注射用贝林妥欧单抗治疗中国儿童复发或难治性急性淋巴细胞白血病的成本-效果分析

陈伟琪[1]，朱奇云[2]，孙沁怡[2]，杨 照[2,3]，江 滨[1,2]*

（1. 北京大学药学院，北京 100191；2. 北京大学公共政策研究中心，北京 100871；3. 北京大学第一医院科研处，北京 100034）

摘要：目的 从全社会角度，评估注射用贝林妥欧单抗对比化疗治疗儿童复发或难治性前体 B 细胞急性淋巴细胞白血病的经济性。**方法** 构建包含无事件生存、复发及死亡三种健康状态的分区生存模型，基线模拟时长为 20 年。临床参数来源于III期随机对照临床研究 20120215，效用参数来源于上海儿童医学中心白血病患者的生命质量研究，成本参数来源于易联华招数据库、米内网数据库及国家统计局等。支付意愿阈值设定为 128 547 元（1.50 倍 2022 年中国人均 GDP）。采用单因素敏感性分析和概率敏感性分析检验基础分析结果的稳健性。**结果** 干预组患者可获得 8.74 个质量调整生命年（quality adjusted life years，QALYs）、10.53 个生命年（life years，LYs），相比对照组增加 3.01 个 QALYs、3.46 个 LYs。同时，干预组的总成本为 1 060 929 元，相比于对照组增加 245 719 元。干预组相比于对照组的增量成本 - 效果比为 81 623 元 /QALY。敏感性分析结果证实基础分析结果的稳健性。**结论** 贝林妥欧单抗相比化疗治疗中国儿童复发或难治性前体 B 细胞急性淋巴细胞白血病，更具有成本 - 效果。

关键词：急性淋巴细胞白血病；贝林妥欧单抗；化疗；分区生存模型；成本 - 效果分析

中图分类号：R473.73 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188(2024)01-0045-08

DOI：10.13683/j.wph.2024.01.008

Cost effectiveness analysis of blinatumomab in pediatric patients with relapsed or refractory precursor B-Cell acute lymphoblastic leukemia in China

CHEN Weiqi[1], ZHU Qiyun[2], SUN Qinyi[2], YANG Zhao[2,3], JIANG Bin[1,2]*

(*1. School of Pharmacy, Peking University, Beijing 100191, China; 2. Public Policy Research Center, Peking University, Beijing 100871, China; 3. Scientific Research Department, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China*)

Abstract: ***Objective*** To compare the cost effectiveness of blinatumomab and chemotherapy in the treatment of relapsed or refractory precursor B-Cell acute lymphoblastic leukemia (ALL) from Chinese societal perspective. ***Methods*** A partition survival model with three health states (event-free, recurrence and death) was conducted over a 20 years horizon. Clinical data accessed from the phase III randomized controlled clinical study 20120215, utility values were obtained from the quality of life study of leukemia patients in Shanghai Children's Medical Centre, and cost inputs were identified from the Eliancloud database, Menet database, National Bureau of Statistics etc. The threshold of willingness to pay (WTP) was CNY 128 547 (1.50 times of 2022 Chinese per capita GDP). Deterministic sensitivity analysis and probabilistic sensitivity analysis were conducted to access the robustness of model and findings. ***Results*** The patients of intervention group achieved 8.74 quality-adjusted life years (QALYs) and 10.53 life years (LYs), compared with control group, an increase of 3.01 QALYs and 3.46 LYs. The total cost for intervention group was CNY 1 060 929, an increase of CNY 245 719 compared with control group. The incremental cost effectiveness ratio (ICER) in intervention group compared with control group was CNY 81 623

收稿日期：2023-10-31

作者简介：陈伟琪，硕士研究生，研究方向：药物经济学。

通信作者：江滨，副教授，研究方向：医药政策决策咨询与效果评价、药物经济学。

per QALY. Results were robust to sensitivity analyses. ***Conclusion*** Blinatumomab is more cost effective in pediatric patients with relapsed or refractory precursor B-Cell ALL compared with chemotherapy from Chinese societal perspective.

Key words: acute lymphoblastic leukemia; blinatumomab; chemotherapy; partitioned survival model; cost-effectiveness analysis

儿童急性淋巴细胞白血病（acute lymphoblastic leukemia，ALL）作为儿童最常见的恶性肿瘤之一[1]，一般专指B细胞型ALL病例为不成熟B细胞或“B-前体”（B-cell precursor, BCP）-ALL[2]。《中国儿童血液病2020白皮书》[3]显示，中国0～14岁儿童白血病发病率为3.43/10万，其中ALL的比例最高，占72.60%。疾病经济负担研究显示，中国婴儿和儿童/青少年ALL患者的年均直接医疗总费用分别为411 195.26元和328 065.64元[4]，给患儿和家庭带来沉重的经济负担。根据《中国儿童急性淋巴细胞白血病诊疗规范（2018年版）》[5]，儿童ALL患者的推荐治疗方案包括诱导期治疗、早期强化治疗、缓解后巩固治疗、延迟强化治疗、继续治疗、维持期治疗以及费城染色体阳性（Ph＋）ALL的治疗。目前儿童复发/难治（relapsed/refractory，R/R）BCP-ALL尚无标准挽救治疗方案，而在文献研究中，化疗方案和免疫治疗是有效的临床选择，且所有临床治疗的目标主要是在诱导阶段取得再次完全缓解（complete remission，CR），在巩固阶段继续取得最小残留病变（minimal residual disease，MRD）缓解，并桥接异基因造血干细胞移植（allogeneic hematopoietic stem cell transplant，alloHSCT）[6—7]。

注射用贝林妥欧单抗（blinatumomab）由安进公司基于其双特异性T细胞接合器（bispecific T-cell engager，BiTE®）平台开发，是全球首个且唯一的同时靶向CD3和CD19的BiTE®分子，也是我国首款获批用于治疗儿童R/RBCP-ALL的免疫治疗药物。一项头对头、随机、多中心的Ⅲ期临床研究显示，相比化疗，注射用贝林妥欧单抗在患儿2年总生存期（overall survival，OS）率上更优（81% *vs* 56%），1周期内获得MRD缓解率也更高（93% *vs* 24%）[8]。其长期随访研究结果显示，接受注射用贝林妥欧单抗巩固治疗的患者在57个月后无事件生存率（event-free survival，EFS）超过50%，OS率超过80%，优于化疗组，EFS率对应的风险比为0.33［95%置信区间（confidence interval，CI）：0.19～0.59］和OS率对应的风险比0.33（95%CI：0.15～0.72）[9]。

目前国内尚无公开发表的注射用贝林妥欧单抗对比化疗治疗儿童R/RBCP-ALL的药物经济学研究。因此，本研究将从全社会角度，基于最新的临床研究证据，构建分区生存模型，评估注射用贝林妥欧单抗对比化疗治疗儿童R/RBCP-ALL的经济性，以期为临床合理用药及政策决策提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 目标人群

基于一项注射用贝林妥欧单抗和化疗治疗儿童R/RBCP-ALL的随机对照研究[8]，选择年龄＞28 d且＜18岁的费城染色体阴性、高风险、首次复发、B-ALL的儿童作为目标人群。患者被随机分为两组，干预组为注射用贝林妥欧单抗，对照组为指南推荐的临床常用化疗方案[5]。

1.2 模型结构

本研究参考文献[8]采用分区生存模型模拟疾病进展与转归，模型划分为无事件生存，复发（relapse state，RS）和死亡三种健康状态，见图1所示。健康状态的定义：①EFS：患者未发生任何事件，包括复发、治疗失败后复发及出现继发性恶性肿瘤等。②RS：患者经历过事件依然生存。③死亡：任何原因的死亡。

在模型初期，所有患者均以EFS状态进入模型，EFS状态的患者可维持在该状态，也可发生疾病进展进入RS状态或死亡状态。进入RS状态的患者只

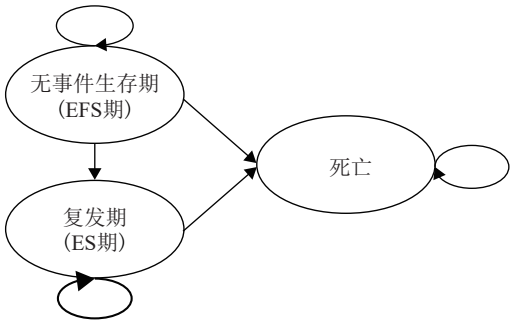


图 1 分区生存模型结构示意图
Figure 1 Schematic diagram of the partition survival model

能维持在 RS 状态或进入死亡状态。在研究中，假设疾病进展是一个不可逆的过程，且所有状态均相互排斥。

1.3 模型设置

本研究的研究角度为全社会角度，成本包括直接成本和间接成本。其中，直接成本包括药物成本、医疗资源利用成本、移植相关成本以及不良反应成本。模型循环周期为 1 周，基线模拟时长为 20 年。根据《中国药物经济学评价指南 (2020)》[10]，贴现率基础值设为 5%，同时在 0% ～ 10% 对贴现率进行单因素敏感性分析。本研究采用的意愿支付阈值 (willingness to pay，WTP) 为 1.50 倍人均 GDP。根据国家统计局数据，2022 年中国人均 GDP 为 85 698 元，1.50 倍人均 GDP 即为 128 547 元 [11]。

干预组中，在 EFS 状态和 RS 期，患者均接受 4 周注射用贝林妥欧单抗治疗，但对照组患儿在 EFS 状态只接受 1 周化疗，在复发期接受 4 周化疗。由于 20120215 临床研究目的是为获得二次 CR 的患儿进行 alloHSCT 治疗，因此本模型假设 EFS 状态内的干预组和对照组患儿均接受移植治疗。

1.4 模型参数及来源

1.4.1 生存参数

本模型参考文献 [8] 对接受治疗的患儿起始年龄设定为 5 岁，平均体质量为 18 kg，平均体表面积为 0.80 m^2，并对患儿 OS 和 EFS 曲线数据进行生存分析。

对于 OS 曲线，在具有临床研究数据的时间范围内 (57 个月)，将直接采用生存曲线确定患儿在三种健康状态中的分布。在 57 个月后，假设患儿痊愈，对于总生存期，患儿年死亡率相对一般人群的死亡率更高，风险比为 20.80[12]。

对于 EFS 曲线，模型基于临床试验生存数据，分别以 Exponential 分布、Weibull 分布、Gompertz 分布、Gamma 分布、Lognormal 分布、Log-logistic 分布及 Generalised gamma 分布进行拟合和外推。利用赤池信息准则 (akaike information criterion，AIC)、贝叶斯信息准则 (bayesian information criterion，BIC) 及视觉判断选择适合的分布。结果显示 (表 1 和图 2、3)，尽管 Gompertz 的 AIC 和 BIC 值均为最低，但从拟合结果上看有较长的拖尾效应，与疾病快速进展的特点不符合，因此结合拟合结果，最终选择 Log-normal 分布拟合干预组和对照组的 EFS 曲线，同时利用 OS 数据对 EFS 数据进行修正，以保证 EFS 不高于 OS。

1.4.2 成本和效用参数

本研究中考虑 EFS 状态和 RS 状态的直接成本和间接成本，如表 2 所示。

注射用贝林妥欧单抗为独家生产品种，药品价格通过易联华招数据库 (https://yp.eliancloud.cn/) 查询，得到各省的最新挂网价格均为 9 615 元 / 35 μg/ 瓶，根据临床试验用药方案和患儿平均体表面积，计算得到每周成本为 23 076 元。化疗方案包括地塞米松、长春新碱、柔红霉素、甲氨蝶呤、异环磷酰胺及门冬酰胺酶，均为非独家生产品种，通过查询易联华招数据库获得本品最经济规格的各省最低中标价，并通过由米内数据库 (https://www.menet.com.cn/) 获得各企业的市场份额，加权计算平均价格。根据临床试验用药方案和患儿平均体表面积，计算得到每周成本为 1 551 元。其他直接成本包括医疗资源利用成本和不良反应治疗成本，通过医保数据库和北京市病案首页数据库计算得到。间接成本主要为因照顾患儿产生的生产力损失成本，

表 1 采用不同分布模型对 EFS 数据的拟合结果

Table 1 Fitting results of EFS data using different distribution

参数模型	形状参数	尺度参数	AIC	BIC
注射用贝林妥欧单抗				
Exponential分布	0.02	—	210.35	212.34
Weibull分布	0.78	83.74	210.60	214.58
Gompertz分布	−0.05	0.03	205.17	209.15
Gamma分布	0.78	0.01	211.23	215.21
Lognormal分布	3.94	1.77	205.82	209.80
Log-logistic分布	0.93	50.26	208.50	212.48
化疗				
Exponential分布	0.05	—	306.84	308.89
Weibull分布	0.66	20.31	297.31	301.40
Gompertz分布	−0.10	0.12	283.16	287.24
Gamma分布	0.61	0.03	300.55	304.63
Lognormal分布	2.30	1.77	288.91	293.00
Log-logistic分布	0.96	9.34	289.88	293.96
Generalised gamma分布	1.63	1.79	288.35	294.48

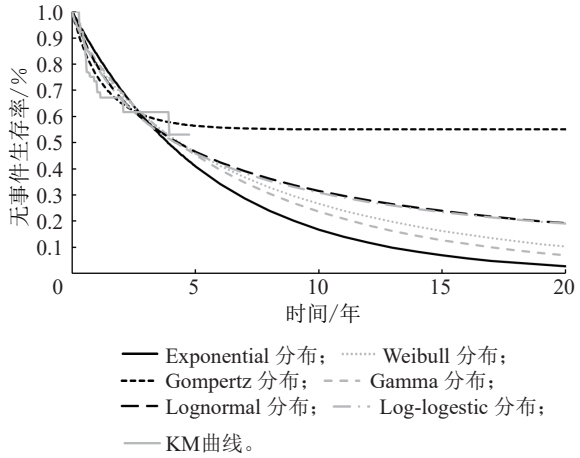


图 2 无事件生存期注射用贝林妥欧单抗拟合曲线图

Figure 2 Event-free survival fitting curve of blinatumomab

通过国家统计局数据计算得到。本研究中的效用值来源于上海儿童医学中心白血病患儿的生命质量研究[15]，见表 2。

1.5 基础分析和敏感性分析

1.5.1 基础分析

本研究的结果包括总成本，生命年（life years，LYs）和质量调整生命年（quality adjusted life years，QALYs），并采用增量成本 - 效果比（incremental cost-effectiveness ratio，ICER），与 WTP 进行比较，当 ICER 小于 WTP 时，研究药物相比对照药物具有成本 - 效果，反之则无。

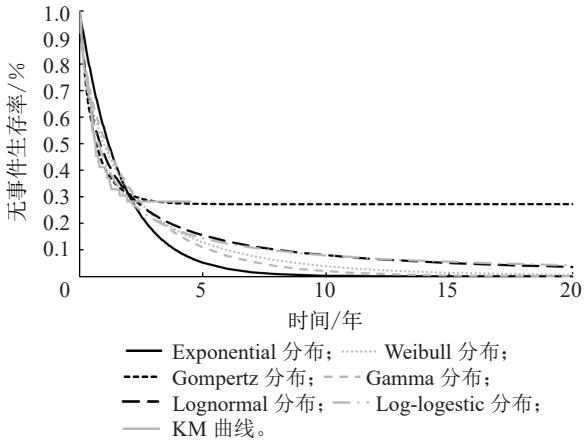


图 3 无事件生存期化疗拟合曲线图

Figure 3 Event-free survival fitting curve of chemotherapy

1.5.2 敏感性分析

为评价模型的稳定性，本研究对模型中的参数进行单因素敏感性分析（deterministic sensitivity analysis，DSA）和概率敏感性分析（probabilistic sensitivity analysis，PSA），见表 2。在 DSA 中，药品的最高和最低价格分别选自单价最高和最低的厂家，独家生产的不设最高价格，其他变量的上限和下限从已发表研究中获取，对于已有研究中无报道变动范围的变量，则取其基础分析值的 ±20% 作为变动范围（表 2），以旋风图表示结果。在 PSA 中，对各组比较分别进行 1 000 次蒙特卡罗模拟，结果以增量成本 - 效果散点图和成本 - 效果可接受曲线表示。

2 结果

2.1 基线分析结果

干预组的总成本为 1 060 929 元，对照组的总成本为 815 211 元，注射用贝林妥欧单抗相比于化疗增加 245 719 元。同时，干预组患儿可获得平均 8.74 个 QALYs 和 10.53 个 LYs，对照组为 5.73 个 QALYs

表 2 模型输入参数

Table 2 Parameters of model

参数	基础值	下限	上限	来源
成本				
药品成本/元				
注射用贝林妥欧单抗/35 μg·瓶$^{-1}$	9 615	7 692	—	
地塞米松/1ml∶5mg·瓶$^{-1}$	26	7	29	
长春新碱/1 mg·支$^{-1}$	195	156	195	
柔红霉素/20 mg·支$^{-1}$	25	24	41	易联招采数据库、米内网数据库
甲氨蝶呤/1 g·支$^{-1}$	172	77	175	
异环磷酰胺/1 g·支$^{-1}$	183	52	193	
门冬酰胺酶/10 000 IU·支$^{-1}$	113	111	114	
每周期用药成本/元				
注射用贝林妥欧单抗方案	23 076	18 461	—	易联招采数据库、米内网数据库
化疗方案成本	1 551	739	1 631	
AlloHSCT移植成本(一次性)	17 500	14 000	21 000	医保数据库
医疗资源利用成本				
注射用贝林妥欧单抗(第1周)	2 408	1 927	2 890	
注射用贝林妥欧单抗(后续)	441	353	529	
化疗	5 264	4 211	6 317	医保数据库
AlloHSCT移植(31 d)	138 220	110 576	165 864	
移植后并发症(16 d)	30 686	24 549	36 824	
复发治疗年费用	59 623	47 699	71 548	北京市病案首页数据库
不良反应治疗成本				
注射用贝林妥欧单抗	1 227	982	1 472	易联招采数据库、米内网数据库、文献[8]
化疗	2 477	1 982	2 873	
间接成本				
生产力损失成本(1 d)	390	312	467	国家统计局
健康状态效用值				
注射用贝林妥欧单抗				
EFS	0.88	0.78	0.98	文献[13]
PS	0.76	0.56	0.87	
化疗				
EFS	0.88	0.87	0.95	文献[13]
PS	0.76	0.56	0.87	
其他参数				
成本贴现率/%	5.00	0.00	10.00	文献[10]
生命年/效用贴现率/%	5.00	0.00	10.00	
女性比例/%	47.70	40.00	56.00	文献[8]
平均年龄/岁	5	1	17	
移植痊愈患者相比一般人群标准死亡风险	20.80	14.80	28.40	文献[12]

和 7.07 个 LYs，干预组相比对照组患儿高出 3.01 个 QALYs、3.46 个 LYs。干预组相比对照组的 ICER 为 81 623 元 /QALY，在设定的 WTP 下，干预组相比对照组具有成本 - 效果。

表 3 基线分析结果

Table 3 Basic analysis results

项目	干预组	对照组	差值
总费用/元	1 060 929	815 211	245 719
总QALYs	8.74	5.73	3.01
总LYs	10.53	7.07	3.46
ICER/元·QALY^{-1}	81 623		

2.2 敏感性分析

2.2.1 单因素敏感性分析

LYs/ 效用贴现率、注射用贝林妥欧单抗复发期效用、注射用贝林妥欧单抗缓降期效用、化疗复发期效用、注射用贝林妥欧单抗单位成本 / 元 /μg 及化疗缓解期效用对结果的影响较大，但 ICER 和增量成本 LYs 并未超过设定的 WTP（图 4），表明单因素的变动不会改变基线分析。

2.2.2 概率敏感性分析

在增量成本 - 效果散点图中，1 000 次概率敏感性分析的结果中，93.80% 的散点落在 1.50 倍 2022 年人均 GDP（即 128 547 元 /QALY）阈值线下方，如图 5 所示，表明在设定的 WTP 下，注射用贝林妥欧单抗具有成本 - 效果的概率为 93.80%。在成本 - 效果可接受曲线图中，随着 WTP 的增加，注射用贝林妥欧单抗具有成本 - 效果的概率升高，见图 6 所示。

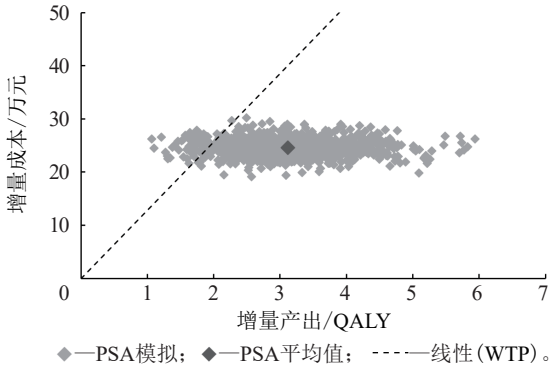


图 5 增量成本 - 效果散点图

Figure 5 Incremental cost-effectiveness scatter plots

3 讨论

本研究基于现有数据，从全社会系角度出发，相比于对照组，干预组的总成本增加 245 719 元，同时增加 3.01 个 QALYs 和 3.46 个 LYs，ICER 为 81 623 元 /QALY，在以 1.50 倍 2022 年人均 GDP 为 WTP 的情况下，干预组相比对照组具有成本 - 效果。

研究表明，干预组的成本高于对照组，主要在于药物成本的增加（EFS 状态增加 90 558 元，RS 状态增加 51 447 元）以及移植成本的提高（移植相关的增量成本 57 361 元），但 alloHSCT 的比例提高，也增加患者的生存结局。同时，根据 20120215 研究[8]，由于注射用贝林妥欧单抗治疗 R/RBCP-ALL

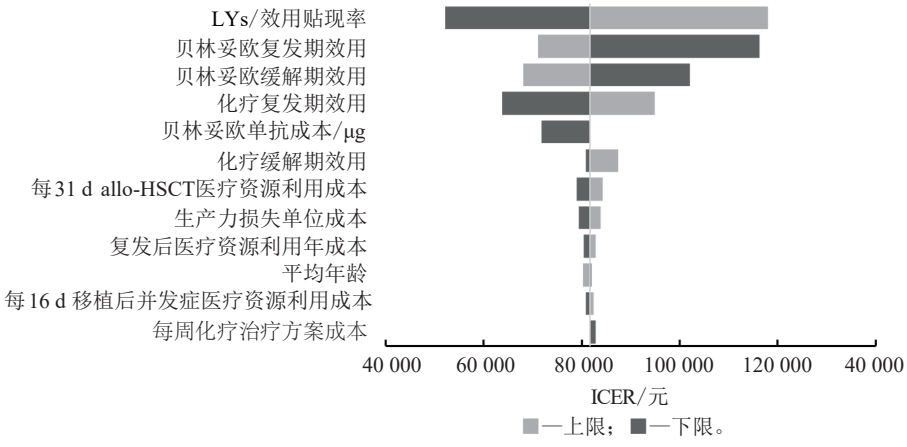


图 4 单因素敏感性分析 ICER 旋风图

Figure 4 Tornado diagram of one-way sensitivity analysis of ICER

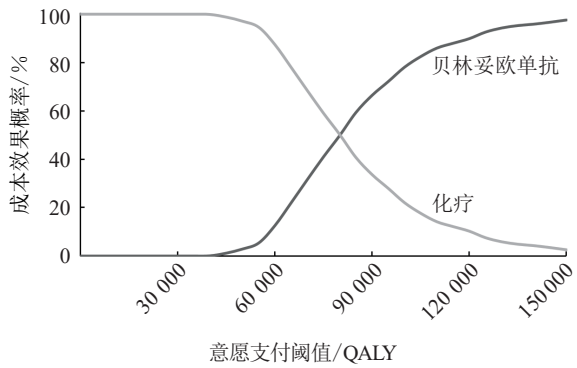


图 6 成本 - 效果可接受曲线

Figure 6 Cost-effectiveness acceptability curves

的疗效、事件发生率及不良反应发生率等数据比化疗更好，注射用贝林妥欧单抗组可节省药物相关医疗资源成本和不良事件处理成本等；另一方面，疗效的提高也导致干预组 EFS 状态和 RS 期的 QALYs 和 LYs 均高于对照组。

为研究注射用贝林妥欧单抗在治疗儿童 R/RBCP-ALL 的经济性，Caillon 等[14] 进行成本 - 效果分析，与本研究结果相同，从法国医疗保健和社会角度来看，相比于化疗，注射用贝林妥欧单抗的 ICER 为 7 308 欧元 /QALY，低于设定的 WTP（150 000 欧元），是具有成本 - 效果优势的选择，在法国已获得对应适应证的报销。

与既往研究相比，本研究具有以下优势。第一，本研究基于一项Ⅲ期、随机头对头的临床研究进行，两组患者的基线数据平衡，临床研究和随访数据信度和效度均满足要求，最终结果更为可靠。第二，本研究采用的绝大多数数据均来自中国本土，这与常见的基于全球随机对照试验设计的研究相比具有较大的优势。第三，针对关键参数进行大范围的单因素敏感性分析和概率敏感性分析，分析结果显示基线结果值的稳健性极其良好，因而进行外推时即便参数进行一定程度的变化，也可维持原有结论。

本研究也存在一定的局限性。第一，本研究模型使用的临床疗效数据，主要参考文献[8] 数据结果，但该研究未提及人群所在地区，可能影响到结果在亚洲或中国人群中的适用性，但李晓兰等[15] 的研究证明，注射用贝林妥欧单抗用于治疗中国儿童 R/RBCP-ALL 短期安全有效。第二，由于缺乏长期随访数据，在进行长期生存估计时，结果主要基于 AIC/BIC 值和生存曲线视觉判断选择最优拟合分布进行生存外推，但患者长期生存率是否符合临床实际，还有待进一步验证。第三，本研究的直接成本只考虑直接医疗成本，但由于儿童 BCP-ALL 发病率较低，基于中国国情，大多数患者会选择去经济水平发达城市的三甲医院就诊，因此交通费、住宿费等直接非医疗成本并未纳入考虑。

4 结论

注射用贝林妥欧单抗作为我国首款获批用于治疗儿童 R/RBCP-ALL 的免疫治疗药物，与传统化疗相比，虽然治疗成本更高，但健康效用更高。当 WTP 为 121 464 元时，注射用贝林妥欧单抗治疗儿童 BCP-ALL 相比化疗更具有经济性。

参考文献：

[1] Hunger SP, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukemia in children[J]. N Engl J Med, 2015, 373(16): 1541-1552.

[2] Fielding AK, Richards SM, Chopra R, *et al.* Outcome of 609 adults after relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL); an MRC UKALL12/ECOG 2993 study[J]. Blood, 2007, 109(3): 944-950.

[3] 国家儿童医学中心, 上海儿童医学中心. 中国儿童血液病2020白皮书和最新儿童急性淋巴细胞白血病诊疗方案出炉[Z]. 2020, https://www.scmc.com.cn/list/381/2995.html.

[4] 北京大学医药管理国际研究中心. 中国急性淋巴细胞白血病疾病负担研究报告[R]. 未公开发表, 2021.

[5] 中国国家卫生健康委员会. 中国儿童急性淋巴细胞白血病诊疗规范(2018年版)[Z]. 2018.

[6] Hunger SP, Raetz EA. How I treat relapsed acute lymphoblastic leukemia in the pediatric population[J]. Blood, 2020, 136(16): 1803-1812.

[7] Inaba H, Mullighan CG. Pediatric acute lymphoblastic leukemia[J]. Haematologica, 2020, 105(11): 2524-2539.

[8] Locatelli F, Zugmaier G, Rizzari C, *et al.* Effect of blinatumomab *vs* chemotherapy on event-free survival among

children with high-risk first-relapse B-cell acute lymphoblastic leukemia: a randomized clinical trial[J]. JAMA, 2021, 325(9): 843-854.

[9] Locatelli F, Zugmaier G, Rizzari C, *et al.* Superior overall survival with blinatumomab versus chemotherapy as pre-transplant consolidation treatment in children with high-risk first-relapse B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (B-ALL): longer follow-up (FU) of a phase 3 randomized controlled trial (RCT) [J]. Blood, 2021, 138: 1231.

[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] 国家统计局. 国内生产总值[EB/OL][2023-5-29]https://www.stats.gov.cn/search/s?tab=all&siteCode=bm36000002&qt=GDP

[12] MacArthur AC, Spinelli JJ, Rogers PC, *et al.* Mortality among 5-year survivors of cancer diagnosed during childhood or adolescence in British Columbia, Canada[J]. Pediatric blood cancer, 2007, 48(4): 460-467.

[13] Zhou W, Shen A, Yang Z, *et al.* Patient-caregiver agreement and test-retest reliability of the EQ-5D-Y-3L and EQ-5D-Y-5L in paediatric patients with haematological malignancies[J]. Eur J of Health Econ, 2021, 22(7): 1103-1113.

[14] Caillon M, Brethon B, van Beurden-Tan C, *et al.* Cost-effectiveness of blinatumomab in pediatric patients with high-risk first-relapse B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia in france[J]. Pharmacoecon Open, 2023, 7(4): 639-653.

[15] 李晓兰, 刘立鹏, 刘芳, 等. 注射用贝林妥欧单抗治疗儿童复发/难治急性淋巴细胞白血病的安全性及近期疗效分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2023, 25(4): 374-380.

（编辑：沈　盈）

广 告 索 引

封二　石药集团欧意药业有限公司
封三　山东罗欣药业集团股份有限公司
封底　中国医药工业信息中心
前彩插1　山东齐鲁制药集团有限公司
前彩插2　《世界临床药物》杂志征订信息
10、102页：公益广告