



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.03.012
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2019.03.012
Chinese Journal of General Surgery, 2019, 28(3):327-334.

· 临床研究 ·

基于 Markov 模型的纳武利尤单抗治疗化疗后失败的进展期胃癌的成本效果分析

韩佳杞, 佘龙江, 姚林利, 黄进

(中南大学湘雅医院 肿瘤科, 湖南 长沙 410008)

摘要

目的: 评价近期在国内批准上市的纳武利尤单抗治疗化疗后失败的进展期胃癌的成本效果。

方法: 采用 ATTRACTION-2 临床试验所获数据 (纳武利尤单抗组 330 例, 安慰剂组 163 例), 建立 Markov 模型模拟化疗失败后进展期胃癌的疾病过程。分析每组的成本、生命年 (LY) 以及质量调整生命年 (QALY), 然后计算增量成本效果比 (ICER), 并根据程序性细胞死亡配体 1 (PD-L1) 的表达进行了亚组分析。运用敏感度分析对参数进一步评估, 评价模型的稳定性。

结果: PD-L1 阳性的患者中, 纳武利尤单抗组总健康产出值 0.357 QALY (0.526 LY), 总成本 221 171 元; 安慰剂组总健康产出值 0.251 QALY (0.368 LY), 总成本 40 866 元, 纳武利尤单抗组相比安慰剂组的 ICER 为 1 700 991 元/QALY。PD-L1 阴性的患者中, 纳武利尤单抗组总健康产出值 0.545 QALY (0.845 LY), 总成本 333 195 元; 安慰剂组总健康产出值为 0.403 QALY (0.63 LY), 总成本为 90 285 元, 纳武利尤单抗组相比安慰剂组的 ICER 为 1 710 634 元/QALY。两组中纳武利尤单抗的 ICER 均大于意愿支付值 (178 980 元)。概率敏感度分析显示, 纳武利尤单抗具有成本效果性的概率为 0。一元敏感度分析提示纳武利尤单抗的价格对结果影响最大。

结论: 在当前中国医疗保障角度下, 纳武利尤单抗对比安慰剂在化疗失败的晚期胃癌患者治疗中不具有成本效果性, 但是纳武利尤单抗可以为这些患者带来生存获益, 通过开展慈善援助计划、纳入医保等措施可以提高其经济性。

关键词

胃肿瘤; 免疫疗法; 纳武利尤单抗; 费用效益分析

中图分类号: R735.2

Cost-effectiveness analysis of nivolumab in treatment of chemotherapy-refractory advanced gastric cancer based on Markov model

HAN Jiaqi, SHE Longjiang, YAO Linli, HUANG Jin

(Department of Oncology, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China)

Abstract

Objective: To evaluate the cost-effectiveness of nivolumab that has recently been approved for sale in China in treatment of chemotherapy-refractory advanced gastric cancer.

基金项目: 湖南省自然科学基金资助项目 (2018JJ3852)。

收稿日期: 2018-11-15; **修订日期:** 2019-02-14。

作者简介: 韩佳杞, 中南大学湘雅医院住院医师, 主要从事胃肠道肿瘤方面的研究。

通信作者: 黄进, Email: huangjinhy@126.com

Methods: Using the data obtained from the ATTRACTION-2 trial (330 cases for nivolumab group, and 163 cases for placebo group), Markov model was created for simulation of the disease development process of chemotherapy-refractory advanced gastric cancer. The costs, life-years (LY) and quality-adjusted life-years (QALY) in each group were analysed, then the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) was calculated to evaluate the cost-effectiveness, and subgroup analysis was also performed based on the expression of programmed death-ligand 1 (PD-L1). The variables were further valued by sensitivity analysis to assess the reliability of the model.

Results: Among PD-L1 positive patients, the overall health output gained in nivolumab group was 0.357 QALY (0.526 LY) at a cost of 221 171 yuan, and in placebo group was 0.251 QALY (0.368 LY) at a cost of 40 866 yuan; the ICER for the nivolumab group compared with placebo group was 1 700 991 yuan/QALY. Among PD-L1 negative patients, the overall health output gained in nivolumab group was 0.545 QALY (0.845 LY) at a cost of 333 195 yuan, and in placebo group was 0.403 QALY (0.63 LY) at a cost of 90 285 yuan; the ICER for the nivolumab group compared with placebo group was 1 710 634 yuan/QALY. The ICER values of nivolumab treatment were greater than that of willingness-to-pay (178 980 yuan) in both subgroups. The probabilistic sensitivity analysis showed that the possibility of cost-effectiveness of nivolumab was 0. One-way sensitivity analysis indicated that the most influential parameter was the price of nivolumab.

Conclusion: Nivolumab does not achieve cost-effectiveness compared to placebo for chemotherapy-refractory advanced gastric cancer at current health care environment in China. However, nivolumab can provide a survival benefit to the patients, and its economical effectiveness can be improved by means such as implementing charity care program and medical insurance coverage.

Key words

Stomach Neoplasms; Immunotherapy; Nivolumab; Cost-Benefit Analysis

CLC number: R735.2

中国在2016年发布的统计数据显示, 2009—2011年我国胃癌的发病率为679.1 (1/10万), 男性高于女性, 居恶性肿瘤发病率第2位^[1-2]。大多胃癌的患者早期症状不明显, 一经确诊大都处于中晚期。对于II期及III期的患者, 即使经过D₂手术切除及辅助治疗后, 复发转移风险依然很高^[3-5]。

纳武利尤单抗是一种人IgG4单克隆抗体, 可以阻断PD-1与其配体PD-L1结合, 恢复T细胞活化及产生细胞因子的功能, 进而达到抗肿瘤的作用^[6], 已被证实非小细胞肺癌、肾癌、头颈部鳞癌、黑色素瘤等多种癌症中有良好效果^[7-12]。近期, 纳武利尤单抗对比安慰剂在化疗失败后的晚期进展期胃癌患者中的随机双盲III期临床试验ATTRACTION-2数据证实, 与安慰剂 (生理盐水) 相比, 纳武利尤单抗的中位总生存 (OS) 时间延长1.12个月、中位无进展生存 (PFS) 时间延长0.16个月, 均优于安慰剂组^[13]。基于这项实验的结果, 纳武利尤单抗在日本被批准用于化疗后进展的、不可切除的晚期复发性胃癌。

2018年6月15日, 纳武利尤单抗在中国获得了

国家食品药品监督总局 (CFDA) 的批准上市, 然而, 尽管纳武利尤单抗为晚期胃癌患者带来更长的生存获益, 其高昂的价格也对患者家庭及社会造成了极大的经济负担, 如何合理有效地使用有限的医疗卫生资源是纳武利尤单抗上市后亟待解决的问题。对其进行药物经济学评价将成为上市后患者援助项目 (Patient Assistance Program, PAP)、医疗决策等参考的重要手段^[14-15]。因此, 本研究将从中国医疗保障角度出发, 以经济学为理论基础, 构建Markov模型评价纳武利尤单抗在化疗失败的进展期晚期胃癌患者中的成本效果性。

1 资料与方法

1.1 患者及分组

患者来源于以亚洲人群为主要研究对象的ATTRACTION-2临床试验^[13]。试验随机将符合条件的493例患者随机分为两组, 分别接受纳武利尤单抗治疗和安慰剂 (生理盐水) 治疗 (纳武利尤单抗组330例, 安慰剂组163例): 每2周接受

3 mg/kg的纳武利尤单抗或相同剂量的安慰剂治疗,每6周视为1个治疗周期,直至病情进展。根据RECIST 1.1标准在每个治疗周期进行1次CT或MRI检查进行疗效评估。两种组进展后的治疗方案根据ATTRACTION-2临床试验数据进行模拟,疗效及不良反应的评估是按照每两个治疗周期进行1次CT或MRI检查。

1.2 模型结构

运用TreeAge Pro 2011软件建立Markov模型,用来模拟晚期胃癌患者的疾病发展过程。模型分为纳武利尤单抗及安慰剂两个治疗组,并根据PD-L1的表达分亚组进行分析:PD-L1表达≥1%的患者定义为PD-L1阳性组;PD-L1表达<1%的患者定义为PD-L1阴性组。分析每组的总成本值,生命年(life years, LY)以及质量调整寿命年(quality adjusted life years, QALY),计算出组间的成本差异(ΔC)以及效用值的差异ΔE,从而根据公式最终计算得到增量成本效果比值(incremental cost-effectiveness ratio, ICER, ICER=ΔC/ΔE)。

根据晚期胃癌的疾病进展规律,将患者的疾病划分为3个状态,分别为PFS状态,进展(PD)状态以及死亡状态(图1)。综合考虑给药时间、治疗周期以及疗效评估的时间,将模型的周期定为6周,总模拟时间长度为10年,以确保所有患者在模型运行结束后大都处于死亡状态,从而模拟晚期胃癌疾病进展的全过程。

1.3 转移概率的计算

模拟各状态之间的转移概率所用的生存曲

线来自ATTRACTION-2临床试验数据并通过数学模型拟合的方式对其进行模拟及扩展。首先,运用取点软件Get Data Graph Digitizer (Version 2.25)对临床试验中Kaplan-Meier生存曲线进行取点,然后将其运用于胃癌生存模型的模拟中。采用Weibull分布对晚期胃癌患者进行生存模拟,因为其具有灵活性,被广泛的应用于癌症的生存模型的模拟中。参考Hoyle等^[16]的研究,运用R软件来实现对临床试验中所有生存曲线的Weibull拟合,得到两个参数Shape(γ)和Scale(λ)(表1),并基于这两个参数得到转移概率。具体方法如下:如果将t周期的OS设为S(t),那么可将特定的t周期的死亡转移概率(M)表示为:

$$M = \frac{S(t) - S(t+1)}{S(t)}$$

那么, S(t)又可以表示为: $S(t) = \exp(-\lambda t^\gamma)$ (λ>0; γ>0)。最终,可以在Markov模型中将每个周期的死亡转移概率表示为: $1 - \exp[\text{Scale} * (\text{_stage})^\gamma - \text{Scale} * (\text{_stage}+1)^\gamma]$ (_stage表示Markov周期)。用同样的方法,可以分别对两治疗组的PFS曲线进行Weibull拟合。

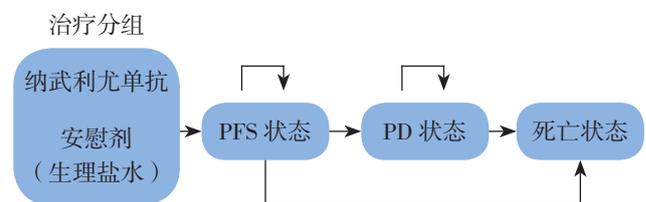


图1 模拟晚期胃癌的疾病进展过程的 Markov 模型
Figure 1 Markov model illustrating the development process of advanced gastric cancer

表1 两种治疗方式 PFS 曲线以及 OS 曲线 Weibull 模拟的参数

Table 1 Parameters of Weibull simulation for PSF and OS curves of the two treatment methods

参数	Shape (γ) [均值(标准误)]	Scale (λ) [均值(标准误)]	调整系数
PFS			
纳武利尤单抗	0.745 49 (0.045 71)	0.577 24 (0.036 23)	0.991 524 8
安慰剂	0.965 99 (0.066 95)	0.803 75 (0.040 80)	0.995 902 0
OS (PD-L1 阳性)			
纳武利尤单抗	1.555 67 (0.171 89)	0.093 82 (0.024 50)	0.976 140 1
安慰剂	1.596 70 (0.251 96)	0.170 79 (0.050 12)	0.981 840 4
OS (PD-L1 阴性)			
纳武利尤单抗	0.968 77 (0.055 30)	0.153 68 (0.016 85)	0.985 014 2
安慰剂	0.878 69 (0.051 37)	0.254 70 (0.023 86)	0.987 845 1

1.4 成本和效用值

本研究中国医疗保障的角度出发,计算直接

医疗成本。直接医疗成本主要包括药品的费用、给药成本、不良反应的处理以及相关检查的成

本。给药的方案参考临床试验数据，参照中国人的平均体质量60 kg来计算给药的剂量。纳武利尤单抗的价格采用在中国上市的价格。不良反应的成本引用自Chongqing等^[17]发表的基于中国角度出发的成本效果分析的文章。不良反应的发生率引用临床试验的数据，且仅计算了3级以及3级以上的严重的需要住院处理的不良反应（表2）^[18]。随访的费用包括CT或MRI及实验室检查的费用，随访的方案为每6周进行1次CT或MRI检查，共10次，之后每12周进行1次检查直至病情进展。实验室检查为每个给药周期1次。其费用均来源于国内大型三甲医院。进展后的用药方案及随访方案均引用临床试验的数据。

晚期胃癌PFS及PD状态的效用值分别为0.797和0.577，数据参考Chen等^[19]已经发表的文章（表2）。根据中国药物经济学指南采用3%的贴现率；意愿支付值（WTP）为3倍的人均国内生产总值（GDP）值（178 980元），人均GDP的值来自国家统计局发表的2017年的数据为59 660元（8 836美元）^[20]。

表 2 成本、效用值以及不良反应发生率的参数值及其分布
Table 2 Values and distributions of costs, utilities and risks of adverse events

参数	平均值	范围	分布
单位成本（元/周期）			
纳武利尤单抗 ¹⁾	55 326	44 260.8~66 391.2	对数正态分布
生理盐水	15	9~21	对数正态分布
给药及住院费	402	321~495	对数正态分布
支持治疗	29 385	21 234~41 967	对数正态分布
实验室检查 ¹⁾	1 410	1 128~1 692	对数正态分布
影像学检查 ²⁾	800	400~1200	γ 分布
主要不良反应成本（3、4级）（元）			
乏力、食欲下降	767	690~844	对数正态分布
腹泻	295	190~363	对数正态分布
纳武利尤单抗组不良反应发生率（3、4级）（元）			
乏力、食欲下降	0.02	0.016~0.024	β 分布
腹泻	0.01	0.008~0.012	β 分布
安慰剂组不良反应发生率（3、4级）（元）			
乏力、食欲下降	0.02	0.016~0.024	β 分布
腹泻	0	0	β 分布
效用值			
PFS 状态	0.797	0.638~0.956	β 分布
PD 状态	0.577	0.462~0.692	β 分布

注：1) 假设范围波动在均值 $\pm 20\%$ ；2) 假设范围波动在均值 $\pm 50\%$

Note: 1) Assumed vary in range $\pm 20\%$; 2) Assumed vary in range $\pm 50\%$

1.5 敏感度分析

模型的稳定性通过一元敏感度和概率敏感度

来检验。一元敏感度分析比较13个参数，其结果用龙卷风图表示。概率敏感度分析将各参数在所建立的模型中以蒙特卡罗模拟的方法将模型运行1 000次。结果以散点图和成本效果可接受曲线的形式表示。敏感度分析所用到的参数变化范围及特征分布见表2。

2 结果

2.1 基线结果

在Markov模型运行10年后显示，纳武利尤单抗组以及安慰剂组患者几乎全部处于死亡状态。在基线结果中统计并展示了两种治疗方案及根据PD-L1的表达状态分类的亚组在无进展及进展状态的成本、总成本、LY、QALY、增量成本值、增量效果值以及ICER，结果显示在表格中（表3）。对于PD-L1阳性的患者，接受纳武利尤单抗治疗总体的健康产出值为0.357 QALY（0.526 LY），总成本为221 171元；接受安慰剂治疗的患者总体的健康产出值为0.251 QALY（0.368 LY），总成本为40 866元，由此得到纳武利尤单抗组相比安慰剂组的ICER值为1 700 991元/QALY。对于PD-L1阴性的患者，接受纳武利尤单抗治疗总体的健康产出值为0.545 QALY（0.845 LY），总成本为333 195元；接受安慰剂治疗的患者总体的健康产出值为0.403 QALY（0.63 LY），总成本为90 285元，由此得到纳武利尤单抗组相比安慰剂组的ICER值为1 710 634元/QALY。

表 3 基线结果

Table 3 Baseline results

参数	PD-L1 阳性组		PD-L1 阴性组	
	纳武利尤单抗	安慰剂	纳武利尤单抗	安慰剂
每周期 PFS 状态的成本（元）	57 594	2 641	57 594	2 641
每周期 PD 状态的成本（元）	39 537	21 678	39 537	21 678
总成本（元）	221 171	40 866	333 195	90 285
总 LY	0.526	0.368	0.845	0.630
QALY	0.357	0.251	0.545	0.403
增量成本值（元）	180 305	—	242,910	—
增量 LY	0.158	—	0.215	—
增量 QALY	0.106	—	0.142	—
ICER（元/LY）	1 141 170	—	1 129 814	—
ICER（元/QALY）	1 700 991	—	1 710 634	—

2.2 敏感度分析结果

一元敏感度分析的结果用龙卷风图的形式表示(图2)。从图中可以看出,纳武利尤单抗的价格是对结果ICER值影响最大的变量;PD-L1阳性组中(图2A),当使用纳武利尤单抗治疗2周的价格在14 753.6~22 130.4元范围变化时,ICER值随之在1 388 949~2 018 025元/QALY的范围变化;

同时PD-L1阴性组中(图2B),当使用纳武利尤单抗治疗2周的价格在14 753.6~22 130.4元范围变化时,ICER值随之在1 388 204~2 033 049元/QALY的范围变化。此外,PD状态的效用值、PFS状态的效用值均为对结果影响较大的参数。但各项参数在规定的范围内波动时,其ICER值始终大于WTP(178 980元)。

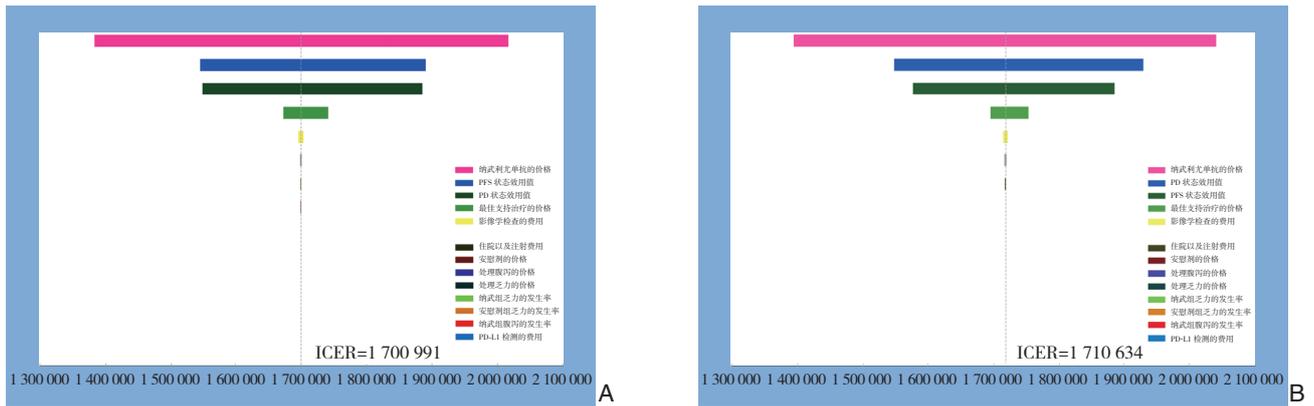


图2 一元敏感度分析龙卷风图 A: PD-L1 阳性组; B: PD-L1 阴性组
Figure 2 Tornado diagram of one-way sensitivity analysis A: PD-L1 positive group; B: PD-L1 negative group

概率敏感度分析散点图显示,所有的点所代表的ICER值均高于WTP值,无论对于PD-L1阳性还是PD-L1阴性的患者,使用纳武利尤单抗治疗均不具有成本效果性(图3)。从概率敏感度分析可接受曲线图中可以看出,PD-L1阳性组中,当

WTP>1 691 500元时,纳武利尤单抗相比安慰剂是更具有成本效果性的(图4A);在PD-L1阴性组中,当WTP>1 789 800元时,纳武利尤单抗相比安慰剂更具有成本效果性(图4B)。

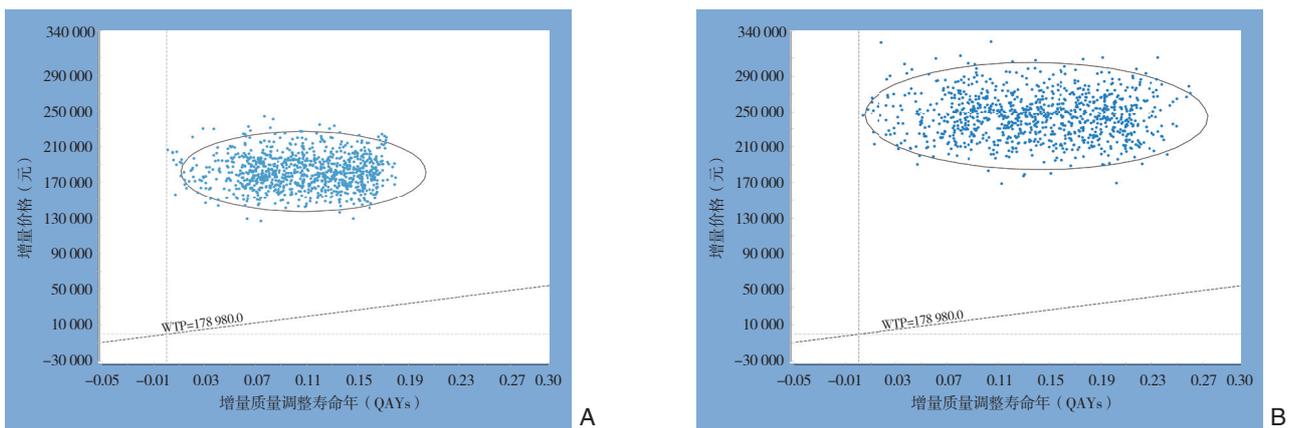


图3 概率敏感度分析结果图(斜虚线代表中国的WTP值;椭圆表示95%的范围) A: PD-L1 阳性组; B: PD-L1 阴性组
Figure 3 The results of probabilistic sensitivity analysis (the diagonal dotted line representing the WTP threshold in China; the ellipses representing the range of 95% distribution) A: PD-L1 positive group; B: PD-L1 negative group

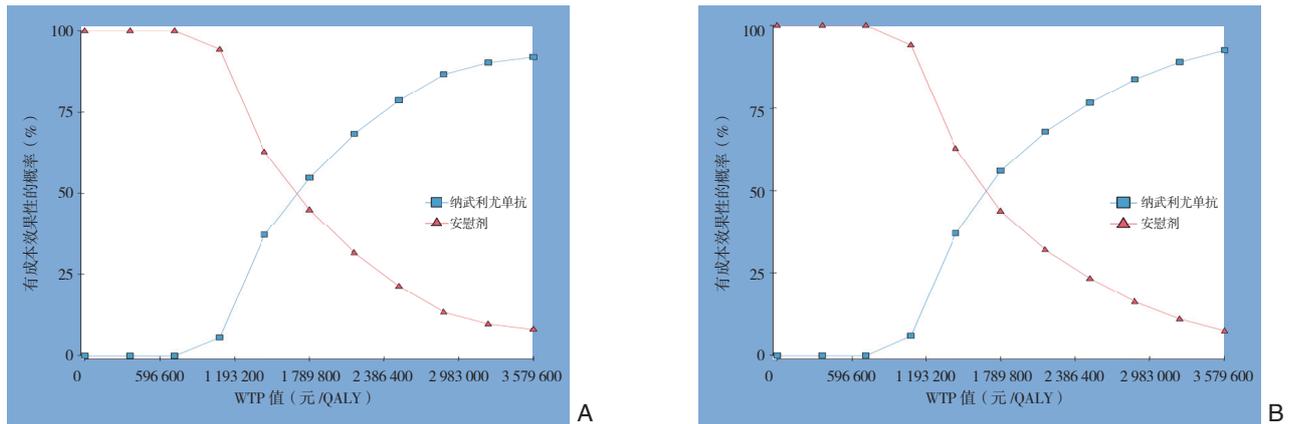


图 4 成本效果的可接受曲线图, 在不同的 WTP 值下的优势策略 A: PD-L1 阳性组; B: PD-L1 阴性组

Figure 4 Acceptability curves of cost-effectiveness, and dominant strategy at different WTP thresholds A: PD-L1 positive group; B: PD-L1 negative group

3 讨论

胃癌在我国发病率高, 目前胃癌的早期诊断率平均只有10%左右, 致使我国进展期、晚期胃癌患者比例大^[21-23]。然而由于晚期胃癌预后相对较差, 疗效欠佳, 加之高昂的医疗费用, 已发表的文献显示许多新药物在没有医保报销和慈善援助的情况下几乎没有成本效果性^[24-25]。Chen等^[19]结合中国的国情进行了阿帕替尼在晚期胃癌患者中的成本效果分析研究, 结果显示阿帕替尼不具有成本效果性: ICER=90 154美元/QALY; WTP=23 700美元/QALY。随即, 阿帕替尼在中国开展了相应的PAP, Bai等^[26]考虑了阿帕替尼的援助计划后研究结果表明阿帕替尼具有成本效果性: ICER=21 132美元/QALY; WTP=22 200美元/QALY。

今年, 纳武利尤单抗率先通过了CFDA的批准成为中国大陆地区第一个获批的免疫治疗药物, 上市后的售价也是远远低于美国、香港及日本地区。然而, 结合中国的国情, 免疫治疗仍然给患者及社会资源带来了一定的负担。为了提高纳武利尤单抗在中国上市后的可及性、公平性, 使其发挥更大的社会价值, 改善医药卫生资源的配置效率, 为临床医生的决策提供参考, 笔者规范的使用药物经济学评价的方法, 从中国的国情出发来评价纳武利尤单抗的成本效果性。

本研究建立了一个基于ATTRACTION-2临床实验数据的Markov模型来模拟晚期胃癌患者疾病的整个过程, 通过输入成本、效果等参数运算得

出纳武利尤单抗对比安慰剂的成本效果性。根据临床试验的设计及PD-L1表达量对其进行亚组分析。从模型运行的基线结果看, PD-L1阳性患者中, 纳武利尤单抗的治疗增加了0.106 QALY的健康产出, 但同时增加了180 305元的经济负担; PD-L1阴性患者中, 纳武利尤单抗的治疗增加了0.142 QALY的健康产出, 同时增加242 910元的经济负担, 得出两个亚组的ICER值差别并不大。换句话说, PD-L1是否阳性并不是影响其成本效果性的主要原因。此外, 基线结果提示PD-L1阳性的两组患者的健康产出均低于PD-L1阴性组, 且与临床试验数据相吻合, 进一步验证了模型的准确性。结合临床试验的结果可以得出PD-L1的高表达可能提示预后相对较差, 但对于纳武利尤单抗疗效的影响较小, 因此FDA批准纳武利尤单抗应用于化疗失败的进展期晚期胃癌患者时, 没有限定PD-L1阳性的条件。

一元敏感度分析的结果表明, 两个亚组中, 影响模型运算结果的最主要的因素是纳武利尤单抗药物的价格。但是在每一个变量的变化范围内, ICER值均高于WTP值, 对最终的结论并没有影响, 这也证明了本研究模型的稳定性。纳武利尤单抗药物的成本远远高于安慰剂, 是导致其不具有成本效果性的主要原因。既往研究^[26]表明阿帕替尼的PAP使患者所负担的药物成本降低, 从而使其具有了一定的经济性优势。同样的, 纳武利尤单抗在中国上市后也可以通过积极实施PAP, 纳入医保报销等措施来降低患者的经济负担, 从而增加纳武利尤单抗的推广率及经济性。概率敏

感度分析得到的可接受曲线提示基于当前的中国基本国情即WTP值为178 980元时,纳武利尤单抗是没有成本效果性的。但是,少数经济发达的地区以及少数高收入人群的意愿支付值高于平均水平,为了获得更佳的治疗疗效,也推荐其使用纳武利尤单抗进行治疗。

本研究也存在一些局限性。首先,与大多数的成本效果研究一样,本研究基于已经发表的临床试验数据进行建模,而不是前瞻性的收集数据,然而,这种方法的好处是数据量大且规范性适用性更优。第二,本模型中应用的健康效用估计虽然来源于以前发表的晚期胃癌药物经济模型,但仍有可能无法准确的反映当前模型中的假设人群。第三,虽然尽可能准确的模拟真实的临床情况,但仍无法全面的模拟。免疫治疗的疗效评估也存在一定特殊性,假性进展、新发病灶、延期效应等都是免疫治疗的特殊现象,而ATTRACTION-2试验采用的仍是实体瘤常用的RECIST标准,或许会对结果有一定的影响。最后,在本研究中没有纳入肿瘤突变负荷(TMB)、微卫星不稳定性(MSI)的状态和检测,主要是因为缺乏相关的研究数据,而且对于这类检测以及状态对纳武利尤单抗疗效的影响缺乏统一的标准。随着相关研究的深入,后续的研究也会将更多影响因素纳入构建模型。

参考文献

- [1] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2):115-132. doi:10.3322/caac.21338.
- [2] Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in globocan 2012[J]. *Int J Cancer*, 2015, 136(5):E359-386. doi:10.1002/ijc.29210.
- [3] Noh SH, Park SR, Yang HK, et al. Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin for gastric cancer after d2 gastrectomy (classic): 5-year follow-up of an open-label, randomised phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2014,15(12):1389-1396. doi:10.1016/S1470-2045(14)70473-5.
- [4] 阴法文,尚磊,张传宝,等.进展期胃癌患者全胃切除D2淋巴结清扫微创手术效果研究[J]. *中国普通外科杂志*, 2015, 24(11):1636-1639. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.11.029.
Yin FW, Shang L, Zhang CB. Effect of minimally invasive total gastrectomy and D2 lymph nodes dissection for advanced gastric cancer[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2015, 24(11):1636-1639. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.11.029.
- [5] Cunningham SC, Kamangar F, Kim MP, et al. Survival after gastric adenocarcinoma resection: eighteen-year experience at a single institution[J]. *J Gastrointest Surg*, 2005, 9(5):718-725. doi:10.1016/j.gassur.2004.12.002.
- [6] Sharma P, Allison JP. Immune checkpoint targeting in cancer therapy: Toward combination strategies with curative potential[J]. *Cell*, 2015, 161(2):205-214. doi:10.1016/j.cell.2015.03.030.
- [7] Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(19):1803-1813. doi:10.1056/NEJMoa1510665.
- [8] Janjigian YY, Bendell J, Calvo E, et al. CheckMate-032 Study: Efficacy and Safety of Nivolumab and Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients With Metastatic Esophagogastric Cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(28):2836-2844. doi:10.1200/JCO.2017.76.6212.
- [9] Shitara K, Ozguroglu M, Bang YJ, et al. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (keynote-061): A randomised, open-label, controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2018, 392(10142):123-133. doi:10.1016/S0140-6736(18)31257-1.
- [10] Ferris RL, Blumenschein G Jr, Fayette J, et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(19):1856-1867. doi:10.1056/NEJMoa1602252.
- [11] Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(1):23-34. doi:10.1056/NEJMoa1504030.
- [12] Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(17):1627-1639. doi:10.1056/NEJMoa1507643.
- [13] Kang YK, Boku N, Satoh T, et al. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ono-4538-12, attraction-2): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2017, 390(10111):2461-2471. doi:10.1016/S0140-6736(17)31827-5.
- [14] Cho SK, Hay JW, Barzi A. Cost-effectiveness analysis of regorafenib and tas-102 in refractory metastatic colorectal cancer in the united states[J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2018, 17(4):e751-761. doi:10.1016/j.clcc.2018.08.003.
- [15] Shah-Manek B, Galanto JS, Nguyen H, et al. Value Frameworks for the Patient-Provider Interaction: A Comparison of the ASCO

- Value Framework Versus NCCN Evidence Blocks in Determining Value in Oncology[J]. *J Manag Care Spec Pharm*, 2017, 23(6-a Suppl):S13–20. doi:10.18553/jmcp.2017.23.6-a.s13.
- [16] Hoyle MW, Henley W. Improved curve fits to summary survival data: Application to economic evaluation of health technologies[J]. *BMC Med Res Methodol*, 2011, 11:139. doi:10.1186/1471-2288-11-139.
- [17] Chongqing T, Liubao P, Xiaohui Z, et al. Cost-utility analysis of the newly recommended adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer patients in the 2011 chinese national comprehensive cancer network (nccn) clinical practice guidelines in oncology: Gastric cancer[J]. *Pharmacoeconomics*, 2014, 32(3):235–243. doi:10.1007/s40273-013-0065-2.
- [18] Carlson JJ, Garrison LP, Ramsey SD, et al. The potential clinical and economic outcomes of pharmacogenomic approaches to egfr-tyrosine kinase inhibitor therapy in non-small-cell lung cancer[J]. *Value Health*, 2009, 12(1):20–27. doi:10.1111/j.1524-4733.2008.00415.x.
- [19] Chen HD, Zhou J, Wen F, et al. Cost-effectiveness analysis of apatinib treatment for chemotherapy-refractory advanced gastric cancer[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2017, 143(2):361–368. doi:10.1007/s00432-016-2296-z.
- [20] 中华人民共和国国家统计局. 中华人民共和国2017年国民经济和社会发展统计公报[EB]. 2018-2-28, http://www.stats.gov.cn/tjsj/zxfb/201802/t20180228_1585631.html.
National Bureau of statistics of the People's Republic of China. Statistical bulletin of national economic and social development in China (2017)[EB]. 2018-2-28, http://www.stats.gov.cn/tjsj/zxfb/201802/t20180228_1585631.html.
- [21] 陈冠阳, 陈子华, 袁伟杰, 等. 肝X受体 α 与蛋白酶体激活因子28 γ 在胃癌中的表达及其对胃癌细胞生长的影响[J]. *中国普通外科杂志*, 2018, 27(10):1295–1303. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2018.10.012.
Chen GY, Chen ZH, Yuan WJ, et al. Expressions of liver X receptor α and proteasome activator 28 γ in gastric cancer and their effects on growth of gastric cancer cells[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2018, 27(10):1295–1303. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2018.10.012.
- [22] 徐宏智, 曾家耀, 吴卫. 胃癌肝转移的外科治疗研究新进展[J]. *中国普通外科杂志*, 2016, 25(10):1500–1505. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.10.022.
Xu HZ, Zeng JY, Wu W. Surgical treatment of gastric cancer liver metastasis: recent research progress[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2016, 25(10):1500–1505. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.10.022.
- [23] 沈华, 黄进, 胡华斌, 等. 改良DCF方案一线治疗晚期胃癌患者的临床观察[J]. *中国普通外科杂志*, 2013, 22(10):1266–1270. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2013.10.007.
Shen H, Huang J, Hu HB, et al. Clinical observation of modif ed DCF regimen for frst-line treatment of advanced stomach cancer[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2013, 22(10):1266–1270. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2013.10.007.
- [24] Wu B, Gu X, Zhang Q. Cost-effectiveness of osimertinib for EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer after progression following first-line EGFR tki therapy[J]. *J Thorac Oncol*, 2018,13(2):184–193. doi:10.1016/j.jtho.2017.10.012.
- [25] Wan XM, Peng LB, Ma JA, et al. Economic evaluation of nivolumab as a second-line treatment for advanced renal cell carcinoma from us and chinese perspectives[J]. *Cancer*, 2017, 123(14):2634–2641. doi:10.1002/cncr.30666.
- [26] Bai Y, Xu Y, Wu B. Cost-effectiveness and budget impact analysis of apatinib for advanced metastatic gastric cancer from the perspective of health insurance system[J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2017, 2017:2816737. doi:10.1155/2017/2816737.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式: 韩佳杞, 余龙江, 姚林利, 等. 基于Markov模型的纳武利尤单抗治疗化疗后失败的进展期胃癌的成本效果分析[J]. *中国普通外科杂志*, 2019, 28(3):327–334. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.03.012

Cite this article as: Han JQ, She LJ, Yao LL, et al. Cost-effectiveness analysis of nivolumab in treatment of chemotherapy-refractory advanced gastric cancer based on Markov model[J]. *Chin J Gen Surg*, 2019, 28(3):327–334. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.03.012