替雷利珠单抗二线治疗晚期或转移性食管鳞状细胞癌的成本-效用分析Δ

刘世贤[1,2,3]*，李顺平[1,2,3]#，窦　蕾[1,2,3]，王凯旋[1,2,3]，史　钊[1,2,3]，王瑞雪[1,2,3]，朱晓红[1,2,3]，宋泽华[1,2,3]（1.山东大学齐鲁医学院公共卫生学院卫生管理与政策研究中心，济南　250012；2.国家卫生健康委员会卫生经济与政策研究重点实验室（山东大学），济南　250012；3.山东大学健康偏好研究中心，济南　250012）

中图分类号　R956　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2022）18-2250-06
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2022.18.15

摘　要　目的　评估替雷利珠单抗对比化疗二线治疗中国晚期或转移性食管鳞状细胞癌（ESCC）患者的经济性。**方法**　从中国卫生体系角度构建三状态Markov模型，评价替雷利珠单抗对比化疗在晚期或转移性ESCC患者总人群及程序性死亡受体1（PD-L1）阳性人群二线治疗中的经济性；模型周期为1个月，模拟时限为10年，成本和效果的贴现率为5%。采用单因素敏感性分析、概率敏感性分析以及情境分析验证基础分析结果的稳健性。**结果**　基础分析结果表明，与化疗相比，替雷利珠单抗二线治疗中国晚期或转移性ESCC及PD-L1阳性患者的增量成本-效果比（ICER）分别为26 864.01元/QALY和37 510.07元/QALY，远低于1倍我国2021年人均国内生产总值（GDP，80 976元）。情境分析结果显示，无论化疗采用何种方案（紫杉醇、多西他赛或伊立替康），ICER均低于1倍我国2021年人均GDP；随着模拟时限的延长，替雷利珠单抗方案的ICER逐渐降低，降幅逐渐减小，但均低于1倍我国2021年人均GDP。单因素敏感性分析结果显示，对ICER影响最大的3个参数分别为替雷利珠单抗组无进展生存期、替雷利珠单抗价格以及替雷利珠单抗组接受后续治疗的患者比例。概率敏感性分析结果表明，以3倍我国2021年人均GDP为意愿支付阈值时，替雷利珠单抗在晚期或转移性ESCC总人群和PD-L1阳性患者中具有经济性的概率分别为99.09%和99.94%。**结论**　替雷利珠单抗对比化疗二线治疗晚期或转移性ESCC患者具有经济学优势。

关键词　替雷利珠单抗；晚期或转移性食管鳞状细胞癌；成本-效用分析；Markov模型

Cost-utility analysis of tislelizumab in the second-line treatment of advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma

LIU Shixian[1,2,3], LI Shunping[1,2,3], DOU Lei[1,2,3], WANG Kaixuan[1,2,3], SHI Zhao[1,2,3], WANG Ruixue[1,2,3], ZHU Xiaohong[1,2,3], SONG Zehua[1,2,3][1. Centre for Health Management and Policy Research, School of Public Health, Cheeloo College of Medicine, Shandong University, Jinan 250012, China; 2. NHC Key Lab of Health Economics and Policy Research (Shandong University), Jinan 250012, China; 3. Center for Health Preference Research, Shandong University, Jinan 250012, China]

ABSTRACT　OBJECTIVE To evaluate the cost-effectiveness of tislelizumab in the second-line treatment of advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) in China. **METHODS** A three-state Markov model was constructed to assess the cost-effectiveness of tislelizumab versus chemotherapy in the second-line treatment of advanced or metastatic ESCC and programmed death receptor 1 (PD-L1) positive patients. The cycle length of the model was 1 month, and the time horizon of the model was set as 10 years. The discount rate of cost and utility was 5%. One-way sensitivity analysis, probability sensitivity analysis and scenario analysis were used to verify the robustness of the base-case analysis results. **RESULTS** The results of the base-case analysis showed that compared with chemotherapy, the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) of tislelizumab in the second-line treatment of advanced or metastatic ESCC and PD-L1-positive patients were 26 864.01 yuan/QALY and 37 510.07 yuan/QALY, respectively, which was much lower than 1 time per capita gross domestic product (GDP) in 2021 (80 976 yuan). Results of scenario analysis showed that the ICER was less than 1 times per capita GDP, regardless of the chemotherapy regimens (paclitaxel, docetaxel or irinotecan) used. With the extension of the simulation time limit, the ICER of tirelizumab regimen gradually decreased, and the reduction rate gradually decreased, but they were all less than 1 time China's per

Δ**基金项目** 美国中华医学基金会项目（No.CMB14-195）

* **第一作者** 硕士研究生。研究方向：肿瘤药物经济学、卫生技术评估。E-mail：17862971780@163.com

\# **通信作者** 教授，博士生导师，博士。研究方向：健康偏好与健康结果测量、罕见病诊疗与保障、卫生技术评估。电话：0531-88380161。E-mail：lishunping@sdu.edu.cn

capita GDP in 2021. The results of the one-way sensitivity analysis showed that the 3 parameters with the most significant impact on the ICER were progression-free survival of tislelizumab group, price of tislelizumab, and the proportion of patients receiving follow-up treatment in the tislelizumab group. The results of the probability sensitivity analysis showed that the probability of tislelizumab with cost-effectiveness in the treatment of advanced or metastatic ESCC patients and PD-L1-positive patients were 99.09% and 99.94%, respectively, when using 3 times per capita GDP as the willingness-to-pay threshold. **CONCLUSIONS** Tislelizumab has economic advantages over chemotherapy alone in the second-line treatment of advanced or metastatic ESCC patients.

KEYWORDS tislelizumab; advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma; cost-utility analysis; Markov model

2020年全球癌症统计数据显示，食管癌是全球第七大常见癌症和第六大癌症相关死因，其在东亚地区的发病率最高[1]。我国食管癌发病率居全球首位[2]。食管癌包含食管鳞状细胞癌（esophageal squamous cell carcinoma，ESCC）和食管腺癌2种主要的组织学类型，其中ESCC约占85%，东亚地区90%左右的食管癌是ESCC[3]。晚期或转移性ESCC患者的标准一线治疗方案为氟尿嘧啶和铂类化疗[4]；二线治疗则通常使用紫杉醇或伊立替康，但患者长期生存率较低[5-6]。

近年来，包括程序性死亡受体1（programmed death 1，PD-1）抑制剂和程序性死亡配体1（programmed death-ligand 1，PD-L1）抑制剂在内的免疫检查点抑制剂在晚期或转移性ESCC患者中较化疗方案表现出更好的生存获益和安全性优势[7]。替雷利珠单抗是一种人免疫球蛋白G4单克隆抗体，与PD-1受体具有高亲和力。2022年发表的一项全球多中心Ⅲ期随机对照试验（RATIONALE-302研究）比较了替雷利珠单抗和常规化疗二线治疗晚期或转移性ESCC的有效性和安全性。该研究表明，与常规化疗相比，替雷利珠单抗显著延长了患者的中位总生存期（overall survival，OS）[8.6个月 vs. 6.3个月；风险比（hazard ratio，HR）=0.70，95%置信区间（confidence interval，CI）（0.57，0.85）]，且在PD-L1阳性患者中优势更明显[中位OS：10.3个月 vs. 6.8个月；HR=0.54，95% CI（0.36，0.79）][8]。2020年底，替雷利珠单抗在我国经过医保谈判后降幅达33.49%，最新中标价为1 450元/支（规格100 mg）；2021年3月，替雷利珠单抗正式进入我国医保目录，成为目前医保药品目录内拥有最多适应证的单克隆抗体。在《中国临床肿瘤学会（CSCO）食管癌诊疗指南（2022）》中，替雷利珠单抗被推荐用于晚期或转移性ESCC二线治疗（1A级推荐，无论PD-L1是否阳性），但其经济性尚未有明确结论[9]。

基于此，本研究利用RATIONALE-302研究的临床数据，并结合替雷利珠单抗在我国的最新中标价，构建Markov模型，从我国卫生体系角度评价替雷利珠单抗对比化疗在晚期或转移性ESCC患者总人群及PD-L1阳性人群二线治疗中的经济性，以期为我国卫生决策及医保药品目录动态调整提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 目标人群与干预措施

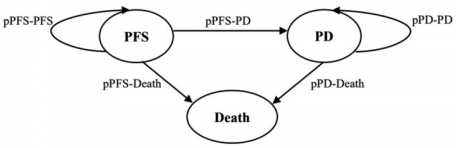
本研究目标人群的纳入标准与RATIONALE-302研究一致：患者年龄≥18岁，经组织学证实为一线系统治疗进展后的晚期或转移性ESCC，东部肿瘤协作组体能状态评分为0或1分，且患者在入组前2年内未接受过针对PD-1或PD-L1、活动性脑或软脑膜转移、活动性自身免疫性疾病以及其他先前活跃的恶性肿瘤等的特定治疗[8]。

本研究的干预措施参考RATIONALE-302研究。该研究纳入了包括中国在内的11个国家/地区的512名患者，将其按照1∶1随机分配至替雷利珠单抗组或化疗组。替雷利珠单抗组患者每3周给予替雷利珠单抗200 mg；化疗组患者由研究人员选择使用紫杉醇（135～175 mg/m^2）、多西他赛（75 mg/m^2）或伊立替康（125 mg/m^2，$d_{1,8}$）中的1种进行治疗，每3周为1个周期。两组患者均维持治疗直至疾病进展（progressive disease，PD）、出现不可接受的毒性或因其他原因退出研究。患者出现PD后，停止当前用药方案继而转为三线治疗，替雷利珠单抗组和化疗组接受三线治疗的患者比例分别为57.42%和58.98%[8]。由于RATIONALE-302研究和《中国临床肿瘤学会（CSCO）食管癌诊疗指南（2022）》均尚未明确晚期或转移性ESCC的三线治疗方案，故本研究假设接受三线治疗的PD患者均采用最佳支持治疗。

1.2 模型结构

本研究采用Excel 2019软件构建无进展生存（progression-free survival，PFS）、PD和死亡（Death）的三状态Markov模型，从我国卫生体系的角度评估替雷利珠单抗在晚期或转移性ESCC患者总人群及PD-L1阳性人群二线治疗中的经济性。模型周期设定为1个月，模拟患者10年的治疗成本和健康产出。两组患者均由PFS状态进入模型，每个周期末依据转移概率发生状态转移，患者在每个周期中只能处于1种健康状态并接受相应的治疗方案。模型产出包括总成本、质量调整生命年（quality-adjusted life years，QALYs）和增量成本-效果比（incremental cost-effectiveness ratio，ICER）。模型结构见图1。根据《中国药物经济学评价指南（2020）》推荐[10]，本研究成本和效果的贴现率均设定为5%，意愿支

付（willingness to pay，WTP）阈值设定为1～3倍我国2021年人均国内生产总值（gross domestic product，GDP），即80 976～242 928元/QALY。



pPFS-PFS：PFS状态到PFS状态的转移概率；pPFS-PD：PFS状态到PD状态的转移概率；pPFS-Death：PFS状态到Death状态的转移概率；pPD-PD：PD状态到PD状态的转移概率；pPD-Death：PD状态到Death状态的转移概率

图1　三状态Markov模型

1.3　转移概率

由于RATIONALE-302研究未完整报道亚组人群的生存曲线，故本研究基于DEALE原理计算各健康状态间的转移概率[11]。月转移概率（p）＝1－$e^{(-R)}$，其中R＝－ln0.5/（事件发生时间/治疗周期数）[12]，推导可得：p＝1－$(0.5)^{(1/中位生存时间)}$。结果见表1。

表1　两组患者的生存时间及各健康状态间的转移概率

人群	治疗方案	中位PFS/月	中位OS/月	pPFS-PD	pPFS-Death	pPD-Death
总人群	替雷利珠单抗	1.6	8.6	0.351 6	0.077 4	0.094 3
	化疗	2.1	6.3	0.281 1	0.104 2	0.152 1
PD-L1阳性人群	替雷利珠单抗	2.7	10.3	0.226 4	0.065 1	0.087 2
	化疗	2.6	6.8	0.234 0	0.096 9	0.152 1

1.4　成本数据

本研究从我国卫生体系角度出发，因此成本仅纳入直接医疗成本，包括药品费用、实验室检查和放射检查费用、随访费用、最佳支持治疗费用和不良事件管理费用。其中，药品费用来源于药智网（https://www.yaozh.com/）2022年公布的药品中标价均值，其他成本来源于已发表文献，并根据消费者价格指数调整至2022年价格[13－16]。由于RATIONALE-302研究报告未对不良事件进行分级，本研究无法考虑严重不良反应的管理成本，为简化模型，仅纳入了发生率≥20%的不良事件，包括贫血、食欲下降、腹泻、恶心、白细胞减少和中性粒细胞减少（因替雷利珠单抗组患者不良反应发生率均低于20%，故本研究纳入的不良反应成本只涉及化疗组）[8]。假设患者平均身高为1.64 m，平均体质量为65 kg，平均体表面积为1.72 m^2[17]，以此计算化疗组的药品用量和药品费用。成本数据见表2。

1.5　效用数据

本研究中PFS和PD状态的健康效用值来源于一项雷莫芦单抗联合紫杉醇二线治疗晚期胃癌和胃食管结合部腺癌的RAINBOW试验。该研究采用三水平的欧洲五维健康量表评估患者的健康状态，采用英国效用值积分体系计算健康效用值，得PFS状态的健康效用值为0.75，PD状态的健康效用值为0.60[18－19]。

表2　模型参数及分布

参数	基线值	最小值	最大值	分布	参数来源
成本					
替雷利珠单抗（规格100 mg）/元	1 450.00	1 160.00	1 740.00	Gamma	药智网
紫杉醇（规格60 mg）/元	178.00	142.40	213.60	Gamma	药智网
多西他赛（规格20 mg）/元	146.47	117.18	175.76	Gamma	药智网
伊立替康（规格100 mg）/元	956.96	765.57	1 148.35	Gamma	药智网
实验室检查和放射检查/（元/次）	1 587.28	1 269.82	1 904.73	Gamma	文献[13]
随访/（元/次）	327.47	261.98	392.96	Gamma	文献[13]
最佳支持治疗/（元/周期）	1 079.27	863.42	1 295.13	Gamma	文献[13]
食欲下降处理费用/（元/次）	741.92	593.54	890.31	Gamma	文献[15]
腹泻处理费用/（元/次）	1 954.80	1 563.84	2 345.77	Gamma	文献[15]
恶心处理费用/（元/次）	458.06	366.45	549.67	Gamma	文献[15]
白细胞减少处理费用/（元/次）	2 309.99	1 847.99	2 771.99	Gamma	文献[16]
贫血处理费用/（元/次）	3 315.10	2 652.08	3 978.12	Gamma	文献[14]
中性粒细胞减少处理费用/（元/次）	2 877.40	2 301.92	3 452.88	Gamma	文献[14]
不良事件发生率/%					文献[8]
贫血（化疗组）	34.58	27.67	41.50	Beta	
食欲下降（化疗组）	31.25	25.00	37.50	Beta	
腹泻（化疗组）	27.50	22.00	33.00	Beta	
恶心（化疗组）	27.50	22.00	33.00	Beta	
白细胞减少（化疗组）	40.83	32.67	49.00	Beta	
中性粒细胞减少（化疗组）	39.17	31.33	47.00	Beta	
健康效用值					文献[18]
PFS	0.75	0.60	0.90	Beta	
PD	0.60	0.48	0.72	Beta	
其他参数/%					文献[18]
化疗组使用紫杉醇的比例	33.20	26.56	39.84	Beta	
化疗组使用多西他赛的比例	20.70	16.56	24.84	Beta	
化疗组使用伊立替康的比例	46.09	36.88	55.31	Beta	
化疗组接受后续治疗的比例	58.98	47.19	70.78	Beta	
替雷利珠单抗组接受后续治疗的比例	57.42	45.94	68.91	Beta	
贴现率/%	5.00	0	8.00	Beta	文献[10]
患者体表面积/m^2	1.72	1.38	2.06	Gamma	文献[17]

1.6　情境分析

基础分析中，各化疗方案的患者比例根据RATIONALE-302研究确定，接受紫杉醇、多西他赛和伊立替康治疗的患者比例分别为33.20%、20.70%和46.09%。由于不同的化疗方案对研究结果有一定的影响，故本研究假设化疗组所有患者均使用紫杉醇、多西他赛或伊立替康中的1种进行治疗，以评估其对ICER的影响。此外，本研究将模拟时限分别设置为1、2、5、8年，进一步探索不同的模拟时限对研究结果的影响。

1.7　敏感性分析

采用单因素敏感性分析和概率敏感性分析验证模型的稳健性。在单因素敏感性分析中，模型参数浮动范围为基线值上下浮动20%或按照95%CI浮动，根据浮动范围逐个计算不同参数对ICER的影响，研究结果以龙卷风图呈现。贴现率参考《中国药物经济学评价指南（2020）》，浮动范围设置为0～8%[10]。在概率敏感性分析中，根据参数范围和分布形式进行10 000次蒙特卡洛模拟，成本服从Gamma分布，健康效用值和不良事件发生率服从Beta分布，利用抽样结果绘制成本-效果散点图和成本-效果可接受曲线。

2 结果

2.1 基础分析结果

基础分析结果显示，在总人群中，与化疗方案相比，替雷利珠单抗方案的成本增加了4 467.57元，效用增加了0.17 QALYs，ICER为26 864.01元/QALY，远低于1倍我国2021年人均GDP（80 976元）；在PD-L1阳性人群中，与化疗方案相比，替雷利珠单抗方案的成本增加了8 337.98元，效用增加了0.22 QALYs，ICER为37 510.07元/QALY，同样低于1倍我国2021年人均GDP。基础分析结果见表3。

表3 基础分析结果

人群	治疗方案	总成本/元	增量成本/元	效用/QALYs	增量效用/QALYs	ICER/（元/QALY）
总人群	替雷利珠单抗	19 396.13	4 467.57	0.53	0.17	26 864.01
	化疗	14 928.56		0.36		
PD-L1阳性人群	替雷利珠单抗	24 852.56	8 337.98	0.60	0.22	37 510.07
	化疗	16 514.58		0.38		

2.2 情境分析结果

2.2.1 不同化疗方案 对不同化疗方案进行的情境分析结果显示，在模拟时限为10年的情况下，患者采用不同化疗方案的总成本具有一定差异，紫杉醇和多西他赛的总成本较为接近，伊立替康总成本最高，约为紫杉醇和多西他赛的2倍（表4）。在总人群和PD-L1阳性人群中，替雷利珠单抗方案对比化疗方案的ICER最高值为63 579.09元/QALY，低于1倍我国2021年人均GDP；在总人群中，当化疗方案全部采用伊立替康时，替雷利珠单抗方案较化疗方案节省成本971.96元，且效果更优，为绝对优势方案。

表4 不同化疗方案的情境分析结果

人群	化疗方案	总成本/元	替雷利珠单抗vs.化疗	
			增量成本/元	ICER/（元/QALY）
总人群	紫杉醇	10 094.79	9 301.34	55 930.00
	多西他赛	10 570.19	8 825.94	53 071.39
	伊立替康	20 368.09	−971.96	绝对优势
PD-L1阳性人群	紫杉醇	10 719.79	14 132.77	63 579.09
	多西他赛	11 289.70	13 562.86	61 015.24
	伊立替康	23 035.56	1 817.00	8 174.13

2.2.2 不同模拟时限 不同模拟时限的情境分析结果显示，在总人群和PD-L1阳性人群中，随着模拟时限的延长，替雷利珠单抗方案的ICER逐渐降低，降幅逐渐减小，均低于1倍我国2021年人均GDP，表明基础分析结果具有较高的稳健性。结果见表5。

2.3 单因素敏感性分析结果

单因素敏感性分析结果见图2和图3。在总人群和PD-L1阳性人群中，对ICER影响最大的3个参数均为替雷利珠单抗组PFS、替雷利珠单抗价格以及替雷利珠单抗组接受后续治疗的患者比例。两组患者的单因素敏感性分析结果提示，各参数无论如何变化，替雷利珠单抗方案对比化疗方案的ICER最大值为60 969.07元/QALY，始终低于1倍我国2021年人均GDP，表明模型稳健性较高。

表5 不同模拟时限的情境分析结果

人群	模拟时限	治疗方案	总成本/元	增量成本/元	效用/QALYs	增量效用/QALYs	ICER/（元/QALY）
总人群	1年	替雷利珠单抗	15 539.41	1 908.78	0.38	0.07	30 128.95
		化疗	13 630.63		0.31		
	2年	替雷利珠单抗	18 327.06	3 554.82	0.49	0.13	27 333.56
		化疗	14 772.24		0.36		
	5年	替雷利珠单抗	19 369.73	4 441.53	0.53	0.17	26 873.84
		化疗	14 928.20		0.36		
	8年	替雷利珠单抗	19 395.55	4 466.99	0.53	0.17	26 864.22
		化疗	14 928.56		0.36		
PD-L1阳性人群	1年	替雷利珠单抗	19 854.75	4 791.16	0.41	0.08	56 394.72
		化疗	15 063.59		0.33		
	2年	替雷利珠单抗	23 375.72	7 031.55	0.54	0.17	41 230.90
		化疗	16 344.17		0.37		
	5年	替雷利珠单抗	24 804.44	8 290.25	0.60	0.22	37 614.72
		化疗	16 514.19		0.38		
	8年	替雷利珠单抗	24 851.19	8 336.61	0.60	0.22	37 513.06
		化疗	16 514.58		0.38		

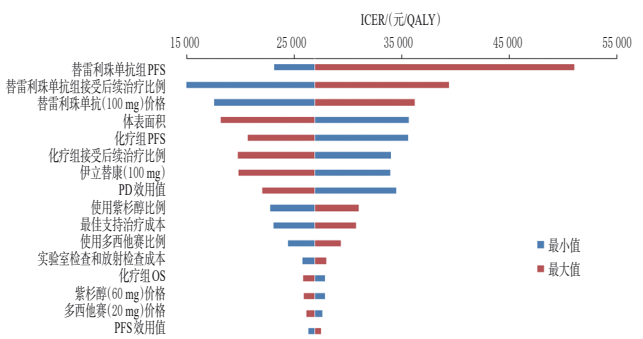


图2 单因素敏感性分析的龙卷风图（总人群）

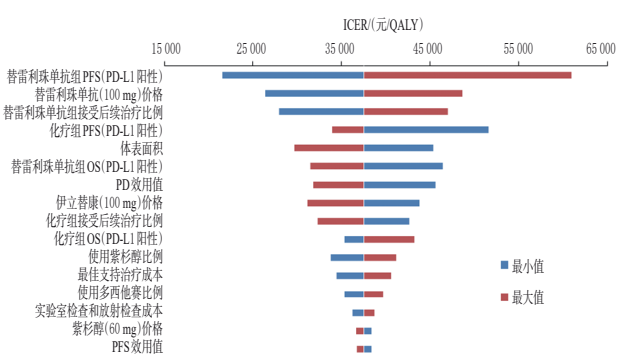


图3 单因素敏感性分析的龙卷风图（PD-L1阳性人群）

2.4 概率敏感性分析结果

成本-效果散点图和成本-效果可接受曲线分别见图4和图5。由图4可见，超过99%的散点落在第一象限内，提示替雷利珠单抗方案能够给ESCC患者带来更多的QALYs，但同时增加了成本支出。仅有小部分散点在WTP阈值以上，提示替雷利珠单抗方案具有经济性的概率较高。由图5可见，随着WTP阈值增加，替雷利珠单抗方案具有经济性的概率逐渐增加，当WTP阈值为1倍我国2021年人均GDP时，替雷利珠单抗方案在总人群以及PD-L1阳性人群中具有经济性的概率分别为94.38%和93.96%；当WTP阈值为3倍我国2021年人均GDP时，替雷利珠单抗方案在两组人群中具有经济性的概率分别为99.09%和99.94%。

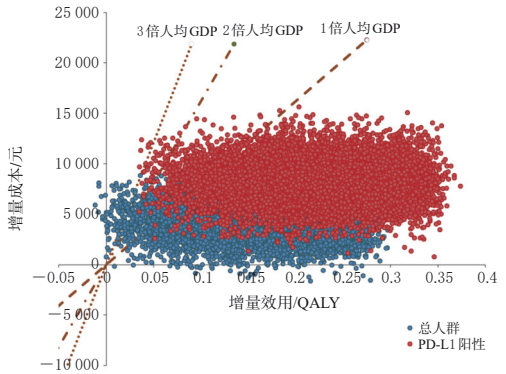


图4　成本-效果散点图

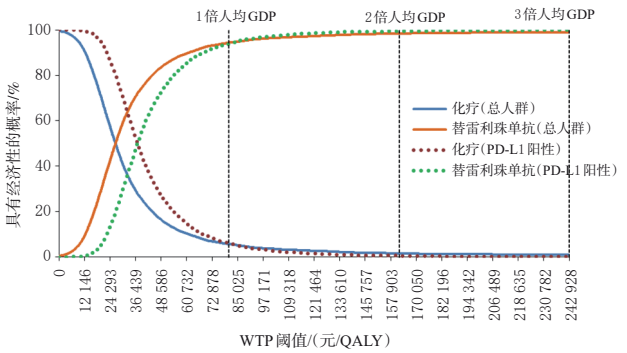


图5　成本-效果可接受曲线

3　讨论

药物经济学评价现已成为支持国家医保谈判的重要证据，对临床获益显著的药品进行经济性评估有助于为临床合理用药和医保支付决策提供参考，进而实现卫生体系的可持续发展。本研究从我国卫生体系角度出发构建Markov模型，评估了替雷利珠单抗用于晚期或转移性ESCC患者二线治疗的经济性，研究结果表明，与化疗相比，替雷利珠单抗在总人群和PD-L1阳性人群中的ICER分别为26 864.01、37 510.07元/QALY，远低于1倍我国2021年人均GDP。单因素敏感性分析结果显示，替雷利珠单抗组PFS对ICER影响最大；概率敏感性分析结果表明，以2021年3倍人均GDP为WTP阈值时，替雷利珠单抗方案在总人群和PD-L1阳性人群中具有经济性的概率均在99%以上。

目前《中国临床肿瘤学会（CSCO）食管癌诊疗指南（2022）》1A级推荐的转移性ESCC相关二线治疗方案主要包括卡瑞利珠单抗、帕博利珠单抗、纳武利尤单抗和替雷利珠单抗[9]。Yang等[15]从我国卫生体系角度评估了卡瑞利珠单抗二线治疗晚期或转移性ESCC的经济性，研究结果显示，与化疗方案相比，卡瑞利珠单抗的ICER为86 745美元/QALY，高于该研究设定的WTP阈值（30 094美元/QALY）。2020年底，卡瑞利珠单抗通过国家医保谈判降价85.2%，基于最新中标价，与化疗相比，卡瑞利珠单抗更具经济性，ICER远低于WTP阈值[20-21]。本研究中替雷利珠单抗价格与卡瑞利珠单抗价格相近，研究结果具有一致性。此外，Zhang等[22]从我国全社会角度构建了Markov模型，用以评估纳武利尤单抗二线治疗晚期或转移性ESCC的经济性，结果显示，纳武利尤单抗对比化疗方案的ICER为136 709.35美元/QALY，远高于WTP阈值（29 306.43美元/QALY）。最新的经济学证据显示，帕博利珠单抗对比化疗用于晚期食管癌不具有经济性，ICER高于200 000美元/QALY[16,23]。考虑到各类方案已在国内临床中广泛应用且适应证具有高度一致性，因此今后有必要综合评估4种系统治疗方案的经济性，进而优选出最具有经济性的治疗方案和治疗序列，以促进临床合理用药。

尽管替雷利珠单抗是目前医保药品目录中适应证最多的单克隆抗体，但国内相关的药物经济学评价研究却很少，主要原因是现有的临床试验仅能获得客观缓解率、疾病控制率等结局指标，而无法获得完整的生存数据，限制了Markov模型和分区生存模型的构建。RATIONALE-302研究是替雷利珠单抗为数不多的以PFS和OS为结局指标的临床试验，虽然该研究完整报告了晚期或转移性ESCC患者的生存曲线，但无法获得PD-L1阳性人群的生存曲线。为保证模拟方法一致，本研究采用中位PFS和OS计算转移概率来重构总人群和PD-L1阳性人群的个体数据。这是一种折中的处理方式，未来仍需构建分区生存模型进一步验证。同时，也建议今后开展的临床试验应规范研究设计，并对必要的亚组人群的生存数据进行报道，从而更好地辅助药物经济学模型的构建，以助于医保药品目录精准调整。

本研究具有一定的局限性：首先，本研究假设每周期各状态间的转移概率固定不变，这与真实世界中患者的生存转归有所差异，可能会造成模型结果的不稳定。其次，由于目前国内尚无替雷利珠单抗治疗ESCC患者相关的健康效用值数据，本研究采用其他治疗策略的健康效用值可能会使模型结果产生偏倚，因此未来仍需基于我国人群的健康效用值数据进一步探讨替雷利珠单抗的经济性。再次，由于RATIONALE-302研究和国内临床试验尚未明确三线治疗方案，故本研究假设患者PD后全部采用最佳支持治疗，这与临床试验和真实用药情境可能存在一定的差异。最后，为简化模型运算，本研究未纳入所有不良事件相关的管理费用，虽然单因素敏感性分析表明不良事件相关参数对研究结果影响有限，但这仍可能会低估两组治疗方案的成本。

综上所述，本研究从我国卫生体系角度评估替雷利珠单抗对比化疗用于晚期或转移性ESCC患者二线治疗的经济性，结果表明，替雷利珠单抗具有经济性，ICER远低于1倍我国2021年人均GDP。

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.
[2] LI S B，CHEN H，MAN J Y，et al. Changing trends in the disease burden of esophageal cancer in China from 1990 to 2017 and its predicted level in 25 years[J]. Cancer Med，2021，10(5)：1889-1899.
[3] ARNOLD M，FERLAY J，VAN BERGE HENEGOUWEN M I，et al. Global burden of oesophageal and gastric cancer by histology and subsite in 2018[J]. Gut，2020，69(9)：1564-1571.
[4] MURO K，LORDICK F，TSUSHIMA T，et al. Pan-Asian adapted ESMO clinical practice guidelines for the management of patients with metastatic oesophageal cancer：a JSMO-ESMO initiative endorsed by CSCO，KSMO，MOS，SSO and TOS[J]. Ann Oncol，2019，30(1)：34-43.
[5] ASSERSOHN L，BROWN G，CUNNINGHAM D，et al. Phase Ⅱ study of irinotecan and 5-fluorouracil/leucovorin in patients with primary refractory or relapsed advanced oesophageal and gastric carcinoma[J]. Ann Oncol，2004，15(1)：64-69.
[6] FORD H E，MARSHALL A，BRIDGEWATER J A，et al. Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma（COUGAR-02）：an open-label，phase 3 randomised controlled trial[J]. Lancet Oncol，2014，15(1)：78-86.
[7] HUANG J，XU J M，CHEN Y，et al. Camrelizumab versus investigator's choice of chemotherapy as second-line therapy for advanced or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma（ESCORT）：a multicentre，randomised，open-label，phase 3 study[J]. Lancet Oncol，2020，21(6)：832-842.
[8] SHEN L，KATO K，KIM S B，et al. Tislelizumab versus chemotherapy as second-line treatment for advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma（RATIONALE-302）：a randomized phase Ⅲ study[J]. J Clin Oncol，2022：JCO2101926.
[9] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会组织. 中国临床肿瘤学会(CSCO)食管癌诊疗指南：2022[M]. 北京：人民卫生出版社，2022：68-91.
[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，2020：1-8.
[11] BECK J R，PAUKER S G，GOTTLIEB J E，et al. A convenient approximation of life expectancy（the "DEALE"）. Ⅱ. Use in medical decision-making[J]. Am J Med，1982，73(6)：889-897.
[12] PURMONEN T，MARTIKAINEN J A，SOINI E J，et al. Economic evaluation of sunitinib malate in second-line treatment of metastatic renal cell carcinoma in Finland[J]. Clin Ther，2008，30(2)：382-392.
[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]. Front Oncol，2021，11：790373.
[14] SHI G H，PARK S H，REN H Y，et al. Cost analysis for different sequential treatment regimens for metastatic renal cell carcinoma in China[J]. J Med Econ，2018，21(12)：1150-1158.
[15] 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.
[16] ZHAN M，XU T，ZHENG H R，et al. Cost-effectiveness analysis of pembrolizumab in patients with advanced esophageal cancer based on the KEYNOTE-181 study[J]. Front Public Health，2022，10：790225.
[17] WU B，DONG B J，XU Y J，et al. Economic evaluation of first-line treatments for metastatic renal cell carcinoma：a cost-effectiveness analysis in a health resource-limited setting[J]. PLoS One，2012，7(3)：e32530.
[18] WILKE H，MURO K，VAN CUTSEM E，et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastrooesophageal junction adenocarcinoma（RAINBOW）：a double-blind，randomised phase 3 trial[J]. Lancet Oncol，2014，15(11)：1224-1235.
[19] AL-BATRAN S E，VAN CUTSEM E，OH S C，et al. Quality-of-life and performance status results from the phase Ⅲ RAINBOW study of ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma[J]. Ann Oncol，2016，27(4)：673-679.
[20] LIL Z，LIUX M，HUANGJ，et al. Cost-effectiveness of camrelizumab versus chemotherapy forthetreatment of advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma [J]. J Gastrointest Oncol，2022，13(1)：40-48.
[21] LIN Y T，CHEN Y，LIU T X，et al. Cost-effectiveness analysis of camrelizumab immunotherapy versus docetaxel or irinotecan chemotherapy as second-line therapy for advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma[J]. Cancer Manag Res，2021，13：8219-8230.
[22] 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.
[23] ZHU Y W，LIU K，DING D，et al. Pembrolizumab plus chemotherapy as first-line treatment for advanced esophageal cancer：acost-effectiveness analysis[J]. Adv Ther，2022，39(6)：2614-2629.

（收稿日期：2022-05-04　修回日期：2022-08-09）
（编辑：孙　冰）