【药物评价】

帕妥珠单抗治疗 HER2 阳性乳腺癌的快速卫生技术评估

纪汶君[1]，商杨婕[1]，门 鹏[2]，吴 慧[3]，马 莹[1]*
（1. 泰州市人民医院药学部，江苏泰州 225300；2. 北京大学医学部药物评价中心，北京 100191；
3. 盐城市第一人民医院药学部，江苏盐城 224000）

摘要：目的 对帕妥珠单抗治疗人表皮生长因子受体（human epidermal growth factor receptor，HER）2 阳性乳腺癌的安全性、有效性及经济性进行快速卫生技术评估（health technology assessment，HTA），为临床药物的遴选提供循证依据。**方法** 系统检索 PubMed、Cochrane Library、Embase、中国知网、万方以及各国 HTA 官方网站。根据纳入和排除标准筛选文献，经数据提取和质量评价对结果进行描述性分析。**结果** 共纳入系统评价 /meta 分析 20 篇，经济学研究 12 篇，HTA4 篇。研究结果表明，有效性方面，针对新辅助治疗的乳腺癌患者，帕妥珠单抗可提高曲妥珠单抗的疾病缓解率（pathologic conplete remission，pCR）和客观缓解率（objective remission rate，ORR）、曲妥珠单抗＋化疗的 pCR 和无病生存期（disease free survival，DFS）。针对转移性乳腺癌患者，帕妥珠单抗可提高曲妥珠单抗的无进展生存期（progression free survival，PFS）、曲妥珠单抗＋紫杉醇的 PFS、ORR、1 年、2 年和中位生存期（overall survival，OS）以及曲妥珠单抗＋卡培他滨的 OS。安全性方面，帕妥珠单抗不良反应较轻，安全性较好。经济性方面，无论是国内还是国外，加入帕妥珠单抗均不具有经济性。**结论** 帕妥珠单抗治疗 HER2 阳性乳腺癌的有效性、安全性较好，但经济性较差。

关键词：帕妥珠单抗；HER2 阳性乳腺癌；快速卫生技术评估；有效性；安全性；经济性
中图分类号：R737.9 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2024）03-0309-08
DOI：10.13683/j.wph.2024.03.012

Pertuzumab for the treatment of HER2-positive breast cancer: a rapid health technology assessment

JI Wenjun[1], SHANG Yangjie[1], MEN Peng[2], WU Hui[3], MA Ying[1]*
（*1. Department of Pharmacy, Taizhou People's Hospital, Taizhou 225300, Jiangsu Province, China;*
2. Institute for Drug Evaluation，Peking University Health Science Center, Beijing 100191, China;
3. Department of Pharmacy, Yancheng First People's Hospital, Yancheng 224000, Jiangsu Province, China）

Abstract: ***Objective*** To perform a rapid health technology assessment（rHTA）on the safety, effectiveness, and economy of pertuzumab in human epidermal growth factor receptor（HER）2-positive breast cancer, and to provide an evidence-based basis for clinical drug decision. ***Methods*** Pubmed, Cochrane Library, Embase, CNKI, Wanfang, official HTA websites were systematically searched. References were screened according to the inclusion and exclusion criterion. And the results were analyzed by data extraction and quality evaluation. ***Results*** 20 systematic review/meta-analysis, 12 economic studies and 4 HTA were included in our study. The results of the study showed that in terms of effectiveness, pertuzumab can improve the pathologic conplete remission（pCR）and objective remission rate（ORR）of trastuzumab, pCR and disease free survival（DFS）of trastuzumab plus chemotherapy for neoadjuvant breast cancer patients. For the patients with metastatic breast cancer, pertuzumab can improve the progression-free survival（PFS）of trastuzumab, PFS, ORR, 1-year, 2-year and median overall survival（OS）of trastuzumab plus taxol, the OS of trastuzumab plus capecitabine. In terms of safety,

收稿日期：2023-07-04
作者简介：纪汶君，主管药师，研究方向：内分泌疾病的发病机制、药物临床综合评价。
通讯作者：马莹，主任药师，研究方向：临床药学。
基金项目：江苏省药学会——天晴医院药学基金（Q202049）

pertuzumab had mild side effects and good safety. In terms of economy, the combination of pertuzumab was not economical both in abroad and at home. ***Conclusion*** Pertuzumab was effective and safe in the treatment of HER2-positive breast cancer, but the economy was poor.

Key words: pertuzumab; human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer; rapid health technology assessment; effectiveness; safety; economy

世界卫生组织国际癌症研究机构发布全球最新恶性肿瘤负担数据，2020 年乳腺癌新发病例数达 226 万，首次正式取代肺癌（220 万），成为全球第 1 大恶性肿瘤，且 20% ～ 30% 的乳腺癌患者为 HER2 阳性[1—2]。

目前被批准用于 HER2 阳性乳腺癌治疗的药物有帕妥珠单抗、曲妥珠单抗及小分子酪氨酸激酶抑制剂拉帕提尼等，尽管使用后均可显著改善乳腺癌患者预后，但由于耐药性的出现，亟需新的治疗策略，即双靶向联合用药，且多项研究表明双靶疗效优于单靶[3—6]。帕妥珠单抗是一种 HER2 抑制剂，于 2012 年通过美国 FDA 认证，批准其与曲妥珠单抗和化疗联合一线治疗 HER2 阳性、已转移且未进行过 HER2 治疗或化疗的转移性乳腺癌患者[7]。《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范（2021 版）》[8] 指出，HER2 阳性乳腺癌一线治疗方案首选帕妥珠单抗、曲妥珠单抗双靶向治疗联合紫杉类药物。但帕妥珠单抗在中国上市时间较短，临床应用经验极少，给卫生决策带来极大难度。

快速卫生技术评估（rapid health technology assessment，rHTA）是卫生技术评估的简化版，在简化评估流程和评价方法的基础上快速对药物的安全性、有效性及经济性做出评估，可为临床治疗和决策者提供参考。

1 资料与方法

1.1 检索策略

以“Pertuzumab”“Perjeta”为主题词检索 Pubmed、Embase 及 Cochrane Library 数据库。以“帕妥珠单抗”“帕捷特”为主题词检索中国知网、万方及维普数据库。在线检索 HTA 组织和各国相关 HTA 网站，如国际 HTA 机构网络（http：//www.inahta.org）、加拿大药品与卫生技术局（http：//www.cadth.ca）。检索时间为建库至 2022 年 7 月 25 日。

1.2 纳入标准

①研究对象为 HER2 阳性乳腺癌患者。②干预措施：干预组患者给予帕妥珠单抗单药或联合用药治疗，剂量和疗程不限；对照组患者给予阳性对照药物单药或联合用药或安慰剂治疗，剂量和疗程不限。③结局指标：有效性指标包括疾病缓解率（pathologic conplete remission，pCR）、无进展生存期（progression-free survival，PFS）、总生存期（overall survival，OS）、客观缓解率（objective remission rate，ORR）及无病生存期（disease free survival，DFS）；安全性指标包括恶心、腹泻、皮疹、中性粒细胞减少、黏膜发炎、鼻衄、贫血、肌肉酸痛，任意 3 级以上不良反应，≥ 3 级（呕吐，腹泻，皮疹，贫血，中性粒细胞减少），心脏不良反应，严重不良反应（serious adverse event，SAE），致死性药物不良反应（fatal adverse event，FAE）；经济性指标包括质量调整生命年（quality adjusted life years，QALYs）和增量成本效果比（incremental cost effectiveness ratio，ICER）。④研究类型：HTA 报告、系统评价 /meta 分析以及药物经济学研究。

1.3 排除标准

①重复文献。②文献与研究内容不符。③未分亚组文献。④无法获得全文的研究以及会议摘要。

1.4 文献筛选、数据提取及质量评价

由 2 名研究者独立对文献进行筛选和数据提取，对不一致的内容与第 3 名研究者协商解决。提取内容包括作者、发表年限、纳入人群、干预措施、患者例数及结局指标等。采用国际 HTA 组织协会制定的 HTA 清单对纳入的 HTA 报告进行质量评价，采用

AMSTAR 量表对系统评价 /meta 分析进行质量评价，采用 CHEERS 量表对经济学研究进行评价 [9—11]。

1.5 数据统计

本研究采用定性分析的方法对纳入文献进行分析。对安全性、有效性及经济性指标分别分类汇总。

2 结果

2.1 文献检索结果

根据检索策略检索获得文献 777 篇，经过去重后得文献 671 篇，初筛后得文献 123 篇，对全文进行复筛后最终纳入 36 篇文献，其中系统评价 /meta 分析 20 篇，经济学研究 12 篇，HTA 报告 4 篇，筛选流程见图 1。

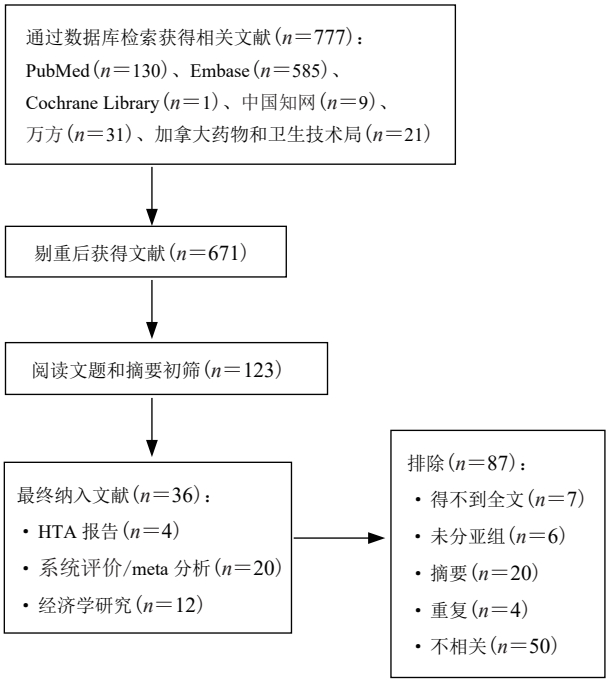


图 1 文献筛选流程

Figure 1 Flow chart of literature screening

2.2 纳入文献的基本特征和文献质量

纳入的系统评价 /meta 分析的基本特征见表 1 [12—31]，其中 9 篇文献研究对象为新辅助治疗的 HER2 阳性乳腺癌患者 [14,17,20,23—27,31]，6 篇文献的研究对象为 HER2 阳性转移性乳腺癌患者 [12,15—16,19,21,28]，5 篇文献的研究对象为 HER2 阳性乳腺癌 [13,18,22,29—30]。1 篇 AMSTAR 得分为 8 分，其他均为 9 ～ 10 分，文献总体质量良好。

纳入的经济学研究的基本特征见表 2 [32—43]。其中国内文献 5 篇 [32,36,38,40,43]，国外文献 7 篇 [33—35,37,39,41—42]，文献 CHEERS 量表＞ 22 分，文献总体质量良好。

纳入的 4 篇 HTA[44—47] 均来自加拿大（见表 3），除缺少该报告是否经过外部审查的声明，其他条目均满足 HTA 清单，文献总体质量良好。

2.3 有效性评价

以下选取有代表性的新辅助治疗 HER2 阳性乳腺癌相关文献进行报道。Meta 分析显示，与曲妥珠单抗相比，加入帕妥珠单抗可显著提高患者的 pCR［（相对危险度（relative risk，RR）＝ 1.39，95%CI：1.27 ～ 1.51，P ＜ 0.000 01］和 ORR（RR ＝ 1.12，95%CI：1.03 ～ 1.22，P ＝ 0.006）[31]。与曲妥珠单抗＋化疗相比，加入帕妥珠单抗可显著提高患者的 pCR[25]［比值比（odds ratio，OR）＝ 2.36，95%CI：1.13 ～ 5.03，P ＝ 0.01］和 DFS[17]［风险比（hazard ratio，HR）＝ 0.54，95%CI：0.32 ～ 0.91，P ＝ 0.02，前者中位 DFS 为 173.23 月，后者 327.84 月］。HTA 显示，针对辅助治疗的早期乳腺癌患者，与曲妥珠单抗＋化疗相比，加入帕妥珠单抗可显著提高患者侵袭性无病生存期（HR ＝ 0.81，95%CI：0.66 ～ 1.00，P ＝ 0.045）[46]。与曲妥珠单抗＋多西他赛相比，加入帕妥珠单抗可显著提高患者的总 pCR（95%CI：6.89 ～ 28.01，P ＝ 0.0014），二者在 DFS、OS 及 PFS 无统计学差异 [47]。

选取有代表性的 HER2 阳性转移性乳腺癌的相关文献进行报道。与曲妥珠单抗相比，加入帕妥珠单抗可显著提高患者 PFS（HR ＝ 0.75，95％ CI：0.68 ～ 0.84，P ＜ 0.001），但 OS 无统计学差异 [12]。与曲妥珠单抗＋紫杉醇相比，加入帕妥珠单抗后患者 PFS（HR ＝ 0.62，95%CI：0.51 ～ 0.75，P ＜ 0.05）和 ORR（HR ＝ 1.79，95%CI：1.26 ～ 2.55，P ＜ 0.05）显著升高 [15－16]。与曲妥珠单抗＋紫杉醇相比，加入帕妥珠单抗会显著提高转移性乳腺癌患者的 1 年

表 1 纳入系统评价 /meta 的基本特征

Table 1 Basic characteristics of included systematic reviews/meta-analysis

纳入研究	发表年份	患者人群	干预措施vs对照措施	原始研究个数	患者总例数	结局指标	AMSTAR质量评价
Chen等[12]	2019年	HER2阳性转移性乳腺癌	PT *vs* T	26	9 872	PFS，OS，皮疹，腹泻，鼻衄，黏膜发炎，肌肉酸痛，≥3级（贫血，腹泻，中性粒细胞减少），左心室射血分数（left ventricular ejection fraction，LVEF）降低	10
Chen等[13]	2021年	HER2阳性乳腺癌	PTC（cap） *vs* TC（cap）	13	4 313	PFS，OS	10
Debiasi等[14]	2018年	新辅助治疗的早期或局部进展期HER2阳性乳腺癌	PTC *vs* TC	17	40 992	DFS，OS	10
Zhang等[15]	2021年	HER2阳性转移性乳腺癌	PTH *vs* TH			PFS，ORR，OS	10
Feng等[16]	2019年	HER2阳性转移性乳腺癌	PTH *vs* TH	13	5 177	PFS，ORR，OS，心脏不良反应	10
Gunasekara等[17]	2022年	新辅助治疗的HER2阳性乳腺癌	PTC *vs* TC	21	4 753	pCR，DFS，SAE	10
Hao等[18]	2017年	HER2阳性乳腺癌	PT *vs* T	3	1 830	腹泻，皮疹，FAE，LVEF，心脏不良反应	10
Li等[19]	2020年	不可切除，局部进展或转移性HER2阳性乳腺癌	PTC（cap） *vs* TC（cap）	12	3 769	PFS，ORR，OS，任意3级以上不良反应，腹泻，嗜中性白血球减少症，皮疹，呕吐	10
Li等[20]	2020年	新辅助治疗的早期HER2阳性乳腺癌	PTC *vs* TC	17	43 487	DFS OS 心脏不良反应	10
Liao等[21]	2021年	HER2阳性转移性乳腺癌	PTC（cap） *vs* TC（cap）	12	4 353	PFS，ORR，OS，任意3级以上不良反应	10
刘晨等[22]	2019年	HER2阳性乳腺癌	PT *vs* T	5	6 536	PFS，OS，SAE，≥3级（中性粒细胞减少，腹泻）	8
焦苗苗等[23]	2020年	新辅助治疗的HER2阳性乳腺癌	PT *vs* T	3	843	pCR	9
Zhang等[24]	2021年	新辅助治疗的早期HER2阳性乳腺癌	PT *vs* T	36	10 379	pCR	9
Nakashoji等[25]	2018年	新辅助治疗的HER2阳性乳腺癌	PTC *vs* TC	13	3 160	pCR	10
Wang等[26]	2020年	新辅助治疗的HER2阳性乳腺癌	PT *vs* T	3	910	pCR	10
Wu等[27]	2019年	新辅助治疗的HER2阳性乳腺癌	PTC *vs* TC	16	3 868	pCR，SAEs	10
Xie等[28]	2019年	HER2阳性转移性乳腺癌	PTH *vs* TH	13	4 941	ORR、PFS、1年OS，2年OS，中位OS	9
Yu等[29]	2015年	HER2阳性乳腺癌	PT *vs* T	25	11 276	OS、ORR	10
Yu等[30]	2020年	早期HER2阳性乳腺癌	PT *vs* T	10	15 284	pCR、OS、ORR、中性粒细胞减少、腹泻、LVEF降低	10
张姮[31]	2020年	新辅助治疗的HER2阳性乳腺癌	PT *vs* T	2	2 726	pCR、ORR、脱发、中性粒细胞减少、腹泻、恶心、≥3级中性粒细胞减少、SAE	9

注：PT：帕妥珠单抗＋曲妥珠单抗；T：曲妥珠单抗；PTC：帕妥珠单抗+曲妥珠单抗+化疗；PTC（cap）：帕妥珠单抗＋曲妥珠单抗＋卡培他滨；TC：曲妥珠单抗＋化疗；TC（cap）：曲妥珠单抗＋卡培他滨；PTH：帕妥珠单抗＋曲妥珠单抗＋紫杉醇；TH：曲妥珠单抗＋紫杉醇

Note: PT: pertuzumab＋trastuzumab; T: trastuzumab; PTC: pertuzumab＋trastuzumab＋chemotherapy; PTC（cap）: pertuzumab＋trastuzumab＋capecitabine; TC: trastuzumab＋chemotherapy; TC（cap）: trastuzumab＋capecitabine; PTH: pertuzumab＋trastuzumab＋taxol; TH: trastuzumab＋taxol

（OR ＝ 1.96，95%CI：1.17 ～ 3.29，$P < 0.05$）、2 年（OR ＝ 1.93，95%CI：1.25 ～ 2.99，$P < 0.05$）及中位 OS（OR ＝ 1.52，95%CI：1.14 ～ 2.02，$P < 0.05$）[28]。与卡培他滨＋曲妥珠单抗相比，加入帕妥珠单抗可显著提高患者的 OS（HR ＝ 0.85，95%CI：0.75 ～ 0.96，$P < 0.05$），但 PFS 无统计学差异[21]。HTA 表明，与曲妥珠单抗＋多西他赛相比，加入帕妥珠单抗可显著提高一线治疗转移性乳腺癌患者的中位 PFS（HR ＝ 0.62，95% CI：0.51 ～ 0.75，P ＜ 0.001），而中位 OS 无统计学差异[44]。

表 2 纳入经济学研究的基本特征

Table 2 Basic characteristics of included pharmacoeconomic studies

纳入研究	国家(发表年份)	研究方法	研究视角	研究时限	患者人群	干预措施 *vs* 对照措施	Cheers 质量评价
贾才凤等[32]	中国(2022年)	成本-效用	医保	20年	HER2阳性转移性乳腺癌	PTD *vs* TD	23
Cheng等[33]	新加坡(2021年)	成本-效果	医保	15年	HER2阳性转移性乳腺癌	PTD *vs* TD	24
Moriwaki等[34]	日本(2021年)	成本-效果	医保	20年	HER2阳性转移性乳腺癌	PTD *vs* TD	24
Diaby等[35]	墨西哥(2017年)	成本-效果	公共，个人	终身	HER2阳性转移性乳腺癌	PTD-TL-TC(cap) *vs* TD-TL-TC(cap)	24
Diaby等[36]	中国台湾(2020年)	成本-效果	医保系统	终身	HER2阳性转移性乳腺癌	PTD-TL-TC(cap) *vs* TD-TL-TC(cap)	24
Durkee等[37]	美国(2016年)	成本-效果	社会	终身	HER2阳性转移性乳腺癌	PTD *vs* TD	24
Zhang等[38]	中国(2021年)	成本-效果	医保	10年	HER2阳性转移性乳腺癌	PTC(cap) *vs* TC(cap)	24
Garrison等[39]	美国(2019年)	成本-效果	支付方	终身	HER2阳性转移性乳腺癌	PTC *vs* TC	24
Wang等[40]	中国(2021年)	成本-效果	医保	20年	HER2阳性转移性乳腺癌	PTD *vs* TD	24
Hassett等[41]	美国(2020年)	成本-效果	支付方	5年	HER2阳性乳腺癌	PTH *vs* TH	24
Jiao等[42]	美国(2021年)	成本-效果	医保	终身	HER2阳性乳腺癌	PTD *vs* TD	24
Leung等[43]	中国台湾(2018年)	成本-效果	医保	5年	HER2阳性转移性乳腺癌	PTD *vs* TD	23

注：PTD：帕妥珠单抗＋曲妥珠单抗＋多西他赛；TD：曲妥珠单抗＋多西他赛；TL：曲妥珠单抗＋拉帕替尼。

Note: PTD: pertuzumab＋trastuzumab＋docetaxel; TD: trastuzumab＋docetaxel; TL: trastuzumab＋lapatinib.

表 3 纳入 HTA 的基本特征

Table 3 Basic characteristics of HTA

纳入研究(发表年份)	国家	疾病类型	干预措施 *vs* 对照措施	评估内容
文献[44](2013年)	加拿大	转移性乳腺癌	PTD *vs* TD	有效性、安全性、经济性
文献[45](2015年)	加拿大	新辅助治疗乳腺癌	PTD *vs* TD	经济性
文献[46](2018年)	加拿大	辅助治疗早期乳腺癌	PTC *vs* TC	有效性、安全性、经济性
文献[47](2022年)	加拿大	新辅助治疗局部晚期、炎症性或早期乳腺癌	PTH *vs* TH	有效性、安全性、经济性

2.4 安全性评价

选取有代表性的 HER2 阳性乳腺癌的相关文献进行报道。Meta 分析显示，与曲妥珠单抗相比，加入帕妥珠单抗不会增加恶心、中性粒细胞减少、SAE 及 FAE 发生风险[18,22,31]，但会显著增加患者皮疹（OR ＝ 1.36，95%CI：1.22 ～ 1.51，P ＜ 0.001）、鼻衄（OR ＝ 1.26，95%CI：1.11 ～ 1.43，P ＜ 0.001）、黏膜发炎（OR ＝ 1.25，95%CI：1.11 ～ 1.41，P ＜ 0.001）以及腹泻（RR ＝ 2.42，95%CI：1.96 ～ 2.98，P ＜ 0.00001）风险[12,22]。与曲妥珠单抗＋卡培他滨相比，加入帕妥珠单抗不会显著增加 3 级以上呕吐、腹泻及皮疹发生风险[19]。与曲妥珠单抗＋化疗相比，加入帕妥珠单抗能显著降低 SAE 风险（RR ＝ 0.07，95%CI：0.02 ～ 0.21）[17]。

HTA 表明，与曲妥珠单抗＋多西他赛相比，加入帕妥珠单抗安全性较好，无显著安全性及耐受性问题，SAE 发生率无显著差异。患者最常见不良反应为脱发、中性粒细胞减少症及腹泻，最常见的 3 级以上不良反应是中性粒细胞减少症。两组心功能障碍发生率无显著差异（2.8% *vs* 0.9%）[47]。与曲妥珠单抗＋紫杉醇相比，加入帕妥珠单抗能显著降低患者心脏不良反应发生风险（OR ＝ 0.42，95% CI：0.01 ～ 0.06）[16]。与曲妥珠单抗＋化疗相比，加入帕妥珠单抗 SAE 略高（29.3% *vs* 24.3%），FAE 相同（均为 0.8%）[46]，不会显著增加心脏不良反应发生风险[20]，原发性（0.7% *vs* 0.3%）和继发性（2.8% *vs* 2.7%）心脏不良反应发生率均无显著差异[46]。

2.5 经济性评价

选择有代表性的国内研究进行报道。中国台湾基于医保视角，运用 Markov 模型、净货币效益方法评

估 HER2 阳性转移性乳腺癌患者的成本 - 效果[36]。不考虑损耗，与曲妥珠单抗＋拉帕提尼 / 卡培他滨相比，加入帕妥珠单抗增量效果为 0.374 QALYs，增量成本为 74 000.02 美元，即 ICER 为 197 861.02 美元 /QALYs；考虑损耗，ICER 为 190 031.76 美元 /QALYs，即当意愿支付阈值（willingness to pay，WTP）高于 200 000 美元 /QALYs 时，加入帕妥珠单抗才具有经济性。

Zhang 等[38] 等从中国医保角度，运用 Markov 模型模拟二线治疗 HER2 阳性转移性乳腺癌患者 10 年的成本 - 效果。与曲妥珠单抗＋卡培他滨相比，加入帕妥珠单抗的 ICER 值为 108 515.71 美元 /QALYs，高于 2020 年 3 倍人均 PDP（31 245.1 美元 /QLAYs），加入帕妥珠单抗不占优。

Wang 等[40] 从中国医保角度，运用 Markov 模型评估一线治疗 HER2 阳性转移性乳腺癌患者 20 年的成本 - 效果。与曲妥珠单抗＋多西他赛相比，加入帕妥珠单抗的 ICER 值为 69 702 美元 /QALYs，高于 WTP（31 500 美元 /QALYs），即加入帕妥珠单抗在提高 QALYs 的基础上并不具经济性。

3 讨论

美国国立综合癌症网络指南推荐，帕妥珠单抗联合曲妥珠单抗和紫杉醇可作为 HER2 阳性乳腺癌患者的一线治疗选择[48]。美国临床肿瘤学会指南推荐，帕妥珠单抗与曲妥珠单抗、紫杉醇联用一线治疗 HER2 阳性晚期乳腺癌患者[49]。2020 年 1 月 1 日起，帕捷特（帕妥珠单抗）被纳入中国医保乙类报销目录，提示帕妥珠单抗作为 HER2 阳性乳腺癌治疗药物正受到越来越多的重视。

本研究共纳入 20 篇系统评价 /meta 分析，12 篇经济学研究，4 篇 HTA。其中纳入的系统评价 /meta 分析中有 11 篇是 2020 年至 2022 年发表，均较全面纳入随机对照试验，结果较为一致。有效性方面，根据当前最佳证据，对于新辅助治疗的 HER2 阳性乳腺癌患者，帕妥珠单抗可提高曲妥珠单抗的 pCR 和 ORR、曲妥珠单抗＋化疗的 pCR 和 DFS。对于阳性转移性乳腺癌患者，帕妥珠单抗可提高曲妥珠单抗的 PFS，提高曲妥珠单抗＋紫杉醇的 PFS、ORR、1 年、2 年及中位 OS，提高曲妥珠单抗＋卡培他滨的 OS。可见，联用帕妥珠单抗能提高 HER2 阳性乳腺癌患者的治疗效果。安全性方面，使用帕妥珠单抗，患者不良反应较轻。与曲妥珠单抗单靶相比，曲妥珠单抗联用帕妥珠单抗双靶，患者腹泻、皮疹、鼻衄及黏膜发炎风险增加，但恶心、中性粒细胞减少及心脏不良反应发生风险显著降低。帕妥珠单抗未增加患者 SAE、心脏不良反应、FAE 及 3 级以上不良反应的发生风险，甚至还可降低前两者的风险。可见，帕妥珠单抗的安全性良好，且 5 篇国内经济学研究结果一致。针对一线和二线治疗阳性转移性乳腺癌患者，加入帕妥珠单抗可显著提高患者的 QALYs，但价格过高，远超 WTP，因此在中国帕妥珠单抗并不具有经济学优势。

4 结论

综上，帕妥珠单抗治疗 HER2 阳性乳腺癌的有效性和安全性良好，但经济性较差。由于本研究为 rHTA，且仅作定性分析，存在一定局限性。随着我国集采药品政策的大力推进，药品价格有望进一步下降，且国家大力推广帕妥珠单抗生物类似药的研发上市[50]，将来有必要对帕妥珠单抗的经济性做出新的评价。

参考文献：

[1] Latest global cancer data: cancer burden rises to 19.3 million new cases and 10.0 million cancer deaths in 2020[R]. IARC, 2020.

[2] Martinez-sáez O, Pral A. Current and future management of HER2-positive medtastatic breast cancer[J]. Jco Oncol Pract, 2021, 17(10): 594-604.

[3] Alvarez RH, Hortobagyi GN. Dual human epidermal growth factor receptor 2 blockade for the treatment of HER2-positive breast cancer[J]. Breast Cancer, 2013, 20(2):103-110.

[4] Von MG, Procter M, De AE, *et al*. Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer[J]. N Engl J Med, 2017, 377(2): 122-131.

[5] Gianni L, Pienkowski T, Im YH, *et al*. 5-year analysis of

neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial[J]. Lancet Oncol, 2016, 17(6): 791-800.

[6] Swain SM, Baselga J, Kim SB, *et al.* Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer[J]. N Engl J Med, 2015, 372(8): 724-734.

[7] O'Sullivan CC, Connolly RM. Pertuzumab and its accelerated approval: evolving treatment paradigms and new challenges in the management of HER2-positive breast cancer[J]. Oncology (Williston Park), 2014, 28(3): 186-194.

[8] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2021年版)[J]. 中国癌症杂志, 2021, 31(10): 954-1040.

[9] Hailey D. Toward transparency in health technology assessment: a checklist for HTA reports[J]. Int J Technol Assess Health Care, 2003, 19(1): 1-7.

[10] Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, *et al*. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews[J]. Bio Med Central Med Res Methodol, 2007, 7: 10.

[11] Husereau D, Drummond M, Petrou S, *et al*. Consolidated health economic evaluation reporting standards (CHEERS) statement[J]. J Med Econ, 2013, 120(6): 765-770.

[12] Chen S, Liang Y, Feng Z, *et al*. Efficacy and safety of HER2 inhibitors in combination with or without pertuzumab for HER2-positive breast cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. Bio Med Central Cancer, 2019, 19(1): 973.

[13] Chen F, Chen N, Lv Z, *et al*. Efficacy of second-line treatments for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2 positive breast cancer after trastuzumab-based treatment: a systematic review and bayesian network analysis[J]. J Cancer, 2021, 12(6): 1687-1697.

[14] Debiasi M, Polanczyk CA, Ziegelmann P, *et al*. Efficacy of anti-HER2 agents in combination with adjuvant or neoadjuvant chemotherapy for early and locally advanced HER2-positive breast cancer patients: a network meta-analysis[J]. Front Oncol, 2018, 8:156.

[15] Zhang X, Leng J, Zhou Y, *et al.* Efficacy and safety of anti-HER2 agents in combination with chemotherapy for metastatic HER2-positive breast cancer patient: a network meta-analysis[J]. Front Oncol. 2021, 11: 731210.

[16] Feng F, Zhang T, Yin F, *et al*. Efficacy and safety of targeted therapy for metastatic HER2-positive breast cancer in the first-line treatment: a Bayesian network meta-analysis[J]. Onco Targets Ther, 2019, 12: 959-974.

[17] Gunasekara A, Anothaisintawee T, Youngkong S, *et al*. Neoadjuvant treatment with HER2-targeted therapies in HER2-positive breast cancer: a systematic review and network meta-analysis[J]. Cancers (Basel), 2022, 14(3): 523.

[18] Hao S, Tian W, Gao B, *et al.* Does dual HER-2 blockade treatment increase the risk of severe toxicities of special interests in breast cancer patients: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Oncotarget, 2017, 8(12): 19923-19933.

[19] Li X, Wu S, Zhang L, *et al*. HER2-targeted regimens after prior trastuzumab for patients with HER2-positive unresectable, locally advanced or metastatic breast cancer: a network meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Ann Transl Med, 2020, 8(24): 1634.

[20] Li X, Yao L, Wang M, *et al*. Updated bayesian network meta-analysis of adjuvant targeted treatment regimens for early human epidermal growth factor receptor-2 positive breast cancer[J]. J Breast Cancer, 2020, 23(4): 410-429.

[21] Liao H, Huang W, Liu Y, *et al*. Efficacy and safety of pyrotinib versus T-DM1 in HER2+metastatic breast cancer patients pre-treated with trastuzumab and a taxane: a bayesian network meta-analysis[J]. Front Oncol, 2021, 11: 608781.

[22] 刘晨, 杨志光, 路云, 等. 帕妥珠单抗联合曲妥珠单抗治疗HER-2阳性乳腺癌的meta分析[J]. 中国新药杂志, 2019, 28(24): 3035-3041.

[23] 焦苗苗. 双靶联合化疗治疗HER2阳性乳腺癌有效性和安全性的系统评价和meta分析[D]. 长春：吉林大学, 2020.

[24] Zhang J, Yu Y, Lin Y, *et al*. Efficacy and safety of neoadjuvant therapy for HER2-positive early breast cancer: a network meta-analysis[J]. Ther Adv Med Oncol, 2021, 13: 17588359211006948.

[25] Nakashoji A, Hayashida T, Yokoe T, *et al*. The updated network meta-analysis of neoadjuvant therapy for HER2-positive breast cancer[J]. Cancer Treat Rev, 2018, 62: 9-17.

[26] Wang C, Chen J, Xu X, *et al*. Dual HER2 blockade in neoadjuvant treatment of HER2+Breast Cancer: a meta-analysis and review[J]. Technol Cancer Res Treat, 2020, 19: 1533033820960721.

[27] Wu D, Chen T, Jiang H, *et al*. Comparative efficacy and tolerability of neoadjuvant immunotherapy regimens for patients with HER2-positive breast cancer: a network meta-analysis[J]. J Oncol, 2019, 2019: 3406972.

[28] Xie B J, Zhu LN, Ma C, *et al.* A network meta-analysis on the efficacy of HER2-targeted agents in combination with taxane-

containing regimens for treatment of HER2-positive metastatic breast cancer[J]. Breast Cancer, 2020, 27(2): 186-196.

[29] Yu Q, Zhu Z, Liu Y, *et al*. Efficacy and safety of HER2-targeted agents for breast cancer with HER2-overexpression: a network meta-analysis[J]. PLoS One, 2015, 10(5): e0127404.

[30] Yu L, Fu F, Li J, *et al*. Dual HER2 blockade versus a single agent in trastuzumab-containing regimens for HER2-positive early breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. J Oncol, 2020, 2020: 5169278.

[31] 张姮. 曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗双靶治疗在HER2阳性乳腺癌新辅助治疗中的疗效和安全性meta分析[D]. 福州：福建医科大学, 2020.

[32] 贾才凤, 张森, 徐浩, 等. 帕妥珠单抗联合曲妥珠单抗、多西他赛一线治疗HER2阳性转移性乳腺癌的成本-效用分析[J]. 中国药房, 2022, 33(4): 481-486.

[33] Cheng L J, Loke L, Lim E H, *et al*. Cost-effectiveness of pertuzumab and trastuzumab biosimilar combination therapy as initial treatment for HER2-positive metastatic breast cancer in Singapore[J]. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res, 2021, 21(3): 449-456.

[34] Moriwaki K, Uechi S, Fujiwara T, *et al.* Economic evaluation of first-line pertuzumab therapy in patients with HER2-positive metastatic breast cancer in Japan[J]. Pharmacoecon Open, 2021, 5(3): 437-447.

[35] Diaby V, Ali AA, Williams KJ, *et al*. Economic evaluation of sequencing strategies in HER2-positive metastatic breast cancer in Mexico: a contrast between public and private payer perspectives[J]. Breast Cancer Res Treat, 2017, 166(3): 951-963.

[36] Diaby V, Alqhtani H, Van BWS, *et al*. A cost-effectiveness analysis of trastuzumab-containing treatment sequences for HER-2 positive metastatic breast cancer patients in Taiwan[J]. Breast, 2020, 49: 141-148.

[37] Durkee BY, Qian Y, Pollom EL, *et al*. Cost-effectiveness of pertuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer[J]. J Clin Oncol, 2016, 34(9): 902-909.

[38] Zhang H, Zhang Y, Huang C, *et al*. Cost-effectiveness analysis of trastuzumab emtansine as second-line therapy for HER2-positive breast cancer in china[J]. Clin Drug Investig, 2021, 41(6): 569-577.

[39] Garrison LPJ, Babigumira J, Tournier C, *et al*. Cost-effectiveness analysis of pertuzumab with trastuzumab and chemotherapy compared to trastuzumab and chemotherapy in the adjuvant treatment of HER2-positive breast cancer in the United States[J]. Value Health, 2019, 22(4): 408-415.

[40] Wang H, Wang Y, Gong R, *et al*. Cost-effectiveness of pertuzumab and trastuzumab as a first-line treatment of HER2-positive metastatic breast cancer in China[J]. Ann Palliat Med, 2021, 10(11): 11382-11393.

[41] Hassett MJ, Li H, Burstein HJ, *et al*. Neoadjuvant treatment strategies for HER2-positive breast cancer: cost-effectiveness and quality of life outcomes[J]. Breast Cancer Res Treat, 2020, 181(1): 43-51.

[42] Jiao B, Garrison LP, JR. The challenge of value-based pricing in combination therapy: the case of trastuzumab and pertuzumab in HER2＋metastatic breast cancer[J]. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res, 2021, 21(3): 497-504.

[43] Leung HWC, Chan ALF, Muo CH, *et al*. Cost-effectiveness of pertuzumab combined with trastuzumab and docetaxel as a first-line treatment for HER-2 positive metastatic breast cancer[J]. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res, 2018, 18(2): 207-213.

[44] Canada CADTH. Pertuzumab (perjeta) for metastatic breast cancer[R/OL]. (2013-08-01)[2023-07-01]. https://www.cadth.ca/perjeta-metastatic-breast-cancer-details.

[45] Canada CADTH. Pertuzumab (perjeta) neoadjuvant breast cancer[R/OL]. (2015-07-16)[2023-07-01]. https://www.cadth.ca/perjeta-or-perjeta-herceptin-combo-pack-neoadjuvant-breast-cancer-details.

[46] Canada CADTH. Pertuzumab-trastuzumab for early breast cancer[R/OL]. (2018-12-29)[2023-07-01]. https://www.cadth.ca/perjeta-herceptin-combo-pack-early-breast-cancer-details.

[47] Canada CADTH. Pertuzumab (perjeta)[R/OL]. (2022-04)[2023-07-01]. https://www.cadth.ca/pertuzumab.

[48] Gradishar WJ, Anderson BO, Abraham J, *et al.* Breast cancer, version 3.2020, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2020, 18(4): 452-478.

[49] Giordano SH, Franzoi MAB, Temin S, *et al.* Systemic therapy for advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: ASCO guideline update[J]. J Clin Oncol, 2022, 40(23): 2612-2635.

[50] 国家药品监督管理局药品审评中心. 帕妥珠单抗注射液生物类似药临床试验指导原则[S/OL]. [2023-07-01]. https://www.cqn.com.cn/ms/att/2021-04/25/cd5d03f3-ff16-4a03-b956-928c34c51dae.pdf.

（编辑：沈　盈）