

纳武利尤单抗联合伊匹木单抗一线治疗不可切除恶性胸膜间皮瘤的经济性评价[△]

杜恽^{1,2*}, 蒋蓉^{1,2}, 申建^{1,2}, 邵蓉^{1,2#}(1.中国药科大学药品监管科学研究院,南京 211198;2.国家药品监督管理局药品监管创新与评价重点实验室,南京 211198)

中图分类号 R956 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2022)16-1995-06
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2022.16.14



摘要 目的 评价纳武利尤单抗联合伊匹木单抗一线治疗不可切除恶性胸膜间皮瘤(MPM)的经济性。方法 从我国医疗保健系统角度出发,构建分区生存模型,采用成本-效用分析法比较纳武利尤单抗联合伊匹木单抗(双免疫治疗方案)对比化疗一线治疗不可切除MPM的经济性。临床数据来自CheckMate 743研究,直接医疗成本包括药品费用、疾病管理费用和不良反应处理费用,成本和效用均按照5%的贴现率进行贴现。意愿支付阈值为3倍我国2021年人均国内生产总值(GDP)[242 928元/质量调整生命年(QALY)]。通过情境分析比较双免疫治疗组患者接受赠药时这2种方案的经济性;通过单因素敏感性分析和概率敏感性分析评价研究结果的稳健性。结果 基础分析结果表明,双免疫治疗方案的总成本高于化疗方案,同时效果也优于化疗方案,增量成本-效果比(ICER)为417 122.2元/QALY,高于意愿支付阈值,双免疫治疗方案相比于化疗方案不具有经济性。患者在接受赠药的情况下,双免疫治疗方案的成本为327 454.5元,ICER为75 664.1元/QALY,低于意愿支付阈值,结果发生反转。单因素敏感性分析显示,无进展生存和疾病进展状态的效用值以及纳武利尤单抗价格等对ICER值影响较大;概率敏感性分析提示,基础分析结果稳健性较好。结论 在3倍我国2021年人均GDP的支付意愿阈值下,相比于化疗方案,纳武利尤单抗联合伊匹木单抗一线治疗不可切除的MPM不具有经济性。但若患者接受赠药,则双免疫治疗方案更具有经济性。

关键词 纳武利尤单抗;伊匹木单抗;分区生存模型;恶性胸膜间皮瘤;成本-效用分析

Economic evaluation of nivolumab combined with ipilimumab in the first-line treatment of unresectable malignant pleural mesothelioma

DU Yi^{1,2}, JIANG Rong^{1,2}, SHEN Jian^{1,2}, SHAO Rong^{1,2}(1. Institute of Regulatory Sciences, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China; 2. NMPA Key Laboratory for Drug Regulatory Innovation and Evaluation, Nanjing 211198, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To evaluate the cost-effectiveness of nivolumab combined with ipilimumab in the first-line treatment of unresectable malignant pleural mesothelioma (MPM). **METHODS** From the perspective of healthcare system, a partitioned survival model were developed, the cost-effectiveness of nivolumab combined with ipilimumab (dual-immunotherapy plan) versus chemotherapy in the first-line treatment of unresectable MPM by cost-utility analysis. Clinical trial data were collected from CheckMate 743 study. Direct medical cost included drug costs, disease management cost and cost of treatment of adverse reactions. Costs and utilities were discounted at an annual rate of 5%. The willingness to pay threshold was 3 times of gross domestic product (GDP) per capita in 2021 [242 928 yuan/QALY (quality-adjusted life year)]. Scenario analysis was used to analyze and compare the two regimens under the scenario of complimentary drug for patients in dual-immunotherapy group. The robustness of the findings was evaluated by one-way sensitivity analysis and probabilistic sensitivity analysis. **RESULTS** Baseline analysis results showed that total cost of dual-immunotherapy regimen was higher than that of chemotherapy regimen, and the utility was also better than that of chemotherapy plan; the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) was 417 122.2 yuan/QALY, which was higher than the willingness to pay threshold; the dual-immunotherapy regimen was not cost-effective compared to the chemotherapy regimen. Under the scenario of complimentary drug, the cost of dual-immunotherapy was 327 454.5 yuan, ICER was 75 664.1 yuan/QALY, which was lower than the willingness to pay threshold and resulted in a reversal of the baseline analysis. One-way sensitivity analysis showed that under the health states of progression free survival and progressive disease, utility value and the price of nivolumab had a greater impact on the ICER value. Probabilistic sensitivity analysis showed that the results of baseline analysis were robust. **CONCLUSIONS** At a willingness to pay threshold of 3 times of GDP per capita in

△ 基金项目 国家社会科学基金重大项目(No.15ZDB167)

* 第一作者 硕士研究生。研究方向:医药政策与法规、药物经济学。E-mail:duyi_better@163.com

通信作者 教授,博士生导师,博士。研究方向:医药政策与法规、药事管理、药品监管等。电话:025-86185287。E-mail:shaorong118@163.com

2021, nivolumab combined with ipilimumab is not cost-effective compared with chemotherapy regimen in the first-line treatment of unresectable MPM. However, if patients receive complimentary drugs, the dual-immunotherapy regimen is cost-effective.

KEYWORDS nivolumab; ipilimumab; partitioned survival model; malignant pleural mesothelioma; cost-utility analysis

恶性胸膜间皮瘤(malignant pleural mesothelioma, MPM)是一种来源于胸膜间皮的罕见恶性肿瘤,具有高度的侵袭性与致死性^[1]。MPM患者预后差且发病率逐年升高,已成为世界性的卫生难题^[2]。MPM的发病通常与接触石棉有关,因石棉暴露主要发生在工作场所,故MPM也被列为职业病^[3]。中国是石棉生产和使用大国,早些年,我国MPM的发病率为0.3/10万~0.5/10万^[4],近些年MPM的发病率有所上升,预计将在2015—2025年达到高峰^[5]。目前我国每年确诊患有MPM的约为3 000人,占亚洲新发病例总数的1/3^[1]。

MPM预后较差,既往未经治疗的晚期或转移性MPM患者的中位生存时间为12~14个月,5年生存率约为10%^[1]。只有极少数的MPM患者具备手术指征,大多数患者以药物治疗为主,其中化疗是MPM的主要治疗手段。中国医师协会肿瘤多学科诊疗专业委员会发布的《中国恶性胸膜间皮瘤临床诊疗指南(2021版)》推荐采用培美曲塞联合铂类药物(通常使用卡铂或顺铂)进行治疗^[6]。近年来,纳武利尤单抗注射液与伊匹木单抗注射液2种免疫检查点抑制剂联合使用的双免疫疗法为MPM患者带来了明显的生存获益——一项全球多国家、多中心、开放标签、随机对照Ⅲ期试验(CheckMate 743研究)表明,与化疗相比,使用双免疫疗法一线治疗能为MPM患者带来显著且持久的总生存获益——双免疫治疗组的中位总生存期(overall survival, OS)较化疗组显著延长,2年生存率也显著提高^[7]。

2021年10月,伊匹木单抗注射液在中国上市,适应证为联合纳武利尤单抗注射液用于治疗不可手术切除的、初治的非上皮样恶性MPM成人患者。目前伊匹木单抗和纳武利尤单抗并未纳入医保,其高昂的药价影响了患者的可及性。而化疗方案中的培美曲塞、卡铂和顺铂均被纳入医保,治疗费用相对较低。为进一步确定双免疫疗法相比化疗用于中国MPM患者一线治疗的经济性,本研究从中国医疗保健系统的角度出发,构建分区生存模型(partitioned survival model, PSM),采用成本-效果分析法评估2种方案的经济性,以期为临床用药和相关卫生决策提供参考。

1 资料与方法

1.1 目标人群

本研究的目标人群为我国18岁及以上、经组织学检查证实为不可切除的MPM、不能接受手术或不接受化疗的患者,美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)评分为0~1。

1.2 治疗方案

双免疫治疗组患者静脉滴注纳武利尤单抗注射液3 mg/kg,每2周1次+伊匹木单抗注射液1 mg/kg,每6周1次。化疗组患者静脉滴注顺铂(75 mg/m²)或卡铂(血药浓度时间曲线下面积为5 mg·min/mL)+培美曲塞(500 mg/m²),每3周1次。

1.3 研究模型

PSM在国外被广泛应用于晚期或转移性癌症治疗的经济性评估^[8]。相比于马尔科夫(Markov)模型,PSM可直接从生存曲线中获取各状态的人数分布,无须计算状态间的转移概率,且避免了无记忆、自然死亡率等假设,可更加准确地模拟疾病事件^[9]。因此,本研究构建了包括无进展生存(progression-free survival, PFS)、疾病进展(progressive disease, PD)和死亡3种疾病健康状态的PSM模型,模型结构见图1。假设模拟队列均在PFS状态下进入模型,且3种健康状态互斥。以CheckMate 743研究的给药周期6周为循环周期,模拟时限为患者终身。根据《中国药物经济学评价指南(2020)》推荐,成本和效果均采用5%的贴现率^[10]。

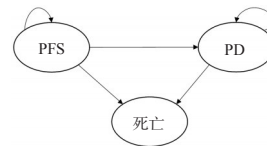


图1 三状态PSM模型结构

本研究的生存分析过程在Stata 16.0软件中完成,PSM的构建及成本-效用分析在Excel 2019软件中完成。

1.4 临床数据

本研究的临床数据来自CheckMate 743研究。由于CheckMate 743研究未公布中国受试者的独立数据,因此本研究使用该研究中所有患者的临床数据。

CheckMate 743研究中双免疫治疗组入组303例患者,化疗组入组302例患者,主要观察指标为OS,次要观察指标包括客观缓解率(objective response rate, ORR)、疾病控制率(disease control rate, DCR)、缓解持续时间(duration of overall response, DOR)和PFS。研究结果显示,双免疫治疗组和化疗组患者的中位OS分别为18.1、14.1个月,2年生存率分别为41%、27%,中位DOR分别为11.0、6.7个月。安全性方面,化疗组不良反应发生率略高于双免疫治疗组,双免疫治疗组最常见的不良反应为腹泻和皮肤瘙痒,化疗组为恶心、贫血、中性粒细胞减少症等。

1.5 模型参数

1.5.1 生存数据 使用Get Data Graph Digitizer软件对CheckMate 743研究发表的OS和PFS曲线进行数字化提取和整理。利用Stata 16.0软件重构生存曲线并进行外推,对比原始报道的中位OS、中位PFS以及相应的95%置信区间(confidence interval, CI)判断重构生存曲线的可靠性。结果见表1。

表1 原始生存曲线和重构生存曲线比较

组别	生存曲线	中位值(95%CI)	
		原始数据/月	重构数据/月
双免疫治疗组	中位OS	18.1(16.8~21.4)	18.0(16.7~21.4)
	中位PFS	6.8(5.6~7.4)	6.9(5.8~8.1)
化疗组	中位OS	14.1(12.4~16.2)	14.7(12.5~16.0)
	中位PFS	7.2(6.9~8.0)	7.2(7.0~8.2)

分别选取指数分布、Weibull分布、Log-normal分布、Log-logistic分布、Generalized Gamma分布进行生存曲线的参数分布拟合,并进行各曲线的视觉检验。结果见图2~图5。根据赤池信息准则(Akaike information criterion, AIC)和贝叶斯信息准则(Bayesian information criterion, BIC)进行拟合优度检验, AIC和BIC值越小越好。不同曲线的AIC和BIC数值见表2。根据选择的最优拟合分布,计算出生存函数,生存函数参数见表3。

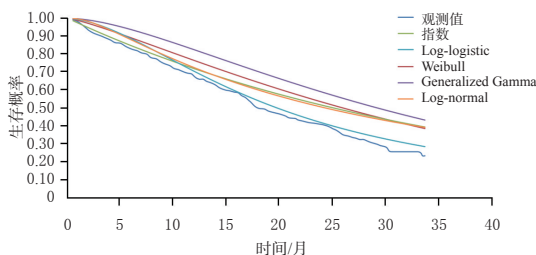


图2 双免疫治疗组OS曲线视觉检验图

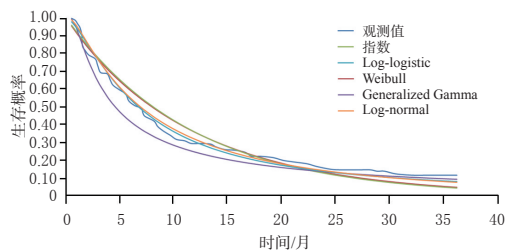


图3 双免疫治疗组PFS曲线视觉检验图

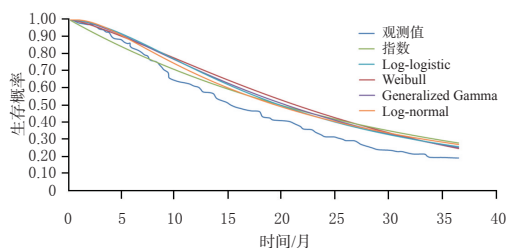


图4 化疗组OS曲线视觉检验图

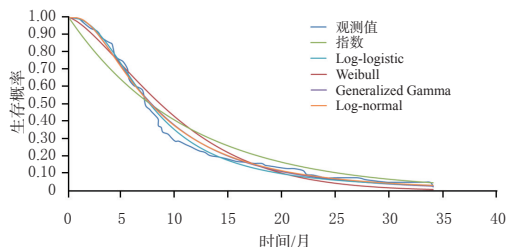


图5 化疗组PFS曲线视觉检验图

表2 各生存曲线的AIC和BIC检验数值

组别	生存曲线	拟合分布	OS曲线		PFS曲线	
			AIC	BIC	AIC	BIC
双免疫治疗组	OS曲线	指数	801.281 6	804.995 3	849.680 1	853.393 8
		Weibull	793.538 9	800.966 4	851.345 2	858.772 6
		Log-normal	806.546 8	813.974 3	808.553 6	815.981 1
		Log-logistic	800.642 6	808.070 1	818.008 9	825.436 4
化疗组	OS曲线	Generalized Gamma	795.529 0	806.670 2	797.891 1	809.032 3
		指数	770.028 4	773.738 8	637.221 9	640.932 4
		Weibull	752.870 8	760.291 6	599.526 4	606.947 3
		Log-normal	756.863 2	764.284 0	568.568 0	575.988 9
		Log-logistic	749.000 2	756.421 0	558.308 0	565.728 8
		Generalized Gamma	750.912 6	762.043 9	570.197 6	581.328 9

表3 各曲线最优拟合分布及分布参数

组别	生存曲线	最优拟合分布	形状参数	尺度参数	Kappa
双免疫治疗组	OS曲线	Weibull	1.221 7	0.019 24	/
	PFS曲线	Generalized Gamma	1.125 5	1.442 9	-0.902 8
化疗组	OS曲线	Log-logistic	0.578 1	2.660 8	/
	PFS曲线	Log-logistic	0.434 2	2.026 2	/

/: Weibull和Log-logistic分布无Kappa参数

1.5.2 成本和效用值 本研究从中国医疗保健系统角度出发,仅纳入直接医疗成本,不计算间接成本、隐形成本和其他外部性成本。本研究中,直接医疗成本包括药品费用、疾病管理费用和不良反应处理费用。

药品单价均来自药智网(<https://www.yaozh.com/>)。2022年大部分省市纳武利尤单抗的集采中标价格为4 586.74元(40 mg: 4 mL),伊匹木单抗目前仅有广东和广西的集采中标价格,均为28 000元(50 mg: 10 mL)。培美曲塞、顺铂和卡铂价格选取主要参考药品的剂型和规格,剂型和规格与用药方案一致的情况下选取最新的集采中标价格,若不一致则通过咨询临床医师或专家选择其他剂型和规格。

CheckMate 743研究中,化疗组302例患者中有75例(24.8%)给予顺铂,227例(75.2%)给予卡铂。因此,本研究假设75%的患者用卡铂,25%的患者用顺铂。

根据《中国居民营养与慢性病状况报告(2020年)》披露的数据,中国18岁及以上男性和女性居民的平均体质质量分别为69.6 kg和59.0 kg,参考CheckMate 743研究中的患者男女比例(男性77.2%,女性22.8%)计算本研究目标人群的加权平均体质质量为67 kg,并据此计算相应的药品用量和药品成本。

疾病管理费用包括门诊费、护理费、住院费和临终关怀费用。基于赵锦秀等^[11]对恶性肿瘤患者对临终关怀认识及需求的调查结果,本研究假设目标人群对临终关怀的需求比例为62.5%。在模型中,对进入到死亡状态的人群计算相应的临终关怀费用。

假设出现疲劳、肥胖和食欲减退等轻微不良反应不产生费用成本,本研究仅纳入CheckMate 743研究中3级及以上的不良反应,包括腹泻、恶心、贫血、嗜中性粒细胞减少症和血小板减少等。根据CheckMate 743研究结果,双免疫治疗组腹泻和血小板减少的发生率分别为3%和1%,未见恶心、贫血、嗜中性粒细胞减少症的发生;化疗组腹泻、恶心、贫血、嗜中性粒细胞减少症和血小板发生率分别为1%、2%、11%、15%和3%。

本研究的效果指标为质量调整生命年(quality-adjusted life years, QALYs)。Scherpereel等^[12]研究报告了CheckMate 743研究中患者的疾病相关健康效用值数据,PFS状态的效用值为0.82,PD状态的效用值为0.52。

模型中的成本和效用参数及其分布见表4。

表4 模型中的成本和效用参数及其分布

模型参数	基础值	下限	上限	分布	数据来源
药品费用/元					
纳武利尤单抗(40 mg:4 mL)	4 586.7	3 210.7	5 045.4	Gamma	药智网
伊匹木单抗(50 mg:10 mL)	28 000.0	19 600.0	30 800.0	Gamma	药智网
培美曲塞(0.5 g)	1 384.8	969.4	1 523.3	Gamma	药智网
顺铂(20 mg)	13.2	9.2	14.5	Gamma	药智网
卡铂(50 mg)	79.0	55.3	86.9	Gamma	药智网
疾病管理费用/元					
静脉输液费	8.0	5.6	10.4	Gamma	文献[13]
门诊费	20.0	14.0	26.0	Gamma	文献[13]
护理费	16.5	11.6	21.5	Gamma	文献[13]
住院费	6 864.3	4 805.0	8 923.5	Gamma	文献[14]
临终关怀费用	12 870.3	9 009.2	16 731.4	Gamma	文献[11]
不良反应处理费用/元					
腹泻	62.5	43.8	81.3	Gamma	文献[13]
恶心	452.0	316.4	587.6	Gamma	文献[15]
贫血	3 379.0	2 365.3	4 392.7	Gamma	文献[16]
嗜中性粒细胞减少症	6 338.9	4 437.2	8 240.5	Gamma	文献[13]
血小板减少	22 604.0	15 822.8	29 385.2	Gamma	文献[17]
双免疫治疗组不良反应处理费用	228.0	159.6	296.4	Gamma	/
化疗组不良反应处理费用	2 010.0	1 407.0	2 613.0	Gamma	/
效用值					
PFS	0.82	0.62	1.00	Beta	文献[12]
PD	0.52	0.36	0.74	Beta	文献[12]
贴现率/%					
成本	5	0	8	Constant	文献[10]
效用	5	0	8	Constant	文献[10]

1.6 情境分析

目前,纳武利尤单抗和伊匹木单抗在我国有患者援助项目。中国癌症基金会在“欧狄沃(纳武利尤单抗)患

者援助项目”中新增恶性MPM适应证,低收入及低保患者可自愿提出援助申请,援助方案为:患者在连续接受3次纳武利尤单抗治疗后,可获得后续最多3次治疗的免费药品援助;如仍需继续用药治疗且疾病未进展,可在再次连续接受3次治疗后,获得最多1个申请年度内剩余的药品援助,但1个申请年度内剩余药品援助的总次数最多不超过18次。患者在接受1次伊匹木单抗治疗后,可获得后续最多3次治疗的免费药品援助。本研究假设双免疫治疗组患者均会接受赠药,以评估该情境中2种方案的经济性。

1.7 阈值设定

根据世界卫生组织的建议^[18],本研究选取中国人均国内生产总值(gross domestic product, GDP)的3倍作为意愿支付(willingness-to-pay, WTP)阈值。根据国家统计局官网数据,2021年我国人均GDP为80 976元,故本研究设定WTP阈值为242 928元/QALY。

1.8 敏感性分析

分别使用单因素敏感性分析和概率敏感性分析评估模型参数的不确定性。将表4中的参数进行单因素敏感性分析,考虑到实际情况中药品种降价幅度比上升幅度大,因此药品价格的波动范围设定为向下浮动30%至向上浮动10%,疾病管理费用、不良反应处理费用的波动范围为±30%,效用值波动范围为95%CI的上下限,贴现率的波动范围为0~8%^[10]。参数波动范围见表4。单因素敏感性分析结果以旋风图的形式展现。

概率敏感性分析用于模拟多个不确定性参数同时发生变化时对分析结果的影响^[19]。本研究采用二阶蒙特卡洛模拟随机抽样1 000次进行迭代。概率敏感性分析结果以概率敏感性分析散点图和成本-效果可接受曲线呈现。

1.9 模型验证

模型由1位研究人员独立构建后,由另一位研究人员检查模型结构,并输入数据进行技术正确性验证;邀请临床专家对本研究的模型结构进行审查,以确定其是否适用于MPM患者及诊疗实际;邀请卫生经济学家审查本研究中经济性评估的方法和假设,确认参数选择的合理性,并测试每个参数输入模型是否会对模型结果产生影响。

2 结果

2.1 基础分析结果

基础分析结果见表5。由表5可见,双免疫治疗方案的总成本高于化疗方案,同时效果也优于化疗方案,

增量成本-效果比(incremental cost-effectiveness ratio, ICER)为417 122.2元/QALY,高于242 928元/QALY的WTP阈值,因此双免疫治疗方案相比于化疗方案不具有经济性。

表5 基础分析结果

治疗方案	成本/元	增量成本/元	效果/QALYs	增量效果/QALYs	ICER/(元/QALY)
双免疫治疗	723 361.2	483 636.2	5.04	1.16	417 122.2
化疗	239 725.0		3.88		

2.2 情境分析结果

情境分析结果见表6。在接受纳武利尤单抗和伊匹木单抗药品援助的情境下,双免疫治疗方案的成本为327 454.5元,相比基础分析结果中的成本降低了395 906.7元,ICER为75 664.1元/QALY,低于242 928元/QALY的WTP阈值,结果发生反转。可见,若患者均接受赠药计划,则双免疫疗法更具经济性。

表6 情境分析结果

治疗方案	成本/元	增量成本/元	效果/QALY	增量效果/QALYs	ICER/(元/QALY)
双免疫治疗	327 454.5	87 729.5	5.04	1.16	75 664.1
化疗	239 725.0		3.88		

2.3 单因素敏感性分析结果

单因素敏感性分析结果见图6。由图6可见,在本研究设定的参数变化范围内,对ICER影响最大的3个参数为PFS状态效用值、PD状态效用值及纳武利尤单抗注射液价格;而顺铂价格、双免疫治疗组不良反应处理费用及卡铂价格对ICER的影响幅度较小。

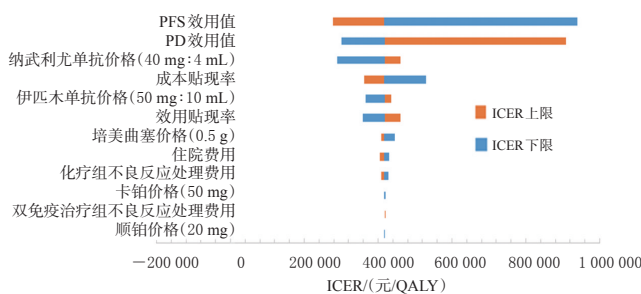


图6 单因素敏感性分析旋风图

2.4 概率敏感性分析结果

概率敏感性分析散点图和成本-效果可接受曲线分别见图7、图8。由图7可见,所有散点均处于第一象限,且大部分散点处于WTP阈值上方,表明双免疫治疗方案可以带来更多的获益,但同时成本更高;在3倍我国人均GDP的WTP阈值下,双免疫治疗方案不具有经济性的概率更大,提示基础分析结果稳健性较好。由图8可见,双免疫治疗方案开始具有经济性的ICER为391 518.0元/QALY,大于本研究设定的WTP阈值;随着WTP阈值的上升,双免疫治疗方案具有经济性的概率逐步增大。

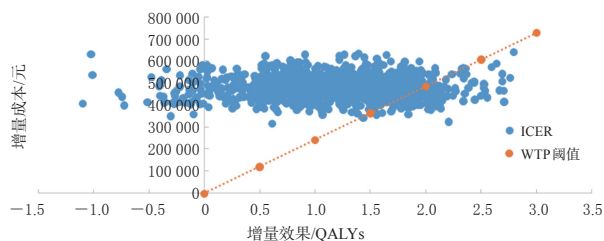


图7 概率敏感性分析散点图

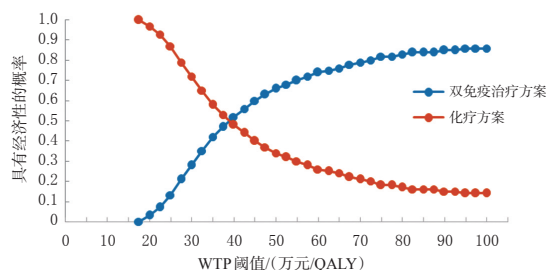


图8 成本-效果可接受曲线

3 讨论

本研究从我国医疗保健系统的角度出发,对纳武利尤单抗联合伊匹木单抗一线治疗不可切除MPM的经济性进行了评估。在3倍我国2021年人均GDP的WTP阈值下,相比化疗方案,双免疫治疗方案不具有经济性。但若患者接受赠药计划,结果将发生反转,双免疫治疗方案更具经济性。敏感性分析结果表明,不同疾病状态的效用值、纳武利尤单抗和伊匹木单抗的药品价格对ICER的影响较大。当WTP阈值大于391 518.0元/QALY时,双免疫治疗方案开始具有经济性。

本研究也有一定的局限性:(1)目前尚未见有学者对双免疫治疗组患者各状态的效用值进行研究,因此本研究对2组患者使用了相同的效用值。单因素敏感性分析结果显示,效用值对研究结果的影响较大。由于化疗组不良反应的发生率、严重程度和处理费用均高于双免疫治疗组,理论上化疗组的效用值会相对较低,双免疫治疗方案相对于化疗方案的ICER值会较当前结果降低,双免疫治疗方案相对于化疗方案的经济性会升高,但是因为缺少具体数值,因此尚无法估计效用值的变化是否会导致结果发生反转。(2)本研究临床数据来自CheckMate 743研究,该研究纳入患者来自21个国家,而本研究旨在研究在中国的用药背景下,纳武利尤单抗联合伊匹木单抗一线治疗MPM的经济性,研究角度为中国医疗保健系统,且成本数据均基于中国的价格水平。因此,本研究存在研究人群与目标人群不匹配的情况,可能会对结果的应用造成一定的影响。(3)在实际临床用药过程中,可能会出现由于治疗缓解而减少剂量的情况。在CheckMate 743研究中,化疗组允许减少剂量,而

双免疫治疗组不允许减少剂量。由于缺少减少剂量的相关数据,因此本研究假设2组患者的依从性均为100%,且不会中断用药,也不会减少剂量。这也可能导致本研究结果在实际中的应用受到限制。

综上所述,在3倍我国2021年人均GDP的WTP阈值下,相比化疗方案,双免疫治疗方案用于不可手术MPM的一线治疗不具有经济性;若患者接受赠药计划,则双免疫治疗方案更具有经济性。伊匹木单抗在中国刚上市,后续随着国家组织的价格谈判等工作的推进,其价格可能会大幅度降低。因此,纳武利尤单抗联合伊匹木单抗用于治疗MPM的经济性将有望提高。

参考文献

[1] 朱永基.双免疫疗法为恶性胸膜间皮瘤患者带来生存获益[N].健康报,2021-12-10(6).

[2] 陈阳育,张予辉,施焕中.恶性胸膜间皮瘤的管理[J].中华内科杂志,2021,60(11):1002-1004.

[3] 杨侃,胡文滕,韩彪. CAR-T在治疗恶性胸膜间皮瘤中的研究进展[J].新医学,2021,52(12):903-906.

[4] 王玉艳,张弘,白桦,等.恶性胸膜间皮瘤临床特征及分子标志物与预后的关系[J].中华结核和呼吸杂志,2013,36(3):162-168.

[5] 侯玉雪,李晓莉. Wnt7a与恶性肿瘤的关系及研究进展[J].实用肿瘤学杂志,2019,33(3):271-275.

[6] 中国医师协会肿瘤多学科诊疗专业委员会.中国恶性胸膜间皮瘤临床诊疗指南:2021版[J].中华肿瘤杂志,2021,43(4):383-394.

[7] BAAS P, SCHERPEREEL A, NOWAK A K, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial[J]. Lancet, 2021, 397(10272):375-386.

[8] 邵荣杰,唐文熙,马爱霞.分区生存模型在药物经济学评价中的应用[J].中国卫生经济,2019,38(9):60-63.

[9] 徐赫,马爱霞.基于分区生存模型的帕博利珠单抗单药与化疗一线治疗PD-L1肿瘤比例分数不同的非小细胞肺癌的成本-效果分析[J].中国医院药学杂志,2020,40(23):2468-2473.

[10] 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,2020:27.

[11] 赵锦秀,赵秀梅,罗羽.恶性肿瘤病人对临终关怀认识及需求的调查分析[J].西南国防医药,2009,19(1):156-158.

[12] SCHERPEREEL A, ANTONIA S, BAUTISTA Y, et al. LBA1 first-line nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) versus chemotherapy (chemo) for the treatment of unresectable malignant pleural mesothelioma (MPM): patient-reported outcomes (PROs) from CheckMate 743[J]. Ann Oncol, 2020, 31:S1441.

[13] 胡梦雪,高红婷,宁智鹏,等.帕博利珠单抗单药与化疗二线治疗晚期或转移性食管癌的成本-效果分析[J].中国医院药学杂志,2022,42(3):318-323.

[14] 黄先涛,靖超,赵丽娟,等.2015年—2017年某三级综合医院恶性肿瘤住院患者费用的影响因素[J].中国病案,2021,22(9):66-69.

[15] YANG F, FU Y, KUMAR A, et al. Cost-effectiveness analysis of camrelizumab in the second-line treatment for advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma in China[J]. Ann Transl Med, 2021, 9(15):1226.

[16] WU B, YE M, CHEN H F, et al. Costs of trastuzumab in combination with chemotherapy for HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer: an economic evaluation in the Chinese context[J]. Clin Ther, 2012, 34(2):468-479.

[17] WU B, DONG B J, XU Y J, et al. Economic evaluation of first-line treatments for metastatic renal cell carcinoma: a cost-effectiveness analysis in a health resource-limited setting[J]. PLoS One, 2012, 7(3):e32530.

[18] World Health Organization Commission on Macroeconomics and Health. Macroeconomics and health: investing in health for economic development[EB/OL]. (2001-01-01) [2022-03-01]. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42435/924154550X.pdf;sequence=1>.

[19] 刘佳,蒋亚文,倪惟一,等.抗VEGF类药物与传统激光疗法用于治疗糖尿病性黄斑水肿的药物经济学评价[J].中国药学杂志,2020,55(5):402-407.

(收稿日期:2022-03-07 修回日期:2022-07-11)

(编辑:孙冰)