



药物经济学模型介绍

-----上海交通大学医学院附属仁济医院

吴斌

目录

1

- 模型方法概述

2

- 问题的模型化 (Conceptualizing a Model)

3

- 决策树模型 (Decision tree)

4

- 状态转移模型 (Markov process)

5

- 离散事件仿真模型 (Discrete event simulation)



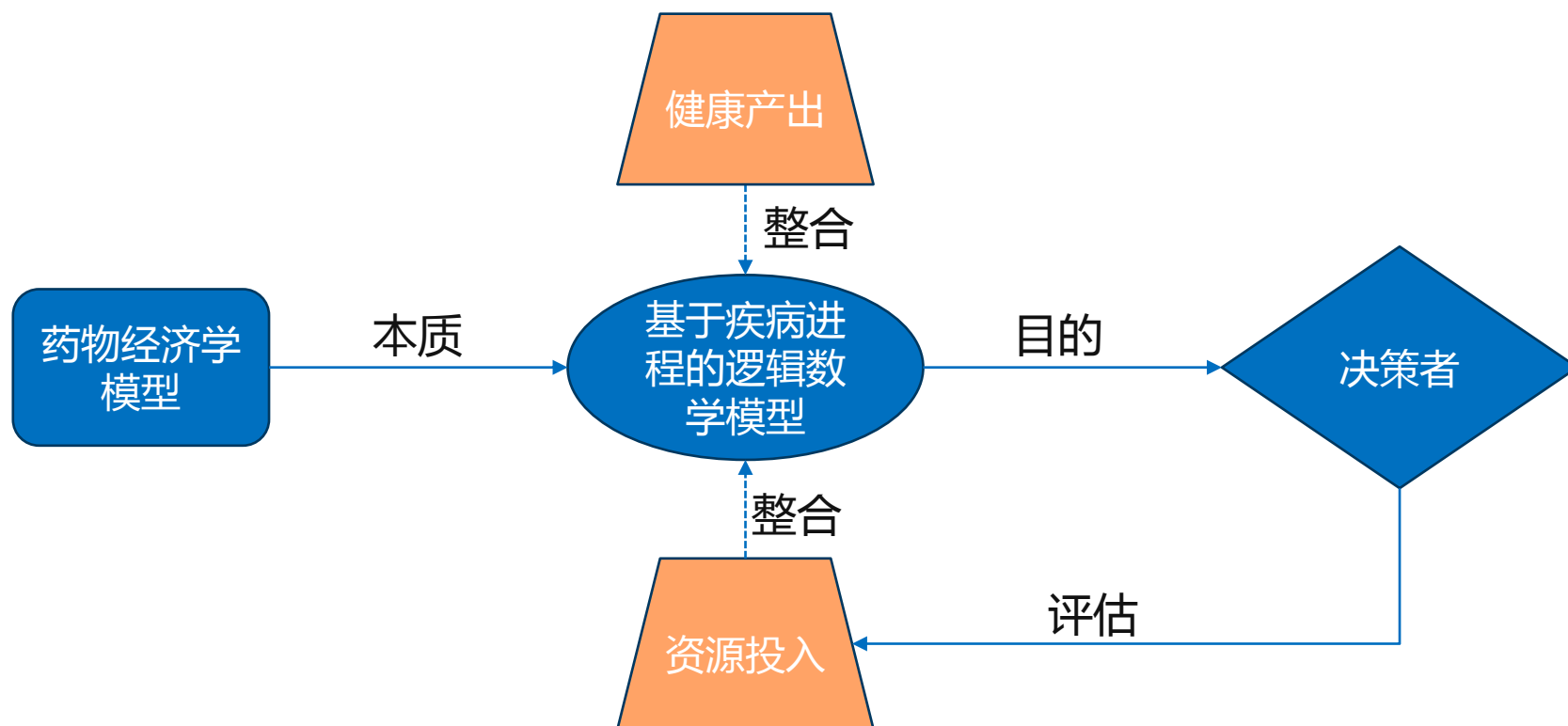


第一节

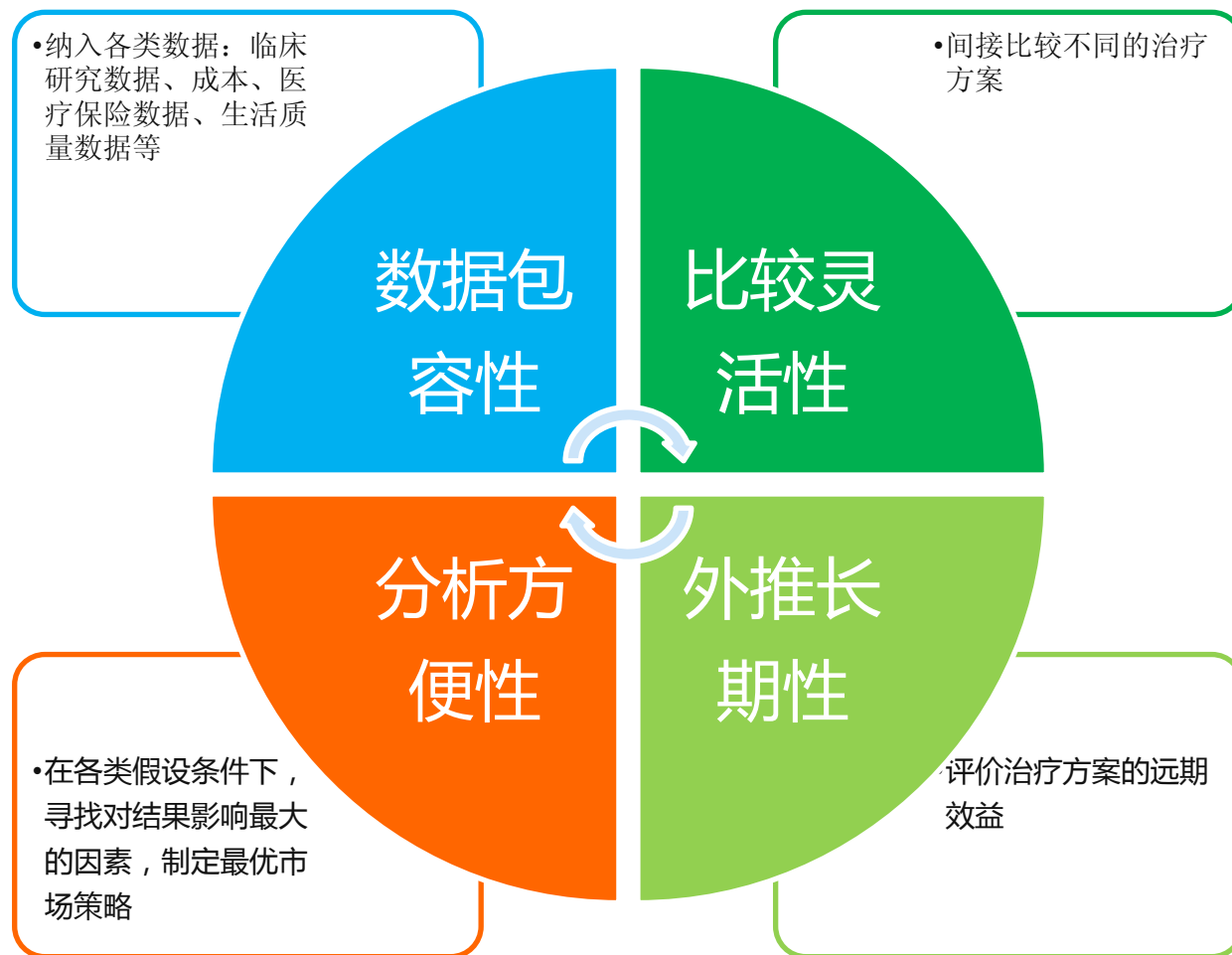
模型方法概述

What

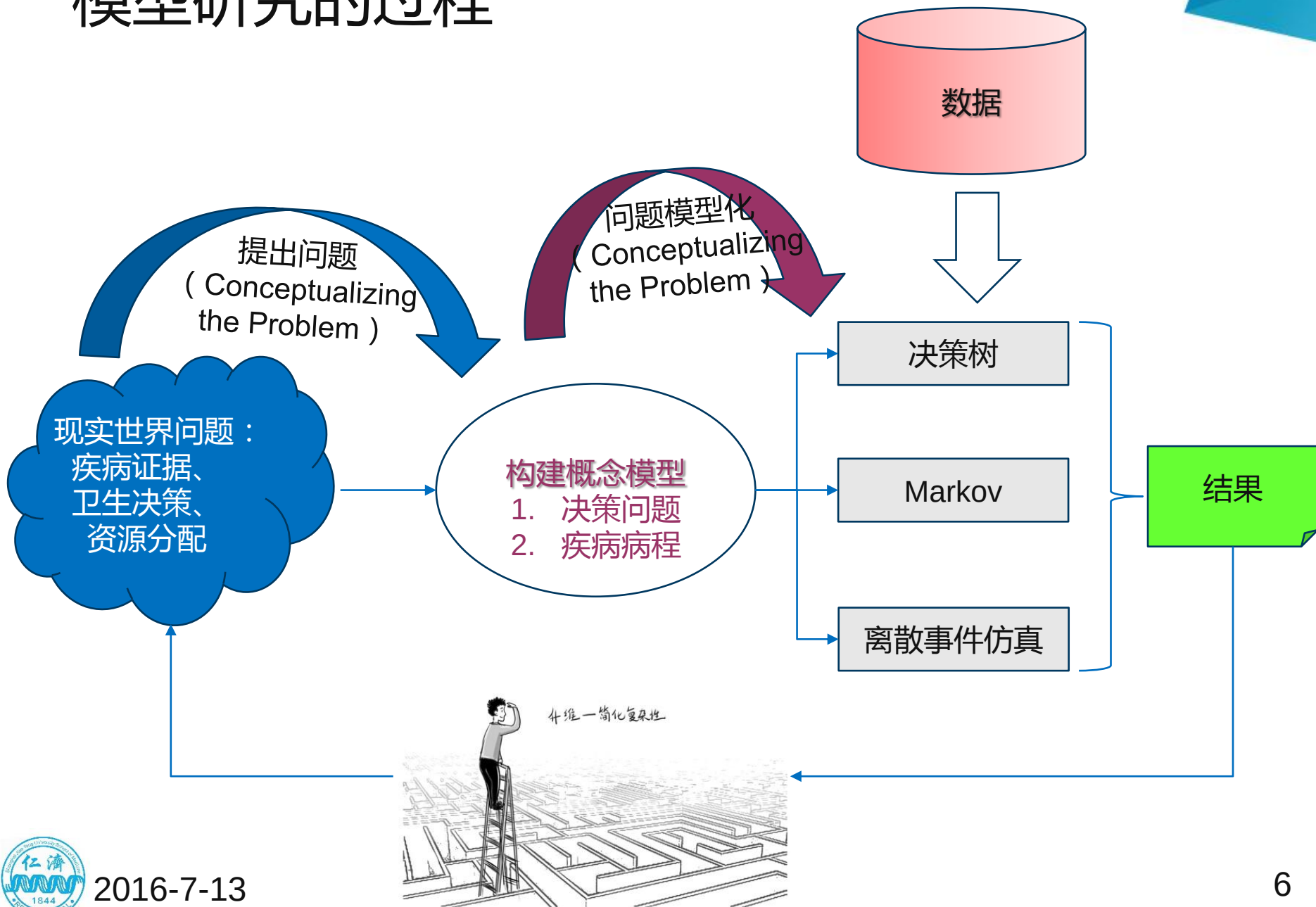
- **卫生经济学模型**：通过对疾病的逻辑数学模型，整合卫生资源投入与健康产出数据，评价不同疾病干预策略的成果与效果，为决策者提供依据



Why



模型研究的过程



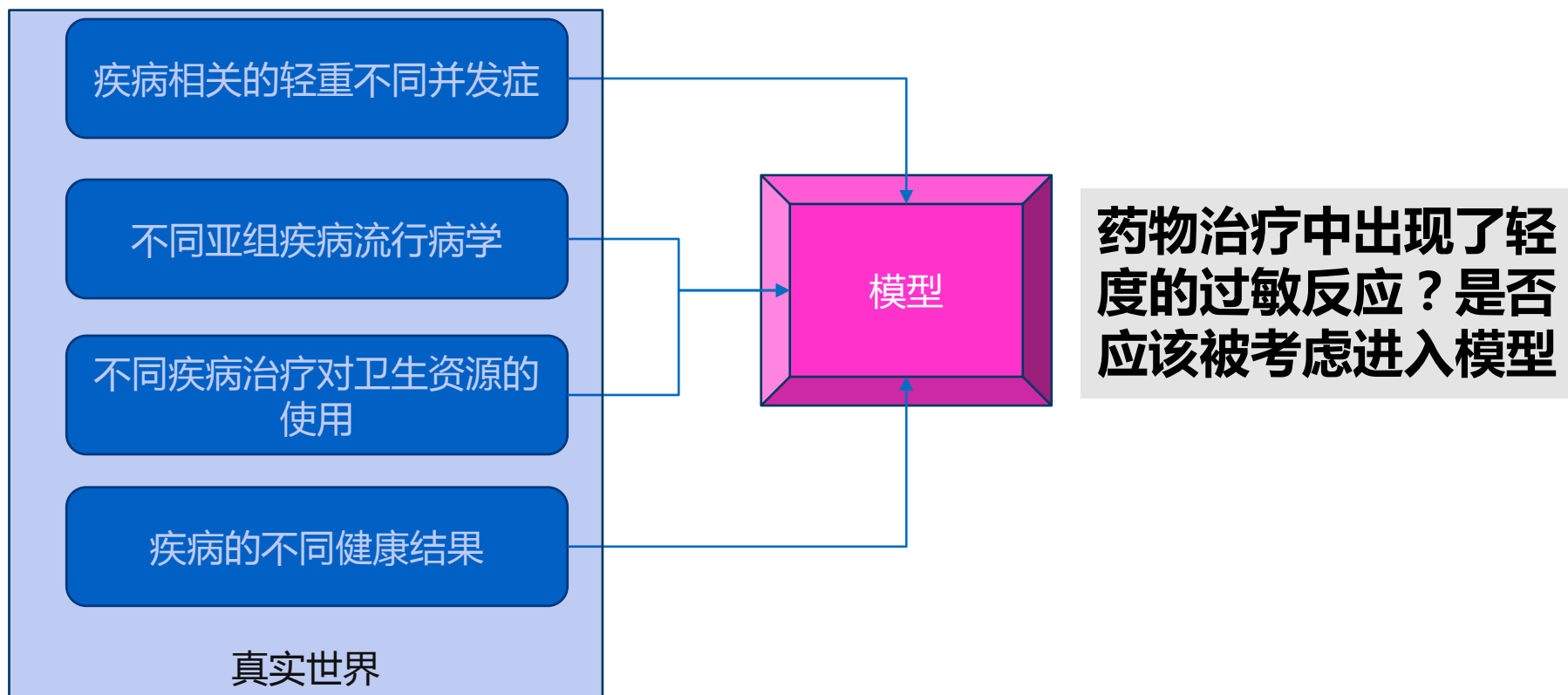


第二节

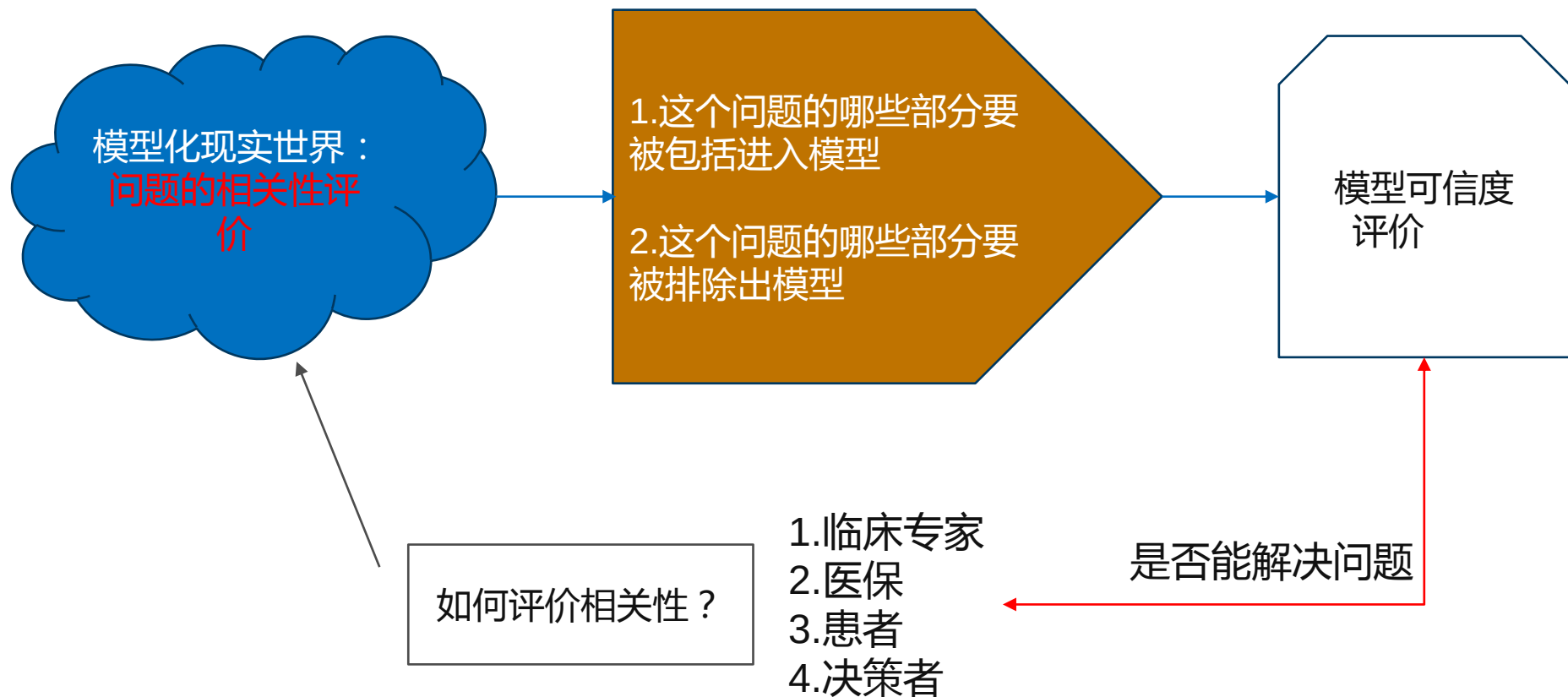
问题的模型化 (**Conceptualizing a Model**)

问题的模型化

- 模型是对真实世界的模拟
- 模型是否有必要模拟真实世界的每一个细节？

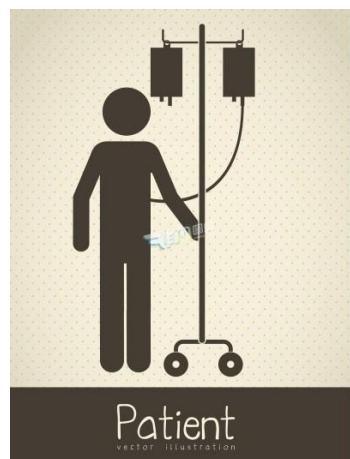


问题模型化的关键步骤：相关性评价

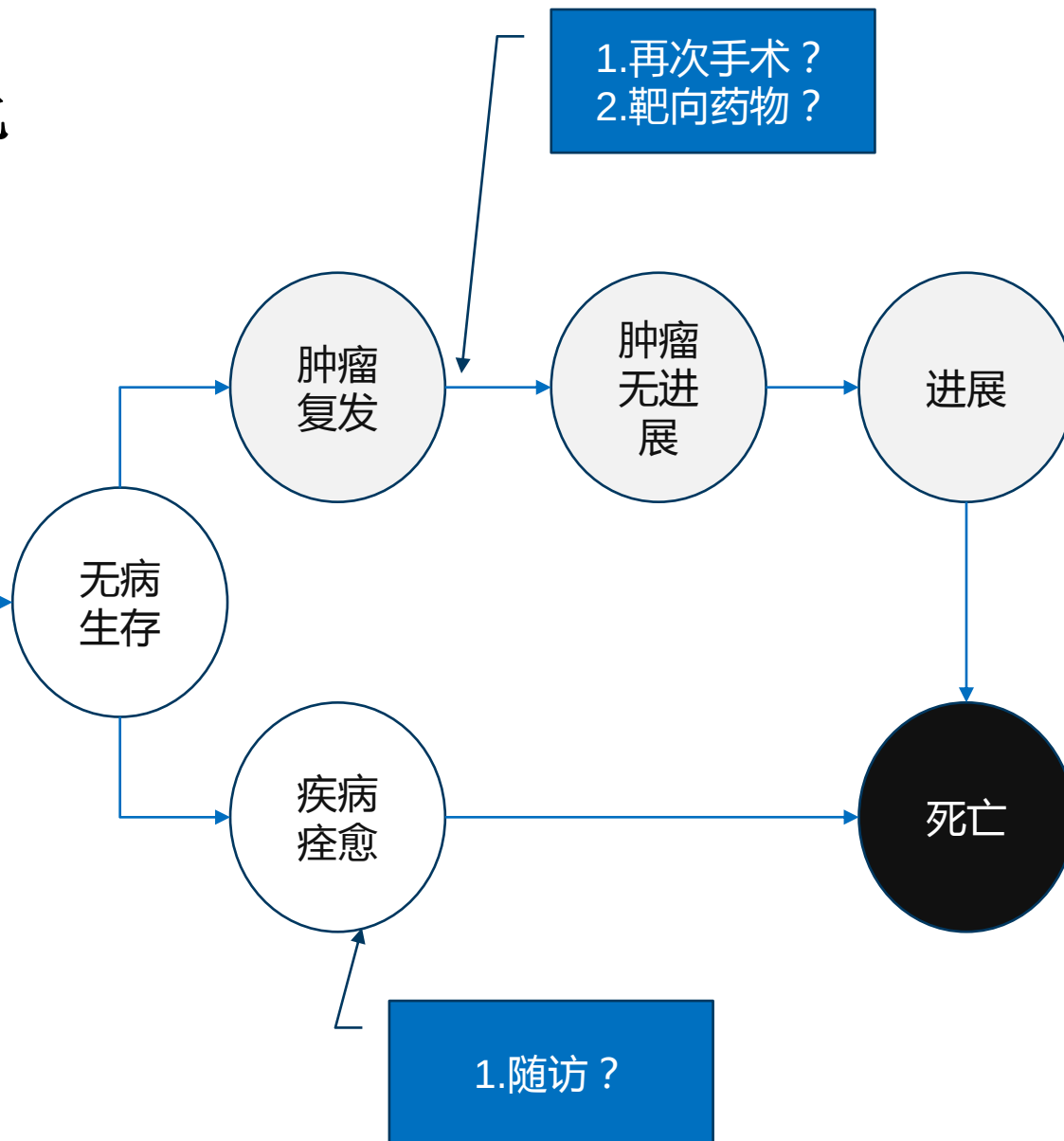


问题模型化举例

- 疾病过程模型化



手术切除后的
原发肿瘤患者



问题模型化----考虑因素1

- 哪些临床事件应该被考虑进入或排除模型
 - I. 从患者/医生的角度来看，哪些是主要的相关事件？模型是否反映了有意义的临床事件，比如患者是否可以发生局部复发事件？临床干预是否会导致其他事件，比如原发肿瘤治疗中的放疗可能导致继发肿瘤？
 - II. 这些事件是否可以被却分为一些列相互排斥的健康状态？它们的临床意义如何，进展顺序如何？
 - III. 患者的临床事件是否存在异质性，有无必要进行亚组评价？
 - IV. 是否存在竞争性事件？

问题模型化----考虑因素2

- 疾病对健康结果的影响

- I. 疾病的事件/状态与生活质量是否存在相关性？哪些疾病的事件/状态对生活质量有影响
- II. 是否可以区分不同疾病的事件/状态对生活质量的影
响存在不同？
- III. 不同疾病的事件/状态对预后的影响是否不同？



问题模型化----考虑因素3

- 模型中的不同风险亚组

- I. 临床事件在不同的亚组是否存在不同，风险如何？
- II. 不同临床亚组之间的风险是否明确？
- III. 疾病过程的描述是否代表整个队列，或者只能使用于某个亚组？



问题模型化----考虑因素4

- 技术或药物本身对所模拟的疾病模型的影响
 - I. 是否所有与该疾病问题有关的新技术或新药均已被考虑到？
 - II. 疾病模型是否可以有效的解决待研究的新技术或新药评价问题？
 - III. 是否新的技术或药物会产生其他的结果，而这种结果是当前的概念模型不能解释或解决的？

问题模型化的几条建议

- 问题的模型化过程应尽可能多的考虑不同领域专家的建议，尽量参考指南、临床路径，专家共识等
- 其他专家（未参与问题模型化）进行同行评议
- 模型尽量用图形的方法表示（方便理解）
- 模型图要有注解说明，而且不要用数学化的语言



第三节

决策树模型 (**Decision tree**)

基本概念

- 是直观运用概率分析评价不同方案的**投入与产出**的一种**图解法**。由于这种决策分支画成图形很像一棵树的枝干，故称**决策树**。
- 决策树用**3种**不同的符号分别表示**决策点**、机会点、结局点。
 - A. 决策点：用矩形框来表示，代表几种可能方案的选择
 - B. 机会点：用圆圈来表示，代表可能出现的相关事件的概率
 - C. 结局点：用三角形来表示，代表最终取得的结果

构建决策树模型的要点

- **决策点衍生出的分支代表了拟评价的一系列可能的策略**
 - 这些策略不一定需要相互排斥 (例如： 药物A， 药物B， 药物A+B)
- **机会点衍生出的分支代表了某事件的所有可能的结果**
 - 这些结果必须相互排斥
 - 所有可能结果的概率之和必须等于1.0
- **结局点需赋予相应的成果-效果值，通常是：**
 - Cost
 - Utility
 - QALY
- **某策略的期望成果-效果：**
 - $\sum$ (该策略的每一个结局点发生的概率 $\times$ 结局点的成果-效果值)



决策树模型研究的步骤

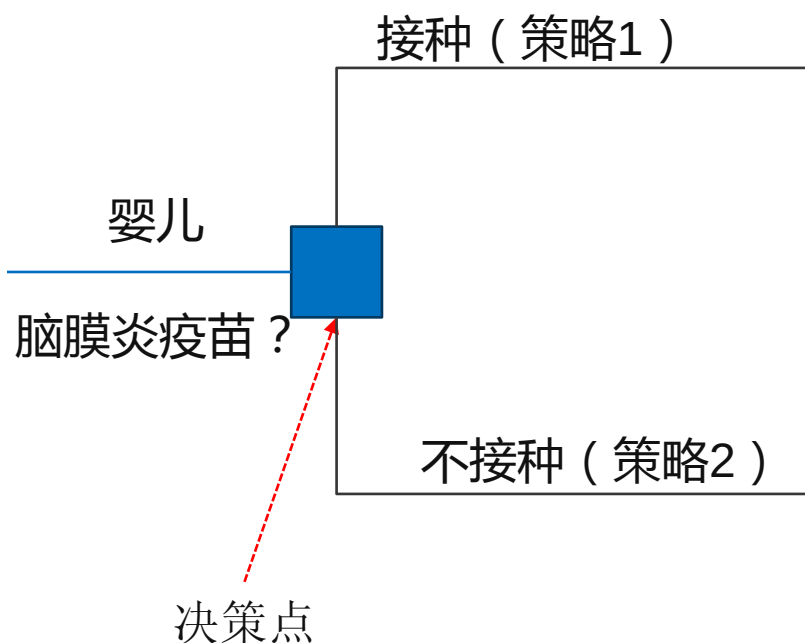
1. **明确研究问题**
2. **决策树构建**
3. **数据输入 (概率和结果)**
4. **选择期望值最优的策略**
5. **敏感性分析**
6. **解释结果**



案例1

- 婴儿是否应该免疫接种脑膜炎疫苗？

- 问题1：接种还是不接种？

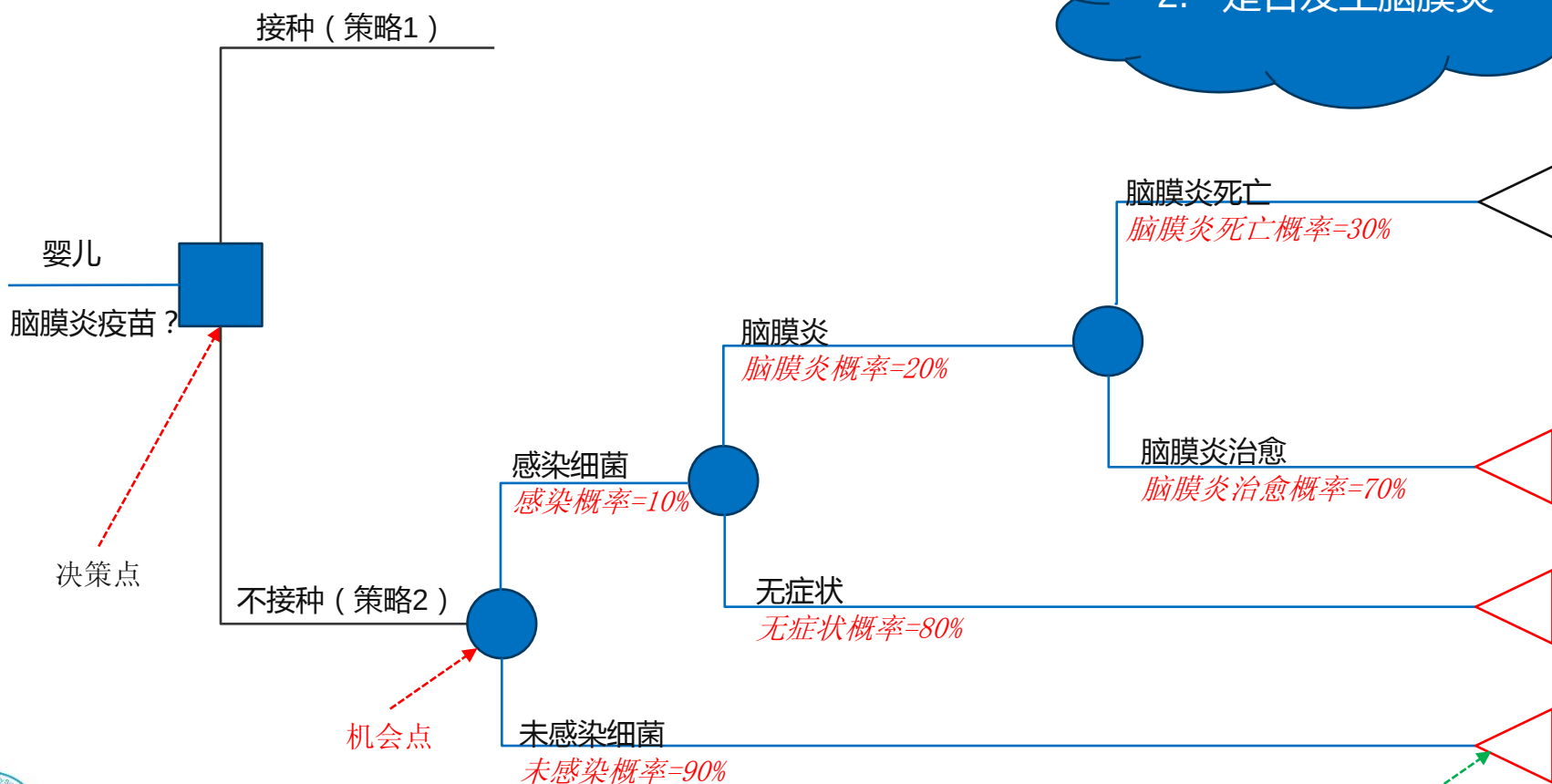


案例1

• 婴儿是否应该免疫接种脑膜炎疫苗？

➤ 问题2：如果不接种，后果如何？

1. 是否感染细菌
2. 是否发生脑膜炎

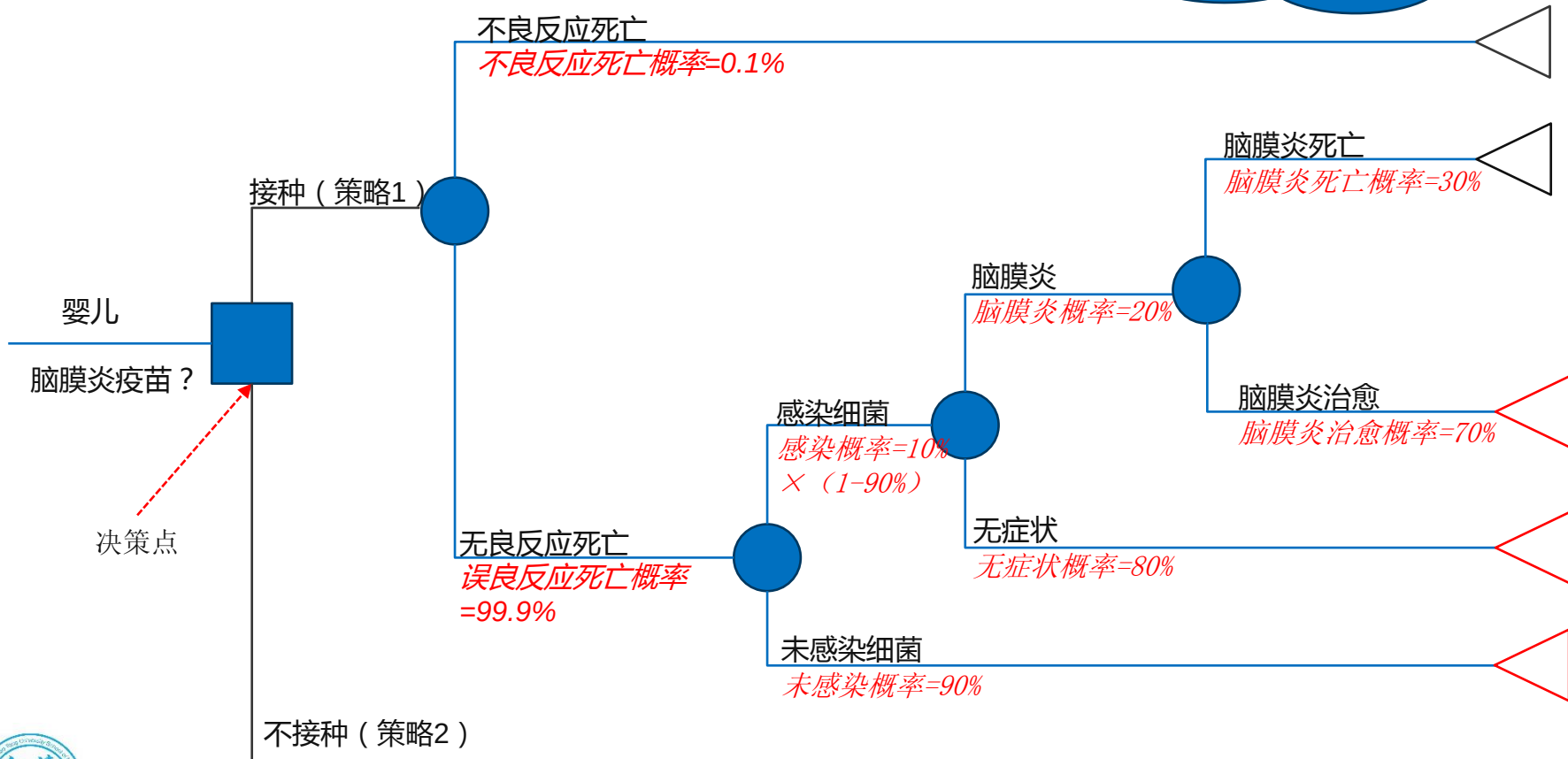


案例1

• 婴儿是否应该免疫接种脑膜炎疫苗？

➤ 问题3：如果接种，后果如何？

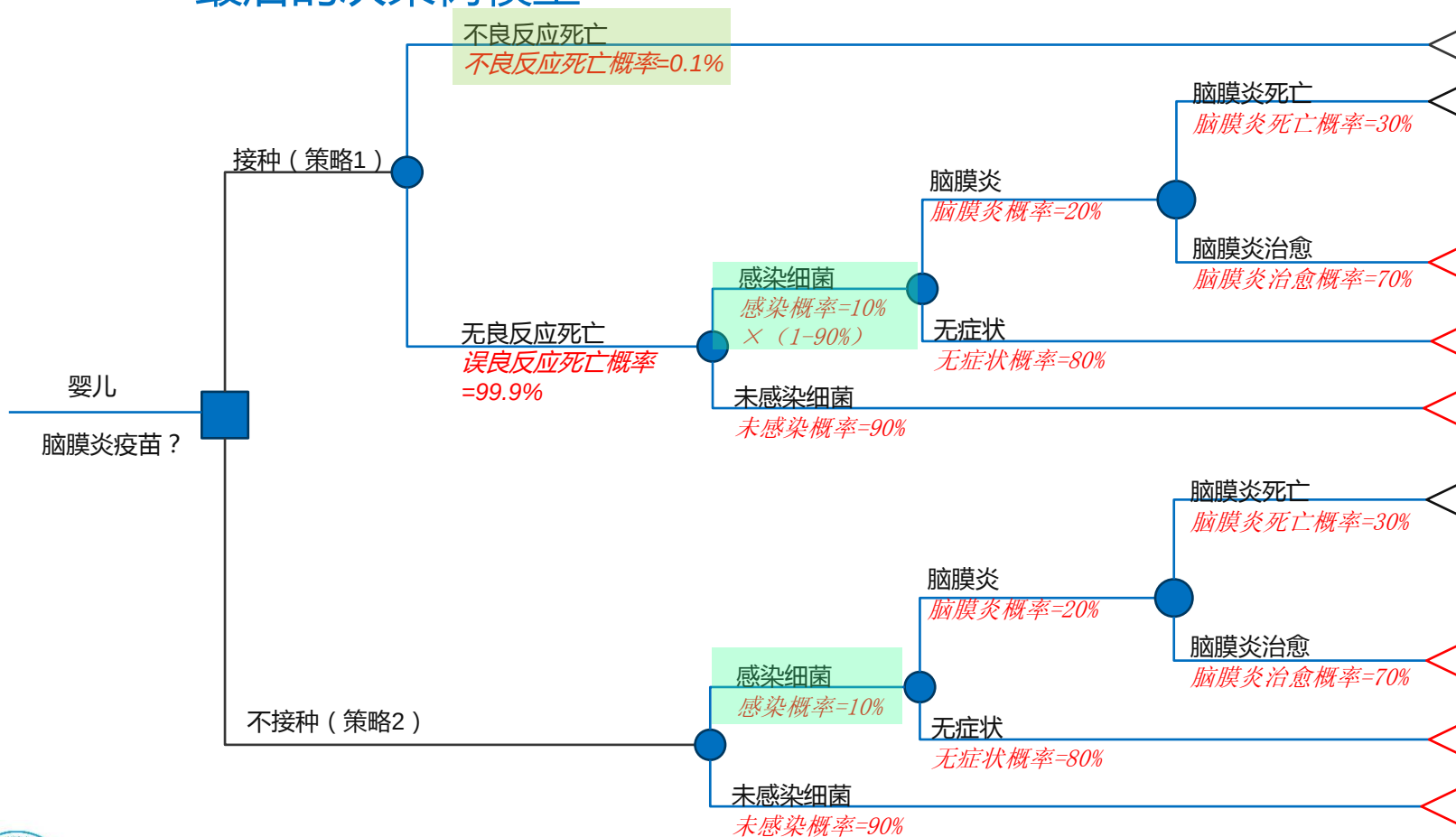
1. 疫苗效果？（感染风险下降90%）
2. 不良事件影响？



案例1

• 婴儿是否应该免疫接种脑膜炎疫苗？

➤ 最后的决策树模型



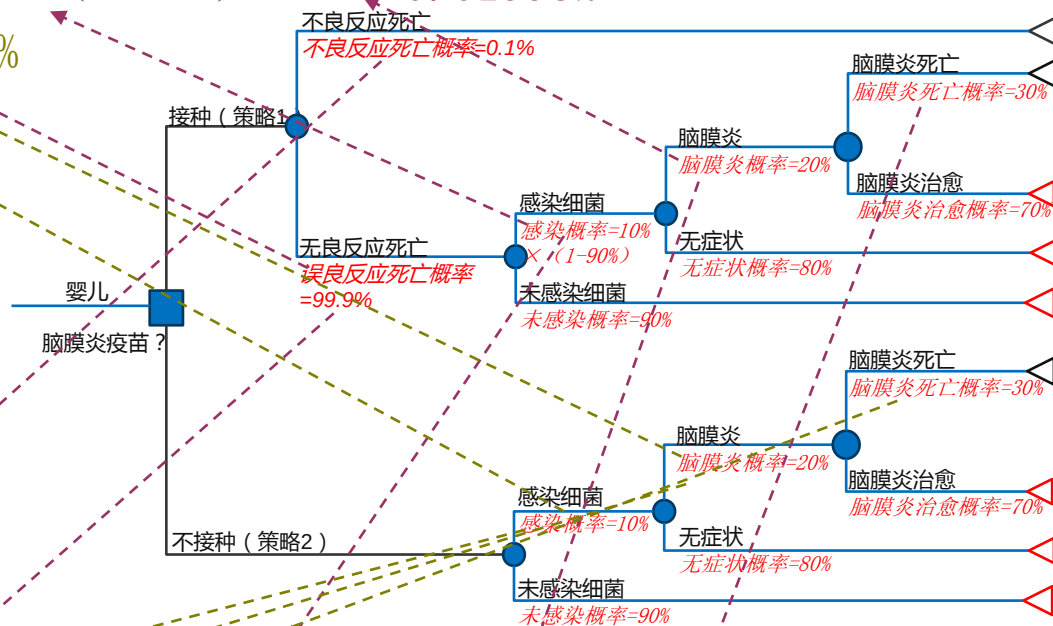
案例1

● 婴儿是否应该免疫接种脑膜炎疫苗？

➤ 临床结局（脑膜炎）

✓ 接种： $99.9\% \times 10\% \times (1-90\%) \times 20\% = 0.01998\%$

✓ 不接种： $10\% \times 20\% = 2\%$



➤ 临床结局（死亡）

✓ 接种： $0.1\% + 99.9\% \times 10\% \times (1-90\%) \times 20\% \times 30\% = 0.1060\%$

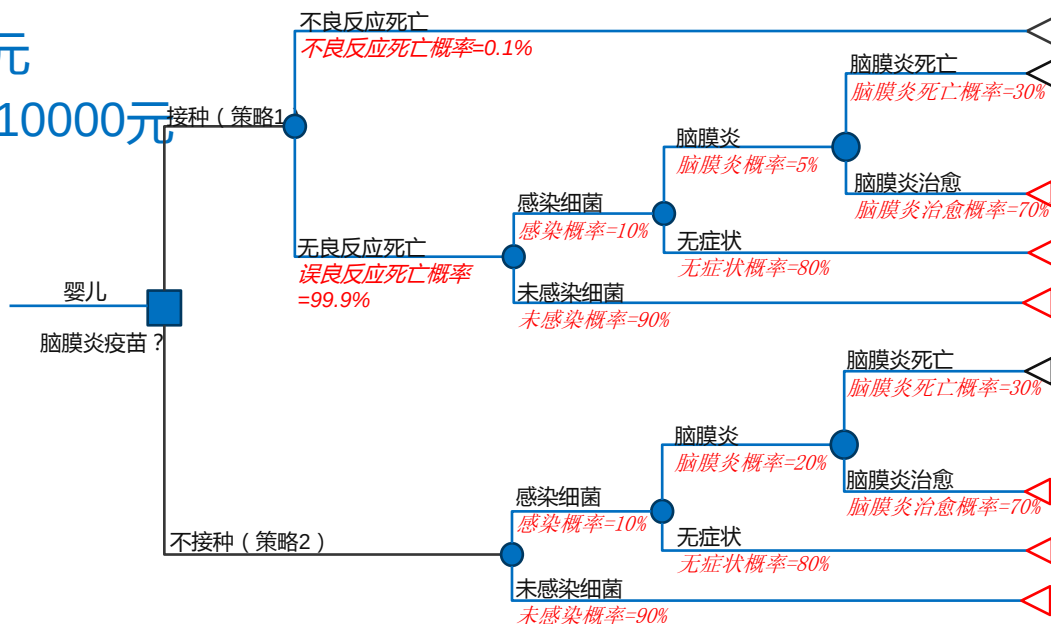
✓ 不接种： $10\% \times 20\% \times 30\% = 0.6\%$

案例1

● 婴儿是否应该免疫接种脑膜炎疫苗？

➤ 成本

- 疫苗成本：100元
- 脑膜炎成本：20000元
- 不良反应处理成本：10000元



➤ 成本结局

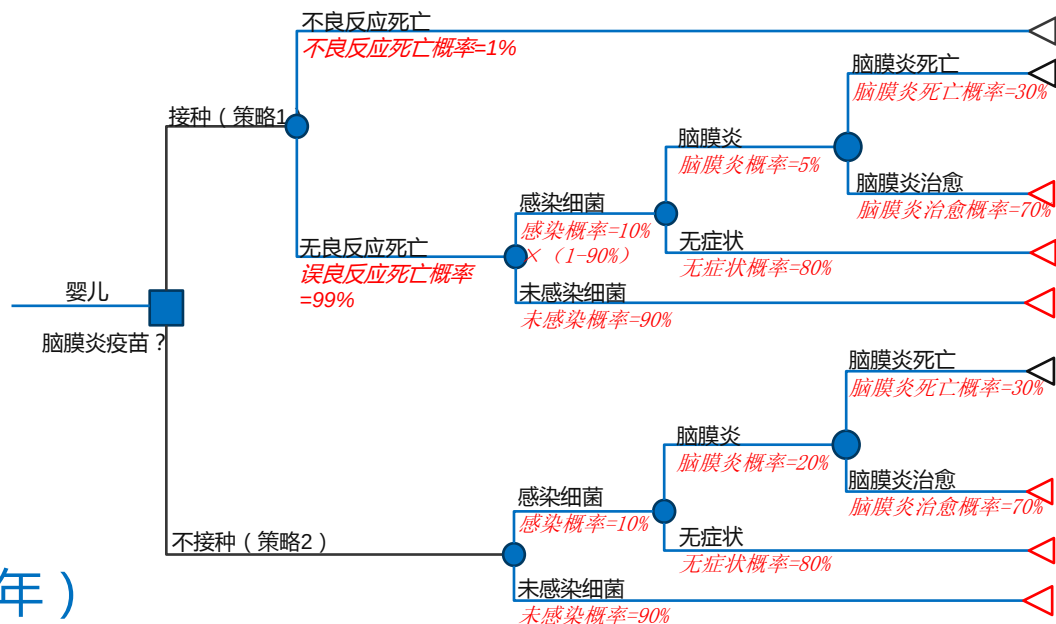
- ✓ 接种：100（疫苗） + 20000 × 0.01998%（脑膜炎） + 10000 × 0.1%（不良反应） = 113.996 元
- ✓ 不接种：20000 × 2%（脑膜炎） = 400 元

案例1

● 婴儿是否应该免疫接种脑膜炎疫苗？

➤ 健康效用

- 死亡utility : 0
- 脑膜炎utility : 0.5
- 存活utility : 1



➤ QALY (假设观察时间1年)

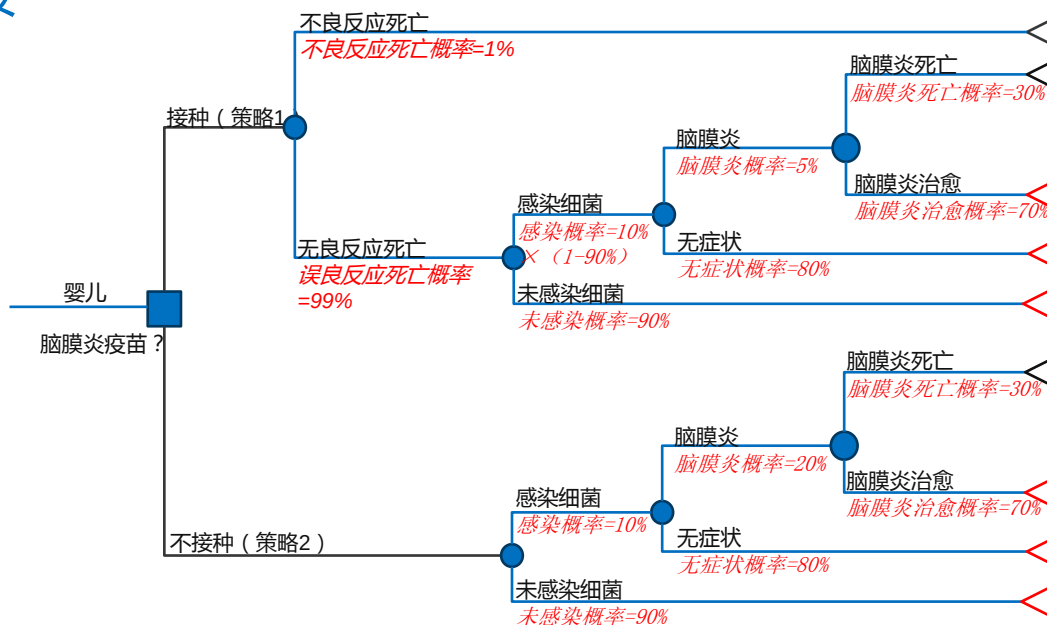
- ✓ 接种: $1 \times (1 - 0.1060\%) \text{ (存活)} + 0.5 \times 0.01998\% \times 30\% \text{ (脑膜炎存活)} + 0 \times 0.1485\% \text{ (不良反应)} = 0.99901 \text{ QALY}$
- ✓ 不接种: $1 \times (1 - 0.6\%) \text{ (存活)} + 0.5 \times 2\% \times 30\% \text{ (脑膜炎存活)} + 0 \times 0.6\% \text{ (不良反应)} = 0.997 \text{ QALY}$

案例1

● 婴儿是否应该免疫接种脑膜炎疫苗？

- 增量成本（接种 – 不接种）：-286元
- 增量QALY（接种 – 不接种）：0.002 QALY
- 结论：

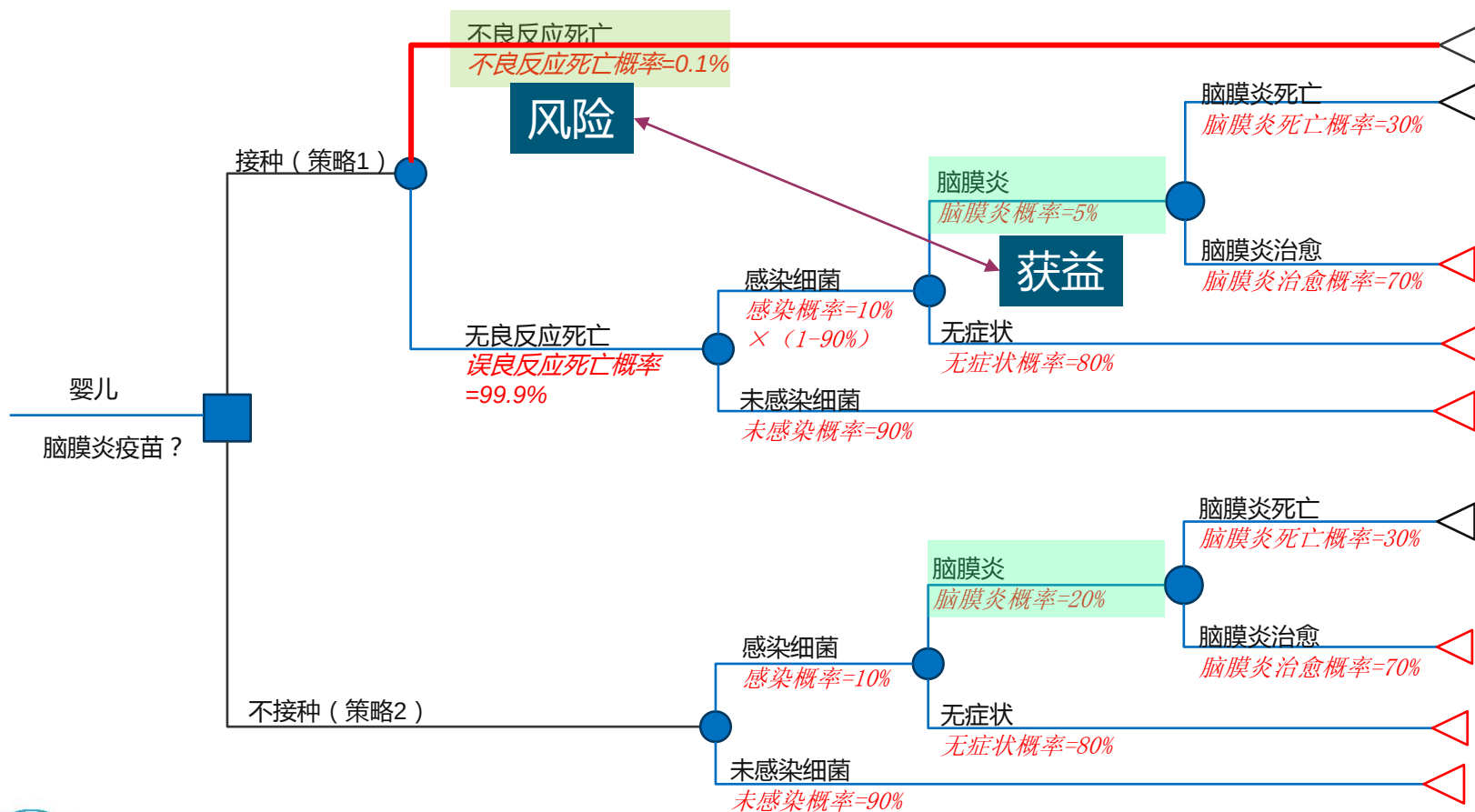
1. 接种策略不但可以增加健康结果，而且还能省钱，因此是一个 cost-saving 的策略



构建决策树模型的6条推荐意见1

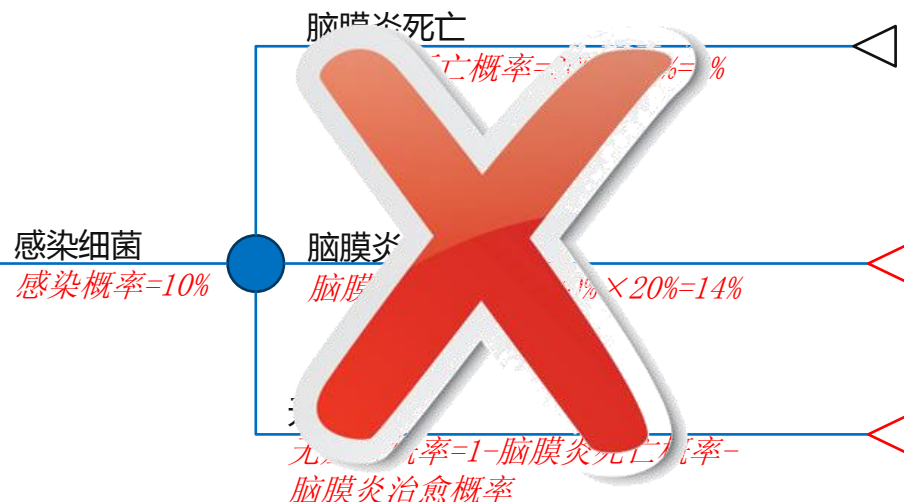
- **平衡：风险与获益**

- 任何的药物治疗都是**风险**与**获益**之间折衷



构建决策树模型的6条推荐意见2

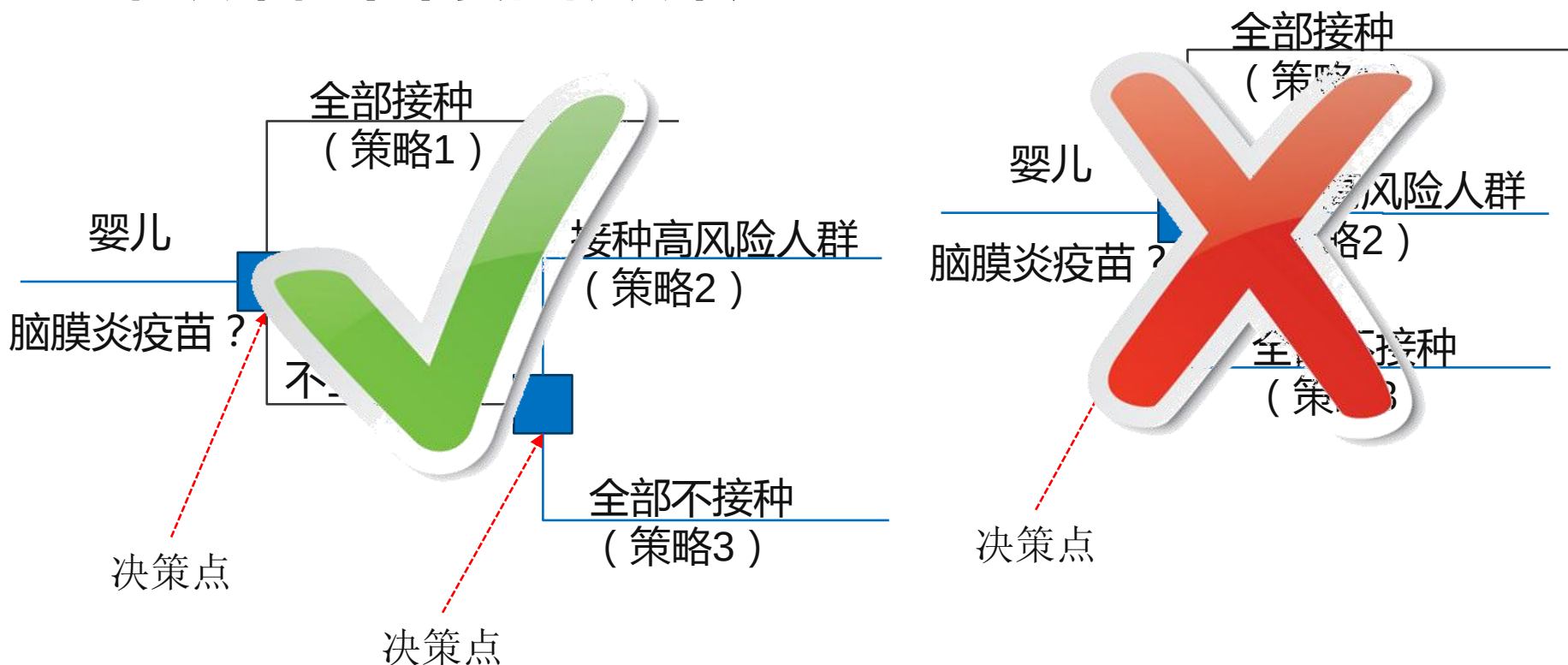
- 每一个机会点只衍生出两条分支



- 在基础病例分析没问题
- 但在敏感性分析中可能有问题
 - 比如当脑膜炎治愈概率达到95%时，无症状概率=1-6%-95%= -1%

构建决策树模型的6条推荐意见3

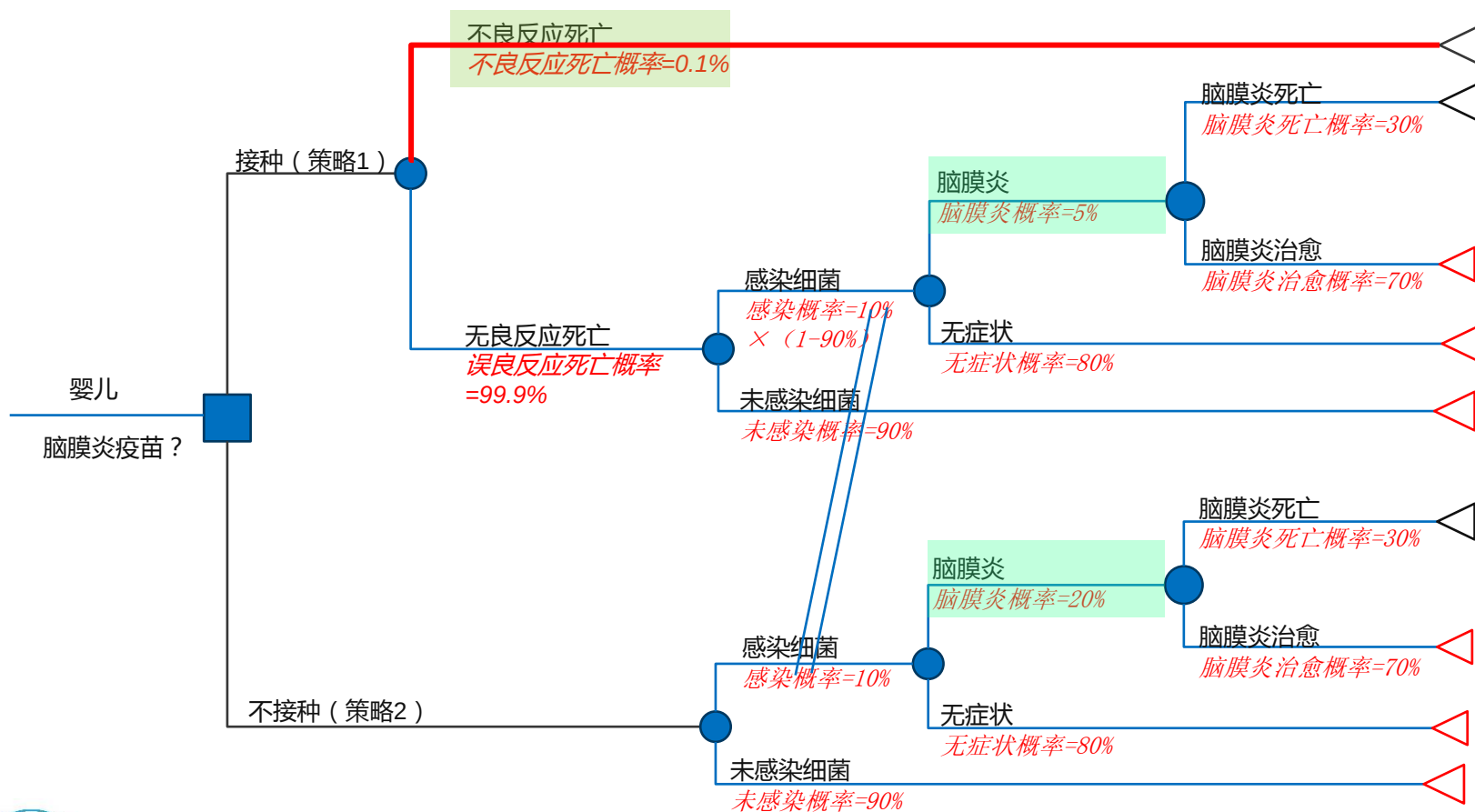
- 在决策树中不要内嵌决策点



原则上一颗决策树内只有一个决策点

构建决策树模型的6条推荐意见4

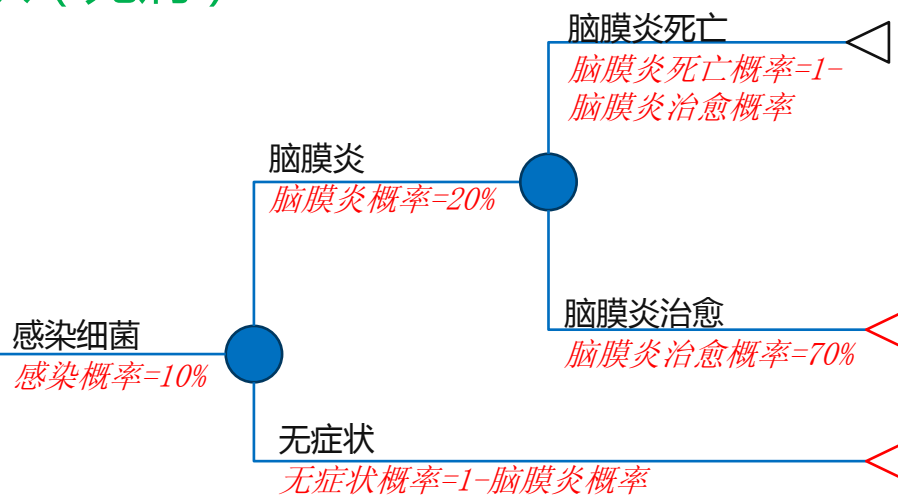
- 决策树各个分支需要被关联：参数设置需要具有唯一性



构建决策树模型的6条推荐意见5

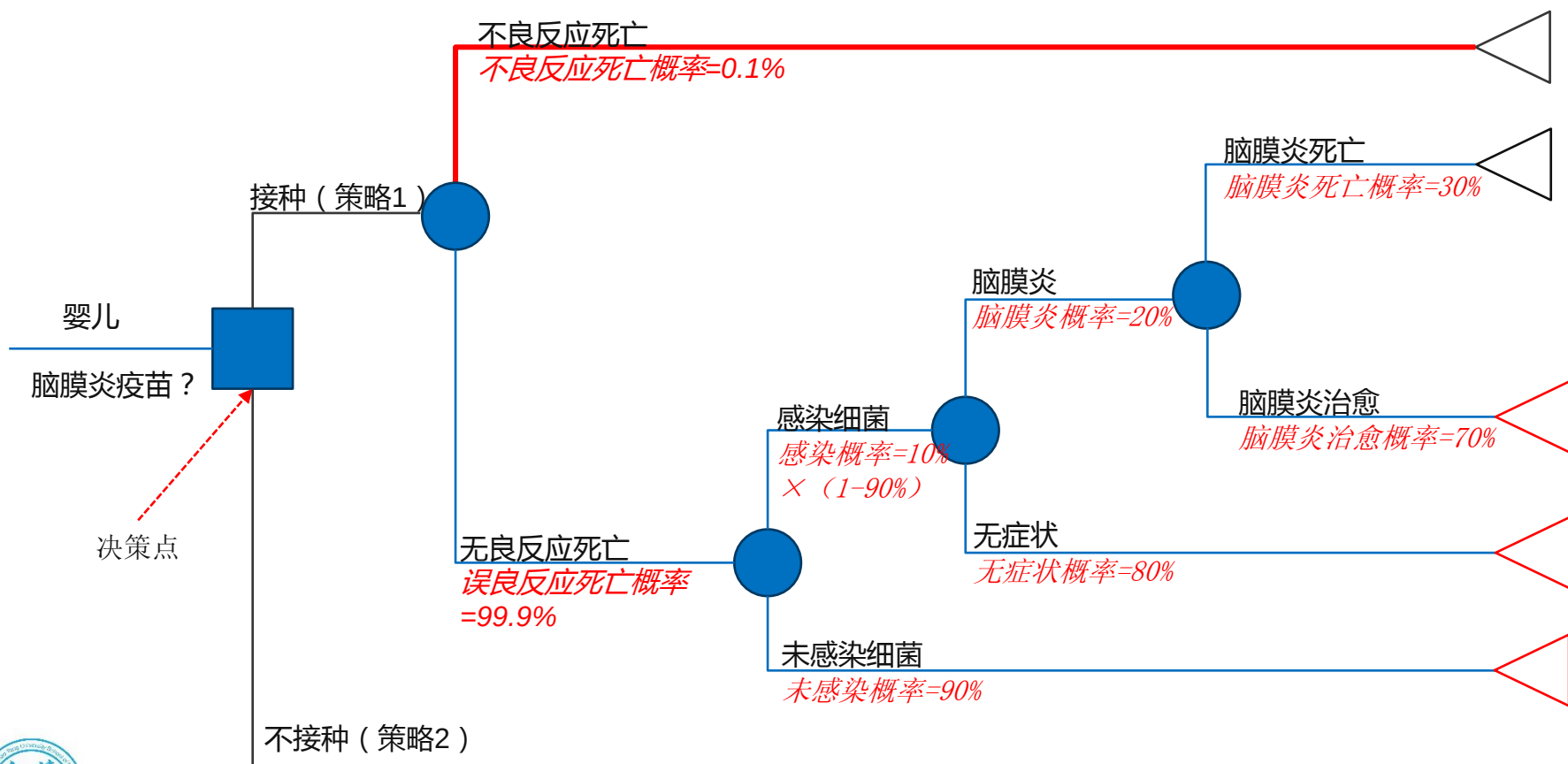
- 对称：相反对称

- ✓ 脑膜炎（生病）与无症状（无病）
- ✓ 脑膜炎死亡与治愈



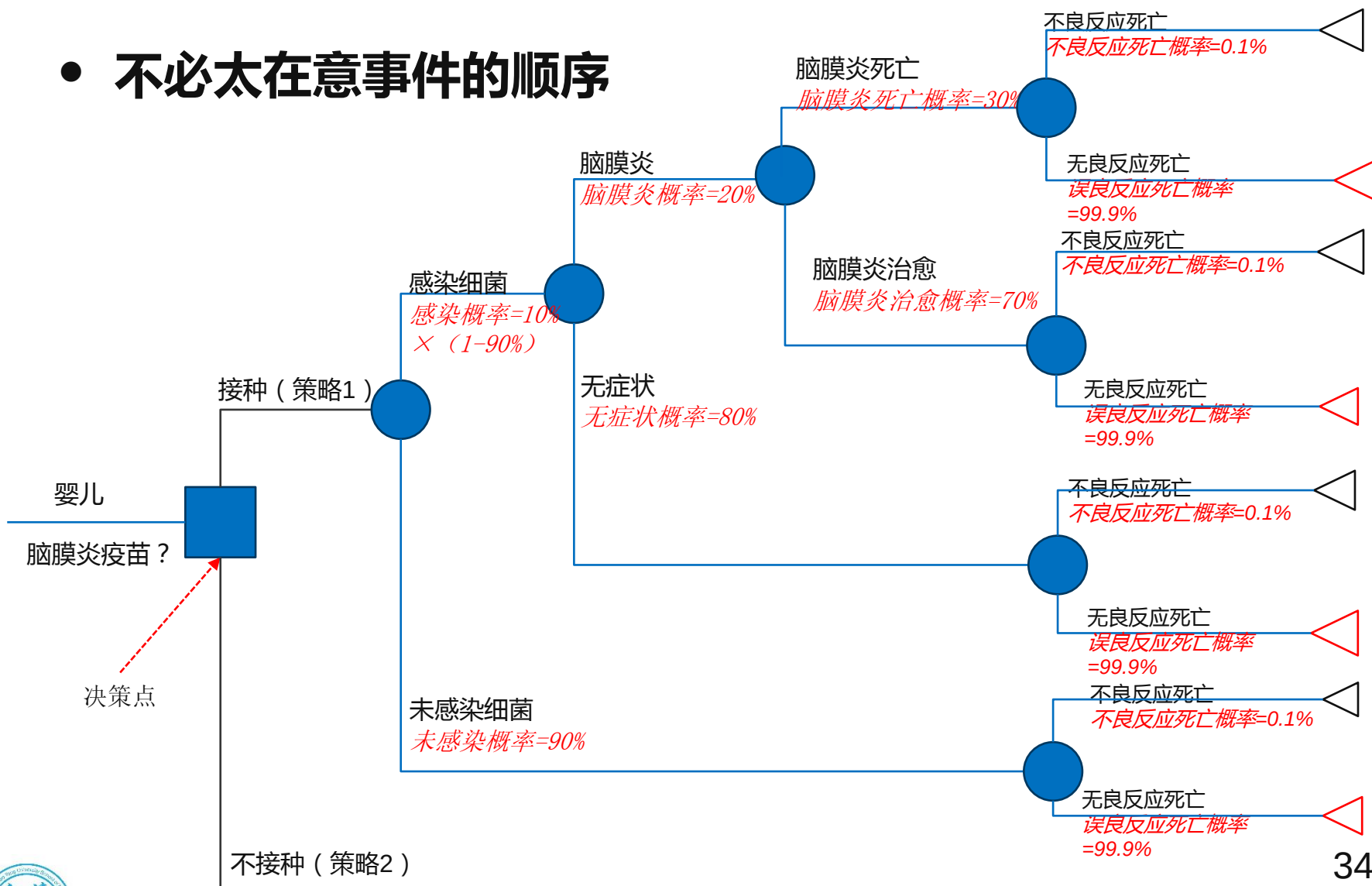
构建决策树模型的6条推荐意见6

- 不必太在意事件的顺序



构建决策树模型的6条推荐意见6

- 不必太在意事件的顺序





第四节

Markov模型 (Markov process)

Why

- 定义：称作疾病**状态转移**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**几个截然不同的健康状态**，假定患者在某一时刻**只能处于其中一种状态**，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、成本与生活质量等的数据结合起来

决策树劣势



- ☐ 随机事件构成决策树
- ☐ 时间有限
- ☐ 事件不能重复发生

Markov模型优势



- ☐ 根据健康状态建立模型
- ☐ 可以模拟终身
- ☐ 可以重复发生相关事件

Markov模型分类

- **离散时间Markov模型**

- 模型被划分为若干个连续的时间段，在一个时间段内考察健康状态的转移、成本与健康结果

- **连续时间的Markov模型**

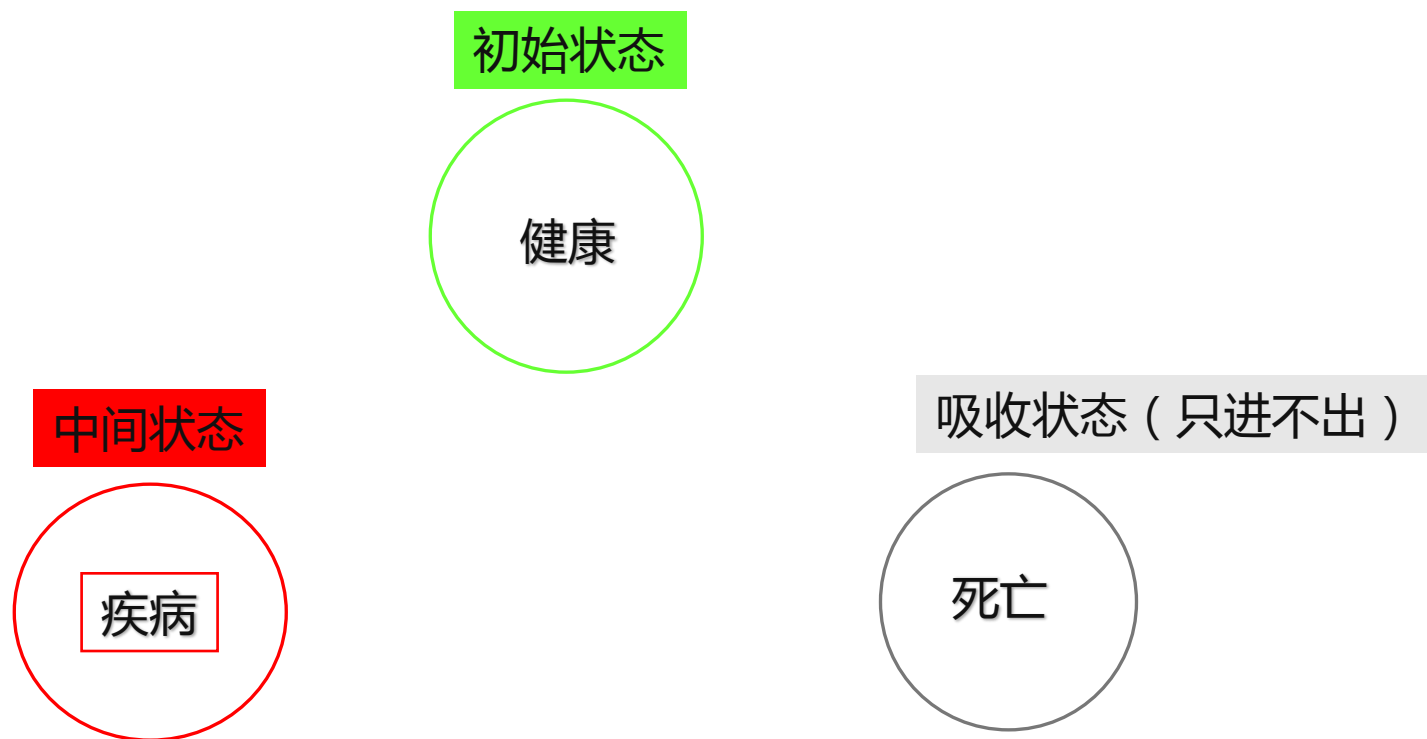
- 健康状态的转移依据特定的转移时间来确定



Markov模型的构建

- 健康状态设定

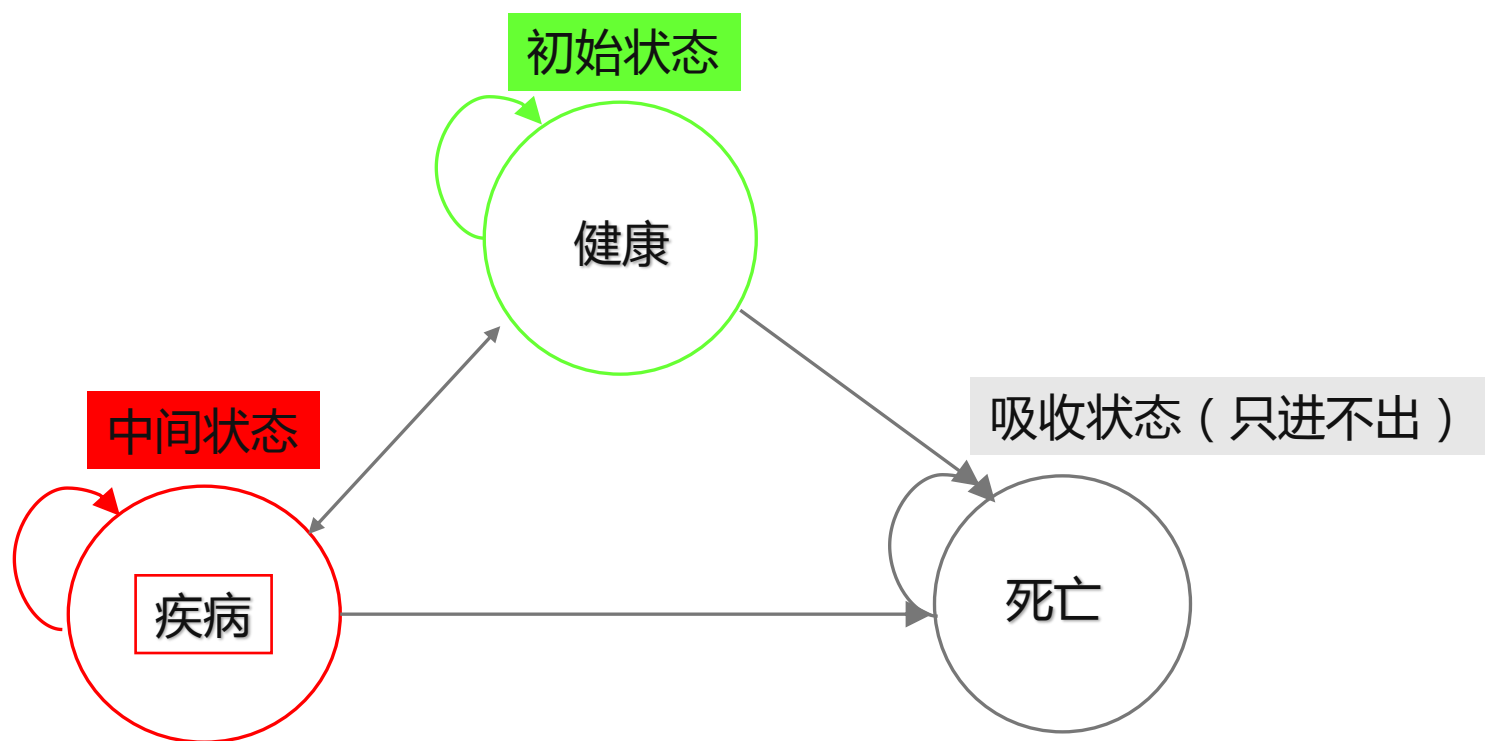
- 假设我们需要研究一个刚出生的健康婴儿终身的疾病花费与健康结果，如何建立Markov模型？
- 状态必须是唯一、相互排斥的



Markov模型的构建

- 健康状态间的转移方向

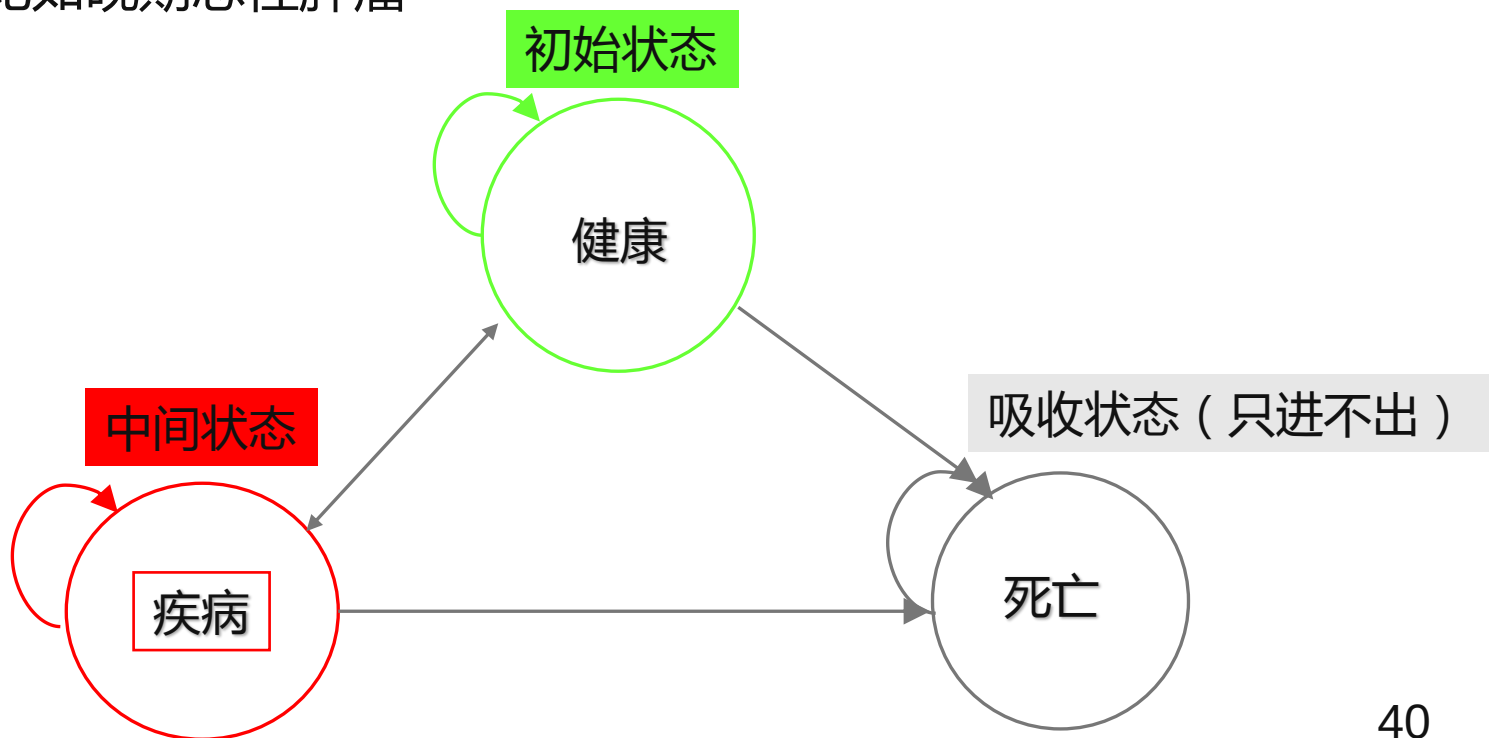
- 从一种健康状态可以转移到另外一种健康状态（以直线箭头表示）
- 也可以维持在原来的健康状态中（以曲线箭头表示）



Markov模型的构建

● 健康状态间的转移概率

- 从一种健康状态可以转移到另外一种健康状态，由**转移概率**决定
- 转移概率是指**一个时间段**内的累计转移概率（**probability**）
- **一个时间段=Markov周期**，可以是1年，一个月，一周，如果疾病进程较快，为捕捉到足够的疾病信息，Markov周期要相应的比较短，比如晚期恶性肿瘤



Markov模型的构建

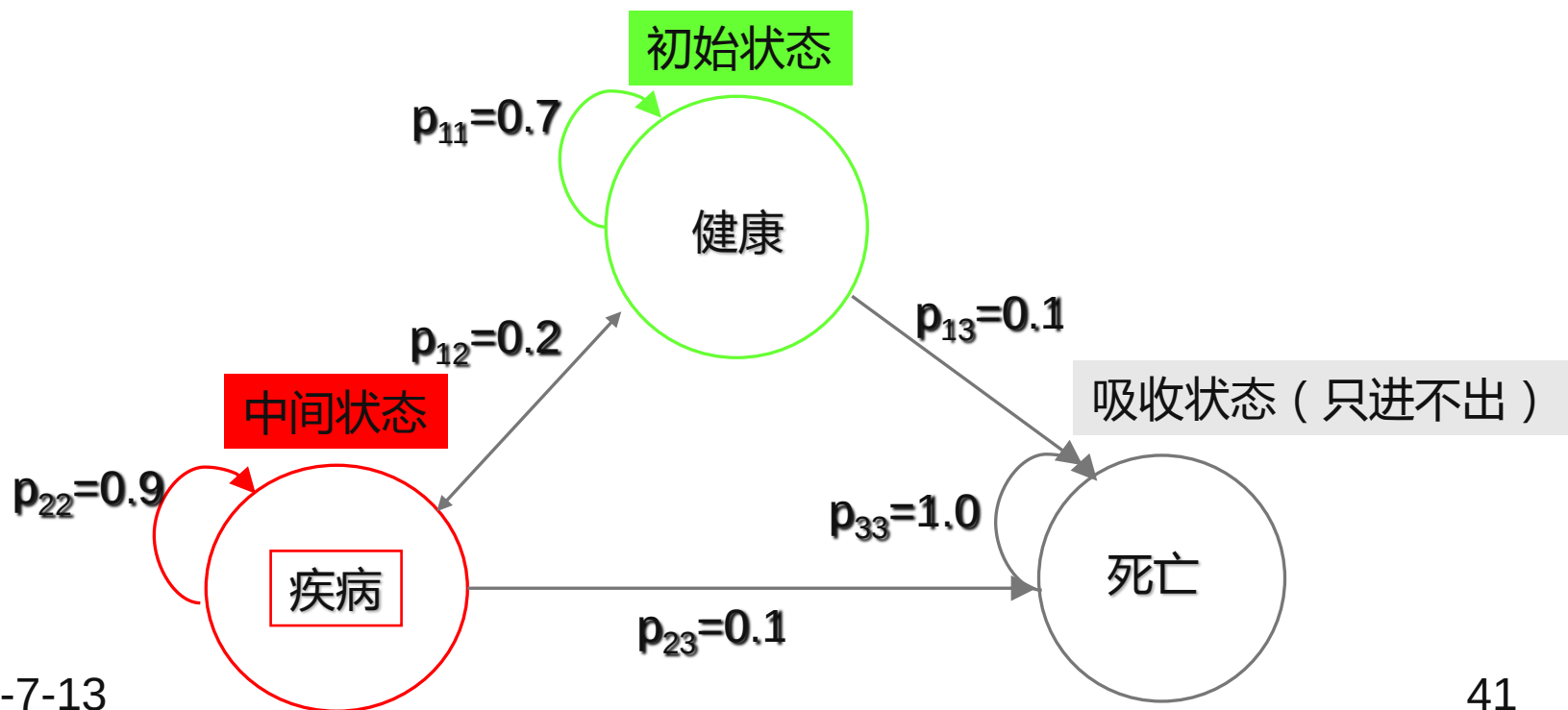
- 健康状态间的转移概率

- 从一种健康状态出去各个转移概率之和是1.0

- ✓ $p_{11} + p_{12} + p_{13} = 1.0$

- ✓ $p_{22} + p_{23} = 1.0$

- ✓ $p_{33} = 1.0$



Markov模型的构建

- 健康状态间的转移概率

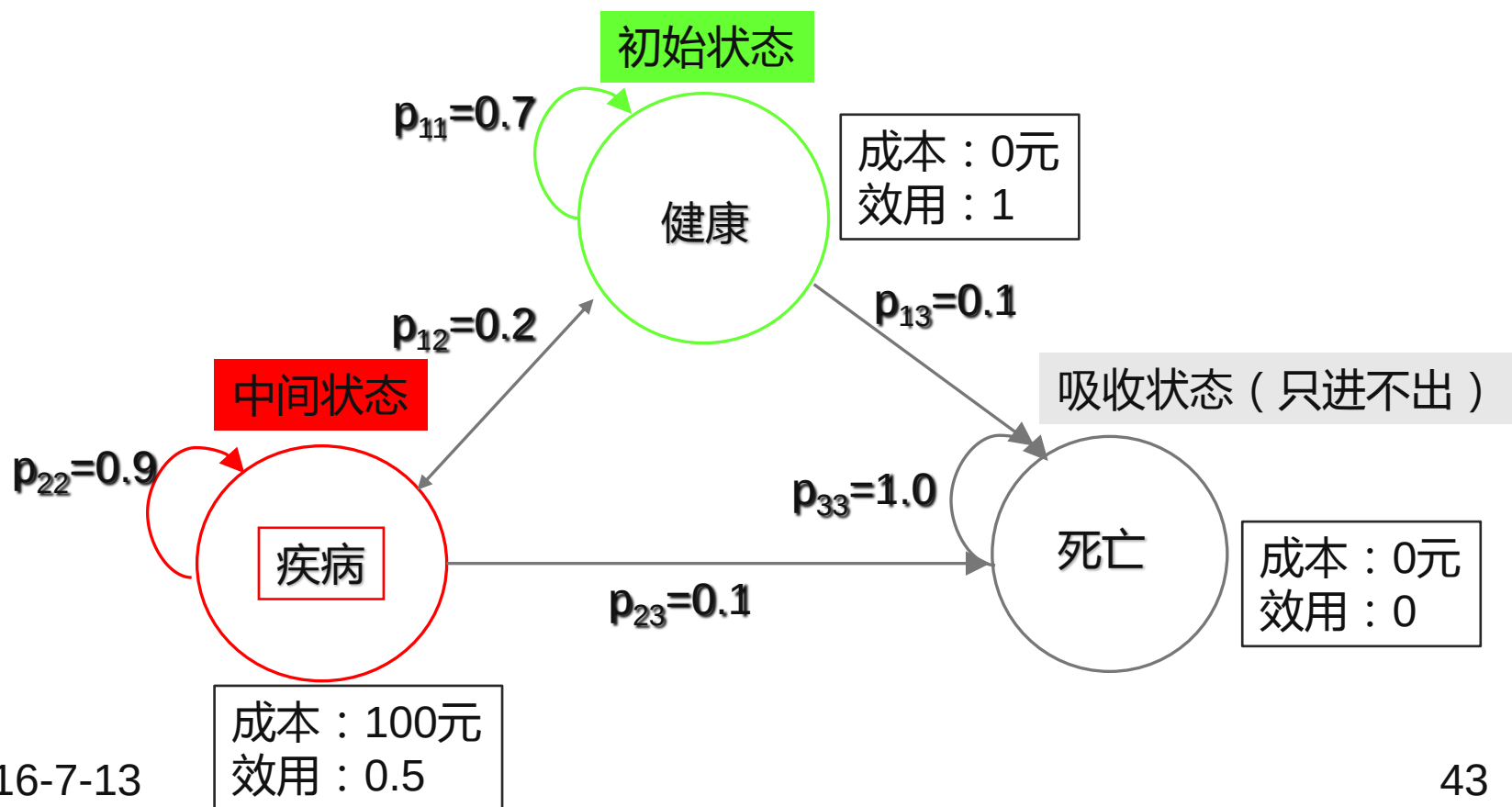
- 注意区分转移速率与转移概率的区别
 - ✓ 速率：rate（瞬时）
 - ✓ 转移概率：probability（一段时间内的累计转移概率）
 - ✓ Rate与probability的相互关系

$$probability = 1 - e^{(-rate \times 1 \text{ cycle})}$$

Markov模型的构建

- 健康状态间的效用与成本

- ✓ 成本：一个Markov周期内的总成本
- ✓ 效用：一个Markov周期内的平均效用值



Markov模型的计算

- 成本与QALY计算：

- 总成本

$$\text{Total cost} = \sum_{\text{Cycle number}}^{\text{Cycle number state number}} \sum_{\text{state number}}^{\text{state number}} \text{Cost}_{\text{state}} \times \text{Probability}_{\text{state}}$$

- QALY

$$\text{QALY} = \sum_{\text{Cycle number}}^{\text{Cycle number state number}} \sum_{\text{state number}}^{\text{state number}} \text{Utility}_{\text{state}} \times \text{Probability}_{\text{state}}$$

Markov模型的计算

- 状态的Probability计算：

- 在某个周期下的各个状态的probability之和必须是1.0
- 某个状态在某个周期的probability

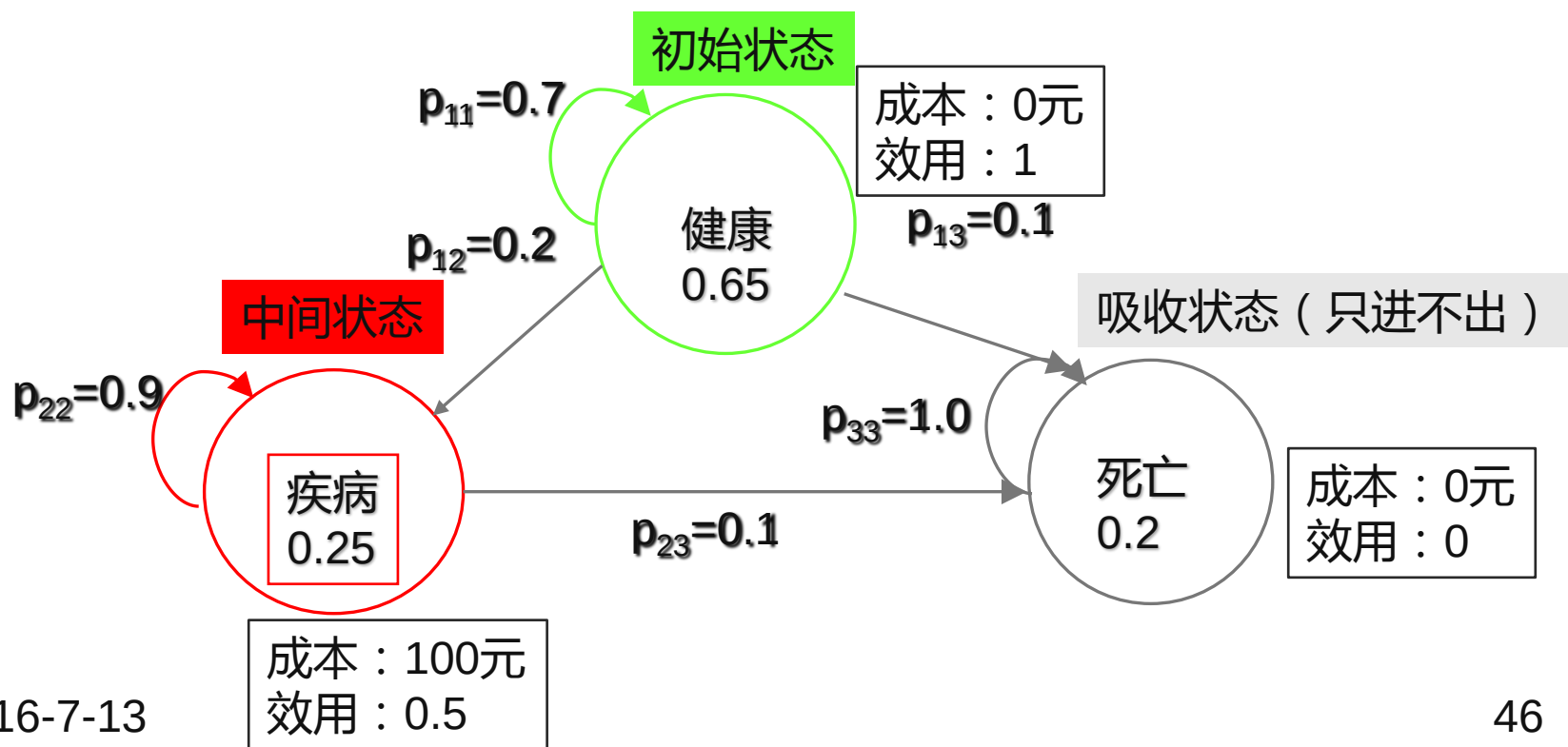
$$\begin{aligned} & Probability_{state \cdot cycle} \\ &= Probability_{state \cdot (cycle-1)} + Transition In_{state \cdot (cycle-1)} \\ &- Transition Out_{state \cdot (cycle-1)} \end{aligned}$$



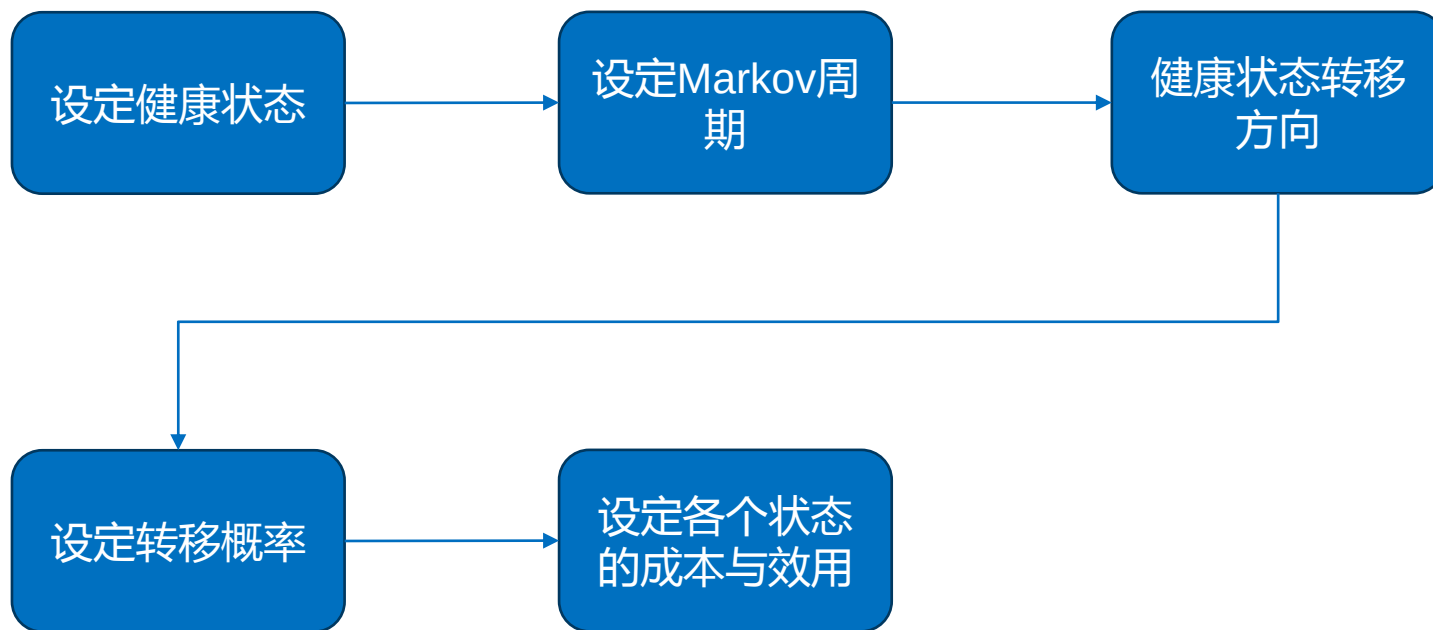
Markov模型的计算

● 状态Probability计算举例：

- 在某个周期 n 下的各个状态的probability之和必须是1.0
 - ✓ 周期 n 时，健康状态的概率是0.65，疾病0.25，死亡0.1，他们的和是1.0
- 在下一个周期 ($n+1$)下的疾病状态的probability
 - ✓ $0.25 - 0.25 \times 0.1 + 0.65 \times 0.2$

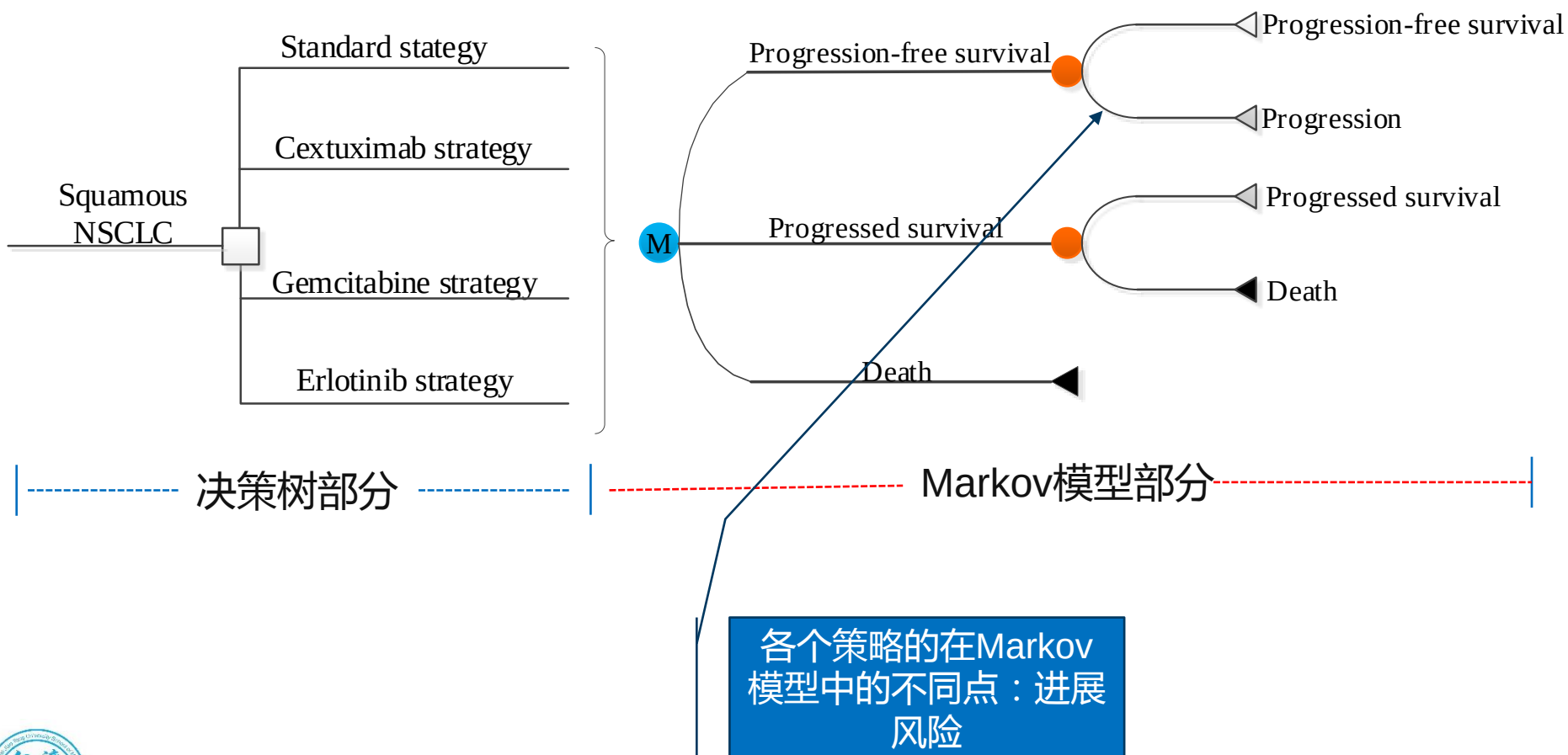


Markov模型构建步骤



决策树与Markov模型的联合应用

- Semi-Markov模型





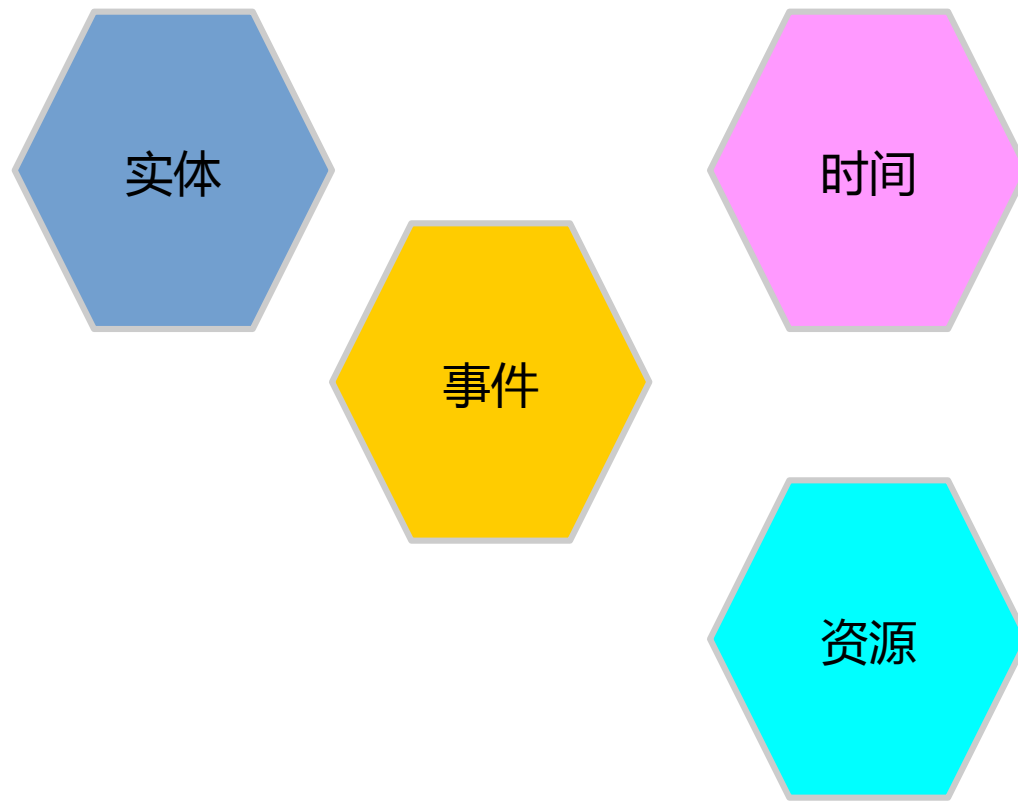
第五节

离散事件仿真 (**Discrete event simulation**)

Discrete Event Simulation

Modeling technique that conceptualizes the course of **个体患者** in terms of the **事件** they experience and the effect these have on their current and future health, **卫生资源消耗**, and other components, over **时间**.

DES核心四元素



为什么个体水平？

过河？



为什么个体水平？

过河？



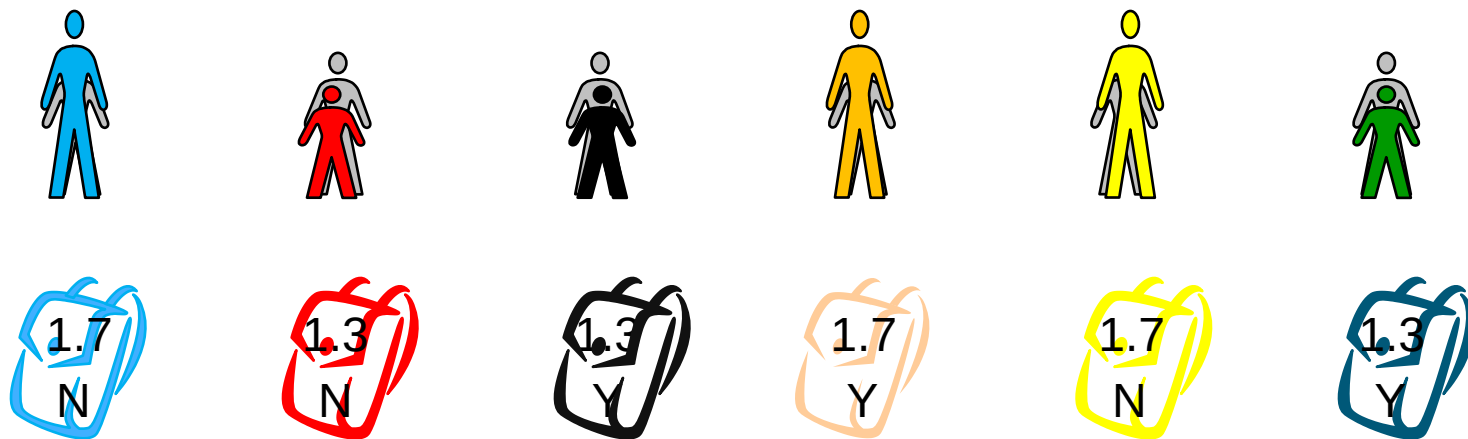
个体决策的关键因素？

过河问题？



个体化

实体



每一个个体（实体）赋值
赋值 “游泳能力”

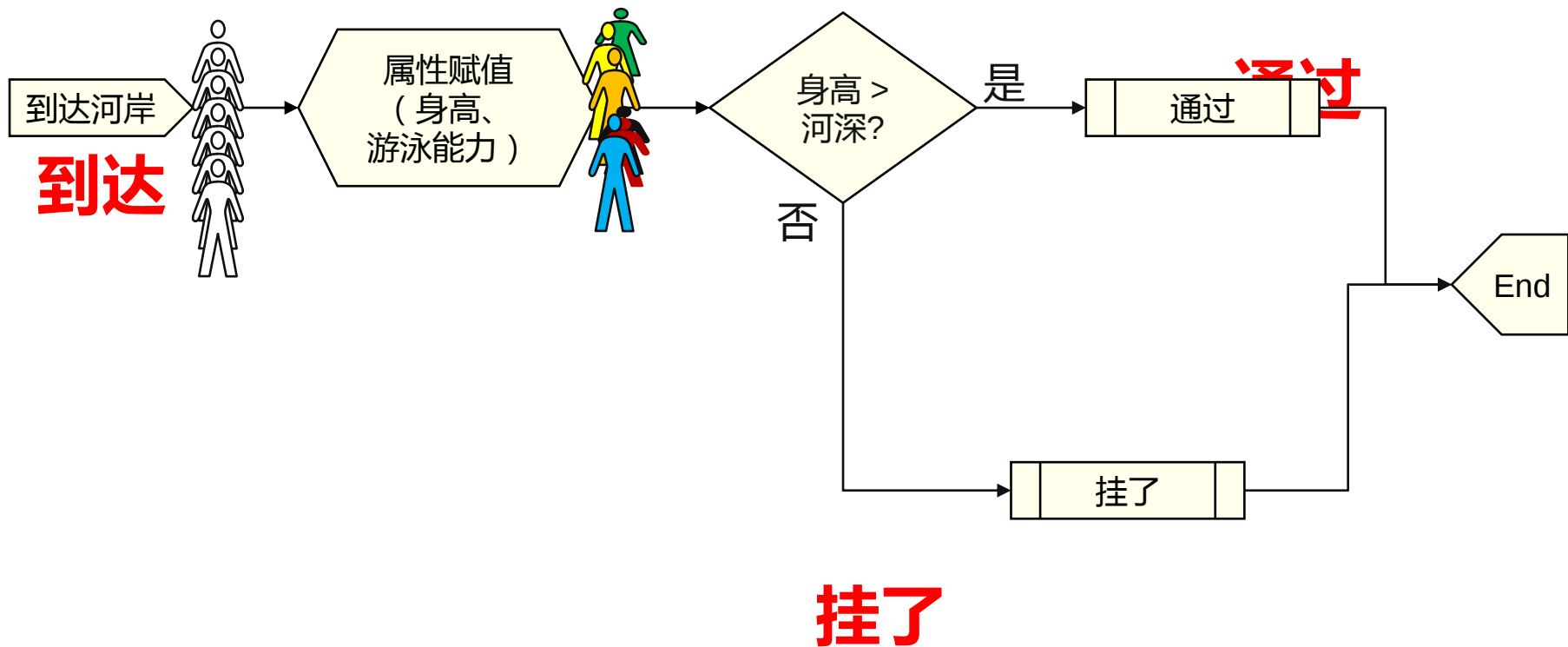
“呼吸身高” = 属性

- 每个实体个体化信息（“实体化”）
 - 每个实体均有相同的属性名
 - 但是每个属性下的值是不同的
 - 在模拟过程中属性值可以不断更新

DES事件



AREANA DES模型



事件驱动 – 周期性检查DES

201 4	201 5	201 6	201 7	201 8
Start				

在该周期是否发生故事?

在该周期是否发生故事?

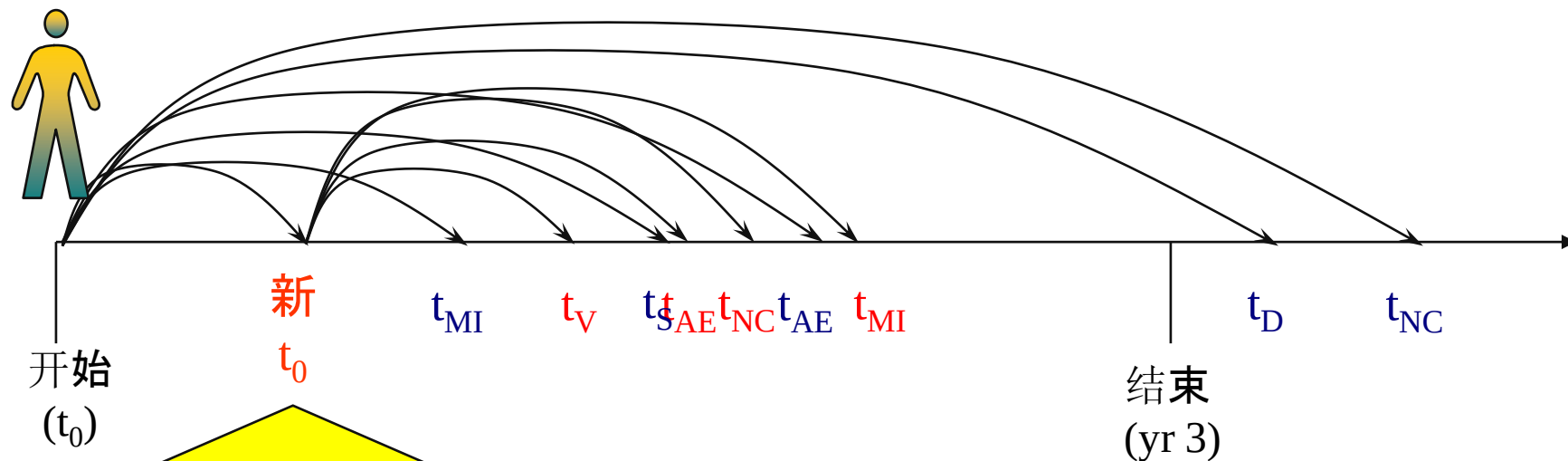
Yes | No

前进

时间

-
-
-

时间驱动DES模型



什么时候

更新患者属性
治疗方案等

下一个故事?

- 不良事件 (t_{AE})
- 依从性问题 (t_{NC}) ?

...

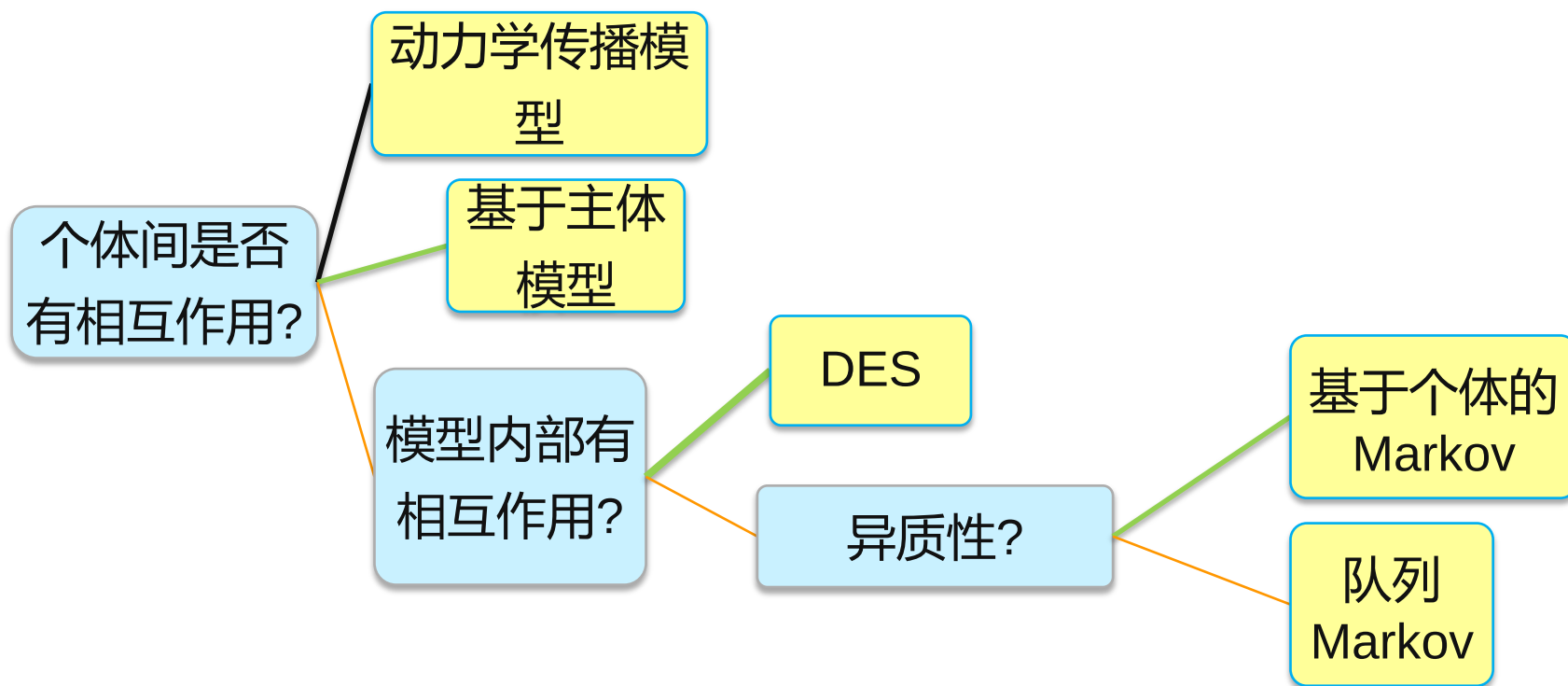
寻找合适的模型

8条标准:

- 项目的类型: 评价的问题是否简单
- 人群的组成: 是否均一
- 患者之间是否有交互: 传染病中存在接触传播
- 治疗时间
- 治疗空间
- 资源是否有限
- 治疗路径是否清晰
- 数据是否充分

没有最准确的模型，
只有能解决问题的
模型！

建模方法选择



某些情况下, 需要结果不同的模型来回答你所研究的问题

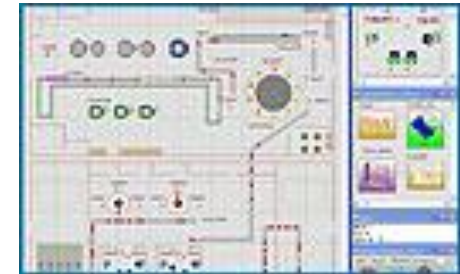
软件选择

- **Spreadsheet add-ins**

- @Risk \$1395-2390, Crystal Ball \$995

- **Medium-level tools**

- ExtendSim \$1795-\$4495
- Simul-8 \$1495- \$4995
- SimProcess
- TreeAge has added more user friendly DES-functionality in the 2014-edition



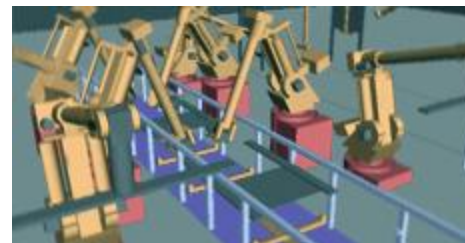
- **High-level simulators**

- Arena SE \$18000
- Arena PE \$22000
- Simio \$4850-
- Automod \$18000
- AnyLogic \$6199-\$15800
- Promodel \$3500
- GoldSim \$3950
- Witness



2

Work Center 1





感谢关注

withtop@126.com