

# 二代测序法用于非小细胞肺癌突变基因检测的经济学评价

符雨嫣<sup>①</sup>, 王昊德<sup>①</sup>, 孙 辉<sup>①</sup>, 金春林<sup>①</sup>, 王海银<sup>①</sup>

**摘要** 目的: 分析与传统基因检测技术相比, 二代测序法用于非小细胞肺癌突变基因检测的经济性。方法: 对国际二代测序法用于非小细胞肺癌的经济学评价进行系统综述。从卫生体系视角出发, 构建决策树模型, 测算二代测序法(8基因突变联合检测)对比荧光实时定量PCR法(3基因突变联合检测)的成本-效果, 并进行敏感性分析。结果: 纳入4篇研究, 其中2篇研究认为与传统基因检测技术相比, 二代测序法用于非小细胞肺癌的突变基因检测具有一定的经济性, 但仍需要结合具体情况进一步研究。模型研究结果表明, 对比荧光实时定量PCR法(3基因突变联合检测), 采用二代测序法(8基因突变联合检测), 非小细胞肺癌患者多存活1年所需要增加的诊断成本为97 501.18元, 以3倍人均GDP为阈值时, 具有成本-效果。结论: 二代测序法用于非小细胞肺癌突变基因检测具有一定经济性, 但未来仍需要更新数据和结果。

**关键词** 二代测序法; 非小细胞肺癌; 伴随诊断; 经济学评价

**中图分类号** R1-9; F224.9 **文献标志码** A **文章编号** 1003-0743(2023)10-0055-05

**Economic Evaluation on the Next-Generation Sequencing for the Detection of Mutant Genes in Non-Small Cell Lung Cancer/Fu Yuyan, Wang Haode, Sun Hui, et al./Chinese Health Economics, 2023,42(10):55-59**

**Abstract Objective:** To analyze the economy of next-generation sequencing (NGS) for non-small cell lung cancer mutation gene detection compared with traditional gene detection technology. **Methods:** First, a systematic review was conducted on the economic evaluation of international NGS methods for non-small cell lung cancer. Secondly, from the perspective of the health system, the research builds a decision tree model to calculate incremental cost-effectiveness of the NGS method (joint detection of 8-gene mutations) versus the fluorescent real-time quantitative PCR (qPCR) method (joint detection of 3-gene mutations). **Results:** 4 studies were included, of which 2 studies believed that compared with traditional gene detection technology, NGS method for mutation gene detection of non-small cell lung cancer is economical, but still needs to be combined further research on the domestic situation. The results of the model study show that, compared with the qPCR, the NGS brings additional diagnostic cost for patients with non-small cell lung cancer to survive for 1 year is 97 501.18 yuan. It has cost-effectiveness when the threshold value is 3 times per capita GDP. **Conclusion:** The NGS method is economical for the detection of mutant genes in non-small cell lung cancer, but the data and results still need to be updated in the future.

**Keywords** next-generation sequencing; non-small cell lung cancer; companion diagnosis; economic evaluation

**First-author's address** Shanghai Health Development Research Center(Shanghai Medical Science Technology Information Institution), Shanghai, 201199, China

**Corresponding author** Wang Haiyin, E-mail: wanghaiyin@shdrc.org

肺癌是我国发病率和死亡率最高的恶性肿瘤<sup>[1]</sup>。非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)发病率占所有肺癌发病率的80%~85%。近年来, 随着精准医学的发展, 肺癌靶向治疗领域进展迅速。表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)驱动基因阳性患者可使用吉非替尼等靶向药物; 间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)融合基因阳性患者可使用阿来替尼等。《中华医学会肿瘤学分会肺癌临床诊疗指南(2021版)》推荐NSCLC患者

必检的基因为EGFR、ALK和ROS1(1类推荐证据)<sup>[2]</sup>, 推荐扩展检测的基因为BRAFV600E突变、MET扩增、MET14外显子跳跃、KRAS及RET等。

目前, NSCLC伴随诊断的相关检测包括免疫组化(IHC)检测方法、荧光原位杂交(FISH)法、实时荧光定量PCR(qPCR)及二代测序(NGS)法等。qPCR是目前我国医院内开展伴随诊断的主流技术, 多个省市已将期纳入医保支付范围, 但其能检测基因数量有限。NGS目前仍以院外开展为主, 具有高通量特点, 能1次检测多个基因, 尚无省市将其纳入医保支付范围。此外, 现有的伴随诊断产品检测基因数量从3个到数十个不等。因此, 本研究将系统综述国际上关于采用NGS平台的联合基因检测方法对比于其他检测方法(如qPCR、FISH检测等)用于NSCLC等相关经济学评价文献, 并结合我国目前NSCLC检测现状, 探索采用NGS进行NSCLC联合基因检测的经济性。

①上海市卫生和健康发展研究中心(上海市医学科学技术情报研究所) 上海 201199

作者简介: 符雨嫣(1995—), 女, 研究实习员; 研究方向: 卫生技术评估、卫生经济学、卫生政策研究等; E-mail: fuyuyan@shdrc.org。

通信作者: 王海银, E-mail: wanghaiyin@shdrc.org。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

1.1.1 纳入标准。(1) 文献类型：主要为经济学研究。采用基本经济学评价类型，包括成本-效果分析、成本-效用分析、成本-效益分析及成本费用比较研究。(2) 目标人群：各期 NSCLC 患者，患者的性别、年龄、种族及国籍不限。(3) 干预策略：采用 NGS 方法进行多基因联合检测，不限制试剂盒检验基因个数和类型。(4) 对照策略：采用非 NGS 方法进行基因检测，包括 qPCR 法、FISH 法，不限制试剂盒检验基因个数和类型。(5) 结局指标：包括增量成本-效果比 (Incremental cost effectiveness ratios, ICER)、费用、检测效果和临床效果等。

1.1.2 排除标准。排除文献包括：(1) 非经济学研究文献；(2) 综述或系统评价性质的文献；(3) 研究不涉及 NSCLC 或 NSCLC 患者混杂其他类型肿瘤患者。

1.1.3 文献检索策略。计算机检索 PubMed、The Cochrane Library、中国知网、万方数据库，同时追溯纳入研究的参考文献，以补充相关文献。

1.1.4 文献筛选与资料提取。由 2 名评价员根据预先制定的纳入标准，独立筛选文献、提取资料并交叉核对。对可能符合纳入标准的文献阅读全文，以确定是否符合纳入标准。交叉核对结果后，按照资料提取表对符合纳入标准的研究进行资料提取，如遇分歧，通过小组讨论或由第三方协助解决。

1.1.5 文献质量评价。本研究采用 2022 年卫生经济学评价报告标准共识 (Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards, CHEERS) 进行文献质量评价。为了更清晰直观地阐述质量情况，本研究采取以下评分标准：每个条目下，完全符合记 1 分，部分符合记 0.5 分，不符合记 0 分，总分 28 分。

### 1.2 研究方法

1.2.1 经济学模型设定。为进一步探索 NGS 用于我国 NSCLC 伴随诊断的经济性，本研究从我国医疗服务体系视角出发，采用 Excel 构建决策树模型，分析与 qPCR 方法相比，NGS 用于 NSCLC 患者伴随诊断的医疗费用、诊断效果和治疗效果，并进一步计算其成本-效果。因此，本研究的干预策略为采用 NGS 方法，搭载使用 8 基因突变联合检测试剂盒包括 EGFR、KRAS、BRAF、HER2、PIK3CA、ALK、ROS1、MET，以下简称 8 基因 NGS)；对照策略为采用 qPCR 方法，搭载使用 3 基因突变联

合检测试剂盒 (EGFR、ALK、ROS1，以下简称 3 基因 PCR)。本研究的结局指标为 ICER、干预策略和对照策略的正确诊断率、生存总年数 (Life-years, LYs)、诊断成本和总成本。

根据 NSCLC 患者的诊断和治疗流程，构建决策树模型见图 1。模型分为诊断环节和治疗环节。治疗环节根据伴随诊断结果使用相应治疗方案，当驱动基因阳性时，对已有靶向治疗的驱动基因采用靶向治疗，对无靶向治疗的驱动基因采用常规化疗方案 (培美曲塞联合顺铂)。当驱动基因阴性时，均采用常规化疗方案进行治疗。根据临床指南<sup>[4]</sup>和临床专家访谈，本模型选择的靶向药物如下：EGFR 阳性患者采用奥希替尼治疗；ALK 阳性患者采用阿来替尼治疗；ROS1 阳性患者采用克唑替尼治疗；BRAF 阳性患者采用达拉非尼联合曲美替尼治疗；MET 阳性患者采用赛沃替尼治疗；其他基因阳性及驱动基因阴性采用培美曲塞联合铂类治疗。在本模型中，不考虑多点基因突变的患者。我国 NSCLC 患者的基因突变频率见表 1 所示。

### 1.2.2 模型参数 (表 1)。

(1) 诊断效能参数。8 基因 NGS 的灵敏度、特异度参数来自临床试验报告。临床试验证明了 8 基因 NGS 中 EGFR、ALK、ROS1 基因检测结果与其伴随诊断基因检测结果一致，因此，和治疗 3 基因 PCR 在 EGFR、ALK、ROS1 的灵敏度、特异度与 8 基因 NGS 数值相等，而在另外 5 基因的灵敏度、特异度均为 0%。

(2) 治疗效果参数。治疗阶段治疗效果参数为模型外推生存年 (Life-years, LYs)，数据来源为已发表文献以及未公开发表内部资料<sup>[3-12]</sup>，模型外推年限均为 10 年。由于针对 BRAF 突变、MET 突变、KRAS 突变、

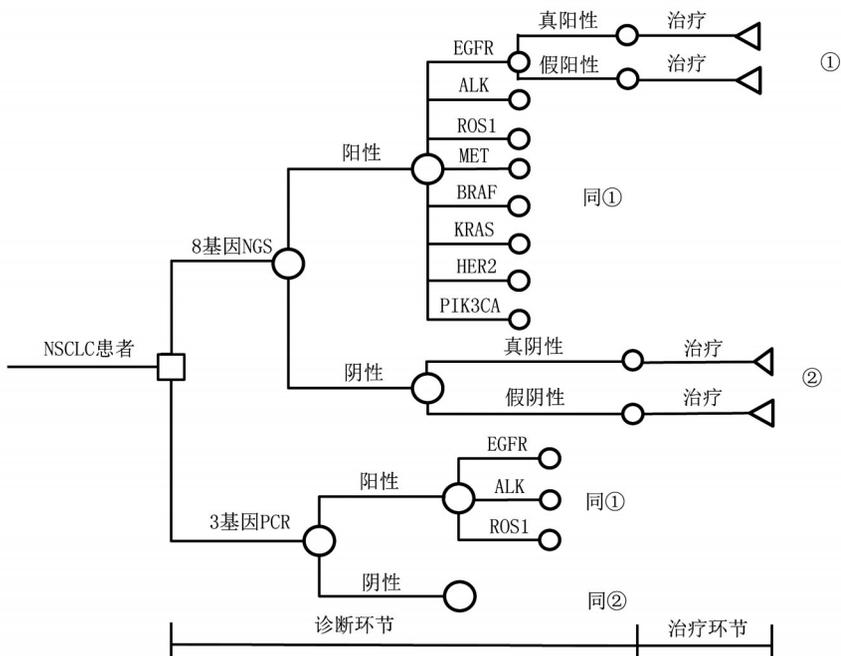


图 1 NSCLC 患者伴随诊断和治疗的决策树模型

表1 模型参数汇总

模型参数	估计值
突变率参数 (%) <sup>[13]</sup>	
EGFR	50.10
ALK	7.80
ROS1	1.30
BRAF	4.00
KRAS	12.30
HER2	6.30
PIK3CA	12.00
MET	3.40
诊断效能参数 (%)	
EGFR-灵敏度	95.20
EGFR-特异度	98.43
ALK-灵敏度	95.45
ALK-特异度	99.90
ROS1-灵敏度	100.00
ROS1-特异度	99.90
BRAF-灵敏度	100.00
BRAF-特异度	100.00
KRAS-灵敏度	96.03
KRAS-特异度	99.89
HER2-灵敏度	95.24
HER2-特异度	99.61
PIK3CA-灵敏度	100.00
PIK3CA-特异度	100.00
MET-灵敏度	92.86
MET-特异度	99.52
治疗效果参数 <sup>[4-12]</sup>	
奥希替尼-LYs	3.98
阿来替尼-LYs	5.69
克唑替尼-LYs	3.35
达拉非尼+曲美替尼-LYs	3.03
培美曲塞+铂类治疗 (BRAF 阳性) -LYs	2.08
赛沃替尼-LYs	1.04
培美曲塞+铂类治疗 (MET 阳性) -LYs	0.56
培美曲塞+铂类治疗 (KRAS 阳性) -LYs	1.27
培美曲塞+铂类治疗 (其他) -LYs	2.47
成本参数* <sup>[13]</sup>	
次均治疗费用 (元)	607.17
次均检验费 (元)	7 800.00
次均检验费 (元)	2 236.58
奥希替尼年治疗费用 (元)	67 890.00
阿来替尼年治疗费用 (元)	198 560.00
克唑替尼年治疗费用 (元)	178 412.00
达拉非尼年治疗费用 (元)	134 874.80
曲美替尼年治疗费用 (元)	134 867.50
赛沃替尼年治疗费用 (元)	8 588.00
培美曲塞+顺铂年治疗费用 (元)	1 072.98

\*表示数据来源于 <https://www.yaozh.com/>。

HER2突变及PIK3CA突变治疗方案的临床试验数据不可获得或成熟度低 (OS未达到), 因此, 部分疗效参数基于假设, 但已是目前可获取的最佳数据。

(3) 成本参数。诊断成本包括挂号费 (诊察费)、检查费、检验费。成本参数基于上海、江苏、山东、浙江、四川、重庆及陕西的医疗服务收费目录中相关项目的平均值。8基因NGS检验费用为7 800.00元, 3基因PCR检验费用为2 236.58元。

治疗成本为药品费用。药品价格从公开价格网站获得, 并根据各治疗方案说明书计算各治疗方案的年治疗费用。由于数据可及性等原因, 结合专家咨询结果, 本研究仅考虑对NSCLC患者一线治疗成本, 暂不考虑患者疾病进展、终末期等其他治疗成本。

1.2.3 模型基础分析。为评价健康产出和成本的科学选择, 本研究计算ICER, 并根据WHO人均GDP与ICER评价标准: (1) ICER<1倍人均GDP为极具成本-效果; (2) 1倍人均GDP≤ICER<3倍人均GDP为具有成本-效果; (3) ICER≥3倍人均GDP为不具有成本-效果。2022年, 我国人均GDP为85 698.00元。本研究以3倍人均GDP为基础分析判断阈值, 分析何种方案更具有成本-效果。

1.2.4 模型敏感性分析。开展单因素敏感性分析、概率敏感性分析测量模型的不确定性。单因素敏感性分析中, 对参数上下调整15%, 并记录结果。概率敏感性分析中, 概率参数、效用值参数为Beta分布, 效果参数为lognormal分布, 成本参数为Gamma分布。

## 2 研究结果

### 2.1 文献综述结果

2.1.1 文献筛选流程及结果。初检共获得相关文献608篇, 其中, PubMed获得文献258篇, The Cochrane Library获得文献60篇, 中国知网获得文献188篇, 万方数据库102篇。经过逐层筛选后最终纳入4篇研究文献。

2.1.2 文献基本特征。本研究共纳入4篇文献<sup>[13-16]</sup>, 发表国家包括意大利、巴西、新加坡、澳大利亚等。研究视角包括卫生体系和医保支付者。3篇研究采用序贯检测作为对照组。2篇研究采用成本-效用分析, 2篇研究采用成本-效果分析和成本比较分析。纳入研究的基本特征见表2。根据2022年CHEERS进行文献评价, 4篇文献平均得分为18分, 文献质量中等。

2.1.3 文献研究结果总结。4篇研究中, 2篇研究认为采用NGS诊断NSCLC相比于其他传统检测方法具有经济性的研究。有研究<sup>[13]</sup>表明, 与序贯单基因检测方法对比, 8个基因的NGS联合检测能够节约605欧元的检测成本, 且样本周转时间减少3天。另一研究<sup>[14]</sup>表明, 与单个基因检测序贯检测相比, 30个基因的NGS联合检测每增加1%患者接受靶向治疗, 需要多花110.2美

元，该研究认为其具有经济性。

而另外2篇研究认为采用NGS不具有经济性。1篇研究认为与单个基因检测或多个基因序贯检测相比，3个基因的NGS联合检测每正确检测出1例基因突变需要额外花费2 830.60~3 614.40美元，每增加1质量调整生命年（Quality Adjusted Life, QALY）需要额外花费214 000.00美元<sup>[15]</sup>。另外1篇研究表明，与不检测相比，NGS每增加1年的LYs或QALY，需要多花费476 625.00美元<sup>[16]</sup>，因此认为其不具有经济性。

综上所述，一方面，采用NGS联合基因检测，相比于传统单基因序贯检测方法，能够节约样本周转时间和肿瘤样本量，肿瘤正确诊断率有所提高。然而，NGS能带来的QALY或LY的增加是有限的，主要原因是不同治疗方案间的差异是不显著的。基于QALY或LY作为结局指标时，计算得到的ICER非常高，因此，通常被认为不具有经济性。然而，NGS的经济价值也许被低估的原因是其每多正确诊断1例，代表的是其获得更优治疗的机会。另一方面，检测的基因数量也是影响NGS是否具有经济性的因素之一。从上述文献可知，检测基因数量超过3个时，NGS开始显现出一定的经济性。

### 2.2 模型研究结果

2.2.1 基础分析结果。模型基础分析结果显示：与3基因PCR相比：（1）采用8基因NGS每多正确检出1例NSCLC患者的突变基因型需要增加的诊断成本为14 887.77元，约为0.17倍人均GDP。（2）采用8基因NGS每增加NSCLC患者1年LYs需要增加的诊断成本为97 501.18元，约为1.10倍人均GDP。（3）采用8基因NGS每增加NSCLC患者1年LYs需要增加的总成本为480 897.9元，约为5.60倍人均GDP（表3）。本研究以“每增加1年LYs需要增加的诊断成本（元/例）”作为最终结局指标，按3倍人均GDP 257 094.00元作为判断阈值，可认为8基因NGS相比于3基因PCR具有一定的成本-效果。

2.2.2 敏感性分析结果。（1）单因素敏感性分析结果、结果显示，对每增加1年LYs需要增加的诊断成本结果影响最大的参数分别是3基因PCR（EGFR）灵敏度、8基因NGS（EGFR）灵敏度、3基因PCR（ALK）灵敏度、8基因NGS（ALK）灵敏度、BRAF阳性LYs（图2）。

（2）概率敏感性分析结果（图3）。

表3 基础分析结果

项目	8基因NGS	3基因PCR	差值
诊断效果结果			
正确检出率* (%)	93.81	56.44	37.37
治疗效果结果			
总生命年(年)	3.27	3.21	0.06
成本结果			
总诊断成本(元/例)	8 407.17	2 843.75	5 563.42
总治疗成本(元/例)	125 694.20	103 817.58	21 876.62
总成本(元/例)	134 101.36	106 661.33	27 440.03

\*示正确检出率，即每检查10 000万例NSCLC患者，能正确检测出突变基因型的比率。

当阈值为3倍人均GDP时，8基因NGS相比于3基因PCR具有成本-效果的概率为61.02%。模型结果具有一定的稳健性。

### 3 讨论

本研究结果表明，基于2021年我国3倍人均GDP（242 928.00元）作为判断阈值，与3基因PCR相比，8基因NGS每增加NSCLC患者1年LYs需要增加的诊断成本为94 452.50元，低于判断阈值，具有一定的成本-

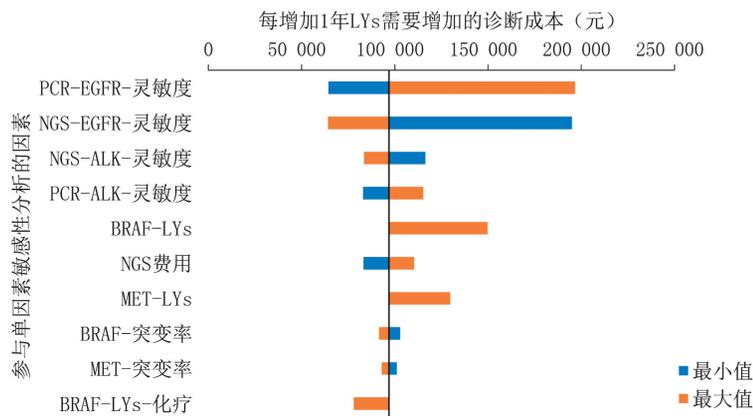


图2 8基因NGS与3基因PCR对比的单因素敏感性分析结果

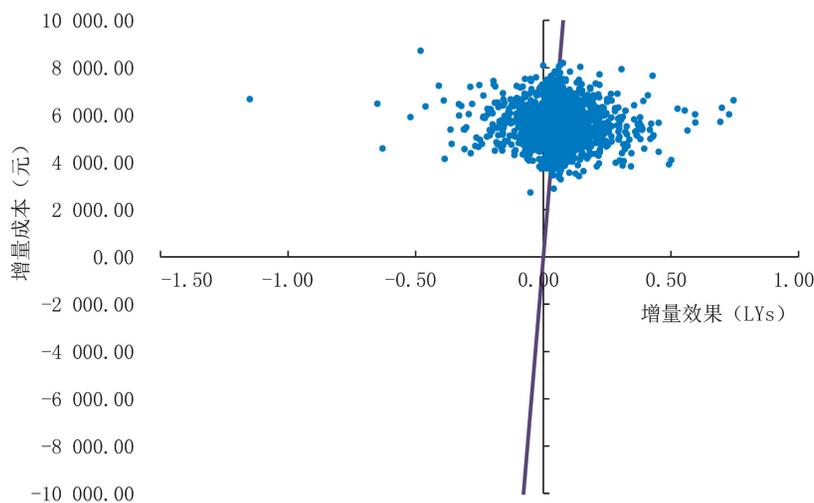


图3 8基因NGS与3基因PCR对比的ICER散点图

效果。

近年来, NGS越来越广泛地被应用于NSCLC的基因检测, 用以指导NSCLC的精准治疗。与传统基因检测方法相比, NGS具有明显的技术优势, 例如可以覆盖各种变异形式或用于血液样本检测等。然而, NGS由于价格较高, 目前尚未纳入各地医保支付范围, 且临床应用有限。因此, 本研究可以为医保部门、医疗卫生机构提供NGS经济性方面的证据, 从而支持NGS的医保准入和临床应用。

然而, 本研究仍然具有一定局限性。首先, 本研究未涵盖所有治疗方案, 且部分驱动基因阳性突变的治疗方案待更新。其次, 缺少治疗效果数据。部分研究纳入的靶向治疗方案临床试验成熟度较低, 且无法获取其生存时间、无进展生存时间及模型外推LYs。部分数据基于假设或其他癌种的临床试验数据, 具有一定偏差, 未来有待进一步更新数据。此外, 治疗方案价格变动可能性较大, 部分研究纳入的靶向治疗方案尚未被纳入医保, 未来的价格可能进一步下降。最后, 伴随诊断类技术的经济学评价具有一定的难度。模型中涉及的治疗方案复杂, 模型分析难度大。若对所有治疗方案进行完整的卫生经济学评估, 模型分析难度将会增加数倍。故简化处理, 采用已发表的成本-效果研究数据或基于临床试验的生存数据进行合理假设所以研究结果可能存在一定的偏差。另外, 经济性评价阈值难以确定, 采用经济性评价阈值(3倍人均GDP)可能存在一定局限性。

综上所述, 基于现阶段的数据, 8基因NGS相比于3基因PCR可能具有一定的成本-效果, 但仍需要结合更新的治疗方案, 进一步更新数据, 完善研究结果和结论。

#### 参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] 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]. 中华肿瘤杂志, 2021,43(6):31.
- [3] WEN S, DAI L, WANG L, et al. Genomic signature of driver genes identified by target next-generation sequencing in Chinese non-small cell lung cancer[J]. The oncologist, 2019,24(11): e1070-e1081.
- [4] AGUIAR P N, HAALAND B, PARK W, et al. Cost-effectiveness of osimertinib in the first-line treatment of patients with EGFR-mutated advanced non-small cell[J]. Lung cancer, 2018, 4(8):1080-1084.
- [5] GUAN H, SHENG Y, GUO W, et al. Cost-effectiveness of alectinib for patients with untreated alk-positive non-small cell lung cancer in China[J]. Advances in therapy, 2019,36(5):1114-1125.
- [6] BECA J M, WALSH S, RAZA W, et al. Cost-effectiveness analysis of first-line treatment with crizotinib in ROS1-rearranged advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) in Canada[J]. BMC cancer, 2021,21(1):1162.
- [7] GAO T, LIU J, WU J. Cost-effectiveness analysis of dabrafenib plus trametinib and vemurafenib as first-line treatment in patients with BRAF V600 mutation-positive unresectable or metastatic melanoma in China[J]. Intj environ Res Public Health, 2021,18(12):6194.
- [8] MU Y, YANG K, HAO X, et al. Clinical characteristics and treatment outcomes of 65 patients with braf-mutated non-small cell lung cancer[J]. Frontiers in oncology, 2020,28(10):603.
- [9] LU S. Durvalumab + chemotherapy in patients (pts) with advanced EGFR mutation-positive (EGFRm) NSCLC whose disease progressed on first-line (1L) osimertinib: An ORCHARD study interim analysis[J]. Annals of oncology, 2022,33(Suppl 2): S27-S70.
- [10] LU S. Phase II study of savolitinib in patients (pts) with pulmonary sarcomatoid carcinoma (PSC) and other types of non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring MET exon 14 skipping mutations (METex14+)[J]. Journal of clinical oncology, 2020,38(15 suppl):9519.
- [11] AWAD M M, LEONARDI G C, KRAVETS S, et al. Impact of MET inhibitors on survival among patients with non-small cell lung cancer harboring MET exon 14 mutations: a retrospective analysis[J]. Lung cancer, 2019(133):96-102.
- [12] ZHANG S, NAGASAKA M. Spotlight on sotorasib (AMG 510) for KRASG12C positive non-small cell lung cancer[J]. Lung cancer: targets and therapy, 2021(12):115-122.
- [13] DALIOLIO F G, CONCI N, ROSSI G, et al. Comparison of sequential testing and next generation sequencing in advanced lung adenocarcinoma patients—a single centre experience[J]. Lung cancer (Amsterdam, Netherlands), 2020(149):5-9.
- [14] SCHLUCKEBIER L, CAETANO R, GARAY U O, et al. Cost-effectiveness analysis comparing companion diagnostic tests for EGFR, ALK, and ROS1 versus next-generation sequencing (NGS) in advanced adenocarcinoma lung cancer patients[J]. BMC cancer, 2020,20(1):875-876.
- [15] TAN A C, LAI G G Y, TAN G S, et al. Utility of incorporating next-generation sequencing (NGS) in an Asian non-small cell lung cancer (NSCLC) population: Incremental yield of actionable alterations and cost-effectiveness analysis[J]. Lung cancer (Amsterdam, Netherlands), 2020(149):207-215.
- [16] DOBLE B, JOHN T, THOMAS D, et al. Cost-effectiveness of precision medicine in the fourth-line treatment of metastatic lung adenocarcinoma: An early decision analytic model of multiplex targeted sequencing[J]. Lung cancer, 2017(131):22-35.

[收稿日期: 2023-07-27] (编辑: 高非)