斯鲁利单抗联合化疗一线治疗晚期食管鳞状细胞癌的成本-效果分析Δ

严小雨*,路　云,常　峰#(中国药科大学国际医药商学院,南京　211198)

中图分类号　R956　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408(2023)14-1724-06
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2023.14.12

摘　要　目的　从中国卫生体系角度评估斯鲁利单抗联合化疗一线治疗晚期食管鳞状细胞癌的经济性。**方法**　构建三状态分区生存模型进行成本-效果分析。临床数据来源于ASTRUM-007临床试验,成本和效用等参数信息来自相关网站或已发表的文献,以质量调整生命年(QALYs)为产出指标计算斯鲁利单抗联合化疗对比安慰剂联合化疗治疗食管鳞状细胞癌的增量成本-效果比(ICER),并与3倍我国人均国内生产总值(GDP)的意愿支付阈值进行比较,以判断方案的经济性;采用单因素敏感性分析、概率敏感性分析评估模型的稳健性;并探讨该方案应用于程序性死亡受体-配体1联合阳性分数(PD-L1 CPS)≥10分的亚组患者和方案在慈善赠药情境下的经济性。**结果**　在晚期或转移性食管鳞状细胞癌患者和PD-L1 CPS≥10分的亚组患者中,与安慰剂联合化疗相比,斯鲁利单抗联合化疗可以改善患者健康结果,但成本有所增加,ICER分别为599 623.64元/QALY和629 121.57元/QALY,因此斯鲁利单抗联合化疗方案不具有经济性。单因素敏感性分析表明,斯鲁利单抗的成本对ICER的影响较大;概率敏感性分析表明,基础分析结果较为稳健。情境分析结果显示,在所有患者均满足慈善赠药计划的条件下,斯鲁利单抗联合化疗方案具有经济性,与基础分析结果相比,该方案的经济性结果发生了翻转。**结论**　从中国卫生体系角度来看,以3倍我国人均GDP为阈值,斯鲁利单抗联合化疗作为晚期食管鳞状细胞癌患者一线治疗方案是一种不具有经济性的选择;若对所有患者实施慈善赠药计划或斯鲁利单抗大幅降价,则该方案可能具有经济性。

关键词　食管鳞状细胞癌;斯鲁利单抗;亚组分析;成本-效果分析

Cost-effectiveness analysis of serplulimab combined with chemotherapy as first-line treatment for advanced esophageal squamous cell carcinoma

YAN Xiaoyu, LU Yun, CHANG Feng (School of International Pharmaceutical Business, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE To evaluate the cost-effectiveness of serplulimab combined with chemotherapy as first-line treatment for advanced esophageal squamous cell carcinoma from the perspective of the Chinese healthcare system. **METHODS** A partitioned survival model with three health states was constructed for cost-effectiveness analysis. Clinical data were extracted from ASTRUM-007. Information on parameters such as cost and health utility was derived from related websites and published literature. The quality-adjusted life years (QALYs) was used as the output index to calculate the incremental cost-effectiveness ratio (ICER), and then compared with three times the per capita gross domestic product (GDP) in China to judge whether it was cost-effective. One-way sensitivity analysis and probabilistic sensitivity analysis were performed to evaluate the robustness of the model; the cost-effectiveness of applying this plan to subgroup patients with programmed cell death-ligand 1 combined positive score (PD-L1 CPS) ≥10 and the scheme in the context of charitable drug donations was explored. **RESULTS** Among advanced or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma patients and patients with PD-L1 CPS ≥10, serplulimab combined with chemotherapy could improve health outcomes with an augmentation of cost, compared with placebo combined with chemotherapy, resulting the ICERs were 599 623.64 yuan/QALY and 629 121.57 yuan/QALY, respectively. Therefore, serplulimab combined with chemotherapy was not cost-effective. Sensitivity analysis of single factor showed that the costs of serplulimab were the crucial factor affecting the ICER; probabilistic sensitivity analysis demonstrated basic analysis results were relatively robust. The results of scenario analysis showed that when all patients met the requirements of the charitable drug donation program, serplulimab combined with chemotherapy was cost-effective; the economic outcome of this scheme was reversed compared with the results of the basic analysis. **CONCLUSIONS** From Chinese healthcare perspective, first-line treatment with serplulimab in combination with chemotherapy is not a cost-effective option for patients with advanced esophageal squamous cell carcinoma, but it may be an economic option to implement a charitable drug donation program for all patients or if the price

Δ **基金项目** 国家医疗保障局医药价格和招标采购指导中心委托项目(No.7422200094-001)

＊**第一作者** 硕士研究生。研究方向:卫生政策研究、药物经济学。E-mail:3220040576@stu.cpu.edu.cn

\# **通信作者** 教授,博士生导师。研究方向:药品价格与采购政策、卫生技术评估。E-mail:cpucf@163.com

of serplulimab is significantly reduced.
KEYWORDS esophageal squamous cell carcinoma; serplulimab; subgroup analysis; cost-effectiveness analysis

食管癌是全球最常见的恶性肿瘤之一。据WHO国际癌症研究机构发布的《2020年全球最新癌症负担》数据统计，2020年我国食管癌新发病例占癌症发病总数的7.1%；食管癌死亡人数占癌症死亡总数的10.0%[1]。食管癌患者的经济负担较重，据《中国卫生健康统计年鉴2022》数据显示，2021年我国公立医院食管癌人均住院负担为26 929.8元，其中人均药品费用高达6 938.4元[2]。

WHO 2019版消化系统肿瘤分类标准将食管癌大致分为两种组织学类型——食管癌鳞状细胞癌（esophageal squamous cell carcinoma，ESCC）和食管癌腺癌（esophageal adenocarcinoma，EAC）[3]，我国90%的食管癌病例为ESCC[4]。食管癌通常确诊时已是晚期，患者生存时间短，预后不理想。尽管现有手段在不可切除或转移性ESCC患者的化疗方面取得了进展，但总体治疗效果仍然很差，患者的中位总生存期（median overall survival，mOS）为10～12个月[5]，迫切需要更有效的一线治疗方案。近年来，以程序性死亡受体1（programmed cell death protein-1，PD-1）和程序性死亡受体-配体1（programmed cell death-ligand-1，PD-L1）为代表的免疫检查点抑制剂（immune checkpoint inhibitors，ICIs）在癌症治疗领域取得了重大突破，为患者带来更多的生存获益[6]。

斯鲁利单抗是我国获批上市的第7款自主研发的创新型PD-1抑制剂，在多个癌种的治疗中均取得了良好的临床效果。由我国70家医院共同参与开展的ASTRUM-007临床试验（NCT03958890）是一项随机、双盲、安慰剂对照的多中心Ⅲ期临床试验，研究共入组551例患者，旨在探究斯鲁利单抗联合化疗对比安慰剂联合化疗一线治疗晚期ESCC的疗效和安全性，结果显示，与安慰剂联合化疗相比，斯鲁利单抗联合化疗的中位无进展生存期（median progression-free survival，mPFS）[5.8个月 vs. 5.3个月，风险比（hazard ratio，HR）=0.60]和mOS（15.3个月 vs. 11.8个月，HR=0.68）显著延长，且两组间3级及以上不良事件的发生率相似，表明斯鲁利单抗联合化疗的疗效较好、安全性可控[7]。然而斯鲁利单抗的价格较高（每100 mg 5 588元），目前未进入国家医保和集中采购药品目录，大多数患者使用的经济负担较重。在医疗卫生支出和药品支出不断增加而医保基金面临有限性和可持续性挑战的情况下，临床迫切需要寻找高临床价值兼具高性价比的治疗方案。基于此，本研究采用药物经济学方法探讨了斯鲁利单抗联合化疗一线治疗晚期ESCC的经济性，以期为相关决策提供参考。

1 资料与方法

1.1 目标人群与治疗方案

本研究目标患者与ASTRUM-007临床试验一致，所有患者均经病理学诊断为局部晚期或转移性ESCC。试验组患者每2周给予1次斯鲁利单抗（3 mg/kg）联合顺铂（50 mg/m^2）+5-氟尿嘧啶（1 200 mg/m^2）的化疗方案治疗，对照组患者每2周给予1次安慰剂（3 mg/kg）联合化疗方案（顺铂+5-氟尿嘧啶，用法用量同试验组）治疗。其中，顺铂最多使用8个周期，5-氟尿嘧啶最多使用12个周期，斯鲁利单抗最多使用2年或使用至疾病进展（progressive disease，PD）或发生其他不良事件。

1.2 模型结构

本研究参考已有的PD-1抑制剂联合化疗一线治疗食管鳞癌的药物经济学评价模型[8]，在Excel 2019软件中构建三状态的分区生存模型。模型结构主要包括3种状态：无进展生存（progression-free survival，PFS）、PD和死亡。假设所有患者进入模型时均处于PFS状态，死亡为吸收态；患者的起始年龄为60岁，模拟时限为10年（此时两组已有超过99%的患者死亡），模型周期与给药方案一致，为2周。模型的主要结果包括方案总成本、患者的质量调整生命年（quality-adjusted life years，QALYs）和增量成本-效果比（incremental cost-effectiveness ratio，ICER）。按照《中国药物经济学评价指南2020》的建议，本研究以5%的贴现率对成本和QALYs进行贴现[9]，并对成本和QALYs进行半周期校正。

1.3 模型参数

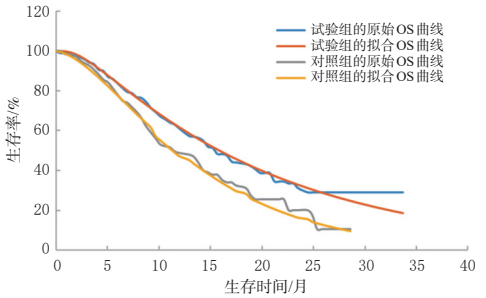
1.3.1 生存数据

患者生存数据来自ASTRUM-007临床试验。为对试验观察期以外的生存概率进行外推，本研究使用Getdata软件从ASTRUM-007临床试验的总生存期（overall survival，OS）和PFS曲线中提取数据点，依据Guyot等[10]推导出的算法重建个体病例数据（individual patient data，IPD）；然后，利用标准参数生存模型Exponential、Gompertz、Weibull、Log-logistic、Log-normal、Generalized Gamma、Gamma模型和灵活的参数生存模型分数多项式（fractional polynomial，FP）、限制性立方样条模型（restricted cubic spline models，RCS）和Royston-Parmar（RP）模型（包括hazard、odds、normal分布），将重建的伪IPD数据外推到临床试验观察期之外。依据赤池信息准则（Akaike information criterion，AIC）和贝叶斯信息准则（Bayesian information criterion，BIC）并结合视觉检验选取最优拟合分布，计算其参数。结果见表1、图1。

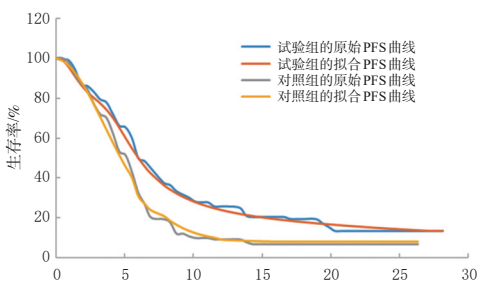
表1　生存曲线最优拟合分布及分布参数

生存曲线	最优拟合分布	AIC	BIC	参数
试验组OS曲线	FP	210.60	222.32	p_1=−2.000 0，p_2=−2.000 0
试验组PFS曲线	RP-normal	245.05	256.77	γ_0=0.615 7，γ_1=1.016 2，γ_2=−0.000 2
对照组OS曲线	Gamma	177.65	184.07	λ=0.458 8，γ=0.644 2
对照组PFS曲线	RP-hazard	159.06	168.70	γ_0=3.375 4，γ_1=2.876 8，γ_2=0.265 7

p：指数参数；γ：尺度参数；λ：形状参数。



A.OS曲线



B. PFS曲线

图1　两组患者的最优拟合生存曲线外推结果

1.3.2　成本和效用数据

本研究从中国卫生体系角度出发，故仅估算了直接医疗成本，主要包括药品成本、后续治疗成本、药品管理成本、随访成本、实验室检查及放射检查成本和3级以上且发生率大于5%的不良反应的管理成本（不良反应管理成本仅在第1周期计入1次）。

化疗药物剂量按照平均体表面积为1.72 m^2[11]、平均体重为65 kg的标准进行估算[12]。由于ASTRUM-007临床试验未披露具体的后续治疗方案，本研究依据《中国临床肿瘤学会（CSCO）食管癌诊疗指南2022》[13]假设患者病情进展后接受卡瑞利珠单抗及多西他赛进行后续治疗。药品管理成本主要包括诊察费、抗肿瘤药物配置费、静脉输注费、护理费。实验室检查每周期进行1次；放射检查前48周每6周进行1次，之后每12周进行1次；每12周进行1次随访以评估患者的生存情况，随访成本及不良事件管理成本来自相关文献[14−16]。根据WHO建议，以3倍我国人均国内生产总值（gross domestic product，GDP）作为意愿支付（willingness-to-pay，WTP）阈值。2022年我国人均GDP为85 698元[17]，故本研究中WTP阈值为257 094元/QALY。

由于ASTRUM-007临床试验未测量患者在各种状态下的效用值，本研究模型中PFS状态和PD状态的效用值来自法国一项氟尿嘧啶或铂类一线治疗转移性ESCC患者的文献[18]，并考虑了不良反应导致的QALYs损失。损失的QALYs＝不良反应发生率×相应的负效用值；总的QALYs损失为中性粒细胞计数降低、白细胞计数降低、贫血发生率3种不良反应导致的QALYs损失之和。

模型参数的取值范围及分布见表2。

表2　模型参数的取值范围及分布

参数	基础值	下限	上限	分布类型	数据来源
药品成本/元					
斯鲁利单抗（100 mg）	5 588.00	4 470.40	6 705.60	Gamma	a
顺铂（50 mg）	76.00	60.80	91.20	Gamma	a
5-氟尿嘧啶（250 mg）	146.00	116.80	175.20	Gamma	a
后续治疗成本/元					
卡瑞利珠单抗（200 mg）	2 576.64	2 061.31	3 091.73	Gamma	a
多西他赛（20 mg）	341.00	272.80	409.20	Gamma	a
药品管理成本/（元/次）	49.00	15.00	122.00	Gamma	b
诊察费	8.00	2.00	26.00	Gamma	b
抗肿瘤药物配置费	20.00	5.00	40.00	Gamma	b
静脉输注费	8.00	4.00	30.00	Gamma	b
护理费	13.00	4.00	26.00	Gamma	b
随访成本/（元/次）	404.00	323.20	484.00	Gamma	文献[14]
实验室检查及放射检查成本/（元/次）					
血生化	325.15	132.20	478.00	Gamma	b
血常规	9.85	5.00	17.00	Gamma	b
尿常规	4.00	3.20	4.80	Gamma	b
甲状腺功能检查	120.00	96.00	144.00	Gamma	文献[14]
增强CT扫描	379.00	303.20	454.80	Gamma	文献[14]
不良反应管理成本/（元/次）					
中性粒细胞计数降低	2 877.00	2 301.60	3 452.40	Gamma	文献[15]
白细胞计数降低	7 845.00	6 276.00	9 414.00	Gamma	文献[15]
贫血	3 277.00	2 621.60	3 932.40	Gamma	文献[16]
不良反应发生率/%					
中性粒细胞计数降低（试验组）	19.00	17.10	20.90	Beta	文献[7]
白细胞计数降低（试验组）	11.00	9.90	12.10	Beta	文献[7]
贫血（试验组）	18.00	16.20	19.80	Beta	文献[7]
中性粒细胞计数降低（对照组）	17.00	15.30	18.70	Beta	文献[7]
白细胞计数降低（对照组）	7.00	6.30	7.70	Beta	文献[7]
贫血（对照组）	20.00	18.00	22.00	Beta	文献[7]
效用值					
PFS状态	0.75	0.68	0.83	Beta	文献[18]
PD状态	0.67	0.60	0.74	Beta	文献[18]
不良反应负效用					
中性粒细胞计数降低	−0.09	−0.08	−0.10	Beta	文献[19]
白细胞计数降低	−0.09	−0.08	−0.10	Beta	文献[19]
贫血	−0.07	−0.07	−0.08	Beta	文献[19]
体重/kg	65.00	58.50	71.50	Normal	文献[12]
体表面积/m^2	1.72	1.50	1.90	Normal	文献[11]
贴现率/%	5.00	0	8.00	Uniform	

a：取米内网数据库中2023年1−2月药品中挂网价的平均值；b：取全国29个省市医疗服务项目价格数据库中各医疗服务项目费用的中位值。

1.4　亚组分析

由于ASTRUM-007临床试验报告了PD-L1联合阳性分数（combined positive score，CPS）≥10分患者的独立生存曲线，考虑到不同亚组人群中可能会出现不同的成本-效果结果，为了能够在有限的医疗资源条件下提供最佳的药物经济学证据，本研究对PD-L1 CPS≥10分的亚组患者进行了成本-效果分析。

1.5 单因素敏感性分析和概率敏感性分析

为避免分析结果的不确定性和潜在的偏倚风险，本研究采用单因素敏感性分析和概率敏感性分析来检验模型的稳健性。在单因素敏感性分析中，若能获取上下限的参数，则其为参数的最大值和最小值；对于不能获取上下限的参数，假设成本参数在95%置信区间内或在确定性值的±20%范围内变化，效用参数和不良反应发生率在基线值的±10%范围内变化。在概率敏感性分析中，进行了1 000次蒙特卡罗模拟，以探索多个参数按照指定分布同时变化对结果的影响。其中，成本参数采用Gamma分布，效用值及不良反应发生率服从Beta分布[20]。

1.6 情境分析

考虑到目前斯鲁利单抗生产企业针对满足一定条件的低收入患者开展了斯鲁利单抗的慈善赠药计划，即患者自费接受6支（每支100 mg）斯鲁利单抗治疗后，可申请免费援助6支；当再次自费接受6支斯鲁利单抗治疗后，可一直获得免费赠药直到病情进展，援助总周期不超过2年。假设本研究所有患者均满足慈善赠药条件，分别对全样本人群和PD-L1 CPS ≥10分的亚组患者进行成本-效果分析。

2 结果

2.1 基础分析结果

基础分析结果显示，与安慰剂联合化疗方案相比，斯鲁利单抗联合化疗方案可使患者多获得0.37 QALYs，但成本增加224 518.25元，ICER为599 623.64元/QALY，高于3倍我国人均GDP的WTP阈值（257 094元/QALY），因此斯鲁利单抗联合化疗的方案不具有经济性（表3）。经测算，保持其他参数不变的情况下，要使ICER低于上述阈值，斯鲁利单抗的价格降幅应至少为61%。

表3 基础分析结果

治疗方案	成本/元	增量成本/元	效果/QALYs	增量效果/QALYs	ICER/（元/QALY）
斯鲁利单抗联合化疗	318 940.72	224 518.25	1.19	0.37	599 623.64
安慰剂联合化疗	94 422.47		0.81		

2.2 亚组分析结果

在PD-L1 CPS ≥10分的亚组患者中，与安慰剂联合化疗方案相比，斯鲁利单抗联合化疗方案可使患者多获得0.38 QALYs，但成本增加了237 913.07元，ICER为629 121.57元/QALY，高于3倍我国人均GDP，仍然不具有经济性（表4）。与“2.1”项下全样本分析集中的ESCC患者相比，该方案应用于PD-L1 CPS≥10分亚组患者的ICER更高。

表4 亚组分析结果

治疗方案	成本/元	增量成本/元	效果/QALYs	增量效果/QALYs	ICER/（元/QALY）
斯鲁利单抗联合化疗	354 193.35	237 913.07	1.33	0.38	629 121.57
安慰剂联合化疗	116 280.28		0.95		

2.3 单因素敏感性分析结果

单因素敏感性分析飓风图见图2（图中仅展示了对ICER影响排名前15位的参数）。可见，斯鲁利单抗成本、PFS效用值、贴现率是较为敏感的参数，其他参数如体表面积对ICER的影响较小。但无论各参数在设定的范围内如何变化，ICER值仍然高于WTP阈值。总之，与安慰剂联合化疗方案相比，斯鲁利单抗联合化疗方案仍然是不具有经济性的，这与基础分析结果一致。

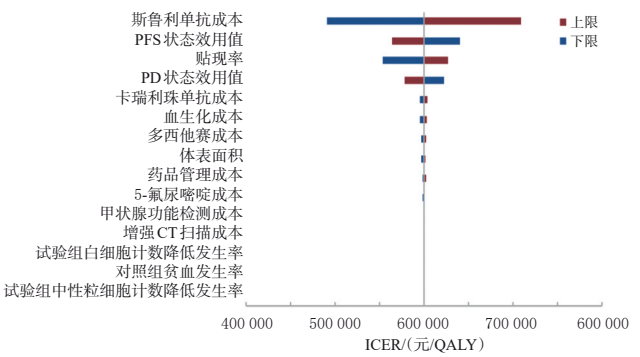


图2 单因素敏感性分析飓风图

2.4 概率敏感性分析结果

概率敏感性分析结果见图3、图4。在ESCC患者中，当WTP阈值为3倍人均GDP时，与安慰剂联合化疗方案相比，斯鲁利单抗联合化疗方案不具有经济性的概率为100%。而当WTP阈值升至550 000元时，斯鲁利单抗联合化疗方案具有经济性的概率为42.40%；若使斯鲁利单抗联合化疗方案具有完全经济性概率为100%，则需将WTP阈值调整为800 000元/QALY。

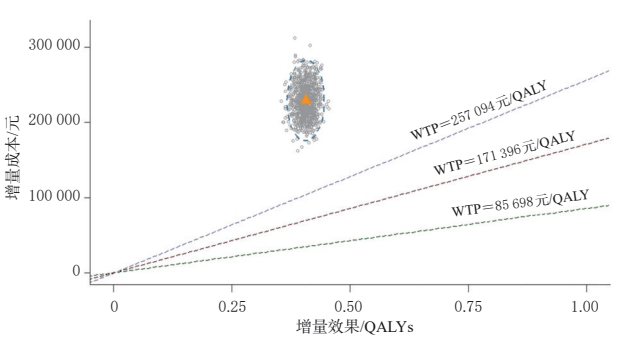


图3 成本-效果散点图

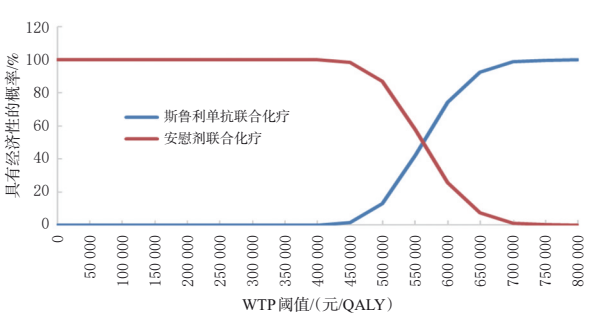


图4 成本-效果可接受曲线

2.5 情境分析结果

在患者接受斯鲁利单抗慈善赠药的情境下，ICER值为202 703.85元/QALY，低于3倍我国人均GDP的WTP阈值，患者接受斯鲁利单抗联合化疗方案具有经济性；在PD-L1 CPS≥10分的亚组人群中，ICER值为170 045.54元/QALY，也低于3倍我国人均GDP的WTP阈值（表5）。可见，相较于基础分析结果，该情境下的经济性结果发生了翻转。

表5 情境分析结果

人群	治疗方案	成本/元	增量成本/元	效果/QALYs	增量效果/QALYs	ICER/（元/QALY）
全样本	斯鲁利单抗联合化疗	170 321.27	75 898.80	1.19	0.37	202 703.85
	安慰剂联合化疗	94 422.47		0.81		
PD-L1 CPS≥10分亚组	斯鲁利单抗联合化疗	180 585.90	64 305.63	1.33	0.38	170 045.54
	安慰剂联合化疗	116 280.28		0.95		

3 讨论

随着抗肿瘤药物的深入发展，以PD-1/PD-L1抑制剂为代表的ICIs极大地改善了患者预后和生存率，并在很大程度上满足了癌症患者的治疗需求，已成为癌症治疗的重要手段。然而，肿瘤患者治疗效果的改善常常以高昂治疗费用为代价[21]。肿瘤患者面临的巨大经济负担对患者的生存质量和生活满意度均带来了较大的影响。此外，高额的癌症治疗费用给我国的医保基金也带来了一定挑战。因此，寻找价格合理、患者可负担的高值创新肿瘤药物治疗方案非常必要。

基于此，本研究从中国卫生体系角度出发，基于标准参数生存模型和灵活的参数生存模型预测了ESCC患者的长期生存率，以评估斯鲁利单抗联合化疗一线治疗晚期ESCC患者的长期经济性结果。基础分析结果表明，与安慰剂联合化疗方案相比，斯鲁利单抗联合化疗可以改善患者健康结局，但成本有所增加，ICER值高于本研究设定的WTP阈值，方案不具有经济性。单因素敏感性分析结果显示，对ICER值影响最大的参数为斯鲁利单抗的药物成本，但其价格在本研究设定范围内波动时，对总体经济性结果没有影响。从概率敏感性分析结果来看，经济性结果与基础分析一致，模型具有稳健性。亚组分析结果显示，对于PD-L1 CPS≥10分的患者，斯鲁利单抗联合化疗的方案仍不具有经济性。考虑到斯鲁利单抗的慈善赠药计划，在此情境下进行的分析发现，在全样本患者和PD-L1 CPS≥10分的亚组患者中，经济性评价结果均发生了翻转，表明在慈善赠药的情境下，斯鲁利单抗联合化疗相比安慰剂联合化疗更具经济性。然而，满足目前慈善赠药条件的ESCC患者比例小，对于大多接受斯鲁利单抗联合化疗方案的ESCC患者而言可能仍具有一定的经济负担。若该药考虑通过医保谈判方式进入医保目录，则可能需要大幅降价。

目前，ICIs治疗晚期ESCC的经济学研究非常有限，Zheng等[22]基于中国卫生体系角度评估了帕博利珠单抗联合化疗对比单纯化疗一线治疗ESCC全样本人群和PD-L1 CPS≥10分亚组患者的经济性，结果表明帕博利珠单抗联合化疗方案不具有经济性；Liu等[23]在CheckMate 648临床试验的基础上构建分区生存模型评估了ESCC患者和PD-L1 CPS≥10分的ESCC患者的成本和健康结果，结果表明在我国晚期ESCC患者的一线治疗中，与化疗相比，纳武利尤单抗联合化疗不太可能成为一种具有经济性的治疗方案。与上述研究相比，本研究考虑到肿瘤药物的生存曲线形状多样，标准参数生存模型可能缺乏灵活性，无法捕捉接受癌症免疫疗法治疗患者的潜在危险函数的形状，因此本研究参考英国国家健康与护理卓越决策支持单位发布的生存分析灵活方法指南[24]，分别使用灵活的参数生存模型和标准参数生存模型预测了患者的长期生存率。此外，本研究还考虑了斯鲁利单抗目前开展的患者援助计划，进行了情境分析，从而为医疗决策者提供更全面的科学参考。

本研究也具有局限性。首先，与许多药物经济学研究类似，本研究使用了公开的ASTRUM-007临床试验数据，而不是前瞻性收集的真实世界数据，这可能无法准确反映临床治疗的真实状况。其次，ASTRUM-007临床试验未公布具体的后续治疗方案，本研究参照《中国临床肿瘤学会（CSCO）食管癌诊疗指南2022》假设患者的后续治疗方案为卡瑞利珠单抗或多西他赛，这可能也与真实世界中的治疗方案有所不同。最后，考虑到ASTRUM-007临床试验缺乏患者的健康效用数据，本研究中患者PFS状态和PD状态的效用值以及不良反应的负效用值均来自其他文献，这可能会导致成本-效果分析结果存在一定偏差，但单因素敏感性分析结果显示PFS状态和PD状态的效用值对总体经济性结果影响不大，故本研究结果仍具有一定的参考价值。

总之，从中国卫生体系角度来看，以3倍我国人均GDP为阈值，斯鲁利单抗联合化疗作为晚期ESCC患者一线治疗方案是一种不具有经济性的选择；若对所有患者实施慈善赠药计划或考虑降价，则该方案可能具有经济性。

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] 国家卫生健康委员会. 中国卫生健康统计年鉴：2022[M]. 北京：中国协和医科大学出版社，2022：117-118.

[3] NAGTEGAAL I D, ODZE R D, KLIMSTRA D, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system[J]. Histopathology, 2020, 76(2): 182-188.

[4] 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.

[5] YANG H, WANG K L, LI Y, et al. Local ablative treatment improves survival in ESCC patients with specific metastases, 2010-2016: a population-based SEER analysis [J]. Front Oncol, 2022, 12: 783752.

[6] LI J K, XU J Y, YANG M Y, et al. Therapeutic revolution for inoperable stage Ⅲ non-small cell lung cancer in the immune era[J]. Cancer Biol Med, 2022, 19(5): 569-572.

[7] SONG Y, ZHANG B, XIN D, et al. First-line serplulimab or placebo plus chemotherapy in PD-L1-positive esophageal squamous cell carcinoma: a randomized, double-blind phase 3 trial[J]. Nat Med, 2023, 29(2): 473-482.

[8] LIU L L, WANG L, CHEN L, et al. Cost-effectiveness of sintilimab plus chemotherapy versus chemotherapy alone as first-line treatment of locally advanced or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1092385.

[9] 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: 27-46.

[10] 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]. BMC Med Res Methodol, 2012, 12: 9.

[11] LI X Y, LI W C, HOU L P. A trial-based cost-effectiveness analysis of bevacizumab and chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer in China[J]. Value Health Reg Issues, 2019, 18: 1-7.

[12] LIU Q, LUO X, PENG L B, et al. Cost-effectiveness analysis of adding ramucirumab to the first-line erlotinib treatment for untreated EGFR-mutated metastatic non-small cell lung cancer in China[J]. BMJ Open, 2020, 10(11): e040691.

[13] 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: 17-25.

[14] YE Z M, XU Z, ZENG F Y, et al. Cost-effectiveness analysis of sintilimab combined with chemotherapy versus chemotherapy alone as the first-line treatment for advanced esophageal cancer[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 934275.

[15] 蔡源益, 惠文, 高志祥, 等. 卡瑞利珠单抗联合卡铂和培美曲塞一线治疗晚期非鳞状非小细胞肺癌患者的成本-效果分析[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(23): 3015-3020.

[16] 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.

[17] 国家统计局. 中华人民共和国2022年国民经济和社会发展统计公报[EB/OL].(2023-02-28)[2023-03-17]. http://www.stats.gov.cn/sj/zxfb/202302/t20230228_1919011.html.

[18] MARGUET S, ADENIS A, DELAINE-CLISANT S, et al. Cost-utility analysis of continuation versus discontinuation of first-line chemotherapy in patients with metastatic squamous-cell esophageal cancer: economic evaluation alongside the E-DIS trial[J]. Value Health, 2021, 24(5): 676-682.

[19] CAI H F, XU B H, LI N, et al. Cost-effectiveness analysis of camrelizumab versus chemotherapy as second-line treatment of advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 732912.

[20] BRIGGS A, CLAXTON K, SCULPHER M. Decision modelling for health economic evaluation[J]. Int J Epidemiol, 2007, 36(2): 476-477.

[21] ZAFAR S Y, ABERNETHY A P. Financial toxicity, Part Ⅰ: a new name for a growing problem[J]. Oncology, 2013, 27(2): 80-81, 149.

[22] ZHENG Z W, LIN J R, ZHU H D, et al. Cost-effectiveness analysis of pembrolizumab plus chemotherapy vs. chemotherapy alone as first-line treatment in patients with esophageal squamous cell carcinoma and PD-L1 CPS of 10 or more[J]. Front Public Health, 2022, 10: 893387.

[23] LIU S X, DOU L, WANG K X, et al. Cost-effectiveness analysis of nivolumab combination therapy in the first-line treatment for advanced esophageal squamous-cell carcinoma[J]. Front Oncol, 2022, 12: 899966.

[24] RUTHERFORD M, LAMBERT P, SWEETING M, et al. Flexible methods for survival analysis TSD[EB/OL]. (2022-07-08)[2023-04-11]. https://www.sheffield.ac.uk/nice-dsu/tsds/flexible-methods-survival-analysis.

（收稿日期：2023-02-20　修回日期：2023-06-17）

（编辑：孙　冰）