阿贝西利、哌柏西利和瑞波西利一线治疗激素受体阳性晚期乳腺癌的成本-效用分析Δ

李梦媛[1,2*]，管　欣[1,2]，嵇欣悦[1,2]，王雨菲[1,2]，田　磊[1,2#]（1.中国药科大学国际医药商学院，南京　211198；2.中国药科大学药物经济学评价研究中心，南京　211198）

中图分类号　R956　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2024）16-2002-07
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2024.16.11

摘　要　目的　从中国医疗卫生体系角度分析阿贝西利、哌柏西利和瑞波西利联用芳香化酶抑制剂（AI）一线治疗激素受体阳性（HR+）晚期乳腺癌的经济性。**方法**　采用分区生存模型对HR+晚期乳腺癌患者20年的疾病进程进行模拟，模拟周期为4周，模型产出为总成本和质量调整生命年（QALY），以5%的贴现率对成本和效果进行贴现。通过系统检索相关临床试验进行网状Meta分析，获取阿贝西利、哌柏西利、瑞波西利联合AI的疗效参数，以MONALEESA-2试验安慰剂组的生存曲线为基础进行生存拟合和外推。计算3种治疗方案的增量成本-效果比（ICER）和增量净货币效益（INMB）以评估其经济性，意愿支付阈值为3倍我国2023年人均国内生产总值（GDP）；采用单因素敏感性分析和概率敏感性分析检测各个参数对结果的影响以及增量分析结果的稳健性。**结果**　经过20年的模拟，与哌柏西利+AI方案相比，瑞波西利+AI方案的ICER为58 558.38元/QALY，INMB为62 988.20元；与瑞波西利+AI方案相比，阿贝西利+AI方案的ICER为264 928.34元/QALY，INMB为344.84元。单因素敏感性分析显示，阿贝西利+AI方案对比瑞波西利+AI方案的增量分析结果不稳健。概率敏感性分析证实，当阈值为1～3倍我国2023年人均GDP时，瑞波西利+AI方案成为最经济方案的概率最高。**结论**　当阈值为1～3倍我国2023年人均GDP时，瑞波西利+AI方案一线治疗中国HR+晚期乳腺癌患者，较阿贝西利+AI方案和哌柏西利+AI方案更可能成为最经济的方案。

关键词　晚期乳腺癌；激素受体阳性；阿贝西利；哌柏西利；瑞波西利；分区生存模型；成本-效用分析；增量净货币收益

Cost-utility analysis of abemaciclib, palbociclib and ribociclib as first-line treatment in hormone receptor-positive advanced breast cancer

LI Mengyuan[1,2], GUAN Xin[1,2], JI Xinyue[1,2], WANG Yufei[1,2], TIAN Lei[1,2]（1. School of International Pharmaceutical Business, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China; 2. Center of Pharmacoeconomic Evaluation, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China）

ABSTRACT　OBJECTIVE To analyze the cost-effectiveness of abemaciclib, palbociclib and ribociclib combined with aromatase inhibitors (AI) in first-line treatment of hormone receptor-positive (HR+) advanced breast cancer from the perspective of Chinese medical system. **METHODS** The 20-year disease course of the patients was simulated by the partitioned survival model, and the simulation period was determined to be 4 weeks, the model output was the total cost and quality-adjusted life year (QALY), the cost and effect were discounted at a discount rate of 5%. A network meta-analysis was constructed by systematically searching relevant clinical trials to obtain the efficacy parameters of abemaciclib, palbociclib and ribociclib combined with AI. Survival fitting and extrapolation were performed based on the survival curve of the placebo group in MONALEESA-2 trial. Cost-effectiveness was assessed by incremental cost-effectiveness ratio (ICER) and incremental net monetary benefit (INMB), with a willingness-to-pay threshold of 3 times China's per capita gross domestic product (GDP) in 2023; one-way sensitivity analysis and probability sensitivity analysis were used to detect the influence of parameters on the results and the robustness of the incremental analysis results. **RESULTS** In the 20-year simulation, compared with palbociclib+AI scheme, the ICER of ribociclib+AI scheme was 58 558.38 yuan/QALY and the INMB was 62 988.20 yuan. Compared with ribociclib+AI scheme, the ICER of abemaciclib+AI scheme was 264 928.34 yuan/QALY and the INMB was 344.84 yuan. One-way sensitivity analysis showed that the incremental analysis results of abemaciclib+AI scheme compared to ribociclib+AI scheme were not robust. Probabilistic sensitivity analysis confirmed that the probability of ribociclib+AI scheme becoming the most economical was the highest when the threshold was 1-3 times China's per capita GDP in 2023. **CONCLUSIONS** Ribociclib+AI scheme is more likely to be the most economical first-line treatment than abemaciclib+AI scheme and palbociclib+AI scheme in Chinese patients with HR+ advanced breast cancer when threshold is 1-3 times China's per capita GDP in 2023.

KEYWORDS　advanced breast cancer; hormone receptor-positive; abemaciclib; palbociclib; ribociclib; partitioned survival model; cost-utility analysis; incremental net monetary benefit

Δ**基金项目**　山东省医疗保障局购买服务项目（No.7422100030）

＊**第一作者**　硕士研究生。研究方向：药物经济学评价。E-mail：li_mengyuan_up@163.com

＃**通信作者**　副教授，硕士生导师，博士。研究方向：药物经济学评价、卫生政策研究。E-mail：cputianlei@163.com

乳腺癌是乳腺上皮细胞在多种致癌因子的作用下发生增殖失控的疾病，是我国女性第二常见的癌症，其年标化发病率和死亡率仍在缓慢上升[1]。乳腺癌患者的治疗成本较高，加之治疗还导致了一部分生产力损失，给我国社会带来较大的疾病负担[2-3]。

临床上诊断为乳腺癌的患者中有一半以上为激素受体阳性（hormone-receptor-positive，HR+）乳腺癌[4]，内分泌治疗是HR+晚期乳腺癌的主要治疗手段。芳香化酶抑制剂（aromatase inhibitors，AI）、氟维司群、他莫昔芬等内分泌治疗药物在单药治疗时代表现出良好的疗效，但其耐药后的疾病进展（progressive disease，PD）给临床治疗带来了困难和挑战，而细胞周期蛋白依赖性激酶（cyclin-dependent kinases，CDK）4/6抑制剂被认为可以通过调节肿瘤细胞的细胞周期而发挥抗肿瘤活性，避免了内分泌治疗药物耐药的问题[5-6]。

CDK4/6抑制剂的出现改变了HR+晚期乳腺癌的治疗格局，阿贝西利、哌柏西利和瑞波西利作为CDK4/6抑制剂中的代表性药物，已被多项临床试验证实其与内分泌治疗药物的联用可以显著改善HR+晚期乳腺癌患者的生存情况[7-8]。上述3种CDK4/6抑制剂联合AI的治疗方案均被我国《中国临床肿瘤学会（CSCO）乳腺癌诊疗指南2023》推荐用于未经内分泌治疗的HR+晚期乳腺癌患者[9]。尽管这3种药物均通过降价谈判进入了医保报销目录，但其每月的药品成本依旧在4 000元以上，对患者而言经济负担仍然较重，因此有必要对这3种CDK4/6抑制剂进行药物经济学评价，以合理规划医疗资源。本研究从中国医疗卫生体系角度，采用分区生存模型模拟患者20年的生存状态，以成本-效用分析法评估3种CDK4/6抑制剂分别联合AI在我国HR+晚期乳腺癌患者一线治疗中的经济性，以期为临床治疗决策提供依据。

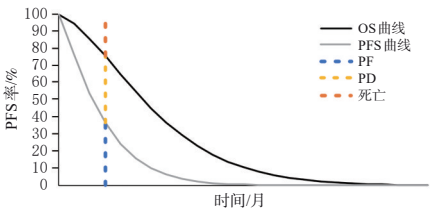
1　资料与方法

1.1　目标人群与研究方案

目标人群为未经晚期全身治疗或内分泌治疗的HR+晚期乳腺癌患者。研究方案包括：（1）阿贝西利（150 mg，口服，bid）+AI（来曲唑2.5 mg或阿那曲唑1 mg，口服，qd），连续用药28 d；（2）哌柏西利（125 mg，口服，qd，用药21 d后停药7 d）+AI（来曲唑2.5 mg或阿那曲唑1 mg，口服，qd，连续用药28 d）；（3）瑞波西利（600 mg，口服，qd用药21 d后停药7 d）+AI（来曲唑2.5 mg或阿那曲唑1 mg，口服，qd，连续用药28 d）。3种方案均以每4周为1个疗程，患者治疗至PD后转入二线治疗或最佳支持治疗。二线治疗方案包括内分泌治疗、化疗、靶向治疗等。

1.2　模型结构

本研究使用包含疾病无进展（progression-free，PF）、PD和死亡的三状态分区生存模型来模拟患者的健康状态（图1）。本研究从中国医疗卫生体系角度构建模型，所有患者均在PF状态下进入模型，接受研究方案的治疗，周期长度为4周，模拟时限为20年（此时超过95%的患者进入死亡状态）。当患者治疗至PD后接受二线治疗（内分泌治疗、化疗、靶向治疗）或最佳支持疗法。模型产出为各治疗方案的总成本和质量调整生命年（quality-adjusted life years，QALYs）。参考《中国药物经济学评价指南2020》以及近年中国的通货膨胀率，本研究采用5%的年贴现率对成本和效果进行贴现[10]。



PFS：无进展生存；OS：总生存。

图1　分区生存模型结构示意图

1.3　模型参数

1.3.1　疗效参数

由于阿贝西利、哌柏西利、瑞波西利3种药物之间缺乏头对头的临床试验，本研究通过网状Meta分析获得相对疗效。系统检索英文数据库（PubMed、ScienceDirect）和中文数据库（中国知网、维普网、万方数据）中自建库至2024年1月1日收录的研究论文或会议摘要。文献纳入标准包括：研究类型为前瞻性随机对照临床试验；研究对象为未经晚期全身治疗或内分泌治疗的绝经后HR+晚期乳腺癌患者；研究方案为阿贝西利/哌柏西利/瑞波西利+AI联合治疗vs. 安慰剂+AI治疗；结局指标至少包括PFS或OS，且数据有效。排除亚组分析以及总样本量少于30例的临床试验。

通过全面检索和严格筛选，本研究最终纳入了6项临床试验（MONARCH 3、MONARCH plus、PALOMA-1、PALOMA-2、PALOMA-4、MONALEESA-2）进行网状Meta分析，纳入试验的基本特征见表1。因部分研究发表的数据不完整，本研究又补充检索ClinicalTrial网站上的结果，获得PALOMA-2和PALOMA-4试验的OS数据，但仍无法获得MONARCH plus试验的OS数据。

使用Cochrane偏倚风险评估工具对临床试验的质量进行评估，结果显示，纳入研究的质量普遍较高。由于PALOMA-1试验采用了开放标签的研究设计，被认为在研究人员和受试者上存在高风险，详见图2。

以PFS和OS作为疗效指标，HR及95%CI分别作为疗效参数的基础值和上下限，采用R studio 4.2.3软件进行统计分析，采用I^2检验评估各研究间的异质性。结果显示，PFS的I^2=5%（P>0.1），OS的I^2=0（P>0.1），因此采用固定效应模型进行Meta分析。网状Meta分析的结果见表2。

1.3.2　生存曲线拟合

由于上述6项临床试验发布的生存曲线较多，目前暂无合适的方法同时对多个试验的生存曲线进行合并和拟合，因此本研究以单一试验的生存曲线为基础，通过HR绘制其他干预方案的生存曲线。在综合考虑了生

表1　纳入试验的基本特征

试验名	试验编号	研究设计	研究方案及例数	对照方案及例数	PFS		OS		来源
					中位随访时间/月	HR(95%CI)	中位随访时间/月	HR(95%CI)	
MONARCH 3	NCT02246621	Ⅲ期随机双盲	阿贝西利+AI(*n*=328)	安慰剂+AI(*n*=165)	17.8	0.540(0.418,0.698)	70.2	0.754(0.584,0.974)	文献[11－12]
MONARCH plus(cohort A)	NCT02763566	Ⅲ期随机双盲	阿贝西利+AI(*n*=207)	安慰剂+AI(*n*=99)	14.0/12.1[a]	0.499(0.346,0.719)	NR	NR	文献[13]
PALOMA-1	NCT00721409	Ⅱ期随机开放	哌柏西利+AI(*n*=84)	安慰剂+AI(*n*=81)	29.6/27.9[a]	0.488(0.319,0.748)	64.7	0.897(0.623,1.294)	文献[14－15]
PALOMA-2	NCT01740427	Ⅲ期随机双盲	哌柏西利+AI(*n*=444)	安慰剂+AI(*n*=222)	37.6/37.3[a]	0.563(0.461,0.687)	NR	0.956(0.777,1.177)	文献[16]、ClincialTrial
PALOMA-4	NCT02297438	Ⅲ期随机双盲	哌柏西利+AI(*n*=169)	安慰剂+AI(*n*=171)	52.8	0.677(0.529,0.867)	NR	0.947(0.698,1.286)	文献[17]、ClincialTrial
MONALEESA-2	NCT01958021	Ⅲ期随机双盲	瑞波西利+AI(*n*=334)	安慰剂+AI(*n*=334)	26.4	0.568(0.457,0.704)	80.0	0.76(0.63,0.93)	文献[18－19]

HR：风险比；CI：置信区间；a：原文献按照研究组和对照组分别汇报中位随访时间；NR：未报道。

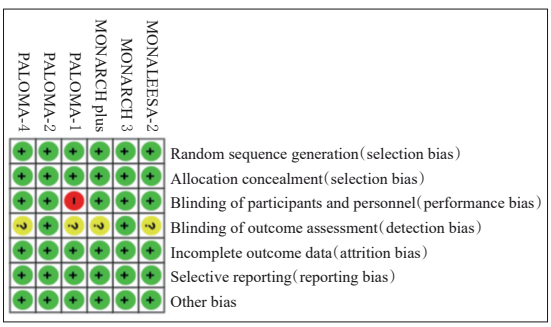


图2　偏倚风险评估结果

表2　纳入研究的网状Meta分析结果

指标	研究方案	HR	95%CI	参数分布
PFS	阿贝西利+AI vs.安慰剂+AI	0.53	(0.43,0.65)	Log-normal
	哌柏西利+AI vs.安慰剂+AI	0.59	(0.51,0.68)	Log-normal
	瑞波西利+AI vs.安慰剂+AI	0.57	(0.46,0.68)	Log-normal
OS	阿贝西利+AI vs.安慰剂+AI	0.75	(0.58,0.68)	Log-normal
	哌柏西利+AI vs.安慰剂+AI	0.94	(0.81,0.68)	Log-normal
	瑞波西利+AI vs.安慰剂+AI	0.76	(0.63,0.68)	Log-normal

存曲线的可用性、数据成熟度和随访时间后，本研究选择以MONALEESA-2试验安慰剂组患者的生存曲线为基础绘制生存曲线。使用Guyot等[20]建立的方法重构生存曲线，拟合模型包括标准参数模型（Exponential、Gamma、Gompertz、Weibull、Log-logistic、Log-normal）、一阶分数多项式模型（P＝－2、－1、－0.5、0、0.5、1、2、3）[21]和Royston-Parmar（RP）模型（hazard、normal、odds，K＝0～5）[22]。采用赤池信息准则（Akaike information criterion，AIC）、贝叶斯信息准则（Bayesian information criterion，BIC）和视觉检验方法选择最优拟合模型。以MONALEESA-2试验安慰剂组为基准，不同拟合模型的拟合结果见表3～表5。结合表3～表5的结果和视觉检验结果，本研究采用RP模型（normal，K＝5）拟合PFS曲线，采用RP模型（odds，K＝0）拟合OS曲线。原始生存曲线和拟合后生存曲线见图3。

表3　各标准参数模型的拟合优度（MONALEESA-2试验安慰剂组）

模型	PFS曲线的拟合优度		OS曲线的拟合优度	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Exponential	1 680.42	1 684.23	2 295.27	2 299.08
Gamma	1 677.89	1 685.51	2 234.74	2 242.36
Gompertz	1 680.34	1 687.97	2 257.01	2 264.63
Weibull	1 678.51	1 686.13	2 237.63	2 245.25
Log-logistic	1 681.04	1 688.66	2 233.59	2 241.22
Log-normal	1 678.08	1 685.71	2 244.19	2 251.81

表4　各一阶分数多项式模型的拟合优度（MONALEESA-2试验安慰剂组）

模型	PFS曲线的拟合优度		OS曲线的拟合优度	
	AIC	BIC	AIC	BIC
P=－2	1 811.90	1 828.82	2 452.63	2 477.81
P=－1	1 789.37	1 807.13	2 421.32	2 446.50
P=－0.5	1 760.77	1 778.53	2 391.06	2 401.30
P=0	1 753.08	1 770.84	2 385.41	2 392.35
P=0.5	1 739.87	1 751.17	2 326.24	2 346.50
P=1	1 711.06	1 721.28	2 310.59	2 331.64
P=2	1 695.87	1 703.52	2 285.76	2 301.06
P=3	1 675.41	1 678.53	2 267.17	2 276.12

表5　各RP模型的拟合优度（MONALEESA-2试验安慰剂组）

模型	PFS曲线的拟合优度		OS曲线的拟合优度	
	AIC	BIC	AIC	BIC
hazard_5	1 635.89	1 662.57	2 240.90	2 267.58
hazard_4	1 667.78	1 690.64	2 237.95	2 260.81
hazard_3	1 676.69	1 695.74	2 238.46	2 257.52
hazard_2	1 677.26	1 692.50	2 237.66	2 252.91
hazard_1	1 679.07	1 690.51	2 236.85	2 248.29
hazard_0	1 678.51	1 686.13	2 237.63	2 245.25
normal_5	1 629.83	1 656.51	2 241.70	2 268.38
normal_4	1 660.22	1 683.09	2 239.07	2 261.93
normal_3	1 670.90	1 689.96	2 238.17	2 257.22
normal_2	1 671.19	1 686.43	2 237.10	2 252.35
normal_1	1 677.27	1 688.70	2 235.72	2 247.15
normal_0	1 678.08	1 685.71	2 244.19	2 251.81
odds_5	1 634.35	1 661.03	2 241.12	2 267.80
odds_4	1 666.68	1 689.54	2 238.18	2 261.05
odds_3	1 676.55	1 695.60	2 237.85	2 256.91
odds_2	1 676.48	1 691.72	2 237.10	2 252.34
odds_1	1 682.60	1 694.03	2 235.17	2 246.60
odds_0	1 681.04	1 688.66	2 233.59	2 241.22

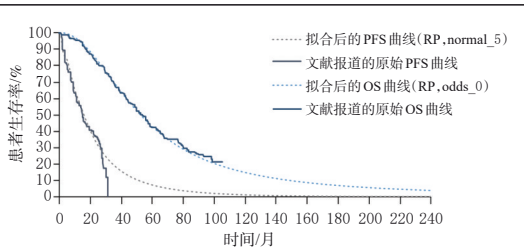


图3　原始生存曲线和拟合后生存曲线

1.3.3　不良反应发生率

CDK4/6抑制剂治疗相关不良反应主要包括血液学毒性、腹泻、肝肾功能损伤等，本研究将严重不良反应（3级及以上）纳入模型分析，并假设不良反应在模拟中以

给定的发生率发生，且PF状态和PD状态下的不良反应发生率一致。最终纳入分析的不良反应包括腹泻、呕吐、中性粒细胞减少、贫血、肝胆毒性、感染和肺栓塞，3种方案的不良反应发生率分别来自3项样本量较大的临床试验：MONARCH 3、PALOMA-2和MONALEESA-2，详见表6。

表6　不良反应发生率（%）

不良反应	阿贝西利+AI方案	哌柏西利+AI方案[16]	瑞波西利+AI方案[19]
腹泻	9.48[11]	1.35	2.40
呕吐	1.53[11]	0.90	3.89
中性粒细胞减少	23.85[11]	69.14	52.10
贫血	7.03[11]	5.86	3.59
肝胆毒性	10.09[11]	5.63	14.40
感染	4.89[23]	7.66	1.50
肺栓塞	2.80[23]	0.90	0.60

1.3.4　成本和效用参数

本研究从中国医疗体系角度进行分析，故仅纳入直接医疗成本。阿贝西利、哌柏西利、瑞波西利和AI的药品价格均来自米内网，临床试验中的AI包括来曲唑和阿那曲唑，其中来曲唑更为常用[24]，根据纳入文献中患者使用来曲唑和阿那曲唑的比例，本研究假设有80%的患者使用来曲唑治疗，20%的患者使用阿那曲唑。根据《中国临床肿瘤学会（CSCO）乳腺癌诊疗指南2023》和《中国乳腺癌随诊随访与健康管理指南（2022版）》确定患者的随访项目和随访频率[9,25]，且假设处于PD状态的患者随访频率加倍；检查项目的价格来自北京医疗服务价格公开文件[26]（表7）。处于PD状态的患者将接受二线治疗（包括内分泌治疗、化疗和靶向治疗）或最佳支持疗法，由于只有PALOMA-1和MONALEESA-2试验发布了二线治疗方案及接受二线治疗的患者比例，考虑到PALOMA-1试验的样本量较少，因此本研究采用MONALEESA-2试验中瑞波西利组的数据确定接受每种二线治疗方案的患者比例[19]。二线治疗成本和不良反应管理成本基于先前的文献研究[27－32]，并以5%的贴现率贴现至2024年；同时，根据《中国临床肿瘤学会（CSCO）乳腺癌诊疗指南2023》的不良反应管理建议，假设在发生3级及以上的中性粒细胞减少症和肝胆毒性时，患者会停止用药1周。

PF状态的效用来自一项瑞波西利相关临床试验的患者报告结局研究[33]。PD状态的效用值来自Lloyd等[34]的研究，这是一项关于乳腺癌效用值的经典研究。治疗过程中产生的不良反应会使患者产生不适，导致效用值降低，由不良反应导致的负效用来源于已发表的文献[33,35]。成本及效用参数见表8。

1.4　分析方法

1.4.1　增量分析

按照3种治疗方案总成本由低到高进行排序，并计算增量成本-效果比（incremental cost-effectiveness ratio，ICER）和增量净货币效益（incremental net monetary benefit，INMB）。ICER＝增量成本/增量效果，INMB＝增量效果×WTP阈值－增量成本，式中，WTP阈值为意愿支付（willingness-to-pay）阈值，在本研究中采用3倍我国

表7　随访项目的频率及价格

项目	频率/周期		价格/（元/次）	来源
	PF状态	PD状态		
门诊	0.25	0.50	70.00	北京市
血常规	0.25	0.50	15.00	北京市
肝功能检查	0.25	0.50	80.00	北京市
心电图	0.25	0.50	8.00	北京市
心脏超声	0.25	0.50	50.00	北京市
心肌标志物	0.25	0.50	250.00	北京市
肿瘤标志物CEA	0.25	0.50	40.00	北京市
肿瘤标志物CA125	0.25	0.50	95.00	北京市
肿瘤标志物CA153	0.25	0.50	95.00	北京市
胸部CT	0.08	0.17	135.00	北京市
胸部MRI	0.08	0.17	600.00	北京市
腹部超声	0.08	0.17	102.00	北京市
骨扫描	0.08	0.17	600.00	北京市

CEA：癌胚抗原；CA：癌抗原；CT：电子计算机断层扫描；MRI：磁共振成像。

表8　成本及效用参数

参数	基础值	下限	上限	参数分布	参数来源
年贴现率/%	5.0	0	8.0	Fixed	文献[10]
后续治疗患者比例/%					
内分泌治疗	57.22			Fixed	文献[19]
化疗	27.95			Fixed	文献[19]
靶向治疗	2.63			Fixed	文献[19]
最佳支持疗法	12.20			Fixed	文献[19]
药品价格/元					
阿贝西利（150 mg）	69.79	62.81	76.77	Gamma	米内网
哌柏西利（125 mg）	203.60	183.24	223.96	Gamma	米内网
瑞波西利（200 mg）	70.90	63.81	77.99	Gamma	米内网
来曲唑（2.5 mg）	3.55	3.20	3.90	Gamma	米内网
阿那曲唑（1.0 mg）	3.02	2.72	3.32	Gamma	米内网
随访成本/（元/周期）					
PF状态	295.50	265.95	325.05	Gamma	北京市
PD状态	591.00	531.90	650.10	Gamma	北京市
后续治疗成本/（元/周期）					
内分泌治疗	1 021.41	817.13	1 225.69	Gamma	文献[27]
化疗	2 814.56	2 252.78	3 376.33	Gamma	文献[27]
靶向治疗	85.12	68.09	102.14	Gamma	文献[27]
最佳支持疗法	1 668.57	459.15	4 598.72	Gamma	文献[28]
不良反应管理成本/（元/次）					
腹泻	2 254.41	2 028.97	2 479.85	Gamma	文献[29]
呕吐	303.33	273.00	333.67	Gamma	文献[29]
中性粒细胞减少	1 580.75	1 422.84	1 738.99	Gamma	文献[30]
贫血	1 821.20	1 638.98	2 003.42	Gamma	文献[30]
肝胆毒性	1 630.62	1 467.56	1 793.68	Gamma	文献[31]
感染	2 549.50	2 268.66	3 193.45	Gamma	文献[32]
肺栓塞	6 850.56	6 165.50	7 535.61	Gamma	文献[31]
效用					
PF状态	0.830	0.747	0.913	Beta	文献[33]
PD状态	0.443	0.399	0.487	Beta	文献[34]
腹泻	−0.060	−0.066	−0.054	Beta	文献[33]
呕吐	−0.050	−0.055	−0.045	Beta	文献[33]
中性粒细胞减少	−0.012	−0.013	−0.011	Beta	文献[33]
贫血	−0.029	−0.032	−0.026	Beta	文献[33]
肝胆毒性	−0.100	−0.110	−0.090	Beta	文献[35]
感染	−0.050	−0.055	−0.045	Beta	文献[33]
肺栓塞	−0.050	−0.055	−0.045	Beta	文献[33]

2023年人均国内生产总值（gross domestic product，GDP）。当ICER＜WTP或INMB＞0时，认为治疗方案具有经济性。据国家统计局发布的《2023年国民经济和社会发展统计公报》，2023年我国人均GDP为89 358元。

1.4.2　敏感性分析

通过单因素敏感性分析验证模型参数对结果的影响程度，参数变化范围根据参数来源确定，对于无法获得上下限的参数，假设其变化范围为±10%，贴现率在0～8%的范围内变动。单因素敏感性分析以旋风图呈现，根据各参数对ICER的影响程度，对影响较大的前20个参数绘制旋风图。通过1 000次蒙特卡罗模拟进行概率敏感性分析验证模型的稳健性，设定疗效参数服从Log-normal分布，成本参数服从Gamma分布，效用参数服从Beta分布，根据模拟结果绘制散点图和成本-效果可接受曲线。疗效参数范围及分布见表2，成本及效用参数范围及分布见表8。

2　结果

2.1　增量分析结果

模拟20年后，阿贝西利、哌柏西利、瑞波西利分别联合AI一线治疗HR+晚期乳腺癌的方案总成本分别为322 127.35、275 479.90、293 084.73元，并分别获得了3.714、3.304、3.604 QALYs。各方案的增量分析结果见表9。其中，瑞波西利+AI对比哌柏西利+AI的ICER为58 558.38元/QALY，小于设定的WTP阈值（268 074元），并且INMB＞0，说明瑞波西利+AI相比哌柏西利+AI方案更具经济性优势；阿贝西利+AI对比瑞波西利+AI的ICER为264 928.34元/QALY，小于设定的WTP阈值，并且INMB＞0，说明阿贝西利+AI方案对比瑞波西利+AI方案更具经济性优势。根据增量分析结果，当以3倍人均GDP为阈值，阿贝西利+AI方案的经济性最优，其次是瑞波西利+AI方案和哌柏西利+AI方案。

表9　增量分析结果

治疗方案	总成本	效果/QALYs	增量成本/元	增量效果/QALYs	ICER/（元/QALY）	INMB/元
哌柏西利+AI	275 479.90	3.304				
瑞波西利+AI	293 084.73	3.604	17 604.83	0.301	58 558.38	62 988.20
阿贝西利+AI	322 127.35	3.714	29 042.61	0.110	264 928.34	344.84

2.2　单因素敏感性分析结果

单因素敏感性分析结果显示，除了阿贝西利+AI对比瑞波西利+AI外，瑞波西利+AI对比哌柏西利+AI和阿贝西利+AI对比哌柏西利+AI的增量分析结果均较为稳健，无论模型参数如何变化，增量分析的结果始终不会反转，即阿贝西利和瑞波西利的经济性始终优于哌柏西利，因此本文仅展示阿贝西利+AI对比瑞波西利+AI的单因素敏感性分析旋风图（图4）。由图4可知，阿贝西利和瑞波西利的药品价格、疗效参数、年贴现率、健康状态效用值等参数对阿贝西利+AI对比瑞波西利+AI的ICER影响较大，部分ICER值甚至超过3倍人均GDP，提示这2个方案的增量分析结果并不稳健。

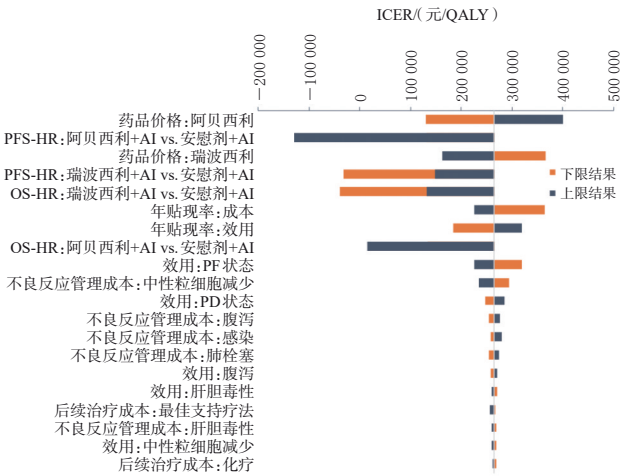


图4　阿贝西利+AI对比瑞波西利+AI方案的单因素敏感性分析旋风图

2.3　概率敏感性分析

通过1 000次蒙特卡罗模拟，得到了3种治疗方案的成本-效用散点图（图5），结果显示，散点分布均匀且集中，验证了分析模型的稳定性。成本-效果可接受曲线（图6）显示了在不同的WTP阈值下，各方案成为最经济方案的可能性。在以1倍我国2023年人均GDP为WTP阈值（89 358元/QALY）时，瑞波西利+AI方案更经济的可能性为94.2%。当阈值提高到3倍人均GDP（268 074元/QALY）时，瑞波西利+AI方案成为最经济方案的概率仍然最高（56.0%），阿贝西利+AI方案成为最经济方案的概率为43.7%。当WTP阈值小于48 000元/QALY时，哌柏西利+AI最有可能成为最经济的方案；当WTP阈值在48 000～330 000元/QALY之间时，瑞波西利+AI方案具有显著的经济性优势；而当WTP阈值大于330 000元/QALY时，阿贝西利+AI方案将占据优势地位。

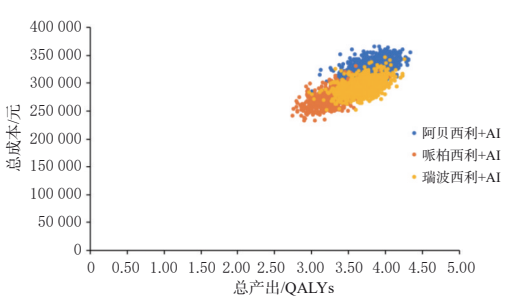


图5　成本-效用散点图

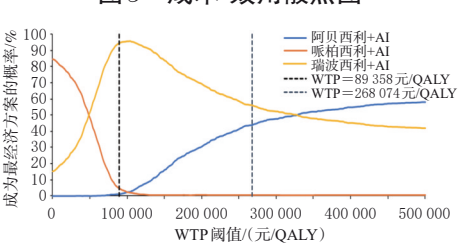


图6　成本-效果可接受曲线

3　讨论

本研究通过构建分区生存模型，对阿贝西利、哌柏西利、瑞波西利分别联合AI在HR+晚期乳腺癌初治患

者中的经济性进行了评价。增量分析结果显示，3种方案中，阿贝西利+AI的经济性最优，其次是瑞波西利+AI和哌柏西利+AI。但是单因素敏感性分析结果表明，阿贝西利+AI vs.瑞波西利+AI的增量分析结果并不稳健；概率敏感性分析结果则显示，当WTP阈值在1～3倍人均GDP之间，瑞波西利+AI成为最经济方案的概率最高。

分区生存模型可以避免Markov模型中的“无记忆”假设，并且更贴近观测到的原始生存曲线，被广泛用于肿瘤领域的药物经济学评价。分区生存模型的关键在于生存曲线的拟合和外推。由于标准参数模型只能捕捉到特定形状的生存曲线，容易忽略实际情况的复杂性，本研究在标准参数模型外，还考虑了灵活参数模型，包括一阶分数多项式模型和RP模型。经过拟合证明，在生存分析中，灵活参数模型会比标准参数模型更贴合实际的生存情况，特别是RP模型，这一拟合模型的应用使得本研究的准确性大大提高。

但本研究仍存在一定的局限性：(1)考虑到二阶分数多项式模型和受限样条模型的参数过多，在生存数据拟合和外推中存在较大的不确定性[36]，本研究在生存拟合中直接排除了这两种灵活参数模型，但这一做法的合理性值得商榷；(2)由于缺乏直接证据，本研究使用了网状Meta分析获取疗效参数，可能会给研究引入一定的偏差；(3)本研究直接使用了来自文献的不良反应处理费用，并且将因不良反应停药的时间统一为1周，这可能与实际诊疗环境不一致；(4)本研究根据临床试验和文献确定了后续治疗方案的比例和费用，可能与我国真实的诊疗情况有出入；(5)本研究使用的健康状态效用值并不来自中国人群，这在一定程度上影响了本研究结果在我国的适用性。

综上所述，本研究评估了阿贝西利、哌柏西利、瑞波西利分别联合AI作为HR+晚期乳腺癌患者一线治疗的经济性，当WTP阈值在1～3倍人均GDP之间时，瑞波西利联合AI更有可能成最具经济性的方案。

参考文献

[1] HAN B F, ZHENG R S, ZENG H M, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022[J]. J Natl Cancer Cent, 2024, 4(1): 47-53.

[2] 王乐，岳馨培，石菊芳，等. 我国既往二十年乳腺癌经济负担研究[J]. 中国慢性病预防与控制，2017，25(2)：143-146.
WANG L, YUE X P, SHI J F, et al. Study on the economic burden of breast cancer in China in the past twenty years[J]. Chin J Prev Contr Chronic Dis, 2017, 25(2): 143-146.

[3] 郭晓雷，孙建东，马吉祥，等. 山东省恶性肿瘤经济负担分析[J]. 中国公共卫生，2010，26(7)：813-816.
GUO X L, SUN J D, MA J X, et al. Economic burden of malignant neoplasms in Shandong Province[J]. Chin J Public Health, 2010, 26(7): 813-816.

[4] KOHLER B A, SHERMAN R L, HOWLADER N, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2011, featuring incidence of breast cancer subtypes by race/ethnicity, poverty, and state[J]. J Natl Cancer Inst, 2015, 107(6): djv048.

[5] SHERR C J, ROBERTS J M. CDK inhibitors: positive and negative regulators of G1-phase progression[J]. Genes Dev, 1999, 13(12): 1501-1512.

[6] KLEIN M E, KOVATCHEVA M, DAVIS L E, et al. CDK4/6 inhibitors: the mechanism of action may not be as simple as once thought[J]. Cancer Cell, 2018, 34(1): 9-20.

[7] LIU Y Y, WU J Y, JI Z Q, et al. Comparative efficacy and safety of different combinations of three CDK4/6 inhibitors with endocrine therapies in HR+/HER-2- metastatic or advanced breast cancer patients: a network meta-analysis[J]. BMC Cancer, 2023, 23(1): 816.

[8] PIEZZO M, CHIODINI P, RIEMMA M, et al. Progression-free survival and overall survival of CDK 4/6 inhibitors plus endocrine therapy in metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(17): 6400.

[9] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)乳腺癌诊疗指南2023[M]. 北京：人民卫生出版社，2023：101-109.
Chinese Society of Clinical Oncology Guidelines Working Committee. Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) breast cancer diagnosis and treatment guideline 2023[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2023: 101-109.

[10] 刘国恩. 中国药物经济学评价指南2020[M]. 北京：中国市场出版，2020：1-8.
LIU G E. guidelines for pharmaceutical economics evaluation in China 2020[M]. Beijing: China Market Press, 2020: 1-8.

[11] JOHNSTON S, MARTIN M, LEO A D, et al. MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer[J]. NPJ Breast Cancer, 2019, 5: 5.

[12] GOETZ M P, TOI M, HUOBER J, et al. LBA15 MONARCH 3: interim overall survival (OS) results of abemaciclib plus a nonsteroidal aromatase inhibitor (NSAI) in patients (PTS) with HR+, HER2- advanced breast cancer (ABC)[J]. Ann Oncol, 2022, 33: S1384.

[13] ZHANG Q Y, SUN T, YIN Y M, et al. MONARCH plus: abemaciclib plus endocrine therapy in women with HR+/HER2- advanced breast cancer: the multinational randomized phase Ⅲ study[J]. Ther Adv Med Oncol, 2020, 12: 1758835920963925.

[14] FINN R S, CROWN J P, LANG I, et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study[J]. Lancet Oncol, 2015, 16(1): 25-35.

[15] FINN R S, BOER K, BONDARENKO I, et al. Overall survival results from the randomized phase 2 study of pal-

bociclib in combination with letrozole versus letrozole alone for first-line treatment of ER+/HER2-advanced breast cancer (PALOMA-1, TRIO-18) [J]. Breast Cancer Res Treat, 2020, 183(2): 419-428.

[16] RUGO H S, FINN R S, DIÉRAS V, et al. Palbociclib plus letrozole as first-line therapy in estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer with extended follow-up[J]. Breast Cancer Res Treat, 2019, 174(3): 719-729.

[17] XU B H, HU X C, LI W, et al. Palbociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in Asian postmenopausal women with oestrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: primary results from PALOMA-4[J]. Eur J Cancer, 2022, 175: 236-245.

[18] HORTOBAGYI G N, STEMMER S M, BURRIS H A, et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase Ⅲ trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer[J]. Ann Oncol, 2019, 30(11): 1842.

[19] HORTOBAGYI G N, STEMMER S M, BURRIS H A, et al. Overall survival with ribociclib plus letrozole in advanced breast cancer[J]. N Engl J Med, 2022, 386(10): 942-950.

[20] GUYOT P, ADES A E, OUWENS M J, 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.

[21] WIKSTEN A, HAWKINS N, PIEPHO H P, et al. Nonproportional hazards in network meta-analysis: efficient strategies for model building and analysis[J]. Value Health, 2020, 23(7): 918-927.

[22] ROYSTON P, PARMAR M K. Flexible parametric proportional-hazards and proportional-odds models for censored survival data, with application to prognostic modelling and estimation of treatment effects[J]. Stat Med, 2002, 21(15): 2175-2197.

[23] GOETZ M P, TOI M, CAMPONE M, et al. MONARCH 3: abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer [J]. J Clin Oncol, 2017, 35(32): 3638-3646.

[24] YANG J, ZHAO B, LING X L, et al. Palbociclib plus endocrine therapy in hormone receptor-positive and HER2 negative metastatic breast cancer: a multicenter real-world study in the northwest of China[J]. BMC Cancer, 2023, 23(1): 103.

[25] 国家肿瘤质控中心乳腺癌专家委员会,北京乳腺病防治学会健康管理专业委员会. 中国乳腺癌随诊随访与健康管理指南:2022版[J]. 中华肿瘤杂志, 2022, 44(1): 1-28.
Breast Cancer Expert Committee of National Cancer Quality Control Center, Health Management Professional Committee of Beijing Breast Disease Prevention and Control Society. Comprehensive management guideline for breast cancer follow-up and healthcare: 2022 edition[J]. Chin J Oncol, 2022, 44(1): 1-28.

[26] 北京市海淀区人民政府. 医疗服务价格查询[EB/OL]. (2019-05-25)[2024-04-22]. https://zyk.bjhd.gov.cn/sjkf/wsyl/201905/t20190515_4318860.shtml.
Haidian District People's Government of Beijing. Medical service price inquiry [EB/OL]. (2019-05-25)[2024-04-22]. https://zyk.bjhd.gov.cn/sjkf/wsyl/201905/t20190515_4318860.shtml.

[27] YANG J P, HAN J Q, TIAN M L, et al. Cost-effectiveness of ribociclib for hormone receptor-positive HER2-negative advanced breast cancer[J]. Cancer Manag Res, 2020, 12: 12905-12913.

[28] 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: 984.

[29] DRANITSARIS G, YU B, KING J, et al. Nab-paclitaxel, docetaxel, or solvent-based paclitaxel in metastatic breast cancer: a cost-utility analysis from a Chinese health care perspective[J]. Clinicoecon Outcomes Res, 2015, 7: 249-256.

[30] WU B, DONG B J, XU Y J, et al. Economic evaluation of first-line treatments for metastatic renal cell carcinoma: a cost-effectiveness analysis in a health resource-limited setting[J]. PLoS One, 2012, 7(3): e32530.

[31] LUO X, ZHOU Z, ZENG X H, et al. Cost-effectiveness of ensartinib, crizotinib, ceritinib, alectinib, brigatinib and lorlatinib in patients with anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer in China[J]. Front Public Health, 2022, 10: 985834.

[32] ZHU W T, ZHENG M M, XIA P P, et al. Cost-effectiveness of palbociclib plus fulvestrant as second-line therapy of women with HR+/HER2- advanced breast cancer: a Chinese healthcare system perspective[J]. Front Oncol, 2023, 13: 1068463.

[33] MISTRY R, MAY J R, 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.

[34] LLOYD A, NAFEES B, NAREWSKA J, et al. Health state utilities for metastatic breast cancer[J]. Br J Cancer, 2006, 95(6): 683-690.

[35] DARVISHI A, DAROUDI R, FAZAELI A A. Cost-utility analysis of palbociclib + letrozole and ribociclib + letrozole versus letrozole monotherapy in the first-line treatment of metastatic breast cancer in Iran using partitioned survival model[J]. Health Econ Rev, 2023, 13(1): 53.

[36] COPE S, CHAN K, CAMPBELL H, et al. A comparison of alternative network meta-analysis methods in the presence of nonproportional hazards: a case study in first-line advanced or metastatic renal cell carcinoma[J]. Value Health, 2023, 26(4): 465-476.

（收稿日期：2024-05-05　修回日期：2024-07-10）
（编辑：孙　冰）