

Markov 模型在药物经济学评价中的应用现状

李 鹤, 夏苏建*

暨南大学医学院 医学统计学教研室, 广东 广州 510632

摘 要: Markov 模型于 20 世纪 80 年代用于医学领域, 目前已成为药物经济学评价中最常用的方法之一, 且前景广阔。国内利用 Markov 模型进行药物经济学评价虽然相比于国外起步较晚, 但发展速度不断加快, 差距日渐缩小, 评价方案逐步实现正规化。查阅近 5 年国内外相关文献, 围绕模型建立与参数设定、设立对照、不确定性分析以及评价结果这 4 个基本流程, 简述国内外学者利用 Markov 模型进行药物经济学评价的研究进展, 并指明该方法的不足之处。

关键词: Markov 模型; 药物经济学; 药物评价

中图分类号: R956 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2013)05-0382-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2013.05.015

Application of Markov model in pharmaco-economic evaluation

LI He, XIA Su-jian

School of Medicine, Jinan University Guangdong, Guangzhou 510632, China

Abstract: The Markov model was used in the medicinal field in the 1980s. It has become one of the most commonly used method in pharmaco-economics and it also has broad prospects. The use of Markov model in pharmaco-economics in China started later than abroad. However, the pace of development continues to be accelerated and the gap is shrinking. The evaluation program is being gradually normalized. To search the related literature in the last five years and around modeling establishment, the parameter settings, the uncertainty analysis, and the evaluation results of these four basic processes, the research progress of domestic and foreign scholars who use Markov model for pharmaco-economics evaluation are summarized and the shortcomings of this method are indicated.

Key words: Markov model; pharmaco-economic; drug evaluation

药物的全面评价应从安全性、有效性和经济性三个方面进行。新药带给患者更好疗效的同时也可能会增加患者和政府的经济负担, 因此了解为获得新的药物所付出的附加成本与使用新药所获得的治疗效果之间的关系也显得至关重要。Markov 模型已成为国内外广泛应用于药物经济学评价的一种有效工具。尤其是最近几年来的应用呈现增多的趋势, 得到各国的重视。查阅近 5 年发表的相关文献, 围绕模型建立与参数设定、设立对照、不确定性分析以及评价结果这 4 个基本流程, 简述国内外学者利用 Markov 模型进行药物经济学评价的研究进展。

1 Markov 模型基本原理及发展概况

Markov 过程是由俄国数学家 Markov 于 1906—1912 年提出的一种用数学方法研究自然过程的一般图式, Markov 模型是 Markov 过程的模型化^[1]。

Beck 和 Pauker^[2]于 20 世纪 80 年代初就将 Markov 模型用于医学领域, 称作疾病转归模型。该模型将所研究疾病连续的病程按照对健康影响的程度分成几个不同状态, 假定患者在某一时刻只能处于一种状态, 根据每个状态在一定时间内可以通过转移概率来模拟疾病的过程, 并将模型与临床试验的数据结合起来^[3]。Markov 模型设定的健康状态见图 1。

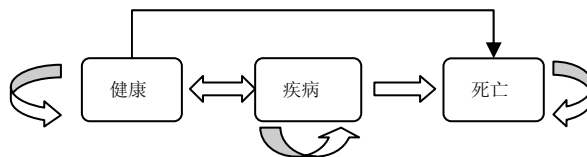


图 1 Markov 模型设定的健康状态

Fig. 1 Health state by Markov model

收稿日期: 2013-06-15

作者简介: 李 鹤 (1990—) 男, 硕士在读, 研究方向为流行病学与卫生统计学。E-mail: zwlh1990@163.com

*通信作者 夏苏建 E-mail: xiasujian@126.com

通过多次循环运算,估计出疾病发展的结局及其医疗费用或节省的资源消耗。每个方框代表一个状态,箭头代表状态之间的相互转移。

转移可能性大小由转移概率来决定。在 Markov 模型的基础上发展起来隐 Markov 模型 (hidden Markov model, HMM) 是由 Markov 过程和一般随机过程两部分组成的双重随机过程。Zhang 和 Delattre 等^[4-5]主要通过 Welch 算法和 MATLAB 软件实现对模型的计算。

国内在相关方面的研究正逐步兴起,文章发表数量不断增多,2008—2012 年期间检出药物经济学评价文章 941 篇,比万小敏等^[6]在 2001—2005 年检出的 447 篇增加了 1 倍多。同时国内作者应用的评价方法也已经告别单一化,相关计算机软件和数学模型也越来越多地被国内作者用来解决复杂的实际问题。国外在对 Markov 模型进一步研究基础上,正将更复杂的隐 Markov 模型、semi-Markov 模型等逐渐应用到药物评价及其他医学领域之中。

2 应用 Markov 模型进行药物经济学评价的基本流程

随着《中国药物经济学评价指南(2011 版)》^[7]的修订完成,标志着我国的药物经济学评价的流程基本形成,且评价流程与国外基本一致。国内外利用 Markov 模型进行的一项完整的药物经济学评价主要包括模型建立与参数设定、设立对照、不确定性分析以及评价结果 4 部分。

2.1 模型建立与参数设定

首先要建立 Markov 模型并设立模型参数。模型通常建立在对疾病进程有充分了解的基础之上,首先将病程划分为不同且可以相互转换的几个状态,如 Cowie 等^[8]在进行用高纯化 Ω -3 多不饱和脂肪酸乙基酯治疗慢性心力衰竭的成本效果分析时将疾病分为“稳定性心衰”、“中风”、“二次中风”、“心肌梗死”等状态。HMM 则要求划分状态之后还要设定相应状态的观测量及相应参数,并设定观测量的初始分布,如 Delattre 等^[5]假定癫痫各状态所对应的观测量服从 Poisson 分布,构造出 Markov 理论模型,然后确定转换概率、成本和效果等指标。Cowie^[8]、杨怀勇^[9]等通过相关临床随机对照试验的系统综述、Meta 分析或专家咨询获得状态转移概率,形成转移概率矩阵。成本要依靠政府、药物监督和医疗保险等官方机构数据库和相关政策并从全社会或第三方的角度来确定,如 Ademi 等^[10]研究中

的阿司匹林药物成本来自 2010 年澳大利亚政府偿还数据库。效用通常利用质量调整寿命年(QALYs)表示。最后,利用 TreeAge 软件建立树模型并进行队列模拟分析。也有作者应用 Microsoft Excel 软件实现对模型的运算^[10]。

2.2 设立对照

第二步要设立对照组。单一的成本效果比没有意义^[11]。药物经济学评价时通过设置标准组或安慰剂组来评价某种药物的有效性与经济性^[12-15],因此需对两种或两种以上的药物或干预措施建立 Markov 模型。谢颖等^[16]在一项利用 Markov 模型对肾移植后两种免疫抑制剂进行的药物经济学评价中,将病程划分 5 个状态,根据患者应用吗替麦考酚酯(mycophenolate mofeti, MMF)和肠溶性麦考酚钠(EC-MPS)两种制剂的状况分别建立 2 个 Markov 模型后通过回乘分析计算成本后进行比较,得出 EC-MPS 更具成本优势的结论。Chan 等^[17]进行的严重综合免疫缺陷(severe combined immunodeficiency, SCID)筛检的成本效果研究中,按照通过筛检但未发现受 SCID 影响的患儿,通过筛检发现受 SCID 效应影响的患儿和未进行筛检的儿童分别建立 3 个 Markov 模型,最终印证筛检比不筛检更能节省医疗成本,经济性好。

2.3 不确定性分析

第三步要对模型进行不确定性分析。由于引入模型的数据具有一定的波动性,会带给评价结果一定的风险,因此不确定性分析在药物经济学评价中必不可少。分析从确定性和非确定性敏感度分析两方面进行^[18]。最常用的敏感度分析方法是确定性单纯法敏感度分析。确定性分析在分析前须确定某个变量的波动范围,王曼等^[19]在利用 Markov 矩阵对急性缺血性脑卒中成本效果分析时,假定某些因素导致成本费用下调 10%,再通过单因素敏感度分析,得出波动范围内的药品价格下调和诊疗等服务性成本下降并不影响治疗方案的结论;Uppal 等^[20]在应用 Markov 模型评价卵巢癌患者术后静脉栓塞预防药物的成本效果的研究中,为判别各种因素对模型影响的程度,采用多因素分析,通过绘制旋风图,得出依诺肝素的成本对增量成本效果比影响最大。

非确定性分析主要是通过 Monte Carlo 模拟进行分析,Ademi 等^[10]在模型中假定使用阿司匹林预防心血管病时受相关因素影响,成本和效益的点估计值波动服从三角分布,确定 $\alpha=0.05$,通过 1 000

次重复运算,描绘出相应的95%置信区间。

2.4 评价结果

最后,对利用模型运算出的结果进行评价和说明。药物经济学中常用的评价指标为成本效果比(C/E)和增量成本效果比(ICER),其意义是通过判定同种疾病治疗药物或干预措施单位成本所换来QALYs的多少或得到一个单位的QALYs所耗费成本的大小来判定药物的相对经济性好坏,采用ICER是因为有时新药在增强疗效的同时也增加了成本^[21]。Chen等^[22]利用模型对晚期胃癌患者进行化学疗法的成本效果评价中,将中位生存期作为效果指标,结合直接治疗成本最终得到依托泊苷、亚叶酸、5-氟尿嘧啶联用疗法的成本效果比是2 543元/11.7个月,经济性最佳。英国的一项Markov模型评价生物疗法治疗克罗恩病的成本效果中,假定折现后的标准治疗成本为43 490英镑,QALYs的折现率为0.105,比较英夫利昔单抗和阿达木单抗两种药物1年和2年持续治疗的成本效果。结果显示,与标准药物相比较,使用阿达木单抗和英夫利昔单抗1和2年的ICER分别为7 190、10 310、19 050、21 300英镑,可见阿达木单抗1年持续治疗时,在成本效果阈值内,每增加1 QALYs,耗费额外成本为7 190英镑,为最优方案^[23]。

3 Markov模型存在的不足

尽管Markov模型能对药物或治疗方案的经济性进行有效分析,但Markov模型作为一种理论数学模型在实际应用中仍存在一定的弱点。Markov模型假定状态表示疾病进展过程中的所有情形,具有一定的刚性,将所要分析的疾病病程从原来的连续性转换为离散性^[24]。朱彩蓉等^[25]将2型糖尿病患者的连续病程恰当的划分糖尿病初期、糖尿病并发症和死亡3个相互独立的状态,该病的发展转归是连续的,如果在状态划分时不注意状态之间相互独立性或状态之间有交集,不但模型拟合效果不好,更重要的是转换概率难以从文献中查找,使研究陷入困境。所以状态的划分直接关系到模型的评价效果的好坏。此外,分析所涉及参数的准确性和可及性,尤其是转移概率的获得依赖于药物临床试验研究的完善设计,如果转换概率存在较大偏差,就无法保证分析的可靠性。因此,对试验设计严格把关,保证数据的真实与完整,才是模型得到正确应用的关键。

4 结语

目前,国外药物经济学研究水平较高,在药物

成本-效果评价等方面已较为成熟并有着广泛的应用。而我国相关领域研究相比于国外起步较晚,但药物经济学评价在国内越来越得到重视,发展速度不断加快,差距日渐缩小,评价方案逐步实现正规化。随着研究的不断深入,研究者逐渐发掘出适用于药物经济学评价的数学模型,如Markov模型、DT模型、贝叶斯法等。尤其Markov模型在临床用药决策、药物遴选和卫生技术评估等方面的应用中占有举足轻重的地位。

参考文献

- [1] 刘河生,高小榕,杨福生. 隐马尔可夫模型原理与实现[J]. 国外医学:生物医学工程分册, 2002, 25(6): 253-259.
- [2] Beck J R, Pauker S G. The Markov process in medical prognosis [J]. *Med Decis Making*, 1983, 3(4): 419-458.
- [3] Faissol D M, Griffin P M, Swann J L. Bias in Markov models of disease [J]. *Math Biosci*, 2009, 220(2): 143-156.
- [4] Zhang K, Yang Y, Devanarayan V, et al. A hidden Markov model-based algorithm for identifying tumour subtype using array CGH data [J]. *BMC Genomics*, 2011, 12(Suppl 5): S10.
- [5] Delattre M, Savic R M, Miller R, et al. Analysis of exposure-response of CI-945 in patients with epilepsy: application of novel mixed hidden Markov modeling methodology [J]. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*, 2012, 39(3): 263-271.
- [6] 万小敏,彭六保,谭重庆,等. 运用Markov模型进行药物经济学评价的方法概及国外研究实例分析[J]. 中国药房, 2009, 20(14): 1046-1049.
- [7] 刘国恩,胡善联,吴久鸿. 中国药物经济学评价指南(2011版)[J]. 中国药物经济学, 2011, 6(3): 7-48.
- [8] Cowie M R, Cure S, Bianic F, et al. Cost-effectiveness of highly purified omega-3 polyunsaturated fatty acid ethyl esters in the treatment of chronic heart failure: results of Markov modelling in a UK setting [J]. *Eur J Heart Fail*, 2011, 13(6): 681-689.
- [9] 杨怀勇,杨龙,许有威,等. 舒尼替尼治疗转移性肾细胞癌患者的药物经济学评价[J]. 中国药房, 2012, 23(26): 2401-2404.
- [10] Ademi Z, Liew D, Hollingsworth B, et al. Is it cost-effective to increase aspirin use in outpatient settings for primary or secondary prevention? Simulation data from the REACH Registry Australian cohort [J]. *Cardiovasc Ther*, 2013, 31(1): 45-52.
- [11] 胡善联. 药物经济学[M]. 第1版. 北京: 高等教育出

- 版社, 2009: 40.
- [12] Muls E, Van Ganse E, Closon M C. Cost-effective of pravastatin in secondary prevention of coronary heart disease: comparison between Belgium and the United States of a projected risk model [J]. *Atherosclerosis*, 1998, 137: S111-S116.
- [13] 陈 栋, 姚光弼, 陈 文. 聚乙二醇化干扰素 α -22a 与拉米夫定治疗 e 抗原阴性慢性乙型肝炎的药物经济学评价 [J]. *肝脏*, 2007, 12(3): 164-167.
- [14] Bond M, Mealing S, Anderson R, *et al.* Is combined resynchronisation and implantable defibrillator therapy a cost-effective option for left ventricular dysfunction? [J]. *Int J Cardiol*, 2009, 137(3): 206-215.
- [15] By A, Sobocki P, Forsgren A, *et al.* Comparing health outcomes and costs of general vaccination with pneumococcal conjugate vaccines in Sweden: A Markov model [J]. *Clin Ther*, 2012, 34(1): 177-189.
- [16] 谢 颖, 宗 欣, 陈 丽, 等. 吗替麦考酚酯和麦考酚钠用于肾移植后免疫抑制的药物经济学评价 [J]. *中国卫生经济*, 2011, 30(3): 94-96.
- [17] Chan K, Davis J, Pai S Y, *et al.* A Markov model to analyze cost -effectiveness of screening for severe combined immunodeficiency (SCID) [J]. *Molec Gen Metabol*, 2011, 104(3): 383-389.
- [18] Leisegang R, Maartens G, Hislop M, *et al.* A novel Markov model projecting costs and outcomes of providing antiretroviral therapy to public patients in private practices versus public clinics in South Africa [J/OL]. *PLoS One*, 2013, 2(8): e53570. <http://www.plosone.org/article/info:doi/10.1371/journal.pone.0053570>
- [19] 王 曼, 杜 珺, 张 方. 急性缺血性脑卒中的成本-效果分析——基于中国人群的 Markov 矩阵分析 [J]. *中国药房*, 2010, 21(34): 3176-3177.
- [20] Uppal S, Hernandez E, Dutta M, *et al.* Prolonged postoperative venous thrombo-embolism prophylaxis is cost-effective in advanced ovarian cancer patients [J]. *Gynecol Oncol*, 2012, 127(3): 631-637.
- [21] Newton P K, Mason J, Bethel K, *et al.* A stochastic Markov chain model to describe lung cancer growth and metastasis [J/OL]. *Plos One*, 2012, 7(4): e34637. <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0034637>
- [22] Chen X Z, Jiang K, Hu J K, *et al.* Cost-effectiveness analysis of chemotherapy for advanced gastric cancer in China [J]. *World J Gastroenterol*, 2008, 14(17): 2715-2722.
- [23] Bodger K, Kikuchi T, Hughes D. Cost-effectiveness of biological therapy for Crohn's disease: Markov cohort analyses incorporating United Kingdom patient-level cost data [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2009, 30(3): 265-274.
- [24] 曹 燕. 决策分析模型在药物经济学中的应用 [J]. *中国药房*, 2007, 18(8): 561-563.
- [25] 朱彩蓉, 倪宗瓚, 孙克宏. 评价罗格列酮钠治疗 2 型糖尿病长期效果的 Markov 模型 [J]. *卫生研究*, 2005, 34(3): 355-357.