№2 Том5 2017

Фармакоэкономика
теория и практика

www.pharmacoeconom.com

Pharmacoeconomics
theory and practice

№2 Volume5 2017

- МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОВЕДЕНИЯ ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ТЕРАПИИ СПАСТИЧЕСКИХ ФОРМ ДЕТСКОГО ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ПАРАЛИЧА
- МОДЕЛИРОВАНИЕ ВЫЖИВАЕМОСТИ В ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ: МОДЕЛЬ МАРКОВА И МОДЕЛЬ РАЗДЕЛЁННОЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ
- РЕЗУЛЬТАТЫ РОССИЙСКИХ ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

www.pharmacoeconom.com

МОДЕЛИРОВАНИЕ ВЫЖИВАЕМОСТИ В ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ: МОДЕЛЬ МАРКОВА И МОДЕЛЬ РАЗДЕЛЁННОЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ

Ягудина Р.И., Бабий В.В.

ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России

Резюме: *В настоящем исследовании впервые в русскоязычной литературе проведено сравнение двух подходов к моделированию выживаемости при проведении фармакоэкономических исследований. Рассмотрению подлежали модели Маркова и модели разделённой выживаемости. Были описаны методологические основы и ключевые отличия каждого из подходов, а также рекомендации для выбора наиболее подходящего метода моделирования.*

Ключевые слова: *фармакоэкономические исследования, методология, моделирование, модель Маркова, модель разделённой выживаемости.*

www.pharmacoeconomics.ru

Введение

Современная методология проведения фармакоэкономических исследований отдаёт предпочтение использованию в качестве критериев эффективности показателей, отражающих влияние оцениваемой технологии здравоохранения (ТЗ) на продолжительность и/или качестве жизни больных [3, 4, 14]. Обычно, сбор соответствующих данных происходит в рамках клинических исследований (КИ) (реже эпидемиологических и других видов исследований), после чего полученные данные учитываются при разработке фармакоэкономических моделей, позволяющих реализовать анализ затраты-эффективность, анализ «влияния на бюджет», анализ стоимости болезни и т.д. [6, 7]

Наибольшее распространение в отечественной и зарубежной практике проведения ФЭИ получили групповые модели (англ. «Cohorts models»), т.е. модели, рассматривающие применение ТЗ не у отдельно взятых больных, а у группы больных. Основными видами таких моделей являются: модель «дерево решений», модель Маркова (ММ) и модель разделённой выживаемости (МРВ) (англ. «Partitioned survival model»).

Выбор правильного метода моделирования предопределяет вероятность того, что формируемые в результате исследования выводы действительно отражают ситуацию в реальном мире, будут одобрены лицами, принимающими решения, а также, что немаловажно, не потребуют нерациональной траты ресурсов на разработку.

Проведённый в январе 2017 г. анализ публикаций в электронной научной базе E-library показал, что методологические особенности использования моделей «дерево решений» и ММ в ФЭИ ранее неоднократно описывалась русскоязычными авторами [2, 5], а методология МРВ до сих пор не попадала в их поле зрения. Вместе с тем, МРВ достаточно широко используются в зарубежных ФЭИ и имеют определённые преимущества в сравнении с альтернативными подходами, что и обусловило цель написания настоящей статьи (модели по принципу «дерева решений» не рассматривались, т.к. не позволяют учитывать фактор времени, а потому оценивать влияние ТЗ на продолжительность жизни).

Модель Маркова

В общем виде, модель Маркова (также встречается термин «цепь Маркова») представляет собой последовательность случайных событий с конечным или счётным числом исходов (Марковских состояний), характеризующаяся тем свойством, что, говоря нестрого, при фиксированном настоящем будущее не зависит от прошлого [1].

Применительно к фармакоэкономике концепция модели Маркова предполагает, что в развитии любого заболевания возможно выделить отдельные взаимоисключающие стадии (Марковские состояния), которые будут в полной мере отражать состояние здоровья больных, и, что, зная вероятности перехода между стадиями, возможно проанализировать затраты и эффективность применения различных технологий здравоохранения в заданном промежутке времени (горизонте исследования) [12].

Выбранный исходя из целей и задач исследования горизонт исследования разделяется на отдельные равные периоды – Марковские циклы. При наступлении каждого нового цикла осуществляется переход моделируемой группы больных между состояниями. Перемещение по цепи Марковских состояний происходит через ряд промежуточных состояний и завершается конечным (абсорбирующим) состоянием, в которое рано или поздно попадает вся моделируемая группа больных (рис.1). Направление перехода определяется исходя из особенностей конкретного заболевания. ММ позволяют учитывать прогрессирование заболевания, регрессирование заболевания, развитие ремиссии и смерть.

Вероятности перехода являются ключевым элементом ММ, т.к. определяют распределение моделируемой группы больных по состояниям в каждый момент времени на протяжении заданного горизонта исследования. Используемые вероятности перехода должны соответствовать вероятности наступления события в промежуток времени равный продолжительности Марковского цикла. Важно отметить, что у ММ нет «памяти»: вероятности перехода между Марковскими состояниями определяются только исходя из текущего состояния больного, т.е. не учитывается история предыдущих перемещений. Однако, сами вероятности перехода между состояниями могут быть динамическими и меняться от цикла к циклу, что усложняет модель, но может быть важно при моделировании отдельных нозологий, т.к. позволяет учитывать изменение вероятности события со временем.

Нахождение в каждом из Марковских состояний (стадий заболевания) связано с определёнными затратами, что позволяет за счет учета числа переходов и/или длительности нахождения рассчитать затраты как для моделируемой группы больных, так и для одного усреднённого представителя этой группы.

Если в качестве критерия эффективности используются показатели, отражающие длительность жизни (например, беспрогрессивная выживаемость, общая выживаемость), то на основании длительности нахождения моделируемой группы больных в промежуточных Марковских состояниях происходит расчет числа LYG и QALY.

Модель разделённой выживаемости

Модель разделённой выживаемости (МРВ) основывается на использовании кривых выживаемости.

Ягудина Р.И. - тел.: 8(495)656-27-67, e-mail: yagudina@inbox.ru

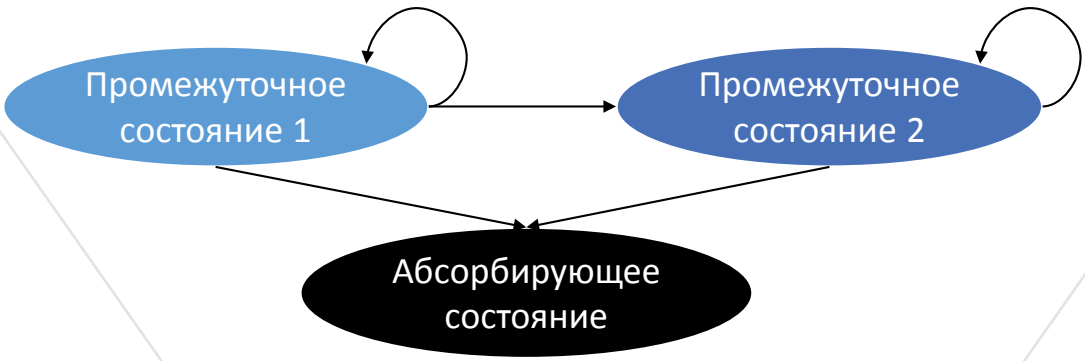


Рисунок 1. Пример модели Маркова

По аналогии с ММ, МРВ требует выделения взаимоисключающих состояний, которые могут максимально точно отразить состояние здоровья моделируемой группы больных в каждый момент времени на протяжении заданного горизонта исследования [11].

На основании результатов КИ, где в качестве критерия эффективности использовались показатели выживаемости (общая выживаемость, беспрогрессивная выживаемость и т.д.), строятся кривые выживаемости больных в выделенных состояниях (рис.2). Наиболее распространённой формой представления результатов в КИ является кривая Каплан-Майера

В наиболее простом (при наличии временных, финансовых и др. ограничений) варианте моделирование проводят непосредственно по представленным в качестве результатов кривым Каплан-Майера.

Однако, в большинстве случаев, прибегают к преобразованию кривых из КИ. Обусловлено это тем, что, зачастую, сравниваемые в ФЭИ ТЗ не подвергались прямому сравнению, и потому требуют проведения непрямого сравнения с корректировкой результатов по эффективности. Кроме того, в рамках КИ кривая общей выживаемости редко достигает нуля, т.е. возникает необходимость в продлении (прогнозе) кривой выживаемости за пределы горизонта КИ. Для этого производят оцифровку кривых и подбор наиболее подходящего параметрического распределения (наиболее часто используемые: экспоненциальное, Вейбулла и Гаусса). Существует несколько методик указанных преобразований, но широкое применение находят две: Hoyle & Henley (2011 г.) и Guyot et al. (2012 г.) [9, 10].

Путем расчета площади под соответствующими кривыми устанавливается длительность нахождения моделируемой группы больных в каждом из состояний на протяжении горизонта исследования. Для этого применяют два способа:

1. Графический: по методу прямоугольника или методу трапеций;
2. Расчетный: по уравнениям кривых выживаемости (только для параметрических функций).

Исходя из длительности нахождения моделируемой группы в каждом из состояний, осуществляется расчет затрат и эффективности исследуемых ТЗ.

Сравнение модели Маркова и модели разделённой выживаемости

Главное отличие между описанными выше подходами к моделированию состоит в том, что МРВ критически зависят от наличия индивидуальных данных о выживаемости больных, которые позволяют построить кривую выживаемости. В случае отсутствия искомых данных такие модели попросту не могут быть построены.

ММ являются более гибкими и могут объединять в себе результаты нескольких исследований. Для расчетов в таких моделях используют как кривые выживаемости, необходимые в МРВ, так и результаты наблюдательных исследований, данные сборников статистической медицинской информации, результаты опросов экспертного мнения и т.п., что может быть полезно в условиях дефицита информации.

В следствии этого ММ не ограничиваются стадиями заболевания, использованными в КИ сравниваемых ТЗ. ММ позволяют учитывать бесконечно большое число состояний, что позволяет более точно моделировать течение заболевания. Однако, чрезмерная детализация моделей может быть излишней и значительно усложнить проведение и использование результатов ФЭИ.

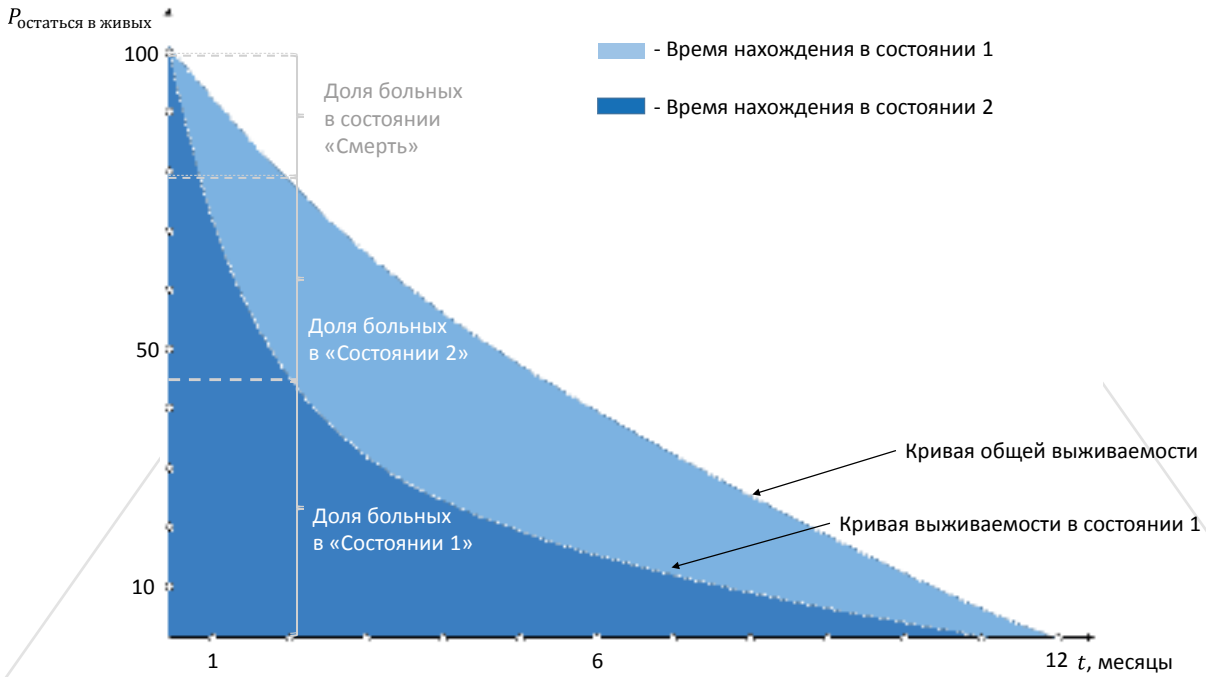


Рисунок 2. Пример параметрической кривой выживаемости в моделях разделённой выживаемости

Вместе с тем, МРВ обладают более высокой наглядностью, т.к. в них используются непосредственно только результаты КИ сравниваемых ТЗ, что позволяет быстро сопоставить использованные в расчетах ФЭИ данные с опубликованными результатами КИ.

При этом в случае использования кривых выживаемости Каплан-Майера оба подхода к моделированию обычно требуют подбора параметрических кривых распределения и продления «хвоста» кривой выживаемости. Однако, МРВ в отличии от ММ не требуют последующих дополнительных расчетов вероятностей переходов из одного состояние в другое.

Необходимость преобразований вероятностей, представляемых на кривой Каплан-Мейера, в вероятности, удовлетворяющие методологии ММ, обусловлена принципиальным аспектом: первые - соответствуют кумулятивной вероятности события с момента начала наблюдения до интересующего момента времени, а вторые – соответствуют вероятности события с момента окончания предыдущего Марковского цикла и до начала следующего Марковского цикла. К примеру, если продолжительность цикла равна t_1-t_0, то обозначенная на графике вероятность P_3 показывает долю больных в изучаемой группе, которые прожили временные отрезки t_{0-1}, t_{1-2} и t_{2-3} (рис.3). Исходя из этого, при построении ММ необходимо рассчитать искомые вероятности на отрезке равной продолжительности цикла и учесть, что в отличии от кривых Каплан-Мейера в ММ рассматриваются не вероятности выживания, а вероятности смерти. Расчеты возможно произвести в соответствии с формулой:

Формула 1. Формула для расчета вероятности перехода на основании кривой выживаемости

$$P_{\text{Состояние 1}-\text{Смерть}}(t_{2-3}) = 1 - \frac{P_3}{P_2},$$

где – вероятность перехода из «Состояние 1» в «Смерть» на временном отрезке ;

P_2 – вероятность остаться в живых в «Состояние 1» на временном отрезке ;

P_3 – вероятность остаться в живых в «Состояние 1» на временном отрезке .

Кроме того, как уже отмечалось ранее, ММ не учитывает историю предыдущих перемещений, что важно при ФЭИ в онкологии, лечении ВИЧ-инфекции и др. заболеваниях, где вероятности прогрессирования заболевания со временем увеличиваются даже на фоне эффективной терапии, что требует использования не статичных, а динамичных показателей вероятности, т.е. необходимо рассчитать вероятности переходов в каждое состояние на каждом из Марковских циклов (рис.4). Поэтому процесс расчета вероятностей переходов может быть достаточно трудоёмким.

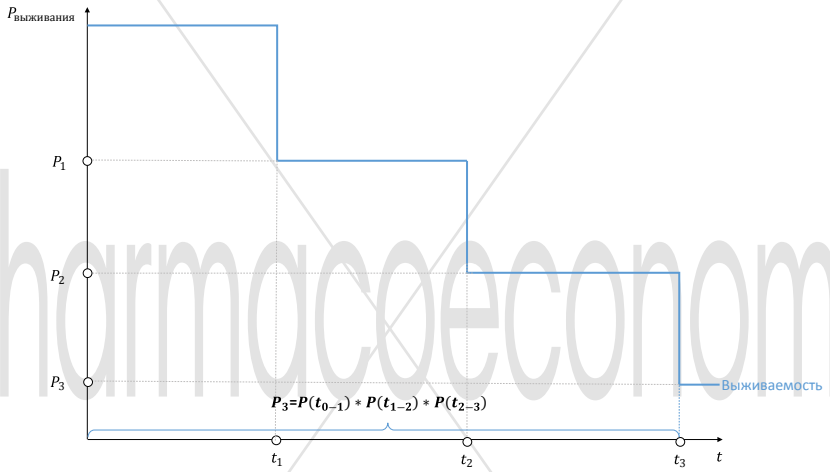
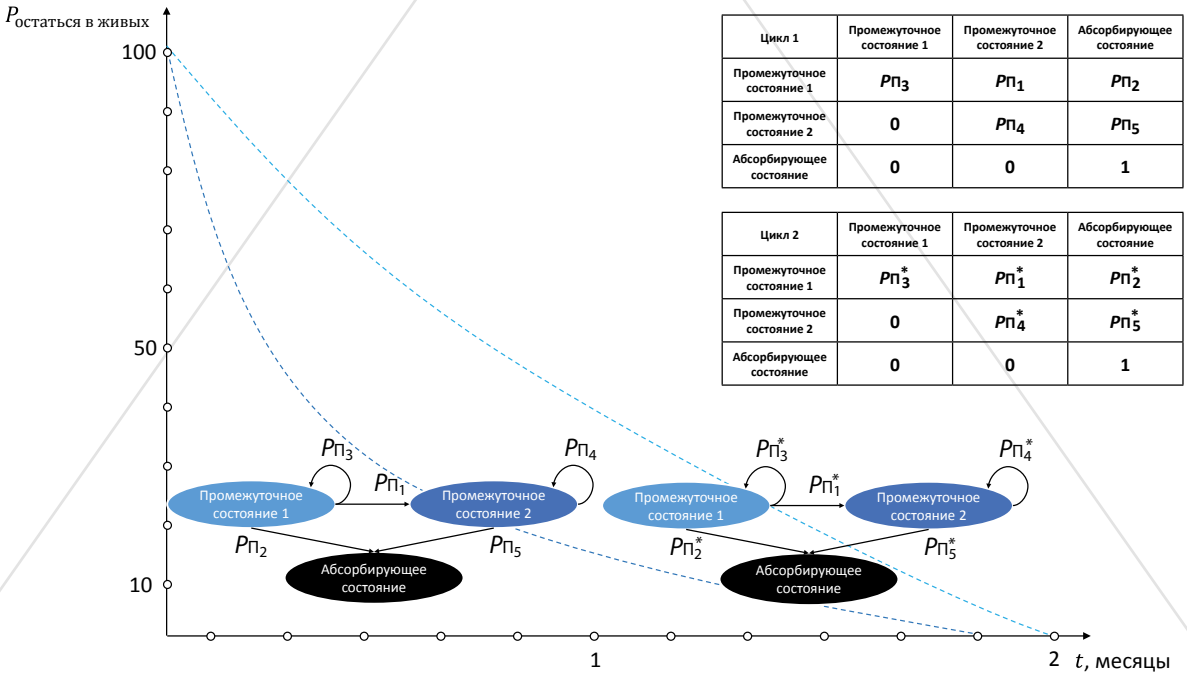


Рисунок 3. Пример расчета вероятности события по кривой Каплан-Мейера



Цикл 1	Промежуточное состояние 1	Промежуточное состояние 2	Абсорбирующее состояние
Промежуточное состояние 1	$Рп_3$	$Рп_1$	$Рп_2$
Промежуточное состояние 2	0	$Рп_4$	$Рп_5$
Абсорбирующее состояние	0	0	1

Цикл 2	Промежуточное состояние 1	Промежуточное состояние 2	Абсорбирующее состояние
Промежуточное состояние 1	$Рп_3^*$	$Рп_1^*$	$Рп_2^*$
Промежуточное состояние 2	0	$Рп_4^*$	$Рп_5^*$
Абсорбирующее состояние	0	0	1

Рисунок 4. Пример использования параметрической кривой выживаемости в модели Маркова

www.pharmacoeconom.com

В отличие от ММ в МРВ формально отсутствует необходимость выделения циклов, т.к. время нахождения в каждом из состояний определяется по площади под соответствующей кривой. Вместе с тем, разбивка горизонта исследования на равные отрезки все же проводится, т.к. это одно из необходимых условий для проведения дисконтирования.

Пример

Представим, что необходимо провести фармакоэкономический анализ двух ТЗ (препарат А и препарат Б), которые применяются в лечении заболевания, которое существенно негативно влияет на продолжительность и качество жизни больных. Согласно клиническим рекомендациям, в развитии заболевания выделяют две стадии: стадия 1 (С1) и стадия 2 (С2). В клинической практике оценка эффективности лечения этой нозологии проводится на основании некоторых суррогатных точек. Предполагается, что в долгосрочной перспективе применение препаратов может, наряду с достижением целевых показателей суррогатных критериев эффективности, не приводить к увеличению продолжительности и качества жизни. Поэтому в КИ эффективность ЛС измеряется посредством конечных точек – точек, отражающих выживаемость или смертность больных.

Допустим, что в рамках обзора литературы исследователем найдены результаты КИ, в котором происходило сравнение интересующих ЛП. Результаты КИ представлены в графическом виде – кривыми выживаемости, которые были преобразованы из кривых Каплан-Майера в параметрические кривые (рис. 5). Кроме того, найдены результаты исследования средних ежемесячных затрат, обусловленных каждым из выделенных состояний заболевания.

Исходя из обнаруженных данных исследователем принято решение о проведении ФЭИ посредством моделирования для гипотетической группы больных численностью X человек.

Ниже описывается примерный перечень и последовательность необходимых действий при разработке ММ и МРВ, которые позволяли бы получить сходные результаты (рис. 6).

На первом этапе построения ММ определяли бы Марковские состояния (С1, С2 и смерть), горизонт исследования (три месяца) и продолжительность цикла (один месяц). Затем, в соответствии с описанной выше методикой (рис.3, формула 1), рассчитали бы вероятности перемещения для первого цикла: вероятность перемещения из С1 в Смерть, вероятность перемещения из С2 в Смерть, вероятность перемещения из С1 в С2, вероятность остаться в С1 и вероятность остаться в С2. После чего, повторили те же расчеты для вероятностей на втором и третьем циклах. Обращаем внимание, что для искомых расчетов потребовались бы не только представленные в опубликованных результатах КИ кривые выживаемости, а также либо кривые, отражающие переход больных из С1 в С2, либо данные, позволяющие построить такие кривые. На следующем этапе была бы построена математическая матрица перемещения больных за три месяца, которая бы отражала время нахождение моделируемой группы больных в каждом из выделенных состояний, а также, используя найденные данные о ежемесячных затратах в С1 и С2, позволяла бы рассчитать суммарные затраты, возникающие при использовании препаратов А и Б.

На первом этапе построения МРВ определялись бы моделируемые состояния больных (С1, С2 и смерть) и горизонт исследования (3 месяца). Затем рассчитали бы площади под кривыми «Общая выживаемость» по одному из уже упомянутых методов и «Выживаемость в С1», а также разность между этими величинами. При этом площадь под кривой «Выживаемость в С1» и разность между площадями отражали бы время нахождения моделируемой группы больных в каждом из выделенных состояний, что позволяло бы, используя найденные данные о ежемесячных затратах в С1 и С2, рассчитать суммарные затраты, возникающие при использовании препаратов А и Б.

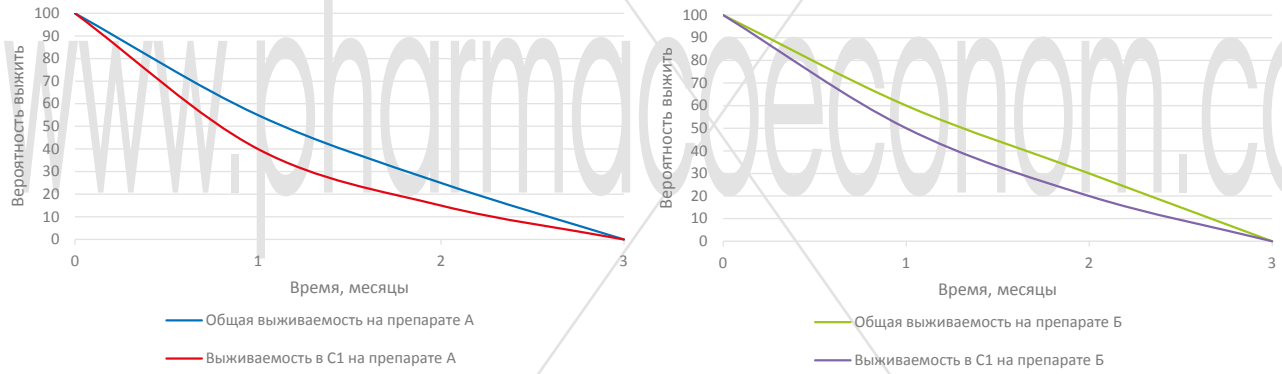


Рисунок 5. Пример кривых, выживаемости, используемых в ФЭИ

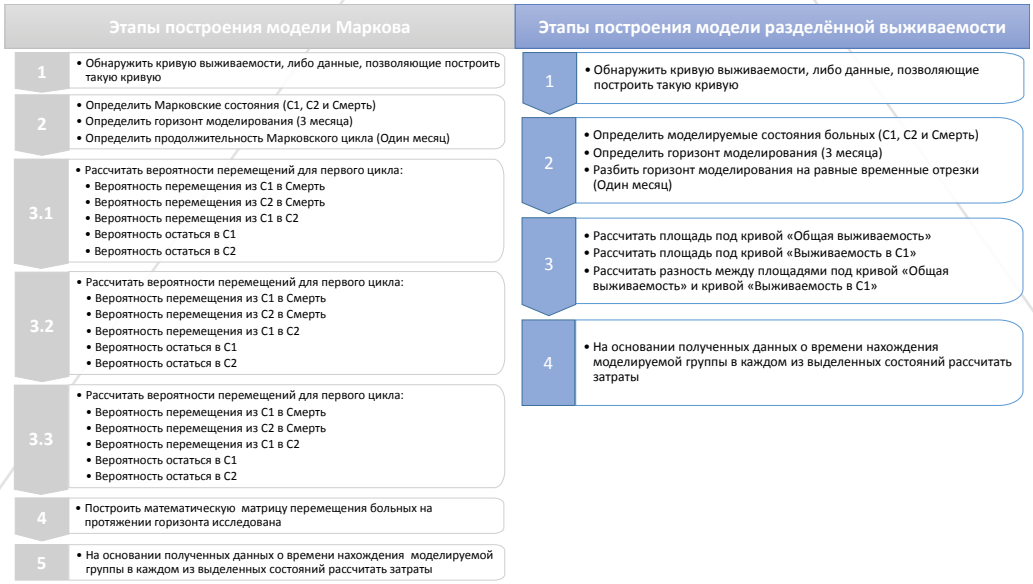


Рисунок 6. Пример последовательности этапов построения ММ и МРВ, которые бы давали сходные результаты

www.pharmacoeconom.com

Выводы и обсуждения

Таким образом, ММ можно охарактеризовать, как более универсальные и сложные модели, которые зачастую требуют большего количества данных и более сложных расчетов, но предоставляют больше возможностей в сравнении с МРВ. В свою очередь, МРВ являются более простыми в построении, обладают большей прозрачностью в расчетах и позволяют достаточно точно анализировать выживаемость.

При использовании одинаковых исходных данных, способов к преобразованию (например, продление кривых выживаемости) и, главное, близких допущений, оба способа моделирования могут давать схожие результаты [8]. Однако, как было показано в статье Williams C. (2016 г.), в обыденной практике ММ и МРВ разрабатываются на основании достаточно разных допущений. К примеру, в ММ используют стандартное Марковское допущение об отсутствии изменения вероятности наступлении события с течением времени, что приводит к расхождению с результатами в МРВ [13].

В целом, при выборе метода моделирования в ФЭИ предпочтение должно отдаваться модели, которая, обладая достаточным уровнем отражения реальной ситуации, является наиболее простой в построении и использовании, а также является максимально прозрачной с точки зрения структуры математического аппарата.

В тех случаях, если течение заболевания может быть обоснованно представлено в виде небольшого числа состояний, а также доступны кривые выживаемости для каждой из сравниваемых ТЗ или доступны данные, позволяющие построить искомые кривые, то МРВ являются золотым стандартом. В случае же не выполнения даже одного из условий, то предпочтение следует отдавать ММ.

Список литературы

1. Википедия Цепь Маркова [Электронный ресурс]. URL: https://ru.wikipedia.org/wiki/Цепь_Маркова (дата обращения: 25.12.2016).

2. Куликов А.Ю., М.М. Л. Методологические основы моделирования при проведении фармакоэкономических исследований: разные уровни сложности и разная ценность полученных результатов // Фармакоэкономика: теория и практика2. 2014. № 2 (2). С. 9–22.

3. Хабриев Р.У., Куликов А.Ю., Аринина Е.Е. Методологические основы фармакоэкономического анализа / Р.У. Хабриев, А.Ю. Куликов, Е.Е. Аринина, 2011. 128 с.

4. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Серпик В.Г. Фармакоэкономика в офтальмологии / Р.И. Ягудина, А.Ю. Куликов, В.Г. Серпик, 2013. 304 с.

5. Ягудина Р.И., Серпик В.Г. Методологические основы фармакоэкономического моделирования // Фармакоэкономика: теория и практика. 2016. № 1 (4). С. 7–12.

6. Ягудина Р.И., Серпик В.Г., Сороковиков И.В. Методологические основы анализа «затраты-эффективность» // Фармакоэкономика: теория и практика. 2014. № 2 (2). С. 23–26.

7. Ягудина Р.И., Серпик В.Г., Угрехелидзе Д.Т. Методологические основы анализа «влияния на бюджет» // Фармакоэкономика: теория и практика. 2015. № 4 (3). С. 5–8.

8. Briggs A., Baker T., Gilloteau I. Partitioned survival versus state transition modeling in oncology: a case study with nivolumab in advanced melanoma // Value in health. 2015. № 18. С. A338.

9. Guyot P. [и др.]. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves // BMC Medical Research Methodology. 2012. № 1 (12). С. 9.

10. Hoyle M.W., Henley W. Improved curve fits to summary survival data: application to economic evaluation of health technologies // BMC Medical Research Methodology. 2011. № 1 (11). С. 139.

11. Minacori R., Bonastre J., Lueza B. How to model survival in cost-effectiveness analysis? Differences between Markov and Partitioned Survival Analysis models. 2015.

12. Sonnenberg F., Beck R. Markov Models in Medical Decision Making : A Practical Guide // Medical Decision Making. 1993. № 4 (13). С. 322–338.

13. Williams C. [и др.]. Estimation of Survival Probabilities for Use in Cost-Effectiveness Analyses : A Comparison of a Multi-State Modeling Survival Analysis Approach with Partitioned Survival and Markov Decision-Analytic Modeling // Medical Decision Making. 2016. С. 1–13.

14. Working Group to the Pharmaceutical Benefits Advisory Committee Report from the Surrogate to the Final outcome Working Group to the Pharmaceutical Benefits Advisory Committee: a framework for evaluating proposed surrogate measures and their use to the submissions to PBAC. 2009.

www.pharmacoeconom.com