

帕博利珠单抗联合一线化疗方案治疗晚期胃癌的药物经济学评价

蔡克强^{1,2} 张秀华¹

(1.温州医科大学附属第一医院药学部 浙江温州 325200;2.宁波市医疗中心李惠利医院药学部)

摘要 目的:从中国医疗卫生体系角度出发,对治疗晚期胃癌的帕博利珠单抗、帕博利珠单抗联合化疗、单纯化疗等3种化疗方案进行药物经济学评价,为国内外晚期胃癌患者治疗提供决策参考。方法:基于Ⅲ期临床试验的研究数据,通过文献获取相关的参数,利用 TreeAge 软件建立 Markov 模型,对3种用药方案进行成本-效果分析,并用敏感性分析验证模型分析结果的稳定性。结果:根据 Markov 模型分析结果,相对于帕博利珠单抗方案,单纯化疗方案可增加4.6个质量调整生命年(QALY),同时成本增加104 927.91元,其增量成本-效果比(ICER)为22 810.42元/QALY,低于我国的意愿支付阈值(242 928元/QALY);而帕博利珠单抗联合化疗方案增加3.92 QALY、同时成本增加360 754.87元,其 ICER 为92 020.30元/QALY;单因素敏感性分析提示,年贴现率、稳定期效用值和进展期效用值对成本-效果分析结果有较大的影响;概率敏感性分析提示随着我国人均国内生产总值(GDP)的增长,相对于帕博利珠单抗方案,单纯化疗方案与帕博利珠单抗联合化疗方案均是优选的方案。结论:相对于帕博利珠单抗治疗晚期胃癌的方案,帕博利珠单抗联合一线化疗方案具有一定的成本-效果,而单纯化疗方案具有明显的经济性优势。

关键词 帕博利珠单抗;晚期胃癌;药物经济学;成本-效果分析

中图分类号:F407.7 文献标识码:A 文章编号:1005-0698(2022)12-0823-06

DOI:10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2022.12.007

Pharmacoeconomic Evaluation of Pembrolizumab Combined with First-line Chemotherapy for Advanced Gastric Cancer

Cai Keqiang^{1,2}, Zhang Xiuhua¹

1.Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou 325200, Zhejiang, China; 2.Department of Pharmacy, Li Huili Hospital, Ningbo Medical Center

ABSTRACT Objective: From the perspective of Chinese medical and health system, to evaluate the pharmacoeconomics of three chemotherapy schemes for the treatment of advanced gastric cancer, including pembrolizumab, pembrolizumab combined with chemotherapy and chemotherapy alone, to provide decision-making reference for treatment of advanced gastric cancer patients at home and abroad. **Methods:** Based on the data of phase III clinical trial, relevant parameters were obtained from literature, and Markov model was established by TreeAge software. Cost-effectiveness analysis was conducted for three chemotherapy regimens, and sensitivity analysis was used to verify the stability of the analysis results. **Results:** The results of Markov model analysis showed that compared with the treatment regimen of pembrolizumab, chemotherapy could increase the quality adjusted life year (QALY) by 4.6, and the cost increased by 104 927.91 yuan, The incremental cost-effectiveness ratios were 22 810.42 yuan/QALY, which were lower than the willing to pay threshold of China (242 928 yuan/QALY). Pembrolizumab combined chemotherapy could increase the QALY by 3.92, and the cost increased by 360 754.87 yuan, The incremental cost-effectiveness ratios was 92 029.30 yuan/QALY; Single factor sensitivity analysis showed that discount rate, health utility value of PD and PFS state had large influence on cost-effectiveness analysis. The probability sensitivity analysis indicated that compared with the treatment regimen of pembrolizumab, the cost-effectiveness probability of chemotherapy and pembrolizumab combined with chemotherapy both increased gradually with the growth of GDP per capita in China. **Conclusion:** Compared with the regimen of pembrolizumab in the treatment of advanced gastric cancer, pembrolizumab combined with first-line chemotherapy has a certain cost-effectiveness, while the regimen of chemotherapy is the most economical.

KEY WORDS Pembrolizumab; Advanced gastric cancer; Pharmacoeconomic evaluation; Cost-effectiveness analysis

胃癌是全球第五大常见癌症,也是第四大癌症致死原因^[1]。手术是治疗胃癌的主要手段,对一些进展较慢的胃癌患者,常行 D1 或 D1+淋巴结清扫术,对健康状况良好的晚期患者行 D2 淋巴结切除术^[2];对于失去手术根治机会或复发转移的胃癌患者,目前采取以氟尿嘧啶类药物为基础^[3],联合铂类和(或)紫杉类等药物治疗为主的一线化疗方案^[4,5]。而帕博利珠单抗(pembrolizumab)作为分子靶向药物在 2017 年 9 月被美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于复发或转移性胃或胃食管结合部腺癌三线治疗。

在 KEYNOTE-062 III 期临床试验^[6]中,评估在酪氨酸激酶受体 2(ERBB2)阴性且程序性死亡配体 1(PD-L1)综合阳性分数(CPS)为 1 或更高的晚期胃癌患者中,帕博利珠单抗单药治疗或帕博利珠单抗联合一线化疗方案并不优于单纯一线化疗方案,面对增长的医疗费用预算^[7],患者需要承担巨大的经济负担和疾病负担,药物经济学评价可促进医疗资源合理配置^[8]。但国内外关于帕博利珠单抗治疗胃癌的经济学评价研究却较少。因此,本研究将从中国医疗卫生体系角度出发,运用 Markov 模型^[9]对治疗晚期胃癌的帕博利珠单抗、帕博利珠单抗联合化疗、单纯化疗等 3 种化疗方案进行药物经济学评价,为国内外晚期胃癌患者提供决策参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

本研究涉及的病例资料来源于目前已发表的一项高质量的 III 期临床随机对照试验^[6](KEYNOTE-062;NCT02494583)。研究对象为来自 29 个国家的 763 例患者。纳入标准:①年龄≥18 岁,ERBB2 呈阴性且 PD-L1 的 CPS 为 1 或更高的胃或胃食管结合部腺癌患者;②研究者评估按实体肿瘤疗效评价标准 1.1 版(RECIST 1.1)进行评估,并采用美国东部肿瘤协作组评分为 0 或 1。排除标准:①存在严重器官功能不全、严重感染,需要全身治疗者;②存在非传染性肺炎类固醇治疗史、肺炎、活跃的中枢神经系统转移和(或)癌性脑膜炎、已知的精神病史、药物滥用病史的患者;③有人类免疫缺陷病毒(HIV)、乙型肝炎病毒(HBV)、丙型肝炎病毒(HCV)感染史、活动性肺结核史者;④备孕、怀孕、哺乳期妇女;⑤对研究药物或其辅料有严重过敏反应(≥3 级)的人群。

1.2 治疗方案

763 例患者被随机分配到帕博利珠单抗组($n =$

256,每 3 周 200 mg),帕博利珠单抗+化疗组[$n = 257$,帕博利珠单抗疗程与剂量同上;顺铂 80 mg · ($m^2 \cdot d$)⁻¹,d1;氟尿嘧啶 800 mg · ($m^2 \cdot d$)⁻¹,d1-5;卡培他滨 1 000 mg · m^{-2} ,bid,d1-14,每 3 周],或安慰剂+化疗组($n = 250$,化疗方案疗程与剂量同上,按人体表面积 1.72 m^2 来计算化疗药物的使用剂量)。对研究者和患者实施盲法。继续治疗,直到有记录的进展,不可接受的药品不良反应(ADR),医生或患者停药,或帕博利珠单抗治疗 35 次(2 年)。该研究已通过医院伦理委员会立项审批(KY2022PJ117)。

1.3 模型建立

应用 TreeAge Pro 2011 软件建立 Markov 模型。根据晚期胃癌的疾病发展过程,本研究对于晚期胃癌患者接受化疗后设立无进展生存期(PFS)、疾病进展(PD)、死亡(Death)等 3 个状态,模型结构如图 1 所示。参考韩佳杞等^[10]研究将 PFS、PD、Death 状态的健康效用值分别设定为 0.797(0.638,0.956),0.577(0.462,0.692),0。设定 21 d(3 周)为 1 个转移周期,模拟期限设定为 10 年;并以每年 3%的贴现率^[11]对未来的治疗成本和效果同时进行贴现。

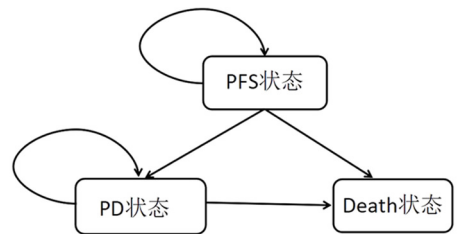


图 1 Markov 模型图

1.4 生存分析与转移概率计算

模拟各状态之间的转移概率所用的生存曲线来自于 KEYNOTE-062 III 期临床试验^[6]的数据并通过数学模型拟合的方式对其进行模拟及扩展。首先,运用 Getdata Graph Digitizer V2.26 软件^[12]对临床试验中 Kaplan-Meier 生存曲线进行取点,然后对生存率和生存时间进行数据清理,使其转变为适合进行生存分析的数据格式并将其运用于胃癌生存模型的模拟中。因 Weibull 分布对生存数据能进行更好的拟合^[13],本研究采用 Weibull 分布^[9]对晚期胃癌患者进行生存模拟,参考 Hoyle 等^[14]的研究运用 R 软件^[15]实现对临床试验中所得生存曲线的 Weibull 拟合,得到两个参数 Shape(γ)和 Scale(λ),并基于这两个参数得到转移概率^[16,17]。具体方法如下:如果将 t 周期的总生存期(OS)设为 S(t),那么可将特定的 t 周期的死亡转移概率(M)表示为: $M =$

$\frac{s(t)-s(t+1)}{s(t)}$,那么, $S(t)$ 又可以表示为: $S(t) = \exp(-\lambda t^\gamma)$ ($\lambda > 0; \gamma > 0$)。时间 t 的转移概率用 $P(t) = 1 - \exp[-\lambda(t+1)^\gamma - \lambda t^\gamma]$ [18] 表示。本研究假设患者疾病稳定状态到死亡的概率为自然死亡率[19]。用同样的方法,可以分别对其他治疗方案的 OS、PFS 曲线进行 Weibull 拟合。拟合后的生存曲线图与原始生存曲线图之间基本吻合,具体数值见表 1。

表 1 原始和模拟后的生存数据及 Weibull 分布拟合参数

参数	原始数据	拟合数据	Scale (λ) (标准差)	Shape (γ) (标准差)
OS				
帕博利珠单抗方案	10.6	10.8	0.10 (0.003)	0.80 (0.009)
联合化疗方案	12.5	12.1	0.05 (0.002)	1.06 (0.016)
单纯化疗方案	11.1	11.3	0.04 (0.002)	1.20 (0.022)
PFS				
帕博利珠单抗方案	2.0	2.0	0.39 (0.022)	0.64 (0.025)
联合化疗方案	6.9	7.2	0.11 (0.009)	0.93 (0.029)
单纯化疗方案	6.4	6.8	0.06 (0.004)	1.32 (0.029)

表 2 Markov 模型参数及分布

项目	参数	平均值	范围 ^a		分布	文献/ 数据来源		
			下限	上限				
主要医疗成本(元)	帕博利珠单抗(100 mg/4ml)	17918.0	固定值		Gamma 分布	中标价		
	氟尿嘧啶注射液(10 ml : 0.25g)	52.5	47.3	57.8	Gamma 分布	中标价		
	卡培他滨片(500 mg×12 片)	264.3	237.8	290.7	Gamma 分布	中标价		
	顺铂注射液(6ml : 30mg)	19.1	17.2	21.0	Gamma 分布	中标价		
	血常规(次/元)	15.0	13.5	16.5	Gamma 分布	市场价		
	肝肾功(次/元)	43.0	38.7	47.3	Gamma 分布	市场价		
	甲状腺激素水平(次/元)	125.0	112.5	137.5	Gamma 分布	市场价		
	静脉采血费用(次/元)	4.3	3.9	4.7	Gamma 分布	市场价		
	疾病稳定期 CT(周期/元)	254.0	228.6	279.4	Gamma 分布	计算		
	疾病进展期 CT(周期/元)	362.0	325.8	398.2	Gamma 分布	计算		
主要 ADR 成本(3~5 级)(元)	嗜中性粒细胞计数减少症(周期/元)	354.0	318.6	389.4	Gamma 分布	文献[20]		
	嗜中性白细胞减少症(周期/元)	466.0	419.4	512.6	Gamma 分布	文献[20]		
	贫血(周期/元)	531.0	477.9	584.1	Gamma 分布	文献[20]		
主要 ADR(3~5 级)发生率(%)	帕博利珠单抗方案	中性粒细胞计数减少	0.8	0.72	0.88	Beta 分布	文献[6]	
		贫血	1.6	1.44	1.76	Beta 分布	文献[6]	
	帕博利珠单抗联合化疗方案	中性粒细胞计数减少	13.6	12.2	15.0	Beta 分布	文献[6]	
		中性白细胞减少症	25.2	22.7	27.7	Beta 分布	文献[6]	
	单纯化疗方案	贫血	12.0	10.8	13.2	Beta 分布	文献[6]	
		中性粒细胞计数减少	9.0	8.1	9.9	Beta 分布	文献[6]	
		中性白细胞减少症	27.9	25.1	30.7	Beta 分布	文献[6]	
	效用值 ^b	PFS	PD	0.577	0.462	0.692	Beta 分布	文献[10]
			PD	0.797	0.638	0.956	Beta 分布	文献[10]
PD		0.577	0.462	0.692	Beta 分布	文献[10]		
PFS 状态周期成本	帕博利珠单抗方案	37222.8	33500.5	40945.1	Gamma 分布	计算		
	帕博利珠单抗联合化疗方案	60179.2	54161.3	66197.2	Gamma 分布	计算		
	单纯化疗方案	25194.3	22674.9	27713.8	Gamma 分布	计算		
PD 状态周期成本	帕博利珠单抗方案	37330.8	33597.7	41063.9	Gamma 分布	计算		
	帕博利珠单抗联合化疗方案	60287.2	54258.5	66316.0	Gamma 分布	计算		
单纯化疗方案	25302.3	22772.1	27832.6	Gamma 分布	计算			
贴现率(%)		3	0	8	Beta 分布	文献[11]		

注:^a取值范围波动在±10%;^b取值范围波动在±20%。

1.5 成本参数

从我国医疗卫生体系角度出发,以医疗费用表示成本,货币为人民币。考虑到直接非医疗费用和间接费用因条件差异大,难以准确计算,本研究中将其忽略,只考虑以下直接医疗成本:治疗药物费用、检验检查费用及 ADR 治疗费用。药品价格参考我院中标价格,多个厂家的同种药品采用中位值计算价格,每周治疗药物成本见表 2。治疗期间每周复查血常规、肝肾功能、甲状腺激素水平各 1 次 [20],根据《浙江省基本医疗保险医疗服务项目目录(2021 年)》收费标准进行估算约为 200 元/周期。疾病稳定期每 3 个周期复查 1 次 CT,疾病进展期每周复查 1 次 CT,CT 费用约 162 元/次。因此当处于疾病稳定状态时检查费用为 362 元/周期;处于疾病进展状态时复查费用为 254 元/周期。

ADR 发生率来源于 KEYNOTE-062 Ⅲ期临床试验^[20]的研究数据。因研究中绝大部分 ADR/事件均可通过对症处理明显改善症状,故本研究只考虑 3~5 级 ADR 产生的治疗成本^[21],治疗成本的费用参考 Yang 等^[21]研究资料,各化疗方案主要 ADR 的发生率和每周期所需的治疗费用以及患者在 PFS 状态和 PD 状态下的周期成本见表 2。

1.6 成本-效果分析

本研究基于所建立的 Markov 模型对 3 种化疗方案进行成本-效果分析,计算成本-效果比(CER),并计算增量成本-效果比(ICER)。以帕博利珠单抗方案为参照,帕博利珠单抗联合化疗方案、单纯化疗方案相对于帕博利珠单抗方案的 ICER,将 ICER 与意愿支付(WTP)阈值进行比较,以确定所考察的方案是否具有经济性。根据世界卫生组织(WHO)推荐:ICER<人均国内生产总值(GDP)时,增加的成本完全值得;人均 GDP<ICER<3 倍人均 GDP 时,该方案具有成本-效果,增加的成本可以接受;ICER>3 倍人均 GDP 时,该方案不具有成本-效果,增加的成本不值得。据我国国家统计局 2021 年公布的数据,我国 2021 年人均 GDP 为 80 976 元人民币^[19]。基于此 GDP 值,本研究所采用 3 倍人均 GDP 作为成本-效果的 WTP 阈值为 242 928 元/质量调整生命年(QALY)。

1.7 敏感性分析

敏感性分析方法包括单因素敏感性分析和概率敏感性分析方法。单因素敏感性分析采用相关变量同时升高或降低 10%(敏感性分析的上限或下限)的方式,其结果以龙卷风图表示;概率敏感性分析以 Monte Carlo 模拟的形式将建立的模型运行 1 000 次,其结果以曲线图表示。本研究同时采用单因素敏感性分析和概率敏感性分析两种方法。

2 结果

2.1 成本-效果分析

帕博利珠单抗、帕博利珠单抗联合化疗、单纯化疗等 3 种化疗方案的 CER 分别为 53 565.69, 78 695.25,32 386.91元/QALY。单纯化疗方案相对

于帕博利珠单抗方案的 ICER 为 22 810.42元/QALY,低于 2021 年人均 GDP 值,有着明显的经济性优势。而帕博利珠单抗联合化疗相对于帕博利珠单抗的 ICER 为 92 020.30元/QALY,低于 WTP 阈值,但高于 2021 年人均 GDP 值,帕博利珠单抗联合化疗方案相较帕博利珠单抗方案而言,具有一定的成本-效果,增加的成本可以接受。经 Markov 模型进行成本-效果分析,具体见表 3。

2.2 单因素敏感性分析

将输入模型的参数取最低值 90%,最高值 110%进行敏感性分析,结果见图 2。年贴现率对成本-效果分析结果的影响最大,其次是稳定期效用值和进展期效用值。

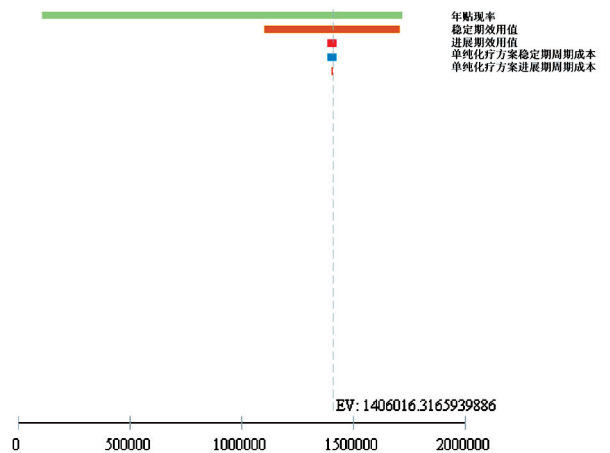


图 2 单因素敏感性分析龙卷风图

2.3 概率敏感性分析

在 Monte Carlo 模拟 1 000 次后,以帕博利珠单抗治疗方案为参照,帕博利珠单抗联合化疗方案与单纯化疗方案分别与其进行比较可得出相应的成本效果可接受曲线。由图 3 可以看出,在 WTP 范围内,帕博利珠单抗联合化疗方案具有成本效果的概率逐渐上升;帕博利珠单抗治疗方案下降明显,大概在 WTP 达到 125 000 后保持在较低水平,并接近于 0;而由图 4 可以看出,在 WTP 范围内,单纯化疗方案可接受曲线一直维持在较高水平,而帕博利珠单抗治疗方案持续在较低水平,表示单纯化疗方案可接受的概率很大,是优选的方案。

表 3 3 种化疗方案的成本-效果分析结果

治疗方案	总成本(元)	效果(QALY)	CER	增量成本(元)	增量效果(QALY)	ICER(元/QALY)
帕博利珠单抗方案	111416.64	2.08	53565.69	-	-	-
帕博利珠单抗联合化疗方案	472171.51	6.00	78695.25	360754.87	3.92	92029.30
单纯化疗方案	216344.55	6.68	32386.91	104927.91	4.60	22810.42

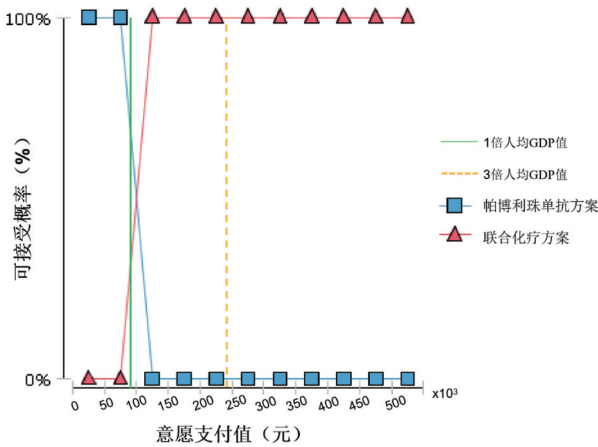


图3 帕博利珠单抗方案与联合化疗方案可接受曲线图

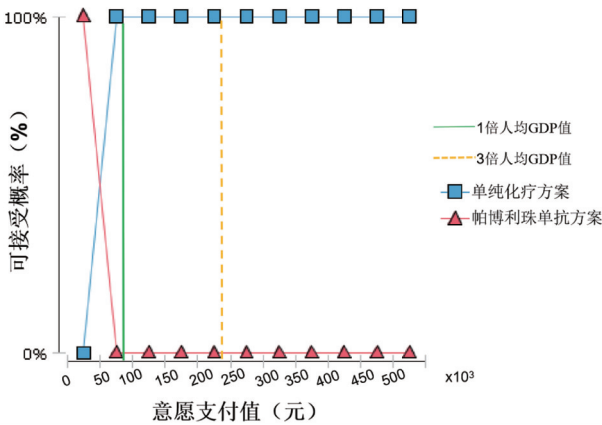


图4 可接受曲线图

3 讨论

本研究是从我国医疗卫生体系角度出发,运用 Markov 模型及药物经济学的原理和方法,评估了帕博利珠单抗、帕博利珠单抗联合化疗、单纯化疗等 3 种化疗方案治疗晚期胃癌患者的成本-效果。模型分析显示,相较于帕博利珠单抗方案,帕博利珠单抗联合化疗方案可增加 3.92 QALY、同时成本增加 360 754.87元,其 ICER 为 92 020.30元/QALY;单纯化疗方案可增加 4.6 QALY,同时成本增加 104 927.91元,其 ICER 为 22 810.42元/QALY,两组 ICER 值均低于我国的 WTP 阈值(242 928元/QALY)。以帕博利珠单抗方案为参照,联合化疗方案(帕博利珠单抗+化疗组)具有一定的成本-效果,而单纯化疗方案具有明显的经济性优势。单因素敏感性分析提示,年贴现率、稳定期效用值和进展期效用值对成本-效果分析结果有较大的影响;概率敏感性分析提示随着我国人均 GDP 的增长,相较于帕博利珠单抗方案,帕博利珠单抗联合化疗方案和单纯化疗方案均是比较优选的方案。

由于帕博利珠单抗上市时间较短,临床上对于帕博利珠单抗治疗晚期胃癌的有效性与安全性的研究也在不断深入研究,Chen 等^[3]研究显示:259 例既往治疗失败的晚期胃癌患者接受帕博利珠单抗单药治疗,其中位 PFS 为 2 个月,中位 OS 为 6 个月,有效率(ORR)达到 12%,其中 PD-L1 阳性表达者 ORR 达到 16%。在治疗有效的前提下,考虑到晚期胃癌患者的经济条件,所要面临的疾病负担,且国内外关于帕博利珠单抗治疗胃癌的经济学评价研究较少,仍需要进行更多的经济学研究来评价帕博利珠单抗治疗晚期胃癌的成本-效果,由于每年国内外的经济水平有所变化,且国内各大地区的经济水平有所差异,则更需要进行相关药物经济学研究,考虑地域经济性差异等各方面因素,以此更好地为临床在选择药物治疗时提供经济性方面的考虑,为国内外晚期胃癌患者提供决策参考。

然而,由于本研究是根据已发表的 III 期临床试验资料进行经济学评价,因此研究设计存在一定局限性。最主要的局限性在于模型所涉及患者的 OS 和 PFS 数据是通过参数分布拟合的方法来获得的,外推虽可获得 KEYNOTE-062 研究随访期外的相关数据,但外推会增加模型的不确定性。同时,因为临床试验设定严格的入组条件,两组患者的基线资料具有可比性,而实践中患者的病情、给药情况、药品不良事件发生情况存在个体差异,故将该临床试验结果和本研究模型分析结果外推到实际患者群体尚存在局限性。再则使用的临床试验资料中研究对象的人群并非中国人群,故无法准确获得中国人群的健康效用值参数,缺乏针对中国胃癌患者的大型临床研究数据等因素,使 Markov 模型除了成本,其余参数大部分来源于国外研究数据,影响模型的可信度。因此,需要进一步开展基于真实世界的中国胃癌患者的大型临床研究,为我国的晚期胃癌患者提供更加详细、精准的参考方案。

参 考 文 献

- 1 刘宗超,李哲轩,张阳,等. 2020 全球癌症统计报告解读[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2021, 7(2): 1-13
- 2 Yang K, Hu J. The thinking to the huge disease burden of gastric cancer in China and the increasing tendency of esophagogastric junctional adenocarcinoma[J]. TGH, 2016, 1(32): 1-4
- 3 Chen XZ, Jiang K, Hu JK, et al. Cost-effectiveness analysis of chemotherapy for advanced gastric cancer in China[J]. World J Gastroenterol, 2008, 14(17): 2715-2722

(下转第 831 页)

2 Zhao Q, Cheng J, Chen P, et al. Icotinib; efficacy in different solid tumors and gene mutations [J]. *Anticancer Drugs*, 2020, 31(3):205-210

3 Biaoxue R, Hua L, Wenlong G, et al. Efficacy and safety of icotinib in treating non-small cell lung cancer: a systematic evaluation and meta-analysis based on 15 studies [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(52):86902-86913

4 张钰豪, 门同义. 肾移植术后人类细小病毒 B19 感染致纯红细胞再生障碍性贫血的研究进展 [J]. *中华器官移植杂志*, 2022, 43(2):109-114

5 Means RT Jr. Pure red cell aplasia [J]. *Blood*, 2016, 128(21):2504-2509

6 杨雅薇, 章伟, 秦永文, 等. 氯吡格雷引起纯红细胞再生障碍性贫血 1 例 [J]. *国际心血管病杂志*, 2019, 46(5):315-317

7 尹华, 刘晓庆, 程朗, 等. 成人获得性纯红细胞再生障碍 100 例临床分析 [J]. *中国实用内科杂志*, 2019, 39(10):891-895

8 郑飞跃, 吴燕, 饶跃峰, 等. 诺氏评估量表在药物不良反应评价中的作用及实例分析 [J]. *中国药理学杂志*, 2012, 47(8):650-652

9 李晟, 荆忱, 付涛. 匹伐他汀钙片致溶血性贫血 1 例 [J]. *药物流行病学志*, 2018, 27(7):487-489

10 美国卫生及公共服务部. 常见不良事件评价标准 (CTCAE) 5.0 版 [S]. 2017:4

11 国家药品不良反应监测中心. 药品不良反应术语使用指南 [S]. 2016:77-78

12 邵宗鸿, 张连生. 获得性纯红细胞再生障碍诊断与治疗中国专家共识 [J]. *中华血液学杂志*, 2020, 41(3):177-184

13 Rorer T, Means Jr. Pure red cell aplastic [J]. *Blood*, 2016, 128(21):2504-2509

14 Bektaş M, Ağargün BF, Torun ES, et al. Pure red cell aplasia in IgG4-related disease: Successful treatment with cyclosporine [J]. *J Clin Rheumatol*, 2021, 27(8S):S639-S640

15 Gérard A, Romani S, Van-Obberghen E, et al. Case report: Successful treatment of steroid-refractory immune checkpoint inhibitor-related pure red cell aplasia with cyclosporin [J]. *Front Oncol*, 2020, 10:1760

16 余凤玮, 谢元春, 周晗菡, 等. 药物相关性肝衰竭患者使用糖皮质激素治疗 1 例的药学监护 [J]. *中国医药科学*, 2021, 11(10):75-78, 81

17 吴端仪, 曾卫强, 劳海燕, 等. 1 例肺癌合并 3 级贫血患者应用贝伐珠单抗的药学监护 [J]. *肿瘤药学*, 2021, 11(6):758-762

18 周殿友, 习加喜, 龚倩. 1 例晚期非小细胞肺癌并发重度贫血的药学监护 [J]. *中国药物警戒*, 2016, 13(12):757-760

19 朱愿超, 纪立伟, 张亚同, 等. 1 例再生障碍性贫血患者的药学监护 [J]. *中国药理学杂志*, 2016, 51(15):1341-1344

(2022-07-04 收稿 2022-09-25 修回)

(上接第 827 页)

4 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会 (CSCO) 胃癌诊疗指南. 2019 [M]. 北京: 人民卫生电子音像出版社有限公司, 2019:1-129

5 Kwok G, Yau TCC, Chiu JW, et al. Pembrolizumab (Keytruda) [J]. *Hum Vacc Immun Ther*, 2016, 12(11):2777-2789

6 Kohei Shitara MEMY. Efficacy and safety of pembrolizumab or pembrolizumab plus chemotherapy vs chemotherapy alone for patients with first-line advanced gastric cancer the KEY-NOTE-062 phase 3 randomized clinical trial [J]. *JAMA Oncol*, 2020, 10(6):1571-1580

7 Wen F, Zheng H, Wu Y, et al. Cost-effectiveness analysis of fluorouracil, leucovorin, and irinotecan versus epirubicin, cisplatin, and capecitabine in patients with advanced gastric adenocarcinoma [J]. *Sci Rep-UK*, 2016, 6(1):1-8

8 Zhang M, Wen F, He X, et al. Adjuvant chemoradiotherapy for gastric cancer: efficacy and cost-effectiveness analysis [J]. *Front Oncol*, 2019, 12(9):1-10

9 鲍坤希, 何晓静, 李晓冰, 等. Markov 模型应用于胃癌治疗的药物经济学文献综述 [J]. *药物流行病学杂志*, 2019, 28(10):686-690

10 韩佳杞, 余龙江, 姚林利, 等. 基于 Markov 模型的纳武利尤单抗治疗化疗后失败的进展期胃癌的成本效果分析 [J]. *中国普通外科杂志*, 2019, 28(3):327-334

11 中国药物经济学评价指南课题组, 刘国恩, 胡善联, 等. 中国药物经济学评价指南 (2011 版) [J]. *中国药物经济学*, 2011(3):6-48

12 刘新义, 谭重庆, 曾小慧, 等. 分区生存模型在药物经济学评价中的应用简介及实例解析 [J]. *中国现代应用药学*, 2019, 36(24):3090-3093

13 王越, 吴建华, 吴东方. 舒尼替尼治疗伊马替尼耐药晚期

胃肠间质瘤的药物经济学评价 [J]. *药物流行病学杂志*, 2021, 30(1):33-38

14 Hoyle MW, Henley W. Improved curve fits to summary survival data: application to economic evaluation of health technologies [J]. *BMC Med Res Methodol*, 2011, 11(139):1471-2288

15 母立峰, 刘福林, 龙星颖, 等. R 语言 heemod 包在卫生经济学评价中的应用 [J]. *中国卫生经济*, 2019, 38(2):72-76

16 万小敏, 谭重庆, 曾小慧, 等. 药物经济学评价概率敏感度分析中关联参数的参数分布 [J]. *中国新药与临床杂志*, 2018, 37(3):177-179

17 周挺, 马爱霞. 生存分析在药物经济学评价 Markov 模型转移概率计算中的应用 [J]. *中国循证医学杂志*, 2018, 18(10):1129-1134

18 朱建波, 王江峰, 吕良忠. 呋喹替尼与瑞戈非尼作为转移性结直肠癌三线治疗的成本-效用分析 [J]. *药物流行病学杂志*, 2022, 31(3):173-177

19 国家统计局. 中华人民共和国 2021 年国民经济和社会发展统计公报 [EB/OL]. (2022-02-28) [2022-06-30]. http://www.stats.gov.cn/tjsj/zxfb/202202/t20220227_1827960.html

20 雷玮成, 杜宝萍, 林晓泉, 等. 帕博利珠单抗联合化疗一线治疗晚期非小细胞肺癌的成本-效果分析 [J]. *中国医院用药评价与分析*, 2020, 20(10):1208-1211

21 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

(2022-06-20 收稿 2022-09-28 修回)