

两种化疗方案治疗初治多发性骨髓瘤的成本-效果分析

吴鹏强*,景莉,李晓明*(泸州医学院附属医院血液内科,四川泸州 646000)

中图分类号 R557.4;R956 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)23-3169-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.23.01

摘要 目的:评价两种化疗方案治疗多发性骨髓瘤(MM)的成本与效果。方法:回顾性分析我院63例无干细胞移植条件的初治MM患者,按不同化疗方案分为两组,其中MPT组(采用马法兰+强的松+沙利度胺方案)患者41例,VDT组(采用硼替佐米+地塞米松+沙利度胺方案)患者22例。观察两组患者的临床疗效、生存时间及不良反应,并进行成本-效果分析。结果:(1)MPT组患者总反应率为63.4%,VDT组为77.3%,差异无统计学意义($P=0.260$);MPT组患者完全缓解率为12.2%,VDT组为36.4%,差异有统计学意义($P=0.024$)。 (2)MPT组患者中位无进展生存期为 (14.314 ± 0.488) 月,VDT组为 (18.557 ± 0.848) 月,差异有统计学意义($P<0.001$);MPT组患者的中位总生存时间为 (33.536 ± 1.143) 月,VDT组为 (41.048 ± 1.868) 月,差异有统计学意义($P=0.007$)。 (3)白细胞减少、恶心呕吐和周围神经毒性发生率VDT组患者均高于MPT组,差异有统计学意义($P<0.05$)。 (4)MPT组成本-效果比为247.48,VDT组为2 922.77,两者增量成本-效果比为15 125.18;敏感度分析结果与该结果相符。结论:VDT方案的临床疗效及生存时间较MPT方案好,但MPT方案的成本-效果及不良反应发生率优于VDT方案,更适合无干细胞移植条件、经济条件差的MM患者。

关键词 多发性骨髓瘤;马法兰;硼替佐米;成本-效果分析

Cost-effectiveness Analysis of Two Chemotherapy Regimens in the Treatment of Initially Diagnosed Multiple Myeloma

WU Peng-qiang, JING Li, LI Xiao-ming (Dept. of Hematology, The Affiliated Hospital of Luzhou Medical College, Sichuan Luzhou 646000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate the cost and effectiveness of two chemotherapy regimens in the treatment of initially diagnosed multiple myeloma (MM). METHODS: 63 patients who were newly diagnosed as MM without transplant chance in our hospital were analyzed retrospectively, and then divided into MPT group (alkeran+metacortandracin+thalidomide, 41 cases) and VDT group (bortezomib +dexamethasone+thalidomide, 22 cases) according to chemotherapy regimens. Clinical efficacy, survival time and ADR of 2 groups were observed, and cost-effectiveness analysis of them were conducted. RESULTS: The overall response rates of MPT group and VDT group were 63.4% and 77.3%, respectively ($P=0.260$); the complete response rate of them were 12.2% and 36.4%, with statistical difference ($P=0.024$). The progression free survival of MPT group and VDT group were (14.314 ± 0.488) months and (18.557 ± 0.848) months, with statistical significance ($P<0.001$); the overall survival of MPT group and VDT group were (33.536 ± 1.143) months and (41.048 ± 1.868) months, with statistical significance ($P=0.007$). Leukocytopenia, nausea and vomit and peripheral neurotoxicity of VDT group were both higher than those of MPT group, with statistical significance ($P<0.05$). The cost-effectiveness ratio of MPT group was 247.48, and that of VDT group was 2 922.77; the incremental cost-effectiveness ratio was 15 125.18. The results were consistent with the sensitivity test. CONCLUSIONS: Clinical efficacy and survival time of VDT regimen is better than that of MPT regimen, but MPT regimen is superior to VDT regimen in respect of cost-effectiveness analysis and the incidence of ADR. which will more suitable for the MM patients without transplant chance or good economic conditions.

KEYWORDS Multiple myeloma; Melphalan; Bortezomib; Cost-effectiveness analysis

多发性骨髓瘤(Multiple myeloma, MM)是一种单克隆浆细胞恶性增殖性疾病,在我国的发病率约为十万分之一至十万分之二,好发于60岁以上的老年人,典型临床表现为骨骼破坏、贫血、高钙血症、肾功能不全,同时可并发高黏滞血症、淀

粉样变性、免疫力降低易发感染,实验室检查以克隆性浆细胞增生、血清蛋白电泳及免疫固定电泳查见单克隆免疫球蛋白(M蛋白)峰及血尿游离轻链增高为特征^[1]。

硼替佐米是第1个蛋白酶体抑制剂,2007年美国国家综合癌症网(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)将其推荐为治疗MM的一线用药;而在我国因其价格昂贵,大部分

本栏目协办

南京正大天晴制药有限公司

地址:江苏省南京市玄武区长江路188号德基大厦22层
电话:025-86816983 邮编:210018

* 主治医师,硕士。研究方向:造血系统恶性肿瘤。电话:0830-3165352。E-mail:bird2202@sina.com

通信作者:教授,硕士。研究方向:造血系统疾病。电话:0830-3165350。E-mail:lxm6358@21cn.com

患者仍无条件使用。为了评价不同化疗方案治疗MM的安全性、有效性和经济性,优化给药方案,本研究进行了传统马法兰+强的松+沙利度胺(MPT)与硼替佐米+地塞米松+沙利度胺(VDT)两种化疗方案的疗效、生存时间、不良反应及成本-效果分析与比较,旨在为无移植条件、经济条件差的MM患者选择更适合的化疗方案。

1 资料与方法

1.1 病例选择

回顾性选择我院2009年1月—2014年5月收治的63例初治无移植条件的MM患者。经过临床、血尿免疫固定电泳、X线检查、骨髓检查等确诊,均符合诊断标准,完成规律MPT或者VDT方案化疗及随访。

1.2 病例基本资料

63例入选患者中,男性37例,女性26例;年龄40~76岁,中位年龄61岁。临床诊断标准参考《中国多发性骨髓瘤诊治指南(2013年修订)》^[1],分期按Durie-Salmon分期系统^[2]。按化疗方案分为MPT组41例和VDT组22例。两组患者基线资料比较见表1。

表1 两组患者基线资料比较

项目	MPT组(n=41)	VDT组(n=22)
中位年龄(年龄范围),岁	62(52~76)	57(40~67)
性别(男/女),例	23/18	14/8
分型,例		
IgG	30	16
IgA	8	4
轻链型	3	2
分期,例		
I(A/B)	2/0	0/0
II(A/B)	20/5	10/3
III(A/B)	11/3	7/2

1.3 化疗方案

1.3.1 MPT方案 口服马法兰8 mg/(m²·d),d1~4+强的松60 mg/d,d1~7+沙利度胺100 mg/d,长期,28 d为1个疗程,共接受6个疗程治疗;以后坚持口服沙利度胺100 mg,每晚1次维持治疗。

1.3.2 VDT方案 静脉推注硼替佐米1.3 mg/m²,d1、d4、d8、d11+静脉滴注地塞米松20 mg/d,d1~4、d8~11,21 d为1个疗程,共接受4个疗程治疗;以后坚持口服沙利度胺100 mg,每晚1次维持治疗。

1.4 疗效评价

因本研究涉及成本-效果分析,为使两组病例具有可比性,设计于两组患者第1年化疗完成后4周按照国际骨髓瘤工作组(International Myeloma Work Group, IMWG)的标准^[3]评价疗效。由完全缓解(CR)+非常好的部分缓解(VGPR)+部分缓解(PR)计算总反应率(ORR)。

1.5 不良反应分级判定

通过问诊、查体了解患者有无体感不良反应,并监测两组患者化疗期间及化疗间歇期血常规、肝肾功能等指标,对患者出现的主要不良反应按美国国立癌症研究所通用毒性标准(NCI-CTCAE v4.0)^[4]分级评价。

1.6 成本的确定

药物经济学研究中,成本是指某项卫生干预措施所消耗的资源价值的总和,包括直接成本、间接成本和隐形成本,都

以货币为单位进行计算^[5]。直接成本指用于药物治疗或者其他治疗所花费的代价或资源消耗,包括疾病的医疗成本和患者的差旅费、伙食费、营养食品费及其他。为了便于观察结果和进行比较,本研究仅考察直接成本,同时去除各种不确定因素。具体包括药品费用、治疗费用、辅助检查费用、床位费、护理费,其中包括处理不良反应所消耗的费用。本研究进行成本-效果分析的研究时间较短,未进行成本贴现。

1.7 统计学方法

采用SPSS 19.0软件进行统计学分析。计数资料使用 χ^2 检验,生存分析使用Kaplan-Meier方法,单因素生存比较采用Log-Rank检验,组间疗效比较采用秩和检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者疗效比较

MPT组41例患者中,CR 5例(12.2%),VGPR 6例(14.6%),PR 15例(36.6%),ORR=63.4%;VDT组22例患者中,CR 8例(36.4%),VGPR 5例(22.7%),PR 4例(18.2%),ORR=77.3%。VDT方案与MPT方案的CR率比较差异有统计学意义($\chi^2=5.107, P=0.024$);高质量缓解(CR+VGPR)率比较差异有统计学意义($\chi^2=6.319, P=0.012$),表明VDT方案在深层次治疗效果方面优于MPT方案;但两组间ORR比较差异无统计学意义($\chi^2=1.269, P=0.260$)。

2.2 两组患者生存时间比较

2.2.1 疾病无进展生存期(PFS) MPT组的中位PFS为(14.314±0.488)月,VDT组为(18.557±0.848)月,两组比较差异有统计学意义($\chi^2=17.121, df=1, P<0.001$)。两组患者中位PFS比较见图1。

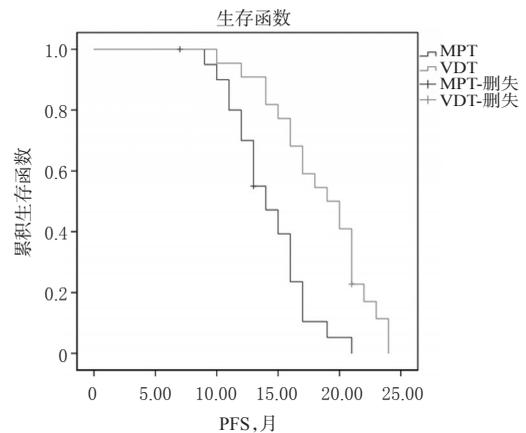


图1 两组患者中位PFS比较

Fig 1 Comparison of median progression-free survival time between 2 groups

2.2.2 总生存时间(OS) MPT组的中位OS为(33.536±1.143)月,而VDT组为(41.048±1.868)月,两组比较差异有统计学意义($\chi^2=7.394, df=1, P=0.007$)。两组患者中位OS比较见图2。

2.3 两组患者不良反应比较

VDT组共有14例(63.64%)患者出现白细胞减少,相对MPT组的14例(34.15%)差异有统计学意义($P=0.025$);VDT组有9例(40.91%)患者出现周围神经毒性,相对MPT组的1例(2.44%)差异有统计学意义($P<0.001$);VDT组有7例(31.82%)患者出现恶心呕吐,相对MPT组的1例(2.44%)差

异有统计学意义($P=0.001$)。综合评价,VDT组较MPT组不良反应更多。两组患者不良反应比较见表2。

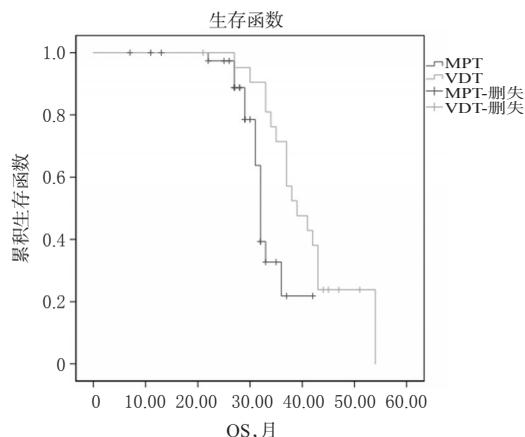


图2 两组患者中位OS比较

Fig 2 Comparison of median overall survival time between 2 groups

表2 两组患者不良反应比较[例(%)]

Tab 2 Comparison of ADR between 2 groups[case(%)]

不良反应	MPT组		VDT组		P
	1~2级	3级	1~2级	3级	
白细胞减少	12(29.27)	2(4.88)	9(40.91)	5(22.73)	0.025
血红蛋白减少	5(12.20)	2(4.88)	3(13.64)	1(4.55)	0.912
血小板减少	13(31.71)	4(9.76)	9(40.91)	2(9.09)	0.516
恶心呕吐	1(2.44)	0(0)	7(31.82)	0(0)	0.001
口腔溃疡	0(0)	0(0)	1(4.55)	0(0)	0.169
周围神经毒性	1(2.44)	0(0)	8(36.36)	1(4.55)	<0.001

2.4 两种方案成本-效果分析

2.4.1 成本-效果分析 按“1.6”项下方法,MPT组方案成本为第1年化疗6个疗程及维持治疗所需费用,VDT方案成本为第1年化疗4个疗程及维持治疗所需费用。其中,住院床位费、治疗费(包括住院诊查、材料等费用)、护理费每日大致相等,按照2014年我省“三甲”医院收费标准以 $C_{住院}$ 代替三者总和。总成本($C_{总}$)= $C_{药}+C_{住院}+C_{辅助检查}$ 。两种方案治疗成本统计见表3。

表3 两种方案治疗成本统计(元)

Tab 3 The cost of two chemotherapy regimens(yuan)

组别	$C_{药}$	$C_{住院}$	$C_{辅助检查}$	$C_{总}$
MPT组	5 370.50	6 600.00	3 720.00	15 690.50
VDT组	211 620.50	11 450.00	2 860.00	225 930.50

成本-效果分析采用的是成本与效果比(C/E)=总成本($C_{总}$)/效果(ORR)。对不同方案比较时,需考虑在同等效果基础上每增加一个效果单位所需要花费的成本,即增量成本-效果比($\Delta C/\Delta E$),它代表一种方案的成本-效果与另一种方案相比而得到的结果,该比值越低,该方案实施的意义将会越大。两种方案成本-效果分析结果见表4。

表4 两种方案成本-效果分析结果

Tab 4 The cost-effectiveness analysis of two chemotherapy regimens

组别	成本,元	效果,%	C/E	$\Delta C/\Delta E$
MPT组	15 690.50	63.4	247.48	0
VDT组	225 930.50	77.3	2 922.77	15 125.18

2.4.2 敏感度分析 本研究中两组方案总费用的差异主要来源于药品中硼替佐米的价格。随着新药的不断问世、医疗机构药品集中采购的强化及零售药店的冲击,药品价格将逐渐降低。根据药物经济学原理,假设硼替佐米价格下降20%,计算 C/E 及 $\Delta C/\Delta E$,结果见表5。

表5 两种方案敏感度分析结果

Tab 5 The susceptibility analysis of two chemotherapy regimens

组别	成本,元	效果,%	C/E	$\Delta C/\Delta E$
MPT组	15 690.50	63.4	247.48	0
VDT组	183 606.40	77.3	2 375.24	12 080.28

3 讨论

MM是一种造血系统恶性肿瘤,治疗分为适合造血干细胞移植及不适合造血干细胞移植两大类。其中,适合造血干细胞移植的患者主要采用以硼替佐米、来那度胺为基础的化疗方案结合造血干细胞移植;对于无移植条件的患者,含有硼替佐米或者马法兰的方案均为美国NCCN指南的I类推荐^[6]。我国偏远地区由于受经济条件的制约,大多数患者不能接受造血干细胞移植或者硼替佐米、来那度胺等新药的治疗,因此效果好、花费少的化疗方案成为治疗首选。本研究对比了VDT方案与MPT方案在临床疗效、生存时间、不良反应及成本-效果方面的差异,旨在为无移植条件、经济落后地区的MM患者寻找更合适的治疗方法。

20世纪60年代,Alexanian R等^[7]首先应用马法兰+强的松(MP)方案治疗MM,该方案的CR率仅为5%,而加用沙利度胺(MPT)能够显著提高CR率和ORR;一项包含1 685例MM患者、6项随机对照临床研究的荟萃分析显示,MPT较MP方案治疗MM的1年ORR更高(59% vs. 37%)^[8]。而VDT方案中的硼替佐米是一种新型的蛋白酶体抑制剂,通过抑制26S蛋白达到抗肿瘤效应。其对初治和复发难治MM患者均呈现出较传统化疗更好的疗效^[9];对于有肾功能损害的患者,含有硼替佐米的方案尤其有治疗优势^[10]。

在用药安全性方面,文献报道应用MPT方案化疗的初治MM患者发生3~4级白细胞减少比例为16%~48%、3~4级血小板减少比例为3%~14%^[11-12],但发生周围神经毒性的病例数相对较少。而VDT方案中的硼替佐米除了血液系统不良反应外,还有周围神经毒性,发生率为3%~13%^[13],与沙利度胺联合应用后可能导致病变叠加累积。

本研究结果显示,使用VDT方案在高质量缓解(CR+VG-PR)率上明显优于MPT方案,而ORR却基本接近,与国内外文献报道一致;VDT组患者在PFS与OS上明显优于MPT组;在血液学、周围神经系统等不良反应发生率上,VDT组患者明显高于MPT组。因此,MPT方案安全性较好,特别适合于老年患者中应用。本研究中VDT组患者治疗总费用大大高于MPT组,MPT组与VDT组的成本-效果比分别为247.48和2 922.77,即采用MPT方案治疗MM每获得1个单位治疗效果需要花费247.48元,而VDT方案需要2 922.77元;MPT组与VDT组之间增量成本-效果比为15 125.18,说明当ORR达到63.4%

后,再增加1个单位的效果需要花费15 125.18元。由于药物经济学所用的变量通常很难准确得到,数据存在不确定性和偏移,因此必须对上述结果进行敏感度分析,以验证不同假设或者估计对研究结果的影响程度。有研究提示,增加或者降低10%~20%的药物成本作为成本-效果分析的调整参数,能较为可靠地考察分析结果的稳定性,从而分析有关因素对分析结果的潜在影响及其程度^[14]。本研究中因硼替佐米价格较高而造成两种方案成本出现较大差异,因此假设硼替佐米价格下降20%,计算出增量成本-效果比为12 080.28,MPT方案成本仍较低,增加1%有效率仍需追加12 080.28元的成本,敏感度分析结果与之前的成本-效果分析结果吻合。可见,从成本-效果上来看,MPT方案在治疗费用上低于VDT方案。因此,对于受经济条件限制的患者,MPT方案是更经济、合理的方案。但并不能认为成本-效果比值越低就越好,在临床药物治疗方案的评价与决策时应该注意以高疗效、低费用为原则,不能只考虑成本而不考虑效果,当然也不能只顾效果而不顾患者负担能力,需要综合考虑效果与成本的关系。Gay F等^[15]报道早期应用硼替佐米并尽早获得CR的骨髓瘤患者,PFS、OS均延长,并能获得更高的生存质量;缓解程度越高,生存率越高。因此,获得高质量的缓解对于延长患者PFS和OS以及提高患者生存质量至关重要。另外,使用含有硼替佐米的方案能克服单纯MPT方案对13q-及t(4,14)、t(14,16)、del(17p)等高危染色体改变导致治疗效果差的缺点^[16],对该类患者能取得较好的缓解率和较长的PFS、OS。因此,对于有使用硼替佐米经济能力,追求长期、高质量生存的患者来说,采用VDT方案无疑是最佳的选择。

本研究因受病例数限制,未对两组患者进行预后分层比较,今后将加大样本量,更准确、直观地比较两种方案对预后不同患者的成本-效益,更好地为MM患者选择合适、经济的治疗方案提供参考。

参考文献

[1] 中国多发性骨髓瘤工作组.中国多发性骨髓瘤诊治指南:2013年修订[J].中华内科杂志,2013,52(9):791.

[2] Durie BG, Salmon SE. A clinical staging system of multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment and survival[J]. *Cancer*, 1975, 36(3):842.

[3] Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma[J]. *Leukemia*, 2006, 20(9):1 467.

[4] NCI. *Common Terminology Criteria for Adverse Events* v4.0 [EB/OL].[2011-09-01].http://www.calgb.org/Public/meetings/presentations/2009/summer_group/craconted/06a_CT-CAE-Setser_062009.

[5] 许景峰.药物经济学研究中成本的确定[J].中国社区医师,2006,22(1):11.

[6] NCCN Multiple Myeloma Panel version 2.2014.NCCN *Clinical Practice Guidelines in Oncology: Multiple Myelo-*

ma national comprehensive cancer network[EB/OL].[2013-11-08]. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#myeloma.

[7] Alexanian R, Haut A, Khan AU, et al. Treatment for multiple myeloma: combination chemotherapy with different melphalan dose regimens[J]. *JAMA*, 1969, 208(9):1 680.

[8] Fayers PM, Palumbo A, Hulin C, et al. Thalidomide for previously untreated elderly patients with multiple myeloma: meta-analysis of 1 685 individual patient data from 6 randomized clinical trials[J]. *Blood*, 2011, 118(5):1 239.

[9] Pantani L, Zamagni E, Zannetti BA, et al. Bortezomib and dexamethasone as salvage therapy in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: analysis of long-term clinical outcomes[J]. *Ann Hematol*, 2013, 93(1):123.

[10] Scheid C, Sonneveld P, Schmidt-Wolf IG, et al. Bortezomib before and after autologous stem cell transplantation overcomes the negative prognostic impact of renal impairment in newly diagnosed multiple myeloma: a subgroup analysis from the HOVON-65/GMMG-HD4 trial[J]. *Hematologica*, 2014, 99(1):148.

[11] Palumbo A, Bringhen S, Caravita T, et al. Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2006, 367(9 513):825.

[12] Facon T, Mary JY, Hulin C, et al. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM99-06): a randomised trial[J]. *Lancet*, 2007, 370(9 594):1 209.

[13] Moreau P, Pylypenko H, Grosicki S, et al. Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase 3, non-inferiority study[J]. *Lancet Oncol*, 2011, 12(5):431.

[14] 吴久鸿,刘国恩.药物经济学在我国的发展现状及应用前景[J].中国药物应用与监测,2005,4(1):1.

[15] Gay F, Larocca A, Wijermans P, et al. Complete response correlates with long-term progression-free and overall survival in elderly myeloma treated with novel agents: analysis of 1 175 patients[J]. *Blood*, 2011, 117(11):3 025.

[16] Neben K, Lokhorst HM, Jauch A, et al. Administration of bortezomib before and after autologous stem cell transplantation improves outcome in multiple myeloma patients with deletion 17p[J]. *Blood*, 2012, 119(4):940.

(收稿日期:2015-03-27 修回日期:2015-05-06)

(编辑:胡晓霖)