

## 曲妥珠单抗联合化疗治疗HER-2阳性晚期胃癌的成本-效果分析

陈佳<sup>1</sup>, 刘卢路<sup>2</sup>, 王双梅<sup>1</sup>, 陈力<sup>3, 4\*</sup>

1. 成都市金牛区人民医院 药剂科, 四川 成都 610036

2. 天津大学 药物科学与技术学院, 天津 300072

3. 四川大学华西第二医院 药学部, 四川 成都 610041

4. 出生缺陷与相关妇儿疾病教育部重点实验室, 四川 成都 610041

**摘要:** 目的 从卫生体系角度出发, 评价曲妥珠单抗联合化疗对比单纯化疗治疗HER-2阳性晚期胃癌的成本效果。方法 参考1项III期临床试验数据(ToGA研究)构建分区生存模型, 通过拟合最佳参数来外推生存曲线模拟患者终生, 以质量调整生命年(QALY)来计算增量成本-效果比(ICER), 通过单因素敏感性分析和概率敏感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: 曲妥珠单抗联合化疗较单纯化疗增加0.19 QALY的同时, 需增加成本65 352.42元, 大于支付意愿阈值(WTP)。单因素敏感性分析显示: 对模型最敏感的3个因素为: 无进展生存期(PFS)和进展期(PD)的效用值和曲妥珠单抗的成本。概率敏感性分析显示: 当WTP<320 000.00元时, 曲妥珠单抗联合化疗组具有经济性的概率低于45.6%。结论 曲妥珠单抗联合化疗方案治疗HER-2阳性晚期胃癌目前不具有经济性。

**关键词:** 曲妥珠单抗; HER-2阳性晚期胃癌; 化疗; 分区生存模型; 成本-效果分析

中图分类号: R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2023)06-1286-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2023.06.016

## Cost-effectiveness analysis of trastuzumab combined with chemotherapy in treatment of HER-2 positive advanced gastric cancer

CHEN Jia<sup>1</sup>, LIU Lulu<sup>2</sup>, WANG Shuangmei<sup>1</sup>, CHEN Li<sup>3, 4</sup>

1. Department of Pharmacy, Sichuan Provincial People's Hospital Jinniu Hospital, Chengdu 610036, China

2. School of Pharmaceutical Science and Technology, Tianjin University, Tianjin 300072, China

3. Department of Pharmacy, West China Second Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

4. Key Laboratory of Birth Defects and Related Diseases of Women and Children, Ministry of Education, Chengdu 610041, China

**Abstract: Objective** To evaluate the cost-effectiveness of trastuzumab combined with chemotherapy versus chemotherapy for HER-2-positive advanced gastric cancer from a health system perspective. **Methods** A partition survival model was constructed by referring to a phase III clinical trial data (ToGA study). The survival curve was extrapolated by fitting the best parameters to simulate the patient's life, and the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) was calculated by quality-adjusted life years (QALY). The robustness of the basic analysis results was verified by single factor sensitivity analysis and probability sensitivity analysis. **Results** Basic analysis showed that trastuzumab combined with chemotherapy increased 0.19 QALY compared with chemotherapy alone, and increased the cost by 65 352.42 yuan, which was greater than the willingness to pay threshold (WTP). Univariate sensitivity analysis showed that the three most sensitive factors to the model were progression-free survival (PFS) and progression (PD) and the cost of trastuzumab. Probabilistic sensitivity analysis showed that when WTP was less than 320 000.00 yuan, the probability of economy in trastuzumab combined with chemotherapy group was less than 45.6%. **Conclusion** Trastuzumab combined with chemotherapy in the treatment of HER-2 positive advanced gastric cancer is not economical.

**Key words:** trastuzumab; HER-2 positive advanced gastric cancer; chemotherapy; partition survival model; cost-effectiveness analysis

收稿日期: 2022-11-04

第一作者: 陈佳,男,本科,主管药师,研究方向为临床药学。E-mail: 751433604@qq.com

\*通信作者: 陈力,男,在读博士,副主任药师,研究方向为临床药学与医院合理用药。E-mail: 13674852@qq.com

原发性胃癌是全球第5位的常见恶性肿瘤<sup>[1]</sup>,约70%的胃癌患者确诊时为局部进展期或晚期。胃癌本身是原发于胃上皮源性的恶性肿瘤,多见于胃腺癌和胃食管结合部癌,在我国胃癌发病率和死亡率在所有恶性肿瘤中均位居第3位<sup>[2]</sup>。随着早癌筛查的普及,胃癌在全球范围内发病率呈下降趋势<sup>[3]</sup>,新发病例仍主要集中于东亚各国;其中,我国每年新发病例占全球约40%,总体5年生存期不足50%<sup>[4]</sup>。人表皮生长因子受体-2(HER-2)阳性胃癌是一类高度异质性肿瘤,具有侵袭性强、复发率高、预后不良等特点,我国胃癌患者HER-2阳性率为12%~13%<sup>[5]</sup>。目前对于HER-2阳性的晚期胃癌的一线治疗方案主要是姑息化疗联合靶向治疗。

曲妥珠单抗是一种作用于表皮生长因子的单克隆抗体药物,能够抑制HER-2过度表达诱发的肿瘤细胞生长、分化及某些应答反应<sup>[6]</sup>。1项针对HER-2阳性进展胃癌或胃食管结合部癌患者的III期临床随机对照试验(TOGA研究)随访3年的结果显示<sup>[7]</sup>,曲妥珠单抗联合化疗组较化疗组的患者中位总生存期(mOS)延长达2.7个月[13.8个月 vs 11.1个月],风险比(HR)=0.74,95%置信区间(CI)(0.60~0.91), $P=0.004\ 6$ ,3级以上不良事件的发生率相等(68% vs 68%)。虽然曲妥珠单抗联合化疗治疗HER-2阳性晚期胃癌具有良好的疗效<sup>[8]</sup>,但笔者尚未检索到该方案在我国用于治疗HER-2阳性晚期胃癌的药物经济学评价研究。本研究基于分区生成模型从卫生体系角度出发,对曲妥珠单抗联合化疗治疗HER-2阳性晚期胃癌的经济性进行评价,旨在为不同区域卫生决策和临床用药提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 目标人群与治疗方案

本研究中的目标人群和治疗措施来自1项国际的多中心III期胃癌随机对照试验<sup>[7]</sup>(ToGA,

NCT010141404)。入组条件需满足确诊HER-2阳性进展期的胃或胃食管结合部恶性肿瘤,随机分配294例患者入组曲妥珠单抗联合化疗组(T-XP组)、290例患者入组单纯化疗组(XP组),各组患者50%以上为亚洲人,符合美国东部肿瘤协作组(ECOG)评分0~1分或2分。

T-XP组采取曲妥珠单抗联合化疗(T-XP)方案,具体为曲妥珠单抗,8 mg·kg<sup>-1</sup>,第1天iv 1次,随后每3周iv 1次,每次6 mg·kg<sup>-1</sup>;卡培他滨,1 000 mg·m<sup>-2</sup>,口服,每天2次,连续14 d,休息7 d后重复;顺铂,80 mg·m<sup>-2</sup>,第1天iv 1次,随后每3周重复;21 d为1个周期,共6个周期;直至疾病进展使用紫杉醇单药二线治疗。XP组仅采取单纯化疗(XP)方案;直至疾病进展使用紫杉醇单药二线治疗。

### 1.2 模型结构

本研究从我国卫生体系角度出发,应用Excel 2021建立分区生存模型(PSM)。PSM的结构包括:无进展生存状态(PFS)、疾病进展生存(PD)和死亡3种状态,见图1。假设所有患者均在PFS状态入组,模型周期参照患者给药方案设置为1周,研究时限为患者终生。根据《中国药物经济学评价指南2020》<sup>[9]</sup>(以下简称指南),本研究中的成本及健康效用值均采用5%的贴现率。

运用GetData Graph Digitizer 2.26软件在ToGA研究中Kaplan-Meier(KM)曲线上取点,再用R 4.2.0软件对相关个体数据进行重构,然后用Exponential分布、Gamma分布、Gengamma分布、Gompertz分布、Weibull分布、Weibull(PH)分布、logLogistic分布和Lognormal分布对重构的个体数据进行模型拟合度比较。根据赤池信息准则(AIC)和贝叶斯信息准则(BIC)检验模型的拟合优度,见表1。故本研究选取Gamma分布来拟合PFS曲线;选取Loglogistic分布来拟合总生存期(OS)曲线。拟合外推曲线见图2。

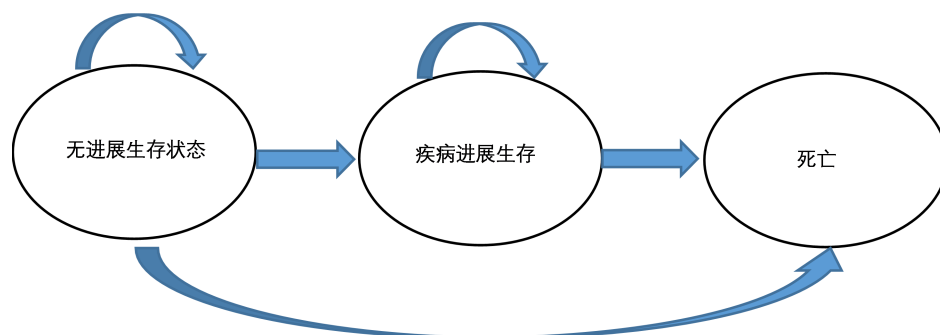


图1 分区生存模型的结构

Fig. 1 Partitioned survival model structure

表1 KM曲线拟合分布的AIC值和BIC值

Table 1 AIC value and BIC value of KM curve fitting distribution

| 拟合度 | KM曲线  | Exponential | Gamma    | Gengamma | Gompertz | Weibull  | Weibull(PH) | logLogistic | Lognormal |
|-----|-------|-------------|----------|----------|----------|----------|-------------|-------------|-----------|
| AIC | OS曲线  | 1 327.55    | 1 298.30 | 1 300.03 | 1 312.13 | 1 300.07 | 1 300.07    | 1 300.76    | 1 304.01  |
|     | PFS曲线 | 1 406.65    | 1 360.80 | 1 345.52 | 1 404.05 | 1 374.41 | 1 374.41    | 1 340.29    | 1 340.56  |
| BIC | OS曲线  | 1 364.43    | 1 347.05 | 1 352.63 | 1 357.57 | 1 348.23 | 1 348.23    | 1 352.54    | 1 356.27  |
|     | PFS曲线 | 1 386.61    | 1 337.83 | 1 339.82 | 1 379.54 | 1 346.86 | 1 346.86    | 1 336.96    | 1 338.77  |

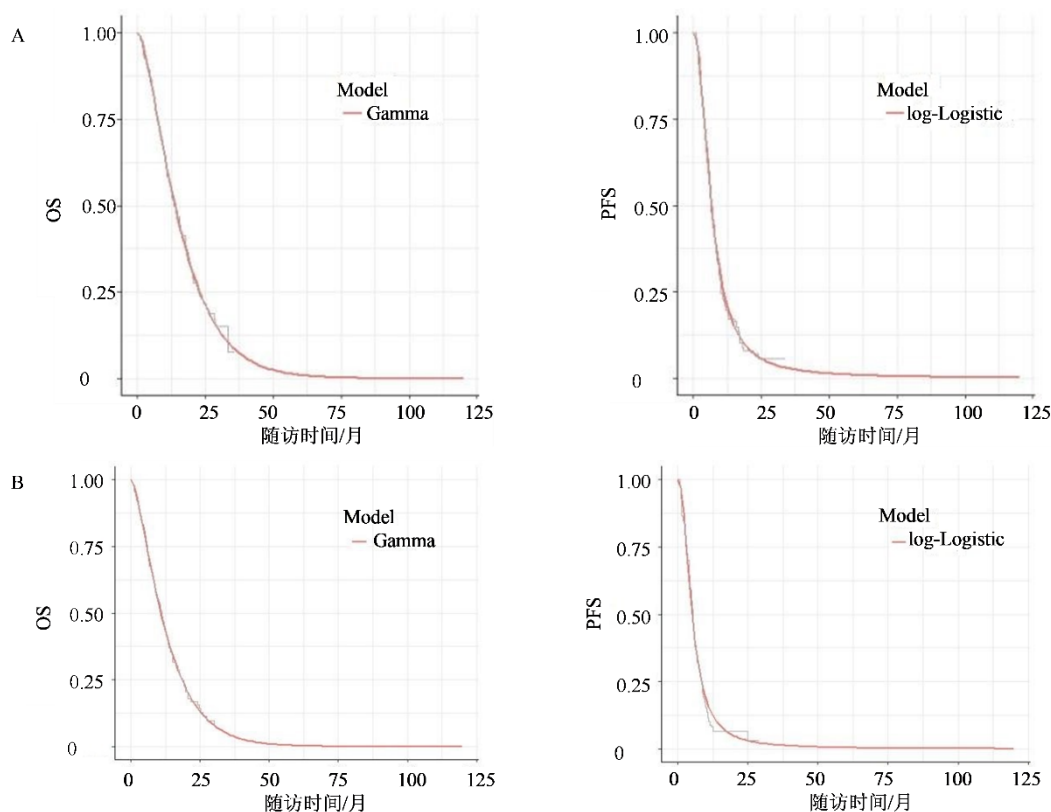


图2 T-XP组(A)和XP组(B)OS和PFS状态拟合曲线外推

Fig. 2 Exploration and fitting of T-XP group (A) and XP group (B)

### 1.3 经济成本和健康产出

本研究从卫生体系角度需纳入卫生系统内直接医疗成本<sup>[9]</sup>,包括:药品成本、监测成本、不良事件(AEs)处置成本、临终支持治疗成本等。其中,药品价格来自药智网(<http://www.yaozh.com>)2021年7月1日—2022年6月30日全国药品中标价格的平均值。中国人群的人均体质量参考《中国居民营养与慢性病状况报告(2020年)》中人均体质量并经男女比例校正为64.43 kg<sup>[10]</sup>。监测成本是按2022年8月四川大学华西第二医院收费标准计算。临终支持治疗成本来自文献报道<sup>[11]</sup>。选取ToGA研究中3~4级且发生率大于5%的AEs,AEs处置成本来自文献报道<sup>[12-16]</sup>。为了优化模型,本研究假设AEs处理成本为一次性成本。

由于ToGA研究未收集效应数据,本研究的健

康效用值来自文献报道<sup>[17]</sup>。T-XP组患者处于PFS状态的效用值为0.815,PD状态的效用值为0.6。XP组患者处于PFS状态的效用值为0.797,PD状态的效用值为0.6。效果用质量调整生命年(QALY)表示,QALY等于存活生命年数与所对应健康效用值的乘积。成本效用参数及分布见表2。

### 1.4 成本-效果分析

采用成本-效果分析对T-XP组和XP组方案进行经济学评价,以增量成本效果比(ICER)为评价指标。效果以QALY表示,计算公式:ICER=ΔC/ΔE,其中ΔC为T-XP组高于XP组的成本;ΔE为T-XP组高于XP组的QALY。参考指南<sup>[9]</sup>中支付意愿阈值(WTP)为全国人均国内生产总值(GDP)的1~3倍。通过比较ICER值与WTP来评价研究方案的经济性。

表2 成本效用参数及分布

Table 2 Model parameters and distribution

|        | 模型参数                | 均值        | 分布    | 下限值       | 上限值       | 来源   |
|--------|---------------------|-----------|-------|-----------|-----------|------|
| 成本/元   | 曲妥珠单抗负荷剂量(1周期)      | 2 129.08  | Gamma | 1 596.81  | 2 661.35  | 药智网  |
|        | 曲妥珠单抗维持剂量(1周期)      | 1 596.81  | Gamma | 1 197.61  | 1 996.02  | 药智网  |
|        | 卡培他滨(1周期)           | 160.99    | Gamma | 120.75    | 201.24    | 药智网  |
|        | 顺铂(1周期)             | 55.07     | Gamma | 41.31     | 68.84     | 药智网  |
|        | 紫杉醇(1周期)            | 337.09    | Gamma | 252.82    | 421.37    | 药智网  |
|        | 心电图(1周期)            | 7.00      | Gamma | 5.25      | 8.75      | HIS  |
|        | 血常规(1周期)            | 7.50      | Gamma | 5.63      | 9.38      | HIS  |
|        | 肝肾功能电解质(1周期)        | 58.75     | Gamma | 44.06     | 73.44     | HIS  |
|        | CEA、CA19-9(1周期)     | 2.92      | Gamma | 2.19      | 3.65      | HIS  |
|        | 胸腹CT(1周期)           | 43.33     | Gamma | 32.50     | 54.17     | HIS  |
|        | 临终支持治疗              | 9 576.90  | Gamma | 7 182.68  | 11 971.13 | [11] |
|        | 3~4级中性粒细胞减少处置       | 3 180.85  | Gamma | 2 385.64  | 3976.06   | [12] |
|        | 3~4级贫血处置            | 3 465.92  | Gamma | 2 599.44  | 4332.41   | [13] |
|        | 3~4级腹泻处置            | 293.01    | Gamma | 219.76    | 366.26    | [14] |
|        | 3~4级恶心处置            | 293.01    | Gamma | 219.76    | 366.26    | [14] |
|        | 3~4级呕吐处置            | 293.01    | Gamma | 219.76    | 366.26    | [14] |
|        | 3~4级厌食处置            | 101.00    | Gamma | 75.75     | 126.25    | [15] |
|        | 3~4级血小板减少处置         | 22 581.80 | Gamma | 16 936.35 | 28 227.25 | [16] |
| QALY   | PFS(T-XP组)          | 0.815     | Beta  | 0.611 25  | 1.000 00  | [17] |
|        | PD(T-XP组)           | 0.600     | Beta  | 0.450 00  | 0.750 00  | [17] |
|        | PFS(XP组)            | 0.797     | Beta  | 0.597 75  | 0.996 25  | [17] |
|        | PD(XP组)             | 0.600     | Beta  | 0.450 00  | 0.750 00  | [17] |
| 其他参数/% | 3~4级中性粒细胞减少率(T-XP组) | 27        | Beta  | 20.25     | 33.75     | [7]  |
|        | 3~4级贫血率(T-XP组)      | 12        | Beta  | 9.00      | 15.00     | [7]  |
|        | 3~4级腹泻率(T-XP组)      | 9         | Beta  | 6.75      | 11.25     | [7]  |
|        | 3~4级恶心率(T-XP组)      | 7         | Beta  | 5.25      | 8.75      | [7]  |
|        | 3~4级呕吐率(T-XP组)      | 6         | Beta  | 4.50      | 7.50      | [7]  |
|        | 3~4级厌食率(T-XP组)      | 6         | Beta  | 4.50      | 7.50      | [7]  |
|        | 3~4级血小板减少率(T-XP组)   | 5         | Beta  | 3.75      | 6.25      | [7]  |
|        | 3~4级中性粒细胞减少率(XP组)   | 30        | Beta  | 22.50     | 37.50     | [7]  |
|        | 3~4级贫血率(XP组)        | 10        | Beta  | 7.50      | 12.50     | [7]  |
|        | 3~4级腹泻率(XP组)        | 4         | Beta  | 3.00      | 5.00      | [7]  |
|        | 3~4级恶心率(XP组)        | 7         | Beta  | 5.25      | 8.75      | [7]  |
|        | 3~4级呕吐率(XP组)        | 8         | Beta  | 6.00      | 10.00     | [7]  |
|        | 3~4级厌食率(XP组)        | 6         | Beta  | 4.50      | 7.50      | [7]  |
|        | 3~4级血小板减少率(XP组)     | 3         | Beta  | 2.25      | 3.75      | [7]  |
|        | 贴现率                 | 5         | Beta  | 3.75      | 8.00      | [9]  |

### 1.5 敏感性分析

模型中参数可能会存在一定波动,所以需要 对模型进行不确定性分析。根据指南推荐本 研究进行了单因素和概率敏感性分析来验证模 型基础分析结果的稳定性。通过模拟单个参数 在 75%~125% 内变化,找出影响较大的变量因

素,并根据结果绘制旋风图。假设成本服从 Gamma 分布,效用值、AEs 发生率和贴现率服从 Beta 分布;通过 1 000 次蒙特卡洛模拟对各个参 数的分布抽样进行概率敏感性分析(PSA),将 PSA 以散点图呈现;同时绘制成本效果可接受 曲线(CEAC)。



## 2 结果

### 2.1 基础分析结果

本研究通过计算PSM中3种状态中患者比例,得到2种方案治疗的成本和效果,见表3。T-XP组的人均总成本为96 270.05元,人均总效用值为0.89 QALY;XP组的人均总成本为30 917.63元,人均总效用值为0.70 QALY。模拟期限内,T-XP组人均增量成本为65 352.42,人均增量效用值为0.19 QALY,ICER为338 953.40元(每个QALY)。参考国家统计局网站数据,2021年全国人均GDP为80 976元。假设WTP等于3倍GDP,即242 829.00元。可知 $ICER > WTP$ ,因此,T-XP方案不具有成本-效果优势。

### 2.2 单因素敏感性分析结果

由单因素敏感性分析的旋风图(图3)可知,对ICER影响程度较大的参数为:T-XP组PFS状态效用值、XP组PFS状态效用值、T-XP组PD状态效用值、XP组PD状态效用值、曲妥珠单抗成本、T-XP组AEs处置总成本、XP组AEs处置总成本、贴现率、监测成本、卡培他滨成本、紫杉醇成本、顺铂成本、临终关怀成本。

值、XP组PD状态效用值和曲妥珠单抗成本等;而临终支持治疗成本、化疗药物成本和疾病监测成本对结果的影响程度很小。

### 2.3 概率敏感性分析结果

由图4可知,PSA散点图中所有点均处于1倍人均GDP阈值以上,说明当WTP为1倍人均GDP时,T-XP方案具有经济性的概率为0。当WTP为3倍人均GDP时,T-XP方案净收益更高的概率为10.70%,由成本效果可接受曲线(图5)可知,T-XP方案净收益随WTP增加而增加。

表3 基础分析结果

Table 3 Results of Cost-effectiveness analysis

| 方案   | 成本/元      | QALY | $\Delta C$ /元 | $\Delta E$ /QALY | ICER/元(每个QALY) |
|------|-----------|------|---------------|------------------|----------------|
| T-XP | 96 270.05 | 0.89 | 65 352.42     | 0.19             | 338 953.40     |
| XP   | 30 917.63 | 0.70 |               |                  |                |

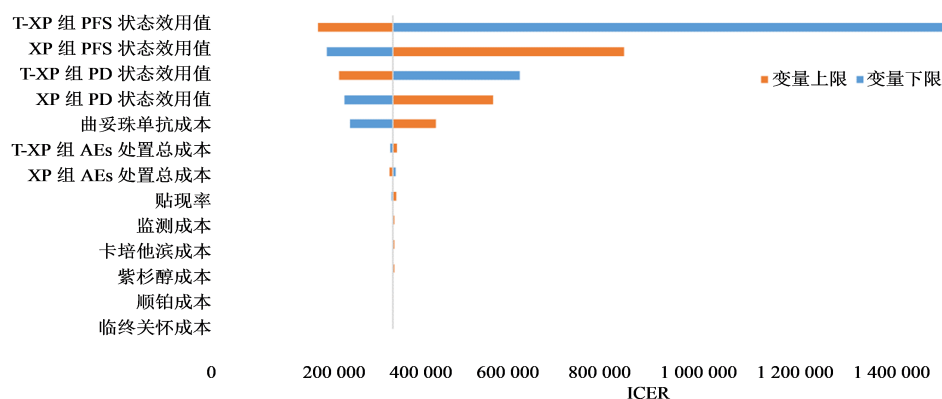
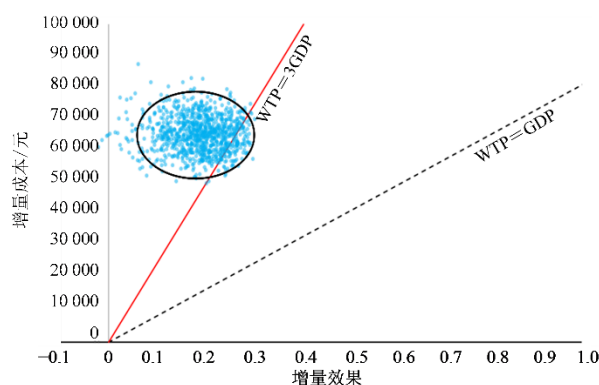


图3 单因素敏感性分析旋风图

Fig. 3 Tornado diagram of single factor sensitivity analysis



每个圆点表示1次蒙特卡洛模拟结果,椭圆形表示95%置信区间  
Each dot represents one Monte Carlo simulation result, while the ellipse represents a 95% confidence interval

图4 增量成本效果比的散点图

Fig. 4 Scatter plot of incremental cost-effectiveness ratio

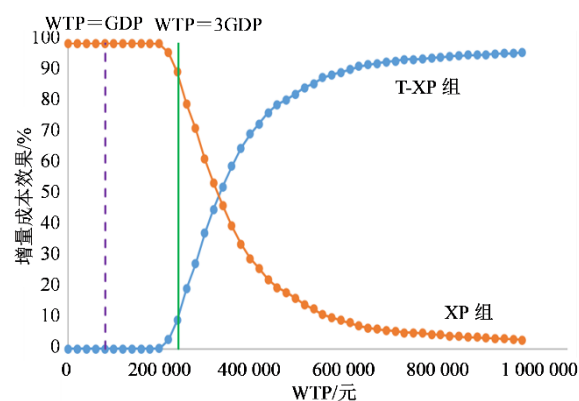


图5 成本效果可接受曲线

Fig. 5 Cost-effectiveness acceptability curves

## 3 讨论

目前不同地区的疾病诊疗指南均推荐:铂类+氟尿嘧啶类的化疗联合曲妥珠单抗作为HER-2阳

性的晚期胃癌的一线方案<sup>[18-22]</sup>。随着KEYNOTE-811、CheckMate-649等研究结果公布<sup>[23-24]</sup>,HER-2阳性胃癌也逐渐步入免疫治疗新时代。本研究基于分区生存模型对曲妥珠单抗联合化疗治疗HER-2阳性晚期胃癌进行药物经济学评价,与XP组相比,T-XP组具有更高的健康效用值及成本,其ICER值为:338 953.36元(每个QALY)。若以2021年3倍GDP作为WTP,则T-XP方案不具有成本-效果优势。概率敏感性分析和单因素分析的结果显示也与基础分析结果一致;对ICER影响较大的因素包括:T-XP组在PFS状态和PD状态的健康效用值、XP组在PFS状态和PD状态的健康效用值、曲妥珠单抗的成本等。

本研究存在一定局限性:首先,ToGA研究中的亚洲患者仅占一半左右,不能够客观反映中国患者的情况;并且ToGA研究的持续时间为36个月,故本研究通过拟合最佳参数来外推OS和PFS曲线,外推的曲线可能会增加模型的不确定性。同样,由于目前缺少对我国HER-2阳性胃癌人群健康效用值的偏好研究,本研究采用了国外患者的健康效用参数,这可能会造成一定偏倚。本研究假设的WTP为2021年3倍GDP,未能考量全国各地经济发展水平的差异,实际应用时需结合当地经济发展水平。最后期望,能够有疗效更好的治疗HER-2阳性胃癌的新药上市,同时曲妥珠单抗能够进一步降低价格,从而影响ICER值能够趋向WTP,以使更多患者获益。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.
- [2] Zheng R, Zhang S, Zeng H, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2016 [J]. J Nation Cancer Center, 2022, 2(1): 1-9.
- [3] Wong M C S, Huang J J, Chan P S F, et al. Global incidence and mortality of gastric cancer, 1980—2018 [J]. JAMA Netw Open, 2021, 4(7): e2118457.
- [4] 国家卫生健康委员会医政医管局, 胃癌诊疗指南2022版. [EB/OL] (2022-04-11)[2022-08-07].<https://www.nhc.gov.cn/yzygj/s2911/202204/a0e67177df1f439898683e1333957c74/files/dfc6063ce0a441a5b6d9c7350cac2c2a.pdf>. National Health Commission Medical Administration Bureau. Gastric cancer diagnosis and treatment guidelines 2022 edition. [EB/OL] (2022-04-11)[2022-08-07]. <https://www.nhc.gov.cn/yzygj/s2911/202204/a0e67177df1f439898683e1333957c74/files/dfc6063ce0a441a5b6d9c7350cac2c2a.pdf>.
- [5] 左婷婷, 郑荣寿, 曾红梅, 等. 中国胃癌流行病学现状 [J]. 中国肿瘤临床, 2017, 44(1): 52-58. Zuo T T, Zheng R S, Zeng H M, et al. Epidemiology of stomach cancer in China [J]. Chin J Clin Oncol, 2017, 44(1): 52-58.
- [6] 曹蔚云. 曲妥珠单抗的药理作用与临床应用 [J]. 现代中西医结合杂志, 2008, 17(21): 3387-3388. Cao W Y. Pharmacological action and clinical application of trastuzumab [J]. Mod J Integr Tradit Chin West Med, 2008, 17(21): 3387-3388.
- [7] Bang Y J, van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): A phase 3, open-label, randomised controlled trial [J]. Lancet, 2010, 376(9742): 687-697.
- [8] Janmaat V T, Steyerberg E W, van der Gaast A, et al. Palliative chemotherapy and targeted therapies for esophageal and gastroesophageal junction cancer [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2017, 11(11): CD004063.
- [9] 刘国恩. 中国药物经济学评价指南:2020 [M]. 北京: 中国出版市场出版社, 2020. Liu G E. 2020 Edition of China Pharmacoeconomics Evaluation Guidelines [M]. Beijing: China Market Press, 2020.
- [10] 刘月姣. «中国居民营养与慢性病状况报告(2020年)»发布 [J]. 中国食物与营养, 2020, 26(12): 2. Liu Y J. The Report on Nutrition and Chronic Diseases of China Residents (2020) was released [J]. Food Nutr China, 2020, 26(12): 2.
- [11] Wu B, Li T, Cai J, et al. Cost-effectiveness analysis of adjuvant chemotherapies in patients presenting with gastric cancer after D2 gastrectomy [J]. BMC Cancer, 2014, 14(1): 1-11.
- [12] Li S N, Peng L B, Tan C Q, et al. Cost-Effectiveness of ramucirumab plus paclitaxel as a second-line therapy for advanced gastric or gastro-oesophageal cancer in China [J]. PLoS One, 2020, 15(5): e0232240.
- [13] Zhang P F, Xie D, Li Q. Cost-effectiveness analysis of nivolumab in the second-line treatment for advanced esophageal squamous cell carcinoma [J]. Future Oncol, 2020, 16(17): 1189-1198.
- [14] 石丰豪, 金敏, 王子婧, 等. 卡瑞利珠单抗对比化疗方案二线治疗晚期或转移性食管鳞状细胞癌的成本效用分

- 析[J]. 中国卫生经济, 2021, 40(12): 73-77.
- Shi F H, Jin M, Wang Z J, et al. Cost-utility analysis of camrelizumab versus chemotherapy regimens for second-line treatment of advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma [J]. Chin Health Econ, 2021, 40(12): 73-77.
- [15] 赵婧雨, 金冠一, 杨莉. 达可替尼一线治疗表皮生长因子突变阳性非小细胞肺癌的成本-效用分析 [J]. 中国药物经济学, 2021, 16(1): 20-26.
- Zhao J Y, Jin G Y, Yang L. Cost-utility analysis of dacomitinib in the first-line treatment of epidermal growth factor-tyrosine mutation positive non-small cell lung cancer [J]. China J Pharm Econ, 2021, 16(1): 20-26.
- [16] 刘国强, 康朔. 阿替利珠单抗联合标准化疗方案治疗广泛期小细胞肺癌的成本-效用分析 [J]. 中国药房, 2021, 32(1): 77-81.
- Liu G Q, Kang S. Cost-utility analysis of atezolizumab combined with standard chemotherapy regimen in the first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer [J]. China Pharm, 2021, 32(1): 77-81.
- [17] Shiomiwa T, Fukuda T, Shimozuma K. Cost-effectiveness analysis of trastuzumab to treat HER2-positive advanced gastric cancer based on the randomised *ToGA* trial [J]. Br J Cancer, 2011, 105(9): 1273-1278.
- [18] Development Working Group Review Panel Guideline Committee of the Korean Gastric Cancer Association (KGCA). Korean practice guideline for gastric cancer 2018: An evidence-based, multi-disciplinary approach [J]. J Gastric Cancer, 2019, 19(1): 1-48.
- [19] Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2018 (5th edition) [J]. Gastric Cancer, 2021, 24(1): 1-21.
- [20] Wang F H, Zhang X T, Li Y F, et al. The Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO): Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of gastric cancer, 2021 [J]. Cancer Commun, 2021, 41(8): 747-795.
- [21] National Comprehensive Cancer Network. NCCN guideline: gastric cancer (version 2.2022)[EB/OL]. (2022-09-22)[2022-10-13]. <http://www.nccn.org>.
- [22] Smyth E C, Verheij M, Allum W, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. Ann Oncol, 2016, 27(suppl 5): v38-v49.
- [23] Janjigian Y, Kawazoe A, Yanez P, et al. Pembrolizumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2+ metastatic gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) cancer: Initial findings of the global phase 3 KEYNOTE-811 study [J]. J Clin Oncol, 2021, 39: 4013.
- [24] Janjigian Y Y, Shitara K, Moehler M, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): A randomised, open-label, phase 3 trial [J]. Lancet, 2021, 398(10294): 27-40.

[责任编辑 刘东博]