舒格利单抗联合化疗方案一线治疗PD-L1高表达晚期食管鳞状细胞癌的成本-效用分析Δ

陈秋平[1*]，孙　权[2]，沈政男[3]，唐聪颖[3]，刘悸斌[3]，李白雪[3#]（1.成都中医药大学临床医学院感染科，成都　610075；2.海南中卫健康经济发展研究院，海口　570106；3.成都中医药大学基础医学院，成都　611130）

中图分类号　R956；R735.1　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2024）23-2896-07
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2024.23.10

摘　要　目的　从中国卫生体系角度出发，评估舒格利单抗联合化疗方案（以下简称“联合方案”）一线治疗程序性死亡受体配体1（PD-L1）高表达晚期食管鳞状细胞癌（ESCC）的经济性。**方法**　根据GEMSTONE-304研究的数据构建分期生存模型，模型周期为3周，研究时限为10年，贴现率为5%。模型的主要输出参数包括总成本、质量调整生命年（QALY）、增量成本和增量成本-效果比（ICER）。采用成本-效用分析法评价联合方案相对于单用化疗方案的经济性，并通过单因素敏感性分析、概率敏感性分析和情境分析来评估基础分析结果的稳健性。**结果**　联合方案相比于单用化疗方案的ICER为288 430.35元/QALY，远高于以1.94倍2023年中国人均国内生产总值（GDP）作为的意愿支付（WTP）阈值（173 354.52元/QALY）。舒格利单抗的成本是影响ICER的主要因素。当WTP阈值为1.94倍2023年中国人均GDP（173 354.52元/QALY）时，联合方案相比于单用化疗方案具有经济性的概率为0；当该药价格下降至6 107.41元/盒（600 mg）后，联合方案相比于单用化疗方案才会体现出经济性。**结论**　从中国卫生体系角度出发，联合方案一线治疗PD-L1高表达晚期ESCC患者不具有经济性；当其价格降低50.65%，才具有经济性。

关键词　舒格利单抗；食管鳞状细胞癌；PD-L1高表达；成本-效用分析；分区生存模型；药物经济学

Cost-utility analysis of sugemalimab combined with chemotherapy as first-line treatment for advanced esophageal squamous cell carcinoma with high PD-L1 expression

CHEN Qiuping[1], SUN Quan[2], SHEN Zhengnan[3], TANG Congying[3], LIU Jibin[3], LI Baixue[3]（1. Dept. of Infectious Disease, College of Clinical Medicine, Chengdu University of TCM, Chengdu 610075, China; 2. Hainan Zhongwei Institute of Health Economy Development, Haikou 570106, China; 3. College of Basic Medicine, Chengdu University of TCM, Chengdu 611130, China）

ABSTRACT　OBJECTIVE To evaluate the cost-effectiveness of the first-line treatment using the combination therapy of sugemalimab and chemotherapy (hereinafter referred to as the “combination therapy”) for advanced esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) with high programmed death-ligand 1 (PD-L1) expression from the perspective of the Chinese healthcare system. **METHODS** A partitioned survival model was constructed based on data from the GEMSTONE-304 study. The model cycle was set at 3 weeks, with a study duration of 10 years and a discount rate of 5%. The primary output parameters of the model included total costs, quality-adjusted life year (QALY), incremental costs, and incremental cost-effectiveness ratio (ICER). Cost-utility analysis was employed to assess the economic feasibility of the combination therapy compared to chemotherapy alone. The robustness of the base case analysis results was evaluated through univariate sensitivity analysis, probabilistic sensitivity analysis, and scenario analysis. **RESULTS** The ICER of the combination therapy compared to chemotherapy alone was 288 430.35 yuan/QALY, significantly exceeding the willingness-to-pay (WTP) threshold of 173 354.52 yuan/QALY which was set at 1.94 times the per capita gross domestic product (GDP) in 2023. The price of sugemalimab was the primary factor influencing the ICER. When the WTP threshold was set at 1.94 times the per capita GDP (173 354.52 yuan/QALY), the probability of the combination therapy being cost-effective compared to chemotherapy alone was 0. The combination therapy only

Δ**基金项目** 国家自然科学基金面上项目（No.82374314）；四川省中医药管理局科学技术研究专项课题（No.2023MS604）

＊**第一作者** 博士研究生。研究方向：中西医结合防治消化系统疾病。E-mail：qiuqiuchen0921@126.com

＃**通信作者** 副教授，硕士生导师，博士。研究方向：中西医结合防治消化系统疾病。E-mail：baixuelee@163.com

became cost-effective compared to chemotherapy alone when the price of the drug dropped to 6 107.41 yuan per box (600 mg). **CONCLUSIONS** From the perspective of the Chinese healthcare system, the combination therapy for first-line treatment of advanced ESCC with high PD-L1 expression is not cost-effective; the combination therapy is cost-effective when the price of sugemalimab decreas by 50.65%.

KEYWORDS sugemalimab; esophageal squamous cell carcinoma; high PD-L1 expression; cost-utility analysis; partitioned survival model; pharmacoeconomics

食管癌是一种常见的消化系统原发性恶性肿瘤。据世界卫生组织发布的数据显示，食管癌的发生率在不同地区存在显著差异，其中亚洲的发病率较高[1]。中国国家癌症中心2022年的最新统计数据显示，中国每年约有22.4万食管癌新发病例、18.75万相关死亡病例[2]。《中国卫生健康统计年鉴2023》数据显示，2022年中国公立医院食管癌人均住院负担达22 877.90元，其中人均药品费用高达5 230.00元，疾病负担较重[3]。

食管腺癌（esophageal adenocarcinoma，EAC）和食管鳞状细胞癌（esophageal squamous cell carcinoma，ESCC）是食管癌的2种主要组织学亚型，其中ESCC患者约占食管癌患者总数的80%[4]。由于食管癌的早期症状不明显，且缺乏有效的早期筛查手段，大多数患者在首次诊断时已处于Ⅱ或Ⅲ期，错过了最佳的治疗时机，故其治愈率和生存率欠佳[5]；此外，现有临床指南推荐的ESCC一线化疗方案（包括顺铂+5-氟尿嘧啶，或紫杉醇+卡铂，或紫杉醇+顺铂）尚无法满足患者对更高质量治疗效果的需求。基于上述原因，ESCC患者的总体5年生存率不足18%[6]。

程序性死亡受体1（programmed death-1，PD-1）和程序性死亡受体配体1（programmed death-ligand 1，PD-L1）的结合可抑制宿主免疫反应，促进肿瘤细胞逃避免疫监视[7]。PD-1/PD-L1免疫检查点抑制剂可通过阻断PD-1与PD-L1结合，激活免疫系统对抗肿瘤细胞，对ESCC的治疗效果显著，特别是对PD-L1高表达的ESCC患者较为敏感[8]。研究表明，PD-L1抑制剂治疗PD-L1高表达患者疗效较好，能延长患者生存期，减少疾病进展风险[9]。Meta分析结果显示，综合阳性评分（combined positive score，CPS）≥10分的患者经免疫治疗联合化疗后的中位总生存（overall survival，OS）期和无进展生存（progress-free survive，PFS）期与仅化疗的患者存在显著差异[10]。KEYNOTE-180、KEYNOTE-181研究以及GEMSTONE-304研究均证实了PD-L1抑制剂对PD-L1高表达ESCC患者的疗效，相比于只进行常规化疗，其能为患者带来更大益处[11]。

GEMSTONE-304研究表明，相较于常规化疗，PD-L1抑制剂舒格利单抗联合化疗对ESCC患者的疗效优势随着PD-L1表达水平升高而增大，尤其对PD-L1 CPS≥10分的ESCC患者的潜在治疗益处最大[12]。但由于舒格利单抗上市时间较短，且未纳入国家医保目录，导致其价格较其他PD-L1/PD-1抑制剂更为高昂，其经济性尚不明确。为此，本研究从中国卫生体系角度出发，基于GEMSTONE-304研究，通过三状态分区生存模型评估舒格利单抗联合化疗方案一线治疗PD-L1高表达（CPS≥10分）的晚期ESCC患者的经济性，以期为相关健康保险政策的制定和临床决策提供参考。

1 资料与方法

1.1 目标人群

本研究的目标人群源于GEMSTONE-304研究（注册编号NCT04187352）。该研究的纳入标准为18～75岁、患有不能手术切除的ESCC、未接受任何全身抗肿瘤治疗、美国东部肿瘤协作组体能状态评分为0～1分、预期生存时间≥3个月、至少有一处符合RECIST 1.1标准定义的可测量的病变、器官功能正常；排除标准为：罹患除ESCC外的食管癌、在过去5年内患有另一种活动性原发性恶性肿瘤（已接受根治性治疗的局部可治愈肿瘤除外）、既往接受过任何靶向T细胞共刺激通路或免疫检查点通路的抗体或药物治疗、有同种异体干细胞或实体器官移植史、罹患严重或不可控的任何全身性疾病、人类免疫缺陷病毒检测结果阳性或有获得性免疫缺陷综合征病史。

1.2 干预措施

在ESCC患者中，PD-L1 CPS≥10分的患者分级最高，疾病负担最为严重，也是单抗类药物治疗需求级别最高的患者亚组。GEMSTONE-304研究将PD-L1 CPS≥10分的患者以2∶1的比例随机分为舒格利单抗联合化疗组（以下简称“联合组”，154例）与化疗组（78例）。联合组患者接受舒格利单抗（每次1 200 mg，每3周1次）联合化疗[顺铂（每次80 mg/m^2，每3周1次）+5-氟尿嘧啶（每次800 mg/m^2，每3周1次）]方案，化疗组患者仅接受上述化疗方案。根据已发表的文献，本研究假设中国人的平均体重为65 kg，平均体表面积为1.72 m^2[13]。

1.3 模型构建

本研究通过Excel 2021软件构建包括PFS、疾病进展（progressive disease，PD）和死亡的三状态分区生存模型（图1），从中国卫生体系的角度评估舒格利单抗联合化疗方案在PD-L1 CPS≥10分的晚期ESCC患者一线治疗中的经济性。假设所有患者均从PFS健康状态开始，在每个周期中可能经历PD或进入其他健康状态。鉴于GEMSTONE-304研究中患者的平均年龄为62.75岁，且食管癌患者的整体5年生存率低于18%[6]，为了保持与临床研究的一致性，本研究将模型周期设置为3周（21 d），研究时限设定为10年。模型的主要输出参数包括总成本、质量调整生命年（quality adjusted life year，QALY）、增量成本和增量成本-效果比（incremental cost-effectiveness ratio，ICER）。根据《中国药物经济学评价指南2020》[14]，成本和健康效用值的贴现率设为5%，意愿支付（willingness-to-pay，WTP）阈值应为人均国内生产总值（gross domestic product，GDP）的1～3倍。一项基于中国人群的WTP阈值社区调查显示，中国晚期疾病患者的WTP阈值约为中国人均GDP的1.94倍[15]，故本研究以1.94倍2023年中国人均GDP作为WTP阈值，即173 354.52元/QALY。此外，本模型假设所有患者均接受一线治疗，直至PD或出现不可接受的不良事件（adverse events，AEs），且患者可以在死亡前接受二线治疗。根据《中国临床肿瘤学会（CSCO）食管癌诊治指南2023》[16]，本模型选择帕博利珠单抗（每次200 mg，每3周1次）作为二线治疗方案。

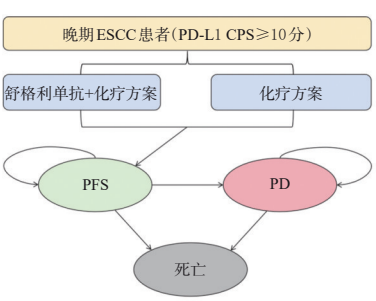


图1 三状态分区生存模型图

1.4 生存分析

使用GetData Graph Digitizer 2.26软件从GEMSTONE-304研究中提取Kaplan-Meier曲线数据。利用R 4.2.0软件（含survHE、survival和survminer包），结合风险事件数据重构个体数据。选择Exponential、Weibull、Log-logistic、Log-normal、Gompertz和Generalized Gamma分布函数对重构个体数据进行验证与拟合。根据赤池信息准则（Akaike information criterion，AIC）、贝叶斯信息准则（Bayesian information criterion，BIC）和视觉检查结果，以AIC值最小为首要遴选标准选择联合组和化疗组患者的PFS和OS最佳拟合函数分布曲线（表1、图2），同时以BIC值作为辅助验证[17]。结果显示，联合组和化疗组的最优PFS和OS拟合函数均为Log-logistic。

表1 2组生存分析的拟合函数和各参数值

分组	状态	拟合函数	参数1	参数2	参数3	AIC	BIC
联合组	PFS	Log-logistic	7.299[a]	2.426[b]	–	672.948	679.022
	OS	Log-logistic	17.325[a]	1.817[b]	–	552.149	558.223
	PFS	Log-normal	1.984[c]	0.744[d]	–	677.408	683.481
	OS	Log-normal	2.893[c]	1.029[d]	–	554.735	560.809
	PFS	Exponential	0.100[e]	–	–	715.820	718.857
	OS	Exponential	0.036[e]	–	–	564.398	567.435
	PFS	Weibull	0.021[a]	1.693[b]	–	680.741	686.815
	OS	Weibull	0.009[a]	1.534[b]	–	553.272	559.345
	PFS	Gompertz	0.103[c]	0.056[f]	–	697.313	703.387
	OS	Gompertz	0.064[c]	0.021[f]	–	558.508	564.582
	PFS	Generalized Gamma	2.099[a]	0.685[b]	0.379[g]	677.200	686.311
	OS	Generalized Gamma	3.027[a]	0.784[b]	0.632[g]	554.619	563.730
化疗组	PFS	Log-logistic	4.563[a]	2.371[b]	–	338.321	343.060
	OS	Log-logistic	11.382[a]	1.850[b]	–	339.342	344.056
	PFS	Log-normal	1.487[c]	0.761[d]	–	340.642	345.381
	OS	Log-normal	2.430[c]	0.982[d]	–	341.008	345.721
	PFS	Exponential	0.167[e]	–	–	358.906	361.275
	OS	Exponential	0.060[e]	–	–	345.737	348.094
	PFS	Weibull	0.061[a]	1.537[b]	–	344.216	348.955
	OS	Weibull	0.018[a]	1.485[b]	–	339.610	344.324
	PFS	Gompertz	0.075[c]	0.124[f]	–	355.809	360.548
	OS	Gompertz	0.070[c]	0.037[f]	–	342.716	347.429
	PFS	Generalized Gamma	1.605[a]	0.719[b]	0.343[g]	341.433	348.541
	OS	Generalized Gamma	2.628[a]	0.772[b]	0.675[g]	341.233	348.303

a：形状参数；b：尺度参数；c：对数均值；d：对数标准差；e：率参数；f：积分常数；g：距离参数。

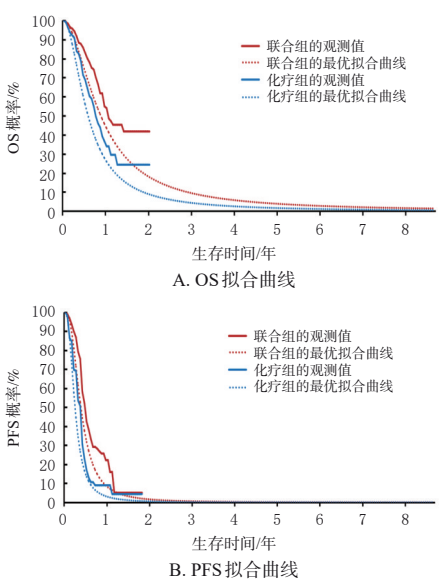


图2 2组PFS和OS拟合曲线

1.5 成本和效用参数

本研究基于中国卫生体系角度开展，故仅关注直接医疗成本，包括药品成本、住院成本、AEs处理成本、PD

期治疗成本。其中，药品成本（舒格利单抗、顺铂、5-氟尿嘧啶和帕博利珠单抗）均来自药智网（https://db.yaozh.com/）；由于舒格利单抗和帕博利珠单抗在国内均有赠药计划，故本研究根据赠药计划计算PFS期和PD期的周期药品成本。住院成本源于已发表的文献[18]。根据《中国药物经济学评价指南2020》[14]和AEs通用术语标准6.0版[19]，本研究仅考虑GEMSTONE-304研究中3级及以上且发生率≥3%的AEs，包括恶心、贫血、中性粒细胞计数减少、白细胞计数减少、呕吐、血小板计数减少和淋巴细胞计数减少[20—21]。AEs处理成本来自已发表的文献[21]。2组患者发生PD后立即停用原治疗方案，改用帕博利珠单抗治疗，PD期治疗成本即为帕博利珠单抗的成本。由于GEMSTONE-304研究未提及中国人群在不同疾病状态下的健康效用值，因此本研究的健康效用值主要源于已发表文献[22—23]。相关数据见表2。

表2　本模型各项参数及其变动区间

参数	基线值	最小值	最大值	分布函数	参数来源
药品成本/元					
舒格利单抗（600 mg）	12 375.00	9 900.00	14 850.00	Generalized Gamma	药智网
顺铂（30 mg）	19.14	15.29	23.00	Generalized Gamma	药智网
5-氟尿嘧啶（250 mg）	146.00	116.79	175.21	Generalized Gamma	药智网
帕博利珠单抗（100 mg）	17 918.00	14 334.40	21 501.60	Generalized Gamma	药智网
住院成本（每周期）	141.84	113.50	170.21		文献[18]
AEs处理成本/元					
恶心	590.14	472.14	708.14	Generalized Gamma	文献[20]
贫血	1 002.86	802.29	1 203.43	Generalized Gamma	文献[21]
中性粒细胞计数减少	831.21	665.00	997.43	Generalized Gamma	文献[21]
白细胞计数减少	831.21	665.00	997.43	Generalized Gamma	文献[21]
呕吐	590.14	472.14	708.14	Generalized Gamma	文献[20]
血小板计数减少	10 884.43	8 707.57	13 061.29	Generalized Gamma	文献[21]
淋巴细胞计数减少	1 068.57	854.86	1 282.29	Generalized Gamma	文献[21]
AEs发生率/%					
联合组					
恶心	3.70	2.96	4.44	Beta	文献[21]
贫血	16.70	13.36	20.04	Beta	文献[20]
中性粒细胞计数减少	20.40	16.32	24.48	Beta	文献[20]
白细胞计数减少	8.80	7.04	10.56	Beta	文献[20]
呕吐	5.10	4.08	6.12	Beta	文献[21]
血小板计数减少	5.70	4.56	6.84	Beta	文献[20]
淋巴细胞计数减少	4.50	3.60	5.40	Beta	文献[21]
化疗组					
恶心	4.90	3.92	5.88	Beta	文献[21]
贫血	14.30	11.44	17.16	Beta	文献[20]
中性粒细胞计数减少	20.90	16.72	25.08	Beta	文献[20]
白细胞计数减少	10.40	8.32	12.48	Beta	文献[20]
呕吐	4.90	3.92	5.88	Beta	文献[21]
血小板计数减少	4.40	3.52	5.28	Beta	文献[20]
淋巴细胞计数减少	3.30	2.64	3.96	Beta	文献[21]
健康效用值					
PFS期	0.75	0.60	0.90	Beta	文献[22]
PD期	0.60	0.48	0.72	Beta	文献[23]
其他					
贴现率/%	5.00	4.00	6.00	Beta	文献[15]
体表面积/m^2	1.72	1.38	2.06	Log-normal	文献[13]

1.6　敏感性分析

本研究采用单因素敏感性分析和概率敏感性分析以评估参数变化对基础分析结果稳健性的影响。单因素敏感性分析利用95%置信区间（confidence interval，CI）来评估关键参数对模型的影响，若相关文献未报告95%CI，则采用基础值±20%作为模型参数的上下限范围，其结果通过旋风图呈现。本研究通过1 000次蒙特卡罗模拟开展概率敏感性分析，并以净收益与WTP值的大小判断2个方案的成本-效用优势，其结果分别通过成本-效果平面散点图和成本-效果可接受曲线展示。本研究中，成本采用Generalized Gamma分布，效用、AEs发生率和贴现率均采用Beta分布，体表面积采用Log-normal分布。

1.7　情境分析

每年1次的国家医保目录调整是降低患者疾病负担、增进患者健康福祉的有效手段。近年来，医保目录调整工作对创新药的准入门槛大幅降低，越来越多的高值抗肿瘤药物实现了医保准入，从而在保证相关制药企业效益的同时，最大程度地保障了患者的用药可及性。舒格利单抗作为创新抗肿瘤药物，如果其成功准入国家医保目录，将给ESCC患者的临床诊疗带来更加多元化的选择。因此，本研究的情境分析旨在为中国卫生体系决策者提供终末期疾病的WTP值，据此推算在不同情境下舒格利单抗联合化疗方案一线治疗PD-L1高表达晚期ESCC患者的经济性，并确定舒格利单抗单包装的最高价格。

2　结果

2.1　基础分析结果

基础分析结果见表3。由表3可知，对于PD-L1 CPS≥10分的晚期ESCC患者，舒格利单抗联合化疗方案相对于单用化疗方案的ICER为288 430.35元/QALY，高于以1.94倍2023年中国人均GDP作为的WTP阈值（173 354.52元/QALY），表明该联合方案不具有经济性。

表3　基础分析结果

方案	成本/元	效用/QALYs	增量成本/元	增量效用/QALYs	ICER/（元/QALY）
舒格利单抗联合化疗	175 384.78	1.031	107 660.57	0.37	288 430.35
单用化疗	67 724.21	0.657			

2.2　敏感性分析结果

由单因素敏感性分析的旋风图（图3）可知，对于PD-L1 CPS≥10分的晚期ESCC患者，舒格利单抗的成本、PD期健康效用值、联合组患者发生PD后的药品成本、PFS期健康效用值和化疗组患者发生PD后的药品成本是对ICER影响较为显著的因素，其中舒格利单抗的成本对ICER的影响最为显著。由成本-效果平面散点

图（图4）可知，在1 000次蒙特卡罗模拟后，所有散点均位于第一象限，当WTP阈值为1倍（89 358.00元/QALY）、1.5倍（134 037.00元/QALY）或1.94倍（173 354.52元/QALY）2023年中国人均GDP时，100%的散点均落在WTP阈值线的上方，这表明与单用化疗方案相比，舒格利单抗联合化疗方案一线治疗PD-L1高表达的晚期ESCC患者不具有经济性。由成本-效果可接受曲线（图5）可知，当WTP阈值为1.94倍2023年中国人均GDP（173 354.52元/QALY）时，舒格利单抗联合化疗方案具有经济性的概率为0；当WTP阈值为3倍2023年中国人均GDP（268 074.00元/QALY）时，联合方案具有经济性的概率也仅为22.00%；当WTP阈值为287 619.14元/QALY时，上述2种方案具有相同的经济性概率；当WTP阈值≥402 293.67元/QALY时，联合方案具有经济性的概率为100%。

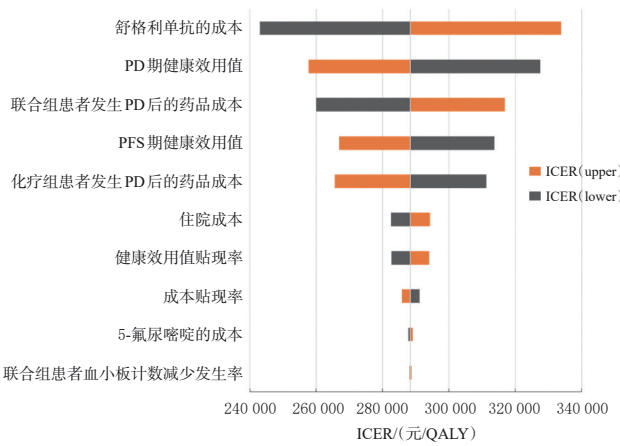


图3　单因素敏感性分析的旋风图

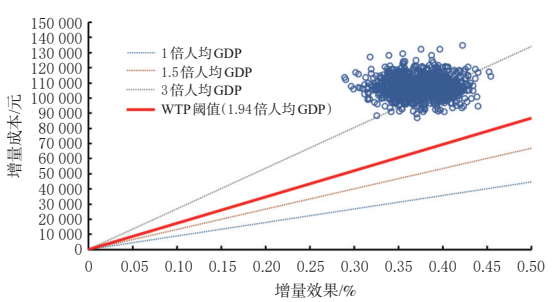


图4　成本-效果平面散点图

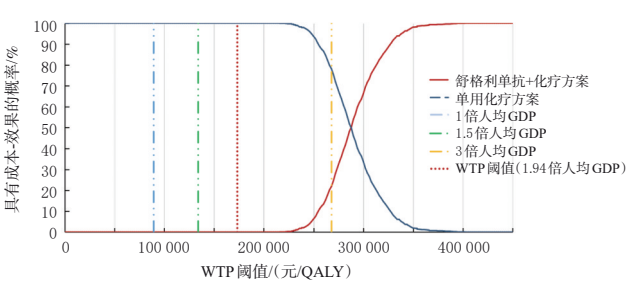


图5　成本-效果可接受曲线

2.3　情境分析结果

舒格利单抗价格变化带来的ICER变化趋势见图6。由图6可知，随着舒格利单抗的价格不断下降，舒格利单抗联合化疗方案相对于单用化疗方案的ICER值也在同步下降。通过推算可知，以1.94倍2023年中国人均GDP为WTP阈值，当舒格利单抗的价格下降到6 107.41元/盒（600 mg）及更低时，即价格降幅大于50.65%时，其联合化疗方案相对于单用化疗方案才会体现出经济性。由此可见，舒格利单抗目前在中国的定价较高，要想广泛用于PD-L1 CPS≥10分的晚期ESCC患者的治疗，其价格需要进行大幅度调整，才能获得支付方的认可。

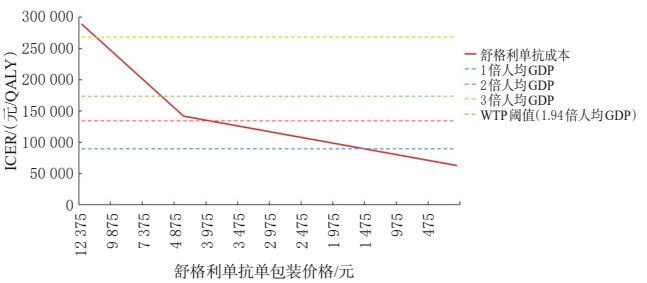


图6　舒格利单抗价格变化带来的ICER变化趋势

3　讨论

舒格利单抗通常用于治疗PD-L1高表达的肿瘤患者，通过阻断PD-1与其配体PD-L1的结合，恢复T细胞对肿瘤的免疫监测和攻击功能，从而增强患者免疫系统对肿瘤的杀伤能力，在治疗转移性非小细胞肺癌[24]和复发性或难治性结外自然杀伤/T细胞淋巴瘤[25]方面已经显示出良好的抗肿瘤活性和耐受性。除ESCC外，舒格利单抗在中国还有非小细胞肺癌、结外自然杀伤/T细胞淋巴瘤和胃及胃食管结合部腺癌的适应证获药监部门上市批准。GEMSTONE-304研究表明，与传统的化疗方案相比，舒格利单抗联合化疗方案能够显著延长PD-L1 CPS≥10分的晚期ESCC患者的生存期，延缓其PD，并改善其生活质量，为晚期ESCC患者提供了一种有效的治疗选择[12]。

本研究从中国卫生体系角度出发，通过分区生存模型评估舒格利单抗联合化疗方案一线治疗PD-L1高表达晚期ESCC患者的经济性，可为制定相关医疗保障制度和临床用药决策提供参考。根据基础分析及单因素敏感性分析结果可知，针对PD-L1 CPS≥10分的晚期ESCC患者，舒格利单抗联合化疗方案相对于单用化疗方案的ICER为288 430.35元/QALY，高于以1.94倍2023年中国人均GDP作为的WTP阈值（173 354.52元/QALY），且舒格利单抗的成本对ICER的影响最为显著，说明舒格利单抗的价格是影响舒格利单抗联合化疗方案经济

性最关键的因素。随着中国人均GDP的不断增加，舒格利单抗联合化疗方案具有经济性的概率将不断增大。概率敏感性分析结果同样表明，在当前价格和WTP阈值下，舒格利单抗联合化疗方案与单用化疗方案相比不具有成本-效用优势，验证了基础分析结果的稳健性。

考虑到国家医保目录准入对降低患者疾病负担、提高药品可及性有举足轻重的作用，加之近年来越来越多的高值抗肿瘤药物申请并实现医保准入，使得免疫治疗药物的医保支付价格和患者经济负担均显著下降。相比于舒格利单抗，医保目录内的同适应证治疗药物的价格更具优势，这不可避免地对舒格利单抗的临床应用造成影响。本研究以1.94倍2023年中国人均GDP作为WTP阈值，对舒格利单抗的价格进行测算，以估算舒格利单抗对于中国医保支付方具有经济性的最高可接受价格。结果表明，仅当舒格利单抗的价格降幅大于50.65%时，其联合化疗方案相比于单用化疗方案才会体现出经济性。该降幅小于近年来创新药医保准入谈判的平均降幅（60%左右）[26]，这说明本研究结果具有较强的现实意义，可以为各利益相关方判断舒格利单抗在中国设定ESCC适应证的市场中标价和医保中标价提供参考依据。

本研究与其他运用分区生存模型的研究一致，虽然能模拟ESCC的自然发展历程，在有限的医疗资源中评价舒格利单抗一线治疗PD-L1高表达晚期ESCC患者的经济性，但仍存在一些局限性：（1）由于缺乏中国ESCC人群的健康效用值，本研究采用了已发表文献中的西方国家人群的健康效用值。鉴于不同国家ESCC患者的PD情况可能存在差异，使用西方国家人群的健康效用值可能与中国患者的实际情况存在一定偏差，从而影响最终结果的准确性。（2）本研究建立在患者符合严格纳排标准且依从性良好的随机对照试验的基础上，因此，研究结果可能无法泛化至所有实际临床中的患者。（3）本研究仅着眼于临床试验中发生率≥3%且为3级或更高级别的AEs，并未囊括所有舒格利单抗和化疗可能引发的AEs，而处理这些AEs的成本可能会因临床实践而异。（4）本研究中的治疗方案涉及舒格利单抗与化疗，而在临床实践中，医生有权选择最适合患者的个性化治疗方案。若仅仅比较上述2种治疗方案的结果，可能无法为在实际临床环境中面临多种治疗选择的医生提供足够的指导。（5）本研究仅关注直接医疗成本，而未考虑直接非医疗成本和间接成本，这可能会低估每位患者的实际总治疗成本。（6）本研究中AEs的处理成本来源于已发表的文献，而非真实世界数据，这可能无法充分代表中国的实际医疗与经济水平。尽管本研究存在上述局限，但本研究结论对于制定舒格利单抗治疗PD-L1 CPS≥10分的晚期ESCC患者的国内市场中标价和医保目录准入协议价仍具有较高的参考价值。

综上所述，本研究从中国卫生体系角度出发，评价了舒格利单抗联合化疗方案对比单用化疗方案一线治疗PD-L1 CPS≥10分的晚期ESCC患者的经济性，发现当以1.94倍2023年中国人均GDP作为WTP阈值时，前者不具有经济性优势；当其价格降低50.65%时，才具有经济性。

参考文献

[1] 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.

[2] LIU Y, GE Q Q, XU S N, et al. Efficacy and safety of anlotinib plus programmed death-1 blockade versus anlotinib monotherapy as second or further-line treatment in advanced esophageal squamous cell carcinoma: a retrospective study[J]. Front Oncol, 2022, 12: 942678.

[3] 国家卫生健康委员会. 中国卫生健康统计年鉴2023[M]. 北京：中国协和医科大学出版社，2023：117.
National Health Commission. China health statistics yearbook 2023[M]. Beijing: China Union Medical College Press, 2023: 117.

[4] XI Y Y, LIN Y, GUO W J, et al. Multi-omic characterization of genome-wide abnormal DNA methylation reveals diagnostic and prognostic markers for esophageal squamous-cell carcinoma[J]. Signal Transduct Target Ther, 2022, 7(1): 53.

[5] CHEN J, DUAN Z G, LIU Y N, et al. Ginsenoside Rh4 suppresses metastasis of esophageal cancer and expression of c-myc via targeting the Wnt/β-catenin signaling pathway[J]. Nutrients, 2022, 14(15): 3042.

[6] XI Y, SHEN Y X, WU D L, et al. CircBCAR3 accelerates esophageal cancer tumorigenesis and metastasis via sponging miR-27a-3p[J]. Mol Cancer, 2022, 21(1): 145.

[7] WEI C, HU S X, LUO M J, et al. A novel mechanism of action of histone deacetylase inhibitor chidamide: enhancing the chemotaxis function of circulating PD-1(+) cells from patients with PTCL[J]. Front Oncol, 2021, 11: 682436.

[8] KHAN Z, HAMMER C, CARROLL J, et al. Genetic variation associated with thyroid autoimmunity shapes the systemicimmune response to PD-1 checkpoint blockade [J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 3355.

[9] SALHAB M, MIGDADY Y, DONAHUE M, et al. Immunohistochemical expression and prognostic value of PD-L1 in extrapulmonary small cell carcinoma: a single institution experience[J]. J Immunother Cancer, 2018, 6(1): 42.

[10] JIN Z X, WANG J P, SUN J J, et al. PD-1/PD-L1 based immunochemotherapy versus chemotherapy alone for advanced esophageal squamous cell carcinoma: a meta-analysis focus on PD-L1 expression level[J]. Cancer Rep, 2023, 6(7): e1794.

[11] SHAH M A, KOJIMA T, HOCHHAUSER D, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab for heavily pretreated patients with advanced, metastatic adenocarcinoma or squamous cell carcinoma of the esophagus: the phase 2 KEYNOTE-180 study[J]. JAMA Oncol, 2019, 5(4): 546-550.

[12] LI J, CHEN Z D, BAI Y X, et al. First-line sugemalimab with chemotherapy for advanced esophageal squamous cell carcinoma: a randomized phase 3 study[J]. Nat Med, 2024, 30(3): 740-748.

[13] XIE Q, WEN F, WEI Y Q, et al. Cost analysis of adjuvant therapy with XELOX or FOLFOX4 for colon cancer[J]. Colorectal Dis, 2013, 15(8): 958-962.

[14] 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.
LIU G E. Guidelines for pharmacoeconomic evaluation in China 2020[M]. Beijing: China Market Press, 2020: 4-5, 19, 27-28.

[15] XU L Z, CHEN M S, ANGELL B, et al. Establishing cost-effectiveness threshold in China: a community survey of willingness to pay for a healthy life year[J]. BMJ Glob Health, 2024, 9(1): e013070.

[16] 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2023[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2023: 68-91.
Guidelines Working Committee of the Chinese Society of Clinical Oncology. Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) esophageal cancer diagnosis and treatment guidebook 2023[M]. Beijing: People's Health Publishing House, 2023: 68-91.

[17] LATIMER N R. Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials: extrapolation with patient-level data: inconsistencies, limitations, and a practical guide[J]. Med Decis Making, 2013, 33(6): 743-754.

[18] SHEN J, DU Y, SHAO R, et al. First-line sintilimab plus chemotherapy in locally advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma: a cost-effectiveness analysis from China[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 967182.

[19] U.S. Department of Health and Human Services National Institutes of Health National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events version 6.0, CTCAE[EB/OL]. (2020-10-30)[2024-11-12]. https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_60.

[20] GIULIANI J, BONETTI A. Cost-effectiveness of newer regimens for the prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting: review of the literature and real-world data[J]. Curr Opin Oncol, 2020, 32(4): 269-273.

[21] 陈秋平, 邵明义, 张容容, 等. 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[J]. 中国药房, 2023, 34(3): 345-349, 360.
CHEN Q P, SHAO M Y, ZHANG R R, et al. Cost-utility analysis of sintilimab combined with chemotherapy in first-line treatment of advanced, recurrent or metastatic esophageal squamous cell carcinoma[J]. China Pharm, 2023, 34(3): 345-349, 360.

[22] WILKE H, MURO K, VAN CUTSEM E, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2014, 15(11): 1224-1235.

[23] 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.

[24] ZHOU C C, WANG Z P, SUN Y P, et al. Sugemalimab versus placebo, in combination with platinum-based chemotherapy, as first-line treatment of metastatic non-small-cell lung cancer (GEMSTONE-302): interim and final analyses of a double-blind, randomised, phase 3 clinical trial[J]. Lancet Oncol, 2022, 23(2): 220-233.

[25] HUANG H Q, TAO R, HAO S G, et al. Sugemalimab monotherapy for patients with relapsed or refractory extranodal natural killer/T-cell lymphoma (GEMSTONE-201): results from a single-arm, multicenter, phase Ⅱ study[J]. J Clin Oncol, 2023, 41(16): 3032-3041.

[26] 胡善联. 中国医保药品价格谈判回顾和展望[J]. 卫生经济研究, 2024, 41(1): 9-13.
HU S L. Review and prospects of medical insurance price negotiation in China[J]. Health Econ Res, 2024, 41(1): 9-13.

(收稿日期: 2024-03-24 修回日期: 2024-09-08)
(编辑: 胡晓霖)