

贝叶斯混合处理比较法在药物经济学评价中的应用^Δ

师 宇^{1*}, 饶惠霞^{1#}, 翁开源²(1.广东药科大学医药经济学院, 广州 510006; 2.广东药科大学医药商学院, 广州 510006)

中图分类号 R956 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)23-3177-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.23.04

摘要 目的:探究贝叶斯混合处理比较(MTC)法的基本原理、优势及其应用前景,为拓宽药物经济学的研究思路提供理论支持。方法:采用文献研究的方法,以我国药物经济学研究已应用的决策分析模型中存在的问题为出发点,对MTC法在国内外各领域的发展与应用进行梳理,研究其在我国的应用与发展前景。结果与结论:药物经济学的评价方法对基本药物和医疗保险目录药物以及基本医疗和基本公共卫生项目的遴选起到至关重要的作用,其评价结果直接影响到医药资源配置的总效率。目前,我国药物经济学评价中常用的决策分析模型并不能有效解决药物经济学评价中存在的问题,表现在:决策树模型难以对长期治疗方案作出评价;马尔可夫模型和多属性效用理论的使用受到模型参数限制;离散事件模拟有赖于完善的流行病学研究和临床试验而使模型应用受限。MTC法是近年来在药物经济学评价中新兴的一种方法,是传统Meta分析方法的扩展,可以同时多个不同临床处理因素的直接或间接证据进行整合,并相互分析、比较,以便在缺少证据支持的情况下仍能对各种干预措施作出综合评估,较好地弥补了当前药物经济学评价的局限性。

关键词 贝叶斯混合处理比较法;药物经济学评价;应用

Application of Bayesian Mixed Treatment Comparison Method in Pharmacoeconomics Evaluation

SHI Yu¹, RAO Huixia¹, WENG Kaiyuan²(1.School of Medical Economics, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China; 2.School of Medical Business, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To explore the basic principles, advantages and application prospects of Bayesian mixed treatment comparison (MTC), and provide theoretic support for making reasonable decisions of pharmacoeconomics. METHODS: The problems existing in model and method that had been used in the study of pharmacoeconomics as starting point, literature research was used to sort out the domestic development and applications of MTC and study its application and development prospect. RESULTS & CONCLUSIONS: The evaluation methods of pharmacoeconomics play an important role in selection of essential medicines, medicare insurance directory medicines, basic health and basic public health programs, the results directly affect the total effective rate of medical resources' configuration. The current research models cannot effectively solve the problem, for example, decision tree model is difficult to make evaluation of long-term treatment; Markov model and the use of multiple attribute utility theory are restricted by the model parameters; discrete event simulation is limited because it depends on the epidemiological study and clinical trial. MTC, an extension approach of the traditional Meta-analysis, is an effective new method developed recently to analyze and compare the direct or indirect evidence of several different clinical treatment factors in order to make a comprehensive evaluation of the various interventions in the absence of evidence support. So the MTC can make up for the limitation of current evaluation methods.

KEYWORDS Bayesian mixed treatment comparison method; Pharmacoeconomics evaluation; Application

无明显差异;从药物经济学角度分析,干扰素 α 2b治疗慢性丙型肝炎较干扰素 α 1b更为经济。

本研究的不足之处在于样本量偏小,因此观察到的不良反应例数偏少。笔者在前言中提到:有观点认为 α 1b型干扰素更适合我国患者,副作用少,但本研究结果显示干扰素 α 1b与 α 2b的不良反应并无明显差异,尚需进一步扩大样本量再进行评价。

参考文献

- [1] WHO. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection [EB/OL]. [2015-09-01]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25535634>.
- [2] 《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, 6(3): 7.

- [3] El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis [J]. *Gastroenterology*, 2007, 132(7): 2 557.
- [4] Rao H, Wei L, Lopez-Talavera JC, et al. Distribution and clinical correlates of viral and host genotypes in Chinese patients with chronic hepatitis C virus infection [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2014, 29(30): 545.
- [5] Gibbert K, Schlaak JF, Yang D, et al. IFN- α subtypes: distinct biological activities in anti-viral therapy [J]. *Br J Pharmacol*, 2013, 168(5): 1 048.
- [6] 谭英征, 陈双华, 傅京力. 聚乙二醇干扰素 α -2a和重组人干扰素 α -2b治疗慢性丙型肝炎临床疗效观察 [J]. *实用临床医药杂志*, 2010, 14(15): 75.
- [7] 王桂良, 何韵, 王笑, 等. 干扰素 α 2b与聚乙二醇干扰素 α 2a治疗慢性丙型肝炎成本-效果分析 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2014, 23(9): 944.

^Δ 基金项目:广东省省级重大项目(人文社科类)立项课题(No.2014WZDXM030)

* 硕士研究生。研究方向:医药经济学。电话:020-39352532。E-mail: shiyuhope@163.com

通信作者:教授, 硕士。研究方向:医药经济学。电话:020-39352163。E-mail: raohx66@163.com

(收稿日期:2015-09-16 修回日期:2015-12-03)
(编辑:胡晓霖)

随着人们对自身健康关注度的不断提高,人们对医疗保健的需求也在日益增长。据世界银行的统计报告显示,2010年我国药品支出已达卫生费用总支出的40%,而大多数国家这一比例为15%~40%^[1]。逐年上升的医疗卫生费用已成为制约我国经济、社会发展的重要因素之一,有限的卫生资源和不断增长的医疗需求之间的矛盾日益激化。因此,如何合理利用卫生资源、控制药品价格、在有效降低医疗及药品成本的同时保证和提高临床疗效、降低不良反应等已成为当前社会亟待解决的关键问题。

药物经济学评价对基本药物和医疗保险目录药物以及基本医疗和基本公共卫生项目的遴选都起到十分重要的作用,其评价结果直接影响到医药资源配置的总效率,科学合理的药物经济学评价方法有助于使有限的卫生资源产生最大的健康效果和效益^[2]。但是,目前药物经济学在我国仍属于一门新兴的边缘学科,关于其评价方法及决策分析模型的理论 and 实证分析研究仍需改善。笔者通过梳理我国药物经济学评价中的决策分析模型,发现已有模型在应用过程中存在很大的局限性,而贝叶斯混合处理比较(Bayesian mixed treatment comparisons, MTC)法能较好地弥补目前药物经济学研究方法中的不足,拓宽药物经济学的研究思路,为研究模型的选择提供参考。

1 MTC法的原理及分析步骤

MTC法是基于贝叶斯统计发展起来的新型Meta分析法,又可称作贝叶斯网状Meta分析法(Bayesian network Meta-analysis, NMA),或贝叶斯多处理因素Meta分析法(Bayesian multiple-treatments Meta-analysis, MTM)。MTC法是将直接和间接Meta分析法合并使用,以已公开发表的临床随机对照试验(Randomized controlled trial, RCT)为主要数据来源,同时综合评估比较所采用的3种或3种以上的干预措施或治疗方案的有效性、安全性、经济性。

1.1 MTC法的基本原理

MTC法的核心思想源自贝叶斯理论(Bayes theorem),该理论可概述为:将以往证据表明结局事件的概率记为 $P(\theta)$,为先验概率(Prior probability);另有新数据 y 在 $P(\theta)$ 的前提下发生的条件概率记为 $P(y|\theta)$,为似然值(likelihood);后验概率(Posterior probability)可由先验概率和似然值计算得出,记为 $P(\theta|y)$,表示 θ 在 y 存在的前提下发生的可能性大小,且与先验概率 $P(\theta)$ 和似然值 $P(y|\theta)$ 的乘积成正比,可表示为 $P(\theta|y) \propto P(\theta)P(y|\theta)$ 。贝叶斯推断的基本模式见图1。

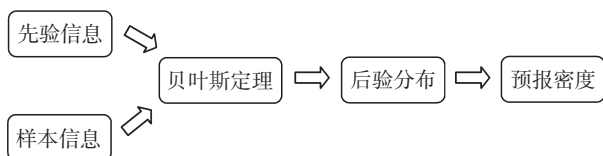


图1 贝叶斯推断的基本模式

Fig 1 The basic model of Bayesian inference

根据贝叶斯理论,贝叶斯法先基于已有数据得到似然函数分布,再将先验概率分布与获得的似然函数分布相结合,从而获得一个混合效应的后验概率分布。其分析过程主要由数据、基本参数和模型三部分组成:数据用于构建似然函数,基

本参数一般在先验分布中给出并随似然函数进行迭代更新,模型则用来表示数据与基本参数之间的关系^[3]。

在应用MTC法进行模型分析时,根据是否存在异质性,又可将模型分为随机效应模型(Random effects model)和固定效应模型(Fixed effects model)。当存在异质性时应采用随机效应模型,当不同研究间的差异仅由于偶然性造成时则应采用固定效应模型。进行模型分析时一般使用基于贝叶斯理论框架的WinBUGS软件(Windows Bayesian inference using gibbs sampling)进行分析,该软件也是Cochrane协作网推荐使用的统计软件^[4]。WinBUGS软件的一般操作流程见图2。

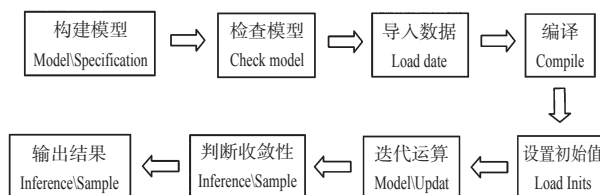


图2 WinBUGS软件的一般操作流程

Fig 2 General operating procedures of WinBUGS software

1.2 MTC法的分析步骤

由于MTC法是传统Meta分析法的拓展,其分析过程也与Meta分析法相似,仅在文献筛选和统计学处理方面存在差异。MTC法主要包括根据相关问题制订研究计划、制订检索策略对文献进行检索、根据评价标准筛选纳入文献、提取相关文献信息建立信息库、对信息库进行统计学分析、对统计分析结果进行敏感性分析、对结果进行分析与讨论以得出最终结论等7个环节。其中,对所纳入文献必须满足相似性假设、异质性假设和同质性假设,否则将直接影响到结论的准确性和科学性。

2 MTC法在我国药物经济学评价中的优势

决策分析模型是药物经济学评价中对各类干预方案进行系统评价及决策的具体模式和方法。选择决策分析模型是开展药物经济学评价关键的第一步,其选择是否得当将直接影响到结果的可信度和准确性,最终关系到药物经济学评价的客观性和科学性。相比国内药物经济学评价中常用的决策分析模型,MTC法较好地克服了它们的局限性,具有自身独特的优势。

2.1 目前我国药物经济学评价常用决策分析模型的局限性

目前,我国药物经济学评价中常用的决策分析模型主要包括决策树模型(Decision tree model)、马尔可夫模型(Markov model)、多属性效用理论(Multiattribute utility theory)、离散事件模拟(Discrete event simulation)等。其主要内容及局限性^[5-6]见表1。

2.2 MTC法的优势

作为传统Meta分析法的拓展,MTC法能够将直接Meta分析法和间接Meta分析法有效结合,使其在进行决策分析时更具优势。

第一,MTC法基于已公开发表的RCT,不受时间跨度、研究内容等限制。目前,我国药物经济学评价研究仍主要基于临床试验数据,较少应用模型的方法进行决策分析。此类独立、分散、各具特点并基于真实临床试验数据的药物经济学评

表1 常用决策分析模型比较

Tab 1 Comparison of usual decision analysis models

决策分析模型	主要内容	局限性
决策树模型	是以各种行动的结果和效用为依据对效益和成本进行定量分析的数学模型,主要由治疗期间不同治疗方案及各种治疗方案所产生的治疗效果及其发生的概率组成	仅适用于疾病的短期观察,对连续型变量较难分析,易产生拟合不足或过分拟合的状况,当某一事件在疾病过程中可能重复出现并且概率发生变化时,会使决策树模型的构建和计算变得复杂和烦琐,从而使结果的准确性和可信度降低
马尔可夫模型	根据研究内容分为几个不同的健康状态,通过为各个状态在一定时间内相互间的转换概率模拟疾病的进程和结局,从而估计出每个阶段疾病发展的结果与治疗的成本	主要基于模型参数尤其是转换概率和权重准确性和可得性以及疾病转归的离散型状态,所研究的内容必须能够从连续型状态转变为离散型,一旦该病的发展转归是连续的,进行状态假设时状态之间不能互斥,就会对模型拟合效果造成影响
多属性效用理论	对治疗方案中各因素作出效用评价或折算成效用值计算权重,通过调整指标权重将各目标的效用值合并为综合效用值,进而确定各治疗方案中的最佳方案	受模型参数限制,较难确定各影响因素的理想权重而使得分析结果缺乏较为可信的科学依据
离散事件模拟	基于对疾病治疗过程中各种离散事件的发生发展的模拟,来反映疾病发生发展过程,从而实现了对疾病治疗发生发展过程的真实模拟,以探讨医疗方案的成本和产出特征,治疗结束后计算各离散事件的发生频率并最终得到成本及效果	缺乏适应模型的显示数据,需要积累大量疾病发生发展的数据来建立时间-概率密度函数,但由于我国疾病发生发展过程的数据积累有限,从而导致此模型难以应用或难以得到可靠的结果

价研究,往往因为存在时间跨度小、试验单一、评价不够全面等问题,并不能直接为政府科学决策提供参考。由于疾病的影响和治疗意义无法在短期内充分表现出来,故此类研究通常需要经过较长时间的临床治疗与观察,消耗大量的人力、物力资源。而MTC法是基于已公开发表的RCT进行模型分析,并不受时间跨度、研究内容等方面的限制。其在药物经济学评价和卫生技术评估中的应用,将有助于降低医疗卫生费用支出和减轻患者的疾病经济负担。

第二,MTC法能够同时对多种治疗方案进行综合评估。传统Meta分析法在进行决策分析时,只能通过对治疗方案的两两比较或者3种治疗方案间的交叉比较得出评估结果。但在实际临床试验中,当治疗某种疾病的药物多达数十种时,临床上几乎不可能完整得到各干预措施之间直接进行两两比较的试验数据,从而使传统分析方法的使用受到限制。而MTC法能够同时对3种或3种以上的干预措施进行综合评估,弥补了直接Meta分析法和间接Meta分析法的缺陷,从而实现了对多个药物疗效之间的优劣排序。其在进行药物经济学评价时,不仅能够为医师选择最佳治疗方案提供参考,而且在一定程度上提高了评价效率,节约了研究成本。

第三,MTC法能够充分利用样本信息和参数的先验信息,使预测结果更准确。决策树等模型在进行模型构建时,常因缺乏确定结果发生概率或理想权重等模型参数的科学依据而使结果的可信度受到影响,而且还会受到疾病发生发展状态的限制。而MTC法在进行模型分析时,同时利用先验概率和似然函数进行推断,使其在参数估计时的估计量具有更小的方差或平方误差,置信区间更小,提高了预测结果的准确性和可信度,并能够对判断结果进行量化评价,从而完成对各类型

药物或治疗方案治疗效果的综合评估。

从表1结果可知,目前我国常用的4种决策分析模型存在不可忽视的局限性——决策树模型局限于短期效应研究而对治疗周期较长的方案无法评价;马尔可夫模型和多属性效用理论的使用受到模型参数的限制,若无法保证使用参数尤其是转换概率与权重的准确性和可得性,就无法保证分析结果的可靠性;离散事件模拟有赖于完善的流行病学研究和临床试验,而我国对原始数据积累的不足使该模型应用受限,难以对各干预措施或治疗方案作出综合性评价。MTC法作为一种新兴的决策分析模型,以其特有的优势弥补了现有决策分析模型的不足,为药物经济学评价结果更加科学合理提供了新的可选择的研究方法。

3 MTC法在药物经济学评价中的应用现状

3.1 国外研究进展

近年来,MTC法以其整合数据有效、建模灵活等优势,在国际上逐渐受到临床研究者、流行病学专家、药学专家以及统计学专家的关注与青睐,并已应用于流行病学、临床药理学等多个领域^[6-9]。通过PubMed数据库对近五年医药领域相关文献报道进行检索发现,有关MTC法的研究共358篇,且文献数量呈大幅增长趋势。在前期研究中,MTC法更多地应用于对临床试验药物有效性和安全性的评价比较以及和其他决策分析模型的对比研究中;随着该方法的不断成熟和发展,也逐步应用于药物经济学评价方面,尤其在以糖尿病、高血压、类风湿性关节炎等为代表,具有疾病负担较大、病程较长且无法完全治愈等特点的慢性病的防治及其用药方案的经济性评价等方面意义重大。

MTC法在药物经济学评价中的应用,很好地解决了因缺少直接两两比较的证据而无法对多种药物同时进行经济性、安全性评价的问题。如Cipriani A等^[7]在探讨12种新一代抗抑郁药物的有效性和经济性时,应用MTC法通过系统性回顾117个RCT,对各个用药方案的成本-效果作比较,得出艾司西酞普兰与舍曲林最佳。MTC法在进行方案比较时可以采用不同的指标以确定样本之间的异质性,如Lubrano E等^[8]从健康评估问卷(Health assessment questionnaire, HAQ)评分与银屑病皮损面积和严重程度指数(PASI)等指标出发,估计多个肿瘤坏死因子 α 抑制剂治疗银屑病的相对有效性,最终得出依那西普是最具成本-效益的治疗药物。在应用MTC法过程中,也有不少学者想通过与其他模型方法的分析结果对比,以验证其在药物经济学评价中的可靠性。如Zafari Z等^[9]在对19项慢性阻塞性肺疾病RCT的样本数据进行合并分析时,对比使用MTC法和直接Meta分析法,结果显示虽然两种方法的成本-效益结果相似,但MTC法对期望值影响显著,能够提高临床证据的精度,从而提供更全面的决策信息。也有部分学者通过阐述MTC法的应用条件、使用的统计软件及部分实例分析,来探讨推广该方法在未来研究中应用的关键点^[10]。

3.2 国内研究进展

我国应用MTC法进行药物经济学评价的研究起步较晚,发展还不成熟,相关研究报道几乎都集中在近五年。笔者以“贝叶斯”“混合处理比较法”“网状Meta分析”等作为关键词在中国知网、万方等数据库中检索,共检索到34篇文献报道,其

中理论分析研究和实证分析研究平分秋色。在目前的实证研究中,MTC法常用于对不同药物或用药方案临床治疗的有效性和安全性进行评价,共有12篇相关文献报道,但其中并没有涉及成本等方面的分析。如张杰等^[1]在研究控制妊娠期糖尿病患者血糖的治疗药物时,以筛选得到的16篇RCT内容为临床数据来源,通过MTC法对二甲双胍、格列苯脲和胰岛素这3种降糖药进行临床疗效的优劣比较,认为二甲双胍控制血糖的疗效最好。也有对药物可能诱发其他病症的影响的研究,如张贺娜等^[2]在分析利尿药、 β 受体阻滞药、血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素II受体阻滞药和钙通道阻滞药等5类降血压药物对新发糖尿病的影响时,使用WinBUGS统计软件对数据进行分析处理并构建贝叶斯随机效应模型,最终得到了降压药物的综合评价及疗效排序。此外,包括2篇学位论文在内,仅有4篇文献在研究中进行了完整的药物经济学评价,如吴锺珊等^[3]应用MTC法比较3种中药注射剂辅助NP方案治疗老年非小细胞肺癌的有效性和经济性,从而为临床决策提供了依据。

从多个文献检索数据库检索到的文献来看,国内有关MTC法的文献报道并不多见,而国际上的研究理论成果相对较为成熟。随着对国际研究经验的借鉴、RCT数据被不断挖掘,以及分析方法的日趋完善,都将进一步推进MTC法在我国药物经济学评价领域的应用。

4 讨论

药物经济学评价方法对基本药物和医疗保险目录药物以及基本医疗和基本公共卫生项目的遴选等起到至关重要的作用,其评价结果直接影响到医药资源配置的总效率。但是,目前我国药物经济学评价中常用的决策分析模型在应用过程中存在局限性,影响了药物经济学评价结果的可信度。而MTC法能够将直接和间接Meta分析法有效结合,以其特有的优势弥补现有决策分析模型的不足,使药物经济学评价结果更加科学合理。但要使MTC法在我国药物经济学评价中顺利地推广应用,还必须要有高质量的已公开发表的文献做保证。由于MTC法的应用依赖于已公开发表的RCT,而我国药物经济学的发展起步较晚,已开展的RCT中严格按照临床试验质量管理规范(Good clinical practice, GCP)进行的数量较少,部分试验所用方案和统计分析方法存在较大不足,从而使文献质量参差不齐,这将直接影响MTC法分析结果的准确性。今后在进行RCT时必须严格按照GCP进行,并确保试验方案及统计分析过程的科学性和合理性,才能保证最终公开发表文献的质量,从而为应用MTC法进行药物经济学评价提供基础保障。

如今,国际上应用MTC法对各类药物或治疗方案的治疗结果进行药物经济学评价已成为一个发展趋势^[4],随着越来越多符合GCP文献的公开发表,MTC法在我国药物经济学评价领域也必将受到更多重视,得到更广泛的应用。

参考文献

- [1] 丁珠林.世界银行为推进中国医改支招[J].中国卫生,2011,16(1):86.
- [2] 胡善联.略谈药物经济学评价的可持续性发展[J].中国医疗保险,2011,33(7):57.
- [3] Ades AE, Sculpher M, Sutton A, et al. Bayesian methods for evidence synthesis in cost-effectiveness analysis[J]. *Pharmacoeconomics*,2006,24(1):1.
- [4] Higgins J, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions Version 5.1.0: updated March 2011* [EB/OL].[2015-10-10].<http://handbook.cochrane.org/>.
- [5] Glenny AM, Altman DG, Song F, et al. Indirect comparisons of competing interventions[J]. *HTA*,2005,9(26):1.
- [6] Song F, Loke YK, Walsh T, et al. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews[J]. *BMJ*,2009,338(7700):932.
- [7] Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis[J]. *Lancet*,2009,373(9665):746.
- [8] Lubrano E, Spadaro A. Pharmacoeconomic burden in the treatment of psoriatic arthritis: from systematic reviews to real clinical practice studies[J]. *BMC Musculoskeletal Disord*,2014,15(1):25.
- [9] Zafari Z, Thorlund K, FitzGerald JM, et al. Network vs. pairwise meta-analyses: a case study of the impact of an evidence-synthesis paradigm on value of information outcomes[J]. *Pharmacoeconomics*,2014,32(10):995.
- [10] Hoaglin DC, Hawkins N, Jansen JP, et al. Conducting indirect-treatment-comparison and network-meta-analysis studies: report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: part 2[J]. *Value Health*,2011,14(4):429.
- [11] 张杰,张华,Kamana KC,等.二甲双胍和格列苯脲在妊娠期糖尿病中的安全性和有效性评价:网络Meta分析[J].重庆医科大学学报,2015,40(2):289.
- [12] 张贺娜,邵蓉.降压药物对新发糖尿病影响的网络Meta分析[J].中国药学杂志,2013,48(11):930.
- [13] 吴锺珊,林淑玲,罗钦宏,等.中药注射剂辅助NP方案治疗老年非小细胞肺癌的循证药物经济学评价[J].中国实验方剂学杂志,2015,21(14):199.
- [14] Walley T, Breckenridge A. Pharmacoeconomics comes of age? [J]. *Clin Pharmacol Ther*,2008,84(2):279.

(收稿日期:2015-12-03 修回日期:2016-04-06)

(编辑:胡晓霖)

《中国药房》杂志——中文核心期刊,欢迎投稿、订阅