the reversal of basic analysis results. Probabilistic sensitivity analysis showed that with 1 time of China's per capita GDP in 2021 as the WTP threshold, the probability of ensatinib group's treatment possessed economical efficiency was 100%. In the situational analysis, ICER obtained by changing the ensatinib group's follow-up treatment regimen was -217 671.43 yuan/QALY, which was far below WTP threshold. **CONCLUSIONS** For Chinese patients with ALK positive-advanced NSCLC, compared with commonly used the first-line treatment (crizotinib), ensatinib is economical and absolutely dominant.

^Δ 基金项目:江苏省博士后科研资助计划项目(No.2021K496C)

* 硕士研究生。研究方向:药物经济学、卫生经济与政策。

E-mail:sunlei_cpu@163.com

通信作者:教授,博士生导师。研究方向:药物经济学、卫生经济与政策。E-mail:ma86128@sina.com

KEYWORDS ensatinib; crizotinib; anaplastic lymphoma kinase; advanced non-small cell lung cancer; pharmacoeconomics

肺癌(lung cancer)是临床常见恶性肿瘤之一。据世界卫生组织统计,2020年全球新发肺癌病例约220万例,其病死率位居恶性肿瘤相关死亡首位^[1],严重威胁着人类的生命健康。在我国,肺癌亦属于高发癌症,国家癌症中心发布的最新报告显示,肺癌发病率和病死率均位居我国恶性肿瘤首位^[2],给我国人民群众造成了极大的疾病负担。依据肺癌的细胞组织学及病理学特征,可将其分为小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)和非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC),其中NSCLC患者占肺癌患者总数的80%~85%,且大多数NSCLC患者在确诊时即为晚期,其5年生存率仅为15%~17%^[3]。

间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)编码基因是NSCLC中常见的驱动基因之一,研究显示,有3%~7%的NSCLC患者会发生ALK基因融合,其中以棘皮动物微管相关蛋白样4(echinoderm microtubule associated protein like 4, EML4)-ALK融合基因最为常见^[4]。ALK阳性晚期NSCLC患者的传统治疗方案以放化疗为主。一项培美曲塞联合顺铂或卡铂一线治疗东亚人群ALK阳性晚期非鳞NSCLC的Ⅲ期临床研究显示,治疗后患者的中位无进展生存(progress free survive, PFS)时间仅为6.8个月,客观缓解率为46%^[5],提示使用含铂化疗方案者的预后较差。随着个体化分子靶向精准治疗的快速发展,多种ALK抑制剂逐渐被应用于ALK阳性NSCLC患者的治疗中,其疗效较传统铂类化疗药物更为显著^[6]。克唑替尼为我国最早上市的第一代ALK抑制剂,其治疗ALK阳性晚期NSCLC的客观缓解率可达74%,患者的中位PFS时间可达11.3个月^[7]。然而,随着用药时间的延长,不可避免出现的耐药及疾病进展(progressive disease, PD)在一定程度上限制了该药的进一步应用^[8]。随后,抑制能力更强、血脑屏障通透性更高的第二代ALK抑制剂(塞瑞替尼、阿来替尼、恩沙替尼等)逐步上市,给患者带来了更多的治疗选择。

恩沙替尼是我国首个拥有完全自主知识产权的强效、高选择性ALK抑制剂^[9]。2020年11月,国家药品监督管理局(National Medical Products Administration, NMPA)基于单臂、多中心Ⅱ期临床试验批准了恩沙替尼用于ALK阳性晚期NSCLC二线治疗的上市申请^[10]。该临床试验结果显示,恩沙替尼的疾病控制率高达87.8%且具有良好可控的安全性^[11]。2022年3月18日,基于国际多中心Ⅲ期临床试验(eXalt3研究),恩沙替尼一线治疗ALK阳性晚期NSCLC的上市申请获得NMPA批准^[12]。eXalt3研究数据显示,截至2020年12月,在意向治疗人群中,恩沙替尼组患者的中位PFS时间显著长于克唑替尼组(31.3个月 vs. 12.7个月),且恩沙替尼组患者生活质量的改善情况较克唑替尼组更为明显^[13]。除第一代ALK抑制剂克唑替尼外,美国国立综合癌症网络

(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)和中国临床肿瘤学会(Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO)最新版NSCLC指南均优先推荐阿来替尼等第二代ALK抑制剂作为ALK晚期NSCLC的一线治疗药物^[14-15],说明第二代ALK抑制剂已在临床应用中得到认可。基于eXalt3研究,恩沙替尼一线治疗ALK阳性晚期NSCLC的有效性和安全性已被证实,但目前尚未见到其经济性研究的相关报道。有鉴于此,本研究从我国卫生体系角度出发,基于eXalt3研究构建分区生存模型,用以评价恩沙替尼相比克唑替尼一线治疗ALK阳性晚期NSCLC的经济性,以期为我国医保决策及临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 目标人群和治疗方案

本研究的目标人群参考eXalt3研究,即为年龄≥18岁,经影像学、病理学及目标区域检测诊断为ALK阳性的晚期或复发性(ⅢB期,不适合多模式治疗)或转移性(Ⅳ期)NSCLC,且既往未因转移性疾病接受过全身性治疗的患者^[13]。在对照药物的选择上,依据《中国药物经济学评价指南2020》^[16],如果新药属于现存的治疗药物分类,则原则上选择同一治疗分类的标准治疗方案作为对照,故本研究选择ALK阳性晚期NSCLC的一线标准治疗药物克唑替尼作为对照药物,该方案与eXalt3研究所选对照方案一致。eXalt3研究将所有符合纳入标准的患者按1:1的比例随机分成2组,分别口服恩沙替尼(每次225 mg,每天1次)或克唑替尼(每次250 mg,每天2次)直至PD或出现不可接受的毒性作用或患者主动退出研究。由于eXalt3研究并未披露患者的后续治疗方案,故按照《中国临床肿瘤学会(CSCO)非小细胞肺癌诊疗指南2020》^[15]推荐,假设恩沙替尼组患者在发展至PD状态后接受培美曲塞500 mg/m²+顺铂75 mg/m²治疗,克唑替尼组患者在发展至PD状态后接受第二代ALK抑制剂阿来替尼(每次600 mg,每天2次)单药治疗。eXalt3研究纳入的目标人群中约55.5%为亚洲人群,因此基于《中国居民营养与慢性病状况报告(2020年)》^[17]及eXalt3研究,本研究设定目标人群的平均体质量和平均身高分别为64.3 kg、163.9 cm,其平均体表面积按许文生氏公式[体表面积(S)=0.006 1×身高+0.012 4×体质量-0.009 9]^[18]计算,为1.78 m²。

1.2 模型结构

本研究基于eXalt3研究,采用Excel 2016软件构建三状态分区生存模型,用于评价恩沙替尼一线治疗ALK阳性晚期NSCLC的经济性。分区生存模型由3个独立且互斥的健康状态构成,包括PFS、PD和死亡(Death)状态,详见图1。本模型假设所有患者的初始状态均处于PFS阶段,模拟期限为10年,循环周期为30 d。

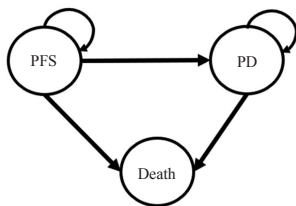


图1 分区生存模型结构

1.3 生存分析

分区生存模型只需通过总生存(overall survival, OS)曲线和PFS曲线即可直接得到各健康状态下的患者比例,从而进行模拟分析。因eXalt3研究公开发表的随访期有限,难以对研究对象的用药效果进行长期模拟,因此需要依据生存分析对eXalt3研究结果进行合理外推^[19]。首先,本研究运用GetData Graph Digitizer 2.24软件分别从两种治疗方案的PFS曲线和OS曲线(采用Kaplan-Meier法分析,即KM曲线)上获取患者的原始生存数据,再通过R语言3.6.3中的“survHE”软件包重构个体数据,然后采用Exponential、Weibull、Gompertz、Log-logistic、Log-normal和Generalized gamma等参数分布对两组重构个体数据进行生存分析拟合^[20]。根据赤池信息准则(Akaike information criterion, AIC)和贝叶斯信息准则(Bayesian information criterion, BIC)判断最优拟合曲线。结果显示,2种治疗方案OS曲线和PFS曲线的最优拟合分布分别为Exponential分布和Log-normal分布,详见图2、图3、表1。

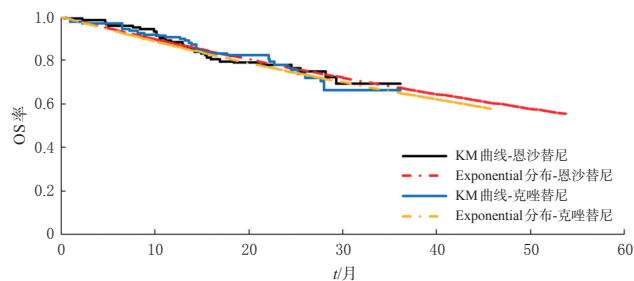


图2 2种治疗方案OS原始KM曲线及最优拟合曲线

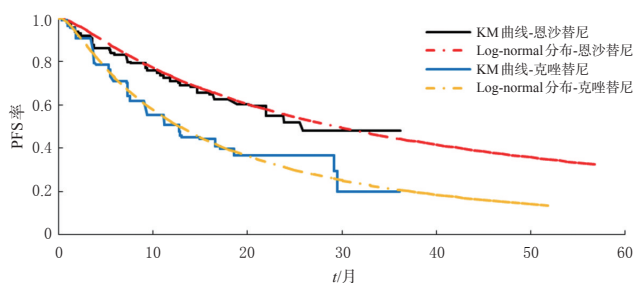


图3 2种治疗方案PFS原始KM曲线及最优拟合曲线

表1 2组KM曲线的最优分布参数及AIC/BIC值

组别	曲线类别	曲线分布	最优分布参数	AIC/BIC值
恩沙替尼组	OS	Exponential	$\lambda=0.011\ 036\ 4$	188.815 0/191.610 8
	PFS	Log-normal	$\lambda=3.379\ 915; \sigma=1.455\ 131$	251.744 8/257.336 4
克唑替尼组	OS	Exponential	$\lambda=0.011\ 395\ 6$	204.514 0/207.350 2
	PFS	Log-normal	$\lambda=2.548\ 433; \sigma=1.273\ 077$	317.886 4/323.558 9

1.4 成本和效用数据

由于本研究从我国卫生体系角度出发,因此仅考虑直接医疗成本,包括药品成本、随访成本、疾病管理成本、不良反应处理成本及临终关怀成本等。eXalt3研究未公布效用数据,由此本研究所需的健康效用值来源于已发表的文献,其中PFS状态的效用值为0.804,PD状态的效用值为0.321^[21]。

药品成本来自戊戌数据库(<https://www.wuxuwang.com>)中2021年药品中标价格的中位值。在2021年底进行的国家医保谈判中,恩沙替尼以其获批的二线治疗ALK阳性晚期NSCLC的适应证进入国家医保目录,因而降价幅度达到了70%;该药现有2种规格,对应价格分别为411.74元/瓶(规格为25 mg×7粒/瓶)和2 380元/瓶(规格为100 mg×14粒/瓶)^[22]。恩沙替尼的用法用量为每次225 mg,每天1次,基于价格考虑,本研究假设恩沙替尼2种不同规格搭配使用,以此计算其日治疗费用为398.82元。克唑替尼已于2017年进入国家医保目录,单价为15 600元/盒(规格为250 mg×60粒/盒),因其用法用量为每次250 mg,每天2次,故其日均治疗费用为520元。随访成本和疾病管理成本来自北京、上海、广东、浙江、湖南、福建、陕西7个省市医疗服务价格数据库中各医疗服务项目费用的中位值及最大值、最小值。因3级以下不良反应大多不需要额外的临床干预治疗,故本研究依据专家访谈经验仅考虑3级及以上且发生率大于3%的不良反应。依据eXalt3研究结果,恩沙替尼组纳入的不良反应主要有皮疹和转氨酶升高,克唑替尼组纳入的不良反应主要为转氨酶升高。不良反应处理成本和临终关怀成本均来自文献^[23-24]。根据《中国药物经济学评价指南2020》^[16],本研究对成本和健康产出以5%的贴现率进行贴现,并选用1倍2021年我国人均国内生产总值(gross domestic product, GDP, 即80 976元)作为意愿支付(willingness-to-pay, WTP)阈值^[25]。模型参数及分布情况详见表2。

1.5 不确定性分析

本研究通过单因素敏感性分析、概率敏感性分析和情境分析来验证基础分析结果的稳健性。

1.5.1 单因素敏感性分析 单因素敏感性分析通过旋风图明确多个不确定性因素对结果影响的大小,具体参数变化范围详见表2。其中,对于一些无法获取上下限的参数,如临终关怀成本等,取基线值的±20%作为上下限;由于克唑替尼和阿来替尼均已进入国家医保目录,不存在价格上升的空间,因此其成本上限取基线值;同样,在2021年的国家医保目录调整谈判过程中,恩沙替尼降价幅度已达到70%,再次大幅降价的可能性较

表2 模型参数及分布情况

参数	基线值	范围		分布	参数来源
		最小值	最大值		
成本/元					
恩沙替尼(100 mg)	170.00	153.00	170.00	Gamma	a
恩沙替尼(25 mg)	58.82	52.94	58.82	Gamma	a
克唑替尼(250 mg)	260.00	208.00	260.00	Gamma	a
阿来替尼(150 mg)	68.00	54.40	68.00	Gamma	a
培美曲塞(0.5 g)	1 699.00	1 359.20	2 038.80	Gamma	a
顺铂(10 mg)	9.32	7.46	11.18	Gamma	a
胸部增强CT(单次)	160.00	140.00	500.00	Gamma	b
腹部增强CT(单次)	160.00	140.00	500.00	Gamma	b
盆腔增强CT(单次)	160.00	140.00	500.00	Gamma	b
全身骨扫描(单次)	280.00	180.00	450.00	Gamma	b
头部增强MRI(单次)	430.00	350.00	850.00	Gamma	b
血生化(单次)	240.00	239.94	359.90	Gamma	b
血常规(单次)	20.00	15.00	30.00	Gamma	b
尿常规(单次)	4.00	1.00	18.00	Gamma	b
诊断费(单次)	15.00	4.00	30.00	Gamma	b
护理费(单日)	20.00	15.00	30.00	Gamma	b
床位费(单日)	40.00	30.00	60.00	Gamma	b
皮疹处理成本	35.47	31.92	39.02	Gamma	[23]
转氨酶升高处理成本	168.70	134.96	202.44	Gamma	[23]
临终关怀成本	12 203.94	4 741.08	32 594.13	Gamma	[24]
不良反应发生率					
恩沙替尼组皮疹发生率	0.112			Beta	[13]
恩沙替尼组转氨酶升高发生率	0.042			Beta	[13]
克唑替尼组转氨酶升高发生率	0.075			Beta	[13]
效用值					
PFS效用值	0.804	0.536	0.883	Beta	[21]
PD效用值	0.321	0.050	0.473	Beta	[21]
皮疹负效用值	0.100	0.080	0.120	Beta	[21]

a:数据来源于戊戌数据库中2021年药品中标价格的中位值;b:数据来源于北京、上海、广东、浙江、湖南、福建、陕西7个省市医疗服务价格数据库中各医疗服务项目费用的中位值

小,因此本研究假设恩沙替尼成本的下限值为基线值的10%,上限值取其基线值。

1.5.2 概率敏感性分析 概率敏感性分析可考察模型内所有参数的不确定性对结果的综合影响。假设模型中成本均服从Gamma分布、效用值均服从Beta分布,通过Cholesky分解法对生存函数的拟合分布参数进行校正^[26]。对上述存在不确定性的参数以1 000次蒙特卡洛模拟进行概率敏感性分析,结果以成本-效果散点图及成本-效果可接受曲线呈现。

1.5.3 情境分析 情境分析可考察方法学及模型的不确定性。本研究中,恩沙替尼组患者进入PD状态后依据《中国临床肿瘤学会(CSCO)非小细胞肺癌诊疗指南2020》选用标准化疗方案作为后续治疗方案^[15],由于化疗药物价格相对便宜而可能导致该组的成本被低估,加之第三代ALK抑制剂劳拉替尼并未在我国除香港以外的其他地区上市,因此在情境分析中,本研究选用另一种第二代ALK抑制剂阿来替尼作为恩沙替尼组患者进入PD状态后的后续治疗措施。

2 结果

2.1 基础分析结果

基于分区生存模型的基础分析结果详见表3。由表3可知,在10年模拟期限内,相较于克唑替尼组,恩沙替尼组患者的人均增量成本为-343 370.36元,人均增量效用为0.76质量调整生命年(quality-adjusted years,QALYs)可见恩沙替尼组的成本更低且效用更高;由此计算所得的增量成本-效果比(incremental cost-effective ratio, ICER)为-454 292.25元/QALY,表明在以1倍2021年我国人均GDP(80 976元)作为WTP阈值的前提下,恩沙替尼组方案具有经济性且为绝对优势的治疗方案。

表3 分区生存模型的基础分析结果

组别	人均成本/元	人均增量成本/元	人均效用/QALYs	人均增量效用/QALYs	ICER/(元/QALY)
恩沙替尼组	615 969.21	-343 370.36	3.13	0.76	-454 292.25
克唑替尼组	959 339.57		2.37		

2.2 不确定性分析结果

2.2.1 敏感性分析结果 单因素敏感性分析的旋风图(图4)显示,PFS状态效用值、PD状态效用值、克唑替尼后续治疗成本、恩沙替尼成本和克唑替尼成本等均为对ICER影响较大的参数,但这些参数均不能导致基础分析结果翻转。而其他参数,如贴现率、随访成本、疾病管理成本及不良反应处理成本等对ICER的影响不大。概率敏感性分析的成本-效果散点图(图5)及成本-效果可接受曲线(图6)表明,在以1倍2021年我国人均GDP(80 976元)作为WTP阈值的前提下,恩沙替尼组方案具有成本-效果的概率为100%,为绝对优势方案。

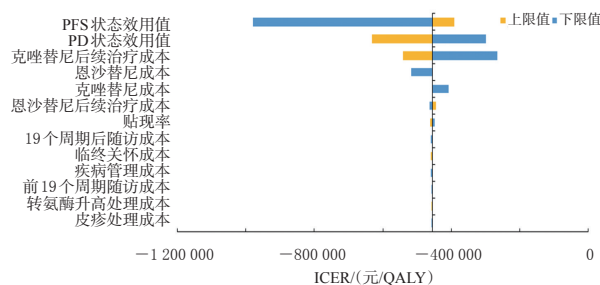


图4 单因素敏感性分析的旋风图

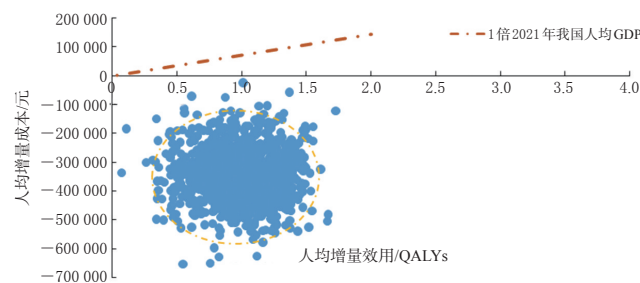


图5 成本-效果散点图

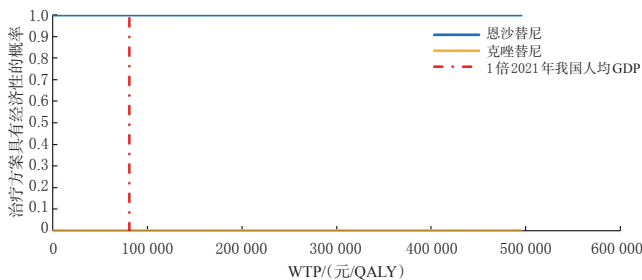


图6 成本-效果可接受曲线

2.2.2 情境分析结果 在情境分析中,将恩沙替尼组后续治疗方案从标准化疗改为第二代 ALK 抑制剂阿来替尼后,该组的人均成本明显增加,从基础分析的 615 969.21 元增加至 793 909.28 元,而由此得到的 ICER 升为 -217 671.43 元/QALY。虽然后续治疗方案的改变大幅度提高了恩沙替尼组的人均成本,且所得 ICER 的绝对值约为基础分析结果的一半,但也远远小于 1 倍 2021 年我国人均 GDP (80 976 元),提示恩沙替尼方案仍具有经济性且为绝对优势的治疗方案。

3 讨论

肺癌严重威胁着人类的生命健康,传统的手术治疗或化疗给患者带来的获益有限且安全性不佳^[27]。随着基因检测技术和分子靶向研究的发展及普及,临床专家愈发倾向于应用基于个体化分子靶向的精准治疗手段来治疗肺癌^[27]。肺癌常见的驱动基因有表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, *EGFR*)基因、*ALK* 基因和 *c-ros* 原癌基因 1 (*c-ros* oncogene 1, *ROS1*) 等,其中 *ALK* 基因融合发生率(3%~7%)仅次于 *EGFR* 基因突变(40%~50%),是 NSCLC 研究领域重点关注的靶点之一^[15]。目前,国内上市的多款广谱 ALK 抑制剂用于特异性治疗 ALK 阳性晚期 NSCLC 的疗效及安全性已在临床实践中得到充分证实^[7,13,28],为临床专家和患者提供了更多的治疗选择。恩沙替尼作为我国首款拥有完全自主知识产权的 ALK 抑制剂,相对于第一代 ALK 抑制剂克唑替尼,其对 ALK 的抑制作用更强、选择性更高,患者获益明显^[13]。

现如今,医保谈判已成为国家医保目录调整的重要环节之一,而药物经济学作为医保谈判定价的关键一环,在市场准入过程中显得尤为重要,尤其对于患者获益明显但价格较高的独家专利创新药,需要更加注重借助药物经济学评价进行以价值为基础的谈判定价。在 2021 年底开展的最新一轮医保目录谈判结束后,恩沙替尼以已获批的二线适应证被纳入国家医保目录,使其价格降为原上市价格的 30%,极大地提高了该药的可及性和可负担性。然而,在此新调整的价格下,尚未见恩沙替尼一线治疗 ALK 阳性晚期 NSCLC 相对于目前常用治疗方案的经济学评价,因此本研究从我国卫生体系角度出发,基于国际多中心 III 期临床试验(eXalt3 研究)构建

分区生存模型,用以评价恩沙替尼与克唑替尼在 ALK 阳性晚期 NSCLC 一线治疗中的经济性。基础分析和不确定性分析结果均表明,在以 1 倍 2021 年我国人均 GDP 作为 WTP 阈值的前提下,恩沙替尼方案具有经济性且为绝对优势方案。

但本研究亦存在一定局限性:(1)分区生存模型依赖于临床试验中生存曲线的完整报告,而目前公开发表的 eXalt3 研究中纳入的目标人群随访时长有限,两组治疗方案的 OS 曲线和 PFS 曲线均尚未成熟,可能对生存曲线的拟合产生影响。同时,虽然 eXalt3 研究所纳入的亚洲人群占总人群的 55.5%,且其中 83% 为中国人^[13],但并未针对亚洲人群或仅针对中国人进行亚组分析,不同种族间治疗效果的差异性可能造成结果偏倚。(2)在现实情况下,患者的后续治疗方案可能由于个体特征的不同而存在差异,但本研究仅按照《中国临床肿瘤学会(CSCO)非小细胞肺癌诊疗指南 2020》的推荐选择后续治疗方案^[15],并未考虑患者的个体差异。同时,由于克唑替尼组患者的后续治疗可选用第二代 ALK 抑制剂,而尚未有证据表明恩沙替尼组患者的后续治疗可用其他第二代 ALK 抑制剂,因此该组患者选用含铂化疗方案作为后续治疗方案,这可能是导致 2 组患者后续治疗成本相差较大的原因之一,因此本研究对恩沙替尼组后续治疗方案的选择进行了情境分析。结果表明,即使恩沙替尼组患者选用了价格比标准化疗方案更高的第二代 ALK 抑制剂阿来替尼作为后续治疗方案,其在本文设定的 WTP 阈值下仍然为具有绝对经济学优势的治疗方案。(3)值得注意的是,英国针对生命终末期治疗药物采用了特殊的 WTP 阈值范围(4 万~5 万英镑),该范围比正常阈值范围(2 万~3 万英镑)高得多^[29]。恩沙替尼的目标患者为处于生命终末期的 ALK 阳性晚期 NSCLC 患者,以 1 倍国内人均 GDP 作为 WTP 阈值是否合理尚值得探讨。未来亟须基于中国人群成熟的亚组生存分析数据并在真实世界中进一步探讨上述两组患者后续治疗方案的选择;同时,仍需借鉴国际经验并结合本国国情探索针对肿瘤治疗药物等特殊药物的合理 WTP 阈值。

尽管本研究存在局限性,但在不确定性分析中予以了详细的探讨,证明了基础分析结果的稳健性,因此本研究结果与结论对临床治疗决策及医保准入谈判依旧具有较大的参考意义。从 eXalt3 研究和本研究结果可知,针对我国 ALK 阳性晚期 NSCLC 患者,恩沙替尼相对于目前应用较多的标准一线治疗方案不仅具有有效性,而且具备经济性。目前,恩沙替尼一线治疗 ALK 阳性晚期 NSCLC 的适应证已正式在我国获批,相信该方案将会成为该类患者有效且经济的治疗选择。

参考文献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, 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] 郑荣寿, 孙可欣, 张思维, 等. 2015年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. *中华肿瘤杂志*, 2019, 41(1):19-28.
- [3] 张绪超, 陆舜, 张力, 等. 中国间变性淋巴瘤激酶(ALK)阳性非小细胞肺癌诊疗指南[J]. *中华病理学杂志*, 2015, 44(10):696-703.
- [4] 张绪超, 陆舜, 张力, 等. 中国间变性淋巴瘤激酶阳性、ROS1阳性非小细胞肺癌诊疗指南[J]. *中华病理学杂志*, 2018, 47(4):241-247.
- [5] 陈梦阁, 曹慧, 冀瑛瑛, 等. ALK基因状态与晚期肺腺癌患者一线培美曲塞化疗疗效的关系[J]. *中国肺癌杂志*, 2017, 20(11):732-736.
- [6] 房姝, 潘志峰. ALK基因在非小细胞肺癌中的研究进展[J]. *国际肿瘤学杂志*, 2014, 41(8):592-594.
- [7] SOLOMON B J, MOK T, KIM D W, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(23):2167-2177.
- [8] HARATAKE N, TOYOKAWA G, SETO T, et al. The mechanisms of resistance to second- and third-generation ALK inhibitors and strategies to overcome such resistance[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2021, 21(9):975-988.
- [9] 贝达药业. 恩沙替尼[EB/OL]. [2021-12-20]. <http://www.bettapharma.com/Product/index/cid/52>.
- [10] 国家药品监督管理局. 国家药监局批准盐酸恩沙替尼胶囊上市[EB/OL]. (2020-11-20)[2021-07-09]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypjgdt/20201120154321135.html>.
- [11] YANG Y P, ZHOU J Y, ZHOU J Y, et al. Efficacy, safety, and biomarker analysis of ensartinib in crizotinib-resistant, ALK-positive non-small-cell lung cancer: a multicentre, phase 2 trial[J]. *Lancet Respir Med*, 2020, 8(1):45-53.
- [12] 国家药品监督管理局. 2022年03月18日药品批准证明文件待领取信息发布[EB/OL]. [2022-05-29]. <https://www.nmpa.gov.cn/zwfw/sdxx/sdxxyp/ypjfb/2022031811-2431186.html>.
- [13] HORN L, WANG Z P, WU G, et al. Ensartinib vs crizotinib for patients with anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2021, 7(11):1617-1625.
- [14] ETTINGER D S, WOOD D E, AISNER D L, et al. NCCN guidelines insights: non-small cell lung cancer, version 2, 2021[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2021, 19(3):254-266.
- [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2020[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2020:14-15.
- [16] 刘国恩. 中国药物经济性评价指南2020[M]. 北京: 中国市场出版社, 2020:4-16.
- [17] 国家卫生健康委员会. 中国居民营养与慢性病状况报告: 2020年[J]. *营养学报*, 2020, 42(6):521.
- [18] 胡咏梅, 武晓洛, 胡志红, 等. 关于中国人体表面积公式的研究[J]. *生理学报*, 1999(1):45-48.
- [19] GALLACHER D, AUGUSTE P, CONNOCK M. How do pharmaceutical companies model survival of cancer patients? A review of NICE single technology appraisals in 2017[J]. *Int J Technol Assess Health Care*, 2019, 35(2):160-167.
- [20] 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.
- [21] NAFEEES 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 Oncol*, 2017, 13(5):e195-e203.
- [22] 国家医保局, 人力资源社会保障部. 国家医保局 人力资源社会保障部关于印发《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录(2021)》的通知[EB/OL]. (2021-12-03) [2022-02-03]. http://www.mohrss.gov.cn/xxgk2020/fdzdgnr/shbx_4216/gsbx/202112/t20211203_429397.html.
- [23] 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.
- [24] LI H C, LAI L, WU B. Cost effectiveness of ceritinib and alectinib versus crizotinib in first-line anaplastic lymphoma kinase-positive advanced non-small-cell lung cancer[J]. *Clin Drug Investig*, 2020, 40(2):183-189.
- [25] 国家统计局. 中华人民共和国2021年国民经济和社会发展统计公报[EB/OL]. (2022-02-28) [2022-06-04]. http://www.gov.cn/xinwen/2022-02/28/content_5676015.htm.
- [26] 姚嘉奇, 管欣, 张瑶, 等. 药物经济学概率敏感性分析中关联参数的处理与实践探讨[J]. *中国药物评价*, 2019, 36(2):150-155.
- [27] 汪洋, 袁晓玢, 熊佳艳, 等. 盐酸恩沙替尼胶囊的药理与临床评价[J]. *中国肺癌杂志*, 2020, 23(8):719-729.
- [28] PETERS S, CAMIDGE D R, SHAW A T, et al. Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(9):829-838.
- [29] 周挺, 李洪超, 马爱霞, 等. 药物经济学评价中生命终末期患者意愿支付阈值探讨[J]. *卫生经济研究*, 2018(3):55-57, 60.

(收稿日期:2021-11-02 修回日期:2022-06-01)

(编辑:胡晓霖)