德曲妥珠单抗对比化疗方案二线治疗HER-2低表达晚期乳腺癌的经济学评价Δ

李　雪[1*]，贾才凤[2]，郑　颖[1]，张　森[1]，王美祺[3]，王明霞[2#]（1.河北医科大学第四医院药学部，石家庄　050011；2.河北医科大学第四医院临床药理研究部，石家庄　050011；3.河北医科大学第四医院乳腺中心，石家庄　050011）

中图分类号　R956；R737.9　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2024）19-2383-08
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2024.19.11

摘　要　目的　从我国卫生体系角度出发，评价德曲妥珠单抗方案对比医生选择化疗（TPC）方案二线治疗人表皮生长因子受体2（HER-2）低表达晚期乳腺癌的经济性。**方法**　基于DESTINY-Breast04临床试验数据构建动态Markov模型，模拟时限为10年，循环周期为3周。以成本、质量调整生命年（QALY）、增量成本-效果比（ICER）作为模型产出指标，采用5%的贴现率，以3倍2023年我国人均国内生产总值（GDP）作为意愿支付（WTP）阈值，采用成本-效用分析法分析激素受体阳性队列和所有患者队列中两种治疗方案的经济性，再通过不确定性分析验证基础分析结果的稳健性。**结果**　基础分析结果显示，德曲妥珠单抗方案与TPC方案相比，在激素受体阳性队列和所有患者队列中的ICER值分别为1 045 655.76、906 404.99元/QALY，均高于WTP阈值（268 074元/QALY）。单因素敏感性分析结果显示，疾病无进展状态效用值、德曲妥珠单抗价格、疾病进展状态效用值等参数对模型结果影响较大。概率敏感性分析结果显示，当WTP阈值为3倍2023年我国人均GDP时，德曲妥珠单抗方案具有经济性的概率为0。情境分析结果显示，在考虑援助计划时，德曲妥珠单抗方案具有经济性的概率为0；当德曲妥珠单抗价格降低70%时，该方案具有经济性的概率显著提高至82.80%。**结论**　在以3倍2023年我国人均GDP作为WTP阈值时，德曲妥珠单抗方案相对于TPC方案二线治疗HER-2低表达晚期乳腺癌不具有经济性；按地区适当降低德曲妥珠单抗的价格，可以提高其经济性。

关键词　德曲妥珠单抗；晚期乳腺癌；HER-2低表达；二线治疗；Markov模型；药物经济学

Pharmacoeconomic evaluation of trastuzumab deruxtecan versus chemotherapy in the second-line treatment of advanced breast cancer with HER-2 low expression

LI Xue[1], JIA Caifeng[2], ZHENG Ying[1], ZHANG Sen[1], WANG Meiqi[3], WANG Mingxia[2]（1. Dept. of Pharmacy, the Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, China; 2. Dept. of Clinical Pharmacology, the Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, China; 3. Breast Center, the Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, China）

ABSTRACT　OBJECTIVE To evaluate the economics of trastuzumab deruxtecan versus the physician-selected chemotherapy (TPC) regimen in the second-line treatment of advanced breast cancer with epidermal growth factor receptor 2 (HER-2) low expression from the perspective of the Chinese healthcare system. **METHODS** Based on the data of DESTINY-Breast04 clinical trial, the dynamic Markov model was constructed. The time frame of the model simulation was 10 years, and the cycle was 3 weeks. Taking cost, quality-adjusted life year (QALY) and incremental cost-effectiveness ratio (ICER) as the model output indicators, the discount rate of 5% was applied, and 3 times China's per capita gross domestic product (GDP) in 2023 was taken as the willingness-to-pay (WTP) threshold value. Cost-utility analysis was used to evaluate the economics of the two treatment regiments in the hormone receptor-positive cohort and all patient cohorts, and uncertainty analysis was used to verify the robustness of the basic analysis result. **RESULTS** The results of the basic analysis showed that compared with the TPC regimen, the ICER value of trastuzumab deruxtecan regimen were 1 045 655.76 and 906 404.99 yuan/QALY in the hormone

Δ**基金项目**　河北省自然科学基金项目（No.H2021206432）

＊**第一作者**　主管药师，硕士研究生。研究方向：肿瘤药物的临床研究与评价。E-mail：lx15633081136@163.com

＃**通信作者**　主任药师，博士生导师，博士。研究方向：肿瘤药物的临床研究与评价。电话：0311-66696233。E-mail：46700792@hebmu.edu.cn

receptor-positive cohort and all patients, respectively, both exceeding the WTP threshold (268 074 yuan/QALY). The results of single factor sensitivity analysis showed that progression-free survival utility value, the price of trastuzumab deruxtecan and progression disease utility had a significant influence on the model results. The results of probability sensitivity analysis showed that when the WTP threshold was 3 times China's per capita GDP in 2023, the probability of economic viability of trastuzumab deruxtecan was 0. The results of scenario analysis showed that when the patient assistance program for trastuzumab deruxtecan was considered, the probability of trastuzumab deruxtecan regimen being economical was 0. However, when the price of trastuzumab deruxtecan was reduced by 70%, the probability of its being cost-effective was significantly increased to 82.80%. **CONCLUSIONS** At a WTP threshold of 3 times China's per capita GDP in 2023, the trastuzumab deruxtecan regimen is not cost-effective compared to TPC regimen for the second-line treatment of advanced breast cancer with HER-2 low expression. Reducing the price of trastuzumab deruxtecan by region can improve its cost-effectiveness.

KEYWORDS trastuzumab deruxtecan; advanced breast cancer; HER-2 low expression; second-line treatment; Markov model; pharmacoeconomics

乳腺癌是严重威胁女性健康的第一大恶性肿瘤。根据世界卫生组织公布的数据，2020年，新增乳腺癌患者226万，占全球新增癌症患者的11.7%，首次超过肺癌，居所有癌症之首[1]；2022年，全球乳腺癌发病率上升至12.56%，意味着约每8名女性中就有1名乳腺癌患者[2]。全球疾病负担研究结果表明，乳腺癌在全球范围内造成了极大的经济负担。在中国，癌症的经济成本居世界之首，乳腺癌的经济成本高达2.0万亿INT$（国际货币单位），占癌症总经济成本的7.7%[3]。乳腺癌不仅带来医疗支出的直接负担，还导致患者及其家庭面临劳动力丧失、生产力下降等的间接负担。相关国外研究表明，这部分间接负担的经济影响甚至超过了乳腺癌的直接医疗支出[4]。因此，采用有效又具有成本-效果优势的治疗策略能够为患者带来更佳的治愈机会，提高患者对治疗的依从性，减轻疾病和经济负担，且有助于我国医疗资源的合理配置。

流行病学数据显示，乳腺癌中大约有45%～55%的患者为人表皮生长因子受体2（human epidermal growth factor receptor 2，HER-2）低表达；而在晚期乳腺癌中，HER-2低表达乳腺癌的发生率为35.2%～63.2%[5－6]。《人表皮生长因子受体2低表达乳腺癌临床诊疗共识（2022版）》将HER-2免疫组化（immunohistochemistry，IHC）3+或HER-2 IHC 2+/荧光原位杂交（fluorescence in situ hybridization，FISH）+定义为HER-2阳性；HER-2 IHC 1+或HER-2 IHC 2+且FISH－定义为HER-2低表达；IHC结果为0定义为HER-2阴性[7]。近年来，新型抗HER-2抗体偶联药物（antibody-drug conjugate，ADC）的出现开启了HER-2低表达乳腺癌的精准治疗时代。

德曲妥珠单抗是继恩美曲妥珠单抗之后的新一代ADC，由靶向HER-2的人源化单克隆抗体和拓扑异构酶Ⅰ抑制剂通过优化的可裂解四肽连接子偶联而成。其相对于恩美曲妥珠单抗具有更高的药物膜渗透性，并存在强大的旁观者效应[8－9]。DESTINY-Breast04（ClinicalTrials.gov注册号为NCT03734029）是首个聚焦于HER-2低表达乳腺癌患者并获得阳性结果的随机、双臂、多中心Ⅲ期临床研究，旨在比较德曲妥珠单抗与化疗方案在HER-2低表达、不可切除或转移性乳腺癌中的安全性和有效性[10]。其主要终点结果显示，在激素受体阳性队列，德曲妥珠单抗（DS8201）组对比医生选择化疗（the physician-selected chemotherapy，TPC）组患者的中位无进展生存期（median progression-free survival，mPFS）[10.1个月 vs. 5.4个月，风险比（hazard ratio，HR）为0.51]和中位总生存期（median overall survival，mOS）[23.9个月 vs. 17.5个月，HR＝0.64]均显著延长；相比TPC组，DS8201组患者的疾病进展率降低了49%，mPFS几乎延长了1倍，mOS延长了6.4个月，死亡风险降低了36%。次要终点结果显示，在所有患者队列，DS8201组对比TPC组的mPFS[9.9个月 vs. 5.1个月，HR＝0.50]和mOS[23.4个月 vs. 16.8个月，HR＝0.64]均显著延长；DS8201组患者的mPFS显著延长至9.9个月，疾病进展率降低了50%，mOS延长了6.6个月。最终结果显示，无论激素受体状态如何，与TPC方案相比，德曲妥珠单抗显著延长了HER-2低表达晚期乳腺癌患者的无进展生存期（progression-free survival，PFS）和总生存期（overall survival，OS），从而改善了患者的生存预期。

鉴于德曲妥珠单抗优异的生存优势，该药于2022年8月5日获得美国FDA批准，用于治疗无法切除或转移性HER-2低表达的乳腺癌患者[11]；2023年7月12日该药获得我国国家药品监督管理局正式批准，用于治疗既往在转移性疾病阶段接受过至少1种系统治疗的、或在辅

助化疗期间或完成辅助化疗之后6个月内复发的、不可切除或转移性HER-2低表达的成人乳腺癌患者。然而该药价格较高，尚未进入我国国家医保和集中采购药品目录，给患者带来了较大的经济负担，而且其在我国应用的经济性尚未可知。鉴于此，本研究从我国卫生体系角度出发，利用动态Markov模型探讨了德曲妥珠单抗相对于TPC方案二线治疗HER-2低表达晚期乳腺癌的经济性，以期为相关决策提供参考。

1 资料与方法

1.1 目标人群

本研究的目标人群参考DESTINY-Breast04临床试验的纳入、排除标准[10]。

本研究的纳入标准为：(1)不可切除或转移性HER-2低表达、经过一线或二线化疗的晚期乳腺癌患者；(2)在完成辅助化疗期间或之后6个月内因乳腺癌转移或疾病复发接受过化疗；(3)激素受体阳性患者必须接受过至少1种内分泌治疗；(4)若发生脑转移，需病情稳定、可控。本研究的排除标准为：有非感染性间质性肺病史者，或在筛查时影像学检查怀疑有间质性肺病者。

1.2 治疗方案

本研究的治疗方案与DESTINY-Breast04临床试验的化疗方案一致[10]。该试验共纳入557名患者，其中494名为激素受体阳性，63名为激素受体阴性。所有患者按2∶1的比例随机分配至DS8201组或TPC组[甲磺酸艾立布林注射液(占51.1%)、紫杉醇注射液(占8.2%)、卡培他滨片(占20.1%)、注射用紫杉醇(白蛋白结合型)(占10.3%)、注射用盐酸吉西他滨(占10.3%)]。结果显示，在激素受体阳性队列中，331名患者被分配至DS8201组，163名患者进入TPC组；在所有患者队列中，373名患者被分配至DS8201组，184名患者进入TPC组。

治疗药物的用法用量如下：注射用德曲妥珠单抗，5.4 mg/kg，静脉滴注，每3周1次；甲磺酸艾立布林注射液，1.4 mg/m^2，静脉注射，每3周的第1天和第8天给药；紫杉醇注射液，175 mg/m^2，静脉滴注，每3周1次；卡培他滨片，1 250 mg/m^2，口服，每天2次，服药2周后停药1周，每3周为1个周期；注射用紫杉醇(白蛋白结合型)，260 mg/m^2，静脉滴注，每3周1次；注射用盐酸吉西他滨，1 250 mg/m^2，静脉滴注，每3周的第1天和第8天给药。

1.3 模型结构

基于DESTINY-Breast04临床试验和相关文献数据，应用TreeAge Pro 2022软件构建动态Markov模型。该模型包括3种互斥的健康状态：无进展生存、疾病进展(progressive disease，PD)和死亡，其中死亡状态为吸收态(模型结构见图1)。本研究假设两组患者进入模型时均处于无进展生存状态，患者在每个周期仅处于1种健康状态并接受相应的治疗，且根据转移概率发生各状态之间的转移[12]。根据临床给药方案，将模型循环周期设为3周，模拟174个周期；模型终止时，99%以上的患者进入死亡状态，故将模型的模拟时限设定为10年。模型的产出指标包括两种治疗方案的成本、质量调整生命年(quality-adjusted life year，QALY)、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》，采用5%的贴现率对成本和效用值进行贴现处理[13]，并将意愿支付(willingness-to-pay，WTP)阈值设定为3倍2023年我国人均国内生产总值(gross domestic product，GDP)，即268 074元/QALY[14]。

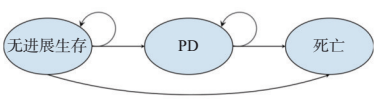


图1 动态Markov模型结构图

1.4 临床数据

本研究的生存数据来源于DESTINY-Breast04临床试验[10]，通过对OS和PFS数据进行参数分布拟合得到患者的长期生存数据。利用GetData Graph Digitizer 2.26软件从原始生存曲线中取点，以R语言4.2.2软件重构患者的个体水平数据，原始文献和重构的患者个体数据生存时间对比见表1。使用Exponential、Weibull、Gamma、Gen-gamma、Log-normal和Log-logistic等分布参数对两组重构个体数据进行生存分析拟合。根据赤池信息量准则(Akaike information criterion，AIC)和贝叶斯信息准则(Bayesian information criterion，BIC)结合视觉检验选取最优拟合分布[15]。本研究最终采用Log-normal分布及Weibull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。利用R语言4.2.2软件得到最优拟合生存曲线的分布参数，依据分布参数求得患者的生存函数，计算两种治疗方案不同状态之间的转移概率[16]。PFS曲线和OS曲线不同分布参数下拟合的AIC、BIC值见表2，生存曲线的分布参数见表3。

1.5 成本和健康效用值数据

本研究基于我国卫生体系角度，故仅考虑直接医疗成本，包括德曲妥珠单抗和化疗药品的成本、随访检测成本(包括实验室检查成本和肿瘤影像学评估成本)、药品管理成本(包括诊断费、抗肿瘤药物配置费、床位费、护理费)、支持治疗成本、疾病终末期姑息治疗成本及药品不良反应处理成本。其中，药品费用来源于药智网

表1　原始文献和重构的患者个体数据生存时间对比

人群分组	生存分析类别	生存时间[中位数(95%CI)]/月	
		DS8201组	TPC组
激素受体阳性队列	原始文献PFS	10.10(9.50,11.50)	5.40(4.40,7.10)
	重构PFS	10.10(9.60,11.70)	5.50(4.50,7.18)
	原始文献OS	23.90(20.80,24.80)	17.50(15.20,22.40)
	重构OS	23.90(20.90,NA)	17.30(15.80,NA)
所有患者队列	原始文献PFS	9.90(9.00,11.30)	5.10(4.20,6.80)
	重构PFS	10.00(9.50,11.50)	5.10(4.40,6.90)
	原始文献OS	23.40(20.00,24.80)	16.80(14.50,20.00)
	重构OS	23.50(20.10,NA)	16.80(14.80,20.00)

CI:置信区间(confidence interval);NA:未达到上限。

表2　生存曲线拟合分布的AIC、BIC值

分布参数	拟合标准	激素受体阳性队列				所有患者队列			
		OS曲线		PFS曲线		OS曲线		PFS曲线	
		DS8201组	TPC组	DS8201组	TPC组	DS8201组	TPC组	DS8201组	TPC组
Exponential分布	AIC	1 166.54	629.45	1 560.18	672.61	1 381.87	758.31	1 748.19	763.35
	BIC	1 170.35	632.55	1 563.99	675.70	1 385.79	761.52	1 752.12	766.57
Weibull分布	AIC	1 135.42[a]	620.05[a]	1 548.88	670.43	1 360.43[a]	744.28[a]	1 739.46	761.94
	BIC	1 143.02[a]	626.24[a]	1 556.48	676.62	1 368.27[a]	750.71[a]	1 747.30	768.37
Gamma分布	AIC	1 137.54	620.47	1 546.21	667.89	1 362.96	744.52	1 736.69	758.79
	BIC	1 145.15	626.66	1 553.82	674.08	1 370.81	750.95	1 744.54	765.22
Gen-gamma分布	AIC	1 136.89	622.05	1 543.63	656.26	1 360.88	746.24	1 732.35	737.78
	BIC	1 148.29	631.33	1 555.04	665.55	1 372.65	755.89	1 744.12	747.43
Log-normal分布	AIC	1 152.21	629.40	1 542.79[a]	656.10[a]	1 385.35	753.85	1 731.47[a]	740.84[a]
	BIC	1 159.82	635.59	1 550.39[a]	662.29[a]	1 393.19	760.28	1 739.31[a]	747.27[a]
Log-logistic分布	AIC	1 138.14	620.59	1 544.91	662.75	1 365.21	744.73	1 734.12	748.47
	BIC	1 145.75	626.77	1 552.51	668.94	1 373.05	751.16	1 741.96	754.90

a:最优拟合分布参数的AIC、BIC值。

表3　PFS和OS曲线的最优拟合参数及分布

人群分组	组别	PFS曲线			OS曲线		
		参数分布	均值	标准差	参数分布	形状参数	尺度参数
激素受体阳性队列	DS8201组	Log-normal分布	2.320 0	1.082 7	Weibull分布	1.667 3	0.003 5
	TPC组	Log-normal分布	1.659 5	1.014 2	Weibull分布	1.445 6	0.009 9
所有患者队列	DS8201组	Log-normal分布	2.300 9	1.118 6	Weibull分布	1.471 1	1.006 6
	TPC组	Log-normal分布	1.617 2	1.013 0	Weibull分布	1.489 3	0.010 1

(https://www.yaozh.com/)公布的药品中标价,药品管理成本、随访检测成本和其他成本来源于相关文献数据[17－26],均按照各年度我国居民消费价格指数增长率调整成2023年数据。为简化模型,本研究仅纳入≥3级且两组之间发生率差值≥3%的严重不良反应,不良反应发生率来源于DESTINY-Breast04临床试验[10]。为了计算化疗药品的使用剂量,根据《中国居民营养与慢性病状况报告(2020年)》,我国女性的平均身高为1.58 m,平均体重为59 kg,通过体表面积公式[体表面积=0.005 86×身高(cm)+0.012 6×体重(kg)－0.046 1]计算得患者的体表面积为1.62 m^2[17]。健康状态效用值来源于文献[24],无进展生存状态下的效用值为0.85,PD状态下的效用值为0.52。此外,本研究还考虑了不良反应的负效用值[25－26]。具体参数、范围(若范围未知,则采用均值±20%作为上下限[22])及分布见表4。

表4　模型的参数及分布

参数	均值	下限	上限	分布	参数来源
药品成本/元					
注射用德曲妥珠单抗(每100 mg)	6 912.00	2 972.16	6 912.00	Gamma	药智网
卡培他滨片(每500 mg)	25.08	22.56	27.60	Gamma	药智网
甲磺酸艾立布林注射液(每1 mg)	712.94	699.88	726.00	Gamma	药智网
注射用紫杉醇(白蛋白结合型)(每100 mg)	823.00	660.00	986.00	Gamma	药智网
紫杉醇注射液(每30 mg)	117.43	73.80	161.05	Gamma	药智网
注射用吉西他滨(每200 mg)	208.91	145.37	272.45	Gamma	药智网
支持治疗成本	5 754.10	4 603.28	6 904.92	Gamma	文献[18]
疾病终末期姑息治疗成本	13 548.87	10 839.10	16 258.64	Gamma	文献[18]
随访检测成本/元					
血常规(单次)	20.16	15.12	30.24	Gamma	文献[19]
血生化(单次)	241.92	241.86	362.78	Gamma	文献[19]
胸部CT(单次)	161.28	141.12	504.00	Gamma	文献[19]
腹部CT(单次)	161.28	141.12	504.00	Gamma	文献[19]
全身骨扫描(单次)	282.24	181.44	453.60	Gamma	文献[19]
药品管理成本/元					
诊断费(单次)	15.12	4.03	30.24	Gamma	文献[19]
抗肿瘤化疗药物配置费(单次)	8.06	6.45	9.68	Gamma	文献[19]
护理费(单日)	20.16	15.12	30.24	Gamma	文献[19]
床位费(单日)	40.32	30.24	60.48	Gamma	文献[19]
不良反应处理成本/元					
中性粒细胞减少症	4 874.24	3 655.69	6 092.80	Gamma	文献[20]
白细胞减少症	3 221.36	2 416.02	4 026.70	Gamma	文献[21]
血小板减少症	10 576.11	8 460.89	12 691.33	Gamma	文献[22]
贫血	6 589.14	2 493.73	10 689.70	Gamma	文献[23]
转氨酶升高	1 142.56	914.05	1 371.08	Gamma	文献[23]
恶心呕吐	283.28	195.96	368.26	Gamma	文献[23]
不良反应发生率/%					
DS8201组中性粒细胞减少症	13.70	10.96	16.44	Beta	文献[10]
DS8201组白细胞减少症	6.50	5.20	7.80	Beta	文献[10]
DS8201组血小板减少症	5.10	4.08	6.12	Beta	文献[10]
DS8201组贫血	8.10	6.48	9.72	Beta	文献[10]
DS8201组转氨酶升高	3.20	2.56	3.84	Beta	文献[10]
DS8201组恶心呕吐	4.60	3.68	5.52	Beta	文献[10]
TPC组中性粒细胞减少症	40.70	32.56	48.84	Beta	文献[10]
TPC组白细胞减少症	19.20	15.36	23.04	Beta	文献[10]
TPC组血小板减少症	0.60	0.45	0.72	Beta	文献[10]
TPC组贫血	4.70	3.76	5.64	Beta	文献[10]
TPC组转氨酶升高	8.10	6.48	9.72	Beta	文献[10]
效用值					
无进展生存状态	0.85	0.68	1.00	Beta	文献[24]
PD状态	0.52	0.42	0.62	Beta	文献[24]
不良反应负效用值					
中性粒细胞减少症	0.09	0.07	0.11	Beta	文献[25]
白细胞减少症	0.09	0.07	0.11	Beta	文献[25]
血小板减少症	0.11	0.09	0.13	Beta	文献[22]
贫血	0.12	0.10	0.14	Beta	文献[25]
转氨酶升高	0.16	0.13	0.19	Beta	文献[26]
恶心呕吐	0.10	0.08	0.12	Beta	文献[26]
其他参数					
贴现率/%	5.00	0	8.00	Beta	文献[13]
体重/kg	59.00	47.20	70.80	Normal	文献[17]
体表面积/m^2	1.62	1.30	1.94	Normal	文献[17]

1.6　敏感性分析

为检验模型的稳健性,本研究探讨了各个参数对模型的影响,通过TreeAge Pro 2022软件进行了单因素敏感性分析和概率敏感性分析。单因素敏感性分析考察

不同参数在一定范围内（若范围未知，则采用均值±20%作为上下限范围）对ICER值的影响程度，分析结果以旋风图呈现。现实中，德曲妥珠单抗的价格不会上涨，故其上限价格为当前价格，其下限价格参考同类ADC类药物参加医保谈判后的降价幅度而设定为上限值的43%。此外，本研究假设模型中的成本参数均服从Gamma分布，效用值和贴现率均服从Beta分布。概率敏感性分析可考察模型内所有参数的不确定性对结果的综合影响程度，本研究采用1 000次蒙特卡洛模拟使纳入分析的所有参数同时变化，其结果以成本-效果平面散点图和成本-效果可接受曲线呈现。

1.7 情境分析

由于德曲妥珠单抗的价格较高（100 mg/支，6 912元/支），目前其尚未进入国家医保和集中采购药品目录，导致大多数患者的经济负担较重。为了提高患者获得德曲妥珠单抗的可及性，减轻患者的经济负担，中国初级卫生保健基金会发起“优赫共享-乳腺癌患者援助项目”，具体援助计划为低收入或低保患者连续接受至少3个周期的治疗，在疾病无进展的情况下，为其援助1个治疗周期的德曲妥珠单抗。假设所有患者均符合援助条件，本研究针对该援助计划进行情境分析。同时，鉴于德曲妥珠单抗的价格较高，本研究还结合2023年国家医保谈判中药品价格的平均降幅（61.7%）进一步探索了在激素受体阳性队列中，当德曲妥珠单抗价格分别下降50%、60%、70%时对其经济性的影响。

2 结果

2.1 基础分析结果

基于动态Markov模型的基础分析结果显示，相较于TPC方案，德曲妥珠单抗方案能给患者带来更多的健康获益，但同时其治疗成本也显著增加。在激素受体阳性队列和所有患者队列中，德曲妥珠单抗方案相较于TPC方案的ICER分别为1 045 655.76、906 404.99元/QALY，均大于本研究的WTP阈值（268 074元/QALY），说明德曲妥珠单抗方案不具有经济性。基础分析结果见表5。

表5 基础分析结果

人群分组	治疗方案	成本/元	效用/QALY	增量成本/元	增量效用/QALY	ICER/（元/QALY）
激素受体阳性队列	德曲妥珠单抗	752 978.60	1.49	426 597.44	0.41	1 045 655.76
	TPC方案	326 381.15	1.08			
所有患者队列	德曲妥珠单抗	762 550.07	1.51	467 755.79	0.52	906 404.99
	TPC方案	294 794.28	1.00			

2.2 敏感性分析结果

2.2.1 单因素敏感性分析结果

单因素敏感性分析结果显示，对ICER值影响较大的参数有无进展生存状态效用值、德曲妥珠单抗成本、PD状态效用值和贴现率，而其他参数（如不良反应处理成本、随访检测成本等）的影响较小；所有的变量不论如何变化，均不能使ICER值落到WTP阈值以下。不同人群分组的单因素敏感性分析的旋风图见图2、图3。

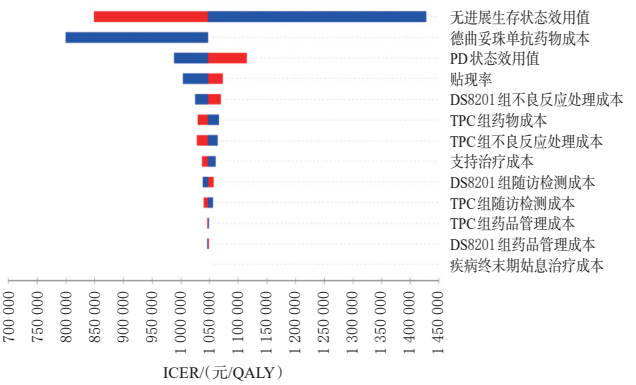


图2 激素受体阳性队列单因素敏感性分析的旋风图

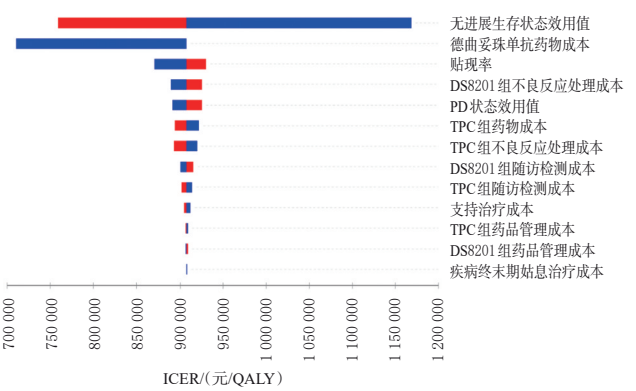


图3 所有患者队列单因素敏感性分析的旋风图

2.2.2 概率敏感性分析结果

概率敏感性分析结果的成本-效果平面散点图和成本-效果可接受曲线分别见图4～图7。由图4、图5可见，1 000次蒙特卡洛模拟的ICER值均处于第一象限且位于WTP阈值线以上，表明此时德曲妥珠单抗方案具有经济性的概率为0。由图6、图7可见，相较于TPC方案，当WTP阈值为3倍2023年我国人均GDP（268 074元/QALY）时，德曲妥珠单抗方案具有经济性的概率为0；当WTP阈值约为900 000元/QALY（所有患者队列）或1 000 000元/QALY（激素受体阳性队列）时，德曲妥珠单抗方案开始具有经济性，且随着WTP阈值的逐渐增大，德曲妥珠单抗方案具有经济性的概率逐渐升高，当WTP阈值为2 400 000元/QALY时，德曲妥珠单抗方案具有经济性的概率为99%。

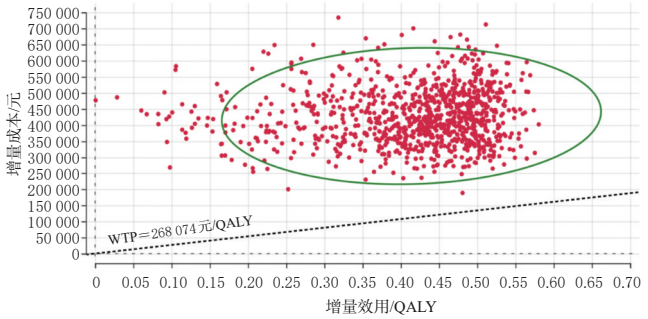


图4　激素受体阳性队列的成本-效果平面散点图

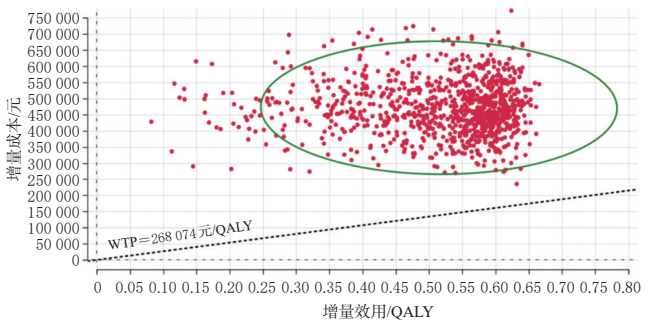


图5　所有患者队列的成本-效果平面散点图

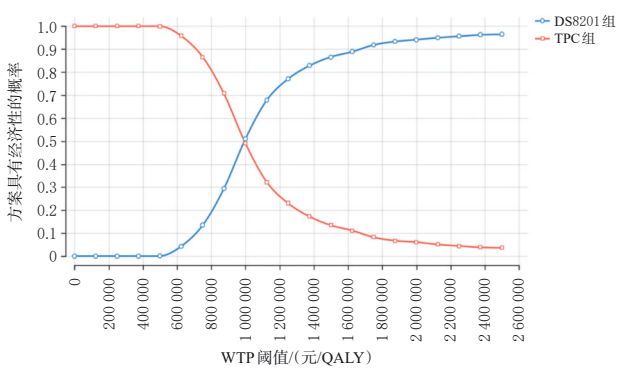


图6　激素受体阳性队列的成本-效果可接受曲线

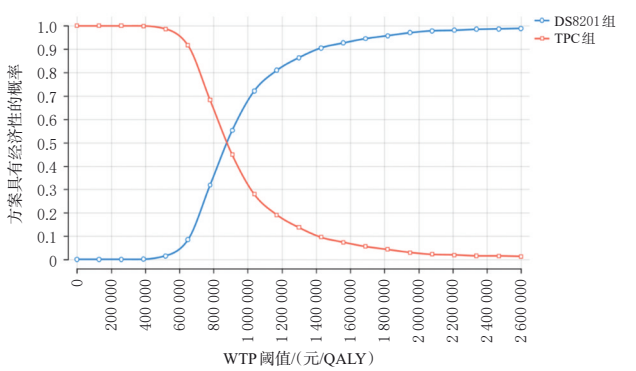


图7　所有患者队列的成本-效果可接受曲线

2.2.3　情境分析结果

本研究发现，在实行“优赫共享-乳腺癌患者援助项目”情境下，在激素受体阳性队列和所有患者队列中，德曲妥珠单抗方案相较于TPC方案的ICER值分别为734 787.50、658 728.89元/QALY，均大于本研究的WTP阈值（268 074元/QALY），表明相较于TPC方案，德曲妥珠单抗方案不具有经济性。在激素受体阳性队列中，当德曲妥珠单抗的价格分别降低50%、60%和70%时，德曲妥珠单抗方案相对于TPC方案的ICER值分别为423 918.72、299 571.23和175 223.73元/QALY，德曲妥珠单抗方案具有经济性的概率分别提高至9.50%、43.10%和82.80%。

3　讨论

近年来，免疫治疗、靶向治疗及新型ADC类药物正在改变着乳腺癌的临床实践，拉帕替尼、吡咯替尼和恩美曲妥珠单抗等药物进一步丰富了乳腺癌二线治疗的选择，但多数方案在HER-2低表达乳腺癌患者中的效果欠佳。德曲妥珠单抗的出现对HER-2低表达乳腺癌新疗法的创造具有重要的临床意义，乳腺癌治疗逐渐由经验医学过渡到循证医学，朝着个体化精准医学迈进[27]。

在我国，癌症的治疗费用持续上升，导致部分患者选择中断甚至放弃治疗。因此，选择具有成本-效果优势的药物成为了关键。通过药物经济学的评价方法，对比评价药物的经济性，不仅能为临床治疗选择合理药物提供一定的参考依据，同时有助于节省医保资金。本研究从我国卫生体系角度出发，通过动态Markov模型评价了HER-2低表达晚期乳腺癌患者使用德曲妥珠单抗对比TPC方案作为二线治疗的经济性。结果显示，德曲妥珠单抗方案相对于TPC方案的ICER值均高于以3倍2023年我国人均GDP作为的WTP阈值（268 074元/QALY），表明在目前的药品价格下，德曲妥珠单抗方案不具有经济性。情境分析结果显示，当德曲妥珠单抗价格下降70%时，德曲妥珠单抗方案具有经济性的概率会提高至82.80%。鉴于我国国内不同地区经济发展的差异，如2023年北京、上海等发达地区的3倍人均GDP分别为600 834、570 963元，而河北省为177 996元，如设定WTP阈值为3倍2023年北京、上海等发达地区的人均GDP，德曲妥珠单抗降价50%就会具有显著经济性。这一研究结果将为药品定价和医保政策的制定提供科学依据。

Zhu等[28]从美国支付者角度通过Markov模型来评估德曲妥珠单抗治疗HER-2低表达转移性乳腺癌的成本-效果，结果显示，德曲妥珠单抗方案相较于化疗方案不具有经济性。Zhan等[29]从我国医保支付方角度，通过分区生存模型评价德曲妥珠单抗作为后线治疗HER-2低表达转移性乳腺癌的经济性，结果显示，即使将德曲妥珠单抗成本设置为基线值的50%，在3倍2021年我国人均GDP作为WTP阈值的前提下，德曲妥珠单抗方案仍不具有经济性，与本研究结果具有一致性。本研究从

我国卫生体系角度出发，应用动态Markov模型，基于德曲妥珠单抗在中国上市后的最新单价（100 mg/支，6 912元/支）和相关参数成本计算健康获益，并对相关援助计划和价格设定进行情境分析，探讨了德曲妥珠单抗方案相对于TPC方案二线治疗HER-2低表达晚期乳腺癌的经济性，结果具有参考意义。但是，本研究仍存在一定的局限性：第一，本研究中患者的PD和生存期数据来源于已发表的临床试验，这可能会与真实世界临床数据存在偏倚。第二，本研究中的效用值数据来源于外文文献[24]，并非基于我国真实世界的研究，可能存在地域、种族等差异，会对结果造成一定的偏差。第三，本研究仅纳入了≥3级且两组之间发生率差值≥3%的严重不良反应，未考虑所有不良反应，不良反应的处理成本与临床实际有一定差异。但单因素敏感性分析结果显示，不良反应处理成本对结果影响不大。第四，本研究从我国卫生体系角度进行评价，仅考虑了直接医疗成本，故成本的实际计算结果与真实世界数据还有一定的差异。尽管本研究存在上述局限性，但本研究在不确定性分析中进行了详细的探讨，证明了基础分析结果的稳健性，故本研究结果仍可为临床治疗决策及医保准入谈判提供一定的参考。

综上所述，从我国卫生体系角度出发，以3倍我国2023年人均GDP作为WTP阈值时，德曲妥珠单抗二线治疗HER-2低表达晚期乳腺癌不具有经济性；按地区适当降价会提高德曲妥珠单抗的经济性。

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] GIAQUINTO ANGELA N, HYUNA S, MILLER KIMBERLY D, et al. Breast cancer statistics, 2022[J]. CA-Cancer J Clin, 2022, 72(6): 524-541.

[3] CHEN S M, CAO Z, PRETTNER K, et al. Estimates and projections of the global economic cost of 29 cancers in 204 countries and territories from 2020 to 2050[J]. JAMA Oncol, 2023, 9(4): 465-472.

[4] GUY G P Jr, EKWUEME D U, YABROFF K R, et al. Economic burden of cancer survivorship among adults in the United States[J]. J Clin Oncol, 2013, 31(30): 3749-3757.

[5] BAEZ-NAVARRO X, VAN BOCKSTAL M R, ANDRINOPOULOU E R, et al. HER2-low breast cancer: incidence, clinicopathologic features, and survival outcomes from real-world data of a large nationwide cohort [J]. Mod Pathol, 2023, 36(4): 100087.

[6] ZHANG H, KATERJI H, TURNER B M, et al. HER2-low breast cancers[J]. Am J Clin Pathol, 2022, 157(3): 328-336.

[7] 中国抗癌协会国际医疗与交流分会，中国医师协会肿瘤医师分会乳腺癌学组. 人表皮生长因子受体2低表达乳腺癌临床诊疗共识：2022版[J]. 中华肿瘤杂志，2022，44(12)：1288-1295.
International Medical and Exchange Branch of China Anti-Cancer Association, Breast Cancer Group of Cancer Doctor Branch of China Medical Doctor Association. Consensus on clinical diagnosis and treatment of breast cancer with low expression of human epidermal growth factor receptor 2: 2022 edition[J]. Chin J Oncol, 2022, 44(12): 1288-1295.

[8] CORTÉS J, KIM S B, CHUNG W P, et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine for breast cancer [J]. N Engl J Med, 2022, 386(12): 1143-1154.

[9] OGITANI Y, HAGIHARA K, OITATE M, et al. Bystander killing effect of DS-8201a, a novel anti-human epidermal growth factor receptor 2 antibody-drug conjugate, in tumors with human epidermal growth factor receptor 2 heterogeneity[J]. Cancer Sci, 2016, 107(7): 1039-1046.

[10] MODI S N, JACOT W, YAMASHITA T, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-low advanced breast cancer[J]. N Engl J Med, 2022, 387(1): 9-20.

[11] NARAYAN P, DILAWARI A, OSGOOD C, et al. US Food and Drug Administration approval summary: famtrastuzumab deruxtecan-nxki for human epidermal growth factor receptor 2-low unresectable or metastatic breast cancer[J]. J Clin Oncol, 2023, 41(11): 2108-2116.

[12] 周挺，马爱霞，付露阳. 药物经济学评价Markov模型中转移概率计算的探讨[J]. 中国卫生经济，2017，36(12)：40-42.
ZHOU T, MA A X, FU L Y. Discussion on the calculation of Markov model transition probability in pharmacoeconomics evaluation[J]. Chin Health Econ, 2017, 36(12): 40-42.

[13] 国家统计局. 中华人民共和国2022年国民经济和社会发展统计公报[J]. 中国统计，2023(3)：12-29.
National Bureau of Statistics. Statistical bulletin on national economic and social development of the People's Republic of China in 2022[J]. China Stat, 2023(3): 12-29.

[14] 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，2020：27-46.
LIU G E. Guidelines for pharmacoeconomic evaluation in China 2020[M]. Beijing：China Market Publishing House，2020：27-46.

[15] 石丰豪，商叶，芮明军，等. R语言survHE程序包在卫生经济学评价中的应用[J]. 中国卫生经济，2020，39(9)：9-14.
SHI F H，SHANG Y，RUI M J，et al. Application of SurvHE package of R for health economic evaluation[J]. Chin Health Econ，2020，39(9)：9-14.

[16] DJALALOV S，BECA J，EWARA E M，et al. A comparison of different analysis methods for reconstructed survival data to inform cost-effectiveness analysis[J]. Pharmacoeconomics，2019，37(12)：1525-1536.

[17] 国家卫生健康委员会. 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.
National Health Commission. Report on nutrition and chronic diseases of residents in China：2020[J]. Acta Nutr Sin，2020，42(6)：521.

[18] ZHU W T，ZHENG M M，XIA P P，et al. Cost-effectiveness of palbociclib plus fulvestrant as second-line therapy of women with HR+/HER2— advanced breast cancer：a Chinese healthcare system perspective[J]. Front Oncol，2023，13：1068463.

[19] 孙蕾，周大创，陈平钰，等. 恩沙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(12)：1479-1484.
SUN L，ZHOU D C，CHEN P Y，et al. Pharmacoeconomic evaluation of ensartinib in the first-line treatment of anaplastic lymphoma kinase-positive advanced non-small cell lung cancer[J]. China Pharm，2022，33(12)：1479-1484.

[20] 贾才凤，冯章英，张森，等. 阿贝西利联合氟维司群二线治疗激素受体阳性的晚期乳腺癌的药物经济学评价[J]. 中国现代应用药学，2023，40(12)：1609-1614.
JIA C F，FENG Z Y，ZHANG S，et al. Pharmacoeconomic evaluation of abemaciclib in combination with fulvestrant for second-line treatment of hormone receptor-positive advanced breast cancer[J]. Chin J Mod Appl Pharm，2023，40(12)：1609-1614.

[21] 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，2019，136：98-101.

[22] 齐冉，聂旭阳，刘旭婷，等. 斯鲁利单抗联合化疗方案一线治疗广泛期小细胞肺癌的药物经济学评价[J]. 中国药房，2023，34(11)：1368-1373.
QI R，NIE X Y，LIU X T，et al. Pharmacoeconomic evaluation of serplulimab combined with chemotherapy regimens for the first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer[J]. China Pharm，2023，34(11)：1368-1373.

[23] WU Q J，LIAO W T，ZHANG M X，et al. Cost-effectiveness of tucatinib in human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer from the US and Chinese perspectives[J]. Front Oncol，2020，10：1336.

[24] ZHANG B N，LONG E F. Cost-effectiveness analysis of palbociclib or ribociclib in the treatment of advanced hormone receptor-positive，HER2-negative breast cancer[J]. Breast Cancer Res Treat，2019，175(3)：775-779.

[25] LANG Y T，CHAI Q Q，TAO W Q，et al. Cost-effectiveness of sacituzumab govitecan versus chemotherapy in advanced or metastatic triple-negative breast cancer[J]. Breast，2023，68：173-180.

[26] ZHU Y W，LIU K，WANG M，et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer：a cost-effectiveness analysis[J]. Breast，2022，66：191-198.

[27] HURWITZ J，HAGGSTROM L R，LIM E. Antibody-drug conjugates：ushering in a new era of cancer therapy[J]. Pharmaceutics，2023，15(8)：2017.

[28] ZHU Y W，LIU K，ZHU X L，et al. Trastuzumab deruxtecan versus chemotherapy for patients with HER2-low advanced breast cancer：a US-based cost-effectiveness analysis[J]. Front Pharmacol，2022，13：1025243.

[29] ZHAN M，HUANG Z J，XU T，et al. Cost-effectiveness analysis of trastuzumab deruxtecan in patients with HER2-low advanced breast cancer based on DESTINY-Breast04[J]. Front Public Health，2023，11：1049947.

（收稿日期：2024-02-10　修回日期：2024-07-22）
（编辑：胡晓霖）