奥希替尼用于表皮生长因子受体突变阳性非小细胞肺癌辅助治疗的成本 - 效用分析

刘 佳[1,2]，贺小宁[1,2]*
（1. 天津大学药物科学与技术学院，天津 300072；2. 天津大学社会科学调查与数据中心，天津 300072）

摘要：目的 从中国医疗卫生体系角度出发，评价奥希替尼用于表皮生长因子（epidermal grouth factor receptor，*EGFR*）突变阳性非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer，NSCLC）肿瘤切除术后辅助治疗的成本 - 效果。**方法** 构建五状态 Markov 模型，模型循环周期为 1 个月，模拟时限为患者终身。患者基线特征、状态间转移概率、不良事件发生率及健康效用数据主要来源于 ADAURA 研究，同时以 CancerLinQ 数据库、FLAURA 研究及其他既往文献数据作为补充。医疗成本数据来源于官方发布的药品 / 医疗服务项目价格文件、文献及临床专家调研。同时，开展情境、单因素敏感性和概率敏感性分析。**结果** 基础分析结果显示，对于 *EGFR* 突变阳性 NSCLC 肿瘤切除术后辅助治疗的患者，奥希替尼相比安慰剂的增量成本为 25 395.25 元，增量质量调整生命年（quality-adjusted life year，QALY）为 3.25，增量成本 - 效果比（incremental cost-effectiveness ratio，ICER）为 7 812.45 元 /QALY，远低于 1 倍中国人均 GDP（2020 年为 72 447.00 元），奥希替尼具有成本 - 效果。情境、单因素和概率敏感性分析显示，基础分析结果稳健。**结论** 在 1 倍人均 GDP 的阈值下，奥希替尼相比安慰剂，用于中国 *EGFR* 突变阳性 NSCLC 患者肿瘤切除术后辅助治疗具有成本 - 效果。

关键词：奥希替尼；非小细胞肺癌；辅助治疗；成本-效用分析；Markov 模型
中图分类号：R956 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2022）06-0736-10
DOI：10.13683/j.wph.2022.06.015

Cost-utility analysis of osimertinib for adjuvant treatment of epidermal grouth factor receptor mutation-positive non-small cell lung cancer

LIU Jia[1,2], HE Xiaoning[1,2]*
（*1. School of Pharmaceutical Science and Technology, Tianjin University, Tianjin 300072, China;*
2. Center for Social Science Survey and Data, Tianjin University, Tianjin 300072, China）

Abstract: ***Objective*** To evaluate the cost-effectiveness of osimertinib for adjuvant treatment of patients with epidermal grouth factor receptor（*EGFR*）mutation-positive non-small cell lung cancer（NSCLC）after tumor resection from the perspective of Chinese healthcare system. ***Methods*** A 5-state Markov model with 1-month cycle was constructed, and the lifetime horizon was used. Data on patient baseline characteristics, transition probabilities, incidence of adverse events and health utilities were mainly derived from ADAURA study, supplemented by CancerLinQ database, FLAURA study and published literatures. Medical costs were derived from Chinese government documents, literature, and clinical expert surveys. Scenario analysis, one-way sensitivity analysis and probabilistic sensitivity analysis were conducted simultaneously. ***Results*** Base-case analysis results showed that for patients with *EGFR* mutation-positive NSCLC after tumor resection, the incremental cost of osimertinib compared with placebo was 25 395.25 yuan, the incremental quality adjusted life year（QALY）was 3.25, the incremental cost-effectiveness ratio（ICER）was 7 812.45 yuan/QALY, which was much lower than 1 times Chinese per capita GDP（72 447.00 yuan in 2020）. Osimertinib has cost-effectiveness. Scenario analysis,

收稿日期：2022-01-17
作者简介：刘佳，博士研究生，研究方向：决策分析模型构建与药物经济学。
通信作者：贺小宁，副教授，研究方向：卫生经济学与药物经济学。

one-way sensitivity analysis and probabilistic sensitivity analysis indicated that base-case analysis results were robust. ***Conclusion*** Under the threshold of 1-time Chinese per capita GDP, osimertinib was predicted to be the cost-effective treatment option compared with placebo for patients with *EGFR* mutation-positive NSCLC after tumor resection in China.

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

肺癌（lung cancer）是临床上最常见的恶性肿瘤之一，每年导致超过 170 万例患者死亡[1]。非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer，NSCLC）是肺癌的主要亚型，约占所有肺癌病例的 85%[2]，其中约 30% 的患者在确诊时处于早期（AJCC TNM 第 8 版中的Ⅰ～Ⅲa 期）[3]。肿瘤完全切除手术作为早期 NSCLC 的主要治疗方式，为患者提供了治愈的可能[4]，但许多患者术后仍面临复发风险。

目前，NSCLC 术后辅助治疗已被多项临床研究及 meta 分析证实可以为早期患者带来确切的无病生存期（disease free survival，DFS）与总生存期（overall survival，OS）获益[5-10]。基于此，国内外核心临床指南推荐患者接受辅助治疗[11-15]。最新发表的临床研究显示，奥希替尼用于已完成标准治疗（根据医生评估用或不用辅助化疗）的表皮生长因子受体（epidermal grouth factor receptor，*EGFR*）突变阳性 NSCLC 肿瘤切除术后患者，相比安慰剂可以显著改善患者的 DFS、降低中枢神经系统（central nervous system，CNS）疾病复发风险[10]。基于此，本研究拟从中国医疗卫生体系角度出发，开展成本 - 效用分析（cost utility analysis，CUA），评价奥希替尼相比安慰剂用于 *EGFR* 突变阳性早期 NSCLC 肿瘤切除术后患者的成本 - 效果，以期为相关医疗政策或决策的制定提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究人群

本研究的目标人群为肿瘤完全切除的 *EGFR* 突变阳性早期（Ⅱ～Ⅲa 期）NSCLC 患者，不限制既往是否采用过辅助化疗。根据 ADUARA 研究（64% 患者为亚裔）[10]，模拟患者的初始年龄为 63 岁，70% 为女性，50% 处于Ⅱ期，50% 处于Ⅲa 期，28% 为吸烟者，60% 既往接受过辅助化疗。

1.2 模型结构

本研究基于早期 NSCLC 患者肿瘤切除术后自然的疾病转归，并结合专家意见，构建了 Markov 模型，共包括 5 个健康状态：无病生存、局部或区域复发、远端转移一线治疗、远端转移二线治疗和死亡。所有患者均从“无病生存”状态进入模型，各状态之间的转移情况如图 1 所示。

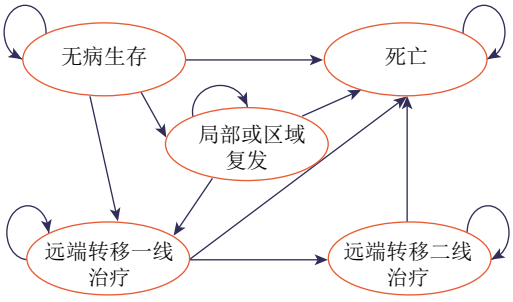


图 1 Markov 模型结构
Figure 1 Markov model structure

本研究的研究角度为中国医疗卫生体系角度，模型设定循环周期为 1 个月，模拟时限为患者终身（观察组和对照组的患者生存率均低于 1%），成本及健康产出的贴现率均采用《中国药物经济学评价指南（2020）》[16] 中推荐的 5%。

1.3 模拟治疗序列

患者进入模型后的初始治疗方案为奥希替尼（根据 ADUARA 研究[10]，给药方案为一日 1 次，每次 80 mg，最多连续用药 3 年）或安慰剂辅助治疗。根据模型结构设置，患者在初始治疗进展后会继续进行后线治疗，直至死亡。本研究中模拟患者在局部或区域复发、远端转移一线治疗和远端转移二线治

疗状态的方案选择主要基于2020年中国临床肿瘤学会（Chinese Society of Clinical Oncology，CSCO）NSCLC诊疗指南的建议[14]，并以中国不同地区（天津、北京、上海、郑州、成都、长沙）6家三甲医院6位临床医师的专家调研作为参考和补充。6位专家来自呼吸内科、肿瘤科、胸外科及放/化疗科，均具有副高及以上职称。最终确定的治疗方案及比例见表1。

表1 模拟患者治疗序列

Table 1 Sequential therapies of the simulated patients

治疗方案	患者比例/%
无病生存状态	
奥希替尼/安慰剂	100.0
局部或区域复发状态	
培美曲塞＋卡铂＋放射治疗	83.3
培美曲塞＋顺铂＋放射治疗	16.7
远端转移一线治疗状态	
奥希替尼	100.0
远端转移二线治疗状态	
培美曲塞＋卡铂	48.3
培美曲塞＋顺铂	8.3
白蛋白紫杉醇＋卡铂	1.7
白蛋白紫杉醇＋顺铂	5.0
培美曲塞＋卡铂＋贝伐珠单抗	16.7
白蛋白紫杉醇＋卡铂＋贝伐珠单抗	3.3
培美曲塞＋卡铂＋卡瑞利珠单抗	2.9
培美曲塞＋卡铂＋替雷利珠单抗	2.9
吉非替尼	1.9
埃克替尼	1.9
厄洛替尼	1.9
临床研究	5.0

1.4 模型输入参数

1.4.1 临床参数

奥希替尼和安慰剂辅助治疗的临床疗效数据来源于ADUARA研究[10]，患者从无病生存状态转移至死亡的概率采用性别和年龄调整后的中国一般人群死亡率[17]。对于进展至局部或区域复发状态的患者，由于ADUARA研究[10]中可观测的复发后患者随访数据不足，且中国暂无可用的局部或区域复发NSCLC患者注册或文献数据，因此本研究采用基于美国CancerLinQ真实世界数据库[18]的分析结果作为该状态患者疾病进展的数据来源；同时假设从该状态转移至死亡的概率与上述无病生存状态患者的死亡概率一致。对于处在远端转移状态的患者，其发生疾病进展或死亡的概率均来源于FLAURA研究[19]。

在分区模型中，患者长期的临床转归生存函数来源于对上述文献Kaplan-Meier（KM）曲线的拟合和外推，采用的分布函数包括Exponential、Weibull、Log-normal、Log-logistic、Gompertz和Generalized Gamma。最终选取的拟合分布函数通过与原始文献中的KM曲线进行视觉对比、赤池信息准则（Akaike information criterion，AIC）、贝叶斯信息准则（Bayesian information criterion，BIC）以及临床专家的反馈进行确定，模型最终拟合的各状态生存曲线见图2[转移概率（transition probability，TP）]。

1.4.2 成本参数

由于本研究角度为中国医疗卫生体系角度，因此仅纳入直接医疗成本。具体包括药品成本、给药伴随成本、放射治疗成本、随访检查成本、脑转移治疗成本、不良事件管理成本、*EGFR*突变检测成本以及死亡成本。对于经官方文件查询，系统文献检索后仍无法获取的成本参数，本研究针对前述6家医院6位肺癌领域专家开展了问卷调研作为补充。

其中，各健康状态下治疗药品的单价数据来源于中国医药工业信息中心PDB药物综合数据库（http://pdb.pharmadl.com）2021年各省市中标均价，用法、用量信息参见药品说明书；对于需要根据患者体质量或体表面积给药的药品，模型根据模拟患者的性别比例（男性：30%）[10]和中国人平均身高（男性：169.7 cm；女性：158.0 cm）、平均体质量（男性：69.6 kg；女性：59.0 kg）[20]计算得到本模型患者的平均体质量为62.18 kg，平均体表面积为1.63 m^2。给药伴随成本主要存在于化疗药物治疗时期，医生将根据患者身体情况开具适量的止吐药、保肝药、升白药等辅助药品和部分肝肾功能、血常规等实验

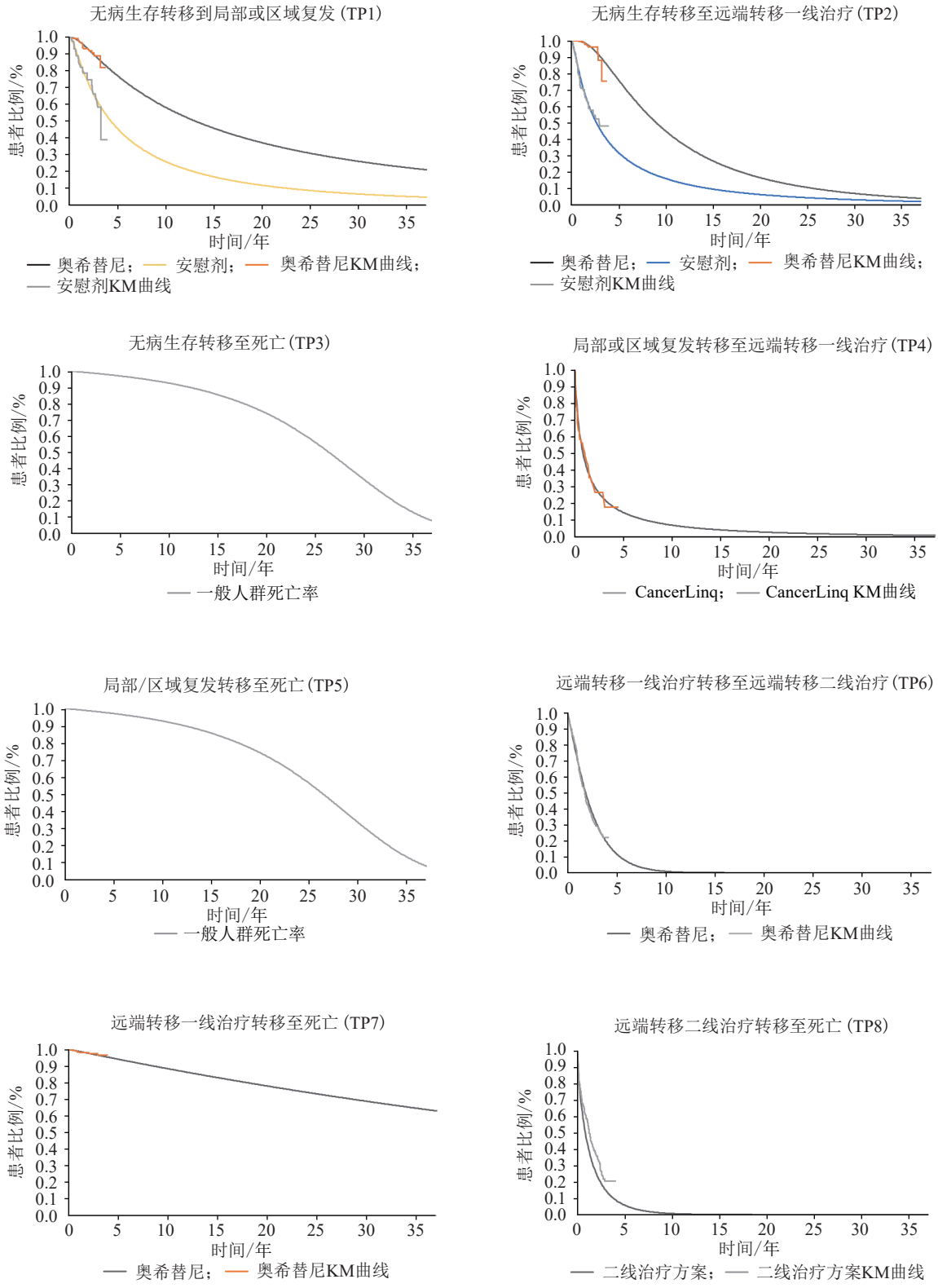


图 2　模拟患者生存曲线

Figure 2　Survival curves of the simulated patients

室检查，数据来源于上述 6 位肺癌专家的问卷调研。局部或区域复发状态患者接受 1 个疗程放射治疗的频次及单价信息、无病生存状态和局部或区域复发状态患者进行定期复查的随访检查项目及单价信息均来源于上述 6 位肺癌专家的问卷调研，远端转移一线治疗状态和远端转移二线治疗状态患者进行定期复查的随访检查项目及成本信息来源于既往文献[21]。除此之外，奥希替尼和安慰剂组患者的脑转移发生率（11% *vs* 21%）和不良事件发生率（仅考虑 3 级及以上不良事件，名称及频次见表 2）来源于 ADAURA 研究[10]；脑转移的治疗成本来源于既往文献[22]，且仅在患者进展至远端转移一线状态的当前周期应用 1 次；不良事件的管理成本来源于上述 6 位肺癌专家的问卷调研，且仅在模型模拟的第 1 周期计入 1 次。*EGFR* 突变检测成本同样仅在模型模拟的第 1 周期计入 1 次，数据来源于既往文献[23]。对于最终进入死亡状态的患者，本研究采用中国晚期癌症患者临终前 1 个月的医疗成本作为模型，模拟患者的一次性死亡成本，数据亦来源于文献[24]。上述所有类别成本的具体内容及数值见表 3。

表 2 模型纳入不良事件的发生率

Table 2 Incidence of adverse events of the model

不良事件名称	发生率/%	
	奥希替尼组	安慰剂组
甲沟炎	0.9	0.0
食欲下降	0.6	0.0
腹泻	1.8	0.3
口腔炎	1.5	0.0
心电图QT间期延长	0.9	0.3

1.4.3 效用参数

本研究的效用参数包括各个健康状态的效用值和不良事件所导致的负效用值。其中，无病生存状态的效用值来源于 ADAURA 研究[10]已经处理完成的数据。该研究收集了患者的 36 条目简明健康量表（SF-36 V2）得分并将其映射至三水平五维健康量表（EQ-5D-3L）得分，进一步计算得到效用值数据；由于目前暂无局部或区域复发状态的效用值相关文献或研究数据，故研究假设其效用值与无病生存状态相同；远端转移一线治疗状态的效用值来源于 FLAURA 研究[20]，该研究收集了受试者的肺癌生活质量量表（QLQ-C30 和 QLQ-LC13）得分，并将其映射至 EQ-5D-3L 得分，进一步计算得到效用值数据；远端转移二线治疗状态的效用值来源于 1 篇探究了不同国家 NSCLC 患者在不同健康状态下效用值的文献[25]，并选用其中报告的中国人群的数据。模型中纳入的 3 级及以上不良事件的负效用值主要来源于相关既往文献[25-27]，该数据仅在模型模拟的第 1 周期计入 1 次。最终模型输入的各健康状态效用值和不良事件负效用值见表 3。

1.5 模型分析

1.5.1 基础分析

本研究采用 CUA 方法，评价奥希替尼相比安慰剂用于 *EGFR* 突变阳性 Ⅱ～Ⅲ a 期 NSCLC 患者肿瘤切除术后辅助治疗的成本 - 效果。结果指标包括总成本、总生命年（life year，LY）、总质量调整生命年（quality-adjusted life year，QALY）和增量成本 - 效果比（incremental cost-effectiveness ratio，ICER），成本 - 效果可接受阈值设定为中国 1 倍人均 GDP（72 447.00 元，2020 年）。

1.5.2 情境分析

在情境分析中，研究进一步将目标人群扩大至疾病分期为Ⅰ b ～Ⅲ a 期的患者，同时检验基础分析结果的稳健性，提高模型适用性。其中，奥希替尼组和安慰剂组患者从无病生存状态转移至局部或区域复发状态、远端转移一线治疗状态的概率来源于 ADAURA 研究[10]中Ⅰ b ～Ⅲ a 期患者的分析结果（DFS 曲线），其他参数均未改变。

1.5.3 敏感性分析

本研究采用单因素敏感性分析（one-way sensitivity analysis，OWSA）来检验单个输入参数值对分析结果稳健性的影响。分别对贴现率、医疗成本和健康效用值等不确定性参数开展 OWSA。本研

表 3 模型输入成本和效用参数

Table 3 Cost and utility parameters of the model

参数	基础分析数值	来源
药品成本/元		
奥希替尼(80 mg×30片)	5 580.00	PDB 药物综合数据库
培美曲塞(100 mg×1瓶)	710.67*	PDB 药物综合数据库
卡铂(100 mg×1支)	60.84*	PDB 药物综合数据库
顺铂(30 mg×1支)	25.01*	PDB 药物综合数据库
白蛋白紫杉醇(100 mg×1瓶)	723.90*	PDB 药物综合数据库
贝伐珠单抗(100 mg×1支)	1 161.04*	PDB 药物综合数据库
卡瑞利珠单抗(200 mg×1瓶)	2 928.00	PDB 药物综合数据库
替雷利珠单抗(100 mg×1瓶)	2 180.00	PDB 药物综合数据库
吉非替尼(250 mg×10片)	547.00	PDB 药物综合数据库
埃克替尼(125 mg×21片)	1 345.05	PDB 药物综合数据库
厄洛替尼(150 mg×7片)	567.00	PDB 药物综合数据库
给药伴随成本/元·个月$^{-1}$		
化疗药物给药伴随	2 363.23	临床专家调研
放射治疗成本/元·个月$^{-1}$(1个疗程，30 d)		
适形调强放射治疗	42 981.02	临床专家调研
随访检查成本/元·个月$^{-1}$		
无病生存状态	663.74	临床专家调研
局部或区域复发状态	926.98	临床专家调研
远端转移一线治疗状态	1 034.72	文献[21]
远端转移二线治疗状态	3 247.00	文献[21]
脑转移治疗成本/元·个月$^{-1}$	25 965.00	文献[22]
不良事件管理成本/元·个月$^{-1}$		
甲沟炎	218.17	临床专家调研
食欲下降	140.67	临床专家调研
腹泻	99.83	临床专家调研
口腔炎	36.67	临床专家调研
心电图 QT 间期延长	58.63	临床专家调研
EGFR 突变检测成本/元·次$^{-1}$	2 977.54	文献[23]
死亡成本/元·次$^{-1}$	15 707.39	文献[24]
健康状态效用值		
无病生存状态	0.825	ADAURA 研究[10]
局部或区域复发状态	0.825†	假设
远端转移一线治疗状态	0.794	FLAURA 研究[19]
远端转移二线治疗状态	0.321	文献[25]
不良事件负效用值		
甲沟炎	−0.033	文献[26]
食欲下降	−0.120‡	文献[25]
腹泻	−0.069	文献[25]
口腔炎	−0.150	文献[27]
心电图 QT 间期延长	0¶	假设

注：* 对于非单一生产厂家的药品，本研究根据临床专家意见仅纳入该通用名下的国产仿制药品，并计算其均值；† ：由于缺乏可用数据，本研究假设局部或区域复发状态效用值同无病生存状态的效用值数据一致；‡ ：由于缺乏可用数据，本研究假设食欲下降的负效用值同文献 [25] 中报告的恶心或呕吐数据一致；¶ ：由于缺乏可用数据，本研究根据临床专家意见，假设心电图 QT 间期延长的负效用值为 0

究设定贴现率的上限值和下限值分别为0%和8%[17]，其他参数的上下限则采用该参数所服从分布的95%置信区间的上下界或基础分析数值 ±20%。模型最终选取对ICER影响程度最大的10个参数绘制龙卷风图。

概率敏感性分析（probabilistic sensitivity analysis，PSA）则用于模拟多个不确定性参数同时发生变化时对分析结果的影响。本研究参考文献相关[28]，假设医疗成本服从γ分布、效用值和贴现率服从β分布，通过蒙特卡洛模拟迭代1 000次，对研究结果进行概率敏感性分析，结果以成本-效果散点图和成本-效果可接受曲线呈现。

2 结果

2.1 基础分析结果

基础分析结果显示，在Ⅱ～Ⅲa期患者终身的研究时限内，奥希替尼组和安慰剂组的总成本分别为294 009.38元和268 614.13元，总LYs分别为9.91和6.29，总QALYs分别为7.93和4.68。与安慰剂相比，奥希替尼使患者增加了3.25个QALYs，同时增加了25 395.25元的成本，ICER值为7 812.45，小于2020年1倍人均GDP，说明奥希替尼成本-效果较好。

2.2 情境分析结果

情境分析结果显示，在Ⅰb～Ⅲa期患者终身的研究时限内，奥希替尼组和安慰剂组的总成本分别为280 147.39元和234 427.50元，总LYs分别为10.38和7.50，总QALYs分别为8.36和5.77。与安慰剂相比，奥希替尼使患者增加了2.59个QALYs，同时增加了45 719.89元的成本，ICER值为17 671.38，奥希替尼仍然具有成本-效果。

2.3 敏感性分析结果

单因素敏感性分析结果（图3）显示，所有不确定因素在指定范围内变动时，奥希替尼相比于安慰剂的ICER值在奥希替尼绝对优势（成本更低，效果更好）至17 400.93之间波动，但最大值仍低于1倍人均GDP，证明奥希替尼具有成本-效果，基础分析结果稳健。在所有不确定性因素中，无病生存状态奥希替尼药品月成本对ICER值的影响最大，其次为QALYs贴现率和成本贴现率，其余因素对ICER值影响均较小。

概率性敏感性分析结果见图4和图5。成本-效果散点图（图4）显示，1 000次概率敏感性分析的结果全部落在1倍人均GDP阈值线的下方，证明奥希替尼具有成本-效果，基础分析结果稳健。成本-效果可接受曲线（图5）显示，当成本-效果可接受阈值设为1倍人均GDP时，奥希替尼相比安慰剂具有成本-效果的概率为100%；当成本-效果可接受

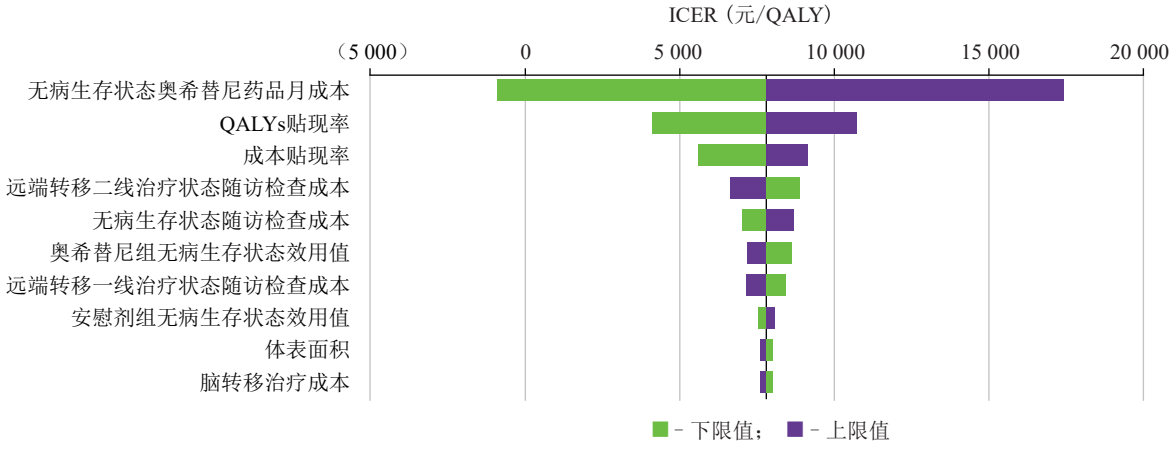


图3 单因素敏感性分析龙卷风图

Figure 3 Tornado diagram for one-way sensitivity analysis

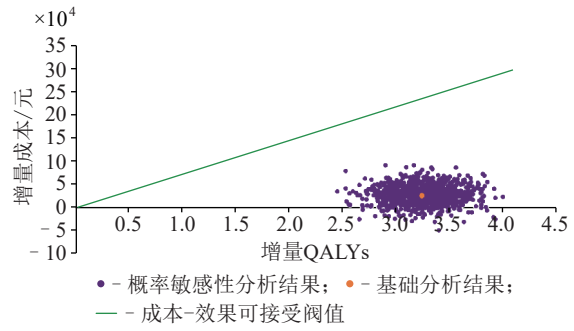


图 4　成本 - 效果散点图

Figure 4　Incremental cost-effectiveness scatter plot for probabilistic sensitivity analysis

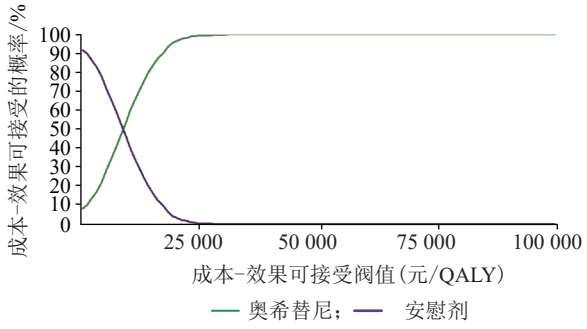


图 5　成本 - 效果可接受曲线

Figure 5　Cost-effectiveness acceptability curve for probabilistic sensitivity analysis

阈值设为 0.5 倍人均 GDP（36 223.50 元）时，奥希替尼相比安慰剂具有成本 - 效果的概率亦为 100%。

3　讨论

本研究从中国医疗卫生体系角度出发，通过构建 Markov 模型来评价奥希替尼相比安慰剂用于 *EGFR* 突变阳性早期 NSCLC 患者肿瘤切除术后辅助治疗的成本 - 效果。模型基础分析和情境分析结果显示，无论是对 Ⅱ～Ⅲa 期还是Ⅰb～Ⅲa 期的 NSCLC 患者，奥希替尼相比安慰剂的 ICER 值均小于 1 倍人均 GDP（72 447.00 元，2020 年），证明在中国将奥希替尼用于早期 NSCLC 患者肿瘤切除术后辅助治疗具有成本 - 效果。单因素敏感性分析和概率敏感性分析结果亦证明基础分析结果稳健。

目前，奥希替尼作为 *EGFR* 突变阳性局部晚期或转移性 NSCLC 患者的一或二线治疗方案，已被包括中国在内的多个国家的学者证明相较于标准治疗方案具有成本 - 效果[23-24,29-31]，但由于其辅助治疗适应证的获批时间较晚，因此尚缺乏相关的经济性研究证据。本研究作为国内首篇探究奥希替尼用于 *EGFR* 突变阳性早期 NSCLC 患者辅助治疗的成本 - 效果研究，丰富了奥希替尼在 *EGFR* 突变阳性 NSCLC 不同治疗线中应用的经济性证据，也为辅助治疗领域日后开展相关的药物经济学评价提供了参考。此外，本研究构建的五状态 Markov 模型相比于传统的三状态（疾病无进展、疾病进展、死亡）模型，考虑了更多的患者健康状态及后续治疗方案，旨在向真实的临床治疗路径靠近，为决策者提供更全面、更实用的证据参考。

本研究也具有一定局限性：①由于 ADAURA 研究的观察时间有限，无法获得早期 NSCLC 患者完整的终身生存数据，因此模型需要对相关临床研究或观察性数据中报告的患者生存数据进行曲线的拟合并外推。而曲线的外推过程存在一定的不确定性，可能会对研究结果产生影响，因此研究采用了尽可能多的参数模型对生存曲线进行拟合，并通过视觉检验、AIC 和 BIC 来进行模型的优选，以最大限度地确保模型模拟的准确性。②由于缺乏中国局部或区域复发 NSCLC 患者的注册或文献数据，因此本研究采用美国 CancerLinQ 真实世界数据库分析结果作为该状态患者生存数据的来源。但是因为两国人群在诊疗环境和疾病进展等方面存在一定差异，所以当前的研究结果可能存在一定的不确定性。后续若有中国局部或区域复发 NSCLC 患者相关的生存数据，本研究将对现有模型中的临床参数进行替换。③对于模型中应用的效用值数据，由于缺乏相关数据，本研究根据临床专家意见假设局部或区域复发状态效用值同无病生存状态的效用值数据一致，食欲下降的负效用值同文献[25]中报告的恶心或呕吐的负效用值数据一致，心电图 QT 间期延长的负效用值为 0。为此，本研究在单因素敏感性分析中探索了

上述效用参数值对结果的影响，结果显示，上述因素对结果影响较小（未进入前 10）。④本研究中部分成本参数，如给药伴随成本、无病生存状态和局部或区域复发状态患者的随访检查成本、不良事件管理成本等来源于中国不同地区 6 家医院的 6 位临床专家的问卷调研，样本量较小，可能不足以全面反映全国的情况。这也提示，未来仍需要更全面的大样本的相关研究及真实世界证据来验证本研究结果，从而为临床和医疗保险决策提供更加全面、可靠的证据。

4 结论

对于中国 *EGFR* 突变阳性早期 NSCLC 患者，肿瘤切除术后采用奥希替尼辅助治疗，相比安慰剂治疗成本略高，但可带来更多的健康收益，在 1 倍人均 GDP 的阈值下具有成本 - 效果。

参考文献：

[1] International Agency for Research on Cance. GLOBOCAN 2020[EB/OL]. [2022-01-17]. http://globocan.iarc.fr/.

[2] Siegel R, Ma J, Zou Z, *et al*. Cancer statistics, 2014[J]. CA Cancer J Clin, 2014, 64(1): 9-29.

[3] Datta D, Lahiri B. Preoperative evaluation of patients undergoing lung resection surgery[J]. Chest, 2003, 123(6): 2096-2103.

[4] Chansky K, Detterbeck FC, Nicholson AG, *et al*. The IASLC Lung Cancer Staging Project: external validation of the revision of the TNM stage groupings in the eighth edition of the TNM classification of lung cancer[J]. J Thorac Oncol, 2017, 12(7): 1109-1121.

[5] Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, *et al*. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(21): 3552-3559.

[6] NSCLC Meta-analyses Collaborative Group, Arriagada R, Auperin A, *et al*. Adjuvant chemotherapy, with or without postoperative radiotherapy, in operable non-small-cell lung cancer: two meta-analyses of individual patient data[J]. Lancet, 2010, 375(9722): 1267-1277.

[7] Kelly K, Altorki NK, Eberhardt WE, *et al*. Adjuvant erlotinib versus placebo in patients with stage ⅠB-ⅢA non-small cell lung cancer(RADIANT): a randomized, double-blind, phase Ⅲ trial[J]. J Clin Oncol, 2015, 33(34): 4007-4014.

[8] Zhong WZ, Wang Q, Mao WM, *et al*. Gefitinib *versus* vinorelbine plus cisplatin as adjuvant treatment for stage Ⅱ～ⅢA(N1-N2) *EGFR*-mutant NSCLC(ADJUVANT/CTONG1104): a randomised, open-label, phase 3 study[J]. Lancet Oncol, 2018;19(1): 139-148.

[9] Yue D, Xu S, Wang Q, *et al*. Erlotinib *versus* vinorelbine plus cisplatin as adjuvant therapy in Chinese patients with stage ⅢA *EGFR* mutation positive non-small cell lung cancer(EVAN): a randomised, open-label, phase 2 trial[J]. Lancet Respir Med, 2018, 6(11): 863-873.

[10] Wu YL, 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.

[11] National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology Non-small Cell Lung Cancer version 5, 2021[EB/OL]. [2022-01-17]. http://www. nccn.org/patients.

[12] Remon J, Soria JC, Peters S. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer: an update of the ESMO clinical practice guidelines focusing on diagnosis, staging, systemic and local therapy[J]. Ann Oncol, 2021, 32(12): 1637-1642.

[13] 中华医学会肿瘤学分会, 中华医学会杂志社. 中华医学会肿瘤学分会肺癌临床诊疗指南(2021版)[J]. 中华医学杂志, 2021, 101(23): 1725-1757.

[14] 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 版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2020.

[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. Ⅰ～ⅢB期非小细胞肺癌完全切除术后辅助治疗指南(2021版)[J]. 中华医学杂志. 2021, 101(16): 1132-1142.

[16] 刘国恩, 胡善联, 吴久鸿, 等. 中国药物经济学评价指南2020[M]. 北京: 中国市场出版社, 2020.

[17] 中国国家统计局人口与就业统计司. 中国人口和就业统计年鉴—2019[M]. 北京: 中国统计出版社, 2019.

[18] Rubinstein SM, Warner JL. Cancer LinQ: origins, implementatioon, and future directions[J]. JCO Clin Cancer Inform, 2018, 2:1-7.

[19] Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, *et al*. Osimertinib in untreated EGFR mutated advanced non-small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2018, 378(2): 113-125.

[20] 中华人民共和国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)[EB/OL]. (2020-12-23)[2022-01-17]. https://baijiahao.baidu.com/s?id=1688190172630192257&wfr=spider&for=pc.

[21] 刘心怡, 陈文. 奥希替尼用于$EGFR^{+}$晚期非小细胞肺癌患者一线治疗的药物经济学评价[J]. 世界临床药物, 2021, 42(2): 135-142.

[22] 张力, 周彩存, 赵军, 等. 阿来替尼一线治疗中国 ALK 阳性晚期或转移性非小细胞肺癌的成本效果研究[J]. 中国医疗保险, 2019, (12): 56-62.

[23] Wu B, Gu XH, 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.

[24] Guan HJ, Liu G, Xie F, *et al*. Cost-effectiveness of osimertinib as a second-line treatment in patients with *EGFR*-mutated advanced nonesmall cell lung cancer in China[J]. Clin Ther, 2019, 41(11): 2308-2320

[25] Nafees B, Lloyd AJ, 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.

[26] Nafees B, Stafford M, Gavriel S, *et al*. Health state utilities for non-small cell lung cancer[J]. Health Qual Life Outcomes, 2008, 6: 84.

[27] Lloyd A, Nafees B, Narewska J, *et al*. Health state utilities for metastatic breast cancer[J]. Br J Cancer, 2006, 95(6): 683-690.

[28] Briggs A, Claxton K, Sculpher M. Decision modelling for health economic evaluation[M]. Oxford: Oxford University Pres, 2006.

[29] Aguiar PN Jr, Haaland B, Park W, *et al*. Cost-effectiveness of osimertinib in the first-line treatment of patients with *EGFR*-mutated advanced non-small cell lung cancer[J]. JAMA Oncology, 2018, 4(8): 1080-1084.

[30] Aziz MIA, Foo WYX, Toh CK, *et al*. Cost-effectiveness analysis of osimertinib for first-line treatment of locally advanced or metastatic *EGFR* mutation positive non-small cell lung cancer in Singapore[J]. J Med Econ, 2020, 23(11): 1330-1339.

[31] Khoo T, Gao L. Cost-effectiveness of osimertinib versus standard EGFR-TKI as first-line treatment for locally advanced or metastatic *EGFR* mutation-positive non-small cell lung cancer in Australia[J]. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res, 2021, 21(3): 415-423.

(编辑：刘玲玲)

(上接第 719 页)

[10] 崔兴华, 王晶, 孙超, 等. 急性脑梗死后脾脏体积的变化及其与免疫炎性反应和血小板反应性的关系[J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(7): 526-532.

[11] 秦锡祥. 双联抗血小板治疗轻型脑梗死的疗效观察[J]. 血栓与止血学, 2018, 24(3): 465-466.

[12] 刘宏丽, 尹立勇, 尹小波, 等. 急性脑梗死患者发生抗血小板药物抵抗的相关因素研究[J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2019, 22(4): 366-371.

[13] 许翠玉, 高利. 急性脑梗死中西医结合分型与相关性实验室指标探析[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2018, 16(1): 108-110.

[14] 吴孟章. 中西医结合治疗对急性脑梗死的神经保护作用[J]. 中国中医急症, 2014, 23(11): 2133-2135.

[15] 张雯, 宋俊科, 何国荣, 等. 银杏二萜内酯葡胺内酯对缺血/再灌注大鼠脑组织中神经递质的影响[J]. 中国药理学通报, 2016, 32(12): 1648-1656.

[16] 刘杰, 黄鹏, 张慧敏, 等. 血浆同型半胱氨酸水平与老年高血压患者冠心病和/或缺血性脑血管病的关系研究[J]. 实用心脑肺血管病杂志, 2018, 26(9): 20-24.

[17] 符琼方, 罗杰. 中西医结合治疗对急性脑梗死患者血NSE及Ang-2的影响[J]. 中国中医急症, 2014, 23(7): 1370-1371.

[18] 罗燕平, 张红, 胡晗绯, 等. 银杏二萜内酯葡胺内酯葡胺注射液对大鼠局灶性脑缺血的保护作用[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(24): 4733-4737.

[19] 李涛, 袁春桃. DGMI对缺血再灌注大鼠脑内神经递质的影响[J]. 基因组学与应用生物学, 2018, 37(7): 3132-3136.

(编辑：王 佳)