

加用达雷妥尤单抗治疗不适合干细胞移植的新诊断多发性骨髓瘤的药物经济学评价

贾琳琳*, 胡梦雪, 高红婷, 侯艳红[#](中国药科大学国际医药商学院, 南京 211198)

中图分类号 R956;R733.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2022)11-1374-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2022.11.16



摘要 目的 评价达雷妥尤单抗联合来那度胺和地塞米松(D-Rd)方案对比单用来那度胺和地塞米松(Rd)方案治疗不适合干细胞移植的新诊断多发性骨髓瘤(TNE-NDMM)的经济性。方法 从我国卫生体系角度出发,利用已发表的MAIA试验数据和相关文献数据建立具有无进展生存、疾病进展和死亡3种健康状态的分区生存模型,以28 d为模型周期,模拟时限为20年;以质量调整生命年(QALY)作为产出指标计算增量成本-效果比(ICER),并对关键参数进行敏感性分析。结果 基础分析结果显示,D-Rd方案相较Rd方案的ICER为2 719 038.08元/QALY,远大于3倍2021年我国人均国内生产总值(GDP,即242 928元)。单因素敏感性分析结果显示,成本贴现率、无进展生存期效用状态、效用贴现率、达雷妥尤单抗成本和来那度胺成本对ICER的影响较大。概率敏感性分析结果显示,当意愿支付阈值(WTP)为0~1 200 000元时,D-Rd方案具有经济性优势的概率始终为0。结论 在以3倍2021年我国人均GDP作为WTP的情况下,D-Rd方案相比Rd方案治疗TNE-NDMM不具有成本-效果优势。

关键词 达雷妥尤单抗;多发性骨髓瘤;分区生存模型;药物经济学

Pharmacoeconomic evaluation of additional use of daratumumab in the treatment of transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma

JIA Linlin, HU Mengxue, GAO Hongting, HOU Yanhong (School of International Pharmaceutical Business, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To evaluate the economical efficiency of daratumumab combined with lenalidomide and dexamethasone (D-Rd) regimen versus lenalidomide and dexamethasone (Rd) regimen alone in the treatment of transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma (TNE-NDMM). **METHODS** From the perspective of China's health system, a partitioned survival model with three health states of progression free survival, disease progression and death was established by using the published MAIA test data and relevant literature data. The model cycle was 28 days and the simulation time limit was 20 years. The incremental cost-effectiveness ratio (ICER) was calculated using quality-adjusted life years (QALY) as the output index. Sensitivity analysis was performed for key parameters. **RESULTS** The results of basic analysis showed that the ICER of D-Rd regimen versus Rd regimen was 2 719 038.08 yuan/QALY, far exceeding 3 times of GDP per capita in 2021 (242 928 yuan). The results of single factor sensitivity analysis showed that cost discount rate, progression-free survival utility value, utility discount rate, the cost of daratumumab and lenalidomide had a greater impact on ICER. Probabilistic sensitivity analysis suggested that the probability of economic advantage of D-Rd regimen was always 0 within the WTP range of 0-1 200 000 yuan. **CONCLUSIONS** Compared with Rd regimen, D-Rd regimen has no cost-effectiveness advantage for the treatment of TNE-NDMM under the WTP of 3 times GDP per capita of China.

KEYWORDS daratumumab; multiple myeloma; partitioned survival model; pharmacoeconomics

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是一种伴有克隆浆细胞异常增殖的恶性肿瘤,是全球第二大常见的血液系统恶性肿瘤,其发病率占血液系统癌症的13%,占所有癌症的2%^[1-2]。据国际癌症研究机构(International Agency for Research on Cancer, IARC)统计,2018

年我国新增MM病例约20 066人,因MM死亡约14 655人^[3]。患者的中位年龄为65岁,5年生存率约为46.6%^[4]。目前的医疗技术尚无法治愈MM。新诊断的MM患者在治疗初期可采取初始诱导治疗,一些患者在初始诱导治疗后可接受高剂量化疗及干细胞移植^[5]。对于部分由于年龄或者身体原因不符合干细胞移植手术标准的患者,美国国家综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)肿瘤学临床实践指南推荐以来

* 硕士研究生。研究方向:医药产业经济与政策。E-mail: 2294653420@qq.com

[#] 通信作者:副教授,硕士生导师,博士。研究方向:医药产业经济与政策。E-mail: 1020092084@cpu.edu.cn

那度胺+地塞米松(lenalidomide and dexamethasone, Rd)作为标准治疗方案之一^[6]。

近年来,达雷妥尤单抗(daratumumab)的上市给MM患者带来了更多的治疗选择。作为一种靶向CD38分子的人源化IgG1 κ型单克隆抗体,该药能够直接诱导肿瘤细胞凋亡或通过免疫调节机制杀伤肿瘤细胞^[4],是目前治疗MM最有效的新药之一。2019年7月,达雷妥尤单抗首次在中国获批上市,用于治疗复发和难治性MM。2021年11月,国家药品监督管理局进一步批准了达雷妥尤单抗联合来那度胺和地塞米松(daratumumab, lenalidomide and dexamethasone, D-Rd)治疗不适合干细胞移植的新诊断多发性骨髓瘤(transplantineligible newly diagnosed multiple myeloma, TNE-NDMM)的适应证^[7]。国外一项正在进行的多中心、随机、开放标签Ⅲ期临床试验(MAIA试验)评估了D-Rd对比Rd用于一线治疗TNE-NDMM的疗效和安全性。结果显示,在中位随访56.2个月时,D-Rd较Rd更能显著提高患者的客观缓解率(92.9% vs. 81.6%),延长中位无进展生存期(progression-free survival, PFS)(>56.2 个月 vs. 34.4个月),降低47%的疾病进展(progressive disease, PD)或死亡风险[相对风险比(hazard ratio, HR)为0.53, 95%置信区间(confidence interval, CI)为0.43~0.66, $P<0.0001$]^[8]。NCCN肿瘤学临床实践指南也将D-Rd推荐为TNE-NDMM的首选治疗方案^[9]。

尽管达雷妥尤单抗疗效显著,但以该药为基础的治疗方案的高额支出给患者带来了沉重的经济负担。基于MAIA试验, Narsipur等^[9]、Patel等^[10]从美国卫生体系角度出发,分别利用2019年和2020年的成本数据,评价了D-Rd方案一线治疗TNE-NDMM的经济性,研究结果均显示D-Rd与Rd疗法相比不具有成本-效果优势。达雷妥尤单抗是一种较为昂贵的药物,2021年其在我国各省市药品挂网与中标价格的中位值为2380元/100 mg,虽然低于2020年其在美国的平均售价(524美元/100 mg),但目前尚不清楚D-Rd治疗方案是否能在我国的临床环境中具有足够的价值,基于我国卫生体系进行的相关经济性评价尚处于空白。因此,本研究基于MAIA试验结果,并参考其他已发表的文献,尝试建立TNE-NDMM患者的分区生存模型,从我国卫生体系角度评价D-Rd对比Rd一线治疗TNE-NDMM的经济性,以期为临床用药和相关卫生决策提供参考。

1 资料与方法

1.1 目标人群

本研究的目标人群来自于MAIA试验^[8]中的患者,纳入、排除标准与该试验保持一致。符合条件的目标人

群为由于年龄(≥ 65 岁)或有大量合并症而不适合进行大剂量化疗和干细胞移植的NDMM成年患者,其美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)评分为0~2分。排除曾因MM接受过全身治疗或干细胞移植者,患有意义未明的单克隆免疫球蛋白血症、无症状(冒烟型)多发性骨髓瘤、原发性淀粉样变性肾病、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症、浆细胞白血病或POEMS综合征者,或在入组和随机分配前5年内患有恶性肿瘤者。

1.2 治疗方案

MAIA试验中,737例患者按1:1比例随机分配接受D-Rd(368例)或Rd(369例)治疗,以28d为1个治疗周期,患者总体中位随访时间为56.2个月(D-Rd组为56.6个月,Rd组为55.9个月)。2组患者在每个治疗周期的第1~21天每天口服来那度胺25 mg,在每个治疗周期的第1、8、15、22天口服地塞米松40 mg。在此基础上,D-Rd组患者接受达雷妥尤单抗静脉注射(16 mg/kg),第1~2个周期每周1次,第3~6个周期每2周1次,之后每4周1次;在达雷妥尤单抗输注前大约1 h,口服对乙酰氨基酚650 mg、苯海拉明25 mg、地塞米松40 mg;从达雷妥尤单抗输注后次日开始,连续2 d每天口服甲泼尼龙20 mg。2组患者接受治疗直至PD或发生不可接受的不良事件,之后停止当前治疗方案转入二线治疗^[8]。在MAIA试验中的二线治疗方案因人而异,本研究根据《中国多发性骨髓瘤诊治指南(2020年修订)》^[11]推荐,假设PD后2组患者均采用伊沙佐米+来那度胺+地塞米松进行二线治疗:在每个治疗周期的第1、8、15天每天口服伊沙佐米4 mg;来那度胺和地塞米松的用法用量同上。

1.3 模型构建

根据疾病发展过程,本研究构建包括PFS、PD和死亡(Death)3种健康状态的分区生存模型对疾病进程进行模拟,模型结构见图1。假设模拟队列在PFS健康状态下进入模型,依据临床试验中实际用药疗程28d为1个循环周期,在每个周期的模拟中,患者均处于3种健康状态之一,并接受相关药物治疗。由于MAIA试验中有99%的入选患者年龄 ≥ 65 岁,20年后2组患者几乎全部处于死亡状态,故本研究模拟时长为20年,研究角度为我国卫生体系角度。根据《中国药物经济学评价指南2020》^[12]推荐,成本和效果均使用5%的贴现率,意愿支付阈值(willingness-to-pay, WTP)设定为3倍2021年我国人均国内生产总值(gross domestic product, GDP)^[12]。分区生存模型的构建及成本-效果分析在Microsoft Excel 2019软件中完成。

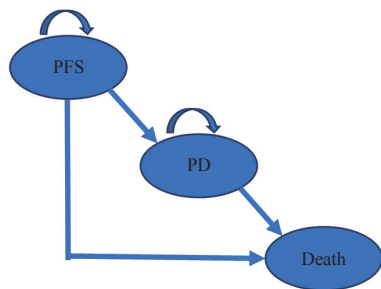


图1 3种健康状态的分区生存模型结构

1.4 临床数据

当模拟时间处于试验随访期内时, PFS 健康状态的人数比例直接从 PFS 曲线获得, PD 状态的人数比例等于总生存(overall survival, OS)曲线生存率减去 PFS 曲线生存率, 死亡人数比例等于 1 减去 OS 曲线生存率。当模拟时间超出随访期时, 使用参数法^[13]对生存曲线进行外推获得生存函数。本研究首先通过 Get Data Graph Digitizer 2.26 软件从 MAIA 试验^[8]的 K-M 曲线中提取原始数据, 再通过 Stata MP 16.0 软件重构 2 组患者的 K-M 曲线, 并对重构曲线进行视觉检查。分别选取 Exponential 分布、Weibull 分布、Gompertz 分布、Lognormal 分布、Loglogistic 分布、Generalized gamma 分布对生存曲线的参数进行拟合, 根据赤池信息准则(Akaike information criterion, AIC)和贝叶斯信息准则(Bayesian information criterion, BIC)结合视觉检查进行拟合优度检验(AIC 和 BIC 越小, 表明模型的拟合优度越好)。2 组曲线的参数分布拟合结果见表 1。根据检验结果, 将最优拟合分布的参数值代入生存函数中, 求得各周期各状态下的患者比例。不同曲线的最优拟合分布及参数值见表 2。因 1~2 级药物不良反应一般无须处理, 且 D-Rd 和 Rd 治疗方案的不良反应发生率较高, 故本研究仅纳入 MAIA 试验中 3 级及以上且发生率 $\geq 10\%$ 的不良反应, 包括贫血、白细胞减少症、中性粒细胞减少症、淋巴细胞减少症、白内障、低钾血症和肺炎, 相应不良反应发生率从 MAIA 试验中提取获得。

表1 2组治疗方案 OS 和 PFS 曲线的参数分布拟合结果

| 曲线类型 | 参数分布 | D-Rd组 | | Rd组 | |
|-------|-------------------|--------|--------|--------|--------|
| | | AIC | BIC | AIC | BIC |
| OS曲线 | Exponential | 699.87 | 703.79 | 820.82 | 824.73 |
| | Weibull | 700.15 | 707.97 | 817.54 | 825.35 |
| | Gompertz | 701.86 | 709.68 | 816.86 | 824.67 |
| | Lognormal | 713.61 | 721.43 | 836.47 | 844.29 |
| | Loglogistic | 702.71 | 710.53 | 820.85 | 828.66 |
| | Generalized gamma | 700.48 | 712.21 | 818.70 | 830.42 |
| PFS曲线 | Exponential | 874.07 | 877.98 | 922.95 | 926.86 |
| | Weibull | 875.39 | 883.20 | 922.26 | 930.08 |
| | Gompertz | 875.17 | 882.99 | 924.59 | 932.41 |
| | Lognormal | 878.71 | 886.53 | 920.38 | 928.20 |
| | Loglogistic | 875.55 | 883.37 | 919.53 | 927.35 |
| | Generalized gamma | 876.91 | 888.63 | 919.58 | 931.32 |

表2 不同曲线的最优拟合分布及参数值

| 曲线类型 | 最优拟合分布 | 生存函数 | 分布参数 | AIC | BIC |
|--------------|-------------|-------------------------|-----------|--------|--------|
| D-Rd组 OS 曲线 | Exponential | $S(t) = e^{-\lambda t}$ | 0.006 956 | 699.87 | 703.79 |
| D-Rd组 PFS 曲线 | Exponential | | 0.010 869 | 874.07 | 877.98 |
| Rd组 OS 曲线 | Exponential | | 0.010 002 | 820.82 | 824.73 |
| Rd组 PFS 曲线 | Exponential | | 0.020 193 | 922.95 | 926.86 |

S: 生存率; t: 时间; λ : 指数分布的参数值

1.5 成本和效用值数据

本研究因基于我国卫生体系角度评估 D-Rd 方案对比 Rd 方案治疗 TNE-NDMM 的经济性, 故仅考虑直接医疗成本, 主要包括药品成本、疾病管理成本、实验室检测成本和不良反应处理成本。药品成本数据来源于药智网(<https://www.yaozh.com>) 2021 年全国省市药品挂网与中标价格的中位值。疾病管理成本包括诊断费、静脉输液费、护理费和床位费, 数据来源于已发表文献^[14]。根据《中国多发性骨髓瘤诊治指南(2020 年修订)》^[11], 实验室检测成本包括血液检查、尿液检查、骨髓检查、影像学检查和其他检查的成本, 数据来源于已发表文献^[15]。不良反应处理成本来源于已发表的文章^[14, 16-17]。临床上, 当发生严重不良反应的时候, 医生可能会停药或换药, 因此本研究假设不良反应处理成本只考虑 1 次。模型中患者的效用值来源于 Lu 等^[18]的研究, 这是根据其他国家或地区 NDMM 患者的效用值, 应用其他国家与中国患者的年龄和性别相匹配的普通人群相关的生活质量比率, 估算得到的中国 NDMM 患者的效用值。研究中所有成本均采用 Gamma 分布, 效用值采用 Beta 分布, 并对成本和效用值采用半周期校正。假设患者体质量为 65 kg, 模型参数及分布见表 3。

1.6 敏感性分析

为了检验模型的稳健性, 本研究进行了单因素敏感性分析(deterministic sensitivity analysis, DSA)和概率敏感性分析(probabilistic sensitivity analysis, PSA)。采用 DSA 来评估模型参数的不确定性对增量成本-效果比(incremental cost-effectiveness ratio, ICER)的影响程度, 结果用旋风图呈现。模型参数变化范围按基线值 $\pm 20\%$ 计算^[19], 根据《中国药物经济学评价指南 2020》, 贴现率变化范围设定为 0~8%^[12], 各参数的下限值和上限值见表 3。采用 PSA 来评估多个不确定参数分布变化对模型输入的影响, 利用二阶蒙特卡洛模拟对各个参数的分布随机抽样 1 000 次, 结果以成本-效果散点图和成本-效果可接受曲线呈现。

2 结果

2.1 基础分析结果

基础分析结果显示, 相较于 Rd 组, D-Rd 组患者可以获得更多质量调整生命年(quality-adjusted life year, QALY), 但相应成本也更高, 详见表 4。在 20 年研究时限内, 与 Rd 组相比, D-Rd 组可多获得 1.28 个 QALYs, 但

表3 模型参数及分布

| 参数 | 基线值 | 用法用量 | 变化范围 | | 分布 |
|---------------------|----------|---|----------|----------|-------|
| | | | 下限 | 上限 | |
| 药品成本/元 | | | | | |
| 达雷妥尤单抗(100 mg) | 2 358.00 | 静脉注射 16 mg/kg, 第1~2个周期每周1次, 第3~6个周期每2周1次, 之后每4周1次 | 1 886.40 | 2 829.60 | Gamma |
| 来那度胺(1 mg) | 182.86 | 口服 25 mg, 每个周期的第1~21天 | 146.29 | 219.43 | Gamma |
| 地塞米松(0.75 mg) | 0.08 | 口服 40 mg, 每个周期的第1、8、15、22天 | 0.064 | 0.096 | Gamma |
| 伊沙佐米(4 mg) | 4 933.00 | 口服 4 mg, 每个周期的第1、8、15天 | 3 946.40 | 5 919.60 | Gamma |
| 对乙酰氨基酚(500 mg) | 0.055 | 口服 650 mg | 0.044 | 0.066 | Gamma |
| 苯海拉明(25 mg) | 2.21 | 口服 25 mg | 1.77 | 2.65 | Gamma |
| 甲泼尼龙(4 mg) | 1.01 | 口服 20 mg | 0.81 | 1.21 | Gamma |
| 疾病管理成本/元 | | | | | |
| 诊断费 | 20.00 | | | | |
| 静脉输液费 | 8.00 | | | | |
| 护理费 | 16.50 | | | | |
| 床位费 | 30.00 | | | | |
| 第1~2个周期D-Rd组疾病管理成本 | 298.00 | 每周期1次 | 238.40 | 357.60 | Gamma |
| 第3~6个周期D-Rd组疾病管理成本 | 149.00 | 每周期1次 | 119.20 | 178.80 | Gamma |
| 第7个周期及以后D-Rd组疾病管理成本 | 74.50 | 每周期1次 | 59.60 | 89.40 | Gamma |
| Rd组疾病管理成本 | 66.50 | 每周期1次 | 53.20 | 79.80 | Gamma |
| 实验室检测成本/元 | 773.86 | 每周期1次 | 619.09 | 928.63 | Gamma |
| 不良反应处理成本/元 | | | | | |
| 贫血 | 3 843.11 | | | | |
| 白细胞减少症 | 3 099.60 | | | | |
| 中性粒细胞减少症 | 3 335.70 | | | | |
| 淋巴细胞减少症 | 3 045.74 | | | | |
| 白内障 | 8 725.37 | | | | |
| 低钾血症 | 4 709.08 | | | | |
| 肺炎 | 5 796.37 | | | | |
| D-Rd组不良反应处理成本 | 4 957.27 | | 3 965.82 | 5 948.72 | Gamma |
| Rd组不良反应处理成本 | 4 005.90 | | 3 204.72 | 4 807.09 | Gamma |
| 效用值 | | | | | |
| PFS效用状态 | 0.897 | | 0.718 | 1.076 | Beta |
| PD效用状态 | 0.766 | | 0.613 | 0.919 | Beta |
| 贴现率 | | | | | |
| 成本贴现率 | 0.05 | | 0 | 0.08 | Beta |
| 效用贴现率 | 0.05 | | 0 | 0.08 | Beta |

需要多花费成本 3 480 081.96 元, 其 ICER 为 2 719 038.08 元/QALY, 远大于 WTP, 即 3 倍 2021 年我国人均 GDP (2021 年我国人均 GDP 为 80 976 元, WTP 为 242 928 元), 因此 D-Rd 方案相较于 Rd 方案不具有成本-效果优势。

表4 基础分析结果

| 组别 | 成本/元 | 增量成本/元 | 效果/QALY | 增量效果/QALY | ICER/(元/QALY) |
|-------|---------------|--------------|---------|-----------|---------------|
| D-Rd组 | 10 932 881.53 | 3 480 081.96 | 5.96 | 1.28 | 2 719 038.08 |
| Rd组 | 7 452 799.57 | | | 4.68 | |

2.2 敏感性分析结果

由 DSA 旋风图(图 2)可知, 在设定参数范围内, 对 ICER 影响最大的 5 个参数包括成本贴现率、PFS 效用状态、效用贴现率、达雷妥尤单抗成本和来那度胺成本。D-Rd 组和 Rd 组的疾病管理成本、不良反应处理成本及达雷妥尤单抗注射前后使用地塞米松等药品的费用对 ICER 影响较小。通过对比各模型参数变化后的 ICER 发现, 当效用的贴现率浮动到 0 时, ICER 最低浮动到 1 740 826.72 元/QALY, 相较于基础分析结果的 ICER 降低了 978 211.36 元/QALY, 但仍远大于 3 倍 2021 年我国人均 GDP。

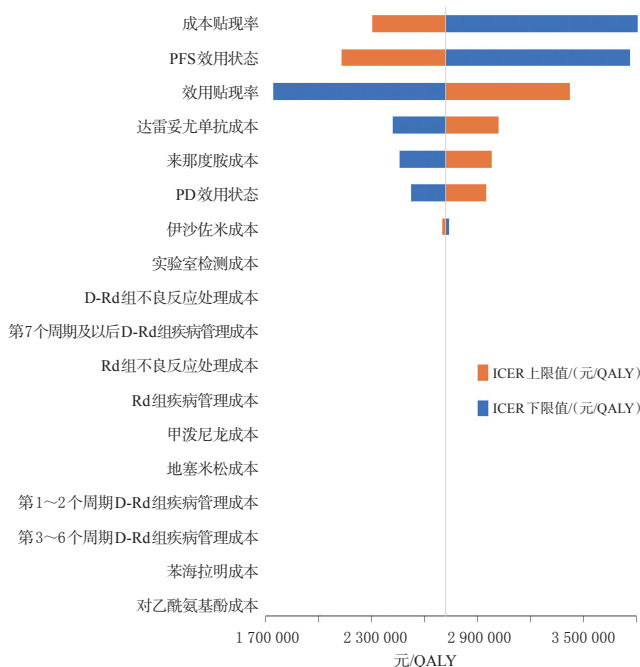


图2 DSA的旋风图

PSA 的成本-效果散点图及成本-效果可接受曲线分别见图3、图4。由图3可以看出,所有散点均处于坐标系的第一象限,提示D-Rd方案可以带来更多的QALY,但同时成本更高。在WTP为3倍2021年我国人均GDP时,所有散点均处于阈值线上方,提示在该WTP下,D-Rd方案具有成本-效果优势的概率为0。由图4可以看出,当WTP为0~1 200 000元时,D-Rd方案具有成本-效果优势的概率始终为0。随着WTP不断增大,D-Rd方案成为更具经济性方案的概率也在增大。当WTP超过2 719 038.08元时,D-Rd方案具有经济性优势的概率开始大于Rd方案。

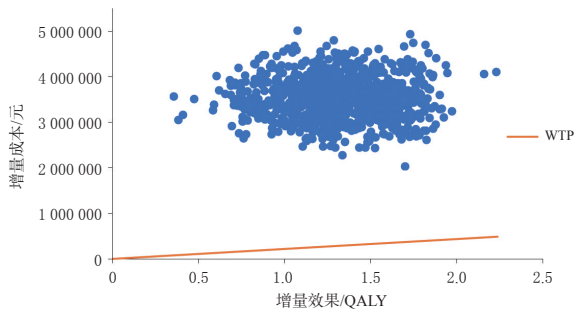


图3 成本-效果散点图

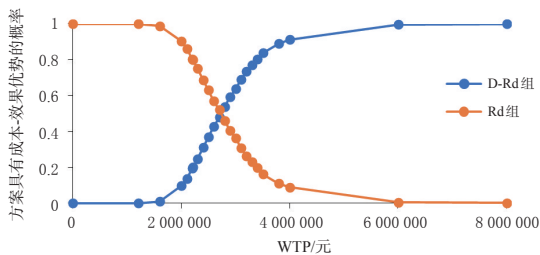


图4 成本-效果可接受曲线

3 讨论

达雷妥尤单抗是全球首个被批准用于治疗MM的CD38单克隆抗体靶向药物,它可以通过多种免疫介导的作用机制杀伤肿瘤细胞^[20]。本研究首次基于分区生存模型,从我国卫生体系角度出发,评估D-Rd方案对比Rd方案一线治疗TNE-NDMM的经济性。

3.1 参数及方法分析

本研究的目标人群和一线治疗方案与MAIA试验保持一致,通过重构受试患者的生存曲线来分析患者20年的生存获益情况。之前,Narsipur等^[9]、Patel等^[10]曾基于MAIA试验评价了D-Rd方案相比Rd方案一线治疗TNE-NDMM的经济性,但均是基于美国卫生体系展开的研究。因为成本数据的地区特异性,且不同国家和地区患者的效用值存在差异,药物经济学评价结果在不同地区之间的可转移性和普适性有限^[21],故从我国卫生体系角度开展D-Rd治疗TNE-NDMM的药物经济学研究十分必要。本研究使用的成本和效用值数据均符合我国医疗卫生体系实际情况和国情,相较于以往发表的文

献^[9-10],对于相关部门的循证决策更具有参考价值。此外,与前述2项研究使用Markov模型相比,本研究采用分区生存模型来模拟疾病进程,可直接从生存曲线中获取各状态人数分布,无须计算状态间转移概率,且避免了无记忆、自然死亡率等假设,可以更加准确地模拟疾病事件^[13]。

3.2 结果分析

基于我国卫生体系,本研究得到D-Rd方案较Rd方案可以带来更多的QALY,但同时成本也更高,ICER(2 719 038.08元/QALY)远大于WTP(3倍2021年我国人均GDP),因此不具有成本-效果优势。DSA结果提示,除了贴现率和效用值,达雷妥尤单抗成本也是影响D-Rd方案经济性的重要因素。Patel等^[10]的敏感性分析结果也表明,达雷妥尤单抗的价格需要大幅降低,才能达到可普遍接受的癌症治疗和其他疾病治疗的成本-效果门槛。此外,WTP的选择也是D-Rd方案是否具有经济性的重要因素。PSA提示,当WTP为3倍2021年我国人均GDP时,D-Rd方案具有成本-效果优势的概率始终为0;只有当WTP超过2 719 038.08元时,D-Rd方案具有经济性的概率才更大。Narsipur等^[9]通过PSA也发现,在以3倍2019年美国人均GDP作为WTP的情况下,D-Rd方案相较于Rd方案具有成本-效果优势的概率几乎为0;只有达到750 000美元的WTP时,D-Rd方案才具有经济学优势。有研究提出,对于不适合干细胞移植的MM患者,更经济有效的策略是保留达雷妥尤单抗作为二线治疗方案使用^[10]。

3.3 研究局限性

本研究尚存在一定的局限性:第一,MAIA试验中的目标人群不是中国的TNE-NDMM患者,不同种族之间的治疗效果和效用状态可能存在差异。第二,通过参数分布拟合并外推PFS和OS数据,虽然可以获得MAIA试验期限以外的生存数据,但外推可能会增加模型结果的不确定性。第三,后续治疗方案的选择在现实情况中根据患者个体情况会有所不同,但本研究假设PD后2组患者均使用相同的治疗方案,可能会存在一定的偏倚。第四,本研究只纳入了3级及以上且发生率 $\geq 10\%$ 的不良反应,可能会造成一定的结果偏差。尽管存在上述局限性,但通过敏感性分析发现,效用值、后续治疗方案、不良反应处理成本的改变不会使研究结论发生翻转。

4 结语

对我国TNE-NDMM患者一线使用D-Rd方案替代Rd方案是不具有经济学优势的。若要D-Rd方案作为一线治疗方案具有成本-效果优势,一方面需要大幅降低达雷妥尤单抗的价格,另一方面还需要根据我国国情适当提升对价格昂贵的抗肿瘤药物的WTP。

参考文献

- [1] WANG S F, XU L, FENG J N, et al. Prevalence and incidence of multiple myeloma in urban area in China: a national population-based analysis[J]. *Front Oncol*, 2020, 9: 1513.
- [2] RAJKUMAR S V. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management[J]. *Am J Hematol*, 2020, 95(5): 548-567.
- [3] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424.
- [4] NAYMAGON L, ABDUL-HAY M. Novel agents in the treatment of multiple myeloma: a review about the future[J]. *J Hematol Oncol*, 2016, 9(1): 52.
- [5] BENBOUBKER L, DIMOPOULOS M A, DISPENZIERI A, et al. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(10): 906-917.
- [6] NCCN. NCCN clinical practice guidelines in oncology: multiple myeloma[EB/OL]. (2021-08-16) [2022-01-15]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf.
- [7] 国家药品监督管理局. 2021年11月12日药品批准证明文件待领取信息发布[EB/OL]. (2021-11-12) [2022-01-21]. <https://www.nmpa.gov.cn/zwfw/sdxx/sdxxyp/yppjfb/2021-1112084913129.html>.
- [8] FACON T, KUMAR S K, PLESNER T, et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma (MAIA): overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(11): 1582-1596.
- [9] NARSIPUR N, BULLA S, YOO C, et al. Cost-effectiveness of adding daratumumab or bortezomib to lenalidomide plus dexamethasone for newly diagnosed multiple myeloma[J]. *J Manag Care Spec Pharm*, 2021, 27(12): 1691-1702.
- [10] PATEL K K, GIRI S, PARKER T L, et al. Cost-effectiveness of first-line versus second-line use of daratumumab in older, transplant-ineligible patients with multiple myeloma[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(10): 1119-1128.
- [11] 中国医师协会血液科医师分会, 中华医学会血液学分会, 中国医师协会多发性骨髓瘤专业委员会. 中国多发性骨髓瘤诊治指南: 2020年修订[J]. *中华内科杂志*, 2020, 59(5): 341-346.
- [12] 刘国恩. 中国药物经济学评价指南2020[M]. 北京: 中国市场出版社, 2020: 27.
- [13] 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.
- [14] 胡梦雪, 高红婷, 宁智鹏, 等. 帕博利珠单抗单药与化疗二线治疗晚期或转移性食管癌的成本-效果分析[J]. *中国医院药学杂志*, 2022, 42(3): 318-323.
- [15] 曹耀华. 达雷妥尤单抗在治疗不适合干细胞移植的新诊断多发性骨髓瘤中的价值评价及预算影响分析[D]. 广州: 暨南大学, 2020.
- [16] SHI G H, PARK S H, REN H Y, et al. Cost analysis for different sequential treatment regimens for metastatic renal cell carcinoma in China[J]. *J Med Econ*, 2018, 21(12): 1150-1158.
- [17] USMANI S Z, CAVENAGH J D, BELCH A R, et al. Cost-effectiveness of lenalidomide plus dexamethasone vs. bortezomib plus melphalan and prednisone in transplant-ineligible US patients with newly-diagnosed multiple myeloma[J]. *J Med Econ*, 2016, 19(3): 243-258.
- [18] LU J, CHEN W D. Cost-effectiveness of lenalidomide plus low-dose dexamethasone for newly diagnosed multiple myeloma patients ineligible for stem cell transplantation in China[J]. *J Comp Eff Res*, 2019, 8(12): 979-992.
- [19] 孟蕊, 周挺, 石富豪, 等. 基于两种模型的帕博利珠单抗二线治疗晚期肝细胞癌的成本-效用分析[J]. *中国药房*, 2021, 32(22): 2761-2766.
- [20] 李昕, 侯健. 单克隆抗体治疗多发性骨髓瘤新进展[J]. *临床血液学杂志*, 2020, 33(7): 451-455.
- [21] PETROU P. A systematic review of economic evaluations of tyrosine kinase inhibitors of vascular endothelial growth factor receptors, mammalian target of rapamycin inhibitors and programmed death-1 inhibitors in metastatic renal cell cancer[J]. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*, 2018, 18(3): 255-265.

(收稿日期: 2021-11-25 修回日期: 2022-05-20)

(编辑: 胡晓霖)