

吡咯替尼联合卡培他滨二线治疗HER-2阳性晚期乳腺癌的药物经济学评价[△]

王琳*,陈在余[#](中国药科大学国际医药商学院,南京 211198)

中图分类号 R956;R737.9 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2022)13-1624-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2022.13.15



摘要 目的 从我国卫生体系角度出发,评价吡咯替尼联合卡培他滨二线治疗人表皮生长因子受体-2(HER-2)阳性晚期乳腺癌的经济性,为临床治疗方案的选择及国家卫生决策提供参考。**方法** 基于一项在我国29个中心进行的多中心、开放标签、随机对照的Ⅲ期临床试验构建动态Markov模型,模拟时限为8年,循环周期为21 d。比较吡咯替尼联合卡培他滨(观察组)与拉帕替尼联合卡培他滨(对照组)二线治疗HER-2阳性晚期乳腺癌的经济性。以质量调整生命年(QALY)作为产出指标并计算增量成本-效果比(ICER),再通过敏感性分析来验证基础分析结果的稳健性。**结果** 基础分析结果显示,观察组患者相对于对照组的人均增量成本为67 953.82元,人均增量效用为0.40 QALYs,ICER为168 861.89元/QALY,低于以3倍2020年我国人均国内生产总值(GDP)作为的意愿支付(WTP)阈值(217 500元/QALY),表明观察组治疗方案更具有经济性。单因素敏感性分析结果显示,对照组患者进入疾病进展(PD)状态后使用曲妥珠单抗或吡咯替尼治疗比例、观察组患者进入PD状态后使用拉帕替尼或曲妥珠单抗治疗比例、卡培他滨药物成本等参数对ICER影响较大,但这些参数均不能导致基础分析结果翻转。概率敏感性分析结果表明,当WTP阈值为217 500元/QALY时,观察组治疗方案具有经济性的概率为94.10%。分区生存模型分析结果与动态Markov模型结果一致。**结论** 在以3倍2020年我国人均GDP为WTP阈值的前提下,吡咯替尼联合卡培他滨二线治疗HER-2阳性晚期乳腺癌较拉帕替尼联合卡培他滨治疗方案更具有经济性。

关键词 吡咯替尼;拉帕替尼;卡培他滨;人表皮生长因子受体-2;晚期乳腺癌;药物经济学

Pharmacoeconomic evaluation of pyrotinib combined with capecitabine in the second-line treatment of HER-2 positive patients with advanced breast cancer

WANG Lin, CHEN Zaiyu (School of International Pharmaceutical Business, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To evaluate the cost-effectiveness of pyrotinib combined with capecitabine in the second-line treatment of human epidermal growth factor receptor-2 (HER-2) positive advanced breast cancer from the point of view of medical and health system, and to provide reference for the selection of clinical therapy plan and national health decision. **METHODS** The dynamic Markov model was constructed on the basis of a multicenter, open, randomized controlled phase III clinical trial in 29 centers in China. The simulation time limit was 8 years, and the cycle was 21 days. The cost-effectiveness of pyrotinib combined with capecitabine (observation group) were compared with that of lapatinib combined with capecitabine (control group) in the second-line treatment of HER-2 positive advanced breast cancer. The incremental cost-utility ratio (ICER) was calculated by using quality-adjusted life year (QALY) as output indicators, and the sensitivity analysis was carried out to validate the robustness of the results of basic analysis. **RESULTS** The results of basic analysis showed that compared with control group, the incremental cost per capita and incremental utility per capita of observation group were 67 953.82 yuan and 0.40 QALYs; ICER was 168 861.89 yuan/QALY, which was lower than the willing to pay (WTP) threshold (217 500 yuan/QALY) represented by 3 times of China's per capita GDP in 2020, indicating the treatment plan of the observation group is more cost-effective. The results of single factor sensitivity analysis showed that the proportion of patients treated with trastuzumab or pyrotinib after entering disease progression (PD) status in the control group, the proportion of patients treated with lapatinib or trastuzumab after entering PD status in the observation group, the cost of capecitabine and other parameters showed great impact on ICER, but those parameters didn't cause the reverse of basis analysis results. The results of probabilistic sensitivity analysis showed that when the WTP threshold was 217 500 yuan/QALY, the probability that the treatment plan in the observation group was cost-effective was 94.10%. The results of partition survival model analysis were consistent with those of dynamic Markov model. **CONCLUSIONS** On the premise of taking

[△] 基金项目 国家自然科学基金资助项目(No.71874204)

* 第一作者 硕士研究生。研究方向:药物经济学。E-mail:linwang9805@163.com

[#] 通信作者 副教授,硕士生导师,博士。研究方向:医疗保障、卫生经济学。E-mail:chenzaiy2002@163.com

3 times of China's per capita GDP in 2020 as the WTP threshold, the second-line treatment of HER-2 positive advanced breast cancer with pyrotinib combined with capecitabine is more cost-effective than that with lapatinib combined with capecitabine.

KEYWORDS pyrotinib; lapatinib; capecitabine; human epidermal growth factor receptor-2; advanced breast cancer; pharmacokinetics

乳腺癌是影响全球女性健康的高发癌症,在女性癌症死因谱上居全球首位和中国第4位^[1]。2019年,中国共有36.84万例新发女性乳腺癌患者,约为1990年新发女性乳腺癌病例数的4.5倍^[2]。近年来,乳腺癌的发病率和病死率均不断增长,给我国造成了一定的疾病负担。因此,选择一种兼具有效性和经济性的治疗方案,不仅可以使患者达到较好的治疗效果,还能在一定程度上提高患者的用药依从性,减轻患者的治疗负担,优化我国医疗卫生资源配置。

人表皮生长因子受体-2(human epidermal growth factor receptor-2, HER-2)是迄今为止被研究得比较透彻的乳腺癌基因之一,它既是临床治疗监测的预后指标,也是肿瘤靶向治疗药物选择的一个重要靶点^[3]。HER-2的正常功能是调节细胞的生长、生存、黏附、分化及其他应答反应,但其过表达会引起不良临床效果^[3]。根据HER-2表达情况,乳腺癌可以分为HER-2阳性乳腺癌和HER-2阴性乳腺癌,其中HER-2阳性乳腺癌的预后较差,患者生存期较短。根据《中国临床肿瘤学会(CSCO)乳腺癌诊疗指南2020》^[4],目前的抗HER-2药物主要为单克隆抗体和酪氨酸激酶抑制剂等,治疗方式包括单一治疗和联合化疗。虽然单克隆抗体(如曲妥珠单抗等)的治疗效果令人满意,但该类药物不可避免的耐药性和心脏毒性问题在一定程度上限制了其广泛应用^[5]。而酪氨酸激酶抑制剂通过与细胞内三磷酸腺苷竞争性阻断HER-2信号,从而抑制蛋白质酪氨酸残基磷酸化,阻断下游信号通路的转导^[6],在一定程度上可以改善HER-2抗体的耐药性,并提高治疗效果。

目前用于治疗HER-2阳性乳腺癌的酪氨酸激酶抑制剂主要为拉帕替尼和吡咯替尼,其中吡咯替尼是首个由中国自主研发上市的新型酪氨酸激酶抑制剂,其作用机制与拉帕替尼有所不同,是HER-1、HER-2、HER-4的不可逆抑制剂。2项大型临床试验PHOEBE^[6]和NCT02422199^[7]均显示,吡咯替尼联合卡培他滨相对于拉帕替尼联合卡培他滨二线治疗HER-2阳性晚期乳腺癌具有更好的临床疗效,且更能延长患者的无进展生存(progression-free survival, PFS)时间。虽然上述2项试验均显示吡咯替尼联合卡培他滨治疗HER-2阳性晚期乳腺癌具有良好的有效性,但笔者检索国内外相关文献,尚未见有关该治疗方案的药物经济学研究。基于此,本研究拟从我国卫生体系角度出发,使用动态Markov模型探讨吡咯替尼联合卡培他滨对比拉帕替尼联合卡培他滨二线治疗HER-2阳性晚期乳腺癌的经济性,以期临床治疗方案的选择及国家卫生决策提供参考。

1 资料与方法

1.1 目标人群和治疗方案

本研究的目标人群与治疗方案参照PHOEBE试

验。PHOEBE试验是一项在我国29个中心进行的多中心、开放标签、随机对照的Ⅲ期临床试验^[6]。该试验入选患者年龄为18~70岁;经病理检查证实为HER-2阳性转移性乳腺癌;既往接受过曲妥珠单抗和紫杉类药物,允许接受过蒽环类药物(非必须项);转移性疾病阶段最多接受过二线化疗;根据实体肿瘤疗效评价标准1.1版(Response Evaluation Criteria in Solid Tumours 1.1, RECIST 1.1),至少存在1个可测量病灶;东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)健康状况评分为0分或1分;预期寿命至少12周。将所有入选患者按照1:1比例随机分为观察组和对照组,观察组患者接受马来酸吡咯替尼片(400 mg/d)联合卡培他滨片治疗,对照组患者接受甲苯磺酸拉帕替尼片(1 250 mg/d)联合卡培他滨片治疗。卡培他滨的用法用量均为每次1 000 mg/m²,每日2次。每21天为1个治疗周期,3种药物均在每周第1~14天服用。基于PHOEBE试验中患者的身高和体质量数据,按照许文生氏公式[体表面积=0.006 1×身高+0.012 8×体质量-0.152 9]^[8]计算可得目标人群的平均体表面积为1.577 m²。该试验的主要终点为PFS时间,次要终点为总生存(overall survival, OS)时间、客观缓解率等。

1.2 模型结构

本研究从我国卫生体系角度出发,通过建立动态Markov模型来模拟HER-2阳性晚期乳腺癌患者的疾病进展(progressive disease, PD)状况。使用Excel 2016软件建模,根据疾病的临床发展路径,设定具有PFS、PD和死亡3个状态的Markov模型(图1)。模型转移概率通过生存分析获得。本模型所包含的假设有:(1)假设1 000例患者且其进入模型时的初始状态为PFS状态,然后开始接受药物治疗,治疗终点为PD或死亡。(2)假设治疗方案各循环周期中不良反应的发生率与PHOEBE试验一致,不考虑因不良反应而发生的药物用量减少和停药情况,不考虑PD后因改变治疗方式而发生的不良反应。(3)假设患者转移至PD状态后应停止当前治疗方案,采用与PHOEBE试验中一致的治疗方案。(4)假设纳入的患者均为住院患者。

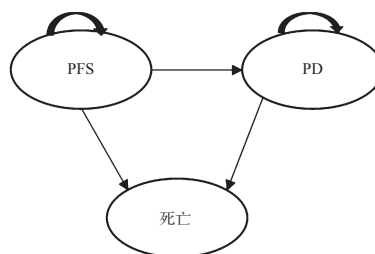


图1 本研究所建Markov模型

根据《中国药物经济学评价指南2020》,本研究中成本和效用的年贴现率设定为5%,敏感性分析范围设定

为0~8%^[9]。模型模拟时限为8年(因为此时有99%的患者已经死亡),循环周期为21 d(循环周期的长度依据用药周期设定)。按照世界卫生组织(World Health Organization, WHO)建议,以1~3倍人均国内生产总值(gross domestic product, GDP)作为意愿支付(willingness to pay, WTP)阈值^[9],故本研究以3倍2020年我国人均GDP(72 500×3=217 500元)^[10]作为WTP阈值。

1.3 生存分析

由于PHOEBE试验中的OS数据还不够成熟,因此,本研究的OS数据来源于NCT02422199试验^[7]。使用GetData Graph Digitizer软件读取PHOEBE试验和NCT02422199试验中2组患者的PFS和OS曲线,获得队列PFS时间和OS时间样本数据。根据文献[11]方法,使用RStudio软件获得个体患者数据(individual patient data, IPD);使用Stata 14软件得到拟合的K-M生存曲线,观察K-M生存曲线与原始生存曲线的拟合程度,然后用Weibull分布参数模拟新的PFS和OS曲线,对重新拟合的曲线与原始生存曲线的中位PFS时间和中位OS时间进行比较,判断所选择的拟合函数的合理性。根据文献[12]方法对重构曲线进行视觉模拟,按照赤池信息准则(Akaike information criterion, AIC)和贝叶斯信息准则(Bayesian information criterion, BIC)进行检验,结果如表1所示。

表1 模型拟合检验结果

组别	曲线类别	函数分布类型	AIC值	BIC值	中位生存时间(拟合/原始)/月
观察组	PFS	Exponential	222.025 0	224.922 9	12.88/12.50
		Weibull	210.137 1	215.932 8	
		Gompertz	212.478 0	218.273 7	
	OS	Exponential	121.682 5	123.866 9	
		Weibull	119.088 2	123.437 0	
		Gompertz	122.011 5	126.360 2	
对照组	PFS	Exponential	292.089 2	295.863 0	6.84/6.80
		Weibull	272.685 4	278.451 0	
		Gompertz	282.228 1	287.993 7	
	OS	Exponential	127.365 4	129.508 5	
		Weibull	124.679 1	128.965 3	
		Gompertz	127.074 7	131.360 9	

在使用Stata 14软件进行Weibull分布拟合后,获得的尺度参数(γ)和形状参数(λ)可以用来计算模型的转移概率。根据PFS曲线拟合数据可得 λ_{PFS} 为0.012 4, γ_{PFS} 为1.623 7,从而可计算得到从PFS状态到PFS状态的转移概率(pFTF)和从PFS状态到PD状态的转移概率(pFTP)。 $pFTP = \text{EXP}\{\lambda_{PFS} \times [(t-u)\gamma_{PFS} - t_{\gamma_{PFS}}]\}$, 式中的 u 为循环周期; $pFTP = 1 - pFTF - pFTD$, 式中的 $pFTD$ 为自然死亡率(查阅第六次中国人口普查资料^[10]可以获得)。同理,根据OS曲线拟合数据可得 λ_{OS} 为0.002 85, γ_{OS} 为1.513,从而可计算得到从存活状态到存活状态的转移概率(pSTS)和从存活状态到死亡状态的转移概率(pSTD)。为了得到PD状态到PD状态的转移概率(pPTP)和从PD状态到死亡状态的转移概率(pPTD),需要用到如下校正公式: $pPTP = [(nPFS+nPD) \times pSTS -$

$nPFS \times pFTF - nPFS \times pFTD] / nPD$, 而 $pPTD = 1 - pPTP$ 。式中, $nPFS$ 表示上一个周期处于PFS状态的患者数, nPD 表示上一个周期处于PD状态的患者数^[13]。

1.4 成本

因本研究是从卫生体系角度出发,故成本仅需考虑直接医疗成本,包括药品成本(含给药成本)、疾病管理成本、不良反应处理成本等。其中,药品成本来自戊戌数据库(<https://www.wuxuwang.com>)2020年各省份中标药品价格的中位值,疾病管理成本来自北京、上海、深圳、合肥、厦门、南京、成都、河南8个省市医疗服务价格数据库中的价格平均值,不良反应处理成本来自使用相关药物进行预防或治疗的成本,主要考虑3~4级不良反应。疾病管理成本和不良反应成本按照各年度我国居民医疗保健和个人用品消费价格指数增长率调整成2020年数据。

1.4.1 药品成本 马来酸吡咯替尼片和甲苯磺酸拉帕替尼片按照用法用量,参照戊戌数据库(<https://www.wuxuwang.com>)2020年各省份中标药品价格的中位值计算药品成本。查阅卡培他滨的药品说明书发现,体表面积为1.53~1.66 m²(本研究中患者的平均体表面积为1.577 m²)的患者每次给药剂量应为20 050 mg,对应的药品规格为0.5 g/片时,患者需服用4片。PHOEBE试验明确指出,患者治疗失败导致PD的后续治疗方案为应用注射用曲妥珠单抗或换用另一组的治疗方案,具体换用某药物的患者比例如表2所示。曲妥珠单抗是抗HER-2的单克隆抗体,是第1个针对HER-2阳性乳腺癌且以癌基因为靶点的分子靶向药物^[14]。注射用曲妥珠单抗的规格为每瓶440 mg(20 mL),用法用量为首次8 mg/kg,之后6 mg/kg,每3周给药1次。

表2 PD后换用药品的患者比例及分布情况

组别	治疗方案	基线值/%	范围/%		分布	来源
			高	低		
观察组	换用甲苯磺酸拉帕替尼片	40	48	32	Beta	文献[6]
	换用注射用曲妥珠单抗	60	72	48	Beta	文献[6]
对照组	换用马来酸吡咯替尼片	40	48	32	Beta	文献[6]
	换用注射用曲妥珠单抗	60	72	48	Beta	文献[6]

给药成本包括护理费(PFS时为Ⅲ级护理,PD时为Ⅱ级护理)、住院费、静脉注射费、床位费。各项目具体费用参照上述8个省市的医疗服务价格标准的平均值,具体数据来源于各省市医保局官方网站。药品成本(含给药成本)及分布情况如表3所示。

1.4.2 疾病管理成本 根据PHOEBE试验及一项关于吡咯替尼真实世界疗效与安全性的研究^[16],2组患者每治疗2个周期(6周)需要进行1次体检及疗效评价,每2个周期进行1次肿瘤影像学评估,每个周期进行1次实验室检查(检查项目包括肝功能、血常规、超声心电图、粪常规、血生化)。疾病管理成本及分布情况如表3所示。

1.4.3 不良反应处理成本 根据PHOEBE试验报道,2组患者最常出现的不良反应为腹泻和手足综合征(发

表3 成本参数及分布情况

成本	基线值/元	范围/元		分布	来源
		高	低		
药品成本(含给药成本)					
马来酸吡咯替尼片(单日)	430.00	440.30	398.20	Gamma	戊戌数据库
甲磺酸拉帕替尼片(单日)	333.30	330.00	293.80	Gamma	戊戌数据库
卡培他滨片(单日)	49.19	167.12	9.20	Gamma	戊戌数据库
注射用曲妥珠单抗(单次)	5 064.00	5 823.60	4 304.40	Gamma	戊戌数据库
PFS状态时的给药成本(单日)	68.61	115.75	21.98	Gamma	医保局官网
PD状态时的给药成本(单日)	76.82	122.42	65.00	Gamma	医保局官网
注射用曲妥珠单抗给药成本(单次)	4.58	3.45	5.50	Gamma	医保局官网
疾病管理成本(单次)					
实验室检查费用	200.96	217.45	25.00	Gamma	医保局官网
肿瘤影像学评估费用	85.30	114.00	54.75	Gamma	医保局官网
体检费	18.90	41.08	9.50	Gamma	医保局官网
不良反应处理成本					
手足综合征(单日)	0.23	-	-	Gamma	戊戌数据库
腹泻(单次)	200.00	-	-	Gamma	文献[15]

—:未获得相应数据

生率≥5%)。本研究主要考虑3~4级不良反应,从文献[15]中获得医院来源的腹泻单次治疗费用为每次200元;给予维生素B6预防手足综合征^[17],治疗期间每天1片,折合单价为每天0.23元,数据来源于戊戌数据库2020年各省份中标药品价格的中位值。不良反应处理成本及分布情况如表3所示。

1.5 效用值

由于PHOEBE试验未报道效用值的相关数据,因此,本研究采用徐喜卿等^[18]研究中的效用值。该研究中患者的主要社会人口学特征和临床特征与本研究相似。按照该研究结果,本研究将处于PFS状态患者的效用值设定为0.87,处于PD状态患者的效用值设定为0.71。效用值参数及分布情况如表4所示。

表4 效用值参数及分布情况

效用值	基线	范围		分布	来源
		高	低		
PFS状态	0.87	0.96	0.78	Beta	文献[18]
PD状态	0.71	0.78	0.64	Beta	文献[18]

1.6 敏感性分析

药物经济学评价使用模型法进行分析时,往往面临着许多不确定性因素,包括参数不确定性和模型不确定性。参数敏感性分析方法包括单因素敏感性分析和概率敏感性分析等,其中单因素敏感性分析结果以旋风图形式呈现,可反映多个不确定性因素对结果影响的大小;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,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-效果散点图和成本-效果可接受曲线呈现。模型敏感性使用肿瘤领域目前比较常用的分区生存模型进行分析,该模型也包含PFS、PD和死亡3个状态,但通过PFS曲线和OS曲线便可以得到各个状态的人数比例,进一步计算各状态在1个循环周期内的成本和产出,根据人均成本差异和人均产出差异计算出增量成本-效果比(incremental cost ef-

fective ratio, ICER),用来与动态Markov模型结果进行比较。

2 结果

2.1 基础分析结果

基于Markov模型的基础分析结果如表5所示。由表5可知,在模拟期限内,观察组的治疗方案相对于对照组有更高的成本和效用,其人均增量成本为67 953.82元,人均增量效用为0.40 QALYs;由此计算所得的ICER为168 861.89元/QALY,表明在以3倍2020年我国人均GDP(217 500元)为WTP阈值的情况下,吡咯替尼联合卡培他滨相较于拉帕替尼联合卡培他滨二线治疗HER-2阳性晚期乳腺癌更具有经济性。

表5 基于Markov模型的基础分析结果

组别	人均成本/元	人均增量成本/元	人均效用/QALY	人均增量效用/QALY	ICER/(元/QALY)
观察组	364 125.00	67 953.82	2.25	0.40	168 861.89
对照组	296 171.18		1.85		

QALY:质量调整生命年(quality-adjusted life year)

2.2 参数不确定性分析结果

单因素敏感性分析的旋风图如图2所示。由图2可知,对照组患者进入PD状态后使用曲妥珠单抗治疗比例、对照组患者进入PD状态后使用吡咯替尼治疗比例、观察组患者进入PD状态后使用拉帕替尼治疗比例、观察组患者进入PD状态后使用曲妥珠单抗治疗比例、卡培他滨药物成本等参数对ICER影响较大,但这些参数均不能导致基础分析结果翻转,说明基础分析结果具有良好的稳健性。

概率敏感性分析的成本-效果散点图如图3所示,成本-效果可接受曲线如图4所示。由图3可知,所有散点基本处于第一象限,提示相较于对照组,观察组治疗方案具有更多的效用,同时成本也更高;当WTP阈值为217 500元/QALY(3倍2020年我国人均GDP)时,大部分散点位于阈值线以下。由图4可知,当WTP阈值在0~320 000元/QALY范围内变化时,2组治疗方案的经济性也会发生相应的改变:当WTP阈值在166 500元/QALY左右时,2条曲线相交,表明观察组治疗方案相对于对照组具有经济性的概率为50.00%;当WTP阈值为217 500元/QALY时,观察组治疗方案具有经济性的概率为94.10%,对照组治疗方案具有经济性的概率为5.9%。概率敏感性分析结果再一次证明了基础分析结果的稳健性。

2.3 模型不确定性分析结果

分区生存模型结果如表6所示。由表6可知,观察组治疗方案相较于对照组多花费的人均成本为64 893.60元,可多获得0.42 QALYs,由此计算得到的ICER为152 820.96元/QALY,低于本研究的WTP阈值(217 500元/QALY),表明观察组治疗方案较对照组更具经济性,这与基于Markov模型的基础分析结果一致。

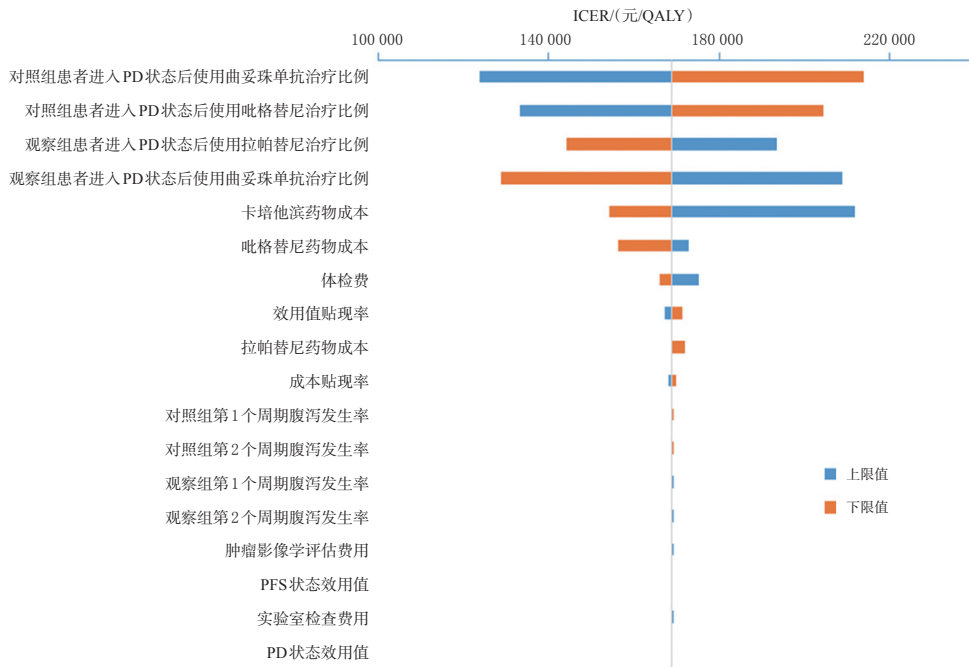


图2 单因素敏感性分析的旋风图

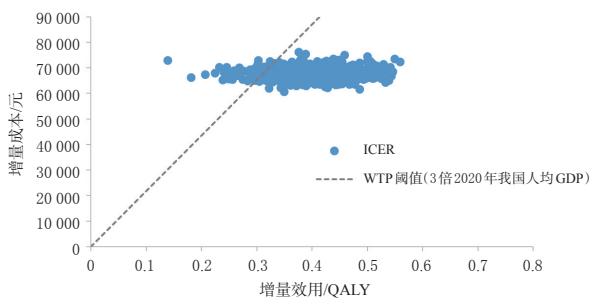


图3 概率敏感性分析的成本-效果散点图

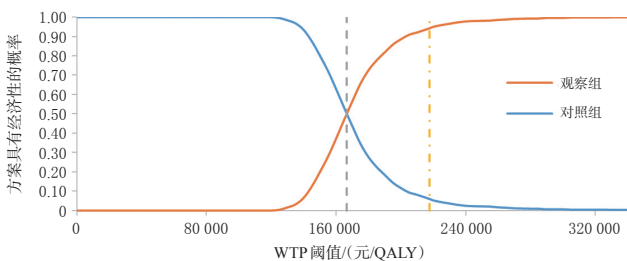


图4 概率敏感性分析的成本-效果可接受曲线

表6 分区生存模型结果

组别	人均成本/元	人均增量成本/元	人均效用/QALY	人均增量效用/QALY	ICER/(元/QALY)
观察组	363 748.52	64 893.60	2.27	0.42	152 820.96
对照组	298 854.92		1.85		

3 讨论

3.1 本研究结论

本研究通过动态 Markov 模型评价了 HER-2 阳性晚期乳腺癌患者使用吡咯替尼联合卡培他滨(观察组)对比拉帕替尼联合卡培他滨(对照组)进行二线治疗的经济性。疗效评估数据来自基于中国人群的 PHOEBE 试验,对该试验中获得的生存曲线数据通过一定的方法转

换为患者个体数据,经过曲线重构和外推获得模型在模拟时限内每一个循环周期的转移概率。效用值同样来自基于中国人群的效用调查数据,避免了地区差异对评价结果的影响。基础分析结果显示,在以3倍2020年我国人均GDP(217 500元)为WTP阈值的条件下,观察组治疗方案相对于对照组的ICER为168 861.89元/QALY,低于WTP阈值,表明针对HER-2阳性晚期乳腺癌患者,采用吡咯替尼联合卡培他滨治疗方案较拉帕替尼联合卡培他滨治疗方案更具有经济性。敏感性分析结果与基础分析结果保持一致,表明基础分析结果稳健性良好。

3.2 国外相关研究

目前,国外仅见关于拉帕替尼联合卡培他滨治疗方案的经济性评价,采用的模型方法主要为 Markov 模型和分区生存模型。其中,使用 Markov 模型的文献设定了4个健康效用状态——对治疗有反应、疾病稳定、PD、死亡。该模型是在常见的三状态模型(PFS、PD、死亡)的基础上将PFS状态划分为对治疗有反应的状态和疾病稳定状态,更加贴合临床实际。考虑到模型的透明度、重现性及数据来源获取方面的问题,本研究采用的是常见的 Markov 三状态模型,并在此基础上使用分区生存模型进行了敏感性分析,探究不同模型方法得到的研究结果是否有差异。结果表明,分区生存模型与 Markov 模型的分析结果保持一致。

3.3 本研究的外推性

本研究设定的WTP阈值为3倍2020年我国人均GDP,但考虑到我国各地区经济性差异,当使用本研究结果时应结合当地经济发展状况作出合理判断。概率敏感性分析结果显示,当WTP阈值为217 500元/QALY

时,观察组治疗方案具有经济性的概率为94.10%,远远大于对照组治疗方案具有经济性的概率(5.90%)。本研究中的直接医疗成本、效用值和转移概率参数均来自我国医疗环境,因此,可以作为我国各地区使用吡咯替尼联合卡培他滨治疗方案的经济学参考。

3.4 本研究的局限性

本研究存在的局限性主要体现在以下几个方面:第一,模型转移概率数据来自对PHOEBE试验数据的转换,该试验的受试对象是中国人,选用的临床试验数据适用于本研究,但是该试验随访时间较短,因此对重构的生存曲线进行外推,模拟了8年的试验结果,这可能导致与临床实际用药情况存在一定偏差。此外,PHOEBE试验中干预措施产生的疗效与真实世界疗效也可能存在一定的差异,未来可以进行基于真实世界数据的药物经济学评价,从而更好地解决现实医疗环境中的用药经济性问题。第二,由于PHOEBE试验未报道效用值数据,因此本研究的效用值来源于一篇关于乳腺癌患者的效用值调查文献^[18],该文献中乳腺癌患者的人口学特征与本研究纳入患者的人口学特征相似,采用欧洲多维健康量表和基于英国人群的效用积分体系进行效用值转化。不同国家的效用值积分体系可能会因种族、文化、环境等因素而存在不同,从而产生不同的效用值数据,但敏感性分析显示效用值的变化并不会对最终的评价结果造成影响。第三,本研究从我国卫生体系角度进行评价,只考虑了直接医疗成本,而直接医疗成本中的疾病管理成本和给药成本来源于我国一线城市医疗服务收费标准,但不同地区的医疗服务价格不同,可能会导致总成本存在一定的差异。

综上所述,在以3倍2020年我国人均GDP为WTP阈值的前提下,吡咯替尼联合卡培他滨二线治疗HER-2阳性晚期乳腺癌较拉帕替尼联合卡培他滨治疗方案更具有经济性。本研究结果显示出了国产药物马来酸吡咯替尼片的成本-效果优势,对我国本土抗肿瘤药物给予了一定程度的肯定和支持。

参考文献

[1] 刘宗超,李哲轩,张阳,等. 2020全球癌症统计报告解读[J/OL]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2021, 7(2): 1-14[2021-09-22]. <http://www.jmcm2018.com/CN/Y2021/V7/I2/1>. DOI:10.12151/JMCM.2021.02-01.

[2] 李宜臻,郑怡,邓玉皎,等. 1990—2019年中国女性乳腺癌疾病负担及危险因素研究[J]. 中国循证医学杂志, 2021, 21(8): 876-881.

[3] 席宇菁,才延辉,晋毅,等. HER2阳性乳腺癌转移患者最佳治疗方案的研究进展[J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(35): 6984-6989.

[4] 中国临床肿瘤学会. 乳腺癌诊疗指南2020[EB/OL]. (2021-06-27) [2021-10-29]. <https://www.cn-healthcare.com/arti->

<clewm/20210626/content-1236367.html>.

[5] 陈怡萌,徐兵河. HER-2阳性乳腺癌酪氨酸激酶抑制剂治疗进展[J]. 临床肿瘤学杂志, 2021, 26(3): 265-271.

[6] XU B H, YAN M, MA F, et al. Pyrotinib plus capecitabine versus lapatinib plus capecitabine for the treatment of HER-2-positive metastatic breast cancer (PHOEBE): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(3): 351-360.

[7] MA F, OUYANG Q C, LI W, et al. Pyrotinib or lapatinib combined with capecitabine in HER-2-positive metastatic breast cancer with prior taxanes, anthracyclines, and/or trastuzumab: a randomized, phase II study[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(29): 2610-2619.

[8] 国家体育总局. 2014年国民体质监测公报[EB/OL]. (2015-11-25) [2021-08-10]. <https://www.sport.gov.cn/n315/n329/c216784/content.html>.

[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: 27-46.

[10] 国家统计局. 中华人民共和国2020年国民经济和社会发展统计公报[EB/OL]. (2021-02-28) [2021-07-01]. http://www.stats.gov.cn/tjsj/zxfb/202102/t20210227_1814154.html.

[11] GUYOT P, ADES A E, OUWENS M J, 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] LATIMER N. NICE DSU technical support document 14: undertaking survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials-extrapolation with patient-level data [EB/OL]. [2021-08-10]. <http://www.nicedsu.org.uk>.

[13] 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.

[14] 管文博,熊巨洋,张晗,等. 曲妥珠单抗辅助治疗早期HER-2阳性乳腺癌的药物经济学评价[J]. 中国卫生经济, 2017, 36(11): 72-75.

[15] 刘心怡,陈文. 奥希替尼用于EGFR+晚期非小细胞肺癌患者一线治疗的药物经济学评价[J]. 世界临床药物, 2021, 42(2): 135-142.

[16] 宋国红,李惠平,邸立军,等. 真实世界吡咯替尼治疗HER-2阳性转移性乳腺癌的疗效及安全性[J]. 北京大学学报(医学版), 2020, 52(2): 254-260.

[17] 王碧芸,葛睿,江泽飞,等. 乳腺癌靶向人表皮生长因子受体2酪氨酸激酶抑制剂不良反应管理共识[J]. 中华肿瘤杂志, 2020, 42(10): 798-806.

[18] 徐喜卿,王珉,李顺平,等. 乳腺癌患者健康效用值测量研究[J]. 中国卫生经济, 2016, 35(3): 21-24.

(收稿日期:2021-11-18 修回日期:2022-06-10)

(编辑:胡晓霖)