

库莫西利联合氟维司群二线治疗HR+/HER2-局部晚期或转移性乳腺癌患者的药物经济学评价[△]

刘冉^{1,2*}, 高胜男³, 李从欣¹, 张羽曦¹, 张冉冉¹, 王阅^{1,2}, 刘紫怡^{1,2}, 刘国强^{1#}(1. 河北医科大学第三医院药学部, 石家庄 050051; 2. 河北医科大学研究生学院, 石家庄 050017; 3. 河北省药物与卫生技术综合评估学会, 石家庄 050051)

中图分类号 R956 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2026)08-1033-06
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2026.08.11



摘要 目的 从我国卫生体系角度出发, 评价库莫西利联合氟维司群二线治疗激素受体阳性(HR+)/人表皮生长因子受体2阴性(HER2-)局部晚期或转移性乳腺癌患者的经济性。方法 根据CULMATE-1研究结果构建分区生存模型, 模拟时限设置为15年, 循环周期为28 d, 计算库莫西利联合氟维司群相较于氟维司群单药二线治疗HR+/HER2-乳腺癌的增量成本-效果比(ICER); 采用单因素敏感性分析和概率敏感性分析评估模型的稳健性, 同时开展库莫西利降价的情境分析并测算达到本研究意愿支付(WTP)阈值所需的降价幅度和价格。结果 基础分析结果显示, 与氟维司群单药方案相比, 库莫西利联合氟维司群方案可使患者多获得0.823质量调整生命年(QALY), 对应的ICER为371 696.26元/QALY, 高于WTP阈值(199 330元/QALY)。单因素敏感性分析结果显示, 库莫西利成本、折现率、疾病进展和无进展生存期状态效用值对ICER有较大的影响; 单因素敏感性分析和概率敏感性分析都验证了模型结果的稳健性。情境分析结果表明, 当库莫西利分别降价30%、55%、85%时, 对应的ICER值分别低于我国3、2、1倍2025年人均GDP, 具有经济性的概率分别为3.00%、94.90%、100%; 当库莫西利(60 mg)成本下降52.6%至50.96元时, ICER方可低于本研究的WTP阈值。结论 当WTP阈值为2倍2025年我国人均GDP时, 相比于氟维司群单药方案, 库莫西利联合氟维司群二线治疗HR+/HER2-局部晚期或转移性乳腺癌不具有经济性优势, 需进行合理降价, 才能减轻患者的经济负担。

关键词 库莫西利; 氟维司群; 乳腺癌; 激素受体阳性; 人表皮生长因子受体2阴性; 周期蛋白依赖性激酶2/4/6抑制剂; 分区生存模型; 药物经济学

Pharmacoeconomic evaluation of culmesticiclib combined with fulvestrant in the second-line treatment of HR+/HER2- locally advanced or metastatic breast cancer

LIU Ran^{1,2*}, GAO Shengnan³, LI Congxin¹, ZHANG Yuxi¹, ZHANG Ranran¹, WANG Yue^{1,2}, LIU Ziyi^{1,2}, LIU Guoqiang¹(1. Dept. of Pharmacy, Hebei Medical University Third Hospital, Shijiazhuang 050051, China; 2. School of Graduate, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China; 3. Hebei Society for Integrated Drug and Health Technology Assessment, Shijiazhuang 050051, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To evaluate the cost-effectiveness of culmesticiclib combined with fulvestrant as second-line treatment for patients with hormone receptor-positive(HR+)/human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) locally advanced or metastatic breast cancer, within the context of the Chinese healthcare system. **METHODS** A partitioned survival model was established based on the CULMATE-1 study, with a simulation time horizon set at 15 years and a cycle length of 28 days. The incremental cost-effectiveness ratio (ICER) of culmesticiclib combined with fulvestrant versus fulvestrant monotherapy as second-line treatment for HR+/HER2- breast cancer was calculated. One-way sensitivity analysis and probabilistic sensitivity analysis were performed to assess the robustness of the model. Meanwhile, scenario analysis of culmesticiclib price reduction was conducted; the required price reduction and price to reach the willingness-to-pay (WTP) threshold in this study were calculated. **RESULTS** The results of the base-case analysis indicated that, compared with the fulvestrant monotherapy regimen, culmesticiclib combined with fulvestrant yielded an additional 0.823 quality-adjusted life year (QALY), with a corresponding ICER of 371 696.26 yuan/QALY, which exceeded the WTP threshold (199 330 yuan/QALY). The results of the univariate sensitivity analysis indicated that the cost of culmesticiclib, the discount rate, the utility values for progression disease and progression free survival status were significant factors influencing the ICER; both the univariate sensitivity analysis and the probabilistic sensitivity analysis validated the

robustness of the model results. Scenario analysis indicated that when the price of culmesticiclib was reduced by 30%, 55% and 85% respectively, the corresponding ICER values fell below 3, 2, and 1 times China's per capita GDP in 2025, with the probability of cost-effectiveness being 3.00%, 94.90%, 100%.

[△] 基金项目 河北省自然科学基金项目(No.H2024206062)

* 第一作者 硕士研究生。研究方向: 药物经济学。E-mail: 2449898635@qq.com

通信作者 主任药师, 硕士生导师, 硕士。研究方向: 药物经济学、卫生技术评估、合理用药。E-mail: 36700774@hebmh.edu.cn

When the cost of culmicerlib (60 mg) was reduced by 52.6% to 50.96 yuan, the ICER value met the WTP threshold established in this study. **CONCLUSIONS** When the WTP threshold is set at twice China's per capita GDP in 2025, second-line treatment with culmicerlib combined with fulvestrant for HR+/HER2- locally advanced or metastatic breast cancer does not exhibit cost-effectiveness advantage over fulvestrant monotherapy. Therefore, a reasonable price reduction is required to alleviate the financial burden on patients.

KEYWORDS culmicerlib; fulvestrant; breast cancer; hormone receptor-positive; human epidermal growth factor receptor 2-negative; cyclin-dependent kinase 2/4/6 inhibitor; partitioned survival model; pharmacoeconomics

乳腺癌是中国女性最常见的恶性肿瘤之一,其发病率持续快速上升。2024年中国新发乳腺癌病例为30.4万例,占全部女性新发恶性肿瘤的15.6%^[1]。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-)乳腺癌是最常见的乳腺癌类型,约占所有乳腺癌病例的70%^[2]。《中国临床肿瘤学会(CSCO)乳腺癌指南(2025版)》等指南将周期蛋白依赖性激酶4/6(cyclin-dependent kinase 4/6, CDK4/6)抑制剂联合内分泌治疗作为HR+/HER2-晚期乳腺癌的治疗方案^[3-4]。该联合方案的应用显著延长了患者的生存期,改善了疾病预后,但临床实践仍面临严峻挑战——多数患者最终会因继发性耐药,进而出现疾病进展(progressive disease, PD)^[5-6]。与此同时,这类药物组合本身还存在临床疗效有限、骨髓抑制等不良反应显著的问题,尚无法完全满足当前临床治疗的迫切需求^[7]。

库莫西利是我国开发的一种全球首创的CDK2/4/6抑制剂,临床前研究证实,库莫西利对CDK2和CDK4的抑制活性强于哌柏西利、阿贝西利等,其增强的CDK2和CDK4抑制活性可能有助于在临床上延缓CDK4/6抑制剂耐药性的产生,并减少骨髓抑制的发生^[8]。氟维司群是一种可选择性下调雌激素受体的内分泌治疗药物,可完全抑制雌激素受体信号传导及下游信号通路,阻止雌激素的促肿瘤细胞生长作用^[9]。该药已被《中国临床肿瘤学会(CSCO)乳腺癌指南(2025版)》推荐,用于HR+/HER2-乳腺癌的治疗。一项随机、双盲、平行对照的Ⅲ期临床研究(CULMATE-1)评估了库莫西利联合氟维司群在内分泌经治的晚期HR+/HER2-乳腺癌患者中的疗效和安全性,结果显示,联合组患者的中位无进展生存期(progression-free survival, PFS)为16.62个月,较对照组(单用氟维司群)患者的PFS延长了9.16个月;且联合组较对照组的PD/死亡风险降低64%[风险比(hazard ratio, HR)=0.36, $P<0.0001$]^[10]。基于该研究,2025年12月,国家药监局批准库莫西利胶囊上市,用于联合氟维司群治疗既往内分泌经治的HR+/HER2-局部晚期或转移性乳腺癌患者。然而,该药品上市价格较高,可能带来沉重的医疗经济负担,且目前缺乏相关的药物经济学评价。因此,本研究拟通过构建分区生存模型,评估库莫西利联合氟维司群二线治疗HR+/HER2-局部晚期或转移性乳腺癌患者的经济性,为临床用药与卫生决策提供参考。

1 资料与方法

1.1 目标人群和干预措施

本研究的目标人群设定如下:年龄18~75岁,经组织病理学确诊为HR+/HER2-、不可切除的局部晚期或转移性乳腺癌女性患者;美国东部肿瘤协作组(ECOG)评分0~1分者;既往在辅助或晚期阶段接受过不超过一线的内分泌治疗,同时允许接受过不超过一线化疗,且在治疗期间或结束后出现PD者。模型所需的生存结局、不良反应发生率等关键临床参数主要参考CULMATE-1研究^[10]。该研究为一项在中国56个研究中心开展的Ⅲ期多中心、开放标签随机对照试验,尽管其纳入与排除标准相对严格,但入组人群的临床特征与中国临床实践中HR+/HER2-不可切除的局部复发或转移性乳腺癌女性患者高度契合^[11],研究结果在我国目标人群中具有良好的外推适用性,故本研究选择其作为核心参数来源。

CULMATE-1研究共筛选出293例患者,按2:1随机分配至库莫西利联合氟维司群(联合组,194例)或氟维司群(对照组,99例)。参照库莫西利和氟维司群药品说明书,联合组患者接受库莫西利(180 mg,口服, qd, 28 d为一周期)联合氟维司群(500 mg,肌肉注射,28 d为一周期,第1个周期的第1天和第15天各用药1次,此后每周期的第1天给药)治疗,对照组患者则接受氟维司群治疗(用法用量同联合组)。两组均治疗至患者进入PD状态或死亡。因CULMATE-1研究未披露患者发生PD后的治疗方案,根据相关文献^[12],本研究假设患者在PD后均接受最佳支持治疗,包括抗体偶联药物、除一线治疗外的其他内分泌药物以及化疗药物。

1.2 模型结构

利用Excel 2019软件,根据CULMATE-1研究数据和乳腺癌的疾病发展过程构建分区生存模型。模型包括3种互斥的健康状态,分别为PFS、PD和死亡,各状态转移情况见图1。假设两组治疗方案的初始患者队列均处于PFS状态,将模型的循环周期设为28 d(依据CULMATE-1研究的给药方案制定),每个周期中的患者均处于上述3种状态之一,并接受相应治疗。运行15年后,对照组99%以上患者处于死亡状态,故设置模型的模拟时限为15年。模型的主要输出指标包括质量调整生命年(quality-adjusted life year, QALY)、增量QALY、总成本和增量成本,通过计算库莫西利联合氟维司群方案相对于氟维司群单药方案的增量成本-效果比(incre-

mental cost-effectiveness ratio, ICER)来评价方案的经济性。参考《中国药物经济学评价指南(2025中英双语版)》^[13],本研究中的成本和效用值均采用4.5%的折现率,意愿支付(willingness-to-pay, WTP)阈值设为2025年我国2倍人均国内生产总值(gross domestic product, GDP),即199 330元/QALY。

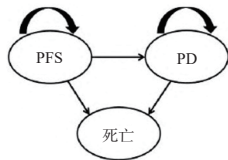


图1 分区生存模型

1.3 生存曲线的拟合和外推

本研究拟基于CULMATE-1研究的总生存(overall survival, OS)曲线与PFS曲线,获取不同健康状态下的患者分布比例,进而开展成本-效用分析。由于CULMATE-1研究仅公布了随访期内OS曲线与PFS曲线对应的患者比例数据,对于超出随访期的长期生存数据,则需借助参数法对生存曲线进行重构、拟合与外推。对此,本研究首先使用Web Plot Digitizer软件从原始生存曲线取点;之后,利用R语言4.4.3软件重构两组患者的个体水平数据,并采用相应的参数分布(包括Exponential、Gamma、Gompertz、Weibull、Log-logistic、Log-normal、Gen-gamma分布)对重构的个体水平数据进行生存分析拟合^[14];最后,根据赤池信息量准则(Akaike information criterion, AIC)和贝叶斯信息量准则(Bayesian information criterion, BIC),选择AIC、BIC值最小的分布,并结合视觉检验选取最终的最优拟合分布^[15]。本研究最终选择Log-normal分布来拟合联合组患者的PFS曲线和OS曲线,选择Gamma、Log-logistic分布来拟合对照组的PFS曲线和OS曲线。两组患者的生存曲线拟合情况及AIC、BIC值分别见图2、表1,最优拟合分布及参数见表2。

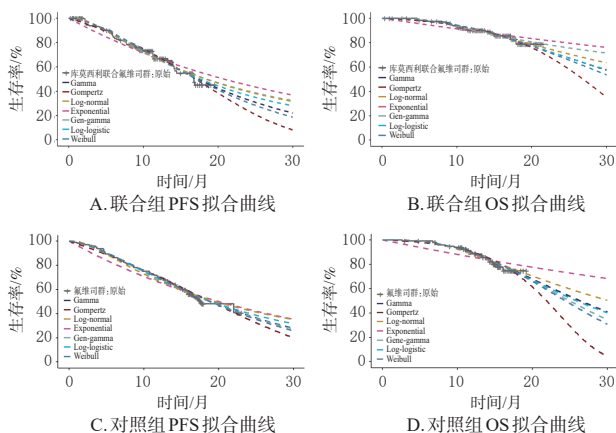


图2 两组患者生存曲线拟合情况

1.4 模型参数

本研究从中国卫生体系角度出发,仅纳入直接医疗成本,包括二线治疗药物成本、随访成本、不良反应处理

表1 生存曲线拟合分布的AIC、BIC值

生存曲线	组别	参数	Weibull	Log-logistic	Log-normal	Gompertz	Exponential	Gen-gamma	Gamma
PFS曲线	联合组	AIC	544.403 7	543.883 2	542.196 5	549.247 2	556.285 9	544.187 8	543.566 6
		BIC	550.943 5	550.418 9	548.732 2	555.782 9	559.553 8	553.991 3	550.102 3
	对照组	AIC	811.039 3	811.181 5	815.932 4	814.621 5	822.145 2	812.899 5	810.915 5
		BIC	817.512 2	817.654 4	822.405 3	821.094 4	825.381 6	822.608 8	817.388 4
OS曲线	联合组	AIC	264.566 0	264.249 3	262.879 6	268.324 8	275.378 7	264.030 9	263.912 5
		BIC	271.101 7	270.785 0	269.415 3	274.860 5	278.646 5	273.834 5	270.448 3
	对照组	AIC	173.340 1	173.234 7	174.123 4	174.814 1	184.441 5	175.315 7	173.408 5
		BIC	178.530 4	178.424 9	179.313 6	180.004 3	187.036 6	183.101 1	178.598 7

表2 最优拟合分布及参数

组别	生存曲线	最优拟合分布	参数值
联合组	PFS曲线	Log-normal	meanlog=2.908;sdlog=1.026
	OS曲线	Log-normal	meanlog=3.709;sdlog=0.903
对照组	PFS曲线	Gamma	shape=1.643;rate=0.070
	OS曲线	Log-logistic	shape=2.741;scale=25.957

meanlog: 平均值; sdlog: 标准差; shape: 形状参数; rate: 率参数; scale: 尺度参数。

成本、最佳支持治疗成本及临终关怀治疗成本等。为简化模型,本研究根据《美国国家癌症研究所不良事件通用术语标准5.0版》,仅纳入CULMATE-1研究报告的3级及以上且发生率 $\geq 5\%$ 的不良反应,包括贫血、中性粒细胞减少症、白细胞减少症以及低血钾等。不良反应发生率均来自CULMATE-1研究^[10]。药品价格为药智网中2025年各药品在各省份中标价的中位数。由于药智网未公开库莫西利胶囊的挂网价格,笔者通过咨询该药品生产企业获取库莫西利胶囊(60 mg \times 28粒)的官方拟定价格为3 010.13元,此价格与北京、重庆、广东、上海等地区药房实际销售价格一致。其余所需成本数据均来源于已发表的相关文献^[11,16-20],并通过中国居民消费价格指数调整至2025年价格水平,确保成本核算的时效性与准确性。

由于CULMATE-1研究无针对我国HR+/HER2-乳腺癌患者的健康效用值,故本研究的效用值参考其他文献^[21-22],分别取PFS和PD状态的效用值为0.837和0.443。此外,本研究还考虑了不良反应导致的效用损失^[18-20,23]。模型参数设置见表3。

1.5 敏感性分析

本研究围绕各项参数开展单因素敏感性分析和概率敏感性分析,以验证模型的稳定性。药品价格的取值范围以2025年药智网公布的中标最低价与最高价为参照;其余参数的取值范围优先依据其95%置信区间设定;对于未明确95%置信区间的参数,参考张森等^[22]的研究,将其变动范围设为基准值的 $\pm 20\%$ 。通过改变参数的变化临界值进行单因素敏感性分析,以探究参数变化对ICER的影响程度。概率敏感性分析通过二阶蒙特卡罗模拟1 000次来进行,结果以成本-效果散点图和成本-效果可接受曲线来展示。概率性敏感性分析中,假设本研究涉及的成本参数均服从Gamma分布,效用值和不良反应发生率参数均服从Beta分布,其余参数同样服从Gamma分布(见表3)。

表3 模型参数设置

参数	均值	下限	上限	分布	来源
成本元					
Gamma					
库莫西利(60 mg)	107.50	86.00	129.01		生产企业
氟维司群(250 mg)	398.79	151.30	2 306.00		药智网
随访成本	1 450.37	1 160.30	1 740.44		[16]
最佳支持治疗	2 642.03	2 113.62	3 170.44		[11]
临终关怀治疗	13 836.47	11 069.18	16 603.76		[17]
不良反应处理成本/元					
Gamma					
贫血	3 558.74	2 846.99	4 270.49		[18]
白细胞减少症	615.24	492.19	738.29		[19]
中性粒细胞减少症	3 209.59	2 567.67	3 851.51		[19]
低钾血症	4 709.08	3 767.26	5 650.90		[20]
不良反应发生率					
Beta					
联合组贫血	0.108	0.086	0.130		[10]
联合组白细胞减少症	0.150	0.120	0.180		
联合组中性粒细胞减少症	0.247	0.198	0.296		
联合组低钾血症	0.144	0.115	0.173		
对照组白细胞减少症	0.030	0.024	0.036		
对照组中性粒细胞减少症	0.040	0.032	0.048		
对照组低钾血症	0.010	0.008	0.012		
效用					
Beta					
PFS	0.837	0.753	0.921		[21]
PD	0.443	0.399	0.487		[21-22]
贫血负效用	0.070	0.056	0.084		[18]
白细胞减少症负效用	0.050	0.040	0.060		[19]
中性粒细胞减少症负效用	0.130	0.104	0.156		[20]
低钾血症负效用	0.030	0.024	0.036		[23]
接受后续治疗的患者比例					
Gamma					
联合组	0.505	0.404	0.606		[10]
对照组	0.303	0.242	0.363		[10]
折现率	0.045	0	0.05	fixed	[13]

1.6 情境分析

鉴于库莫西利上市定价较高,本研究进一步开展价格敏感性分析,探索其在分别降价 30%、55%、80%、85% 4 种情景下,库莫西利联合氟维司群方案相较于氟维司群单药方案的 ICER 变化趋势,以及当 WTP 阈值为我国 2 倍人均 GDP 时,上述联合方案具有经济性时的库莫西利(60 mg)降价幅度和价格。

2 结果

2.1 基础分析结果

在本研究设定的时限内,相较于氟维司群单药方案,库莫西利联合氟维司群方案治疗 HR+/HER2- 晚期转移性乳腺癌可多获得 0.823 QALY 的健康产出,同时多花费 305 827.32 元治疗成本, ICER 为 371 696.26 元/QALY,该数值远高于本研究的 WTP 阈值(199 330 元/QALY)(表 4),因此,库莫西利联合氟维司群方案相较于氟维司群单药二线治疗 HR+/HER2- 局部晚期或转移性乳腺癌不具备经济性。

表 4 基础分析结果

方案	总成本/元	增量成本/元	效用/QALYs	增量效用/QALYs	ICER(元/QALY)
库莫西利联合氟维司群	382 034.54	305 827.32	2.702	0.823	371 696.26
氟维司群	76 207.22		1.879		

2.2 敏感性分析结果

单因素敏感性分析结果(图 3)显示,所有不确定因素在指定范围内变动时,库莫西利联合氟维司群方案相较于氟维司群单药方案的 ICER 值均大于 WTP 阈值,证明基础分析结果稳健。库莫西利成本、折现率、PD 状态效用值和 PFS 状态效用值都对 ICER 值有一定影响,其他参数变动对 ICER 的影响并不显著。

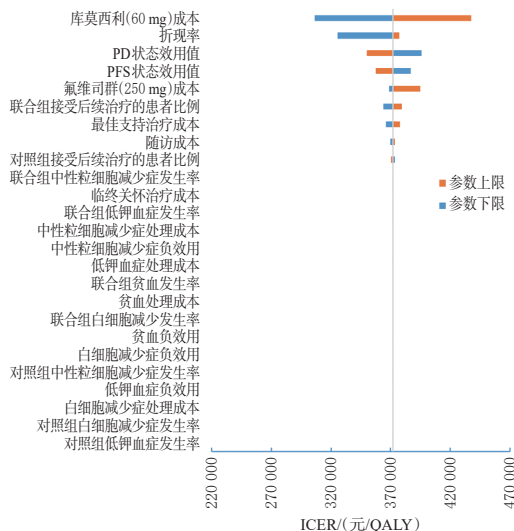


图 3 单因素敏感性分析

由成本-效果散点图(图 4)可知,当 WTP 阈值设定为 2025 年我国 2 倍人均 GDP(即 199 330 元/QALY)时,所有 ICER 值均分布于成本-效果分析的第一象限,且显著高于该 WTP 阈值。这一结果提示,在既定的 WTP 阈值下,库莫西利联合氟维司群方案具有经济性的概率为 0。成本-效果可接受曲线(图 5)也验证了这一点:随着 WTP 阈值的逐步提升,库莫西利联合氟维司群方案具有经济性的概率也随之增大,当 WTP 阈值增长为 445 000 元/QALY 时,该联合方案具有经济性的概率为 100%。

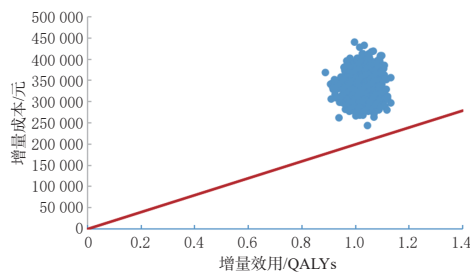


图 4 成本-效果平面散点图

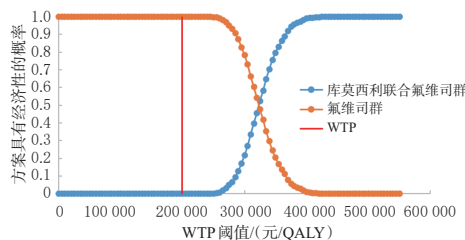


图 5 成本-效果可接受曲线

2.3 情境分析结果

由表5可知,随着库莫西利价格的降低,库莫西利联合氟维司群方案相较于氟维司群单药方案的ICER值也随之下落。当库莫西利分别降价30%、55%、80%、85%时,对应的ICER值依次为273 359.21、191 411.66、109 464.12、93 074.61元/QALY,库莫西利联合氟维司群方案具有经济性的概率分别约为3.00%、94.90%、100%、100%。另经计算,库莫西利(60 mg)需降价52.6%,对应价格为50.96元,方可低于本研究的WTP阈值,联用方案具有经济性的概率将达到89.5%。

3 讨论

库莫西利作为一种新型CDK2/4/6抑制剂,成功突破了现有疗法的耐药瓶颈。其通过同时靶向抑制CDK2/4/6信号通路,可显著降低HR+/HER2-乳腺癌患者的PD风险,为这类患者带来了全新的治疗选择。除该适应证外,2025年7月,库莫西利联合氟维司群用于HR+/HER2-局部晚期或转移性乳腺癌患者的初始内分泌治疗,在中国的上市申请也成功递交。在2025年欧洲肿瘤内科学会上,该适应证的CULMATE-2临床研究^[24]结果首次公布:库莫西利联合氟维司群对比氟维司群单药治疗的中位PFS分别为尚未达到和20.2个月,PD或死亡风险显著降低44%(HR=0.56, P=0.000 4);联合组经确认的客观缓解率显著高于对照组(59.3% vs. 42.3%, P=0.000 9),中位缓解持续时间亦显著延长(尚未达到 vs. 16.7个月, HR=0.45, P=0.006 4)。安全性数据显示,治疗相关不良事件以1~2级为主,总体易于管理;≥3级中性粒细胞减少等骨髓抑制相关毒性发生率仅为20.3%,提示该联合方案在长期治疗中的安全性可控且耐受性良好。

目前,由于库莫西利上市时间较短,国内外尚无相关经济学评价研究。本研究从我国卫生体系角度出发,利用分区生存模型,探讨了库莫西利联合氟维司群用于既往接受内分泌经治的HR+/HER2-局部晚期或转移性乳腺癌患者的经济性。基础分析结果显示,以2025年我国2倍人均GDP(199 330元/QALY)作为WTP阈值时,库莫西利联合氟维司群方案相较于氟维司群单药方案的ICER值为371 696.26元/QALY,显著高于该阈值,即联合方案不具有经济性。单因素敏感性分析结果显示,库莫西利成本、折现率、PD和PFS状态效用值以及氟维司群成本对ICER有较大影响,但无论所有参数在取值范围内如何变化,均不能使结果反转,表明模型结果稳健。概率敏感性分析同时也验证了模型结果的稳健性。情境分析表明,当库莫西利分别降价30%、55%、

85%时,对应的ICER值分别低于我国3、2、1倍人均GDP,方案具有经济性的概率随降价幅度扩大呈显著增加趋势。本研究进一步测算发现,当库莫西利(60 mg)价格下降52.6%至50.96元时,在本研究设定的WTP阈值下,联用方案具有经济性的概率将达到89.5%。

自2015年CDK4/6抑制剂获批上市以来,CDK4/6抑制剂联合内分泌治疗作为HR+/HER2-晚期乳腺癌患者二线治疗方案的疗效已得到证实。例如,Zhang等^[25]评价了哌柏西利联合氟维司群二线治疗中国HR+/HER2-局部晚期或转移性乳腺癌患者的经济性,结果显示,模拟10年,哌柏西利联合氟维司群方案较氟维司群单药方案可多获得0.618 QALYs。该研究结果与本研究模型结果一致,证实CDK4/6抑制剂或CDK2/4/6抑制剂联合氟维司群是HR+/HER2-局部晚期或转移性乳腺癌二线治疗的优效选择,提示联合用药方案可使患者的长期生存与生存质量双重获益,为临床治疗决策与卫生政策制定提供了一致、可靠的依据。

本研究仍存在一定的局限性,主要表现在:(1)本研究依托于CULMATE-1研究数据,采用特定参数进行患者生存数据的外推以获得长期生存数据,会给研究带来一定的不确定性。(2)本研究中使用的成本参数以及健康效用值难以精准量化,通过文献借鉴获取,可能与实际情况存在偏差。(3)本研究仅纳入与治疗直接相关的、严重程度达到3级及以上的不良反应,由于未全面纳入所有的不良反应情况,故所得的成本-效果分析与实际情况之间可能存在一定的偏差或局限性,但结果显示,本研究模型对不良反应相关参数的敏感度较低,提示3级以下不良反应的成本因素不会使结论发生翻转。(4)由于CULMATE-1研究未披露患者PD后续治疗方案,本研究参考其他文献,设定后续治疗采用最佳支持治疗,可能与实际情况存在偏差,这种治疗策略的简化处理,可能会对PD后阶段的成本测算产生一定影响,进而在一定程度上影响最终结果。(5)由于我国地区间经济的不均衡和中国医疗保健体系在城乡间的差异,人均GDP的WTP阈值可能并不完全适用于所有地区,因此未来研究还需要对不同地区的成本-效用进行验证。

综上,在本研究设定的WTP阈值下,库莫西利联合氟维司群相较于氟维司群单药用于二线治疗HR+/HER2-局部晚期或转移性乳腺癌患者暂不具备经济性优势;库莫西利(60 mg)价格下降52.6%,即50.96元时,在本研究设定的WTP阈值下,联用方案具有经济性的概率将达到89.5%。当前,高价新型抗肿瘤药物的可及性问题已成为患者治疗过程中的核心挑战之一,亟须通

表5 库莫西利药品降价的情境分析

情境	方案	总成本/元	增量成本/元	效用/QALYs	增量效用/QALYs	ICER(元/QALY)	联合方案具有经济性的概率/%
库莫西利降价30%	库莫西利联合氟维司群	301 123.97	224 916.75	2.702	0.823	273 359.21	3.00
库莫西利降价55%	库莫西利联合氟维司群	233 698.49	157 491.27	2.702	0.823	191 411.66	94.90
库莫西利降价80%	库莫西利联合氟维司群	166 273.02	90 065.80	2.702	0.823	109 464.12	100
库莫西利降价85%	库莫西利联合氟维司群	152 787.92	76 580.70	2.702	0.823	93 074.61	100
	氟维司群	76 207.22		1.879			

过合理的价格调整,在平衡创新药企研发回报与患者支付负担的基础上,切实保障更多乳腺癌患者能够获得有效且可负担的治疗方案。本研究开展的价格敏感性情景分析,不仅能够为该药物的医保价格谈判提供量化的数据支撑,助力其实现合理定价,同时也可作为医保部门制定科学的报销政策提供依据,对进一步完善我国肿瘤药物的医疗保障体系具有积极的现实意义。

参考文献

- [1] ZENG H M, ZHENG R S, SUN K X, et al. Cancer survival statistics in China 2019-2021: a multicenter, population-based study[J]. *J Natl Cancer Cent*, 2024, 4(3):203-213.
- [2] GIAQUINTO A N, SUNG H, NEWMAN L A, et al. Breast cancer statistics 2024[J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(6):477-495.
- [3] National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: cancer breast version 4 [EB/OL]. (2025-04-17) [2025-12-15]. <https://www.nccn.org/guidelines/nccn-guidelines>.
- [4] 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:2025[M]. 北京:人民卫生出版社,2025:111-119.
- [5] SPRING L M, WANDER S A, 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.
- [6] GENNARI A, ANDRÉ F, BARRIOS C H, et al. ESMO clinical practice guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer[J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(12):1475-1495.
- [7] PU D Q, WU Y, XU D B, et al. The adverse events of CDK4/6 inhibitors for HR+/HER2- breast cancer: an umbrella review of meta-analyses of randomized controlled trials[J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15:1269922.
- [8] XU Z B, LIU Y C, SONG B H, et al. Discovery and pre-clinical evaluations of TQB3616, a novel CDK4-biased inhibitor[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2024, 107:129769.
- [9] BOÉR K. Fulvestrant in advanced breast cancer: evidence to date and place in therapy[J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2017, 9(7):465-479.
- [10] YIN Y M, ZHANG Q Y, SUN T, et al. Novel CDK2/4/6 inhibitor culmenciclib (TQB3616) plus fulvestrant in previously treated, HR-positive, HER2-negative advanced breast cancer: a randomized, double-blind, phase 3 trial[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2025, 10(1):414.
- [11] WU X Y, JIN N, GAO H F, et al. Effectiveness and safety of palbociclib plus endocrine therapy in patients with advanced breast cancer: a multi-center study in China[J]. *Cancers*, 2023, 15(17):4360.
- [12] 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.
- [13] 吴晶,刘国恩.中国药物经济学评价指南2025中英双语版[M]. 北京:中国市场出版社,2025:53-55.
- [14] WAN X M, PENG L B, LI Y J. A review and comparison of methods for recreating individual patient data from published Kaplan-Meier survival curves for economic evaluations: a simulation study[J]. *PLoS One*, 2015, 10(3):e0121353.
- [15] LIU N, ZHOU Y H, LEE J J. IPDfromKM: reconstruct individual patient data from published Kaplan-Meier survival curves[J]. *BMC Med Res Methodol*, 2021, 21(1):111.
- [16] 何银梅,李晓,刘晓丽,等.戈沙妥珠单抗对比单药化疗后线治疗HR+/HER2-晚期转移性乳腺癌的成本-效用分析[J]. *中国药房*, 2024, 35(20):2493-2498.
- [17] JIANG W, HE Z C, ZHANG T 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.
- [18] SHANG F J, ZHANG B Y, KANG S. Cost-effectiveness analysis of atezolizumab plus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer in China[J]. *Expert Rev Pharmacoeconomics Outcomes Res*, 2023, 23(3):337-343.
- [19] 梁森,刘洋,王宪英.埃万妥单抗联合化疗用于EGFR突变的晚期NSCLC的成本-效果分析[J]. *中国药房*, 2025, 36(6):715-720.
- [20] 张冉冉,张羽曦,高胜男,等.芦康沙妥珠单抗对比单药化疗用于转移性三阴性乳腺癌二线及后线治疗的成本-效果分析[J]. *中国药房*, 2025, 36(16):2024-2029.
- [21] WANG K X, LIU S X, WANG R X, et al. Cost-effectiveness analysis of cadonilimab plus bevacizumab and chemotherapy for persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer[J]. *Front Immunol*, 2025, 16:1594786.
- [22] 张森,贾才凤,王洁,等.瑞波西利联合来曲唑一线治疗HR+/HER2-晚期或转移性乳腺癌的成本-效用分析[J]. *中国现代应用药学*, 2025, 42(19):3432-3439.
- [23] LLOYD A, NAFEEES B, NAREWSKA J, et al. Health state utilities for metastatic breast cancer[J]. *Br J Cancer*, 2006, 95(6):683-690.
- [24] SONG E, YIN Y, ZHAO J, et al. LBA25 Culmenciclib plus fulvestrant as first-line treatment for HR+/HER2- advanced breast cancer: a phase III trial (CULMINATE-2) [J]. *Ann Oncol*, 2025, 36:S1569-S1570.
- [25] ZHANG Y J, ZENG X H, DENG H J, et al. Cost-effectiveness analysis of adding palbociclib as a second-line endocrine therapy for HR+/HER2- metastatic breast cancer from the US and Chinese perspectives[J]. *Clin Ther*, 2019, 41(6):1175-1185.

(收稿日期:2026-01-07 修回日期:2026-04-09)

(编辑:孙冰)