

中图分类号: R95 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)23-0001-06
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.23.001



《长三角基于药品快速评估的新型抗肿瘤药物临时采购专家共识》应用实例评估*

陈娟, 张剑萍, 赵新才, 周纯熙, 杨全军, 徐 嵘, 郭 澄[△]

(上海交通大学医学院附属第六人民医院, 上海 200233)

摘要:目的 促进《长三角基于药品快速评估的新型抗肿瘤药物临时采购专家共识》(以下简称《共识》)的进一步完善,提升医疗机构新型抗肿瘤药物临时采购的管理水平。方法 对《共识》中的临时采购药品快速评估方法进行解读,并以1例临时采购的卡非佐米开展实例评估。结果 《共识》从临时采购的必要性、药品的有效性、安全性、经济性、创新性及其他6个维度对临时采购药品进行评估。该例患者申请临时采购的卡非佐米药品快速评估综合性评分为72分,有效性和经济性较同类可替代药品伊沙佐米均有优势,具有临时采购的必要性,药学评估意见为建议采购。结论 《共识》促进了新型抗肿瘤药物临时采购管理水平的提升。

关键词: 新型抗肿瘤药物;临时采购药品;药品快速评估;专家共识

An Evaluation Case of Expert Consensus on Temporary Procurement of Novel Antineoplastic Drugs Based on Rapid Drug Evaluation in the Yangtze River Delta Region

CHEN Juan, ZHANG Jianping, ZHAO Xincan, ZHOU Chunxi, YANG Quanjun, XU Rong, GUO Cheng

(Shanghai Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai, China 200233)

Abstract: Objective To promote the further improvement of the Expert Consensus on Temporary Procurement of Novel Antineoplastic Drugs Based on Rapid Drug Evaluation in the Yangtze River Delta Region (hereinafter referred to as the Consensus), and to enhance the management level of temporary procurement of new antineoplastic drugs in medical institutions. **Methods** The rapid evaluation method for temporary procurement of drugs in the Consensus was interpreted, and an evaluation case was conducted on the temporary procurement of carfilzomib. **Results** The Consensus evaluated temporary procurement of drugs from six dimensions: the necessity of temporary procurement, the effectiveness, safety, economy, innovation, and other properties of drugs. The comprehensive score of the rapid evaluation of the temporarily purchased carfilzomib for the patient was 72 points, which had advantages in effectiveness and economy compared to similar alternative drugs such as ixazomib, and it was necessary to conduct temporary purchases. Finally, the pharmaceutical evaluation recommended procurement. **Conclusion** The Consensus has promoted the improvement of temporary procurement management level for novel antineoplastic drugs.

Key words: novel antineoplastic drugs; temporary procurement of drugs; rapid drug evaluation; expert consensus

2024年国家癌症中心发布的中国恶性肿瘤疾病负担情况显示,2022年中国癌症新发病例482.47万例,死亡257.42万例^[1]。恶性肿瘤对我国人民的生命健康构成了严重威胁,也给医疗系统带来了沉重的负担。药物治疗为抗肿瘤治疗方法之一,其中以小分子靶向药物和大分子单克隆抗体药物为代表的新型抗肿瘤药物因其精准性和靶向性已被广泛应用^[2-3]。对于有临床用药需求的医疗机构常规药品目录外的新型抗肿瘤药物,临床医师可提出临时采购申请,经医疗机构审批后临时采购^[4-5]。新型抗肿瘤药物上市时间较短,用药经验不足,价格相对较贵,存在超药品说明书用药,其临时采购成为医疗机构管理工作的难点。为给医疗机构提

供新型抗肿瘤药物的临时采购依据,规范临时采购工作流程,提高临时采购效率和医院药事管理效率,提高患者用药的安全性和合理性,由上海市医院协会临床药事管理专业委员会牵头,江苏省医院协会医院药事管理专业委员会、浙江省医院协会药事管理专业委员会和安徽省医院协会药事管理专业委员会共同组织编写了《长三角基于药品快速评估的新型抗肿瘤药物临时采购专家共识》(以下简称《共识》),并于2023年6月发表^[6]。为加深对《共识》的认识和理解,促进《共识》的推广应用,特以1例临时采购的卡非佐米开展实例评估,以促进《共识》的进一步完善,提升医疗机构新型抗肿瘤药物临时采购的管理水平。现报道如下。

*基金项目:国家自然科学基金[82274151];上海市医院协会抗肿瘤药物临床应用管理项目[YS2021001]。

第一作者:陈娟,女,硕士研究生,药师,研究方向为肿瘤药学与临床药学,(电子信箱)chenjuan2017@sjtu.edu.cn。

[△]通信作者:郭澄,男,博士研究生,主任药师,研究方向为药事管理学与临床药学,(电子信箱)guopharm@126.com。

1 新型抗肿瘤药物临时采购的快速评估方法解读

1.1 《共识》基本情况

《共识》推荐对临时采购的新型抗肿瘤药物开展药品快速评估,并根据评估结果给出审批意见,为后续临时采购审批提供依据。评估内容包括临时采购的必要性、药品的有效性、安全性、经济性、创新性,以及其他共6个维度。其中,必要性为综合性结果,故调整《共识》中的评估顺序,将必要性放在最后评估。评估总分为100分,评估分值不低于60分的药品推荐通过快速评估。

1.2 有效性评估

证据级别:若患者的诊断符合待采购药品国内外药品说明书适应证,则评估为最高分(15分);若为超国内外药品说明书用药,则根据是否有诊疗规范或诊疗路径、临床指南、专家共识推荐评分,所占分值依次递减,这3项分别要求为国家卫生行政部门、高级别权威学会和各专业学会发布的高级别循证依据。

临床效果:根据《共识》,同类可替代药品指已在中国上市的同通用名药品或主要适应证可替代药品,包括院内已有品种及院内未配备品种,且无论患者是否使用过。其中,主要适应证可替代药品的作用机制和药理作用与申请药品应相同或相似。为确保评估的同质化和标准化,对部分药品是否属于同类可替代药品进行统一判断,即同适应证的免疫治疗药物属同类可替代药品,如靶向程序性死亡受体1(PD-1)药物斯鲁利单抗和靶向细胞程序性死亡-配体1(PD-L1)药物阿得贝利单抗对于广泛期小细胞肺癌一线治疗为同类可替代药;抗体偶联药物(ADC)和其抗体部分药物不属于同类可替代药品,如恩美曲妥珠单抗和曲妥珠单抗虽都用于治疗人表皮生长因子受体2(HER2)阳性乳腺癌,但不属于同类可替代药品。确定了待采购的同类可替代药品后,根据各药品说明书、Meta分析/系统综述、大型临床研究数据比较待采购药品和其同类替代药品的临床疗效,优先考虑直接比较证据,次要考虑间接比较证据。没有同类可替代药品的临床效果默认为满分(7分)。

1.3 安全性评估

严重药品不良反应(ADR)发生率:根据《共识》,严重ADR发生率指不良事件通用术语标准5.0版(CTCAE 5.0)3级及以上ADR。主要依据药品说明书和大型临床研究数据,根据严重ADR发生率的高低分别赋予不同分值,发生率越高则评分越低。药品说明书中无总体严重ADR发生率,则以3级及以上ADR发生率最高的进行评分。

药品相互作用:根据药品的理化性质、代谢酶、转运体、靶点或疾病介导的相互作用评估为“药品相互作用少,一般无需调整用药剂量”和“药品相互作用多,需

调整用药剂量或禁止使用”2个层次,可从药品说明书、各国药典、文献数据库等获取相关资料。

用药警示:用药警示信息包括国内外药品说明书黑框警示信息和国内外药品监督管理部门发布的药品安全警示信息。

1.4 经济性评估

与同类可替代药品的日均治疗费用比较:日均治疗费用=最小计量单位的价格×对应品规的日均治疗量。以拟采购单次疗程的费用和时间计算;药品价格以当地药品采购平台挂网价格或本医疗机构零售价格为准,不考虑赠药政策对药品成本的影响。无同类可替代药品,经济性评估默认为满分(14分);仅有1种同类可替代药品,评分采取就高原则,即若日均治疗费用高于同类可替代药品,则评估为7分,反之则评估为满分(14分)。

1.5 创新性评估

一致性评估:是否为原研药、是否通过一致性评价,可通过国家药品监督管理局(NMPA)或国家药品监督管理局药品审评中心(CDE)官网查询。

是否有新的作用机制:通过药品说明书、药品注册分类信息、检索文献等综合判断,如药物有新的作用靶点,但不包括新剂型和新的给药方式。

是否填补临床治疗空白:填补空白是指能填补国内该疾病领域的临床治疗空白,改变无药可用的困境^[7],如同适应证下无同类可替代药品。

是否纳入优先审评审批:可通过CDE官网查询药品上市前是否纳入优先审评审批。

1.6 其他评估

医保目录:依据国家医疗保障局、人力资源社会保障部最新印发的《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》,现行版本为2023年版。

国家基本药物目录:依据国家卫生健康委员会和国家中医药管理局最新发布的《国家基本药物目录》,现行版本为2018年版。

集中带量采购品种:依据国家医疗保障局最新发布的《集中采购药品目录》《省际联盟药品集中带量采购目录》。

1.7 必要性评估

必要性评估为结合有效性、安全性、经济性评估结果及本医疗机构同类可替代药品配备情况的综合性评估。待采购药品无同类可替代药品则评为满分(27分);相较于同类可替代药品的有效性或经济性有优势,即为有优势。

2 快速评估实例

2.1 患者与药品信息

血液科患者,男,体表面积为 1.76 m^2 ,2023年1月经实验室检查、血液检查、骨髓穿刺等诊断为多发性骨

髓瘤。免疫球蛋白 A(IgA) λ 型, Durie - Salmon 分期为 II 期 (DS II 期), International Staging System 分期为 I 期 (ISS I 期)。血清免疫检验示: IgG 3.77 g/L, IgA 43.70 g/L, IgM < 0.182 g/L, κ 轻链 0.85 g/L, λ 轻链 9.53 g/L, κ/λ 为 0.09。免疫组化示: CK(-), CD38(+), CD56(+), CD138(+), Kappa(-), Lambda(部分+), MUM1(+), Ki67(40%+)。2023 年 1 月起行硼替佐米 + 来那度胺 + 地塞米松 (VRD) 方案治疗 3 个疗程后疾病进展; 4 月申请临时采购注射用卡非佐米, 拟行卡非佐米 + 地塞米松 (KD) 方案治疗。注射用卡非佐米为蛋白酶体抑制剂, 国内批准适应证为多发性骨髓瘤, 上海市阳光医药采购平台挂网价格为 2 196.00 元 (规格为每瓶 60 mg)。

2.2 有效性评估结果

证据级别: 注射用卡非佐米国内获批适应证为与地塞米松联合治疗复发或难治性多发性骨髓瘤成人患者, 患者既往至少接受过 2 种治疗, 包括蛋白酶体抑制剂和免疫调节剂。该患者诊断为多发性骨髓瘤复发, 且既往接受过蛋白酶体抑制剂和免疫调节剂治疗, 符合药品说明书适应证要求。此项评分为 15 分。

临床效果: 目前国内上市的蛋白酶体抑制剂有硼替佐米、卡非佐米和伊沙佐米, 均适用于治疗复发或难治性多发性骨髓瘤成人患者^[8-9]。硼替佐米为第 1 代蛋白酶体抑制剂, 适用于新发和复发或难治性多发性骨髓瘤的一线治疗, 临床广泛用于多发性骨髓瘤的治疗, 其耐药性是影响疗效的主要问题^[10]; 卡非佐米为新一代蛋白酶体抑制剂, 能选择性不可逆地结合 20S 蛋白酶体的 β_5 亚基^[11]; 伊沙佐米为首个口服型蛋白酶体抑制剂, 能可逆性结合 20S 蛋白酶体的 β_5 亚基^[12-13]。卡非佐米和伊沙佐米均为多发性骨髓瘤的二线治疗用药, 适用于硼替佐米耐药的多发性骨髓瘤患者^[14], 故卡非佐米的同类可替代药品为伊沙佐米。网状 Meta 分析结果显示, 在复发难治性多发骨髓瘤的治疗中, 卡非佐米方案的客观缓解率 (ORR) 优于伊沙佐米方案^[15-16]。在卡非佐米 ASPIRE 临床研究中, 卡非佐米组较安慰剂对照组的完全缓解率 (CR) 提升了 22.5%^[17], 总生存期 (OS) 延长了 7.9 个月, 无进展生存期 (PFS) 延长了 9.5 个月^[18]。在伊沙佐米 TOURMALINE - MM1 临床研究中, 伊沙佐米组较安慰剂对照组的 CR 提升了 5%, OS 无显著差异, PFS 延长了 5.9 个月^[19-20]。根据以上网状 Meta 分析结果和患者基线相近的非“头对头”临床研究比较, 对于复发难治性多发骨髓瘤, 卡非佐米的疗效优于伊沙佐米。此项评分为 7 分。

2.3 安全性评估结果

严重 ADR 发生率: 根据注射用卡非佐米药品说明

书, 卡非佐米特定 ADR 为心脏毒性, 包括心力衰竭、心肌梗死和心肌缺血 (3 级及以上 ADR 发生率分别约为 3%, 1%, < 1%); 可能发生的严重 ADR 包括心力衰竭、心肌梗死、心脏骤停、心肌缺血、间质性肺病、急性呼吸衰竭、高血压 (包括高血压危象)、胃肠道出血、血小板减少症等, 其中 3 级及以上血小板减少症发生率约为 20%。此项评分为 1 分。

药品相互作用: 卡非佐米主要通过肽酶和环氧化物水解酶代谢, 受 P - 糖蛋白 (P - gp) 或细胞色素 P450、乳腺癌耐药蛋白 (BCRP) 抑制剂 / 诱导剂的影响小, 其药品相互作用相对较少, 与有机阴离子转运多肽 1B1 (OATP1B1) 和尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶 UGT1A1 底物发生临床相关的相互作用的可能性较低^[21-23], 故卡非佐米的药品相互作用相对较少。此项评分为 7 分。

用药警示: 各国药品监督管理部门发布了多项卡非佐米的用药警示。2019 年 8 月 19 日, 英国药品和保健品管理局 (MHRA) 发布公告, 提示卡非佐米有导致致命性心脏事件的潜在风险^[24]。2020 年 3 月, 加拿大卫生部 (Health Canada) 发布信息称, 对卡非佐米药品说明书的安全性信息增加了有关乙肝病毒感染复发和进行性多灶性白质脑病 (PML) 的风险提示^[25]。此项评分为 4 分。

2.4 经济性评估结果

与同类可替代药品日均治疗费用比较: 枸橼酸伊沙佐米胶囊与来那度胺和地塞米松联合用于复发性多发性骨髓瘤的用法用量为每次 4 mg, 每 28 天为 1 个治疗周期, 每个周期内给药 3 次, 则用量为每 28 天 1 盒, 日均治疗费用为 528.53 元。注射用卡非佐米联合地塞米松用于复发性多发性骨髓瘤用法用量为 27 mg / m², 该患者体表面积以 1.76 m² 计算, 故每次用药 47.52 mg (1 瓶), 每 28 天为 1 个治疗周期, 每个周期内给药 6 次, 则用量为每 28 天 6 瓶, 日均治疗费用为 470.57 元。因此, 伊沙佐米用于复发性多发性骨髓瘤的日均治疗费用高于卡非佐米, 详见表 1。此项评分为 14 分。

表 1 卡非佐米与伊沙佐米用于复发性多发性骨髓瘤的日均治疗费用
Tab.1 Daily cost of carfizomib and ixazomib in the treatment of recurrent multiple myeloma

药品名称	规格	厂家	价格 (元/盒)	治疗周 期(d)	用量	日均治疗 费用(元)
注射用卡非佐米	60 mg × 1 瓶 / 盒	美国 Amgen 公司	2 196.00	28	6 瓶	470.57
枸橼酸伊沙佐米胶囊	4 mg × 3 粒 / 盒	日本 Takeda 公司	14 798.77	28	1 盒	528.53

2.5 创新性评估结果

注射用卡非佐米由美国 Amgen 公司原研生产, 一致性评价评分为 3 分。蛋白酶体是一种多蛋白复合酶, 参与泛素化蛋白质的降解。大部分蛋白酶体为 26S 蛋白

酶体,由20S催化核心和19S调节亚基组成,20S催化核心包括3个蛋白质降解活性位点(β_1 , β_2 , β_5)。硼替佐米、卡非佐米和伊沙佐米均主要作用于 β_5 位点^[26],故卡非佐米无新的作用机制。卡非佐米未填补临床治疗空白,CDE官网查询其上市前未纳入优先审评审批。此项综合评分为3分。

2.6 其他评估结果

卡非佐米为国家医保谈判药品,协议有效期为2023年3月1日至2024年12月31日,非国家基本药物,非集中带量采购品种。此项综合评分为3分。

2.7 必要性评估结果

综合2.2至2.6项下评估结果可知,对硼替佐米耐药复发或难治性多发性骨髓瘤患者,卡非佐米方案较我院已有卡非佐米同类可替代药品伊沙佐米方案能获得更长的生存期,且日均治疗费用更低,有效性和经济性均更有优势。此项评分为18分。

2.8 该患者药品快速评估结果

该患者申请临时采购的卡非佐米药品快速评估综合性评分为72分(见图1),有效性和经济性较同类可替代药品伊沙佐米均有优势,具有临时采购的必要性,药学评估意见为建议采购。

3 结语

《共识》从规范管理流程、明确卫生技术评估方法内容、开展临床用药后评估3个层次为新型抗肿瘤药物的临时采购提供了全程、闭环的管理方法。本研究中对《共识》中药品快速评估方法进行了解读,并以1例卡非佐米的临时采购申请实例,详细解读了具体的评估方法,有利于加深对《共识》的认识和理解。《共识》中临时采购药品快速评估方法全面,包括了必要性、有效性、安全性、经济性、创新性和其他6个维度,并结合了患者的诊断和治疗史,更个体化和专一化,更适合临时采购药品的评估。这种全面的方法更考验评估药师对患者诊疗信息和最新药品政策的了解,也存在耗时稍长等问题,可在保证评估质量的基础上进一步优化。

《共识》的应用需注意以下3个方面:1)药品快速评估应注意时效性,药品医保目录和药品价格的调整、新的同类可替代药品的上市等均会影响药品的经济性和临时采购的必要性等,从而影响最终的评估结果;2)不同区域、不同等级医疗机构的临时采购工作内容存在差异,药品快速评估的指标和权重可根据各医疗机构实际工作需求适当增减和调整;3)各医疗机构可参考《共识》中的用药后评估方法,适当开展临时采购药品用药后的有效性、安全性和经济性评估,用药后评估结果可为后期药品的临时采购快速评估及临时采购药品转为常规药品目录提供科学的决策依据。

但《共识》中对于已临时采购但申购患者无法继续使用药品的规范化管理,针对门诊患者临时采购新型抗肿瘤药物的专项管理措施,以及对于何时需要开展药品快速评估、用药后评估和药事会评估的进一步明确说明等内容仍需进一步完善。鉴于PDCA循环管理法在医疗机构药事管理中的广泛应用和有效性^[27-28],在后续工作中建议可运用这一方法继续完善《共识》中关于临时采购用药的全程闭环管理,以形成更高级别的循证依据。

参考文献

- [1] HAN BF, ZHENG RS, ZENG HM, et al. [Cancer incidence and mortality in China, 2022][J]. J Natl Cancer Cent, 2024, 4(1): 47-53.
- [2] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 新型抗肿瘤药物临床应用基本原则——2023版新型抗肿瘤药物临床应用指导原则[J]. 中国合理用药探索, 2024, 21(1): 25-28.
- [3] WU Q, QIAN W, SUN X, et al. Small-molecule inhibitors, immune checkpoint inhibitors, and more: FDA-approved novel therapeutic drugs for solid tumors from 1991 to 2021[J]. J Hematol Oncol, 2022, 15(1): 143.
- [4] 中华人民共和国卫生部. 处方管理办法[J]. 法律与医学杂志, 2007, 14(1): 118-122.
- [5] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 新型抗肿瘤药物临床应用指导原则(2018年版)[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2019, 5(1): 35-54.
- [6] 《长三角基于药品快速评估的新型抗肿瘤药物临时采购专家共识》专家组. 长三角基于药品快速评估的新型抗肿瘤药物临时采购专家共识[J]. 中国药业, 2023, 32(11): 1-8.
- [7] 丁锦希, 李 轶, 韩晓睿, 等. 国家医保目录动态调整机制的改革成效与发展思路[J]. 中国医疗保险, 2021(5): 40-46.
- [8] FRICKER LD. Proteasome Inhibitor Drugs[J]. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 2020, 60: 457-476.
- [9] VAN DE DONCK N, PAWLYN C, YONG KL. Multiple myeloma[J]. Lancet, 2021, 397(10272): 410-427.
- [10] SCOTT K, HAYDEN PJ, WILL A, et al. Bortezomib for the treatment of multiple myeloma[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2016, 4(4): D10816.
- [11] MCCORMACK PL. Carfilzomib: in relapsed, or relapsed and refractory, multiple myeloma[J]. Drugs, 2012, 72(15): 2023-2032.
- [12] SHIRLEY M. Ixazomib: First Global Approval[J]. Drugs, 2016, 76(3): 405-411.
- [13] ZHOU X, XU R, WU Y, et al. The role of proteasomes in tumorigenesis[J]. Genes Dis, 2024, 11(4): 101070.
- [14] KUMAR SK, CALLANDER NS, ADEKOLA K, et al. Multiple Myeloma, Version 2. 2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2023, 21(12): 1281-1301.
- [15] CHEN H, CHEN H, ZHOU Y, et al. Comparative efficacy of

新型抗肿瘤药物临时采购快速评估表				
评分指标(总分)	评分项(分)	评分细则	分值	注射用卡非佐米(分)
一、有效性(22)	证据级别(15)	符合国内外药品说明书	15	15
		国家级诊疗规范或诊疗路径推荐	12	
		指南Ⅰ级推荐	10	
		指南Ⅱ级及以下推荐	8	
		专家共识推荐	6	
		以上均无	4	
	临床效果(7)	较同类可替代药品治疗效果更好	7	7
		较同类可替代药品治疗效果无明显优势	3	
二、安全性(21)	严重药品不良反应[不良事件通用术语标准5.0版(CTCAE 5.0)3级及以上]发生率(7)	< 1%	7	
		1%~10%	4	
		> 10%	1	1
	药品相互作用(7)	药品相互作用少,一般无需调整用药剂量	7	7
		药品相互作用多,需调整用药剂量或禁止使用	4	
	用药警示(7)	无特别用药警示	7	
		有用药警示	4	4
三、经济性(14)	与同类可替代药品日均治疗费用比较(14)	药费排名居后30%	14	14
		居中	7	
		药费排名居前30%	0	
四、创新性(9)	一致性评价(3)	原研药品 / 参比药品	3	3
		通过一致性评价的仿制药	1	
		未通过一致性评价的仿制药	0	
	是否有新的作用机制(2)	是	2	
		否	0	0
	是否填补临床治疗空白(2)	是	2	
		否	0	0
	是否纳入优先审评审批(2)	是	2	
		否	0	0
五、其他(7)	医保(3)	国家医保谈判药品	3	3
		国家医保甲类或乙类	1	
		不在医保药品目录	0	
	国家基本药物目录(2)	是	2	
		否	0	0
	集中带量采购品种(2)	国家组织药品集中带量采购品种	2	
		省际联盟集中带量采购品种	1	
		以上均不是	0	0
六、必要性(27)	本院药品目录是否有同类可替代药品(27)	无同类可替代药品	27	
		有同类可替代药品且有优势	18	18
		有同类可替代药品但无优势	9	
总分			100	72

图1 1例患者卡非佐米临时采购快速评估结果

Fig.1 Rapid evaluation result for temporary procurement of carfizomib for a patient

novel – drugs combined therapeutic regimens on relapsed / refractory multiple myeloma : a network Meta – analysis [J] . Hematology , 2023 , 28 (1) : 2225342 .

[16] DERSARKISSIAN M , CRANMER H , DABORA J , et al .

Network meta – analysis of efficacy of ixazomib , lenalidomide , and dexamethasone in relapsed / refractory multiple myeloma [J] . Hematology , 2023 , 28 (1) : 2156731 .

[17] STEWART AK , RAJKUMAR SV , DIMOPOULOS MA , et al .