间变性淋巴瘤激酶阳性非小细胞肺癌治疗药物经济性的系统评价Δ

齐　冉[1*]，高胜男[2]，刘旭婷[1]，刘　洋[1]，刘国强[1#]（1.河北医科大学第三医院药剂科，石家庄　050051；2.河北省药物与卫生技术综合评估学会，石家庄　050051）

中图分类号　R956；R979.1　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2022）11-1368-06
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2022.11.15

摘　要　目的 系统评价我国已上市的间变性淋巴瘤激酶（ALK）-酪氨酸激酶抑制剂（TKI）治疗ALK阳性非小细胞肺癌（NSCLC）的经济性，为我国医保目录遴选和药品定价提供参考。**方法** 计算机检索中国知网、万方数据知识服务平台、维普数据库、PubMed、Embase、The Cochrane Library等数据库，收集我国已上市的4个ALK-TKI（克唑替尼、塞瑞替尼、阿来替尼和恩沙替尼）治疗ALK阳性NSCLC的药物经济学评价研究，检索时限为从建库至2021年7月。利用卫生经济学评价报告标准共识（CHEERS）清单对纳入文献进行质量评价，从方法学和经济性结果2个方面对纳入研究进行系统分析。**结果** 最终纳入6篇文献，CHEERS清单标准符合率为71%～83%，文献总体质量较高。从方法学分析，纳入研究的药物经济学评价方法主要为基于模型（Markov模型或分区生存模型）和真实世界数据的成本-效用分析；研究角度大多为医保支付方和卫生体系角度；成本类型均为直接医疗成本。从经济性结果分析，在与化疗方案对比时，2项研究证实ALK-TKI（克唑替尼、塞瑞替尼）不具有经济性，1项研究证实ALK-TKI（克唑替尼）具有经济性；在与其他ALK-TKI对比时，塞瑞替尼的经济性相对较高。药价过高是ALK-TKI治疗ALK阳性NSCLC不具有经济性的主要因素。**结论** 第二代ALK-TKI（塞瑞替尼、阿来替尼）的经济性要优于第一代ALK-TKI（克唑替尼）；第二代ALK-TKI药物之间，塞瑞替尼的经济性更好；化疗方案的经济性要优于第二代ALK-TKI（塞瑞替尼）；化疗方案与第一代ALK-TKI（克唑替尼）之间的经济性对比结果仍存在争议。

关键词　间变性淋巴瘤激酶；酪氨酸激酶抑制剂；非小细胞肺癌；药物经济学；系统评价

Systematic review of the economical efficiency of drugs for anapastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer

QI Ran[1], GAO Shengnan[2], LIU Xuting[1], LIU Yang[1], LIU Guoqiang[1]（1. Dept. of Pharmacy, the Third Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050051, China; 2. Hebei Medical and Health Technology Assessment Association, Shijiazhuang 050051, China）

ABSTRACT　OBJECTIVE To systematically evaluate the economical efficiency of marketed anaplastic lymphoma kinase (ALK)-tyrosine kinase inhibitors (TKI) for the treatment of ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) in China, and to provide a reference for the selection of China's medical insurance list and drug pricing. **METHODS** Computer searches of databases such as CNKI, Wanfang database, VIP, PubMed, Embase and the Cochrane Library were conducted to collect pharmacoeconomic evaluation studies of four marketed ALK-TKI (crizotinib, seretinib, aletinib and ensatinib) in the treatment of ALK-positive NSCLC in China during the inception to July 2021. The qualities of the included literature were evaluated using CHEERS checklist, and analyzed systematically in terms of both methodological and economic outcomes. **RESULTS** A total of 6 literatures were included, with a compliance rate of 71% to 83% for the CHEERS list criteria, and the overall quality of the literature was high. In terms of methodological analysis, the pharmacoeconomic evaluation methods included in the study were mainly model-based (Markov or partitioned survival models) and real-world data-based cost-utility analysis. Most research perspectives were health insurance payer and health system perspectives; all cost types were direct medical costs. In terms of economical efficiency analysis, compared with chemotherapy plan, 2 studies confirmed that ALK-TKI (crizotinib, seretinib) were not economic, 1 study confirmed ALK-TKI (crizotinib) showed economical efficiency. Seretinib showed relatively higher economical efficiency when compared to other ALK-TKIs. High drug prices were the main factor why ALK-TKI was not economically viable for treating ALK-positive NSCLC. **CONCLUSIONS** The second-generation ALK-TKI (seretinib, alectinib) have better economical efficiency than the first-generation ALK-TKI (crizotinib). The economical efficiency of seretinib is the best among the second-generation

Δ 基金项目：河北省自然科学基金资助项目（No.H2021206407）

＊药师，硕士研究生。研究方向：药物经济学。E-mail：qrd1122@163.com

＃通信作者：主任药师，硕士生导师，硕士。研究方向：药物经济学、合理用药、卫生技术评估。E-mail：liugq1223@sohu.com

ALK-TKI. The economical efficiency of chemotherapy regimen is better than that of the second-generation ALK-TKI (seretinib). Economic comparison between chemotherapy and first-generation ALK-TKI (crizotinib) remains controversial.

KEYWORDS anapastic lymphoma kinase; tyrosine kinase inhibitors; non-small cell lung cancer; pharmacoeconomic; systematic review

肺癌是我国常见的恶性肿瘤之一。据统计，2016年我国肺癌新发病例达82.8万例、死亡病例达65.7万例[1]。非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer，NSCLC）是肺癌中最常见的病理类型，约占所有肺癌的85%；大部分NSCLC患者在确诊时已为晚期[2]。间变性淋巴瘤激酶（anaplastic lymphoma kinase，*ALK*）基因是NSCLC患者常见的驱动基因之一，有3%～7%的NSCLC患者会发生*ALK*基因融合，以*EML4-ALK*融合亚型最为常见[3]。尽管ALK阳性NSCLC占肺癌的比例较低，但仍给NSCLC患者及其家庭和社会带来了沉重的经济负担[4]。因此，尽早诊断并选择合适的治疗药物，可尽快改善患者的生活质量、提高患者的生存率，并能减轻患者家庭和社会的经济负担。

近年来，随着靶向治疗药物的研发与上市，NSCLC患者的生存率大幅度提升、生存时间大幅度延长。为提高药物的可及性，尽快改善癌症患者的治疗现况，我国加快了新药进入国内市场的审批程序。目前，治疗ALK阳性NSCLC的靶向药物主要为ALK-酪氨酸激酶抑制剂（tyrosine kinase inhibitor，TKI），在我国已上市的共有4个药物——克唑替尼、塞瑞替尼、阿来替尼和恩沙替尼。其中，克唑替尼是在中国最早上市的ALK-TKI，并成为ALK阳性NSCLC患者的标准一线治疗药物；相对于标准化疗方案，其能大幅度改善NSCLC患者的生命质量，但随着用药时间的延长，患者耐药现象逐渐增多，导致疾病进展，限制了该药的应用[5-6]。塞瑞替尼、阿来替尼已经研究证实对血脑屏障具有较强的穿透力，对肿瘤向中枢神经系统转移的患者具有较好的疗效[7]。而恩沙替尼为我国自主研发的ALK-TKI，用于治疗对克唑替尼耐药的ALK阳性NSCLC患者具有良好的疗效和安全性[8]。但是，ALK-TKI的价格比较昂贵，给临床使用造成了一定的限制，因此选择更具经济性的药物，从而降低患者的医疗经济负担、提高药品适用率是亟须解决的问题。

药物经济学评价是一种对药物及治疗方案安全性、有效性、经济性进行综合考量的研究方法，重点判断各药物或治疗方案之间的经济性。笔者经前期检索发现，目前虽有2项研究针对NSCLC治疗药物的经济性进行了综述[9-10]，但其研究时间较早，缺乏针对ALK阳性NSCLC靶向药物的阐述，并且近年来新的药物（如阿来替尼、塞瑞替尼、恩沙替尼等）陆续在我国获批上市并应用于临床，当前的证据已无法判定我国已上市ALK-TKI治疗NSCLC的经济性。基于此，本研究从方法学和经济性评价结果2个方面对近年国内外发表的ALK-TKI治疗NSCLC的药物经济学研究进行系统分析，旨在为我国医保目录遴选和药品定价提供参考。

1 资料与方法

1.1 文献检索策略

通过计算机系统检索中国知网（CNKI）、万方数据知识服务平台（Wanfang Data）、维普数据库（VIP）、PubMed、Embase、The Cochrane Library等数据库来获取ALK-TKI治疗ALK阳性NSCLC的药物经济学研究。检索采取主题词加自由词相结合的方式，检索时限为建库至2021年7月。为了获得尽可能全面的相关文献，笔者还对纳入研究的参考文献进行了追溯。检索词包括“ceritinib”“alectinib”“ensartinib”“crizotinib”“cost effectiveness analysis”“pharmacoeconomic”“economic evaluation”“NSCLC”“塞瑞替尼”“阿来替尼”“恩沙替尼”“克唑替尼”等。以PubMed为例，其具体检索策略见图1。

#1 Ceritinib[Title/Abstract]
#2 Alectinib[Title/Abstract]
#3 Ensartinib[Title/Abstract]
#4 Crizotinib[Title/Abstract]
#5 Ceritinib[Title/Abstract] OR Alectinib[Title/Abstract] OR Ensartinib[Title/Abstract] OR Crizotinib[Title/Abstract]
#6 China[Title/Abstract]
#7 Chinese[Title/Abstract]
#8 China[Title/Abstract] OR Chinese[Title/Abstract]
#9 economic evaluation[Title/Abstract]
#10 pharmacoeconomics[Title/Abstract]
#11 cost-effectiveness[Title/Abstract]
#12 cost-utility[Title/Abstract]
#13 cost-benefit[Title/Abstract]
#14 cost effectiveness[Title/Abstract]
#15 cost utility[Title/Abstract]
#16 economic evaluation[Title/Abstract] OR pharmacoeconomics[Title/Abstract] OR cost-effectiveness[Title/Abstract] OR cost-utility[Title/Abstract] OR cost-benefit[Title/Abstract] OR cost effectiveness[Title/Abstract] OR cost utility[Title/Abstract]
#17 Ceritinib[Title/Abstract] OR Alectinib[Title/Abstract] OR Ensartinib[Title/Abstract] OR Crizotinib[Title/Abstract] AND China[Title/Abstract] OR Chinese[Title/Abstract] AND economic evaluation[Title/Abstract] OR pharmacoeconomics[Title/Abstract] OR cost-effectiveness[Title/Abstract] OR cost-utility[Title/Abstract] OR cost-benefit[Title/Abstract] OR cost effectiveness[Title/Abstract] OR cost utility[Title/Abstract]

图1 PubMed检索策略示例

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 （1）研究类型：药物经济学评价；（2）目标人群：ALK阳性局部晚期或转移性NSCLC患者；（3）干预措施：干预方案为上述4个ALK-TKI药物，对照方案为其他ALK-TKI药物或化疗方案；（4）结局指标：成本（cost）、质量调整生命年（quality-adjusted life year，QALY）、生命年（life year，LY）、增量成本-效果比（incremental cost-effectiveness ratio，ICER）。

1.2.2 排除标准 （1）二次文献；（2）非中、英文发表的文献；（3）非药物经济学评价；（4）目标人群为非ALK阳性NSCLC患者；（5）未报道结局指标的文献；（6）摘要、会议、述评等不能获取全文者。

1.3 资料提取

资料提取的基本内容包括：（1）研究的基本信息（作者、年份）；（2）国家/地区；（3）研究时限；（4）数据来源；（5）研究角度、评价方法；（6）干预措施；（7）模型类型；（8）研究结果等。由2位研究者按照纳入与排除标准独立筛选符合条件的文献并提取以上相关信息，有争议时咨询第3位研究者并讨论决定。

1.4 文献质量评价

本研究采用卫生经济学评价报告标准共识（consolidated health economic evaluation reporting standards，CHEERS）清单对纳入的研究进行质量评价[11－12]。CHEERS清单内容包括6个部分，分别为标题和摘要、前言、方法、结果、讨论、其他。该清单的特点是对所选择的经济学方法和经济性评价执行的质量不加以评判，而是强调在报告经济学评价结果时应遵循的标准[11]。根据CHEERS清单所列标准对纳入研究的文献进行质量评价，符合标准为“是”，不符合为“否”，最后将“是”的条目数量转化为百分率来评价文献质量——标准符合率＜50%为低质量文献，50%～＜75%为中等质量文献，75%～100%为高质量文献[13]。

1.5 结果评价

采用描述性分析法对成本、效用值等指标进行评价，同时进行敏感性分析，包括确定型敏感性分析（deterministic sensitivity analysis，DSA）和概率敏感性分析（probabilistic sensitivity analysis，PSA）。

2 结果

2.1 文献检索结果

按照检索策略对上述数据库进行检索，共检索出448篇文献，通过逐层筛选后共有6篇[14－19]纳入到本研究中。文献检索流程及结果见图2。

2.2 文献质量评价结果

本研究所纳入的6篇文献[14－19]的标准符合率为71%～83%，其中2篇[18－19]为中等质量文献，4篇[14－17]为高质量文献，总体来看本次研究纳入文献质量较高。所有研究均报道了摘要、干预方案、对照方案、健康产出的选择和测量、研究结论等内容。4项研究[15－18]未报道目标人群和亚组的具体特征；6项研究[14－19]均未进行异质性分析；2项研究[18－19]对相关利益冲突报道不足；3项研究[17－19]未报道货币、价格日期和转换的相关内容；3项研究[17－19]未说明经费来源。基于CHEERS的文献质量评价结果见图3。

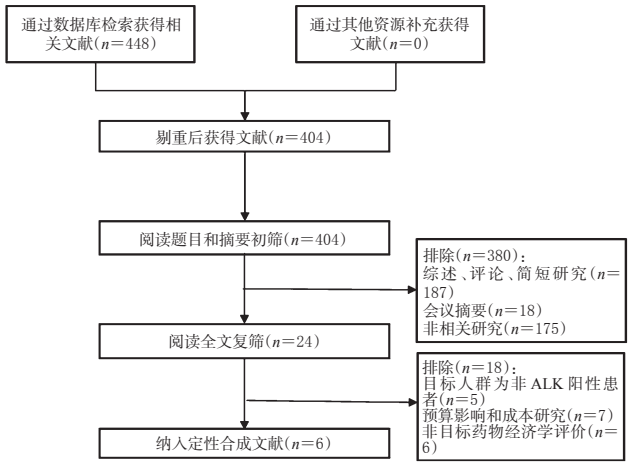

图2 文献检索流程及结果

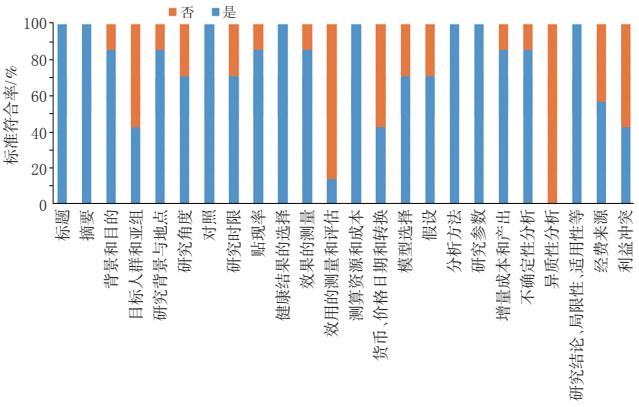

图3 基于CHEERS的文献质量评价结果

2.3 纳入研究的基本特征及方法学评价结果

所纳入的6项研究分别在中国内地（4项）[14,16,18－19]、中国香港（1项）[15]和美国（1项）[17]开展。研究角度的确定在药物经济学评价中具有举足轻重的地位，明确的药物经济学评价角度有利于成本的识别和评价结果的应用。6项研究中，有3项[17－19]采用医保支付方角度、2项[14,16]采用卫生体系角度、1项[15]采用医疗机构和政府2个角度进行评价。在对照方案的选择方面，克唑替尼作为在中国最早上市的ALK-TKI，几乎与所有其他相关方案进行了经济性对比，其中有2项研究[14,19]进行了克唑替尼与化疗方案之间的对比。在评价方法的选择上，由于肿瘤领域的中间指标不易获得，故成本-效果分析（cost effectiveness analysis，CEA）应用较少，而成本-效用分析（cost utility analysis，CUA）成为了主流；《中国药物经济

学评价指南2020》也推荐当健康相关生命质量是一个重要产出时优先使用CUA[20]。本研究所纳入的6项研究均是采用CUA进行药物经济学评价。因QALY是CUA的一个重要效果指标，与评价方法相对应，故纳入的6项研究均采用QALY作为患者健康获益的指标，其中Huang等[14]同时还选择了无进展生存期（progression free survival，PFS）和LY作为效果指标。在模型选择方面，2项研究[15,17]采用分区生存模型，3项研究[16,18-19]通过Markov模型来模拟NSCLC患者的长期成本和健康产出；1项研究[14]是基于中国人群的真实世界研究，因此未采用模型法。纳入研究的基本特征及方法学评价结果见表1。

2.3.1 成本类型 药物经济学评价中的成本包括直接成本、间接成本和隐性成本[21]。成本确认范围应与研究所选定的角度保持一致，明确的药物经济学评价角度对成本识别具有重要作用。纳入的6项研究中，有2项[14,16]选取的角度为卫生体系角度，成本考虑了直接医疗成本；3项研究[17-19]选取的角度为医保支付方角度，成本考虑了直接医疗成本，但未说明成本的确认只包括直接医疗成本中的报销部分；1项研究[15]以医疗机构和政府为研究角度，成本确认时只考虑了直接医疗成本，未考虑间接医疗成本。

2.3.2 贴现率 药物经济学评价对成本和健康产出进行贴现的主要原因是货币的时间价值和消费的时间偏好[22]。在贴现率选择方面，3项研究[14,17-18]使用了3%的贴现率；2项研究[16,19]采用的是5%的贴现率；1项研究[15]选择的是3.5%的贴现率。

2.3.3 干预措施 由于克唑替尼是最早在我国上市的ALK-TKI，所以对克唑替尼经济性的探讨最为全面。2项研究[14,19]探讨了克唑替尼与化疗方案之间的经济性；1项研究[17]比较了克唑替尼与阿来替尼的经济性；1项研究[15]对克唑替尼与塞瑞替尼之间的经济性进行了对比；1项研究[18]比较了塞瑞替尼与阿来替尼的经济性；1项研究[16]考察了塞瑞替尼与化疗方案的经济性。

2.4 经济性评价结果

所纳入的6项研究的经济性评价结果见表2。

表1 纳入研究的基本特征及方法学评价结果

作者及发表年份	国家/地区	研究时限	成本类型	效果指标	贴现率/%	数据来源	研究角度	试验方案	评价方法	模型类型
Huang等(2020)[14]	中国内地	5年	直接医疗成本	PFS、LY、QALY	3	真实世界数据	卫生体系	克唑替尼vs. 化疗方案[a]	CUA	—
Loong等(2020)[15]	中国香港	20年	直接医疗成本	QALY	3.5	Ⅲ期临床试验	医疗机构、政府	塞瑞替尼 vs. 克唑替尼	CUA	分区生存模型
Peng等(2019)[16]	中国内地	终身	直接医疗成本	QALY	5	ASCEND-4试验	卫生体系	塞瑞替尼 vs. 化疗方案[b]	CUA	Markov模型
Carlson等(2018)[17]	美国	—	直接医疗成本	QALY	3	J-ALEX试验	医保支付方	阿来替尼 vs. 克唑替尼	CUA	分区生存模型
张龙凤等(2019)[18]	中国内地	10年	直接医疗成本	QALY	3	Ⅲ期临床试验	医保支付方	塞瑞替尼 vs. 阿来替尼	CUA	Markov模型
母立峰等(2020)[19]	中国内地	2年	直接医疗成本	QALY	5	FROFILE1014试验	医保支付方	克唑替尼 vs. 化疗方案[c]	CUA	Markov模型

a：化疗方案是培美曲塞+贝伐珠单抗+重组人血管内皮抑制素；b：化疗方案是铂类药物；c：化疗方案是培美曲塞+顺铂；—：无相关数据

表2 纳入研究的经济性评价结果

作者及发表年份	成本结果	健康结局	研究结果	DSA结果	PSA结果	研究结论
Huang等(2020)[14]	5年总成本：克唑替尼46 713.94元，化疗方案10 791.40元	与化疗方案相比，克唑替尼延长了PFS，多获得1.18个LY和0.99个QALY	2016年底前，克唑替尼的ICER为36 285.39美元，高于3倍2017年中国和四川省人均GDP（分别为28 443、6 607.83美元）；2016年后，克唑替尼的ICER为7 321.16美元，低于3倍2017年中国人均GDP（28 443美元），这是因为克唑替尼、培美曲塞、抗血管生成药物进入了医保	影响最大的因素为克唑替尼和3种化疗药物的报销比例	当克唑替尼和所有化疗药物均进入医保时，与化疗方案相比，克唑替尼具有经济性的概率>99.7%	克唑替尼具有经济性
Loong等(2020)[15]	20年总成本：塞瑞替尼157 581美元，克唑替尼150 424美元	与克唑替尼相比，塞瑞替尼多获得0.66个LY和0.54个QALY	塞瑞替尼的ICER为13 343美元/QALY、10 794美元/LY，均低于3倍2018年中国香港地区人均GDP（119 274美元）	影响最大的因素为塞瑞替尼、克唑替尼的价格	—	塞瑞替尼具有经济性
Peng等(2019)[16]	（1）5年总成本：化疗方案63 587.95美元，塞瑞替尼140 333.12美元；（2）10年总成本：化疗方案68 303.65美元，塞瑞替尼155 949.79美元；（3）15年总成本：化疗方案68 640.29美元，塞瑞替尼157 721.80美元	与化疗方案相比，塞瑞替尼在5、10、15年分别多获得0.33、0.59、0.65个QALY	塞瑞替尼5、10、15年的ICER分别为230 661.61美元/QALY、149 321.52美元/QALY、136 414.43美元/QALY，均高于WTP（27 142.85美元）	影响最大的因素为塞瑞替尼的价格和PFS效用值	当WTP为27 143美元时，塞瑞替尼具有经济性的概率为0	化疗方案具有经济性
Carlson等(2018)[17]	阿来替尼较克唑替尼的总成本高34 151美元	与克唑替尼相比，阿来替尼多获得0.91个LY和0.87个QALY	阿来替尼每多获得1个LY的增量成本为37 611美元，每多获得1个QALY的增量成本为39 312美元，均低于WTP（100 000~150 000美元）	影响最大的因素为药物成本和医疗成本	当WTP为150 000美元时，阿来替尼具有经济性的概率为76%	阿来替尼具有经济性
张龙凤等(2019)[18]	10年总成本：塞瑞替尼117.58万元，阿来替尼285.91万元	与塞瑞替尼相比，阿来替尼多获得1.99个QALY、成本增加168.33万元	阿来替尼的ICER为84.59万元/QALY，远高于3倍2018年中国人均GDP（19.39万元）	影响最大的因素为阿来替尼的价格、化疗成本和PFS效用值	当WTP为3倍2018年我国人均GDP时，阿来替尼不具有经济性的概率为95%	塞瑞替尼具有经济性
母立峰等(2020)[19]	2年总成本：克唑替尼554 322.40元，化疗方案293 622.80元	与化疗方案相比，克唑替尼多获得0.15个QALY	克唑替尼的ICER为1 698 291元/QALY，高于WTP（161 805元）	影响最大的因素为克唑替尼的价格和化疗方案效用值	与化疗方案相比，克唑替尼具有经济性的概率极低	化疗方案具有经济性

GDP：国内生产总值（gross domestic product）；WTP：意愿支付阈值（willingness to pay）；—：无相关数据

2.5 敏感性分析结果

6项研究均进行了DSA或PSA。DSA结果显示，4个ALK-TKI的价格是决定治疗方案是否经济的主要驱动因素，对NSCLC患者和决策者而言，降低药物成本会增加相应治疗方案的经济性。PSA的结果支持基础分析结果，证明基础分析结果具有稳健性。

3 讨论

国际癌症研究机构（International Agency for Research on Cancer，IARC）发布的2020年全球癌症负担数据显示，肺癌是全球发病率第二、病死率第一的恶性肿瘤，在我国是发病率和病死率最高的恶性肿瘤[23]。根据《中国临床肿瘤学会（CSCO）非小细胞肺癌诊疗指南（2021）》[6]，我国内地的ALK阳性NSCLC患者一线可使用的ALK-TKI有4个，分别为克唑替尼、塞瑞替尼、阿来替尼和恩沙替尼。我国自主研发的恩沙替尼已经全国多中心临床试验证实对耐克唑替尼的难治性ALK阳性NSCLC患者具有较好的疗效[8]。为提高NSCLC患者对靶向药物的可及性，同时为我国医保目录遴选和药品定价提供依据，本研究系统检索了已在我国上市的4个ALK-TKI的药物经济学评价文献，从方法学和经济性结果2个方面进行了探讨。

3.1 ALK阳性NSCLC治疗药物的经济学评价方法

从4个ALK-TKI的药物经济学研究可知，CUA仍是对该类药物进行经济学评价的主流方法。这可能是因为肿瘤为慢性疾病，在考虑患者生存时间的同时还需考虑其生存质量，而CUA的评价指标QALY正好可以同时兼顾上述2个考虑因素[20]。从模型特征来看，纳入的6项研究中有3项[16,18-19]采用了Markov模型法，2项[15,17]采用了分区生存模型法。Markov模型为一种动态模型，其优点在于可以考察时间因素对疾病风险的影响[24]；分区生存模型通过将总体生存曲线分成不同的状态，避免了转移概率的计算，同时也避免了大量的模型假设[25]。本研究纳入的6项研究中，有2项[15,17]基于不同临床研究均采用分区生存模型进行评价，研究结果类似，在一定程度上说明分区生存模型在进行肿瘤药物经济学评价时具有良好的稳健性。在研究角度方面，纳入的6项研究大多采用的是医保支付方[17-19]和卫生体系[14,16]角度，这就意味着忽略了间接成本。但研究发现，家庭照顾已成为癌症患者的主要照顾模式[26]，照顾者在照料肿瘤患者过程中所遇到的身体、心理、社会和经济方面的负担不可忽略，因此，笔者建议今后采用全社会角度对NSCLC靶向药物进行更全面的药物经济学评价。

3.2 ALK阳性NSCLC治疗药物的经济性评价结果

本研究结果显示，针对ALK阳性NSCLC，克唑替尼与化疗方案的经济性仍存在一定争议。母立峰等[19]通过Markov模型比较克唑替尼与化疗方案的经济性，结果显示克唑替尼不具有经济性；但Huang等[14]基于真实世界数据对比了克唑替尼与化疗方案的经济性，结果显示克唑替尼具有经济学优势。2项研究均存在一定的局限性：母立峰等[19]研究中的疗效数据来源于一项国际多中心Ⅲ期临床试验，样本量偏小，亚洲人群样本量更小，因此用基于非中国人群的疗效数据来评价中国人群必然会存在一定的偏倚；Huang等[14]的评价是基于一项成都市单中心临床试验，样本量偏小，且由于全国各地经济发展程度不一，基于成都市的经济性评价结果很难推广到全国。此外，从第二代ALK-TKI（塞瑞替尼、阿来替尼）与第一代ALK-TKI（克唑替尼）的经济性对比来看，第二代药物不仅给NSCLC患者带来了疗效上的改善，还更具有经济学优势。从本研究结果还可看出，有2项研究[16,19]显示化疗方案与ALK-TKI（塞瑞替尼、克唑替尼）进行经济性对比时，ALK-TKI的经济学优势较弱，原因除ALK-TKI的价格高昂外，还有可能是长期生存外推时，ALK-TKI的获益更加明显，导致ICER偏高所致。因此，笔者建议今后除运用模型法进行药物经济学研究外，还应进行基于中国人群的多中心真实世界数据评价，在真实诊疗环境中评价ALK-TKI的经济性。

本研究通过纳入文献的敏感性分析发现，药物定价过高是ALK-TKI治疗ALK阳性NSCLC不具有经济学优势的主要因素。因此，笔者建议医药企业在对ALK-TKI定价时，既要考虑研发等成本，也要兼顾我国医保和患者对于药物的可负担性和可及性。

3.3 研究局限性

本研究的局限性有：第一，本研究采用CHEERS量表对文献进行质量评价，该量表的特点是允许研究者自己选择评价方法，对药物经济学评价的质量不加以评判，而是强调在报告经济学评价结果时应遵循的标准，所以该量表不能完全反映所纳入研究方法学的优点和局限性。第二，本研究采用描述性分析的方法对纳入研究进行系统评价，未充分考虑各研究所采用的成本计算方法、WTP和政策影响，以及选取最优拟合分布与原数据的相似度对结果的影响等，导致研究结果会有一定的偏倚。此外，在我国已上市的4个ALK-TKI中，缺乏恩沙替尼的经济学研究，所以恩沙替尼与其余3个ALK-TKI之间的经济性孰优孰劣尚不清楚。

4 结语

目前，ALK-TKI已成为治疗ALK阳性NSCLC的重要手段。本研究系统梳理了我国已上市4个ALK-TKI的药物经济学评价文献，分析了所纳入研究的方法学和经济性结果，发现第二代ALK-TKI（塞瑞替尼、阿来替尼）的经济性要优于第一代ALK-TKI（克唑替尼）；第二

代ALK-TKI药物之间，塞瑞替尼的经济性更好；化疗方案的经济性要优于第二代ALK-TKI（塞瑞替尼）；化疗方案与第一代ALK-TKI（克唑替尼）之间的经济性对比结果仍存在争议。今后还需明确恩沙替尼和其余3个ALK-TKI以及化疗方案和克唑替尼之间的经济性，针对快速发展的ALK-TKI，及时更新药物经济学证据，从而更好地为我国医保目录遴选和药品定价提供依据。

参考文献

[1] ZHENG R S，ZHANG S W，ZENG H M，et al. Cancer incidence and mortality in China，2016[J]. J Natl Cancer Cent，2022，2(1)：1-9.

[2] 米雪，苏雪龙，孙维红，等.奥希替尼治疗晚期非小细胞肺癌的药物经济学系统评价[J].中国药房，2021，32(6)：713-719.

[3] 孙蕾，陈平钰，马爱霞.劳拉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[J].中国药房，2022，33(9)：1102-1108.

[4] 陈淑婷.肺癌病人经济负担及生命质量研究[D].合肥：安徽医科大学，2016.

[5] 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.

[6] 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2021[M].北京：人民卫生出版社，2020：25-50.

[7] 靳贺，杨黎，李春刚.非小细胞肺癌靶向治疗研究进展[J].解放军医药杂志，2020，32(7)：105-111.

[8] 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.

[9] 钱焊森，刘强，马爱霞.非小细胞肺癌治疗方案的药物经济学评价综述[J].中国药物评价，2017，34(1)：67-70.

[10] 高璇，丁婷婷，张晓.非小细胞肺癌治疗的经济学评价[J].国外医学（卫生经济分册），2010，27(2)：76-79，96.

[11] 肖军，孙谨芳，王琦琦，等.卫生经济学评价报告指南及应用现状[J].中华预防医学杂志，2017，51(3)：276-280.

[12] HUSEREAU D，DRUMMOND M，PETROU S，et al. Consolidated health economic evaluation reporting standards（CHEERS）：explanation and elaboration：a report of the ISPOR health economic evaluation publication guidelines good reporting practices task force[J]. Value Health，2013，16(2)：231-250.

[13] 孟蕊，芮明军，马越，等.治疗丙肝的第二代直接抗病毒药物的经济性系统评价[J].中国药房，2020，31(23)：2882-2888.

[14] HUANG M J，TIAN Y K，HE M M，et al. Crizotinib versus chemotherapy：a real-world cost-effectiveness study in China[J]. J Comp Eff Res，2020，9(2)：93-102.

[15] LOONG H H，WONG C K H，LEUNG L K S，et al. Cost-effectiveness analysis of ceritinib vs. crizotinib in previously untreated anaplastic lymphoma kinase（ALK）-positive non-small cell lung cancer（NSCLC）in Hong Kong[J]. Cost Eff Resour Alloc，2020，18(1)：50.

[16] PENG Y，MA F，TAN C Q，et al. Model-based economic evaluation of ceritinib and platinum-based chemotherapy as first-line treatments for advanced non-small cell lung cancer in China[J]. Adv Ther，2019，36(11)：3047-3058.

[17] CARLSON J J，SUH K，ORFANOS P，et al. Cost effectiveness of alectinib vs. crizotinib in first-line anaplastic lymphoma kinase-positive advanced non-small-cell lung cancer[J]. Pharmacoeconomics，2018，36(4)：495-504.

[18] 张龙凤，黄棋舒，邱玲玲，等.塞瑞替尼与阿来替尼一线治疗ALK阳性晚期非小细胞肺癌的成本效用分析[J].海峡药学，2019，31(8)：86-89.

[19] 母立峰，郭咸希，胡艳茹，等.克唑替尼一线治疗ALK阳性非小细胞肺癌的成本-效果分析[J].中国药师，2020，23(6)：1119-1123.

[20] 刘国恩.中国药物经济学评价指南2020[M].北京：中国市场出版社，2020：43-46.

[21] 孙利华.药物经济学[M]. 3版.北京：中国医药科技出版社，2016：15-18.

[22] 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.

[23] 吴婷婷，任春霞，朱李飞，等.埃克替尼治疗非小细胞肺癌的研究进展[J].中国新药与临床杂志，2021，40(8)：550-555.

[24] 周挺，马爱霞.生存分析在药物经济学评价Markov模型转移概率计算中的应用[J].中国循证医学杂志，2018，18(10)：1129-1134.

[25] 刘新义，谭重庆，曾小慧，等.分区生存模型在药物经济学评价中的应用简介及实例解析[J].中国现代应用药学，2019，36(24)：3090-3093.

[26] 张佳，王逸如，刘熙，等.肿瘤患者家庭照顾者负担量表研制[J].中国社会医学杂志，2021，38(3)：333-336.

（收稿日期：2021-10-15　修回日期：2022-05-19）

（编辑：胡晓霖）