信迪利单抗联合化疗方案一线治疗晚期、复发或转移性食管鳞状细胞癌的成本-效用分析Δ

陈秋平[1*]，邵明义[2#]，张容容[1]，陈晓琦[2]（1.河南中医药大学第一临床医学院，郑州 450046；2.河南中医药大学第一附属医院消化科，郑州 450000）

中图分类号 R956；R979.1 **文献标志码** A **文章编号** 1001-0408（2023）03-0345-06
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2023.03.17

摘 要 目的 从我国卫生体系角度评价信迪利单抗联合化疗方案对比单用化疗方案一线治疗晚期、复发或转移性食管鳞状细胞癌（ESCC）的经济性，为临床合理用药提供参考。**方法** 基于ORIENT-15研究数据，使用TreeAge Pro 2011软件建立具有无进展生存（PFS）、疾病进展和死亡三状态的Markov模型进行成本-效用分析，模型周期为3周，研究时限为10年，贴现率为5%。模型输出主要结果为总成本、质量调整生命年（QALY）和增量成本-效果比（ICER）。以1～3倍2021年我国人均国内生产总值（GDP）为意愿支付（WTP）阈值。参数的不确定性采用单因素敏感性分析和概率敏感性分析，并探讨上述2种方案在不同的贴现率、对比其他同类治疗方案和有慈善赠药方案3种情境下的经济性。**结果** 基础分析结果显示，与单用化疗方案相比，信迪利单抗联合化疗方案的ICER为64 208.75元/QALY，小于WTP阈值。单因素敏感性分析结果显示，PFS状态效用值、信迪利单抗周期成本和贴现率对结果的影响相对较大。概率敏感性分析结果显示，当WTP阈值≥120 000元时，信迪利单抗联合化疗方案具有经济性的概率为100%。情境分析结果显示，3种情境下的信迪利单抗联合化疗方案均较单用化疗方案更具有经济性。**结论** 信迪利单抗联合化疗方案相较于单用化疗方案一线治疗晚期、复发或转移性ESCC更具有经济性。

关键词 信迪利单抗；食管鳞状细胞癌；紫杉醇；顺铂；成本-效用分析；药物经济学

Cost-utility analysis of sintilimab combined with chemotherapy in first-line treatment of advanced, recurrent or metastatic esophageal squamous cell carcinoma

CHEN Qiuping[1], SHAO Mingyi[2], ZHANG Rongrong[1], CHEN Xiaoqi[2] (1. First College of Clinical Medicine, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China; 2. Dept. of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE To evaluate the cost-effectiveness of sintilimab combined with chemotherapy than single-use chemotherapy in the first-line treatment of advanced, recurrent or metastatic esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) from the perspective of health system of our country, and provide reference for rational use of drug in clinic. **METHODS** Based on ORIENT-15 study data, TreeAge Pro 2011 software was used to establish a three-state Markov model of non-progressive survival (PFS), disease progression and death for cost-utility analysis. The model period was 3 weeks, the research time limit was 10 years, and the discount rate was 5%. The main outputs of the model were total cost, quality-adjusted life year (QALY) and incremental cost-effectiveness ratio (ICER). The 1-3 times of China's GDP per capita in 2021 was taken as the threshold of willingness to pay (WTP). The uncertainty of the parameters was analyzed by single factor sensitivity analysis and probability sensitivity analysis, and the cost-effectiveness of the two schemes was discussed under three situations: different discount rates, comparison with other similar treatment schemes and charitable drug donation schemes. **RESULTS** The results of basic analysis showed that compared with chemotherapy plan alone, the ICER of sintilimab combined with chemotherapy was 64 208.75 yuan/QALY, which was less than WTP threshold. The results of single factor sensitivity analysis show that PFS state utility value, cycle cost of sintilimab and discount rate had relatively great influence on the results. Probability sensitivity analysis showed that when WTP≥120 000 yuan, the economic probability of sintilimab combined with chemotherapy plan was 100%. The results of situational analysis showed that sintilimab combined chemotherapy was more cost-effective than single-use chemotherapy. **CONCLUSIONS** Sintilimab combined with chemotherapy is more cost-effective than single-use chemotherapy in the first-line treatment of advanced, recurrent or metastatic ESCC.

Δ**基金项目** 国家自然科学基金面上项目（No.82174529）

＊**第一作者** 硕士研究生。研究方向：中西医结合防治消化疾病。E-mail：2065586237@qq.com

＃**通信作者** 主任医师，博士生导师，博士。研究方向：中医药临床疗效评价及消化系统疾病临床研究。E-mail：shmy1016@163.com

KEYWORDS sintilimab; esophageal squamous cell carcinoma; paclitaxel; cisplatin; cost-utility analysis; pharmacoeconomics

食管癌是世界上发病率较高的恶性消化道肿瘤，食管腺癌和食管鳞状细胞癌（esophageal squamous cell carcinoma，ESCC）是其2种主要病理学类型。我国95%的食管癌病理类型为ESCC，是肿瘤疾病中诊断率和病死率均位居第4的病因[1]。以5-氟尿嘧啶、顺铂和紫杉醇为主的ESCC一线化疗方案疗效有限，使得晚期食管癌患者的5年生存率不足20%[2]。

近年来，一些临床研究证实了程序性死亡蛋白1（programmed death-1，PD-1）和程序性死亡蛋白配体1（programmed death ligand-1，PD-L1）的抑制剂对晚期或复发性ESCC的有效性。一项全球多中心、随机、对照、开放的Ⅲ期临床研究KEYNOTE-181表明，与单药化疗方案（多西他赛、紫杉醇或伊立替康）相比，采用帕博利珠单抗单药治疗能显著延长晚期食管癌患者的总生存期[3]。另一项全球多中心、随机、开放标签的Ⅲ期临床研究ATTRACTION-3表明，与单药化疗方案（紫杉醇或多西他赛）相比，纳武利尤单抗能显著延长晚期或复发性ESCC患者的总生存期[4]。上述研究表明免疫疗法相较于化疗方案具有更好的疗效及安全性，为晚期食管癌的治疗开辟了新的方向。

信迪利单抗是一种人类免疫球蛋白G4（IgG4）单克隆抗体，可与PD-1受体结合，阻断其与PD-L1或PD-L2之间的相互作用，阻滞PD-1通路介导的抗肿瘤免疫反应[5]。一项全球多中心、随机双盲、大型Ⅲ期临床研究ORIENT-15首次评估了信迪利单抗联合化疗方案与单用化疗方案一线治疗晚期、复发或转移性ESCC的有效性和安全性[6]。该研究结果表明，对比单用化疗方案，信迪利单抗联合化疗方案能显著提高患者的中位总生存期[median overall survival（mOS）：16.7个月 vs. 12.5个月]和中位无进展生存期[median progression-free survival（mPFS）：7.2个月 vs. 5.7个月]。在目前已发布的国际食管癌免疫治疗临床试验中，ORIENT-15获得了死亡风险下降大且生存获益佳的数据，《中国临床肿瘤学会（CSCO）食管癌诊疗指南（2022版）》也对其提出了规范使用和推荐的意见[7]。

信迪利单抗联合化疗方案于2022年6月正式在我国获批ESCC一线治疗适应证[8]，丰富了食管癌的治疗方案，但该方案的经济性研究尚未见报道。基于此，本研究从我国卫生体系角度出发，通过建立Markov模型评估信迪利单抗联合化疗方案对比单用化疗方案一线治疗局部晚期、复发或转移性ESCC的经济性，旨在为临床选择更具经济性的ESCC一线治疗方案提供参考，使患者在获得最佳治疗效果的同时承受相对较小的经济负担。

1 资料与方法

1.1 目标人群与干预措施

本研究基于ORIENT-15研究展开。目标人群的纳入标准为：（1）年龄≥18岁；（2）组织学证实为不可切除的晚期、复发或转移性ESCC；（3）以前未接受过系统治疗；（4）东部肿瘤协作组体能状态评分为0或1分。排除标准为：（1）肿瘤侵入主动脉或气管者；（2）肝转移超过肝总体积的50%者；（3）有活动性自身免疫性疾病史者。

该研究共纳入659例未接受过系统治疗的晚期、复发或转移性ESCC患者，随机分为信迪利单抗联合化疗组（以下简称“联合组”）327例和单一化疗组（以下简称“化疗组”）332例。联合组和化疗组患者分别在每个治疗周期的第1天静脉注射信迪利单抗或安慰剂200 mg，并同时静脉注射顺铂（每个治疗周期的第1天应用75 mg/m^2）和紫杉醇（第1个治疗周期的第1、8天分别应用87.5 mg/m^2，其他治疗周期的第1天应用175 mg/m^2），直至出现不可接受的毒性或因其他原因退出研究为止。

1.2 模型结构

根据ESCC的疾病发展过程，本研究应用TreeAge Pro 2011软件建立了具有无进展生存（progression-free survival，PFS）、疾病进展（progressed disease，PD）和死亡（death，D）三状态的Markov模型，以此进行成本-效用分析。假设患者均从PFS状态进入模型，根据ORIENT-15研究的治疗周期，设定模型周期为3周；虽然晚期食管癌患者的5年生存率较低，但为了避免低估研究中部分患者的生存时长，笔者结合相关文献[9]，设定研究时限为10年。根据《中国药物经济学评价指南2020》，成本和效用的贴现率均设定为5%[10]。模型输出的主要结果为总成本、质量调整生命年（quality-adjusted life year，QALY）和增量成本-效果比（incremental cost-effectiveness ratio，ICER）。

1.3 健康效用值和转移概率

ORIENT-15研究并未报道效用值，故本研究中的效用参数主要来自于文献。检索中国知网和PubMed数据库，中文检索词为“食管癌”“分区生存模型”“化疗”“PD-1”，英文检索词为“esophageal carcinoma”“chemotherapy”“cost-effectiveness analysis”“PD-1”，共获得相关文献4篇（中文3篇、英文1篇）[11-14]，其PFS状态的效用值均为0.741，PD状态的效用值均为0.581，故本研究也取这2个数值。将ORIENT-15研究中KM曲线的数据使用GetData软件进行提取，再按照生存函数的要求进行处理并通过R 4.2.0软件的survHE程序包进行生存数据重构，然后应用Exponential、Gamma、Generalized Gamma、Gompertz、Weibull、Log-logistic、Log-normal等分布函数

对重构数据进行拟合[15]，结果见表1。根据拟合图形的视觉检查、AIC和BIC的综合结果，本研究最终选取Log-logistic分布拟合2组患者的总生存（overall survival，OS）曲线和化疗组患者的PFS曲线，选取Log-normal分布拟合联合组患者的PFS曲线。2组拟合后的PFS和OS曲线分别见图1、图2；4条KM曲线的分布参数见表2。使用Log-normal和Log-logistic函数估计转移概率，进一步按下列公式计算转移概率：

$$\text{Log-logistic}: S(t)=[1+(\lambda t)^{\gamma}]-1$$

$$\text{Log-normal}: S(t)=\frac{1}{2}-\frac{1}{2}\text{erf}\frac{\sqrt{2}\,[\ln(t)-\alpha]}{2\beta}$$

$$H(t)=-\ln[S(t)],\ T(t)=1-e^{[H(t-1)-H(t)]}$$

式中，S为生存率；λ为尺度参数，t为周期长度，γ为形状参数，α为均值，β为标准差，T为转移概率，H为计算转移概率过程中的值。

表1　KM曲线拟合分布的AIC和BIC值

拟合优度	KM曲线	Exponential分布	Gamma分布	Generalized Gamma分布	Gompertz分布	Weibull分布	Log-logistic分布	Log-normal分布
AIC	联合组的OS曲线	1 278.59	1 250.55	1 251.98	1 266.58	1 252.78	1 247.69	1 254.66
	化疗组的OS曲线	1 553.29	1 513.22	1 513.91	1 529.53	1 514.49	1 513.22	1 518.56
	联合组的PFS曲线	1 407.25	1 374.57	1 360.47	1 404.47	1 383.33	1 360.03	1 358.78
	化疗组的PFS曲线	1 514.64	1 455.26	1 453.51	1 496.60	1 464.16	1 453.42	1 455.30
BIC	联合组的OS曲线	1 282.38	1 258.13	1 263.35	1 274.16	1 260.36	1 255.27	1 262.24
	化疗组的OS曲线	1 557.10	1 519.83	1 525.32	1 537.16	1 522.10	1 520.83	1 526.17
	联合组的PFS曲线	1 411.04	1 382.15	1 371.84	1 412.05	1 390.91	1 367.61	1 366.35
	化疗组的PFS曲线	1 518.44	1 462.88	1 464.63	1 504.22	1 471.77	1 461.03	1 462.91

AIC：赤池信息准则（Akaike information criterion）；BIC：贝叶斯信息准则（Bayesian information criterion）

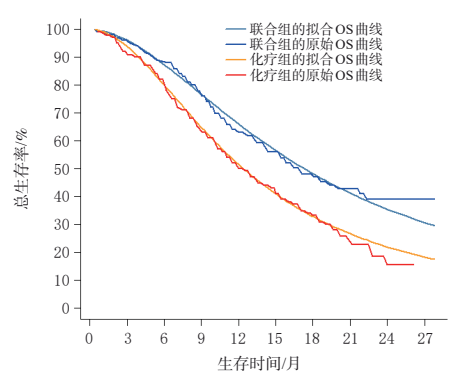


图1　2种治疗方案OS曲线的最优拟合外推结果

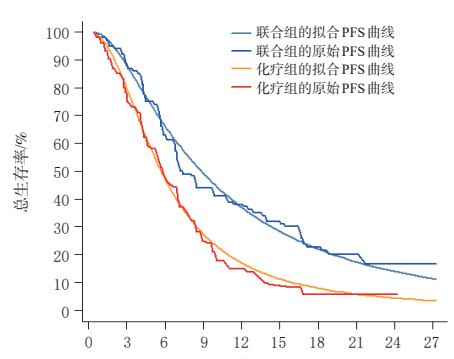


图2　2种治疗方案PFS曲线的最优拟合外推结果

表2　2种治疗方案PFS曲线和OS曲线的最优拟合分布及其参数

组别	最优拟合分布	均值/形状参数	标准差/尺度参数
联合组的PFS曲线	Log-normal	2.178	0.921
化疗组的PFS曲线	Log-logistic	2.133	5.693
联合组的OS曲线	Log-logistic	1.820	17.240
化疗组的OS曲线	Log-logistic	1.917	12.357

1.4　成本参数

从我国卫生体系角度出发，结合ORIENT-15研究的实际情况，本研究成本主要包括药品成本、支持治疗成本、静脉输液费、门诊费、药品管理成本、实验室检查成本、影像学检查成本、护理成本、随访成本和不良反应处理成本等。其中，药品成本数据来源于米内网（https://www.menet.com.cn/），以人均体表面积1.72 m^2和体质量60 kg计算药物剂量[16]；支持治疗成本和药品管理成本来源于文献[13]；静脉输液费、门诊费、实验室检查（全血细胞计数、血液生化、尿常规分析和甲状腺功能测试）成本、影像学检查（计算机断层扫描和18导联心电图）成本和护理成本均来自河南省郑州市共计10家“三甲”医院的平均价格；随访成本来源于文献[12]；不良反应处理成本来源于ORIENT-15研究，根据《中国药物经济学评价指南2020》仅纳入≥3级且发生率＞3%的不良反应，包括肺炎、淋巴细胞减少症和血压升高，假设每种不良反应只发生1次，通过查询文献及结合临床实际用药情况获得不良反应处理成本[17—23]。成本和效用参数见表3。

表3　ESCC Markov模型的成本和效用参数

参数	基线值/元	用法用量	每周期成本/元	单因素敏感性分析/元 上限	下限
药品成本					
顺铂（50 mg）	76.00	75 mg/m²，每3周1次	228.00	296.40	159.60
紫杉醇（100 mg）	168.98	第1个周期第1、8天：87.5 mg/m²，每3周1次；第2个周期开始，每周期第1天：175 mg/m²，每3周1次	506.94	659.02	354.86
信迪利单抗（100 mg）	2 843.00	200 mg，每3周1次	5 686.00	7 391.80	3 980.20
地塞米松（20 mg）	188.40	化疗前30 min静脉注射10 mg	94.20	122.46	65.94
苯海拉明（20 mg）	1.90	化疗前30～60 min肌内注射50 mg	5.70	7.41	3.99
雷尼替丁（50 mg）	25.30	化疗前30～60 min静脉注射50 mg	25.30	32.89	17.71
支持治疗成本			756.62	983.61	529.63
静脉输液费			8.00	10.40	5.60
门诊费			17.50	22.75	12.25
药品管理成本					
联合组			52.50	68.25	36.75
化疗组			124.85	162.31	87.40
实验室检查成本			486.50	632.45	340.55
影像学检查成本			507.50	659.75	355.25
护理成本			21.00	27.30	14.70
随访成本			341.00	433.30	238.70
不良反应处理成本					
淋巴细胞减少症			1 031.70	1 341.21	722.19
肺炎			912.80	1 186.64	638.96
血压升高			50.12	65.16	35.09
PFS状态效用值	0.741			0.889	0.593
PD状态效用值	0.581			0.697	0.465

1.5 不确定性分析

1.5.1 敏感性分析 为了检验Markov模型的稳定性，确定不同因素对研究结果的影响程度，判定基础分析结果的稳健性和可承受的变量变化临界值，有必要对模型进行单因素敏感性分析和概率敏感性分析。PFS和PD状态的效用值参考文献[11－14]数据的95%置信区间进行单因素敏感性分析；其余无法获取95%置信区间的参数，则以基础值±30%为上下限进行单因素敏感性分析（表3），结果以旋风图的形式呈现。通过二阶蒙特卡洛模拟对各个参数的分布抽样进行概率敏感性分析。成本服从Gamma分布，健康效用值服从Beta分布，结果以成本-效果平面散点图和成本-效果可接受曲线的形式呈现。

1.5.2 情境分析 情境1：考虑到贴现对药物经济学结果的潜在影响，按照《中国药物经济学评价指南2020》对贴现率0～8%的范围要求，本研究在模型中分别使用3%和8%作为贴现率进行情境分析，以探讨在不同的贴现率下2种治疗方案的经济性。

情境2：ORIENT-15研究允许研究对象在顺铂+紫杉醇方案和顺铂+5-氟尿嘧啶（每个治疗周期的第1～5天持续静脉输注800 mg/m^2）方案中任意选择，93%的患者首选信迪利单抗/安慰剂联合顺铂+紫杉醇，7%的患者首选顺铂+5-氟尿嘧啶，本研究仅对主流方案进行了成本-效用分析，故在此对信迪利单抗/安慰剂联合顺铂+5-氟尿嘧啶方案进行情境分析，以评估该方案对结果的影响。

情境3：于2021年1月1日正式启动的“舒心可依-肿瘤免疫治疗患者救助项目”，旨在为国内急需肿瘤免疫治疗药品的患者提供药品救助，所有肿瘤患者都可以申请。考虑到药品成本对结果有较大的影响，故本研究探讨了在慈善赠药情况下2种治疗方案的经济性。信迪利单抗针对所有肿瘤患者的赠药方案为“首轮2+2，后续5+N”——“首轮2+2”即患者自费购买2周期（4瓶）信迪利单抗，就可以获得2周期（4瓶）药品救助；“后续5+N”即患者再自费购买5周期（10瓶）信迪利单抗，可获得药品救助直至PD，但是累积使用信迪利单抗的时间不超过24个月。本情境中假设所有患者均满足信迪利单抗的慈善赠药条件。

2 结果

2.1 基础分析结果

基础分析结果显示，联合组与化疗组的成本分别为12 7922.93元和40 320.31元，效果分别为10.25 QALYs和8.89 QALYs。与化疗组相比，联合组的ICER为64 208.75元/QALY，小于以1～3倍2021年我国人均国内生产总值（gross domestic product，GDP）作为的意愿支付（willingness to pay，WTP）阈值[据国家统计局（http://www.stats.gov.cn/）数据，2021年我国人均GDP为80 976元，3倍人均GDP为242 928元]。可见，信迪利单抗联合化疗方案较单用化疗方案治疗晚期、复发或转移性ESCC更具有经济性。成本-效用分析结果见表4。

表4 成本-效用分析结果

组别	成本/元	增量成本/元	效果/QALYs	增量效果/QALYs	ICER/（元/QALY）
联合组	127 922.93	87 602.62	10.25	1.36	64 208.75
化疗组	40 320.31		8.89		

2.2 单因素敏感性分析结果

单因素敏感性分析的旋风图见图3。由图3可知，PFS状态效用值、信迪利单抗周期成本和贴现率对结果的影响相对较大；支持治疗成本、PD状态效用值和影像学检查周期成本等参数对结果的影响较小。但ICER值随上述各参数的变化均未超过WTP阈值，表明基础分析结果稳健。

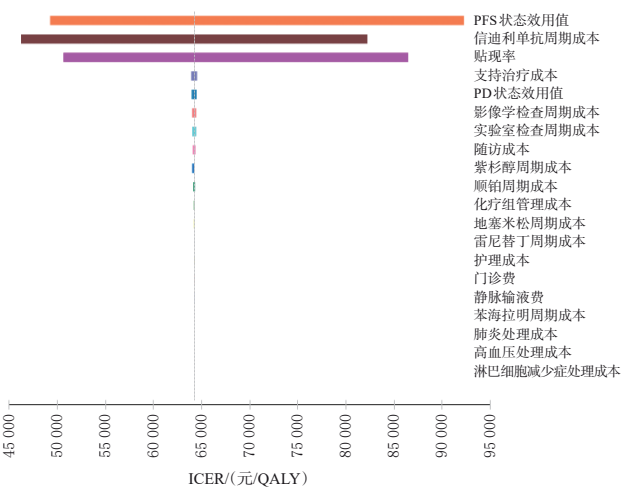


图3 单因素敏感性分析的旋风图

2.3 概率敏感性分析结果

成本-效果平面散点图见图4，成本-效果可接受曲线见图5。由图4可知，采用二阶蒙特卡洛模拟，每次增加1 000个个案，递增至3 000次时，分析结果稳定，大部分散点均在95%置信区间内；当以1倍2021年我国人均GDP作为WTP阈值时，约50%的散点落在线下；当以2～3倍2021年我国人均GDP作为WTP阈值时，散点均落在线下。由图5可知，当WTP阈值大约在90 000元/QALY时，联合组与化疗组具有相同的经济性概率；当WTP阈值大于120 000元/QALY时，联合组具有经济性的概率为100%。可见，概率敏感性分析结果与基础分析结果一致，说明基础分析结果稳健。

2.4 情境分析结果

情境1：将贴现率分别调整为3%和8%时，信迪利单抗联合化疗方案相对单一化疗方案的ICER分别为50 505.52元/QALY和87 088.39元/QALY，表明采用上述2种贴现率，在以2倍2021年我国人均GDP作为WTP阈值的情况下，联合组方案均更具有经济性。

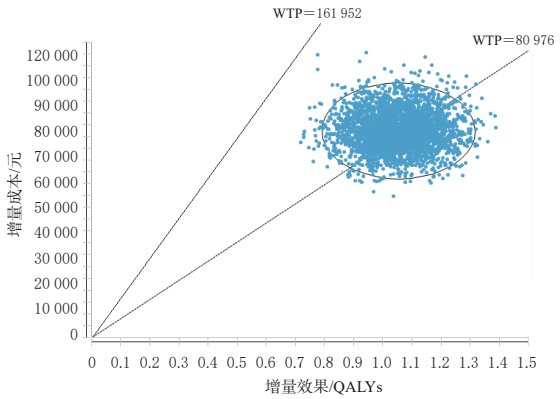


图4　成本-效果平面散点图

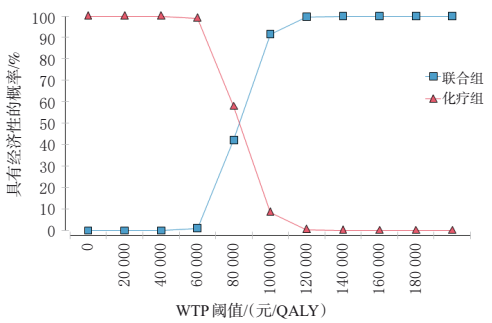


图5　成本-效果可接受曲线

情境2：对信迪利单抗/安慰剂联合顺铂+5-氟尿嘧啶方案进行情境分析，所得ICER为64 478.44元/QALY，表明该方案在以1倍2021年我国人均GDP作为WTP阈值的情况下具有经济性。

情境3：当考虑对所有肿瘤患者实施信迪利单抗慈善赠药方案时，患者所花费的成本降低幅度较大，ICER为44 366.69元/QALY，相较于未赠药时的ICER下降了19 842.06元/QALY，表明该慈善赠药方案使信迪利单抗联合化疗方案更具有经济性。

3　讨论

信迪利单抗作为PD-1单克隆抗体可以与T细胞表面的PD-1特异性结合，从而阻断PD-1结合肿瘤细胞的PD-L1，进而发挥杀灭肿瘤细胞的作用[24]。其在非小细胞肺癌[25]、肝癌[26]和晚期食管癌[27]的治疗上，均显示出有效的抗肿瘤活性和安全可控性。

本研究首次利用三状态Markov模型，从我国卫生体系角度分析了信迪利单抗治疗晚期、复发或转移性ESCC的经济性。由本研究的基础分析和不确定性分析结果可知，与单用顺铂联合紫杉醇的传统化疗方案对比，信迪利单抗联合化疗方案治疗晚期、复发或转移性ESCC更具有经济性。

本研究也存在一定的局限性：(1)因目前尚缺乏符合我国ESCC患者的健康效用值，故本研究的效用值用的是国外患者数据，导致分析结果可能存在一定偏倚；(2)本研究仅纳入了≥3级且发生率＞3%的不良反应，且每个不良反应仅考虑发生1次，分析结果与实际结果有一定差异；(3)本研究假设PD后联合组和化疗组患者均使用紫杉醇+顺铂，而在实际生活中，临床医师会结合患者个体情况选择不同用药方案；(4)在单因素敏感性分析中，成本参数取值变化范围的设定小部分来自文献中参数的95%置信区间，其余成本参数在没有任何其他参考依据的情况下，主观设定以基础值±30%为上下限进行单因素敏感性分析，相较于参数95%置信区间，其影响结果可能存在小范围内波动。这有待于后续研究进一步确认。

参考文献

[1] 秦静，杨飞，陈谦，等. 晚期驱动基因阴性、PD-L1表达阴性非鳞非小细胞肺癌一线治疗方案的网状Meta分析[J]. 山东大学学报(医学版)，2022，60(7)：74-82.

[2] 李绪渊，罗何三，王鸿彪，等. 胸段食管鳞癌手术治疗或根治性放化疗后复发和生存分析[J]. 肿瘤防治研究，2017，44(4)：286-289.

[3] MURO K，KOJIMA T，MORIWAKI T，et al. Second-line pembrolizumab versus chemotherapy in Japanese patients with advanced esophageal cancer：subgroup analysis from KEYNOTE-181[J]. Esophagus，2022，19(1)：137-145.

[4] WEBER J S，D'ANGELO S P，MINOR D，et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037)：a randomised，controlled，open-label，phase 3 trial[J]. Lancet Oncol，2015，16(4)：375-384.

[5] 朱丹，李月阳，宋燕青，等. PD-1抑制剂信迪利单抗的临床研究进展[J]. 中国医院药学杂志，2020，40(1)：120-123.

[6] 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]. BMJ，2022，377：e068714.

[7] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 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.

[8] 国产首家!信迪利单抗获批一线胃癌适应证，冲刺2022医保谈判[EB/OL]. [2022-06-23]. https://view.inews.qq.com/k/20220624A0BDEL00?web_channel=wap&openApp=false.

[9] 王汉华，杭业，王文才，等. 白蛋白紫杉醇联合卡铂方案同步放疗治疗局部晚期食管癌[J]. 中国临床研究，2022，35(3)：330-333.

[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，2020：4-5，19，27-28.

(下转第360页)