

· 临床研究 ·

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2023.02.008

## 晚期食管鳞状细胞癌一线多种PD-1抑制剂免疫治疗策略的成本-效用分析

尹瑞华<sup>1,2</sup>, 王庆华<sup>2</sup>, 郑红娟<sup>2</sup>, 李成辉<sup>2</sup>, 徐锡枫<sup>2</sup>, 傅健飞<sup>1,2</sup> (1. 绍兴文理学院 医学院, 浙江 绍兴 312000; 2. 金华市中心医院 肿瘤内科, 浙江 金华 321000)

**[摘要]** **目的:** 评估多种PD-1抑制剂联合化疗用于晚期、复发或转移性食管鳞状细胞癌(ESCC)患者一线治疗的成本效用。**方法:** 基于4项晚期ESCC一线III期临床试验(JUPITER-06、ESCORT-1<sup>st</sup>、ORIENT-15和KEYNOTE-590研究),应用TreeagePro 2011软件建立传统的马尔科夫(Markov)模型,包括无进展生存期(PFS)、疾病进展(PD)和死亡3种状态,以质量调整生命年(QALY)为主要效用指标衡量健康结果,以增量成本-效用比(ICER)为治疗策略经济学效益的评价指标,进一步通过敏感性分析验证结果可靠性。**结果:** 特瑞普利单抗联合化疗组、卡瑞利珠单抗联合化疗组、信迪利单抗联合化疗组、帕博利珠单抗联合化疗组和安慰剂联合化疗组的总成本分别为66 327.58、63 473.64、62 268.18、295 515.26和32 753.79元,效用值分别为0.648、0.605、0.673、0.585和0.536 QALY;其中,信迪利单抗联合化疗组的ICER值为217 018.13元/QALY,低于中国患者意愿支付阈值的242 928元/QALY,是一种相对可接受的治疗策略。敏感性分析显示,贴现率及信迪利单抗的成本对模型影响最大。**结论:** 在中国目前的经济形势下,信迪利单抗联合化疗是ESCC患者可接受的一种一线PD-1抑制剂免疫治疗的策略。

**[关键词]** 成本-效用分析;食管鳞状细胞癌;PD-1抑制剂;一线治疗

**[中图分类号]** R956;R730.51 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2023)02-0150-06

## Cost-effectiveness analysis of multiple first-line PD-1 inhibitors immunotherapy strategies for advanced esophageal squamous cell carcinoma

YIN Ruihua<sup>1,2</sup>, WANG Qinghua<sup>2</sup>, ZHENG Hongjuan<sup>2</sup>, LI Chenghui<sup>2</sup>, XU Xifeng<sup>2</sup>, FU Jianfei<sup>1,2</sup> (1. School of Medicine, Shaoxing University, Shaoxing 312000, Zhejiang, China; 2. Department of Medical Oncology, Jinhua Municipal Central Hospital, Jinhua 321000, Zhejiang, China)

**[Abstract]** **Objective:** To determine the cost-effectiveness of adding PD-1 inhibitors to standard chemotherapy as the first-line treatment in patients with advanced, relapsed or metastatic esophageal squamous cell carcinoma (ESCC). **Methods:** Based on four first-line phase III clinical trials of advanced ESCC: JUPITER-06, ESCORT-1<sup>st</sup>, ORIENT-15 and KEYNOTE-590 studies, Treeage Pro 2011 was used to establish traditional Markov model. The Markov model included three states: progression-free survival (PFS), progressive disease (PD) and death. Health outcomes were measured in quality-adjusted life years (QALYs) and incremental cost effectiveness ratio (ICER) was used to evaluate the economic benefits of treatment strategies. The sensitivity analysis was employed to further validate the above listed results. **Results:** The total cost of toripalizumab-chemotherapy group, camrelizumab-chemotherapy group, sintilimab-chemotherapy group, pembrolizumab-chemotherapy group and placebo-chemotherapy group were 66 327.58, 63 473.64, 62 268.18, 295 515.26, and 32 753.79 yuan, respectively. The utility values were 0.648, 0.605, 0.673, 0.585, and 0.536 QALY, respectively. Among them, the ICER value of sintilimab-chemotherapy group was 217 018.13 yuan/QALY, which was lower than the Chinese willingness-to-pay (WTP) threshold (242 928 yuan/QALY), and it was a comparatively acceptable treatment strategy. Sensitivity analysis showed that the discount rate and the cost of sintilimab had the greatest influence on the model. **Conclusion:** Under the current economic situation in China, sintilimab combined with chemotherapy is an acceptable first-line PD-1 inhibitors immunotherapy strategy for the treatment of advanced ESCC.

**[Key words]** cost-effectiveness analysis; esophageal squamous cell carcinoma (ESCC); PD-1 inhibitor; first-line treatment

[Chin J Cancer Biother, 2023, 30(2): 150-155. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2023.02.008]

食管癌是全球最常见的消化道恶性肿瘤之一,其发病率和病死率分别位列肿瘤的第7和第6位<sup>[1]</sup>。组织学上,食管癌可分为食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)和食管腺癌,在中国ESCC约占90%<sup>[2]</sup>,大多数ESCC患者确

诊时均已处于疾病晚期。目前,针对晚期ESCC患者

**[基金项目]** 金华市科技计划项目(No. 2019-4-008, No. 2021-4-015)

**[作者简介]** 尹瑞华(1997—),女,硕士生,主要从事消化道肿瘤治疗相关的研究, E-mail: yinruihuayrh@163.com

**[通信作者]** 傅健飞, E-mail: fujianfei@zju.edu.cn

标准的一线治疗方案是联合化疗(如5-FU联合铂类)<sup>[3]</sup>。紫杉类药物用于晚期ESCC的治疗,有助于提高远期疗效,但仍无法满足临床需求<sup>[4]</sup>,因此迫切需要为晚期ESCC患者提供新型药物或治疗方案。PD-1是表达于CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>T细胞表面的一种免疫检查点受体,其与肿瘤细胞表达的PD-L1/PD-L2结合时,能抑制T细胞的活化与增殖进而介导负性免疫调控<sup>[5]</sup>。PD-1/PD-L1抗体用于阻断PD-1/PD-L1信号通路,从而在肿瘤微环境中重新激活T细胞而在多种实体瘤中发挥抗肿瘤作用<sup>[6]</sup>。近年来,JUPITER-06、ESCORT-1<sup>st</sup>、ORIENT-15、KEYNOTE-590等临床试验结果均表明,与单纯化疗相比,PD-1抑制剂联合化疗可有效提高晚期ESCC的远期疗效<sup>[7-10]</sup>。然而,PD-1抑制剂费用较高,尤其是帕博利珠单抗,每周期高达3.6万元,在考虑疗效的同时,需要考虑患者的费用支出。目前,药物经济学被广泛应用于临床医疗中,指导医生为患者选择更适宜的治疗方案,同时也为医保谈判提供帮助。本课题组基于上述4项近期发表的一线免疫治疗晚期ESCC的临床研究,通过成本-效用分析,明确最佳的临床治疗决策。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入的研究

本研究纳入研究的4项一线治疗晚期ESCC的III期临床试验为JUPITER-06、ESCORT-1<sup>st</sup>、ORIENT-15、KEYNOTE-590研究,均为随机、双盲、安慰剂对照的III期临床研究。JUPITER-06研究从中国72个参与中心收集了514例ESCC患者,研究时间从2019年1月28日至2020年11月30日,按1:1随机分配到特瑞普利单抗联合化疗组( $n=257$ )或安慰剂联合化疗组( $n=257$ )<sup>[10]</sup>。ESCORT-1<sup>st</sup>研究在中国有60个研究中心,596例患者被随机分配到卡瑞利珠单抗联合化疗组( $n=298$ )或安慰剂联合化疗组( $n=298$ )<sup>[8]</sup>。ORIENT-15在中国、法国、西班牙、美国和澳大利亚5个国家的79个医疗中心进行,659例患者被随机分配到信迪利单抗联合化疗组( $n=327$ )或安慰剂联合化疗组( $n=332$ )<sup>[9]</sup>。KEYNOTE-590在26个国家的168个医疗中心进行,共有548例晚期食管鳞癌患者,按1:1随机分配患者接受帕博利珠单抗联合化疗或安慰剂比例联合化疗<sup>[7]</sup>。

由于JUPITER-06、ESCORT-1<sup>st</sup>、ORIENT-15三项研究只纳入ESCC,本课题组遂在KEYNOTE-590研究中亦选取了其ESCC亚组数据。而对PD-L1的表达分析则选取了全人群的队列。

基于病例的分析:假设一例典型患者体质量为65 kg,身高为1.64 m,以体表面积(body surface area,

BSA)为1.72 m<sup>2</sup>来计算给药剂量。年龄设置为60岁。

### 1.2 不同研究的治疗方案

JUPITER-06、ESCORT-1<sup>st</sup>和ORIENT-15研究的化疗方案为每3周给予紫杉醇(175 mg/m<sup>2</sup>)和顺铂(75 mg/m<sup>2</sup>),共6个周期。上述3项研究的免疫治疗方案分别为:每3周给予特瑞普利单抗240 mg、卡瑞利珠单抗200 mg、信迪利单抗200 mg或安慰剂,直到疾病进展(PD)或出现不可接受的毒性。KEYNOTE-590研究的化疗方案:5-FU 800 mg/m<sup>2</sup>第1~5天,顺铂80 mg/m<sup>2</sup>每3周1次,最多6个周期;两组分别接受帕博利珠单抗200 mg治疗或使用安慰剂,每3周1次,最多35个周期。假设上述研究中患者复发后均采用二线伊立替康单药治疗,同样以BSA为1.72 m<sup>2</sup>来计算用药剂量,估算出复发所需费用。

### 1.3 成本-效用分析的模型假设

使用TreeagePro 2011软件构建马尔科夫(Markov)模型。模型有3种状态:无进展生存期(PFS)、疾病进展(PD)及死亡。假定所有患者进入模型时均处于PFS状态,化疗期间效用值较未化疗的晚期患者下降5%。在1个模型周期中只能从一个状态转化为另一状态或者维持不变,PFS可转化为PD状态,PFS和PD状态均可能转化至死亡状态。模型状态之间的转化概率是根据JUPITER-06、ESCORT-1<sup>st</sup>、ORIENT-15和KEYNOTE-590研究的生存结果计算的,各研究中位总生存期(mOS)及中位PFS(mPFS)如表1所示。使用Getdata Version 2.20提取PFS及OS曲线的数据点,用R4.0.3软件根据提取的数据进行原始曲线的重现<sup>[11]</sup>。然后进行Weibull分布,使用以下公式: $P(t)=1-\exp[\lambda(t-1)^{-\lambda t}]$ 来估计给定周期 $t$ 由PFS至PD的转化概率<sup>[12-13]</sup>(参数见表1)。其中化疗联合安慰剂组的生存曲线由上述4个研究汇总得到。从PFS到死亡状态的转化概率由WHO生存表中获得<sup>[14]</sup>。由PD到死亡状态采用公式: $P=1-0.5^{1/mOS}$ 计算(表1)<sup>[15]</sup>。模型周期长度设为21 d,时间范围设定为5年。模型主要效用指标为质量调整生命年(quality-adjusted life year, QALY),成本和QALY采用了半周期校正和3%的年贴现率<sup>[16]</sup>。

### 1.4 成本和效用的计算

模型中成本计算包括直接医疗费用(化疗/免疫治疗的药物费用)、实验室检查和影像检查、与治疗相关不良事件的治疗费用。通过“严重不良事件的发生率×每次事件的严重不良事件管理成本”模型来计算严重不良事件相关的成本(表2)。模型中考虑的不良事件为3级或4级,并且发生概率≥10%的不良事件,其全部集中在血液系统,包括贫血、白细胞计数下降、中性粒细胞计数下降(表3)。由于4个研

究中化疗联合安慰剂组的不良反应发生率相似,本研究以ORIENT-15研究结果为代表。模型的健康结果以QALY来衡量,使用文献中提供的数值来估计各种状态的效用。完全健康状态下的效用值为1,死亡状态下的效用值为0。参照参考文献[13],本研究将PFS状态效用值设为0.68,PD状态的效用值设为

0.42(表2)。假定不良反应主要出现在化疗联合免疫治疗期间(前4个月),单用PD-1抑制剂维持治疗对血液系统影响较小,暂不计入模型中。处于化疗联合免疫治疗期间PFS状态的患者效用值较未化疗的晚期患者下降5%。

表1 马尔科夫模型同状态间转化概率参数

组别	中位PFS/月	PFS形状参数	PFS比例参数	中位OS/月	PD至死亡转化概率/%
TP+特瑞普利单抗	5.7	1.4193	0.0391	17.0	5.9
TP+卡瑞利珠单抗	6.9	1.4689	0.0337	15.3	7.9
TP+信迪利单抗	7.2	1.4011	0.0285	16.7	7.0
PF+帕博利珠单抗	6.3	1.0979	0.0705	12.6	10.4
化疗+安慰剂	6.3	1.3638	0.0430	11.4	12.8

TP:紫杉醇+顺铂;PT:顺铂+5-FU

表2 成本计算模型参数

变量	中位数	最大值	最小值	分布
TP+特瑞普利单抗直接化疗成本	3 297.68	3 957.21	2 638.14	三角分布
TP+卡瑞利珠单抗直接化疗成本	3 750.68	4 500.81	3 000.54	三角分布
TP+信迪利单抗直接化疗成本	2 982.68	3 579.21	2 386.14	三角分布
PF+帕博利珠单抗直接化疗成本	36 212.66	43 455.19	28 970.13	三角分布
化疗+安慰剂直接化疗成本	717.42	860.90	573.93	三角分布
复发成本	4 835.97	5 803.17	3868.78	三角分布
不良反应成本(TP+特瑞普利单抗)	302.48	362.98	241.98	三角分布
不良反应成本(TP+卡瑞利珠单抗)	365.98	439.18	292.78	三角分布
不良反应成本(TP+信迪利单抗)	271.97	326.36	217.58	三角分布
不良反应成本(PF+帕博利珠单抗)	259.44	311.33	207.55	三角分布
不良反应成本(TP+安慰剂)	272.91	327.49	218.33	三角分布
检查成本	721.00	865.20	576.80	三角分布
PFS效用值	0.680	0.816	0.544	贝塔分布
PD效用值	0.420	0.504	0.336	贝塔分布

TP:紫杉醇+顺铂;PF:顺铂+5-FU

表3 发生率≥10%的不良反应的发生率/%

不良反应(≥3级)	TP+特瑞普利单抗	TP+卡瑞利珠单抗	TP+信迪利单抗	PF+帕博利珠单抗	化疗+安慰剂
贫血	10.9	17.4	13.0	12.0	10.0
白细胞减少	20.2	24.2	17.0	9.0	22.0
粒细胞缺乏	42.4	39.9	30.0	37.0	34.0

### 1.5 效价比分析

计算增量成本-效用比(incremental cost-effectiveness ratio, ICER)的公式:ICER=[成本(化疗+PD-1抑制剂)-成本(化疗+安慰剂)]/[QALY(PD-1抑制剂)-QALY(安慰剂)]。WHO利用人均GDP与ICER比的关系将成本效果研究结果分为3类:(1)ICER<1倍的人均GDP为极具成本效果;(2)人均GDP≤ICER<3倍的人均GDP为具有成本效果;(3)

ICER>3倍的人均GDP为不具成本效果。本研究中意愿支付值(willingness-to-pay, WTP)采用3倍人均GDP,2021年中国人均GDP为80 796元,因此在本模型中WTP为242 928元。

### 1.6 敏感性分析

因马尔科夫模型参数(药物成本、转化概率和效用值)来源于文献,存在不确定性,故采用一元敏感性分析和概率敏感性分析用以研究参数不确定性对

本研究结果的影响。一元敏感性分析是指固定其他参数不变,估算改变单个变量对结果的影响,变化(见表1)范围设定为 $\pm 20\%$ ,以飓风图来显示所有参数对本研究结果的综合影响。

概率敏感性分析,根据模型的性质和数据来源设定参数分布类型,设定成本服从三角分布分布,效用值服从贝塔分布;然后以Monte Carlo模拟的形式将模型运行1 000次,其结果以概率敏感性分析散点图呈现。

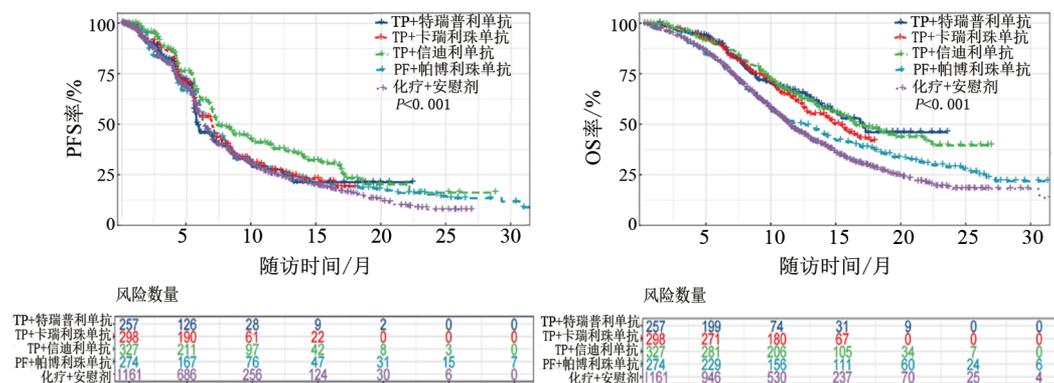
## 2 结果

### 2.1 PD-1 抑制剂联合化疗可显著延长 ESCC 患者的生存期

基于 JUPITER-06、ESCORT-1st、ORIENT-15、KEYNOTE-590 研究的生存曲线如图1所示,相比于化疗联合安慰剂组,PD-1 抑制剂联合化疗可以显著延长ESCC患者的PFS及OS(均 $P < 0.01$ )。

### 2.2 信迪利单抗联合化疗方案具有较好的成本效用

基础分析结果显示,特瑞普利单抗联合化疗组、卡瑞利珠单抗联合化疗组、信迪利单抗联合化疗组、帕博利珠单抗联合化疗组、安慰剂联合化疗组的总成本分别为66 327.58、63 473.64、62 268.18、295 515.26、32 753.79元,效用值分别为0.648、0.605、0.673、0.585、0.536 QALY。信迪利单抗联合化疗组相比安慰剂联合化疗组的增量成本为29 514.39元,增量效用为0.137 QALY。特瑞普利单抗联合化疗组、卡瑞利珠单抗联合化疗组、帕博利珠单抗联合化疗组ICER高于WTP阈值242 928元/QALY,属于相对劣势方案,信迪利单抗联合化疗组相比化疗联合安慰剂组的ICER为217 018.13元/QALY(表4)。在中国的成本效益WTP阈值为242 928元/QALY,与安慰剂化疗相比,化疗联合信迪利单抗是一种尚可接受的治疗策略。



TP: 紫杉醇联合顺铂化疗; PF: 5-FU联合顺铂化疗

图1 PD-1 抑制剂联合化疗治疗晚期ESCC患者的生存曲线

表4 晚期ESCC成本-效用分析

变量	TP+特瑞普利单抗	TP+卡瑞利珠单抗	TP+信迪利单抗	PF+帕博利珠单抗	化疗+安慰剂
总成本/年	66 327.58	63 473.64	62 268.18	295 515.26	32 753.79
QALY	0.648	0.605	0.673	0.585	0.536
ICER	299 567.71	444 294.87	217 018.13	5357 951.10	0
WTP	242 928.00	242 928.00	242 928.00	242 928.00	242 928.00

### 2.3 年贴现率对模型结果的影响最大

在一元敏感性分析的飓风图(图2)中,对模型结果影响最大的变量是年贴现率。影响模型的其他参数包括化疗联合信迪利单抗的成本、PFS的效用、PD的效用。复发后的费用、化疗联合安慰剂的成本、化疗联合信迪利单抗不良反应费用、化疗联合安慰剂不良反应费用和实验室和影像检查的成本对模型的结果也有轻微影响。

### 2.4 信迪利单抗联合化疗方案可为极大部分患者所接受

由于WTP阈值设定为242 928元/QALY,椭圆散点图(图3)显示信迪利单抗相比于安慰剂组具有成本效果的概率是68.80%。如可接受曲线(图4)所示,随着WTP的升高,化疗联合信迪利单抗具有成本效果的概率越大,若WTP=388 684.80元/QALY,90.60%以上患者愿意接受化疗联合信迪利单抗方案。

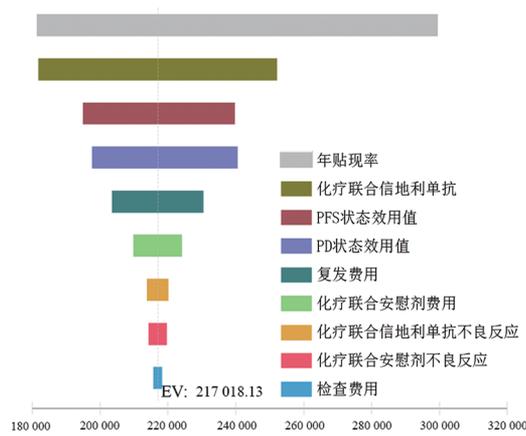
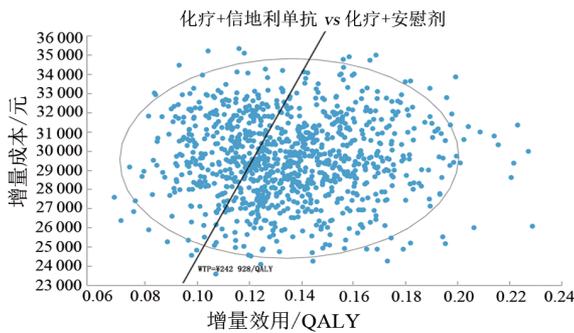


图2 一元敏感性分析参数不确定性对模型结果影响的飓风图



椭圆范围代表95%可信区间(以化疗为参照);WTP阈值下方的区域所有的点代表接受化疗+信地利单抗的策略

图3 概率敏感性分析WTP阈值的散点图

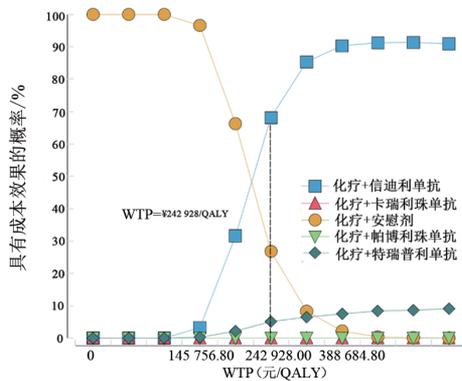


图4 成本效用可接受曲线

### 3 讨论

目前,食管癌的标准治疗方案包括手术、放疗和化疗。尽管多种手段联合治疗,食管癌患者的预后仍不理想,5年OS率不足20%<sup>[17]</sup>。近年来,以ICI为代表为免疫治疗为晚期ESCC患者提供了新的治疗思路<sup>[18-19]</sup>。不同PD-1抑制剂联合化疗的治疗方案之间获益存在差异,其中特瑞普利联合化疗组的中位

OS最长,HR最小(0.58);信地利单抗联合化疗组中位PFS最长,HR最小(0.56),帕博利珠单抗联合化疗组的费用支出最高。

然而,免疫治疗价格昂贵,这可能会增加医疗支出和患者的经济负担,因此,从药物经济学角度评估免疫治疗的成本-效用十分重要。特瑞普利单抗联合化疗组、卡瑞利珠单抗联合化疗组及帕博利珠单抗联合化疗组的ICER值均高于中国的WTP阈值242 928元/QALY,属于相对劣势方案。对于进口的PD-1抑制剂在ESCC中的效价比分析结果,与ZHANG等<sup>[20]</sup>对纳武利尤单抗二线治疗晚期ESCC研究的结果类似,即纳武利尤单抗与化疗比,并非经济学可接受的方案。在一线治疗晚期ESCC的效价比分析文献中,ZHANG等<sup>[13]</sup>的研究结果表明,卡瑞利珠单抗联合化疗与单用化疗比,ICER值为46 671.10美元(约合人民币315 902.67元),高于3倍GDP,是非可接受方案,这与本研究的结果相似。在一元敏感性分析中发现信地利单抗的治疗费用是次要关键因素,这可能是信地利单抗联合化疗组作为可接受方案的原因。信地利单抗联合化疗组相比化疗联合安慰剂组的ICER为217 018.13元/QALY,低于中国的WTP值242 928元,是具有成本效用的治疗方案。进一步分析发现,帕博利珠单抗价格昂贵,价格明显高于其他PD-1抑制剂,不具有成本效用。若特瑞普利单抗在中国的价格降至1 527元/240 mg,其ICER(242 920.85元/QALY)将接近WTP阈值;同样地,若卡瑞利珠单抗在中国的价格降至888元/200 mg时,ICER(242 885.44元/QALY)将接近WTP阈值,那么特瑞普利单抗和卡瑞利珠单抗可能可以成为可供选择的治疗方案。本项研究是首次比较多种不同PD-1抑制剂用于晚期ESCC一线治疗的效价比分析,也是第一个得到阳性结果的研究,为免疫治疗运用于中国临床实践提供了新的卫生经济学分析的证据。

在概率敏感性分析时,椭圆图及可接受曲线也证实,在WTP=3倍GDP时,68.8%的患者可能接受信地利单抗联合化疗的方案,进一步验证了本研究的成本-效用分析结果。然而,不同地区具有不同的成本效用WTP值。在中国的发达城市和省份,如北京(WTP=551 700元/QALY)、上海(WTP=521 400元/QALY)、江苏(WTP=411 900元/QALY),得到90%以上患者的接受。

研究过程中用到的马尔科夫模型是一种常用于药物经济学评价的决策分析方法,它能够按照疾病对健康的影响程度划分为一系列不同的状态,并根据各状态在一定时间内相互间转化概率模拟疾病的发展过程,通过循环运算,结合每个状态上的成本-效用值,计算疾病发展的结局及其医疗费用<sup>[21]</sup>,故是目前比较可行的方

法。其中转化率的计算,存在较多的不确定性,也存在不同的计算方法。本研究在PFS向PD状态转化时采用了个体数据资料取值,通过Weibull分布模拟原始曲线的方法,相对来说是比较合理的模拟临床场景的方法。而在PD到死亡状态的转化,通过公式计算直接得出转化概率。这两种方法是目前药物经济学研究中计算转化概率的常用方法,本研究将两种方法结合起来,使获得的结果真实可信。

本研究还有一些不足之处。首先,模型的部分数据来自国外临床研究(如效用值),与中国实际情况存在差异;其次,与不良事件相关的费用仅计入了贫血、白细胞减少、粒细胞缺乏这3种发生率较高的不良反应,部分不良反应未计入,其原因是成本-效用分析的重点是增量成本,不同研究之间发生率差异很小的不良反应成本不会影响结果;最后,本研究假设患者在PD后接受伊立替康单药治疗,这可能无法准确反映患者治疗的真实情况。

本研究结果表明,从中国医疗卫生经济学角度来看,与单纯化疗相比,化疗联合信迪利单抗的ICER值小于人均GDP的3倍,具有较好的效价比,推荐医疗决策者和临床医生使用。

## [参 考 文 献]

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, *et al.* Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249. DOI: 10.3322/caac.21660.
- [2] CHRISTIAN C, Abnet, . Epidemiology of esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Gastroenterology*, 2018, 154(2): 360-373. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.08.023.
- [3] 国家卫生健康委员会. 食管癌诊疗规范(2018年版)[J]. *中华消化病与影像杂志(电子版)*, 2019, 9(4): 158-192. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-2015.2019.04.005.
- [4] ZHANG X D, SHEN L, LI J, *et al.* A phase II trial of paclitaxel and cisplatin in patients with advanced squamous-cell carcinoma of the esophagus[J]. *Am J Clin Oncol*, 2008, 31(1): 29-33. DOI: 10.1097/COC.0b013e3181131ca9.
- [5] SALMANINEJAD A, VALILOU S F, SHABGAH A G, *et al.* PD-1/PD-L1 pathway: basic biology and role in cancer immunotherapy[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(10): 16824-16837. DOI: 10.1002/jcp.28358.
- [6] PARDOLL D M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2012, 12(4): 252-264. DOI: 10.1038/nrc3239.
- [7] SUN J M, SHEN L, SHAH M A, *et al.* Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study[J]. *Lancet*, 2021, 398(10302): 759-771. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01234-4.
- [8] LUO H Y, LU J, BAI Y X, *et al.* Effect of camrelizumab vs placebo added to chemotherapy on survival and progression-free survival in patients with advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma: the ESCORT-1st randomized clinical trial[J/OL]. *JAMA*, 2021, 326(10): 916-925[2022-10-24]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8441593/>. DOI: 10.1001/jama.2021.12836.
- [9] LU Z H, WANG J Y, SHU Y Q, *et al.* Sintilimab versus placebo in combination with chemotherapy as first line treatment for locally advanced or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma (ORIENT-15): multicentre, randomised, double blind, phase 3 trial[J/OL]. *BMJ*, 2022, 377: e068714[2022-10-24]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9016493/>. DOI: 10.1136/bmj-2021-068714.
- [10] WANG Z X, CUI C X, YAO J, *et al.* Toripalimab plus chemotherapy in treatment-naïve, advanced esophageal squamous cell carcinoma (JUPITER-06): a multi-center phase 3 trial[J]. *Cancer Cell*, 2022, 40(3): 277-288.e3. DOI: 10.1016/j.ccell.2022.02.007.
- [11] GUYOT P, ADES A E, OUWENS M J, *et al.* Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves[J/OL]. *BMC Med Res Methodol*, 2012, 12: 9[2022-10-24]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3313891/>. DOI: 10.1186/1471-2288-12-9.
- [12] DIABY V, ADUNLIN G, MONTERO A J. Survival modeling for the estimation of transition probabilities in model-based economic evaluations in the absence of individual patient data: a tutorial[J]. *PharmacoEconomics*, 2014, 32(2): 101-108. DOI: 10.1007/s40273-013-0123-9.
- [13] ZHANG Q L, WU P, HE X C, *et al.* Cost-effectiveness analysis of camrelizumab vs. placebo added to chemotherapy as first-line therapy for advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma in China[J/OL]. *Front Oncol*, 2021, 11: 790373[2022-10-24]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8671697/>. DOI: 10.3389/fonc.2021.790373.
- [14] WHO. Life table [EB/OL]. (2020-12-06)[2023-01-12]. <https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/gho-ghe-life-tables-by-country>.
- [15] CHAN JK, HERZOG TJ, HULL, *et al.* Bevacizumab in treatment of high-risk ovarian cancer—a cost-effectiveness analysis[J/OL]. *Oncologist*, 2014, 19(5): 523-527[2022-10-24]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4012959/>. DOI: 10.1634/theoncologist.2013-0322.
- [16] 《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, 6(3): 6-9, 11.
- [17] 张思维, 郑荣寿, 左婷婷, 等. 中国食管癌死亡状况和生存分析[J]. *中华肿瘤杂志*, 2016, 38(9): 709-715. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2016.09.014.
- [18] JIAO R D, LUO H, XU W B, *et al.* Immune checkpoint inhibitors in esophageal squamous cell carcinoma: progress and opportunities [J/OL]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12: 6023-6032[2022-10-24]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6677374/>. DOI: 10.2147/OTT.S214579.
- [19] BABA Y, NOMOTO D, OKADOME K, *et al.* Tumor immune microenvironment and immune checkpoint inhibitors in esophageal squamous cell carcinoma[J/OL]. *Cancer Sci*, 2020, 111(9): 3132-3141[2022-10-24]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7469863/>. DOI: 10.1111/cas.14541.
- [20] ZHANG P F, XIE D, LI Q. Cost-effectiveness analysis of nivolumab in the second-line treatment for advanced esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Future Oncol*, 2020, 16(17): 1189-1198. DOI: 10.2217/fon-2019-0821.
- [21] SONNENBERG F A, BECK J R. Markov models in medical decision making: a practical guide[J]. *Med Decis Making*, 1993, 13(4): 322-338. DOI: 10.1177/0272989X9301300409.

[收稿日期] 2022-10-25

[修回日期] 2023-01-30

[本文编辑] 黄静怡, 党瑞山, 沈志超