

司来帕格治疗肺动脉高压的快速卫生技术评估^Δ

董文星^{1*}, 张喆¹, 王江², 许汝福¹, 楚明明¹, 张蓉^{1#} (1. 陆军军医大学第二附属医院药剂科, 重庆 400037; 2. 陆军军医大学第二附属医院心内科, 重庆 400037)

中图分类号 R956 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2022)20-2524-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2022.20.18



摘要 目的 评价司来帕格治疗肺动脉高压(PAH)的有效性、安全性和经济性。方法 计算机检索PubMed、Embase、Web of Science、Cochrane Library、Epistemonikos、SinoMed、中国知网、维普网、万方数据、中国生物医学文献数据库、国内外卫生技术评估机构官方网站及相关数据库,经文献筛选、资料提取、质量评价后,对纳入研究的结果进行描述性分析。结果与结论 共纳入7篇文献,包括6篇Meta分析和1篇药物经济学研究。有效性方面,司来帕格可改善患者运动耐量、血流动力学指标,并可降低临床恶化事件发生率和住院治疗率,但静脉/皮下途径的前列环素类似物在改善WHO心功能分级和降低全因死亡率方面的效果更佳($P<0.05$)。司来帕格与其他靶向药物对各项结局指标影响的差异均无统计学意义($P>0.05$)。安全性方面,司来帕格可增加一般不良反应事件的发生率和因无法耐受不良反应停药的发生率($P<0.05$),而与各类靶向药物比较的差异均无统计学意义($P>0.05$)。经济性方面,基于加拿大卫生体系背景,司来帕格治疗PAH不具有经济性;目前缺少基于我国国情的经济学研究。尚需进一步开展司来帕格和前列环素类药物在真实世界中疗效和经济性的对比研究。

关键词 司来帕格;肺动脉高压;快速卫生技术评估

Rapid health technology assessment of selexipag in the treatment of pulmonary arterial hypertension

DONG Wenxing¹, ZHANG Zhe¹, WANG Jiang², XU Rufu¹, CHU Mingming¹, ZHANG Rong¹ (1. Dept. of Pharmacy, the Second Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing 400037, China; 2. Dept. of Cardiology, the Second Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing 400037, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To evaluate the efficacy, safety, and economy of selexipag in the treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH). **METHODS** After literature screening, data extraction and quality evaluation, the results of included studies were analyzed descriptively by retrieving PubMed, Embase, Web of Science, Cochrane Library, Epistemonikos, SinoMed, CNKI, VIP, Wanfang data, CBM, official websites of domestic and foreign health technology assessment institutions and relevant database. **RESULTS & CONCLUSIONS** A total of 7 literature were included, involving 6 meta-analysis and 1 pharmacoeconomic study. In terms of efficacy, selexipag could improve patients' exercise tolerance and hemodynamic indexes, and reduced the incidence of clinical worsening events and hospitalization. However, intravenous/subcutaneous administration of prostacyclin analog had better effects in improving WHO functional class and reducing all-cause mortality ($P<0.05$). There were no statistically significant differences in the impact on outcome indexes between selexipag and other targeted agents ($P>0.05$). In terms of safety, the incidence of adverse drug events and drug withdrawal due to adverse reactions was increased by selexipag ($P<0.05$), but there were no significant differences between the effects of selexipag and other targeted drugs on adverse events, serious adverse events and drug withdrawal due to adverse reactions ($P>0.05$). In terms of economy, based on the background of Canada's health system, it was not economical for selexipag to treat PAH, and there was a lack of economic research based on China's national conditions. Further comparative studies on the efficacy and economics of selexipag and prostacyclins in the real world are needed.

KEYWORDS selexipag; pulmonary arterial hypertension; rapid health technology assessment

^Δ 基金项目“十三五”双重学科项目;重庆市临床药学重点专科(心血管专科)建设项目

* 第一作者 主管药师,硕士研究生。研究方向:临床药学、药物经济学。电话:023-68755401。E-mail:dong15696963253@163.com

通信作者 主任药师,博士生导师,博士。研究方向:医院药事管理。电话:023-68755580。E-mail:xqpharmacylab@126.com

肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension, PAH)被称为“心肺血管领域的癌症”,患者主要表现为呼吸困难、疲劳、头晕和胸痛,最终可发展为右心衰竭甚至死亡^[1]。《中国肺动脉高压诊断与治疗指南(2021版)》指出,全球成人PAH的发病率约为2.4/百万,患病率约为15/百万,但我国PAH的流行病学数据尚不清楚^[1]。

传统药物治疗时代,PAH患者的生存率低、预后差;自靶向药物在我国上市(2006年)后,PAH患者的生存率提升明显^[2]。治疗PAH的靶向药物分为五大类,主要作用于内皮素途径、一氧化氮途径和前列环素途径3条信号转导通路^[3]。作用于前列环素途径的药物包括前列环素类似物和前列环素受体激动剂,其中前列环素类似物(如依前列醇、曲前列尼尔、伊洛前列素)多经静脉或皮下途径给药,是WHO心功能IV级PAH患者的首选治疗药物^[4]。司来帕格是首个前列环素受体激动剂,虽作用于前列环素途径,但没有典型的前列环素结构,且该药及其主要活性代谢物只对前列环素受体具有高度靶向性,而对其他前列腺素受体无作用^[5],因此从理论上讲,司来帕格致前列腺素相关不良反应的发生风险低于前列环素类似物^[6]。司来帕格于2018年在我国上市,同年被国家药品监管部门纳入优先审评审批品种名单,被批准用于PAH(WHO第1组)的治疗。作为目前国内唯一作用于前列环素途径的口服药物,司来帕格具有明显的剂型优势,但其与作用于相同通路的前列环素类似物相比,是否存在临床疗效和经济性差异尚不明确。基于此,本研究使用快速卫生技术评估的方法,对司来帕格治疗PAH的疗效、安全性和经济性进行评估,以期为医疗决策提供参考,也为临床研究提供思路。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究对象 本研究纳入的患者均为PAH患者(WHO第1组)^[7]。

1.1.2 干预措施 试验组患者给予包含司来帕格的治疗方案;对照组患者给予安慰剂或其他靶向药物,如内皮素受体拮抗剂(endothelin receptor antagonists, ERA)、磷酸二酯酶5抑制剂(phosphodiesterase 5 inhibitors, PDE5i)、可溶性鸟苷酸环化酶(soluble guanylate cyclase stimulators, sGCs)激动剂、前列环素类似物等;两组患者的用药剂量、疗程和给药途径均不限。

1.1.3 结局指标 (1)有效性指标包括:运动耐量指标[6分钟步行距离(6-minute walking distance, 6MWD)、WHO心功能分级改善]、血流动力学指标[平均肺动脉压(mean pulmonaryarterial pressure, mPAP)、肺血管阻力(pulmonary vascular resistance, PVR)、心脏指数]和临床事件指标(全因死亡率、临床事件恶化率、住院治疗率)。(2)安全性指标包括:严重不良事件(serious adverse events, SAEs)发生率、一般不良事件(adverse events, AEs)发生率、因无法耐受不良反应停药发生率。(3)经济性指标包括:增量成本-效果比或增量成本-效用比(incremental cost-utility ratio, ICUR)。

1.1.4 研究类型 本研究纳入的文献类型包括卫生技术评估(health technology assessment, HTA)报告、系统评价(systematic review, SR)/Meta分析、药物经济学研究。语种限定为中文和英文。

1.1.5 排除标准 本研究的排除标准包括:(1)除PAH外,还包含肺高血压(pulmonary hypertension, PH)等其他临床分类的文献;(2)干预措施不包含司来帕格的文献;(3)未纳入上述结局指标的文献;(4)无法获取全文或重复的文献。

1.2 文献检索策略

计算机检索PubMed、Embase、Web of Science、Cochrane Library、Epistemonikos、SinoMed、中国知网、维普网、万方数据、中国生物医学文献数据库、国内外HTA机构官方网站及相关数据库,同时手工检索纳入研究的参考文献。中文检索词为“司来帕格”“优拓比”;英文检索词为“selexipag”“Uptravi”。采用主题词和自由词相结合的检索方式,检索时限均为各数据库建库起至2022年3月。

1.3 文献筛选、资料提取与质量评价

由2名研究者独立筛选文献并交叉核对。通过阅读标题和摘要进行初筛,在排除明显不相关的文献后,阅读全文并最终判断是否纳入。若出现分歧,则咨询第3位研究者。提取资料包括第一作者及发表时间、研究方法和目的、研究类型、研究数量、患者例数、干预措施、结局指标等。采用国际卫生技术评估组织协会制定的卫生技术评估一览表(HTA checklist)评价纳入HTA报告的质量^[8],采用系统性评价方法学质量评估工具(A measurement tool to assess systematic reviews, AMSTAR)评价纳入SR/Meta分析的质量^[9],采用卫生经济学评价报告标准共识(Consolidated health economic evaluation reporting standards, CHEERS)评价纳入经济学研究的质量^[10]。

1.4 数据分析

对于纳入研究的结果进行描述性分析。纳入的指标以危险比(risk ratio, RR)、比值比(odds ratio, OR)、均数差(mean difference, MD)、加权均数差(weighted mean difference, WMD)、95%置信区间(confidence interval, CI)表示。

2 结果

2.1 文献筛选结果

初检获得相关文献1556篇;经阅读摘要、标题及全文后,最终纳入7篇文献,其中6篇为Meta分析^[11-16]、1篇为药物经济学研究^[17]。文献筛选流程见图1。

2.2 纳入文献的基本特征

6篇Meta分析均只纳入了两项相同的随机对照试验(randomized controlled trials, RCTs)^[11-16],分别为Simonneau等^[18]和Sitbon等^[19]的研究。纳入文献的基本特征见表1(背景治疗指ERA和/或PDE5i,纳入文献在描述结论时均将干预措施表达为司来帕格)。

1篇药物经济学研究由加拿大药品和卫生技术局(Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH)于2017年发布,该研究从医疗支付方角度出

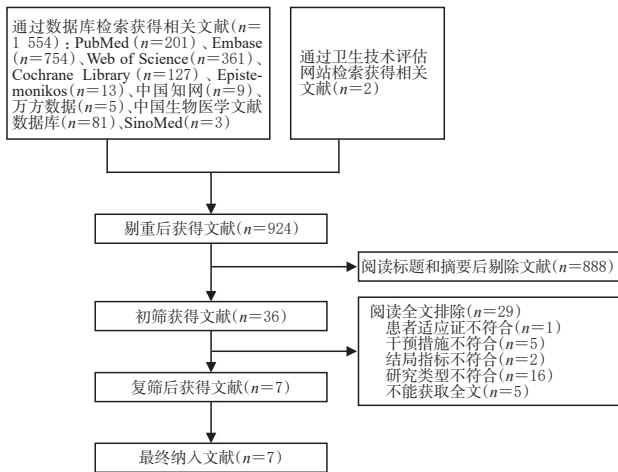


图1 文献筛选流程图

发,基于Markov模型,利用GRIPHON试验的结局指标,采用成本-效用分析方法就司来帕格联合ERA和/或PDE5i对比安慰剂联合ERA和/或PDE5i的经济性进行了评价^[17]。

2.3 纳入文献的质量评价

AMSTAR评价结果显示,4篇为高质量文献^[11,13-15],2篇为低质量文献^[12,16];CHEERS评价结果显示,1篇药物经济学研究质量较好^[17]。结果见表2、表3。

2.4 有效性评价

2.4.1 运动耐量指标 (1)6MWD:5篇Meta分析报道了6MWD^[11-12,14-16]。结果显示,司来帕格可增加患者的6MWD[MD=14,95%CI(3.4,24.0), $P<0.05$]^[15];虽然与安慰剂相比,其他靶向药物(ERA、PDE5i、前列腺素类似物、利奥西呱)均可增加患者的6MWD,但差异均无统计学意义($P>0.05$)^[11,16]。

(2)WHO心功能分级改善:3篇Meta分析报道了WHO心功能分级改善^[11,13,16]。结果显示,司来帕格可改善患者的WHO心功能分级[OR=1.55,95%CI(1.11,2.18), $P<0.05$];与司来帕格比较,静脉/皮下给予前列腺素类似物可改善患者的WHO心功能分级[OR=3.26,

95%CI(1.27,8.41), $P<0.05$]^[11];其他靶向药物与司来帕格比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)^[11,16]。

2.4.2 血流动力学指标 (1)mPAP:1篇Meta分析报道了mPAP^[16]。结果显示,司来帕格对患者mPAP的影响无统计学意义[WMD=-7.40,95%CI(-17.65,2.85), $P>0.05$];与其他靶向药物比较,差异亦无统计学意义($P>0.05$)^[16]。

(2)PVR:1篇Meta分析报道了PVR^[12]。结果显示,与曲前列尼尔比较,司来帕格可降低患者的PVR[MD=-350.14,95%CI(-630.46,-74.77), $P<0.05$];但与其他靶向药物比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)^[12]。

(3)心脏指数:2篇Meta分析报道了心脏指数^[12,15]。结果显示,司来帕格可改善患者的心脏指数[WMD=0.5,95%CI(0.3,0.7), $P<0.05$]^[15];但与其他靶向药物比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)^[12,15]。

2.4.3 临床事件指标 (1)全因死亡率:5篇Meta分析报道了全因死亡率^[11-13,15-16]。结果显示,司来帕格对全因死亡率的影响无统计学意义[RR=1.58,95%CI(0.88,2.82), $P>0.05$]^[11];与静脉/皮下给予前列腺素类似物比较,该药可增加患者的全因死亡率[OR=2.75,95%CI(1.18,6.40), $P<0.05$]^[11-12,16];与其他靶向药物比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)^[11-13,15-16]。

(2)临床事件恶化和住院治疗率:3篇Meta分析均报道了临床事件恶化和住院治疗率^[11-13]。结果显示,司来帕格可显著降低患者的临床事件恶化率[OR=0.65,95%CI(0.55,0.77), $P<0.05$]和住院治疗率[OR=0.73,95%CI(0.56,0.95), $P<0.05$]^[11];与其他靶向药物比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)^[11-13]。

2.5 安全性评价

2.5.1 SAEs发生率 2篇Meta分析报道了SAEs发生率^[12,16]。结果显示,司来帕格对SAEs的影响无统计学意义[OR=0.82,95%CI(0.42,1.32), $P>0.05$]^[12];与其他靶向药物比较,差异亦无统计学意义($P>0.05$)^[16]。

表1 纳入Meta分析的基本特征

第一作者及发表时间	研究方法和目的	纳入研究类型	纳入研究总数 (包含司来帕格研究数量)	纳入患者总数 (司来帕格干预组及其对照组患者总数)	试验组干预措施/对照组干预措施	结局指标
Jain 2017 ^[11]	基于频率学方法,使用网状Meta分析评价所有美国FDA批准的PAH靶向药物的有效性和安全性	RCTs	31(2)	6565(1199)	司来帕格±背景治疗/安慰剂±背景治疗	①②⑥⑦⑧⑩
Wang 2018 ^[12]	基于贝叶斯统计方法,使用网状Meta分析评价18种PAH靶向药物的有效性和安全性	RCTs	45(2)	10230(1199)	司来帕格±背景治疗/安慰剂±背景治疗	①④⑤⑥⑦⑧⑨⑩
Zheng 2018 ^[13]	使用Meta分析的方法评价PAH口服靶向药物对患者运动耐量和血流动力学的改善是否能转化为对临床结局的改善	RCTs	25(2)	6847(1199)	司来帕格±背景治疗/安慰剂±背景治疗	②⑥⑦⑧⑩
Picken 2019 ^[14]	使用Meta分析的方法评价不同给药途径、不同药物品种的前列环素类似物及前列腺素受体激动剂的安全性和耐受性	RCTs	14(2)	3518(1199)	司来帕格±背景治疗/安慰剂±背景治疗	①⑩⑩
Petrović 2020 ^[15]	基于贝叶斯统计方法,使用网状Meta分析评价在已接受PAH靶向药物的基础上序贯加入其他药物对患者结局指标的影响	RCTs	16(2)	4112(1199)	司来帕格±背景治疗/安慰剂±背景治疗	①⑤⑥⑩
Fu 2021 ^[16]	基于贝叶斯统计方法,使用网状Meta分析对PAH靶向药物的有效性和安全性进行比较	RCTs	50(2)	10996(1199)	司来帕格±背景治疗/安慰剂±背景治疗	①②③⑥⑨⑩

①:6MWD;②:WHO心功能分级改善;③:mPAP;④:PVR;⑤:心脏指数;⑥:全因死亡率;⑦:临床事件恶化率;⑧:住院治疗率;⑨:SAEs发生率;⑩:AEs发生率;⑪:因无法耐受不良反应停药发生率

表2 纳入Meta分析的质量评价结果

AMSTAR条目	Jain 2017 ^[11]	Wang 2018 ^[12]	Zheng 2018 ^[13]	Picken 2019 ^[14]	Petrović 2020 ^[15]	Fu 2021 ^[16]
1.是否基于PICO原则构建	√	√	√	√	√	√
2.是否提供前期研究方案	√	√	√	√	√	√
3.选择依据是否有解释	√	√	√	√	√	√
4.是否全面检索文献	√	√	√	√	√	√
5.研究筛选是否具有可重复性	√	√	√	√	√	√
6.数据提取是否具有可重复性	√	√	√	√	√	√
7.是否提供纳入/排除清单	√	√	√	√	√	√
8.是否描述研究基本信息	√	√	√	√	√	√
9.偏倚风险评估方法是否合理	√	√	√	√	√	√
10.是否提供基金资助信息	√	×	√	√	×	√
11.统计学分析方法是否合适	√	√	√	√	√	√
12.是否考虑单个研究偏倚风险	√	×	√	√	√	√
13.是否提供异质性解释	√	√	√	√	√	√
14.是否科学地推导结论	√	√	√	√	√	√
15.是否评估发表偏倚	√	×	√	√	√	×
16.是否报告利益冲突	×	√	√	√	√	√
质量等级	高	低	高	高	高	低

√:是或符合;×:否或不符合

表3 纳入药物经济学研究的质量评价结果

CHEERS条目	CADTH 2017 ^[17]	CHEERS条目	CADTH 2017 ^[17]
1.题目	√	13.估计成本与资源	√
2.摘要	√	14.货币单位与价值时点	√
3.背景与目的	√	15.模型选择	√
4.目标人群与亚组	√	16.假设	√
5.机构设置与地理位置	√	17.分析方法	√
6.研究角度	√	18.研究参数	√
7.对照组	√	19.增量成本与结局	√
8.研究时限	√	20.不确定性的说明	√
9.折现率	√	21.异质性的说明	√
10.健康结局选择	√	22.研究的发现、局限、适用性及现有情况描述	√
11.有效性指标	√	23.资金来源	×
12.基于偏好结局的评估	√	24.利益冲突	×

√:是或符合;×:否或不符合

2.5.2 AEs发生率 2篇Meta分析报道了AEs发生率^[14,16]。结果显示,司来帕格可增加患者的AEs发生率(表4)^[14];但与其他靶向药物比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)^[16]。

表4 AEs发生率结果

AEs	OR(95%CI)	P
面部潮红	2.7(1.7,4.1)	<0.05
下颌疼痛	5.0(3.4,7.3)	<0.05
头痛	3.9(3.0,5.0)	<0.05
四肢疼痛	2.4(1.7,3.5)	<0.05
腹泻	3.1(2.4,4.1)	<0.05
呕吐	2.4(1.7,3.4)	<0.05
恶心	2.2(1.7,2.9)	<0.05

2.5.3 因无法耐受不良反应停药发生率 5篇Meta分析报道了因无法耐受不良反应停药发生率^[11-15]。结果显示,司来帕格可增加患者的因无法耐受不良反应停药发生率[OR=2.01,95%CI(1.40,2.87), $P<0.05$]^[11];与PDE5i[OR=2.61,95%CI(1.10,6.21), $P<0.05$]、利奥西呱[OR=4.07,95%CI(1.21,13.75), $P<0.05$]比较,司来

帕格可增加患者的因无法耐受不良反应停药发生率^[11];但与其他靶向药物比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)^[12-15]。

2.6 经济学评价

1篇药物经济学研究从医疗支付方的角度出发,利用GRIPHON试验的临床结果进行了成本-效用分析^[17]。该研究模拟了PAH患者在ERA和/或PDE5i作为背景治疗的基础上,接受司来帕格治疗的疾病进程,模拟时长为30年,计算该药在加拿大的经济性。结果显示,当司来帕格成本为64.1667美元/片时,对于使用该药的WHO心功能II~III级的PAH患者,每获得1个质量调整生命年(quality-adjusted life year, QALY)需支付485000美元,即ICUR为485000美元/QALY,高于2015年加拿大的意愿支付阈值(50000美元),故认为该治疗方案不具有经济性。

3 讨论

3.1 有效性和安全性

本研究结果显示,司来帕格可改善PAH患者的运动耐量指标(增加6MWD,改善WHO心功能分级)和血流动力学指标(降低PVR,改善心脏指数),降低临床事件恶化率和住院治疗率,但对于mPAP和全因死亡率的影响无统计学意义。与其他靶向药物比较的结果显示,司来帕格与ERA、PDE5i、利奥西呱对PAH患者运动耐量指标、血流动力学指标和临床事件发生率的影响总体无差异。司来帕格可增加患者面部潮红、下颌疼痛、头痛、四肢疼痛、腹泻、呕吐和恶心的发生率和因无法耐受不良反应停药的发生率,但对于SAEs发生率的影响无统计学意义;此外,司来帕格、ERA、PDE5i、前列环素类似物和利奥西呱对患者AEs、SAEs发生率和因不良反应停药发生率的影响亦无明显差异。

本研究结果发现,司来帕格与前列环素类似物的临床疗效存在以下差异:(1)在改善WHO心功能和降低全因死亡率方面,静脉/皮下使用前列环素类似物的效果优于司来帕格,因此对于高危PAH患者,联合治疗时可静脉/皮下使用前列环素类似物;(2)在降低PVR方面,司来帕格的效果优于曲前列列尔。

3.2 经济性

目前关于司来帕格治疗PAH的经济学研究较少,尚缺少针对我国人群的药物经济学研究。由于各国在临床实践、药品价格和意愿支付阈值方面均存在差异,因此应谨慎解读本研究关于司来帕格治疗PAH不具有经济性的结论。

3.3 本研究的局限性

尽管本研究进行了全面的文献检索,但受限于PAH患病率低和司来帕格上市时间短等关键因素,本研究尚

存在以下不足:(1)纳入的研究较少,且尚未检索到HTA的中、英文文献;(2)纳入的研究中,有2篇Meta分析未进行发表偏倚分析,为低质量文献^[12,16]; (3)纳入的6篇Meta分析的基础数据来源于相同的2项RCTs^[18-19],由于发表时间关系,2021年公布的TRITON试验^[20]未被纳入到上述Meta分析中。

综上所述,司来帕格可改善PAH患者的运动耐力、血流动力学指标,降低临床恶化事件发生率和住院治疗率;前列环素类似物在改善WHO心功能分级和降低全因死亡率方面表现更优。目前,尚需进一步开展司来帕格和前列环素类药物在真实世界中疗效和经济性的对比研究。

参考文献

- [1] 中华医学会呼吸病学分会肺栓塞与肺血管病学组,中国医师协会呼吸医师分会肺栓塞与肺血管病工作委员会,全国肺栓塞与肺血管病防治协作组,等. 中国肺动脉高压诊断与治疗指南:2021版[J]. 中华医学杂志,2021,101(1):11-51.
- [2] ZHANG R, DAI L Z, XIE W P, et al. Survival of Chinese patients with pulmonary arterial hypertension in the modern treatment era[J]. *Chest*, 2011, 140(2):301-309.
- [3] CHIN K M, RUBIN L J. Pulmonary arterial hypertension[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51(16):1527-1538.
- [4] RUOPP N F, COCKRILL B A. Diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension: a review[J]. *JAMA*, 2022, 327(14):1379-1391.
- [5] PANAGIOTIDOU E, BOUTOU A, PITSIOU G. An evaluation of selexipag for the treatment of pulmonary hypertension[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2021, 22(1):29-36.
- [6] 王冉冉,郑英丽,顾智淳,等. 选择性前列环素受体激动剂 selexipag:一种治疗肺动脉高压的口服新药[J]. *中国新药与临床杂志*, 2016, 35(6):405-408.
- [7] HUMBERT M, KOVACS G, HOEPER M M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension[J]. *Eur Respir J*, 2022:2200879.
- [8] 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.
- [9] SHEA B J, REEVES B C, WELLS G, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both[J]. *BMJ*, 2017, 358:j4008.
- [10] HUSEREAU D, DRUMMOND M, PETROU S, et al. Consolidated health economic evaluation reporting standards(CHEERS)statement[J]. *BMC Med*, 2013, 11:80.
- [11] JAIN S, KHERA R, GIROTRA S, et al. Comparative effectiveness of pharmacologic interventions for pulmonary arterial hypertension: a systematic review and network meta-analysis[J]. *Chest*, 2017, 151(1):90-105.
- [12] WANG S M, YU M, ZHENG X C, et al. A Bayesian network meta-analysis on the efficacy and safety of eighteen targeted drugs or drug combinations for pulmonary arterial hypertension[J]. *Drug Deliv*, 2018, 25(1):1898-1909.
- [13] ZHENG Y G, MA H, CHEN L, et al. Efficacy and safety of oral targeted therapies in pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials[J]. *Pulm Circ*, 2018, 8(4):2045894018798183.
- [14] PICKEN C, FRAGKOS K C, EDDAMA M, et al. Adverse events of prostacyclin mimetics in pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Clin Med*, 2019, 8(4):E481.
- [15] PETROVIĆ M, LOCATELLI I. A Bayesian network meta-analysis of add-on drug therapies specific for pulmonary arterial hypertension[J]. *Ann Pharmacother*, 2020, 54(5):423-433.
- [16] FU W H, HE W J, LI Y X, et al. Efficacy and safety of novel-targeted drugs in the treatment of pulmonary arterial hypertension: a Bayesian network meta-analysis[J]. *Drug Deliv*, 2021, 28(1):1007-1019.
- [17] Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Pharmacoeconomic review report: selexipag (uptravi)[EB/OL]. [2022-03-04]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK533876>.
- [18] SIMONNEAU G, TORBICKI A, HOEPER M M, et al. Selexipag: an oral, selective prostacyclin receptor agonist for the treatment of pulmonary arterial hypertension[J]. *Eur Respir J*, 2012, 40(4):874-880.
- [19] SITBON O, CHANNICK R, CHIN K M, et al. Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(26):2522-2533.
- [20] CHIN K M, SITBON O, DOELBERG M, et al. Three-versus two-drug therapy for patients with newly diagnosed pulmonary arterial hypertension[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 78(14):1393-1403.

(收稿日期:2022-03-22 修回日期:2022-09-17)

(编辑:陈宏)