

# Markov 模型应用于胃癌治疗的药物经济学文献综述

鲍坤希 何晓静 李晓冰 菅凌燕

(中国医科大学附属盛京医院药学部 沈阳 110004)

**摘要** 本文通过检索近 10 年国内外发表的药物经济学文献,搜集 Markov 模型应用于治疗胃癌的药物经济学评价文献,对文献的评价方法和评价内容进行总结分析。最终纳入 9 篇文献,均为评价中晚期胃癌用药方案,涉及靶向用药的有 4 篇。建立的 Markov 模型均为经典的 3 个状态,运行时间 1~30 年不等,但模型存在成本计算和健康产出衡量标准不统一的问题,无法进行合并分析,不能得出最佳治疗方案。今后的研究应进一步提高治疗胃癌药物经济学研究中 Markov 模型应用的规范性和统一性,增加研究结果的可信度,使其在治疗胃癌的药物经济学研究中得到进一步推广应用。

**关键词** 胃癌;抗肿瘤药;马尔可夫模型;药物经济学;综述

中图分类号:F407.7 文献标识码:A 文章编号:1005-0698(2019)10-0686-05

## Pharmacoeconomic Review of Markov Model for the Treatment of Gastric Cancer Drugs

Bao Kunxi, He Xiaojing, Li Xiaobing, Jian Lingyan

Department of Pharmacy, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, China

**ABSTRACT** By searching the pharmacoeconomic literature published in recent 10 years at home and abroad, this paper collected the articles on pharmacoeconomic evaluation of gastric cancer using Markov model, and summarized the evaluation methods and contents of the articles. Finally, nine literatures were included to evaluate the drug regimen for advanced gastric cancer, and four of them involved targeted drug use. The established Markov models were all in three states with running time ranging from 1 to 30 years. However, the cost calculation and health output measurement criteria of the models were not uniform, so it was impossible to conduct a combined analysis and to obtain the best treatment plan. Future research should improve the standardization and unification of Markov model application in pharmacoeconomics research of gastric cancer, increase the reliability of the research results, and promote its application in pharmacoeconomics research of gastric cancer.

**KEY WORDS** Gastric cancer; Antitumor drug; Markov model; Pharmacoeconomics; Review

人口老龄化、生活方式的改变等一系列综合因素导致肿瘤的发病率和死亡率在全球范围内迅速增长。相关调研显示,2018 年全球估计将有 1 810 万新发肿瘤病例和 960 万肿瘤死亡病例,其中胃癌在恶性肿瘤中比较常见,发病率居于我国第 2 位,在全球位列第 5 位,同时致死率在所有肿瘤中居于第 3

位<sup>[1,2]</sup>。肿瘤在给患者带来痛苦的同时,也给社会带来极大的经济负担。2016 年我国一份全国多中心调查结果显示胃癌患者经济负担较重,人均支出为 9 891 美元[95%CI(9 606,10 176)],且直接医疗费用存在增长趋势<sup>[3,4]</sup>。

药物经济学作为卫生经济学的一个重要分支,涉

基金项目:2013~2014 年度国家临床重点专科建设项目

通讯作者:菅凌燕 Tel:(024)96615-71101 E-mail:jianly@sj-hospital.org



及疾病治疗方案的选择和预后健康状况判断,可以优化药物资源配置,达到高效利用,进而实现健康产出的最大化<sup>[5]</sup>。马尔可夫(Markov)模型于 20 世纪 80 年代用于医学领域,是一种研究系统“状态”及“状态转移”的工具,也属于一种分析随机过程的方法,特别适用于模拟具有多种健康状态的进行性疾病,目前是药物经济学中评估干预措施成本效用的最有力工具之一<sup>[6]</sup>。本文收集 Markov 模型应用于治疗胃癌的药物经济学文献,并进行总结分析如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 文献检索策略

计算机检索 WanFang Data、CNKI、PubMed 和 Web of Science 数据库,搜集采用 Markov 模型进行胃癌药物经济学评价的文献,检索时限均为 2009 年 1 月 1 日~2019 年 1 月 1 日,中文检索关键词包括:胃癌、成本-效果、马尔可夫(Markov)模型;英文检索关键词包括:Gastric or Stomach、Cancer or tumor、Cost-Effectiveness、Markov。

### 1.2 纳入与排除标准

纳入标准:①使用 Markov 模型进行药物经济学分析;②明确评价目标为某种药物或具体化疗方案。

排除标准:①综述类文献;②雷同或重复发表的文献;③非中英文文献。

### 1.3 文献筛选与质量评价

由两位研究者独立筛选文献,如遇分歧则讨论解决或交由第三方决定,并使用《药物经济学评价报告质量评估指南》<sup>[7]</sup>对纳入的研究进行质量评价。

## 2 结果

### 2.1 纳入研究的基本特征

最终纳入文献 9 篇,进行文献的精读分析,纳入研究的基本特征和模型结构见表 1、表 2。

### 2.2 文献质量评价结果

依照《药物经济学评价报告质量评估指南》对 9 篇文献进行全面质量评价,指南中规定结果为完全符合、基本符合、不太符合 3 个等级,纳入的 9 篇文献均为完全符合等级(报告总分≥75%),具有一定的参考价值,可以为临床用药或其他相关研究提供参考依据。

### 2.3 主要评价药物

胃癌的化学药物治疗分为姑息化疗、辅助化疗、新辅助化疗和转化治疗。常用的系统化疗药物包括:氟尿嘧啶(5-FU)、卡培他滨、替吉奥、顺铂、奥沙利铂、紫杉醇、多西他赛、白蛋白紫杉醇、伊立替康、表柔比星等;靶向治疗药物多为曲妥珠单抗和阿帕替尼<sup>[17]</sup>。

有 4 篇文献<sup>[8,13~15]</sup>评价的胃癌药物均为靶向治疗药物,其他 5 篇文献<sup>[9,10~12,16]</sup>为比较不同化疗方案或在手术同时是否联合化疗药物。被提及次数最多的靶向治疗药物是适用于胃癌晚期三线化疗的阿帕替尼,我国胃癌诊疗规范(2018 年版)<sup>[17]</sup>中规定既往 2 个化疗方案失败的晚期胃癌患者,身体状况良好情况下,可考虑单药阿帕替尼治疗。第二位的为针对 HER2 阳性胃癌的曲妥珠单抗。化疗药物提高生存率的潜在能力是临床和经济评价结果的主要

表 1 纳入研究的基本特征

文献编号	第一作者	发表时间	国家	研究角度	治疗阶段	评价药物	ICER	评价结果
1 <sup>[8]</sup>	Wu B	2012 年	中国	中国医保系统	HER2 阳性晚期	卡培他滨/氟尿嘧啶+顺铂 对照组+曲妥珠单抗	- \$ 250163/QALY	曲妥珠单抗加入常规化疗方案不具有成本效益
2 <sup>[9]</sup>	Tan CQ	2013 年	中国	中国医保系统	II~III 期 并接受 D2 术	CSG <sup>a</sup> SOG <sup>b</sup>	优势方案 -	CSG 具有成本效益
3 <sup>[10]</sup>	Tan CQ	2013 年	中国	中国医保系统	II~III 期 并接受 D2 术	XELOX S-1 <sup>d</sup>	\$ 58843/QALY -	D2 胃切除术后, XELOX 更具成本效益
4 <sup>[11]</sup>	Wu B	2014 年	中国	中国医保系统	II/III 期 并接受 D2 术	XELOX <sup>c</sup> S-1 <sup>d</sup>	\$ 3502/QALY \$ 6837/QALY	D2 胃切除术后, XELOX 更具成本效益
5 <sup>[12]</sup>	Wen F	2016 年	中国	中国社会	晚期一线/ 二线	FOLFIRI <sup>e</sup> →ECX <sup>f</sup> ECX→FOLFIRI	- 优势方案	先 ECX 后 FOLFIRI 更具有成本效益
6 <sup>[13]</sup>	Chen HD	2016 年	中国	中国医保系统	三线或 后期治疗	阿帕替尼 安慰剂	\$ 90154/QALY -	阿帕替尼 不具有成本效益
7 <sup>[14]</sup>	Bai Y	2017 年	中国	中国医保系统	晚期或 转移三线	阿帕替尼(无患者援助计划) 阿帕替尼(有患者援助计划)	\$ 40997/QALY \$ 21132/QALY	存在患者援助计划时, 阿帕替尼具有成本效益
8 <sup>[15]</sup>	Lan SW	2017 年	日本	日本医疗保健支付者	晚期二线	紫杉醇+雷莫芦单抗 紫杉醇	¥ 43010248/QALY -	紫杉醇+雷莫芦 单抗不具有成本效益
9 <sup>[16]</sup>	Peng J	2018 年	中国	中国医保系统	老年晚期 一线化疗	卡培他滨 卡培他滨+奥沙利铂	- \$ 102113.38/QALY	卡培他滨单药具有成本效益

注:<sup>a</sup> 手术+卡培他滨+奥沙利铂,<sup>b</sup> 仅手术,<sup>c</sup> 卡培他滨+奥沙利铂,<sup>d</sup> 替吉奥,<sup>e</sup> 氟尿嘧啶、甲酰四氢叶酸和伊立替康,<sup>f</sup> 表柔比星、顺铂和卡培他滨;\$ 美元, ¥ 日元;ICER:增量成本效益比,QALY:质量调整生命年(quality-adjusted life years)。

表 2 Markov 模型的模型结构

文献编号	Markov 状态	临床数据来源	成本构成	健康产出测量工具	运行周期	运行时间(年)
1	肿瘤未进展 肿瘤复发 死亡	ACTS-GC CLISSIC	直接医疗成本	TTO	1 周	5
2	肿瘤未进展 肿瘤进展 死亡	267 例,多中心	直接医疗成本 和社会成本	EQ-5D	1 月	1
3	肿瘤未进展 肿瘤进展 死亡	50 例,多中心	直接医疗成本	EQ-5D	3 周	15
4	肿瘤未进展 肿瘤进展 死亡	416 例,多中心	直接医疗成本	EQ-5D	1 月	10
5	肿瘤未进展 肿瘤进展 死亡	RCT	直接医疗成本	TTO	1 周	10
6	肿瘤未进展 肿瘤进展 死亡	RCT(RAINBOW)	直接医疗成本	EQ-5D	1 月	3
7	肿瘤未进展 肿瘤复发或新发生 死亡	CLASSIC	直接医疗成本	TTO	3 周	30
8	肿瘤未进展 肿瘤进展 死亡	ACTS-GC CLISSIC	直接医疗成本	TTO	6 周	30
9	肿瘤未进展 肿瘤进展 死亡	TOGA	直接医疗成本	EQ-5D	3 周	5

注:TTO:时间权衡法(time trade-off),EQ-5D:欧洲五维健康量表(Euro-Qol-5 dimensions),RCT:随机对照试验(randomized controlled trial)。

决定因素,理想结果是目标药物增加的成本效用比在阈值范围内,但是使用靶向药物的治疗方案在目前已有的评价结果里均不是优势方案。

### 2.4 成本和效用值的确定

每个 Markov 状态的成本指处于该状态时用于这种治疗或干预的资源消耗<sup>[18]</sup>。中国药物经济学评价指南(2011 版)<sup>[19]</sup>中指出,模型中的成本数据必须来自本国的相关研究文献、数据库、临床病例、诊疗规范、价格标准或专家意见。受数据的可获得性这一条件的限制,目前大部分已发表的胃癌 Markov 模型只考虑直接医疗成本。但是不同学者在计算直接医疗成本时可能会有较大差异,例如 Tan 等<sup>[10]</sup>和 Wu 等<sup>[11]</sup>均评价了 II/III 期并接受 D2 术的胃癌患者接受 XELOX(卡培他滨+奥沙利铂)和 S-1(替吉奥)以及仅手术的成本效益,但估算的直接医疗成本差异较大,前者为后者的 3~4 倍。

健康效用值是处于 0~1 之间的评价某种健康状况满意程度的指标,0 表示死亡,1 表示完全健康<sup>[20]</sup>。患者存活的时间乘以患者在所存活期间的生命质量权重(健康效用值),得到质量调整生命年(QALY)或质量调整生命月(QALM)通常作为模型的产出进行分析。纳入文献引用的健康产出测量工具为直接测量法即时间权衡法(time trade-off,TTO)或间接测量法即欧洲五维健康量表(Euro-Qol-5 dimensions,ED-5Q)。因缺少适合中国人群的健康效

用值数据,因此,国内学者发布的胃癌 Markov 模型效用值均来源于国外已发表文献,然后通过敏感性分析来评估其对结果的影响。

### 2.5 阈值的设定和不确定性分析

根据 WHO 关于成本效益阈值的建议,纳入文献都将增量成本效益比(ICER)阈值设定为本国 1~3 倍国内生产总值(GDP)。药物经济学建模是基于理论和部分实际数据模拟而成。所以,在建模输出中进行模型的不确定性分析就显得十分重要。纳入文献的敏感性分析结果均为从不确定因素中识别出敏感因素或对所有模型参数进行单因素敏感性分析,结果以龙卷风图的形式表达。通常靶向治疗药物成本和拟定条件下肿瘤无进展生存时间是影响评价结果的重要因素。但是单因素敏感性分析忽略了参数间的相互作用,概率分析作为单因素敏感性分析的补充,可以进一步加深文献的可信度,研究者通常会采用二阶蒙特卡罗模拟,模拟多次抽样结果,做成本-效果散点图或增量成本效果图进行分析。

### 2.6 模型结构和转移概率

不同研究者对胃癌的发展进程有不同的划分和理解,表 2 显示大多数描述目标疾病发展的 Markov 模型由 3 个状态组成。模型结构是 Markov 模型不确定性的来源之一,疾病和干预因素相同的情况下,不同模型结构会产生不同的成本效益分析结果<sup>[6]</sup>。胃癌病情复杂,治疗过程中导致的不良反应或疾病

本身的发展等通常会使患者出现多种症状<sup>[21]</sup>。模型在建立过程中除了要符合胃癌的实际病程,也要考虑在模拟分析中是否会太过复杂并进行相应的规定或简化,便于计算。但是简化模型在方便计算的同时可能无法反映实际临床情况,增加模型的不确定性<sup>[6]</sup>。

转移概率是建立 Markov 模型的重点和难点, Markov 模型的正确实现需要对转移概率矩阵进行稳健且可信度高的估计。目前,国际上在卫生保健决策制定方面并没有如何计算 Markov 模型转移概率的明确规定<sup>[22]</sup>。总结已发表文献,国内外转移概率的计算可以分为模拟生存曲线和 DEALE (declining exponential approximation of life expectancy) 原理的两种算方式。

生存曲线模拟为对大型临床试验使用相关软件 (例如 Getdata) 对试验中所得的生存曲线以周期为单位取点,然后将取得的点进行 Weibull 模拟,获得 scale (尺度参数) 和 shape (形状参数) 两个参数,根据公式  $T_p = 1 - \exp\{scale \times (t-u)^{shape} - scale \times u^{shape}\}$  求得转移概率 ( $t$  表示循环时间,  $u$  表示循环周期,  $T_p$  表示转移概率)。

基于 DEALE 原理<sup>[23]</sup> 计算转移概率主要为将时间长度转化为率指标,再将率指标转化为概率,根据公式  $\bar{\mu} = \frac{1}{t} \ln S$  ( $t$  为时间,  $S$  为生存率) 求得发生率  $\bar{\mu}$ , 然后利用公式  $p = 1 - e^{-\bar{\mu}r}$  ( $r$  为时间比值) 将率转化为概率,最终求得转移概率。

目前,国内外模拟胃癌进展的 Markov 模型的转移概率数据大部分来源于多中心的大型临床试验但并非患者级别的数据。另外,存在没有目标人群临床试验数据的情况,研究者不得不根据其他国家相关试验数据求得转移概率,所得转移概率可能并不完全适用于评价人群,削弱了评价结果的普及性。

### 3 讨论

纳入文献中,除不同化疗方案或是否使用靶向治疗药物为控制条件外, Bai 等<sup>[14]</sup> 以是否有患者援助计划为变量评估靶向治疗药物阿帕替尼的成本效益,得出存在 3+X 患者援助计划的条件下,阿帕替尼治疗晚期或三线胃癌具有经济学意义的结论; Tan 等<sup>[9]</sup> 分析了患者存活 3, 5, 10, 30 年后 CSG 和 SOG 的经济学意义,得出 SOG 在 3 年或 5 年时占主导地位, CSG 在 10 年或 30 年时占主导地位的结论。

Markov 模型的主要优点是相比其他药物经济

学模型可以模拟更复杂的疾病进程,数据来源的可靠性以及选择的分析方法会很大程度上影响其准确性。模型中健康状态越多,越能更加贴切的形容疾病进展,但是复杂的 Markov 模型需要更多的数据输入和假设,因而更容易受不确定性因素的影响。国内外胃癌 Markov 模型研究目的多为进行胃癌筛查、不同化疗方案或是否使用靶向化疗药物的药物经济学研究。虽然在构建模型时会因数据的可获得性以及胃癌临床进展复杂多变使模型存在相当大的局限性,但 Markov 模型为医生和患者提供了一个可以评估成本效益的重要视角<sup>[24]</sup>。在评价胃癌化疗药物时,除了药效和不良反应等,将其经济学因素也考虑在内,有助于对不同化疗方案更全面客观的评价。

国内药物经济学处于起步阶段,相应的应用 Markov 模型评价抗肿瘤药也尚未成熟。在纳入使用 Markov 模型评价胃癌化疗药物的文献中,未见中文文献。另外,模型各参数的核算方法没有明确规定,不同作者使用的核算方法不同,使所得结果无法相互比较分析,例如使用药物成本不同 (原研和仿制药价格差异较大)、对照组拟定化疗疗程不同等,对评价结果的普及性和试验的可重复性产生影响。另外,就国内而言,无法准确获得中国人群的健康效用值参数,缺乏针对中国胃癌患者的大型临床研究数据等因素使国内 Markov 模型除了成本,其余参数大部分来源于国外,影响模型的可信度。

针对上述问题,有学者建议针对胃癌,建立适合描述其临床进展的模型,明确规定模型参数核算方法,开展研究获得中国人群的健康效用值和胃癌临床数据,这些方法都可以促进 Markov 模型在胃癌治疗药物经济学研究的应用规范化并且是进一步提升国内 Markov 模型可信度。

### 参 考 文 献

- 1 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, 8: 1-31
- 2 宋杰, 陈风格, 赵伟, 等. 胃癌的发病率现状与治疗研究进展 [J]. 中国慢性病预防与控制, 2016, 24(9): 704-707
- 3 Huang HY, Shi JF, Guo LW, et al. Expenditure and financial burden for common cancers in China: a hospital-based multicentre cross-sectional study [J]. Lancet, 2016, 388: 10
- 4 姚芳, 石春雷, 刘成成, 等. 中国 1996~2015 年胃癌经

- 济负担研究的系统评价[J]. 中华预防医学杂志, 2017, 51(8):756-762
- 5 吴久鸿. 药物经济学[M]. 北京:高等教育出版社,2017: 1-8
- 6 Le QA. Structural uncertainty of markov models for advanced breast cancer: a simulation study of lapatinib[J]. Med Decis Making, 2016, 69(5):874-875
- 7 高海亮,卢颖,姜婷婷,等. 药物经济学评价报告质量评估指南[J]. 中国药物经济学,2019,14(2):18-28
- 8 Wu B, Ye M, Chen H, et al. Costs of trastuzumab in combination with chemotherapy for HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer: an economic evaluation in the Chinese context[J]. Clin Ther, 2012, 34(2): 468-479
- 9 Tan C, Peng L, Zeng X, 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
- 10 Tan C, Peng L, Zeng X, et al. Economic evaluation of first-line adjuvant chemotherapies for resectable gastric cancer patients in China[J]. PLoS One, 2013, 8(12):1-10
- 11 Wu B, Li T, Cai J, et al. Cost-effectiveness analysis of adjuvant chemotherapies in patients presenting with gastric cancer after D2 gastrectomy[J]. BMC Cancer, 2014, 14(1):984-992
- 12 Wen F, Zheng H, Wu Y, et al. Cost-effectiveness analysis of fluorouracil, leucovorin, and irinotecan versus epirubicin, cisplatin, and capecitabine in patients with advanced gastric adenocarcinoma[J]. Sci Rep, 2016, 6:1-6
- 13 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, 2016, 143(2):1-8
- 14 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, 2017:1-7
- 15 Lam SW, Wai M, Lau JE, et al. Cost-effectiveness analysis of second-line chemotherapy agents for advanced gastric cancer[J]. Pharmacotherapy, 2017,37(1):94-104
- 16 Peng J, Tan C, Zeng X, et al. Cost-effectiveness analysis of capecitabine monotherapy versus capecitabine plus oxaliplatin in elderly patients with advanced gastric cancer [J]. PLoS One, 2018, 13(6):1-12
- 17 中华人民共和国卫生健康委员会. 胃癌诊疗规范(2018年版)[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志,2019,5(1):55-82
- 18 孙丽华. 药物经济学[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2015:15-20
- 19 《中国药物经济学评价指南》课题组. 中国药物经济学评价指南(2011版)[J]. 中国药物经济学, 2011(3):6-48
- 20 汤少梁, 陈文静. 基于 Markov 模型对我国晚期胰腺癌 3 种化疗方案的药物经济学研究[J]. 中国药房, 2018,29(6):784-789
- 21 Jia J, Barbera L, Sutradhar R. Using Markov multistate models to examine the progression of symptom severity among an ambulatory population of cancer patients: are certain symptoms better managed than others? [J]. J Pain Symptom Manage, 2016, 51(2):232-239
- 22 Olariu E, Cadwell KK, Hancock E, et al. Current recommendations on the estimation of transition probabilities in Markov cohort models for use in health care decision-making: a targeted literature review[J]. Clinicoecon Outcomes Res, 2017, 9:537-546
- 23 Beck JR, Pauker SG, Gottlieb JE, et al. A convenient approximation of life expectancy(the "DEALE"). II. use in medical decision-making[J]. Am J Med, 1983, 73(6): 889-897
- 24 Ademi Z, Kim H, Zomer E, et al. Overview of pharmacoeconomic modelling methods [J]. Br J Clin Pharmacol, 2013, 75(4):944-950

(2019-04-25 收稿 2019-07-08 修回)