

分区生存模型在药物经济学评价中的应用简介及实例解析

刘新义^a, 谭重庆^a, 曾小慧^b, 彭六保^a, 万小敏^{a*} (中南大学湘雅二医院, a.药学部, b.PET-CT 中心, 长沙 410011)

摘要: 目的 阐述分区生存模型的概念和基本构建方法, 为中国转移性肿瘤疾病药物经济学评价的进一步研究提供参考。方法 结合转移性肾细胞癌治疗方案药物经济学评价实例, 阐述分区生存模型在药物经济学评价中的应用及构建方法。结果 转移性肾细胞癌的自然转归符合分区生存模型基本原理, 模型可划分为 3 种互不相容的生存状态, 个体患者数据重建、生存分布函数参数的计算及各周期各状态患者人数的计算是建模的关键。结论 分区生存模型适用于转移性肿瘤疾病的药物经济学评价。

关键词: 药物经济学; 分区生存模型; Markov 模型; 敏感度分析; 个体患者数据

中图分类号: R956 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2019)24-3090-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.24.018

引用本文: 刘新义, 谭重庆, 曾小慧, 等. 药物经济学评价分区生存模型简介及实例解析[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(24): 3090-3093.

Introduction of Partitioned Survival Model in Pharmacoeconomics Evaluation and Case Analysis

LIU Xinyi^a, TAN Chongqing^a, ZENG Xiaohui^b, PENG Liubao^a, WAN Xiaomin^{a*} (The Second Xiangya Hospital of Central South University, a.Department of Pharmacy, b.PET-CT Center, Changsha 410011, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To introduce the basic concepts and construction method of partitioned survival model aimed at providing methodological reference for the further study of health economic evaluation of metastatic cancer in China. **METHODS** The application and construction method of partitioned survival model in pharmacoeconomics were described with the example of economic evaluation of the treatments of metastatic renal cell carcinoma. **RESULTS** The natural outcome of metastatic renal cell carcinoma conformed to the basic principle of the partitioned survival model. The model could be divided into three incompatible living states. The keys to modelling included reconstruction of individual patients data, estimation of the parameters of survival distributions, and estimation of the number of patients in each state of each cycle. **CONCLUSION** The partitioned survival model is suitable for health economic evaluation of treatments of metastatic cancer.

KEYWORDS: pharmacoeconomics; partitioned survival model; Markov model; sensitivity analysis; individual patient data

模型法是药物经济学评价的重要方法, 其中 Markov 模型是抗肿瘤药物经济学评价的常用模型^[1]。在评价转移性肿瘤疾病治疗方案中药物的经济性时, 传统的 Markov 模型将疾病分为疾病无进展生存期(progression-free survival, PFS)、疾病进展生存期(progressive disease, PD)和死亡 3 个状态, 根据状态间的转移概率模拟队列人群各周期在各个状态的分布。目前生存分析是计算转移概率的主要方法^[2], 但公开发表的临床试验研究通常只有总体生存率(overall survival, OS)和 PFS 的生存曲线, 如果药物经济学研究人员不对模型做出额外的假设, 如是否允许 PFS 和 PD 状态中的人群转移至死

亡状态, 则无法分别计算出 PD 状态至死亡和 PFS 状态至死亡的转移概率。因此, 传统的 Markov 模型并不适用于转移性肿瘤疾病的药物经济学评价。

分区生存(partitioned survival, PS)模型虽然属于 Markov 模型范畴, 但与传统 Markov 模型不同, 它不需要计算模型状态间的转移概率, 而且也避免了额外的不必要的模型假设对研究结果的影响^[3], 如不需对是否同时允许 PFS 状态和 PS 状态的患者进入死亡状态进行假设。

前期研究中, 笔者利用 PS 模型从美国医疗卫生角度对转移性肾细胞癌(metastatic renal-cell carcinoma, mRCC)治疗药物纳武单抗进行了药物

基金项目: 国家自然科学基金项目(71874209, 81603081); 湖南省卫生计生委科研计划课题项目(B20180045)

作者简介: 刘新义, 男, 博士, 副主任药师 Tel: (0731)85292093 E-mail: liuxinyi128@csc.edu.cn *通信作者: 万小敏, 男, 博士, 副主任药师 Tel: (0731)85292096 E-mail: wanxiaomin@csu.edu.cn

经济学评价^[4],同时从中国医疗卫生角度研究了纳武单抗在中国具有成本-效果的价格范围,为将来该药在中国上市时的定价提供参考。通过查阅中国知网、万方等中文期刊数据库,尚未发现基于PS模型的药物经济学研究。因此,本研究对PS模型进行实例解析,为中国转移性肿瘤疾病药物经济学评价的进一步研究提供方法学参考。

1 方法

以程序性死亡配体-1(programmed death-1, PD-1)抑制剂纳武单抗药物经济学评价的PS模型为实例^[5],其PS模型图见图1。本研究从该模型建立的理由和方法进行解析。

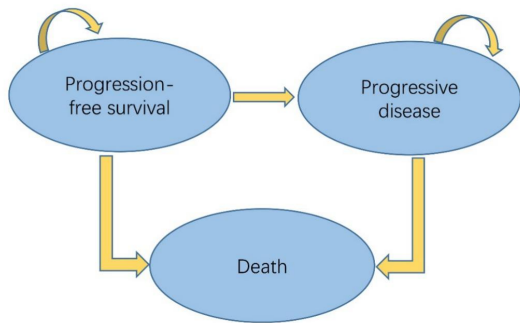


图1 分区生存模型图
Fig. 1 Partitioned survival model

2 结果

2.1 建模理由

本PS模型的构建旨在评价mRCC治疗药物纳武单抗和依维莫司的经济性,其建模理由如下:

①哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)抑制剂依维莫司是目前mRCC患者的标准治疗方案,它能显著延长既往接受靶向治疗失败患者的PFS,但不能延长OS。

②大型随机对照III期临床试验(CheckMate 025)^[5]研究结果显示,与依维莫司相比,纳武单抗能显著延长mRCC患者的OS,且纳武单抗的3级或4级不良反应发生率更低^[6]。纳武单抗已经被欧洲泌尿外科学会的肾细胞癌治疗指南推荐使用。但按照美国的价格,纳武单抗1个疗程(2星期)的价格就高达6 149美元(约40 500人民币)。

③mRCC患者有3种可能的互不相容的健康状态:PFS,PD和死亡。CheckMate 025试验报道了纳武单抗患者和依维莫司患者的PFS和OS生存曲线。

④传统Markov模型无法从PFS和OS生存曲

线分别计算出PFS到死亡、PD到死亡的转移概率。

⑤PS模型基本原理。疾病进展过程可划分为数个不同的健康状态,疾病自然转归服从如下关系:任意时刻时,队列人群处于PFS状态人数和总体生存人数可根据PFS和OS生存曲线计算,处于PD状态的人数等于总体生存人数减去处于PFS状态的人数。

纳武单抗虽然临床疗效较依维莫司好,但价格昂贵,根据CheckMate 025试验的PFS和OS生存曲线和mRCC患者疾病的自然转归过程,构建PS模型以评估纳武单抗在美国的经济性,并且研究了在中国上市时具有成本-效果的价格。

2.2 建模方法

2.2.1 模型的基本设定 mRCC患者在PFS状态接受纳武单抗或依维莫司治疗直至疾病进展,一旦患者进入PD状态,均接受进展后治疗直至死亡。

由于纳武单抗的给药时间为每2周给药1次,因此模型周期设定为2个星期。利用R语言构建模型。成本和健康结果的贴现率均设为3%,模型主要的输出结果为总成本、生命年(life year, LY)、质量调整生命年(quality adjusted life year, QALY)和增量成本效果比(incremental cost-effectiveness ratio, ICER)。

2.2.2 利用软件读取PFS和OS生存曲线上数据 利用图形数字化软件GetData分别读取CheckMate 025试验纳武单抗组、依维莫司组PFS和OS生存曲线数据,获得各时间点累积生存概率。以依维莫司组OS生存曲线为例,在生存曲线上每2个标注了危险人数(No. at Risk)的时间点之间取4个点(包括2个标注了危险人数的点),在本例中,即每隔0.75个月取点,并将时间转换为以模型周期为单位的数值,本研究模型周期为14 d,获得如表1所示数据。

表1 依维莫司组OS生存曲线数据
Tab. 1 OS survival curve data of everolimus group

序号	时间(周期)	累积生存概率
1	0	1.000 0
2	1.628 571 429	0.989 383 669
3	3.257 142 857	0.966 587 33
...	...	...
44	71.657 142 86	0.322 513 26

同样方法对依维莫司组 PFS 生存曲线和纳武单抗组 PFS 和 OS 生存曲线取点。

2.2.3 计算个体患者数据(individual patient data, IPD), 估算生存分布参数 Hoyle 等^[7]提出了一种根据患者总人数、各时间点危险人数、生存时间以及生存概率等公开发表文献中的数据重新构建 IPD 的方法。该方法假设截尾值在每个时间段内固定不变, 计算出每个时间段内每 1/4 个时间长度的事件发生数和截尾值, 这种计算方法极大地提高了生存分布拟合的拟合度。

本例利用 Hoyle 等^[7]提出的方法重建 CheckMate 025 试验中生存曲线 IPD, 方法为: 首先将“2.2.2”中获取的数据写入 Hoyle 等提供的 Excel 模板中的“Start time”和“Empirical survival probability S(t)”列。然后运行 Excel 模板提供的 R 语言代码, 选择合适的生存分布函数, 计算其参数。因为 Weibull 分布灵活可变, 已广泛应用于肿瘤生存分析研究中, 因此本例中, 利用 Weibull 分布分别拟合纳武单抗和依维莫司的 PFS 和 OS 的 IPD, 从而计算出 Weibull 分布参数尺度参数 λ 和形状参数 γ 。

2.2.4 任意周期各状态人数计算 模型处于起始状态时, 假设 1 000 例患者均进入模型的 PFS 状态, 则第 1 周期 PFS 状态人数为 1 000, PD 状态人数为 0, 死亡状态的人数为 0。Weibull 分布的生存函数 $S(t)=e^{-(\lambda t)^\gamma}$, 则在任意第 2+周期中, 处于 PFS 状态的人数为 $1\,000 \times e^{-(\lambda_{PFS}t)^\gamma}$, 其中 t 为周期数; 处于 PD 状态的人数为 $1\,000 \times [e^{-(\lambda_{OS}t)^\gamma} - e^{-(\lambda_{PFS}t)^\gamma}]$; 处于死亡状态的人数为 $1\,000 \times [1 - e^{-(\lambda_{OS}t)^\gamma}]$ 。

2.2.5 敏感度分析的实现及注意点 通过一元敏感度分析和概率敏感度分析考察模型参数变化对结果的影响。一元敏感度分析考察单个参数变化对结果的影响; 概率敏感度分析通过二阶蒙特卡洛模拟对不同参数的分布进行 1 000 次随机抽样, 同时考察所有模型参数不确定性对结果的影响。

平均生存时间是药物经济学评价的重要参数, 生存分布为 Weibull 分布时, 其计算公式为

$$\left(\frac{1}{\lambda}\right)^{\left(\frac{1}{\gamma}\right)} \Gamma\left(1+\frac{1}{\gamma}\right), \text{ 其中 } \Gamma \text{ 是 Gamma 函数。}$$

本研究简要介绍 PS 模型中对平均生存时间的敏感度分析方法。

在一元敏感度分析中, 通过模拟平均无进展

生存时间和平均生存时间的不确定性分析研究方案临床疗效的不确定性。因为药物经济学结果对 Weibull 分布的形状参数 γ 不敏感, 因此在一元敏感度分析中, 首先将形状参数 γ 固定, 将平均生存时间变化 $\pm 20\%$, 通过平均生存时间公式计算 Weibull 分布的尺度参数 λ 。

在概率敏感度分析中, 将形状参数 γ 固定, 将平均生存时间设为 Gamma 分布, 该分布的均值等于基线分析中的平均生存时间。通过以下假设计算平均生存时间的标准误: ①假设 PFS、OS 大致服从指数分布, 根据指数分布性质, 所有患者的 PFS 的标准差等于平均 PFS, OS 的标准差等于平均 OS; ②假设研究中无截尾发生。虽然这一假设与实际情况并不一致, 但是在缺少相关数据的情况下, 通过该假设可以在一定程度上考察治疗方案临床疗效的不确定性。平均生存时间的标准误根据以下公式计算,

$$\frac{\text{OS或PFS的标准差}}{\sqrt{\text{样本量}}} \approx \frac{\text{平均生存时间}}{\sqrt{\text{样本量}}}$$

最后, 再根据 Weibull 分布固定的 γ 和服从 Gamma 分布的平均生存时间计算 Weibull 分布参数 λ 。

3 讨论

3.1 建模软件的选择

状态转移模型(如 Markov 模型)是药物经济学研究中广泛使用的决策分析模型, 该模型一般可通过商业决策分析软件(如 TreeAge)构建。

TreeAge 等商业软件对初学者具有较高的参考和教学价值, 但对于药物经济学研究人员, 由于受限于软件的固定框架, 其并不能完全满足研究人员在研究过程中的个性化需求, 例如: TreeAge 软件的框架规定了构建 Markov 模型时必须明确指定所有模型状态间的转移概率, 但对于转移性肿瘤疾病的 Markov 模型, 由于临床试验通常没有提供患者疾病进展后的生存数据, 因此研究人员无法获取进展状态至死亡状态的转移概率, 故此类 Markov 模型无法通过 TreeAge 软件构建。另外, 商业软件的使用都需要收费, 且费用较高。

近年来, R 语言作为一种用于统计和绘图的开发、免费的编程语言, 已被广泛应用于数学、统计学、生物学和医学等研究领域, 其优点包括^[8]:

①编程语言灵活可变, 能针对不同研究对象构建

不同模型；②由于 R 语言等基于脚本的编程语言的代码记录了分析的全过程，因此模型的运行过程是透明的；③只需将 R 语言代码重新运行一次便可重复计算过程；④易于识别和纠正代码中的错误；⑤R 语言的绘图功能十分强大，能完美呈现药物经济学的研究结果，如一元敏感度分析的风暴图、概率敏感度分析的成本-效果散点图和成本-效果可接受曲线等。因此本例的模型是基于 R 语言构建的。

3.2 生存分布参数的计算

药物经济学评价通常需要利用决策分析模型模拟研究对象在其整个生命周期中的疾病自然转归，尤其当评价方案能影响研究对象的预期寿命时更是如此，但由于预算等原因临床随访时间不会太长，为了预测临床试验停止随访后研究对象的生存数据，药物经济学研究需要利用生存分析将临床试验的观测数据进行外推^[9]。当能够获取 IPD 时，生存分布拟合及其参数可利用生存分析通过 IPD 计算，其方法是通过最大似然估计(maximum likelihood estimate, MLE)对 IPD 进行生存分布拟合并计算其参数。由于商业秘密等原因，独立的药物经济学评价研究人员无法获取临床试验的 IPD。这种情况下，药物经济学研究人员可以利用公开发表的文献提供的数据开展相关研究，如生存曲线、不同时间点危险人数等数据。

目前，一共有 4 种方法可以利用生存曲线等公开发表的研究报道提供的信息进行生存分布拟合及分布参数计算，这 4 种方法包括传统方法如最小二乘法、图形法以及最近分别由 Hoyle 等^[7]以及 Guyot 等^[10]提出的基于 KM 曲线重新计算并建立 IPD 的 2 种方法。笔者前期利用计算机模拟方法对以上 4 种方法进行了评价^[11]，研究结果表明，当生

存分布为 Weibull 分布时，建议使用 Hoyle 法。

REFERENCES

- [1] DING H Y, TONG Y H, XIN W X, et al. A literature review on economic evaluation of bevacizumab in treatment of ovarian cancer [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2017, 34(11): 1621-1627.
- [2] DIABY V, ADUNLIN G, MONTERO A J. Survival modeling for the estimation of transition probabilities in model-based economic evaluations in the absence of individual patient data: a tutorial [J]. Pharmacoeconomics, 2014, 32(2): 101-108.
- [3] HOYLE M, ROGERS G, MOXHAM T, et al. Cost-effectiveness of dasatinib and nilotinib for imatinib-resistant or -intolerant chronic phase chronic myeloid leukemia [J]. Value Health, 2011, 14(8): 1057-1067.
- [4] WAN X M, PENG L B, MA J N, 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.
- [5] MOTZER R J, ESCUDIER B, MCDERMOTT D F, et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma [J]. N Engl J Med, 2015, 373(19): 1803-1813.
- [6] National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 4. 0 [EB/OL]. [2018-01-03] http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf.
- [7] HOYLE M W, HENLEY W. Improved curve fits to summary survival data: application to economic evaluation of health technologies [J]. BMC Med Res Methodol, 2011(11): 139.
- [8] FREDERIX G W J. Development of a framework for cohort simulation in cost-effectiveness analyses using a multistep ordinary differential equation solver algorithm in R [J]. Med Decis Making, 2013, 33(6): 780-792.
- [9] LATIMER N R. Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials-extrapolation with patient-level data: inconsistencies, limitations, and a practical guide [J]. Med Decis Making, 2013, 33(6): 743-754.
- [10] GUYOT P, ADES A E, OUWENS M J, et al. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves [J]. BMC Med Res Methodol, 2012(12): 9.
- [11] WAN X M, PENG L B, LI Y J. A review and comparison of methods for recreating individual patient data from published Kaplan-Meier survival curves for economic evaluations: a simulation study [J]. PLoS One, 2015, 10(3): e0121353.

收稿日期: 2019-02-27

(本文责编: 曹粤锋)