卡非佐米治疗多发性骨髓瘤的快速卫生技术评估Δ

冯　振*，赖　冉#（徐州医科大学附属医院药学部，江苏 徐州　221006）

中图分类号　R979.1；R551.3　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2026）09-1222-07
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2026.09.20

摘　要　目的　综合分析卡非佐米治疗多发性骨髓瘤（MM）的有效性、安全性和经济性，为其临床合理用药提供循证参考。**方法**　系统检索PubMed、Embase、the Cochrane Library、Web of Science、中国知网、万方数据库、维普网等数据库，同时涵盖卫生技术评估相关网站，检索时间为建库至2024年12月31日。两位研究者依据预设的纳入与排除标准独立筛选文献，提取数据并评价文献质量，最后对数据进行描述性统计分析。**结果**　共纳入21篇文献，包括系统评价/Meta分析7篇、临床试验5篇、药物经济学研究5篇以及卫生技术评估报告4份。有效性分析显示，与对照措施相比，卡非佐米方案可以显著提高总缓解率和临床获益率（$P<0.05$），延长无进展生存期并改善患者生活质量（$P<0.05$），但对总生存期的影响尚需进一步证实。安全性分析显示，与对照措施相比，卡非佐米方案在周围神经病变风险方面的差异无统计学意义，但心脏毒性和高血压的发生风险显著增加（$P<0.05$）。经济性分析显示，卡非佐米方案在美国和欧洲部分国家的二线治疗中具有一定的成本-效益优势，但其经济性受药品价格、给药方案及地区差异影响，在部分国家或三线治疗中可能缺乏优势。**结论**　卡非佐米在MM治疗中有效性明确、安全性总体可接受，但需警惕心脏毒性和高血压风险。卡非佐米的治疗价格较高，亟需开展中国人群的药物经济学研究。

关键词　卡非佐米；多发性骨髓瘤；快速卫生技术评估；有效性；安全性；经济性

Rapid health technology assessment of carfilzomib in the treatment of multiple myeloma

FENG Zhen, LAI Ran (Dept. of Pharmacy, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Jiangsu Xuzhou 221006, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE To comprehensively analyze the effectiveness, safety and economic value of carfilzomib in the treatment of multiple myeloma (MM), and provide evidence-based guidance for clinical rational drug use. **METHODS** A systematic search was performed in PubMed, Embase, the Cochrane Library, Web of Science, CNKI, Wanfang, VIP, and relevant health technology assessment (HTA) websites, from database inception to December 31, 2024. Two researchers independently screened studies based on predefined inclusion and exclusion criteria, extracted data, and assessed study quality. Descriptive statistical analyses were conducted. **RESULTS** A total of 21 studies were included, comprising 7 systematic reviews/meta-analyses, 5 clinical trials, 5 pharmacoeconomic studies, and 4 HTA reports. Effectiveness analysis indicated that, compared with control groups, carfilzomib significantly improved overall response rate and clinical benefit rate ($P<0.05$), prolonged progression-free survival, and enhanced patient's quality of life ($P<0.05$), while its impact on overall survival remains to be further confirmed. Safety analysis showed there was no significant difference in the risk of peripheral neuropathy between carfilzomib and controls, while the risks of cardiotoxicity and hypertension were significantly increased ($P<0.05$). Economic analysis suggested that carfilzomib regimens demonstrated certain cost-effectiveness in second-line treatment in the U.S. and some European countries. However, its economic value was influenced by drug price, dosing regimen, and regional differences, and it may lack a cost advantage in some countries or in third-line treatment. **CONCLUSIONS** Carfilzomib shows definite efficacy and generally acceptable safety in the treatment of MM, but cardiotoxicity and hypertension risks require careful monitoring. Given its high treatment cost, pharmacoeconomic studies in the Chinese population are urgently needed.

KEYWORDS　carfilzomib; multiple myeloma; rapid health technology assessment; effectiveness; safety; economy

多发性骨髓瘤（multiple myeloma，MM）是常见的血液系统恶性肿瘤，以骨髓内单克隆浆细胞异常增生为特征，可累及多器官系统[1]。在血液系统肿瘤中，MM发病率居第2位，其在我国的发病率约1.6/10万[2]。MM可导致骨破坏、肾功能损害、贫血及免疫功能异常等严重并

Δ**基金项目**　江苏省药品临床综合评价项目（No.WJ20221502）；江苏省新药研究与临床药学重点实验室2025年度开放课题（No.25KF24）

* **第一作者**　主管药师，硕士。研究方向：临床药学、药物经济学。电话：0516-85806331。E-mail：735502926@qq.com

\# **通信作者**　副主任药师，硕士。研究方向：临床药学。电话：0516-85806331。E-mail：xz598679882@163.com

发症，显著影响患者生活质量和预后。尽管近年来诊疗手段不断提高，但目前MM仍不可治愈，复发和耐药问题突出[1]。据统计，我国MM患者的5年生存率（25%）仅约为欧美发达国家（如美国的47%）的一半[3]，提示我国在治疗MM方面仍面临巨大挑战。

目前，MM治疗策略包括自体造血干细胞移植、免疫调节药物（如沙利度胺、来那度胺等）、基于蛋白酶体抑制剂（proteasome inhibitor，PI）的联合用药方案。第一代PI硼替佐米虽可显著改善患者预后，但长期治疗中易出现耐药或剂量限制性毒性，尤其是周围神经病变和血小板减少，部分患者最终进展为复发或难治性多发性骨髓瘤（relapsed/refractory MM，RRMM）[4]。进入此阶段后，患者治疗选择受限，预后进一步恶化。

卡非佐米作为第二代PI，能不可逆地抑制蛋白酶体的酶活性，阻断异常蛋白降解，从而减少脱靶效应，其神经毒性风险较第一代PI更低。多项临床试验表明，卡非佐米可显著提高患者的缓解率、延长无进展生存期并改善患者生活质量[5-6]。该药于2012年在美国获批用于RRMM治疗，已在全球广泛应用；2021年其在我国获批上市，并于2023年被国家医保目录纳入，显著提升了患者的可及性。然而，该药也存在一定安全风险，以心血管毒性较为突出。鉴于其在国内上市时间较短，真实世界安全性与经济性证据仍相对有限，有必要系统梳理现有研究结果，为临床决策提供依据。为此，本研究采用快速卫生技术评估（health technology assessment，HTA）方法，综合分析卡非佐米治疗MM的有效性、安全性和经济性，为其临床合理用药提供循证参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 纳入标准

本研究的纳入标准如下：（1）研究对象——确诊为MM或RRMM的成年患者。（2）干预措施——以卡非佐米为基础的治疗方案，包括卡非佐米单药，或卡非佐米联合其他药物的方案[如卡非佐米联合地塞米松（即Kd）、卡非佐米联合苯达莫司汀和地塞米松（即KBd）、卡非佐米联合环磷酰胺和地塞米松（即KCd）、卡非佐米联合泊马度胺和地塞米松（即KPd）、卡非佐米联合来那度胺和地塞米松（即KRd）以及卡非佐米联合沙利度胺和地塞米松（即KTd）等]。（3）对照措施——在随机对照试验（randomized controlled trial，RCT）中，对照措施包括但不限于含阳性对照药物的治疗方案[如来那度胺联合地塞米松（即Rd）、硼替佐米联合地塞米松（即Vd）、硼替佐米联合环磷酰胺和地塞米松（即VCd）、泊马度胺联合小剂量地塞米松（即POM-d）以及达雷妥尤单抗联合来那度胺和地塞米松（即DRd）等]；对于单臂临床试验，则不设对照组。（4）评价指标——①疗效指标包括总体缓解率（overall response rate，ORR）、完全缓解（complete response，CR）、很好的部分缓解及以上（very good partial response or better，≥VGPR）、部分缓解（partial response，PR）、最小缓解（minimal response，MR）、临床获益率（clinical benefit rate，CBR）、总生存期（overall survival，OS）、缓解持续时间（duration of response，DOR）、无进展生存期（progression free survival，PFS）、生活质量（quality of life，QoL）等；②安全性指标包括总体不良事件发生率、严重不良事件（serious adverse event，SAE）发生率、终止治疗发生率以及血液学毒性、心脏毒性、神经毒性等不良反应发生风险；③经济学指标包括质量调整生命年（quality-adjusted life years，QALYs）和增量成本-效果比（incremental cost-effectiveness ratio，ICER）。（5）纳入文献类型——系统评价（systematic review，SR）/Meta分析、临床试验、药物经济学评估及HTA报告，语种限定为中英文。

1.1.2 排除标准

本研究的排除标准如下：（1）PI作为整类药物合并分析，未能明确区分卡非佐米数据的文献；（2）基础研究、观察性研究、会议摘要、会议壁报、研究方案、综述等类型的文献；（3）文献重复发表或无法获取全文。

1.2 检索策略

中文资源方面，检索中国知网、万方数据库和维普网；英文资源方面，检索PubMed、Embase、the Cochrane Library和Web of Science等平台。同时，查询HTA网站，如国际卫生技术评估机构网络（International Network of Agencies for Health Technology Assessment，INAHTA）、英国国家健康与临床卓越研究院（National Institute for Health and Care Excellence，NICE）、奥地利卫生技术评估中心（Austrian Institute for Health Technology Assessment，AIHTA）、加拿大药品和卫生技术评估中心（the Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health，CADTH）等。

中文检索词包括“多发性骨髓瘤”“复发/难治”“蛋白酶体抑制剂”“卡非佐米”“系统评价”“Meta分析”“荟萃分析”“经济学”“成本”。英文检索词包括“multiple myeloma”“relapsed/refractory”“proteasome inhibitor”“carfilzomib”“Kyprolis”“MM”“systematic review”“meta-analysis”“cost analysis”“cost-effectiveness”。采用主题词与自由词相结合的方式，并根据数据库特点调整检索策略。

检索时限从各数据库或网站建立起至2024年12月

31日。在上述检索基础上，进一步采用补充检索策略：对纳入的参考文献进行追溯，以识别可能遗漏的相关研究；同时补充纳入SR未覆盖的最新临床研究。文献检索由2名研究者独立完成，并交叉核对检索结果。

1.3 文献筛选与资料提取

提取SR/Meta分析的第一作者及发表年份、研究类型、纳入人群、样本量、干预与对照措施及结局指标等。提取临床试验（作为补充证据）的第一作者及发表年份、研究类型、样本量、患者年龄、干预与对照措施及结局指标等。提取经济学研究的第一作者及发表年份、国家/地区、研究视角、研究模型和结局指标等。提取HTA报告的评价机构、国家/地区、患者人群、结局指标和结论等。

1.4 文献质量评价

SR/Meta分析采用系统评价方法学质量评估工具2（A Measure Tool to Assess Systematic Reviews 2，AMSTAR 2）进行质量评价，根据关键条目的符合情况，将文献评价为“高”“中”“低”“极低”4个质量等级[7]。RCT采用Cochrane偏倚风险评估工具2（Risk of Bias 2，RoB 2）进行评价，从随机化过程、干预偏离、结局数据缺失、结局测量及结果选择性报告等维度进行评估，判定为“低风险”“有一定风险”或“高风险”[8]；单臂临床试验采用非随机研究方法学指数（Methodological Index for Non-randomized Studies，MINORS）量表进行评价，该量表包含8个条目，每项0～2分，总分≥12分视为方法学质量较高[9]。药物经济学研究采用《药物经济学评价报告质量评估指南》（简称“PEERs”）评估量表进行评价，报告总分≥75%判定为“完全符合”，总分为60%～<75%视为“基本符合”，总分<60%则判定为“不太符合”[10]。HTA报告依据INAHTA制定的HTA报告清单（HTA checklist）进行评价，根据条目符合情况判断报告质量[11]。

1.5 数据处理

采用定性描述方法，汇总纳入文献的研究结果。

2 结果

2.1 文献筛选结果

初步检索后共获得211篇文献，经剔重、阅读标题和摘要以及全文后，共筛选出21篇符合标准的文献资料[12—32]，包括7篇SR/Meta分析文献[12—18]、5篇临床试验[19—23]、5篇药物经济学研究[24—28]以及4份HTA报告[29—32]。

2.2 纳入文献的基本特征与质量

纳入的7篇SR/Meta分析文献评估了卡非佐米治疗RRMM的疗效与安全性特征。其中，4篇文献[12,14,16—17]质量等级较低，1篇文献[18]质量等级为极低，其余文献质量等级为中等[13,15]。纳入SR/Meta分析文献的基本特征和质量评价结果见表1。

5项临床试验评估了卡非佐米治疗RRMM的有效性和安全性。其中1项为RCT，其偏倚风险较低[21]；其余4项为单臂研究，质量等级较高[19—20,22—23]。纳入临床试验的基本特征和质量评价结果见表2。

5篇经济学研究均以支付方的视角评价卡非佐米用于RRMM患者的成本-效果优势。其中，2篇采用Kyprolis®全球经济学模型[24—25]；1篇采用卫生经济决策模型[26]；1篇采用分区生存模型[27]；1篇采用Markov模型[28]。质量评价结果显示，经济学研究的质量评价总分均高于75%，达到“完全符合”的最高质量等级。纳入经济学研究的基本特征和质量评价结果见表3。

4篇HTA报告评估了卡非佐米用于RRMM患者的有效性、安全性和经济性。HTA质量清单包含17项评估标准，4篇HTA报告的条目达标数均在14条及以上，质量较好。纳入HTA报告的基本特征和质量评价结果见表4、表5。

表1 纳入SR/Meta分析的基本特征及质量评价结果

第一作者及发表年份	研究类型	研究总数	病例数	干预措施	对照措施	结局指标	质量评价
Chen 2016[12]	Ⅱ期、Ⅲ期临床试验	8	1 446	Kd，KRd，卡非佐米单药	Rd	ORR，CR，CBR，安全性	低
王浩2017[13]	Ⅰ～Ⅲ临床试验	18	2 919	Kd，KRd，卡非佐米单药	Vd，Rd，皮质激素±环磷酰胺	PFS，OS，不良反应发生率，QoL	中
Shah 2018[14]	Ⅰ/Ⅱ期、Ⅱ期、Ⅲ期临床试验	14	2 906	Kd，KRd，卡非佐米单药	Vd，Rd，皮质激素±环磷酰胺	ORR，CBR，≥VGPR	低
Shah 2018[15]	Ⅰ/Ⅱ期、Ⅱ期、Ⅲ期临床试验	27	4 043	Kd，KRd，卡非佐米单药	Vd，Rd，皮质激素±环磷酰胺	心脏毒性	中
Zhao 2018[16]	Ⅱ期、Ⅲ期临床试验	8	2 607	Kd，KRd，卡非佐米单药	Vd，Rd，皮质激素±环磷酰胺	心脏毒性	低
王丹2019[17]	Ⅰ/Ⅱ期、Ⅱ期和Ⅲ期临床试验	14	2 906	Kd，KRd，卡非佐米单药	Vd，Rd，皮质激素±环磷酰胺	CR，≥VGPR，ORR，CBR，PFS，OS，不良反应发生率	低
徐彪2020[18]	Ⅰ～Ⅲ期临床试验	19	3 527	Kd，KRd，卡非佐米单药	Vd，Rd，皮质激素±环磷酰胺	ORR，CR，≥VGPR，PR，CBR，DOR	极低

表2 纳入临床试验的基本特征及质量评价结果

第一作者及发表年份	研究类型	病例数	平均年龄/岁	干预措施	对照措施	结局指标	质量评价
Gay 2021[19]	Ⅱ期临床试验	63	66	KBd	无	ORR，CBR，PFS，OS，不良反应发生率	高
Venner 2021[20]	Ⅱ期临床试验	76	66	wKCd	无	ORR，PFS，OS，不良反应发生率	高
Yong 2021[21]	Ⅱ期临床试验	300	68	KCd	VCd	≥VGPR，PFS，ORR，OS，DOR，不良反应发生率	低偏倚风险
Ninkovic 2024[22]	Ⅱ期临床试验	93	66.3	KTd	无	PFS，ORR，OS，DOR，不良反应发生率	高
Perrot 2024[23]	Ⅱ期临床试验	52	68	KPd	无	ORR，DOR，PFS，OS，CR，不良反应发生率	高

wKCd：每周一次的卡非佐米联合环磷酰胺和地塞米松。

表3　纳入经济学研究的基本特征

第一作者及发表年份	国家	研究视角	模型	研究时限	结局指标	干预 vs. 对照措施	质量评价总分/%
Jakubowiak 2016[24]	美国	支付方	Kyprolis®全球经济模型	终身	ICER	KRd vs. Rd	89.0
Jakubowiak 2017[25]	美国	支付方	Kyprolis®全球经济模型	终身	ICER	Kd vs. Vd	94.6
Pelligra 2017[26]	美国	支付方	卫生经济决策模型	3年	ICER	POM-d vs. 达雷妥尤单抗或卡非佐米	87.9
Campioni 2020[27]	捷克	支付方	分区生存模型	终身	ICER	KRd vs. Rd	89.8
Goudarzi 2024[28]	伊朗	支付方	Markov模型	10年	ICER	DRd vs. KRd	89.1

表4　纳入HTA报告的基本特征

评估机构	国家	最新评估年份	干预措施 vs. 对照措施	评估指标
AIHTA[29]	奥地利	2015	KRd vs. Rd;卡非佐米单臂	有效性,安全性,经济性
CADTH[30]	加拿大	2017	Kd vs. Vd	PFS,OS,QoL,安全性
NICE[31]	英国	2020	Kd vs. Vd(二线);KRd vs. Rd(三线)	PFS,SAE,ICER
NICE[32]	英国	2021	KRd vs. Rd(二线)	OS,PFS,经济性

表5　纳入HTA报告的质量评价结果

HTA报告	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
AIHTA[29]	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	N	N	N	Y	Y	Y
CADTH[30]	Y	Y	Y	N	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	N	Y	N	Y	Y	Y
NICE[31]	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	N	Y	N	Y	Y	Y
NICE[32]	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	N	Y	N	Y	Y	Y

质量评价条目:1.是否提供联系方式以便获取更多信息? 2.涉及人员的具体职位信息? 3.是否存在利益相关声明? 4.是否经过外部专家评审? 5.是否包含通俗易懂的概要说明? 6.能否为政策制订提供参考? 7.是否有效解答研究问题? 8.具体评估范围? 9.卫生技术摘要? 10.采用的数据来源有哪些? 11.是否包含基于选择数据和信息做出的评估和分析信息? 12.可能产生的法律后果? 13.是否进行经济效益分析? 14.伦理学影响? 15.对社会可能产生的影响? 16.其他需要考虑的相关因素(是否考虑了其他人的观点:利益相关方、患者、使用者)? 17.评估结果讨论? 18.明确评估结论? 19.未来决策建议? Y:是;N:否。

2.3　有效性评价

2.3.1　ORR和CBR

4篇SR/Meta分析[12,14,17—18]和5篇临床试验[19—23]报道了患者的ORR和/或CBR。与对照措施相比,卡非佐米方案可显著改善RRMM患者的ORR和CBR:Chen等[12]报道卡非佐米方案患者的ORR为44%[95%置信区间(confidence interval,CI):18%～69%],CBR为54%(95%CI:33%～76%)。Shah等[14]和王丹[17]的研究结果显示,卡非佐米方案患者的合并ORR为45%(95%CI:29%～62%),CBR为56%(95%CI:41%～71%)。相较于Vd、Rd及皮质激素±环磷酰胺方案,卡非佐米方案能显著提高患者的ORR和CBR[优势比(odds ratio,OR)=2.4,95%CI:1.6～3.4]。徐彪等[18]亦报道,卡非佐米方案患者的合并ORR为52%(95%CI:40%～64%),CBR为61%(95%CI:51%～71%),与Vd、Rd及皮质激素±环磷酰胺方案相比,卡非佐米方案患者的CBR[危险比(risk ratio,RR)=1.16,95%CI:1.08～1.26]和ORR显著增加(RR=1.28,95%CI:1.21～1.36)。临床试验数据亦显示,卡非佐米方案在RRMM患者中表现出良好的CBR和ORR:KBd方案患者的CBR为93%,ORR为52%[19];KTd方案患者的ORR进一步提升至88%[22]。

奥地利评估机构的HTA报告显示[29],KRd较Rd方案可显著提高患者的ORR(87.1% vs. 66.7%,$P<0.001$)及CBR(31.8% vs. 9.3%,$P<0.001$)。

2.3.2　PFS和OS

1篇SR/Meta分析[13]、5篇临床试验[19—23]和2篇HTA[30,32]报道了患者的PFS和OS。与硼替佐米相比,卡非佐米可显著延长患者的PFS[18.7个月 vs. 9.4个月,风险比(hazard ratio,HR)=0.53,$P<0.000\ 1$]。KRd较Rd方案可延长患者的PFS 8.7个月(26.3个月 vs. 17.6个月,HR=0.69,$P=0.000\ 1$)。卡非佐米单独用药对患者的OS无明显影响($P=0.248$)[13]。临床试验中,卡非佐米联合方案(如KBd、KTd方案)的中位PFS为11.1～22.3个月,优于VCd方案的10.2个月;卡非佐米方案的中位OS为18.8～30.9个月,2年OS率为63%～73.8%[19,22]。

HTA报告认为,卡非佐米方案对患者OS的影响尚不明确[30,32]。但加拿大评估机构的HTA报告指出,Kd较Vd方案在改善OS方面显示出有益的趋势[30]。

2.3.3　QoL

3篇文献[13,29—30]报道了卡非佐米对患者QoL的影响。卡非佐米方案相较于对照措施能明显提高患者的QoL($P<0.001$)[13,29]或者与对照措施相似[30]。

2.4　安全性评价

2.4.1　常见不良反应和SAE发生率

5篇SR/Meta分析[12—13,15—17]、5篇临床试验[19—23]和4篇HTA[29—32]报道了卡非佐米治疗RRMM的安全性。卡非佐米的长期安全性较好,常见不良反应包括疲劳、恶心、贫血、血小板减少、中性粒细胞减少、腹泻等[12—13]。患者≥3级血液学毒性包括中性粒细胞减少、血小板减少和贫血等[13,17,19—23],非血液学毒性包括感染、高血压、心脏毒性和神经病变等[13,17,19—23]。

2.4.2　终止治疗发生率

1篇SR/Meta文献[13]指出,与对照措施相比,卡非佐米方案可显著降低患者终止治疗的风险:在Kd与Vd方案的对比中,Kd方案的终止治疗发生率为56.68%,显著低于对照措施的75.48%(RR=0.75,95%CI:0.68～0.83;$P<0.000\ 1$)。在KRd与Rd方案的对比中,KRd方案的终止治疗发生率为69.95%,同样低于对照措施的77.78%(RR=0.90,95%CI:0.83～0.98;$P=0.01$)。

2.4.3　心脏毒性

4篇SR/Meta分析[14—17]和5篇临床试验[19—23]报道了卡非佐米的心脏毒性：卡非佐米方案的心脏不良事件主要表现为心力衰竭、心律失常和心脏缺血等，发生率为3.6%～8.0%。与对照措施相比，卡非佐米方案可显著增加心脏毒性的风险（OR＝2.04，95%CI：1.31～3.17；$P<0.05$）[14—15,17]。此外，卡非佐米可显著增加充血性心力衰竭的风险（OR＝2.33，95%CI：1.56～3.48；$P<0.001$）[16]。

2.4.4　高血压

2篇SR/Meta分析[14,16]和5篇临床试验[19—23]报道了卡非佐米的高血压发生风险：卡非佐米方案患者≥3级高血压的发生率为2%～9%。与对照措施相比，卡非佐米方案可显著增加患者的高血压发生风险（OR＝3.33，95%CI：1.98～5.60；$P<0.000\ 1$）[14,16]。

2.4.5　周围神经病变

2篇SR/Meta分析[14,17]报道了卡非佐米周围神经病变的发生风险。与对照措施相比，卡非佐米方案发生周围神经炎的风险差异无统计学意义（$P=0.28$）。

2.5　经济性评价

5篇经济学研究[24—28]和4篇HTA报告[29—32]评估了卡非佐米治疗RRMM的经济性。基于美国医疗支付方视角的研究表明，KRd相较于Rd方案的ICER为107 520美元/QALY，低于150 000美元/QALY的支付意愿阈值，具有经济学优势[24]；Kd56（卡非佐米56 mg/m^2+地塞米松）相较于Vd方案的ICER为121 828美元/QALY，在150 000美元/QALY支付意愿阈值下同样具有经济学优势[25]。POM-d方案相较于卡非佐米单药具有绝对的经济学优势[26]。欧洲一项研究显示，KRd相较于Rd方案的ICER为73 156欧元/QALY，在75 000欧元/QALY支付意愿阈值下显示出一定的经济性[27]。伊朗一项研究则发现，DRd对比KRd方案的ICER仅为956美元/QALY，在1 290美元/QALY支付意愿阈值下具有经济性[28]。

奥地利评估机构的HTA报告指出，卡非佐米的经济性仍有待进一步评估[29]；加拿大评估机构的HTA报告表明，Kd与Vd方案相比不具备经济学优势[30]。英国NICE的HTA报告认为，在20 000英镑/QALY支付意愿阈值下，KRd作为二线治疗方案则具有经济学优势[31]；2021年更新的评估报告进一步证实了该方案在二线治疗患者中的经济学优势[32]。

3　讨论

卡非佐米作为新一代不可逆、高选择性的PI，相较于第一代PI硼替佐米，具备更强的抗肿瘤活性和更低的脱靶效应[4]。临床研究表明，在RRMM治疗中，卡非佐米可显著提升疗效，且患者总体耐受性良好[5—6]。然而，由于卡非佐米在我国上市时间较短、价格较高及本土证据相对有限，其临床应用仍受到一定限制。因此，有必要通过快速HTA对现有证据进行系统整合，为药物遴选与临床决策提供循证依据。本研究结果显示，卡非佐米在RRMM治疗中疗效确切，安全性总体可接受，在部分国家的支付意愿阈值下具有一定的经济学优势，但心血管不良反应以及长期经济性仍存在不确定性。

3.1　有效性

在有效性方面，卡非佐米方案相较于Vd和Rd等对照方案可显著提高RRMM患者的ORR和CBR，延长PFS，改善QoL[13,17]。这与既往临床试验结果一致[5—6]，表明卡非佐米在二线及以上治疗中可使患者显著获益。然而，其对OS的影响有不确定性。部分HTA报告称，卡非佐米可能延长患者OS[30]，但统计学证据不足，这可能与随访时间短或既往治疗史不同有关。总体而言，卡非佐米在提高ORR和延长PFS方面的优势已较为明确，但其长期OS获益仍需更多高质量、长期随访的临床研究进一步验证。

3.2　安全性

在安全性方面，接受卡非佐米治疗的患者总体耐受性良好。该药常见的不良反应有血液学毒性、胃肠道反应和感染，多数为Ⅰ～Ⅱ级事件，可通过支持治疗和调整剂量进行有效管理[12—13]。与硼替佐米相比，卡非佐米相关的SAE发生率可能更高，尤其是心血管事件风险升高，而周围神经病变的发生率相对较低[5]。

本研究结果表明，接受卡非佐米治疗的患者的心脏毒性风险显著增加。卡非佐米通过与蛋白酶体不可逆结合，增加心肌细胞应激、干扰线粒体功能与钙稳态，从而诱发心肌损伤[33]。在临床应用过程中，应在治疗前全面评估患者既往的心血管病史、基线心脏功能以及血压状况，并在治疗期间定期监测心功能（例如心脏超声、脑钠肽等指标），对于出现心血管症状的患者，应及时停药或调整治疗方案。另外，卡非佐米相关高血压发生率高，其既是独立不良事件，也可能是心衰的危险因素。既往存在高血压病史，会进一步增加心血管并发症的发生风险，因此，有必要优化血压管理措施并进行严格监测。周围神经病变是PI的常见不良反应，但本研究结果显示，接受卡非佐米治疗的患者的周围神经炎风险并未显著增加。美国FDA不良反应报告系统上市后分析显示，卡非佐米、伊沙佐米、硼替佐米周围神经病变报告比例分别为2.1%、5.0%、10.9%[34]。在既往存在周围神经病变的患者中，卡非佐米相关神经毒性更易管理与改善，对于需降低神经毒性风险的人群具有一定优势，临床上常作为硼替佐米替代方案。

3.3 经济性

在经济性方面，卡非佐米虽治疗成本偏高，但多数经济学研究显示其具备一定的经济学优势。美国相关研究显示，KRd较Rd、Kd较Vd均具有经济学优势[24,26]；欧洲真实世界研究显示，KRd较Rd具有一定的经济学优势[27]。卡非佐米在我国纳入医保目录后，随着价格大幅下降及仿制药上市带来的市场竞争，其治疗可及性和药物经济学价值均有望显著提升。

3.4 局限性

本研究为基于现有研究开展的二次证据整合，其结论的可靠性在一定程度上受原始文献质量及研究异质性的影响。首先，部分纳入的SR/Meta分析质量较低，且包含Ⅰ/Ⅱ期单臂研究，可能导致疗效与安全性结果存在偏倚；其次，部分研究未区分不同剂量、联合方案及患者治疗线次，对结果的可比性会产生影响；再次，经济学研究结论依赖各国医保支付政策、药品价格及人群特征，经济性结果的外推性有限；最后，本研究为了“快速整合当前证据”，未对Meta分析的原始研究重新进行系统检索和质量再评价，也存在一定的局限性。

4 结语

卡非佐米在MM治疗中有效性明确，单药及联合方案均可显著提高患者ORR和PFS；在安全性方面，患者对卡非佐米的总体耐受性良好，但心血管不良事件风险增加，需加强监测；卡非佐米的经济性结论受药品价格、支付体系及患者特征差异影响，仍存在不确定性。未来研究应重点关注患者OS、心血管安全性、国内经济学评价及亚群精准化管理，以优化卡非佐米的临床应用和个体化治疗策略。

参考文献

[1] KUMAR S K, RAJKUMAR V, KYLE R A, et al. Multiple myeloma[J]. Nat Rev Dis Primers, 2017, 3: 17046.

[2] 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.

[3] ALLEMANI C, MATSUDA T, DI CARLO V, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries[J]. Lancet, 2018, 391(10125): 1023-1075.

[4] JAYAWEERA S P E, WANIGASINGHE KANAKANAMGE S P, RAJALINGAM D, et al. Carfilzomib: a promising proteasome inhibitor for the treatment of relapsed and refractory multiple myeloma[J]. Front Oncol, 2021, 11: 740796.

[5] DIMOPOULOS M A, MOREAU P, PALUMBO A, et al. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study[J]. Lancet Oncol, 2016, 17(1): 27-38.

[6] USMANI S Z, QUACH H, MATEOS M V, et al. Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): updated outcomes from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study[J]. Lancet Oncol, 2022, 23(1): 65-76.

[7] SHEA B J, REEVES B C, WELLS G, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both[J]. BMJ, 2017, 358: j4008.

[8] STERNE J A C, SAVOVIĆ J, PAGE M J, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials[J]. BMJ, 2019, 366: l4898.

[9] SLIM K, NINI E, FORESTIER D, et al. Methodological index for non-randomized studies (minors): development and validation of a new instrument[J]. ANZ J Surg, 2003, 73(9): 712-716.

[10] 高海亮，卢颖，姜婷婷，等. 药物经济学评价报告质量评估指南[J]. 中国药物经济学，2019，14(2)：18-28.

[11] HAILEY D. Toward transparency in health technology assessment: a checklist for HTA reports[J]. Int J Technol Assess Health Care, 2003, 19(1): 1-7.

[12] CHEN R Z, CHEN B A, ZHANG X P, et al. Efficacy of carfilzomib in the treatment of relapsed and (or) refractory multiple myeloma: a meta-analysis of data from clinical trials[J]. Discov Med, 2016, 22(121): 189-199.

[13] 王浩. 卡非佐米治疗多发性骨髓瘤的效果：系统评价[D]. 济南：山东大学，2017.

[14] SHAH C, BISHNOI R, WANG Y, et al. Efficacy and safety of carfilzomib in relapsed and/or refractory multiple myeloma: systematic review and meta-analysis of 14 trials[J]. Oncotarget, 2018, 9(34): 23704-23717.

[15] SHAH C, BISHNOI R, JAIN A, et al. Cardiotoxicity associated with carfilzomib: systematic review and meta-analysis[J]. Leuk Lymphoma, 2018, 59(11): 2557-2569.

[16] ZHAO F, YANG B, WANG J, et al. Incidence and risk of cardiac toxicities in patients with relapsed and refractory multiple myeloma treated with carfilzomib[J]. Drug Des

Devel Ther,2018,12:1525-1531.
[17] 王丹.卡非佐米治疗复发性/难治性多发性骨髓瘤的系统评价和Meta分析[D].太原:山西医科大学,2019.
[18] 徐彪,冉启杰,李菁媛,等.卡非佐米对复发/难治性多发性骨髓瘤的治疗效果的Meta分析[J].华南国防医学杂志,2020,34(2):136-140.
[19] GAY F,GÜNTHER A,OFFIDANI M,et al. Carfilzomib, bendamustine, and dexamethasone in patients with advanced multiple myeloma:the EMN09 phase 1/2 study of the European Myeloma Network[J]. Cancer, 2021, 127(18):3413-3421.
[20] VENNER C P,LEBLANC R,SANDHU I,et al. Weekly carfilzomib plus cyclophosphamide and dexamethasone in the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma: final results from the MCRN-003/MYX. 1 single arm phase Ⅱ trial[J]. Am J Hematol,2021,96(5):552-560.
[21] YONG K L,HINSLEY S,AUNER H W,et al. Carfilzomib or bortezomib in combination with cyclophosphamide and dexamethasone followed by carfilzomib maintenance for patients with multiple myeloma after one prior therapy:results from a multicenter,phase Ⅱ,randomized, controlled trial (MUKfive)[J]. Haematologica,2021,106(10):2694-2706.
[22] NINKOVIC S,HARRISON S J,LEE J J,et al. Carfilzomib,thalidomide,and dexamethasone are safe and effective in relapsed and/or refractory multiple myeloma:final report of the single-arm, multicenter, phase Ⅱ ALLG MM018/AMN002 study[J]. Haematologica, 2024, 109(7):2229-2238.
[23] PERROT A,DELIMPASI S,SPANOUDAKIS E,et al. An open-label phase 2 study treating patients with first or second relapse of multiple myeloma with carfilzomib, pomalidomide, and dexamethasone (KPd): SELECT study[J]. Leuk Lymphoma,2024,65(6):833-842.
[24] JAKUBOWIAK A J, CAMPIONI M, BENEDICT Á, et al. Cost-effectiveness of adding carfilzomib to lenalidomide and dexamethasone in relapsed multiple myeloma from a US perspective[J]. J Med Econ, 2016, 19(11): 1061-1074.
[25] JAKUBOWIAK A J,HOUISSE I,MÁJER I,et al. Cost-effectiveness of carfilzomib plus dexamethasone compared with bortezomib plus dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma in the United States[J]. Expert Rev Hematol, 2017, 10(12): 1107-1119.
[26] PELLIGRA C G, PARIKH K, GUO S E, et al. Cost-effectiveness of pomalidomide, carfilzomib, and daratumumab for the treatment of patients with heavily pretreated relapsed-refractory multiple myeloma in the United States[J]. Clin Ther,2017,39(10):1986-2005.e5.
[27] CAMPIONI M, AGIRREZABAL I, HAJEK R, et al. Methodology and results of real-world cost-effectiveness of carfilzomib in combination with lenalidomide and dexamethasone in relapsed multiple myeloma using registry data[J]. Eur J Health Econ,2020,21(2):219-233.
[28] GOUDARZI Z, SHAHTAHERI R S, NAJAFPOUR Z, et al. Cost-effectiveness and budget impact analysis of Daratumumab, Lenalidomide and dexamethasone for relapsed-refractory multiple myeloma[J]. Cost Eff Resour Alloc,2024,22(1):17.
[29] Austrian Institute for Health Technology Assessment. Carfilzomib (Kyprolis®) for patients with relapsed multiple myeloma who have received one to three prior lines of therapy[EB/OL]. [2025-11-15]. https://eprints.aihta.at/1070/.
[30] Canada's Drug and Health Technology Agency. Kyprolis for multiple myeloma (relapsed): details[EB/OL]. [2025-04-07]. https://www.cadth.ca/kyprolis-multiple-myeloma-relapsed-details.
[31] National Institute for Health and Care Excellence. Carfilzomib for previously treated multiple myeloma[EB/OL]. [2025-04-07]. https://www.nice.org.uk/guidance/ta657.
[32] National Institute for Health and Care Excellence. Carfilzomib with dexamethasone and lenalidomide for previously treated multiple myeloma[EB/OL]. [2025-04-07]. https://www.nice.org.uk/guidance/ta695.
[33] PROSKURIAKOVA E, JADA K, KAKIEU DJOSSI S, et al. Mechanisms and potential treatment options of heart failure in patients with multiple myeloma[J]. Cureus, 2021,13(6):e15943.
[34] MINA S A, MUHSEN I N, BURNS E A, et al. Post-marketing analysis of peripheral neuropathy burden with new-generation proteasome inhibitors using the FDA adverse event reporting system[J]. Turk J Haematol,2021,38(3):218-221.

(收稿日期:2025-10-13 修回日期:2026-03-25)
(编辑:刘明伟)