

**编者按:**精准医疗(Precision Medicine)是利用基因组学、蛋白组学等组学技术和医学前沿技术,对大样本人群或特定疾病类型进行生物标记物的分析、鉴定、验证和应用,以精确定位疾病的原因与治疗的靶点,最终实现对疾病和特定患者的个性化精准治疗,并提高疾病诊治与预防的效益。其研究重点在于“病”的深度特征及“药”的高度精准性。2015年1月,美国启动了精准医疗计划;2015年3月,我国科技部召开国家首次精准医疗战略专家会议,提出了中国的精准医疗计划。从2016年1月起,本刊将新增“精准医疗”栏目,本期选择了2篇优质稿件予以发表,希望能为临床一线工作的医、药、护、技人员提供平台,并为临床提供参考。

## 关于精准医疗经济学评价的思考

王蕊\*,刘宝#(复旦大学公共卫生学院/健康风险预警治理协同创新中心/卫生部卫生技术评估重点实验室,上海 200032)

中图分类号 R45 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)02-0149-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.02.02

**摘要** 目的:为我国精准医疗及其经济学评价的发展提供参考。方法:介绍精准医疗的概念及其特征、精准医疗经济学评价现状,并对精准医疗经济学评价的方法学进行讨论。结果与结论:英国、美国、澳大利亚等国已开展了精准医疗经济学评价的研究和实践。在构建经济学模型时,应全面考虑精准医疗相对于传统医疗在临床疗效、研究设计及对照、成本测量、结果测量和支付意愿阈值等方面的特征和变化,并在此基础上进行精准医疗经济学评价设计和模型构建,以获得科学合理的经济学评价效果。

**关键词** 精准医疗;经济学评价;基因诊断

### Reflections on Economic Evaluation of Precision Medicine

WANG Rui, LIU Bao (School of Public Health, Fudan University/The Innovation Center for Social Risk Governance in Health/Key Lab of Health Technology Assessment, Ministry of Health, Shanghai 200032, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To provide reference for the development of precision medicine and its economic evaluation of precision medicine and scrutinize methodological issues. METHODS: The concept and characteristics of precision medicine, and the situation of economic evaluation were introduced, and the methodology of economic evaluation was also commented. RESULTS&CONCLUSIONS: The United Kingdom, United States and Australia already have certain research and practice of economic evaluation of precision medicine. Comprehensive considerations should be taken into account like the character and change of clinical efficacy, research design and control group, cost definition, health outcome metrics and threshold of willingness to pay, compared to conventional medical model. The evaluation design of precision medicine and model construction will be further studied in order to achieve scientific and reasonable economic evaluation effect.

**KEYWORDS** Precision medicine; Pharmacoeconomic evaluation; Gene diagnostics

#### The Major Authors' Introduction

Keith M. Olsen, Pharm.D., FCCP, FCCM  
Professor and Chair  
Department of Pharmacy Practice  
College of Pharmacy  
University of Nebraska Medical Center  
Omaha, Nebraska USA

Sylvia A. Dang, Pharm.D., Candidate  
College of Pharmacy  
University of Nebraska Medical Center  
Omaha, Nebraska USA

Olivia V. Nguyen, Pharm.D., Candidate  
College of Pharmacy  
University of Nebraska Medical Center

Omaha, Nebraska USA

Kimberly K. Scarsi, Pharm.D., M.S., BCPS  
Associate Professor  
Department of Pharmacy Practice  
College of Pharmacy  
University of Nebraska Medical Center  
Omaha, Nebraska USA

Zhang Lingli, M.D.  
Professor and Director of Pharmacy  
West China Second University Hospital, Sichuan University  
Chengdu, Sichuan P.R.China  
and  
Adjunct Professor  
Department of Pharmacy Practice  
College of Pharmacy  
University of Nebraska Medical Center  
Omaha, Nebraska USA

\* 硕士研究生。研究方向:药物经济学。电话:021-54237753。  
E-mail: wang\_r13@fudan.edu.cn

# 通信作者:副教授,博士。研究方向:卫生经济学、药物经济学。电话:021-33565017。E-mail: liub@fudan.edu.cn

(收稿日期:2015-07-22 修回日期:2015-11-24)  
(编辑:张元媛)

2015年1月,美国发布国情咨文宣布启动精准医疗计划,财政预算投入2.15亿美元致力于肿瘤和糖尿病等疾病的研究<sup>[1]</sup>,并于2015年7月率先开展精准医疗大型临床试验<sup>[2]</sup>。与此同时,我国精准医疗的发展计划也引起了广泛关注<sup>[3]</sup>。随着精准医疗科研和临床转化地推进,其经济学评价问题也日益受到关注。本文将梳理精准医疗的现状及其最新进展,并围绕精准医疗的概念和特征、其经济学评价现状及精准医疗经济学评价的方法学展开讨论,以期对精准医疗经济学评价在我国的发展提供参考。

## 1 精准医疗的概念及其特征

2011年,美国全国科学研究委员会(National Research Council, NRC)首次提出精准医疗(Precision medicine)的概念,将其定义为“一种与个体分子病理学特征(如基因组信息)相匹配的诊断和治疗策略”<sup>[4-5]</sup>。2012年,美国国立卫生研究院(National Institutes of Health, NIH)进一步将精准医疗定义为“建立在了解个体基因、环境及生活方式基础上的新型疾病预防和治疗方法”<sup>[6]</sup>。整体而言,精准医疗着眼于具有相同分子病理学特征的一类人群或一组患者,希望在正确的时间,为适宜的患者提供正确的诊治方案。目前,精准医疗主要集中于恶性肿瘤的早期诊断和治疗,在非小细胞肺癌、乳腺癌、结/直肠癌等疾病上已有诸多临床实践<sup>[7]</sup>,基于个体基因检测的肿瘤个体化治疗也逐渐成为重要的发展趋势。

与常规医疗模式相比,患者的基因组学和分子生物学信息在精准医疗决策过程中起到了至关重要的作用。以肿瘤的精准医疗为例,利用基因诊断技术检测到特定的生物标志物,然后结合患者自身情况和其他精准医疗大数据信息,将患者纳入不同的治疗亚组,各亚组采用针对性的治疗方法和药物,以期达到更好的治疗效果。如,表皮生长因子受体(EGFR)阳性的非小细胞肺癌患者使用吉非替尼治疗效果更好,而克唑替尼则对间变淋巴瘤激酶(ALK)突变型的非小细胞肺癌患者更加有效<sup>[8]</sup>。因此,基因诊断成为了开展精准医疗的基础与重要组成部分,其与后续靶向药物治疗的有机结合构成了精准医疗的重要特征。也正是由于这些特征,使得精准医疗整体的患者选择、费用结构、效果评价等方面可能与常规治疗有所差别,并一定程度地影响了精准医疗经济学评价设计。

## 2 各国精准医疗经济学评价现状

自1998年首个基因诊断产品Dako在美国获准上市以来,肿瘤的靶向治疗快速发展,目前已有超过150个药物/靶点需通过基因检测来指导用药<sup>[9]</sup>。英国、美国、澳大利亚等国已经开始探讨带有基因诊断的靶向药物如何科学合理地进行经济学评价和医疗保险报销决策。由于大多数国家对基因诊断和对应药物分别进行评估,再加上基因诊断的临床证据有限,使得精准医疗的整体经济学评价变得颇具挑战<sup>[9]</sup>。

### 2.1 英国

英国国家卫生与临床优化研究所(National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE)开展了2项与基因诊断相关的经济学评价项目。一项是“NICE技术评估项目(NICE Technology Appraisal Program)”,该项目迄今为止已完成了11

个与基因诊断相关的研究评估,并在2013年的更新版指南中强调了基因诊断的费用计算和结果的敏感度分析等方法学问题;另一项是于2010年开展的“NICE诊断评估项目(NICE Diagnostics Assessment Program)”,用于评价包括基因检测在内的各种诊断技术的临床效果和成本-效果分析(CEA),主要考虑不同诊断产品的灵敏度和特异度对临床决策和治疗结果产生的影响,包括针对一种药物对应多种基因诊断产品的情况,评估哪一种诊断产品可以在临床实践中实现最佳的经济性和有效性<sup>[9]</sup>。

### 2.2 美国

在近年来美国肿瘤治疗费用不断增长(预计至2020年将达1580亿美元<sup>[10]</sup>)的背景下,许多与精准医疗相关的新型靶向药物的高昂定价(10000~30000美元/月)还是引起了广泛的关注<sup>[11]</sup>。美国心脏病学学院与美国心脏学会(American College of Cardiology and the American Heart Association, ACC-AHA)、美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)、临床与经济审评研究所(Institute of Clinical and Economic Review)、纪念斯隆-凯特琳癌症中心(Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, MSKCC)和国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)等5家机构都开展了基于价值的肿瘤治疗研究,内容涵盖治疗效果、副作用的发生、费用、预算影响等多个方面<sup>[12]</sup>。各机构的研究侧重有所不同。ASCO主要关注临床效果、安全性和费用三个维度;临床与经济审评研究所则聚焦增量成本效果比(ICER)和预算影响;NCCN将安全性、有效性、证据的质量和一致性、可负担性都纳入了评价中<sup>[11]</sup>。虽然,这些研究都进行了CEA,但由于应用的指标等有所差别,且普遍缺乏对预算影响和患者可负担性的研究,使得相关研究结果的指导价值还有待于进一步讨论。

### 2.3 其他国家

澳大利亚专门成立了相关部门来协调监管基因诊断产品的整个流程。德国的卫生技术评估机构也着手研究靶向治疗的经济学评价,然而,目前尚未出台标准化的方法和流程<sup>[13]</sup>。我国于2011年发布了《中国药物经济学评价指南(2011版)》<sup>[14]</sup>,并于2014年开放了下一代DNA测序试点实验室(包括产前诊断、遗传病、肿瘤等方向的基因组学诊断)<sup>[15]</sup>,但精准医疗的研究尚在起步阶段,关于其经济学评价的探讨还相对较少。

## 3 对精准医疗经济学评价的思考

目前,对肿瘤靶向治疗的经济学评价研究中,大部分研究是运用模型分析的方法,进行CEA或成本-效用分析(CUA),从而计算靶向治疗相对于常规治疗的ICER。虽然模型分析的结果不能代表经济学评价的全部内容,但它却是医保决策过程中的重要证据之一。就目前研究相对较多的肿瘤靶向治疗的经济学评价而言,应在构建模型时充分考虑精准医疗模式与常规医疗模式的差异,从而获得更科学合理的经济学评价结果。

### 3.1 基因诊断的临床效用

肿瘤靶向治疗中,通常利用基因诊断检测生物标志物,从

而正确进行患者分层。因此,诊断结果的正确与否将直接影响靶向治疗的效果,并进一步影响经济学评价的结果<sup>[15]</sup>。不同的基因诊断产品由于其原理和生产厂商的不同,诊断的临床效率也有所差别,主要体现在诊断的阳性阈值和敏感度/特异度两个方面。首先,目前大部分诊断产品的阳性阈值是基于临床偏好而设定的,可以通过调节阳性阈值的高低来影响实际接受靶向治疗的患者,治疗的临床效果不同会直接影响经济学评价的结果,但目前的经济学评价研究极少对诊断的阳性阈值进行敏感度分析<sup>[16]</sup>。其次,如果诊断的阳性阈值降低,则敏感度上升、特异度下降,假阳性患者接受靶向治疗反而效果更差,而假阴性患者由于未接受靶向治疗而不能实现最佳疗效,也影响了靶向治疗的临床效果。研究表明,在考虑基因诊断敏感度/特异度的模型研究中,仅有17%的研究ICER值 $\leq 50\,000$ 美元/质量调整生命年(QALY);而不考虑基因诊断敏感度/特异度的模型研究中,有22%~33%的研究ICER值 $\leq 50\,000$ 美元/QALY,说明在经济学评价模型中考虑基因诊断的敏感度/特异度会使ICER值有所上升<sup>[17]</sup>,也就是说,基因诊断的临床效率会影响经济学评价的结果。

因此,在构建针对肿瘤精准医疗(如靶向治疗)的经济学评价模型时,基因诊断的临床效率是一个重要参数,是否以及何时考虑基因诊断的临床效率、如何将其纳入模型中是精准医疗经济学评价中需要考虑的关键问题。

### 3.2 研究设计及对照选择

最常用的药物经济学评价研究设计方法是基于随机对照临床研究的平行研究<sup>[18-19]</sup>。2015年7月,美国国家癌症研究所(National Cancer Institute, NCI)率先开展精准医疗的临床研究<sup>[2]</sup>。为加快精准医疗的临床转化,NCI提出两种不同的临床试验方法,第1种称为“篮子试验(Basket trial)”,试验招募所有类型的肿瘤患者,并根据肿瘤的特定异常基因选择1种针对性的药物(NCI-MATCH篮子试验设计见图1A);第2种叫做“雨伞试验(Umbrella trial)”,招募某一类型的肿瘤患者,根据不同基因变异类型将患者细分为不同亚组,然后针对性地采用不同的药物对各亚组进行治疗(NCI Lung-MAP雨伞试验设计见图1B)<sup>[20-21]</sup>。从长远目标来看,这两种创新性的临床试验设计虽能加快肿瘤精准医疗的研究进展,但也给基于临床试验的经济学评价研究带来了挑战。以上述“篮子试验”为例,NCI-MATCH计划招募1 000例携带异常基因的患者,至少分成20个组,有20种对应的靶向治疗药物,研究的主要终点是患者的缓解率(小组的缓解率 $\geq 25\%$ 被认为有效),次要终点为无进展生存期(6个月无进展生存期的患者比例 $\geq 35\%$ )<sup>[1]</sup>。与常规临床试验设计相比,一方面由于“篮子试验”对疾病种类的限制较少,能更快招募到试验所需的具有同种生物标志物的患者;另一方面,研究终点的设定使得在不需要很多患者的情况下就能显示出药物的临床疗效,同时也可以缩短经济学评价所需的时间。然而,在以“篮子试验”为基础设计的经济学评价模型中,选用哪一组作为对照组是研究的关键所在,究竟是以同种药物治疗的其他疾病为对照,还是以同一疾病的其他治疗方法为对照仍需进一步探讨。

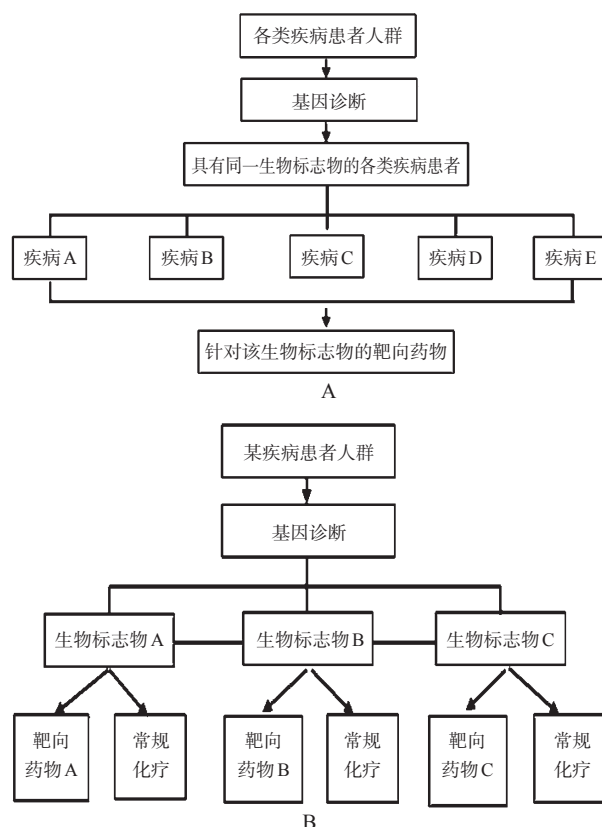


图1 NCI提出的两种精准医疗临床试验设计

A. NCI-MATCH 篮子试验设计; B. NCI-Lung MAP 雨伞试验设计

Fig 1 Two types of study designs for precision medicine trial proposed by NCI

A. NCI-MATCH basket trail; B. NCI-Lung-MAP umbrella trail

### 3.3 成本测量

经济学评价中成本的确认、计量、分析是其重要内容。与常规治疗模式相比,基因诊断作为肿瘤靶向治疗的重要组成部分,无论患者最终是否接受了特定的靶向治疗,其整体的治疗成本都因基因诊断的费用而有所增加。因此,模型分析中如何测算基因诊断的费用将会对经济学评价的结果产生直接影响。从目前的研究来看,基因诊断的成本分摊主要包含以下几种方法:第一,如果模型中纳入了基因诊断的临床效率参数(如敏感度/特异度等),那么基因诊断的费用将计入最终接受靶向治疗的患者人群<sup>[18]</sup>;第二,如果模型中仅纳入基因诊断的费用参数,那么最常见的做法是以生物标志物在人群中的比例为参考,计算每诊断出一个具有生物标志物患者所需的单位成本(即所有接受基因检测的人均费用)<sup>[22]</sup>;第三,更复杂的计算方法通常会引入其他相关参数,比如疾病转移的风险、诊断阳性却未接受靶向治疗的患者比例、需要二次诊断的患者比例<sup>[23]</sup>;第四,假设患有某种疾病的所有患者都接受了基因诊断,但诊断成本仅计入可能接受靶向治疗的潜在患者人群<sup>[24]</sup>。目前,上述几种方法在经济学评价模型中都有应用,选择哪种成本测量方法还要考虑生物标志物在人群中分布的比例、基因诊断的敏感度/特异度、临床试验的设计和数据的可获得性等多方面因素。

此外,随着基因组测序新技术地快速发展,使得测序更

快、通量更高、成本更低。测序成本已由2001年的9 500美元下降至2014年的1 000美元,其下降的速度远低于摩尔定律的拟合结果<sup>[25]</sup>。随着大数据和云计算等技术地迅速发展,有专家提出,基因测序的费用将在未来3到5年内降至3 000元人民币以内<sup>[26]</sup>。因此,考虑到基因组测序费用地快速下降和临床用地推广普及,在经济学评价模型(包括不确定性分析)中,应考虑成本测量的方法和趋势预测。

### 3.4 结果测量

药物经济学评价的主要方法包括成本-效益分析(CBA)、CEA和CUA 3种,而CEA和CUA在国内外研究中最为常见。其中,成本使用货币计量,而结果可以用生命年(LY)、QALY和伤残调整生命年(DALY)等效果和效用指标来表示<sup>[13,27-28]</sup>。在英国、澳大利亚、法国和德国等国新药上市前的经济学评价体系中,结果变量都建议使用LY、QALY或者每QALY的花费来表征<sup>[29]</sup>;而另一项对肿瘤靶向治疗模型构建的研究中,纳入的文献大部分应用了基于马尔科夫模型的CUA<sup>[17]</sup>。然而,由于肿瘤靶向治疗中基因诊断的存在,当将“基因诊断+靶向药物”看作一个整体时,效用值(如QALY)是否还能作为一个恰当的结果参数全面、合理地应用于经济学评价呢?首先,有研究认为基因筛查或诊断本身并没有效用,只有预防性干预或治疗才能够真正改变健康结果<sup>[30]</sup>。另一项研究指出,基因诊断的结果通常可以指导后续治疗方案地选择,体现了基因诊断的“过程效用”<sup>[31]</sup>,即使诊断结果不改变治疗方案,但提供的信息价值也不可忽略,这一点不能直观地从效用值上体现出来。另外,考虑到诊断产品本身的特性和诊断结果的统计学分布,总是人数多的诊断结果或诊断结果靠近均值的患者获益最多<sup>[30]</sup>。相反,如果靶基因在患者中的比例较低,即使对后续治疗决策影响重大,但这一小部分人的临床获益仍然会被低估,随之基因诊断的临床效用将会被低估,进而影响其经济学评价结果。虽然,目前大部分的卫生经济学家认为QALY可应用于肿瘤靶向治疗的经济学评价,但仍需进一步地完善和发展,比如进一步完善其在结果测量中的权重分配等相关问题<sup>[32]</sup>。

### 3.5 支付意愿阈值

与CBA相比,由于CEA和CUA成本和收益的单位不同,需要基于实际情况人为设定一个外部标准(成本效果阈值)才能辅助医保支付决策,合理配置医疗资源。以CUA为例,通常将成本效果阈值设为 $\lambda$ ,各国基于医疗卫生实际情况决定 $\lambda$ 值的大小,即增加一个QALY所需支付的最高成本,也就是社会的支付意愿阈值:当ICER值 $\leq \lambda$ 时,认为该治疗方案可接受;当ICER值 $> \lambda$ 时,认为该治疗方案不可接受<sup>[33]</sup>。由于各国医疗卫生资源和人群健康状况各异,目前还没有一个统一的 $\lambda$ 值。世界卫生组织(WHO)建议 $\lambda$ 值的范围可为本国人均GDP/QALY的1~3倍。英国的阈值范围为20 000~30 000英镑/QALY,澳大利亚为69 900澳元/QALY,加拿大为80 000加元/QALY,日本为500万~600万日元/QALY<sup>[27]</sup>,而美国在2014年将这一阈值从原先的50 000美元/QALY调整成为50 000~200 000美元/QALY<sup>[34]</sup>。

$\lambda$ 的取值受多方面因素的影响,除了预算总额的大小、贴

现率、研发水平、行业生产率外,公平性也是非常重要的一个因素。公平性受到疾病类型(罕见病或临终治疗)、患者预期生存时间、疾病严重程度、是否有替代疗法等多方面的影响<sup>[28]</sup>。目前,接受靶向治疗的肿瘤患者,通常疾病比较严重、几乎无其他替代疗法、预期生存时间也不长,且基因诊断和靶向药物通常价格较高,这些特点使得肿瘤的治疗和预后与其他慢性疾病相差较大,那么使用统一的 $\lambda$ 值来衡量肿瘤靶向治疗的公平问题值得商榷。2009年,英国在《技术评估指南》中提高了对临终治疗的支付意愿阈值,公众希望英国在医保决策时能考虑疾病的严重程度。研究表明,与健康状态良好的患者所获得的QALY相比,人们往往对健康状态极差的患者所获得的QALY赋予更高的价值<sup>[28]</sup>,因此NICE对晚期肿瘤是否能获得较高的支付意愿阈值尚在讨论中<sup>[35]</sup>。也有英国学者认为,可将疾病分为罕见病、常见病和特殊疾病(如癌症),分别赋予不同的支付意愿阈值<sup>[29]</sup>。美国的一项研究显示,仅有25%的研究ICER值 $\leq 50 000$ 美元/QALY,约有7%的ICER值在50 000~100 000美元/QALY之间,而28%的ICER值 $> 100 000$ 美元/QALY<sup>[17]</sup>。虽然提高支付意愿阈值会给医保经费带来一定的压力,但根据一项模拟研究显示,美国的医疗保险体系具有良好的风险分担能力,如果一个医保体系有超过50万的投保者,则支付方有能力为所有参保者提供基因诊断/筛查的服务<sup>[36]</sup>。综上所述,精准医疗支付意愿阈值的变动至少不是一个不能探讨的问题。

## 4 结语

随着测序技术和生物信息大数据地快速发展,精准医疗将成为未来医学发展的新方向。技术的发展有利于精准医疗地临床转化,但其所面临的经济、信息安全和伦理等方面的挑战却不容忽视,尤其是在控制公立医院医疗费用不合理增长的背景下,科学开展对精准医疗经济学评价的重要性日渐凸现。精准医疗的经济学评价应基于其相对于传统经济学评价在临床效度、研究设计、成本测量、结果测量和支付意愿阈值等方面的特征和变化,进行经济学评价设计和模型构建,以期获得更科学合理的评价结果,为我国精准医疗及其经济学评价的发展提供参考。

## 参考文献

- [1] Collins FS, Varmus H. A new initiative on precision medicine[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(9):793.
- [2] McNeil C. NCI-MATCH launch highlights new trial design in precision-medicine era[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2015, 107(7):v193.
- [3] 崔晓林.中国将启动精准医疗计划 2030年前投入600亿元:“精准医学”会颠覆传统医疗产业吗?[J]. *中国经济周刊*, 2015(39):34.
- [4] National Research Council Committee. *Toward precision medicine: building a knowledge network for biomedical research and a new taxonomy of disease*[M]. Washington (DC):National Academies Press (US), 2011:55-56.
- [5] 杭渤,束永前,刘平,等.肿瘤的精准医疗:概念、技术和展

- 望[J].科技导报,2015,33(15):14.
- [6] 田埂.“精准医疗”引发医学革命[J].中国经济报告,2015(6):112.
- [7] 李梦菲,唐秋莎,陈道桢.肿瘤靶向治疗的研究进展[J].中国医药导报,2014,11(25):165.
- [8] 赵颖,王芮,付桂英.非小细胞肺癌分子靶向治疗药物的研究进展[J].实用临床医药杂志,2014,18(1):140.
- [9] Byron SK, Crabb N, George E, *et al.* The health technology assessment of companion diagnostics: experience of NICE[J].*Clin Cancer Res*, 2014, 20(6):1 469.
- [10] Alvarnas J, Majkowski GR, Levine AM. Moving toward economically sustainable value-based cancer care in the academic setting[J].*JAMA Oncology*, 2015, doi: 10.1001/jamaoncol.2015.3449.
- [11] Young RC. Value-based cancer care[J].*N Engl J Med*, 2015, doi:10.1056/NEJMp1508387.
- [12] Neumann PJ, Cohen JT. Measuring the value of prescription drugs[J].*N Engl J Med*, 2015, doi: 10.1056/NEJMp1512009.
- [13] Zechmeister-Koss I, Schnell-Inderst P, Zauner G. Appropriate evidence sources for populating decision analytic models within health technology assessment (HTA) : a systematic review of HTA manuals and health economic guidelines[J].*Med Decis Making*, 2014, 34(3):288.
- [14] 中国药物经济学评价指南课题组, 刘国恩, 胡善联, 等. 中国药物经济学评价指南: 2011 版[J].*中国药物经济学*, 2011(3):6.
- [15] Ferrusi IL, Marshall DA, Kulin NA, *et al.* Looking back at 10 years of trastuzumab therapy: what is the role of HER2 testing? A systematic review of health economic analyses [J].*Per Med*, 2009, 6(2):193.
- [16] Sanghera S, Orlando R, Roberts T. Economic evaluation and diagnostic testing: an illustrative case study approach [J].*Int J Technol Assess Health Care*, 2013, 29(1):53.
- [17] Doble B, Tan M, Harris A, *et al.* Modeling companion diagnostics in economic evaluations of targeted oncology therapies: systematic review and methodological checklist [J].*Expert Rev Mol Diagn*, 2015, 15(2):235.
- [18] 宗欣, 孙利华. 药物经济学研究设计方法的比较及启示 [J].*中国药物经济学*, 2009(4):52.
- [19] 汤鸣. 药物经济学评价与临床试验 [J].*中国执业药师*, 2009, 6(4):23.
- [20] 张国锋, 马晋平, 哈罗德·瓦穆斯. 精准医疗计划与癌症研究 [J].*世界科学*, 2015(3):8.
- [21] National Cancer Policy Forum, Board on Health Care Services, Institute of Medicine. *Policy issues in the development and adoption of biomarkers for molecularly targeted cancer therapies: workshop summary*[M]. Washington (DC): National Academies Press (US), 2015:37-38.
- [22] Hoyle M, Peters J, Crathorne L, *et al.* Cost-effectiveness of cetuximab, cetuximab plus irinotecan, and panitumumab for third and further lines of treatment for KRAS wild-type patients with metastatic colorectal cancer[J].*Value Health*, 2013, 16(2):288.
- [23] Handorf EA, McElligott S, Vachani A, *et al.* Cost effectiveness of personalized therapy for first-line treatment of stage IV and recurrent incurable adenocarcinoma of the lung[J].*J Oncol Pract*, 2012, 8(5):267.
- [24] Neyt M. An economic evaluation of Herceptin in adjuvant setting: the Breast Cancer International Research Group 006 trial[J].*Ann Oncol*, 2006, 17(3):381.
- [25] 施樱子. 人人都是个体化医疗参与者[N].*医药经济报*, 2014-11-24(T07).
- [26] 马亚宁. 3000元做全基因组测序将不是梦[N].*新民晚报*, 2015-10-28(A3).
- [27] 宗欣, 孙利华. 从多国视角看成本效果阈值的应用现状 [J].*中国药事*, 2011, 25(8):768.
- [28] 宗欣. 药物经济学评价成本: 效果阈值确定与应用研究 [D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2013.
- [29] Schnipper LE, Davidson NE, Wollins DS, *et al.* American society of clinical oncology statement: a conceptual framework to assess the value of cancer treatment options[J].*J Clin Oncol*, 2015, 33(23):2 563.
- [30] Shen B, Hwang J. The clinical utility of precision medicine: properly assessing the value of emerging diagnostic tests[J].*Clin Pharmacol Ther*, 2010, 88(6):754.
- [31] Annemans L, Redekop K, Payne K. Current methodological issues in the economic assessment of personalized medicine[J].*Value Health*, 2013, 16(6):S20.
- [32] Drummond M, Brixner D, Gold M, *et al.* Toward a consensus on the QALY[J].*Value Health*, 2009, 12(3):S31.
- [33] 张楠, 石学峰, 吴晶. 增量成本效果比在卫生技术评估中的应用 [J].*中国卫生政策研究*, 2012, 5(2):64.
- [34] Neumann PJ, Cohen JT, Weinstein MC. Updating cost-effectiveness-the curious resilience of the \$50, 000-per-QALY threshold[J].*N Engl J Med*, 2014, 371(9):796.
- [35] Drummond M, Sorenson C. Nasty or Nice? A perspective on the use of health technology assessment in the United Kingdom[J].*Value Health*, 2009, 12(8):1 041.
- [36] Bajaj PS, Veenstra DL, Goertz HP, *et al.* Targeted erlotinib for first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer: a budget impact analysis[J].*J Med Econ*, 2014, 17(8):538.

(收稿日期:2015-12-07 修回日期:2015-12-21)

(编辑:张元媛)