HER-2阳性晚期胃癌多种序贯治疗方案的成本-效用分析Δ

刘娜娜*,管　欣,胡　霞#(中国药科大学国际医药商学院,南京　211198)

中图分类号　R956;R735.2　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408(2025)13-1629-06
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2025.13.13

摘　要　目的　从中国卫生体系的角度,评估不同序贯治疗方案治疗人表皮生长因子受体2(HER-2)阳性晚期胃癌的经济性。**方法**　从ToGA、WJOG 4007和RAINBOW-Asia试验中获取生存数据,采用网状Meta分析进行调整。构建四状态Markov模型评估6种治疗序列的经济性,模拟时限为终身,循环周期为4周(28 d),模型的主要输出参数包括总成本、质量调整生命年(QALY)和增量成本-效果比(ICER)。通过敏感性分析检验基础分析结果的稳健性,并对曲妥珠单抗进行降价情境分析。**结果**　相比化疗序贯紫杉醇,曲妥珠单抗联合化疗序贯紫杉醇或伊立替康或雷莫西尤单抗联合紫杉醇的ICER分别为349 845.25、772 410.64、2 510 470.39元/QALY,均超过3倍我国2023年人均国内生产总值(GDP)作为的意愿支付(WTP)阈值(268 074元/QALY),显示化疗序贯紫杉醇方案为最优治疗方案。敏感性分析结果证明了基础分析结果的稳健性。情境分析结果表明,当曲妥珠单抗降价幅度大于20%时,在本研究的WTP阈值下,曲妥珠单抗联合化疗序贯紫杉醇方案开始具有经济性。**结论**　在以3倍我国2023年人均GDP作为WTP阈值时,化疗序贯紫杉醇是治疗HER-2阳性晚期胃癌的最优方案,曲妥珠单抗联合化疗序贯紫杉醇为次优方案。随着医保政策优化力度的增大,曲妥珠单抗联合化疗序贯紫杉醇有望成为最具经济性的治疗方案。

关键词　HER-2阳性晚期胃癌;化疗;紫杉醇;曲妥珠单抗;序贯治疗;成本-效用分析;网状Meta分析;Markov模型

Cost-utility analysis of multiple sequential treatment regimens for HER-2 positive advanced gastric cancer

LIU Nana, GUAN Xin, HU Xia (School of International Pharmaceutical Business, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE To evaluate the cost-effectiveness of different sequential treatment regimens for human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2)-positive advanced gastric cancer from the perspective of the Chinese health system. **METHODS** Survival data were obtained from the ToGA, WJOG 4007 and RAINBOW-Asia trials, and adjusted using network meta-analysis. A four-state Markov model was constructed to evaluate the cost-effectiveness of six treatment sequences, with a lifetime simulation horizon and a cycle period of 4 weeks (28 d), and the main output parameters of the model included total costs, quality-adjusted life year (QALY), and incremental cost-effectiveness ratio (ICER). Sensitivity analysis was conducted to test the robustness of the basic analysis results, and a price reduction scenario analysis for trastuzumab was performed. **RESULTS** Compared with chemotherapy sequentially treated with paclitaxel, the ICER of trastuzumab combined with chemotherapy sequentially treated with paclitaxel, or irinotecan, or ramucirumab plus paclitaxel were 349 845.25, 772 410.64, and 2 510 470.39 yuan/QALY, respectively, all exceeding three times China's 2023 per capita gross domestic product (GDP) (268 074 yuan/QALY) as the willingness-to-pay (WTP) threshold. This indicated that chemotherapy sequential paclitaxel was the optimal treatment regimen. The sensitivity analysis confirmed the robustness of the basic analysis. The scenario analysis showed that when trastuzumab was reduced by more than 20%, trastuzumab combined with chemotherapy sequentially treated with paclitaxel became cost-effective under this study's WTP threshold. **CONCLUSIONS** When using three times China's 2023 per capita GDP as the WTP threshold, chemotherapy sequentially treated with paclitaxel is the optimal regimen for HER-2 positive advanced gastric cancer, with trastuzumab combined with chemotherapy sequentially treated with paclitaxel as the second best option. With enhanced medical insurance optimization, trastuzumab combined with chemotherapy sequentially treated with paclitaxel is expected to become the most cost-effective treatment regimen.

KEYWORDS　HER-2 positive advanced gastric cancer; chemotherapy; paclitaxel; trastuzumab; sequential therapy; cost-utility analysis; network meta-analysis; Markov model

胃癌是指原发于胃的上皮源性恶性肿瘤。据我国肿瘤登记中心统计,2022年我国胃癌新发病例约为35.87万、死亡人数约为26.04万,胃癌发病率及死亡率分别居我国恶性肿瘤第5位和第3位[1],已成为我国重大的公共卫生问题,给患者和医疗卫生体系带来了巨大负担。胃癌早期症状不明显,大部分患者在首次诊断时已

Δ **基金项目**　江苏省高校哲学社会科学研究一般项目(No. 2023SJYB0076)

* **第一作者**　硕士研究生。研究方向:药物经济学、医药政策。E-mail:lnn1647450265@163.com

\# **通信作者**　副教授,硕士生导师,博士。研究方向:医药产业经济与政策。E-mail:hulele2000@163.com

进入中晚期[2]。因此，针对晚期胃癌患者开展分子分型研究并制定精准治疗策略，成为临床诊疗的重要方向。

根据人表皮生长因子受体2（human epidermal growth factor receptor-2，HER-2）的状态，晚期胃癌可以分为HER-2阳性晚期胃癌和HER-2阴性晚期胃癌。其中，HER-2基因扩增和蛋白过表达（即HER-2阳性）是胃癌中常见的分子异常表现，其过表达频率为4.4%～53.4%，平均约为17.9%[3]。目前，针对HER-2阳性晚期胃癌的治疗方案主要以全身化疗为主。中国临床肿瘤学会（the Chinese Society of Clinical Oncology，CSCO）发布的《中国临床肿瘤学会（CSCO）胃癌诊疗指南2023》推荐将曲妥珠单抗联合化疗作为HER-2阳性晚期胃癌的首选一线治疗方案，并将伊立替康、紫杉醇、雷莫西尤单抗或多西他赛单药治疗，或紫杉醇与雷莫西尤单抗联合治疗作为该病的二线治疗方案。

目前，我国关于HER-2阳性晚期胃癌的药物经济学研究较为有限，主要集中于对比靶向治疗与传统化疗的经济性[4—5]，且大多局限于单一药物或治疗方案的经济性评估，尚未见探讨不同治疗线数之间的最佳治疗顺序问题。基于此，本研究依据《中国临床肿瘤学会（CSCO）胃癌诊疗指南2023》的推荐方案，结合临床实践中的一线和二线药物，运用药物经济学评价工具，探索针对HER-2阳性晚期胃癌患者的最优治疗序列，以期为促进临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床数据的提取与处理

一线药物曲妥珠单抗联合化疗与单独化疗的临床数据来源于ToGA试验。ToGA试验是一项国际多中心的Ⅲ期随机对照试验，评估了曲妥珠单抗联合化疗与单独化疗对HER-2阳性晚期胃癌的治疗效果，共纳入584例中位年龄为58.9岁的患者，其中51%为亚裔[6]。该试验结果表明，与单独化疗相比，曲妥珠单抗联合化疗使HER-2阳性晚期胃癌患者的中位总生存期（overall survival，OS）延长了2.7个月，中位无进展生存期（progression-free survival，PFS）延长了1.2个月[6]。

二线药物由于缺乏单用紫杉醇、单用伊立替康及雷莫西尤单抗联合紫杉醇方案之间“头对头”的临床试验，故本研究根据PICOS原则制定纳排标准，在PubMed、Web of Science、Cochrane Library、中国知网、万方数据知识服务平台、维普网等数据库中检索相关文献。本研究采用主题词与自由词相结合的方式进行检索，中文检索词包括“胃肿瘤”“胃癌”“临床试验”“随机对照试验”“紫杉醇”“伊立替康”“雷莫西尤单抗”；英文检索词包括“stomach neoplasms”“stomach cancer”“gastric cancer”“metastatic”“advanced”“HER-2”“HER2”“clinical trials”“randomized clinical”“paclitaxel”“irinotecan”“ramucirumab”。检索时限自建库至2024年10月31日。首先，检索并收集国内外关于单用紫杉醇、单用伊立替康及雷莫西尤单抗联合紫杉醇方案治疗HER-2阳性晚期胃癌的临床研究；随后，运用网状Meta分析（network meta-analysis，NMA）调整生存数据；初步检索后，共得到560篇相关文献，经去重、题目和摘要筛选以及全文阅读，最终纳入了2篇文献[7—8]（限于篇幅，文献筛选流程图请扫描本文首页二维码，进入“增强出版”页面查看附图1）。

纳入的2项研究分别为WJOG 4007试验和RAINBOW-Asia试验。WJOG 4007试验是一项随机Ⅲ期对照试验，比较了伊立替康与紫杉醇对一线化疗失败的HER-2阳性晚期胃癌患者的疗效；该研究纳入了来自日本37个中心的223例患者，以OS作为主要结局指标[7]。RAINBOW-Asia试验是一项随机、多中心、双盲的Ⅲ期试验，探索了紫杉醇联合或不联合雷莫西尤单抗二线治疗HER-2阳性晚期胃癌患者的疗效和安全性；该研究针对亚洲人群设计，其中中国患者占总患者人数的87%[8]。基于以上临床试验，本研究以单用紫杉醇组作为对照组，采用风险比（hazard rate，HR）及其95%置信区间（confidence interval，CI）作为统计指标，计算单用伊立替康组或雷莫西尤单抗联合紫杉醇组相对于对照组的合并HR，对生存数据进行间接调整。结果见表1。

表1 单用伊立替康或雷莫西尤单抗联合紫杉醇相对单用紫杉醇的合并HR

分组	生存曲线	合并HR	参数下限	参数上限	分布类型	参数来源
单用伊立替康组	OS曲线	1.10	0.86	1.50	Log-Normal	NMA
	PFS曲线	1.10	0.87	1.50	Log-Normal	NMA
雷莫西尤单抗联合紫杉醇组	OS曲线	0.96	0.77	1.20	Log-Normal	NMA
	PFS曲线	0.77	0.61	0.95	Log-Normal	NMA

1.2 目标人群

依据本研究纳入药品的适应证，确定目标人群为HER-2阳性晚期胃癌患者。具体纳入标准为：（1）经组织学确诊为HER-2阳性晚期胃癌；（2）东部肿瘤协作组（Eastern Cooperative Oncology Group，ECOG）体能状态评分为0～2分；（3）患者的肿瘤样本在免疫组化（immunohistochemistry，IHC）和荧光原位杂交（fluorescence in situ hybridization，FISH）检测中显示为IHC 3+或FISH阳性；（4）需完整报告OS及PFS曲线。排除标准为：既往患过转移性疾病、充血性心力衰竭、透壁性心肌梗死、不受控制的高血压（收缩压＞180 mmHg或舒张压＞100 mmHg，1 mmHg＝0.133 kPa）以及需要药物治疗的心绞痛、心脏瓣膜病和高危心律失常者。

1.3 治疗方案

本研究参照《中国临床肿瘤学会（CSCO）胃癌诊疗指南2023》的推荐，根据疾病进展过程对临床实践中的一线和二线药物序贯使用。由于该指南推荐的二线药物多西他赛在临床试验中未完整报告OS及PFS曲线，因此不符合本研究的纳入标准。三线治疗阶段采用姑息治疗或最佳支持治疗。最终纳入的6个治疗序列为：一线化疗+二线紫杉醇（序列①）；一线化疗+二线伊立替康（序列②）；一线化疗+二线雷莫西尤单抗联合紫杉醇（序列③）；一线曲妥珠单抗联合化疗+二线紫杉醇（序列④）；一线曲妥珠单抗联合化疗+二线伊立替康（序列⑤）；一线曲妥珠单抗联合化疗+二线雷莫西尤单抗联合紫杉醇（序列⑥）。

具体用药方案为：曲妥珠单抗于第1天以8 mg/kg负荷剂量静脉输注，之后每3周以6 mg/kg维持剂量静脉输注。化疗方案包括卡培他滨1 000 mg/m^2，每天口服2次，持续2周后休息1周；顺铂于第1天以80 mg/m^{2}静脉注射，每3周1次。伊立替康在每周期的第1天和第15天以150 mg/m^{2}静脉注射，每4周为1个周期。联合方案中，雷莫西尤单抗在第1天和第15天以8 mg/kg静脉注射；紫杉醇在第1、8、15天以80 mg/m^{2}静脉注射，每4周为1个周期。单药紫杉醇在第1、8、15天以80 mg/m^{2}静脉注射，每4周为1个周期。

1.4 模型构建

本研究使用Excel构建Markov模型，以评估不同序贯方案治疗HER-2阳性晚期胃癌患者的经济性。根据HER-2阳性晚期胃癌的临床特点及公开发表的肿瘤药物经济学模型，本研究构建的模型包括PFS、疾病进展（progressive disease，PD）、终末期（end-stage PD）及死亡（death）4个状态（图1）。患者在PFS阶段接受一线治疗药物，当PD时转为二线治疗药物，进入终末期则采用最佳支持治疗。不同于一般的静态Markov模型，本研究构建的模型灵活地桥接了后续治疗的转移概率，实现了转移概率的周期可变，更符合患者疾病发展特征；同时，本研究根据治疗药物差异，区别于PD状态单独设定了终末期状态，细化了不同疾病状态下的用药顺序，能更加精准地追踪患者的PD路径。基于临床研究中患者的基线特征，本模型将患者的起始年龄设为60岁，循环周期设为4周（28 d），研究时限设为终身，经历207个循环。模型的产出为总成本、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）。根据《中国药物经济学评价指南2020》[9]，成本和健康效用值的贴现率设为5%，意愿支付（willingness-to-pay，WTP）阈值为1～3倍我国2023年人均国内生产总值（gross domestic product，GDP），即89 358～268 074元/QALY。

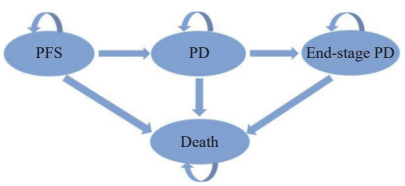

图1 Markov模型转移路径

1.5 生存分析

一般采用药物经济学评价方法研究某一药物治疗特定阶段的经济性时，往往会忽略患者的用药连续性及缺乏不同治疗序列的经济性比较。基于此，本研究采用序贯的方法桥接一线及二线用药过程，将一线治疗药物的PFS加二线治疗药物的OS作为患者的OS[10—11]，从而全面、动态地考虑了患者的PD过程。具体步骤为：采用Guyot算法重构个体患者数据，利用图形数字化软件GetData提取临床试验中的PFS和OS曲线数据；将清洗后的数据通过R语言的SurvHE程序包进行参数化生存分析，选择Exponential、Weibull、Log-Logistic、Log-Normal、Gompertz和Generalized Gamma共6种拟合函数，并结合赤池信息准则（Akaike information criterion，AIC）、贝叶斯信息准则（Bayesian information criterion，BIC）及视觉检查，确定最佳拟合函数。其中，转移概率依据周挺等[12]提供的Markov动态模型范式计算。

1.6 成本和效用参数

1.6.1 成本参数

本研究从中国卫生体系角度出发，故仅需考虑直接医疗成本，包括药品费用、药品管理费用、疾病管理费用及不良反应管理成本。药品费用采用米内网（https://www.menet.com.cn/）最新中标挂网价格，根据《中国居民营养与慢性病状况报告（2020年）》，药物剂量基于18岁以上中国成年人的平均身高165 cm、体重65 kg和体表面积1.72 m^{2}计算[13]。药品管理费用和疾病管理费用中纳入的各项目的单价通过查询江苏省医疗服务价格项目目录（2023版）确定。根据《中国药物经济学评价指南2020》[9]和不良事件通用术语标准6.0版，本研究纳入临床试验中发生率≥5%且严重等级≥3的不良反应，其费用数据来源于临床试验和药物经济学文献，并按照2024年价格进行调整。具体成本参数及分布见表2。

表2 成本参数及分布

参数名称	基础值	参数下限	参数上限	分布类型	参数来源
药品费用/(元/周期)					
曲妥珠单抗负荷剂量	7 335.47	5 868.37	8 802.56	Gamma	米内网
曲妥珠单抗维持剂量	5 501.60	4 401.28	6 601.92	Gamma	米内网
化疗	358.15	286.52	429.78	Gamma	米内网
伊立替康	6 500.05	5 200.04	7 800.06	Gamma	米内网
雷莫西尤单抗	45 489.18	36 391.35	54 587.02	Gamma	米内网
紫杉醇	823.67	658.94	988.41	Gamma	米内网
最佳支持治疗	9 576.90	7 661.52	11 492.28	Gamma	文献[14]
药品管理费用/(元/次)					
诊查费	12.00	9.60	14.40	Gamma	江苏省医疗服务价格项目目录(2023版)
抗肿瘤药物化学配置费	40.00	32.00	48.00	Gamma	江苏省医疗服务价格项目目录(2023版)
静脉输注费	10.00	8.00	12.00	Gamma	江苏省医疗服务价格项目目录(2023版)
护理费	13.00	10.40	15.60	Gamma	江苏省医疗服务价格项目目录(2023版)
疾病管理费用/(元/次)					
血常规	12.00	9.60	14.40	Gamma	江苏省医疗服务价格项目目录(2023版)
血生化	111.00	88.80	133.20	Gamma	江苏省医疗服务价格项目目录(2023版)
尿常规	4.50	3.60	5.40	Gamma	江苏省医疗服务价格项目目录(2023版)
心电图	12.00	9.60	14.40	Gamma	江苏省医疗服务价格项目目录(2023版)
CT扫描	80.00	64.00	96.00	Gamma	江苏省医疗服务价格项目目录(2023版)
不良反应管理成本/(元/次)					
高血压	9.55	7.64	11.45	Gamma	文献[15]
恶心	293.01	234.41	351.61	Gamma	文献[16]
呕吐	293.01	234.41	351.61	Gamma	文献[16]
腹泻	293.01	234.41	351.61	Gamma	文献[16]
中性粒细胞减少症	3 180.85	2 544.68	3 817.02	Gamma	文献[4]
血小板减少	22 581.80	18 065.44	27 098.16	Gamma	文献[16]
贫血	3 465.92	2 772.74	4 159.10	Gamma	文献[17]
白细胞减少症	2 730.00	2 184.00	3 276.00	Gamma	文献[17]
厌食	101.00	80.80	121.20	Gamma	文献[18]

1.6.2 效用参数

健康效用值反映了患者在不同健康状态下的生存质量。由于国内缺乏相关疾病健康效用值的研究数据，

故本研究PFS状态的效用值直接采用了ToGA试验的效用权重[19]，即曲妥珠单抗联合化疗组为0.815，化疗组为0.797。PD状态的效用值采用英国国家卫生与临床优化研究所关于晚期胃癌的技术评估指南规定的PD状态效用值，各组均为0.577[20]。终末期阶段实质上是PD阶段的延续，因此两者的效用值相同。基于现有的胃癌经济学评价文献，考虑到本研究的效用值区分了曲妥珠单抗联合化疗组和化疗组，因此不纳入负效用对结果的影响。具体效用参数及分布见表3。

表3　效用参数及分布

参数名称	基础值	参数下限	参数上限	分布类型	参数来源
PFS(曲妥珠单抗联合化疗组)	0.815	0.652	0.978	Beta	文献[19]
PFS(化疗组)	0.797	0.638	0.956	Beta	文献[19]
PD	0.577	0.462	0.692	Beta	文献[20]
终末期	0.577	0.462	0.692	Beta	文献[20]

1.7　敏感性分析

为验证模型的稳健性，本研究通过单因素敏感性分析来评估各项参数对结果的影响。对于能够获取95%CI的参数，以其95%CI为参数的上、下限值；对于无法获取95%CI的参数，以基础值±20%为参数的上、下限值[21]，并对各ICER基础值影响最大的10个参数绘制旋风图。同时，本研究还采用1 000次蒙特卡罗模拟进行概率敏感性分析，通过随机取值探索各参数同时变化时对基础分析结果的影响，并绘制成本-效果平面散点图和成本-效果可接受曲线。

1.8　情境分析

近年来，我国不断推动医保支付标准的调整，使创新药物的降价力度逐步增大；同时，随着生物类似药技术的不断进步，物美价廉的国产仿制药开始进入市场，激烈的市场竞争促使药品降价。因此，综合考虑医保政策的持续优化以及国产生物类似药上市带来的市场竞争，本研究对曲妥珠单抗进行了降价情境分析。

2　结果

2.1　生存分析结果

2.1.1　一线药物的生存分析结果

曲妥珠单抗联合化疗和单纯化疗的OS曲线均采用Weibull分布，PFS曲线均采用Log-Logistic分布（限于篇幅，视觉检查图请扫描本文首页二维码，进入“增强出版”页面查看附图2）。通过将拟合曲线与原始曲线的中位值进行对比（表4），可知拟合效果较好。

表4　两组一线方案拟合后的生存曲线与原始曲线的OS、PFS中位值对比（月）

组别	原始中位OS (95%CI)	拟合后中位OS (95%CI)	原始中位PFS (95%CI)	拟合后中位PFS (95%CI)
曲妥珠单抗联合化疗组	13.80(12.00～16.00)	13.40(11.90～16.00)	6.70(6.00～8.00)	6.90(6.20～7.90)
化疗组	11.10(10.00～13.00)	11.20(9.60～12.60)	5.50(5.00～6.00)	5.20(4.90～5.60)

2.1.2　二线药物的生存分析结果

单用紫杉醇组作为二线治疗方案的对照组，其OS和PFS曲线的参数通过不同试验的平均值进行拟合。在WJOG 4007试验和RAINBOW-Asia试验中，单用紫杉醇方案的OS和PFS曲线均采用了Log-Logistic分布。通过计算参数的平均值，得出OS曲线的平均形状参数为2.41、平均尺度参数为8.36，PFS曲线的平均形状参数为2.53、平均尺度参数为3.28。经过视觉检查可知，拟合后的曲线显示出较好的拟合度。单用伊立替康和雷莫西尤单抗联合紫杉醇的OS及PFS曲线分别由NMA得出的合并HR拟合，经过视觉检查可知，雷莫西尤单抗联合紫杉醇的OS及PFS均长于单用伊立替康的OS及PFS（限于篇幅，此处视觉检查图请扫描本文首页二维码，进入“增强出版”页面查看附图3、附图4）。

2.2　基础分析结果

基础分析结果显示，一线治疗采用化疗时，二线序贯紫杉醇、伊立替康和雷莫西尤单抗联合紫杉醇的人均QALY分别为0.92、0.87和0.94，相关的人均治疗成本分别为54 215.92、78 845.07和401 502.86元；当一线治疗采用曲妥珠单抗联合化疗时，二线序贯紫杉醇、伊立替康和雷莫西尤单抗联合紫杉醇的人均QALY分别为1.08、1.03和1.10，相应的人均治疗成本分别为110 191.16、139 181.09和506 100.59元。总体比较来看，在以1～3倍我国2023年人均GDP为WTP阈值（89 358～268 074元/QALY）的前提下，一线治疗无论是使用化疗还是曲妥珠单抗联合化疗，二线序贯紫杉醇都为绝对优势方案，序贯伊立替康都为劣势方案，而序贯雷莫西尤单抗联合紫杉醇都为不经济方案。结果见表5。

表5　基于序列①及序列④的基础分析结果

序列编号	一线治疗方案	二线治疗方案	成本/元	效用/QALY	增量成本/元	增量效用/QALY	ICER/(元/QALY)或结论
①	化疗	紫杉醇	54 215.92	0.92			
②	化疗	伊立替康	78 845.07	0.87	24 629.15	−0.05	绝对劣势方案
③	化疗	雷莫西尤单抗联合紫杉醇	401 502.86	0.94	347 286.94	0.02	17 364 347.00
④	曲妥珠单抗联合化疗	紫杉醇	110 191.16	1.08			
⑤	曲妥珠单抗联合化疗	伊立替康	139 181.09	1.03	28 989.93	−0.05	绝对劣势方案
⑥	曲妥珠单抗联合化疗	雷莫西尤单抗联合紫杉醇	506 100.59	1.10	395 909.43	0.02	19 795 471.50

注：序列②③以序列①为参照；序列⑤⑥以序列④为参照。

基于以上分析结果得出一线曲妥珠单抗联合化疗组的人均QALY显著高于单用化疗组，因此将“化疗+紫杉醇（序列①）”设定为标准组，分别与序列④、⑤、⑥进行对比。结果显示，序列①与序列④、⑤和⑥的人均QALY差值均高于0.10，但由于单抗类药物价格昂贵，人均成本差异也较大，同时每增加1个QALY的成本从低到高依次为序列④、序列⑤、序列⑥，均超过3倍我国2023年人均GDP（268 074元/QALY），最终显示序列①为最优治疗方案。具体分析结果见表6。

2.3　敏感性分析结果

2.3.1　单因素敏感性分析结果

根据基础分析结果，将最具成本-效用优势的序列①（标准组）分别与其他序列进行单因素敏感性分析，结果可知，整体来看，疗效参数的HR、药物成本及效用参

表6　基于序列①的综合对比基础分析结果

序列编号	治疗序列	成本/元	效用/QALY	增量成本/元	增量效用/QALY	ICER/(元/QALY)
①	化疗+紫杉醇	54 215.92	0.92			
④	曲妥珠单抗联合化疗+紫杉醇	110 191.16	1.08	55 975.24	0.16	349 845.25
⑤	曲妥珠单抗联合化疗+伊立替康	139 181.09	1.03	84 965.17	0.11	772 410.64
⑥	曲妥珠单抗联合化疗+雷莫西尤单抗联合紫杉醇	506 100.59	1.10	451 884.67	0.18	2 510 470.39

数对ICER值的影响较为显著；具体而言，相较于序列①，序列④中当曲妥珠单抗联合化疗组PFS状态的效用值上调时，ICER值可能低于3倍我国2023年人均GDP（268 074元/QALY），使序列④从不经济方案转变为经济方案（图2）。对于序列②、③、⑤、⑥，不论参数如何变化，其结果始终与基础分析结果保持一致，说明基础分析结果稳健（限于篇幅，序列②、③、⑤、⑥相较于序列①的单因素旋风图请扫描本文首页二维码，进入“增强出版”页面查看附图5～附图8）。

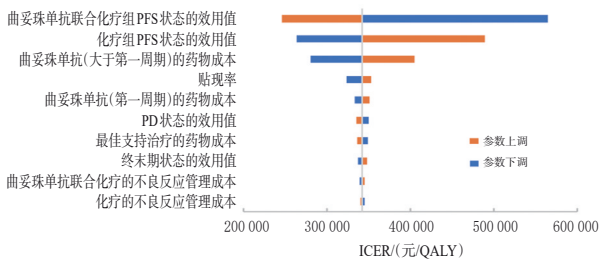

图2　序列④相较于序列①的单因素旋风图

2.3.2　概率敏感性分析结果

根据基础分析结果，将序列①（标准组）与其他序列进行概率敏感性分析，同时绘制成本-效果平面散点图（图3）和成本-效果可接受曲线（图4）。概率敏感性分析结果与基础分析结果一致——与序列②、③、⑤、⑥相比，序列①在1 000次蒙特卡罗模拟中始终表现为更具经济性，在WTP阈值范围内具有100%的概率，是最经济的治疗方案；相对于序列①，当WTP阈值达到2.14倍我国2023年人均GDP（191 226元/QALY）时，序列④具有经济性的概率为5%，并且随着WTP阈值的提高，其经济性逐步增加。

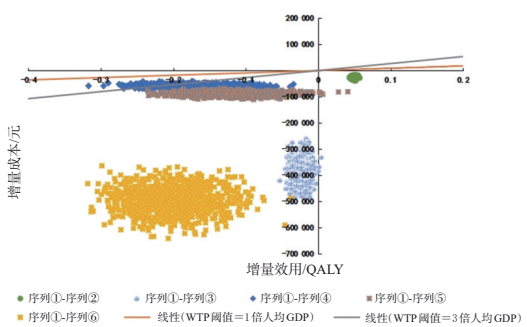

图3　成本-效果平面散点图

2.4　情境分析结果

根据基础分析结果，对曲妥珠单抗进行降价处理，分析不同降价梯度下序列④相对于序列①的经济性。

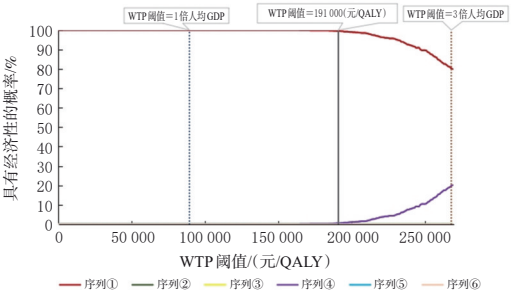

图4　成本-效果可接受曲线

结果显示，随着曲妥珠单抗价格的下降，序列④相对于序列①的ICER值也在同步下降。当曲妥珠单抗降价幅度大于20%（即150 mg单包装价格为1 270元）时，ICER值开始小于3倍我国2023年人均GDP（268 074元/QALY）；并且随着降价幅度的增大，序列④相对于序列①具有经济性的可能性也在不断增大（限于篇幅，具体变化趋势图请扫描本文首页二维码，进入“增强出版”页面查看附图9）。

3　讨论

本研究从中国卫生体系的角度出发，利用Markov模型评估了治疗HER-2阳性晚期胃癌的6种序列方案的经济性。结果显示，在一线或二线治疗中，使用单抗类药物能够为患者带来更高的效用，但在现有WTP阈值内，化疗序贯紫杉醇是最具经济性的治疗序列，曲妥珠单抗联合化疗序贯紫杉醇为次优方案；雷莫西尤单抗价格昂贵，导致相关治疗序列（序列③和⑥）不具有经济性。对曲妥珠单抗进行降价的情境分析结果表明，当曲妥珠单抗降价幅度大于20%时，曲妥珠单抗联合化疗序贯紫杉醇方案开始具有经济性；若进一步考虑我国医保政策的优化力度，以2024年医保准入药品的平均降幅63%为标准，那么曲妥珠单抗联合化疗序贯紫杉醇方案有望成为该疾病最具经济性的治疗序列。

目前，靶向治疗与化疗联合应用已成为HER-2阳性晚期胃癌的常见治疗方案，但该方案在使用过程中不仅涉及疗效差异，还伴随一定的不良反应。化疗药物通常会引起骨髓抑制、恶心呕吐、胃肠反应和脱发等；而靶向药物则可能提高一些特定不良反应的发生率，如曲妥珠单抗常导致心功能不全、皮疹和腹泻等[6]。综合来看，靶向治疗联合化疗的不良反应种类较多、发生率较高，但能显著延长患者生存期；单纯化疗虽然不良反应相对较少，但不良反应的作用强度大、持续时间长，且在耐药性和治疗后期副作用管理方面更具挑战性。因此，在治疗过程中，应密切监测患者的临床状态，根据实际情况灵活调整治疗方案，以平衡疗效与不良反应的风险。

本研究的优势在于对HER-2阳性晚期胃癌的治疗方案开展药物经济性评价时，综合、动态地考虑了药物跨线衔接的问题。目前，在胃癌领域尚未发现运用模型分析序贯治疗的研究，本研究运用Markov模型动态模拟患者的用药过程，较为全面地评估了不同序列治疗方案的经济性，为临床医生和患者提供了用药依据。

本研究的局限性在于缺乏中国人群的真实治疗数据，导致结果存在一定的不确定性和偏倚。首先，临床疗效参数存在不确定性：目前尚未见研究药物跨线疗效的临床试验，因此无法确定是否存在药物间相互作用导致的疗效参数的变化；伊立替康的试验（WJOG 4007试验）人群为日本人，未针对中国人群设计，可能存在地域差异。其次，Markov模型中的效用参数也存在不确定性：因国内缺乏胃癌各健康状态的效用值，该参数来源于国外研究，与中国人群实际情况可能存在差异。因此，后续期望能增设针对中国人群HER-2阳性晚期胃癌序贯用药的临床试验，以完善临床疗效数据，同时期待进一步降低单抗类药物的价格，从而获得更高的经济性。

综上所述，从中国卫生体系角度出发，以3倍2023年我国人均GDP为WTP阈值，化疗序贯紫杉醇方案治疗HER-2阳性晚期胃癌最具经济性，曲妥珠单抗联合化疗序贯紫杉醇为次优方案，而雷莫西尤单抗相关的治疗序列在当前经济环境下不具备广泛可行性。

参考文献

[1] ZHENG R S，CHEN R，HAN B F，et al. Cancer incidence and mortality in China，2022[J]. Chin J Oncol，2024，46（3）：221-231.

[2] 赫捷，陈万青，李兆申，等. 中国胃癌筛查与早诊早治指南：2022，北京[J]. 中国肿瘤，2022，31（7）：488-527.

[3] JØRGENSEN J T，HERSOM M. HER2 as a prognostic marker in gastric cancer：a systematic analysis of data from the literature[J]. J Cancer，2012，3：137-144.

[4] LI S N，PENG L B，TAN C Q，et al. Cost-effectiveness of ramucirumab plus paclitaxel as a second-line therapy for advanced gastric or gastro-oesophageal cancer in China [J]. PLoS One，2020，15（5）：e0232240.

[5] 陈佳，刘卢路，王双梅，等. 曲妥珠单抗联合化疗治疗HER-2阳性晚期胃癌的成本-效果分析[J]. 药物评价研究，2023，46（6）：1286-1292.

[6] BANG Y J，VAN CUTSEM E，FEYEREISLOVA A，et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer（ToGA）：a phase 3，open-label，randomised controlled trial[J]. Lancet，2010，376（9742）：687-697.

[7] HIRONAKA S，UEDA S，YASUI H，et al. Randomized，open-label，phase Ⅲ study comparing irinotecan with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer without severe peritoneal metastasis after failure of prior combination chemotherapy using fluoropyrimidine plus platinum：WJOG 4007 trial[J]. J Clin Oncol，2013，31（35）：4438-4444.

[8] XU R H，ZHANG Y Q，PAN H M，et al. Efficacy and safety of weekly paclitaxel with or without ramucirumab as second-line therapy for the treatment of advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma（RAINBOW-Asia）：a randomised，multicentre，double-blind，phase 3 trial[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol，2021，6（12）：1015-1024.

[9] 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，2020：4-5，19，27-28.

[10] ZHAO M Y，SHAO T H，CHI Z Y，et al. Effectiveness and cost-effectiveness analysis of 11 treatment paths，seven first-line and three second-line treatments for Chinese patients with advanced wild-type squamous non-small cell lung cancer：a sequential model[J]. Front Public Health，2023，11：1051484.

[11] SHERROW C，ATTWOOD K，ZHOU K H，et al. Sequencing systemic therapy pathways for advanced hepatocellular carcinoma：a cost effectiveness analysis[J]. Liver Cancer，2020，9（5）：549-562.

[12] 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.

[13] QIAO L，ZHOU Z，ZENG X H，et al. Cost-effectiveness of domestic PD-1 inhibitor camrelizumab combined with chemotherapy in the first-line treatment of advanced non-squamous non-small-cell lung cancer in China[J]. Front Pharmacol，2021，12：728440.

[14] WU B，LI T，CAI J，et al. Cost-effectiveness analysis of adjuvant chemotherapies in patients presenting with gastric cancer after D2 gastrectomy[J]. BMC Cancer，2014，14：984.

[15] WEN F，ZHENG H R，ZHANG P F，et al. Atezolizumab and bevacizumab combination compared with sorafenib as the first-line systemic treatment for patients with unresectable hepatocellular carcinoma：a cost-effectiveness analysis in China and the United States[J]. Liver Int，2021，41（5）：1097-1104.

[16] CHEN J，HU G Y，CHEN Z，et al. Cost-effectiveness analysis of pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib in first-line advanced renal cell carcinoma in China[J]. Clin Drug Investig，2019，39（10）：931-938.

[17] ZHANG P F，XIE D，LI Q. Cost-effectiveness analysis of nivolumab in the second-line treatment for advanced esophageal squamous cell carcinoma[J]. Future Oncol，2020，16（17）：1189-1198.

[18] 赵婧雨，金冠一，杨莉. 达可替尼一线治疗表皮生长因子突变阳性非小细胞肺癌的成本-效用分析[J]. 中国药物经济学，2021，16（1）：20-26.

[19] TSUCHIYA A，IKEDA S，IKEGAMI N，et al. Estimating an EQ-5D population value set：the case of Japan[J]. Health Econ，2002，11（4）：341-353.

[20] National Institute for Health and Care Excellence. NICE（2010）Technology Appraisal Guidance 208：trastuzumab for the treatment of HER2-positive metastatic gastric cancer[M]. London：National Institute for Health and Clinical Excellence，2010：38.

[21] 刘雪丽，郑丽英，宋佳芳，等. 心血管病高危及以上风险患者使用氨氯地平阿托伐他汀钙片的成本-效果分析[J]. 中国药物经济学，2019，14（8）：19-25，54.

（收稿日期：2024-12-23　修回日期：2025-05-28）

（编辑：胡晓霖）