

地舒单抗治疗骨质疏松的快速卫生技术评估^Δ

焦敏^{1*}, 龚福恺¹, 于鲁海^{1,2}, 吴建华^{1,2} (1. 新疆维吾尔自治区人民医院药学部, 乌鲁木齐 830001; 2. 新疆维吾尔自治区临床药学研究所, 乌鲁木齐 830001)

中图分类号 R979.1 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2025)02-0200-07
DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2025.02.016



摘要 目的: 对地舒单抗治疗骨质疏松的有效性、安全性和经济性进行快速卫生技术评估 (HTA), 为临床治疗提供循证证据。方法: 计算机检索 PubMed、Embase、the Cochrane Library、中国知网、万方数据库、维普数据库、中国生物医学文献服务系统及相关 HTA 网站、数据库, 搜集地舒单抗治疗骨质疏松的高质量临床证据、药物经济学评价文献 (干预组患者采用地舒单抗治疗; 对照组患者采用唑来膦酸等药物及支持治疗), 检索时限均为建库至 2024 年 8 月 30 日。由 2 名研究者独立筛选文献、提取资料和评价纳入研究的质量后, 对结果进行定性描述与分析。结果: 共纳入 27 篇文献, 其中 HTA 报告 2 篇, 系统评价/Meta 分析 12 篇, 药物经济学研究 13 篇。有效性方面, 地舒单抗能够显著提高腰椎、髋部、股骨颈的骨密度, 降低骨标志物水平, 联合用药效果较单一用药效果更佳。安全性方面, 地舒单抗主要导致耳鼻喉和胃肠道感染, 总体发生率较低, 在老年患者中心血管方面更为获益。经济学研究结果显示, 地舒单抗治疗原发性骨质疏松具有成本-效益优势。结论: 地舒单抗治疗骨质疏松具有一定的有效性和安全性, 仍需高质量、大样本、多中心研究更进一步揭示其有效性、安全性及经济性。

关键词 地舒单抗; 骨质疏松; 快速卫生技术评估

Rapid Health Technical Evaluation of Disumab in the Treatment of Osteoporosis^Δ

JIAO Min¹, GONG Fukai¹, YU Luhai^{1,2}, WU Jianhua^{1,2} (1. Dept. of Pharmacy, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi 830001, China; 2. Institute of Clinical Pharmacy of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi 830001, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To evaluate the efficacy, safety and economy of desumab in the treatment of osteoporosis by rapid health technology (HTA), so as to provide evidence-based evidence for clinical treatment. **METHODS:** PubMed, Embase, the Cochrane Library, CNKI, Wanfang Data, VIP, SinoMed and related HTA websites and databases were retrieved to collect high-quality clinical evidence and pharmacoeconomic evaluation literature of desumab in the treatment of osteoporosis (the intervention group were treated with desumab, while the control group received zoledronic acid and supportive treatment). The retrieval time was from the establishment of the database to Aug. 30th, 2024. After literature screening, data extraction and quality evaluation of included studies were conducted by two researchers, the results were qualitatively described and analyzed. **RESULTS:** A total of 27 literature were enrolled, including 2 HTA reports, 12 systematic reviews/Meta-analyses, and 13 pharmacoeconomic studies. In terms of efficacy, disumab can significantly improve the bone mineral density of lumbar spine, hip and femoral neck, and reduce the level of bone markers, and the effect of combination is better than that of single drug. In terms of safety, disumab mainly caused ear, nose, throat and gastrointestinal tract infections, the overall incidence was low, and the cardiovascular benefits were more beneficial in elderly patients. Economic studies showed that desumab had a cost-benefit advantage in the treatment of primary osteoporosis. **CONCLUSIONS:** Desumab has certain efficacy and safety in the treatment of osteoporosis, yet high-quality, large sample and multi-center studies are needed to further reveal the efficacy, safety and economy.

KEYWORDS Desumab; Osteoporosis; Rapid health technology assessment

骨质疏松症是以低骨密度 (BMD) 和骨组织微结构退化为

特征的全身性骨骼疾病, 按发病原因可以分为原发性骨质疏松症和继发性骨质疏松症^[1-3]。我国 40~49 岁人群的骨质疏松症患病率为 3.2%, 50 岁以上人群的骨质疏松症患病率为 19.2%, 65 岁以上人群的骨质疏松症患病率达到 32.0%, 其中女性患病率普遍高于男性^[4]。绝经后妇女由于激素水平影

Δ 基金项目: 2022 白求恩·求索-药学科能力建设项目 (No. Z04JKM2021005)

* 主管药师, 硕士。研究方向: 药品综合评价。E-mail: 1498708453@qq.com

响,造成骨代谢紊乱,常发生骨质疏松症^[5]。骨质疏松症不仅影响个人生活质量,还是目前人口老龄化的主要公共卫生问题^[6]。治疗骨质疏松症的药物包括双膦酸盐、地舒单抗、雌激素、选择性雌激素受体调节剂、降钙素、特立帕肽、阿巴洛肽以及罗莫索珠单抗等^[7]。地舒单抗是核因子 κ B 受体活化因子配体(RANKL)抑制剂,干扰 RANKL 与核因子 κ B 受体活化因子的结合,改善骨代谢^[8]。地舒单抗的主要适应证包括实体瘤骨转移、多发性骨髓瘤、骨巨细胞瘤及骨质疏松症,也可用于治疗绝经后女性骨质疏松症^[9-10]。包括血液透析患者在内的慢性肾脏病患者使用地舒单抗时,无需调整剂量^[11]。但地舒单抗在我国上市的时间比较短,在其有效性、安全性及经济性等方面的研究相对较少。卫生技术评估(health technology assessment, HTA)是一种被广泛应用于医疗卫生政策制定过程中的决策评估方法^[12]。本研究基于 HTA,针对地舒单抗治疗骨质疏松症的有效性、安全性和经济性进行评价,为医疗机构高效完成药品遴选提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

(1)研究类型:本研究纳入公开发表的 HTA 报告、药物经济学研究、系统评价(SR)/Meta 分析。(2)研究对象:本研究纳入确诊为骨质疏松症的患者,年龄、严重程度等不限。(3)干预措施:干预组患者采用地舒单抗治疗;对照组患者采用唑来膦酸等药物及支持治疗。(4)结局指标:有效性指标包括 BMD、改良 Sharp 评分(mTSS)、关节间隙狭窄(JSN)评分、骨侵蚀评分(BES)、28 个关节疾病活动性评分(DAS28)、骨转换标志物[血清 I 型胶原 C 末端肽(CTx)、尿 I 型胶原交联氨基末端肽(uNTx)、血清 I 型胶原 N 端前肽(P I NP)、血清骨特异性碱性磷酸酶(BALP)];安全性指标包括骨折发生率、死亡等;经济性指标包括成本-效果分析(CEA)结果。(5)排除标准:基础性实验研究;同一人群资料的重复研究、文献综述或重复发表的文献;无法获得全文的文献。

1.2 文献检索策略

系统检索 PubMed、Embase、the Cochrane Library 等英文数据库和中国知网、万方数据库、维普数据库、中国生物医学文献服务系统,同时检索国内外 HTA 机构官方网站,并回溯纳入文献的参考文献。以“地舒单抗”“骨质疏松”“denosumab”和“osteoporosis”作为关键词进行检索,检索时限为建库至 2024 年 8 月 30 日。

1.3 文献筛选、资料提取与质量评价

由 2 名研究者独立进行文献筛选、数据提取及质量评价;如遇分歧,与第 3 名研究者讨论后决策。需要提取的内容:纳入研究的基本信息(第一作者、发表年份)、纳入研究的样本量、干预措施及结局指标等。对于 HTA 报告,采用国际卫生技术评估机构网络(INAHTA)制定的“HTA checklist”评价其质量;对于 SR/Met 分析,采用“A Measure Tool to Assess Systematic Reviews 2”(AMSTAR2)量表评价其质量;对于经济学研究,采用卫生经济学评价报告标准(CHEERS)量表评价其质量。

1.4 数据分析

对于纳入的文献,根据研究类型采用描述性分析的方式对研究结论进行分类汇总分析。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果

初检共获得 650 篇文献,包括 PubMed 291 篇,Embase 297 篇,the Cochrane Library 28 篇,中国知网 24 篇,万方数据库 8 篇,维普数据库 1 篇,INAHTA 1 篇;经逐层筛选,最终纳入 27 篇文献,其中 HTA 报告 2 篇^[13-14],SR/Meta 分析 12 篇^[15-26],药物经济学研究 13 篇^[27-39]。文献筛选流程见图 1。

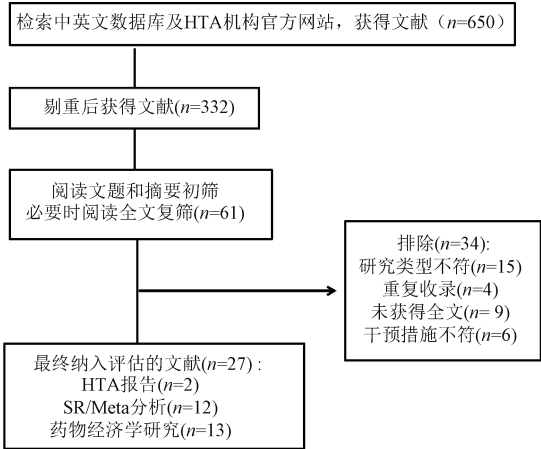


图 1 文献筛选流程

2.2 纳入研究的基本特征与质量评价

纳入的 2 篇 HTA 报告质量良好,其基本特征见表 1、质量评价结果见表 2;纳入的 12 篇 SR/Meta 分析的基本特征与质量评价见表 3—4;纳入的 13 篇经济学研究的基本特征及质量评价见表 5—6。

表 1 纳入的 2 篇 HTA 报告的基本特征

文献	纳入研究数/项	患者	治疗药物方案		结局指标	
			干预组	对照组	有效性	安全性
陈月等(2022 年) ^[13]	14	绝经后骨质疏松患者	地舒单抗	安慰剂或其他抗骨质疏松药物	①②	③④⑤
De Waure 等(2014 年) ^[14]	16	绝经后骨质疏松性骨折患者	地舒单抗	双膦酸盐或雷拉酸盐	①	—

注:①骨折;②BMD;③不良反应;④因不良反应中止用药;⑤严重不良反应;⑥严重感染与恶性肿瘤风险;“—”表示无相关信息。

2.3 有效性评价

陈月等^[13]通过评估地舒单抗治疗绝经后妇女骨质疏松症的有效性、安全性和经济性发现,相较于双膦酸盐,地舒单抗能

显著提高腰椎、髋部、股骨颈的 BMD。De Waure 等^[14]的研究结果显示,与对照组相比,地舒单抗显著降低了新的放射性椎体骨折的累积发生率(2.3% vs. 7.2%),减少了髋部/股骨骨折(0.7%

表 2 纳入的 2 篇 HTA 报告的质量评价结果

文献	初步信息				为什么实施技术评估				评估如何实施				背景		评估结果和结论的意义				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
陈月等(2022 年) ^{〔13〕}	是	是	否	否	是	部分是	部分是	是	是	是	是	否	是	否	是	是	是	是	是
De Waure 等(2014 年) ^{〔14〕}	是	部分是	是	否	是	是	是	是	是	是	是	否	是	是	是	是	是	是	是

注: 条目 1, 是否注明联系方式, 以便向研究者索取更多信息; 条目 2, 是否所有参与制作 HTA 报告的人员都有其特定职责; 条目 3, 是否对相关利益冲突做出声明; 条目 4, 是否有本报告接受外部同行评审的声明; 条目 5, 是否提供了非专业人员能读懂的摘要; 条目 6, 提供的参考能否解决政策问题; 条目 7, 提供的参考能否解决所涉及的研究问题; 条目 8, 是否详细说明了评估范围; 条目 9, 是否对被评估的卫生技术问题进行了简要描述; 条目 10, 使用哪些数据源; 条目 11, 是否有基于选择的数据和信息做出的评估和分析; 条目 12, 信息是否考虑了法医学影响; 条目 13, 是否提供了经济学分析; 条目 14, 是否考虑了伦理学影响; 条目 15, 是否考虑了社会影响; 条目 16, 是否能更深层考虑(利益相关者、患者、消费者); 条目 17, 是否针对结果进行讨论; 条目 18, 是否清晰阐述了评估的结论; 条目 19, 对未来的决策有无建议。

表 3 纳入的 12 篇 SR/Meta 分析的基本特征

文献	研究方法	纳入研究数/项	样本量(干预组/对照组)/例	患者类型	治疗药物方案		结局指标	
					干预组	对照组	有效性	安全性
Anastasidakis 等(2009 年) ^{〔15〕}	SR 和 Meta 分析	9	10 329(5 003/5 326)	绝经后骨质疏松症妇女	地舒单抗(60 mg, 每 6 个月给药 1 次)	安慰剂/阿伦膦酸盐	①⑥⑦	⑧⑨⑪⑫
Chen 等(2021 年) ^{〔16〕}	Meta 分析	11	12 013	绝经后骨质疏松症或低 BMD 妇女	地舒单抗	安慰剂	①⑦	⑨⑩⑬⑭
Gu 等(2015 年) ^{〔17〕}	Meta 分析	34	8 506(4 251/4 255)	绝经后骨质疏松症妇女	地舒单抗	安慰剂	①⑥	⑩
Sun 等(2022 年) ^{〔18〕}	Meta 分析	5	297	绝经后骨质疏松症妇女	特立帕肽联合地舒单抗	单一治疗(特立帕肽或地舒单抗)	①⑥	⑩
Diker-Cohen 等(2020 年) ^{〔19〕}	SR 和 Meta 分析	33	22 253	骨质疏松症患者	地舒单抗	安慰剂/双膦酸盐类/不治疗	—	⑨
Fontalis 等(2018 年) ^{〔20〕}	SR 和 Meta 分析	6	2 968	曾接受抗骨质疏松药物治疗的骨质疏松症患者	地舒单抗	阿仑膦酸盐/利塞膦酸盐/伊班膦酸钠/其他抗骨质疏松药物	①⑥⑦	⑨
Zhou 等(2014 年) ^{〔21〕}	Meta 分析	11	12 699(6 483/6 216)	患有骨质疏松症或低 BMD 的绝经后妇女	地舒单抗	安慰剂/双膦酸类药物	⑦	⑧⑨⑪⑫⑬
Li 等(2022 年) ^{〔22〕}	Meta 分析	3	38 845	50 岁及以上未患恶性肿瘤、确诊为骨质疏松症并刚开始服用地舒单抗或唑来膦酸的成年人	地舒单抗(60 mg, 每 6 个月给药 1 次)	唑来膦酸(5 mg, 每 12 个月给药 1 次)	⑦	⑬⑭
Zhu 等(2019 年) ^{〔23〕}	Meta 分析	10	2 827(1 416/1 411)	患有骨质疏松症的绝经后妇女	地舒单抗(60 mg, 每 6 个月给药 1 次)	双膦酸盐	①	⑨⑩⑪⑫
Migliorini 等(2021 年) ^{〔24〕}	网状 Meta 分析	64	82 732	绝经后骨质疏松症妇女	地舒单抗、雷洛昔芬、特派拉替特、双膦酸盐、乙酸钠盐、甲酸钠	安慰剂	①	—
Hu 等(2023 年) ^{〔25〕}	Meta 分析	6	471(247/224)	骨质疏松症患者	地舒单抗	罗莫佐单抗	①⑥	—
姜平等(2023 年) ^{〔26〕}	Meta 分析	25	1 399(735/664)	病情稳定的类风湿关节炎患者, 同时患有骨质疏松症, 未接受过地舒单抗治疗	地舒单抗(60 mg, 每 6 个月给药 1 次)	双膦酸盐或安慰剂(不限用法、用量和频次)	①②③④⑤	⑧⑨⑩

注: ①BMD; ②mTSS; ③JSN 评分; ④BES; ⑤DAS28; ⑥骨转换标志物(CTX、uNTx、P I NP、BALP); ⑦骨折发生率; ⑧死亡; ⑨严重不良事件(SAE); ⑩一般不良事件; ⑪严重感染; ⑫肿瘤发生率; ⑬与治疗相关的不良事件; ⑭因不良事件而停药; ⑮任何不良事件(AAE); ⑯复合性心血管疾病的风险; ⑰骨质量; ⑱骨微结构; ⑲骨组织形态计量学; “—”表示无相关信息。

表 4 纳入的 12 篇 SR/Meta 分析的质量评价

文献	AMSTAR2 量表															
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Anastasidakis 等(2009 年) ^{〔15〕}	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	是	是	是	是	否
Chen 等(2021 年) ^{〔16〕}	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	是	是	是	否
Gu 等(2015 年) ^{〔17〕}	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	是	是	是	是	是
Sun 等(2022 年) ^{〔18〕}	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	是	是	是	是	是
Diker-Cohen 等(2020 年) ^{〔19〕}	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	是	是	是	是	否
Fontalis 等(2018 年) ^{〔20〕}	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	是	是	是	是	否
Zhou 等(2014 年) ^{〔21〕}	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	是	是	是	是	否
Li 等(2022 年) ^{〔22〕}	是	是	是	是	否	否	是	是	是	否	是	是	是	是	是	是
Zhu 等(2019 年) ^{〔23〕}	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	是	是	是	是	是
Migliorini 等(2021 年) ^{〔24〕}	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	是	是	是	是	是
Hu 等(2023 年) ^{〔25〕}	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	是	是	是	是	否
姜平等(2023 年) ^{〔26〕}	是	部分是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	是	是	是	是	否

注: 条目 1, 研究问题和纳入标准是否包括了 PICO 各要素; 条目 2, 是否声明在 SR 实施前确定了 SR 的研究方法, 对于与研究方案不一致处是否进行说明; 条目 3, SR 作者在纳入文献时是否说明纳入研究的类型; 条目 4, SR 作者是否采用了全面的检索策略; 条目 5, 是否采用双人重复式文献选择; 条目 6, 是否采用双人重复式数据提取; 条目 7, SR 作者是否提供了排除文献清单并说明其原因; 条目 8, SR 作者是否详细地描述了纳入的研究; 条目 9, SR 作者是否采用合适工具评估每个纳入研究的偏倚风险; 条目 10, SR 作者是否报告纳入的各研究的资助来源; 条目 11, 进行 Meta 分析时, SR 作者是否采用了合适的统计方法合并研究结果; 条目 12, 进行 Meta 分析时, SR 作者是否评估了每个纳入研究的偏倚风险对 Meta 分析结果或其他证据综合结果潜在的影响; 条目 13, SR 作者解释或讨论每个研究结果时是否考虑纳入研究的偏倚风险; 条目 14, SR 作者是否对研究结果的任何异质性进行合理的解释和讨论; 条目 15, 如果 SR 作者进行定量合并, 是否对发表偏倚(小样本研究偏倚)进行充分的调查, 并讨论其对结果可能的影响; 条目 16, SR 作者是否报告了所有潜在利益冲突的来源, 包括所接受的任何用于制作 SR 的资助。

表 5 纳入的 13 篇经济学研究的基本特征					
文献	国家/地区	患者人群	治疗方案(干预措施 vs. 对照措施)	研究视角	经济学结论
Luo 等(2022 年) ^[27]	美国	绝经后骨质疏松症妇女	地舒单抗 vs. 唑来膦酸、阿巴帕肽、特立帕肽、罗莫单抗	医疗保健角度	具有成本-效果优势
Mori 等(2021 年) ^[28]	日本	无骨折史的骨质疏松症老年妇女	地舒单抗 vs. 唑来膦酸	卫生系统角度	无成本-效果优势
Yoshizawa 等(2018 年) ^[29]	日本	骨质疏松症老年妇女	地舒单抗 vs. 阿仑膦酸	支付者角度	在有椎体骨折史的 75 岁以上妇女患者中具有成本-效果优势
Choo 等(2022 年) ^[30]	马来西亚	绝经后骨质疏松症妇女	地舒单抗 vs. 阿仑膦酸、无干预	全社会角度	具有成本-效果优势
Kang 等(2022 年) ^[31]	韩国	绝经后骨质疏松症妇女	地舒单抗 vs. 伊班膦酸、利塞膦酸、唑来膦酸	医疗保健角度	具有成本-效果优势
Johnson 等(2021 年) ^[32]	中国台湾	绝经后骨质疏松症妇女	地舒单抗 vs. 无干预	医疗保健角度	具有成本-效果优势
Karnon 等(2016 年) ^[33]	澳大利亚	绝经后骨质疏松症妇女	地舒单抗 vs. 唑来膦酸	卫生系统角度	具有成本-效果优势
杜桂平等(2023 年) ^[34]	中国	绝经后骨质疏松症妇女	地舒单抗 vs. 特立帕肽	卫生系统角度	具有成本-效果优势
杜桂平等(2022 年) ^[35]	中国	绝经后骨质疏松症妇女	地舒单抗 vs. 唑来膦酸	卫生系统角度	具有成本-效果优势
周瑾等(2022 年) ^[36]	中国	骨质疏松症患者	地舒单抗 vs. 阿仑膦酸	全社会角度	具有成本-效果优势
张嘉会等(2022 年) ^[37]	中国	绝经后骨质疏松症妇女	地舒单抗 vs. 阿仑膦酸、唑来膦酸	卫生体系角度	具有成本-效果优势
张婧璇等(2023 年) ^[38]	中国	绝经后骨质疏松症妇女	地舒单抗 vs. 唑来膦酸	医疗保健角度	具有成本-效果优势
崔容海等(2023 年) ^[39]	中国	骨质疏松症患者	地舒单抗 vs. 唑来膦酸	卫生体系角度	具有成本-效益优势

表 6 纳入的 13 篇经济学研究的质量评价																								
文献	CHEERS 量表																							
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
Luo 等(2022 年) ^[27]	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	是	是	是	是	否	是	是	否	
Mori 等(2021 年) ^[28]	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	是	是	是	是	否	是	是	是	
Yoshizawa 等(2018 年) ^[29]	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否	
Choo 等(2022 年) ^[30]	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	是	是	是	是	是	是	是	否	
Kang 等(2022 年) ^[31]	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	是	否	
Johnson 等(2021 年) ^[32]	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	是	是	是	是	是	否	是	是	否	
Karnon 等(2016 年) ^[33]	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	是	否	
杜桂平等(2023 年) ^[34]	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	是	是	否	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否	
杜桂平等(2022 年) ^[35]	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	是	是	否	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否	
周瑾等(2022 年) ^[36]	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	否	
张嘉会等(2022 年) ^[37]	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否	
张婧璇等(2023 年) ^[38]	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	是	是	是	否	否	是	是	是	否	否	是	是	否	
崔容海等(2023 年) ^[39]	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	是	否	

注: 条目 1,标题;条目 2,摘要;条目 3,背景和目的;条目 4,目标人群与亚组;条目 5,研究背景与地点;条目 6,研究角度;条目 7,比较对象;条目 8,时间范围;条目 9,贴现率;条目 10,健康结果的选择;条目 11,效果的测量;条目 12,基于偏好的结果测量和评价;条目 13,资源和成本评估;条目 14,货币价格日期和转换;条目 15,模型的选择;条目 16,假设;条目 17,分析方法;条目 18,研究参数;条目 19,增量成本和结果;条目 20,不确定性分析;条目 21,异质性分析;条目 22,研究发现、局限性、适用性及当前的知识;条目 23,资金来源;条目 24,利益冲突。

vs. 1.2%)以及非椎体骨折(6.5% vs. 8.0%),未发现骨坏死或注射相关的严重不良反应,提示地舒单抗在预防绝经后妇女骨质疏松性骨折方面具有显著的临床效果,与口服双膦酸盐相比,具有成本-效益优势。也有研究结果表明,地舒单抗治疗 12 个月可显著提高未接受过双膦酸盐类药物治疗的类风湿关节炎患者腰椎 BMD,同时降低关节 mTSS、JSN 评分和 BES,最大程度保护关节,维持关节功能^[26]。Anastasilakis 等^[15]分析了 9 项随机对照试验中 10 329 例患者的数据,发现地舒单抗普遍降低了骨标志物水平,并增加了腰椎和髌部 BMD。Chen 等^[16]的研究结果表明,与安慰剂相比,使用地舒单抗治疗的患者的腰椎、髌部和远端桡骨 1/3 处 BMD 增加($P<0.001$),CTX、P I NP 水平降低($P<0.001$)。一项 Meta 分析结果表明,相比于单药治疗,地舒单抗与特立帕肽联合治疗能更有效地提高绝经后妇女的腰椎和髌部 BMD,并未增加不良事件的发生风险^[18]。Fontalis 等^[20]评估了先前接受过其他抗骨质疏松药物治疗的患者使用地舒单抗的效果和安全性,发现地舒单抗在

增强所有研究的骨骼部位的 BMD 方面优于对照组,特别是在全髋关节的治疗差异为 1.59%(95%CI=1.01~2.17),表明地舒单抗在先前接受过其他抗骨质疏松药物治疗的患者中表现出显著的效果,特别是在增加 BMD 方面。Zhou 等^[21]汇总了 11 项研究的数据,发现较之对照组(安慰剂或双膦酸盐),尤其在患有骨质疏松症或 BMD 较低的绝经后妇女中,接受地舒单抗治疗可显著降低非椎体骨折的风险($RR=0.86,95\%CI=0.74\sim1.00,P=0.05$);但根据对照组所用药物类型进行亚组分析的结果与总体分析结果不一致,在感染、非椎体骨折方面,地诺单抗与双膦酸盐无显著差异($RR=1.13,95\%CI=0.63\sim2.03$)、($RR=1.31,95\%CI=0.87\sim1.98$)。Zhu 等^[23]评估了地舒单抗在已接受双膦酸盐治疗的绝经后骨质疏松症妇女中的效果和安全性,发现接受地舒单抗治疗的患者的脊柱和髌部 BMD 增加。一项网状 Meta 分析发现,地舒单抗能显著提高脊椎、髌部和股骨的 BMD^[24]。Hu 等^[25]研究了地舒单抗对骨质疏松症患者 BMD、P I NP 和抗酒石酸酸性磷酸酶 5b

(TRACP-5b)水平的影响,发现地舒单抗治疗可诱导 BMD 增加,即对骨质疏松症有良好的疗效。

综上可发现,地舒单抗治疗骨质疏松症的有效性指标 BMD 在 10 篇文献^[13, 15-18, 20, 23-26]中均有提及。其中 2 篇文献^[13, 23]报告,与接受双膦酸盐治疗的患者比较,地舒单抗显著提高了腰椎、髌部、股骨颈的 BMD;2 篇文献^[25-26]指出,地舒单抗在增加腰椎 BMD 的同时对骨代谢标志物影响较大;2 篇文献^[15-16]报告,较之安慰剂,地舒单抗可显著增加患者腰椎(增加 7.58%)、股骨(增加 4.86%)和远端桡骨 1/3 处(增加 2.92%)的 BMD;也有研究突出了联合用药较之单一用药可获得更高的 BMD 治疗效果^[17]。

2.4 安全性评价

在不良反应、严重不良反应、严重感染与恶性肿瘤风险方面,陈月等^[13]研究发现,地舒单抗相较于双膦酸盐无显著差异。姜平等^[26]的研究结果显示,地舒单抗与对照组相比,不良事件发生率的差异无统计学意义($P>0.05$),表明其安全性较好。

Anastasidakis 等^[15]对地舒单抗在绝经后妇女中治疗骨质疏松症或骨量减少的效果和安全性进行了全面评估,结果显示,与对照组相比,使用地舒单抗的妇女表现出显著的 SAE 风险和严重感染风险,特别是严重感染风险($OR=4.45, 95\%CI=1.15\sim17.14, P=0.03$),提示虽然地舒单抗作为一种抗骨吸收药物在降低骨标志物水平和提高 BMD 方面有效,但其在降低骨折风险方面的效果尚未得到证实,同时,增加的感染风险也对其安全性提出了疑问。有研究结果表明,地舒单抗治疗组与对照组患者在治疗期间的不良事件发生率相似,且没有显著的不良反应^[16]。在感染风险方面,Diker-Cohen 等^[19]的研究结果显示,相对于对照组,地舒单抗治疗组患者的 SAE 发生率较高,主要是耳鼻喉和胃肠道的感染;而整体感染风险和感染相关死亡率与对照组相当。Fontalis 等^[20]发现,与其他抗骨质疏松药相比,地舒单抗在患者中的耐受性良好,并且没有显著增加 SAE 的发生风险,表明其在安全性方面与其他药物相当。Zhou 等^[21]比较了地舒单抗与安慰剂或双膦酸盐的安全性,整体分析结果显示,与安慰剂或双膦酸盐相比,地舒单抗在 AAE、SAE、肿瘤/(癌症)和死亡方面没有显著差异。一项研究评估了地舒单抗与唑来膦酸在治疗 50 岁及以上无恶性肿瘤的老年骨质疏松症患者中的安全性,结果显示,地舒单抗在综合心血管疾病风险方面表现出较低的风险,在严重感染和总体不良事件的风险方面,两组的差异无统计学意义($P>0.05$)^[22]。Zhu 等^[23]的 Meta 分析中,双膦酸盐组与地舒单抗组患者总不良反应、常见不良反应和严重不良反应等的发生率相近。

2.5 经济性评价

地舒单抗治疗骨质疏松症的药物经济学研究主要采用马尔可夫模型^[36]。本研究共纳入 13 项药物经济学研究,6 项为国外研究,7 项为国内研究,基本患者人群为绝经后骨质疏松症妇女。其中 1 项国内研究结果表明,地舒单抗在骨质疏松症的治疗中具有成本-效益优势,地舒单抗方案比唑来膦酸方案

给患者带来 0.76 质量调整生命年(QALY),但同时用药成本也高于唑来膦酸方案 2 101.31 元,其增量成本-效益比为 2 764.88 元/QALY;概率敏感性分析结果显示,当采用 3 倍我国 2022 年人均国内生产总值(GDP)作为意愿支付(WTP)阈值时,地舒单抗治疗原发性骨质疏松症更具有成本-效益优势^[39]。

另外 12 篇研究均表明地舒单抗在骨质疏松症的治疗中具有成本-效果优势。(1)国外研究。Luo 等^[27]从美国医疗保健角度出发,对美国内分泌学家协会指南推荐的 5 种治疗策略(分别为地舒单抗 vs. 唑来膦酸、阿巴帕肽、特立帕肽、罗莫单抗)的成本-效果进行了比较分析,概率敏感性分析结果显示,在美国骨折风险非常高的绝经后骨质疏松症患者中,地舒单抗最具有成本-效果优势。日本 Yoshizawa 等^[29]的研究结果显示,在 WTP 阈值为 5 000 美元/QALY 时,地舒单抗在有椎体骨折史的 75 岁以上女性患者中较阿仑膦酸更具有成本-效果优势;而另一项来自日本的研究中,Mori 等^[28]发现地舒单抗在治疗无骨折史的骨质疏松症老年妇女中无成本-效果优势。马来西亚的一项研究发现,与阿仑膦酸比较,地舒单抗在 60 岁以上绝经后骨质疏松妇女中随年龄增加更具有成本-效果优势,其增量成本-效果比(ICER)范围从 60 岁时的 4 093 美元/QALY 到 80 岁时的 1 057 美元/QALY^[30]。韩国 Kang 等^[31]研究发现,地舒单抗在预防绝经后骨质疏松症妇女发生骨折方面更具有成本-效果优势,地舒单抗相对于伊班膦酸、利塞膦酸、唑来膦酸的 ICER 分别为 685.63、1 469.71 和 4 668.53 美元/QALY。澳大利亚 Karnon 等^[33]研究发现,将地舒单抗价格降低 50%,才会具有明显成本-效果优势。(2)国内研究。杜桂平等^[34-35]的研究结果证实,在治疗绝经后骨质疏松症中,地舒单抗方案的效果优于特立帕肽方案和唑来膦酸方案,使用 3 倍我国 2021 年人均 GDP 作为 WTP 阈值时,地舒单抗方案具有经济性的概率分别为 93.5%和 85.4%;情境分析结果显示,无论特立帕肽方案换用国产药的药品成本,还是考虑特立帕肽的药物后遗效应,又或是特立帕肽用药 2 年后序贯使用地舒单抗治疗,地舒单抗方案都是绝对优势方案,当唑来膦酸的用药周期更改后,地舒单抗方案仍是更具经济性的方案。张嘉会等^[37]从我国卫生体系角度评价了地舒单抗较阿仑膦酸钠和唑来膦酸用于治疗绝经后女性骨质疏松症的成本-效果优势,结果表明,与阿仑膦酸钠相比,地舒单抗使患者增加了 0.05 个 QALY,ICER 为 18 279 元/QALY,远低于 1 倍人均 GDP,更具经济性;与唑来膦酸相比,地舒单抗使患者增加了 0.03 个 QALY 且成本更低,具有绝对优势。张婧璇等^[38]选取腰椎 BMD 变化百分比为主要效果指标进行了成本-效果分析,结果显示,唑来膦酸注射液方案的成本-效果比为 834.34,而地舒单抗注射液为 492.03,表明地舒单抗注射液较唑来膦酸注射液更具成本-效果优势,具有经济性。

3 讨论

骨质疏松症是一种慢性疾病,本研究采用快速 HTA 方法分析了地舒单抗用于骨质疏松症的安全性、有效性及经济性,

为临床用药提供指导。本研究最终纳入的 27 篇文献质量均良好,分析结果显示,地舒单抗治疗骨质疏松症的有效性和安全性均良好,并且具有一定的经济性。本研究较系统地整合了关于地舒单抗的临床证据,涵盖既往发表的 HTA 报告 2 篇、SR/Meta 分析 12 篇以及经济学研究 13 篇,以骨质疏松症患者为研究对象,从有效性、安全性、经济性 3 个方面全面评价地舒单抗,为其临床应用提供了循证支持。有效性方面,地舒单抗治疗骨质疏松症的有效性指标主要是 BMD 及骨代谢标志物。本研究中,有 10 篇文献中均提及 BMD,地舒单抗较之对照组体现出了更好的 BMD 治疗效果^[13,15-18,20,23-26],地舒单抗在增加腰椎 BMD 的同时对骨代谢标志物影响较大;与接受双膦酸盐治疗的患者比较,地舒单抗显著提高了腰椎、髌部、股骨颈的 BMD;与安慰剂比较,地舒单抗组患者腰椎、股骨和远端桡骨 1/3 处的 BMD 增加显著。

参考文献

[1] ENSRUD K E, CRANDALL C J. Osteoporosis [J]. Ann Intern Med, 2017, 167(3): ITC17-ITC32. Erratum in: Ann Intern Med, 2017, 167(7): 528.

[2] WARRINER A H, PATKAR N M, CURTIS J R, et al. Which fractures are most attributable to osteoporosis? [J]. J Clin Epidemiol, 2011, 64(1): 46-53.

[3] 袁玲丹, 宋利格.《原发性骨质疏松症诊疗指南(2022 版)》解读[J]. 同济大学学报(医学版), 2023, 44(6): 777-784.

[4] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 中国骨质疏松症流行病学调查及"健康骨骼"专项行动结果发布[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2019, 12(4): 317-318.

[5] DEEKS E D. Author correction to: denosumab: a review in postmenopausal osteoporosis [J]. Drugs Aging, 2018, 35(3): 261.

[6] WALKER M D, SHANE E. Postmenopausal osteoporosis [J]. N Engl J Med, 2023, 389(21): 1979-1991.

[7] 吴芷若, 霍亚南, 甘萍, 等. 抗骨质疏松症药物序贯治疗研究现状[J]. 中国骨质疏松杂志, 2023, 29(1): 134-138.

[8] KOSTENUK P J, NGUYEN H Q, MCCABE J, et al. Denosumab, a fully human monoclonal antibody to RANKL, inhibits bone resorption and increases BMD in knock-in mice that express chimeric (murine/human) RANKL [J]. J Bone Miner Res, 2009, 24(2): 182-195.

[9] 倪尔安, 黄萱, 花慧莲, 等. 基于文献计量学的地舒单抗治疗骨质疏松症的研究现状分析[J]. 临床药物治疗杂志, 2023, 21(10): 40-45.

[10] SÁNCHEZ A, BRUN L R, SALERNI H, et al. Effect of denosumab on bone mineral density and markers of bone turnover among postmenopausal women with osteoporosis [J]. J Osteoporos, 2016, 2016: 8738959.

[11] PANG K L, LOW N Y, CHIN K Y. A review on the role of denosumab in fracture prevention [J]. Drug Des Devel Ther, 2020, 14: 4029-4051.

[12] 唐惠林, 门鹏, 翟所迪. 药物快速卫生技术评估方法及应用

[J]. 临床药物治疗杂志, 2016, 14(2): 1-4.

[13] 陈月, 王鹏, 李理总, 等. 地舒单抗治疗绝经后妇女骨质疏松的快速卫生技术评估 [J]. 药学与临床研究, 2022, 30(2): 155-158.

[14] DE WAURE C, SPECCHIA M L, CADEDDU C, et al. The prevention of postmenopausal osteoporotic fractures: results of the health technology assessment of a new antiosteoporotic drug [J]. Biomed Res Int, 2014, 2014: 975927.

[15] ANASTASILAKIS A D, TOULIS K A, GOULIS D G, et al. Efficacy and safety of denosumab in postmenopausal women with osteopenia or osteoporosis: a systematic review and a meta-analysis [J]. Horm Metab Res, 2009, 41(10): 721-729.

[16] CHEN Y, ZHU J, ZHOU Y Q, et al. Efficacy and safety of denosumab in osteoporosis or low bone mineral density postmenopausal women [J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 588095.

[17] GU H F, GU L J, WU Y, et al. Efficacy and safety of denosumab in postmenopausal women with osteoporosis: a meta-analysis [J]. Medicine (Baltimore), 2015, 94(44): e1674.

[18] SUN Y, LI Y, LI J B, et al. Efficacy of the combination of teriparatide and denosumab in the treatment of postmenopausal osteoporosis: a meta-analysis [J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 888208.

[19] DIKER-COHEN T, ROSENBERG D, AVNI T, et al. Risk for infections during treatment with denosumab for osteoporosis: a systematic review and meta-analysis [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2020, 105(5): dgz322.

[20] FONTALIS A, KENANIDIS E, PROUSALI E, et al. Safety and efficacy of denosumab in osteoporotic patients previously treated with other medications: a systematic review and meta-analysis [J]. Expert Opin Drug Saf, 2018, 17(4): 413-428.

[21] ZHOU Z Y, CHEN C, ZHANG J, et al. Safety of denosumab in postmenopausal women with osteoporosis or low bone mineral density: a meta-analysis [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2014, 7(5): 2113-2122.

[22] LI W W, NING Z Q, YANG Z F, et al. Safety of denosumab versus zoledronic acid in the older adults with osteoporosis: a meta-analysis of cohort studies [J]. Arch Osteoporos, 2022, 17(1): 84.

[23] ZHU Y L, HUANG Z L, WANG Y, et al. The efficacy and safety of denosumab in postmenopausal women with osteoporosis previously treated with bisphosphonates: a review [J]. J Orthop Translat, 2020, 22: 7-13.

[24] MIGLIORINI F, MAFFULLI N, COLAROSSO G, et al. Effect of drugs on bone mineral density in postmenopausal osteoporosis: a Bayesian network meta-analysis [J]. J Orthop Surg Res, 2021, 16(1): 533.

[25] HU M W, ZHANG Y F, GUO J J, et al. Meta-analysis of the effects of denosumab and romosozumab on bone mineral density and turnover markers in patients with osteoporosis [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2023, 14: 1188969.

[26] 姜平, 赵佳男, 魏凯, 等. 地舒单抗治疗类风湿关节炎患者骨

- 质疏松症有效性和安全性的 Meta 分析[J]. 中国免疫学杂志, 2023, 39(9): 1928-1933.
- [27] LUO C, QIN S X, WANG Q Y, et al. Cost-effectiveness analysis of five drugs for treating postmenopausal women in the United States with osteoporosis and a very high fracture risk[J]. J Endocrinol Invest, 2023, 46(2): 367-379.
- [28] MORI T, CRANDALL C J, FUJII T, et al. Cost-effectiveness of zoledronic acid compared with sequential denosumab/alendronate for older osteoporotic women in Japan[J]. Arch Osteoporos, 2021, 16(1): 113.
- [29] YOSHIKAWA T, NISHINO T, OKUBO I, et al. Cost-effectiveness analysis of drugs for osteoporosis treatment in elderly Japanese women at high risk of fragility fractures: comparison of denosumab and weekly alendronate[J]. Arch Osteoporos, 2018, 13(1): 94.
- [30] CHOO Y W, MOHD TAHIR N A, MOHAMED SAID M S, et al. Cost-effectiveness of denosumab for the treatment of postmenopausal osteoporosis in Malaysia[J]. Osteoporos Int, 2022, 33(9): 1909-1923.
- [31] KANG J Y, CHOI L, JOHNSON B, et al. Cost-effectiveness of denosumab for the treatment of postmenopausal osteoporosis in South Korea[J]. J Bone Metab, 2022, 29(2): 83-92.
- [32] JOHNSON B, LAI E C C, OU H T, et al. Real-world cost-effectiveness of denosumab for the treatment of postmenopausal osteoporosis in Taiwan[J]. Arch Osteoporos, 2021, 16(1): 155.
- [33] KARNON J, SHAFIE A S, ORJI N, et al. What are we paying for? A cost-effectiveness analysis of patented denosumab and generic alendronate for postmenopausal osteoporotic women in Australia[J]. Cost Eff Resour Alloc, 2016, 14: 11.
- [34] 杜桂平, 李玉坤, 李敏, 等. 地舒单抗和特立帕肽治疗中国女性绝经后骨质疏松症的成本-效用分析[J]. 中国药房, 2023, 34(2): 173-178.
- [35] 杜桂平, 高胜男, 齐冉, 等. 地舒单抗和唑来膦酸治疗绝经后骨质疏松症的成本-效用分析[J]. 中国药房, 2022, 33(14): 1742-1747.
- [36] 周瑾, 杨晓蛟, 赵振宇. 地舒单抗与阿仑膦酸盐治疗骨质疏松症的药经济学对比评价文献研究[J]. 现代药物与临床, 2022, 37(11): 2635-2640.
- [37] 张嘉会, 戴晨琳, 贺小宁. 地舒单抗治疗绝经后女性骨质疏松症的成本-效果分析[J]. 世界临床药物, 2022, 43(12): 1610-1619.
- [38] 张婧璇, 王红梅, 孔令希, 等. 地舒单抗注射液对比唑来膦酸注射液治疗绝经后骨质疏松症的系统评价及成本-效果分析[J]. 中国医院用药评价与分析, 2023, 23(4): 480-484.
- [39] 崔容海, 张琪, 刘浠凡, 等. 密固达与地舒单抗治疗原发性骨质疏松的成本-效用分析[J]. 现代生物医学进展, 2023, 23(15): 2941-2946.

(收稿日期:2024-07-02 修回日期:2024-09-20)

(上接第 199 页)

- [14] 王晖, 武晓楠, 李琳. 榄香烯注射液联合紫杉醇加卡铂治疗晚期非小细胞肺癌临床观察[J]. 现代肿瘤医学, 2012, 20(5): 978-980.
- [15] 周蕾, 刘福全, 张红梅, 等. 榄香烯联合化疗治疗中晚期非小细胞肺癌的临床疗效观察[J]. 中药药理与临床, 2009, 25(2): 113-115.
- [16] 田力, 曹悦鞍, 彭朝胜, 等. 榄香烯乳剂联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌的临床观察[J]. 中国临床医学, 2009, 16(5): 725-727.
- [17] 杨国旺, 韩冬, 于洁, 等. 榄香烯在晚期非小细胞肺癌二线治疗中的疗效观察[J]. 实用肿瘤杂志, 2010, 25(2): 200-202.
- [18] 王丽华, 沈芳. 榄香烯乳剂联合 NP 方案治疗晚期非小细胞肺癌的疗效观察[J]. 中国癌症杂志, 2010, 20(7): 547-550.
- [19] 储德节, 郭水根, 姚冬娥. 榄香烯乳剂联合 GP 方案治疗晚期非小细胞肺癌[J]. 中国临床医学, 2010, 17(4): 491-494.
- [20] RIELY G J, WOOD D E, ETTINGER D S, et al. Non-small cell lung cancer, Version 4.2024, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2024, 22(4): 249-274.
- [21] 李昕, 任典, 贾超翼, 等. NCCN 非小细胞肺癌临床实践指南(2023V1、V2 版)更新要点解读[J]. 中国肿瘤外科杂志, 2023, 15(2): 105-110.
- [22] ZHANG C W, LI S Q, ZHAO Z Y. β -elemene promotes apoptosis induced by hyperthermia via inhibiting HSP70[J]. Dis Markers, 2022, 2022: 7313026.
- [23] TAN T T, LI J, LUO R H, et al. Recent advances in understanding the mechanisms of elemene in reversing drug resistance in tumor cells: a review[J]. Molecules, 2021, 26(19): 5792.
- [24] ZHANG S C, GUO W C. β -elemene enhances the sensitivity of osteosarcoma cells to doxorubicin via downregulation of peroxiredoxin-1[J]. Onco Targets Ther, 2021, 14: 3599-3609.
- [25] CHENG G Y, LI L, LI Q J, et al. β -elemene suppresses tumor metabolism and stem cell-like properties of non-small cell lung cancer cells by regulating PI3K/AKT/mTOR signaling[J]. Am J Cancer Res, 2022, 12(4): 1535-1555.
- [26] ALAFNAN A, DOGAN R, BENDER O, et al. Beta elemene induces cytotoxic effects in *FLT3* ITD-mutated acute myeloid leukemia by modulating apoptosis[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2023, 27(8): 3270-3287.
- [27] HAN B, WANG T, XUE Z G, et al. Elemene nanoemulsion inhibits metastasis of breast cancer by ROS scavenging[J]. Int J Nanomedicine, 2021, 16: 6035-6048.
- [28] XIE Q, LI F Z, FANG L, et al. The antitumor efficacy of β -elemene by changing tumor inflammatory environment and tumor microenvironment[J]. Biomed Res Int, 2020, 2020: 6892961.
- [29] 曹德东, 徐敏, 蒋振晏, 等. 胸腔内注射榄香烯治疗肺癌恶性胸腔积液疗效的系统评价[J]. 现代肿瘤医学, 2018, 26(2): 223-229.
- [30] 申红丽, 赵盼盼, 张涛. 榄香烯与含铂类化疗方案联合治疗晚期非小细胞肺癌的 Meta 分析[J]. 现代肿瘤医学, 2013, 21(8): 1783-1788.
- [31] 徐晓卫, 袁拯忠, 胡文豪, 等. 榄香烯注射液联合铂类化疗药物治疗非小细胞肺癌的 Meta 分析[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(9): 1430-1437.

(收稿日期:2024-04-11 修回日期:2024-09-01)