



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2025.02.12

文章编号: 2095-1264(2025)02-0237-08

以奥妥珠单抗为基础的联合方案治疗 B 细胞非霍奇金淋巴瘤的临床综合评价^{*}

赵新才¹, 宋陆茜², 陈娟¹, 徐嵘¹, 郭澄¹, 张剑萍^{1*}

(上海交通大学医学院附属第六人民医院¹药剂科, ²血液科, 上海, 200233)

摘要: **目的** 评价以奥妥珠单抗为基础的联合方案治疗 B 细胞非霍奇金淋巴瘤(B-NHL)的临床价值,为临床合理用药提供参考依据。**方法** 根据《药品临床综合评价管理指南(2021 年版试行)》,采用快速卫生技术评估的方法,综合药品说明书、国家药品监督管理局等专业网站的相关数据,以及奥妥珠单抗联合方案治疗 B-NHL 的相关文献和经济学评价证据,从安全性、有效性、经济性、创新性、适宜性和可及性等 6 个维度进行临床综合评价。**结果** 在有效性方面,与利妥昔单抗联合方案相比,奥妥珠单抗联合方案治疗初治或复发难治的 B-NHL 患者的无进展生存期显著延长,总生存期则无显著性差异。在安全性方面,奥妥珠单抗联合方案的不良反应发生率、3 级及以上不良反应发生率、输液相关不良反应发生率、中性粒细胞减少发生率及血小板减少症发生率均高于利妥昔单抗联合方案。在经济性方面,虽然不同国家的意愿支付阈值不同,但以奥妥珠单抗为基础的联合方案普遍具有经济优势。在创新性方面,奥妥珠单抗是全球首个经 Fc 段糖基化修饰的人源化 II 型抗 CD20 单抗。在适宜性方面,奥妥珠单抗的推荐给药剂量为每次固定剂量,不需要根据体表面积计算,临床使用过程的适宜性显著改善。在可及性方面,奥妥珠单抗已进入国家医保谈判药品目录,区域及市场覆盖率较高,可负担性和可获得性均较好。**结论** 奥妥珠单抗联合方案治疗初治或复发难治的 B-NHL 的有效性和经济性优于利妥昔单抗联合方案,但其不良反应发生率高于利妥昔单抗联合方案。作为全球首个被批准上市的人源化 II 型抗 CD20 单抗,奥妥珠单抗具有较好的创新性、适宜性和可及性。

关键词: 奥妥珠单抗; 非霍奇金淋巴瘤; 临床综合评价; 卫生技术评估

中图分类号: R979.1; R956; R969.3 **文献标识码:** A

Comprehensive clinical evaluation of obinutuzumab-based regimen in treatment of B-cell non-Hodgkin lymphoma^{*}

ZHAO Xincal¹, SONG Luxi², CHEN Juan¹, XU Rong¹, GUO Cheng¹, ZHANG Jianping^{1*}

(1Department of Pharmacy, 2Department of Hematology, Shanghai Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai, 200233, China)

Abstract: Objective To evaluate the clinical value of obinutuzumab-based combination regimens in treating B-cell non-Hodgkin lymphoma (B-NHL), and to provide evidence for rational clinical drug use. **Methods** Following the *Guidelines for Comprehensive Clinical Evaluation of Drugs (Trial Version 2021)*, a rapid health technology assessment was conducted. Data from drug instructions, the National Medical Products Administration, and other professional platforms were systematically integrated, as well as relevant literature and economic evaluation evidence of obinutuzumab-based combination regimens in the treatment of B-NHL. The comprehensive evaluation was conducted from six dimensions of safety, effectiveness, economy, innovation, suitability and accessibility. **Results** In terms of effectiveness, compared with rituximab-

^{*}基金项目:上海市医院协会临床药事管理专业委员会抗肿瘤药物临床应用管理项目(No.YS2021001)。

作者简介:赵新才,男,硕士,研究方向为临床药学及循证药学。

^{*}通信作者:张剑萍,女,硕士,主任药师,研究方向为临床药学及药事管理。

based regimen, obinutuzumab-based regimen significantly prolonged the progression-free survival (PFS) in newly diagnosed or relapsed/refractory B-NHL patients, though no significant difference in overall survival (OS) was observed. In terms of safety, the obinutuzumab-based regimen exhibited higher incidences of overall adverse events (AEs), grade ≥ 3 AEs, infusion-related reactions, neutropenia and thrombocytopenia than the rituximab-based regimen. Pharmacoeconomically, obinutuzumab-based regimens showed economic advantages across countries despite variations in willingness-to-pay thresholds. In terms of innovation, obinutuzumab is the first Fc-glycosylation modified humanized type II anti-CD20 monoclonal antibody globally approved. Its suitability was enhanced by fixed-dose administration without body surface area (BSA)-adjusted dosing. In accessibility, obinutuzumab has been included in China's National Medical Insurance Negotiated Drug List, demonstrating high regional and market coverage with improved affordability and availability.

Conclusion Obinutuzumab-based regimen outperform rituximab-based regimen in efficacy and cost-effectiveness in the treatment of newly diagnosed or relapsed/refractory B-NHL, albeit with higher AE rates. As the first-in-class humanized type II anti-CD20 monoclonal antibody, obinutuzumab exhibits superior innovation, suitability, and accessibility.

Keywords: Obinutuzumab; B-cell non-Hodgkin lymphoma; Comprehensive clinical evaluation; Health technology assessment

0 前言

非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma, NHL)是一种起源于淋巴系统的血液恶性肿瘤,具有高度异质性^[1],包括多种亚型,其中B细胞来源的NHL(B-cell non-Hodgkin lymphoma, B-NHL)占85%~90%,包括弥漫大B细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤及滤泡性淋巴瘤等^[2-3]。研究表明,超过95%的B-NHL表现为CD20高表达,因此CD20成为治疗的主要靶点^[4]。1997年,首个抗CD20单克隆抗体——利妥昔单抗被批准上市,B-NHL患者的生存及预后得到了极大改善^[5],但是仍有部分患者对利妥昔单抗初始治疗没有反应或在治疗后出现较早复发、耐药^[6]。奥妥珠单抗是一种新型人源化抗CD20单克隆抗体,其Fc段经糖基化修饰后能够显著增强抗体依赖性细胞介导的细胞毒性作用(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC)及细胞吞噬作用,从而提升抗肿瘤活性^[7]。目前,奥妥珠单抗在我国获批的适应证为与化疗联合治疗滤泡性淋巴瘤成

人患者,而欧美国家已将其适应证扩展至滤泡性淋巴瘤和慢性淋巴细胞白血病等惰性NHL的临床治疗。鉴于奥妥珠单抗与利妥昔单抗治疗B-NHL患者的有效性及安全性差异尚未形成共识,且该药物上市时间较短导致临床用药经验有限,本研究拟通过系统整理现有研究证据,对奥妥珠单抗联合方案治疗B-NHL的临床有效性、安全性和药物经济学特征进行综合评价,旨在为优化临床用药决策提供循证医学证据支撑。

1 资料与方法

1.1 评价维度及评价指标

根据《药品临床综合评价管理指南(2021年版试行)》^[8]和《抗肿瘤药物临床综合评价技术指南(2022年版试行)》^[9],本研究拟从安全性、有效性、经济性、创新性、适宜性和可及性6个维度进行评价。依据综合评价相关指南、文献系统综述等确定多维度关键评价指标(表1)。

表1 评价维度及指标

Tab. 1 Evaluation dimension and index

评价维度	评价指标
安全性	不良反应发生率、严重不良反应发生率、输液相关不良反应发生率、中性粒细胞减少发生率
有效性	总生存期(overall survival, OS)、无进展生存期(progression-free survival, PFS)、客观缓解率(objective response rate, ORR)、疾病控制率(disease control rate, DCR)
经济性	增量成本、增量成本-效果比(incremental cost-effectiveness ratio, ICER)、质量调整生命年(quality-adjusted life year, QALY)
创新性	作用机制、原研创新、临床需求
适宜性	药学特性、医师推荐度
可及性	药品的价格水平、药品的可负担性、药品的可获得性

1.2 安全性、有效性及经济性评价

根据前期确定的评价维度及评价指标,对奥妥珠单抗联合方案治疗 B-NHL 开展临床综合评价。在安全性、有效性和经济性方面,采用快速卫生技术评估(health technology assessment, HTA)方法及系统文献综述方法进行评价。

1.2.1 纳入与排除标准 纳入标准包括以下 4 个方面。①研究对象:明确诊断的初治或复发难治的 B-NHL 患者,性别、种族、年龄均不限。②干预措施:试验组患者采用以奥妥珠单抗为基础的联合方案;对照组采用以利妥昔单抗为基础的联合方案或标准治疗方案。③结局指标:至少含下列评价指标中的一项,其中有效性指标包括 PFS、OS、ORR 等;安全性指标包括不良反应发生率、严重不良反应发生率、输液相关不良反应发生率以及中性粒细胞减少发生率等;经济性指标包括增量成本、ICER、QALY 等。④研究类型:已发表的文献,包括系统评价、文献荟萃分析(Meta 分析)、药物经济学研究和 HTA 报告。

排除标准:数据缺失或无法获得有效数据的文献;综述、会议报告和重复发表的文献。

1.2.2 文献检索策略 使用计算机检索 PubMed、Cochrane Library、中国知网(CNKI)和万方数据库等数据库,同时检索英国国家卫生与临床优化研究所等国外 HTA 机构官方网站。检索时限均从建库起至 2024 年 3 月。英文检索式:(obinutuzumab) AND (lymphoma, non-Hodgkin OR non-Hodgkin's lymphoma) AND (systematic review OR Meta-analysis) OR (economic OR cost);中文检索式:“奥妥珠单抗”并含“非霍奇金淋巴瘤”并含(系统评价 OR 荟萃分析 OR Meta 分析)或含(经济 OR 费用)。

1.2.3 文献筛选、资料提取与质量评价 由 2 位研究者独立筛选文献,对纳入的研究文献进行质量评价及数据提取,如果意见不一致,与第 3 位研究员协商评估。采用系统评价方法学质量评价工具 2(A Measure Tool to Assess Systematic Reviews 2, AMSTAR 2)对系统评价/Meta 分析的质量进行评价^[10];采用卫生经济学评价报告标准共识(consolidated health economic evaluation reporting standards, CHEERS)量表对纳入的经济学研究的质量进行评价^[11];采用国际卫生技术评估组织协会制定的卫生技术评估报告清单(HTA checklist)对 HTA 报告的质量进行评价^[12],详细评价条目及质量评价等级均参照引用的

文献中的标准。

1.2.4 数据分析 采用描述性分析方法对纳入的系统评价或 Meta 分析、药物经济学相关研究的结果进行总结和描述分析。纳入的结局指标以危险比(risk ratio, RR)、风险比(hazard ratio, HR)、比值比(odds ratio, OR)及 95% 置信区间(confidence interval, CI)表示,统计学显著性依据原文标准。

1.3 创新性、适宜性及可及性评价

系统检索国家药品监督管理局、上海阳光医药采购网、药智网等专业网站,综合各国药典、药品说明书及药品价格数据,收集有关奥妥珠单抗的创新性、适宜性和可及性的证据,并对最终纳入的证据进行整理和分析评价研究。

2 结果

2.1 有效性、安全性及经济性评价

2.1.1 文献检索结果、纳入文献的基本特征和质量评价 根据文献检索策略,初检后共获得 152 篇文献,经过评价人员严格筛选,剔除重复的文献并阅读文题、摘要和全文后,最终纳入 9 篇文献(图 1),包括 2 篇 Meta 分析^[13-14],7 篇药物经济学研究^[15-21],未检索到相关 HTA 报告。2 篇 Meta 分析研究的发表年份分别为 2021、2022 年,研究人群包括 7 700 例初治或复发难治的 B-NHL 患者。文献质量经 AMSTAR 2 量表评估后评级为高,纳入文献的基本特征和质量等级评价结果见表 2。纳入的 7 篇药物经济学研究来自中国、美国、意大利、挪威及日本等国家,纳入经济学研究的基本特征和 CHEERS 质量评价结果见表 3。

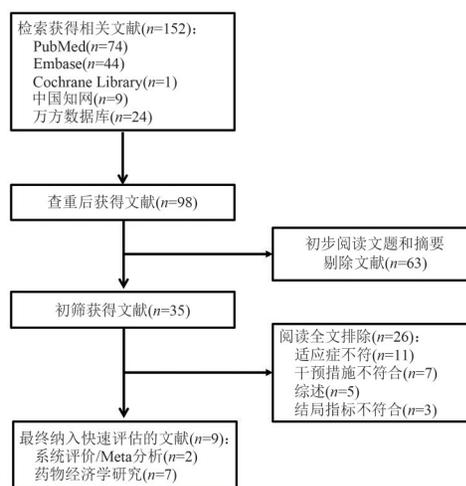


图 1 文献筛选流程图

Fig. 1 Flow diagram for selection of studies

表 2 纳入系统评价/Meta 分析的基本特征和 AMSTAR 量表评价结果

Tab. 2 Basic characteristics and AMSTAR quality evaluation results of included systematic review/Meta-analysis

纳入研究	患者人群	干预措施(试验组 vs. 对照组)	纳入研究数	患者例数	结局指标	AMSTAR 2 质量等级
陈馨蕊等, 2022 ^[13]	初治或复发/难治性 B-NHL	奥妥珠单抗联合方案 vs. 利妥昔单抗联合方案	7	4 235	OS, PFS, ORR, 3 级及以上不良反应发生率, 3 级及以上输液相关不良反应发生率, 3 级及以上中性粒细胞减低发生率	高
Chengxin Luo 等, 2021 ^[14]	初治或复发/难治性 B-NHL	奥妥珠单抗联合方案 vs. 利妥昔单抗联合方案	4	3 465	OS, PFS, ORR, 不良反应的总体发生率, 3 级及以上不良反应发生率, 输液相关不良反应发生率, 中性粒细胞减低发生率, 血小板减少症发生率	高

表 3 纳入药物经济学研究的基本特征和 CHEERS 量表结果

Tab. 3 General characteristics and CHEERS quality evaluation results of included pharmacoeconomic researches

纳入研究	国家	视角	患者人群	干预措施(试验组 vs. 对照组)	研究方法	年限	货币	意愿支付阈值	CHEERS 质量等级
Jun Ma 等, 2023 ^[15]	中国	医保支付方	滤泡性淋巴瘤	奥妥珠单抗+苯达莫司汀 vs. 传统标准治疗	成本-效用分析	终身	人民币	1~3 倍 GDP/QALY	高
韦思达等, 2022 ^[16]	中国	医保支付方	滤泡性淋巴瘤	奥妥珠单抗+CHOP vs. 利妥昔单抗+CHOP	成本-效用分析	32 年	人民币	3 倍 GDP/QALY	高
Marco Bellone 等, 2021 ^[17]	意大利	国家卫生系统	滤泡性淋巴瘤	奥妥珠单抗+化疗 vs. 利妥昔单抗+化疗	成本-效用分析	终身	欧元	60 000 欧元/QALY	高
Scott J Spencer 等, 2021 ^[18]	美国	医疗机构	滤泡性淋巴瘤	奥妥珠单抗+化疗 vs. 利妥昔单抗+化疗	成本-效用分析	终身	美元	50 000~100 000 美元/QALY	高
Shinya Ohno 等, 2020 ^[19]	日本	医保支付方	滤泡性淋巴瘤	奥妥珠单抗+化疗 vs. 利妥昔单抗+化疗	成本-效用分析	终身	日元	750 万日元/QALY	高
Gregory F. Guzauskas 等, 2019 ^[20]	美国	支付方	滤泡性淋巴瘤	奥妥珠单抗+化疗 vs. 利妥昔单抗+化疗	成本-效用分析	终身	美元	50 000~100 000 美元/QALY	高
Fredrik Salvesen Haukaas 等, 2018 ^[21]	挪威	医保支付方	滤泡性淋巴瘤	奥妥珠单抗+苯达莫司汀 vs. 苯达莫司汀	成本-效用分析	20 年	欧元	89 000 欧元/QALY	高

注: CHOP 指的是环磷酰胺+多柔比星+长春新碱+泼尼松方案; GDP 指的是国内生产总值。

Note: CHOP is for the regimen of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone. GDP is for the gross domestic product.

2.1.2 安全性评价 2 篇 Meta 分析均对奥妥珠单抗联合方案和利妥昔单抗联合方案治疗初治或复发难治的 B-NHL 患者的临床不良反应进行了报道, 包括不良反应总体发生率、输液相关不良反应发生率、中性粒细胞减少的发生率以及血小板减少症发生率等^[13-14]。Luo 等^[14] Meta 分析结果显示, 奥妥珠单抗联合方案组的总体不良反应发生率高于利妥昔单抗联合方案组 ($OR=2.73, 95\% CI: 1.81\sim 4.13, P<0.000 01$)。另外, 与利妥昔单抗联合方案组相比, 奥妥珠单抗联合方案组的 3 级及以上不良反应发生率、输液相关不良反应发生率、3 级及以上输液相关不良反应发生率、中性粒细胞减少发生率和 3 级及以上中性粒细胞减少发生率、3 级及以上血小板减

少症发生率均更高, 两组间差异均具有统计学意义(表 4)。

在奥妥珠单抗药品说明书里报告的不良反应信息中, 最常见的药物不良反应是输液相关不良反应, 主要发生在首次输注期间, 大多数患者的输液相关不良反应为轻度或中度, 并且可以通过减慢输注速率或暂停输注来控制。输液相关反应症状的发生率和严重程度在第一次输注后会明显降低, 大部分患者在后续给药期间不再发生。在接受奥妥珠单抗治疗的患者中曾发生过速发和延迟发作的超敏反应, 因此每次输注奥妥珠单抗前应预先使用抗过敏药物, 尤其注意起始输注速率的控制。在输注期间及输注后应对既往有心脏疾病或肺部疾病

表 4 奥妥珠单抗联合方案治疗 B-NHL 的安全性指标评价结果

Tab. 4 Safety evaluation results of obinutuzumab-based regimen in the treatment of B-NHL

安全性指标	陈馨蕊, 2022 ^[13]	Chengxin Luo, 2021 ^[14]
	奥妥珠单抗联合方案 vs. 利妥昔单抗联合方案	奥妥珠单抗联合方案 vs. 利妥昔单抗联合方案
不良反应总体发生率	/	OR=2.73, 95% CI: 1.81~4.13, P<0.000 01
3 级及以上不良反应发生率	OR=1.50, 95% CI: 1.29~1.74, P<0.001	OR=1.50, 95% CI: 1.26~1.77, P<0.000 01
输液相关不良反应发生率	/	OR=1.71, 95% CI: 1.46~2.00, P<0.000 01
3 级及以上输液相关不良反应发生率	OR=2.56, 95% CI: 1.91~3.45, P<0.001	OR=2.51, 95% CI: 1.79~3.52, P<0.000 01
中性粒细胞减少发生率	/	OR=1.28, 95% CI: 1.09~1.49, P=0.002
3 级及以上中性粒细胞减少发生率	OR=1.27, 95% CI: 1.09~1.47, P=0.002	OR=1.34, 95% CI: 1.15~1.56, P=0.000 2
3 级及以上血小板减少症发生率	/	OR=2.67, 95% CI: 1.69~4.23, P<0.000 1

的患者进行密切关注。另外,奥妥珠单抗说明书中报告的不良反应还包括肿瘤溶解综合征、中性粒细胞减少症、血小板减少症、感染、既有心脏疾病加重、乙型肝炎病毒再激活等。

2.1.3 有效性评价 2 篇 Meta 分析均对奥妥珠单抗联合方案和利妥昔单抗联合方案治疗初治或复发难治的 B-NHL 患者的有效性进行了比较。结果显示,两组方案的 OS 相似(HR=0.95, 95% CI: 0.79~1.15, P=0.61)^[13]、(HR=0.96, 95% CI: 0.78~1.18, P=0.70)^[14], 差异无统计学意义;奥妥珠单抗联合方案组患者的 PFS 显著优于利妥昔单抗联合方案组(HR=

0.86, 95% CI: 0.75~0.99, P=0.03)^[13]、(HR=0.84, 95% CI: 0.73~0.96, P=0.01)^[14]。陈馨蕊等^[13]的 Meta 分析结果显示,奥妥珠单抗联合方案组患者的 ORR 显著高于利妥昔单抗联合方案组(OR=1.19, 95% CI: 1.01~1.41, P=0.03), 而 Luo 等^[14]的 Meta 分析结果显示,奥妥珠单抗联合方案组患者的 ORR 高于利妥昔单抗联合方案组,但差异无统计学意义(OR=1.18, 95% CI: 0.96~1.43, P=0.11)。总体上,奥妥珠单抗联合方案在延长初治或复发难治的 B-NHL 患者 PFS 方面优于利妥昔单抗联合方案(表 5)。

表 5 奥妥珠单抗联合方案治疗 B-NHL 的有效性指标评价结果

Tab. 5 Effectiveness evaluation results of obinutuzumab-based regimen in the treatment of B-NHL

有效性指标	陈馨蕊, 2022 ^[13]	Chengxin Luo, 2021 ^[14]
	奥妥珠单抗联合方案 vs. 利妥昔单抗联合方案	奥妥珠单抗联合方案 vs. 利妥昔单抗联合方案
OS	HR=0.95, 95% CI: 0.79~1.15, P=0.61	HR=0.96, 95% CI: 0.78~1.18, P=0.70
PFS	HR=0.86, 95% CI: 0.75~0.99, P=0.03	HR=0.84, 95% CI: 0.73~0.96, P=0.01
ORR	OR=1.19, 95% CI: 1.01~1.41, P=0.03	OR=1.18, 95% CI: 0.96~1.43, P=0.11

2.1.4 经济性评价 经过系统文献检索,共纳入 7 篇对奥妥珠单抗联合方案治疗滤泡性淋巴瘤的经济性进行分析的研究^[15-21]。其中,研究奥妥珠单抗联合苯达莫司汀化疗方案经济性的有 2 篇^[15, 21], 比较奥妥珠单抗联合方案与利妥昔单抗联合方案的有 5 篇^[16-20], 研究均采用动态 Markov 模型和成本-效用分析方法。2 项研究均认为奥妥珠单抗联合苯达莫司汀化疗方案与传统疗法或苯达莫司汀单药化疗方案对比具有成本效用优势^[15, 21]。国外 4 项研究均认为奥妥珠单抗联合方案治疗滤泡性淋巴瘤相较于利妥昔单抗联合方案的 ICER 低于意愿支付阈值^[17-20]。另外 1 篇国内的研究认为当奥妥珠单抗的

价格为初始上市价格时(21 500 元/1 000 mg), ICER 为 633 489 元/QALY, 不具有经济优势[采用我国 2021 年 GDP(80 962 元)的 1~3 倍为阈值];当奥妥珠单抗实行新的医保价格时,无论利妥昔单抗联合方案选用的是原研药还是生物类似药,奥妥珠单抗联合方案均具有经济优势,具有经济优势的奥妥珠单抗价格临界值约为 13 760 元/1 000 mg^[16]。2022 年,奥妥珠单抗注射液正式进入国家医保谈判药品目录,2024 年,奥妥珠单抗注射液继续保留在国家医保谈判药品目录中,价格为 9 369 元/1 000 mg(药品价格数据来源于上海阳光医药采购网挂网价),低于上述经济优势价格的临界值。

2.2 创新性评价

在结构和作用机制方面,利妥昔单抗是第一个被批准上市的 I 型人鼠嵌合型抗 CD20 单抗,奥妥珠单抗则是全球首个经过 Fc 段糖基化修饰改造的 II 型人源化抗 CD20 单抗。相较于利妥昔单抗,奥妥珠单抗与 CD20 结合后通过激活细胞内杀伤信号通路克服肿瘤细胞抗凋亡机制,展现出更强的直接细胞毒效应,其抗体依赖性细胞介导的细胞毒性作用及抗体依赖性吞噬作用强度较利妥昔单抗提升 35~100 倍^[7]。同时,奥妥珠单抗通过 Fc 段糖基化修饰显著增强与免疫效应细胞的亲和力,进而有效促进效应细胞的活化进程。在技术国产化方面,根据国家药品监督管理局官网查询的信息,利妥昔单抗目前已有国产仿制药上市,而奥妥珠单抗暂时没有国产仿制药上市。

2.3 适宜性评价

奥妥珠单抗的药品说明书的标签标注比较明确,信息齐全,“成分”“规格”“适应证”“用法用量”“特殊人群”“不良反应”“注意事项”“药理作用”“药代动力学”“贮藏”“有效期”“批准文号”等专业术语清楚、准确,内容全面,患者及专业人员容易理解和掌握。根据说明书,奥妥珠单抗需要在 2℃~8℃温度范围内避光储存和运输,从微生物稳定性角度考虑,溶解后的输液袋中输注液在 2℃~8℃条件下可

保存不超过 24 h。在临床使用便利性方面,奥妥珠单抗的推荐给药剂量为每次固定剂量 1 000 mg,不需要根据体表面积计算,而利妥昔单抗的推荐给药剂量为每次 375 mg·m⁻²。因此,在药学特性和药品临床使用过程方面,奥妥珠单抗都具有较好的适宜性。

2.4 可及性评价

在药品价格水平方面,奥妥珠单抗注射液于 2022 年正式进入国家医保,2024 年奥妥珠单抗注射液继续保留在国家医保谈判药品目录中,其价格已由初始上市时的 21 500 元/支降价至 9 369 元/支,减轻了患者的经济负担,且与原研利妥昔单抗比较,奥妥珠单抗次均治疗费用更低。在可负担性方面,评价指标为年人均用药费用占全国居民人均可支配收入比例,奥妥珠单抗为 203.06%,利妥昔单抗(原研)为 207.26%,利妥昔单抗(国产)为 125.82%(表 6)。其中,药品价格数据来源于药智网(<https://www.yaozh.com/>),年用药支数根据药品说明书推荐用量计算,2023 年全国居民人均可支配收入为 39 218 元。在可获得性方面,国家医疗保险服务平台显示,我国 34 个省级行政区(包含香港、澳门、台湾)中,奥妥珠单抗注射液在 29 个省(自治区、直辖市)有配备,市场覆盖率高,药品可获得性高。

表 6 可负担性情况

Tab. 6 The affordability of obinutuzumab and rituximab

药品	单价/(元/支)	第 1 年用药量/支	第 2 年用药量/支	年人均用药费用/元	占全国居民人均可支配收入比例/%
奥妥珠单抗(1 000 mg)	9 369.00	11	6	79 636.5	203.06
利妥昔单抗(原研 500 mg)	7 866.16	10	6	81 284.8	207.26
利妥昔单抗(原研 100 mg)	2 294.44	10	6	81 284.8	207.26
利妥昔单抗(国产 100 mg)	1 028.00	60	36	49 344.0	125.82

3 讨论

NHL 作为起源于前体 B/T 细胞、成熟 B/T 淋巴细胞的异质性淋巴系统恶性肿瘤,其组织病理学分型与临床生物学行为存在显著差异,进而影响个体化治疗策略的制定^[22]。当前临床实践仍以利妥昔单抗联合环磷酰胺+多柔比星+长春新碱+泼尼松(R-CHOP)方案作为一线标准治疗,但复发/难治性 NHL 患者仍面临治疗应答率低、耐药发生快等临床困境。2021 年 6 月,国家药品监督管理局正式批准

奥妥珠单抗在国内上市。作为经过结构改造的新型 CD20 单克隆抗体,奥妥珠单抗可增强与 CD20 抗原的结合力,增强抗体依赖的细胞毒性效应,为利妥昔单抗治疗后耐药的 NHL 患者带来新的临床治疗选择。

本研究依据《药品临床综合评价管理指南(2021 年版试行)》和《抗肿瘤药物临床综合评价技术指南(2022 年版试行)》,并以临床需求为导向,对以奥妥珠单抗为基础的联合方案治疗初治或复发难治性 B-NHL 进行了全面、系统的综合评价。结果

显示,在有效性方面,与利妥昔单抗联合方案相比,奥妥珠单抗联合方案治疗初治或复发难治的B-NHL患者的PFS显著延长,在OS方面无显著性差异。在安全性方面,以奥妥珠单抗为基础的联合方案的不良反应发生率、3级及以上不良反应发生率、输液相关不良反应发生率、中性粒细胞减少发生率及血小板减少症发生率,均高于以利妥昔单抗为基础的联合方案。在经济性方面,国内外经济学研究均显示,虽然不同国家的意愿支付阈值不同,但以奥妥珠单抗为基础的联合方案普遍具有经济优势。在创新性方面,奥妥珠单抗是全球首个经过Fc段糖基化修饰的人源化II型抗CD20单抗,与免疫效应细胞的亲和力更强。在适宜性方面,奥妥珠单抗的临床治疗推荐给药剂量为每次固定剂量,临床使用适宜性得到提高。在可及性方面,奥妥珠单抗已进入国家医保谈判药品目录,区域及市场覆盖率较高,可负担性和可获得性均较好。

在作用机制方面,奥妥珠单抗作为新型人源化抗CD20单克隆抗体,虽然具有较低的免疫原性,然而临床观察显示其总体不良反应发生率(尤其是输液相关反应)显著高于利妥昔单抗。机制研究提示,Fc段糖基化修饰在增强该药与效应细胞表面受体结合亲和力的同时,可能通过促进细胞因子风暴的形成,导致患者在首次输注时更易出现输液反应^[7]。因此,临床应用中需建立完善的不良反应监测体系,对高肿瘤负荷患者及合并心肺基础疾病者实施重点监护,在输注全程(尤其是首次给药期间)密切观察生命体征变化并及时干预。

本研究也存在一定的局限性。首先,奥妥珠单抗作为新型生物制剂上市时间较短,现有循证医学证据体系尚不完善。本次综合评价虽系统整合了当前可及的研究数据,但随着国际多中心III期临床试验及真实世界研究的持续推进,相关结论需动态更新与验证。其次,本次综合评价的药物安全性、有效性和经济性数据主要来源于已发表的研究数据,且纳入研究的文献数量相对较少,可能受潜在的发表偏倚影响。后续研究仍需要综合使用基于文献数据的方法和基于大样本量的真实世界数据的研究来进一步验证本次评价结果的可靠性。

综上,以奥妥珠单抗为基础的联合方案治疗B-NHL的有效性和经济性优于利妥昔单抗联合方案,但其不良反应的发生率高于利妥昔单抗联合方案。作为全球首个被批准上市的人源化II型抗

CD20单抗,奥妥珠单抗具有较好的创新性、适宜性和可及性。

参考文献

- [1] 陈晓丽,于慧,孔祥图,等.非霍奇金淋巴瘤药物研究进展[J].药学进展,2022,46(6):412-426.
- [2] ARMITAGE J O, GASCOYNE R D, LUNNING M A, et al. Non-Hodgkin lymphoma [J]. Lancet, 2017, 390(10091): 298-310. DOI: 10.1016/s0140-6736(16)32407-2.
- [3] 马晓松,汪步海,梁一晨,等. B细胞非霍奇金淋巴瘤靶向药物治疗研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2022, 30(12): 2272-2275. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2022.12.034.
- [4] 郑淑贞,周逢云,代虎,等. 抗CD20单克隆抗体药物的研发进展[J]. 中国医药工业杂志, 2021, 52(11): 1452-1459. DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.11.006.
- [5] SALLES G, BARRETT M, FOÀ R, et al. Rituximab in B-cell hematologic malignancies: a review of 20 years of clinical experience [J]. Adv Ther, 2017, 34(10): 2232-2273. DOI: 10.1007/s12325-017-0612-x.
- [6] ROBAK T, ROBAK E. New anti-CD20 monoclonal antibodies for the treatment of B-cell lymphoid malignancies [J]. BioDrugs, 2011, 25(1): 13-25. DOI: 10.2165/11539590-000000000-00000.
- [7] 中国临床肿瘤学会(CSCO)淋巴瘤专业委员会. 奥妥珠单抗临床用药指导原则中国专家共识(2021年版)[J]. 白血病·淋巴瘤,2021,30(10):581-587.
- [8] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 国家卫生健康委办公厅关于规范开展药品临床综合评价工作的通知[EB/OL]. (2021-07-28) [2024-04-08]. <http://www.nhc.gov.cn/yaos/s2908/202107/532e20800a47415d84adf3797b0f4869.shtml>.
- [9] 国家药物和卫生技术综合评估中心. 国家药物和卫生技术综合评估中心关于发布心血管病、抗肿瘤、儿童药品临床综合评价技术指南的通知[EB/OL]. (2022-06-29) [2024-04-08]. <http://www.nhei.cn/nhei/znfb/202206/c01d87a290664b01bf42a9dad769d69f.shtml>.
- [10] 张方圆,沈傲梅,曾宪涛,等. 系统评价方法学质量评价工具AMSTAR 2解读[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2018, 10(1): 14-18. DOI:10.3969/j.issn.1674-4055.2018.01.03.
- [11] HUSEREAU D, DRUMMOND M, AUGUSTOVSKI F, et al. Consolidated health economic evaluation reporting standards 2022 (CHEERS 2022) statement: updated reporting guidance for health economic evaluations [J]. Value Health, 2022, 25(1): 3-9. DOI:10.1016/j.jval.2021.11.1351.
- [12] 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. DOI: 10.1017/s0266462303000011.
- [13] 陈馨蕊,赵轩竹,梅汉玮,等. 以奥妥珠单抗和以利妥昔单抗为基础的方案治疗B细胞非霍奇金淋巴瘤效果及安全性比较的Meta分析[J]. 白血病·淋巴瘤, 2022, 31(10): 610-617. DOI: 10.3760/cma.j.cn115356-20220216-00042.
- [14] LUO C X, WU G X, HUANG X T, et al. Efficacy and safety of new anti-CD20 monoclonal antibodies versus rituximab for induction therapy of CD20⁺ B-cell non-Hodgkin lymphomas: a systematic review and meta-analysis [J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 3255. DOI:10.1038/s41598-021-82841-w.
- [15] MA J, ZHAO D L, ZHEN B H, et al. Cost-effectiveness of

- obinutuzumab plus bendamustine in Chinese patients with relapse and refractory follicular lymphoma [J]. *J Comp Eff Res*, 2023, 12(12): e230073. DOI:10.57264/ceer-2023-0073.
- [16] 韦思达, 刘永军. 奥妥珠单抗联合化疗治疗初治滤泡性淋巴瘤的经济性评价-与利妥昔单抗联合化疗的比较[J]. *卫生经济研究*, 2022, 39(11): 45-50. DOI:10.14055/j.cnki.33-1056/f.2022.11.022.
- [17] BELLONE M, PRADELLI L, MOLICA S, et al. Obinutuzumab plus chemotherapy compared with rituximab plus chemotherapy in previously untreated Italian patients with advanced follicular lymphoma at intermediate-high risk: a cost-effectiveness analysis [J]. *Clinicoecon Outcomes Res*, 2021, 13: 661-671. DOI:10.2147/CEOR.S317885.
- [18] SPENCER S J, GUZAUSKAS G F, FELIZZI F, et al. Cost-effectiveness of obinutuzumab versus rituximab biosimilars for previously untreated follicular lymphoma [J]. *J Manag Care Spec Pharm*, 2021, 27(5): 615-624. DOI: 10.18553/jmcp.2021.20424.
- [19] OHNO S, SHOJI A, HATAKE K, et al. Cost-effectiveness analysis of treatment regimens with obinutuzumab plus chemotherapy in Japan for untreated follicular lymphoma patients [J]. *J Med Econ*, 2020, 23(10): 1130-1141. DOI: 10.1080/13696998.2020.1791890.
- [20] GUZAUSKAS G F, MASAQUEL A, THURESSON P O, et al. Obinutuzumab plus chemotherapy followed by obinutuzumab monotherapy is cost-effective vs. rituximab plus chemotherapy followed by rituximab monotherapy for previously untreated follicular lymphoma patients in the United States [J]. *Leuk Lymphoma*, 2019, 60(7): 1668-1676. DOI:10.1080/10428194.2018.1551532.
- [21] HAUKAAS F S, OHNA A, KRIVASI T. Cost-effectiveness of obinutuzumab in combination with bendamustine followed by obinutuzumab maintenance versus bendamustine alone in treatment of patients with rituximab-refractory follicular lymphoma in Norway [J]. *Appl Health Econ Health Policy*, 2018, 16(4): 569-577. DOI:10.1007/s40258-018-0401-y.
- [22] SWERDLOW S H, COOK J R. As the world turns, evolving lymphoma classifications-past, present and future [J]. *Hum Pathol*, 2020, 95: 55-77. DOI:10.1016/j.humpath.2019.08.019.

校稿: 王娟 于静

本文引用格式: 赵新才, 宋陆茜, 陈娟, 等. 以奥妥珠单抗为基础的联合方案治疗 B 细胞非霍奇金淋巴瘤的临床综合评价[J]. *肿瘤药学*, 2025, 15(2): 237-244. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2025.02.12.

Cite this article as: ZHAO Xincai, SONG Luxi, CHEN Juan, et al. Comprehensive clinical evaluation of obinutuzumab-based regimen in treatment of B-cell non-Hodgkin lymphoma[J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2025, 15(2): 237-244. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2025.02.12.