

· 论著 · 一次研究 ·

瑞波西利联合氟维司群二线治疗绝经后HR+/HER2-晚期转移性乳腺癌的药物经济学评价



贾才凤¹, 王 洁¹, 张 森², 王美祺³, 李赛男³, 王明霞¹

1. 河北医科大学第四医院临床药理研究部 (石家庄 050011)

2. 河北医科大学第四医院药学部 (石家庄 050011)

3. 河北医科大学第四医院乳腺中心 (石家庄 050011)

【摘要】目的 从我国卫生体系角度出发, 评价瑞波西利联合氟维司群对比氟维司群单药二线治疗绝经后激素受体阳性 (HR+) / 人表皮生长因子受体 2 阴性 (HER2-) 晚期转移性乳腺癌的经济性。**方法** 基于 MONALEESA-3 研究的数据构建分区生存模型, 设定循环周期为 4 周, 模拟时限为 15 年, 比较瑞波西利联合氟维司群、氟维司群单药 2 种方案治疗绝经后 HR+/HER2- 晚期转移性乳腺癌的总成本、质量调整生命年 (QALYs) 及增量成本-效果比 (ICER), 并通过单因素敏感性分析和概率性敏感性分析验证模型的稳健性。**结果** 与氟维司群单药方案相比, 瑞波西利联合氟维司群方案的 ICER 为 187 958.06 元/QALY, 小于 3 倍我国 2024 年人均国内生产总值 (GDP) (287 247 元/QALY) 的意愿支付 (WTP) 阈值。单因素敏感性分析显示, ICER 主要受瑞波西利联合氟维司群组及氟维司群组接受后续治疗患者比例和无进展生存期效用值的影响。概率敏感性分析显示, 当 WTP 阈值为 3 倍我国 2024 年人均 GDP (287 247 元/QALY) 时, 瑞波西利联合氟维司群方案具有经济性的概率为 100%。**结论** 在我国卫生体系背景下, 瑞波西利联合氟维司群方案二线治疗绝经后 HR+/HER2- 晚期转移性乳腺癌比氟维司群单药方案更具经济性。

【关键词】 瑞波西利; 氟维司群; 晚期乳腺癌; 绝经后; 药物经济学评价; 成本-效果分析

【中图分类号】 R 737.9; R 956 **【文献标识码】** A

Pharmacoeconomic evaluation of ribociclib plus fulvestrant in second-line treatment of HR+/HER2- advanced breast cancer for postmenopausal women

JIA Caifeng¹, WANG Jie¹, ZHANG Sen², WANG Meiqi³, LI Sainan³, WANG Mingxia¹

1. Department of Clinical Pharmacology, the Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, China

2. Department of Pharmacy, the Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, China

3. Breast Center, the Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, China

Corresponding author: WANG Mingxia, Email: 46700792@hebm.u.edu.cn

【Abstract】Objective To evaluate the cost-effectiveness of the combination therapy of ribociclib plus fulvestrant compared to fulvestrant monotherapy as a second-line treatment for

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202412109

基金项目: 河北省医学科学研究课题计划资助 (20240243); 河北省重点研发计划生物医药创新专项项目 (23377707D)

通信作者: 王明霞, 博士, 主任药师, 博士研究生导师, Email: 46700792@hebm.u.edu.cn

postmenopausal patients with hormone receptor-positive (HR+)/human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced metastatic breast cancer from the perspective of the Chinese healthcare system. **Methods** A partitioned survival model was constructed based on MONALEESA-3 study data, with the model cycle of 4 weeks and the time range of 15 years. Total cost, quality-adjusted life years (QALYs) and incremental cost-effectiveness ratio (ICER) were compared between ribociclib combined with fulvestrant and fulvestrant monotherapy as a second-line treatment for postmenopausal patients with HR+/HER2- advanced metastatic breast cancer. The robustness of the models was validated through one-way sensitivity analysis and probabilistic sensitivity analysis. **Results** Compared with the fulvestrant monotherapy regimen, the ICER for the ribociclib combined with fulvestrant regimen was 187,958.06 yuan/QALY, which was below the willingness-to-pay (WTP) threshold of three times China's per capita gross domestic product (GDP) in 2024 (287,247 yuan/QALY). The one-way sensitivity analysis revealed that the ICER was primarily influenced by the proportion of patients receiving subsequent treatments with the combination therapy or fulvestrant monotherapy, and the utility value of progression-free survival. The probabilistic sensitivity analysis showed that at a WTP threshold of three times China's per capita GDP in China in 2024 (287,247 yuan/QALY), the probability of the ribociclib combination therapy being cost-effective was 100%. **Conclusion** In the context of the Chinese healthcare system, the combination therapy of ribociclib and fulvestrant is more cost-effective than fulvestrant monotherapy for the second-line treatment of postmenopausal patients with HR+/HER2- advanced metastatic breast cancer.

【Keywords】 Ribociclib; Fulvestrant; Advanced breast cancer; Postmenopausal; Pharmacoeconomic evaluation; Cost-effectiveness analysis

激素受体阳性 (hormone receptor-positive, HR+) / 人表皮生长因子受体 2 阴性 (human epidermal growth factor receptor 2-negative, HER2-) 的乳腺癌亚型占有所有乳腺癌的 65%~75%^[1]。尽管大部分早期 HR+ 乳腺癌患者对内分泌治疗高度敏感,但在晚期复发转移性 HR+ 乳腺癌患者中,多种内分泌耐药机制的出现仍对治疗构成了严峻挑战^[2]。近年来,随着对细胞周期蛋白依赖性激酶 (cyclin dependent kinase, CDK) 4/6 在 HR+ 乳腺癌方面研究的深入^[3-4],发现 CDK4/6 抑制剂可以减轻内分泌抵抗,CDK4/6 抑制剂与内分泌治疗的联合应用在临床试验中展现出良好的疗效^[5]。CDK4/6 抑制剂瑞波西利于 2023 年获批进入我国市场。一项 III 期随机对照临床试验——MONALEESA-3 研究^[6-8]结果显示,与单药氟维司群治疗方案相比,瑞波西利联合氟维司群二线治疗绝经后 HR+/HER2- 晚期转移性乳腺癌可显著改善患者的中位无进展生存期 (progression free survival, PFS) (14.6 个月 vs. 9.1 个月)^[8]及中位总生存期 (median overall survival, mOS) (39.7 个月 vs 33.7 个月)^[7]。尽管瑞波西利的疗效突出,但从美国支付方角度出发的相关研究^[9-10]表

明瑞波西利联合氟维司群二线治疗绝经后 HR+/HER2- 晚期转移性乳腺癌不具有经济性。2023 年底瑞波西利进入我国医保目录,2024 年 1 月 1 日起其价格大幅降低,相关治疗方案的经济性有待进一步评价,但目前国内尚缺少关于瑞波西利联合氟维司群治疗方案的药物经济学评价文献。基于此,本研究将从我国卫生体系角度出发,运用药物经济学原理及方法评估瑞波西利联合氟维司群二线治疗绝经后 HR+/HER2- 晚期转移性乳腺癌的经济性,为医保决策者、医疗团队以及患者在选择瑞波西利相关治疗方案时提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 目标人群与治疗方案

本研究的目标人群为在接受内分泌治疗期间发生疾病进展 (progressive disease, PD) 的临床组织学和 / 或细胞学确诊的 HR+/HER2- 晚期局部复发或转移性乳腺癌的绝经后女性患者。MONALEESA-3 研究^[6-8]共纳入了 30 个国家 174 家研究中心的 726 例患者,其中接受二线治疗的亚组共纳入 372 例患者。该亚组的研究对象与本

研究的目标人群一致：①美国东部肿瘤协作组体能状态评分为0或1；②完成（新）辅助治疗后超过12个月复发，并在对HR+/HER2-晚期局部复发或转移性乳腺癌进行一线内分泌治疗后病情进展；或诊断时为HR+/HER2-晚期局部复发或转移性乳腺癌，在接受一线内分泌治疗后病情进展，且之前未接受过（新）辅助治疗；③患者之前未接受过化疗、氟维司群或任何CDK4/6抑制剂治疗。排除：①患有炎症性乳腺癌、有症状的内脏疾病者，或根据研究者判断，因疾病负担而不适合接受内分泌治疗者；②有临床显著的心律失常和/或未控制的心脏疾病者，包括根据Fridericia公式校正的QT间期（QTcF） ≥ 450 ms。

遵循MONALEESA-3研究的治疗方案^[6]，每28 d为1个给药周期，2个治疗方案如下：瑞波西利组的治疗方案为瑞波西利600 mg，po，qd，连用21 d停7 d，联合内分泌治疗；氟维司群组的治疗方案则为单用内分泌治疗。2组内分泌治疗方案一致，均在第1个周期的第1天及第15天给予氟维司群500 mg，im，后续仅在每周期的第1天给予氟维司群500 mg，im，治疗方案持续至PD或死亡。对于PD的患者，根据MONALEESA-3研究公布的后续治疗药物及治疗患者的比例，患者会接受包括嘧啶类、紫杉烷类、蒽环类化合物、芳香化酶抑制剂、抗雌激素药物及激酶抑制剂等多种后续治疗方案^[6,8,11]。

1.2 模型结构

基于MONALEESA-3研究的数据构建分区生存模型，包括PFS、PD和死亡（death）3种健康状态，以反映疾病的自然进程与临床试验终点一致，见图1。

使用Get Data Graph Digitizer 2.20软件提取原始生存曲线中的个体患者数据，通过R 4.3.2软件重构患者数据，并拟合参数生存模型

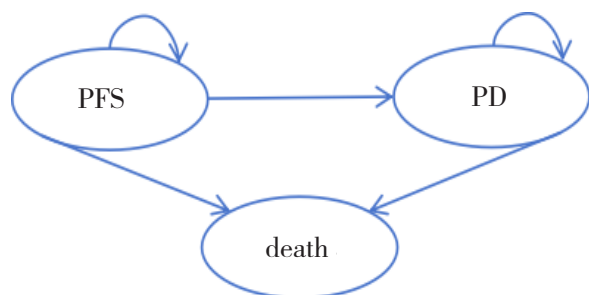


图1 分区生存模型结构

Figure 1. Structure of partitioned survival model

以获得临床试验随访期以外的患者长期生存数据。常见的参数生存模型包括：Exponential、Weibull、Gamma、Gompertz、Log-normal、Log-logistic和Generalized gamma分布模型^[12-13]。模型拟合优度通过赤池信息准则（Akaike information criterion, AIC）和贝叶斯信息准则（Bayesian information criterion, BIC）进行评估，数值越小表示拟合程度越好^[14]，不同参数分布下PFS和OS曲线拟合的AIC和BIC结果见表1，最优模型的参数生存模型和分布参数见表2。模型拟合后发现瑞波西利组与氟维司群单药组的PFS曲线均由Log-normal分布拟合最佳，而瑞波西利组的OS曲线由Log-logistic分布拟合最佳，氟维司群单药组的OS曲线则由Gamma分布拟合最佳，见图2和图3。利用所得生存参数在Microsoft Excel 2019软件中构建分区生存模型，通过生存函数预测患者的长期生存情况，模型的循环周期为4周，模拟时限为15年，以确保覆盖氟维司群单药治疗方案99%的患者进入死亡状态。模型的产出指标以生命年（life years, LYs）、质量调整生命年（quality-adjusted life years, QALYs）、总成本和增量成本-效果比（incremental cost-effectiveness ratio, ICER）表示。采用5%的贴现率与半周期校正对总成本与效果进行贴现处理^[15]。意愿支付（willingness-to-pay, WTP）阈值设为1~3倍我国2024年人均国内生产总值（gross domestic product, GDP）（95 749~287 247元/QALY）^[16]，将ICER与WTP阈值进行比较以判断瑞波西利治疗方案的经济性。

1.3 成本与效用数据

本研究从我国卫生体系角度出发，因此仅纳入直接医疗成本，包括药物成本、常规随访、支持治疗和姑息治疗成本，以及药品不良反应（adverse drug reaction, ADR）的管理和后续治疗费用。成本数据主要来源于药智网（<https://www.yaozh.com/>）和已发表的相关文献^[17-20]，并根据居民医疗消费增长指数^[16]进行调整。根据《中国居民营养与慢性病状况报告（2020）》^[21]及体表面积公式计算得到我国女性平均体表面积（1.62 m²），以及MONALEESA-3研究^[6]公布的PD后治疗药品的种类和患者比例，计算后续化疗药物的使用剂量。患者进入PD状态后即进

入后续治疗阶段，结合文献^[11]报道的进展后化疗药物平均使用 3.3 个月及内分泌药物平均使用 2.9 个月，以每个治疗周期的药品费用乘以治疗周期数计算总药品成本。模型中仅考虑了 3 级或 4 级 ADR，且假设 ADR 仅在第 1 周期发生。ADR 发生率来源于 MONALEESA-3 研究公布的数据^[6]。本研究中 PFS 效用值参考 MONALEESA-2 研究^[22]的 HR+/HER2- 乳腺癌人群的 PFS 效用值 0.837 ± 0.084 ，该效用值使用 EQ-5D-5L 量表测量，由英国人群效用积分体系计算得到。由于未检索到我国 HR+/HER2- 乳腺癌患者 PD 状态的效用值，本研究采用 Lloyd 等^[23]发表的乳腺癌 PD 状态的效用值 0.443。ADR 的负效用值参考已发表的文章^[23-25]。见表 3。

1.4 敏感性分析

1.4.1 单因素敏感性分析

通过一系列单因素敏感性分析评估模型结果对输入参数变化的稳健性。输入参数包括瑞波西利组、氟维司群组的药物成本，支持治疗、常规随访和姑息治疗等成本，PFS 效用值，PD 效用值，瑞波西利组、氟维司群组接受后续治疗患者的比例，瑞波西利组、氟维司群组后续治疗患者的成本，ADR 的负效用等 17 个变量。参数值来源于 MONALEESA-3 研究^[6, 8, 26]和已发表的文献^[10, 17-19, 23-25, 27]，范围设为 95% 置信区间或均值 $\pm 20\%$ ，逐一改变参数取值并计算参数变化对 ICER 的影响，利用所得到的结果绘制旋风图，从而将不同参数变化对 ICER 的影响可视化。

表1 不同参数分布下的PFS和OS曲线拟合结果

Table 1. Fitted results for different parameter distribution of PFS and PS curves

生存曲线	信息准则	Exponential	Weibull	Gamma	Log-logistic	Log-normal	Gompertz	Generalized gamma
瑞波西利组	AIC	1 361.982	1 363.517	1 363.921	1 358.632	1 351.572	1 361.092	1 353.250
PFS曲线	BIC	1 365.451	1 370.453	1 370.857	1 365.568	1 358.508	1 368.029	1 363.654
氟维司群组	AIC	667.798	669.734	669.270	665.939	661.193	669.028	663.150
PFS曲线	BIC	670.489	675.116	674.652	671.322	666.576	674.411	671.225
瑞波西利组	AIC	1 363.218	1 350.674	1 348.822	1 346.935	1 347.683	1 358.668	1 348.785
PFS曲线	BIC	1 366.686	1 357.610	1 355.758	1 353.872	1 354.619	1 365.604	1 359.190
氟维司群组	AIC	797.850	793.689	793.644	796.242	800.142	795.766	795.615
PFS曲线	BIC	800.550	799.090	799.045	801.643	805.543	801.167	803.717

表2 生存曲线的分布参数

Table 2. Distribution parameters of survival curves

生存曲线	最优拟合分布	分布参数
瑞波西利组PFS曲线	Log-normal	meanlog=2.590 49, sdlog=1.297 12
瑞波西利组OS曲线	Log-logistic	shape=1.722 34, scale=42.999 80
氟维司群组PFS曲线	Log-normal	meanlog=2.016 60, sdlog=1.094 60
氟维司群组OS曲线	Gamma	shape=1.437 11, rate=0.032 27

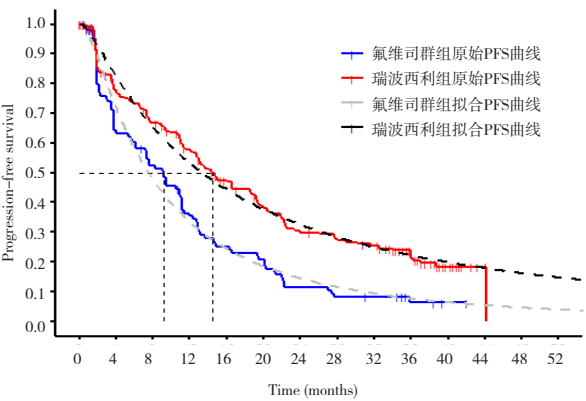


图2 2组患者拟合前后的 PFS 曲线
Figure 2. PFS curves of two groups before and after fitting

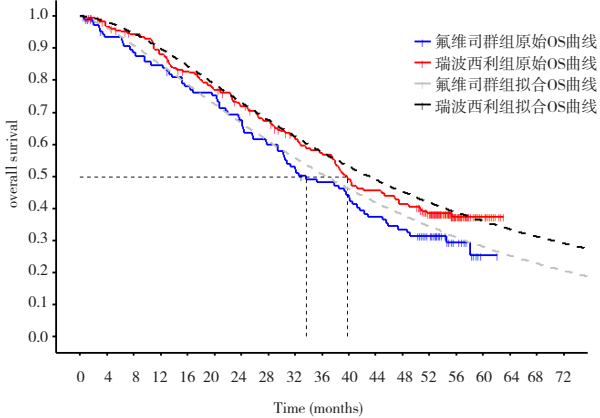


图3 2组患者拟合前后的OS曲线
Figure 3. OS curves of two groups before and after fitting

表3 模型参数及其分布
Table 3. Model parameters and their distribution

参数	基础值	分布	最小值	最大值	参考文献
药物成本/周期（元）					
瑞波西利	4 466.70	Gamma	3 573.36	4 466.70	药智网
氟维司群	332.00	Gamma	265.60	332.00	药智网
其他成本（元）					
支持治疗	5 566.69	Gamma	4 175.01	6 958.36	[17]
常规随访	892.19	Gamma	669.14	1 115.23	[18]
姑息治疗	13 266.85	Gamma	9 950.16	16 583.55	[19]
ADR的治疗成本（元/次）					
中性粒细胞减少症	740.23	Gamma	592.18	888.27	[20]
白细胞减少症	740.23	Gamma	592.18	888.27	[20]
贫血	893.05	Gamma	714.44	1 071.66	[20]
肝毒性	564.83	Gamma	451.86	677.79	[20]
感染	1 628.67	Gamma	1 302.94	1 954.41	*
接受后续治疗的患者比例（%）					
瑞波西利组	0.61	Beta	0.57	0.85	[6]
氟维司群组	0.73	Beta	0.58	0.87	[6]
后续治疗费用（元）					
瑞波西利组	5 389.12	Gamma	4 311.29	6 466.94	[6, 11, 21]
氟维司群组	9 143.38	Gamma	7 314.71	10 972.06	[6, 11, 21]
瑞波西利组ADR发生风险					
中性粒细胞减少症	0.571	Beta	0.457	0.685	[6]
白细胞减少症	0.155	Beta	0.124	0.186	[6]
肝毒性	0.137	Beta	0.110	0.164	[6]
感染	0.077	Beta	0.062	0.092	[6]
贫血	0.039	Beta	0.031	0.047	[6]
氟维司群组ADR发生风险					
中性粒细胞减少症	0.006	Beta	0.005	0.007	[6]
白细胞减少症	0.035	Beta	0.028	0.042	[6]
贫血	0.023	Beta	0.018	0.028	[6]
健康状态效用值					
PFS	0.837	Beta	0.753	0.921	[22]
PD	0.443	Beta	0.399	0.487	[23]
ADR的负效用值					
中性粒细胞减少症	0.130	Beta	0.104	0.156	[24-25]
白细胞减少症	0.130	Beta	0.104	0.156	[24-25]
贫血	0.073	Beta	0.058	0.088	[24-25]
感染	0.150	Beta	0.120	0.180	[24-25]
肝毒性	0.120	Beta	0.096	0.144	[23]
折现率	0.050	Beta	0.000	0.080	[15]

注：*. 感染的ADR成本为咨询专家后的估值。

1.4.2 概率性敏感性分析

根据参数的分布形式（成本数据采用 Gamma 分布,效用数据及事件发生率数据采用 Beta 分布），进行 5 000 次蒙特卡罗模拟，结果用于生成成本－效果散点图和成本－效果可接受性曲线，预测不同 WTP 阈值下 2 种治疗方案具有经济性的概率。

2 结果

2.1 基础分析结果

在分区生存模型中，在 15 年的研究时限内，瑞波西利联合氟维司群的治疗方案较氟维司群单

药方案可带来更多的健康获益（2.58 QALYs vs. 1.82 QALYs），但同时总成本更高（235 245.95 元 vs. 91 701.73 元）。瑞波西利联合氟维司群方案相比单用氟维司群单药方案的增量效果为 0.76 QALYs，ICER 值 187 958.06 元 /QALY，小于 3 倍我国 2024 年人均 GDP（287 247 元 /QALY）的 WTP 阈值。见表 4。

2.2 单因素敏感性分析结果

单因素敏感性分析结果显示，在分区生存模型中瑞波西利组及氟维司群组接受后续治疗患者的比例、PFS 的效用值、折现率及瑞波西利的成

本是影响 ICER 的主要因素。其他因素如姑息治疗成本，瑞波西利组、氟维司群组 ADR 的成本及负效用值等对模型的结果影响较小，其取值在预设的范围内改变时，模型的 ICER 无显著变化。见图 4。

2.3 概率性敏感性分析结果

成本-效果散点图显示，所有散点均位于坐标系的第一象限，表明瑞波西利联合氟维司群治疗方案相对于单药氟维司群具有更高的成本和更高的健康获益，见图 5。成本-效果可接受曲线显示，当 WTP 阈值为 1 倍我国 2024 年人均 GDP

(95 749 元/QALY) 时，瑞波西利联合氟维司群治疗方案具有经济性的概率为 0；当 WTP 阈值增加到 2 倍我国 2024 年人均 GDP (191 498 元/QALY) 时，该方案具有经济性的概率上升至 57.9%；当 WTP 阈值进一步增加到 3 倍我国 2024 年人均 GDP (287 247 元/QALY) 时，该方案具有经济性的概率达到 100.0%；表明瑞波西利联合氟维司群治疗方案在较高 WTP 阈值下具有经济性的概率更高，随着 WTP 阈值的增加，瑞波西利联合氟维司群治疗方案具有经济性的概率也随之上升。见图 6。

表4 成本-效果分析结果

Table 4. The results of cost-effectiveness analysis

组别	总生命年	效果 (QALYs)	总成本 (元)	增量成本 (元)	增量效果 (QALYs)	ICER (元/QALY)
瑞波西利组	5.03	2.58	235 245.95	143 544.22	0.76	187 958.06
氟维司群组	3.69	1.82	91 701.73	-	-	-

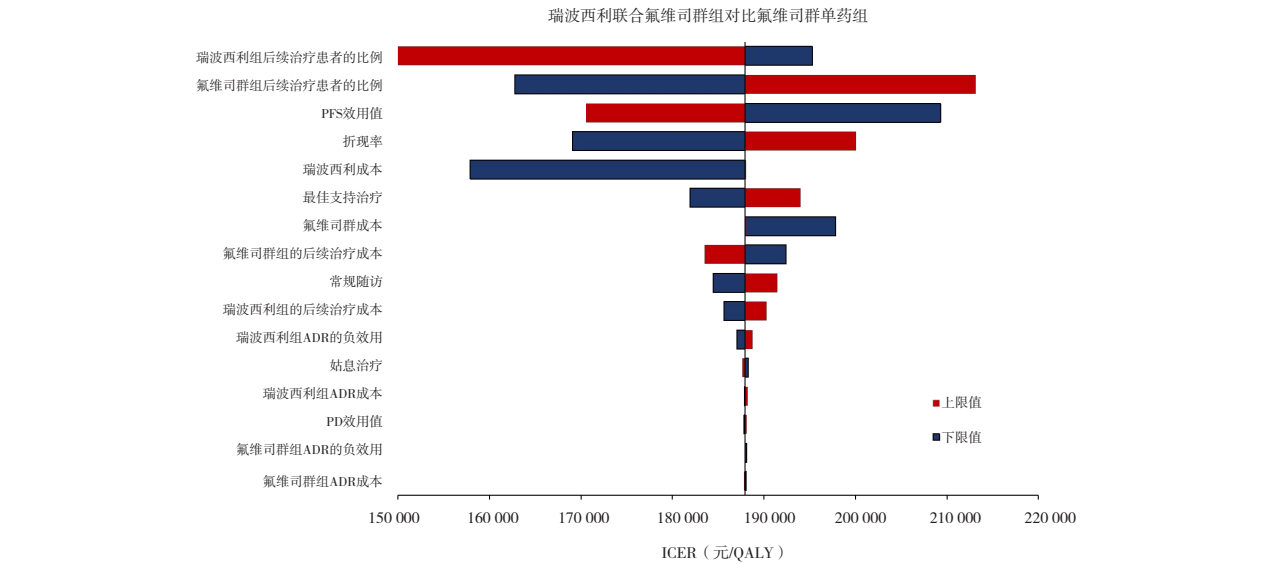


图4 单因素敏感性分析的旋风图

Figure 4. Tornado diagram of one-way sensitivity analyses

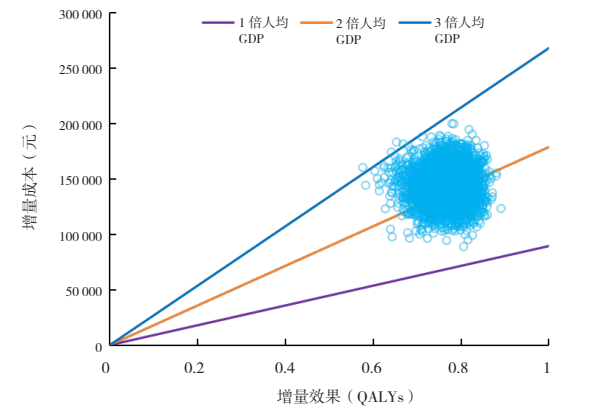


图5 成本-效果散点图

Figure 5. Cost-effectiveness scatter plot

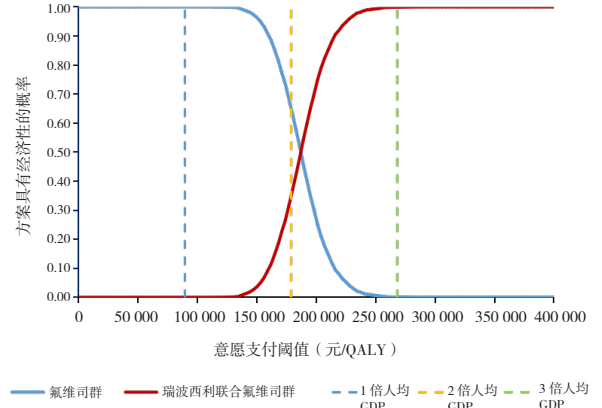


图6 成本-效果可接受曲线

Figure 6. Cost-effectiveness acceptability curves

3 讨论

瑞波西利联合氟维司群的治疗方案为绝经后 HR+/HER2- 晚期乳腺癌患者二线治疗提供了新的选择。然而, 目前瑞波西利联合氟维司群方案在我国的经济性尚不明确, 本研究利用 MONALEESA-3 研究的数据及相关的成本-效用数据构建分区生存模型, 从我国卫生体系角度出发, 评价瑞波西利联合氟维司群二线治疗绝经后 HR+/HER2- 的晚期乳腺癌的经济性。检索发现, 本研究是首次探讨瑞波西利在我国经调价纳入医保目录后二线治疗绝经后 HR+/HER2- 晚期或转移性乳腺癌的经济性。

本研究使用了分区生存模型, 相比传统的马尔可夫模型, 不需要考虑模型结构及中间的状态转移过程, 从而在决策模型分析中提供了一种更为直观且易于操作的分析方法^[28-29], 在国外被广泛应用于晚期或转移性癌症治疗的经济性评估。Rui 等^[26]研究结果显示, 在模型结构和研究假设一致的前提下, 马尔可夫模型和分区生存模型结果不存在差异, 且在数据充分的情况下应优先考虑使用分区生存模型。本研究采用标准参数分布法对 PFS 和 OS 曲线进行参数拟合并外推, 根据 AIC 和 BIC 准则确定参数生存模型并拟合生存曲线, 结合成本和效用数据等计算 ICER。本研究基础分析结果显示, 瑞波西利联合氟维司群方案较氟维司群单药方案能带来更多的健康获益, 但同时总成本更高, ICER 值为 187 958.06 元/QALY, 低于药物经济学评价中 WTP 阈值的上限 (即 3 倍我国 2024 年人均 GDP)。《中国药物经济学评价指南 2020》推荐的 1~3 倍人均 GDP 作为 WTP 阈值, 该阈值反映了对高成本创新药物 (如肿瘤靶向药、基因疗法等) 的有限包容, 为突破性疗法进入医保提供了一定空间。这有助于提升重大疾病患者治疗的可及性, 同时避免因阈值过低而阻碍医疗技术进步。在现阶段我国医疗体系下, 以 3 倍人均 GDP 作为 WTP 阈值是平衡创新激励、患者可及性和基金可持续性的折中方案, 尤其适合临床价值明确的高成本疗法。

回顾相关文献发现, 瑞波西利联合氟维司群对比氟维司群单药方案二线治疗 HR+/HER2- 晚期或转移性乳腺癌在印度^[30]、美国^[31]和加拿大^[32]普遍不具备经济性。本研究将研究时限设定

为 15 年, 是基于乳腺癌临床专家咨询的结果。在此时限范围内, 瑞波西利联合氟维司群方案与氟维司群单药方案的健康获益分别为 2.58 QALYs 和 1.82 QALYs。Berrios 等^[31]学从美国支付方角度出发, 采用了 20 年的研究时限, 其结果显示 2 种治疗方案的健康获益分别为 3.25 QALYs 和 2.14 QALYs。尽管 2 项研究在研究时限上存在差异 (15 年 vs. 20 年), 但 2 项研究的健康获益绝对值结果呈现出较高的一致性。Stellato 等^[32]从加拿大卫生保健体系角度出发, 评价了瑞波西利联合氟维司群方案对比单用氟维司群方案二线治疗 HR+/HER2- 晚期乳腺癌的经济性, 从健康获益角度来看, 其研究结果与本研究基本保持一致。Stellato 等^[32]使用了中位随访 39.4 个月的生存数据计算健康获益, 本研究使用了中位随访 70.8 个月的生存数据^[8], 而临床研究的随访时间更长, 数据更成熟。

目前, 纳入我国医保目录的 HR+/HER2- 晚期转移性乳腺癌二线治疗的 CDK4/6 抑制剂为阿贝西利和达尔西利。本研究团队前期评价了阿贝西利联合氟维司群方案对比单用氟维司群方案二线治疗 HR+/HER2- 晚期转移性乳腺癌的经济性, 发现模拟时限设为 20 年时 2 种方案相比的 ICER 值为 348 507.45 元/QALY^[33], 高于本研究中瑞波西利联合氟维司群方案对比氟维司群单药方案的 ICER 值 187 958.06 元/QALY。虽然未进行头对头的比较, 但瑞波西利的经济性表现值得关注。本研究将医疗成本设定为全国平均值, 由于我国各地区间经济发展的不平衡性, 瑞波西利二线治疗方案在各城市的经济性并不统一。若采用广州市 2023 年 3 倍人均 GDP 415 131.15 元/QALY 为 WTP 阈值时, 瑞波西利联合氟维司群的治疗方案具有 100% 的经济性; 而以河南省新乡市 2023 年 3 倍人均 GDP 104 182.74 元/QALY 为 WTP 阈值时, 瑞波西利联合氟维司群的治疗方案具有经济性的概率接近于 0。

本研究存在以下局限性: ① PFS 和 PD 的效用值是药物经济学评价的重要参数, 会根据地域、种族、文化背景、医疗水平的不同而产生差异。目前, 我国 HR+/HER2- 乳腺癌患者使用瑞波西利联合氟维司群的效用值数据尚未见报道, 因此采用 MONALEESA-3 研究中瑞波西利治疗 HR+/HER2- 乳腺癌患者的 PFS 效用值, 可能导致一定

的外推偏倚。不过, 近期一项基于我国多中心的真实世界研究^[34]报道了 HR+/HER2- 乳腺癌患者接受哌柏西利联合内分泌治疗的效用值 [0.819, 95%CI (0.777, 0.861)], 该数据基于 EQ-5D 量表结合我国人群积分体系获得, 与本研究采用的 PFS 效用值高度接近, 在一定程度上支持了本研究参数的合理性。②由于 MONALEESA-3 研究未公布剂量调整的时间和停药率等详尽数据, 本研究单因素分析中未纳入“剂量调整”和“停药率”等参数, 可能遗漏关键影响因素, 会导致与真实世界用药情况和经济学评价存在一定偏差。由于剂量降低和停药, 瑞波西利组的成本会降低, 本研究可能高估了瑞波西利组的治疗成本, 2 种治疗方案的 ICER 值理论上会低于本研究的结果。③本研究未纳入轻度 (1~2 级) ADR, 因此可能低估了瑞波西利在真实世界研究中 ADR 的治疗成本, 从而导致高估瑞波西利联合氟维司群方案的经济性, 但单因素敏感性分析结果显示, ADR 的处理成本对结果的影响较小。

综上所述, 本研究从我国卫生体系角度出发, 通过构建分区生存模型开展成本-效果分析, 结果显示当 WTP 阈值为 3 倍我国 2024 年人均 GDP (287 247 元/QALY) 时, 瑞波西利联合氟维司群相较于氟维司群单药二线治疗绝经后 HR+/HER2- 晚期转移性乳腺癌更具有经济性。

利益冲突声明: 作者声明本研究不存在任何经济或非经济利益冲突。

参考文献

- Huppert LA, Gumusay O, Idossa D, et al. Systemic therapy for hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative early stage and metastatic breast cancer[J]. *CA Cancer J Clin*, 2023, 73(5): 480-515. DOI: 10.3322/caac.21777.
- Hanker AB, Sudhan DR, Arteaga CL. Overcoming endocrine resistance in breast cancer[J]. *Cancer Cell*, 2020, 37(4): 496-513. DOI: 10.1016/j.ccell.2020.03.009.
- Álvarez-Fernández M, Malumbres M. Mechanisms of sensitivity and resistance to CDK4/6 inhibition[J]. *Cancer Cell*, 2020, 37(4): 514-529. DOI: 10.1016/j.ccell.2020.03.010.
- Spring LM, Wander SA, Andre F, et al. Cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitors for hormone receptor-positive breast cancer: past, present, and future[J]. *Lancet*, 2020, 395(10226): 817-827. DOI: 10.1016/s0140-6736(20)30165-3.
- 饶彬, 吴耀忠. CDK4/6 抑制剂在晚期乳腺癌内分泌治疗的临床研究进展 [J]. *中国现代医生*, 2021, 59(26): 188-192. [Rao

- B, Wu YZ. Progress in clinical research of CDK4/6 inhibitors in endocrine therapy of advanced breast cancer[J]. *China Modern Doctor*, 2021, 59(26): 188-192. <https://d.wanfangdata.com.cn/periodical/zwkzjzml-yyws202126045>.
- Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Ribociclib plus fulvestrant for postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer in the phase III randomized MONALEESA-3 trial: updated overall survival[J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(8): 1015-1024. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.05.353.
- Neven P, Fasching PA, Chia S, et al. Updated overall survival from the MONALEESA-3 trial in postmenopausal women with HR+/HER2- advanced breast cancer receiving first-line ribociclib plus fulvestrant[J]. *Breast Cancer Res*, 2023, 25(1): 103. DOI: 10.1186/s13058-023-01701-9.
- Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Overall survival with ribociclib plus fulvestrant in advanced breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(6): 514-524. DOI: 10.1056/NEJMoa1911149.
- Jiang W, He Z, Zhang T, et al. Cost-effectiveness analysis of ribociclib plus fulvestrant for hormone receptor-positive/human EGF receptor 2-negative breast cancer[J]. *Immunotherapy*, 2021, 13(8): 661-668. DOI: 10.2217/imt-2020-0237.
- Wang Y, Rui M, Guan X, et al. Cost-effectiveness analysis of abemaciclib plus fulvestrant in the second-line treatment of women with HR+/HER2- advanced or metastatic breast cancer: a US payer perspective[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8: 658747. DOI: 10.3389/fmed.2021.658747.
- Jeong E, Wang C, Wilson L, et al. Cost-effectiveness of adding ribociclib to endocrine therapy for patients with HR-positive, HER2-negative advanced breast cancer among premenopausal or perimenopausal women[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 658054. DOI: 10.3389/fonc.2021.658054.
- Guyot P, Ades AE, Ouwens MJ, et al. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves[J]. *BMC Med Res Methodol*, 2012, 12: 9. DOI: 10.1186/1471-2288-12-9.
- Latimer NR. Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials--extrapolation with patient-level data: inconsistencies, limitations, and a practical guide[J]. *Med Decis Making*, 2013, 33(6): 743-754. DOI: 10.1177/0272989x12472398.
- 石丰豪, 商叶, 芮明军, 等. R 语言 survHE 程序包在卫生经济学评价中的应用 [J]. *中国卫生经济*, 2020, 39(9): 9-14. [Shi FH, Shang Y, Rui MJ, et al. Health economics research application of SurvHE package of R for health economic evaluation[J]. *Chinese Health Economics*, 2020, 39(9): 9-14.] DOI: 10.7664/CHE20200902.
- 刘国恩, 主编. 中国药物经济学评价指南 2020[M]. 北京: 中国市场出版社, 2020: 36-46.
- 国家统计局. 中华人民共和国 2024 年国民经济和社会发展统计公报[EB/OL]. (2025-02-28) [2025-04-01]. https://www.stats.gov.cn/sj/zxfb/202502/t20250228_1958817.html.

- 17 Ding H, Fang L, Xin W, et al. Cost-effectiveness analysis of fulvestrant versus anastrozole as first-line treatment for hormone receptor-positive advanced breast cancer[J]. *Eur J Cancer Care (Engl)*, 2017, 26(6): 1. DOI: [10.1111/ecc.12733](https://doi.org/10.1111/ecc.12733).
- 18 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. DOI: [10.21037/apm-21-2412](https://doi.org/10.21037/apm-21-2412).
- 19 Wu B, Zhang Q, Sun J. Cost-effectiveness of nivolumab plus ipilimumab as first-line therapy in advanced renal-cell carcinoma[J]. *J Immunother Cancer*, 2018, 6(1): 124. DOI: [10.1186/s40425-018-0440-9](https://doi.org/10.1186/s40425-018-0440-9).
- 20 Zhou T, Cao Y, Wang X, et al. Economic evaluation of sintilimab plus bevacizumab versus sorafenib as a first-line treatment for unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *Adv Ther*, 2022, 39(5): 2165-2177. DOI: [10.1007/s12325-022-02079-4](https://doi.org/10.1007/s12325-022-02079-4).
- 21 中国居民营养与慢性病状况报告(2020年)[J]. *营养学报*, 2020, 42(6): 521. https://kns.cnki.net/kcms2/article/abstract?v=tQ02qvqxHS-L2jfX6HP8pCn3JYb_WEa-n-zkNE09XZ2C9pj0B6r3QWehLZd8f5FR73GAe0QGhnxPhn7vLKVkB1S9jx9fkN90BKPvPwQxGP-IJB6b1elpXyWk-ZX04eNLVRMzvMBVg-Pw-T8NgNmSdbcjyAR9LJr0gW3h7kXet3LFq_kezIZ_Q==&uniplatform=NZKPT&language=CHS.
- 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 Lloyd A, Nafees B, Narewska J, et al. Health state utilities for metastatic breast cancer[J]. *Br J Cancer*, 2006, 95(6): 683-690. DOI: [10.1038/sj.bjc.6603326](https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6603326).
- 24 Huang X, Lin S, Rao X, et al. First-line treatment with ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive advanced breast cancer: a cost-effectiveness analysis[J]. *Clin Breast Cancer*, 2021, 21(4): e479-e488. DOI: [10.1016/j.clbc.2021.01.019](https://doi.org/10.1016/j.clbc.2021.01.019).
- 25 Launois R, Reboul-Marty J, Henry B, et al. A cost-utility analysis of second-line chemotherapy in metastatic breast cancer. Docetaxel versus paclitaxel versus vinorelbine[J]. *Pharmacoeconomics*, 1996, 10(5): 504-521. DOI: [10.2165/00019053-199610050-00008](https://doi.org/10.2165/00019053-199610050-00008).
- 26 Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Phase III randomized study of ribociclib and fulvestrant in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: MONALEESA-3[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(24): 2465-2472. DOI: [10.1200/jco.2018.78.9909](https://doi.org/10.1200/jco.2018.78.9909).
- 27 Zhou T, Cao Y, Wang X, et al. Economic evaluation of sintilimab plus bevacizumab versus sorafenib as a first-line treatment for unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *Adv Ther*, 2022, 39(5): 2165-2177. DOI: [10.1007/s12325-022-02079-4](https://doi.org/10.1007/s12325-022-02079-4).
- 28 邵荣杰, 唐文熙, 马爱霞. 分区生存模型在药物经济学评价中的应用[J]. *中国卫生经济*, 2019, 38(9): 60-63. [Shao RJ, Tang WX, Ma AX. The partitioned survival model applied in pharmacoeconomic evaluation[J]. *Chinese Health Economics*, 2019, 38(9): 60-63.] DOI: [10.7664/CHE20190916](https://doi.org/10.7664/CHE20190916).
- 29 刘新义, 谭重庆, 曾小慧, 等. 分区生存模型在药物经济学评价中的应用简介及实例解析[J]. *中国现代应用药学*, 2019, 36(24): 3090-3093. [Liu XY, Tan CQ, Zeng XH, et al. Introduction of partitioned survival model in pharmacoeconomics evaluation and case analysis[J]. *Chinese Journal of Modern Applied Pharmacy*, 2019, 36(24): 3090-3093.] DOI: [10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.24.018](https://doi.org/10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.24.018).
- 30 Gupta N, Gupta D, Dixit J, et al. Cost Effectiveness of ribociclib and palbociclib in the second-line treatment of hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer in postmenopausal indian women[J]. *Appl Health Econ Health Policy*, 2022, 20(4): 609-621. DOI: [10.1007/s40258-022-00731-2](https://doi.org/10.1007/s40258-022-00731-2).
- 31 Berrios K, Burum A, Jeong E, et al. Is adding ribociclib to fulvestrant cost-effective in treating postmenopausal women with HR+/HER2- advanced or metastatic breast cancer? A US payer perspective cost utility analysis[J]. *J Manag Care Spec Pharm*, 2022, 28(11): 1282-1291. DOI: [10.18553/jmcp.2022.28.11.1282](https://doi.org/10.18553/jmcp.2022.28.11.1282).
- 32 Stellato D, Thabane ME, Park J, et al. Cost effectiveness of ribociclib in combination with fulvestrant for the treatment of postmenopausal women with HR+/HER2- advanced breast cancer who have received no or only one prior line of endocrine therapy: a canadian healthcare perspective[J]. *Pharmacoeconomics*, 2021, 39(9): 1045-1058. DOI: [10.1007/s40273-021-01027-4](https://doi.org/10.1007/s40273-021-01027-4).
- 33 贾才凤, 冯章英, 张森, 等. 阿贝西利联合氟维司群二线治疗激素受体阳性的晚期乳腺癌的药物经济学评价[J]. *中国现代应用药学*, 2023, 40(12): 1609-1614. [Jia CF, Feng ZY, Zhang S, et al. Pharmacoeconomic evaluation of abemaciclib in combination with fulvestrant for second-line treatment of hormone receptor-positive advanced breast cancer[J]. *Chinese Journal of Modern Applied Pharmacy*, 2023, 40(12): 1609-1614.] DOI: [10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20222787](https://doi.org/10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20222787).
- 34 Shen L, Zhou J, Chen Y, et al. Treatment patterns, effectiveness, and patient-reported outcomes of palbociclib therapy in Chinese patients with advanced breast cancer: a multicenter ambispective real-world study[J]. *Cancer Med*, 2022, 11(22): 4157-4168. DOI: [10.1002/cam4.4767](https://doi.org/10.1002/cam4.4767).

收稿日期: 2024 年 12 月 22 日 修回日期: 2025 年 05 月 05 日
 本文编辑: 杨 燕 洗静怡