

德曲妥珠单抗对比恩美曲妥珠单抗二线治疗 *HER2* 阳性转移性乳腺癌的成本-效用分析^Δ

武亚楠*, 吴方, 侯艳红[#](中国药科大学国际医药商学院, 南京 211198)

中图分类号 R956;R979.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2024)02-0204-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2024.02.14



摘要 目的 评估德曲妥珠单抗(T-DXd)对比恩美曲妥珠单抗(T-DM1)二线治疗 *HER2* 阳性转移性乳腺癌的经济性,为临床用药方案的选择及医疗卫生决策提供依据。方法 基于DESTINY-Breast03试验构建分区生存模型,以3周为循环周期,模拟至患者终身。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),再利用敏感性分析验证基础分析结果的稳健性,以此来比较T-DXd与T-DM1二线治疗 *HER2* 阳性转移性乳腺癌的经济性。结果 在以3倍我国2022年人均国内生产总值(GDP)为意愿支付阈值(257 094元/QALY)的前提下,使用T-DXd方案的患者在获得增量效用(0.69 QALYs)的同时也需要支付更多成本,ICER值为1 850 478.40元/QALY。单因素敏感性分析结果显示,对ICER影响较大的因素有无进展生存期状态效用值、T-DXd价格、成本贴现率等,但这些参数在合理范围内波动均不能使基础分析结果发生翻转。概率敏感性分析结果显示,当WTP的阈值上升为1 500 400元/QALY时,T-DXd方案具有经济性的概率为50%。情境分析结果也验证了基础分析结果的稳健性。结论 在以3倍我国人均GDP为意愿支付阈值的前提下,与T-DM1方案相比,T-DXd二线治疗 *HER2* 阳性转移性乳腺癌不具有经济性。**关键词** 德曲妥珠单抗;恩美曲妥珠单抗;*HER2*阳性转移性乳腺癌;分区生存模型;成本-效用分析

Cost-utility analysis of trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in the second-line treatment for *HER2*-positive metastatic breast cancer

WU Yanan, WU Fang, HOU Yanhong (School of International Pharmaceutical Business, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To evaluate the cost-effectiveness of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) versus trastuzumab emtansine (T-DM1) in the second-line treatment of *HER2*-positive metastatic breast cancer, and to provide a basis for the selection of clinical medication regimen and medical and health decisions. **METHODS** Based on the clinical trial DESTINY-Breast03, a partitioned survival model was constructed, with a cycle of 3 weeks as the simulation of patients' lifetime. The incremental cost-effectiveness ratio (ICER) was calculated by using quality-adjusted life years (QALY) as output indicators, and sensitivity analysis was used to verify the robustness of the basic analysis results; the cost-effectiveness of the second-line treatment for *HER2*-positive metastatic breast cancer was compared between T-DXd and T-DM1. **RESULTS** Under the premise of taking 3 times China's per capita gross domestic product (GDP) in 2022 as the willingness-to-pay threshold (257 094 yuan/QALY), the T-DXd group also needed to pay more cost compared with T-DM1 group while obtaining incremental utility (0.69 QALYs), and the ICER value was 1 850 478.40 yuan/QALY. The results of univariate sensitivity analysis showed that progression-free survival state utility value, T-DXd price, cost discount rate were factors that had a great influence on ICER value, but these parameters could not flip the basic analysis results within a reasonable range. In the probability sensitivity analysis, when the threshold of willingness-to-pay rose to 1 500 400 yuan/QALY, the probability of economic activity was 50% in the T-DXd regimen. The results of the scenario analysis also verified the robustness of the original research results. **CONCLUSIONS** Under the premise of 3 times China's per capita GDP as the WTP threshold, compared with T-DM1, T-DXd is not cost-effective in the second-line treatment of *HER2*-positive metastatic breast cancer.

KEYWORDS trastuzumab deruxtecan; trastuzumab emtansine; *HER2*-positive metastatic breast cancer; partitioned survival model; cost-utility analysis

Δ 基金项目 国家社会科学基金项目(No.22BGL252)

* 第一作者 硕士研究生。研究方向:医药产业经济与政策。

E-mail:15253894826@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:1020092084@cpu.edu.cn

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤。根据WHO国际癌症机构(International Agency Research on Cancer, IARC)发布的2020年全球癌症负担数据显示,世界范围内乳腺癌的发病例数高居第一,在因癌症死亡的原因中

排名第五^[1-2]。2020年,我国共有41.6万例新发乳腺癌患者,比2015年增长了约11.2万例,死亡人数占全球乳腺癌总死亡人数的17.1%^[3]。其中,约有20%~25%的患者存在人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor-2, HER2)过度表达的情况^[4]。有研究表明,曲妥珠单抗作为一种抗HER2的靶向药物,对HER2阳性转移性乳腺癌患者具有较好的治疗和预后效果^[5]。

根据长期随访数据,曲妥珠单抗在治疗过程中仍有15%~24%的患者会发生疾病进展(progressive disease, PD)^[6]。德曲妥珠单抗(trastuzumab deruxtecan, T-DXd)与恩美曲妥珠单抗(trastuzumab emtansine, T-DM1)的研发上市为HER2阳性转移性乳腺癌患者带来更多的治疗选择。T-DXd和T-DM1均是由人源化抗HER2单克隆抗体与有效的细胞毒性载荷偶联形成的抗体-药物偶联物(antibody-drug conjugate, ADC),可直接靶向肿瘤细胞,进一步提高单克隆抗体的活性。2020年1月,T-DM1在我国获批上市,适用于既往接受了紫杉烷类联合曲妥珠单抗为基础的新辅助治疗后仍残存侵袭性病灶的HER2阳性早期乳腺癌患者的辅助治疗。2023年2月,国家药品监督管理局批准T-DXd用于既往接受过1种或以上抗HER2药物治疗的不可切除或HER2阳性转移性乳腺癌。国外一项正在进行的多中心、随机、开放标签Ⅲ期临床试验(DESTINY-Breast03试验)评估了T-DXd对比T-DM1二线治疗HER2阳性转移性乳腺癌的疗效和安全性。结果显示,与T-DM1相比,T-DXd可显著提高患者的客观缓解率(objective response rate, ORR)(79% vs. 35%),延长中位无进展生存期(progression-free survival, PFS)(28.8个月 vs. 6.8个月)及改善24个月的总生存率(77.4% vs. 69.9%)^[7]。这一结果使得欧洲和美国对于HER2阳性转移性乳腺癌二线治疗的指南进行了更新——推荐将T-DXd替代T-DM1作为首选二线治疗方案^[8-9]。基于此,Yang等^[10]和Zhu等^[11]分别从中美两国的卫生体系角度出发评价了两药用于HER2阳性转移性乳腺癌二线治疗的经济性,结果均显示,T-DXd在我国二线治疗HER2阳性转移性乳腺癌具有经济性的概率仅为0.1%,但两项研究中的药品成本均基于该药在美国的上市价格。由于T-DXd在我国上市后的价格显著低于美国,故本研究拟再次从我国卫生体系角度出发,使用分区生存模型探讨T-DXd在我国上市后对比T-DM1二线治疗HER2阳性转移性乳腺癌的经济性,以期助力临床合理用药,为国家卫生决策及医保药品目录的动态化调整提供参考。

1 资料与方法

1.1 目标人群及临床数据

本研究基于一项评估T-DXd与T-DM1在曲妥珠单抗与紫杉烷类药物治疗期间或治疗后发生PD的不可切除或HER2阳性转移性乳腺癌患者疗效和安全性的多中

心、随机、开放性的Ⅲ期临床试验(DESTINY-Breast03)^[7]展开。目标人群与该试验患者纳入的标准一致:(1)患者年龄为18岁及以上;(2)患有病理记录的HER2阳性不可切除或转移性乳腺癌;(3)之前已在晚期或出现转移的情况下接受过曲妥珠单抗和紫杉烷类药物,或在完成含有蒽环类药物的辅助化疗后6个月内复发;(4)东部肿瘤协作组健康状况评分为0或1分,且根据《实体肿瘤疗效评价标准(RECIST 1.1版)》至少存在1个可测量病灶。

1.2 模型构建

本研究根据疾病发展过程构建分区生态模型,该模型包括3种互斥的健康状态:PFS、PD、死亡。根据临床用药方案,本模型循环周期设为3周,模拟至患者终身。另外,本研究假设每位患者进入模型时均处于PFS状态,在每周内只能处于1种健康状态并接受相应的治疗。模型产出指标为总成本、质量调整生命年(quality-adjusted life years, QALYs)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》^[12],本研究以3倍我国2022年人均国内生产总值(gross domestic product, GDP)作为意愿支付(willingness-to-pay, WTP)阈值,即257 094元/QALY,使用每年5%的贴现率对成本和健康产出进行贴现,并在0~8%的范围内进行敏感性分析。

1.3 治疗方案

DESTINY-Breast03试验将入选患者按照1:1随机分为试验组和对照组,试验组患者给予注射用T-DXd(Baxter Oncology GmbH,规格100 mg/瓶)5.4 mg/kg,对照组患者给予注射用T-DM1[罗氏(中国)投资有限公司,规格160 mg/瓶]3.6 mg/kg,均为每3周输注1次,即每3周为1个治疗周期。未发生PD的患者将继续按照原方案给药,截至数据统计日期(2022年7月25日),T-DXd组有75例(29%)患者、T-DM1组有18例(7%)患者仍在接受治疗。

因DESTINY-Breast03研究未披露患者发生PD后的治疗方案,故本研究根据《中国临床肿瘤学会(CSCO)乳腺癌诊疗指南2023》^[13]对既往接受过≥2种靶向药物治疗的HER2阳性转移性乳腺癌患者的三线治疗建议及相关文献^[14]确定了三线治疗方案:假设两组患者发生PD后均采用奈拉替尼和卡培他滨联合治疗。具体用法用量为:奈拉替尼片240 mg口服,每日1次;卡培他滨片1 000 mg/m²口服,每日2次,连用14 d。每21 d为1个治疗周期。因DESTINY-Breast03试验中两组患者的女性比例均超过99%,故本研究根据我国国家国民体质监测中心发布的《第五次国民体质监测公报》中的数据——我国成年女性的平均身高为158 cm,平均体重为59 kg——计算可得本研究目标人群的平均体表面积为1.62 m²。

1.4 生存分析

依据临床研究中已发布的生存曲线获得3种健康状态下的患者比例:PFS状态的患者比例直接由生存曲线获得,PD状态的患者比例由总生存率与无进展生存率的差值计算获得,死亡患者的比例为1-总生存率,然后依次计算两组患者治疗方案的成本和健康获益情况。首先,利用GetData Graph Digitizer软件对DESTINY-Breast03试验中的原始生存曲线取点;其次,利用R语言4.3.1软件对两组患者的个体水平数据进行重构;最后,利用Stata16.0软件重构生存曲线并对超出随访期外的生存曲线进行外推,分别采用Exponential、Gamma、Gompertz、Weibull、Log-logistic、Log-normal、Gen-gamma分布对重构后的生存曲线参数进行拟合,根据赤池信息准则(Akaike information criterion, AIC)和贝叶斯信息准则(Bayesian information criterion, BIC)结合视觉检验选择最优拟合分布并计算其参数。两组患者的总生存(overall survival, OS)曲线和PFS曲线最优拟合分布及参数见表1,原始与拟合的生存曲线分别见图1、图2。

表1 最优拟合分布及参数

组别	生存曲线	最优拟合分布	形状参数	尺度参数	Kappa值
T-DXd组	OS曲线	Log-logistic	4.04	0.63	
	PFS曲线	Log-normal	3.33	1.24	
T-DM1组	OS曲线	Log-logistic	3.75	0.70	
	PFS曲线	Gen-gamma	1.50	1.27	-0.99

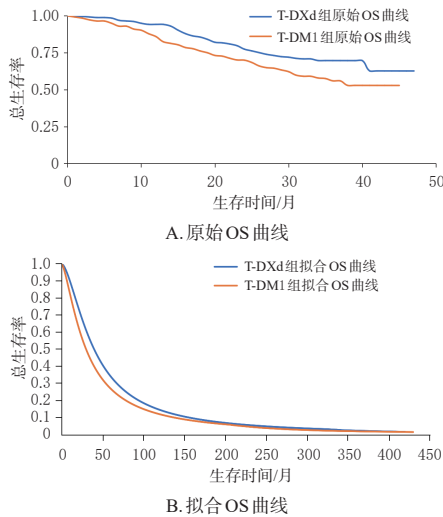


图1 两组患者的原始OS曲线与拟合OS曲线图

1.5 模型参数

本研究从我国卫生体系角度出发,仅考虑直接医疗成本,主要包括药品成本、药品管理成本、疾病管理成本和不良反应处理成本。药品成本来自药智网(<https://www.yaozh.com/>),其中卡培他滨的给药剂量参考药品说明书,剂量水平在 $1\ 000\ \text{mg}/\text{m}^2$ 的情况下,体表面积在 $1.53\sim 1.66\ \text{m}^2$ 的患者每次给药剂量为 $1\ 600\ \text{mg}$ 。药品管理成本包括静脉输液费、诊断费等。疾病管理成本包括实验室检查成本(血常规、血生化、乳腺癌标志物检测等)、影像学检查成本(乳腺X线摄影、乳腺超声、乳腺磁

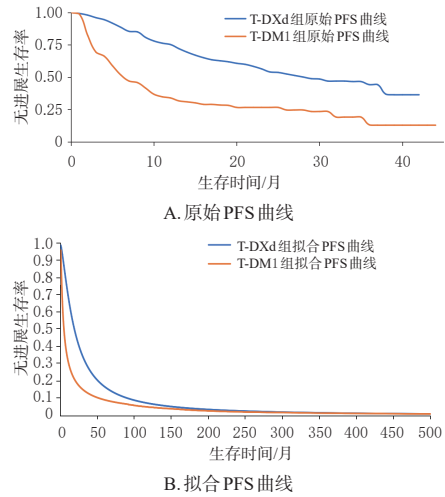


图2 两组患者的原始PFS曲线和拟合PFS曲线图

共振成像等)以及每3个月进行1次的随访成本,成本数据均参考江苏省三级医院医疗服务价格的中位数及相关文献^[15]。本研究中仅纳入3级及以上且发生率 $\geq 5\%$ 的不良反应,包括贫血、血小板减少症和中性粒细胞计数减少等,不良反应处理成本来源于相关文献^[16-17]。根据DESTINY-Breast03试验的相关信息,发生不良反应的患者绝大部分会面临停药、给药剂量减少或药物中断的情况,为简化模型,本研究假设发生不良反应的患者不再参与该组试验,即不良反应处理成本只发生1次。

效用值数据来源于一项探讨不同疾病状态的中国乳腺癌患者健康差异的文献^[18],该研究采用欧洲生命质量五维量表(EuroQol Five-Dimension, EQ-5D)得到PFS状态的效用值为0.66,PD状态的效用值为0.47。模型参数及分布见表2。

1.6 敏感性分析

采用单因素敏感性分析(deterministic sensitivity analysis, DSA)对模型参数的不确定性进行评估。成本参数采用均值 $\pm 30\%$ 作为其上下限,效用值参数采用均值 $\pm 20\%$ 作为其上下限,以此考察不同参数在一定变化范围内对ICER值的影响程度,结果用旋风图展示。为考察各参数对模型稳健性的综合影响,假设成本参数均服从Gamma分布,效用值及贴现率均服从Beta分布,利用Excel做1 000次Monte-Carlo模拟抽样进行概率敏感性分析,其结果通过成本-效果可接受曲线和成本-效果散点图呈现。

1.7 情境分析

目前注射用T-DXd的售价为8 860元/瓶(规格100 mg),高昂的药物费用往往使患者对疾病的治疗望而却步,从而错过最佳治疗时期,延误病情。中国初级卫生保健基金会在全国开展的“优赫共享-乳腺癌患者援助项目”旨在减少既往接受过1种或以上抗HER2药物治疗的不可切除或HER2阳性转移性乳腺癌患者的经济负担,具体援助方案为:对于低收入患者,连续接受至少3

表2 模型参数及分布

参数	基线值	用法用量	范围	分布	数据来源
药品成本/元					
T-DXd(100 mg)	8 860	静脉注射 5.4 mg/kg, 每3周1次	6 202.00~11 518.00	Gamma	药智网
T-DM1(160 mg)	5 130	静脉注射 3.6 mg/kg, 每3周1次	3 591.00~6 669.00	Gamma	
奈拉替尼(40 mg)	41.44	240 mg 口服, 每日1次	29.01~53.88	Gamma	
卡培他滨(500 mg)	3.94/(100 mg)	1 000 mg/m ² 口服, 每日2次, 每周期的第1~14天	2.76~5.12	Gamma	
药品管理成本/元					
静脉输液费	10				江苏省三级医院医疗服务价格的中位数及文献[15]
诊断费	20				
床位费	40				
护理费	16.50				
药品管理费用	86.50	每周期1次	60.55~112.45	Gamma	
疾病管理成本/元					
实验室检查成本	582.67	第1周期的第1、7、14天检测, 以后每周期第1天检测			江苏省三级医院医疗服务价格的中位数及文献[15]
影像学检查成本	1 676.56	每6周1次			
第1周期疾病管理成本	1 748.01		1 223.61~2 272.41	Gamma	
第2周期疾病管理成本	2 259.23		1 581.46~2 936.00	Gamma	
第3周期及以后疾病管理成本	1 420.95	每周期1次	994.67~1 847.23	Gamma	
随访成本	2 259.23	每3个月1次	1 581.46~2 936.00	Gamma	
不良反应处理成本/元					
贫血	3 536.60				文献[16~17]
血小板减少症	10 555				
白细胞计数下降	3 099.60				
恶心	101.15				
疲劳	937.88				
中性粒细胞计数减少	3 750.07				
天冬氨酸转氨酶升高	468.14				
丙氨酸转氨酶升高	468.14				
T-DXd组不良反应处理成本	2 026.08		1 418.25~2 633.90	Gamma	
T-DM1组不良反应处理成本	2 484.26		1 738.98~3 229.54	Gamma	
效用值					
PFS状态	0.66		0.53~0.79	Beta	文献[18]
PD状态	0.47		0.37~0.56	Beta	
贴现率/%					
成本	5		0~8	Beta	文献[12]
效用	5		0~8	Beta	

个周期的治疗并经临床评估能从中继续获益,在疾病无进展的前提下可免费获得1个治疗周期的T-DXd,且项目执行期内可循环申请;对于低保患者,在PFS的前提下每人每个治疗周期可分次接受援助直至PD或项目结束。由于本援助计划在作者完稿时未公布项目具体的截止日期,且T-DXd I期研究中未观察到剂量限制性毒性和最大耐受剂量^[19],结合李欣^[20]发布的相关乳腺癌药物援助项目情况,本研究假设该援助项目可最长援助患者24个月,并以此进行情境分析以探究该援助计划对本研究结果的影响。

2 结果

2.1 基础分析结果

相比于T-DM1方案,T-DXd方案能使HER2阳性转移性乳腺癌患者获得更多的健康产出(多获得0.69 QALYs),但同时也需要花费更多的治疗成本,ICER为1 850 478.40元/QALY。故在以3倍我国人均GDP为阈值(257 094元/QALY)的情况下,T-DXd方案相比T-DM1方案不具有经济性。结果见表3。

表3 基础分析结果

治疗方案	成本/元	增量成本/元	效用/QALYs	增量效用/QALYs	ICER/(元/QALY)
T-DXd	1 895 077.39	1 281 901.56	2.73	0.69	1 850 478.40
T-DM1	613 175.83		2.04		

2.2 敏感性分析结果

2.2.1 单因素敏感性分析

单因素敏感性分析结果见图3。从图3可看出,对ICER值影响较大的参数为PFS状态效用值、T-DXd成本、成本贴现率等。T-DM1和奈拉替尼的价格变动对ICER的影响相较于上述因素的影响并不显著,可见上述两种药物纳入医保后,其药品价格对整体治疗方案的经济性影响不大。另外,疾病管理成本、随访成本及两组患者的不良反应处理成本等对结果数据的影响也较小。当T-DXd药品价格下降至每100 mg 6 202元时,ICER值能下降到约1 100 000元/QALY,但仍高于3倍我国人均GDP阈值(257 094元/QALY)。

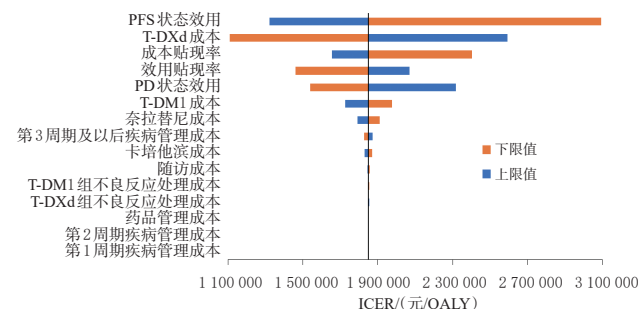


图3 单因素敏感性分析的旋风图

2.2.2 概率敏感性分析

成本-效果散点图(图4)显示,1 000次Monte-Carlo模拟的ICER值均落于WTP阈值线之上,说明以3倍我国人均GDP作为WTP阈值(257 094元/QALY)时,T-DXd用于治疗HER2阳性转移性乳腺癌的方案具有经济性的概率为0。由成本-效果可接受曲线(图5)可以看出,当WTP阈值为350 000元/QALY时,T-DXd组具有经济性的概率为0;当WTP阈值为1 500 400元/QALY时,两种方案具有经济性优势的概率基本一致;当WTP阈值更大时,T-DXd方案具有经济性的概率大于T-DM1方案。概率敏感性分析结果验证了基础分析结果的稳健性。

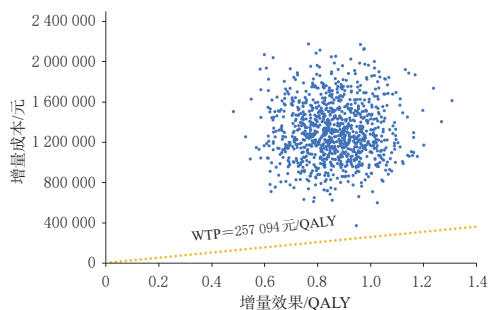


图4 成本-效果散点图

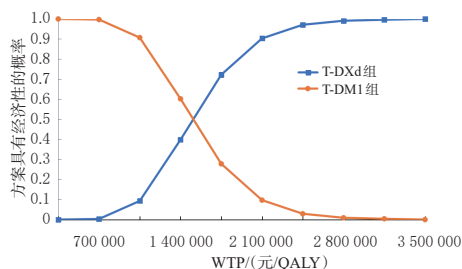


图5 成本-效果可接受曲线

2.3 情境分析结果

由于T-DXd的援助项目针对两种不同的收入群体开展,故本研究对两种人群分别展开情境分析。对于低收入患者,T-DXd方案相较于T-DM1方案的ICER为1 655 025.88元/QALY;对于低保患者,T-DXd方案相较于T-DM1方案的ICER为1 063 090.49元/QALY。经测算,对于援助力度更大的低保患者来说,持续援助2年的治疗费用相比没有接受援助的患者降低了670 620元,但在以3倍我国人均GDP作为WTP阈值(257 094元/QALY)的前提下,基础分析结果未发生翻转。

3 讨论

T-DXd是一种由抗HER2人源化单克隆抗体与载药拓扑异构酶1抑制剂喜树碱类衍生物(exatecan derivative for ADC,DXd)组成的ADC药物,其药物-抗体比值(drug-to-antibody ratio,DAR)的理论最大值达到8,具有避免耐药、特异性强、对肿瘤细胞杀伤力大和患者安全性良好等特点^[21],已在国外获批用于治疗HER2阳性乳腺癌、HER2低表达乳腺癌等多种适应证,并于2023年2月在我国获批上市。T-DM1已进入我国医保目录,目前价格已降至5 130元/瓶(160 mg),降幅约50%。本研究从我国卫生体系角度出发,在分区生存模型的基础上评估了T-DXd对比T-DM1二线治疗HER2阳性转移性乳腺癌的经济性。基础分析结果显示,T-DXd方案相对于T-DM1方案的ICER为1 850 478.398元/QALY,远高于3倍我国人均GDP的WTP阈值(257 094元/QALY),即T-DXd方案不具有经济性。单因素敏感性分析结果表明,除PFS状态的效用外,T-DXd的价格是影响T-DXd方案经济性的重要因素。Yang等^[10]的敏感性分析结果也表明,ICER值的波动受T-DXd单价的影响最大,当其

售价降至原价的50%以下时,其在我国更具经济性的概率将超过50%,即假设T-DXd与T-DM1的降幅一致,T-DXd将有望成为具有经济性优势的治疗方案。概率敏感性分析结果显示,当WTP为3倍我国人均GDP时,T-DXd方案具有经济性优势的概率始终为0;当WTP大于1 500 400元/QALY时,T-DXd方案具有经济性的概率才会超过T-DM1。通过对T-DXd的援助计划进行情境分析发现,在援助24个月时,无论是低收入患者还是低保患者,T-DXd方案相对于T-DM1方案的ICER值都大于本研究设定的阈值,T-DXd方案仍不具有经济性。产生这种问题的原因可能是由于T-DXd本身没有明确的最大剂量范围,所以PFS状态的患者需给予长期维持治疗,导致治疗成本高居不下。

本研究尚存在一定的局限性:第一,DESTINY-Breast03试验在北美洲、亚洲、欧洲、澳大利亚和南美洲的169个研究中心进行,虽然两组患者中亚洲人的比例均超过55%,但其试验目标人群不只是针对中国的乳腺癌患者,不同种族之间效用状态及治疗效果可能存在一定差异。第二,截至本文完稿时,该试验仍在进行中,本研究使用参数法进行生存外推获得的PFS和OS数据可能会增加模型结果的不确定性。第三,根据欧洲医学肿瘤学会的推荐,后线治疗方案应首选图卡替尼联合曲妥珠单抗和卡培他滨治疗,但图卡替尼未在我国上市且价格昂贵,所以本研究假设两组发生PD的患者均接受奈拉替尼和卡培他滨联合治疗,即本研究选择的后线治疗方案疗效并非最优,可能会造成研究结果与实际结果间存在偏差。第四,本研究仅纳入了治疗相关的3级及以上且发生率 $\geq 5\%$ 的不良反应,未将所有不良反应考虑在内,其对应的成本升高和效用值下降未纳入计算中,可能使结果与实际情况存在一定偏倚。

综上,本研究从我国卫生体系角度出发评估了T-DXd对比T-DM1二线治疗HER2阳性转移性乳腺癌的经济性。结果显示,以3倍我国人均GDP作为WTP阈值时,T-DXd方案相对于T-DM1方案不具有经济性,且T-DXd价格对ICER值的影响较大;即使考虑T-DXd的援助计划项目,该结果仍未发生改变。只有当药物价格降至原价的50%左右时,T-DXd作为首选二线治疗方案才有一定的经济性优势。故该药未来可能需要大幅降低其价格,以提高该药的可及性,在为患者带来更多治疗选择的同时进一步降低其经济负担。

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] LEI S Y, ZHENG R S, ZHANG S W, et al. Global

- patterns of breast cancer incidence and mortality: a population-based cancer registry data analysis from 2000 to 2020[J]. *Cancer Commun*, 2021, 41(11):1183-1194.
- [3] CAO M M, LI H, SUN D Q, et al. Cancer burden of major cancers in China: a need for sustainable actions[J]. *Cancer Commun*, 2020, 40(5):205-210.
- [4] 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.
- [5] 李阁, 谷瑞雪, 刘旭, 等. Her-2 阳性乳腺癌靶向治疗药物的研究进展[J]. *肿瘤学杂志*, 2020, 26(1):1-6.
- LI G, GU R X, LIU X, et al. Research progress in treatment of Her-2-positive breast cancer with targeted agents [J]. *J Chin Oncol*, 2020, 26(1):1-6.
- [6] CAMERON D, PICCART-GEBHART M J, GELBER R D, et al. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial[J]. *Lancet*, 2017, 389(10075):1195-1205.
- [7] HURVITZ S A, HEGG R, CHUNG W P, et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: updated results from DESTINY-Breast03, a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2023, 401(10371):105-117.
- [8] IM S A, GENNARI A, PARK Y H, et al. Pan-Asian adapted ESMO clinical practice guidelines for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer[J]. *ESMO Open*, 2023, 8(3):101541.
- [9] GRADISHAR W J, MORAN M S, ABRAHAM J, et al. NCCN guidelines® insights: breast cancer, version 4.2023 [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2023, 21(6):594-608.
- [10] YANG J P, HAN J Q, ZHANG Y L, et al. Cost-effectiveness analysis of trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine for HER2-positive breast cancer [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13:924126.
- [11] 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.
- [12] 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. China guidelines for pharmacoeconomic evaluations 2020[M]. Beijing: China Market Press, 2020:27-46.
- [13] 中国临床肿瘤学会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)乳腺癌诊疗指南 2023[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2023:87.
- Chinese Society of Clinical Oncology. Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) guidelines for the diagnosis and treatment of breast cancer 2023[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2023:87.
- [14] SAURA C, OLIVEIRA M, FENG Y H, et al. Neratinib plus capecitabine versus lapatinib plus capecitabine in HER2-positive metastatic breast cancer previously treated with ≥ 2 HER2-directed regimens: phase III NALA trial [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(27):3138-3149.
- [15] WU Y, DONG Z, WANG J F, et al. Neratinib plus capecitabine versus lapatinib plus capecitabine as the third-line therapy for HER2-positive metastatic breast cancer in China: a cost-effectiveness analysis[J]. *BMJ Open*, 2022, 12(11):e065299.
- [16] 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.
- [17] 高红婷, 胡梦雪, 贾琳琳, 等. 信迪利单抗联合化疗一线治疗晚期或复发性非小细胞肺癌的成本-效用分析[J]. *中国药房*, 2022, 33(15):1854-1859.
- GAO H T, HU M X, JIA L L, et al. Cost-utility analysis of sintilimab combined with chemotherapy in first-line treatment of advanced or recurrent non-small cell lung cancer [J]. *China Pharm*, 2022, 33(15):1854-1859.
- [18] YANG Q, YU X X, ZHANG W. Health variations among breast-cancer patients from different disease states: evidence from China[J]. *BMC Health Serv Res*, 2020, 20(1):1033.
- [19] DOI T, SHITARA K, NAITO Y, et al. Safety, pharmacokinetics, and antitumour activity of trastuzumab deruxtecan (DS-8201), a HER2-targeting antibody-drug conjugate, in patients with advanced breast and gastric or gastro-oesophageal tumours: a phase 1 dose-escalation study[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(11):1512-1522.
- [20] 李欣. 从肿瘤药物的慈善赠药谈我国的患者援助项目 [J]. *西部学刊*, 2022(13):172-176.
- LI X. Discussion on patient assistance projects in China from the perspective of charitable donation of tumor drugs [J]. *J West*, 2022(13):172-176.
- [21] OGITANI Y, AIDA T, HAGIHARA K, et al. DS-8201a, a novel HER2-targeting ADC with a novel DNA topoisomerase I inhibitor, demonstrates a promising antitumor efficacy with differentiation from T-DMI[J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(20):5097-5108.

(收稿日期:2023-07-29 修回日期:2023-12-25)

(编辑:孙冰)