

CDK4/6 抑制剂一线治疗 HR+/HER2- 晚期乳腺癌的快速卫生技术评估



李安娜¹, 夏铮铮¹, 蔡佳立², 练卓诗¹, 孟 璿¹

1. 国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院深圳医院药学部 (广东深圳 518116)

2. 广东医科大学药学院 (广东东莞 523808)

【摘要】目的 对细胞周期依赖性激酶 4/6 (CDK4/6) 抑制剂一线治疗激素受体阳性 (HR+) 及人表皮生长因子受体 2 阴性 (HER2-) 晚期乳腺癌的有效性、安全性和经济性进行快速卫生技术评估, 为临床和决策者提供参考。**方法** 计算机检索 PubMed、Cochrane Library、Embase、CNKI、WanFang Data、VIP 数据库和卫生技术评估 (health technology assessment, HTA) 机构官方网站, 搜集 CDK4/6 抑制剂治疗 HR+/HER2- 晚期乳腺癌的文献及报告, 检索时限均从建库至 2023 年 12 月 31 日。由 2 名研究者独立筛选文献、提取资料并评价纳入研究的质量, 对结果进行定性描述与分析。**结果** 共纳入 33 篇文献, 包括系统评价 /Meta 分析 9 篇、经济学研究 15 篇及 HTA 报告 9 篇。有效性方面, 与单纯内分泌治疗相比, CDK4/6 抑制剂联合内分泌治疗可显著改善患者的无疾病进展生存期 (PFS) 和总生存期 (OS) ($P < 0.05$), 但哌柏西利、阿贝西利和瑞波西利 3 种 CDK4/6 抑制剂间的疗效差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。安全性方面, 与单纯内分泌治疗相比, CDK4/6 抑制剂联合内分泌治疗的患者不良反应发生率更高 ($P < 0.05$); 不同 CDK4/6 抑制剂间不良反应发生率有差异, 哌柏西利血液学不良反应发生率更高 ($P < 0.05$), 阿贝西利更易导致腹泻等胃肠道不良反应 ($P < 0.05$)。药物经济学研究中, 由于不同国家的医疗成本、分析角度、意愿支付阈值、研究时间等不同, 研究结果差异性较大。**结论** CDK4/6 抑制剂在一线治疗 HR+/HER2- 晚期乳腺癌患者中疗效类似, 但安全性和经济性等方面存在一定差异。

【关键词】 CDK4/6 抑制剂; 内分泌治疗; HR+/HER2- 晚期乳腺癌; 快速卫生技术评估

CDK4/6 inhibitors in the first-line treatment of HR+/HER2- advanced stage breast cancer: a rapid health technology assessment

LI Anna¹, XIA Zhengzheng¹, CAI Jiali², LIAN Zhuoshi¹, MENG Jun¹

1. Department of Pharmacy, National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital & Shenzhen Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Shenzhen 518116, Guangdong Province, China

2. School of Pharmacy, Guangdong Medical University, Dongguan 523808, Guangdong Province, China

Corresponding author: MENG Jun, Email: qzzmj@163.com

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202404064

基金项目: 中国医药教育协会临床用药卫生技术评估专项课题 (2023WSJSPGZXKT-12)

通信作者: 孟璿, 硕士, 主任药师, Email: qzzmj@163.com

<https://ywlbx.whuzhmedj.com/>

【Abstract】Objective To evaluate the efficacy, safety and economy of cyclin-dependent kinase 4/6 (CDK4/6) inhibitors for the first-line treatment of hormone receptors positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2 negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC) by rapid health technology assessment, and to provide evidence for clinicians and policymakers. **Methods** PubMed, Cochrane Library, Embase, CNKI, WanFang Data, VIP databases and the official website of health technology assessment (HTA) agency were electronically searched to collect clinical evidence and literature of CDK4/6 inhibitors in the treatment of HR+/HER2-ABC from the inception to December 31, 2023. Two reviewers independently identified studies, extracted data, assessed the quality of included studies, and descriptively analyzed and summarised the results. **Results** A total of 33 articles were included, including 9 systematic reviews/Meta-analyses, 15 pharmacoeconomic studies and 9 HTA reports. In terms of efficacy, compared with endocrine therapy alone, the addition of CDK4/6 inhibitors significantly improved progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) in patients with HR+/HER2-ABC ($P<0.05$), but there was no significant difference in efficacy among palbociclib, abemaciclib and ribociclib ($P>0.05$). In terms of safety, more adverse events were observed in patients treated with CDK4/6 inhibitors when compared with endocrine therapy ($P<0.05$). There was a difference in the incidence of adverse effects between the different CDK4/6 inhibitors, with palbociclib having higher incidence of haematological adverse effects ($P<0.05$), and abemaciclib being more likely to cause gastrointestinal adverse reactions such as diarrhoea ($P<0.05$). The economic evaluation results were variable due to differences in healthcare costs, analysis perspectives, willingness-to-pay thresholds, and study duration in different countries. **Conclusion** CDK4/6 inhibitors have similar efficacy in the first-line treatment of HR+/HER2-ABC patients, but there are some differences in aspects such as safety and economy.

【Keywords】 CDK4/6 inhibitors; Endocrine therapy; HR+/HER2- advanced breast cancer; Rapid health technology assessment

2020年全世界乳腺癌在新增癌症病例中占11.7%，首次超越了肺癌（11.4%），成为新发病例数最多的癌症^[1]。在乳腺癌患者中，激素受体阳性（hormone receptors positive, HR+）及人表皮生长因子受体2阴性（human epidermal growth factor receptor 2 negative, HER2-）乳腺癌占75%左右，内分泌治疗（endocrine therapy, ET）凭借其疗效肯定、用药方便成为该亚型乳腺癌有效的治疗方式之一^[2-3]，但部分HR+乳腺癌患者会出现耐药，导致ET失败^[4]。随着对药物的不断探索，细胞周期依赖性激酶4/6（cyclin dependent kinase 4 and 6, CDK4/6）抑制剂的出现给国内晚期HR+乳腺癌患者带来了新的希望。CDK是一类在细胞周期调控中起作用的蛋白激酶，CDK4/6抑制剂可以高效精准地抑制乳腺癌细胞中CDK4和CDK6激酶的活性，阻断视网膜母细胞瘤（retinoblastoma, Rb）蛋白磷酸化，从而阻滞细胞周期从G1期到S期的进程，抑制肿瘤细胞增殖而发挥抗肿瘤作用^[5]。

国内外最新权威指南一致推荐CDK4/6抑制剂联合ET用于HR+/HER2-晚期乳腺癌（advanced breast cancer, ABC）一线治疗^[6-7]。目前，哌柏西利、阿贝西利、达尔西利和瑞波西利4种CDK4/6抑制剂已在国内获批上市。然而，尚缺少临床试验对CDK4/6抑制剂间的有效性和安全性进行比较，且国内相关卫生技术评估（health technology assessment, HTA）研究较少。

快速卫生技术评估（rapid health technology assessment, rHTA）是一种简化的HTA，通过迅速获取相关药品当前的最佳证据并合成、评估，以高效、有针对性地满足临床和决策者的快速决策需求^[8]。鉴于当前临床应用的CDK4/6抑制剂种类众多，尚未明确选择哪种CDK4/6抑制剂能使患者获益更多。本研究基于rHTA方法，综合评价CDK4/6抑制剂一线治疗HR+/HER2-ABC患者的有效性、安全性和经济性，以为卫生政策的制定和临床决策提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型

系统评价 (systematic review, SR) /Meta 分析、经济学研究、HTA 报告等。

1.1.2 研究对象

诊断为 HR+/HER2-ABC 的患者。

1.1.3 干预措施

试验组干预措施 (以下简称“干预措施”) 为单用哌柏西利、瑞波西利、阿贝西利或达尔西利, 或联合 ET; 对照组干预措施 (以下简称“对照措施”) 为单用不同的 CDK4/6 抑制剂或联用 ET, 或单用 ET 或联用安慰剂。

1.1.4 结局指标

有效性结局指标包括无疾病进展生存期 (progression-free survival, PFS)、总生存期 (overall survival, OS); 安全性指标为药品不良反应发生率, 如中性粒细胞减少等血液学不良反应发生率、腹泻等胃肠道不良反应发生率及总体不良反应发生率; 经济性指标包括质量调整生命年 (quality-adjusted life year, QALY)、最小成本、增量成本-效果比 (incremental cost-effectiveness ratio, ICER) 或增量成本-效用比 (incremental cost-utility ratio, ICUR)。

1.1.5 排除标准

研究涉及以下任一项即可排除: ①数据缺失的文献; ②重复发表的文献; ③干预措施不符的文献。

1.2 文献检索策略

计算机检索 PubMed、the Cochrane Library、Embase、SinoMed、CNKI、WanFang Data、VIP 数据库, 此外, 在线检索英国国家卫生与临床优化研究所 (National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE)、加拿大药物和卫生技术局 (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH) 等 HTA 机构官方网站。检索时限均从建库至 2023 年 12 月 31 日。英文检索词包括: breast neoplasms、abemaciclib、darpiciclib、ribociclib、palbociclib、health technology assessment、cost、Meta-analysis 等, 中文检索词包括: 乳腺癌、哌柏西利、阿贝西利、达尔西利、瑞波西利、卫生技术评估、成本、Meta 分析等。以 PubMed 数据库为例, 具体检索策略见框 1。

```
#1 breast neoplasms [MeSH Terms] OR breast tumor [Title/Abstract] OR breast cancer [Title/Abstract] OR breast carcinoma [Title/Abstract]
#2 abemaciclib [Title/Abstract] OR darpiciclib [Title/Abstract] OR ribociclib [Title/Abstract] OR palbociclib [Title/Abstract]
#3 meta analysis [Title/Abstract] OR systematic review [Title/Abstract] OR health technology [Title/Abstract] OR economics [Title/Abstract] OR cost [Title/Abstract] OR icer [Title/Abstract] OR icur [Title/Abstract]
#4 #1 AND #2 AND #3
```

框1 PubMed检索策略

Box 1. Search strategy of PubMed

1.3 文献筛选、资料提取与质量评价

由 2 名研究者独立筛选文献、提取资料并交叉核对。如遇分歧, 则由第 3 名研究者协助裁决。文献筛选时首先阅读文题, 在排除明显不相关文献后, 进一步阅读摘要和全文, 确定是否纳入。资料提取内容包括研究人群、样本量、干预及对照措施、结局指标和结论等。由 2 位评价者采用系统评价质量评估工具 2 (a measurement tool to assess systematic reviews 2, AMSTAR-2)^[8]、2022 版卫生经济评价报告标准 (consolidated health economic evaluation reporting standards, CHEERS) 量表^[9] 和国际卫生技术评估组织协会制订的 HTA 清单^[10] 分别对 SR/Meta 分析、经济学研究和 HTA 报告进行质量评价。

1.4 统计学分析

对纳入的 SR/Meta 分析、药物经济学评价文献及 HTA 报告中提取关键信息进行梳理, 综合考虑文献发表年限、文献质量及纳入的样本量等因素进行分类评估和描述性分析^[11]。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果

初检共获得相关文献 432 篇, 经逐层筛选后, 最终纳入 33 篇文献, 包括 SR/Meta 分析 9 篇、经济学研究 15 篇及 HTA 报告 9 篇。文献筛选流程见图 1。

2.2 纳入文献的基本特征及质量评价结果

纳入 9 篇 SR/Meta 分析对 CDK4/6 抑制剂进行有效性和安全性评价, 见表 1; 9 篇 SR/Meta 分析的整体质量偏低, 见表 2。纳入经济学研究共 15 篇, 仅 1 篇为中国国内研究, 14 篇为国外研究,

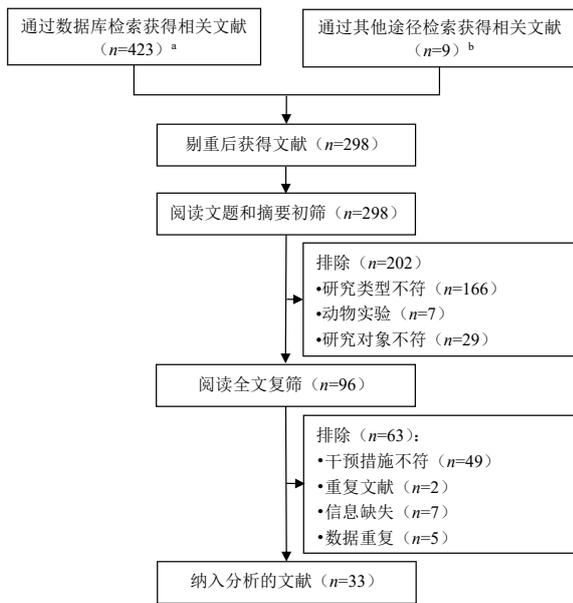


图1 文献筛选流程与结果

Figure 1. Literature screening process and results

注：^a所检索的数据库及检出文献数具体如下：PubMed (n=136)、Embase (n=273)、the Cochrane Library (n=0)、CNKI (n=4)、VIP (n=0)、WanFang Data (n=7)、SinoMed (n=3)；^b所检索的HTA机构网站及检出文献数具体如下：CADTH (n=5)和NICE (n=4)。

见表3；经济学研究的整体质量较高，见表4。纳入HTA报告共9篇，由加拿大CADTH、英国NICE开展(表5)，整体质量较高(表6)。

2.3 有效性评价

7篇Meta分析^[14-20]和6篇Meta分析^[12,14-16,18-19]分别对CDK4/6抑制剂(包括哌柏西利、瑞波西利及阿贝西利)治疗HR+/HER2-ABC的PFS和OS进行了研究。Xie等^[14]的Meta分析结果显示，与单纯ET相比，CDK4/6抑制剂联合ET显著延长患者PFS[HR=0.55, 95%CI(0.50, 0.60), $P < 0.01$]和OS[HR=0.75, 95%CI(0.67, 0.85), $P < 0.01$]。多篇Meta分析^[12, 15-16]结果与Xie等^[14]一致，无论何种ET方案、患者绝经状态等，与单纯ET相比，CDK4/6抑制剂联合ET可显著延长HR+/HER2-ABC患者的PFS和(或)OS($P < 0.05$)。此外，加拿大CADTH和英国NICE公开的HTA报告^[36-44]提示，与单纯ET相比，CDK4/6抑制剂联合ET可显著延长PFS和(或)OS($P < 0.05$)。

Husnain等^[17]的网状Meta分析间接比较了CDK4/6抑制剂间的有效性，结果显示，初始ET的患者中，哌柏西利与瑞波西利[HR=0.95, 95%CI(0.67, 1.35)]或阿贝西利[HR=1.00, 95%CI(0.62,

表1 纳入SR/Meta分析的基本特征

Table 1. General characteristics of SR/Meta-analysis

| 纳入研究 | 纳入研究数 | 纳入研究类型 | 患者例数 | 分析类型 | 患者人群 | 干预措施 | 对照措施 | 结局指标 |
|--------------------------------|-------|--------|-------|------|-----------------|-------------------------------------|-----------|-----------|
| Lin 2020 ^[12] | 6 | RCT | 3 421 | Meta | HR+/HER2-MBC | CDK4/6抑制剂+ET | ET | ②③④⑤⑪ |
| Onesti 2021 ^[13] | 27 | RCT | 4 792 | Meta | HR+/HER2-MBC | CDK4/6抑制剂+ET | ET | ⑦⑧⑪⑫⑮ |
| Xie 2020 ^[14] | 8 | RCT | 4 580 | Meta | HR+/HER2-ABC | CDK4/6抑制剂+ET | ET、安慰剂+ET | ①②⑧⑨⑩⑪⑫ |
| Xu 2020 ^[15] | 8 | RCT | 4 580 | Meta | HR+/HER2-ABC | CDK4/6抑制剂+AI/FUL | AI/FUL | ①②⑥⑧⑨⑩⑫⑬⑭ |
| Zheng 2020 ^[16] | 9 | RCT | 5 043 | Meta | HR+/HER2-ABC女性 | CDK4/6抑制剂+ET | ET | ①②⑧⑨⑩⑫ |
| Husnain 2019 ^[17] | 8 | RCT | 4 580 | NMA | HR+/HER2-ABC | 哌柏西利+ET、瑞波西利+ET、阿贝西利+ET | ET | ①⑧ |
| De Mello 2019 ^[18] | 8 | RCT | 2 523 | NMA | HR+/HER2-ABC | 哌柏西利+ET、瑞波西利+ET、阿贝西利+ET | ET | ①②⑧ |
| Liu 2023 ^[19] | 9 | RCT | 5 043 | NMA | HR/HER2-ABC/MBC | 哌柏西利+AI/FUL、瑞波西利+AI/FUL、阿贝西利+AI/FUL | AI/FUL | ①②⑦ |
| Desnoyers 2020 ^[20] | 8 | RCT | 2 799 | NMA | HR+/HER2-MBC | 哌柏西利+ET、瑞波西利+ET、阿贝西利+ET | ET | ①⑥⑧⑪⑬⑭⑮⑰ |

注：RCT. 随机对照试验 (randomized controlled trial)；Meta. Meta分析；NMA. 网状Meta分析；MBC. 转移性乳腺癌 (metastatic breast cancer)；AI. 芳香化酶抑制剂 (aromatase inhibitor)；FUL. 氟维司群 (fulvestrant)；ET. 内分泌治疗；①PFS；②OS；③严重中性粒细胞减少发生率；④严重白细胞减少发生率；⑤严重贫血发生率；⑥腹泻发生率；⑦总体不良反应发生率；⑧中性粒细胞减少发生率；⑨白细胞减少发生率；⑩贫血发生率；⑪严重腹泻发生率；⑫血小板减少发生率；⑬恶心发生率；⑭食欲不振发生率；⑮严重呕吐发生率；⑯严重心脏发生率；⑰严重呕吐发生率。

表2 纳入SR/Meta 分析的质量评价
Table 2. Quality evaluation results of systematic review/Meta-analysis

| 纳入研究 | 质量评价条目 | | | | | | | | | | | | | | | | 质量等级 |
|--------------------------------|--------|---|---|----|---|---|----|----|----|---|---|---|---|---|---|---|------|
| | ① | ② | ③ | ④ | ⑤ | ⑥ | ⑦ | ⑧ | ⑨ | ⑩ | ⑪ | ⑫ | ⑬ | ⑭ | ⑮ | ⑯ | |
| Lin 2020 ^[12] | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 否 | 否 | 是 | 是 | 是 | 低 |
| Onesti 2021 ^[13] | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 否 | 否 | 是 | 是 | 是 | 极低 |
| Xie 2020 ^[14] | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 中 |
| Xu 2020 ^[15] | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 部分 | 部分 | 部分 | 是 | 是 | 否 | 否 | 是 | 是 | 是 | 低 |
| Zheng 2020 ^[16] | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 否 | 否 | 是 | 是 | 是 | 低 |
| Husnain 2019 ^[17] | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 低 |
| De Mello 2019 ^[18] | 是 | 是 | 是 | 部分 | 是 | 是 | 否 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 极低 |
| Liu 2023 ^[19] | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 部分 | 是 | 是 | 是 | 否 | 是 | 是 | 是 | 低 |
| Desnoyers 2020 ^[20] | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 否 | 是 | 是 | 是 | 是 | 否 | 是 | 是 | 是 | 是 | 低 |

注：①研究问题和纳入标准是否包括PICO？②是否在系统评价实施前确定系统评价的研究方法？对于与研究方案不一致处是否进行说明？③是否说明纳入研究的类型？④是否采用全面的检索策略？⑤是否采用双人重复式文献选择？⑥是否采用双人重复式文献选择？⑦是否提供排除文献清单并说明其原因？⑧是否详细描述纳入的研究？⑨是否采用合适工具评估每个纳入研究的偏倚风险？⑩报告纳入各个研究的来源？⑪如进行Meta分析，是否考虑纳入研究的偏倚风险？⑫如进行Meta分析，是否考虑纳入研究的偏倚风险？⑬如进行Meta分析，是否考虑纳入研究的偏倚风险？⑭是否对研究结果的任何异常质进行合理的解释和讨论？⑮是否考虑纳入研究的偏倚风险？⑯是否对研究结果的任何异常质进行合理的解释和讨论？⑰是否考虑纳入研究的偏倚风险？⑱是否考虑纳入研究的偏倚风险？⑲是否考虑纳入研究的偏倚风险？⑳是否考虑纳入研究的偏倚风险？㉑是否考虑纳入研究的偏倚风险？㉒是否考虑纳入研究的偏倚风险？㉓是否考虑纳入研究的偏倚风险？㉔是否考虑纳入研究的偏倚风险？㉕是否考虑纳入研究的偏倚风险？

1.61)] 的 PFS 相似，瑞波西利和阿贝西利之间 PFS 差异无统计学意义 [HR=0.95, 95%CI (0.62, 1.45)]。Liu 等^[19] 网状 Meta 分析结果显示，哌柏西利与瑞波西利、阿贝西利 3 种 CDK4/6 抑制剂联合不同 ET 间的 OS 差异无统计学意义 (P > 0.05)。Desnoyers 等^[20] 网状 Meta 分析结果表明，瑞波西利与哌柏西利相比，PFS[HR=0.98, 95%CI (0.78, 1.25), P=0.518 8] 和 OS[HR=0.89, 95%CI (0.64, 1.25), P=0.51] 类似，同样，阿贝西利与哌柏西利相比，PFS[HR=1.02, 95%CI (0.75, 1.39), P=0.91] 和 OS[HR=0.93, 95%CI (0.67, 1.30), P=0.69] 差异均无统计学意义。综上，在有效性方面，哌柏西利、瑞波西利及阿贝西利等 3 种 CDK4/6 抑制剂之间疗效类似。

2.4 安全性评价

2.4.1 血液学不良反应发生率

共纳入 8 篇 SR/Meta 分析^[12-18, 20] 均对 CDK4/6 抑制剂 (哌柏西利、瑞波西利及阿贝西利) 治疗 HR+/HER2-ABC 的血液学不良反应发生率进行了研究。Lin 等^[12] Meta 分析结果显示，与单纯 ET 相比，接受联合 CDK 4/6 抑制剂治疗的患者所有级别不良反应发生率更高 (P < 0.05)；其中严重血液不良反应，如中性粒细胞减少 [RR=37.15, 95%CI (15.33, 90.04)]、白细胞减少 [RR=25.58, 95%CI (13.23, 49.46)] 和贫血 [RR=2.24, 95%CI (1.38, 3.85)] 的发生率高于单纯 ET；亚组分析中，接受瑞波西利方案 [RR=47.33, 95%CI (9.67, 231.61)] 和哌柏西利方案 [RR=68.15, 95%CI (17.09, 271.83)] 治疗的患者 3~4 级中性粒细胞减少的发生率更高。3 篇 Meta 分析^[14-16] 对常见的血液学不良反应发生率进行了研究，总体结果类似，与单纯 ET 相比，CDK4/6 抑制剂联合 ET 组中性粒细胞减少症 [RR=33.52, 95%CI (17.27, 65.05), P < 0.01]、白细胞减少 [RR=22.08, 95%CI (12.12, 40.21), P < 0.01]、血小板减少 [RR=7.08, 95%CI (1.95, 25.73), P < 0.01] 和贫血 [RR=2.25, 95%CI (1.39, 3.64), P < 0.01] 的发生率显著增加^[14]。

4 篇文献^[13, 17-18, 20] 的亚组分析比较了 CDK4/6 抑制剂间血液学不良反应发生率的差异，结果表明，与阿贝西利、瑞波西利相比，哌柏西利所致中性粒细胞减少的发生率更高 (P < 0.05)。其中，Onesti 等^[13] 研究表示，接受哌柏西利、瑞波

表3 纳入药物经济学研究的基本特征

Table 3. General characteristics of pharmaco-economic researches

| 纳入研究 | 国家 | 研究年限 | 研究方法 | 决策模型 | 研究视角 | 患者群体 | 对比方案 | 阈值 |
|------------------------------------|------|------|----------|--------|--------|-----------------------|---------------------------------------|-------------------------|
| Galve-Calvo 2018 ^[21] | 西班牙 | 15年 | CEA, CUA | 分区生存 | 国家卫生系统 | HR+/HER2-ABC | 哌柏西利+LTZ vs. 瑞波西利+LTZ | 20 000~30 000欧元/QALY |
| Mistry 2018 ^[22] | 美国 | 40年 | CUA | 分区生存 | 第三方支付方 | HR+/HER2-ABC 绝经后女性 | 哌柏西利+LTZ vs. 瑞波西利+LTZ | 198 000美元/QALY |
| Zhang 2019 ^[23] | 美国 | 终身 | CEA | 马尔可夫 | - | HR+/HER2-ABC | 哌柏西利+LTZ vs. 瑞波西利+LTZ | 100 000美元/QALY |
| Suri 2019 ^[24] | 英国 | 终身 | CEA | 分区生存 | 支付方 | HR+/HER2-ABC | 哌柏西利+LTZ vs. 波西利+LTZ | £30,000/QALY |
| Buehler 2021 ^[25] | 巴西 | 40年 | CUA | 分区生存 | 私人医疗系统 | HR+/HER2-ABC 绝经后女性 | 哌柏西利+LTZ vs. 瑞波西利+LTZ | 3倍人均GDP |
| A-Ziftawi 2022 ^[26] | 卡塔尔 | 10年 | CEA, CUA | 马尔可夫 | - | HR+/HER2-ABC | 哌柏西利 vs. 瑞波西利 | 3倍人均GDP |
| Cameron 2022 ^[27] | 英国 | 40年 | CUA | 分区生存 | 国家卫生系统 | HR+/HER2-ABC 绝经后女性 | 哌柏西利+LTZ vs. 瑞波西利+LTZ | 30 000英镑/QALY |
| Schroeder 2022 ^[28] | 巴西 | 30年 | CUA | 马尔可夫 | 公共医疗系统 | HR+/HER2-ABC | 阿贝西利+ET vs. 哌柏西利+ET vs. 瑞波西利+ET | 3倍人均GDP |
| Gamboia 2022 ^[29] | 哥伦比亚 | 40年 | CUA | 分区生存 | 国家卫生系统 | HR+/HER2-MBC 绝经后女性 | 瑞波西利+ET | 3倍人均GDP |
| Cameron 2022 ^[30] | 英国 | 40年 | CUA | 分区生存 | 国家卫生系统 | HR+/HER2-ABC 绝经后女性 | 阿贝西利+LTZ vs. 瑞波西利+LTZ | 30 000英镑/QALY |
| Colombo 2023 ^[31] | 意大利 | 终身 | CMA | 半马尔可夫 | 第三方支付方 | HR+/HER2-MBC | 哌柏西利+FUL vs. 瑞波西利+FUL | 25 000~40 000欧元 |
| Masurkar 2023 ^[32] | 美国 | 40年 | CEA, CUA | 马尔可夫 | 第三方支付方 | HR+/HER2-MBC | 哌柏西利+FUL vs. 阿贝西利+FUL | 100 000美元/QALY |
| Al-Ziftawi 2023 ^[33] | 卡塔尔 | 10年 | CEA, CUA | 修正马尔可夫 | 国家卫生系统 | HR+/HER2-ABC | 哌柏西利 vs. 瑞波西利 | 192 050~576 150里亚尔/QALY |
| Molina-Jaimes 2023 ^[34] | 墨西哥 | 20年 | CEA | 分区生存 | 国家卫生系统 | HR+/HER2-ABC | 哌柏西利+LTZ vs. 瑞波西利+LTZ vs. 阿贝西利+LTZ | 3倍人均GDP |
| Zeng 2023 ^[35] | 中国 | 终身 | CUA | 马尔可夫 | 支付方 | HR+/HER2-MBC 绝经后女性 | 瑞波西利+NSAI vs. 哌柏西利+NSAI vs. 阿贝西利+NSAI | 38 029美元/QALY |

注：CMA. 最小成本分析 (cost minimization analysis)；CEA. 成本-效果分析 (cost-effectiveness analysis)；CUA. 成本-效用分析 (cost-utility analysis)；MBC. 转移性乳腺癌 (metastatic breast cancer)；LTZ. 来曲唑 (letrozole)；NSAI. 非甾体芳香化酶抑制剂 (nonsteroidal aromatase inhibitor)；FUL. 氟维司群 (Fulvestrant)；GDP. 国内生产总值 (gross domestic product)；-。未提及。

表4 纳入经济学研究的质量评价
Table 4. Quality evaluation results of economic researches

| 纳入研究 | 评价条目 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|------------------------------------|------|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 |
| Galve-Calvo 2018 ^[21] | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 否 | 否 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 |
| Mistry 2018 ^[22] | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 否 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 否 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 |
| Zhang 2019 ^[23] | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 否 | 否 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 否 | 是 | 是 | 是 |
| Suri 2019 ^[24] | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 |
| Buehler 2021 ^[25] | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 |
| A-Ziftawi 2022 ^[26] | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 否 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 否 | 否 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 否 | 是 | 是 | 是 |
| Cameron 2022 ^[27] | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 |
| Schroeder 2022 ^[28] | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 |
| Gamboia 2022 ^[29] | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 |
| Cameron 2022 ^[30] | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 |
| Colombo 2023 ^[31] | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 |
| Masurkar 2023 ^[32] | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 |
| Al-Ziftawi 2023 ^[33] | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 |
| Molina-Jaimes 2023 ^[34] | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 |
| Zeng 2023 ^[35] | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 |

注：1.标题；2.摘要；3.背景和目标；4.卫生经济分析计划；5.研究对象；6.现场和地点；7.比较对象；8.角度；9.时间范围；10.贴现率；11.结果指标选择；12.结果指标测量；13.结果评估；14.资源和成本的测量与评价；15.币种、价格日期和兑换；16.模型的基本原理和描述；17.分析和假设；18.描述不确定性；19.描述不确定性；20.描述不确定性；21.描述患者及其他受影响人群参与研究的方法；22.研究参数；23.主要结果总结；24.不确定性影响分析；25.患者和其他相关人群参与研究的影响；26.研究结果、普遍性和当前知识；27.资金来源；28.利益冲突。

表5 纳入HTA报告的基本特征

Table 5. General characteristics of HTA report

| 纳入研究 | 国家 | 研究对象 | 干预措施 vs. 对照措施 | 纳入研究数 | 患者例数 | 结局指标 |
|----------------------------|-----|------------------|------------------------------|-------|-------|---------|
| CADTH 2018 ^[36] | 加拿大 | HR+/HER2-MBC | 瑞波西利+LTZ vs. LTZ | 1 | 668 | ①③④⑤ |
| | | | 瑞波西利+LTZ vs. 哌柏西利+LTZ | 2 | 1 334 | ⑥⑦ |
| CADTH 2019 ^[37] | 加拿大 | HR+/HER2-ABC/MBC | 哌柏西利+FUL vs. 安慰剂+FUL | 1 | 521 | ①②③④⑤⑥⑦ |
| CADTH 2019 ^[38] | 加拿大 | HR+/HER2-MBC | 阿贝西利+NSAI vs. 安慰剂+NSAI | 1 | 493 | ①②③④ |
| | | | 阿贝西利+NSAI vs. 哌柏西利/阿贝西利+NSAI | 4 | 1 992 | ⑤⑥⑦ |
| CADTH 2020 ^[39] | 加拿大 | HR+/HER2-ABC/MBC | 瑞波西利+NSAI+戈舍瑞林 vs. NSAI+戈舍瑞林 | 1 | 672 | ①②③④ |
| | | | 瑞波西利+NSAI vs. 哌柏西利/阿贝西利+FUL | 3 | 1 862 | ⑤⑥⑦ |
| CADTH 2020 ^[40] | 加拿大 | HR+/HER2-ABC/MBC | 瑞波西利+FUL vs. 安慰剂+FUL | 1 | 726 | ①②③④ |
| | | | 瑞波西利+FUL vs. 哌柏西利/阿贝西利+FUL | 3 | 1 916 | ⑤⑥⑦ |
| NICE 2017 ^[41] | 英国 | HR+/HER2-ABC/MBC | 哌柏西利+LTZ vs. LTZ | 2 | 831 | ①②③④⑤⑥⑦ |
| NICE 2017 ^[42] | 英国 | HR+/HER2-ABC/MBC | 瑞波西利+LTZ vs. 安慰剂+LTZ | 1 | 668 | ①②③⑦ |
| NICE 2019 ^[43] | 英国 | HR+/HER2-ABC/MBC | 阿贝西利+NSAI vs. 安慰剂+NSAI | 1 | 493 | ①② |
| | | | 阿贝西利+NSAI vs. 哌柏西利/阿贝西利+NSAI | 4 | 1 992 | |
| NICE 2022 ^[44] | 英国 | HR+/HER2-ABC/MBC | 哌柏西利+FUL vs. 阿贝西利/瑞波西利+FUL | 1 | 521 | ①②③ |
| | | | 哌柏西利+FUL vs. 阿贝西利/瑞波西利+FUL | 3 | 1 916 | |

注: MBC. 转移性乳腺癌; LTZ. 来曲唑 (letrozole); FUL. 氟维司群 (fulvestrant); NSAI. 非甾体芳香酶抑制剂 (nonsteroidal aromatase inhibitor); ①PFS; ②OS; ③中心粒细胞减少发生率; ④贫血发生率; ⑤白细胞减少发生率; ⑥腹泻发生率; ⑦恶心、呕吐发生率。

表6 纳入HTA报告的质量评价

Table 6. Quality evaluation results of HTA report

| 纳入研究 | 质量评价条目 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|----------------------------|--------|---|---|---|-----|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|-----|---|---|---|
| | ① | ② | ③ | ④ | ⑤ | ⑥ | ⑦ | ⑧ | ⑨ | ⑩ | ⑪ | ⑫ | ⑬ | ⑭ | ⑮ | ⑯ | ⑰ | ⑱ | ⑲ |
| CADTH 2018 ^[36] | 是 | 是 | 是 | 否 | 部分是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 否 | 是 | 是 | 是 | 部分是 | 是 | 是 | 是 |
| CADTH 2019 ^[37] | 是 | 是 | 是 | 否 | 部分是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 否 | 是 | 是 | 是 | 部分是 | 是 | 是 | 是 |
| CADTH 2019 ^[38] | 是 | 是 | 是 | 否 | 部分是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 否 | 是 | 是 | 是 | 部分是 | 是 | 是 | 是 |
| CADTH 2020 ^[39] | 是 | 是 | 是 | 否 | 部分是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 否 | 是 | 是 | 是 | 部分是 | 是 | 是 | 是 |
| CADTH 2020 ^[40] | 是 | 是 | 是 | 否 | 部分是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 否 | 是 | 是 | 是 | 部分是 | 是 | 是 | 是 |
| NICE 2017 ^[41] | 是 | 是 | 是 | 否 | 部分是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 否 | 是 | 否 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 |
| NICE 2017 ^[42] | 是 | 是 | 是 | 否 | 部分是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 否 | 是 | 否 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 |
| NICE 2019 ^[43] | 是 | 是 | 是 | 否 | 部分是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 否 | 是 | 否 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 |
| NICE 2022 ^[44] | 是 | 是 | 是 | 否 | 部分是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 否 | 是 | 否 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 |

注: ①是否注明联系方式, 以便索取更多信息; ②参与人员的岗位信息; ③相关利益声明; ④本报告的外部同行评审声明; ⑤是否提供了非专业人员能懂的摘要; ⑥提供的参考是否能解决政策问题; ⑦提供的参考是否能解决所涉及的研究问题; ⑧具体评估范围; ⑨卫生技术摘要; ⑩使用哪些数据源; ⑪是否有基于选择的数据和信息做出的评估和分析信息; ⑫法律影响; ⑬经济学分析; ⑭伦理学影响; ⑮社会影响; ⑯是否能更深一层考虑 (利益相关者、患者、消费者); ⑰评估结果讨论; ⑱明确评估结论; ⑲对未来的决策建议。

西利和阿贝西利治疗的患者发生所有等级中性粒细胞减少症的绝对危险度 (absolute risk, AR) 分别为 0.854[95%CI (0.800, 0.895), $P < 0.001$]、0.760[95%CI (0.702, 0.810), $P < 0.001$] 和 0.605[95%CI (0.400, 0.779), $P=0.317$]。

2.4.2 胃肠道不良反应发生率

5篇SR/Meta分析^[12-15, 20]对CDK4/6抑制剂的胃肠道不良反应发生率进行了研究。Lin等^[12]的Meta分析结果显示, 与单纯ET相比, 单用CDK4/6抑制剂导致各级别腹泻[RR=1.64, 95%CI

(1.08, 2.48)、呕吐[RR=1.74, 95%CI(1.29, 2.34)]的发生率更高。不同的是, Xu 等^[15]的 Meta 分析结果认为, 与单纯 ET 相比, 联用 CDK4/6 抑制剂并未增加恶心[RR=1.51, 95%CI(0.85, 2.68)]和呕吐[RR=1.31, 95%CI(0.74, 2.32)]的发生率, 但增加了腹泻的发生率[RR=2.85, 95%CI(1.10, 7.42)]。

4 篇文献^[12-14, 20]的亚组分析比较了 CDK4/6 抑制剂间胃肠道不良反应的差异。2 篇 Meta 分析^[12, 14]中亚组分析显示, 与哌柏西利和瑞波西利组相比, 接受阿贝西利方案治疗的患者出现 3~4 级腹泻的发生率较高[RR=29.83, 95%CI(4.16, 213.92)]^[12]。Onesti 等^[13]研究结果类似, 哌柏西利 3~4 级腹泻发生率的 AR 为 0.011[95%CI(0.007, 0.018)], $P < 0.001$, 瑞波西利 AR 为 0.015[95%CI(0.008, 0.027)], $P < 0.001$, 阿贝西利 AR 为 0.135[95%CI(0.092, 0.192)], $P < 0.0001$; 此外, 接受阿贝西利治疗的患者发生其他胃肠道不良反应风险也更高, 主要为恶心(哌柏西利、瑞波西利和阿贝西利的 AR 分别为 0.195、0.382 和 0.420)、食欲下降(哌柏西利、瑞波西利和阿贝西利的 AR 分别为 0.140、0.137 和 0.265)。Desnoyers 等^[20]的网状 Meta 分析表明, 与哌柏西利相比, 瑞波西利导致 3~4 级恶心[OR=10.41, 95%CI(1.49, 72.53)]和呕吐[OR=6.22, 95%CI(1.07, 36.13)]发生率明显较高, 而阿贝西利导致 1~2 级腹泻[OR=4.28, 95%CI(2.41, 7.59)]、3~4 级腹泻[OR=755.97, 95%CI(21.77, 26 252.98)]、1~2 级恶心[OR=2.27, 95%CI(1.33, 3.88)]和呕吐[OR=3.00, 95%CI(1.47, 6.14)]的发生率较高。

2.4.3 总体不良反应发生率

2 篇文献^[13, 19]结果表明哌柏西利、瑞波西利及阿贝西利等 3 种 CDK4/6 抑制剂之间的总体不良反应发生率相当。其中, 哌柏西利的 AR 为 0.981[95%CI(0.972, 0.987)], $P < 0.001$, 瑞波西利 AR 为 0.984[95%CI(0.971, 0.991)], $P < 0.001$, 阿贝西利 AR 为 0.979[95%CI(0.966, 0.987)], $P < 0.001$ ^[13]。

2.5 经济学评价

2.5.1 哌柏西利 vs. 瑞波西利

8 项研究^[21-27, 33]对比了哌柏西利和瑞波西利治疗 HR+/HER2-ABC 患者的成本-效果/成本-效用。7 项研究^[21-22, 24-27, 33]从不同的国家、研究视角出发,

使用不同的决策模型进行分析, 结果均显示, 瑞波西利组更具有经济学优势。但 Zhang 等^[23]评估结果显示, 哌柏西利组和瑞波西利组 ICER 分别为 634 396 美元/QALY 和 439 924 美元/QALY, 超过当时美国意愿支付(willingness-to-pay, WTP)阈值(100 000 美元/QALY), 两药均不具有成本-效果优势。

2.5.2 阿贝西利 vs. 瑞波西利

1 项研究^[30]对比了阿贝西利和瑞波西利治疗 HR+/HER2-ABC 患者的治疗成本, 瑞波西利比阿贝西利节约成本 14 470 英镑, 且多获得 0.37 QALY, 瑞波西利被认为更具有经济学优势。

2.5.3 哌柏西利 vs. 阿贝西利 vs. 瑞波西利

6 项研究^[28-30, 32, 34-35]对比了哌柏西利、阿贝西利和瑞波西利治疗 HR+/HER2-ABC 的成本-效果或成本-效用。Gamboa 等^[29]结果表明瑞波西利、哌柏西利和阿贝西利的治疗成本分别为 301 531 546 比索、45 366 222 比索和 320 666 069 比索, 效用值分别为 3.34 QALYs、3.17 QALYs 和 3.19 QALYs, 该研究认为瑞波西利组最具有经济学优势。Colombo 等^[31]通过最小成本法估计哌柏西利与瑞波西利相比节省 319 563 欧元, 与阿贝西利相比节省 297 544 欧元, 认为哌柏西利更具有经济学优势。Schroeder 等^[28]构建马尔可夫模型评估瑞波西利、阿贝西利及哌柏西利的 ICUR 分别为 50 748 美元/QALY、64 052 美元/QALY 及 65 289 美元/QALY, 均高于 WTP 阈值, 研究认为 3 种药物均不具有成本-效用优势。Masurkar 等^[32]评估哌柏西利、瑞波西利和阿贝西利联合来曲唑的成本分别为 799 178 美元、78 816 美元和 741 102 美元。与 Schroeder 等^[28]结论一致, 3 种 CDK4/6 抑制剂均不具有经济学优势(WTP 阈值为 100 000 美元/QALY)。Molina-Jaimes 等^[34]研究结果显示, 在绝经后患者中, 与来曲唑单药相比, 哌柏西利、瑞波西利和阿贝西利联合来曲唑分别延长 1.51 生命年(life years, LYs)、1.58 LYs 和 1.75 LYs; ICER 分别为 36 648 美元/LY、32 422 美元/LY 和 26 888 美元/LY, 阿贝西利组最具经济学优势。Zeng 等^[35]从我国支付方的角度出发, 评估 CDK4/6 抑制剂联合非甾体芳香化酶抑制剂(nonsteroidal aromatase inhibitor, NSAI)在绝经后患者中成本-效用差异, 与安慰剂联合 NSAI 相比, 阿贝西利组增加

0.38 QALYs, ICUR 为 33 163 美元 /QALY; 哌柏西利组增加 0.31 QALYs, ICUR 为 65 777 美元 /QALY; 瑞波西利组增加 0.30 QALYs, ICUR 为 270 860 美元 /QALY。以 38 029 美元 /QALY 为 WTP 阈值, 阿贝西利最具经济学优势。

5 篇 HTA 报告^[36-40]表明, 由于间接比较存在不确定性, 不能认为阿贝西利联合 NSAI 比哌柏西利或瑞波西利联合 NSAI 具有经济学优势。但 4 篇 HTA 报告^[41-44]表明, 与芳香化酶抑制剂 (aromatase inhibitor, AI) 单药治疗相比, 瑞波西利、哌柏西利及阿贝西利联合 AI 治疗更具有经济学优势, 推荐用于 HR+/HER2-ABC 患者, 且 3 种 CDK4/6 抑制剂具有类似的成本-效用。

3 讨论

2015—2021 年, 美国真实世界临床实践中接受 CDK4/6 抑制剂联合 ET 一线治疗的患者比例已从 20% 增至 53%, < 60 岁的乳腺癌患者使用比例达到 80% 以上^[45]。充分证实了 CDK4/6 抑制剂在 ABC 中的疗效。本研究通过 rHTA 方法, 全面检索了 CDK4/6 抑制剂一线治疗 HR+/HER2-ABC 的 SR/Meta 分析、经济学研究及 HTA 报告等, 对该类药物的有效性、安全性及经济性进行综合评价。

当前研究证据表明, 在有效性方面, 与单独 ET 相比, 无论何种 ET 策略及患者绝经状态, CDK4/6 抑制剂联合 ET 显著改善 HR+/HER2- 的转移性或 ABC 患者的 PFS 和 OS。尽管 Meta 分析纳入的临床试验、样本量及患者基本情况可能存在差异, 但研究结果均认为哌柏西利、瑞波西利和阿贝西利 3 种 CDK4/6 抑制剂间疗效类似。因此在后续的研究中, 应更关注患者的客观缓解率、疾病控制率等有效性结局指标。

随着 CDK4/6 抑制剂的广泛应用, 药物的不良反应也越来越受到关注。在安全性方面, 与单纯 ET 相比, 接受 CDK4/6 抑制剂治疗的患者不良反应发生率更高。常见不良反应为中性粒细胞减少、白细胞减少、肝酶升高等。尽管血液学毒性多见 3 级或 4 级严重不良反应 (根据常见不良事件评价标准 5.0 版^[46], 3 级及以上不良反应为严重不良反应), 但所有研究中几乎没有患者出现发热和临床相关感染, 更未见严重的临床结局, 在中断给药 7~14 d 内不良反应症状均消退, 无需药物干预。这可能反映了药物对骨髓祖细胞的细胞

抑制作用而非细胞毒性作用^[44]。此外, 阿贝西利较少引起中性粒细胞减少, 但腹泻发生率高于瑞波西利和哌柏西利, 患者无法耐受导致的停药率较高。这可能与阿贝西利抑制参与肠道运动的钙/钙调蛋白依赖激酶 II 且抑制 CDK9 进而修饰糖原合成激酶 3 介导的级联反应有关^[47]。对于胃肠功能较差的患者, 建议优先选择其他 CDK4/6 抑制剂。

在经济性方面, 达尔西利是我国自主研发的 CDK4/6 抑制剂, 2021 年在国内上市, 研究数据较少, 尚无经济学研究被纳入。多项研究对比了瑞波西利和哌柏西利两种药物, 大部分结果认为瑞波西利更具有经济学优势。在哌柏西利、阿贝西利和瑞波西利等 3 种 CDK4/6 抑制剂间接比较的经济学研究中, 各项研究结论差异性大。由于不同国家的医疗成本、药物经济学分析的角度、WTP 阈值等存在差异, 本研究不能依靠其他国家的研究结果得出适用于中国环境的结论。我国一项发表于 2023 年经济学研究^[35]表明, CDK4/6 抑制剂 (哌柏西利、阿贝西利和瑞波西利) 中阿贝西利最具有经济学优势。此外, 瑞波西利作为新药, 尚未纳入我国医保目录 (2023 年), 治疗成本较高, 限制了瑞波西利在中国目标患者的成本-效益。综上, 为找到 CDK4/6 抑制剂治疗 HR+/HER2-ABC 患者的最佳优先顺序, 仍需要进一步的研究。

本研究尚存在以下局限性: ①本文采用 rHTA 方法, 对有效性、安全性和经济性等多采用定性描述, 需要更多在中国人群中开展的临床研究进行综合分析; ②达尔西利是由中国自主研发的一款新型 CDK4/6 抑制剂, 2021 年在国内获批上市, 国内外研究较少, 所以本研究未能比较 4 种 CDK4/6 抑制剂间的区别。建议未来开展多中心、大样本、高质量的真实世界研究加以验证。

综上所述, CDK4/6 抑制剂一线治疗 HR+/HER2-ABC 患者的疗效较好, 其相关的不良反应是可控的, 但不同药物之间不良反应发生率稍有差异。在经济性方面, 目前国内经济学评价证据有限, 建议开展基于我国人群和经济学背景的药物经济学研究。

参考文献

- 1 Sung H, Ferlay J, Siegel RL, 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. DOI: [10.3322/caac.21660](https://doi.org/10.3322/caac.21660).
- 2 Hosford SR, Miller TW. Clinical potential of novel therapeutic targets in breast cancer: CDK4/6, Src, JAK/STAT, PARP, HDAC, and PI3K/AKT/mTOR pathways[J]. *Pharmgenomics Pers Med*, 2014, 7: 203–215. DOI: [10.2147/PGPM.S52762](https://doi.org/10.2147/PGPM.S52762).
 - 3 Rugo HS, Rumble RB, Macrae E, et al. Endocrine therapy for hormone receptor-positive metastatic breast cancer: American Society of Clinical Oncology guideline[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(25): 3069–3103. DOI: [10.1200/JCO.2016.67.1487](https://doi.org/10.1200/JCO.2016.67.1487).
 - 4 García-Becerra R, Santos N, Díaz L, et al. Mechanisms of resistance to endocrine therapy in breast cancer: focus on signaling pathways, miRNAs and genetically based resistance[J]. *Int J Mol Sci*, 2012, 14(1): 108–145. DOI: [10.3390/ijms14010108](https://doi.org/10.3390/ijms14010108).
 - 5 Xie N, Qin T, Ren W, et al. Efficacy and safety of cyclin-dependent kinases 4 and 6 inhibitors in HR+/HER2-advanced breast cancer[J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12: 4241–4250. DOI: [10.2147/CMAR.S254365](https://doi.org/10.2147/CMAR.S254365).
 - 6 National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guideline®). Breast Cancer, version 5. 2023[EB/OL]. [2024-01-12]. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1419>.
 - 7 中国临床肿瘤学会指南工作委员会, 编著. 中国临床肿瘤学会非乳腺癌诊疗指南 2023[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2023: 1–189.
 - 8 钱晨月, 胡展红, 徐敏芹, 等. 阿托西班治疗早产的快速卫生技术评估 [J]. *中国医院药学杂志*, 2022, 42(10): 1041–1045. [Qian CY, Hu ZH, Xu MQ, et al. Rapid health technology assessment of atosiban in the treatment of preterm labor[J]. *Chinese Journal of Hospital Pharmacy*, 2022, 42(10): 1041–1045.] DOI: [10.13286/j.1001-5213.2022.10.12](https://doi.org/10.13286/j.1001-5213.2022.10.12).
 - 9 Shea BJ, Reeves BC, Wells G, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both[J]. *BMJ*, 2017, 358: j4008. DOI: [10.1136/bmj.j4008](https://doi.org/10.1136/bmj.j4008).
 - 10 Husereau D, Drummond M, Augustovski F, et al. Consolidated health economic evaluation reporting standards 2022 (CHEERS 2022) statement: updated reporting guidance for health economic evaluations[J]. *Value Health*, 2022, 25(1): 3–9. DOI: [10.1016/j.jval.2021.11.1351](https://doi.org/10.1016/j.jval.2021.11.1351).
 - 11 姚媛, 苏芬丽, 孙旭, 等. 度拉糖肽治疗 2 型糖尿病的快速卫生技术评估 [J]. *药物流行病学杂志*, 2023, 32(8): 931–940. [Yao Y, Su FL, Sun X, et al. Rapid health technology assessment of dulaglutide for the treatment of type 2 diabetes mellitus[J]. *Chinese Journal of Pharmacoepidemiology*, 2023, 32(8): 931–940.] DOI: [10.19960/j.issn.1005-0698.202308012](https://doi.org/10.19960/j.issn.1005-0698.202308012).
 - 12 Lin M, Chen Y, Jin Y, et al. Comparative overall survival of CDK4/6 Inhibitors plus endocrine therapy vs. endocrine therapy alone for hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer[J]. *J Cancer*, 2020, 11(24): 7127–7136. DOI: [10.7150/jca.48944](https://doi.org/10.7150/jca.48944).
 - 13 Onesti CE, Jerusalem G. CDK4/6 inhibitors in breast cancer: differences in toxicity profiles and impact on agent choice. A systematic review and meta-analysis[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2021, 21(3): 283–298. DOI: [10.1080/14737140.2021.1852934](https://doi.org/10.1080/14737140.2021.1852934).
 - 14 Xie N, Qin T, Ren W, et al. Efficacy and safety of cyclin-dependent kinases 4 and 6 Inhibitors in HR+/HER2-advanced breast cancer[J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12: 4241–4250. DOI: [10.2147/CMAR.S254365](https://doi.org/10.2147/CMAR.S254365).
 - 15 Xu ZH, Zhang H, Wei DH, et al. Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor in combination with endocrine therapy versus endocrine therapy only for advanced breast cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Transl Cancer Res*, 2020, 9(2): 657–668. DOI: [10.3390/jpm14050464](https://doi.org/10.3390/jpm14050464).
 - 16 Zheng J, Wu J, Wang C, et al. Combination cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors and endocrine therapy versus endocrine monotherapy for hormonal receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2020, 15(6): e0233571. DOI: [10.1371/journal.pone.0233571](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233571).
 - 17 Husnain M, Riaz IB, Gondal FR, et al. CDK4/6 inhibitors in advanced hormone receptor-positive/HER2-negative breast cancer: a network meta-analysis (NMA) of randomized controlled trials (RCTs)[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(15_suppl): e12545. DOI: [10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.e12545](https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.e12545).
 - 18 Mello RAD, Aguiar PN, Haaland B, et al. Assessing

- treatment benefits with CDK4/6i+ET for hormone receptor-positive advanced breast cancer: a network meta-analysis[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(15): e12543. DOI: [10.1200/JCO.2019.37.15_SUPPL.E12543](https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_SUPPL.E12543).
- 19 Liu Y, Wu J, Ji Z, et al. Comparative efficacy and safety of different combinations of three CDK4/6 inhibitors with endocrine therapies in HR+/HER2- metastatic or advanced breast cancer patients: a network meta-analysis[J]. *BMC Cancer*, 2023, 23(1): 816. DOI: [10.1186/s12885-023-11322-2](https://doi.org/10.1186/s12885-023-11322-2).
 - 20 Desnoyers A, Nadler MB, Kumar V, et al. Comparison of treatment-related adverse events of different Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors in metastatic breast cancer: a network meta-analysis[J]. *Cancer Treat Rev*, 2020, 90: 102086. DOI: [10.1016/j.ctrv.2020.102086](https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2020.102086).
 - 21 Galve-Calvo E, González-Haba E, Gostkiewicz J, et al. Cost-effectiveness analysis of ribociclib versus palbociclib in the first-line treatment of HR+/HER2- advanced or metastatic breast cancer in Spain[J]. *Clinicoecon Outcomes Res*, 2018, 10: 773-790. DOI: [10.2147/ceor.s178934](https://doi.org/10.2147/ceor.s178934).
 - 22 Mistry R, May JR, Suri G, et al. Cost-effectiveness of ribociclib plus letrozole versus palbociclib plus letrozole and letrozole monotherapy in the first-line treatment of postmenopausal women with HR+/HER2- advanced or metastatic breast cancer: a U.S. payer perspective[J]. *J Manag Care Spec Pharm*, 2018, 24(6): 514-523. DOI: [10.18553/jmcp.2018.24.6.514](https://doi.org/10.18553/jmcp.2018.24.6.514).
 - 23 Zhang B, Long EF. Cost-effectiveness analysis of palbociclib or ribociclib in the treatment of advanced hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2019, 175(3): 775-779. DOI: [10.1007/s10549-019-05190-3](https://doi.org/10.1007/s10549-019-05190-3).
 - 24 Suri G, Chandiwana D, Lee A, et al. Cost-effectiveness analysis of ribociclib plus letrozole versus palbociclib plus letrozole in the United Kingdom[J]. *J Health Econ Outcomes Res*, 2019, 6(2): 20-31. DOI: [10.36469/9725](https://doi.org/10.36469/9725).
 - 25 Buehler AM, Castilho G, Dionne PA, et al. Cost-effectiveness of ribociclib plus letrozole versus palbociclib plus letrozole or letrozole as monotherapy in first-line treatment of postmenopausal women with HR+/HER2- locally advanced or metastatic breast cancer: a Brazilian private payer perspective[J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2021, 13: 17588359211000593. DOI: [10.1177/17588359211000593](https://doi.org/10.1177/17588359211000593).
 - 26 Al-Ziftawi NH, Elazzazy S, Alam MF, et al. Clinical and pharmacoeconomic analyses of CDK4/6 inhibitors use in stage IV breast cancer females in the state of Qatar: a comparative retrospective observational study with cost effectiveness and cost utility analyses[J]. *Cancer Res*, 2022, 82(4): P3-16-03. DOI: [10.1158/1538-7445.SABCS21-P3-16-03](https://doi.org/10.1158/1538-7445.SABCS21-P3-16-03).
 - 27 Cameron D, Kumar Sharma V, Biswas C, et al. Cost-effectiveness of ribociclib versus palbociclib in combination with an aromatase inhibitor as first-line treatment of postmenopausal women with HR+/HER2- advanced breast cancer: analysis based on final OS results of MONALEESA-2 and PALOMA-2[J]. *J Med Econ*, 2023, 26(1): 357-365. DOI: [10.1080/13696998.2023.2182051](https://doi.org/10.1080/13696998.2023.2182051).
 - 28 Schroeder Damico Nascimento Macedo L, Silveira Silva A, Wekmuller França AC, et al. Cost-utility of the CDK 4/6 inhibitors for postmenopausal women with luminal advanced breast cancer in Brazil[J]. *Value Health Reg Issues*, 2022, 31: 47-52. DOI: [10.1016/j.vhri.2022.02.006](https://doi.org/10.1016/j.vhri.2022.02.006).
 - 29 Gamboa Ó, Díaz Ortega M, Herrera D, et al. Cost-utility of ribociclib as the first-line treatment in postmenopausal women with hormone receptor positive and human epidermal growth factor receptor-2 negative advanced/metastatic breast cancer in Colombia[J]. *Value Health*, 2022, 25(7): s408. DOI: [10.1016/j.jval.2022.04.620](https://doi.org/10.1016/j.jval.2022.04.620).
 - 30 Cameron D, Sharma V, Biswas C, et al. Cost-effectiveness analysis of ribociclib versus abemaciclib in the first-line (1L) treatment of postmenopausal women with HR+/HER2- advanced breast cancer (ABC)[J]. *Value Health*, 2022, 25(12): s126. DOI: [10.1016/J.JVAL.2022.09.607](https://doi.org/10.1016/J.JVAL.2022.09.607).
 - 31 Colombo GL, Valentino MC, Fabi A, et al. Economic evaluation for palbociclib plus fulvestrant vs ribociclib plus fulvestrant and abemaciclib plus fulvestrant in endocrine-resistant advanced or metastatic breast cancer in Italy[J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2023, 19: 301-312. DOI: [10.2147/TCRM.S391769](https://doi.org/10.2147/TCRM.S391769).
 - 32 Masurkar PP, Damgacioglu H, Deshmukh AA, et al. Cost effectiveness of CDK4/6 inhibitors in the first-line treatment of HR+/HER2- metastatic breast cancer in postmenopausal women in the USA[J]. *Pharmacoeconomics*, 2023, 41(6): 709-718. DOI: [10.1007/s40273-023-01245-y](https://doi.org/10.1007/s40273-023-01245-y).

- 33 Al-Ziftawi NH, Alam MF, Elazzazy S, et al. Cost-effectiveness and cost-utility of palbociclib versus ribociclib in women with stage IV breast cancer: a real-world data evaluation[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2022, 20(1): 512. DOI: [10.3390/ijerph20010512](https://doi.org/10.3390/ijerph20010512).
- 34 Molina-Jaimes M, Galindo-González A, Verduzco-Aguirre HC, et al. Cost-effectiveness of the addition of CDK4/6 inhibitors to standard endocrine therapy in first-line treatment of women with advanced HR+/HER2-breast cancer in Mexico[J]. *Clin Transl Oncol*, 2024, 26(1): 239-244. DOI: [10.1007/s12094-023-03247-w](https://doi.org/10.1007/s12094-023-03247-w).
- 35 Zeng N, Han J, Liu Z, et al. CDK4/6 inhibitors in the first-line treatment of postmenopausal women with HR+/HER2- advanced or metastatic breast cancer: an updated network meta-analysis and cost-effectiveness analysis[J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(13): 3386. DOI: [10.3390/cancers15133386](https://doi.org/10.3390/cancers15133386).
- 36 Canadian Agency for Drug and Technologies in Health (CADTH). Kisqali for metastatic breast cancer[EB/OL]. (2018-04-18) [2024-01-12]. <https://www.cadth.ca/kisqali-metastatic-breast-cancer-details>.
- 37 Canadian Agency for Drug and Technologies in Health (CADTH). Ibrance (with Faslodex) for advanced or metastatic breast cancer[EB/OL]. (2019-05-03) [2024-01-12]. <https://www.cadth.ca/ibrance-faslodex-advanced-or-metastatic-breast-cancer-details>.
- 38 Canadian Agency for Drug and Technologies in Health (CADTH). ABM for advanced or metastatic breast cancer[EB/OL]. (2019-07-05) [2024-01-12]. <https://www.cadth.ca/abemaciclib-advanced-or-metastatic-breast-cancer-details>.
- 39 Canadian Agency for Drug and Technologies in Health (CADTH). Kisqali (with FUL) for advanced or metastatic breast cancer[EB/OL]. (2020-04-22) [2024-01-12]. <https://www.cadth.ca/kisqali-advanced-or-metastatic-breast-cancer-details>.
- 40 Canadian Agency for Drug and Technologies in Health (CADTH). Kisqali for advanced or metastatic breast cancer[EB/OL]. (2020-06-04) [2024-01-12]. <https://www.cadth.ca/kisqali-advanced-or-metastatic-breast-cancer-details>.
- 41 National Institute for Health and Care Excellence (NICE). PAL with an aromatase inhibitor for previously untreated, hormone receptor-positive, HER2-negative, locally advanced or metastatic breast cancer: technology appraisal guidance[EB/OL]. (2017-12-20) [2024-01-12]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta495>.
- 42 National Institute for Health and Care Excellence (NICE). RIB with an aromatase inhibitor for previously untreated, hormone receptor-positive, HER2-negative, locally advanced or metastatic breast cancer: technology appraisal guidance[EB/OL]. (2017-12-20) [2024-01-12]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta496>.
- 43 National Institute for Health and Care Excellence (NICE). ABM with an aromatase inhibitor for previously untreated, hormone receptor-positive, HER2-negative, locally advanced or metastatic breast cancer: technology appraisal guidance[EB/OL]. (2019-02-27) [2024-01-12]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta563>.
- 44 National Institute for Health and Care Excellence (NICE). PAL with FUL for treating hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer after endocrine therapy: technology appraisal guidance[EB/OL]. (2022-10-26) [2024-01-12]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta836>.
- 45 Monahan K, Kanaraju S, Cheng YC, et al. Abstract P4-01-19: real world statistics on CDK4/6 inhibitor use in metastatic hormone receptor positive and HER2-negative breast cancer with a focus on age[J]. *Cancer Res*, 2023, 83(Suppl 5): P4-01-19. DOI: [10.1158/1538-7445.SABCS22-P4-01-19](https://doi.org/10.1158/1538-7445.SABCS22-P4-01-19).
- 46 National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) v5.0[S]. 2017.
- 47 葛睿, 王碧芸, 江泽飞, 等. 乳腺癌 CDK4/6 抑制剂相关性不良反应管理共识 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2022, 44(12): 1296-1304. [Ge R, Wang BY, Jiang ZF, et al. Expert consensus on the management of adverse events of CDK4/6 inhibitors in breast cancer[J]. *Chinese Journal of Oncology*, 2022, 44(12): 1296-1304.] DOI: [10.3760/cma.j.cn112152-20220825-00578](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112152-20220825-00578).

收稿日期: 2024 年 04 月 28 日 修回日期: 2024 年 08 月 29 日
 本文编辑: 杨燕 洗静怡