

## • 慢病专题:癌症 •

## L858R 突变晚期非小细胞肺癌药物经济学评价的系统综述

黄雨琪,林欣雨,夏宇<sup>△</sup>

(新疆医科大学第一附属医院,新疆乌鲁木齐 830000)

**[摘要]** 通过检索中国知网、PubMed 等中英文数据库和卫生技术评估网站,进行广泛的系统性文献检索,搜集与 L858R 突变晚期非小细胞肺癌的药物经济学评价研究。在美国医疗保健体系下,奥希替尼联合化疗相较于奥希替尼治疗晚期 L858R 突变非小细胞肺癌患者具有成本效益优势,建议将来基于我国本土化医疗参数及医保支付能力继续优化治疗方案,从而减轻患者家庭和卫生体系沉重的经济负担。

**[关键词]** 非小细胞肺癌; 21 外显子 L858R 突变; 药物经济学; 奥希替尼; 吉非替尼; 阿法替尼

**DOI:**10.3969/j.issn.1009-5519.2026.03.001 **中图法分类号:**R734.2;R979.1

**文章编号:**1009-5519(2026)03-0481-06 **文献标识码:**A

**A systematic review of pharmacoeconomic evaluation of L858R mutation advanced non-small cell lung cancer**

HUANG Yuqi, LIN Xinyu, XIA Yu<sup>△</sup>

(The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830000, China)

**[Abstract]** To conduct an extensive systematic literature search by retrieving Chinese and English databases such as China National Knowledge Infrastructure, PubMed and Health Technology Assessment website to collect and study the pharmacoeconomic evaluation of L858R mutant advanced non-small cell lung cancer. Under the US healthcare system, osimertinib combined with chemotherapy is more cost-effective advantage compared with osimertinib in the treatment of patients with advanced L858R mutation non-small cell lung cancer. It was recommended that the treatment plan continue to be optimized based on our country's localized medical parameters and medical insurance payment ability in the future, to reduce the heavy economic burden on patients' families and health systems.

**[Key words]** Non-small cell lung cancer; 21 exon L858R mutation; Pharmacoeconomics; Osimertinib; Gefitinib; Afatinib

根据国际研究机构 GLOBOCAN 2022 的估计,肺癌是 2022 年最常见的癌症,也是癌症患者死亡的主要原因,占全球癌症确诊率的 12.4% 和病死率的 18.7%<sup>[1]</sup>。非小细胞肺癌(NSCLC)是肺癌的主要类型,占所有肺癌的 85%~90%<sup>[2]</sup>,是一种由多种分子改变驱动的异质性疾病,如表皮生长因子受体(EGFR)、间变性淋巴瘤激酶、C-Ros 肉瘤致癌因子-受体酪氨酸激酶重排,其中以 EGFR 的研究最为深入<sup>[3]</sup>。有研究发现,亚洲人群 EGFR 突变率为 50%<sup>[4]</sup>。EGFR 常见突变为 19 外显子缺失突变与 21 外显子 L858R 突变(L858R 突变),占总突变的 85%~90%。一项中国人群肺癌研究表明,L858R 突变率为 50%<sup>[5]</sup>。尽管治疗方案有了进步,但 NSCLC 患者的生存率仍然很低。Ⅲ、Ⅳ期 NSCLC 患者 5 年生存率分别仅为

15%、10%<sup>[6]</sup>。

EGFR-酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)是一类小分子,可通过降低酪氨酸激酶结构域对三磷酸腺苷的相对亲和力,从而抑制酪氨酸激酶的稳态激活。与化疗比较,EGFR-TKI 靶向治疗显示出更好的无进展生存期(PFS),使其成为这些患者推荐的一线治疗方法。

尽管有几项随机对照试验和荟萃分析在总体研究人群中取得了积极结果,但体外细胞实验发现,与 19 缺失突变比较,L858R 突变对 EGFR-TKI 药物敏感性更差<sup>[7-8]</sup>,具有更大的肿瘤突变负荷<sup>[9]</sup>、更高的伴随突变发生率<sup>[10]</sup>和更高的转移率<sup>[11]</sup>,这些均会导致患者疾病进展,之前研究多将 L858R 突变和 19 外显子缺失突变归类为相同的病症,并建议对二者采用相

同的治疗策略,缺少对 L858R 突变相关研究。

联合治疗是 EGFR 突变 NSCLC 患者探索的新型治疗选择。EGFR-TKI 与抗血管生成疗法<sup>[12-13]</sup>或化疗<sup>[14]</sup>相结合可通过几种潜在的分子机制产生协同抗肿瘤作用。EGFR-TKI 与化疗的组合可通过激活半胱氨酸蛋白酶-7 增强凋亡信号传导,明显抑制细胞生长,促进细胞死亡,并防止上皮-间充质转化介导的耐药<sup>[15]</sup>。据文献报道,与 EGFR-TKI 单药治疗比较,EGFR-TKI 与抗血管生成疗法、EGFR-TKI 与化疗联合治疗可改善 L858R 突变晚期 NSCLC 患者的 PFS<sup>[14,16]</sup>。

肺癌在我国发病率与病死率均居首位,2019 年其诊疗费用约为 602.73 亿元<sup>[17]</sup>,患者年直接医疗费用是其可支配收入的 2.5~3.5 倍<sup>[18]</sup>,给其家庭、社会带来了沉重的医疗经济负担,因此,其社会关注度越来越高。而 EGFR-TKI 联合抗血管生成药物或联合化疗对 L858R 突变晚期 NSCLC 患者的疗效优势逐渐体现,但其药物经济性缺乏评价。同时,现有的药物经济学研究多将 EGFR 突变看作整体进行分析,关于 L858R 突变的药物经济性研究缺乏系统性分析。本研究汇总、筛选、分析了 L858R 突变晚期 NSCLC 患者相关的药物经济学评价文献及卫生技术评估(HTA)报告,旨在为优化 L858R 突变晚期 NSCLC 患者相关临床治疗及医保支付决策提供参考依据。

### 1 研究方法

**1.1 纳入及排除标准** 纳入标准:(1)研究类型为关于 L858R 突变晚期 NSCLC 的药物经济学研究,包含成本-效用分析、成本-效益分析、成本-效果分析、最小成本分析等;(2)研究对象为 L858R 突变晚期 NSCLC 患者;(3)干预措施包括化疗、EGFR-TKI、EGFR-TKI 联合免疫抑制剂、EGFR-TKI 联合化疗、血管生成抑制剂联合治疗等;(4)结局指标包括增量成本效果比(ICER)、质量调整生命年(QALY)等。排除标准:(1)成本估算信息不明确、非实证研究、综述、摘要、评论等;(2)重复发表;(3)无法获取全文;(4)无明确的经济学指标。

**1.2 文献检索** 通过计算机检索中国知网(CNKI)、维普资讯中文期刊服务平台(VIP)、万方医学网、PubMed、Embase 等中英文数据库和 HTA 网站。灰色文献主要来源于全球预印本文献检索库、国际主要卫生经济学会议等。英文检索词包括“Exon 21 L858R”“Gefitinib”等,中文检索词包括“L858R 突变”“药物经济学”等。检索时限为建库至 2025 年 2 月 28 日,系统地进行手动检索,这种检索策略在不同的数据库进行了调整。以 PubMed 数据库为例的具体检索策略见图 1。

**1.3 文献筛选与信息提取** 由 2 名研究人员独立筛

选文献,并追踪荟萃分析中的源文献,遵循在 Excel2021 软件中准备好的表格提取相关指标:(1)基本信息包括第一作者姓名、发表时间、国家、人均国内生产总值(GDP)等;(2)研究方法包括研究角度、治疗方案、模型构建、数据来源等;(3)研究结果包括结局指标及敏感性分析。然后进行交叉核对,如遇分歧由第 3 名研究人员裁定。

```
#1 Exon 21 L858R.sh
#2 ("Befitting" OR "Nicotine" OR "Tenderloin" OR "Accommodating" OR "Affinity" OR "Summertime" OR "Libertine" OR "Furtiveness" OR "Bevacizumab" OR "chemotherapy") ti, ab.
#3 #1 OR #2
#4 ("Cost" OR "Utility" OR "cost effectiveness" OR "Pharmacoeconomic" OR "Economic analysis") ti, ab
#5 #3 AND #4
#6 Meta-analysis OR systematic review
#7 ("Clinical Trial OR Randomized Controlled Trial" OR "Journal Article") NOT (Review OR Systematic Review)
#8 ("Technology Assessment, Biomedical" OR "HTA" OR "Technical Report")
#9 #5 AND (#6 OR #7 OR #8)
```

图 1 以 PubMed 数据库为例的具体检索策略

**1.4 质量评价标准** 卫生经济学评价报告标准 2022 (CHEERS 2022)结合了学科发展和方法更新的需要,注重患者、公众等相关利益方的参与,适用于各类卫生经济学评价,包括 28 个检查项目<sup>[19]</sup>。故采用 CHEERS 2022 评价纳入文献的研究质量。

## 2 结果

**2.1 文献筛选结果** 初筛共获得 1 292 篇文献,通过阅读标题和摘要初筛、查阅全文复筛最终纳入文献 5 篇<sup>[20-24]</sup>。文献筛选流程见图 2。

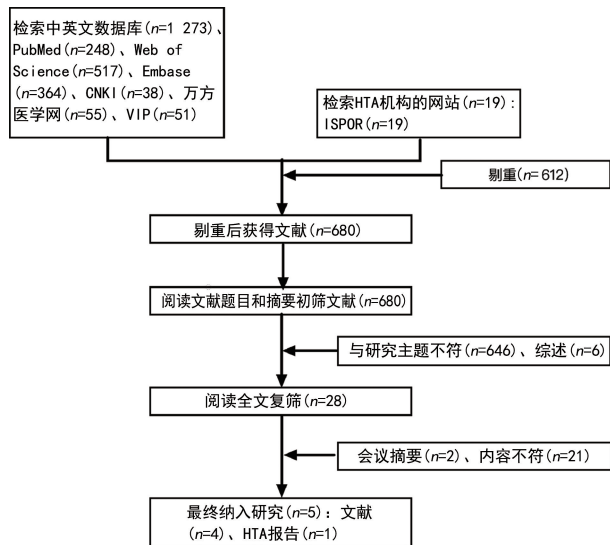


图 2 文献筛选流程

**2.2 质量评价结果** 本研究所纳入文献质量不等,大部分文献未考虑利益相关者参与,1 篇文献未进行

异质性分析、未报道经费来源及利益冲突情况；部分文献的条目描述不全面。文献/报告质量效果见图 3。纳入研究质量评价结果见表 1。

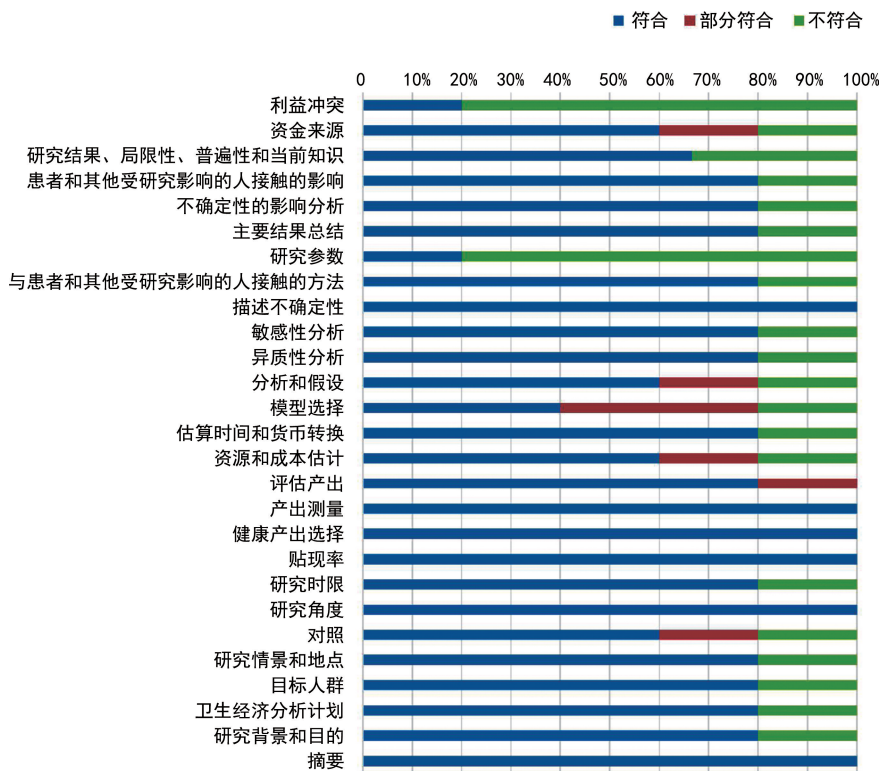


图 3 文献/报告质量

表 1 纳入文献质量

文献来源	条目 1	条目 2	条目 3	条目 4	条目 5	条目 6	条目 7	条目 8	条目 9	条目 10	条目 11	条目 12	条目 13	条目 14
FEDYAEV 等 <sup>[20]</sup> (2017 年)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
CHOUAID 等 <sup>[21]</sup> (2017 年)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
WANG 等 <sup>[22]</sup> (2019 年)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
JIN 等 <sup>[23]</sup> (2021 年)	✓	×	×	×	✓	✓	✓	×	✓	✓	✓	×	×	×
TIAN 等 <sup>[24]</sup> (2024 年)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

文献来源	条目 15	条目 16	条目 17	条目 18	条目 19	条目 20	条目 21	条目 22	条目 23	条目 24	条目 25	条目 26	条目 27	条目 28
FEDYAEV 等 <sup>[20]</sup> (2017 年)	×	✓	✓	✓	×	✓	×	✓	✓	✓	×	✓	×	×
CHOUAID 等 <sup>[21]</sup> (2017 年)	✓	✓	×	✓	×	✓	✓	✓	✓	✓	×	✓	×	×
WANG 等 <sup>[22]</sup> (2019 年)	✓	✓	✓	✓	×	✓	×	✓	✓	✓	×	✓	×	✓
JIN 等 <sup>[23]</sup> (2021 年)	✓	×	×	✓	×	✓	×	×	×	×	×	✓	×	×
TIAN 等 <sup>[24]</sup> (2024 年)	✓	✓	✓	✓	×	✓	×	✓	✓	✓	×	✓	×	✓

注：✓表示符合条目；×表示不符合相应条目。

**2.3 系统评价结果** 本研究纳入 5 篇关于 L858R 突变晚期 NSCLC 的药物经济学评价研究。纳入文献发表时间为 2017—2024 年；治疗方案包括吉非替尼、阿法替尼、达克替尼、奥希替尼及奥希替尼联合化疗治疗方案等；涉及包括中国在内的 4 个国家，分别为美国、法国、俄罗斯和中国。见表 2。

**2.3.1 模型结构及参数模拟** 5 项研究均使用模型进行了长期模拟。纳入文献均为基于模型的药物经

济学评价，其中 2 篇文献<sup>[21,23]</sup>使用了分区生存模型，3 篇文献采用了 Markov 模型<sup>[20,22,24]</sup>。分区生存模型是利用 Kaplan-Meier 曲线或参数估计患者在不同健康状态中的分布，适用于肿瘤经济学评估，易于计算，但其缺乏详细的状态转移数据。Markov 模型根据患者在不同健康状态之间的固定概率进行转换，适用于慢性病长期监测及多状态复杂疾病，但数据成熟度要求高。5 篇文献中因实验报告中未提供成熟总生存期(OS)曲线

2 篇<sup>[20,25]</sup>,选择从相近治疗组特征的 FLAURA<sup>[25]</sup> OS 曲线中提取单药治疗的生存数据点 1 篇<sup>[24]</sup>,因 2 种治疗方案 OS 无明显差异,选择相同 OS 曲线以确保 OS 数据替换的合理性 1 篇<sup>[20]</sup>。5 篇文献均将疾病状态划为 3~4 个不等的健康状态,使用经典 3 种状态建立模型 3 篇<sup>[21-23]</sup>,在 3 种状态基础上加入第 4 种状态(第二进展期姑息治疗)2 篇<sup>[20,24]</sup>;将模型循环周期设置为 3 周 2 篇<sup>[20-21]</sup>,将模型循环周期设置为 4 周 2 篇<sup>[22,24]</sup>,未报道循环周期 1 篇<sup>[23]</sup>;采用 10 年模拟 3 篇<sup>[20-22]</sup>,采用 15 年模拟 1 篇<sup>[23]</sup>,文献研究采用 20 年模拟 1 篇<sup>[24]</sup>。5 篇文献中清晰报告了拟合生存曲线的参数分布 4 篇<sup>[20-22,24]</sup>,未有明确报道 1 篇<sup>[23]</sup>。

**2.3.2 成本数据** 5 篇文献研究角度分别为卫生体系角度和全社会角度。无医疗保障支付角度。卫生体系角度目标药物和后续药物费用、EGFR 突变检测费用、静脉输注费用、每 3 个月 1 次的影像费用、常规随访费用、临终关怀费用(跨越 6 个月)、最佳支持性护理费用不良事件管理等直接医疗成本;采用全社会角度的研究全面考虑了直接医疗成本、直接非医疗成本和间接成本,其中药物成本选择为各国公布的药品零售价格,但因纳入文献年限不同,药物价格仍有差异。5 项研究的时间跨度均在 5 年以上,均对成本及健康产出进行了贴现,贴现率为 1.5%~5.0%。见表 3。

**2.3.3 临床数据** 阿法替尼经济学评价多基于 LUX-Lung7 实验,为临床 II 期试验<sup>[26]</sup>,筛查 571 例来自亚洲、欧洲、加拿大、澳大利亚的患者,其中 III B 期或 IV 期 NSCLC、常见 EGFR 突变(外显子 19 缺失或 L858R 突变)的初治患者被随机分配(1:1)接受阿法替尼(40 mg/d)或吉非替尼(250 mg/d)治疗直至疾病进展。达克替尼的经济学评价基于 RCHER1050 研究中亚洲患者亚组分析的疗效和耐受性结果<sup>[27]</sup>,其是一项随机、国际多中心、III 期试验,纳入 425 例患者,经 EGFR 突变状态(分别为 19 外显子缺失和 L858R 突变)、分层后随机分配(1:1)受试者,口服达克替尼 45 mg/d(28 d 为 1 个周期)或口服吉非替尼 250 mg/d(28 d 为 1 个周期)直至疾病进展或满足其他停药标准。奥希替尼联合化疗经济学评价基于 FLAURA2 III 期单臂、多中心试验<sup>[28]</sup>,纳入符合条件的患者 557 例,以 1:1 的比例随机分配至奥希替尼联合化疗组或奥希替尼单药治疗组,直至出现疾病进展/达到停药标准;患者按种族(中国人/非中国亚洲人/非亚洲人)、EGFR 检测方法(本地实验室/中心实验室)和世界卫生组织(WHO)表现状态评分分层,在 I 期临床研究结果的基础上进一步探究了奥希替尼联合化疗的安全性和有效性。本研究纳入文献/报告临床数据来源见表 4。

表 2 纳入文献的基本信息

文献来源	国家	模型	研究角度	治疗方案	成本/健康产出贴现率(%)	结局指标	敏感性分析
FEDYAEV 等 <sup>[20]</sup> (2017 年)	俄罗斯	Markov	卫生体系	阿法替尼、吉非替尼	3.5/3.5	19 536.10 元/QALY	概率敏感性分析(PSA)
CHOUAID 等 <sup>[21]</sup> (2017 年)	法国	分区生存模型	卫生体系	阿法替尼、吉非替尼	4/4	448 797.82 元/QALY	单因素敏感性分析(OWSA)、PSA
WANG 等 <sup>[22]</sup> (2019 年)	中国	Markov	卫生体系	阿法替尼、吉非替尼	3/3	135 496.40 元/QALY	OWSA、PSA
JIN 等 <sup>[23]</sup> (2021 年)	中国	分区生存模型	全社会	达克替尼、吉非替尼、厄洛替尼、埃克替尼、阿法替尼、奥希替尼	5/5	达克替尼、吉非替尼:208 853 元/QALY;达克替尼、厄洛替尼:187 209 元/QALY;达克替尼、埃克替尼:78 863 元/QALY;达克替尼、阿法替尼:100 455 元/QALY;达克替尼、奥希替尼:具有经济优势	OWSA、PSA
TIAN 等 <sup>[24]</sup> (2024 年)	美国	Markov	卫生体系	奥希替尼联合化疗、奥希替尼	3/3	954 251.28 元/QALY	OWSA、PSA

**2.3.4 效果指标** 5 篇文献的效果指标有总成本、健康效用值、QALY、ICER 等,未报道效果指标和来源 1 篇<sup>[23]</sup>。

**2.3.5 健康效用值来源** 5 篇文献中健康效用值来源于已发表的药物经济学评价或横断面研究 4

篇<sup>[20-22,24]</sup>,未明确说明健康效用值的来源 1 篇<sup>[23]</sup>。测定方法均选用了问卷调查。不同健康效用值来源影响较大,主要有直接测量、文献引用、映射法、专家意见 4 种来源,5 项研究多为文献引用,其中引用文献多为非本土患者且为 NSCLC 患者,存在人群异质性和

文化差异,而直接测量因不同效用测量工具的理论基础和敏感度不同导致 QALY 不同,这些效用值微小差异可能改变 ICER 是否低于支付阈值、影响敏感性分析中效用值的分布假设与其分析结果,将会阻碍相关分析及政策制定。

### 2.3.6 不确定性分析 5 篇文献中 4 篇<sup>[20-22,24]</sup>开展

了情景分析,考虑了药品成本、健康效用值、不良事件管理等对基础分析结果的影响。5 篇文献均采用了 PSA,确定型敏感性分析文献中主要为单因素。其中 OWSA 结果显示,分析结果影响最大的因素主要为药品价格。

表 3 药物价格、年份及下降幅度情况

药物名称	选取价格 (元/月)	中国上市时间	中国目前价格 (元/月)	降价比例 (%)	纳入文献年份	引用文献序号
吉非替尼	695 357.62	2015 年 2 月	1 641.00	79.0	2017—2021	[20-22]
	18 935.29					
	7 917.43					
阿法替尼	37 870.58	2017 年 2 月	4 200.00	60.6	2017—2019	[20-22]
	18 439.22					
	10 668.81					
达克替尼	5 555.06	2019 年 5 月	2 794.50	49.7	2021	[23]
奥希替尼	122 269.33	2017 年 3 月	4 966.20	96.0	2021—2024	[24]
奥希替尼联合化疗	135 079.12	—	7 835.23	94.2	2024	[24]

注:—表示无此项。

表 4 纳入文献/报告临床数据来源

试验登记号	干预措施	研究地区	主要结局指标	纳入文献/ 报告序号
NCT01466660	阿法替尼、吉非替尼	美国等 13 国	PFS:11.0、10.9 个月;TTF:13.7、13.5 个月;OS:27.9、25.0 个月	[26]
NCT01774721	达克替尼、吉非替尼	中国等 7 国	PFS:16.5、9.3 个月;OS:36.5、26.5 个月;DOR:16.6、8.3 个月	[27]
NCT02296125	奥希替尼、吉非替尼	美国等 19 国	PFS:18.9、10.2 个月;OS:38.6、31.8 个月	[25]
NCT04035486	奥希替尼联合化疗、奥希替尼	美国等 29 国	PFS:24.7、13.9 个月;中位持续缓解时间:24.0、15.3 个月;3 级及以上不良事件发生率:64%、27%	[28]

注:TTF 为治疗失败时间,DOR 为反应持续时间。

## 3 讨 论

本研究对晚期 L858R 突变 NSCLC 相关的药物经济学评价文献/报告进行了分析,结果显示,干预手段涵盖了吉非替尼、阿法替尼、达克替尼、奥希替尼、奥希替尼联合化疗等,呈现出不同干预手段经济学评价的进展。

阿法替尼是中国第 1 个 EGFR-TKI 二代靶向药。本研究纳入了阿法替尼对比吉非替尼的药物经济学评价文献,纳入时间为 2017—2019 年,以法国医疗体系来看,阿法替尼 17 364.66 元/循环周期,吉非替尼 17 834.67 元/循环周期;从中国医疗体系来看,2 种药物均考虑到药物慈善捐赠活动,通过计算后阿法替尼 8 924.07 元/循环周期,吉非替尼 6 782.99 元/循环周期;以俄罗斯医疗体系来看,2015 年国家定价,阿法替尼 37 870.58 元/循环周期,吉非替尼 695 357.62 元/循环周期,通过比较,阿法替尼治疗晚期 L858R 突变 NSCLC 患者具有成本效益优势。本研究中达克替尼药物经济学评价文献纳入时间为 2021 年,与吉非替

尼、厄洛替尼比较,达克替尼不具有成本效益;与埃克替尼、阿法替尼比较,达克替尼具有成本效益;与奥希替尼比较,达克替尼节省了成本。

本研究中奥希替尼联合化疗的药物经济学评价文献纳入时间为 2024 年,对 L858R 突变患者奥希替尼联合化疗和单独使用奥希替尼的费用分别为 5 804 974.11、5 222 949.34 元,每获得 QALY 产生 954 251.28 元的 ICER,低于意愿支付(WTP)阈值,具有成本效益优势。考虑卫生保健资源环境的异质性,根据国际货币基金组织的消费者价格指数,所有货币提取的数据均使用年平均折算率进行转换,并膨胀至 2024 年。根据经济合作与发展组织的国民账户统计数据将其转换为每个国家的人民币后,俄罗斯、法国、中国的 WTP 分别为 351 855.34、288 575.27、214 100.86 元,奥希替尼联合化疗在这 3 个国家均不具有成本效益优势。

以上药物经济学评价文献均基于阿法替尼、达克替尼、奥希替尼最初上市的价格。近年来,中国推出一系列相关政策,从而降低了药品费用,提高了多元

支付能力,为进一步推进药物的可及性、解决药物使用后顾之忧提供助力,本研究纳入药品均为当年各国药品上市价格,目前,中国奥希替尼医保价格为每盒 4 966.20 元,较中国上市价格降幅达 91%,阿法替尼降幅达 66%,达克替尼降幅达 84%,考虑奥希替尼联合化疗在中国报销政策中仅报销单一药物,在中国可能存在结果的不一致性。因此,结合目前最新药物价格计算奥希替尼联合化疗方法的 ICER 为 90 376.55 元/QALY,在中国可能具有成本效益优势。由于中国经济发展不均衡,各省份 GDP 相差可达 4.32 倍,如单独设置各省份 WTP 阈值则对总人群而言,结果仍有变化。以上仅为政策变动后对药物成本的影响,不仅限于成本,还随着医保政策的推进,对成本控制、加入创新药物及医保基金倾斜将会间接影响 ICER。同时,促进健康管理、约束断保行为及可及性提升可促进及时就医、稳定患者群体,进一步影响 ICER,为临床用药提供更优选择。

结合以上研究敏感性分析中药物成本为最大影响因素。同时,药物成本的持续下降、OS 数据的更新、靶向药物治疗及联合治疗可能更具有成本效益优势,需持续进行相关药物经济学研究评估分析。

虽然本研究对目前可获得的经济学研究进行了系统检索、评价和分析,但仍存在以下局限性:(1)因检索数据库受限、检索策略及语言的限制导致结果存在一定偏倚;(2)本研究纳入文献分别来自 4 个不同国家,由于不同区域医疗费用报销、药品价格和意愿支付阈值等方面均有所不同,虽货币平均折算率进行了转换及膨胀,但仍未能代表真实世界数据;(3)所纳入文献成本均将 EGFR 突变看作整体进行分析,将 L858R 突变作为亚组进行评价,证据强度有限。

综上所述,针对晚期 L858R 突变 NSCLC 患者阿法替尼、达克替尼等治疗方案具有成本效益优势;奥希替尼联合化疗相对于奥希替尼具有成本效益优势。建议将来基于中国本土化医疗参数及医保支付能力继续优化 L858R 突变晚期 NSCLC 的治疗方案,从而减轻患者家庭和卫生体系沉重的经济负担。

## 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] HAN B, ZHENG R, ZENG H, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022[J]. *J Natl Cancer Cent*, 2024, 4(1): 47-53.
- [3] ETTINGER D S, WOOD D E, AISNER D L, et al. Non-small cell lung cancer, version 5. 2017, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2017, 15(4): 504-535.

- [4] CHEN J B, YANG H C, TEO A S M, et al. Genomic landscape of lung adenocarcinoma in East Asians[J]. *Nat Genet*, 2020, 52(2): 177-186.
- [5] LIN X Q, PENG M Y, CHEN Q F, et al. Identification of the unique clinical and genetic features of Chinese lung cancer patients with EGFR germline mutations in a large-scale retrospective study [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 774156.
- [6] DUMA N, SANTANA-DAVILA R, MOLINA J R. Non-small cell lung cancer: epidemiology, screening, diagnosis, and treatment[J]. *Mayo Clin Proc*, 2019, 94(8): 1623-1640.
- [7] MATSUI T, TANIZAWA Y, ENATSU S. Exon 19 deletion and exon 21 L858R point mutation in EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer[J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2021, 48(5): 673-676.
- [8] YANG C Y, YANG J C, YANG P C. Precision management of advanced non-small cell lung cancer[J]. *Annu Rev Med*, 2020, 71: 117-136.
- [9] JIAO X D, HE X, QIN B D, et al. The prognostic value of tumor mutation burden in EGFR-mutant advanced lung adenocarcinoma, an analysis based on cBioPortal data base [J]. *J Thorac Dis*, 2019, 11(11): 4507-4515.
- [10] LIANG H R, LI C C, ZHAO Y, et al. Concomitant mutations in EGFR 19Del/L858R mutation and their association with response to EGFR-TKIs in NSCLC patients [J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12: 8653-8662.
- [11] HELLYER J A, WHITE M N, GARDNER R M, et al. Impact of tumor suppressor gene co-mutations on differential response to EGFR TKI therapy in EGFR L858R and exon 19 deletion lung cancer[J]. *Clin Lung Cancer*, 2022, 23(3): 264-272.
- [12] 陆海艳, 肖辛瑶, 郭舜尧, 等. 抗血管生成疗法联合其他药物在晚期非小细胞肺癌中的应用[J]. *中国临床研究*, 2025, 38(3): 329-334.
- [13] CHO B C, FELIP E, HAYASHI H, et al. MARIPOSA: phase 3 study of first-line amivantamab + lazertinib versus osimertinib in EGFR-mutant non-small-cell lung cancer[J]. *Future Oncol*, 2022, 18(6): 639-647.
- [14] MIYAUCHI E, MORITA S, NAKAMURA A, et al. Updated analysis of NEJ009: gefitinib-alone versus gefitinib plus chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(31): 3587-3592.
- [15] LA MONICA S, MINARI R, CRETELLA D, et al. Third Generation EGFR inhibitor osimertinib combined with pemetrexed or cisplatin exerts long-lasting anti-tumor effect in EGFR-mutated pre-clinical models of NSCLC [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 222.
- [16] JANNE P, PLANCHARD D, CHENG Y, et al. PL03. 13 osimertinib with/without platinum-based chemotherapy as first-line treatment in patients with EGFRm advanced NSCLC (FLAURA2) [J]. *J Thorac Oncol*, 2023, 18(Suppl 11): S7-S36.

going neoadjuvant chemotherapy: a meta-analysis [J]. *BMC Gastroenterol*, 2025, 25(1):445.

- [14] OZVEREN A, ERDOGAN A P, EKINCI F. The inflammatory prognostic index as a potential predictor of prognosis in metastatic gastric cancer [J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1):7755.
- [15] CAMP R L, DOLLED-FILHART M, RIMM D L. X-tile: a new bio-informatics tool for biomarker assessment and outcome-based cut-point optimization [J]. *Clin Cancer Res*, 2004, 10(21):7252-7259.
- [16] FORMICA V, MORELLI C, PATRIKIDOU A, et al. Gastric inflammatory prognostic index (GIPD) in patients with metastatic gastro-esophageal junction/gastric cancer treated with PD-1/PD-L1 immune checkpoint inhibitors [J]. *Target Oncol*, 2020, 15(3):327-336.
- [17] ZHENG T L, CAO K, LIANG C, et al. Prognostic value of C-reactive protein in esophageal cancer: a meta-analysis [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(19):8075-8081.
- [18] HENEGHAN H M, ZABOROWSKI A, FANNING M, et al. Prospective study of malabsorption and malnutrition after esophageal and gastric cancer surgery [J]. *Ann Surg*, 2015, 262(5):803-807.
- [19] YAMANAKA T K H, MATSUMOTO S, TERAMU-

KAI S, et al. The baseline ratio of neutrophils to lymphocytes is associated with patient prognosis in advanced gastric cancer [J]. *Oncology*, 2007, 73(3/4):215-220.

- [20] ISHIZUKA M, NAGATA H, TAKAGI K, et al. Influence of inflammation-based prognostic score on mortality of patients undergoing chemotherapy for far advanced or recurrent unresectable colorectal cancer [J]. *Ann Surg*, 2009, 250(2):268-272.
- [21] MAO M J, WEI X L, SHENG H, et al. C-reactive protein/albumin and neutrophil/lymphocyte ratios and their combination predict overall survival in patients with gastric cancer [J]. *Oncol Lett*, 2017, 14(6):7417-7424.
- [22] SUN H, HU P, DU J, et al. Predictive value of inflammatory indexes on the chemotherapeutic response in patients with unresectable lung cancer: a retrospective study [J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(3):4017-4025.
- [23] YILMAZ M, BARAN A, YILMAZ M K. Predictive significance of inflammatory indexes in metastatic nonsmall cell lung cancer patients treated with platinum-doublet chemotherapy [J]. *J Cancer Res Ther*, 2022, 18(1):220-223.

(收稿日期:2025-03-20 修回日期:2025-10-25)

(上接第 486 页)

- [17] 蔡玥. 中国恶性肿瘤住院患者医疗费用、服务利用、生存及其关系研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2024.
- [18] 宋佳芳, 官海静, 刘国恩. 中国肺癌患者直接医疗费用研究的系统评价 [J]. *中国循证医学杂志*, 2019, 19(1):44-53.
- [19] HUSEREAU D, DRUMMOND M, AUGUSTOVSKI F, et al. Consolidated health economic evaluation reporting standards (CHEERS) 2022 explanation and elaboration: a report of the ISPOR CHEERS II good practices task force [J]. *Value Health*, 2022, 25(1):10-31.
- [20] FEDYAEV D V, IGNATIEVA V V, DERKACH E V, et al. Comparative pharmacoeconomic evaluation of the use of afatinib and gefitinib in therapy for lung cancer [J]. *Vopr Onkol*, 2017, 63(1):38-51.
- [21] CHOUAID C, LUCIANI L, LELAY K, et al. Cost-effectiveness analysis of afatinib versus gefitinib for first-line treatment of advanced EGFR-mutated advanced non-small cell lung cancers [J]. *J Thorac Oncol*, 2017, 12(10):1496-1502.
- [22] WANG H, ZENG C X, LI X, et al. Cost-utility of afatinib and gefitinib as first-line treatment for EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer [J]. *Future Oncol*, 2019, 15(2):181-191.
- [23] JIN G, ZHAO J, LUAN L, et al. PRS15 A cost-utility analysis of dacomitinib as first-line treatment for patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung

cancer with EGFR exon 21 L858R substitution mutation in China [J]. *Value Health*, 2021, 24 Suppl:S215.

- [24] TIAN W, NIU L, ZHOU 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.
- [25] RAMALINGAM S S, VANSTEENKISTE J, PLANCHARD D, et al. Overall survival with osimertinib in untreated, EGFR-mutated advanced NSCLC [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(1):41-50.
- [26] PARK K, TAN E H, O'BYRNE K, et al. Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(5):577-589.
- [27] CHENG Y, MOK T S, ZHOU X D, et al. Safety and efficacy of first-line dacomitinib in Asian patients with EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer: results from a randomized, open-label, phase 3 trial (ARCHER 1050) [J]. *Lung Cancer*, 2021, 154:176-185.
- [28] 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.

(收稿日期:2025-07-12 修回日期:2025-12-03)