



藥物經濟模型之概念建模方法學指引簡介

張慧如¹

前言

目前我國健保尚未強制廠商在建議新醫療科技納入給付時須一併提交國內藥物經濟評估報告，僅於「全民健康保險新藥收載及核價作業須知」特別針對第 2 類新藥支付價格，訂定了在國內進行藥物經濟學(pharmacoeconomics, PE)研究者最高加算 10% 的獎勵措施。然而在 2018 年公告的「全民健康保險高費用癌症藥品送審原則」中，針對高費用癌症藥品給付申請規範了「自 109 年 1 月 1 日起，應另檢附國內藥物經濟學研究報告，呈現新藥之成本效益等經濟評估及財務影響分析結果」，這顯示健保的藥品給付支付決策越來越看重醫療科技是否物有所值 (value for money)，因此可以預期藥物經濟學在國內也將會越來越受到重視。

各國醫療科技評估組織在進行評估時，為了讓成本效益研究能合理模擬真實世界的狀況，使推估結果能成為資源配置最佳化的決策參考，評議的重點多著重在模型架構適當性以及參數推估的合理性^[1-3]，並且必要時會由廠商或醫療科技評估組織進行模型或參數的校正或調整，以重新推估可能的成本效益比值(incremental cost effectiveness ratio, ICER)。

觀諸國內，在藥物經濟學方法的介紹或教學上，大多仍為著重在分析方法如成本分析(cost analysis)、最小成本分析(cost-minimization analysis, CMA)、成本效益分析(cost-effectiveness analysis, CEA)及成本效用分析(cost-utility analysis, CUA)的介紹，或是相關軟體或工具的實作，例如使用 TreeAge 或 Excel 來建構一個模型並進行分析，對於藥物經濟模型建構的方法，仍少有深入介紹。然而，考量成本效益將成為健保給付決策的重要標準，相關的研究者除了要了解藥物經濟或成本效益分析的基礎操作方法外，實有必要對於藥物經濟模型開發過程中的關鍵考量因素，有更為深入的了解，以讓研究結果更能符合健保給付決策參考之需。

藥物經濟學研究主要的缺失常發生在決策問題的描述、模型架構的設定、實證資料

¹ 財團法人醫藥品查驗中心醫藥科技評估組



的使用以及模型的實現與操作等，但目前在模型建構方法學的發展上尚未完整，使得相關研究者少有具共識的方法可供依循^[4]。然而，因模型建構是藥物經濟研究最為根本且重要的步驟，若是建構出不恰當的模型架構，亦會產出錯誤成本效益分析結果，將導致錯誤的資源配置決策；因此本篇文章主要的目的在於對目前之模型建構方法學及指引進行介紹，期能增進國內研究者對模型建構方法學及考量要點，有更為深入的了解並期待未來在進行藥物經濟研究時，能將相關方法加以應用，以使建構的經濟模型能更恰當的反映決策問題以及貼近真實世界的狀態。

藥物經濟模型建構之方法學指引

概念建模(conceptual modelling)指的是描述建構模型的概念與構想，而在藥物經濟研究上，指的是以適當的簡化方式來摘述與萃取現實狀況的特質或組成。要讓藥物經濟研究具有決策參考價值。概念建模是一個重要的基礎工作，它引導與影響著後續的模型建構與結果分析^[5]；然而，由於目前相關的藥物經濟學教科書對於概念建模的方法與過程較少著墨，導致相關研究在模型建構方法上存有歧異，研究者可能會受到不同的知識背景、研究經驗或偏好的影響，而採取不一樣的方法來進行模型的建構^[4]。

例如在 Gray 等人的著作^[6]中，指出建構決策分析模型的步驟包含問題的定義、決策模型的選擇、證據的辨識與綜整、模型的建構與分析以及不確定性的處理等，並指出在問題定義的階段必須針對可能的治療選擇方案、目標族群病人、處置或治療施行的地點或機構、經濟評估觀點、模型分析期間、成本與效果的測量方法以及模型的範圍與界限進行定義，但該著作並未對細部的操作方法及細節進行描述；而目前相關醫療科技評估組織針對經濟評估所提出之方法學指引，因大多參考此架構提出報告撰寫格式的建議^[2, 3]，也很少進一步深入說明定義模型範圍與界限的操作或執行方法。

有鑑於藥物經濟研究在概念建模方法學上缺乏，為提升藥物經濟研究品質，ISPOR-SMDM 模型建構優良研究規範工作小組 (International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research and the Society for Medical Decision Making Modeling Good Research Practices Task Force)於 2012 年發表健康經濟學概念建模指引的研究報告，提出具有共識基礎的模型概念化步驟^[7]；此外，Squires 等人也於 2016 年提出健康經濟模型結構發展的架構，指引模型建構者利用透



明的方法來描述對研究問題的理解，以及對定量模型的摘述與描述^[5]。以下就這 2 篇指引所建議的方法進行摘述。

(一) ISPOR-SMDM 模型建構優良研究規範工作小組所提出的模型概念化指引^[7]

ISPOR-SMDM 的報告將模型概念化的過程分為 2 個部分，首先是問題的概念化，將對於健康照護過程或決策的相關理解轉化為問題的描繪，而之後則是模型的概念化，將要探討的問題藉由特定模型的特性或屬性呈現出來。而在問題的描繪階段，則是提出以下 1 至 5 項良好指引：

1. 建模團隊應廣泛地諮詢相關領域專家及利害關係人，以確保模型能夠適當呈現疾病的歷程，也能充分地反應與處理決策問題。
2. 以書面文件清楚地陳述決策的問題及建模的目標與範圍，這包含疾病的範圍、分析觀點、目標族群、替代的治療選擇方案、健康結果測量指標以及模型分析期間等，並要注意以下事項：
 - (1) 模型的結構與範圍必須符合決策問題及政策背景。
 - (2) 必須陳述與定義採用何種分析觀點。模型中的評估結果必須與分析觀點相符，且若採用的分析觀點小於社會觀點，則必須說明哪些評估結果被納入或排除。
 - (3) 在定義目標族群時，必須呈現會對決策會產生影響的病人特點，像是居住地區或病患的特性，例如合併症、疾病盛行率或是疾病期別等。
 - (4) 病人的健康結果需與欲探討的研究問題相關，測量指標可能是某種事件、發病案例、死亡、生命年增加、生活品質校正存活時間、失能校正存活時間，或利害關係人認為重要的其他測量指標。
 - (5) 模型中所建立的介入策略必須清楚地定義介入的頻率、服務的組成要素、劑量或強度、療程，以及次族群使用上的變異等。
3. 模型的概念化結構必須由決策問題所驅動，而非侷限於資料的可得性，並要注意以下事項：



台灣藥物法規
資訊與法規公告



台灣藥品
臨床試驗資訊



TFDA 藥物
食品安全週報



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

- (1) 比較品的選擇對分析結果具有關鍵性的影響，因此必須由研究問題所決定，而非由資料的可得性或品質所決定。所有可行的方案都應該被考慮，若要限縮比較策略的範圍，則應要清楚地說明理由。
- (2) 模型的分析期間必須足夠長到可以看到不同策略在結果上的差異，因此以終身為分析期間可能是必要的。
4. 問題概念化應該要用在辨識模型結構的主要不確定性，且這些不確定性可以利用敏感度分析來了解可能產生的影響。
5. 要清楚陳述模型的政策背景，包括經費贊助者、開發者，模型是單一用途或多種用途，以及政策聽眾等。

而之後的模型的概念化部分，則會受到研究目的、模型細緻度及複雜度的影響，對此則有以下 6 至 8 項良好指引：

6. 要將問題概念化轉化為適當的模型結構，須要一個明確的過程，包含專家諮詢、影響圖(influence diagrams)及概念構圖 (concept mapping) 的呈現等，以確保模型結構可以反映出目前對疾病的認知及需要模擬的過程。
7. 幾種模型類型可能是合適用來分析，而常見的建模技術像是個體或世代的、決定性或隨機性，常見的模型類型包含決策樹、狀態轉換模型、離散事件模擬、代理人模式模擬以及動態模型等；此外，要注意以下事項：
 - (1) 對於簡單模型或具有特殊特性的問題 (例如非常短的研究時間或非常少的結果)，決策樹可能是合適的。
 - (2) 假如模型的概念化涉及疾病或治療過程，且要以一連串的健康狀態來呈現，採用健康狀態轉換模式是比較合適的。對於馬可夫模型中疾病狀態轉換無記憶性的缺點，則可藉由增加健康狀態的數目來解決。但當健康狀態的數目過多時，則可以採用個別的狀態轉換模型(Individual state-transition model)。



- (3) 當在疾病或治療的過程中，個體間具有交互作用，就要使用可以呈現交互作用的建模方法，並且測量交互作用所帶來的影響，此時可以使用的模型有離散事件模擬、代理人模式模擬以及動態模型等。
 - (4) 當問題涉及資源限制時，所採用建模的方法就要能夠呈現資源限制且測量它所帶來的影響。
 - (5) 對於某些不容易呈現的問題，可以結合不同的模型類型，或是採用混合模型或其他建模方法會比較恰當。
 - (6) 模型的簡化是令人嚮往的，這有助於模型的透明性，且易於分析、驗證與描述。然而，模型必須要有一定的複雜度以忠實呈現不同治療策略所產生的價值(如健康結果及成本)差異。
8. 太簡單的模型可能會失去表面效度，但太複雜的模型又很難建構、除錯、分析、了解與溝通，研究者考慮的分析範圍、觀點、目標族群、結果以及介入策略都會影響到模型的細節呈現程度。

(二) Squires 等人所提出的概念建模架構^[5]

Squires 等人於 2016 年提出的概念建模架構，內容包含了良好準則的 4 個關鍵原則，以及 1 套方法學建議。該報告認為要建構有效、可信且具調整彈性的模型，必須要注重以下 4 個關鍵原則：

1. 必須使用系統思考來進行建模：由於健康照護系統是動態且複雜的，影響因子會隨著時間推移而不斷變化，若只以簡單的因果關係來設定模型，可能會產生非預期或意料之外的結果，因此在建模時，要全面而通盤地思考系統各部分與環境的交互作用。此外，藥物經濟建模的挑戰之一是決定要將感興趣的系統定義在哪個層次，因為系統有許多層次，我們所關心的層次不僅是更高階層次的一部分，也同時包含了更為細微的層次，系統性思考可以幫助建模者的思考不侷限在單一層次或面向上。



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

2. 必須要有問題分析與理解的紀錄文件：在進行真實世界的簡化之前，適當的描述與說明模型的範圍及假設並做成紀錄是具有價值的，這有助於模型驗證的進行。紀錄文件讓建模者能對感興趣的系統進行範圍界定，也可以讓建模者了解模型中可能使用的簡化性假設所帶來的影響；此外，問題分析與理解的過程中若能納入利害關係人的參與並產出明確的文件，則可以增加模型的可信度。
3. 研究團隊與利害關係人的良好溝通在建模過程中是必要的：利害關係人的參與可以提升對於問題的了解，也有助於發展適當的模型目標與規格，並且改善模型的可信度，也可幫忙具有不同意涵術語的定義。
4. 對健康決定因子進行系統性思考是辨識介入策略主要影響的核心：健康決定因子包含社會、經濟與物理環境以及個人特性等，這些是考量健康介入策略的核心。健康決定因子的種類包含個人的生活型態、社會及社區網絡以及一般的社會經濟、文化和環境條件等，這些因子相互影響著，然而，模型中不太可能將所有健康決定因子納入，因此在研究問題了解的階段，應先系統化地反思這些健康決定因子，再斟酌那些重要因子應該被納入模型中。

另外，方法學建議方面則提出一個包含了使建模架構與決策過程一致、重要利害關係人的辨識、問題的了解以及模型結構的發展與調整等 4 個階段的概念建模架構(如圖 1 所示)，以下是對於這 4 個階段的細部內容摘述。

1. 第一階段：使建模架構與決策過程一致

此階段建議產出一份計畫書，描述概念建模架構的各個步驟以及完成的時間，這個階段要決定利害關係人的參與模式、實證搜尋的方法以及可用的資源與時間等。

2. 第二階段：重要利害關係人的辨識

可能參與的利害關係人包含病人代表、臨床專家、流行病學專家或是決策者等；利害關係人參與建模的時間應該起始於問題了解以及模型結構發展與調整的階段。

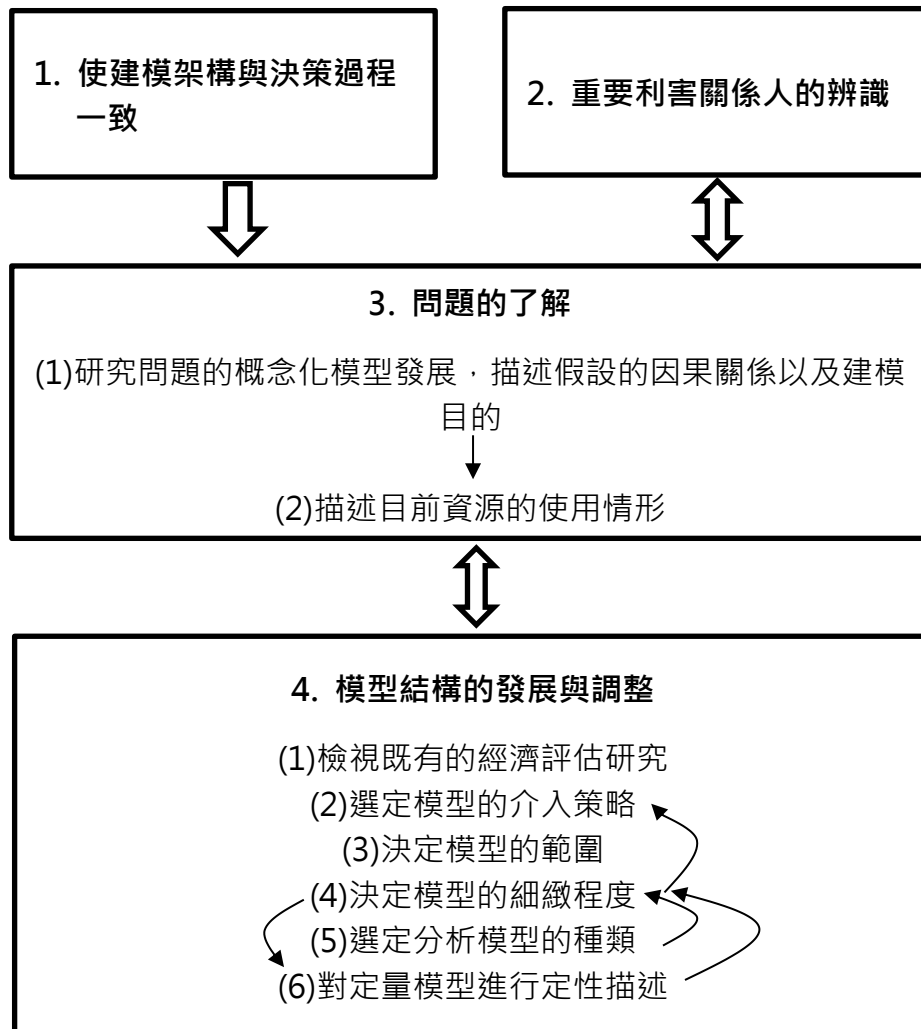


圖 1、健康經濟模型建構的概念建模架構^[5]

3. 第三階段：問題的了解

對於問題有充分的了解才能夠去建構一個適合的模型，此階段要對問題的因果關係假設進行描述，並且描述目前資源利用的情形或步驟。而問題的描述可以分為以下 4 個步驟：

- (1) 詢問與描述「問題是什麼？」：以認知地圖為基礎去詢問問題是什麼，這通常可以聚焦在決策者所面對的主要問題上；而在描述問題的原因時，應該將可能調整的因素納入考量。



台灣藥物法規
資訊網法規公告



台灣藥品
臨床試驗資訊



TFDA 藥物
食品安全週報



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

- (2) 考量「為何這是一個問題？」：思考的主軸通常與健康效益最大化或是公平性議題有關。
- (3) 發展因果關係的連結：Squires 等人提出一組有助建構因果關係的問題清單，包含疾病的自然病史、相關的健康決定因子是否是重要的影響因子，以及有助於了解每個因子是否會產生其他正向或負向的結果的廣泛提問，最後則是確保能捕捉複雜動態系統的相關提問，例如有沒有其他因子可以解釋結果，因子之間有無其他可能的因果連結，人們之間的互動會不會影響結果，或是事件的發生時間或順序是不是重要等。因為問題的了解是一個反覆的動作，因此持續再檢視這些問題有助於發掘其他可能的因果關係。
- (4) 納入介入策略：建模者可以先詢問如何可以避免問題所帶來的影響，以及了解目前實務上的選擇方案有哪些。Squires 等人也對此提出一組問題清單來幫研究者思考介入策略以及它們可能帶來的影響，包含思考決策過程有無限定介入策略的類型或是限定目標族群，或是思考介入策略帶來的影響以及目前實證研究的概況，以及針對動態複雜系統的相關提問，例如有無其他第三方會降低介入策略的影響，或是思考介入策略還有沒有其他重要的影響沒有被考慮到等。

4. 第四階段：模型結構的發展與調整

這個階段要建立一個適當模型結構，包含以下 6 個步驟：

- (1) 檢視既有的健康經濟模型：透過系統性文獻回顧檢視相同研究領域已經使用過的模型，這可以比較各個模型的建模者如何選擇模型結構與推估參數，以及比較各個模型在分析結果上的差異；此外，文獻回顧步驟也有助於判斷哪些重要因子會影響分析結果，了解可以協助決定模型細緻程度的可得資料有哪些，以及了解現有經濟評估研究的優勢與限制等。
- (2) 選定模型中的介入策略與比較品：由決策者或研究委託人來界定模型中的介入策略，而他們提案的依據主要是參考介入策略在治療效果上的證據，或是依照其他利害關係人的意見；而在比較品的選擇上，盡可能由介入策略的試驗中去選擇在臨床實務上具有代表性的比較品。
- (3) 決定模型的範圍：界定模型的範圍才能描繪出因子之間的重要交互作用，研究



台灣藥物法規
資訊與法規公告



台灣藥品
臨床試驗資訊



TFDA 藥物
食品安全週報



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

者主要依據對於問題的了解來界定模型範圍，決定要納入那些重要的因子，以及礙於時間及資源的限制因而要排除掉那些因子。此外，此步驟不應太過依賴既有的實證或受限於研究時間限制，對於重要的影響因子都要將其約略的納入模型中，而不是完全將其自模型中排除。

- (4) 決定模型的細緻程度：基於模型範圍，決定要納入哪些因子，及定義因子之間的關係，必須先了解哪個部分進行更細緻的處理可以帶來更多的益處。建模者可以依據對問題的了解程度、所需的額外時間、現有的證據以及整體的時間限制等來權衡模型的細緻程度。
- (5) 選擇分析模型的種類：要依據問題的特性選擇適合的模型種類，常見的靜態分析模型有決策樹及馬可夫模型，但有些研究為了處理更為複雜的系統，會使用動態的代理人模擬(agent-based simulation, ABS)來進行分析。
- (6) 對定量模型進行定性的描述：利用定性圖來呈現模型結構的發展過程，這有助於利害關係人、建模者或是任何對模型感興趣者之間的溝通；此外，因為在研究的過程中概念建模會一直調整，因此建議將過程中所建構的模型類型加以記錄，讓最終選定模型的理由更為透明。

結語

就如同相關研究所指出，許多研究者對於概念建模的方法仍缺乏共識，因此相關學會或學者為了提升藥物經濟學概念建模的品質，才會進行方法學指引的建立，期望能讓相關研究者在進行藥物經濟研究時有所依循。雖然本篇文章所介紹的 2 個指引在架構或呈現方式上略有不同，但仍可歸納出幾個概念建模的操作方法重點，包括產出問題分析的書面文件(或是模型建構的計畫書)、納入利害關係人的參與、繪製因果關係圖，以及不應過度依賴既有證據來決定模型中的重要因子等，相關研究者仍可依據研究需求自行斟酌調整運用。

參考文獻

1. National Institute for Health and Care Excellence (NICE), PMG6: The guidelines manual.



- <https://www.nice.org.uk/process/pmg6/chapter/introduction> accessed 2019/5/30.
2. National Institute for Health and Care Excellence (NICE), PMG9: Guide to the methods of technology appraisal 2013.
<https://www.nice.org.uk/process/pmg9/chapter/foreword> accessed 2019/5/30.
 3. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Guidelines for the economic evaluation of health technologies: Canada.
<https://www.cadth.ca/about-cadth/how-we-do-it/methods-and-guidelines/guidelines-for-the-economic-evaluation-of-health-technologies-canada> accessed 2019/5/30.
 4. Chilcott J, Tappenden P, Rawdin A, et al. Avoiding and identifying errors in health technology assessment models: qualitative study and methodological review. *Health Technol Assess*, 2010. 14(25): p. iii-iv, ix-xii, 1-107.
 5. Squires H, Chilcott J, Akehurst R, et al. A Framework for Developing the Structure of Public Health Economic Models. *Value in Health*, 2016. 19(5): p. 588-601.
 6. Gray A, Clarke PM, Wolstenholme JL, et al. *Applied methods of cost-effectiveness analysis in health care*, Oxford University Press, 2011.
 7. Roberts M, Russell LB, Paltiel AD, et al. Conceptualizing a model: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force--2. *Value Health*, 2012. 15(6): p. 804-11.