



醫療科技決策分析模型簡介

藍婷¹

前言

由於醫療資源的有限，以現有的資訊，評估新醫療科技的價值，以為資源分配的根據，已是不可避免的決策程序。醫療科技評估 (health technology assessment, HTA) 的目的，即在協助決策者進行資源的分配。因此瞭解決策的問題，針對決策問題找尋最佳科學證據，是醫療科技評估的重點。

醫療科技評估和一般科學研究是兩種不盡相同的思考模式，一般科學研究的重點放在個別參數上，研究目的是為了驗證假說，通常感興趣的參數相對較為集中，因資料侷限而產生結果的不確定性也相對較少。而醫療科技評估通常是在許多未知且無可避免的情況下進行，執行者必須由現存的所有知識中尋求最佳解答。另外，醫療科技評估所須考量的參數眾多，因資料變化對於參數估計所產生的不確定性也相對較大。然而，即使在這樣的情況下仍必須作出決策，因此除了由現有資訊尋求解答，另一方面亦須處理決策的不確定性，也就是分析做出錯誤決定的可能性有多大，以及能否有系統地讓決策過程公開透明。科學研究對醫療科技評估而言是重要的，惟對於決策過程仍為不足，而決策分析模型即是連結科學研究與實際決策的分析工具。

本文將介紹決策分析模型應用於醫療科技領域之基本觀念，並分享個人於英國約克大學 (University of York) 接受「經濟評估決策分析模型 (Decision Analytic Modelling for Economic Evaluation)」短期進階課程的見聞心得。

決策分析模型 (Decision-Analytical Modelling)

決策分析模型可以幫助決策者清楚透明地回答以下兩個層面的重要問題：

- (1) 第一層問題：根據現有的資訊來評斷，新科技是否符合成本效益？
- (2) 第二層問題：若進一步蒐集更多資訊來幫助評斷，是否值得？

就第一層問題，決策分析模型須收集各種可能的選項 (比較品)，具有一致的評估

¹ 財團法人醫藥品查驗中心醫藥科技評估組



觀點、清楚的目的、適當的評估期間及明確呈現機會成本及限制等，特別要注意的是應納入所有現存的證據，不能依個人主觀地選擇性地納入，但可註記說明現有證據的缺失。就第二層問題，透過決策分析模型，清楚提供各項參數估計不確定性的量化資訊，並說明此等不確定性對於決策的影響，可以幫助評估各項決策（例如錯誤決策）的成本，以及判斷是否須要進一步蒐集額外的資訊。

決策分析模型大致可分為靜態及動態兩種模型。靜態模型例如簡單決策樹模型 (decision tree model)，此項模型未考慮時間變數，若疾病狀態變化頻繁，靜態模型將無法捕捉疾病長期的變化。而屬動態模型的狀態轉移模型 (state-transition model)，大致可分為馬可夫世代模擬 (Markov cohort simulation) 和一維蒙地卡羅模擬 (1st order Monte Carlo simulation)^[1]，本文將以馬可夫世代模擬為主要論述。

馬可夫模型 (Markov Models)

馬可夫模型經常被應用於事件隨時間演變之隨機過程，因此在進行醫療決策分析時，馬可夫模型適合用來模擬對疾病長期的影響。馬可夫模型的應用主要可分為兩大方向，其一為估算數個比較品之間的成本療效比值，另一類則應用於外推臨床試驗治療的長期結果。馬可夫模型的基本概念是，假設病人在眾多馬可夫狀態 (Markov states) 中處於某一個狀態，我們感興趣的則是發生於狀態與狀態間的轉移 (transitions)。每一個狀態被分派到一個效用值 (utility)，而效用值對整體預測結果的貢獻，則視花費在各狀態的時間而定。在整個評估期間 (time horizon)，時間會被切割成長度相等的時間單位，稱為馬可夫週期 (Markov cycles)，病人是否轉移進入下一個狀態或留在原狀態，端視從目前狀態轉移到下一個狀態的轉移機率 (transition probabilities)。

馬可夫過程 (Markov Processes)

轉移機率可能不會受到狀態以外因素的影響，與時間無關，但也可能隨時間改變。舉例來說，從健康狀態至死亡狀態的轉移機率，實則包含兩個面向，第一個是與非特定疾病相關的死亡率，一般而言此機率會隨著時間改變，例如病人的年齡越高死亡率越高；第二個是與特定疾病相關的死亡率，此機率可能隨時間改變，也可能不會隨時間改變。因此，馬可夫過程可根據轉移機率是否為定值分類。

在轉移機率為定值的基本馬可夫模型，機率不會隨著時間改變，稱為馬可夫鏈 (Markov chain)，依循馬可夫假設 (Markovian assumption/ Markov property) 不具記憶性的特性，也就是在狀態轉移過程中，第 N 次轉移的狀態取決於前一次 (第 N-1 次) 的



結果（一維馬可夫, first-order Markov），與原始狀態或前面經過的狀態轉移路徑無關，亦即 N-1 次轉移前的健康狀態及時間不影響轉移至後續健康狀態的機率^[2]。

然而將馬可夫鏈延伸，加入時間相關機率的觀念，常用的方法有表列法 (tabular form) 及統計函數法 (functional form)。時間相關轉移機率有兩種主要類型，一種是病人在某一健康狀態的時間函數，另一種是從進入模型後經過幾個週期的函數，後者轉移機率的估計方法相當直觀，但前者只有當一個病人在某一健康狀態經過的週期數為已知才可行。在處理時間相關轉移機率時，須使用存活分析來進行時間相關事件轉移機率的估計。存活資料的特性關係到分析方法的選擇，資料通常為正偏 (positively skewed) 且具設限 (censored) 資料，存活分析主要的函數包括存活函數 (survivor function)、危險函數 (hazard function) 和累積危險函數 (cumulative hazard function)。運用存活資料計算轉移機率時，須注意機率 (probabilities) 和比率 (rates) 的區別，而且在建立決策分析模型時，須同時考量流行病學資料和臨床資料。比率为單位時間每人發生事件的次數，可為 0 至無限大，機率則為限定時間內事件發生的可能性，數值介於 0 至 1 中間，數學運算上比率較機率彈性，因此在運算上經常把機率轉為比率來計算，例如：改變週期長度 (cycle length) 時，先把機率轉為比率，再轉為機率。

馬可夫不具記憶性特性的解套方法主要有兩種，其一為透過增加隧道狀態 (tunnel states) 來解決，意即標明轉移時間及從何狀態轉移而來，且只會花費一個週期的子狀態來記錄模型的路徑；另一方法則以一維蒙地卡羅模擬來處理^[2]。

狀態轉移模型的計算

相較於決策樹模型從終節點 (terminal node) 往回推 (roll back) 至初決策節點 (initial decision node)，以計算期望值的方法，馬可夫模型有以下三種主要的計算方式：

- (1) 第一種方法即前述轉移機率固定時，以矩陣來計算期望值。此方法快速且不受週期長短 (cycle length) 的影響，然而轉移機率必須為定值，且無法計算折現，較少應用在成本效益分析中，在醫療決策模型的應用性不廣。
- (2) 第二種方法是最常見的方法，稱為世代模擬。概念是假設一個世代病人群 (a cohort of patients)，起始狀態依照某個分布，分布於模型的各個狀態，之後每經過一個週期，一部分的世代病人群根據各狀態的轉移機率，重新分布至下一個狀態，直至評估期間結束或該世代大部分的病人都死亡。
- (3) 第三種方法是一維蒙地卡羅模擬，也稱為離散事件模擬 (discrete event simulation/ individual patient simulation/ micro-simulation)。此方法的預測結果取決於大量的



個別病人，由每個病人的起始狀態開始，在每個週期結束時，隨機數字產生器和轉移機率會決定病人下一個週期的狀態，隨機數字產生器和轉移機率會影響模擬的個別病人沿著機會節點（chance node）的行進路徑（random walk/ trial），而計數器（counters/ tracker variables）會記錄路徑、累積的時間及成本，直至病人死亡。接著模擬下一位新病人，整個模擬過程將重複很多次（通常是以 10^4 為單位），每次的模擬試驗會產生一個生活品質校正存活時間（quality-adjusted survival time），累積大量的模擬試驗後，將產生一個存活分布，簡單來說呈現的結果是所有放入模型之模擬病人的平均期望值，這個存活分布的平均值將與世代模擬的期望效用接近。一維蒙地卡羅模擬是用來處理隨機的不確定性，即病人層級的變異，與二維蒙地卡羅模擬（機率性模型/ 機率性敏感度分析，2nd order Monte Carlo simulation）不同，機率性模型則是反映參數的不確定性^[2,3]。

醫療科技決策模型中常見的不確定性

醫療科技決策模型中常見的不確定性，主要有以下幾種類型：

- (1) 病人間的差異（overall variability between patients/ 1st order uncertainty）：隨機的不確定性（stochastic uncertainty），是指每個個體即使有相同的機率與結果，他們各自受到疾病或介入影響的經驗會有不同^[4]，反映在平均值的標準差（standard deviation）上，通常依前述一維蒙地卡羅模擬處理^[2]；然而若利益關係人（stakeholder）對於個別病人的結果不感興趣，依據病人層級模型（patient-level models）只會造成期望值結果的雜訊，耗費成本，非為成本效益分析之重點。
- (2) 參數的不確定性（parameter uncertainty/ 2nd order uncertainty）：參數平均值的不確定性，是指機率本身就是估計值，不一定完全是現實情況，例如擲公平硬幣 100 次，不會剛好出現 50 次正面、50 次反面^[4]，反映在平均值標準誤（standard error）上，通常以決定性敏感度分析（deterministic sensitivity analysis）或機率性模型/ 機率性敏感度分析（probabilistic sensitivity analysis）處理^[5,6]。
- (3) 模型結構的不確定性（structural/ model uncertainty）：來自模型假設的不確定性，通常以敏感度分析處理，或是建立多個模型，並將不同模型的結果以信賴度為加權，算出平均結果^[7]。
- (4) 分群的異質性（sub-group heterogeneity）：研究一開始提出的族群特性，僅解釋一部分病人間的差異，分群之後平均值的不確定性仍存在，通常再以分群分析（sub-group analysis）處理。



機率性決策模型

為解決前述參數不確定性的問題，機率性模型是常見的處理方式。參數值的不確定性將轉為機率分布，分析結果也將由選擇不同策略，可能產生的期望結果的機率分布來呈現。而如何選擇適合的分布進行模擬，通常依估計參數的資料特性來選擇，將基本的馬可夫模型變為機率性模型。

常態分布是針對參數不確定性的首選分布，惟為符合中央極限定理 (central limit Theorem)，樣本數要足夠大，我們經常遇到的狀況是僅有少量的資料可以用於估計機率性模型的參數，此時就有尋找適當分布來描述參數不確定性的需求。選擇分布考量的因素有以下三項：1) 參數值的邏輯限制；2) 資料類型；以及 3) 參數的估計方式。Briggs 等人在《Decision Modelling for Health Economic Evaluation》書中^[8]針對常見的參數，建議選擇的分布如下：

- (1) 機率參數：機率的特性為介於 0 與 1 之間，且事件的機率總和為 1。機率參數經常由比例 (proportions) 而來，可以採用二項式分布 (binomially distribution)，機率參數也可能由比率 (rates) 而來，例如存活分析中的危險比率。Beta 分布是另一項選擇，Beta 分布同樣為定義於 0 與 1 區間的分布，且 Beta 分布與二項式分布常用於貝式統計 (Bayesian statistics)，事件發生的次數及樣本數為已知時，運用上相當地直觀。另一種常見的參數資料類型為多類別轉換 (polychotomous transitions)，若可以直接經由觀察計算事件發生的次數，可以 Dirichlet 分布取代 Beta 分布。
- (2) 相對風險 (relative risk)：相對風險為評估療效的主要資料型態，屬於率比，建議取對數以幫助運算，通常採用對數常態分布 (lognormal distribution) 描述相對風險參數的不確定性。
- (3) 成本參數：包括計數及單位成本，計數部分常以普瓦松分布 (Poisson distribution)，或 Gamma 分布來處理，由於 Gamma 分布定義的區間限定在 0 至正無限，與成本參數的特徵相似，因此建議以 Gamma 分布描述成本參數的不確定性，若是迴歸分析模型 (regression models) 也建議使用對數常態分布。上述方法用於成本參數，若病人同質性高且成本參數受病人特徵影響大時，建議採多變量方法 (multivariate techniques) 之廣義線性模型 (Generalized Linear Model, GLM)。
- (4) 效用參數 (utility parameters)：此參數通常定義 1 為健康，0 為死亡，實務上經常選用 Beta 分布，但 Beta 分布不適用於健康狀態接近死亡 (距離 0 較近) 的狀況；



但也可能出現比死亡更差的健康狀態，因此參數範圍應為負無限到 1，為解決負效用值的問題，可以重新定義效用值為 $X=1-U$ (utility decrement)，此時新的效用值 X 即落在 0 至正無限，可用對數常態分布或 Gamma 分布來描述。

機率性決策模型結果的呈現

如何解釋機率性決策模型的結果，以及如何由分析結果進行決策，須要考量的兩項關鍵因素分別為：1) 在現有的證據下，此一新科技是否應該採納；及 2) 未來是否需要更多證據納入，來幫助這項決策。機率性決策模型經常由成本效果平面 (cost-effectiveness planes)、成本效果可接受曲線 (cost-effectiveness acceptability curves)、及淨效益 (net benefit) 等方式呈現模擬結果。成本效果平面以被評估的新科技成本與效果的點狀散布圖 (scattered plot) 呈現；成本效果可接受曲線則顯示各項被評估新科技符合成本效益的機率。若施行健康科技評估的目標為在可用資源範圍內，最大化健康效益的獲得，則決策可參考現有資訊所得出之淨效益，惟此種方式未考慮治療選項是否有具有統計上顯著的差異，或差異是否落在貝氏等效範圍之外 (Bayesian range of equivalence)^[4]。

由現有資訊做出的決策，總存在一定程度的參數不確定性，因此很有可能做出錯誤的決策，以及隨之衍生的機會成本。舉例來說，若額外進行一個隨機對照臨床試驗 (randomized controlled trial)，將能減少參數的不確定性，亦可能避免選擇到次佳的選項，而犧牲最佳選項預期可獲得的療效或減少的成本，即是錯誤決策可能衍生的機會成本。

完全訊息期望值 (expected value of perfect information, EVPI) 即是用以代表決策不確定性的期望成本，EVPI 愈高表示參數不確定造成錯誤決策的代價愈大。總 EVPI (total EVPI) 是指假設除去所有參數不確定性，且樣本數無限的情況下，每位病人的期望效益^[9]。EVPI 估算的方式是取機率性模型樣本機會損失 (opportunity loss) 的平均值，機會損失的定義為所有模擬樣本中最佳選項的期望效益 (baseline max) 與單一樣本期望效益最大值 (sample max) 的差值^[10]。EVPI 經常以貨幣單位呈現，例如淨貨幣利益 (net monetary benefit) 或淨健康利益 (net health benefit)，上述兩者均取決於遞增成本效果比值閾值 (incremental cost-effectiveness ratio threshold)，故報告結果時，須同時註明遞增成本效果比值閾值。若將總 EVPI 乘以未來研究預期將獲得利益的族群人數，並考量未來獲得預期利益的折現，可以得到投資未來研究花費參考的上限，亦即群體 EVPI (population EVPI)。若研究的花費超過群體 EVPI，顯示額外研究不是一項好投資，也許在資源有限的情況下，首要解決的問題不是處理這項不確定性^[3]。

將模擬結果呈現於成本效果平面或成本效果可接受曲線，可展現模型整體的不確定



性。EVPI 幫助我們進一步判斷研究是否具有潛力價值。然而，若能更進一步提供增加哪一種特定類型的證據最有價值，將對決策更為有用。其他個別參數對整體不確定性的影響也是我們有興趣的議題，因此會透過比較輸入和輸出參數的關係，進行個別參數敏感度分析 (individual parameter sensitivity analysis)，以探討個別參數的不確定性。

第一種方法是直接看輸入和輸出參數的相關性，但前提是整體的變異數要小。第二種方法是進行共變數分析 (analysis of covariance methods, ANCOVA)，ANCOVA 可以探討參數的重要性，但前提是假設輸入和輸出參數具線性關係；若兩者非具線性關係，只能提供近似值，則此項測量無法顯示參數與決策不確定的相關性，無法直接作為未來研究價值評斷的標準。第三種方法可能是最理想的方法，即估計部分完全訊息期望值 (partial expected value of perfect information/ expected value of perfect information for parameters, EVPPI)。EVPPI 的估算方式與 EVPI 的概念相近，不同的是 EVPI 估計的是所有的參數，而 EVPPI 只選擇有興趣的參數進行模擬，也就是僅將有興趣的參數分布放入機率模型，其餘參數則以平均數設為定值。EVPPI 的優點是參數和模型輸出(淨效益)的關係不須是線性，也可以處理非線性或非連續變數的關係。EVPPI 直接反映個別參數不確定性對決策的影響；值得注意的是前述總 EVPI 並不是 EVPPI 的總和。我們可以選擇有興趣的個別參數進行分析，或是選擇一組特定參數來評估，若個別參數的 EVPPI 為 0，則表示對此參數而言，未來進行更多研究似乎也無益於決策了^[9, 11]。

決策分析模型的其他應用

Briggs 和 Sculpher 曾提出一項經濟評估應區分為四個階段的概念^[12]，認為決策分析模型在新科技由研發至被採用或收載之各階段，皆扮演重要的角色。第一階段經濟分析，是針對新科技最早提出的經濟特徵評估，自基礎科學研究大致完成後開始進行，此階段的重點在於估計新科技的成本效益，評估哪一項新科技為取代現有科技的最佳選項。決策分析模型對於第一階段經濟分析的主要功能，在於歸納出參數顯著的不確定性，透過敏感度分析 (sensitivity analysis) 及閾值分析 (threshold analysis)，提供一種系統性的方式，來處理不確定性的問題。然而，第一階段的經濟分析鮮少被執行或發表，藥廠通常會在第二、第三期臨床試驗之前，進行第一階段經濟分析，目的是為了探討新藥定價與成本效益的關係。

第二階段的經濟分析，經常需要以第一階段的分析為基礎，一般於醫學中心收到部分病例研究 (case series) 或小型隨機臨床試驗 (small randomized trials) 資料後開始進行。第二階段決策分析模型的主要功能，在於協助臨床試驗為基礎的經濟研究 (trial-based economic evaluation) 的設計，例如找出對成本效益敏感的參數，這將影響後續臨床試



驗資料的蒐集及樣本數的計算。透過臨床試驗提供更多資訊，可進一步評估新科技的價值與願付金額的關係（是否物有所值）。

第三階段的經濟分析一般為發表文獻中最常見的一種，儘管臨床試驗被認為是資料蒐集的理想來源，但決策模型仍然扮演重要的角色。第三階段經濟分析通常會結合多種來源的資料，除了隨機臨床試驗中的療效結果，以模型為架構的觀察性研究或流行病學資料也經常納入考量。當臨床試驗資料僅有臨床評估指標的中間測量結果，經常須要透過模型估計成本的長期變化、罹病率和死亡率，例如臨床試驗提供的資料是藥物治療對血漿膽固醇濃度的影響，但經濟評估在意的結果是終生療效及成本；即便有些試驗追蹤時間很長，甚至可收集到死亡率相關資料，我們仍須要借助決策模型來推斷觀察結果的正確性，瞭解血漿膽固醇濃度降低和存活時間的關聯性。

第四階段的經濟分析主要評估藥品上市後真正使用的臨床成本效益。由於第三階段經濟分析採用臨床試驗結果，常被認為是在理想情境中蒐集的資料，病人不具代表性，不足以外推至臨床上廣大病人使用的狀況。為解決上述疑慮，第四階段經濟分析透過決策分析模型，彙整各醫學中心蒐集而來的常規用藥資料，探討實際臨床使用的資料分析結果，是否與第三階段經濟分析結果一致。

結語

總結而言，決策分析模型是一種連結科學研究與實際決策的分析工具，在資源與資料有限的情況下，能提供不同利益關係人所須考慮的面向與量化資訊。

參考文獻

1. Siebert U, Alagoz O, Bayoumi AM, et al. State-transition modeling: a report of the ISPOR-SMDM modeling good research practices task force-3. *Value in Health* 2012; 15 (6) : 812-820.
2. Sonnenberg FA, Beck JR. Markov models in medical decision making: a practical guide. *Medical decision making* 1993; 13 (4) : 322-338.
3. Groot Koerkamp B, Weinstein MC, Stijnen T, Heijnenbroek-Kal MH, Hunink MM. Uncertainty and patient heterogeneity in medical decision models. *Medical Decision Making* 2010; 30 (2) : 194-205.
4. Briggs AH, Weinstein MC, Fenwick EA, Karnon J, Sculpher MJ, Paltiel AD. Model parameter estimation and uncertainty: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-6. *Value in Health* 2012; 15 (6) : 835-842.



5. Doubilet P, Begg CB, Weinstein MC, Braun P, McNeil BJ. Probabilistic sensitivity analysis using Monte Carlo simulation: a practical approach. *Medical decision making* 1985; 5 (2) : 157-177.
6. Critchfield GC, Willard KE, Connelly DP. Probabilistic sensitivity analysis methods for general decision models. *Computers and biomedical research* 1986; 19 (3) : 254-265.
7. Bojke L, Claxton K, Palmer S, Sculpher M. Defining and characterising structural uncertainty in decision analytic models; 2006.
8. Briggs AH, Claxton K, Sculpher MJ. Decision modelling for health economic evaluation: Handbooks in Health Economic E; 2006.
9. Koerkamp BG, Myriam Hunink M, Stijnen T, Weinstein MC. Identifying key parameters in cost-effectiveness analysis using value of information: a comparison of methods. *Health economics* 2006; 15 (4) : 383-392.
10. Howard RA. Information value theory. *IEEE Transactions on systems science and cybernetics* 1966; 2 (1) : 22-26.
11. Brennan A, Kharroubi S, O'Hagan A, Chilcott J. Calculating partial expected value of perfect information via Monte Carlo sampling algorithms. *Medical Decision Making* 2007; 27 (4) : 448-470.
12. Briggs A, Sculpher M. An introduction to Markov modelling for economic evaluation. *Pharmacoeconomics* 1998; 13 (4) : 397-409.