

帕妥珠单抗联合曲妥珠单抗、多西他赛一线治疗HER2阳性转移性乳腺癌的成本-效用分析^Δ

贾才凤^{1*}, 张 森², 徐 浩³, 李赛男⁴, 王明霞^{1#}(1.河北医科大学第四医院临床药理研究部, 石家庄 050011; 2.河北医科大学第四医院药学部, 石家庄 050011; 3.河北医科大学第四医院医保办, 石家庄 050011; 4.河北医科大学第四医院乳腺中心, 石家庄 050011)

中图分类号 R737.9;R956 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2022)04-0481-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2022.04.16



摘要 目的 评价帕妥珠单抗联合曲妥珠单抗、多西他赛(PTD)方案相比曲妥珠单抗联合多西他赛(TD)方案一线治疗人表皮生长因子受体2(HER2)阳性转移性乳腺癌的经济性。方法 从我国卫生体系角度出发,利用CLEOPATRA临床试验披露的生存数据和相关文献数据构建分区生存模型,模型模拟时限设为20年,循环周期为3周,贴现率为5%。模型的产出指标包括两种治疗方案的成本及质量调整生命年(QALYs)。意愿支付(WTP)阈值设为2020年我国1~3倍人均国内生产总值(GDP),即72 000~216 000元/QALY。采用单因素敏感性分析及概率敏感性分析评价模型参数变化对结果稳健性的影响。结果 基础分析结果显示,在20年的模拟时限内,PTD方案较TD方案可带来更高的健康获益(3.28 QALYs vs. 2.50 QALYs),但总成本更高(1 219 376.83元 vs. 784 007.84元);与TD方案相比,PTD方案的增量成本-效果比为554 625.46元/QALY,超过WTP阈值。单因素敏感性分析结果显示,疾病无进展生存状态的效用值对结果的影响最大。概率敏感性分析结果显示,使用我国2020年3倍人均GDP作为WTP阈值时,PTD方案具有经济性的概率为1%;当WTP阈值升至550 000元/QALY时,PTD方案具有经济性的概率可达50%。结论 与TD方案相比,PTD方案一线治疗HER2阳性转移性乳腺癌不具有经济性。

关键词 帕妥珠单抗;曲妥珠单抗;多西他赛;人表皮生长因子受体2阳性转移性乳腺癌;成本-效用分析

Cost-utility analysis of pertuzumab combined with trastuzumab and docetaxel in first-line treatment of HER2-positive metastatic breast cancer

JIA Caifeng¹, ZHANG Sen², XU Hao³, LI Sainan⁴, WANG Mingxia¹(1. Dept. of Clinical Pharmacology, the Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, China; 2. Dept. of Pharmacy, the Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, China; 3. Dept. of Medical Insurance, the Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, China; 4. Breast Center, the Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To evaluate the economics of pertuzumab combined with trastuzumab and docetaxel (PTD) regimen versus trastuzumab combined with docetaxel (TD) regimen in first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive metastatic breast cancer. **METHODS** From the perspective of Chinese healthcare system, the partitioned survival model was constructed by using survival data disclosed in the CLEOPATRA clinical trial and relevant literature data. The time horizon of the model was set as 20 years and the cycle length of the model was 3 weeks, and discount rate was 5%. The output indicators of the model included the cost and quality-adjusted life years (QALYs) of the two treatment regimens. The threshold of willingness-to-pay (WTP) was set as 1-3 times per capita gross domestic product (GDP) in China in 2020, i. e. 72 000-216 000 yuan/QALY. One-way sensitivity analysis and probabilistic sensitivity analysis were used to evaluate the influence of model parameter changes on the robustness of the results. **RESULTS** The results of base-case analysis showed that within the horizon of 20 years, PTD regimen could bring more health benefit than TD regimen (3.28 QALYs vs. 2.50 QALYs), but the total costs was higher (1 219 376.83 yuan vs. 784 007.84 yuan). Compared with TD regimen, the incremental cost-effectiveness ratio of PTD regimen was 554 625.46 yuan/QALY, which exceeded threshold of WTP. The results of one-way sensitivity analysis showed that the utility of progression-free survival state had

Δ 基金项目:重大新药创制科技重大专项(No.2020ZX09201006)

* 主管药师,硕士。研究方向:药物经济学。电话:0311-86095532。

E-mail:jiacaifeng1@163.com

通信作者:主任药师,博士。研究方向:药物经济学、肿瘤药理学。电话:0311-66696233。E-mail:mxia_wang@163.com

the greatest impact on the results; the results of probability sensitivity analysis showed that the probability of PTD regimen considered as to be cost-effective was 1% when using the 3 times per capita GDP in China in 2020 as the threshold of WTP; when the threshold of WTP increased to 550 000 yuan/QALY, the probability of PTD regimen considered as to be cost-effective would reach to 50%. **CONCLUSIONS** Compared with TD regimen, PTD regimen is unlikely to be cost-effective in first-line treatment of HER2-positive metastatic breast cancer.

KEYWORDS pertuzumab; trastuzumab; docetaxel; human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer; cost-utility analysis

据世界卫生组织国际癌症研究机构公布的2020年全球最新癌症疾病负担研究结果显示,乳腺癌已超越肺癌成为全球发病率最高的癌种,且已成为我国女性发病率最高的癌种,2020年我国新发病例数达42万^[1]。人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2,HER2)阳性乳腺癌约占所有乳腺癌亚型的20%~25%^[2-3],该类乳腺癌恶性程度较高,早期易复发转移,患者总体预后较差^[4]。近年来,随着曲妥珠单抗、帕妥珠单抗、拉帕替尼、恩美曲妥珠单抗及吡咯替尼等抗HER2阳性乳腺癌药物的出现及其在临床辅助治疗、新辅助治疗及转移性疾病治疗中的应用,HER2阳性乳腺癌患者的生存率得到了显著提高^[5]。一项随机、双盲的Ⅲ期临床试验(CLEOPATRA)比较了帕妥珠单抗联合曲妥珠单抗、多西他赛三药联合方案(下文简称“PTD方案”)同曲妥珠单抗联合多西他赛二药联合方案(下文简称“TD方案”)一线治疗HER2阳性转移性乳腺癌的安全性和有效性,最终试验结果显示,与TD方案相比,PTD方案可显著延长患者的中位无进展生存期(progression-free-survival, PFS)[18.7个月,95%置信区间(confidence interval, CI)为17~22个月 vs. 12.4个月,95% CI为10~14个月;风险比为0.69,95% CI为0.59~0.81]及中位总生存期(overall survival, OS)(57.1个月,95% CI为50~72个月 vs. 40.8个月,95% CI为36~48个月;风险比为0.69,95% CI为0.58~0.82)^[6]。可见,PTD方案可大幅改善HER2阳性转移性乳腺癌患者的健康状态。目前,PTD方案已被《中国临床肿瘤学会(CSCO)乳腺癌诊疗指南(2020)》推荐成为一线治疗HER2阳性转移性乳腺癌的首选治疗方案^[7]。尽管该方案展示出了良好的安全性和有效性,但其价格昂贵,特别是其中的帕妥珠单抗,在国内的价格为1.88万元/支(420 mg),全疗程(约为18个周期,每3周为1个周期,治疗时间共约1年,首次需用药2支)花费近36万元,让很多患者家庭无法承受。但从2020年开始,帕妥珠单抗进入我国医保目录,价格大幅下降至4 955元/支(420 mg)。本研究拟对降价后的PTD方案进行药物经济学评价,以考量其在临床应用中所

所体现的经济学价值,助力实现安全、有效、经济、适宜的临床合理用药,最终达到以有限药物资源最大限度改善患者健康状态的目的。目前,国际上已有相关研究比较了PTD方案对比TD方案一线治疗HER2阳性转移性乳腺癌的经济性^[8],但不是基于我国国情的相关经济学研究。由于经济学研究的特殊性,导致其不同国家、不同卫生体系下的结果可转移性较差^[9],故开展基于我国医药卫生背景的经济学研究是具有重要意义的。本研究旨在从我国卫生体系角度出发,评价PTD方案对比TD方案一线治疗HER2阳性转移性乳腺癌的经济性,以期助力其临床合理用药,为我国医药卫生决策及医保药品目录的动态化管理提供循证参考。

1 资料与方法

1.1 目标人群与治疗方案

本研究中的目标人群与CLEOPATRA临床试验保持一致,即年龄 ≥ 18 岁,美国东部肿瘤协作组体能状态评分为0或1(0代表活动自如,能无限制地进行发病前的所有体能活动;1代表重度体力活动受限,但能自由活动,能从事较轻或久坐性质的工作,例如较轻的家务或办公室工作),且既往未接受过针对转移性疾病的化疗或生物制品治疗的HER2阳性转移性乳腺癌患者^[6]。

本研究中的治疗方案与CLEOPATRA临床试验保持一致,即PTD组患者接受PTD方案治疗,TD组患者接受TD方案治疗^[6]。PTD方案如下:每3周为1个周期,每周期的第1天静脉注射帕妥珠单抗,第2天静脉注射曲妥珠单抗及多西他赛;第1个周期中,帕妥珠单抗的给药剂量为840 mg,后续周期降为420 mg;第1个周期中,曲妥珠单抗的给药剂量为8 mg/kg,后续周期降为6 mg/kg;第1个周期中,多西他赛的给药剂量为75 mg/m²,后续周期升至100 mg/m²。TD方案中,曲妥珠单抗和多西他赛的用法用量与PTD方案保持一致。

1.2 临床数据与模型构建

本研究中的生存数据来源于CLEOPATRA临床试验,由于受到临床试验随访时间有限等因素的限制,在抗肿瘤药物的经济学评价中,常需对生存曲线进行参数

分布拟合以获得临床试验随访期外的患者长期生存数据^[10]。本研究利用GetData Graph Digitizer 2.26软件从原始生存曲线中取点,利用R 4.0.5软件重构患者的个体生存数据并利用这些数据进行参数生存模型的拟合。常见的参数分布形式包括指数分布、Weibull分布、Gengamma分布、Log-normal分布、Log-logistic分布和Gompertz分布^[11]。根据赤池信息准则(Akaike information criterion, AIC)进行拟合优度检验, AIC值越小表示拟合优度越好^[12]。PFS和OS曲线不同参数分布的拟合结果见表1。结合表1结果,本研究分别采用Gengamma分布及Log-logistic分布对两种治疗方案的PFS曲线和OS曲线进行参数分布拟合,并利用R 4.0.5软件得到生存曲线的分布参数,从而求得患者的生存函数。生存曲线的分布参数见表2。

表1 PFS和OS曲线不同参数分布的拟合结果

分布类型	PTD组生存曲线拟合的AIC值		TD组生存曲线拟合的AIC值	
	PFS曲线	OS曲线	PFS曲线	OS曲线
指数分布	2 812.508	2 604.423	2 793.217	2 867.413
Weibull分布	2 809.786	2 597.758	2 791.424	2 860.806
Gengamma分布	2 746.275	2 586.622	2 674.336	2 849.740
Log-normal分布	2 747.915	2 586.558	2 692.455	2 855.235
Log-logistic分布	2 747.489	2 582.357	2 684.436	2 838.609
Gompertz分布	2 770.856	2 606.030	2 737.277	2 869.382

表2 生存曲线的分布参数

参数	PTD组		TD组	
	PFS曲线	OS曲线	PFS曲线	OS曲线
Mu	2.863 3		2.389 3	
Sigma	1.254 6		1.056 9	
Q	-0.422 9		-0.614 9	
Shape		1.521 0		1.600 0
Scale		62.518 1		43.270 0

利用Excel 2019软件构建分区生存模型,模型共包括3种健康状态:PFS、疾病进展(progressed disease, PD)和死亡。患者进入模型时均处于PFS状态,PD后患者无法返回上一级状态,具体模型结构图见图1。模型的循环周期与临床试验的治疗周期保持一致,即为3周;经模型模拟显示,20年后两种治疗方案中几乎全部患者均处于死亡状态,故本研究将模型的模拟时限设为20年。各周期各状态下的患者人数由相应的生存函数确定^[13],且患者在每个周期中只处于上述3种健康状态之一,并接受相应的药物治疗。模型的产出指标包括两种治疗方案的成本和质量调整生命年(quality-adjusted life years, QALYs),依据《中国药物经济学评价指南2020》采用5%的贴现率对成本和QALYs进行贴现处理^[14]。利用模型的产出指标计算增量成本-效果比(incremental cost-effectiveness ratio, ICER),通过与预设的意愿支付

(willingness-to-pay, WTP)阈值比较以判断方案的经济性。根据世界卫生组织和《中国药物经济学评价指南2020》的建议,本研究采用2020年我国1~3倍人均国内生产总值(gross domestic product, GDP)作为WTP阈值,即72 000~216 000元/QALY^[14-16]。



图1 分区生存模型结构图

1.3 成本及效用数据

本研究的研究角度为我国卫生体系角度,故仅考虑直接医疗成本,包括一线和二线治疗的药品费用、常规随访费用、支持治疗费用、疾病终末期姑息治疗费用及严重药品不良反应(按照美国国家癌症研究所通用不良事件评价标准4.0版评定,≥3级的不良反应)处理费^[17]。其中,药品费用来源于药智网(<https://www.yaozh.com/>)公布的药品中标价^[18],其他成本数据来源于文献[19-23]。为简化模型,本研究仅纳入了发生率均高于5%且组间差异大于1%的严重药品不良反应。药品不良反应发生率来源于CLEOPATRA临床试验。根据《中国居民营养与慢性病状况报告(2020年)》显示,我国女性的平均身高为1.58 m,平均体质量为59 kg^[24],根据体表面积公式计算得到体表面积为1.62 m²。根据上述体质量及体表面积数据计算药品使用剂量并估计药品费用。药物经济学评价关注的是某药物或某治疗方案在全治疗周期中所展现的经济学价值,故仍需考虑PD状态后二线治疗的成本。患者在进入PD状态后即开始接受二线治疗,根据临床试验披露的数据及《中国临床肿瘤学会(CSCO)乳腺癌诊疗指南(2020)》的推荐,本研究假设患者可接受两种不同的二线治疗方案,分别是恩美曲妥珠单抗及拉帕替尼联合卡培他滨^[6-7],接受二线治疗的患者比例来源于CLEOPATRA临床试验。健康状态的效用值数据来源于文献[25],其中PFS状态的效用值为0.715,PD状态的效用值为0.443,死亡状态的效用值为0。严重药品不良反应的负效用也被纳入至本模型中^[25-26]。成本及效用等相关参数见表3。

1.4 敏感性分析

药物经济学评价中常需进行敏感性分析以处理评价结果的不确定性。本研究利用Excel 2019软件进行了单因素敏感性分析和概率敏感性分析,以评估模型参数变化时结果的稳健性。在单因素敏感性分析中,根据预设参数的上、下限范围(当参数的95%CI可获得时,采用95%CI作为参数的上、下限范围;当参数的95%CI不可获得时,采用均值的±25%作为参数的上、下限范围)逐一计算参数变化对ICER值的影响,利用所得到的结果

表3 成本及效用等相关参数

参数	均值	范围		分布	来源
		下限	上限		
成本/元					
帕妥珠单抗(420 mg)	4 955.00	3 716.25	5 127.76	Gamma	[18]
曲妥珠单抗(1 mg)	11.88	8.91	13.27	Gamma	[18]
多西他赛(1 mg)	20.64	15.48	23.07	Gamma	[18]
恩美曲妥珠单抗(100 mg)	19 282.00	14 461.50	24 102.50	Gamma	[18]
拉帕替尼(250 mg)	66.66	49.99	83.33	Gamma	[18]
卡培他滨(500 mg)	27.60	20.70	34.50	Gamma	[18]
常规随访	231.79	173.84	289.74	Gamma	[19]
支持治疗	807.95	646.32	969.52	Gamma	[20-21]
疾病终末期姑息治疗	13 441.18	10 752.97	16 129.38	Gamma	[20-21]
腹泻	38.63	31.04	46.22	Gamma	[22]
白细胞减少症	3 214.93	2 411.20	4 018.66	Gamma	[23]
中性粒细胞减少症	3 776.90	3 021.50	4 531.60	Gamma	[23]
效用					
PFS	0.715	0.536	0.894	Beta	[25]
PD	0.443	0.332	0.554	Beta	[25]
腹泻	-0.103	-0.077	-0.129	Beta	[25]
白细胞减少症	-0.200	-0.150	-0.250	Beta	[26]
中性粒细胞减少症	-0.150	-0.113	-0.188	Beta	[25]
其他/%					
PTD组腹泻发生率	10	7.1	12.9	Beta	[6]
PTD组白细胞减少症发生率	13	9.7	16.3	Beta	[6]
PTD组中性粒细胞减少症发生率	48	43.2	52.8	Beta	[6]
TD组腹泻发生率	5	2.9	7.3	Beta	[6]
TD组白细胞减少症发生率	15	11.5	18.5	Beta	[6]
TD组中性粒细胞减少症发生率	46	41.1	50.9	Beta	[6]
PTD组接受二线恩美曲妥珠单抗治疗的患者比例	19	14.4	23.6	Beta	[6]
PTD组接受二线拉帕替尼联合卡培他滨治疗的患者比例	49	43.1	54.9	Beta	[6]
TD组接受二线恩美曲妥珠单抗治疗的患者比例	20	15.5	24.5	Beta	[6]
TD组接受二线拉帕替尼联合卡培他滨治疗的患者比例	50	44.4	55.6	Beta	[6]
贴现率/%	5	0	8		[14]

绘制龙卷风图;在概率敏感性分析中,根据参数的分布形式(成本数据采用Gamma分布,效用数据及事件发生率数据采用Beta分布^[27])进行1 000次蒙特卡洛模拟,得到的1 000次结果用以绘制成本-效果散点图及成本-效果可接受曲线。

2 结果

2.1 基础分析结果

在20年的研究时限内,PTD方案较TD方案可给患者带来更高的健康获益(3.28 QALYs vs. 2.50 QALYs),但总成本更高(1 219 376.83元 vs. 784 007.84元),PTD方案相较于TD方案的ICER值为554 625.46元/QALY,超过WTP阈值。基础分析结果详见表4。

表4 PTD方案对比TD方案的基础分析结果

方案	成本/元	效用/QALYs	增量成本/元	增量效用/QALYs	ICER/(元/QALY)
PTD	1 219 376.83	3.28	435 368.99	0.78	554 625.46
TD	784 007.84	2.50			

2.2 单因素敏感性分析结果

单因素敏感性分析结果显示,PFS状态的效用值、PTD组接受二线恩美曲妥珠单抗治疗的患者比例、TD组接受二线恩美曲妥珠单抗治疗的患者比例及帕妥珠单抗的成本对结果的影响较大,其他变量如贴现率等对结果的影响较小。单因素敏感性分析结果还提示,所有的变量不论如何变化,均不能使ICER值落到WTP阈值以下。单因素敏感性分析的龙卷风图见图2。

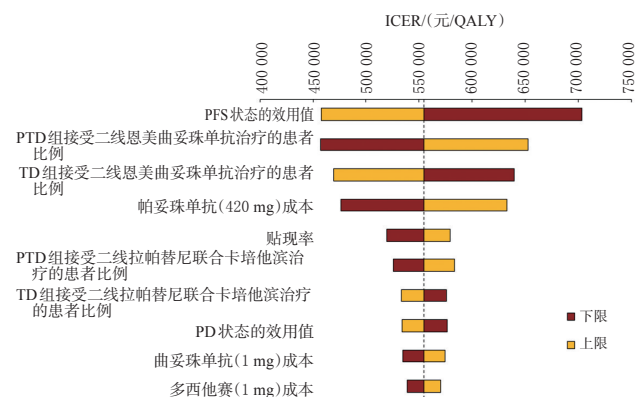


图2 单因素敏感性分析的龙卷风图(对ICER值影响排名前10位)

2.3 概率敏感性分析结果

成本-效果散点图(图3)显示,绝大部分散点均处于坐标系的第一象限,提示与TD方案比较,PTD方案可给患者带来更多的健康获益,但总成本更高;仅有个别散点处于WTP阈值(2020年我国3倍人均GDP)线之下,提示在本WTP阈值下,PTD方案具有经济性的概率较低。

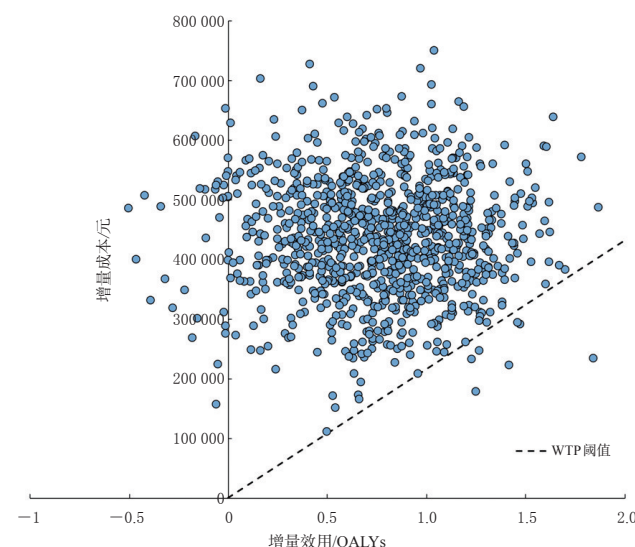


图3 成本-效果散点图

成本-效果可接受曲线(图4)显示,当WTP在0~1 000 000元/QALY的范围内波动时,随着WTP阈值的增大,PTD组具有经济性的概率不断增加,当WTP阈值为2020年我国3倍人均GDP时,PTD组具有经济性的概率仅为1%,当WTP阈值升至550 000元/QALY时,PTD组具有经济性的概率可达50%。

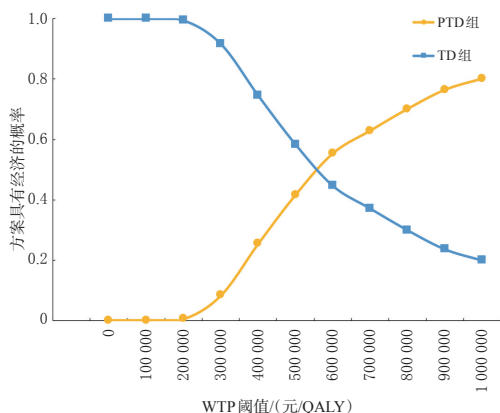


图4 成本-效果可接受曲线

3 讨论

本研究从我国卫生体系角度出发,利用CLEOPATRA临床试验数据和相关文献数据构建了分区生存模型,评价了PTD方案对比TD方案一线治疗HER2阳性转移性乳腺癌的经济性。基础分析结果显示,PTD方案可给患者带来更多的健康获益,但同时总成本更高;与TD方案相比,PTD方案的ICER值为554 625.46元/QALY,超过了2020年我国3倍人均GDP。单因素敏感性分析结果显示,PFS状态的效用值对ICER值的影响最大;概率敏感性分析结果显示,当使用2020年我国3倍人均GDP作为WTP阈值时,PTD方案具有经济性的概率仅为1%,但当WTP阈值升至550 000元/QALY时,PTD方案具有经济性的概率可达50%。

Moriwaki等^[28]从日本卫生体系角度出发,评价了PTD方案和TD方案一线治疗HER2阳性转移性乳腺癌的经济性,结果显示,PTD方案属于高成本高健康获益方案,与TD方案相比,PTD方案的ICER值为183 901美元/QALY,远超预设的WTP阈值(75 000美元/QALY),提示PTD方案不具有经济性。该研究结果与本研究结果具有一致性。但如前文所述,药物经济学评价结果因其方法学本身的特殊性使得其在不同国家间的可转移性较差,如将上述评价结果通过货币汇率转化后,ICER值为1 268 549.1元/QALY(按照2020年汇率:1美元=6.898元),与本研究基础分析所得结果(554 625.46元/QALY)相差甚远,这会使后续开展基于药物经济学证据的药品降价和药品使用管理的精准决策出现偏倚。因此,本研究开展基于我国卫生体系角度的药物经济学评价对于我国药品使用管理具有重要的现实意义。

我国是一个拥有34个省级行政区且区域发展不平衡的发展中国家,如2020年北京市的人均GDP为164 889元,但同年贵州省的人均GDP仅为46 267元^[6]。若采用北京市等发达地区的人均GDP作为WTP阈值时,PTD方案具有经济性的概率将有所提高,但如概率

敏感性分析结果所示,只有当WTP超过550 000元/QALY时,PTD方案具有经济性的概率才将超过50%。

值得注意的是:(1)本研究中的成本数据大多来自已发表的相关文献而非真实世界数据,这可能会导致一定的偏倚,但单因素敏感性分析结果显示,这些成本数据对结果的影响较小。同时,这也提醒学界应加强我国药物经济学评价所需的相关基础数据库的建设。(2)效用值数据是药物经济学评价的关键参数,其受地区、种族、文化等差异的影响。本研究中的效用值数据取自一项针对国外人群的临床研究,这会使得结果存在一定的偏倚。尽管单因素敏感性分析结果显示,PFS状态的效用值是对结果影响最大的因素,但通过龙卷风图可知,不论PFS状态的效用值在预设的范围内怎么变化,ICER值始终处于WTP阈值之上,说明本研究的结果具有稳健性。(3)为简化模型,本研究未纳入全部的严重药品不良反应,这会导致一定的偏倚,但敏感性分析结果显示,这类参数对结果的影响较小。

综上所述,尽管存在一定局限性,但这些局限性对结果的影响在可控制的范围内,且本研究所开展的药物经济学评价符合标准的方法学流程^[29],故所得结果具有较高的可信度,即以2020年我国3倍人均GDP作为WTP阈值时,同TD方案相比,PTD方案一线治疗HER2阳性转移性乳腺癌不具有经济学优势。

参考文献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3):209-249.
- [2] DURKEE B Y, QIAN Y S, POLLOM E L, et al. Cost-effectiveness of pertuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer[J]. J Clin Oncol, 2016, 34(9):902-909.
- [3] SUN Y, LI W Q, LI A J, et al. Increased systemic inflammation index independently predicts poor survival for hormone receptor-negative, HER2-positive breast cancer patients[J]. Cancer Manag Res, 2019, 11:3153-3162.
- [4] HARBECK N, GNANT M. Breast cancer[J]. Lancet, 2017, 389(10074):1134-1150.
- [5] 姜聪,张世园,黄元夕. HER-2阳性乳腺癌免疫治疗药物的研究进展[J].临床肿瘤学杂志, 2021, 26(1):77-83.
- [6] SWAIN S M, MILES D, KIM S B, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3

- study[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(4):519-530.
- [7] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会组织.中国临床肿瘤学会(CSCO)乳腺癌诊疗指南:2020[S].北京:人民卫生出版社,2020:79-83.
- [8] CHENG L J, LOKE L, LIM E H, et al. Cost-effectiveness of pertuzumab and trastuzumab biosimilar combination therapy as initial treatment for HER2-positive metastatic breast cancer in Singapore[J]. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*, 2021, 21(3):449-456.
- [9] PETROU P. A systematic review of economic evaluations of tyrosine kinase inhibitors of vascular endothelial growth factor receptors, mammalian target of rapamycin inhibitors and programmed death-1 inhibitors in metastatic renal cell cancer[J]. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*, 2018, 18(3):255-265.
- [10] LATIMER N R. Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials: extrapolation with patient-level data: inconsistencies, limitations, and a practical guide[J]. *Med Decis Making*, 2013, 33(6):743-754.
- [11] GUYOT P, ADES A E, OUWENS M J N M, et al. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves[J]. *BMC Med Res Methodol*, 2012, 12:9.
- [12] GAO F, LANGUILLE C, KARAZI K, et al. Efficiency of fine scale and spatial regression in modelling associations between healthcare service spatial accessibility and their utilization[J]. *Int J Health Geogr*, 2021, 20(1):22.
- [13] 邵荣杰,唐文熙,马爱霞.分区生存模型在药物经济学评价中的应用[J].*中国卫生经济*, 2019, 38(9):60-63.
- [14] 刘国恩.中国药物经济学评价指南2020[S].北京:中国市场出版社,2020:27-46.
- [15] EICHLER H G, KONG S X, GERTH W C, et al. Use of cost-effectiveness analysis in health-care resource allocation decision-making: how are cost-effectiveness thresholds expected to emerge? [J]. *Value Health*, 2004, 7(5):518-528.
- [16] 国家统计局.国家数据[EB/OL]. [2021-08-06]. <https://data.stats.gov.cn/>.
- [17] NCI. NCI common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 4.0[EB/OL]. [2021-07-25]. https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm.
- [18] 药智数据.药品中标信息查询[EB/OL]. [2021-08-06]. <https://db.yaozh.com/yaopinzhongbiao>.
- [19] ZHANG H H, ZHANG Y D, HUANG C N, et al. Cost-effectiveness analysis of trastuzumab emtansine as second-line therapy for HER2-positive breast cancer in China[J]. *Clin Drug Investig*, 2021, 41(6):569-577.
- [20] LI N, ZHENG H R, HUANG Y L, et al. Cost-effectiveness analysis of olaparib maintenance treatment for germline BRCA-mutated metastatic pancreatic Cancer[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12:632818.
- [21] 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.
- [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] ZHOU K X, JIANG C L, LI Q. Cost-effectiveness analysis of pembrolizumab monotherapy and chemotherapy in the non-small-cell lung cancer with different PD-L1 tumor proportion scores[J]. *Lung Cancer*, 2019, 136(9):98-101.
- [24] 中国居民营养与慢性病状况报告:2020年[J].*营养学报*, 2020, 42(6):521.
- [25] LLOYD A, NAFEES B, NAREWSKA J, et al. Health state utilities for metastatic breast cancer[J]. *Br J Cancer*, 2006, 95(6):683-690.
- [26] NAFEES B, LLOYD A J, 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.
- [27] BRIGGS A H, WEINSTEIN M C, FENWICK E A, et al. Model parameter estimation and uncertainty analysis: a report of the ISPOR-SMDM modeling good research practices task force working group-6[J]. *Med Decis Making*, 2012, 32(5):722-732.
- [28] MORIWAKI K, UECHI S, FUJIWARA T, et al. Economic evaluation of first-line pertuzumab therapy in patients with HER2-positive metastatic breast cancer in Japan[J]. *Pharmacoecon Open*, 2021, 5(3):437-447.
- [29] LATIMER N R. Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials: extrapolation with patient-level data: inconsistencies, limitations, and a practical guide[J]. *Med Decis Making*, 2013, 33(6):743-754.

(收稿日期:2021-08-17 修回日期:2021-12-27)

(编辑:邹丽娟)