

HER-2 阳性乳腺癌患者 2 种新辅助化疗方案的药物经济学评价

徐巧萍¹, 朱洁瑾¹, 刘坚¹, 陈凌亚², 骆瑛³, 史长城¹, 李杨玲¹, 谭笔琴¹, 严伟^{1*} (1. 浙江大学医学院附属杭州市第一人民医院, 杭州 310006; 2. 浙江省肿瘤医院, 杭州 310022; 3. 杭州市老年病医院, 杭州 310022)

摘要: 目的 对乳腺癌新辅助化疗方案多柔比星联合环磷酰胺序贯紫杉醇和曲妥珠单抗(AC-TH 方案)及多西他赛联合卡铂和曲妥珠单抗(TCH 方案)进行药物经济学分析, 为该病治疗的选择提供决策依据。方法 建立 Markov 模型, 对接受 AC-TH 与 TCH 新辅助化疗方案的患者进行模拟, 综合应用临床试验研究结果、其他公开发表的文献和两大综合性医院的病例资料, 评价 2 种化疗方案的成本效果比, 并进行敏感度分析。结果 成本效果分析显示, TCH 组治疗乳腺癌的 5 年健康结果值为 3.6 质量调整生命年(quality-adjusted life years, QALYs), 比 AC-TH 组多 0.2QALYs; AC-TH 组的成本为 207 987 元, 比 TCH 组多 45 940 元, 增量成本-效果比为-229 700 元/QALY。结论 从中国医疗卫生体系角度出发, 5 年内新辅助化疗方案 TCH 比 AC-TH 对 Her-2 阳性乳腺癌患者更具成本效果比。

关键词: 乳腺癌; 新辅助化疗; 药物经济学; Markov 模型; 成本效果分析

中图分类号: R956 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2019)08-0985-08

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.08.018

引用本文: 徐巧萍, 朱洁瑾, 刘坚, 等. HER-2 阳性乳腺癌患者 2 种新辅助化疗方案的药物经济学评价[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(8): 985-992.

Cost-effectiveness Analysis of Two Neoadjuvant Chemotherapy in HER2-positive Breast Cancer Patient

XU Qiaoping¹, ZHU Jiejing¹, LIU Jian¹, CHEN Lingya², LUO Ying³, SHI Changcheng¹, LI Yangling¹, TAN Biqin¹, YAN Wei^{1*} (1. Department of Pharmacy, Hangzhou First People's Hospital, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310006, China; 2. Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310022, 3. Hangzhou Senile Hospital, Hangzhou 310022, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To analyze the cost-effectiveness of doxorubicin/cyclophosphamide/paclitaxel/trastuzumab (AC-TH) and docetaxel/carboplatin/trastuzumab(TCH). **METHODS** A Markov model was built to simulate the process of breast cancer events and death occurred in both AC-TH and TCH armed patients and to choose a suitable chemotherapy method. Data were collected from the clinical trials, some publicized literatures and patients' diaries of a large Chinese comprehensive hospital. The cost-effectiveness analysis of two regimens and sensitivity analysis were performed using a Markov model. **RESULTS** The 5 years' results showed that patients receiving TCH gained 3.6 (quality-adjusted life years, QALYs) which were 0.2 QALYs more than patients receiving AC-TH. The ICER value was -229700 Yuan/QALY. The costs of patients receiving AC-TH were 207 987 Yuan which were 45 940 Yuan more than that of TCH. **CONCLUSION** Compared with AC-TH regimen, TCH can be viewed as cost-effective for breast cancer patients in 5 years horizon from a Chinese health system perspective.

KEYWORDS: breast cancer; neoadjuvant chemotherapy; pharmaceutical economics; Markov model; cost-effectiveness analysis

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一, 它在全球的发病率持续上升^[1], 全世界每年约有 120 万女性发生乳腺癌, 占女性所有肿瘤的 18%, 我国乳腺癌发病率也呈逐年增加趋势^[2]。新辅助化疗是指在施行手术或放疗前应用的全身性化疗, 其中含蒽环类和紫杉类药物的化疗方案成为最常用的新辅助化疗药物。虽然新的治疗方案为患者带来希望, 但同时也给患者带来了沉重的经济负担。为解决有限医疗卫生资源与无限医疗需求之间的矛盾, 确保进入报销目录的药品具有临床疗效和

成本效果两方面优势, 药物经济学评价可以为最优化疗方案的选择及个体化治疗提供进一步的依据, 还可有效控制医疗卫生费用的恶性增长。本研究运用决策分析的原理和方法, 建立 Markov 模型对 2 种新辅助化疗方案(AC-TH 和 TCH)进行成本效果分析, 以期治疗 Her-2 阳性乳腺癌提供决策依据。

1 资料和方法

1.1 资料来源

回顾性调查 2014 年 1 月 1 日—2017 年 1 月 1

作者简介: 徐巧萍, 女, 硕士, 主管药师 Tel: (0571)56007190
(0571)56007510 E-mail: yanwei_115@163.com

E-mail: 52934610@qq.com *通信作者: 严伟, 女, 主任药师 Tel:

日在浙江大学医学院附属杭州市第一人民医院和浙江省肿瘤医院住院,年龄在 18~65 岁,使用了 AC-TH 和 TCH 新辅助化疗方案的乳腺癌患者,获取有效调查表 41 例,其中使用 AC-TH 方案的患者例数是 25 例,TCH 方案的患者例数是 16 例。调查表主要涉及患者基本信息,乳腺癌穿刺病理及术前临床分期,乳腺癌化疗方案和化疗辅助用药情况,以及化疗后的疗效评估和不良反应发生情况。

1.2 文献检索

文献检索数据库为 PubMed,检索关键词为“doxorubicin / cyclophosphamide / paclitaxel / trastuzumab(AC-TH)”“docetaxel / carboplatin / trastuzumab(TCH)”“breast cancer”“new adjuvant therapy”,限制条件为“clinical trial”,语言限制为英语,时间限制为 1978 年—2018 年,分别检索出 4 篇和 6 篇,对上述 10 篇文献的信息进行综合管理,提取主要的疗效指标、次要的疗效指标,应用 Review Manager 软件对纳入的文献进行 meta 分析,获得 Markov 模型状态概率的相关数据。在 Markov 分析中应用 TreeAge Pro2011 软件建立 AC-TH 与 TCH 治疗乳腺癌的 Markov 模型,通过对所建立的 Markov 模型进行回乘分析、队列模拟获得 AC-TH 与 TCH 治疗乳腺癌的长期治疗成本与效果参数。

1.3 纳入标准和排除标准

纳入标准:①年龄 18~65 岁,乳腺原发肿瘤最大径 $>2.0\text{ cm}$ 且伴有腋淋巴结转移或乳腺原发肿瘤最大径 $>5.0\text{ cm}$;②根据标准免疫组化(IHC)+++ ,或荧光杂交法阳性确诊为 Her-2 阳性浸润性乳腺癌;③KPS 评分 ≥ 80 ;④各项检查无明显化疗禁忌证,血常规、肝功能和肾功能均正常、胸部 X 线片、腹部 B 超和全身骨扫描排除远处转移,无心肺功能不全等;⑤治疗前乳腺肿块均经空心针活检证实为癌,腋窝肿大淋巴结经细针抽吸细胞学检查以确定是否癌转移;⑥既往未经任何放疗、内分泌治疗或生物治疗等化疗方案。

排除标准:①男性乳腺癌患者;②有其他器质性疾病。

1.4 化疗方案

AC-TH 方案:多柔比星($60\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$, iv)+环磷酰胺($600\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$, iv), 21 d 为 1 个周期,共 4 个

周期。序贯紫杉醇($80\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$, iv),每周 1 次,共 12 周+(曲妥珠单抗首剂 $4\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,之后 $2\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, iv),每周 1 次,共 1 年。

TCH 方案:多西他赛($75\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$, iv)+卡铂(AUC 6, iv), 21 d 为 1 个周期,共 6 个周期+(曲妥珠单抗首剂 $4\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,之后 $2\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, iv),每周 1 次,共 17 周。化疗结束后曲妥珠单抗 $6\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, iv,每 3 周 1 次,完成 1 年。

2 运用 TreeAgePro2011 软件建立 Markov 决策树模型

2.1 根据研究目的和疾病的自然病程设立 Markov 状态并确定各状态间可能存在的相互转换和循环周期

所有患者新辅助化疗前后采用触诊、乳腺 B 超测量肿瘤最长径及最大横径。同一患者在化疗前后采用同种测量手段,每周复查 1 次。手术后再根据病理结果评价疗效,采用世界卫生组织(WHO)于 1977 在 Turin 及 1979 在 Brussels 召开的 2 次国际性会议上提出的癌症疗效评估标准:完全缓解(CR),肿块完全消失,继发病消失;部分缓解(PR),肿块最大直径及最大垂直直径乘积缩小 $>50\%$,继发病未恶化;稳定(SD),肿块的最大直径及最大垂直直径乘积缩小 $\leq 50\%$,或每径缩小 $<30\%$,病变增大 $\leq$ 原来 25%,继发病未恶化,未出现新的病变;进展(PD),肿瘤最大直径及最大垂直直径乘积增加 $>25\%$,继发病恶化,或出现新的病变。临床受益率=(CR+PR+SD)/总例数 $\times 100\%$

完全缓解和部分缓解合并为缓解,根据实体瘤疗效评价标准(RECIST)^[3],本研究乳腺癌患者接受新辅助化疗治疗设立缓解、稳定、进展和死亡 4 种状态(图 1)。患者可从健康状态转移到疾病状态,也可从疾病状态转移到健康状态。患者处于健康状态或疾病状态都可能死亡,即转移到死亡状态。

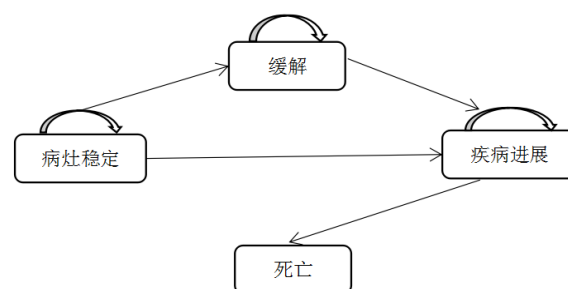


图 1 乳腺癌 Markov 状态模型

Fig. 1 Markov state model of breast cancer

2.2 疗效指标和转移概率

药物经济学评价中 Markov 状态转移模型的转移概率是指患者在一个循环周期内从一个状态转移到其他状态的可能性。本研究采用 DEALE^[4-5]方法,将时间长度转化为率指标,再将率指标转化为概率。本研究计算转移概率所基于的临床效果指标主要为相对危险度(relative risk, RR)、总生存期(overall time, OS)、无进展生存期(progression free survival, PFS)和缓解持续时间(duration of response, DOR)。其中, $RR = (OS - PFS) / OS$; OS 是指从随机化分组值患者死亡的时间; PFS 是指受试者进入试验到肿瘤发生进展或死亡的时间; DOR 是第 1 次被评为 CR 或 PR 进行开始到第 1 次评估为进展或死亡的时间。本研究用疾病进展时间(time to progression, TTP)数据替代 PFS 数据。TTP 是指受试者进入试验到肿瘤发生恶化的死亡长度, TTP 仅有肿瘤恶化,不包括死亡,所以 TTP 的时间长度 $\geq$ PFS 的时间长度,带来的不良反应就是计算的转移概率偏大,所以在计算得到各转移概率后,要进行模型校准,以各化疗方案实际的中位生存时间作为校准标准。为了使疗效数据更具有普适性,通过筛选符合条件的国内外文献^[6-16],系统整理 2 种治疗方案的临床效果,采用 Excel 2010 版软件对纳入文献相关数据内容提取计算得到 RR、OS、PFS、DOR 的最终值,见表 1。利用 III 期临床试验的数据^[6-16],考虑到从文献中得到的临床状态之间的转移信息多以“率(rate)”的形式计算,而不是“概率(probability)”形式出现,但是可以通过一定的时间间隔(t)内率(r)估计概率(p)^[17],具体计算过程如下:

单位时间发生率(u)为 $u = -1/t \cdot \ln(S)$, 其中 t 为时间, S 为生存率; 率转化为概率的公式为 $p = 1 - e^{-ur}$, 计算得到转移概率, 转移概率计算过程见表 1。本

表 1 转移概率计算过程

Tab. 1 Calculation process of transfer probability

参数	参数值	公式	变量值	变量名	数据来源	转移状态
AC-TH RR	74.7%					
OS, 月	28.5				[4-8]	
TTP, 月	7.2	$1 - \exp[-0.75 \cdot \ln(2) / (28.5 - 7.2)]$	0.024	ACpd	[4-8]	进展→死亡
		$1 - ACpd$	0.976	ACpp	[4-8]	进展→进展
DOR, 月	5.6	$1 - \exp[-0.75 \cdot \ln(2) / (5.6)]$	0.089	ACrp	[4-8]	缓解→进展
		$1 - ACrp$	0.911	ACrr	[4-8]	缓解→缓解
TCH RR	72%					
OS, 月	37				[9-14]	
TTP, 月	10.35	$1 - \exp[-0.75 \cdot \ln(2) / (37 - 10.35)]$	0.020	TCpd	[9-14]	进展→死亡
		$1 - TCpd$	0.980	TCpp	[9-14]	进展→进展
DOR, 月	4.2	$1 - \exp[-0.75 \cdot \ln(2) / (4.2)]$	0.120	TCrp	[9-14]	缓解→进展
		$1 - TCrp$	0.880	TCrr	[9-14]	缓解→缓解

研究根据化疗周期时间,模型周期长度确定为 4 周,模型研究的时间范围为 2~5 年不等,本研究中 2 个方案的 OS 分别为 28.5, 37 个月,3 年左右,所以本研究时间范围定位 5 年,即 Markov 周期的长度为 3 周,研究的时限为 5 年,共 87 个周期。

文献^[16]中提示(OS-PFS)即为受试者在 progression 中的时间长度。其中 PFS(Progression-free survival)指受试者进入试验到肿瘤发生恶化或者死亡的时间。但文献中 PFS 数据相对较少,用 TTP 替代。

DOR(duration of response)指受试者首次被评价为 CR 或者 PR 时至疾病复发或者进展时间,基于此可以得到缓解状态到缓解状态的概率。

2.3 健康效用值

质量调整生命年(quality-adjusted life year, QALY)是评价生命质量的重要指标,计算 QALY 所用的生命质量调整权数称为健康效用值。健康效用值是某个健康状态相对于完全健康的权重,是评价某种健康状况满意程度的指标,是反映个体健康状况的综合指数,取值范围在 0~1 之间,0 代表死亡,1 代表完全健康。本研究的健康效用值来自于国外公开发表的文献^[18]。结果见表 2。

2.4 疗效评价指标

本研究计算转移概率所基于的临床效果指标主要为 OS、PFS、DOR、TTP。TTP 定义事件仅有“肿瘤恶化”,不包括“死亡”,若受试者尚未发生“肿瘤恶化”就已经先“死亡”,则受试者再也观察不到“肿瘤恶化”,故其提供的资料是不完整的 TTP 时间资料。为了使疗效数据更具有普适性,通过筛选符合条件的文献^[17],根据文献中提及的临床试验信息,提取输入模型的效果指标主要为 OS、TTP、DOR 等,经过汇总后得到的效果模型见表 1。

表2 乳腺癌各健康状态健康效用值

Tab. 2 Health utility value in all healthy states of breast cancer

状态	平均值
未复发(化疗期间)	0.74
未复发(化疗后)	0.94
局部复发第一年	0.74
局部复发治疗后(缓解)	0.85
远处转移	0.50

2.5 成本模型的建立

单周期治疗成本包括化疗药物成本、住院及给药成本、伴随用药成本与处理Ⅲ、Ⅳ度不良反应的成本,即总成本=化疗药物成本+住院及给药成本+伴随用药成本+不良反应成本。

药物尽量选择国产药品价格较低者,体表面积统一按照 1.6 m^2 计算,药物剂量和疗程参考 NCCN、ASCO、ESMO 治疗指南,选择剂量范围和疗程的下限。

在本研究中只考虑直接医疗成本,包括化疗方案药品成本,手术治疗费,化疗方案所致恶心、呕吐所用的止吐药的成本及所致严重骨髓抑制所用升白细胞药的费用,治疗肝功能损伤的费用、检验费,治疗费和护理费。

除了上述的成本之外,在治疗过程中还有营养支持、中药治疗、影像生化检查等其他花费,假设这些成本在 AC-TH、TCH 方案中相等,成本模型中不将其纳入计算。

根据医院收费标准及成本模型,计算各化疗方案成本。多西他赛选择艾素,环磷酰胺选择较便宜国产药,卡铂选择波贝,曲妥珠单抗选择赫赛汀,表柔比星选择法玛新。

在 AC-TH 方案中,表柔比星用于乳腺癌的推荐起始剂量为 $100\sim 120 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$ 静脉注射,每个疗程的总起始剂量可以 1 次单独给药,根据血象可间隔 21 d 重复使用,用药剂量取为 $100 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$,1 个化疗周期内需要的总剂量为 $100 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\times 1.6 \text{ m}^2$,即化疗 1 个周期需要表柔比星 170 mg。该研究中表柔比星单支价格为 133.2 元,规格为 10 mg,需要 16 支,表柔比星 1 次需支付 2 131 元,总共需要用 4 次,则为 8 524 元。环磷酰胺选择安道生的,用药剂量取为 $500 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$,环磷酰胺单支价格为 26.2 元,规格为每支 200 mg,一次使用 800 mg,

需要支付费用是 104.8 元,需要使用 4 次,4 次总费用为 419.2 元。多西他赛使用江苏恒瑞公司的艾素,给药剂量 $75 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$,艾素单支价格为 319 元,规格为每支 20 mg,需要 6 支,总费用为 1 914 元,使用 4 次总价格为 7 656 元。赫赛汀初次负荷剂量为 $4 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,维持剂量为每周 $2 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,第 1 次使用剂量为 440 mg,维持剂量一般为 360 mg,计算赫赛汀的使用情况,赫赛汀的价格是 7 600 元,4 次使用的总费用为 30 400 元,8 次化疗费用为 46 999 元。

在 TCH 方案中,多西他赛使用江苏恒瑞公司的艾素,给药剂量 $75 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$,艾素单支价格为 319 元,规格为每支 20 mg,需要 6 支,总费用为 1 914 元,使用 6 次总价格为 11 484 元,赫赛汀初次负荷剂量为 $4 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,维持剂量为每周 $2 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,第一次使用剂量为 440 mg,维持剂量一般为 360 mg,计算赫赛汀的使用情况,赫赛汀的价格是 7 600 元,6 次使用的总费用是 38 000 元,卡铂的用药剂量计算方法按照 AUC 给药的计算方法,确定性别、年龄、体质量、血清肌酐和 AUC,代入 Calvert 公式,即可算出卡铂的用药剂量。计算中参数取值 AUC 取 $6 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$,年龄取为 60 岁,性别均为女性,体质量取 55 kg,Scr 取 $90 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,计算得到卡铂的用药剂量为 600 mg,波贝单支价格为 53.9 元,规格为 100 mg,则单次需要费用为 323 元,6 次化疗需要卡铂的费用是 1 940 元。TCH 6 次化疗的总费用是 51 424 元。

住院及给药成本等于住院成本与给药成本之和。所有药物都在第 1 天用药,3 h 内静滴完毕,化疗天数为 1 d,住院天数规定为化疗天数加上 2 d,所以单周期的住院成本为 220 元。给药成本包括注射费用及注射液的费用等。住院及给药成本单次为 400 元,AC-TH 方案是 8 次,总费用是 3 200 元,TCH 方案是 6 次,总费用是 2 400 元。2 种化疗方案的单周期化疗成本见表 3。

表3 2种化疗方案的单周期化疗成本

Tab. 3 Cost of single-cycle chemotherapy for two chemotherapy regimens

化疗方案	化疗药物/元	伴随用药/元	住院及给药/元	不良反应/元	总费用/元
AC-TH	46 999	2 176	3 200	21 175	73 550
TCH	51 424	1 802	2 400	9 201	64 827

2.6 不良反应发生率 根据 CTCAE 标准^[19]将不良反应分为 I、II、III、IV 4 度,其中 I、II 度程度较轻,不良反应成本较小,可忽略不计。本研究主要纳入 III、IV 度不良反应。不良反应治疗成本及发生概率见表 4, AC-TH 方案的不良反应发生以感染为主,发生率为 72%; TCH 方案的不良反应主要表现为贫血,发生率为 44%。肝酶升高不是持续性的,仅在化疗后出现 1 次,使用药物后,均得到有效缓解。而 AC-TH 组肝酶升高的不良反应均为持续性的,使用药物治疗后未得到有效改善。

表 4 2 种化疗方案 III~IV 级不良反应发生率

Tab. 4 Incidence of grade III~IV adverse reactions in two chemotherapy regimens

不良反应	AC-TH	TCH
	例数(发生率)	例数(发生率)
贫血	4(16%)	7(44%)
感染	18(72%)	5(31.25%)
中性粒细胞减少	7(28%)	1(6%)
肝酶升高	10(40%)	4(25%)
心脏毒性	8(32%)	3(18.75%)

2.7 贴现率

贴现率是药物经济学评价中的重要参数,是在成本等值计算中使用的反应成本时间价值的参数。根据“中国药物经济学评价指南(2011 版)”^[20],本研究选择中国药物经济学研究常用的 5% 贴现率。

2.8 意愿支付(willingness to pay, WTP)

我国目前尚没有关于成本-效果分析的阈值标准。根据世界卫生组织关于药物经济学评价的推荐: ICER<1 倍人均 GDP, 极具有成本效用; 人均 GDP<ICER<3 倍人均 GDP, 具有一定的成本效用; ICER>3 倍人均 GDP, 则不具有成本效用。本研究采用 3 倍人均 GDP 作为成本-效果的阈值(从国家统计局网站查得 2015 年我国人均 GDP 为 50251 元), 由此得到本研究年 WTP 标准为 150 753 元, 由于本研究 Markov 模型中以 3 周为 1 个周期, 由此得出 1 个周期的 WTP 为 9 422.25 元。

3 结果

3.1 不良反应治疗费用参数

不良反应种类众多, 涉及机体, 主要的不良反应包括嗜中性粒细胞减少性发热、嗜中性粒细胞减少症、恶心呕吐、肝功能中转氨酶升高、贫血等。收集 2014 年 1 月—2017 年 1 月期间在浙江大学医学院附属杭州市第一人民医院和浙江省肿

瘤医院接受新辅助化疗方案(AC-TH 和 TCH 方案)发生相关不良反应的乳腺癌患者的病案, 这些患者中, 有患者是同时出现 3 种以上不良反应。白细胞减少、贫血以及肝酶升高不会延长患者的住院时间, 而发热性白细胞减少症将影响患者住院时间或导致患者再次入院。不良反应治疗成本费用见表 5。

表 5 AC-TH 组和 TCH 组新辅助化疗各级不良反应费用

Tab. 5 Cost of adverse reactions at all levels in the treatment of AC-TH and TCH

项目	不良反应治疗成本/元			
	肝酶升高	感染	白细胞减少	贫血
住院费用	0.0±0.0	180.0±120.0	0.0±0.0	0.0±0.0
治疗费用	0.0±0.0	99.0±65.0	0.0±0.0	0.0±0.0
药费	808.0±340.0	1 419.0±497.0	401.0±171.0	280.0±120.0
化验费用	0.0±0.0	53.0±64.0	0.0±0.0	0.0±0.0
其他费用	0.0±0.0	161.0±32.0	0.0±0.0	0.0±0.0
总计	808.0±340.0	1 760.4±563.0	401.0±171.0	280.0±120.0

3.2 成本-效果分析

根据前面部分研究的结果, 从表 3 中可以看出完成 AC-TH、TCH 化疗方案的化疗成本分别为 73 550 元、64 827 元, 由此可以得出 TCH 方案较 AC-TH 经济。2 种化疗方案的临床受益率分别为 72% 和 93.75%, 由此可以得出 TCH 方案的临床受益率最高。由此可以得出 AC-TH 和 TCH 化疗方案中成本/临床受益率值分别为 1 021.52 和 691.5。

若以临床受益率为效果评价指标, 以评价化疗方案的短期经济学效益。AC-TH 方案每获得 1% 的临床受益率所需要的成本是 1 021.52 元, TCH 方案每获得 1% 的临床受益率所需要的成本是 691.8 元。所以 TCH 方案是优选方案。

以成本最小的 TCH 方案作为参比组, 运用增量成本效果分析方法原理, 计算增量成本效果比, AC-TH 方案与 TCH 方案相比, ICER 等于-401.1。该值为负值, 可见 TCH 方案相比于 AC-TH 方案更优。

AC-TH 方案和 TCH 方案在 5 年内的成本效果见表 6。在 5 年内 2 组化疗方案比较, TCH 组可增加 8% 的无病生存率及减少 1.2% 的死亡率, 而成本也比 AC-TH 组减少了 45 940 元, QALY 增加 20%, ICER 值为-153 133 元/QALY。经过健康效用值校正以后的 ICER 为-229 700 元/QALY, 小于 WTP。因此 2 种方案中 TCH 方案具有绝对经济优势。

3.3 单因素敏感性分析

在本研究中计算转移概率的方法基于文献数据,文献数据中最大、最小值计算得到相应的转移概率值作为敏感性分析范围。利用 TreeAge2011 软件自带的敏感性分析方法进行单因素敏感性分析,结果见表 7。可见对于 2 种化疗方案,均是缓解转移至进展状态的转移概率对模型结果影响最大。

利用 TreeAge 软件的旋风图功能,绘制转移概率的旋风图,结果见图 2~3。由图中可以看出,缓慢转移至进展状态的转移概率是影响模型结论的重要变量,所以各转移概率在其敏感性范围内变化均会影响结论的改变。

表 7 转移概率单因素敏感分析结果

Tab. 7 Single factor sensitivity analysis results of transfer probability

转移概率		变量	基线值	范围		质量调整生命年	
				最小值	最大值	最小值	最大值
AC-TH 方案	AC-TH 方案稳定→缓解	ACsr	0.012	0.006	0.018	2.833	2.833 7
	AC-TH 方案缓解→进展	ACrp	0.089	0.044 5	0.133 5	2.76	2.92
	AC-TH 方案进展→死亡	ACpd	0.006	0.003	0.009	2.826	2.84
TCH 方案	TCH 方案稳定→缓解	TCsr	0.02	0.01	0.03	3.662 5	3.663 1
	TCH 方案缓解→进展	TCrp	0.12	0.06	0.18	3.48	3.88
	TCH 方案进展→死亡	TCpd	0.01	0.005	0.015	3.656 5	3.669

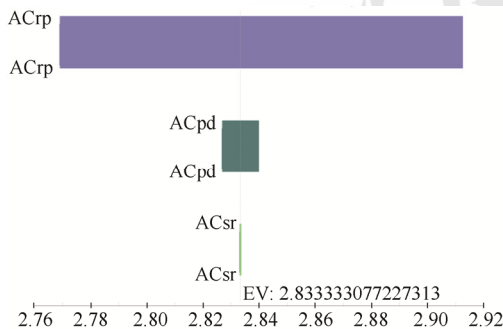


图 2 AC-TH 方案转移概率单因素敏感性分析旋风图
Fig. 2 Tornado Diagram at AC-TH for the sensitivity analysis of transfer probability

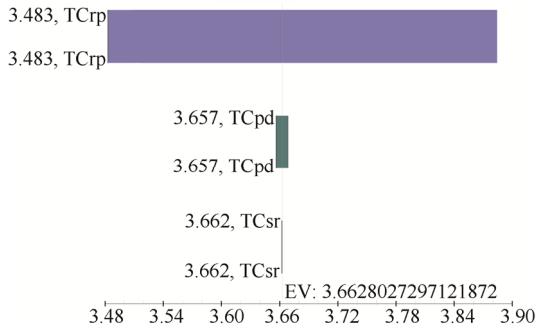


图 3 TCH 方案转移概率单因素敏感性分析旋风图
Fig. 3 Tornado Diagram at TCH for the sensitivity analysis of transfer probability

表 6 AC-TH 方案和 TCH 方案 5 年内的成本与效果

Tab. 6 Cost and effect of the treatment of AC-TH and TCH within 5 years

项目	状态	AC-TH 方案	TCH 方案	差值
效果	无病/%	38	46	-8
	死亡/%	2.6	1.4	1.2
未校正	质量调整生命年/年	4.1	4.4	-0.3
	成本/元	207 987	162 047	45 940
	增量成本效果比/元/QALY			-153 133
校正	质量调整生命年/年	3.4	3.6	-0.2
	成本/元	207 987	162 047	45 940
	增量成本效果比/元/QALY			-229 700

4 讨论

目前,欧美地区有很多关注于乳腺癌的大型随机临床试验,依托这些大型随机试验的结果数据,从不同角度进行分析的高质量药物经济学评价,大多为成本-效果分析和成本-效用分析。现阶段,国外大多数国家的药物经济学评价指南均倡导使用模型法进行药物经济学评价。目前我国对于乳腺癌化疗用药的药物经济学评价较少,多采用传统成本效果比较^[21-22],采用模型构建很少^[23]。

Younis^[24]等利用 PACS 01 临床研究的数据,运用 Markov 模型从加拿大第三方付费者角度对乳腺癌辅助化疗方案氟尿嘧啶、表柔比星(100 g·m⁻²)和环磷酰胺后序贯多西他赛方案(FEC-D)及氟尿嘧啶、表柔比星(100 g·m⁻²)和环磷酰胺方案(FEC100)进行了成本-效用分析,模型分析了患者接受不同治疗方案 10 年的药物经济学结果;Wolowacz 等^[25]依托于 BCIRG 001 的试验结果,运用标准健康经济 Markov 模型从英国国家健康服务提供者的角度对多西他赛联合多柔比星及环磷酰胺(TAC)方案与氟尿嘧啶联合多柔比星及环磷酰胺(FAC)方案进行了成本-效果分析和成本-效用

分析,模型评估了从开始接受辅助化疗至死亡整个过程中淋巴结阳性早期乳腺癌患者的成本和产出;Lee等^[26]也依托于BCIRG 001的试验结果,从韩国国家健康保险和患者相结合的角度运用Markov模型分析了在韩国对于淋巴结阳性乳腺癌患者在初次手术后TAC和FAC方案的成本-效用和成本-效果。

Markov模型作为药物经济学的评价模型,于20世纪90年代后期才开始逐渐应用到决策分析和药物经济学评价中^[27]。其模拟过程非常适合对慢性疾病的长期评估。目前我国对于乳腺癌化疗用药的药物经济学评价还比较匮乏,运用到模型进行对比分析的就更加稀缺了。能检索到的有:万小敏^[28]从中国医疗卫生角度,运用Markov模型,利用国际ACTC试验数据以及某综合三甲医院卫生资源消耗数据,对多柔吡星/环磷酰胺(AC)和多西他赛/环磷酰胺(TC)进行了药物经济学评价,旨在为临床治疗乳腺癌以及政府决策提供参考信息,以选择更具成本-效果的乳腺癌化疗方案;罗霞等^[29]对乳腺癌辅助化学治疗化疗方案TAC与FAC方案进行药物经济学分析,通过Markov模型对接受治疗的患者进行模拟,综合应用试验BCIRG 001的研究结果、其他公开发表的文献和某大型综合性医院的病例资料,评价2种方案的成本效果比。

4.1 研究的特点

本研究采用药物经济学方法对乳腺癌新辅助化疗的2种方案进行了系统的短期和长期经济学评价,其结果可以为临床选择化疗方案提供依据。

本研究采用Markov模型模拟疾病在不同状态之间转移的过程,在考虑了不同状态生命质量状况后,对生存过程进行综合评价,比单纯考虑生存时间更符合人们对生命质量的要求。

目前国内尚无应用Markov模型对乳腺癌化疗方案AC-TH和TCH进行长期评价的研究报道,国外较多应用Markov模型原理和方法对化疗药物进行的经济学评价研究^[30-31]。

4.2 药物经济学中最具成本-效果方案的确定

比较2种Her-2阳性乳腺癌常用的新辅助化疗方案发现,在不良反应处理费用方面,AC-TH高于TCH方案。单从成本的角度分析,TCH方案的化疗成本低于AC-TH方案;从效果角度分析,TCH方案的临床收益率高于AC-TH方案。因此成本效果分析显示,TCH方案更具有经济性。

用TCH方案对乳腺癌患者新辅助化疗,效果是肯定的^[32]。本研究通过构建Markov模型,从中国医疗卫生体系的角度出发,对其进行经济学研究,结果5年的ICER值为-229 700元/QALY。世界卫生组织利用人均GDP与ICER的关系将成本-效果研究结果分为3类:①极具成本-效果(ICER<人均GDP);②具有成本-效果(人均GDP<ICER<3倍人均GDP);③不具有成本-效果(ICER>3倍人均GDP)。据报道2015年浙江省2015年的人均GDP为77 643.7元,因此根据世界卫生组织分类,本研究的ICER<人均GDP,说明TCH方案极具有成本-效果。

4.3 研究的不足

本研究中模型转移概率和健康效用值均来自国外的研究报道,而未采用反映中国人群结果的研究报道。因为健康效用值反映了不同国家人群的社会和文化方面的差异,因此不同国家人群的健康效用值不同。

模型的有关参数主要局限在参数的准确性和可获得性,特别是转移概率的确定,由于缺乏专门的用于药物经济学评价的临床试验,本研究主要是基于DEALE原理方法,综合整理国外已经发表的文献数据,计算得到的转移概率,都会影响转移概率的准确性。

5 结论

应用传统经济学评价方法,单从成本的角度分析,TCH 6次化疗方案的化疗成本低于AC-TH方案;单从效果角度分析,TCH方案的临床收益率高于AC-TH方案,TCH方案的中位生存时间长于AC-TH方案。综合考虑成本和效果2个因素,无论是短期还是长期经济学评价,TCH方案都是优选方案。增量成本效果分析显示,以AC-TH为参比组,TCH方案为优选方案。

建立Markov决策树模型,应用Markov队列分析方法,无论是以生命年作为评价指标,或是以QALY作为评价指标,结果均是TCH方案长于AC-TH方案。所以,TCH方案为优选方案。

REFERENCES

- [1] KAXNANGAR F, DORES G M, ANDERSON W F. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world [J]. *J Clin Oncol*, 2006(24): 2137-2150.
- [2] 郑莹,吴春晓,张敏璐. 乳腺癌在中国的流行状况和疾病特征[J]. *中国癌症杂志*, 2013, 23(8): 561-569.
- [3] EISENHAEUER E A, THERASSE P, BOGAERTS J. New

- response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1) [J]. *Gan to Kagaku Ryoho Cancer & Chemotherapy*, 2009, 36(13): 2495-2501.
- [4] BECK J R, KASSIRER J P, PAUKER S G. A convenient approximation of life expectancy(the "DEALE")-I. Validation of the method [J]. *Am J Med*, 1982, 73(6): 883-888.
 - [5] BECK J R, PAUKER S G, GOTTLIEB J E, et al. A convenient approximation of life expectancy(the "DEALE")-II. Use in medical decision-making [J]. *Am J Med*, 1982, 73(6): 889-897.
 - [6] ROMOND E H, PEREZ E A, BRYANT J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2005, 353(16): 1673-1684.
 - [7] UNTCH M, FASCHING P A, KONECNY G E, et al. Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab predicts favorable survival in human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: results from the TECHNO trial of the AGO and GBG study groups [J]. *J Clin Oncol*, 2011(29): 3351-3357.
 - [8] JITAWATANARAT P, O'CONNOR T L, KOSSOFF E B, et al. Safety and tolerability of docetaxel, cyclophosphamide, and trastuzumab compared to standard trastuzumab-based chemotherapy regimens for early-stage human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer [J]. *J Breast Cancer*, 2014(17): 356-362.
 - [9] PATRICIA A. GANZ EHR, REENA S. Cecchini (2017) long-term follow-up of cardiac function and quality of life for patients in NSABP protocol B-31/NRG oncology: a randomized trial comparing the safety and efficacy of doxorubicin and cyclophosphamide(AC) followed by paclitaxel with AC followed by paclitaxel and trastuzumab in patients with node-positive breast cancer with tumors overexpressing human epidermal growth factor receptor 2 [J]. *J Clin Oncol*, 2017(35): 3942-3948.
 - [10] DANG C, LIN N, MOY B, et al. (2010)Dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide followed by weekly paclitaxel with trastuzumab and lapatinib in HER2/neu-overexpressed/amplified breast cancer is not feasible because of excessive diarrhea [J]. *J Clin Oncol*, 2010(28): 2982-2988.
 - [11] BAYRAKTAR S, GONZALEZ-ANGULO A M, LEI X, et al. Efficacy of neoadjuvant therapy with trastuzumab concurrent with anthracycline- and nonanthracycline-based regimens for HER2-positive breast cancer [J]. *Cancer*, 2012(118): 2385-2393.
 - [12] CHEN W, HE J, SONG S, et al. Efficacy of TCH/TEC neoadjuvant chemotherapy for the treatment of HER-2-overexpressing breast cancer [J]. *Oncol Lett*, 2015(9): 1922-1926.
 - [13] KOLBERG H C, AKPOLAT-BASCI L, STEPHANOU M, et al. Neoadjuvant chemotherapy with docetaxel, carboplatin and weekly trastuzumab is active in HER2-positive early breast cancer: results after a median follow-up of over 4 years [J]. *Breast Care(Basel)*, 2016(11): 323-327.
 - [14] ECHAVARRIA I, GRANJA M, BUENO C, et al. Multicenter analysis of neoadjuvant docetaxel, carboplatin, and trastuzumab in HER2-positive breast cancer [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2017(162): 181-189.
 - [15] TIWARI A, GOGIA A, DEO S, et al. Retrospective study of efficacy and safety of neoadjuvant docetaxel, carboplatin, and trastuzumab in HER2-positive locally advanced and oligometastatic breast cancer: An Indian experience [J]. *Indian J Cancer*, 2017(54): 343-346.
 - [16] ASUKAI Y, VALLADARES A, CAMPS C. Cost-effectiveness analysis of pemetrexed versus docetaxel in the second-line treatment of non-small cell lung cancer in Spain: results for the non-squamous histology population [J]. *BMC Cancer*, 2010, 10(1): 26-40.
 - [17] DIANA B. PETITTI D. Meta-Analysis, decision analysis, and cost-effectiveness analysis. second edition [J]. New York: Oxford University Press, 2000.
 - [18] WARD S, SIMPSON E, DAVIS S. Taxanes for the adjuvant treatment of early breast cancer: systematic review and economic evaluation [J]. *Health Technol Assess*, 2007, 11(40): 1-144.
 - [19] TROTTI A, COLEVAS A D, SETSER A. CTCAE v3. 0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment [J]. *Semin Radiat Oncology*, 2016, 13(3): 176-181.
 - [20] 《中国药物经济学评价指南》课题组. 中国药物经济学评价指南(2011 版)[J]. *中国药物经济学*, 2011(3): 8-11, 13-50.
 - [21] XIAO Y, CUI Y H, LI S F. Application of cost-effectiveness analysis to the evaluation of three mammary gland cancer chemotherapeutic programs for mammary gland carcinoma [J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学)*, 2005, 22(9): 892-894.
 - [22] XU S M, LYU S H, WANG Y L, et al. Analysis of pharmacoeconomic of three therapeutic schemes for mammary cancer [J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学)*, 2018, 35(2): 271-274.
 - [23] GAO L, ZHAO Z Y, ZHENG X H, et al. Cost-effectiveness analysis of capecitabine plus docetaxel versus epirubicin plus docetaxel for advanced or metastatic breast cancer [J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学)*, 2015, 32(4): 493-497.
 - [24] YOUNIS T, RAYSON D, SELLON M, et al. Adjuvant chemotherapy for breast cancer: a cost-utility analysis of FEC-D vs FEC 100 [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2008, 111(2): 261.
 - [25] WOLOWACZ S E, CAMERON D A, TATE H C, et al. Docetaxel in combination with doxorubicin and cyclophosphamide as adjuvant treatment for early node-positive Breast Cancer: A cost-effectiveness and cost-utility analysis [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(6): 925-933.
 - [26] LEE S G, JEE Y G, CHUNG H C, et al. Cost-effectiveness analysis of adjuvant the therapy for node positive breast cancer in Korea: docetaxel, doxorubicin and cyclophosphamide (TAC) versus fluorouracil, doxorubicin and cyclophosphamide (FAC) [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2009, 114(3): 589-595.
 - [27] 曹燕. 决策分析模型在药物经济学中的应用[J]. *中国药房*, 2007, 18(8): 561-564
 - [28] 万小敏. 乳腺癌化疗多柔吡星/环磷酰胺(AC)和多西他赛/环磷酰胺(TC)的成本-效果研究[D]. 中南大学, 2009.
 - [29] 罗霞, 彭六保, 万小敏, 等. 乳腺癌辅助化学治疗方案 AC 与 FAC 的成本效果分析[J]. *中国新药与临床杂志*, 2010, 29(3): 232-236
 - [30] LEUNG W, KVIZHINADZE G, NAIR N, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive early breast cancer by age and hormone receptor status: a cost-utility analysis [J]. *PLoS Med*, 2016, 13(8): e1002067. Doi: 10.1371/journal.pmed.1002067. eCollection 2016 Aug.
 - [31] ALVARADO M D, MOHAN A J, ESSERMAN L J, et al. Cost-effectiveness analysis of intraoperative radiation therapy for early-stage breast cancer [J]. *Ann Surg Oncol* 2013, 20(9): 2873-2880.
 - [32] JITAWATANARAT P, O'CONNOR T L, KOSSOFF E B. Safety and tolerability of docetaxel, cyclophosphamide, and trastuzumab compared to standard trastuzumab-based chemotherapy regimens for early-stage human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer [J]. *J Breast Cancer*, 2014, 17 (4): 356-362.

收稿日期: 2018-08-08
(本文责编: 蔡珊珊)