【临床药学】

# PD-1 抑制剂免疫治疗对中国食管鳞癌患者的潜在健康产出探索

冷家骅[1,2]，林子义[3]，宣建伟[3*]

（1. 北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所胃肠肿瘤中心三病区，北京 100142；2. 北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所医保处，北京 100142；3. 中山大学药学院医药经济研究所，广东广州 510006）

**摘要：目的** 测算在 2021 年至 2025 年，对于我国程序性死亡受体配体 1 表达阳性（综合阳性评分≥ 10）的食管鳞癌患者二线治疗，帕博利珠单抗带来的潜在健康产出获益，以期为科学评估创新抗肿瘤药品临床获益，并有效配置卫生资源提供决策参考。**方法** 建立流行病学测算模型，用于计算 2021 年至 2025 年可能使用帕博利珠单抗治疗的食管鳞癌患者二线治疗人数。再建立分区生存模型，预估平均 1 例患者使用帕博利珠单抗治疗对比常规化疗的生命年（life year，LY）和质量调整生命年（quality-adjusted life years，QALYs）增量获益。以 5% 年利率进行贴现，计算未来 5 年我国食管鳞癌患者二线治疗的总体潜在获益。**结果** 预测未来 5 年，我国可能使用帕博利珠单抗的获益目标患者共 43 439 例，平均每例患者终身的 LY 和 QALYs 增量分别为 1.603 和 1.442。帕博利珠单抗的引入给我国食管鳞癌患者二线治疗带来的 5 年总增量 LY 和 QALYs，净现值分别为 63 026 LY 和 56 696 QALYs。**结论** 程序性死亡受体 1 抑制剂有望为中国食管鳞癌患者带来显著的生存和生命质量获益。

**关键词：**PD-1 抑制剂；帕博利珠单抗；食管鳞癌；质量调整生命年

**中图分类号：**R735.1 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2023）01-0051-08

DOI：10.13683/j.wph.2023.01.009



# Impact of PD-1 inhibitor therapy on population incremental health outcome gain for patients with esophageal squamous cell carcinoma in China

LENG Jiahua[1,2], LIN Ziyi[3], XUAN Jianwei[3*]

(*1. Department of GI Cancer Center Surgery Unit* Ⅲ*, Key laboratory of Carcinogenesis and Translational Research, Peking University Cancer Hospital & Institute, Beijing 100142, China; 2. Medical Insurance Department, Key laboratory of Carcinogenesis and Translational Research, Peking University Cancer Hospital & Institute, Beijing 100142, China;*

*3. Health Economics Research Institute, School of Pharmaceutical Sciences, Sun yat-sen University, Guangzhou 510006, China*)

**Abstract:** ***Objective*** To estimate the potential health benefits of pembrolizumab for the second-line esophageal squamous cell carcinoma patients with programmed death-ligand 1 positive[combined positive score(CPS)≥10] in China from 2021 to 2025, in order to provide reference for scientific evaluation of clinical benefits of innovative antitumor drugs and effective allocation of health resources. ***Methods*** A patient flow calculation model and a partitioned survival model were built to calculate the number of patients with second-line esophageal squamous cell carcinoma who might be treated with pembrolizumab from 2021 to 2025. A partitioned survival model was established to estimate the incremental benefits of life year(LY) and quality-adjusted life years(QALYs) gained of an average patient using pembrolizumab compared with regular chemotherapies. The total potential gains in LY and QALYs of the second-line esophageal squamous cell carcinoma patients in China from 2021 to 2025 was calculated by discounting at 5% annually. ***Results*** In the next 5 years, a total of 43 439 patients could benefit from pembrolizumab. The average lifetime LY and QALYs increments per patient with pembrolizumab are 1.603 and 1.442, respectively. The total increments of LY and QALYs in 5 years gained by the introduction of

**收稿日期：**2022-10-20

**作者简介：**冷家骅，副主任医师，研究方向：医疗保险政策、肿瘤外科研究、卫生经济学。

**通信作者：**宣建伟，教授，研究方向：卫生政策、卫生经济学。

pembrolizumab were 63 026 and 56 696, respectively. ***Conclusions*** Programmed death-1 inhibitor is expected to bring considerable survival and quality-of-life benefits for patients with esophageal squamous cell carcinoma in China.

**Key words:** PD-1 inhibitor; pembrolizumab; esophageal squamous cell carcinoma; quality-adjusted life year





食管癌（esophageal carcinoma，EC）是发生在食管上皮组织的常见消化道肿瘤，在我国以鳞状细胞癌（esophageal squamous cell carcinoma，ESCC）为主，占 90% 以上[1]。根据 WHO 发布的 GLOBOCAN 2020 系列数据（https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table），2020 年中国 EC 粗发病率和粗死亡率均位列世界第一。我国 70% 的 EC 患者就诊时已属中晚期[1]，失去根治性手术切除的机会，诊断的延迟使患者错过最佳的治疗时机，这也是中国 EC 死亡率居高不下的主要原因之一。

除了死亡风险高，EC 患者的生命质量也受病情影响较大[2]。根据全球疾病负担发表的数据，2017 年中国 EC 患者的伤残调整生命年（disability adjusted life year，DALY）为 446 万个单位 DALY，在所有国家中排名第一[3]。可见，EC 已成为目前对中国居民威胁最大的恶性肿瘤之一，但也存在巨大的预后改善空间。

其次，EC 的全身系统性治疗方案十分有限。其中，氟尿嘧啶类联合顺铂的方案在临床应用最为广泛[4]，客观缓解率约 35%[5]，但同时伴随明显的不良反应。对于继续接受二线治疗的 ESCC 患者，指南推荐的多数二线化疗方案是基于混合人群的小样本Ⅱ期试验或胃癌研究的推断数据[6]，且治疗效果差、不良反应严重。截至目前，尚无靶向药物在我国获批 ESCC 适应证。

综上，晚期 ESCC 的死亡风险高、患者生命质量差以及疾病所带来的经济负担重，却尚无安全有效的二线标准治疗方案，我国 ESCC 患者二线治疗存在极大未被满足的需求。

帕博利珠单抗于 2020 年 6 月在中国获批单药用于肿瘤程序性死亡受体配体 1（programmed death-ligand 1，PD-L1）表达阳性［综合阳性评分（combined positive score，CPS）≥ 10］、既往一线全身治疗失败的局部晚期或转移性 ESCC 患者的治疗，这为广大中国 EC 患者带来了长期生存的新希望。然而，程序性死亡受体 1（programmed death-1，PD-1）抑制剂可能为中国患者人群带来的潜在获益仍然未知。本文从药物经济学评价的研究角度切入，选取帕博利珠单抗为研究对象，采用《抗肿瘤药物临床综合评价技术指南（2022 年版试行）》[7] 推荐的效用值指标，即质量调整生命年（quality-adjusted life years，QALYs），测算 2021 年至 2025 年，对于我国接受二线治疗的 ESCC 患者，帕博利珠单抗对比常规化疗可能带来的健康产出增量，包括生命年（life year，LY）和生命质量获益，以衡量 PD-1 抑制剂对我国二线治疗的 ESCC 患者带来潜在的临床获益。

## 1 方法与资料

本研究基于中国流行病学数据建立患者流测算模型，用于估算 2021 年至 2025 年可能使用帕博利珠单抗作为二线治疗的潜在 ESCC 患者人数；再建立分区生存模型，预估平均 1 例该患者使用帕博利珠单抗治疗对比常规二线化疗的净健康获益，最终产出以患者 LY 增量和 QALYs 增量衡量，分别代表患者在生命长度和生命质量两个维度的获益情况，并以 5% 年利率进行贴现，该贴现率在卫生领域被广泛使用[8]。将每 1 年潜在获益患者人数与贴现至 2021 年后平均每例患者使用帕博利珠单抗后的增量 LY 或 QALYs 相乘，再计算 2021 年至 2025 年结果的贴现和，即为未来 5 年内帕博利珠单抗的应用为我国二线治疗的 ESCC 患者带来潜在的整体净获益（图 1）。模型所需的流行病学参数来源于公开文献，临床疗效和效用值参数主要来源于 KEYNOTE-181 临床试验中国队列[9]，并针对临床实践问题开展临床专家问卷调查，获取贴合我国真实世界临床实际

的数据。

**1.1** 潜在获益人群计算

研究将潜在获益人群定义为：局部晚期或转移性 ESCC 二线治疗患者中，接受 PD-L1 检测且结果阳性（CPS ≥ 10），并预测可能获利于帕博利珠单抗治疗的患者人群。计算时，首先根据国家统计局（https://data.stats.gov.cn）公布的总人口和人口自然增长率推测 2021 年至 2025 年的总人口基数；再根据流行病学文献[1,10—11]，计算每年新确诊的 ESCC 患者人数，并根据诊断时的疾病情况分为转移性和非转移性。对于非转移性的患者，当年不做计算，但该部分患者早期治疗后会有一定概率在随后 3 年内复发为转移性 ESCC，应与对应年份新诊断的转移性患者进行人数加和。因此，每年转移性 ESCC 的患者不仅包括当年新诊断即为转移性的患者，还包括前 3 年诊断为非转移性患者且于当年复发的人数。以 2021 年为例，当年转移性 ESCC 患者还应包括 2018 年至 2020 年新诊断为非转移性 ESCC，且于 2021 年复发为转移性的患者（图 2）。

患者流测算模型中的参数及数据来源如表 1 所示。非转移性患者的早期治疗率、3 年内复发风险以及转移性患者的一线系统治疗率、二线治疗率和 PD-L1 检测率来源于临床专家问卷调查，再结合 KEYNOTE-181 临床试验中国队列的 PD-L1 阳性率，可逐级计算每年 PD-L1 表达阳性、接受二线治疗的转移性 ESCC 患者人数。作为示例，2021 年潜在获益患者人数的详细计算路线如图 2 所示，2022 年至 2025 年人数计算与之类似。

**1.2** LY 及生命质量获益计算

使用分区生存模型推算[12]，平均每例患者采用帕博利珠单抗治疗对比常规二线化疗的生命质量获益，模型中患者的基线平均年龄为 59 岁。为捕捉患者终生的健康结局，本模型设定研究跨度为 20 年。

基础分析采用“按距离死亡时间分段”的方法，具体包括死亡、距离死亡 0 ～ 29 d、距离死亡 30 ～ 89 d、距离死亡 90 ～ 179 d、距离死亡 180 ～ 359 d 和距离死亡 360 d 及以上，共 6 个状态，各状态人数随时间的变化情况根据总体生存期（overall survival，OS）曲线计算，如表 2 所示。与另一种广泛使用的划分为疾病无进展、进展和死亡三

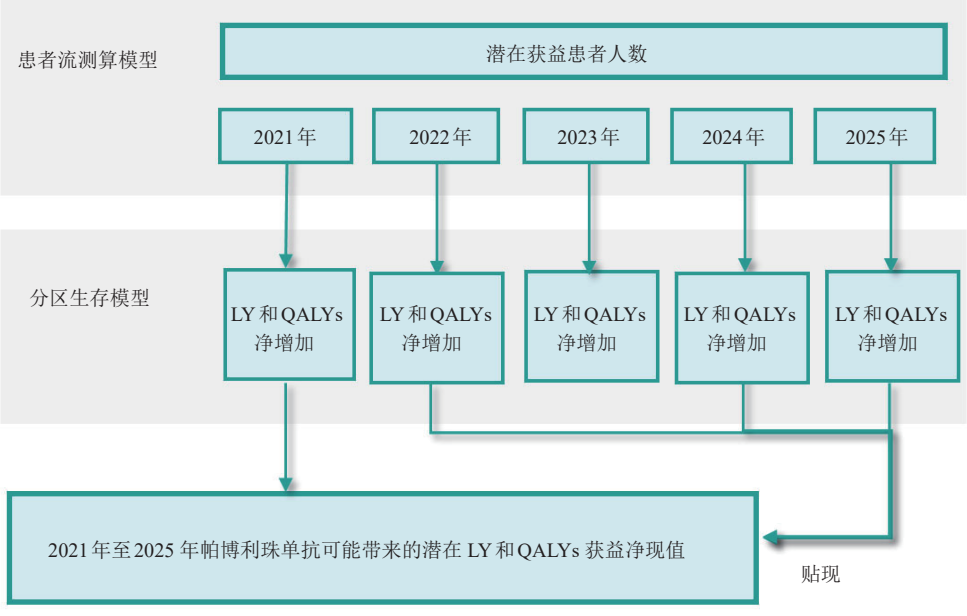



**图 1　模型整体结构图示**

**Figure 1　Overall model structure**

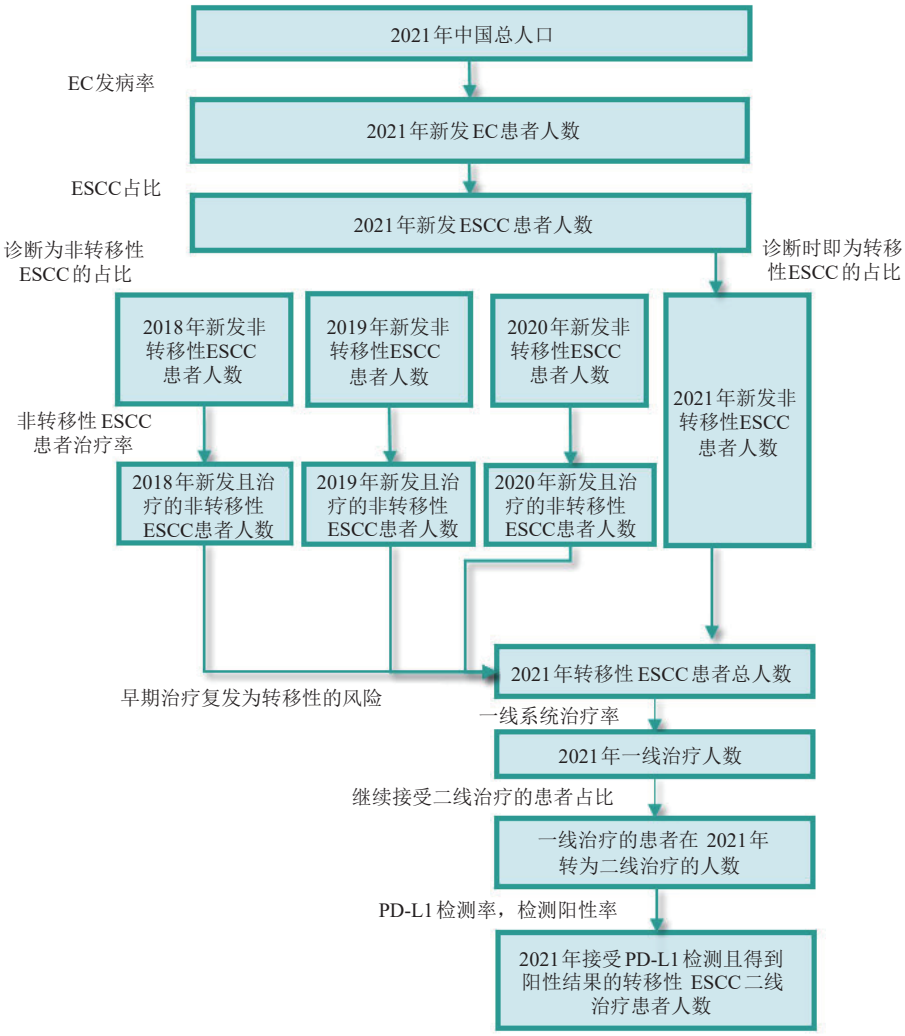



**图 2　患者流测算模型计算流程图**（以 2021 年为例）

**Figure 2　Calculation flow chart of patient flow** (2021 as an example)

**表 1　患者流测算模型参数表**

**Table 1　Parameters used in the patient flow calculation**

| 参数 | 数值 | 来源 |
|---|---|---|
| 2019年中国总人口/人 | $1.4\times10^{10}$ | 国家统计局 |
| 人口自然增长率/% | 0.334 | 国家统计局 |
| 食管癌粗发病率 | 17.87/10万 | 孙可欣等[10] |
| 食管癌中鳞癌占比/% | 95.0 | 食管癌诊疗规范(2018年版)[1] |
| 确诊时即为转移性的比例/% | 43.0 | 雷海科等[11] |
| 中国食管鳞癌患者PD-L1阳性率/% | 43.7 | KN-181中国队列[9] |

状态的方法相比，该方法包含更多健康状态，能更细致地评估晚期癌症患者生存质量随时间推移发生的变化，充分反映出患者接近死亡时生活质量的逐步降低，在 KEYNOTE 系列研究中显示出对患者生命质量变化情况更好的拟合[13—14]。

帕博利珠单抗和常规化疗组的 OS 数据来源于III期临床试验 KEYNOTE-181 中的中国队列，两组的中位随访时间分别为 15.1 和 14.7 个月[9]。本研究基

于该试验中国队列患者的死亡时间进行 Kaplan-Meier 生存分析和进一步拟合外推。

针对帕博利珠单抗和化疗组的 OS 数据，本研究参照权威方法学指南[15]，首先根据对数累积风险图是否存在陡峭变化来选择参数拟合方法。随后采用不同参数模型分别进行拟合，根据不同参数模型的拟合优度统计量（例如赤池信息准则和贝叶斯信息准则）以及目视检查法选择最佳拟合模型，最后由中国顶级临床专家基于其临床经验对拟合模型进行临床合理性验证。

确定最佳拟合模型后，根据该模型分别将帕博利珠单抗组和化疗组 OS 曲线外推至终生，根据表 2 表达式计算距离死亡的不同时间段各自对应的患者比例；再结合中国人群二线治疗的安全性数据以及生命质量数据，按年进行贴现，分别计算使用不同二线治疗方案患者人群的 LY 和 QALYs 净现值，以及采用帕博利珠单抗治疗相比化疗可获得的增量 LY 和增量 QALYs。模型使用的效用值来源于 KEYNOTE-181 中国队列中患者的三水平欧洲五维健康量表数据，并使用中国效用积分体系计算不同状态具体的效用值[16]；若发生 3 级及以上不良事件，效用值会有相应损失（表 3）。

**表 2 分区生存模型各状态患者人数随时间的表达式**

**Table 2 Calculation formulas of patient survival according to different time-to-death groups**

| 距死亡时间 | 患者人数表达式 |
|---|---|
| ≥360 d | $=OS(t+360)$ |
| 180～359 d | $=OS(t+180)-OS(t+360)$ |
| 90～179 d | $=OS(t+90)-OS(t+180)$ |
| 30～89 d | $=OS(t+30)-OS(t+90)$ |
| 0～29 d | $=OS(t)-OS(t+30)$ |
| 死亡 | $=1-OS(t)$ |

注：$OS(t)$ 为 OS 曲线表达式，$t$ 为时间

Note: $OS(t)$ is the equation of OS, $t$ is time

### 1.3 敏感性分析

模型的方法不可避免存在不确定性，本研究通过对关键假设和参数进行敏感性分析，以评估模型结果的稳定性。

**表 3 PD-L1 表达阳性的中国二线治疗 ESCC 患者效用（按距离死亡时间分组）**

**Table 3 Efficacy of PD-L1 expression in Chinese patients with second-line esophageal squamous cell carcinoma** (grouped by distance from time of death)

| 距死亡时间 | 平均值 | 标准误 |
|---|---|---|
| ≥360 d | 0.89 | 0.13 |
| 180～359 d | 0.91 | 0.04 |
| 90～179 d | 0.81 | 0.03 |
| 30～89 d | 0.79 | 0.04 |
| 0～29 d | 0.50 | 0.08 |
| 3级及以上不良事件效用损失 | −0.064 1 | 0.036 7 |

基础分析中基于临床专家的预测设定患者未来的 PD-L1 检测率逐年增加。该预测存在一定主观性且不确定性较大，故本研究设置不同幅度增长的情景，用来评估不同的预测对研究结果的影响，各情景下具体检测率如表 4 所示。

**表 4 纳入敏感性分析的参数和设定**

**Table 4 Scenarios and parameters included in sensitivity analysis**

| 参数或设定 | | 基础值 | 敏感性分析 | |
|---|---|---|---|---|
| | | | 较小值 | 较大值 |
| PD-L1检测率/% | 2021年 | 25 | 22 | 28 |
| | 2022年 | 28 | 24 | 30 |
| | 2023年 | 30 | 26 | 32 |
| | 2024年 | 30 | 28 | 35 |
| | 2025年 | 30 | 30 | 35 |
| ESCC PD-L1表达阳性率/% | | 43.7 | 35.4 | 51.1 |
| 分区生存模型状态划分 | | 按距离死亡时间划分状态 | 按健康状态划分为疾病进展、未进展以及死亡三状态 | |

考虑到 PD-L1 检测方法的不同会导致产出结果存在差异[17−18]，且全国范围内检测方法、检测试剂和试验条件难以保持统一，检测出的阳性率可能存在一定波动，本研究在敏感性分析中分别代入 35.4%（EC 二线试验 KEYNOTE-181 全球队列 PD-L1 阳性率）和 51.1%（EC 一线试验 KEYNOTE-590 全

球队列的阳性率），计算阳性率上下波动时的模型输出结果。

此外，本研究采用拟合更优的“按距离死亡时间分段”的方法评估患者生命质量，但基于OS和无进展生存期（progression free survival，PFS）曲线按疾病无进展、进展和死亡三状态划分的方法在肿瘤领域也使用广泛，值得在敏感性分析中评估这一建模方法对结果的影响。帕博利珠单抗和化疗组的PFS数据来源于KEYNOTE-181中国队列，与OS数据来源一致，并采用与OS曲线一致的参数拟合原则与外推标准，得到三状态人数比例。最终代入无进展生存、进展生存和死亡状态的效用值（分别为0.862、0.785和0）计算QALYs。

## 2 结果

### 2.1 基础分析结果

经患者流模型计算，2021年至2025年当年新发EC患者总人数分别为25.19万、25.27万、25.35万、25.44万和25.52万例，与国家癌症中心发布的2015年全国新发EC患者24.6万例的统计结果相近[1,10—11]。最终预测潜在获益人群（即局部晚期或转移性ESCC二线治疗患者中，接受PD-L1检测且结果阳性、预测可能使用帕博利珠单抗治疗的患者）分别为7 542、8 475、9 110、9 141和9 171例（表5）。

经过符合权威方法学指南[15]推荐的流程，分区生存模型所使用的OS曲线最终使用对数logistic分布进行整段拟合。根据外推曲线推测，使用帕博利珠单抗的患者3年、5年和10年的生存率分别为24%、15%和7%；使用化疗的患者3年、5年和10年的生存率分别为1%、0%和0%。相比化疗，使用帕博利珠单抗治疗后，平均每例患者终生的LY和QALYs增量分别为1.603和1.442。

经过图1所示方法计算，帕博利珠单抗的引入，将在未来5年内为本研究定义的潜在获益人群带来净健康获益：结果贴现至2021年后，使用帕博利珠单抗相比化疗，将总共获得63 026个增量LY和56 696个增量QALYs，各年份数据详见表5。

### 2.2 敏感性分析结果

若假设PD-L1检测率增长较慢，未来5年间，潜在获益患者使用帕博利珠单抗相比化疗，将获得的总增量LY和总增量QALYs贴现至2021年分别为57 117和51 380；若假设PD-L1检测率以较快幅度增长，5年总增量LY和QALYs的净现值分别为70 410和63 338。

若PD-L1阳性率为35.4%，5年总增量LY和QALYs的净现值分别为51 055和45 928；若PD-L1阳性率为51.1%，5年LY和QALYs的净现值分别为73 699和66 297。

分区生存模型若采用按疾病无进展、进展和死亡三状态计算患者生存质量，则平均每例潜在获益患者使用帕博利珠单抗相比化疗的增量LY不变，仍为1.603个LY，增量QALYs从基础分析中的1.442减少至1.295 QALYs。结合潜在获益人数计算，5年的总增量LY贴现至2021年净现值不变，为63 026个LY，总增量QALYs为50 916。详细敏感性分析结果以及与基础分析结果的变化百分比如表6所示。

**表5 2021至2025年潜在获益患者人数和健康产出获益的计算结果**

**Table 5 The number of potential benefited patients and health outcomes results in year from 2021 to 2025**

| | 2021年 | 2022年 | 2023年 | 2024年 | 2025年 | 合计 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 当年新发ESCC患者人数/人 | 239 270 | 240 069 | 240 871 | 241 675 | 242 483 | 1 204 368 |
| 潜在获益患者人数预估/人 | 7 542 | 8 475 | 9 110 | 9 141 | 9 171 | 43 439 |
| 增量LY（贴现至2021年）/LY | 12 089 | 12 938 | 13 246 | 12 658 | 12 095 | 63 026 |
| 增量QALYs（贴现至2021年）/QALYs | 10 875 | 11 639 | 11 916 | 11 386 | 10 880 | 56 696 |

表 6 敏感性分析结果

Table 6 The results of sensitivity analysis

| 参数或设定 | 敏感性分析结果 | | 较基础分析结果变化 |
|---|---|---|---|
| | 较小值 | 较大值 | |
| 基础分析 | 63 026 LY | | 不适用 |
| | 56 696 QALYs | | 不适用 |
| PD-L1检测率 | 57 117 LY | 70 410 LY | −9%～12% |
| | 51 380 QALYs | 63 338 QALYs | −9%～12% |
| ESCC PD-L1表达阳性率 | 51 055 LY | 73 699 LY | −19%～17% |
| | 45 928 QALYs | 66 297 QALYs | −19%～17% |
| 按健康状态疾病(进展、未进展、死亡)建立生存模型 | 63 026 LY | | 0% |
| | 50 916 QALYs | | −10% |

## 3 讨论

随着治疗手段的加速发展，具有新作用机制、作用靶点的创新抗肿瘤药物不断涌现。如何科学评估临床获益、规范抗肿瘤药品临床应用以及缓解药品费用日益上涨已成为亟待解决的问题。2021 年《肿瘤诊疗质量提升行动计划》[19] 明确要求充分考虑药物临床治疗价值、可及性和成本 - 效果比。由此，药物经济学评价逐步成为重要解决方案之一，日益受到关注。本研究以政策为导向，采用药物经济学评价中的推荐指标 QALYs，从生命长度和生命质量两方面，衡量 PD-1 抑制剂二线治疗对我国 ESCC 患者带来的潜在临床获益，为提高卫生资源配置效率提供依据。

本研究基于模型和符合中国临床实际的数据，计算出未来 5 年由于 PD-1 抑制剂帕博利珠单抗的引入，有潜力为全国 ESCC 患者二线治疗带来显著的生命长度和生命质量获益。本研究将个别临床试验的结果延伸到全国患者群体水平，为医疗保健决策者提供更多参考信息。研究显示，经过 PD-L1 检测精准定位后的潜在获益人群的人数可控，仅占全国新发 EC 患者总人数约 3%(2021 年：7 542/251 863 ＝ 3%)；每例患者使用帕博利珠单抗治疗，预期的总生命年从使用化疗的 0.601 年增加到 2.204 年，增加约 270% 的生命时长，将有效助力《“健康中国 2030”规划纲要》[20] 中关于到 2030 年“总体癌症 5 年生存率提高 15%”奋斗目标的实现；对于全国患者群体，使用帕博利珠单抗治疗能够在 5 年内多获得 63 026 LY 和 56 696 QALYs，带来显著的健康产出获益。

韩国一项研究针对非小细胞肺癌一线治疗、非小细胞肺癌二线治疗、转移性三阴性乳腺癌和尿路上皮癌二线治疗展开分析，结果表明，2020 年至 2024 年各癌种共 77 244 例患者，如果部分使用 PD-1 或 PD-L1 抑制剂，给韩国患者带来的总体增量 LY 和 QALYs 分别为 22 001 和 19 073[21]。韩国研究中未汇报各癌种 PD-1 或 PD-L1 抑制剂具体的市场份额数据，故无法确定使用 PD-1 或 PD-L1 抑制剂的具体例数，但可以看出其结果的方向和传递的信息与本研究较为一致，均为 PD-1 或 PD-L1 抑制剂的引入给患者群体带来显著的健康获益。

然而，本研究的设计和数据来源存在一定局限性。由于缺乏全国性调查数据，模型中治疗率、复发率和 PD-L1 检测率等参数均来源于临床专家的估计，可能导致潜在获益人群计算不精准。另外，分区生存模型是基于临床试验已观察到的生存数据进行拟合外推，各种统计学方法仅能判断拟合情况，而不能确保外推完全符合临床实际；本研究虽引入国内顶级临床专家对患者长期生存情况做合理性评价，但潜在不确定性仍可能导致健康获益预估与实际情况存在一定差异。计算 2021 年至 2025 年健康获益时，研究假设近 5 年 EC 治疗“一线多化疗，二线免疫治疗逐步成为标准方案”的基本情况保持不变；实际上，2021 年 9 月，国家药品监督管理局已批准帕博利珠单抗联合铂类和氟尿嘧啶类化疗药物用于局部晚期不可切除或转移性 EC 或胃食管结合部癌患者的一线治疗。可见，帕博利珠单抗一线适应证不限制组织学分型和 PD-L1 表达。基于本研究的模型可估算出 2021 年至 2025 年 EC 一线治疗潜在获益人群分别为 119 120、119 518、119 917、120 318 和 120 720 例，因此 EC 一线治疗例数远多于二线治疗例数。同时，纳武利尤单抗、信迪利单抗、卡瑞利珠单抗以及特瑞普利单抗等也在中国获批为一线

EC 适应证，因此未来潜在获益人群可能大幅度扩充，PD-1 抑制剂给患者带来的健康获益也将显著提升。其他参数如 PD-L1 表达阳性率和效用值分组方式等，已通过敏感性分析评估其对结果的影响，结果总体保持稳定。

## 4 结论

综上，基于目前数据情况，PD-1 免疫抑制剂帕博利珠单抗的引入，通过 PD-L1 检测精准定位可能获益的患者，潜在获益人数可控；且相比化疗方案，总体上可能在 5 年内带来 63 026 LY 和 56 696 QALYs 的提高，在生命长度和生命质量两个维度的健康获益显著。根据在 ClinicalTrials.gov 注册平台上的粗略统计，国内外有超过 1 500 项针对 PD-(L)1 抑制剂的临床试验正在开展或已完成，若发展环境持续友好，当前的研发热潮可能在未来带来更多的健康获益。建议决策者适当引导和鼓励 PD-(L)1 免疫抑制剂的研发、生产和临床使用，以改善我国 EC 以及其他癌症患者的健康情况，将有限的卫生资源配置到最需要的地方去，以期早日实现《“健康中国 2030”规划纲要》中关于到 2030 年“总体癌症 5 年生存率提高 15%”的奋斗目标。



## 参考文献：

[1] 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.

[2] Wang Y, Shi J, Du L, *et al*. Health-related quality of life in patients with esophageal cancer or precancerous lesions assessed by EQ-5D: a multicenter cross-sectional study[J]. Thoracic Cancer, 2020, 11(4): 1076-1089.

[3] GBD 2017 Oesophageal Cancer Collaborators. The global, regional, and national burden of oesophageal cancer and its attributable risk factors in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the global burden of disease study 2017[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2020, 5(6): 582-597.

[4] 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[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2020.

[5] Grünberger B, Raderer M, Schmidinger M, *et al*. Palliative chemotherapy for recurrent and metastatic esophageal cancer[J]. Anticancer Res, 2007, 27(4C): 2705-2714.

[6] Berry MF. Esophageal cancer: staging system and guidelines for staging and treatment[J]. J Thorac Dis, 2014, 6(Suppl 3): S289-S297.

[7] 国家药物和卫生技术综合评估中心(国家卫生健康委卫生发展研究中心). 国家药物和卫生技术综合评估中心关于发布心血管病、抗肿瘤、儿童药品临床综合评价技术指南的通知[EB/OL]. (2022-06-29)[2022-08-18]. http://www.nhei.cn/nhei/znfb/202206/c01d87a290664b01bf42a9dad769d69f.shtml.

[8] 中国药学会. 中国药物经济学评价指南2020[EB/OL]. (2020-12-03)[2022-08-18]. https://www.cpa.org.cn/index.php?do=info&cid=75553.

[9] Chen J, Luo S, Qin S, *et al*. Pembrolizumab *vs* chemotherapy in patients with advanced/metastatic adenocarcinoma(AC) or squamous cell carcinoma(SCC) of the esophagus as second-line therapy: analysis of the Chinese subgroup in KEYNOTE-181[J]. Annals Oncol, 2019, 30: v294.

[10] 孙可欣, 郑荣寿, 张思维, 等. 2015年中国分地区恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. 中国肿瘤, 2019, 28(1): 1-11.

[11] 雷海科, 廖忠莉, 李小升, 等. 重庆市食管癌患者生存随访调查及预后影响因素研究[J]. 中国癌症杂志, 2020, 30(2): 98-105.

[12] Woods B, Sideris E, Palmer S, *et al*. NICE DSU technical support document 19: partitioned survival analysis for decision modelling in health care: a critical review[EB/OL]. (2017-06-02)[2022-08-18]. file:///C:/Users/shenjj/Downloads/TSD19-Partitioned-Survival-Analysis-final-report.pdf

[13] Wang J, Chmielowski B, Pellissier J, *et al*. Cost-effectiveness of pembrolizumab versus ipilimumab in ipilimumab-naïve patients with advanced melanoma in the United States[J]. J Manag Care Spec Pharm, 2017, 23(2): 184-194.

[14] Huang M, Lou Y, Pellissier J, *et al*. Cost-effectiveness of pembrolizumab versus docetaxel for the treatment of previously treated PD-L1 positive advanced NSCLC patients in the United States[J]. J Med Econ, 2017, 20(2): 140-150.

[15] Latimer N. NICE DSU technical support document 14: survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials - extrapolation with patient-level data[EB/OL]. (2013-03)[2022-08-18]. file:///C:/Users/shenjj/Downloads/TSD14-Survival-analysis.updated-March-2013.v2.pdf

[16] Liu GG, Wu H, Li M, *et al*. Chinese time trade-off values for EQ-5D health states[J]. Value Health, 2014, 17(5): 597-604.

（下转第 100 页）

in therapy[J]. Ther Adv Cardiovasc Dis, 2018, 12(8): 217-231.

[14] Chang HY, Feng AN, Fong MC, *et al*. Sacubitril/valsartan in heart failure with reduced ejection fraction patients: real world experience on advanced chronic kidney disease, hypotension, and dose escalation[J]. J Cardiol, 2019, 74(4): 372-380.

[15] Wang LH, Cheng L, Chen HY, *et al*. Use of angiotensin receptor neprilysin inhibitor in patients on maintenance hemodialysis with reduced cardiac ejection fraction, real-world experience from a single center[J]. Iran J Kidney Dis, 2021, 15(4): 288-299.

[16] Wang JG, Yukisada K, Sibulo A Jr, *et al*. Efficacy and safety of sacubitril/valsartan(LCZ696) add-on to amlodipine in Asian patients with systolic hypertension uncontrolled with amlodipine monotherapy[J]. J Hypertens, 2017, 35(4): 877-885.

[17] Williams B, Cockcroft JR, Kario K, *et al*. Effects of sacubitril/valsartan versus olmesartan on central hemodynamics in the elderly with systolic hypertension: the PARAMETER study[J]. Hypertension, 2017, 69(3): 411-420.

[18] Uzu T, Kimura G. Diuretics shift circadian rhythm of blood pressure from nondipper to dipper in essential hypertension[J]. Circulation, 1999, 100(15): 1635-1638.

[19] Kimura G, Dohi Y, Fukuda M. Salt sensitivity and circadian rhythm of blood pressure: the keys to connect CKD with cardiovascular events[J]. Hypertens Res, 2010, 33(6): 515-520.

（编辑：王 佳）



（上接第58页）

[17] 夏莉花, 濮晓红, 付尧, 等. 免疫组织化学、荧光原位杂交及RNA原位杂交检测PD-L1的一致性比较[J]. 中华病理学杂志, 2020, 49(11): 1183-1186.

[18] 骆新兰, 罗陆侨, 何娇, 等. 免疫组织化学检测条件对PD-L1(22C3)染色结果的影响[J]. 中华病理学杂志, 2020, 49(11): 1108-1113.

[19] 国家卫生健康委办公厅, 国家中医药局办公室, 中央军委后勤保障部卫生局. 关于印发肿瘤诊疗质量提升行动计划的通知[EB/OL]. (2021-10-15)[2022-08-18]. http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7659/202110/dea7d84638db44e28001fbd7d6c6801a.shtml.

[20] 中共中央国务院. “健康中国2030”规划纲要[EB/OL]. (2016-10-25)[2022-08-18]. http://www.gov.cn/xinwen/2016-10/25/content_5124174.htm.

[21] Joung KI, Song JH, Suh K, *et al*. Effect of treatment with the PD-1/PD-L1 inhibitors on key health outcomes of cancer patients[J]. BioDrugs, 2021, 35(1): 61-73.

（编辑：刘玲玲）