·药物安全与合理应用·

帕博利珠单抗一线治疗局部晚期/转移性非小细胞肺癌的快速卫生技术评估

刘　一[1],黄　琳[1],门　鹏[2,3],杨毅恒[2,3,4],封宇飞[1],樊榕榕[1],刘彦国[1]
(1 北京大学人民医院,北京 100044;2 北京大学第三医院药剂科,北京 100191;3 北京大学医学部药物评价中心,北京 100191;4 北京市药学质量控制和改进中心,北京 100191)

[摘要] **目的:**评价帕博利珠单抗(pembrolizumab,PEM)一线治疗局部晚期/转移性非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer,NSCLC)的有效性、安全性和经济性。**方法:**系统检索中英文数据库和卫生技术评估(HTA)相关的网站及数据库。由2位评价者根据入选与排除标准独立筛选文献、提取资料和评价质量后,对有效性、安全性和经济性进行综合分析。**结果:**最终纳入HTA报告3篇,系统评价/Meta分析6篇,药物经济学研究14篇。有效性方面,与化学治疗(chemotherapy,CT)相比,PEM单药治疗可提高(指有统计学意义,下同)程序性死亡因子配体-1(PD-L1)≥50%的突变阴性的局部晚期/转移性NSCLC患者的总生存期(OS),但未提高PD-L1 1%~49%患者的OS;PEM+CT可提高突变阴性的局部晚期/转移性NSCLC患者(无论PD-L1表达水平)的OS及无进展生存期(PFS)、突变阴性的转移性非鳞状NSCLC患者的OS及PFS、转移性鳞状NSLCL患者的PFS。与纳武利尤单抗(nivolumab,NIV)相比,PEM+CT可提高PD-L1≥50%的突变阴性的局部晚期/转移性NSCLC患者的OS及PFS、突变阴性的转移性非鳞状NSCLC患者的OS及PFS,但未提高转移性鳞状NSLCL患者的OS和PFS。与NIV+CT相比,PEM+CT可提高突变阴性的转移性非鳞状NSCLC患者的OS。与贝伐珠单抗(bevacizumab,BEV)相比,PEM+CT可提高突变阴性的局部晚期/转移性NSCLC患者的OS及突变阴性的转移性非鳞状NSCLC患者的OS。安全性方面,对于突变阴性的局部晚期/转移性NSCLC患者,与CT相比,PEM可降低1~5级治疗相关不良反应、3~5级治疗相关不良反应及严重不良反应;PEM+CT在1~5级治疗相关不良反应、3~5级治疗相关不良反应及严重不良反应的发生情况相当;与NIV相比,PEM+CT可增加严重不良反应;与NIV+CT相比,PEM+CT严重不良反应的发生情况相当。经济性方面,与CT相比,对于PD-L1≥1%的突变阴性的局部晚期/转移性NSCLC患者,PEM单药在中国不具有经济性;对突变阴性的转移性非鳞状NSCLC患者,PEM+CT在中国也不具有经济性。**结论:**PEM一线治疗NSCLC具有良好的有效性和安全性,但以研究中的价格分析,在我国的成本效果尚不佳,进一步降低其价格可有助于提升其经济性。

[关键词] 帕博利珠单抗;非小细胞肺癌;免疫检查点抑制剂;卫生技术评估
[中图分类号] R979.1　[文献标志码] A　[文章编号] 1003-3734(2021)12-1137-10

A rapid health technology assessment of pembrolizumab in first-line therapy for locally advanced/metastatic non-small cell lung cancer

LIU Yi[1], HUANG Lin[1], MEN Peng[2,3], YANG Yi-heng[2,3,4], FENG Yu-fei[1], FAN Rong-rong[1], LIU Yan-guo[1]
(1 *Peking University People's Hospital*, *Beijing* 100044, *China*; 2 *Department of Pharmacy*, *Peking University Third Hospital*, *Beijing* 100191, *China*; 3 *Institute for Drug Evaluation*, *Peking University Health Science Center*, *Beijing* 100191, *China*; 4 *Beijing Pharmacy Center for Quality Control and Improvement*, *Beijing* 100191, *China*)

[**Abstract**] **Objective**: To evaluate the effectiveness, safety and economy of pembrolizumab (PEM) for

[基金项目] 北京市卫健委药械处快速卫生技术评估与医院新药遴选专项:白求恩·求索—药学科研能力建设项目(B-19-H-20200622)
[作者简介] 刘一,女,副主任药师,主要从事临床药理学及药物分析学研究。联系电话:(010)88325749,E-mail:lyi1267@126.com。
[通讯作者] 封宇飞,男,主任药师,硕士生导师,主要从事药物经济学及医院药学研究。联系电话:(010)88325751,E-mail:fengyufei@126.com。

locally advanced/metastatic NSCLC. **Methods**: Chinese and English databases and HTA organization websites were systematically searched. Two reviewers independently identified studies, extracted data and assessed the quality of included studies. Qualitative analysis was performed from the perspectives of efficacy, safety and economy. **Results**: Three HTA reports, six systematic reviews and 14 pharmacoeconomic studies were included. In terms of effectiveness, compared with chemotherapy (CT), PEM alone could improve the overall survival (OS) of patients of locally advanced or metastatic NSCLC with PD-L1 50%, but not that of patients with PD-L1 1% ~49%. PEM + CT could improve (with statistical significance, the same below) the OS and progressive-free survival (PFS) of locally advanced or metastatic NSCLC patients (regardless of PD-L1 expression level) and metastatic non squamous NSCLC patients; it could improve the PFS of metastatic squamous NSCLC patients. Compared with NIV, PEM + CT could improve the OS and PFS of PD-L1 50% of advanced or metastatic NSCLC patients and metastatic non squamous NSCLC patients, but it did not improve the OS and PFS of metastatic squamous NSCLC patients. Compared with NIV + CT, PEM + CT could improve the OS of patients with mutation negative metastatic NSCLC. Compared with BEV, PEM + CT can improve the OS of advanced or metastatic NSCLC patients with negative mutation and nonsquamous NSCLC patients with negative mutation. In terms of safety, compared with CT, PEM could reduce grade 1 ~5 treatment-related side effects, grade 3 ~5 treatment-related side effects and serious side effects in patients with advanced or metastatic NSCLC with negative mutations. Compared with CT, the incidence of grade 1 ~5 treatment-related side effects, grade 3 ~5 treatment-related side effects and serious side effects were comparable. Compared with NIV, PEM + CT increased severe side effects. The severe side effects of PEM + CT were comparable to those of NIV + CT. In terms of economy, compared with CT, for mutation-negative locally advanced or metastatic NSCLC patients with PD-L1 1%, PEM alone is not cost-effective in China. For mutation-negative metastatic non-squamous NSCLC patients, PEM + CT is also not cost-effective in China. **Conclusion**: PEM has favorable efficacy and safety for the first-line treatment of NSCLC, However, according to its price analyzed in the study, it is not cost-effective in China currently and further price reducing may help improve its cost-effectiveness.

[**Key words**] pembrolizumab; non-small cell lung cancer; immune checkpoint inhibitors; health technology assessment

非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer,NSCLC)是肺癌中最常见的病理类型,占所有肺癌的 85%,大多数 NSCLC 患者在确诊时已属晚期[1]。对于驱动基因突变阴性的患者,目前的治疗仍以化学治疗(chemotherapy,CT)为主,总体预后较差,改善治疗现状、获得长期生存是晚期 NSCLC 患者最迫切的需求[2]。近年来,肿瘤免疫治疗发展迅速,免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs),尤其是以程序性死亡因子-1(programmed death-1,PD-1)/程序性死亡因子配体-1(programmed death ligand 1, PD-L1)为靶点的 ICIs 在驱动基因突变阴性的 NSCLC 治疗中取得了突破性的进展,为患者带来了生存获益,改变了 NSCLC 的治疗格局,显示出越来越重要的地位[3]。随着美国 FDA 与国家药品监督管理局(NMPA)相继批准 ICIs 用于肺癌治疗,免疫治疗为晚期 NSCLC 的治疗带来了新希望。

帕博利珠单抗(pembrolizumab,PEM)是一种可与 PD-1 受体结合的单克隆抗体,可阻断 PD-1 与 PD-L1,PD-L2 的相互作用,解除 PD-1 通路介导的免疫应答抑制,包括抗肿瘤免疫应答。2019 年 3 月 28 日,NMPA 正式批准 PEM 用于一线治疗晚期 NSCLC。2020 年美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network,NCCN)第 6 版更新 NSCLC 指南及 2020 年中国临床肿瘤学会(Chinese Society of Clinical Oncology,CSCO)NSCLC 诊疗指南,均将 PEM 单药或联合 CT 推荐为 NSCLC 患者的一线治疗,然而 PEM 在国内的临床应用刚刚起步,在如何选择优势人群、疗效评估、不良反应的处理及经济性等方面尚缺乏经验。

卫生技术评估(health technology assessment,HTA)是利用循证医学和卫生经济学的方法,对卫生技术的技术特性、有效性、安全性、经济性和社会适应性进行系统评价,为卫生决策者及医药卫生人员提供决策依据。快速 HTA 是一种快速决策工具,相对高效地对现有主要证据进行梳理和分析,日益被重视并用于决策制定[4]。对 PEM 进行快速 HTA,有助

于临床和决策者更好地了解其现有的有效性、安全性和经济性。PEM 目前已被 NMPA 批准用于 PD-L1 肿瘤比例分数(tumor proportion score,TPS)≥1%的表皮生长因子受体(epithelial growth factor receptor,EGFR)基因突变阴性和间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase,ALK)阴性的局部晚期/转移性 NSCLC 一线单药治疗;PEM 联合培美曲塞和铂类化疗适用于 *EGFR* 基因突变阴性和 *ALK* 阴性的转移性非鳞状 NSCLC 的一线治疗;PEM 联合卡铂和紫杉醇适用于转移性鳞状 NSCLC 的一线治疗。然而,为评估 PEM 单药或联合 CT 是否真正可以使局部晚期/转移性 NSCLC 患者受益,且具有成本效果的经济学优势,我们开展了本研究,旨在为决策者和临床实践提供一定的循证信息参考。

资料与方法

1 纳入与排除标准

1.1 纳入标准

① 研究对象:诊断为局部晚期/转移性 NSCLC 的患者,其性别、年龄、种族、发病时间和来源不限。② 干预措施:PEM 单药或联合 CT,剂量和疗程均不限。③ 对照措施:CT 联合或不联合纳武利尤单抗(nivolumab,NIV)、贝伐珠单抗(bevacizumab,BEV)等其他阳性对照药物,剂量和疗程均不限。干预措施和对照措施均为 NSCLC 的一线治疗。④ 结局指标:有效性指标包括总生存期(overall survival,OS)、无进展生存期(progressive-free survival,PFS);安全性指标包括 1 ~5 级治疗相关不良反应、3 ~5 级治疗相关不良反应及严重不良反应等;经济性指标包括增量成本效果比(incremental cost-effectiveness ratio,ICER)等。⑤ 研究类型:已公开发表的 HTA 报告、系统评价(systematic review,SR)/Meta 分析以及药物经济学研究。

1.2 排除标准

① 重复发表的文献。② 数据缺乏或无法获取全文的文献。③ 非中、英文文献。

2 检索策略

计算机检索英文数据库:Pubmed,the Cochrane Library;中文数据库:中国知网、万方数据库;HTA 网站:英国国家保健服务(National Health Service,NHS)评价与传播中心(Centre for Reviews and Dissemination,CRD)、加拿大药物和卫生技术局(Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health,CADTH)等机构的官方网站及相关数据库。用 Pembrolizumab,SCH-900475,Keytruda,MK-3475,lambrolizumab,systematic review,Meta analysis,cost,economic 和帕博利珠单抗、派姆单抗、可瑞达、系统评价、荟萃分析、Meta 分析、成本、经济、费用等分别作为中英文关键词进行全文检索。检索时限均从建库至 2020 年 3 月 19 日。同时,手工检索纳入研究的参考文献列表。

3 文献筛选

由 2 位研究者独立筛选文献并提取资料和数据,共同决定纳入的文献。如遇分歧通过讨论或咨询第 3 位研究者解决。

4 文献提取与方法学质量评价

按预先设计的资料提取表提取资料和数据,内容包括纳入研究的基本特征及研究结果,如检索时间、纳入人群、样本量、干预措施、结局指标和结论等。评价研究质量时,对 HTA 报告用国际卫生技术评估组织协会制定的 HTA checklist;对 SR/Meta 分析用 A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews(AMSTAR)量表;对经济学研究用卫生经济学评价报告标准共识 Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards(CHEERS)量表。

5 数据分析

对于纳入的 HTA 报告、SR/Meta 分析和经济学研究,采用定性描述方法,根据纳入研究的数据特征(患者类型、样本量、治疗措施等)进行综合比较与分析,形成研究结果并得出结论。统计学检验水平为 $\alpha = 0.05$。

结　果

1 文献检索结果

初检后获得 799 篇文献,查重后获得文献 791 篇,阅读文题和摘要后获得文献 85 篇,阅读全文后排除 62 篇文献,最终纳入 23 项研究,其中 HTA 报告 3 篇[5-7],SR/Meta 分析 6 篇[8-13],药物经济学研究 14 篇[14-27]。文献筛选流程及结果见图 1。

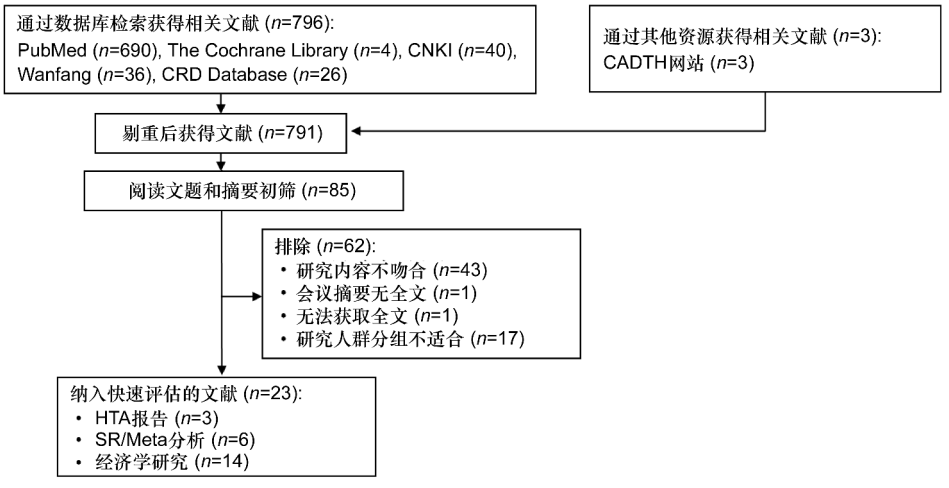


图 1 文献筛选流程图

2 纳入研究的基本特征和文献质量

纳入的 HTA 报告、Meta 分析和经济学研究的基本特征见表 1 ~ 表 3,文献总体质量良好。

表 1 纳入 HTA 报告的基本特征

研究	评价机构	国家	评估时间	研究人群	干预措施 vs 对照措施	纳入研究数	患者人数/*n*
HTA[5]	CADTH	加拿大	2020 年 1 月	未经治疗的转移性鳞状 NSCLC	PEM + CT vs CT	1	559
HTA[6]	CADTH	加拿大	2019 年 5 月	未经治疗的转移性非鳞状 NSCLC(无 *EGFR* 突变和 *ALK* 重排)	① PEM + CT vs CT ② PEM + CT vs BEV + CT	2	739
HTA[7]	CADTH	加拿大	2017 年 8 月	未经治疗的转移性 NSCLC(PD-L1 ≥ 50%)(无 *EGFR* 突变和 *ALK* 重排)	PEM vs CT	1	305

HTA:卫生技术评估;CADTH:加拿大药物和卫生技术局;NSCLC:非小细胞肺癌;EGFR:表皮生长因子受体;ALK:间变性淋巴瘤激酶;PD-L1:程序性死亡因子配体-1;PEM:帕博利珠单抗;CT:化学治疗疗;BEV:贝伐珠单抗(下同)

表 2 纳入 SR/Meta 分析的基本特征

研究	研究人群	干预措施 vs 对照措施	纳入研究数	患者人数/*n*
Wang,2020[8]	局部晚期 NSCLC(包含非鳞癌、鳞癌)	① PEM vs CT ② PEM + CT vs CT	22	12 025
Frederickso,2019[9]	未经治疗的突变阴性的转移性非鳞状 NSCLC	① PEM + CT vs CT ② PEM + CT vs BEV + CT	27	12 382
Liu,2019[10]	未经治疗的局部晚期 NSCLC(无 EGFR 突变和 ALK 重排); 亚组:未经治疗的突变阴性的局部晚期非鳞状 NSCLC;突变状态未知的鳞状 NSCLC;PD-L1 ≥ 50%,1% ~ 49%,< 1%	① PEM vs CT ② PEM + CT vs CT ③ PEM + CT vs NIV ④ PEM + CT vs BEV + CT ⑤ PEM + CT vs NIV + CT	14	9 570
Kim,2019[11]	未经治疗的突变阴性的局部晚期/转移性 NSCLC 亚组:PD-L1 ≥ 50%,1% ~ 49%,< 1%	① PEM vs CT ② PEM + CT vs CT	4	2 754
Addeo,2019[12]	局部晚期 NSCLC 亚组:PD-L1 ≥ 50%,1% ~ 49%,< 1%	PEM + CT vs CT	8	4 646
Zhou,2019[13]	局部晚期 NSCLC(PD-L1 ≥ 50%)	① PEM + CT vs CT ② PEM vs CT	5	1 289

NIV:纳武利尤单抗

表 3 纳入经济学研究的基本特征

研究	国家	研究视角	研究时限	研究模型	研究人群	干预措施 vs 对照措施
Wan,2020[14]	中国/美国	公共支付方	终生	Markov 模型	未经治疗的转移性非鳞状 NSCLC(无 *EGFR* 突变和 *ALK* 重排)	PEM + CT vs CT
Weng,2020[15]	美国	医疗机构	终生	Markov 模型	未经治疗的转移性 NSCLC(无 *EGFR* 突变和 *ALK* 重排,亚组:PD-L1≥50%,≥20%,≥1%)	PEM vs CT
Chouai,2019[16]	法国	医疗机构	10 年	分区生存模型	转移性 NSCLC(PD-L1≥50%)(无 *EGFR* 突变和 *ALK* 重排,亚组:鳞癌和非鳞癌)	PEM vs CT
Huang,2019[17]	美国	公共支付方	20 年	分区生存模型	PD-L1≥1% 局部晚期 NSCLC(无 *EGFR* 突变和 *ALK* 重排)	PEM vs CT
Insinga,2019[18]	美国	第三方支付者	20 年	分区生存模型	转移性鳞状 NSCLC(亚组:PD-L1≥50%,1%~49%,<1%)	PEM + CT vs CT
She,2019[19]	美国	支付方	20 年	决策树和 Markov 模型	局部晚期/转移性 NSCLC(无 *EGFR* 突变和 *ALK* 重排,亚组:PD-L1≥50%,≥20%,≥1%)	PEM vs CT
Zeng,2019[20]	美国	支付方	20 年	Markov 模型	未经治疗的转移性非鳞状 NSCLC(无 *EGFR* 突变和 *ALK* 重排)	PEM + CT vs CT
Zhou,2019[21]	中国	第三方支付者	10 年	Markov 模型	局部晚期/转移性 NSCLC(亚组:PD-L1≥50%,≥20%,≥1%)	PEM vs CT
Liao,2019[22]	中国	全社会	10 年	Markov 模型	未经治疗的局部晚期/转移性 NSCLC(无 *EGFR* 突变和 *ALK* 重排),PD-L1≥50%	PEM vs CT
Bhadhu,2019[23]	瑞士	支付方	20 年	分区生存模型	未治疗的转移性 NSCLC(无 *EGFR* 突变和 *ALK* 重排),PD-L1≥50%	PEM vs CT
Insinga,2018[24]	美国	第三方支付者	20 年	分区生存模型	非鳞状转移性 NSCLC,无 *EGFR* 突变和 *ALK* 重排(亚组:PD-L1≥50%,1%~49%,<1%)	PEM + CT vs CT
Georgie,2018[25]	英国/美国	医疗机构	10 年	Markov 模型	局部晚期 NSCLC(无 *EGFR* 突变和 *ALK* 重排),PD-L1≥50%	PEM vs CT
Hu,2018[26]	英国	医疗机构	终生	Markov 模型	PD-L1 阳性晚期 NSCLC	PEM vs CT
Huang,2017[27]	美国	第三方支付者	20 年	分区生存模型	局部晚期/转移性 NSCLC(无 *EGFR* 突变和 *ALK* 重排),PD-L1≥50%	PEM vs CT

3 有效性评价

3.1 突变阴性的局部晚期/转移性 NSCLC 患者(包括非鳞状和鳞状)

与 CT 相比,PEM 单药可提高患者 OS,差异有统计学意义(HR = 0.70,95% CI = 0.60 ~ 0.82)[8,10]。与 CT 相比,PEM + CT 可提高患者 OS,差异有统计学意义(HR = 0.56,95% CI = 0.47 ~ 0.67)[8,10,12]。与 NIV 相比,PEM + CT 可提高患者 OS,差异有统计学意义(HR = 0.52,95% CI = 0.31 ~ 0.87)[10]。与 BEV + CT 相比,PEM + CT 可提高患者 OS,差异有统计学意义(HR = 0.57,95% CI = 0.39 ~ 0.84)[10]。

与 CT 相比,PEM 单药对于 PFS 的研究结果存在不一致的情况:Wang 等[8]研究结果显示,可提高患者 PFS,差异有统计学意义(HR = 0.72,95% CI = 0.55 ~ 0.95);Liu 等[10]研究显示,未提高患者 PFS,差异无统计学意义(HR = 0.74,95% CI = 0.35 ~ 1.56)。与 CT 相比,PEM + CT 可提高患者 PFS,差异有统计学意义(HR = 0.54,95% CI = 0.47 ~ 0.62)[8,10,12]。与 NIV 相比,PEM + CT 可提高患者 PFS,差异有统计学意义(HR = 0.49,95% CI = 0.30 ~ 0.82)[10]。与 NIV + CT 相比,PEM + CT 未提高患者 PFS,差异无统计学意义(HR = 0.73,95% CI = 0.38 ~ 1.4)[10]。

3.1.1 亚组:PD-L1≥50% 与 CT 相比,PEM 单药可提高患者 OS,差异有统计学意义(HR = 0.67,95% CI = 0.56 ~ 0.79)[7,10-11,13]。与 CT 相比,PEM + CT 可提高患者 OS,差异有统计学意义(HR = 0.50,95% CI = 0.35 ~ 0.72)[10-13]。与 NIV 相比,PEM + CT 可提高患者 OS,差异有统计学意义(HR = 0.56,

95% CI = 0.34 ~ 0.93)[10]。

与 CT 相比,PEM 单药治疗对于 PFS 的研究结果存在不一致的情况:2 篇研究结果显示,可提高患者 PFS,差异有统计学意义(HR = 0.50,95% CI = 0.37 ~ 0.68 和 HR = 0.66,95% CI = 0.49 ~ 0.89)[7,10];2 篇研究显示,未提高患者 PFS,差异无统计学意义(HR = 0.65,95% CI = 0.40 ~ 1.04)。与 CT 相比,PEM + CT 可提高患者 PFS,差异有统计学意义(HR = 0.36,95% CI = 0.25 ~ 0.53)[10-13]。与 NIV 相比,PEM + CT 可提高患者 PFS,差异有统计学意义(HR = 0.34,95% CI = 0.19 ~ 0.62)[10]。

3.1.2 亚组:PD-L1 1% ~ 49% 与 CT 相比,PEM 单药未提高患者 OS,差异无统计学意义(HR = 0.92,95% CI = 0.52 ~ 1.62)[10]。与 CT 相比,PEM + CT 可提高患者 OS,差异有统计学意义(HR = 0.56,95% CI = 0.34 ~ 0.93)[10,12]。

与 CT 相比,PEM + CT 可提高患者 PFS,差异有统计学意义(HR = 0.56,95% CI = 0.43 ~ 0.73)[10,12]。

3.1.3 亚组:PD-L1 < 1% 与 CT 相比,PEM + CT 可提高患者 OS,差异有统计学意义(HR = 0.60,95% CI = 0.43 ~ 0.83)[10,12]。

与 CT 相比,PEM + CT 可提高患者 PFS,差异有统计学意义(HR = 0.72,95% CI = 0.50 ~ 0.97)[10,12]。与 NIV + CT 相比,PEM + CT 未提高患者 PFS,差异无统计学意义(HR = 0.97,95% CI = 0.56 ~ 1.68)[10]。

3.2 突变阴性的转移性非鳞状 NSCLC 患者

与 CT 相比,PEM + CT 可提高患者 OS,差异有统计学意义(HR = 0.42,95% CI = 0.29 ~ 0.62)[6,9-10]。与 NIV 相比,PEM + CT 可提高患者 OS,差异均有统计学意义(HR = 0.43,95% CI = 0.30 ~ 0.60)[10]。与 BEV + CT 相比,PEM + CT 可提高患者 OS,差异有统计学意义(HR = 0.44,95% CI = 0.30 ~ 0.64)[6,9-10]。

与 CT 相比,PEM + CT 可提高患者 PFS,差异有统计学意义(HR = 0.52,95% CI = 0.34 ~ 0.81)[6,9-10]。与 NIV 相比,PEM + CT 可提高患者 PFS,差异均有统计学意义(HR = 0.40,95% CI = 0.30 ~ 0.54)[10]。与 BEV + CT 相比,PEM + CT 对于 PFS 的研究结果存在不一致的情况:1 篇研究结果显示,可提高患者 PFS,差异有统计学意义(HR = 0.50,95% CI = 0.26 ~ 0.91)[6],1 篇研究显示,未提高患者 PFS,差异无统计学意义(HR = 0.61,95% CI = 0.36 ~ 1.01)[9]。

3.3 转移性鳞状 NSCLC 患者

与 CT 相比,PEM + CT 对于 OS 的研究结果存在不一致的情况:1 篇研究结果显示,可提高患者 OS,差异有统计学意义(HR = 0.64,95% CI = 0.49 ~ 0.85)[5],1 篇研究显示,未提高患者 OS,差异无统计学意义(HR = 0.64,95% CI = 0.31 ~ 1.33)[10]。与 NIV 相比,PEM + CT 未提高患者 OS,差异无统计学意义(HR = 0.78,95% CI = 0.26 ~ 2.3)[10]。

与 CT 相比,PEM + CT 可提高患者 PFS,差异有统计学意义(HR = 0.56,95% CI = 0.36 ~ 0.86)[5,10]。与 NIV 相比,PEM + CT 未提高患者 PFS,差异无统计学意义(HR = 0.67,95% CI = 0.33 ~ 1.4)[10]。

4 安全性评价

4.1 1 ~ 5 级治疗相关不良反应

对突变阴性的晚期/转移性 NSCLC(包括非鳞状和鳞状),与 CT 相比,PEM 单药可降低 1 ~ 5 级治疗相关不良反应,差异有统计学意义(RR = 0.77,95% CI = 0.71 ~ 0.84)[8]。与 CT 相比,PEM + CT 在 1 ~ 5 级治疗相关不良反应的发生方面相当,差异无统计学意义(RR = 1.01,95% CI = 0.99 ~ 1.02)[8]。

4.2 3 ~ 5 级治疗相关不良反应

对突变阴性的晚期/转移性 NSCLC(包括非鳞状和鳞状),与 CT 相比,PEM 单药可降低 3 ~ 5 级治疗相关不良反应,差异有统计学意义(RR = 0.44,95% CI = 0.38 ~ 0.50)[8]。与 CT 相比,PEM + CT 在 3 ~ 5 级治疗相关不良反应的发生方面相当,差异无统计学意义(RR = 1.03,95% CI = 0.95 ~ 1.12)[8]。

4.3 严重不良反应

对突变阴性的晚期/转移性 NSCLC(包括非鳞状和鳞状),与 CT 相比,PEM 单药可降低严重不良反应,差异有统计学意义(OR = 0.33,95% CI = 0.26 ~ 0.41)[10]。与 CT 相比,PEM + CT 严重不良反应的发生情况相当,差异无统计学意义(OR = 1.13,95% CI = 0.89 ~ 1.43)[10]。与 NIV 相比,PEM + CT 可增加严重不良反应,差异有统计学意义(OR = 3.8,95% CI = 2.1 ~ 8.1)[10]。与 NIV + CT 相比,PEM + CT 严重不良反应的发生相当,差异无统计学意义(OR = 1.8,95% CI = 0.84 ~ 4.4)[10]。

5 经济性评价

5.1 突变阴性的局部晚期/转移性 NSCLC 患者(包括非鳞状和鳞状)

5.1.1 亚组:PD-L1 ≥ 50% Zhou 等[21]研究基于中国第三方支付者视角,运用 Markov 模型模拟了突变阴性的局部晚期/转移性 NSCLC(PD-L1 ≥ 50%)患者接受 PEM 单药治疗 10 年后的成本效果。成本中考

虑了药品费用、检测费用、3 级以上不良事件管理费用及住院费用。临床效果数据来源于 KEYNOTE-042 研究。货币单位为美元(2018),意愿支付阈值为 26 508 美元·QALY^{-1}。基础分析结果显示,与 CT 相比,PEM 单药的总体治疗成本增加 65 322 美元,同时可提高患者 1.79 QALYs,但 ICER(36 493 美元·QALY^{-1})高于当年意愿支付阈值,不具有成本效果优势。敏感性分析显示,当 PEM 价格降为 1 943 美元(100 mg·4 mL^{-1})时,具有更好的成本效果优势。

Liao 等[22]研究基于中国全社会视角,运用 Markov 模型分析了突变阴性的局部晚期/转移性 NSCLC(PD-L1≥50%)患者接受 PEM 单药治疗 10 年后的成本效果。成本中考虑了药品费用、检测费用、不良事件管理费用及住院费用。临床效果数据来源于 KEYNOTE-024 研究。货币单位为美元(2018),意愿支付阈值为 26 481 美元·QALY^{-1}。基础分析结果显示,与 CT 相比,PEM 单药的总体治疗成本增加 46 362 美元,同时可提高患者 0.45 QALYs,但 ICER(103 128 美元·QALY^{-1})高于当年意愿支付阈值,不具有成本效果优势(研究中 PEM 的价格为 2 600 美元·100 mg^{-1})。

加拿大基于公共支付医疗系统视角的 1 项 HTA 研究显示,与 CT 相比,PEM 单药的总体治疗成本增加,同时可提高患者的 QALY,ICER 为 111 769 ~ 154 273 美元·QALY^{-1},但研究者未提供当地意愿支付阈值,无法得出结论[7]。美国基于医疗机构视角[15,25]、支付方视角[19]和第三方支付者视角[27]以及瑞士基于支付方视角[23]的 5 项研究显示,与 CT 相比,PEM 单药的总体治疗成本增加,同时可提高患者的 QALY,ICER(47 596 美元·QALY^{-1},49 000 美元·QALY^{-1},136 228.82 美元·QALY^{-1},97 621 美元·QALY^{-1},57 402 瑞士法郎·QALY^{-1})低于当地意愿支付阈值(180 000 美元·QALY^{-1},100 000 美元·QALY^{-1},150 000 美元·QALY^{-1},150 000 美元·QALY^{-1},100 000 瑞士法郎·QALY^{-1}),具有经济性。英国基于医疗机构视角的 1 项研究显示,与 CT 相比,PEM 单药的总体治疗成本增加,同时可提高患者的 QALY,但 ICER(52 000 美元·QALY^{-1})高于当地意愿支付阈值(42 048 美元·QALY^{-1}),不具有经济性[25]。

5.1.2 亚组:PD-L1≥20% Zhou 等[21]研究基于中国第三方支付者视角,运用 Markov 模型模拟了突变阴性的局部晚期/转移性 NSCLC(PD-L1≥20%)患者接受 PEM 单药治疗 10 年后的成本效果。成本中考虑了药品费用、检测费用、3 级以上不良事件管理费用及入院费用。临床效果数据来源于 KEYNOTE-042 研究。货币单位为美元(2018),意愿支付阈值为 26 508 美元·QALY^{-1}。基础分析结果显示,与 CT 相比,PEM 单药的总体治疗成本增加 51 196 美元,同时可提高患者 1.21 QALYs,但 ICER(42 311 美元·QALY^{-1})高于当年意愿支付阈值,不具有成本效果优势。敏感性分析显示,当 PEM 价格降为 1 799 美元(100 mg·4 mL^{-1})时,具有更好的成本效果优势。

美国基于医疗机构视角的 1 项研究显示,与 CT 相比,PEM 单药的总体治疗成本增加,同时可提高患者的 QALY,ICER(47 184 美元·QALY^{-1})低于当地意愿支付阈值(180 000 美元·QALY^{-1}),具有经济性[15]。美国基于支付方视角的 1 项研究显示,与 CT 相比,PEM 单药的总体治疗成本增加,同时可提高患者的 QALY,但 ICER(160 625.98 美元·QALY^{-1})高于当地意愿支付阈值(150 000 美元·QALY^{-1}),不具有经济性[19]。

5.1.3 亚组:PD-L1≥1% Zhou 等[21]研究基于中国第三方支付者视角,运用 Markov 模型模拟了突变阴性的局部晚期/转移性 NSCLC(PD-L1≥1%)患者接受 PEM 单药治疗 10 年后的成本效果。成本中考虑了药品费用、检测费用、3 级以上不良事件管理费用及入院费用。临床效果数据来源于 KEYNOTE-042 研究。货币单位为美元(2018),意愿支付阈值为 26 508 美元·QALY^{-1}。基础分析结果显示,与 CT 相比,PEM 单药的总体治疗成本增加 44 133 美元,同时可提高患者 1.12 QALYs,但 ICER(39 404 美元·QALY^{-1})高于当年意愿支付阈值,不具有成本效果优势。敏感性分析显示,当 PEM 价格降为 1 935 美元(100 mg·4 mL^{-1})时,具有更好的成本效果优势。

美国基于医疗机构[15]及公共支付方视角[17]的 2 项研究显示,与 CT 相比,PEM 单药的总体治疗成本增加,同时可提高患者的 QALY,ICER(68 061,130 155 美元·QALY^{-1})低于当地意愿支付阈值(180 000,194 000 美元·QALY^{-1}),具有经济性。美国基于支付方视角[19]及英国基于医疗机构视角[26]的 2 项研究显示,与 CT 相比,PEM 单药的总体治疗成本增加,同时可提高患者的 QALY,但 ICER

(179 530.17 美元·QALY^{-1},86 913 英镑·QALY^{-1})高于当地意愿支付阈值(150 000 美元·QALY^{-1},50 000 英镑·QALY^{-1}),不具有经济性。

5.2 突变阴性的转移性非鳞状 NSCLC 患者

Wan 等[14]研究基于中国公共支付方视角,运用 Markov 模型模拟了突变阴性的转移性非鳞状 NSCLC 患者的经济性。研究时限为终生。临床效果数据来源于 KEYNOTE-189 研究。成本中考虑了 PD-L1 检测费用、药品费用、3 级以上不良事件治疗费用、疾病进展治疗费用、注射费及护理费。货币单位为美元(2019),意愿支付阈值为 27 351 美元·QALY^{-1}。基础分析结果显示,与 CT 相比,PEM + CT 的总体治疗成本增加 54 565 美元,同时可提高患者 0.59 QALYs,但 ICER(92 533 美元·QALY^{-1})高于当年意愿支付阈值,不具有成本效果优势。

加拿大基于公共支付医疗系统视角的 1 项 HTA 研究显示[6],与 CT 相比,PEM + CT 的总体治疗成本增加,同时可提高患者的 QALY,ICER 为 194 242 ~ 196 477 美元·QALY^{-1},但研究者未提供当地意愿支付阈值,无法得出结论。美国基于第三方支付者视角的 1 项研究显示[24],与 CT 相比,PEM + CT 的总体治疗成本增加,同时可提高患者的 QALY,ICER(104 823 美元·QALY^{-1})低于当地意愿支付阈值(180 000 美元·QALY^{-1}),具有经济性。美国基于公共支付方视角[14]及支付方视角[20]的 2 项研究显示,与 CT 相比,PEM + CT 的总体治疗成本增加,同时可提高患者的 QALY,但 ICER(132 392 美元·QALY^{-1},194 372 美元·QALY^{-1})高于当地意愿支付阈值(100 000 美元·QALY^{-1},150 000 美元·QALY^{-1}),不具有经济性。

5.2.1 亚组:PD-L1 ≥ 50% 法国基于医疗机构视角的 1 项研究显示[16],与 CT 相比,PEM 单药的总体治疗成本增加,同时可提高患者的 QALY,ICER(78 729 欧元·QALY^{-1})低于当地意愿支付阈值(130 000 欧元·QALY^{-1}),具有经济性。美国基于第三方支付者视角的 1 项研究显示[24],与 CT 相比,PEM + CT 的总体治疗成本增加,同时可提高患者的 QALY,ICER(103 402 美元·QALY^{-1})低于当地意愿支付阈值(180 000 美元·QALY^{-1}),具有经济性。

5.2.2 亚组:PD-L1 1% ~ 49% 美国基于第三方支付者视角的 1 项研究显示[24],与 CT 相比,PEM + CT 的总体治疗成本增加,同时可提高患者的 QALY,ICER(66 837 美元·QALY^{-1})低于当地意愿支付阈值(180 000 美元·QALY^{-1}),具有经济性。

5.2.3 亚组:PD-L1 < 1% 美国基于第三方支付者视角的 1 项研究显示[24],与 CT 相比,PEM + CT 的总体治疗成本增加,同时可提高患者的 QALY,但 ICER(183 529 美元·QALY^{-1})高于当地意愿支付阈值(180 000 美元·QALY^{-1}),不具有经济性。

5.3 转移性鳞状 NSCLC 患者

加拿大基于公共支付医疗系统视角的 1 项 HTA 研究显示[5],与 CT 相比,PEM + CT 的总体治疗成本增加,同时可提高患者的 QALY,ICER 为 216 280 美元·QALY^{-1},但研究者未提供当地意愿支付阈值,无法得出结论。美国基于第三方支付者视角的 1 项研究显示[18],与 CT 相比,PEM + CT 的总体治疗成本增加,同时可提高患者的 QALY,ICER(86 293 美元·QALY^{-1})低于当地意愿支付阈值(180 000 美元·QALY^{-1}),具有经济性。

5.3.1 亚组:PD-L1 ≥ 50% 法国基于医疗机构视角的 1 项研究显示[16],与 CT 相比,PEM 单药的总体治疗成本增加,同时可提高患者的 QALY,ICER(84 097 欧元·QALY^{-1})低于当地意愿支付阈值(170 000 欧元·QALY^{-1}),具有经济性。美国基于第三方支付者视角的 1 项研究显示[18],与 CT 相比,PEM + CT 的总体治疗成本增加,同时可提高患者的 QALY,ICER(99 777 欧元·QALY^{-1})低于当地意愿支付阈值(180 000 美元·QALY^{-1}),具有经济性。

5.3.2 亚组:PD-L1 1% ~ 49% 美国基于第三方支付者视角的 1 项研究显示[18],与 CT 相比,PEM + CT 的总体治疗成本增加,同时可提高患者的 QALY,ICER(85 986 美元·QALY^{-1})低于当地意愿支付阈值(180 000 美元·QALY^{-1}),具有经济性。

5.3.3 亚组:PD-L1 < 1% 美国基于第三方支付者视角的 1 项研究显示[18],与 CT 相比,PEM + CT 的总体治疗成本增加,同时可提高患者的 QALY,ICER(87 507 美元·QALY^{-1})低于当地意愿支付阈值(180 000 美元·QALY^{-1}),具有经济性。

讨 论

本研究结果显示,在有效性方面:① 对于突变阴性的局部晚期/转移性 NSCLC 患者,PEM 单药与 CT 相比及 PEM + CT 与 CT,NIV,BEV + CT 相比,均可提高患者 OS;与 CT,NIV 相比,PEM + CT 均可提高患者 PFS。亚组分析表明,PD-L1 ≥ 50% 的患者,PEM 单药与 CT 相比及 PEM + CT 与 CT,NIV 相比,

均可提高患者 OS;与 CT,NIV 相比,PEM + CT 均可提高患者 PFS。PD-L1 1% ~49% 及 PD-L1 <1% 的患者,与 CT 相比,PEM + CT 均可提高患者 OS 及 PFS。② 对于突变阴性的转移性非鳞状 NSCLC 患者,与 CT,NIV,BEV + CT 相比,PEM + CT 均可提高患者 OS;与 CT,NIV 相比,PEM + CT 均可提高患者的 PFS。③ 对于转移性鳞状 NSLCL 患者,与 CT 相比,PEM + CT 可提高患者 PFS,差异有统计学意义;与 NIV 相比,PEM + CT 未提高患者 OS 及 PFS,差异无统计学意义。在安全性方面,对突变阴性的局部晚期/转移性 NSCLC(包括非鳞状和鳞状)患者,与 CT 相比,PEM 单药可降低 1 ~5 级治疗相关不良反应、3 ~5 级治疗相关不良反应及严重不良反应;与 CT 相比,PEM + CT 在 1 ~5 级治疗相关不良反应、3 ~5 级治疗相关不良反应及严重不良反应的发生情况相当;与 NIV 相比,PEM + CT 可增加严重不良反应;与 NIV + CT 相比,PEM + CT 在严重不良反应的发生情况相当。在经济性方面:① 对于突变阴性的局部晚期/转移性 NSCLC 患者,亚组分析显示,与 CT 相比,对于 PD-L1 ≥50% 的患者,PEM 单药在中国、英国不具有经济性,在美国、瑞士具有较好的经济性;对于 PD-L1 ≥20% 的患者,PEM 单药在中国不具有经济性,在美国的经济性结果不一致;对于 PD-L1 ≥1% 的患者,PEM 单药在中国、英国不具有经济性,在美国的经济性结果不一致。② 对于突变阴性的转移性非鳞状 NSCLC 患者,与 CT 相比,PEM + CT 在中国不具有经济性,在美国的经济性结果不一致。亚组分析显示,对于 PD-L1 ≥50% 的患者,PEM 单药在法国具有良好的经济性,PEM + CT 在美国具有良好的经济性;对于 PD-L1 1% ~49% 的患者,PEM + CT 在美国具有良好的经济性;对于 PD-L1 <1% 的患者,PEM + CT 不具有经济性。③ 对于转移性鳞状 NSCLC 患者,与 CT 相比,PEM + CT 在美国具有良好的经济性。亚组分析显示,对于 PD-L1 ≥50% 的患者,PEM 单药在法国具有良好的经济性,PEM + CT 在美国具有良好的经济性;对于 PD-L1 1% ~49% 及 PD-L1 <1% 的患者,PEM + CT 在美国具有良好的经济性。

本研究存在以下局限性:① 纳入的对照措施均为目前已在国内上市的药物,未将尚未上市药物纳入分析,这可能导致研究结果存在一定的偏倚。② 从表 1 ~表 3 可看出,纳入文献对 PEM 有效性、安全性及经济性评估的患者人群及亚组分层并不相同,无法将患者人群及亚组从评估的 3 个角度一一对应,未来还需要进一步充实和完善。③ 由于本研究为快速 HTA,对纳入的研究以定性分析为主,研究结果具有局限性,有条件时,仍需系统检索随机对照研究进行 Meta 分析和药物经济学研究来进行全面的 HTA。

综上,根据本研究的评估,PEM 一线治疗 NSCLC 具有良好的有效性和安全性,但以研究中采用的价格进行分析时,在我国的成本效果尚不佳。

[参 考 文 献]

[1] ROSELL R, KARACHALIOU N. Large-scale screening for somatic mutations in lung cancer[J]. *Lancet*, 2016, 387(10026): 1354 - 1356.

[2] SOCINSKI MA, BONDARENKO I, KARASEVA NA, *et al*. Weekly nab-paclitaxel in combination with carboplatin versus solvent-based paclitaxel plus carboplatin as first-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: final results of a phase III trial[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(17): 2055 - 2062.

[3] MCNUTT M. Cancer immunotherapy[J]. *Science*, 2013, 342(6165): 1417.

[4] 门鹏, 唐惠林, 翟所迪. 药品卫生技术评估的步骤与方法[J]. 中国医疗保险, 2015(10): 57 - 59.

[5] PAN-CANADIAN ONCOLOGY DRUG REVIEW. Pembrolizumab (Keytruda) for Squamous NSCLC[R]. CADTH, 2020.

[6] PAN-CANADIAN ONCOLOGY DRUG REVIEW. Pembrolizumab (Keytruda) for Nonsquamous NSCLC[R]. CADTH, 2019.

[7] PAN-CANADIAN ONCOLOGY DRUG REVIEW. Pembrolizumab (Keytruda) for Nonsquamous NSCLC[R]. CADTH, 2017.

[8] WANG C, QIAO W, JIANG Y, *et al*. The landscape of immune checkpoint inhibitor plus chemotherapy versus immunotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(5): 4913 - 4927.

[9] FREDERICKSON AM, ARNDORFER S, ZHANG I, *et al*. Pembrolizumab plus chemotherapy for first-line treatment of metastatic nonsquamous non-small-cell lung cancer: a network meta-analysis[J]. *Immunotherapy*, 2019, 11(5): 407 - 428.

[10] LIU TT, DING SL, DANG J, *et al*. First-line immune checkpoint inhibitors for advanced non-small cell lung cancer with wild-type epidermal growth factor receptor (EGFR) or anaplastic lymphoma kinase (ALK): a systematic review and network meta-analysis[J]. *J Thorac Dis*, 2019, 11(7): 2899 - 2912.

[11] KIM R, KEAM B, HAHN S, *et al*. First-line pembrolizumab versus pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in non-small-cell lung cancer: a systematic review and network meta-analysis[J]. *Clin Lung Cancer*, 2019, 20(5): 331 - 338. e4.

[12] ADDEO A, BANNA GL, METRO G, *et al*. Chemotherapy in combination with immune checkpoint inhibitors for the first-line treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and literature-based meta-analysis[J]. *Front Oncol*, 2019, 9: 264.

[13] ZHOU Y, LIN Z, ZHANG X, *et al*. First-line treatment for patients with advanced non-small cell lung carcinoma and high PD-L1 expression: pembrolizumab or pembrolizumab plus chemotherapy[J]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1): 120.

[14] WAN N, ZHANG TT, HUA SH, *et al*. Cost-effectiveness analysis of pembrolizumab plus chemotherapy with PD-L1 test for the first-line treatment of NSCLC[J]. *Cancer Med*, 2020, 9(5): 1683 - 1693.

[15] WENG X, LUO S, LIN S, *et al*. Cost-utility analysis of pembrol-

izumab versus chemotherapy as first-line treatment for metastatic non-small cell lung cancer with different PD-L1 expression levels [J]. *Oncol Res*, 2020, 28(2):117 - 125.

[16] CHOUAID C, BENSIMON L, CLAY E, *et al*. Cost-effectiveness analysis of pembrolizumab versus standard-of-care chemotherapy for first-line treatment of PD-L1 positive (>50%) metastatic squamous and non-squamous non-small cell lung cancer in France [J]. *Lung Cancer*, 2019, 127:44 - 52.

[17] HUANG M, LOPES GL, INSINGA RP, *et al*. Cost-effectiveness of pembrolizumab versus chemotherapy as first-line treatment in PD-L1-positive advanced non-small-cell lung cancer in the USA [J]. *Immunotherapy*, 2019, 11(17):1463 - 1478.

[18] INSINGA RP, VANNESS DJ, FELICIANO JL, *et al*. Cost-effectiveness of pembrolizumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy and pembrolizumab monotherapy in the first-line treatment of squamous non-small-cell lung cancer in the US [J]. *Curr Med Res Opin*, 2019, 35(7):1241 - 1256.

[19] SHE L, HU H, LIAO M, *et al*. Cost-effectiveness analysis of pembrolizumab versus chemotherapy as first-line treatment in locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer with PD-L1 tumor proportion score 1% or greater [J]. *Lung Cancer*, 2019, 138:88 - 94.

[20] ZENG XH, WAN XM, PENG LB, *et al*. Cost-effectiveness analysis of pembrolizumab plus chemotherapy for previously untreated metastatic non-small cell lung cancer in the USA [J]. *BMJ Open*, 2019, 9(12): e031019.

[21] ZHOU KX, JIANG CL, LI Q. Cost-effectiveness analysis of pembrolizumab monotherapy and chemotherapy in the non-small-cell lung cancer with different PD-L1 tumor proportion scores [J]. *Lung Cancer*, 2019, 136: 98 - 101.

[22] LIAO WT, HUANG JX, HUTTON D, *et al*. Cost-effectiveness analysis of first-line pembrolizumab treatment for PD-L1 positive, non-small cell lung cancer in China [J]. *J Med Econ*, 2019, 22(4): 344 - 349.

[23] BHADHURI A, INSINGA R, GUGGISBERG P, *et al*. Cost effectiveness of pembrolizumab vs chemotherapy as first-line treatment for metastatic NSCLC that expresses high levels of PD-L1 in Switzerland [J]. *Swiss Med Wkly*, 2019, 149:w20170.

[24] INSINGA RP, VANNESS DJ, FELICIANO JL, *et al*. Cost-effectiveness of pembrolizumab in combination with chemotherapy in the 1st line treatment of non-squamous NSCLC in the US [J]. *J Med Econ*, 2018, 21(12):1191 - 1205.

[25] GEORGIEVA M, DA SNLJP, AGUIAR P, *et al*. Cost-effectiveness of pembrolizumab as first-line therapy for advanced non-small cell lung cancer [J]. *Lung Cancer*, 2018, 124:248 - 254.

[26] HU XH, HAY JW. First-line pembrolizumab in PD-L1 positive non-small-cell lung cancer: a cost-effectiveness analysis from the UK health care perspective [J]. *Lung Cancer*, 2018, 123: 166 - 171.

[27] HUANG M, LOU YY, PELLISSIER J, *et al*. Cost effectiveness of pembrolizumab vs. standard-of-care chemotherapy as first-line treatment for metastatic NSCLC that expresses high levels of PD-L1 in the United States [J]. *Pharmacoeconomics*, 2017, 35(8): 831 - 844.

编辑:刘卓越/接受日期:2020 - 09 - 14