

原发性肺癌卫生经济学评价模型结构研究

陈丽萍¹, 陶立波²

(1. 中山大学药学院, 广东 广州 510006; 2. 北京大学医学部, 北京 100191)

摘要: [目的] 卫生经济学评价模型是在肺癌相关卫生经济学评价中广泛使用的技术, 全文主要阐述了已有研究中肺癌评价模型的共性和个性规律。[方法] 系统检索国内外已发表的肺癌卫生经济学评价文献, 比较分析不同研究中模型架构的特点, 对文献中出现的决策树模型、马尔可夫模型、分区生存模型进行解析和比较。[结果] 共纳入 24 篇国内外肺癌经济学评价文献, 马尔可夫模型最常见, 不同的研究在 3 状态的基础上发展出 4、5、6 甚至更多状态的模型以突出技术特点。马尔可夫决策模型适用于个体化决策治疗, 以辅助决策不同治疗方案的经济性。分区生存模型架构一般为 3 个状态, 常用于晚期或转移性癌症干预的评价。[结论] 不同模型类型和结构对应于不同研究设计, 应以合理反映疾病进程、符合所研究卫生技术的特点为目的来构建。

关键词: 肺肿瘤; 卫生经济学评价; 模型

中图分类号: R734.2

文献标识码: A

文章编号: 1004-0242(2020)04-0278-07

doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2020.04.A007

Construction of Economic Evaluations Models for the Treatment of Lung Cancer

CHEN Li-ping¹, TAO Li-bo²

(1. School of Pharmaceutical Sciences, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510006, China;

2. Peking University Health Science Center, Beijing 100191, China)

Abstract: [Purpose] To describe and summarize the construction of economic evaluation models for the treatment of lung cancer. [Methods] In this study we reviewed the decision tree models, Markov models and partitioned survival models for lung cancer treatment based on systematic literature review. [Results] Twenty-four studies were included according to the inclusion and exclusion criteria. Markov model was used more widely than decision tree model and partitioned survival model. Different Markov models have been developed with 4, 5, 6 or more states according to the characteristics of medical technologies analyzed. Markov model is usually used to evaluate different therapeutic strategies for lung cancer in general; while partitioned survival model, with 3 states mostly, is usually used for treatment of advanced or metastatic lung cancer. [Conclusion] The structure of economic evaluation model should be constructed according to the disease process and the medical techniques used.

Key words: lung neoplasms; health economic evaluation; model

原发性肺癌是全球范围内发病率和死亡率最高的恶性肿瘤之一, 其预后差、死亡率高, 给人类社会带来沉重的疾病负担^[1]。在我国, 原发性肺癌是近 30 年来发生率增长最快的恶性肿瘤。据全国肿瘤登记中心统计数据显示, 2014 年肺癌新发病例约 78 万例(发病率为 57.13/10 万), 死亡病例约 63 万例(死亡率为 45.80/10 万), 且呈逐年增加趋势, 其防治形

势不容忽视^[2-4]。

原发性肺癌的治疗方法多样, 包括手术、放疗、化疗、靶向治疗和肿瘤免疫治疗等。近年来随着靶向和免疫治疗等新技术的推广应用, 在提高疗效和生存时间的同时, 医疗费用也迅速上涨, 因此肺癌医疗技术的经济学评价备受关注。

决策分析模型是肺癌经济学评价中常用的技术, 包括常见的决策树模型和马尔可夫模型, 以及近年来应用增多的分区生存模型。评价模型构建的合

收稿日期: 2019-06-25; 修回日期: 2019-08-06

通信作者: 陶立波, E-mail: taolibob@hsc.pku.edu.cn

理与否,将对研究质量产生重要影响。在不同的研究中,模型的框架设置往往不尽相同,这其中的规律值得挖掘和归纳。为此,本文检索了国内外肺癌相关卫生经济学评价文献,归纳不同研究中模型构建的方法 and 特点,提取共性、分析个性,从而为规范我国的肺癌卫生经济学评价、提高相关研究质量提供参考和支持。

1 资料与方法

本研究通过检索国内外肺癌相关卫生经济学评价文献,对文献中使用的模型技术的架构进行比较和分析,从而对原发性肺癌模型构建的方法和规律进行归纳总结。

研究中检索了中国期刊网全文数据库、万方数据库、PubMed 和 Web of Science 数据库,检索的文献发表时间为 2004 年 1 月 1 日至 2019 年 5 月 20 日。根据不同文献数据库检索式的特点制定相应的检索策略。中文检索词包括:肺癌、非小细胞肺癌、小细胞肺癌、肺部肿瘤、经济学、经济性、最小成本、成本效果、成本效用、成本效益、经济负担、模型;英文检索词包括:“lung cancer”“economic evaluation”“cost-effectiveness”“cost-utility”“cost-benefit”“model”“simulation”。

由 2 位研究者按以下纳入、排除标准独立筛选文献和提取数据。文献纳入标准:①国内外公开发表的肺癌临床干预相关的卫生经济学评价研究;②文种为中文或英文;③基于模型技术的卫生经济学评价研究;④研究对象为确诊的肺癌患者,分型和分期不限;⑤干预措施与对照选择不限。排除标准:①研究类型为综述等非经济学评价研究;②未采用模型技术的研究。对检出的文献,经比较去除重复者,阅读标题和摘要进行初筛,排除不符合纳入标准的文献。对初筛得到的文献进行全文阅读,从方法

学的角度对模型结构、数据和一致性进行评价并确定最终纳入分析的文献。

对纳入的文献进行内容和数据提取。由于本研究重点关注模型的类型和构架,因此数据提取内容主要为:①决策问题和研究设计;②模型类型;③模型设计,包括模型结构、状态设定、研究角度和研究时限。

模型结构评价标准:①模型结构与临床实际情况的一致性及相关证据支持;②模型参数与结构的匹配程度;③模型结构所描述的因果关系的合理性;④对于该研究的目标、角度和范围,模型的结构假设透明度及合理性^[5-6]。

2 结果

2.1 文献检索结果

经检索,获取非小细胞肺癌(NSCLC)的经济学评价文献 146 篇(中文)和 262 篇(英文),小细胞肺癌(SCLC)获取 86 篇文献(均为英文)。经初筛后,68 篇非小细胞肺癌文献和 7 篇小细胞肺癌文献进入复筛。最后纳入研究的有决策树模型 4 篇、马尔可夫模型 10 篇和分区生存模型 10 篇(Figure 1, Table 1~3)。

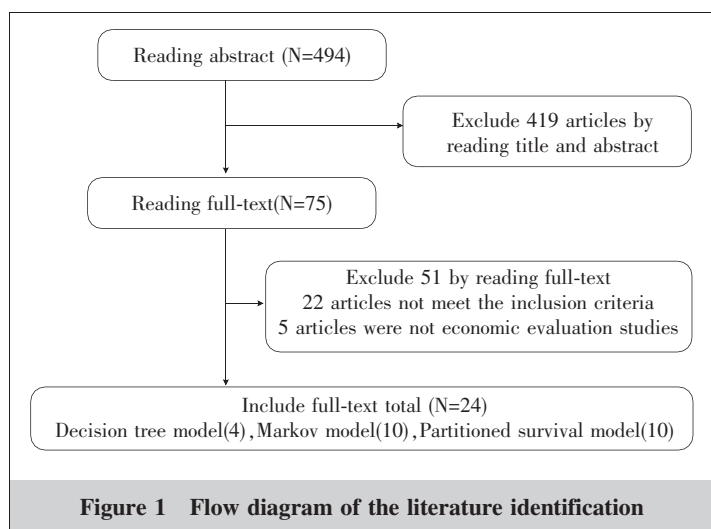


Table 1 Summary of decision tree model for lung cancer

Type	Studies	Perspective	Data sources	Health states
NSCLC	Doble 2017 ^[7]	Payer	Trial data and published literature	Progression-free, progression, death
	Wu 2018 ^[8]	Payer	Trial data and published literature	Progression-free, progression, death
	Gu 2019 ^[9]	Healthcare system	Trial data and published literature	Progression-free, progression, death
	Cai 2019 ^[10]	Healthcare system	Trial data, published literature and local drug pricing database	Progression-free, progression, death

Table 2 Summary of Markov model for lung cancer

Types	Studies	Perspective	Data sources	Health states
NSCLC	Zeng 2014 ^[11]	Healthcare system	Trial data and published literature	Progression-free, progression, death
	Lu 2018 ^[12]	Payer	Trial data and published literature	Progression-free, progression, death
	Liu 2013 ^[13]	Healthcare system	Trial data, published literature, hospital and public sources	Stable, progression and death
	Zhao 2013 ^[14]	Healthcare system	Trial data, published literature, hospital and public sources	Progression-free, progression, death
	Kang 2013 ^[15]	Society	Published literature	Stable, response, progression and death
	Guan 2019 ^[16]	Healthcare system	Trial data, clinical expert opinions and published literature	Progression-free(PF) without central nervous system(CNS) progression, PF with CNS progression, progression (PP) without CNS progression, PP with CNS progression, and death
	Wu 2019 ^[17]	Public payer	Trial data, medical record and published literature	First-line PFS without CNS metastases, first-line PFS with CNS metastases, second-line PFS without CNS metastases, second-line PFS with CNS metastases, progressed survival(PS) and death
SCLC	Loveman 2010 ^[18]	Health and social service	Trial data and published literature	Progression-free, progression, death
	Zhou 2018 ^[19]	Society	Trial data and published literature	Progression-free, progression, death
	Groot 2006 ^[20]	Society	Published literature and clinical expert opinions	Stable, response, progression and death

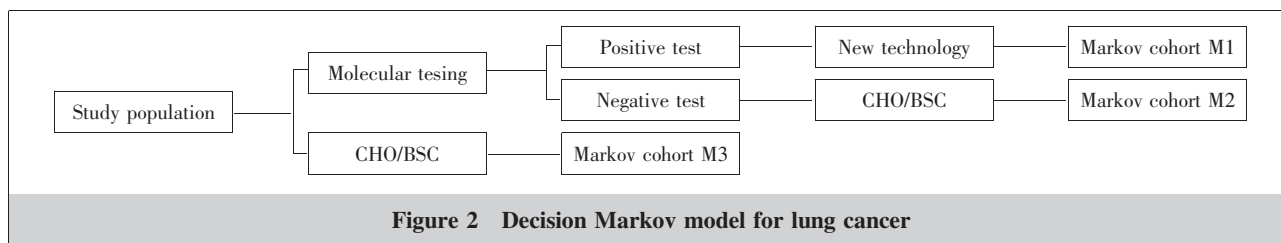
Table 3 Summary of partitioned survival model for lung cancer

Types	Studies	Perspective	Data sources	Health states
NSCLC	Hurry 2016 ^[21]	Healthcare system	Trial data, database and published literature	Progression-free, progression, death
	Pignata 2017 ^[22]	Payer and affected patients	Trial data and published literature	Progression-free, progression, death
	Taipale 2017 ^[23]	Payer	Trial data and published literature	Progression-free, progression, death
	Bertranou 2018 ^[24]	Payer	Trial data, published literature and public sources	Progression-free, progression, death
	Tan 2018 ^[25]	Payer	Trial data, database and published literature	Progression-free, progression, death
	Carlson 2018 ^[26]	Payer	Trial data and published literature	Progression-free, progression, death
	Chouaid 2019 ^[27]	Healthcare system	Trial data and published literature	Progression-free, progression, death
	Insinga 2019 ^[28]	Payer	Trial data, published literature and database	Progression-free, progression, death
	Ondhia 2019 ^[29]	Healthcare system	Trial data, published literature and public sources	Progression-free, progression, death
SCLC	Patrice 2018 ^[30]	Payer	Trial data and published literature	Progression-free, progression, death

2.2 决策树模型架构分析

卫生技术评价中,决策树模型利用医疗技术不同阶段的效果和成本来构建决策路径。决策路径由决策起点、所评价的医疗技术和对照策略组成决策节点、所有可能发生的机会节点和决策终点构成。肺癌的决策树模型终点常由 Markov 队列代替,以得到各路径下长期的健康产出和成本。该方法在肺癌干预措施的经济性研究中常用于影像学检查、术后辅助化疗、基因检测方法,辅助选择不同诊疗策略,特别是靶向药物的治疗策略,患者先进行基因检测,对于检测阳性的患者才选择靶向药物。

Doble 等^[7]的研究采用马尔可夫决策模型,其模型的构建,以有无进一步基因检测为决策节点,组织标本的质量是否满足分子检测条件、检测结果阳性或阴性为机会节点;类似的,Wu 等^[8]的研究以不同分子靶点检测技术为决策节点,即所有患者进行血液检测、血液检测与组织活检结合检测基因突变情况,或只纳入检测基因呈阳性患者,检测结果阳性或阴性为机会节点。Gu 等^[9]的研究以不同治疗策略作为决策节点,与马尔可夫模型相结合,评价传统化疗方案和 3 种靶向药物的经济性。决策树中前后分枝组合决定构成患者在决策树中的路径,进而分析不



同策略的经济性(Figure 2)。

2.3 马尔可夫模型架构分析

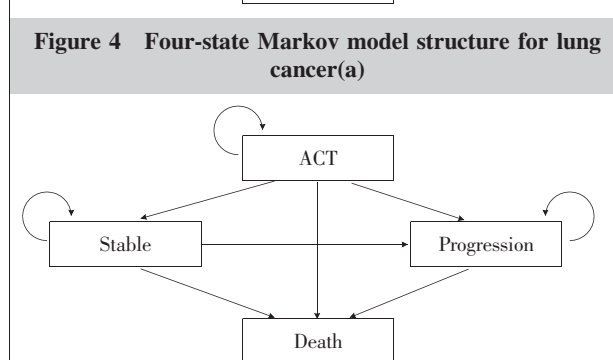
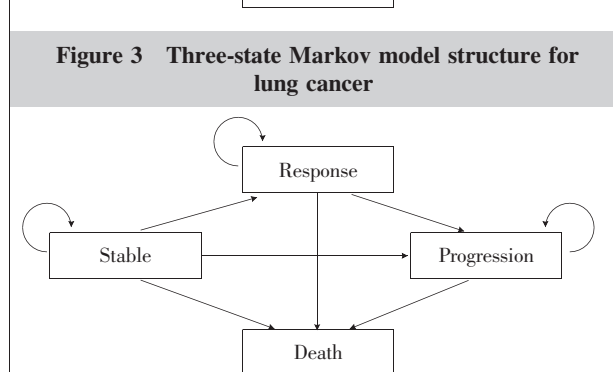
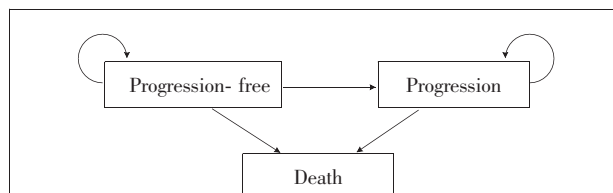
基于文献研究结果,肺癌治疗技术的长期健康产出和成本评价研究大都采用马尔可夫模型,其模型结构是基于肿瘤疾病进程划分的;模型转换周期依各方案的治疗周期而定,1周、3周、1个月较常见;模型研究时限通常取3年、5年、10年,乃至终生;贴现率通常取3%和5%。

肺癌马尔可夫模型的基础构架是经典的3状态模型(Figure 3):无进展、进展和死亡。无进展状态包括完全缓解、部分缓解和疾病稳定,状态的定义与肿瘤病程评价中定义一致。以WHO标准^[31]为例,完全缓解定义为所有肿瘤病灶完全消失,部分缓解定义为肿瘤面积缩小 $\geq 50\%$,疾病进展定义为肿瘤面积增加 $>25\%$ 或出现新肿瘤病灶,疾病稳定定义为肿瘤病灶变化介于缓解和进展之间。这个模型在肺癌经济学评价研究中最常见。

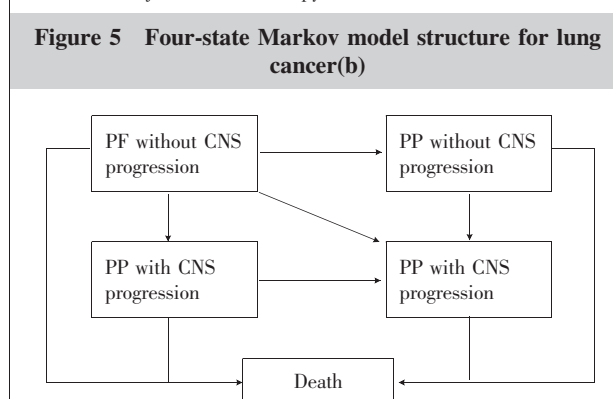
基于基础的3状态模型,不同的研究中会在无进展和进展状态中进行细分,从而发展出4、5、6甚至更多状态的复杂模型。纳入的文献中,对于复杂的模型状态设置仅做简单陈述,鲜有文献做出解释或提供相关证据,较少关注其公平性和合理性。

常见的4状态马尔可夫模型^[15,32]中是将无进展状态进一步划分为疾病缓解和疾病稳定状态,即将疗效评价标准中完全缓解和部分缓解合并为疾病缓解状态,保留疾病稳定状态(Figure 4)。类似地,Stenehjem等^[33]研究的马尔可夫模型中则是将无进展状态划分为术后辅助化疗期和完全缓解期(Figure 5),该模型主要适用于肺癌手术的评价研究。

5状态马尔可夫模型^[16]中,是基于有无神经系统转移(CNS),将无进展状态划分为无进展无CNS转移和无进展伴CNS转移,将进展状态划分为进展无CNS转移和进展伴CNS转移(Figure 6)。但此研究部分模型参数不可获得,研究假设伴CNS转移的效用值较无CNS转移低10%,也未提出相关证据



Note: ACT: adjuvant chemotherapy



Notes: PF: progression-free; PP: post-progression; CNS: central nervous system

支持假设的合理性。此模型适用于不同肺癌治疗技术(通常为药物)在 CNS 转移方面疗效差异比较大的情况。

在 Wu 等^[17]的研究中使用了 6 状态马尔可夫模型,其特点是在无进展治疗中进一步区分了一线、二线治疗,将无进展状态细分为 4 个状态:无进展无 CNS 转移一线治疗、无进展无 CNS 转移二线治疗、无进展有 CNS 转移一线治疗、无进展有 CNS 转移二线治疗(Figure 7)。该模型的设计是为了体现评价药物在一线、二线治疗效果的差别。

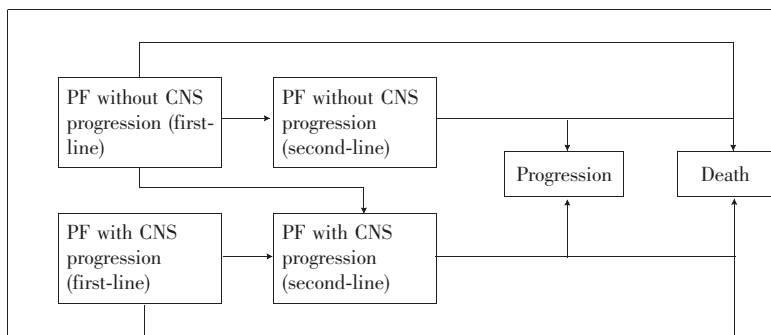
此外,Ezeife 等^[34]的研究中还按治疗方案的递进细分了进展状态:疾病进展后二线治疗(含铂两药方案)、疾病进展后三线治疗(多西他赛)、疾病进展后四线治疗(免疫疗法)、最佳支持疗法(Figure 8)。该模型的设计主要是为了反应临床阶梯式肿瘤治疗药物治疗情况。

2.4 分区生存模型架构分析

分区生存模型常用于晚期或转移性肺癌的干预评价,其架构与 3 状态的马尔可夫模型类似(Figure 3),模型结构也是基于肿瘤疾病进程划分,即无进展、进展和死亡。患者的初始状态均为无进展状态,在接受新型治疗(或对照)期间,可能得到缓解保持在无进展状态,也可能因无应答而转移到进展状态或死亡;在进展状态,一般假定患者接受最佳支持治疗,也可能继续留在进展状态或死亡,模型假设状态的转移不可逆,即患者转移到下一状态后不能回到前一个状态。各个状态下的患者分布比例(也可理解为停留在各个状态下的时间长度)由生存数据推测,生存曲线的延伸部分由合适的分布(Weibull、Loglogistic、Lognormal 等)进行拟合,患者处于无进展状态的比例由某个时点 PFS 曲线下面积决定,进展状态的比例由某个时点 OS 和 PFS 的曲线下面积之差决定,死亡状态的比例等于 1 减去某个时点下 OS 的比例^[35-36],这种方法可直观地反映疾病的进展过程和临床试验的主要结果(Figure 9)。

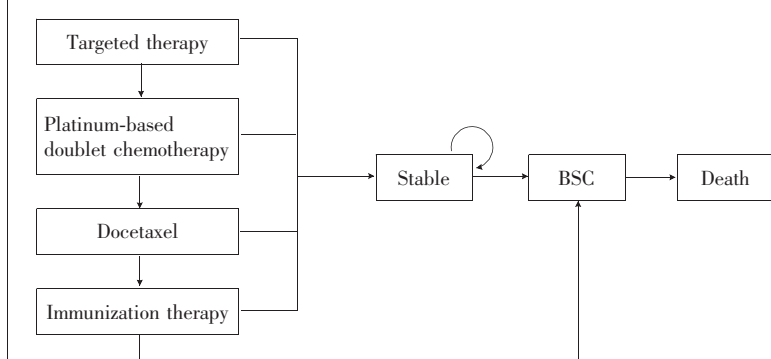
3 讨论

本研究基于肺癌临床干预的经济学评价研究,对应用较多的 3 种模型的架构设计进行了总结归纳,分析不同决策模型的特点和应用,提取共性,分析个性。总体而言,马尔可夫模型最为常见,分区生



Note: PF: progression-free

Figure 7 Six-state Markov model structure for lung cancer



Note: BSC: best support care

Figure 8 Multi-state Markov model structure for lung cancer

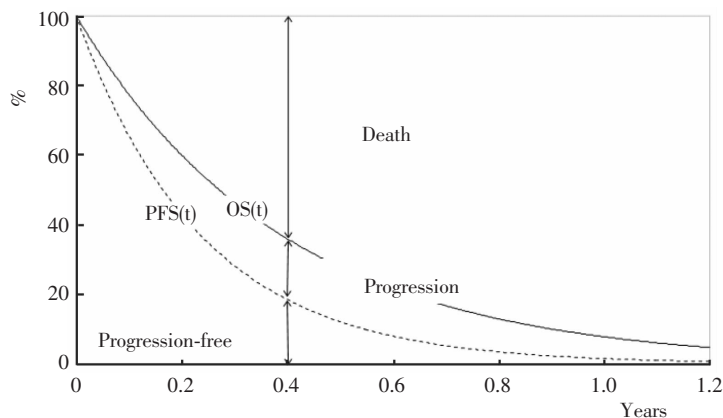


Figure 9 Overview of partitioned survival model structure depicting transition among progression-free, progression and death health states

存模型也越来越常见于晚期转移性癌症的临床干预评价中。

肺癌相关的经济学评价中,常把马尔可夫模型与决策树模型结合起来(即马尔可夫决策模型),适用于对不同患者特征进行个体化决策治疗,如进行肺癌影像学诊断和基因检测,以辅助决策不同治疗路径,可根据患者健康状态的变化更换治疗措施,并通过马尔可夫模型外推短期临床试验数据,获得长期的健康产出和成本。

马尔可夫模型状态划分反映了疾病发生发展过程、干预措施的特点和不良反应,应注意的是疾病进展的概率可能会随时间而变化,固定的转移概率对成本和健康产出的估计出现偏差。该方法基本架构是经典的3状态模型,不同研究根据卫生技术特点、治疗策略等发展出更多状态的模型。对于肺癌干预措施的经济性评价,模型应该划分为几个状态并无定论。从国内外发表文献来看,简单的3状态模型最为常见,这一方面是由于该模型简明扼要地反映了肿瘤病程的关键状态,一方面是由于马尔可夫模型状态划分过细将大大增加模型参数的收集和计算的难度。对模型评价的过程中发现,模型参数往往来源于不同研究,因缺乏中国人群转移概率和效用数据而参考国外数据,在部分参数不可获得的情况下参考专家意见甚至提出假设,可能会增加模型不确定性的风险。此外,纳入分析的模型中,对于复杂的模型结构的因果关系、状态设置的合理性并没有提供相关证据支持。基于研究的需要及参数可获得的前提下,对模型状态进行更细致地划分也是可接受的,例如增加CNS转移情况或增加一、二线治疗的区分,但这样的状态划分通常是为了突出所评价卫生技术的特点,会隐含增加研究偏性的风险。因此在构建复杂模型时,研究者应该对模型构建的原因,参数来源及可靠性,隐含的前提假设,公平性和临床专家意见进行明确地说明,以合理反映疾病进程为目的来设计模型结构。

肺癌分区生存模型的研究近年来不断增加,分区生存模型的架构通常采用经典的3状态模型,其优势在于模型架构和状态间的转移直观易懂,数据也更易获得。该方法原理与马尔可夫模型类似,区别在于生存模型中患者存在于某一状态的比例不是转移矩阵估计的,而是由一组非互斥的生存曲线推

导出来。分区生存模型同样存在局限性,该方法并不适合评价肿瘤早期的干预或干预后缓解期较长,这种情况具有时间依赖性,肿瘤预后与事件的发生时间相关而不是模型设置的起始时间;此外,分区生存模型假设PFS和OS终点相互独立,而实际上两终点指标是相关的,如PFS曲线和OS曲线都包括进展前的死亡,可能导致生存曲线在临床试验期外的延伸部分拟合得不够准确^[35]。

卫生经济学评价是复杂而重要的科学研究工作,其评价模型的设计需要谨慎,要考虑其在真实世界中的合理性和公平性。本文对既往文献中原发性肺癌的评价模型架构进行了梳理和分析,揭示了其中的共性和个性。总而言之,模型类型的选择和状态的设置应充分考虑疾病分期、决策问题的特点、临床数据的可及性和适用性,简单的模型在评价中更为经济和稳健,也更易被决策者理解和接受。希望本文研究结果能对提升肺癌经济学评价研究的规范性和可靠性产生积极的作用。

参考文献:

- [1] Molina JR, Yang P, Cassivi SD, et al. Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship[J]. Mayo Clin Proc, 2008, 83(5): 584-594.
- [2] Feng RM, Zong YN, Cao SM, et al. Current cancer situation in China: good or bad news from the 2018 Global Cancer Statistics? [J]. Cancer Commun (Lond), 2019, 39(1): 22.
- [3] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.
- [4] Sun KX, Zheng RS, Zeng HM, et al. The incidence and mortality of lung cancer in China, 2014 [J]. Chinese Journal of Oncology, 2018, 40(11): 805-811.
- [5] Husereau D, Drummond M, Petrou S, et al. Consolidated health economic evaluation reporting standards (CHEERS) statement [J]. Value Health, 2013, 16(2): e1-e5.
- [6] Philips Z, Ginnelly L, Sculpher M, et al. Review of guidelines for good practice in decision-analytic modelling in health technology assessment [R]. Health Technol Assess, 2004, 8(36): iii-iv, ix-xi, 1-158.
- [7] Doble B, John T, Thomas D, et al. Cost-effectiveness of precision medicine in the fourth-line treatment of metastatic lung adenocarcinoma: an early decision analytic model of multiplex targeted sequencing [J]. Lung Cancer, 2017, 107: 22-35.
- [8] 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.
- [9] Gu X, Zhang Q, Chu YB, et al. Cost-effectiveness of afatinib, gefitinib, erlotinib and pemetrexed-based chemotherapy as first-line treatments for advanced non-small cell lung can-

- cer in China[J]. Lung Cancer, 2019, 127: 84–89.
- [10] Cai H, Zhang L, Li N, et al. Cost-effectiveness of osimertinib as first-line treatment and sequential therapy for EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer in China[J]. Clin Ther, 2019, 41(2): 280–290.
 - [11] Zeng X, Li J, Peng L, et al. Economic outcomes of maintenance gefitinib for locally advanced/metastatic non-small-cell lung cancer with unknown EGFR mutations: a semi-Markov model analysis[J]. PLoS One, 2014, 9(2): e88881.
 - [12] Lu Y, Cheng J, Lin Z, et al. Pharmacoeconomic analysis for pemetrexed as a maintenance therapy for NSCLC patients with patient assistance program in China [J]. J Med Econ, 2018, 21(1): 60–65.
 - [13] Liu JW, Wan XM, Liu J, et al. Cost-effectiveness of first-line chemotherapy with cetuximab for patients with advanced non-small-cell lung cancer [J]. Central South University, 2013, 11(10): 778–780, 788. [刘家稳, 万小敏, 刘健, 等. 标准一线化疗增加西妥昔单抗在晚期非小细胞肺癌患者中的成本-效果分析 [J]. 中南药学, 2013, 11(10): 778–780, 788.]
 - [14] Zhao ZY, Peng LB, Li J, et al. Cost-effectiveness of gefitinib as first-line therapy for advanced non-squamous-cell lung cancer patients with sensitive mutations of epidermal growth factor receptor (EGFR)[J]. Chinese Journal of Hospital Pharmacy, 2013, 33(22): 1853–1857. [赵子影, 彭六保, 李健, 等. 吉非替尼在表皮生长因子受体突变的晚期非小细胞肺癌患者一线化疗中的成本-效果性分析 [J]. 中国医院药学杂志, 2013, 33(22): 1853–1857.]
 - [15] Kang Q, Yu Z. Pharmacoeconomic evaluation of EGFR-TKIs in the treatment of advanced non-small cell lung cancer [J]. Chinese Journal of Drug Evaluation, 2013, 30(5): 305–308. [康倩, 余正. EGFR-TKIs 类药物治疗晚期非小细胞肺癌的药物经济学评价 [J]. 中国药物评价, 2013, 30(5): 305–308.]
 - [16] Guan H, Sheng Y, Guo W, et al. Cost-effectiveness of alectinib for patients with untreated ALK-positive non-small cell lung cancer in China[J]. Adv Ther, 2019, 36(5): 1114–1125.
 - [17] Wu B, Gu X, Zhang Q, et al. Cost-effectiveness of osimertinib in treating newly diagnosed, advanced EGFR-mutation-positive non-small cell lung cancer [J]. Oncologist, 2019, 24(3): 349–357.
 - [18] Loveman E, Jones J, Hartwell D, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of topotecan for small cell lung cancer: a systematic review and economic evaluation [J]. Health Technol Assess, 2010, 14(19): 1–204.
 - [19] Zhou K, Wen F, Zhang P, et al. Cost-effectiveness analysis of sensitive relapsed small-cell lung cancer based on JCOG0605 trial[J]. Clin Trans Oncol, 2018, 20(6): 768–774.
 - [20] Uyl-de Groot CA, McDonnell J, Ten Velde G, et al. Cost-effectiveness of hypothetical new cancer drugs in patients with advanced small-cell lung cancer: results of a Markov Chain Model[J]. Ther Clin Risk Manag, 2000, 2(3): 317–323.
 - [21] Hurry M, Zhou ZY, Zhang J, et al. Cost-effectiveness of ceritinib in patients previously treated with crizotinib in anaplastic lymphoma kinase positive (ALK+) non-small cell lung cancer in Canada[J]. J Med Econ, 2016, 19(10): 936–944.
 - [22] Pignata M, Chouaid C, Le Lay K, et al. Evaluating the cost-effectiveness of afatinib after platinum-based therapy for the treatment of squamous non-small-cell lung cancer in France[J]. Clinicoecon Outcomes Res, 2017, 9: 655–668.
 - [23] Taipale K, Winfree KB, Boye M, et al. A cost-effectiveness analysis of first-line induction and maintenance treatment sequences in patients with advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer in France[J]. Clinicoecon Outcomes Res, 2017, 9: 505–518.
 - [24] Bertranou E, Bodnar C, Dansk V, et al. Cost-effectiveness of osimertinib in the UK for advanced EGFR-T790M non-small cell lung cancer[J]. J Med Econ, 2018, 21(2): 113–121.
 - [25] Tan PT, Aziz MIA, Pearce F, et al. Cost effectiveness analysis of afatinib versus pemetrexed-cisplatin for first-line treatment of locally advanced or metastatic EGFR mutation positive non-small-cell lung cancer from the Singapore healthcare payer's perspective [J]. BMC Cancer, 2018, 18(1): 352.
 - [26] Carlson JJ, Suh K, Orfanos P, et al. Cost effectiveness of alectinib vs. crizotinib in first-line anaplastic lymphoma kinase-positive advanced non-small-cell lung cancer [J]. Pharmacoeconomics, 2018, 36(4): 495–504.
 - [27] Chouaid C, Bensimon L, Clay E, et al. Cost-effectiveness analysis of pembrolizumab versus standard-of-care chemotherapy for first-line treatment of PD-L1 positive (50%) metastatic squamous and non-squamous non-small cell lung cancer in France[J]. Lung Cancer, 2019, 127: 44–52.
 - [28] Insinga RP, Vanness DJ, Feliciano JL, et al. Cost-effectiveness of pembrolizumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy and pembrolizumab monotherapy in the first-line treatment of squamous non-small-cell lung cancer in the US[J]. Curr Med Res, 2019, 35(7): 1241–1256.
 - [29] Ondhia U, Conter HJ, Owen S, et al. Cost-effectiveness of second-line atezolizumab in Canada for advanced non-small cell lung cancer(NSCLC)[J]. J Med Econ, 2019, 22(7): 625–637.
 - [30] Patrice GI, Lester-Coll NH, Yu JB, et al. Cost-effectiveness of thoracic radiation therapy for extensive-stage small cell lung cancer using evidence from the chest radiotherapy extensive-stage small cell lung cancer trial(CREST)[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2018, 100(1): 97–106.
 - [31] Ding J, Dai X, Meng XY, et al. Progress in evaluation criteria of solid tumor efficacy[J]. Clinical and Rehabilitation of Cancer in China, 2015, 22(9): 1150–1152. [丁婕, 戴旭, 孟宪运, 等. 实体瘤疗效评价标准的研究进展[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2015, 22(9): 1150–1152.]
 - [32] Pang HS, Chen J, Huang M, et al. Cost effectiveness analysis of pemetrexed compared with gemcitabine as first line treatment of advanced non-small cell lung cancer[J]. Pharmacy Today, 2016, 26(6): 435–439. [庞慧诗, 陈杰, 黄民, 等. 培美曲塞对比吉西他滨一线治疗晚期非小细胞肺癌的药物经济学研究[J]. 今日药学, 2016, 26(6): 435–439.]
 - [33] Stenehjem DD, Bellows BK, Yager KM, et al. Cost-utility of a prognostic test guiding adjuvant chemotherapy decisions in early-stage non-small cell lung cancer[J]. Oncologist, 2016, 21(2): 196–204.
 - [34] Ezeife DA, Kirk V, Chew DS, et al. Economic analysis of osimertinib in previously untreated EGFR-mutant advanced non-small cell lung cancer in Canada [J]. Lung Cancer, 2018, 125: 1–7.
 - [35] Green W, Taylor M. Recent developments in health economic modelling of cancer therapies [J]. Recent Results Cancer Res, 2019, 213: 143–151.
 - [36] Nafees B, Stafford M, Gavriel S, et al. Health state utilities for non small cell lung cancer [J]. Health Qual Life Outcomes, 2008, 6: 84.