

· 论著 · 二次研究 ·

特瑞普利单抗治疗晚期食管癌的快速卫生技术评估



杨 硕¹, 聂 颖¹, 公 元¹, 康 朔², 侯奕冰³, 王晓晖⁴, 潘振华⁴

1. 河北医科大学药学院 (石家庄 050017)
2. 河北医科大学第二医院医疗保险办公室 (石家庄 050000)
3. 河北医科大学第二医院药学部 (石家庄 050000)
4. 河北医科大学发展规划处 (石家庄 050017)

【摘要】目的 对特瑞普利单抗治疗晚期食管癌的有效性、安全性及经济性进行快速卫生技术评估, 为临床用药提供参考。**方法** 计算机检索 PubMed、Embase、Cochrane Library、CNKI、WanFang Data、VIP 数据库以及卫生技术评估机构官方网站, 搜集特瑞普利单抗治疗晚期食管癌的高质量临床证据、经济学评价文献, 检索时限均从建库至 2025 年 9 月 30 日。由 2 位评价者独立筛选文献、提取资料并评价纳入文献的质量后, 采用定性描述的方法对结果进行汇总分析。**结果** 共纳入文献 18 篇, 其中系统评价 /Meta 分析 9 篇、经济学研究 9 篇。有效性方面, 与单纯化疗方案相比, 特瑞普利单抗联合化疗方案可显著延长晚期食管癌患者的总生存期与无进展生存期, 同时提高患者的客观缓解率; 安全性方面, 特瑞普利单抗联合化疗方案与单纯化疗方案相比, 严重不良事件、总体不良事件的发生率无明显差异, 且相较于其他免疫联合疗法, 特瑞普利单抗联合化疗方案的不良事件发生率更低; 经济性方面, 特瑞普利单抗联合化疗方案在改善晚期食管癌患者临床症状的同时具备经济学优势。**结论** 特瑞普利单抗治疗晚期食管癌具有良好的有效性、安全性和经济性。

【关键词】 特瑞普利单抗; 晚期食道癌; 快速卫生技术评估; 有效性; 安全性; 经济性

【中图分类号】 R 979.1 **【文献标识码】** A

Toripalimab for the treatment of advanced esophageal cancer: a rapid health technology assessment

YANG Shou¹, NIE Ying¹, GONG Yuan¹, KANG Shuo², HOU Yibing³, WANG Xiaohui⁴, PAN Zhenhua⁴

1. College of Pharmacy, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China
 2. Medical Insurance Office, The Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, China
 3. Department of Pharmacy, The Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, China
 4. Development Planning Division, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China
- Corresponding author: PAN Zhenhua, Email: panzhenhua@hebmu.edu.cn

【Abstract】Objective To evaluate the efficacy, safety, and economic efficiency of toripalimab therapy for advanced esophageal cancer by rapid health technology assessment (rHTA), so as to provide clinical reference for drug use. **Methods** PubMed, Embase, Cochrane Library, CNKI, WanFang Data, VIP databases and official websites of health technology assessment institutions were

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202412024

基金项目: 河北省高等教育教学改革研究与实践项目 (2021GJJG145)

通信作者: 潘振华, 博士, 副教授, 硕士研究生导师, Email: panzhenhua@hebmu.edu.cn

electronically searched to collect high-quality clinical evidence and economic evaluation literature of toripalimab therapy for advanced esophageal cancer from inception to September 30, 2025. Two reviewers independently identified studies, extracted data, assessed the quality of included studies, then the results were summarised and analysed using qualitative descriptive methods. **Results** A total of 18 articles were included, including 9 systematic reviews/Meta-analysis and 9 economic studies. In terms of efficacy, compared with the simple chemotherapy regimen, the combination chemotherapy regimen of toripalimab could significantly prolong the overall survival (OS) and progression free survival (PFS) of patients with advanced esophageal cancer, while improving the objective response rate (ORR) of patients. In terms of safety, there was no significant difference in the incidence of serious adverse events and overall adverse events between combination chemotherapy with toripalimab and chemotherapy alone. Moreover, compared with other immunotherapy combination therapies, the incidence of adverse events in combination chemotherapy with toripalimab was lower. In terms of economy, the combination of toripalimab and chemotherapy not only improves the clinical symptoms of advanced esophageal cancer patients, but also offers economic advantages. **Conclusion** Toripalimab is effective, safe and economical in the treatment of advanced esophageal cancer.

【Keywords】 Toripalimab; Advanced esophageal cancer; Rapid health technology assessment; Effectiveness; Safety; Economy

恶性肿瘤作为危害人类健康的慢性非传染性疾病，其发病率和死亡率逐年上升。在我国，恶性肿瘤发病率持续升高，且随着人口老龄化进程不断加剧，预计肿瘤患者数量将逐年递增^[1-2]。根据国家癌症中心发布的 2024 年全国癌症报告显示，食管癌 (esophageal cancer, EC) 新发病例数达 22.4 万人，死亡人数为 18.75 万人。晚期恶性肿瘤普遍病情复杂，常伴随较高的死亡率，导致患者生存期相对较短^[3]。随着医学技术的持续进步及新型治疗手段的不断涌现，晚期恶性肿瘤的死亡率呈下降趋势。目前，EC 的临床治疗手段主要包括化疗、放疗、靶向治疗及免疫治疗等，具体治疗方案的选择需结合患者个体情况、癌症病理类型等因素综合判定。近年来，免疫抑制剂在肿瘤治疗领域取得突破性进展，其中以程序性死亡受体 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) 已被批准用于多种恶性肿瘤的治疗，为患者带来了更显著的生存获益。

特瑞普利单抗是我国自主研发的创新型 PD-1 抑制剂，其作用机制是通过解除 PD-1/PD-L1 信号通路介导的免疫抑制效应，重新激活 T 淋巴细胞的抗肿瘤活性，增强其对肿瘤细胞的杀伤能力^[4]。在临床应用保障方面，自 2024 年起，

特瑞普利单抗新增的 3 项适应证被纳入新版国家医保目录，至此该药共有 6 项适应证纳入国家医保，极大提升了患者用药的可及性。但特瑞普利单抗在临床应用中也存在不良事件风险，常见不良事件包括疲劳、恶心、咳嗽、皮疹、腹泻等，严重时可能引发肺炎、肝炎、肾炎等免疫相关不良事件，临床用药过程中需密切监测并及时干预。

快速卫生技术评估 (rapid health technology assessment, rHTA) 基于完整卫生技术评估 (health technology assessment, HTA) 与系统评价的方法学，可快速、全面地评估医疗新技术的临床效果与综合影响，为医疗政策制定及临床决策提供科学依据。该评估模式既能适应时间与资源的限制，又能满足快速决策的需求，通过系统检索、整合并评价临床证据，可高效评估药物的有效性、安全性与经济性，进而为药物遴选、临床用药方案优化提供重要支撑^[5-7]。基于此，本研究拟采用 rHTA 方法，对特瑞普利单抗治疗晚期 EC 的有效性、安全性及经济性进行综合评价，旨在为临床合理用药提供循证参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型

HTA 报告、系统评价 /Meta 分析、药物经济学研究。

1.1.2 研究对象

诊断为 EC 的患者，其性别、年龄、种族、发病时间和来源不限。

1.1.3 干预措施

试验组患者给予特瑞普利单抗单用或联合化疗方案治疗；对照组患者给予安慰剂、其他免疫抑制剂联合化疗或单纯化疗方案治疗；剂量和疗程不限。

1.1.4 结局指标

① 有效性指标包括总生存期 (overall survival, OS)、无进展生存期 (progress free survival, PFS) 和客观缓解率 (objective response rate, ORR)；② 安全性指标包括总体不良事件发生率、严重不良事件发生率和治疗相关不良事件发生率；③ 经济性指标包括增量成本-效果比 (incremental cost-effectiveness ratio, ICER)、增量成本-效用比 (incremental cost-utility ratio, ICUR)。

1.1.5 排除标准

文献涉及以下任一项即可排除：① 重复发表的文献；② 综述文献；③ 无法获得全文；④ 非中英文文献。

1.2 文献检索策略

计算机检索 PubMed、Embase、Cochrane Library、CNKI、WanFang Data 和 VIP 数据库，同时检索国际卫生技术评估协会 (International Society of Technology Assessment in Health Care, ISTAHC)、国际卫生技术评估机构网络 (International Network of Agencies for Health Technology Assessment, INAHTA)、英国国家保健服务评价与传播中心 (Centre for Reviews and Dissemination, CRD) 和加拿大药物和卫生技术局 (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH) 等机构的官方网站，搜集特瑞普利单抗治疗晚期 EC 的高质量临床证据、经济学评价文献，检索时限均从建库至 2025 年 9 月 30 日。同时手工检索纳入研究的参考文献以补充获取相关资料。英文检索词包括：toripalimab、oesophageal cancer、systematic review、Meta analysis、cost、economic、cost-effectiveness analysis、cost-benefit analysis、cost analysis、technology assessment biomedical 等。中文检索词包括：特瑞普利单抗、食管癌、系统评价、系统综述、

荟萃分析、Meta 分析、成本、经济、安全性、有效性、卫生技术评估等。以 PubMed 数据库为例，具体检索策略见框 1。

```
#1 Toripalimab[Title/Abstract]
#2 systematic review[Title/Abstract] OR Meta analysis
[Title/Abstract] OR cost[Title/Abstract] OR economic
[Title/Abstract] OR cost-effectiveness analysis
[Title/Abstract] OR cost-benefit analysis[Title/Abstract]
OR cost analysis[Title/Abstract] OR technology
assessment biomedical[Title/Abstract]
#3 #1 AND #2
```

框1 PubMed检索策略

Box 1. Search strategy of PubMed

1.3 文献筛选与资料提取

由 2 名研究者独立筛选文献、提取资料并交叉核对，如遇分歧，则与第 3 名研究者讨论后决策。文献筛选时首先阅读文题和摘要，在排除明显不相关的文献后，进一步阅读全文，以确定最终是否纳入。资料提取的内容包括：第一作者、检索时间、患者人群、纳入研究数、患者总例数、干预措施、对照措施、结局指标等。

1.4 纳入文献的质量评价

采用 INAHTA 制订的 HTA 清单^[8]对 HTA 报告进行质量评价，该清单包括 17 项条目。采用系统评价评估测量工具 (a measurement tool to assess systematic reviews 2, AMSTAR-2)^[9]量表^[9]对纳入的系统评价 /Meta 分析进行质量评价，共包括 16 个条目，涉及系统评价的选题、设计、数据提取、数据统计分析和讨论等全过程，其中 7 个条目为关键条目，0 或 1 个非关键条目不符合为高质量，1 个以上非关键条目不符合为中等质量，1 个关键条目不符合为低质量，1 个以上关键条目不符合为极低质量。药物经济学研究采用 2022 版卫生经济学评价综合报告标准 (consolidated health economic evaluation reporting standards 2022, CHEERS 2022)^[10]量表^[10]进行质量评价，共包括 24 个条目，分别评估经济学评价的 6 个部分，完全符合该条目录 1 分，部分符合该条目录 0.5 分，不符合该条目录 0 分，总计 24 分。

1.5 统计学分析

对纳入文献的安全性、有效性及经济性指标进行描述性分析。如果多篇文献报道了同一结局指标，则通过权衡文献质量、发表时间和纳入样本量等选择最优数据进行描述^[11]。指标以比

值比 (odds ratio, OR)、危险比 (hazard ratio, HR)、相对危险度 (relative risk, RR)、95% 置信区间 (confidence interval, CI) 表示。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果

初检共获得相关文献 710 篇, 经阅读标题、摘要及全文后, 最终纳入 18 篇文献^[12-29], 其中系统评价/Meta 分析 9 篇, 药物经济学评价 9 篇。文献筛选流程见图 1。

2.2 纳入文献的基本特征与质量评价结果

2.2.1 系统评价/Meta 分析

9 篇系统评价/Meta 分析纳入的研究均为随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT)^[12-20]。AMSTAR 2 评价结果显示, 2 篇文献为低质量^[18, 20], 6 篇文献质量为中等质量^[12-17, 19]。结果见表 1、表 2。

2.2.2 药物经济学研究

9 篇药物经济学评价文献^[21-29]均从我国的角度出发。CHEERS 2022 量表对纳入的经济学研究进行质量评价, 文献质量总体良好。结果见表 3、表 4。

2.3 有效性评价

2.3.1 OS

共纳入 9 篇文献^[12-19]。其中 6 篇文献^[12-14, 17-19]的结果显示, 与单纯化疗方案相比, 特瑞普利单抗联合化疗方案提供了显著的 OS 获益。在 4 篇文

献^[12, 14, 17, 19]的结果显示, 特瑞普利单抗联合化疗方案能实现最佳 OS 获益。Gao 等^[12]的研究结果显示, 与单纯化疗方案相比, 特瑞普利单抗联合化疗方案可显著延长晚期或转移性 ESCC 患者的 OS [HR=0.58, 95%CI (0.43, 0.78)]。3 篇文献^[13, 15-16]的结果显示, 与其他免疫抑制剂联合

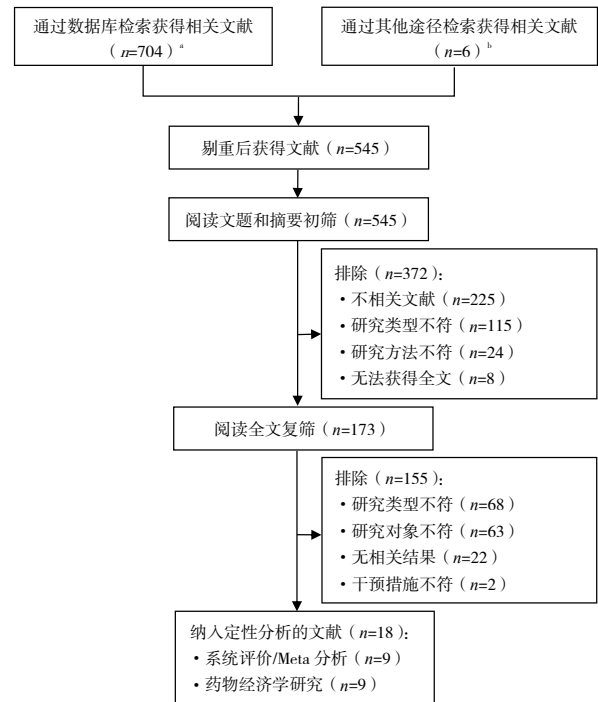


图1 文献筛选流程

Figure 1. Flow chart of literature screening

注: ^a所检索的数据库及检出文献数具体如下, PubMed (n=86)、Embase (n=365)、Cochrane Library (n=63)、CNKI (n=86)、WanFang Data (n=59)、VIP (n=45); ^b所检索的HTA网站及检出文献数具体如下, INAHTA (n=6)。

表1 纳入系统评价/Meta分析的基本特征

Table 1. Basic characteristics of the included systematic reviews/Meta-analysis

纳入研究	分析方法	患者类型	纳入研究数 (特瑞普利单抗研究数)	患者例数 (特瑞普利单抗抗干预例数)	干预措施 vs. 对照措施	结局指标
Gao 2022 ^[12]	网状Meta分析	晚期或转移性 ESCC	10 (1)	5 250 (257)	TC vs. 其他免疫抑制剂联合化疗 vs. C	①②④⑥
Ma 2023 ^[13]	网状Meta分析	晚期ESCC	6 (1)	3 611 (257)	TC vs. 其他免疫抑制剂联合化疗 vs. C	①②③⑤
Li 2022 ^[14]	网状Meta分析	晚期ESCC	5 (1)	3 163 (257)	TC vs. 其他免疫抑制剂联合化疗 vs. C	①②③⑥
Nian 2024 ^[15]	网状Meta分析	晚期不可切除ESCC	9 (1)	4 499 (257)	TC vs. 其他免疫抑制剂联合化疗	①②③⑥
Noori 2022 ^[16]	Meta分析	EC	11 (1)	5 418 (257)	TC vs. 其他免疫抑制剂联合化疗	①②
Gao 2023 ^[17]	网状Meta分析	晚期和转移性EC	17 (1)	9 128 (257)	TC vs. 其他免疫抑制剂联合化疗 vs. C	①②③④⑥
Chen 2024 ^[18]	网状Meta分析	晚期ESCC	7 (1)	4 688 (257)	TC vs. 其他免疫抑制剂 vs. 其他免疫抑制剂联合放疗 vs. C	①②⑤
Tian 2025 ^[19]	网状Meta分析	晚期ESCC	7 (1)	4 363 (257)	TC vs. 其他免疫抑制剂联合化疗 vs. C	①②③⑥
Wang 2024 ^[20]	网状Meta分析	晚期ESCC	7 (1)	4 688 (257)	TC vs. 其他免疫抑制剂联合化疗 vs. 其他免疫抑制剂	①②③⑥

注: ESCC. 食管鳞状细胞癌 (esophageal squamous cell cancer); TC. 特瑞普利单抗+化疗; C. 单纯化疗; ①OS; ②PFS; ③ORR; ④总体不良事件发生率; ⑤治疗相关不良事件发生率; ⑥严重不良事件发生率。

表2 纳入系统评价/Meta分析的质量评价结果

Table 2. Quality assessment results of the included systematic reviews/Meta-analysis

纳入研究	评价条目																质量等级
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	
Gao 2022 ^[12]	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	是	是	否	否	是	中
Ma 2023 ^[13]	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否	否	是	是	是	是	是	中
Li 2022 ^[14]	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	是	是	是	否	是	中
Nian 2024 ^[15]	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	是	是	否	是	是	中
Noori 2022 ^[16]	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	是	是	是	是	是	中
Gao 2023 ^[17]	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	是	是	是	否	是	中
Chen 2024 ^[18]	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	是	是	否	否	否	低
Tian 2025 ^[19]	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	是	是	是	否	是	中
Wang 2024 ^[20]	是	是	是	否	是	否	是	是	是	否	是	否	否	否	是	是	低

表3 纳入药物经济学研究的基本特征

Table 3. Basic characteristics of the included pharmacoeconomic researches

纳入研究	研究方法	研究角度	研究时限 (年)	患者类型	干预措施	对照措施	贴现率 (%)	模型
严小雨 2023 ^[21]	CEA	卫生体系	10	晚期ESCC	TC	PC	5	分区生存模型
尹瑞华 2023 ^[22]	CEA	医疗卫生经济学	5	晚期ESCC	TC	PC	3	Markov模型
赵怡佳 2023 ^[23]	CEA	卫生体系	10	局部晚期或转移性ESCC	TC	C	5	Markov模型
Liu 2023 ^[24]	CEA	医疗保健	10	晚期ESCC	TC	C	5	分区生存模型
Kang 2024 ^[25]	CEA	医疗保健	10	晚期ESCC	TC	C	5	分区生存模型
Zheng 2023 ^[26]	CEA	医疗保健	10	晚期ESCC	TC	C	5	分区生存模型
Fang 2023 ^[27]	CEA	医疗保健	5	晚期或转移性ESCC	TTP	TP	3	Markov模型
Xu 2023 ^[28]	CEA	医疗卫生体系	3	晚期ESCC	TC	PC	5	分区生存模型
Zhang 2023 ^[29]	CEA	医疗保健	20	晚期ESCC	TC	PC	5	Markov模型

注：CEA. 成本-效果分析；ESCC. 食管鳞状细胞癌（esophageal squamous cell cancer）；TC. 特瑞普利单抗+化疗；TTP. 特瑞普利单抗+顺铂+紫杉醇；TP. 顺铂+紫杉醇；PC. 安慰剂+化疗。

表4 纳入药物经济学研究的质量评价结果

Table 4. Quality assessment results of the included economics studies

纳入研究	评价条目																												评分
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	
严小雨 2023 ^[21]	是	是	是	否	是	否	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	是	是	否	是	是	是	否	是	否	否	21
尹瑞华 2023 ^[22]	是	是	是	否	是	否	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	是	是	否	是	是	是	否	是	否	否	21
赵怡佳 2023 ^[23]	是	是	是	否	是	否	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	是	是	否	是	是	是	否	是	否	否	21
Liu 2023 ^[24]	是	是	是	否	是	否	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	是	是	否	是	是	是	否	是	否	是	22
Kang 2024 ^[25]	是	是	是	否	是	否	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否	否	是	是	否	是	是	是	否	是	是	是	22
Zheng 2023 ^[26]	是	是	是	否	是	否	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否	否	是	是	否	是	是	是	否	是	是	是	22
Fang 2023 ^[27]	是	是	是	否	是	否	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否	否	是	是	否	是	是	是	否	是	是	是	22
Xu 2023 ^[28]	是	是	是	否	是	否	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否	否	是	是	否	是	是	是	否	是	是	是	22
Zhang 2023 ^[29]	是	是	是	否	是	否	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否	否	否	是	否	是	是	是	否	是	是	是	21

化疗方案相比，特瑞普利单抗联合化疗方案能获得最佳的 OS 获益。Nian 等^[15]的研究结果显示，在晚期不可切除食管鳞状细胞癌（esophageal squamous cell cancer, ESCC）患者中，与其他免疫抑制剂联合化疗方案相比，特瑞普利单抗联合化疗方案可显著延长患者的 OS [HR=0.58, 95%CI（0.43, 0.78）]；亚组分析结果显示，在联合阳

性评分< 10 和≥ 10 的亚组中特瑞普利单抗联合化疗方案均可显著延长患者的 OS [联合阳性评分< 10 亚组：HR=0.61, 95%CI（0.40, 0.93）；联合阳性评分≥ 10 亚组：HR=0.65, 95%CI（0.45, 0.92）]。Li 等^[14]的研究结果显示，在晚期 ESCC 患者的一线免疫治疗中，特瑞普利单抗联合化疗方案延长患者 OS 的效果最佳[HR=0.58, 95%CI

(0.43, 0.78)]。Chen 等^[18]的研究结果显示, 信迪利单抗化疗和特瑞普利单抗化疗方案在晚期 ESCC 患者的 OS 获益方面差异无统计学意义, 疗效相当 [HR=0.92, 95%CI (0.64, 1.33)]。

2.3.2 PFS

共纳入 9 篇文献^[12-20]。其中 6 篇文献^[12-14, 17-19]显示, 特瑞普利单抗联合化疗方案的 PFS 获益显著高于单纯化疗方案。Gao 等^[12]的研究结果显示, 在晚期或转移性 ESCC 患者的一线治疗中, 与单纯化疗方案相比, 特瑞普利单抗联合化疗方案可显著延长患者的 PFS [HR=0.58, 95%CI (0.46, 0.74)]; 亚组分析结果显示, 在 PD-L1 低表达亚组中特瑞普利单抗联合化疗方案延长患者 PFS 的效果最佳。尽管在全部免疫检查点抑制剂联合化疗方案中, 信迪利单抗联合化疗方案和卡瑞利珠单抗联合化疗方案在 PFS 方面表现最优, 但特瑞普利单抗联合化疗方案仍显示出具有临床意义的 PFS 获益, 且其疗效优于纳武利尤单抗联合化疗等其他方案。

2.3.3 ORR

共纳入 6 篇文献^[13-15, 17, 19-20]。其中, 4 篇文献^[13-15, 19]报道, 在治疗 EC 方面, 特瑞普利单抗联合化疗方案相较于单纯化疗方案可显著提高 ORR。Gao 等^[17]的研究结果显示, 在晚期和转移性 EC 的一线治疗中, 特瑞普利单抗方案在提高 ORR 方面的效果最佳 [OR=3.07, 95%CI (1.22, 7.70)]。Wang 等^[20]的研究结果显示, 与纳武利尤单抗联合伊匹木单抗相比, 特瑞普利单抗联合化疗方案显示出较佳的 ORR 获益 [OR=1.53, 95%CI (1.05, 2.23)]。

2.4 安全性评价

2.4.1 总体不良事件发生率

共纳入 2 篇文献^[12, 17], 其中几乎所有接受特瑞普利单抗治疗的 EC 患者均出现了不良事件, 主要为恶心、乏力、瘙痒等。与单纯化疗方案相比, 特瑞普利单抗联合化疗方案显示出较好的安全性。其中, Gao 等^[17]研究显示, 特瑞普利单抗联合化疗方案与单纯化疗方案所致的总体不良事件发生率差异无统计学意义 [OR=0.96, 95%CI (0.86, 1.07)]。

2.4.2 严重不良事件发生率

共纳入 6 篇文献^[12, 14-15, 17, 19-20], 常见的严重不良事件包括粒细胞减少、血小板降低、腹泻、

肝功能损伤等。其中, Li 等^[14]的研究表明, 特瑞普利单抗与单纯化疗方案导致严重不良事件发生率 [pooled RR=1.09, 95%CI (0.99, 1.21)], $P=0.076$] 和导致死亡的不良事件发生率 [pooled RR=1.15, 95%CI (0.69, 1.90)], $P=0.596$] 差异均无统计学意义。Chen 等^[18]报道在治疗晚期 ESCC 患者的一线免疫治疗中, 特瑞普利单抗组与单纯化疗组的严重不良事件发生率差异无统计学意义 [RR=1.06, 95%CI (0.72, 1.56)], 也未发现新的严重不良事件; 2 篇文献^[19-20]的结果显示, 特瑞普利单抗组与其他免疫抑制剂联合化疗方案相比, 严重不良事件发生率较低 [累积排序概率曲线下面积 (surface under the cumulative ranking, SUCRA) =0.27], 仅次于纳武利尤单抗联合化疗方案。

2.4.3 治疗相关不良事件发生率

2 篇文献^[13, 18]报道了特瑞普利单抗导致的免疫治疗相关不良事件发生率, 包括甲状腺功能减退、皮疹、肺炎、贫血和中性粒细胞减少等。特瑞普利单抗联合化疗方案、免疫抑制剂联合化疗方案与单纯化疗方案相比, 特瑞普利单抗联合化疗方案显示出较好的安全性, 而其他免疫抑制剂联合化疗方案可能会增加患者治疗相关不良事件的发生率。

2.5 经济性评价

9 篇药物经济性评价文献均为国内视角。在特瑞普利单抗联合化疗方案对比单纯化疗方案治疗 EC 的文献中, 共涉及 4 项研究。赵怡佳等^[23]基于 JUPITER-06 III 期临床试验, 从我国卫生体系角度出发, 采用 Markov 模型, 对特瑞普利单抗联合化疗方案与单纯化疗方案治疗局部晚期或转移性 ESCC 进行经济学比较, 结果表明, 特瑞普利单抗联合化疗方案的 ICER 为 71 723.65 元 / 质量调整生命年 (quality-adjusted life year, QALY), 低于以 1 倍我国 2021 年人均国内生产总值 (gross domestic product, GDP) 设定的意愿支付 (willingness to pay, WTP) 阈值 (80 976 元 /QALY); 单因素敏感性分析显示特瑞普利单抗成本对模型影响较大, 当 WTP 阈值超过 145 757 元 /QALY 时, 特瑞普利单抗联合化疗方案具有经济性的概率达到 100%。3 项研究^[16-18]从医疗保健的角度出发, 采用分区生存模型比较特瑞普利单抗联合化疗方案与单纯

化疗方案的成本-效果。Liu 等^[24]的研究结果显示,与单纯化疗方案相比,特瑞普利单抗联合化疗方案具有成本-效果,与其他替代方案(信迪利单抗联合化疗方案和卡瑞利珠单抗联合化疗方案)相比,特瑞普利单抗联合化疗方案的效果最优(增加 0.95 QALYs),成本(8 110.53 美元)较低,为最佳选择的概率为 74.25%。在特瑞普利单抗联合化疗方案对比安慰剂联合化疗方案治疗 EC 的文献中,2 项研究^[22, 29]采用 Markov 模型,时限分别为 5 年和 30 年,证明特瑞普利单抗具有成本-效果优势。Xu 等^[28]从医疗卫生体系角度,采用分区生存模型,结果表明,特瑞普利单抗联合化疗方案相比安慰剂联合化疗方案可增加 0.26 QALYs,增量成本为 11 254.84 美元,ICER 为 43 405.09 美元/QALY,高于 3 倍我国 2021 年人均 GDP 设定的 WTP 阈值(37 658.70 美元/QALY);该研究指出,需在特瑞普利单抗价格下降 40% 以上时,联合方案才具成本-效果。严小雨等^[21]同样采用分区生存模型,结果表明,从中国卫生体系的角度出发,当 WTP 阈值为 257 094 元/QALY 时,特瑞普利单抗联合化疗方案相比安慰剂联合化疗方案可改善生存获益,并增加成本,ICER 为 38 083 元/QALY;其单因素敏感性分析同样识别出特瑞普利单抗的周期成本为关键影响因素。Fang 等^[27]从中国医疗保健系统角度出发,采用 Markov 模型,对特瑞普利单抗联合顺铂和紫杉醇对比顺铂联合紫杉醇治疗 EC 进行经济学评价,结果显示,TTP 方案(特瑞普利单抗+顺铂+紫杉醇)一线治疗的增量成本为 7 386.78 美元,增加了 0.26 QALY,ICER 为 28 348.42 美元/QALY,低于 WTP 阈值(36 257.91 美元/QALY),TTP 方案可能比 TP 方案(顺铂+紫杉醇)更具成本-效果。

3 讨论

近年来,免疫治疗发展迅速,已成为晚期恶性肿瘤患者的重要治疗手段,在临床治疗中,越来越多的免疫抑制剂联合化疗方案被应用于患者,显示出良好的疗效^[30-31]。本研究基于现有最佳证据对特瑞普利单抗治疗晚期 EC 进行 rHTA,对其有效性、安全性及经济性进行全方位和多角度的评估。

本研究结果显示,在有效性方面,特瑞普利

单抗联合化疗方案在晚期 EC 中显示出显著的生存获益;与单纯化疗方案相比,该方案可显著延长患者的 OS 和 PFS,表明死亡风险降低。此外,在 ORR 方面,特瑞普利单抗联合化疗方案也优于单纯化疗或其他免疫联合方案,疗效显著。然而,部分研究提示,在 PFS 方面,特瑞普利单抗联合化疗方案虽优于单纯化疗方案,但可能略逊于信迪利单抗或卡瑞利珠单抗联合化疗方案。总体而言,有效性证据支持特瑞普利单抗联合化疗方案作为晚期 EC 的一线治疗选择,尤其对于追求长期生存获益的患者。在安全性方面,与单纯化疗方案相比,特瑞普利单抗联合化疗方案导致的严重不良事件发生率无显著差异,且任何级别的不良事件均有发生,但与其他联合疗法相比,特瑞普利单抗联合化疗方案导致的不良事件发生率较低。对于严重的不良事件,虽然其发生率较低,但是应该密切关注、及时报告。在经济性方面,多数研究显示特瑞普利单抗联合化疗方案具有成本-效果优势。然而,部分研究指出,当对比安慰剂联合化疗方案时,特瑞普利单抗可能需要价格下降 40% 以上才能实现成本-效果。敏感性分析一致显示,特瑞普利单抗的成本是影响经济性的关键因素。

本研究也存在一定的局限性:①仅对纳入文献进行定性描述,未进行定量分析,故相关结论存在一定局限性;②由于纳入文献限制为中英文文献,研究结果可能存在一定的偏倚;本研究的有效性和安全性信息来自已发表的系统评价/Meta 分析的评价结果,可能没有考虑到未公开发表的阴性结果的情况;③纳入文献的质量均较低,可能会影响结果的可信度,部分研究并没有说明基金赞助的信息和是否有潜在的利益冲突,对研究数据的可信度造成一定影响。

综上所述,特瑞普利单抗治疗 EC 具有良好的有效性、安全性和经济性。

利益冲突声明:作者声明本研究不存在任何经济或非经济利益冲突。

参考文献

- 1 郑荣寿,孙可欣,张思维,等. 2015 年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2019, 41(1): 19-28. [Zheng RS, Sun KX, Zhang SW, et al. Report of cancer epidemiology in China,

- 2015[J]. Chinese Journal of Oncology, 2019, 41(1): 19–28.] DOI: [10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2019.01.008](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2019.01.008).
- 2 林恒娜, 顾秀瑛, 张思维, 等. 全球恶性肿瘤发病年龄分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2018, 40(7): 543–549. [Lin HN, Gu XY, Zhang SW, et al. Analysis on incidence and mean age at diagnosis for global cancer[J]. Chinese Journal of Oncology, 2018, 40(7): 543–549.] DOI: [10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2018.07.012](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2018.07.012).
- 3 郑荣寿, 陈茹, 韩冰峰, 等. 2022 年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2024, 46(3): 221–231. [Zheng RS, Chen R, Han BF, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022[J]. Chinese Journal of Oncology, 2024, 46(3): 221–231. DOI: [10.3760/cma.j.cn112152-20240119-00035](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112152-20240119-00035).
- 4 Zhu Y, Wen J, Li Q, et al. Toripalimab combined with definitive chemoradiotherapy in locally advanced oesophageal squamous cell carcinoma (EC-CRT-001): a single-arm, phase 2 trial[J]. Lancet Oncol, 2023, 24(4): 371–382. DOI: [10.1016/S1470-2045\(23\)00060-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(23)00060-8).
- 5 刘梦娜, 吴斌, 艾丹丹, 等. 药物快速卫生技术评估方法学研究——以抗肿瘤用药为例[J]. 中国药房, 2022, 33(11): 1386–1391. [Liu MN, Wu B, Ai DD, et al. Methodological study of rapid health technology assessment of drugs: taking antitumor drugs as an example[J]. China Pharmacy, 2022, 33(11): 1386–1391.] DOI: [10.6039/j.issn.1001-0408.2022.11.18](https://doi.org/10.6039/j.issn.1001-0408.2022.11.18).
- 6 李苗苗, 吴雪, 徐思敏, 等. 快速卫生技术评估的概况性综述[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(12): 3125–3135. [Li MM, Wu X, Xu SM, et al. Scoping review of rapid health technology assessment[J]. China Journal of Chinese Materia Medica, 2022, 47(12): 3125–3135.] DOI: [10.19540/j.cnki.cjcm.20220315.503](https://doi.org/10.19540/j.cnki.cjcm.20220315.503).
- 7 郭武栋, 刘梦娜, 潘伟, 等. 快速卫生技术评估国际经验介绍[J]. 中国医疗保险, 2022, (9): 124–127. [Guo WD, Liu MN, Pan W, et al. Introduction to international experience in rapid health technology assessment[J]. China Health Insurance, 2022, (9): 124–127.] DOI: [10.19546/j.issn.1674-3830.2022.9.026](https://doi.org/10.19546/j.issn.1674-3830.2022.9.026).
- 8 Hailey D. Toward transparency in health technology assessment: a checklist for HTA reports[J]. Int J Technol Assess Health Care, 2003, 19(1): 1–7. DOI: [10.1017/s0266462303000011](https://doi.org/10.1017/s0266462303000011).
- 9 Shea BJ, Reeves BC, Wells G, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both[J]. BMJ, 2017, 358: j4008. DOI: [10.1136/bmj.j4008](https://doi.org/10.1136/bmj.j4008).
- 10 Husereau D, Drummond M, Augustovski F, et al. Consolidated health economic evaluation reporting standards 2022 (CHEERS 2022) statement: updated reporting guidance for health economic evaluations[J]. Value Health, 2022, 25(1): 3–9. DOI: [10.1016/j.jval.2021.11.1351](https://doi.org/10.1016/j.jval.2021.11.1351).
- 11 李安娜, 夏铮铮, 蔡佳立, 等. CDK4/6 抑制剂一线治疗 HR+/HER2- 晚期乳腺癌的快速卫生技术评估[J]. 药物流行病学杂志, 2024, 33(9): 1017–1029. [Li AN, Xia ZZ, Cai JL, et al. CDK4/6 inhibitors in the first-line treatment of HR+/HER2-advanced stage breast cancer: a rapid health technology assessment[J]. Chinese Journal of Pharmacoepidemiology, 2024, 33(9): 1017–1029.] DOI: [10.12173/j.issn.1005-0698.202404064](https://doi.org/10.12173/j.issn.1005-0698.202404064).
- 12 Gao TT, Shan JH, Yang YX, et al. Comparative efficacy and safety of immunotherapy for patients with advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma: a systematic review and network Meta-analysis[J]. BMC Cancer, 2022, 22(1): 992. DOI: [10.1186/s12885-022-10086-5](https://doi.org/10.1186/s12885-022-10086-5).
- 13 Ma XL, Ding YF, Qian J, et al. Comparison of efficacy and safety of first-line chemoimmunotherapy in advanced esophageal squamous cell carcinoma: a systematic review and network Meta-analysis[J]. Clin Pharm Ther, 2023, 2023(10): 1–12. DOI: [10.1155/2023/3836855](https://doi.org/10.1155/2023/3836855).
- 14 Li ZC, Sun YT, Lai MY, et al. Efficacy and safety of PD-1 inhibitors combined with chemotherapy as first-line therapy for advanced esophageal cancer: a systematic review and network Meta-analysis[J]. Int Immunopharmacol, 2022, 109: 108790. DOI: [10.1016/j.intimp.2022.108790](https://doi.org/10.1016/j.intimp.2022.108790).
- 15 Nian Z, Zhao Q, He Y, et al. Efficacy and safety of first-line therapies for advanced unresectable oesophageal squamous cell cancer: a systematic review and network Meta-analysis[J]. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2024, 36(1): 30–38. DOI: [10.1016/j.clon.2023.09.011](https://doi.org/10.1016/j.clon.2023.09.011).
- 16 Noori M, Yousefi AM, Zali MR, et al. Predictive value of PD-L1 expression in response to immune checkpoint inhibitors for esophageal cancer treatment: a systematic review and Meta-analysis[J]. Front Oncol, 2022, 12: 1021859. DOI: [10.3389/fonc.2022.1021859](https://doi.org/10.3389/fonc.2022.1021859).
- 17 Gao Z, Huang S, Wang S, et al. Efficacy and safety of immunochemotherapy, immunotherapy, chemotherapy, and targeted therapy as first-line treatment for advanced and metastatic esophageal cancer: a systematic review and network Meta-analysis[J]. Lancet Reg Health West Pac, 2023, 38: 100841. DOI: [10.1016/j.lanwpc.2023.100841](https://doi.org/10.1016/j.lanwpc.2023.100841).
- 18 Chen W, Cao K, Zhang L, et al. Efficacy and safety evaluation of frontline immunotherapy combinations in advanced esophageal squamous cell carcinoma: a network Meta-analysis highlighting the value of PD-L1 expression positivity scores[J]. Front Immunol, 2024, 15: 1414753. DOI: [10.3389/fimmu.2024.1414753](https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1414753).
- 19 Tian JZ, Zhang L, Lin FY, et al. The efficacy and safety of PD-1 inhibitors combined with chemotherapy treatment for advanced esophageal cancer: a network Meta-analysis[J]. FFront Med (Lausanne), 2025, 11: 1515263. DOI: [10.3389/fmed.2024.1515263](https://doi.org/10.3389/fmed.2024.1515263).
- 20 Wang CL, Cai TZ, Wei JC, et al. Efficacy and safety of first-line immune checkpoint inhibitor combination therapies in patients with advanced esophageal squamous cell carcinoma: a network Meta-analysis[J]. Front Oncol, 2024, 14: 1369848. DOI: [10.3389/fonc.2024.1369848](https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1369848).
- 21 严小雨, 路云, 常峰, 等. 特瑞普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[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(12): 1637–1643. [Yan YX, Lu Y, Chang F, et al. Cost-effectiveness analysis of toripalimab plus chemotherapy as first line treatment for advanced esophageal squamous cell carcinoma[J]. Chinese Journal of Modern Applied Pharmacy,

- 2023, 40(12): 1637–1643.] DOI: [10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20230385](https://doi.org/10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20230385).
- 22 尹瑞华, 王庆华, 郑红娟, 等. 晚期食管鳞状细胞癌一线多种 PD-1 抑制剂免疫治疗策略的成本-效用分析 [J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2023, 30(2): 150–155. [Yin RH, Wang QH, Zheng HJ, et al. Cost-effectiveness analysis of multiple first-line PD-1 inhibitors immunotherapy strategies for advanced esophageal squamous cell carcinoma[J]. Chinese Journal of Cancer Biotherapy, 2023, 30(2): 150–155.] DOI: [10.3872/j.issn.1007-385x.2023.02.008](https://doi.org/10.3872/j.issn.1007-385x.2023.02.008).
- 23 赵怡佳, 刘瑞哲, 朱建红, 等. 特瑞普利单抗联合化疗一线治疗晚期或转移性食管鳞状细胞癌的成本-效果分析 [J]. 今日药学, 2023, 33(3): 200–206. [Zhao YJ, Liu RZ, Zhu JH, et al. Cost-effectiveness analysis of toripalimab combined with chemotherapy in the first-line treatment of advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma[J]. Pharmacy Today, 2023, 33(3): 200–206.] DOI: [10.12048/j.issn.1674-229X.2023.03.008](https://doi.org/10.12048/j.issn.1674-229X.2023.03.008).
- 24 Liu S, Dou L, Li S, et al. Cost-effectiveness analysis of PD-1 inhibitors combined with chemotherapy as first-line therapy for advanced esophageal squamous-cell carcinoma in China[J]. Front Pharmacol, 2023, 14: 1055727. DOI: [10.3389/fphar.2023.1055727](https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1055727).
- 25 Kang S, Wang X, Pan Z, et al. Cost-effectiveness analysis of toripalimab plus chemotherapy for patients with advanced esophageal squamous cell carcinoma in China[J]. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res, 2024, 24(2): 285–292. DOI: [10.1080/14737167.2023.2270159](https://doi.org/10.1080/14737167.2023.2270159).
- 26 Zheng Z, Fang L, Cai H, et al. Economic evaluation of toripalimab plus chemotherapy compared with chemotherapy as first-line treatment for advanced esophageal squamous cell carcinoma in China[J]. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res, 2023, 23(6): 683–690. DOI: [10.1080/14737167.2023.2206570](https://doi.org/10.1080/14737167.2023.2206570).
- 27 Fang R, Wang S, Liu Y, et al. Cost-effectiveness analysis of toripalimab plus paclitaxel and cisplatin as first-line treatment for advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma[J]. Adv Ther, 2023, 40(3): 1019–1030. DOI: [10.1007/s12325-022-02402-z](https://doi.org/10.1007/s12325-022-02402-z).
- 28 Xu K, Wu H, Zhou C, et al. Cost-effectiveness of toripalimab plus chemotherapy for advanced esophageal squamous cell carcinoma[J]. Int J Clin Pharm, 2023, 45(3): 641–649. DOI: [10.1007/s11096-023-01540-w](https://doi.org/10.1007/s11096-023-01540-w).
- 29 Zhang H, Li L, Feng L, et al. Biomarkers-based cost-effectiveness of toripalimab plus chemotherapy for patients with treatment-naive advanced non-small cell lung cancer[J]. Adv Ther, 2023, 40(11): 4945–4956. DOI: [10.1007/s12325-023-02679-8](https://doi.org/10.1007/s12325-023-02679-8).
- 30 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. DOI: [10.1038/s41591-022-02179-2](https://doi.org/10.1038/s41591-022-02179-2).
- 31 程艳双, 王娟, 金洁莹, 等. PD-1 抑制剂联合化疗治疗转移性鼻咽癌 1 例 [J]. 数理医药学杂志, 2024, 37(5): 392–397. [Cheng YS, Wang J, Jin JY, et al. PD-1 inhibitor combined with chemotherapy in the treatment of metastatic nasopharyngeal carcinoma: a case report[J]. Journal of Mathematical Medicine, 2024, 37(5): 392–397.] DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202403024](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202403024).

收稿日期: 2024 年 12 月 05 日 修回日期: 2025 年 10 月 21 日
本文编辑: 杨 燕 冼静怡