富马酸二甲酯治疗复发型多发性硬化的最小成本分析Δ

李　伟[1*]，孙轶竹[1]，方　佳[2]，殷　剑[3#]（1.中国药科大学国际医药商学院，南京　211198；2.天津开心生活科技有限公司，上海　200030；3.中国医学科学院老年医学研究院，北京　100730）

中图分类号　R956　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2022）24-3005-05
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2022.24.12

摘　要　目的　评估富马酸二甲酯对比芬戈莫德治疗复发型多发性硬化（RMS）的经济性。**方法**　从我国卫生体系角度出发，采用最小成本分析法评估富马酸二甲酯对比芬戈莫德治疗RMS的经济性。模型研究时限为2年，贴现率为5%。成本包括药品费用、治疗监测费用和不良反应处理费用，相关参数来自公开发表的文献、政府公开文件及专家访谈。对基础分析结果进行单因素敏感性分析，对模型研究时限进行情境分析。**结果**　在已有的临床研究中，不同维度的间接Meta分析结果均显示，富马酸二甲酯和芬戈莫德在临床疗效上类似。在模型模拟的2年内，患者接受富马酸二甲酯治疗所花费的平均总成本为91 756.3元，接受芬戈莫德的患者所花费的平均总成本为163 761.5元，前者的医疗费用支出比后者平均减少了72 005.2元。将研究时限延长至3年，接受富马酸二甲酯治疗的患者的医疗费用支出比接受芬戈莫德治疗的患者平均减少了105 420.8元。对基础分析结果影响最大的因素为芬戈莫德的药品治疗费用。在敏感性分析的参数浮动范围内，增量成本均为负数，表明基础分析结果稳健。**结论**　基于我国卫生体系角度，富马酸二甲酯治疗RMS比芬戈莫德更具经济性。

关键词　富马酸二甲酯；芬戈莫德；复发型多发性硬化；最小成本分析法

Cost-minimization analysis of dimethyl fumarate in the treatment of relapsing multiple sclerosis

LI Wei[1], SUN Yizhu[1], FANG Jia[2], YIN Jian[3] (1. School of International Pharmaceutical Business, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China; 2. Tianjin Happy Life Technology Co., Ltd., Shanghai 200030, China; 3. Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE To evaluate the cost-effectiveness of dimethyl fumarate versus fingolimod in the treatment of relapsing multiple sclerosis (RMS). **METHODS** The cost-effectiveness of dimethyl fumarate versus fingolimod in the treatment of RMS was evaluated with cost-minimization analysis from the perspective of China's health system. The research period of the model was 2 years, and the discount rate was 5%. Costs included drug costs, treatment monitoring costs and adverse reaction disposal costs. Relevant parameters were from published literature, government documents and expert interviews. A one-way sensitivity analysis of the results and a scenario analysis of the model duration were performed. **RESULTS** In existing clinical studies, indirect meta-analysis results of different dimensions showed that dimethyl fumarate and fingolimod were similar in clinical efficacy. Within 2 years of the model simulation, total cost per patient using dimethyl fumarate was 91 756.3 yuan and that of using fingolimod was 163 761.5 yuan. The use of dimethyl fumarate was associated with savings of 72 005.2 yuan compared with fingolimod. When extending study horizon to 3 years, the cost savings with the use of dimethyl fumarate increased to 105 420.8 yuan, compared with fingolimod. The most influential factor on the results of the basic analysis was the drug treatment cost of fingolimod. Within the parameter fluctuation range of sensitivity analysis, the incremental costs were all negative, and the basic analysis results were robust. **CONCLUSIONS** Based on a health system perspective, dimethyl fumarate is more cost-effective than fingolimod in the treatment of RMS.

KEYWORDS　dimethyl fumarate; fingolimod; relapsing multiple sclerosis; cost-minimization analysis

Δ **基金项目**　中国药科大学“双一流”建设项目（No.CPU2018-GY41）

＊**第一作者**　副教授，博士。研究方向：医药市场准入与药物经济学。E-mail：cpuliwei@163.com

\# **通信作者**　主任医师。研究方向：神经免疫学。E-mail：m13611177824@163.com

多发性硬化（multiple sclerosis，MS）是一种发生在中枢神经系统中的不可治愈的、慢性进展的自身免疫性疾病，以中枢神经系统炎性脱髓鞘病变为主要特点，典型病理改变为炎性细胞浸润、白质脱髓鞘和轴突损伤等[1]。2018年5月，MS被纳入我国《第一批罕见病目录》。MS好发于20～40岁的中青年人群，且女性居多。研究指出，有80%～85%的MS患者在诊断初期表现为复发缓解型（relapsing-remitting multiple sclerosis，RRMS），约50%的RRMS患者在患病10～15年后不再复发缓解，病情呈缓慢进行性加重，即表现为继发缓解型（secondary-progressive multiple sclerosis，SPMS）[2]。临床上一般将临床孤立综合征、RRMS与SPMS合称为复发型多发性硬化（relapse multiple sclerosis，RMS）[3]。

与一般人群相比，MS患者的健康状况显著下降，其中18～29岁MS患者的健康状况已明显差于80岁及以上的一般人群[4]。患者从MS发病到死亡的总体平均生存时间为35年，与普通健康人群相比，预期寿命减少了7～14年[5]。《多发性硬化诊断和治疗的中国专家共识（2018版）》指出，疾病修正治疗（disease modifying therapy，DMT）是控制MS疾病进展的主要手段，患者一旦确诊MS应尽早启动DMT[2]。根据中国罕见病联盟发布的《中国多发性硬化患者健康洞察蓝皮书暨2021版多发性硬化患者生存报告》显示，我国仅有18%的MS患者接受DMT，多数患者的治疗需求仍未被满足[6]。

检索国家药监部门网站可知，在不考虑合并症治疗药物及超说明书用药的情况下，目前我国共有7个MS治疗药品上市。其中，口服小分子药物中富马酸二甲酯和芬戈莫德的临床应用较为广泛[7]。芬戈莫德于2020年在我国获批上市，用于治疗10岁或10岁以上RMS患者，是我国获批的第2款治疗MS的口服药，并于2020年被纳入我国基本医疗保险目录。富马酸二甲酯于2021年4月在我国获批上市，用于RMS成年患者的治疗，适应证包括临床孤立综合征、RRMS、SPMS，但该药目前尚未被纳入我国基本医疗保险目录。

虽然我国已上市的口服DMT药物已有7个，但现阶段MS患者的DMT率仍较低，且MS患者的个体差异较大、个体化治疗需求高。因此，增加患者DMT药物的选择，并评估各药物的经济性，对于提高RMS患者DMT率及规范临床诊疗具有重要意义。基于此，本研究评价了富马酸二甲酯对比芬戈莫德治疗RMS的经济性，以期为临床决策提供参考。

1 资料与方法

1.1 目标人群

本文的研究目标人群为我国RMS成年患者。

1.2 干预措施

富马酸二甲酯组患者口服富马酸二甲酯肠溶胶囊240 mg，bid；芬戈莫德组患者口服盐酸芬戈莫德胶囊0.5 mg，qd。

1.3 临床数据

目前尚无富马酸二甲酯与芬戈莫德的“头对头”临床试验。在已有的临床研究中，富马酸二甲酯试验的对照组为安慰剂，芬戈莫德试验的对照组为重组人干扰素β1a注射液[8－9]。不同维度的间接Meta分析结果均显示，二者在临床疗效上类似：（1）一项基于临床试验的间接Meta分析研究使用匹配调整法对比了富马酸二甲酯和芬戈莫德治疗RRMS患者2年后的临床疗效，结果显示，匹配后的2组患者在降低年复发率[比值比（RR）=1.11，95%置信区间（CI）（0.88，1.40），P=0.389 3]、减少患者第12周时确认的残疾进展比例[RR=0.90，95%CI（0.63，1.29），P=0.558 9]、MS综合功能评分[均数差（MD）=0.04，95%CI（－0.05，0.13），P=0.404]、提高无疾病活动证据患者比例[RR=0.92，95%CI（0.51，1.64），P=0.773 4]等方面均相似[10]。（2）一项基于真实世界数据的网状荟萃分析（纳入61项研究）结果显示，富马酸二甲酯组RMS患者的年复发率[RR=1.06，95%CI（0.88，1.27）]和首次复发时间[风险比（HR）=1.09，95%CI（0.93，1.29）]均与芬戈莫德相当[11]。（3）一项基于瑞士社会健康保险的纳入了1 922例使用富马酸二甲酯或芬戈莫德治疗的RMS患者的真实世界数据队列研究结果显示，富马酸二甲酯在控制疾病进展方面的效果与芬戈莫德相当，2组患者的首次复发时间[HR=1.1，95%CI（0.9，1.4），P=0.41]、扩展残疾状况评分量表评分（expanded disability status scale，EDSS）恶化的患者比例[HR=0.9，95%CI（0.6，1.6），P=0.8]、EDSS改善的患者比例[HR=0.9，95%CI（0.6，1.2），P=0.4]比较，差异均无统计学意义；与此同时，初治患者对比转化治疗患者的亚组分析结果也显示，富马酸二甲酯与芬戈莫德在所有亚组中的疗效比较，差异均无统计学意义（P>0.05）[12]。（4）一项针对德国注册数据的分析研究结果表明，富马酸二甲酯和芬戈莫德在主要终点指标（首次复发时间）上的差异无统计学意义（P=0.085 4）。两药在次要终点（无复发比例）上结果相近，即治疗12个月时，接受富马酸二甲酯治疗的患者中有84%无复发，接受芬戈莫德治疗的患者中有81%无复发；治疗24个月时，接受富马酸二甲酯治疗的患者中有74%无复发，接受芬戈莫德治疗的患者中有73%无复发[13]。可见，现有的临床试验、文献系统综述和真实世界数据研究结果均表明，富马酸二甲酯与芬戈莫德在治疗RMS的主要疗效指标（如年复发率、残疾进

展、复发时间）上的差异均无统计学意义。（5）一项Meta分析结果显示，富马酸二甲酯在肝脏损伤方面[OR=0.37，95%CI（0.34，0.41）]的安全性优于芬戈莫德[OR=2.32，95%CI（2.20，2.44）][14]。

1.4 评价方法

本研究从我国卫生系统角度出发，根据上述临床数据和《中国药物经济学评价指南2020》[15]，采用最小成本分析法评估2种方案的经济性。考虑到现有临床试验的最长随访时间为2年，以及我国现行医保管理制度中谈判药品的价格变化周期，本研究设置研究时限为2年。参考《中国药物经济学评价指南2020》，设置贴现率为5%。

1.5 成本确定

由于本研究从我国卫生系统角度出发，故仅纳入直接成本，包括药品费用和疾病管理费用（如治疗监测费用、复发治疗费用及不良反应处理费用等）。

1.5.1 药品费用 富马酸二甲酯肠溶胶囊（规格240 mg）说明书规定，其维持剂量为240 mg，用法用量为每天2次。药智网（https://www.yaozh.com/）数据显示，2022年富马酸二甲酯肠溶胶囊的全国最低中标价为7 168.0元/盒，每盒含56粒，折合单价为128.0元/粒。自2021年7月至今，“菲凡活力-多发性硬化患者援助项目”持续开展，该援助项目不限定患者家庭经济状况和个人收入水平，只要项目医师评估患者有继续使用富马酸二甲酯肠溶胶囊的临床获益可能，便可持续申请“买1援1”的项目援助[16]。可见，患者接受援助后，富马酸二甲酯肠溶胶囊的单位价格为64.0元/粒，折合日费用为128.0元。

盐酸芬戈莫德胶囊（规格0.5 mg）说明书规定，其维持剂量为0.5 mg，用法用量为每天1次。药智网数据显示，2022年其中位中标价为6 384.0元/盒，每盒含28粒，折合单价为228.0元/粒，折合日费用为228.0元。

1.5.2 治疗监测费用 通过查阅富马酸二甲酯肠溶胶囊和盐酸芬戈莫德胶囊药品说明书并咨询临床专家，获得2种方案治疗所需的监测项目（表1）。其中，2种药品治疗第1年及随访期间的检查、监测项目及频次要求均来源于药品说明书；使用富马酸二甲酯患者的肝功能检查频次根据专家建议进行了调整：说明书指出用药前需检查1次，专家结合临床实践建议调整为治疗第1年检查3次和随访期间（第2年及以后）每年检查2次。基于数据可获得性，各监测项目的单位成本采用2018年公布的上海市医疗项目收费标准（表2）。

表1 2种方案的治疗监测项目及费用

治疗方案	第1年		第2年及以后	
	监测项目及频次（含用药前检查）	费用/（元/年）	监测项目及频次	费用/（元/年）
富马酸二甲酯	3次肝功能检查[a]、3次神经科门诊、3次全血细胞计数	306.0	2次肝功能检查、2次神经科门诊、2次全血细胞计数	204.0
芬戈莫德	6次肝功能检查[a]、6次神经科门诊、3次全血细胞计数、1次眼科评估、1次水痘-带状疱疹病毒检查、1次6 h动态心率和血压监测	652.0	5次肝功能检查、5次神经科门诊、2次全血细胞计数、1次眼科评估	472.0

a：肝功能检查包括血清丙氨酸转氨酶、血清天冬氨酸转氨酶、碱性磷酸酶、总胆红素检测

表2 监测项目与单位成本

监测项目	单位成本	监测项目	单位成本
普通门诊诊查费（三级医院）	22.0元/次	全血细胞计数检测费	20.0元/次
血清丙氨酸转氨酶检测费	15.0元/次	动态心率和血压检测费	3.0元/h
血清天冬氨酸转氨酶检测费	15.0元/次	眼科评估费	22.0元/次
碱性磷酸酶检测费	15.0元/次	水痘-带状疱疹病毒检查费	60.0元/次
总胆红素检测费	15.0元/次		

1.5.3 复发治疗费用 根据《多发性硬化诊断和治疗中国专家共识（2018版）》[2]，RMS病程可分为急性复发期和缓解期，富马酸二甲酯和芬戈莫德均只被推荐用于缓解期。但无论使用哪种方案，急性复发期治疗手段均一致（主要治疗药物为糖皮质激素，若患者病情严重，则采用血液置换等手段）。已发表的研究显示，富马酸二甲酯与芬戈莫德在年复发率和疾病进展率方面的差异均无统计学意义，故本研究假设2种方案的年复发治疗费用一致，对最小成本分析结果无影响，暂不予考虑。

1.5.4 不良反应处理费用 本研究将富马酸二甲酯和芬戈莫德药品说明书中发生率≥10%且与安慰剂组相比发生率≥2%的常见不良反应纳入考虑，并假设每年各不良反应发生率保持一致。2种药物对应的不良反应发生率及各不良反应治疗成本分别见表3和表4。其中，丙氨酸转氨酶升高的临床用药方案经咨询2位临床工作年限超过10年的副主任医师及以上职称的专家后获得——丙氨酸转氨酶升高时，临床常用谷胱甘肽片（每天12片）、水飞蓟宾葡甲胺片（每天6片）和双环醇片（每天3片）联合治疗，丙氨酸转氨酶升高持续时间一般为30 d。根据药智网数据，2022年谷胱甘肽片的最低中标价为1.5元/片，水飞蓟宾葡甲胺片的最低中标价为0.5元/片，双环醇片的最低中标价为3.6元/片，故丙氨酸转氨酶升高治疗费用折合日费用为31.8元，总计为954元。

1.6 敏感性分析和情境分析

为检验模型结果的稳健性，本研究对模型中的关键参数进行单因素敏感性分析，分析药品治疗费用、治疗监测费用、不良反应发生率和不良反应处理成本等不确定参数在浮动范围（一般为上下浮动20%）内对成本分析的影响，结果以龙卷风图呈现。此外，本研究分别将研究时限改为1年和3年进行情境分析，以测试不同研究时限下成本分析的结果变化。

表3　各不良反应的发生率

不良反应[a]	年发生率/%	
	富马酸二甲酯	芬戈莫德
腹泻	7.6	6.1
潮红	21.7	/
恶心	6.5	/
上腹部痛	9.8	/
头痛	/	12.7
丙氨酸转氨酶升高	/	7.1
流感	/	6.6
背痛	/	6.1
咳嗽	/	5.1

a：不良反应发生率数据均来自药品说明书；/：对应不良反应临床发生率较低，暂不纳入本研究

表4　各不良反应的单次治疗成本

不良反应	成本/元	数据来源
腹泻	155.0	2018年上海市医疗收费标准
潮红	0	一过性，无需治疗
恶心	140.0	2018年上海市医疗收费标准
上腹部痛	0	一过性，无需治疗
头痛	60.0	2018年上海市医疗收费标准
丙氨酸转氨酶升高	954.0	临床专家咨询和药智网
流感	45.0	2018年上海市医疗收费标准
背痛	60.0	文献[17]
咳嗽	45.0	2018年上海市医疗收费标准

2　结果

2.1　基础分析结果

基础分析结果见表5。在基础分析模拟的2年内，患者接受富马酸二甲酯治疗所花费的平均总成本为91 756.3元，接受芬戈莫德治疗的患者所花费的平均总成本为163 761.5元，前者比后者平均减少了72 005.2元。相较于芬戈莫德，富马酸二甲酯的治疗监测成本和不良反应处理成本也相较更低。基础分析结果表明，在主要临床疗效相似的情况下，富马酸二甲酯对比芬戈莫德更具经济性。

表5　基础分析结果（元）

方案	药品费用	治疗监测费用	不良反应处理费用	总费用	增量成本
富马酸二甲酯	91 215.2	500.3	40.8	91 756.3	−72 005.2
芬戈莫德	162 477.1	1 101.5	182.9	163 761.5	

2.2　情境分析

情境分析结果见表6。由表6可见，随着模拟时间的延长，富马酸二甲酯对比芬戈莫德的成本差值进一步扩大；当模拟时长为3年时，富马酸二甲酯对比芬戈莫德的成本差值增加至105 420.8元。也就是说，富马酸二甲酯的经济性随着治疗时间的延长而更为显著。

表6　情境分析结果（元）

模拟时间	富马酸二甲酯	芬戈莫德	增量成本
1年	47 046.9	83 965.7	−36 918.8
2年	91 756.3	163 761.5	−72 005.2
3年	134 336.7	239 757.5	−105 420.8

2.3　敏感性分析

本研究对治疗药品费用、治疗监测费用、不良反应发生率、不良反应处理费用等35个关键参数进行了单因素敏感性分析，对富马酸二甲酯的治疗药品费用进行了向下浮动20%的单因素敏感性分析，结果见图1（限于篇幅，本文仅展示对结果具有明显影响的前7个因素）。由图1可见，对基础分析结果影响最大的因素为芬戈莫德的药品治疗费用。同时，在敏感性分析参数浮动范围内，增量成本仍均为负数，提示富马酸二甲酯比芬戈莫德更具有经济性，表明基础分析结果稳健。

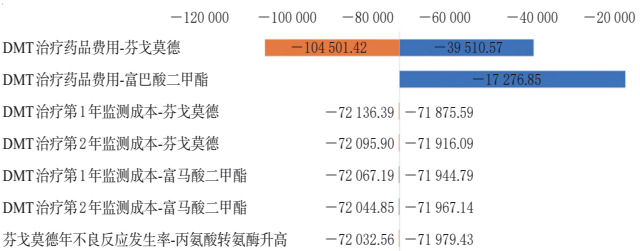


图1　富马酸二甲酯对比芬戈莫德的单因素敏感性分析龙卷风图

3　讨论

本研究运用药物经济学的最小成本分析法，评价了富马酸二甲酯对比芬戈莫德的经济性。研究结果表明，虽然富马酸二甲酯在延缓RMS患者年复发和疾病进展中的疗效与芬戈莫德相当，但富马酸二甲酯的日均费用更低，且治疗监测和不良反应处置成本更低，因此具有经济性。情境分析和单因素敏感性分析结果显示，该基础分析结果稳健。随着模型模拟时间的延长，富马酸二甲酯的经济性逐渐显著。在参数浮动范围内，富马酸二甲酯均比芬戈莫德更具有经济性，其中芬戈莫德的药品治疗费用对模型分析结果的影响最大。

本研究综合考虑了RMS患者治疗的药品费用、治疗监测费用以及不良反应处理费用，并纳入了患者援助项目对药品价格的影响，但在以下方面还存在局限性：（1）在全球新型冠状病毒肺炎疫情的大背景下，相比芬戈莫德，富马酸二甲酯不会影响相关疫苗的应答率[12]，由此节省的直接、间接医疗费用并没有考虑在内。（2）治疗监测成本来源于上海市，可能无法代表全国平均水平，但在相关参数上下浮动20%的范围内对模型进行了敏感性分析，提示基础分析结果稳健，仍有一定的参考价值。（3）由于文献数据在DMT药物终止治疗和方案转换模式方面的缺失，本研究所建模型并未考虑治疗终止和治疗方案的转换情况，后续研究可基于可靠证据对该维度进行考量。（4）研究中的安全性数据来自2种药品的说明书，而并非“头对头”研究，数据之间没有直接可比

性，可能造成模型分析结果的偏倚。但敏感性分析结果表明，模型结果对安全性数据不敏感，基础分析结果稳健，因此该局限性对结果的影响较小。(5)由于缺少文献数据证明富马酸二甲酯和芬戈莫德复发治疗手段的差异，故本研究假设2组患者使用了同样的治疗手段，其年复发治疗费用一致。该假设与国际上类似研究结果一致，如Bergvall等[18]报告了芬戈莫德和那他珠单抗治疗RMS的最小成本分析结果，Piena等[19]报告了芬戈莫德、阿伦单抗和那他珠单抗治疗RMS的最小成本分析结果，2项研究设计中均未考虑复发治疗费用。

综上所述，基于我国卫生体系角度，富马酸二甲酯治疗RMS比芬戈利莫德更具经济性。

参考文献

[1] 国家卫生健康委医政医管局.罕见病诊疗指南：2019年版[EB/OL].(2019-09-27)[2022-04-28].http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7659/201902/61d06b4916c348e0810ce1fceb844333.shtml.

[2] 邱伟，徐雁.多发性硬化诊断和治疗中国专家共识：2018版[J].中国神经免疫学和神经病学杂志，2018，25(6)：387-394.

[3] PAIK J. Diroximel fumarate in relapsing forms of multiple sclerosis：a profile of its use[J]. CNS Drugs，2021，35(6)：691-700.

[4] GIOVANNONI G，BUTZKUEVEN H，DHIB-JALBUT S，et al. Brain health：time matters in multiple sclerosis[J]. Mult Scler Relat Disord，2016，9(Suppl1)：S5-S48.

[5] SCALFARI A，KNAPPERTZ V，CUTTER G，et al. Mortality in patients with multiple sclerosis[J]. Neurology，2013，81(2)：184-192.

[6] 中国罕见病联盟.中国多发性硬化患者健康洞察蓝皮书暨2021版多发性硬化患者生存报告[EB/OL].[2022-04-28].http://h5.iooo.net/2021/ms/.

[7] 健康界.2019年罕见病多发性硬化药物研发及市场现状[EB/OL].(2019-12-26)[2022-04-28].https://www.cn-healthcare.com/articlewm/20191225/content-1079814.html.

[8] VIGLIETTA V，MILLER D，BAR-OR A，et al. Efficacy of delayed-release dimethyl fumarate in relapsing-remitting multiple sclerosis：integrated analysis of the phase 3 trials[J]. Ann Clin Transl Neurol，2015，2(2)：103-118.

[9] COHEN J A，BERMEL R A，GROSSMAN C I，et al. Immunoglobulin G immune response to SARS-CoV-2 vaccination in people living with multiple sclerosis within multiple sclerosis partners advancing technology and health solutions[J]. Mult Scler，2022，28(7)：1131-1137.

[10] FOX R J，CHAN A，ZHANG A N，et al. Comparative effectiveness using a matching-adjusted indirect comparison between delayed-release dimethyl fumarate and fingolimod for the treatment of multiple sclerosis[J]. Curr Med Res Opin，2017，33(2)：175-183.

[11] CUTTER G，SORMANI MP，BETTS M，et al. Comparative effectiveness of delayed-release dimethyl fumarate vs. other disease-modifying therapies in patients with multiple sclerosis：a network meta-analysis of real-world evidence[EB/OL].（2021-05-07）[2022-04-28].https://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2019/stockholm/278594/gary.cutter.comparative.effectiveness.of.delayed-release.dimethyl.fumarate.vs.html.

[12] LORSCHEIDER J，BENKERT P，LIENERT C，et al. Comparative analysis of dimethyl fumarate and fingolimod in relapsing-remitting multiple sclerosis[J]. J Neurol，2021，268(3)：941-949.

[13] BRAUNE S，GRIMM S，VAN HÖVELL P，et al. Comparative effectiveness of delayed-release dimethyl fumarate versus interferon，glatiramer acetate，teriflunomide，or fingolimod：results from the German NeuroTransData registry[J]. J Neurol，2018，265(12)：2980-2992.

[14] ANTONAZZO I C，POLUZZI E，FORCESI E，et al. Liver injury with drugs used for multiple sclerosis：a contemporary analysis of the FDA Adverse Event Reporting System[J]. Mult Scler. 2019，25(12)：1633-1640.

[15] 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，2020：43-45.

[16] 生命绿洲.菲凡活力：多发性硬化(MS)患者援助项目简介[EB/OL].[2022-04-28].https://www.ilvzhou.com/index.php?m=content&c=index&a=show&catid=325&id=557.

[17] 吉建，张虹，吕艳艳.某医院2015－2017年非甾体类抗炎药使用情况分析[J].安徽医药，2020，24(1)：201-205.

[18] BERGVALL N，TAMBOUR M，HENRIKSSON F，et al. Cost-minimization analysis of fingolimod compared with natalizumab for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis in Sweden[J]. J Med Econ，2013，16(3)：349-357.

[19] PIENA M A，HEISEN M，WORMHOUDT L W，et al. Cost-minimization analysis of alemtuzumab compared to fingolimod and natalizumab for the treatment of active relapsing-remitting multiple sclerosis in the Netherlands[J].J Med Econ，2018，21(10)：968-976.

（收稿日期：2022-05-03　修回日期：2022-09-08）

（编辑：孙　冰）