



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102822834 B

(45) 授权公告日 2020.09.25

(21) 申请号 201180015982.6

(74) 专利代理机构 北京纪凯知识产权代理有限公司 11245

(22) 申请日 2011.04.05

代理人 赵蓉民

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 102822834 A

(51) Int.CI.

G16H 50/70 (2018.01)

G16H 70/40 (2018.01)

(43) 申请公布日 2012.12.12

(56) 对比文件

(30) 优先权数据

61/321,555 2010.04.07 US

WO 2009/076551 A2, 2009.06.18

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2012.09.25

Jean-Pierre Boissel et al. "New insights on the relation between untreated and treated outcomes for a given therapy effect model is not necessarily linear". 《Journal of Clinical Epidemiology》. 2008, 第61卷(第3期),

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2011/001759 2011.04.05

Jean-Pierre Boissel et al. "Modelling methodology in physiopathology". 《Progress in Biophysics and Molecular Biology》. 2008, 第97卷(第1期), 1-12.

(87) PCT国际申请的公布数据

W02011/124385 EN 2011.10.13

审查员 秦涛

(73) 专利权人 诺华探索公司

地址 法国里昂

专利权人 诺华保健公司

权利要求书3页 说明书50页 附图21页

(72) 发明人 J-P·伯伊瑟

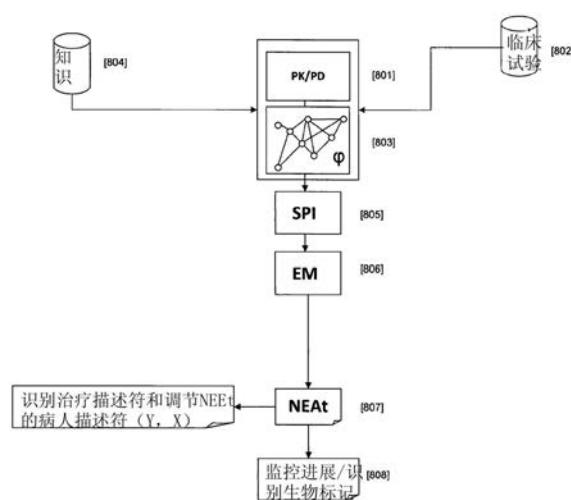
审查员 秦涛

(54) 发明名称

用于预测治疗结果的基于计算机的系统

(57) 摘要

本发明涉及进行药物和生物标记发现、药物开发和个性化医疗,以及更一般管理保健的计算机系统,尤其是涉及预测对个体治疗的治疗值的系统和方法。该治疗和一函数关联,该函数一般以在治疗中医疗事件的发生情况将个体群中的治疗益处描述为所述治疗时的风险(例如,发生医疗事件)的函数。



1. 一种用于计算机模拟的药物发现的设备,所述设备包括:

用于获取函数的装置,该函数将针对群体的治疗益处R_t描述为没有治疗时的风险R_c的函数,其中所述用于获取函数的装置包括:用于运行病理生理学模型的装置,该病理生理学模型包括该病理生理学模型的组件或组件之间的相互关系的改变,该病理生理学模型限定对应于调节生物目标的现有或假设药物的治疗T,其中该病理生理学模型生成感兴趣事件的似然性;以及用于从所述感兴趣事件的似然性导出所述函数的装置;

接收针对模拟的个体群的病人描述符的装置,其中所述群中的每个模拟个体与风险R_c和第二变量X关联;

结果处理系统,其用于计算针对所述模拟的个体群的治疗益处R_t,其中所述计算包括计算与(i)和(ii)关联的治疗T的益处,其中(i)是病理生理学模型的组件或组件之间相互关系的改变,以及(ii)是将针对群体的治疗益处R_t描述为没有治疗时的风险R_c的函数的函数,其中所述函数是将所述治疗益处R_t描述为下列项的函数的函数:依赖于第一变量Y的没有治疗时的风险R_c,以及第二变量X,其中所述第二变量X是除了包含在没有治疗时的风险R_c中的特征之外的个体特征的矢量,并且所述变量X和Y可以是若干环境型、显型或基因型衍生变量;以及

输出针对治疗的所述模拟的个体群中的避免事件的数量的装置。

2. 根据权利要求1所述的设备,其中所述接收病人描述符的装置包括生成模拟个体或模拟的个体群的装置。

3. 根据权利要求2所述的设备,其中所述模拟的个体群是虚拟现实群体。

4. 根据上述权利要求中任意一个所述的设备,其中输出针对治疗的所述模拟的个体群中的避免事件的数量的装置还包括对针对多个治疗中的治疗的所述模拟的个体群中的避免事件的数量排名的装置。

5. 根据权利要求1、2或3中任意一个所述的设备,其进一步包括识别生物目标的装置,所述生物目标的改变提供所述模拟的个体群中的治疗益处。

6. 根据权利要求1、2或3中任意一个所述的设备,其进一步包括评估变量对所述若干个体的治疗益处的影响的装置。

7. 根据权利要求6所述的设备,其中所述变量是可检测的生物或细胞成分,以及其中确定对所述若干模拟个体的治疗益处具有影响的成分被识别为生物标记。

8. 根据权利要求1、2或3中任意一个所述的设备,其进一步包括评估治疗是否适合感兴趣群体的装置。

9. 根据权利要求1、2或3中任意一个所述的设备,其进一步包括评估感兴趣群体中的治疗益处的装置。

10. 根据权利要求1、2或3中任意一个所述的设备,其进一步包括显示针对所述若干个体的治疗益处R_t的指示器的装置。

11. 一种用于药物发现的计算机实施的方法,其包括:

获取函数,该函数将针对群体的治疗益处R_t描述为没有治疗时的风险R_c的函数,其中所述获取包括:运行病理生理学模型,该病理生理学模型包括该病理生理学模型的组件或组件之间相互关系的改变,该病理生理学模型限定对应于调节生物目标的现有或假设药物的治疗T,其中该病理生理学模型生成感兴趣事件的似然性;以及用从所述感兴趣事件的似

然性导出所述函数；

接收针对模拟的个体群的病人描述符,其中所述群中的每个模拟个体与风险Rc和第二变量X关联；

由结果处理系统计算针对所述模拟的个体群的治疗益处Rt,其中所述计算包括:计算与(i)和(ii)关联的所述治疗T的益处,其中(i)是病理生理学模型的组件或组件之间相互关系的改变,以及(ii)是将针对群体的治疗益处Rt描述为没有治疗时的风险Rc的函数的函数,其中所述函数是描述所述治疗益处Rt的函数,其将所述治疗益处Rt描述为依赖于第一变量Y的没有治疗时的风险Rc和第二变量X的函数,其中所述第二变量X是除了包含在没有治疗时的风险Rc中的特征之外的个体特征的矢量,以及所述变量X和Y可以是若干环境型、显型或基因型衍生变量;以及

输出针对治疗的所述模拟的个体群中避免事件的数量。

12.根据权利要求11所述的方法,其中所述接收病人描述符包括生成模拟个体或模拟的个体群。

13.根据权利要求11或12所述的方法,其中所述模拟的个体群是虚拟现实群体。

14.根据权利要求11或12所述的方法,其中所述输出针对治疗的所述模拟的个体群中避免事件的数量进一步包括对针对多个治疗中的治疗的所述模拟的个体群中避免事件的数量排名。

15.根据权利要求11或12所述的方法,其进一步包括识别生物目标,所述生物目标的改变提供模拟的个体群中的治疗益处。

16.根据权利要求11或12所述的方法,其进一步包括评估变量对所述若干个体的治疗益处的影响。

17.根据权利要求16所述的方法,其中所述变量是可检测的生物或细胞成分,以及其中确定对所述若干个体的治疗益处具有影响的成分被识别为生物标记。

18.根据权利要求11或12所述的方法,其进一步包括评估治疗是否适合感兴趣群体。

19.根据权利要求11或12所述的方法,其进一步包括评估感兴趣群体中的治疗益处。

20.根据权利要求11或12所述的方法,其进一步包括显示针对所述若干个体的治疗益处Rt的指示器。

21.一种评估生物标记的设备,所述设备包括:

用于获取函数的装置,该函数将针对群体的治疗益处Rt描述为没有治疗时的风险Rc的函数,其中所述用于获取函数的装置包括:用于运行病理生理学模型的装置,该病理生理学模型包括该病理生理学模型的组件或组件之间的相互关系的改变,该病理生理学模型限定治疗T,其中该病理生理学模型生成感兴趣事件的似然性;以及用于从所述感兴趣事件的似然性导出所述函数的装置;

接收针对模拟的个体群的病人描述符的装置,其中所述群中的每个模拟个体与风险Rc和第二变量X关联;

结果处理系统,其用于计算针对模拟的个体或个体群的治疗益处Rc-Rt,其中所述计算包括计算与描述针对群体的治疗益处Rc-Rt的函数关联的所述治疗T的益处,该函数将所述治疗益处Rc-Rt描述为没有治疗时的风险Rc的函数,其中所述函数是将所述治疗益处Rc-Rt描述为下列项的函数的函数:

依赖于第一变量Y的没有治疗时的风险Rc,以及

第二变量X,其中所述第二变量X是除了包含在没有治疗时的风险Rc中的特征之外的个体特征的矢量,以及所述第一变量Y是包含在没有治疗时的风险Rc中的个体特征的矢量,以及所述变量X和Y可以是若干环境型、显型或基因型衍生变量;以及

输出针对治疗的所述模拟的个体群中避免事件的数量的装置;以及

评估变量在针对所述一个或更多模拟的个体的治疗益处Rc-Rt上的影响的装置。

22.一种评估生物标记的方法,所述方法包括:

获取函数,该函数将针对群体的治疗益处Rt描述为没有治疗时的风险Rc的函数,其中所述获取函数包括:运行病理生理学模型,该病理生理学模型包括该病理生理学模型的组件或组件之间的相互关系的改变,该病理生理学模型限定治疗T,其中该病理生理学模型生成感兴趣事件的似然性;以及从所述感兴趣事件的似然性导出所述函数;

接收针对模拟的个体群的病人描述符,其中所述群中的每个模拟个体与风险Rc和第二变量X关联;

由结果处理系统计算针对模拟的个体或个体群的治疗益处Rc-Rt,其中所述计算包括计算与描述针对群体的治疗益处Rc-Rt的函数关联的所述治疗T的益处,该函数将所述治疗益处Rc-Rt描述为没有治疗时的风险Rc的函数,其中所述函数是将所述治疗益处Rc-Rt描述为下列项的函数的函数:

依赖于第一变量Y的没有治疗时的风险Rc,以及

第二变量X,其中所述第二变量X是除了包含在没有治疗时的风险Rc中的特征之外的个体特征的矢量,以及所述第一变量Y是包含在没有治疗时的风险Rc中的个体特征的矢量,以及所述变量X和Y可以是若干环境型、显型或基因型衍生变量;以及

输出针对治疗的所述模拟的个体群中避免事件的数量;以及

评估变量在针对所述一个或更多模拟的个体的治疗益处Rc-Rt上的影响。

用于预测治疗结果的基于计算机的系统

技术领域

[0001] 本发明涉及管理卫生保健的计算机系统,尤其是涉及预测给用户治疗的治疗价值的系统和方法。该系统特别适合辅助用户基于治疗功效做出决定。该系统可以经配置以给病人和/或其医师显示个性化治疗信息,或给例如保健支付者或药品开发人员显示关于现有治疗或假想治疗的价值的信息。

背景技术

[0002] 正如在临床实践中观察到的,虽然已经开发出用于对治疗成本分类和进行显示的众多基于计算机的系统,但是很少有尝试来设计能够预测结果的系统。

[0003] 用于预测治疗结果的一个例子是Archimedes有限公司的系统,例如W02009/158585(Archimedes有限公司)。该系统使用包括身体器官和身体函数的建模的人体复杂生物模型。接着,该系统接受病人特征的输入和它们的结果,将这些映射到人体生物模型并且为每个模拟个体导出益处函数。该模型允许用户生成和研究模拟个体的更大群体,这些群体复制从中导出输入特征的群体(例如,HO的客户)。不过,这样的系统似乎不允许在药物还没有在体内使用的群体中的治疗模拟。此外,该系统要求其参数难以确认的复杂生物模型,而且由于每个模拟个体是独立建模的,从而需要极大量数学函数。在US2005/013663中报告的另一个系统,其共享Archimedes系统的途径的公共方面,因为其使用由复杂生物模型表示的每个虚拟个体,并且试图将真实病人与虚拟个体之中的最接近的代表匹配。该系统也是高度复杂的并且依赖生物模型的准确度。

[0004] 因此,存在对改进的系统的需要,该系统用于在新病人中或新群体中预测治疗结果以及在体内投药前用于药物候选。

发明内容

[0005] 本发明的结果处理系统通常包括执行预测治疗结果的方法的处理器,例如系统通常会包括一组输入,与输入通信的处理器,以及可选的显示器,与处理器通信的通信装置或数据存储装置。

[0006] 该组输入生成表征治疗的一组数据,由T表示。该治疗可以是假设治疗(例如,生物目标的调节、假设的化学结构)或真实治疗。该治疗与描述个体群中的治疗益处的函数关联,通常以处于治疗的医疗事件的发生进行描述,将治疗益处描述为没有上述治疗时的风险(例如,医疗事件的发生)的函数。该治疗可选地与一个或更多变量(X)关联。变量(X)是除了包含在没有治疗时的风险(Rc)中的特征之外的个体特征的矢量,以及其中所述变量(X)和(Y)可以是(若干)环境型,显型或基因型衍生变量。变量(X)能够可选择地称为第一变量以及变量(Y)称为第二变量。

[0007] 处理器利用将治疗益处描述为在缺少上述治疗情况下风险(Rc)和变量(X)的函数,为虚拟群体或感兴趣病人计算治疗益处。处理器能够从群体或个体的治疗中计算任意一个或更多数量益处指示器,接着可以输出所述益处指示器。可选地,治疗的益处可以以文

字形式或图表形式显示、存储或通信,例如到数据库或进一步到处理器。

[0008] 可选显示生成包括从在群体或个体的治疗中获得的、包括文字形式或图表形式的、任意一个或更多数量益处指示器的显示。

[0009] 通过将每个治疗 (T) 与方程式关联,该方程式描述在群体中的其益处与描述病人间可变性的变量,治疗 (T) 的集合能够在与导出函数的群体在数量或特征(例如,变量 (X) 和/或 (Y)) 方面不同的模拟群体中评估。该方法不像之前系统所述的情况要求单独函数描述每个个体的复杂生物过程,相反,而是使用能够应用于贯穿具有不同个体特定特征的个体给定治疗的益处函数。因此,单个益处函数能够应用于整体群体,而且由于单个益处函数能够针对每个治疗或每个治疗药征(例如,具有定义剂量、计划等的治疗方案),从而简化该系统并消除潜在的错误源。

[0010] 该发明对,例如估算治疗是否适合感兴趣群体,或者治疗如何与另一个治疗比较,包括但不限于估算治疗在感兴趣群体中是否划算是有用的。该发明在个性化医疗方面也是有用的;用户能够输入病人描述符(变量)和之前提到的益处函数和变量,并且能够用于给用户计算和显示病人会从治疗中获得的益处。此外,利用这样的函数,可选地利用变量,只要提供至少作为风险和变量 (X) 函数的益处函数,甚至在完全没有临床验证情况下,可以在模拟群体中评估候选治疗 (T)。后者尤其在计算机模拟的药物发现中特别有价值,例如,用于估算生物目标。本发明对识别和/或估算生物标记或生物标记组合也是有用的,例如疾病生物标记或对治疗预防响应生物标记(例如,治疗益处 (Rc-Rt) 预防生物标记)。

[0011] 而且,本发明允许针对群体或个体的、易于估算和示出治疗益处的输出。该输出可以通过直观图表输出(例如,给病人示出益处的地方)允许用户轻易捕获潜在方法的方式,或以数量的方式(例如,治疗比较对卫生经济学或药物发现是需要的地方)。

[0012] 在一个实施例中,提供计算机实施方法,其包括由结果处理系统为一个或更多个体计算的治疗益处 (Rc-Rt) 或治疗结果率 (Rt),其中所述计算包括计算治疗 (T) 的益处,其与描述针对群体的治疗益处 (Rc-Rt) 的函数关联,其中治疗益处 (Rc-Rt) 被描述为没有治疗时的风险 (Rc) 的函数,优选地,其中所述函数是描述治疗益处 (Rc-Rt) 的函数,治疗益处 (Rc-Rt) 被描述为下列变量的函数:

[0013] (i) 依赖于第一变量 (Y) 的没有治疗 (T) 时的风险,以及

[0014] (ii) 第二变量 (X),其中所述第二变量 (X) 是除了包含在没有治疗时的风险 (Rc) 中的特征之外的个体特征的矢量,并且第一变量 (Y) 是包含在没有治疗时的风险 (Rc) 中的个体特征的矢量,以及其中所述变量 (X) 和 (Y) 可以是(若干)环境型,显型或基因型衍生变量;

[0015] 接收描述所述一个或更多个体的病人描述符,其中所述每个体与风险 (Rc) 和第二变量 (X) 关联;以及

[0016] 可选地,输出针对所述个体的治疗益处 (Rc-Rt) 指示器或治疗结果率。

[0017] 在本发明任意方法的一个实施例中,包括个性化医疗、生物标记识别或估算方法,药物发现、可移植性和进展监测方法,该方法可以包括为多个治疗 (T) 中的每个计算治疗益处,其中所述每个治疗 (T) 与描述针对群体的治疗益处的函数(例如,特殊函数,优选地,针对每个治疗的单个函数)关联,其中所述治疗益处被描述为没有治疗时的风险 (Rc) 和第二变量 (X) 的函数。当计算出针对多个治疗的治疗益处时,该系统可用于比较治疗(例如,治疗排名,识别合适的治疗),或通常更多是输出或显示多个治疗(例如,作为治疗选项;用于比

较)。这种整合多个治疗的方法对医师或涉及药物发现的人员,药物开发以及卫生经济学来说特别有用。

[0018] 在本发明方法的一个实施例中,(若干)个体是(若干)真实人类病人。在本发明方法的一个实施例中,(若干)个体是(若干)模拟个体。

[0019] 在本发明方法的一个实施例中,所述接收病人描述符的步骤包括生成模拟个体或模拟的个体群。

[0020] 在本发明方法的一个实施例中,所述(若干)个体包括多个真实人类病人。在本发明方法的一个实施例中,所述个体包括模拟的个体群。可选地,所述模拟的个体群是虚拟现实群体。优选地,该方法包括在群体的每个体中计算治疗益处。优选地,该方法的输出提供群体中的治疗益处。

[0021] 在本发明方法的一个实施例中,利用由用户输入的、结果处理系统生成的或从数据源接收的信息或数据,计算治疗益处。在一个实施例中,数据源是医疗记录系统。在一个实施例中,所述信息包括临床治疗使用的数据。在一个实施例中,所述信息包括病理生理学治疗模型的输出。可选地,该方法进一步从这样的信息导出描述针对群体的治疗益处的所述函数,所述治疗益处被描述为没有治疗时的风险的函数。在一个实施例中,所述信息包括描述针对群体的治疗益处的函数,所述治疗益处被描述为没有治疗时的风险和其他病人描述符的函数。

[0022] 在本发明方法的一个实施例中,该方法进一步包括为所述个体显示治疗益处($R_c - R_t$)的函数。在一个实施例中,显示界面是以图表的形式。

[0023] 在本发明方法的一个实施例中,该方法进一步包括估算治疗是否适用病人。在本发明方法的一个实施例中,该方法进一步包括为所述个体估算变量对治疗益处的效果,例如,比较变量对治疗益处的效果或确定对治疗益处的效果。可选地,影响治疗益处的变量被确定为生物标记,例如,治疗(T)响应预测生物标记。在本发明方法的一个实施例中,该方法进一步包括估算治疗是否适用于感兴趣群体。在本发明方法的一个实施例中,该方法进一步包括为所述个体比较变量对治疗益处的效果;可选地,所述变量是可检测的生物或细胞成分,以及其中确定对治疗益处具有效果的成分被认为是生物标记,例如,治疗(T)响应预测标记。在本发明方法的一个实施例中,该方法进一步包括监控开发,例如药品的步骤。这样的估算或比较步骤可以由计算机实施系统或用户执行。

[0024] 在本发明方法的一个实施例中,个体包括一个或多个真实病人。在本发明方法的一个实施例中,一个或更多个体包括模拟个体或模拟群体。

[0025] 在本文任何实施例的一个方面,输入数据包括已经在临床中验证或非临床中估算(例如,在体外试验、生化分析、在非人体动物的体内试验)的治疗数据。

[0026] 本发明公开的方法对个性化医疗是有用的。在包括由结果处理系统为病人计算治疗益处($R_c - R_t$)的本发明一个实施例中,其中所述计算包括:

[0027] 计算针对病人的多个治疗(T)的益处,其中的每个与描述针对群体的治疗益处($R_c - R_t$)函数关联,其中治疗益处($R_c - R_t$)被描述为没有治疗时的风险(R_c)的函数,优选地,根据第一变量(Y)和第二变量(X),其中所述函数是描述治疗益处($R_c - R_t$)的函数,所述治疗益处($R_c - R_t$)被描述为没有治疗时的风险(R_c)的函数,其中所述第二变量(X)是除了包含在没有治疗时的风险(R_c)中的特征之外的个体特征的矢量,以及其中所述变量(X)和(Y)可以

是(若干)环境型、显型或基因型变量;

[0028] 为病人接收针对所述变量(X)和(Y)的病人描述符;以及

[0029] 为所述病人输出针对治疗T的治疗益处(Rc-Rt)指示器。

[0030] 在一个实施例中,所述接收病人描述符的步骤包括接收由用户输入的信息,例如,通过输入装置或输入接口。

[0031] 可选地,输出治疗益处指示器包括显示所述治疗是否适合所述病人。可选地,所述输出包括例如,显示多个治疗中的一个,或显示适合所述病人的多个治疗,可选地,根据它们对病人的预期益处排名。可选地,所述输出可以进一步包括为多个个体以图表形式显示所述治疗的预期益处,以及指示针对所述病人的益处是如何与针对所述群体的益处比较的;可选地,图表形式是图表中具有轴Rt和轴Rc的散点图;可选地,图表形式是图表中具有轴Rc-Rt和轴Rc的散点图。

[0032] 在本文任意实施例的一个方面,输入数据包括模拟的治疗数据。在本文任意实施例的一个方面,输入数据包括已经在临床中验证或非临床中估算(例如,在体外试验、生化分析、在非人体动物的体内试验)的治疗数据。

[0033] 在本文任意实施例的一个方面,利用从临床治疗使用输入的、生成的、或接收的信息以及(ii)从描述针对群体的治疗益处的函数的所述数据获取的信息计算治疗益处,其中治疗益处被描述为没有治疗T时的风险的函数。

[0034] 在本文任意实施例的一个方面,利用从病理生理学模型以及治疗T模型,例如正式治疗模型接收的信息计算治疗益处。病人描述符和/或描述针对群体的治疗益处的函数能够从这样的信息导出,其中所述治疗益处被描述为没有治疗T时的风险的函数。治疗益处利用用户输入的、结果处理系统生成的或从数据源接收的信息或数据计算。

[0035] 本发明还公开在生物标记发现和估算方面有用的具体过程,提供的方法包括:

[0036] (a)执行的计算机实施方法,该方法包括:

[0037] 由结果处理系统为个体或群体计算治疗益处(Rc-Rt),其中所述计算包括计算与描述针对群体的治疗益处(Rc-Rt)的函数关联的治疗益处(T),该函数将所述治疗益处(Rc-Rt)描述为没有治疗时的风险(Rc)的函数,优选地,其中所述函数将治疗益处(Rc-Rt)描述为下列变量的函数:

[0038] (i)取决于第一变量(Y)的没有治疗时的风险(Rc),以及

[0039] (ii)第二变量(X),其中所述第二变量(X)是除了包含在没有治疗时的风险(Rc)中的特征之外的个体特征的矢量,并且第一变量(Y)是包含在没有治疗时的风险(Rc)中的个体特征的矢量,以及其中所述变量(X)和(Y)可以是(若干)环境型、显型或基因型衍生变量;

[0040] 接收描述所述一个或更多个体的病人描述符,其中所述每个体与风险(Rc)和第二变量(X)关联;以及

[0041] 可选地,输出针对所述个体的治疗益处(Rc-Rt)指示器;

[0042] (b)估算针对所述个体或群体的变量在治疗益处(Rc-Rt)上的效果。

[0043] 优选地,接收或生成具有不同病人描述符的群体,其中呈现所有病人描述符的组合和/或其相应值,并且估算变量在治疗益处(Rc-Rt)上效果的步骤包括确定哪些参数(例如,病人描述符和/或其相应值)与增加的治疗益处关联。

[0044] 可选地,针对所述群体的、影响治疗益处的变量被确定为生物标记。在一个方面,

估算变量的步骤(b)由用户执行。在一个方面, (b)由计算机(例如, 结果处理系统)执行, 并且该方法进一步包括输出用于生物标记的一个或更多识别符, 并且可选地, 进一步输出与这样生物标记关联的治疗益处(Rc-Rt)指示器。

[0045] 在一个方面, 接收描述一个或更多个体病人描述符的步骤包括从病理生理学模型接收至少一个所述病人描述符。优选地, 从病理生理学模型接收的病人描述符由组件或病理生理学模型组件之间的相互关系表示。在一个实施例中, 从病理生理学模型接收针对第二变量(X)的一个或更多病人描述符。在一个实施例中, 从病理生理学模型接收针对第二变量(X)和风险(Rc)的一个或更多病人描述符, 优选地, 所有病人描述符。

[0046] 在一个实施例中, 影响治疗益处的变量是第二变量X, 确定生物标记为治疗(T)响应预防生物标记。在一个实施例中, 影响治疗益处的变量是第二变量Y, 确定生物标记为没有(独立于治疗(T))治疗(T)疾病预防生物标记。例如, 生物标记可以是疾病状态, 进展, 严重性等的指示。

[0047] 可选地, 该方法包括实施体外试验以估算病人, 例如真实人的生物标记。例如, 生物标记可以被确定为特定细胞或生物成分(例如, 基因多态性或等位基因的存在)的存在或级别, 并且实施设计成检测这种成分(例如, 在个体的生物标本中的)的体外试验。

[0048] 本发明还公开在生物目标发现和更多通用药物发现中有用的具体过程, 例如药物发现。在一个这样的实施例中, 治疗(T)是模拟治疗或开发治疗。在一个实施例中, 提供的计算机实施方法包括:

[0049] 由结果处理系统为模拟群体计算治疗益处(Rc-Rt), 其中所述计算包括计算治疗(T)益处, 其与(i)和(2)关联, 其中(i)组件或病理生理学模型之家相互关系的改变, (2)描述针对群体的治疗益处(Rc-Rt)的函数, 其中治疗益处(Rc-Rt)被描述为没有治疗时的风险(Rc)的函数, 优选地, 取决于第一变量(Y)和第二变量(X), 其中所述函数是描述治疗益处(Rc-Rt)的函数, 治疗益处(Rc-Rt)被描述为没有治疗时的风险(Rc)的函数, 其中所述第二变量(X)是除了包含在没有治疗时的风险(Rc)中的特征之外的个体特征的矢量, 以及其中所述变量(X)和(Y)可以是(若干)环境型、显型或基因型衍生变量;

[0050] 为模拟群体接收病人描述符, 其中群体中的每个体与风险(Rc)和第二变量(X)关联; 以及

[0051] 输出模拟群体中的治疗益处(Rc-Rt)指示器。

[0052] 在一个实施例中, 所述接收病人描述符的步骤包括生成模拟个体或模拟群体。可选地, 所述模拟群体是虚拟现实群体。

[0053] 在一个实施例中, 该方法进一步包括接收规定组件或病理生理学模型组件之间相互关系的信息, 组件或组件相互关系的改变用于定义治疗(T)。可以通过输入装置从例如用户接收信息。

[0054] 在一个实施例中, 描述针对群体的治疗益处(Rc-Rt)的函数通过(a)和(b)获得, 其中治疗益处(Rc-Rt)被描述为没有治疗时的风险(Rc)的函数, 其中(a)运行定义治疗(T)的病理生理学模型, 其包括组件或病理生理学模型组件之间相互关系的改变, 其中所述病理生理学模型生成感兴趣事件的可能性; 以及(b)从所述感兴趣事件可能性获得所述函数。

[0055] 在一个实施例中, 描述针对群体的治疗益处(Rc-Rt)的所述函数通过(a)和(b)获得, 其中治疗益处(Rc-Rt)被描述为没有治疗时的风险(Rc)的函数, 其中(a)运行正式治疗

模型,其模拟与一个或更多治疗描述符关联的治疗(T),其中所述正式治疗模型生成感兴趣事件的可能性;以及(b)从所述感兴趣事件可能性获得所述函数。

[0056] 在一个实施例中,进一步包括接收临床数据,并且使用所述数据修改所述正式治疗模型;以及可选地,利用修改的正式治疗模型重复所述步骤(a)和(b)。

[0057] 在本文任意实施例中,该方法可以有利地包括提供多个治疗(T),其中在所述多个治疗(T)内的每个治疗T与益处函数关联。因此,可选地,该方法还可以包括(i)为所述多个治疗T中的每个输入、生成或接收治疗信息,以及可选地存储治疗信息(例如,从临床试验,从病理生理学模型),以及(ii)从所述信息获得描述针对群体的治疗益处的函数,其中治疗益处被描述为没有治疗时的风险的函数。

[0058] 在本文的任意实施例中,治疗益处($R_c - R_t$)可以表述为治疗益处(R_t),如同从治疗结果率获得的治疗益处(R_t)。

[0059] 在另一个实施例中,本发明提供存储器,其用于存储由结果处理系统执行的应用程序访问数据,其包括存储在所述存储器中的数据结构,所述数据结构包括由所述应用程序使用的信息,其中所述数据结构经配置以包括多个数据对象,每个数据对象对应于多个治疗(T)中的一个,以及其中所述每个治疗(T)与描述针对群体的治疗益处关联(例如,链接),其中所述治疗益处被描述为没有治疗时的风险的函数,优选地,取决于第一变量(Y)和第二变量(X),其中所述函数是描述治疗益处($R_c - R_t$)的函数,所述治疗益处($R_c - R_t$)被描述为没有治疗时的风险(R_c)的函数,其中所述第二变量(X)是除了包含在没有治疗时的风险(R_c)中的特征之外的个体特征的矢量,以及第一变量(Y)是包含在没有治疗时的风险(R_c)中的个体特征的矢量,以及其中所述变量(X)和(Y)可以是(若干)环境型、显型或基因型衍生变量。

[0060] 在另一个实施例中,本发明提供存储器,其用于存储由结果处理系统执行的应用程序访问数据,其包括存储在所述存储器中的数据结构,所述数据结构包括由所述应用程序使用的信息,其中所述数据结构经配置包括多个数据对象,每个数据对象对应于多个治疗(T)中的一个,以及其中所述每个治疗(T)与特定群体中的治疗益处($R_c - R_t$)关联,其中所述治疗益处($R_c - R_t$)利用描述针对群体的治疗益处的函数计算,该治疗益处被描述为没有治疗时的风险的函数,优选地,依赖于第一变量(Y)和第二变量(X),其中所述函数是描述治疗益处($R_c - R_t$)的函数,所述治疗益处($R_c - R_t$)被描述为没有治疗时的风险(R_c)的函数,其中所述第二变量(X)是除了包含在没有治疗时的风险(R_c)中的特征之外的个体特征的矢量,以及第一变量(Y)是包含在没有治疗时的风险(R_c)中的个体特征的矢量,以及其中所述变量(X)和(Y)可以是(若干)环境型、显型或基因型衍生变量。可选地,每个治疗(T)进一步与所述特定群体关联。

[0061] 在一个实施例中,这样的数据结构对给用户提供治疗信息是有用的。在一个方面,本发明提供计算机实施的方法,该方法包括接收查询(例如,经由输入装置或输入接口从用户),识别满足所述查询的一个或更多治疗(T),访问用于存储本发明的数据的存储器,以及例如,为个体或群体输出针对所述治疗(T)的益处($R_c - R_t$)指示器。查询可以是本发明系统用于识别一个或更多治疗的任何信息;查询可以包括例如,一个或多个治疗(T)的选择或规范,根据任何所期望特征(例如)、疾病或所期望医疗结果的选择或规范,对一组治疗(T)的选择和规范组合。

[0062] 当提供输入数据到本文任意实施例中或任何实施例内的任意单个步骤时,提供输入数据的步骤可以包括任何合适方法,包括例如接收输入数据、利用输入装置或接口输入输入数据、存储输入数据和/或从用于存储数据的存储器检索输入数据。同样地,输出数据可以包括任何合适方法,包括例如存储、通信、显示等。

[0063] 本发明还提供用于预测一个或多个治疗益处的设备,所述设备包括用于执行计算机指令的计算机,其中所述计算机包括用于执行本文所述任意方法的计算机指令。

[0064] 本发明还提供计算机可读介质,其存储用于预测一个或多个治疗益处的计算机程序,其中所述计算机程序包括用于执行本文所述任意方法的指令。

附图说明

[0065] 图1是示出本发明的多功能系统的示意图。

[0066] 图2是示出能够由多功能系统执行的本发明不同过程的示意图。

[0067] 图3是输出感兴趣事件的可能性的急中风病理生理学模型。

[0068] 图4是输出感兴趣事件的可能性的急中风病理生理学模型;该模型能够被合并到合并了其他过程,例如细胞死亡的更为完整的急中风模型。

[0069] 图5是在正式治疗模型中的药理学模型。输入是在时间t给身体提供CuD量的在剂量D的治疗。PK模型通过几个连续步骤将其转换为血浓度($C(t)$)。然后,在生理参数 $I_0(t)$ 变化期间转换血浓度。若 $I_0(t)$ 是疾病治疗功效的支持,其被引用为z。这个变量影响在病理生理学模型中表示的疾病过程。 $I_0(t)$ 或由治疗影响的类似参数是到副作用模型的输入。 $I_0(t)$ 是治疗功效的生物标记。

[0070] 图6是阶梯式正式治疗模型,其包括输出到病理生理学模型的药理模型。基于我们对药理学和生理学的理解,每个步骤由一个或几个方程式建模。

[0071] 图7是进行可移植性研究或生物标记评价研究的过程。

[0072] 图8是进行可移植性研究或生物标记评价研究的过程。

[0073] 图8bis是跨多群体进行可移植性和/或生物标记研究的过程。

[0074] 图9是评价生物目标的过程。

[0075] 图10示出急中风病理生理学模型的结果;模型中的变化是钠通道的阻塞,并且模型的输出是随着以分钟为单位的时间推移的对浮肿的作用(表述为rADCw值)。

[0076] 图11示出急中风病理生理学模型的结果,其中局部缺血的过程通过改变钠通道(NaP)调节。

[0077] 图12示出在人体和鼠类中的钠通道阻塞效果,其提供针对在鼠类中有效但在人体中无效的药物的可能解释。

[0078] 图13示出监控药物开发的方法。

[0079] 图14示出预测心绞痛发作,随后利用正式治疗模型以假想强心药治疗的结果;线条示出作为剂量函数的预测,而带状物示出来自于中获得药物数据的临床试验的结果。

[0080] 图15是示出应用于虚拟现实群体的强心药的效果模型确定的治疗益处的图形显示。

[0081] 图16、17和18示出预测针对病人的治疗益处的方法。

[0082] 图19示出本发明的示范性显示;以轴Rt和轴Rc描绘的散点图示出利用伊伐布雷定

(ivrabradine)的治疗益处,其中斑块破裂是感兴趣事件。

[0083] 图20示出硬件实施例。

具体实施方式

[0084] 定义

[0085] “治疗”,如本文所使用的,是指以治疗、治愈或预防疾病为目的,通过改变生命系统的机能,包括一个或更多症状的减轻或改善、疾病范围减小、稳定(即,不恶化)疾病状态、预防疾病传播、延迟或减缓疾病进展、疾病状态改善或缓和以及缓解(无论是局部的还是整体的),无论是可检测的或不可检测的,从而可能更改疾病过程的任何干预(例如,手术、用药等)。

[0086] “可移植性研究”,如本文所使用的,是指治疗功效和/或耐受性的可移植性评估。可移植性指这样的操作:通过该操作,治疗功效和/或耐受性的预测从在不同于感兴趣的第二群体或个体的(若干)第一群体或(若干)个体中获取的数据被推断到第二群体或个体。

[0087] 术语“生物目标”,如本文所使用的,是指生物成分,生物成分的改变具有更改感兴趣生物系统的机能的可能性。生物目标的非限制性例子包括分子,例如DNA、RNA、蛋白质、糖蛋白、脂蛋白、糖类、脂肪酸、酶;激素和化学反应的分子(例如,H⁺、超氧化物、ATP、以及柠檬酸);离子;糖蛋白;大分子和分子复合物;细胞和细胞的各部分,例如亚细胞器官(例如,线粒体、原子核、高尔基氏复合体、溶酶体、内质网以及核糖体);以及上述的组合。

[0088] 术语“目标评价”,如本文所使用的,是指对生物目标改变的(若干)病理生理学模型输出的影响的评估。

[0089] 术语“改变”,如本文关于病理生理学模型所使用的,是指设计为表示环境和/或对象疗法中真实生活变化的生物系统模型中参数或分量的更改。示范性改变包括存在调节(例如,激活或抑制)细胞或生物成分(例如生物目标)的功能的现有或假设药物,以及治疗疗程,仅仅时间推移(例如,老化),暴露于环境毒素,增加的锻炼及其类似。

[0090] 正如本文所使用,术语“病人”是指真实的或模拟的个体,优选地是指人类。术语“模拟个体”是指本发明的系统、代码、装置和方法中真实个体的表示。

[0091] 正如本文所使用,术语“治疗描述符”是指对描述治疗参数有用的任何信息。例子包括药物剂量、药物服用频率、药物的处方、联合治疗药物、联合治疗剂量、药物服用频率、药物服用持续时间、代谢物、药物半衰期、肾药物代谢、代谢途径或代谢酶、对象饮食习惯、对象锻炼养生、不同于使用值的任何建议值(例如,由卫生行政部门建议的)等。某些治疗描述符还可以是其依赖于个体的程度的病人描述符,例如,药物半衰期。治疗描述符替代地可以是纯治疗描述符,例如药物服用剂量。

[0092] 正如本文所使用,术语“病人描述符”是指对描述病人特征有用的任何信息。例子包括,与被整合到无治疗时的风险(R_c)中的感兴趣结果(事件)的发生(它们被称为“风险因子”)相关的(若干)变量(Y),以及与没有整合到R_c中的益处强度相关的(若干)变量(X)。生物标记是病人描述符的例子。术语“细胞成分”是指生物细胞或其一部分。细胞成分的非限制性例子包括例如DNA、RNA、蛋白质、脂蛋白、糖类、脂肪酸、酶的分子;激素、化学反应分子(例如,H⁺、超氧化物、ATP(三磷酸腺苷)以及柠檬酸);离子;糖蛋白;高分子和分子复合物;细胞和细胞的各部分,例如亚细胞器官(例如,线粒体、原子核、高尔基氏(Golgi)复合体、溶

酶体、内质网以及核糖体);以及上述的组合。

[0093] 术语“生物成分”是指生物系统的一部分。生物系统可以包括,例如,单个细胞、体内细胞集合或体外细胞的集合、比如细胞培养、器官、组织、多细胞生物体,例如单个人类病人、多细胞生物体细胞子集或多细胞生物体种群,例如一组病人或作为整体的总体人类群体。生物系统还可以包括例如多组织系统,比如神经系统、免疫系统或心血管系统。是生物系统一部分的生物成分可以包括,例如细胞外成分、细胞成分、细胞内成分或其组合。生物成分的例子包括DNA;RNA;蛋白质、脂蛋白、糖类、脂肪酸、酶;激素、有机小分子、高分子和分子复合物、细胞;器官;组织;细胞、组织或器官的各部分;亚细胞器,例如线粒体、原子核、高尔基氏复合体、溶酶体、内质网以及核糖体;例如H⁺的化学反应分子;超氧化物;ATP;柠檬酸;蛋白质白蛋白;离子以及其组合。

[0094] 关于生物成分的术语“机能”是指生物成分与一个或更多额外生物成分的相互作用。根据某些生物机制,生物系统的每个生物成分可以与生物系统的一个或更多额外生物成分相互作用。生物成分彼此相互作用的生物机制可以是已知的或未知的。生物机制可以包含,例如,生物系统的合成、调整、体内平衡或控制网络。例如,一个生物成分与另一个生物成分的相互作用可以包括,例如将一个生物成分转化为另一个生物成分(例如通过合成或退化)、生物成分的直接物理相互作用、通过中间生物事件作为中介的生物成分非直接相互作用或某些其他机制或任何集成网络((若干)遗传网络、(若干)mRNA网络、(若干)基因调控网络、(若干)蛋白质网络)。在某些情况下,一个生物成分与另一个生物成分的相互作用可以包括,例如,另一个生物成分对一个生物成分的调控调整,例如生产率、水平的抑制或刺激,或由另一个生物成分决定一个生物成分的活性。

[0095] 术语“生物过程”是指生物系统的生物成分之间的相互作用或相互作用集合。在某些情况下,生物过程可以指从生物系统的某方面和生物成分之间相互作用的网络提取的生物成分集合。生物过程可以包括,例如生化或分子途径/路径和联网的生物组分((若干)遗传网络、(若干)mRNA网络、(若干)基因调控网络、(若干)蛋白质网络)。生物过程还可以包括,例如,出现在细胞、器官、组织或多细胞生物体的环境内的途径或与细胞、器官、组织或多细胞生物体的环境接触的途径。生物过程的例子包括其中分子被分解以提供细胞能量的生化途径、其中分子组合以提供细胞结构或能量存储的生化途径、其中蛋白质或核酸被合成、活化或破坏的途径以及其中蛋白质或核酸前体被合成或破坏的生化途径。这种生化途径的生物成分包括,例如,酶、合成中间体、培养基前体以及中间物种。

[0096] 术语“药物”指的是,无论通过已知还是未知生物机制以及是否用于治疗的,能够影响生物状态的任何复杂度的化合物。在某些情况下,药物通过与生物成分相互作用发挥其作用,生物成分可以被称为药物的治疗目标。模拟治疗目标的机能的药物可以被称为“激活药物”或“促效药”,而抑制治疗目标的机能的药物可以被称为“抑制药物”或“对抗剂”。药物的作用可以是,例如RNA的一个或更多物种的转移率或退化率的药物调解变化、一个或更多多肽的移植处理率或移植处理范围或移植后处理率或移植后处理范围的药物调解变化、一个或更多蛋白质的退化率或退化范围的药物调解变化、一个或更多蛋白质活动或活性的药物调解抑制或药物调解刺激,以及诸如此类。药物的例子包括典型的、研究或治疗或预防感兴趣的基于蛋白质、基于核酸或合成的化学品(例如,小分子);天然发生的因子,例如内分泌、旁分泌、自分泌因子或与任何类型细胞受体相互作用的因子;例如细胞内信号传递途

径元素的细胞内因子；与其他天然资源，例如植物来源化学品隔离的因子。药物还可以包括，例如用于像DNA和RNA的基因治疗中的药剂。而且，抗体、病毒、细菌以及由细菌和病毒（例如，毒素、作为疫苗有用的抗原剂）产生的生物活性剂可以被认为是药物。对于某些应用，药物可以包括包含一组药物的合成物或包含一组药物和一组赋形物的合成物。术语“医学产品”是指具有对身体或类似物起作用能力或者像药物那样能够影响生物状态的任何系统、工具或复合物；医药产品可以通过任何活动方式，包括化学、生物化学或物理（例如X-射线、正电子）方式起作用。医学产品，像药物，是治疗。

[0097] 术语“生物状态”指的是与生物系统关联的状态。在某些情况下，生物状态指的是与生物系统的一组生物过程的发生关联的状态。根据某些生物机制，生物系统的每个生物过程能够与生物系统的一个或更多额外生物过程相互作用。由于生物过程相对于彼此变化，因此生物状态通常也改变。生物状态通常取决于生物过程彼此相互作用的各种生物机制。生物状态可以包括，例如物质浓度状态、营养物或激素浓度、在细胞组织中、在血浆中、组织间液、细胞内液或脑脊髓液，例如任何生物标记。例如，与浮肿关联的生物状态与流入到神经元的水流关联和/或通过水的表观扩散系数（生物标记rADCw）关联；与血糖过低和血内胰岛素不足关联的生物状态分别由低血糖和低血胰岛素的状态表征。这些状态可以通过实验施加或可以固有存在于特定生物系统中。作为另一个例子，神经元的生物状态可以包括，例如神经元在休息的状态、神经元正在发动可能行动的状态、神经元正在释放神经传递素的状态或其组合。作为进一步例子，血浆营养素集的生物状态可以包括其中人从整通宵唤醒的状态、刚刚饭后的状态、两餐之间的状态。作为另一个例子，风湿性关节的生物状态可以包括明显的软骨退化和炎症细胞增生。

[0098] 生物状态可以包括“疾病状态”，疾病状态指的是与生物系统关联的异常或有害状态。疾病状态通常与生物系统中疾病的异常或有害效果关联。在某些情况下，疾病状态指的是与生物系统的一组生物过程的发生关联的状态，其中该组生物过程在生物系统中疾病的异常或有害效果中起作用。可以在，例如细胞、器官、组织、多细胞生物体或多细胞生物体种群中观察疾病状态。疾病状态的例子包括与哮喘、糖尿病、肥胖症、传染病（例如，病毒的、细菌感染）、癌症、中风、心脏血管疾病（例如，动脉硬化、冠状动脉疾病、心脏瓣膜疾病、心律不齐、心脏衰竭、高血压、体位性低血压、休克、心内膜炎、主动脉及其分支疾病、外围血管系统失调以及先天性心脏疾病）以及炎症或自身免疫性疾病（例如，风湿性关节炎、多发性硬化）。

[0099] 术语“生物标记”指的是任何可检测的特征（例如，物理特征）或分子、其他化学物种（例如，离子），或者是生物状态（例如，疾病）或疾病敏感性或具有特定生物状态的指示器或预测器的颗粒，或者是治疗功效或安全指示器或预测器的颗粒。示范性生物标记包括蛋白质（例如，抗原或抗体）、碳水化合物、细胞、病毒、核酸（例如，在多态位点存在的核苷酸），以及小有机分子或更普通的任何生物或细胞成分。生物标记可以是生物标记复合体。示范性生物标记包括能够被检测或测量的病人描述符（例如，变量X和/或Y），或者能够从在体内或体外检测或测量的病人描述符获取的信号。示范性生物标记还可以包括能够在体内或体外测量的任何疾病参数，或能够从在体内或体外测量的疾病参数获取的信号；这样的生物标记通常是疾病状态或疾病进展的指示。

[0100] 术语“响应者”指的是体验在给出阈值上方（包括在两个阈值之间）的治疗益处的

病人。可以根据任何合适方式或标准定义阈值。

[0101] 正如本文所使用,“效果模型”指的是数学函数,其将针对个体群的治疗益处描述为没有治疗时的风险和个体的一个或更多其它特征(例如,病人描述符)的函数。效果模型可以采用函数的形式,其将治疗益处($R_c - R_t$)或治疗结果的概率(R_t)描述为(i)取决于变量(Y)的没有治疗时的风险(R_c)和(ii)变量(X)的函数,其中变量(X)是除了包含在没有治疗时的风险(R_c)中的特征之外的个体特征的矢量,以及其中所述变量(X)和(Y)可以是环境型、显型(表现型)或基因型衍生变量。

[0102] 正如本文所使用,“正式治疗模型”指的是包括药理学模型和可选的副作用模型(例如,毒理学)的模型,药理学模型可操作链接于整合感兴趣事件作为输出的病理生理学模型,副作用模型整合副作用和毒性效应作为输出。

[0103] 正如本文所使用,术语“机械模型”指的是描述系统,例如生物系统的特征或习性的计算模型,例如具有一组差分方程的模型。机械模型可以是因果模型,其通常在数学关系中链接两个或更多因果相关变量,其中数学关系反映影响这些变量的(若干)根本机制,例如生物机制。

[0104] 正如本文所使用,术语“病理生理学模型”指的是包括一个或更多过程(例如,生物过程)以表示健康体内平衡动态和体内平衡改变,例如,表示疾病、表示生物状态、疾病状态的模型。

[0105] 1.0概述——组件和步骤

[0106] 在本节中描述本发明示范性系统的组件和步骤。正如将在节2.0(功能概述)中说明的,根据本发明的系统和方法不需要包括在节1.0中描述的所有组件和步骤。取决于所期望的特定应用,可以组装不同组件以产生实现特定目标的系统。不同的这种系统的例子使用在节2.0提供的组件子集。

[0107] 图1提供能够实现本文所述所有过程的系统和方法的概览,其包括用于目标和/或药物发现、监控进展、可移植性研究、生物标记发现和个性化医疗的方法。在概括描绘核心多功能系统的虚线内指示组件;该系统包括病理生理学模型(网络,块101)、药理学模型(PK/PD,块102)、模拟的个体群(SPI,块103)、效果模型(EM,块104)、对个体群益处的计算(分别在块105到108中的 NE_c 、 NE_A 、 NE_{At} 以及 BA_{tp})。应当明白根据要执行的过程,不是所有组件是必需的。在核心系统外面示出的是可选部件:数据库(知识数据库(块109)、进展数据库(块110)、临床数据库(块111)以及病人描述符数据库(块112))、下行过程(目标选择(块113)、配合基选择(块114))、监控进展(块115)、可移植性研究(块116)以及个性化医疗(块117))。应当明白这些可选部件可以单独或一起包含在核心系统内,但不是必须的。本发明不同过程的概述在图2中示出。

[0108] 本发明的方法最低限度地包括(a)提供与效果模型关联的治疗,(b)为个体或个体群提供输入,(c)计算治疗益处,以及(d)输出治疗益处的指示器。

[0109] 在一个方面,该系统和方法包括:

[0110] (a)提供一个或多个真实或模拟治疗(T),其中每个治疗(T)与效果模型函数关联,例如通过接收该函数与治疗识别符作为输入或在从关于治疗的输入信息导出该函数的步骤中,优选地,其中所述函数将治疗益处($R_c - R_t$)或治疗结果率(R_t)描述为取决于变量(Y)以及变量(X)的没有治疗时的风险(R_c)的函数,其中变量(X)是除了包含在没有治疗时的风

险(Rc)中的特征之外的个体特征的矢量,以及其中所述变量(X)和(Y)可以是(若干)环境型、显型或基因型衍生变量;

[0111] (b) 为一个或更多个体(例如,真实病人、模拟个体群)提供病人描述符,其中每个体与风险(Rc)和变量(X)关联;

[0112] (c) 为所述(若干)个体的一个或更多所述治疗(T)计算治疗益处(作为Rc-Rt的函数);以及

[0113] (d) 输出,优选地给用户显示所述(若干)个体的治疗益处(作为Rc-Rt的函数)指示器。

[0114] 这样的系统可以用作没有额外部件的系统,例如本文描述的用于某些个性化医疗应用。在个性化医疗应用中,接收病人信息,计算治疗益处以及输出治疗益处的指示器。在某些事物标记识别或评估方法中,评估病人描述符对治疗益处的效果,其中影响治疗益处的描述符被识别为生物标记(例如,治疗功效的生物标记)。根据使用情况,该系统和方法可以包括额外的部件或步骤。当该系统用于目标评价过程(例如,药物筛选、生物目标评价中)、监控进展、可移植性研究和某些个性化医疗应用中时,该系统会包括用于模拟个体群的输入,其中每个体与风险(Rc)和变量(X)关联。

[0115] 当该系统用于目标评价过程、监控进展、某些可移植性研究和某些个性化医疗应用中时,该系统会包括病理生理学模型。而且,在目标评价过程的药物筛选应用中,在监控进展和某些可移植性研究中,该系统会包括正式治疗模型。当该系统用于识别或评估生物标记的方法中时,该系统会包括病理生理学模型,可选地,进一步包括用所有模型参数或变量的分布构建的模拟个体群。

[0116] 在一个实施例中,在该方法和系统中,可以输入、生成或接收与治疗关联的效果模型,以及可选地存储该效果模型(例如,通过访问与效果模型关联的治疗的数据库)。在另一个实施例中,与治疗关联的效果模型通过系统的方法在步骤中导出,步骤包括(i)输入、生成或接收,以及可选地存储用于治疗T的信息,以及(ii)从所述信息导出用于治疗的效果模型。

[0117] 该系统和方法的各个要素描述如下。

[0118] 1.1治疗输入和益处函数

[0119] 治疗(T)可以是任何合适的治疗。治疗可以是真实治疗或模拟治疗。模拟治疗的例子是一个或更多生物成分(例如,生物过程的改变,生物目标的改变,例如抑制或刺激)或生物系统的改变。真实治疗通常包括来自其临床和/或非临床使用的信息可用的治疗(例如,治疗方法,药物)。

[0120] 在本发明的方法和系统中,每个治疗会与益处函数(术语“益处函数”在本文中也称为“效果模型”)关联,其将针对群体的治疗益处描述为没有治疗时的风险和病人特征(X)的函数。效果模型(EM)在图2的块104a到104d中示出。合适的效果模型是描述治疗益处(Rc-Rt)的函数,其将治疗益处(Rc-Rt)描述为依赖于一个或更多变量(Y)和变量(X)的没有治疗时的风险(Rc)的函数,其中变量(X)是除了包含在没有治疗时的风险(Rc)中的特征之外的个体特征的矢量,以及其中所述变量(X)和(Y)可以是(若干)环境型、显型或基因型衍生变量。到本发明方法和系统中的针对治疗的输入可以包括治疗描述符,其包括治疗信息和/或用于治疗的效果模型。应当明白可以基于针对治疗的输入信息由本发明的方法和系统获

取/导出效果模型。结果,除了通常包括的治疗识别符以外,针对治疗的输入可以包括,关于无关联效果模型的治疗(例如来自流畅使用的结果)的信息,使得随后由本发明的方法或系统生成效果模型并且该效果模型与该治疗关联。本文会进一步描述从不同类型信息获取效果模型的方法。在另一个实施例中,针对治疗的输入可以包括之前从治疗信息获取的效果模型;在本发明方法和系统的这个实施例中,不需要进一步获取针对该治疗的效果模型。

[0121] 关于治疗的信息可以包括数据和/或治疗描述符。例如数据的信息可以包括任何实验结果,例如来自体外分析(例如,功能分析,微阵列数据等)或体内分析的信息,包括但不限于在生物成分或细胞成分或生物系统的功能上的治疗效果、其治疗目标、药理学信息等。信息还可以包括来自临床使用的任何信息,包括但不限于临床试验或临床实践中的应用,例如和用于上市治疗的情况一样。因此,在任何实施例中,该方法可以可选地进一步包括获得针对治疗的实验结果的步骤以及可选地存储所述结果。接着,该实验数据被整合为本发明方法和系统的输入。在许多情况下,通过利用例如MedLine(联机医学文献分析和检索系统)、Chemical Abstracts(化学文摘)、Biosis Previews(生物文摘)等的允许大量科学杂志或摘要,例如Science(《科学》)、Nature(《自然》)、Proceedings of the National Academy of Sciences(《美国国家科学院学报》)的计算机搜索的搜索工具以及“读取”和分析出版物以提取数据的任何搜索引擎,可以从科学出版物获得关于治疗的信息的包括。信息源还包括任何公共数据库、私有数据库以及例如在特定实验室内开发和只限于该特定实验室的保密数据的专有数据。用于治疗的信息可以替代地或额外包括来自病理生理学模型或正式治疗模型的输出。因此,在任何实施例中,该方法可选地可以进一步包括将治疗模型化或建模为病理生理学模型或正式治疗模型的步骤(即,运行模型),以及可选地存储所述结果。

[0122] 在包括来自临床使用、来自病理生理学模型或正式治疗模型的信息的情况下,信息通常包括用于一个或更多以治疗方案治疗的病人的病人描述符以及针对(若干)个体的结果(例如,医疗结果、感兴趣事件的发生)。在信息来自临床使用的情况下,病人优选地是真实病人。在信息是来自病理生理学模型或正式治疗模型的输出的情况下,病人可以是模拟的,优选地作为疾病模型。

[0123] 模拟治疗通常包括可用信息是仅仅来自模拟或主要来自模拟的治疗,其中可用信息没有来自例如实验或临床实验的数据。模拟治疗可以被表示为感兴趣生物目标的改变;该改变可以表示模拟治疗的治疗目标或由模拟治疗造成的非直接效果。改变生物目标的步骤在组件“病理生理学模型”下讨论。病理生理学模型产生能够被用于获取治疗的效果模型的治疗信息。

[0124] 病人描述符会优选地包括:(a)与整合在没有治疗时的风险(R_c)中的感兴趣结果(事件)的发生(其被称为“风险因子”)相关的(若干)变量(Y),和/或(b)与没有整合在R_c中的益处强度相关的(若干)变量(X)。

[0125] 与益处强度相关的(若干)变量(X)可选地与治疗描述符(例如,体重,其调整药物的分布容积)相互作用。与益处强度相关的(若干)变量(X)的例子包括身体质量指数(体重指数)、酶活性、血压、一个或一组基因等位基因、静止和/或刺激(例如,饭后,服药或其他调整等)后的任何生物成分水平或任何习性或环境分量。与结果的发生相关的(若干)变量(Y)的例子包括血总胆固醇、血压、年龄、性别、习性或环境分量例如抽烟或过去抽烟、体育锻炼

等。

[0126] 在一个实施例中,病人描述符是生物标记。在这样的实施例中,生物标记可以是能够被检测或测量的病人描述符(例如,X和/或Y),或者是从能够在体内或体外检测或测量的病人描述符获取的信号。当这样的生物标记可以是当从X和Y导出时,由治疗给出的益处大小的预测器,或在仅从Y导出时,是疾病(例如,疾病状态、进展、严重度等)的预测器。在一个例子中,病人描述符是根据节1.1.1(疾病的新的生物标记的识别)的方法识别的生物标记。

[0127] 应当明白本发明的方法和系统可以用于对任何医药产品建模,以及更一般用于建模任何治疗。能够体现治疗的药物例子包括,例如5 α 还原酶抑制剂,5氨基水杨酸,5HT3受体拮抗剂,金刚烷抗病毒药物,肾上腺皮质类固醇,肾上腺皮质激素抑制剂,肾上腺素能支气管扩张剂,高血压急症试剂,肺动脉高压试剂,醛固酮受体拮抗剂,烷化剂, α -肾上腺素受体拮抗剂, α -葡萄糖苷酶抑制剂,替代药物,抗阿米巴药,氨基糖甙类,氨基青霉素,氨基水杨酸盐,胰淀素类似物,镇痛药组合,镇痛药,雄激素和合成代谢类固醇,血管紧张素转化酶抑制剂,血管紧张素II抑制剂,肛用制剂,厌食药物,抗酸剂,驱肠虫剂,抗血管生成的眼科剂,单克隆抗体,抗感染药,抗肾上腺素能药物、作用于中枢,抗肾上腺素能药物、作用于周围的,抗雄激素,抗心绞痛药物,抗心律失常药物,平喘组合,抗生素/抗肿瘤药物,抗胆碱能止吐药,抗胆碱抗帕金森氏病药物,抗胆碱能支气管扩张剂,抗胆碱能变时性药物,抗胆碱能药/抗痉挛药,止泻药,抗利尿激素,解毒剂,镇吐抗眩药,抗真菌药物,抗促性腺激素试剂,抗痛风药物,抗组胺剂,降血脂药物,降血脂组合,抗高血压药物组合,抗高尿酸血症药物,抗疟药物,抗疟药物组合,抗疟药喹啉,抗代谢物,抗偏头痛药,抗肿瘤药物解毒剂,抗肿瘤药物干扰素,抗肿瘤单克隆抗体,抗肿瘤药物,抗帕金森氏病药物,抗血小板药,抗假单胞菌青霉素,抗银屑病,抗精神病药,治风湿药,防腐剂和杀菌剂,抗甲状腺药,抗毒素及抗毒血清,抗结核药物,抗结核组合,镇咳药,抗病毒药,抗病毒药物组合,抗病毒干扰素,抗焦虑药,镇静药,以及催眠药,芳香化酶抑制剂,非典型抗精神病药物,唑类抗真菌药物,细菌性疫苗,巴比妥类抗惊厥药,巴比妥酸,BCR-ABL酪氨酸激酶抑制剂,苯二氮卓类抗惊厥药,苯二氮卓类药物, β -肾上腺素受体阻断剂, β -内酰胺酶抑制剂,胆汁酸多价螯合剂,生物制品,二膦酸盐,骨吸收抑制剂,支气管扩张剂组合,支气管扩张剂,降血钙素,钙通道阻断剂,氨基甲酸酯抗惊厥药,碳青霉烯类,碳酸酐酶抑制剂抗惊厥药,碳酸酐酶抑制剂,心脏强调剂,心脏选择性 β -受体阻滞剂,心血管药物,儿茶酚胺,CD20单克隆抗体,CD33单克隆抗体,CD52单克隆抗体,CTLA4抗体,中枢神经系统药物,先锋霉素族抗菌素,耵聍溶解剂,螯合剂,趋化因子受体拮抗剂,氯离子通道激活剂,胆固醇吸收抑制剂,胆碱能激动剂,胆碱能神经肌肉兴奋剂,胆碱酯酶抑制剂,中枢神经兴奋剂,凝血改性剂,集落刺激因子,避孕剂,促肾上腺皮质激素,香豆素和茚二酮,COX-2抑制剂,解充血药,皮肤病药物,诊断用放射性药物,二苯并氮杂抗惊厥药,消化酶,二肽基肽酶4抑制剂,利尿剂,多巴胺能抗帕金森药物,用于酒精依赖的药物,棘白菌素,表皮生长因子受体抑制剂,雌激素受体拮抗剂,雌激素,祛痰剂,因子Xa抑制剂,脂肪酸衍生物抗惊厥药,纤维酸衍生物,第一代头孢菌素,第四代头孢菌素,功能性肠紊乱剂,胆石溶解剂, γ -氨基丁酸类似物, γ -氨基丁酸再摄取抑制剂, γ -氨基丁酸转氨酶抑制剂,胃肠药,全身麻醉药,泌尿生殖道感染剂,GI兴奋剂,糖皮质激素,血糖升高剂,糖肽类抗生素,糖蛋白血小板抑制剂,替加环素,促性腺激素释放激素,促性腺激素释放激素拮抗剂,促性腺激素类,组I、II、III、IV或V抗心律失常药,生长激素受体阻滞剂,生长

激素,幽门螺旋杆菌根除剂,H2受体拮抗剂,造血干细胞剥离器,肝素拮抗药,肝素,HER2抑制剂,中药产品,组蛋白去乙酰化酶抑制剂,激素替代疗法,激素,激素类/抗肿瘤药物,乙内酰脲抗惊厥药,非法(街道)药物,免疫球蛋白,免疫剂,免疫抑制剂,阳痿药物,体内诊断试剂,肠促胰岛素类似物,吸入抗感染药物,吸入糖皮质激素,正性肌力药,胰岛素,胰岛素样生长因子,整合酶链转移抑制剂,干扰素类,静脉营养产品,碘造影剂,离子碘造影剂,铁制品,酮内酯类抗菌药,泻药,制麻风[菌]苗,白三烯调节剂,林可霉素的衍生物,脂糖肽类,局部注射的麻醉剂,髓袢利尿剂,肺表面活性剂,淋巴染色剂,溶酶体酶,大环内酯衍生物,大环内酯类,磁共振成像造影介质,肥大细胞稳定剂,医用气体,氯茴苯酸类,代谢剂,甲基黄嘌呤,盐皮质激素,矿物质和电解质,杂剂,杂项止痛药,杂项抗生素,杂项抗惊厥药,杂项类抗抑郁药,杂项降糖药,杂项止吐药,杂项抗真菌药物,杂项降血脂剂,杂项抗疟药物,杂项抗肿瘤药物,杂项抗帕金森氏病药物,杂项抗精神病药物,杂项抗结核药物,杂项抗病毒药物,杂项抗焦虑药、镇静剂和安眠药,杂项生物制品,杂项骨吸收抑制剂,杂项心血管药物,杂项中枢神经系统药物,杂项凝血调节剂,杂项利尿剂,泌尿生殖系统的其它药物,杂项GI试剂,杂项激素,杂项代谢剂,杂项眼科药物,杂项滴耳剂,杂项呼吸系统药物,杂项性激素,杂项外用制剂,杂项未分类试剂,杂项阴道用药,有丝分裂抑制剂,单胺氧化酶抑制剂,单克隆抗体,口腔和咽喉产品,mTOR抑制剂,mTOR激酶抑制剂,黏液溶解剂,多激酶抑制剂,肌肉松弛剂,扩瞳剂,麻醉性镇痛药组合,麻醉性镇痛药,鼻抗感染药,鼻抗组胺药和减充血剂,鼻润滑和冲洗剂,滴鼻剂,鼻腔类固醇,天然青霉素,神经氨酸酶抑制剂,神经肌肉阻断剂,新一代头孢菌素,烟酸衍生物,硝酸盐,非核苷类逆转录酶抑制剂,非心脏选择性β-受体阻滞剂,非碘造影剂,非离子型碘化造影介质,非磺脲类药物,非甾体抗炎剂,去甲肾上腺素再摄取抑制剂,去甲肾上腺素-多巴胺的再摄取抑制剂,核苷类逆转录酶抑制剂(NRTIs),保健产品,营养产品,眼科麻醉剂,眼科抗感染药,眼科抗炎剂,眼科抗组胺药和减充血剂,眼科诊断试剂,眼科青光眼药物,眼科润滑和冲洗剂,眼用制剂,眼科类固醇,眼科抗感染类固醇,眼科手术剂,口服营养补充剂,耳部麻醉剂,耳部抗感染药,耳部制剂,耳部类固醇,耳部抗感染类固醇,恶唑烷二酮抗惊厥药,甲状旁腺激素和类似物,青霉素酶耐青霉素,青霉素类,外围类鸦片受体拮抗剂,周围血管扩张药,外周作用抗肥胖剂,吩噻嗪类止吐药,吩噻嗪类抗精神病药物,苯基哌嗪类抗抑郁药,血浆增容剂,血小板聚集抑制剂,血小板刺激剂,多烯类抗菌素,保钾利尿剂,益生菌,孕激素受体调节剂,孕激素类,催乳激素抑制剂,前列腺素D2受体拮抗剂,蛋白酶抑制剂,质子泵抑制剂,补骨脂素,心理治疗剂,心理治疗组合,嘌呤核苷,吡咯烷抗惊厥药,喹诺酮类,造影剂,放射性添加剂,放射剂,放射性共轭试剂,放射性药剂,RANK配体抑制剂,重组人促红细胞生成素,肾素抑制剂,呼吸系统药物,呼吸道吸入性产品,利福霉素衍生物,水杨酸盐,硬化剂,第二代头孢菌素,选择性雌激素受体调节剂,选择性5-羟色胺再摄取抑制剂,五羟色胺去甲肾上腺素再摄取抑制剂,羟色胺能神经消化管调制器,性激素组合,性激素,骨骼肌松弛剂组合,骨骼肌松弛剂,戒烟剂,生长抑素及生长抑素类似物,杀精子剂,他汀类药物,无菌冲洗液,链霉菌衍生工具,琥珀酰亚胺基碳酸酯抗惊厥药,磺胺类药,磺脲类药物,合成排卵兴奋剂,四环类抗抑郁药,四环素类,治疗用放射性药物,噻嗪类利尿剂,噻唑烷二酮类,二甲基噻吩,第三代头孢菌素,凝血酶抑制剂,溶栓剂,甲状腺药物,宫缩剂,外用痤疮剂,外用制剂,局部麻醉剂,外用抗感染药物,外用抗生素,外用抗真菌药物,局部抗组胺药,外用抗牛皮癣药,外用抗病毒药物,外用收敛剂,局部

清创剂,外用脱色剂,外用润肤剂,外敷角质层试剂,外用类固醇,外用类固醇与抗感染药,类毒素,三嗪抗惊厥药,三环类抗抑郁药,三官能单克隆抗体,肿瘤坏死因子(TNF)抑制剂,酪氨酸激酶抑制剂,超声对比介质,上呼吸道疾病组合用药,尿素抗惊厥药,泌尿系统抗感染药,尿解痉剂,尿pH值调节剂,宫缩剂,疫苗,疫苗组合,阴道抗感染药,阴道用制剂,血管扩张剂,后叶加压素受体拮抗剂,血管升压类药物,VEGF/VEGFR抑制剂,病毒疫苗,黏剂,维生素和矿物质组合以及维生素。

[0128] 1.1.1疾病的新的生物标记的识别(X,Y)

[0129] 在某些实施例中,提供识别用于本文进一步描述的系统和方法中的生物标记的可选步骤。在其他实施例中,独立于本文所述的任何系统和方法,可以单独使用识别生物标记的方法。当从X,Y获取生物标记时,生物标记可以是疾病(例如,疾病状态、进展、严重度等)的预测器。虽然许多这样的生物标记以及它们与疾病的相关性以及由此没有治疗时的风险(Rc)在本领域是众所周知的,但是识别还未知是与感兴趣的疾病状态相关的新的生物标记是有用的。

[0130] 在一个方面,本文提供识别后续可以用作为本发明方法中的变量X的这种生物标记的方法。生物标记和用于其识别的方法因此特别适合用于使用病人描述符(特别是描述符X)的本发明更广泛方法中。

[0131] 该方法使用如节1.2所述的病理生理学模型,以便评估病理生理学模型的组件和疾病状态之间的相关性。病理生理学模型包括组件和/或组件之间的相互关系,其组件或相互关系代表病人描述符(尤其是描述符X,以及描述符Y),并且这些描述符因此是候选生物标记。病理生理学模型针对风险因子矢量(Y)内不同分量和其他描述符X的组合或风险因子矢量(Y,X)内多个分量的不同值和其他疾病相关分量X的组合运行。运行病理生理学模型会计算分量值的每个组合的感兴趣事件风险(发生的可能性),并且会从这样的计算产生一组输出信息。感兴趣事件可以是任何合适的参数,例如疾病状态、进展、严重度等的指示器。接着,可以利用统计方法评估该结果以识别与感兴趣疾病状态相关的那些生物标记。在这样的情况下,生物标记将是病理生理学模型的组件;优选地,这些生物标记会进一步对应于能够在体内或体外被检测或测量的病人描述符。

[0132] 因此,在一个方面,本发明提供识别疾病的生物标记的方法,该方法包括:(a)运行病理生理学模型,该模型包括一个或多个组件或病理生理学模型组件之间的相互关系,这些组件或相互关系代表候选生物标记,并且其中该病理生理学模型生成针对每个候选生物标记或生物标记组合(或与每个候选生物标记关联的值)的兴趣事件可能性;以及(b)识别与感兴趣事件的增加或减少的可能性相关的生物标记或生物标记组合。其中所述相关的生物标记或生物标记组合被确定为疾病的生物标记(例如,疾病状态的生物标记,进展、严重度)。可选地,该方法进一步包括由本发明的结果处理系统计算治疗益处,其中所述生物标记是包含在个体特征的矢量内,所述个体特征包含在没有治疗时的风险(Rc)中(变量(Y))。

[0133] 1.1.2益处函数

[0134] 可以与效果模型一起输入治疗信息(例如,数据,治疗描述符)或在没有该效果模型的情况下输入该治疗信息,用于特定治疗。在一个实施例中,输入包括效果模型;在这样的情况下,除了效果模型以外,治疗信息可以是最低程度的,例如,除了效果模型以外,该治

疗的识别符就是最低程度需要的全部。在另一个实施例中,输入治疗信息,并且通过从用于每个治疗的信息导出效果模型来获得效果模型。在后一实施例中,用于治疗的信息通常包括临床数据,来自病理生理学模型或正式治疗模型的输出。可以通过任何合适的方法提供治疗信息,例如,通过输入装置输入或通过从数据库接收输入来输入。可选地,本发明的系统包括数据库,所述数据库包括一个或多个治疗以及用于每个治疗的信息,其中这样的信息包括效果模型和/或与治疗目标、体内试验、体外试验结果或临床使用结果相关的信息。优选地,信息将包括变量(例如,X,Y);例如,临床使用的结果会包括针对以治疗T进行治疗的病人的结果(例如,感兴趣事件的发生)和描述病人特征的病人描述符(X)和(Y),其中病人描述符(X)和(Y)是环境型、显型或基因型衍生变量。

[0135] 效果模型在感兴趣事件的发生方面表述治疗益处。期望的治疗效果通常是风险降低或感兴趣的(若干)相反或不需要事件的发生(例如,死亡和/或发病、有关的易感性或指示它的任何参数)的减少,例如可能由疾病造成的情况。在心绞痛的例子中,某人可能想降低胸疼发生的可能性。在这个例子中,使用效果模型,其中Rc是若个体不接收治疗T时这些个体中这个临床事件(胸疼)的频率。在相同时间段期间,在相同但是已治疗的对象中,频率变成Rt。这两个频率之间的关系取决于治疗、疾病和治疗目的,即针对功效选择的感兴趣“事件”(通常是临床标准),例如胸疼、突然死亡、心脑血管疾病情况下的心肌梗塞。

[0136] 感兴趣事件可以是任何期望的可检测事件,包括但不限于任何临床可观察的现象或任何可检测量度(例如,生物标记)或导致临床可观察过程的底层生物机制。该事件可以是如同临床事件(例如,中风、死亡等)是否发生,或任何定量阈值或定性阈值(例如,肿瘤生长、进展或复原、肿瘤体积、新的肿瘤形成、生物标记水平或生物成分水平、可选地在器官中或在循环中、rADCw水平、基因表达、激素水平、生活质量量表评分等)的发生一样那样简单。

[0137] Rt与Rc之间关系的形式由下列方程式表示:

[0138] $Rt = f(Rc, T, x)$,

[0139] 其中T指示其是依赖治疗的,以及X是除了与Rc相关的那些个体特征之外的与Rt相关的个体特征的矢量。X可以是显型或基因型衍生变量。某些可以被个体的环境改变。从这样的关系,导出 $Rc - Rt = g(Rc, T, X)$,这个函数给出绝对益处,就是说,病人(Rc,X)所期望的从T获得的好处。

[0140] 用于导出针对治疗T的基于治疗信息的效果模型的方法将取决于为治疗提供的信息。通常,通过将一个或更多回归方法应用于可用数据可以导出效果模型,其中可用数据包括但不限于,广义线性和非线性回归、逻辑和泊松回归、监督的机器学习算法(例如,神经网络、支持向量机),以及其他方法(响应面建模、多元自适应回归样条函数)。

[0141] 1. 从临床数据导出效果模型

[0142] 在由某些可移植性研究方法或个性化医疗方法示例的一个实施例中,治疗与从临床治疗的使用产生的信息关联。在这个实施例中,被治疗个体的治疗效果(例如,在感兴趣事件的发生方面)可以与未治疗个体的治疗效果作比较;提供来自临床试验的数据(例如,病人描述符和针对每个体的医疗结果)并应用回归技术,以便估计治疗的效果模型,即给出针对群体的每个体的益处 $Rc - Rt = f(Rc, X)$ 的函数。

[0143] 2. 从病理生理学模型导出效果模型

[0144] 在由目标评价方法示例的一个实施例中,通过病理生理学模型的使用对治疗效果

建模。在这样的情况下,治疗信息通常包括关于感兴趣事件发生的可能性的信息。例子包括改变在病理生理学模型中的生物目标,改变代表会促使这种改变的治疗。在待评估生物目标的这个实施例中,代表第一生物状态(例如疾病状态)的未改变病理生理学模型的效果(例如,在感兴趣事件的发生方面)可以与包括所述改变的已更改病理生理学模型作比较,优选地,在真实或虚拟个体群的每种情况下,考虑(若干)变量。接着,回归技术可以被应用于没有治疗时的风险(R_c)和治疗益处(R_t)的二维数据集,以便估计治疗的效果模型,即给出每个个体的益处 $R_c - R_t = f(R_c, X)$ 的函数。在简化情况下,可以通过数学解决描述病理生理学模型的方程组获得效果模型。因此,产生的益处将描述通过改变生物目标预测的益处,允许评估生理作用和生物目标的治疗可能性。

[0145] 3. 从正式治疗模型导出效果模型

[0146] 在由进展监控方法示例的另一个实施例中,为药理学信息是可用或模拟的治疗输入信息。在这样的实施例中,输入药理信息,以及在正式治疗模型中对治疗建模,正式治疗模型包括药理学模型和病理生理学模型以及(若干)变量。在没有治疗情况下的病理生理学模型结果(例如,在感兴趣事件的发生方面)可以与由治疗修改的病理生理学模型效果作比较;接着,回归技术可以应用于没有治疗时的风险(R_c)和治疗益处(R_t)的二维数据集,以便估计治疗的效果模型,即为群体的每个个体给出益处 $R_c - R_t = f(R_c, X)$ 的函数。

[0147] 应当明白,可选地,在使用包括正式治疗模型的方法或系统时的任何步骤,可以执行提供临床数据并利用所述数据修改正式治疗模型的步骤。这样的步骤将通过比较结果和来自临床数据获得的正式治疗模型结果的益处具有确认和改善正式治疗模型精度的效果。这样的步骤可以包括将从正式治疗模型计算的效果模型与从临床数据导出的效果模型作比较。该比较考虑公式和包含的变量。可以探究任何差异。通常假设从正式治疗模型计算的效果模型比从临床数据计算的效果模型更接近现实。该比较专注于包含在从临床数据导出的效果模型中并且不包含在从正式治疗模型导出的效果模型中的变量,或反之亦然。接着,若个体或群体益处的精度被提高和/或若其具有很强的生物相关性,那么这些变量包含在后一模型中并且被集成或者保持在正式治疗模型中。

[0148] 1.2 病理生理学模型

[0149] 在某些实施例中,例如用于目标评估、监控进展、可移植性研究和个性化医疗的某些方法中使用病理生理学模型。

[0150] 优选地,病理生理学模型解释生物机制上全部可用知识或生物机制上可用知识的预期选择部分,其中生物机制引起疾病并且将整合临床可观察结果作为输出。病理生理学模型可以是包括具有或不具有数学、逻辑、数值和/或计算机化仪器的逻辑形式集合的模型,其中数学、逻辑、数值和/或计算机化仪器代表用于描述疾病状态的动态习性的逻辑形式。病理生理学模型优选是疾病模型。在病理生理学模型中表示的过程可以包括任何临床可观察现象或引起临床可观察过程的底层生物机制,无论生物机制自身在临床设置中是否易于测量。过程的非限制性例子包括任何生物过程;药物到受体的结合(包括,例如结合常数);特定化学反应的催化作用,例如酶促反应(包括,例如这种反应的速率);细胞成分例如分子或分子复合物的合成或退化(包括,例如这种合成或退化的速率);细胞成分的修改,例如蛋白质的磷酸化或糖基化(包括,例如这种磷酸化或糖基化的速率);细胞的增殖、活化、运动或迁移或细胞的死亡;任何分子(例如,离子、水、任何化学反应分子,蛋白质等)的流动

及类似过程。

[0151] 图2的块101a到101d表示病理生理学模型,其代表包括定性和/或定量相互作用网络的生物系统,该网络联系生物成分和细胞成分,其中生物成分和细胞成分描述生物过程、器官、组织和/或身体组分。病理生理学模型与个体参数和/或变量以及风险因子关联。风险因子(Y)被汇总到Rc,即感兴趣结果的风险(例如,不良健康事故的频率)中。进一步地,对于Y,个体参数/变量由X表示,其中X是个体内变化性的矢量。因此,X代表除了包含在Rc中的特征之外的个体特征,以及其中X,像Y一样,可以是环境型、显型或基因型衍生变量。

[0152] 病理生理学模型通常包括机械模型。病理生理学模型可以替代地包括经验模型和/或现象模型,或附加包括经验模型和/或现象模型。病理生理学模型的例子包括描述生物过程的模型以及描述生物系统之间的相互作用而不描述底层生物过程的现象模型。

[0153] 应当明白,病理生理学模型可以但是不需要模拟整个人或包含多器官的系统,但是可以模拟至少一个生理过程,例如包含在疾病过程中的步骤或几个步骤。根据应用,只要这样的模拟允许预测事件风险,病理生理学模型可以,例如模拟一个或更多组细胞、组织、一个或更多器官等。

[0154] 在病理生理学模型中表示的生物过程可以包括,例如信号发送和控制通道。这种通道的生物成分包括,例如,主要或中间信号发送分子以及通常表征这些通道的、参与信号发送或控制级联的蛋白质。对于信号发送通道,信号发送分子到受体的结合能够直接影响中间信号发送分子的数量,并且能够非直接影响通道蛋白质的磷酸化程度(或其他修改)。信号发送分子的结合可以通过,例如,影响细胞的转换习性来影响细胞蛋白质的活动。这些细胞蛋白质往往是由信号启动的细胞事件的重要效应器。控制通道,例如,那些控制细胞周期的定时和发生的控制通道与信号发送通道共享某些类似点。这里,多个细胞事件并且常常不间断的细胞事件暂时协调,常常具有反馈控制,以实现结果,例如带染色体分离的细胞分裂。这种暂时协调是控制通道机能的结果,其中控制通道常常由蛋白质在彼此的修改或活化(例如,磷酸化)程度上的相互影响调解。其他控制通道可以包括面对不断变化的环境,能够寻求维持最佳细胞代谢水平的通道。

[0155] 病理生理学模型可以是利用一组数学关系表示生理系统的一组生物过程的数学模型。例如,该模型可以利用第一数学关系表示第一生物过程,以及利用第二数学关系表示第二生物过程。数学关系通常包括一个或更多变量,可以由模型模拟的行为(例如,时间演化)。尤其是,该模型的数学关系能够定义变量之中的相互作用,其中所述变量能够代表生理系统的各种生物成分的水平或活动,以及各种生物成分的组合体或凝聚体表示的水平或活动。模型通常包括影响包含在模型中变量的行为的一组参数。例如,参数代表变量初始值、变量半衰期、速率常量、转换率以及指数。由于实验系统中的可变性,这些变量通常承认值的范围。选择具体值以便给成分和系统提供符合已知约束的行为。因此,模型中变量的行为随着时间而改变。计算机模型包括数学关系中的参数集合。在一个实施中,参数被用于表示固有特征(例如,遗传因子)以及生物系统的外部特征(例如,环境因子)。用于模型中的数学关系可以包括,例如常微分方程、偏微分方程、随机微分方程、微分代数方程、差分方程、细胞式自动机、耦合映射、布尔网络方程、模糊逻辑网络或其组合。

[0156] 运行病理生理学模型将计算感兴趣事件的风险(发生的可能性)并且从这样的计算产生一组输出信息。病理生理学模型会优选地将是病人描述符的描述模型参数的变量

(X) 和 (Y) 和风险关联, 可选地, 其中用于病理生理学模型中的变量的一个或更多个是生物标记, 其中变量 (X) 和 (Y) 是 (若干) 环境型, 显型或基因型衍生变量。接着, 输出信息可以被用于导出针对生物目标的给定改变的效果模型。

[0157] 在例如生物目标评估方法的某些实施例中, 可以执行选择感兴趣生物目标的步骤, 如上述图2的块101b所示。这个步骤可以包括输入, 例如, 经由输入装置接收、输入或者另外指定生物网络的一个或更多改变, 所述改变被表示为潜在治疗T。因此, 指定待评估的改变, 使得然后计算改变生物目标的治疗益处。

[0158] 优选的病理生理学模型基于散漫模型, 如下面进一步描述的。

[0159] 1. 构建模型: 散漫模型

[0160] 在一个方面, 使用散漫模型。散漫模型是在创建计算模型前的步骤, 其是, 例如具有一组微分方程的模型。这样的模型具有适合整合各种级别相互作用的优势, 包括在生物组分级别的生物过程和在组织和/或器官级别的过程。通过整合在组织和器官级别的过程, 病理生理学模型可以用于预测感兴趣临床事件的风险。因此, 散漫病理生理学模型可以解释疾病过程, 即, 其整合上部级别, 包括生理级别。疾病包围复杂现象的几个分层组织级别, 从基因到种群。时间尺度从纳秒到几十年变化, 具有针对性前一尺度的化学相互作用和针对后一尺度的到临床事件的演变。在慢性病中, 例如癌症或动脉硬化, 在分子、细胞、组织和目标器官级别的事件系列花费几十年实现死亡或心肌梗死。鉴于快速出现的科学信息, 因此, 设想模型足够灵活以便整合任何新的相关知识。

[0161] 总的来说, 对疾病建模沿着三个轴发展: 现象或子系统轴、时间轴、整合轴。构建散漫病理生理学模型的第一步是确定对什么建模并如何获得(若干)目标的精确公式, 这是随后修复在构建过程中出现的选择所要求的。进一步的步骤根据每个研究主题改变。但是, 通常构建模型会包括在表格1示出的主要步骤, 虽然这些步骤不需要按照示出的次序执行。

[0162] 表格1

步骤	描述
1	设置目标
2	组建并组织多学科团队
3	组织与体内和体外专家组的联系
4	选择(若干)知识管理工具
5	收集数据
6	编写散漫模型
7	子设置散漫模型
8	选择现象方法或机械方法(或两者)

[0163]

[0164]	9	发现数学解决方案
	10	模型化散漫模型的子集（子建模）
	11	安排计算工具
	12	编写数值解决方案
	13	整合子模型
	14	探究模型的健壮性
	15	简化模型
	16	确认模型
	17	利用模型：“计算机模拟”实验

[0165] 通常, i) 生物过程的建模可以是分段的,对于每个段或子模型,具有清楚识别的输入和输出,以及能够用于确认整体模型的生物标记; ii) 每个段能够在不同于其他级别的复杂性级别被数值地求解; iii) 在建模过程进展的任何时间,子模型能够被更为详细的子模型替代(“插入”原理)。

[0166] 系统病理生理学在选择用于模型的那些相关证据和数据之前,需要收集和分析所有可用证据和数据。它们的不确定性和证据强度被重视和记录。构建病理生理学的模型依赖于“知识基础”,其包括在模型中被认为是既足够合理又重要的证据要素。合并到模型中的证据类型的范围可以是从基础生物学,包括结构生物学中的体外试验结果到传染病学、随机临床试验以及临床调查和成像数据。从科学文献以及试验情况、细胞类型和物种收集实验数据;接着,比较数据并且错误的数据被剔除。由于实验的多样性和观察设置,给定参数的值可以在范围内变化,并且记录由证据的可变性和强度打分。数据通常存储在合并定量、定性和结构信息以及描述其证据强度的得分的数据库中。

[0167] 2. 将散漫模型分成子模型

[0168] 散漫模型通常是汇集疾病的所有组件及其虽然和建模过程的目标足够相关的相互作用的文本和/或图表。这是表1的后来步骤的基础。组件和它们的联系会在最终数学模型中示出。该模型表示为文本,由图表和几个系列规则概述。散漫模型以各种嵌入形式出现:在分子级别、在细胞级别等。

[0169] 在数学建模步骤中,通常整合大量不同知识和数据。解决方案在于通过识别独立子系统将散漫模型分开。这些由其待研究的能力表征并被独立建模为子模型,同时尊重全局系统动态。例如,在急性中风建模过程中,细胞死亡独自被描述为整个过程。可以利用一组示范性规则描述子系统的独立性:i) 潜在生物现象具有已承认的特定机能状态; ii) 具有与其他子系统联系的良好表征的信号(子系统的输入/输出); iii) 其包含至少在体内或体外可测量的生物标记(为了确认模拟结果的目的)。例如,细胞死亡可以被视为具有相对简单输入/输出信号的子系统,例如,钙离子浓度、能量存储作为输入以及能量消耗和最终细胞死亡作为输出。

[0170] 3. 年表和组织级别

[0171] 子系统具有两个其他感兴趣特征:按时间顺序的组件和组织级别。分子级别是较

低级别,而群体级别是较高级别。作为整个散漫模型的关键段,子系统可以沿着两个维度组织:时间轴和组织轴。两个轴都是系列事件的描述符,即,年表和因果关系。作为例子,最近已经提出癌细胞的生长或血管事件的多标度数学模型。Ribba, B. 等人在期刊《生物学理论》(Theor Biol.) (2006) 243:532-541和Dronne, M. A. 等人在《大脑研究》(Brain Res) (2007) 1138:231-42的文献,其公开内容通过引用在此并入。

[0172] 本文提供急性中风的例子(参见图3和图4)。在这个模型中,细胞死亡,首先是由细胞浮肿导致的坏死,这是由于能量匮乏导致异常离子交换的结果。接着,半影区的细胞可能通过完整的细胞凋亡过程死亡。不过,细胞死亡/凋亡后来发生,并且能够持续几天。这些例子显示子系统能够由因果关系连接并且具有不同年表。细胞和组织机械特性正日益被承认从基因转移到组织重新建模范围的许多生物过程的调节因子。细胞弹性是机械信号转导的关键参数,而细胞外基质硬度调节细胞黏附和迁移。众所周知的是环境机械力影响许多细胞功能,例如细胞生长、增殖、蛋白质合成以及基因表达。因此,在组织级别的数学建模会优选整合解释,例如细胞增殖、基因表达和蛋白质合成的不同组织级别的不同子系统。在某些实施例中,建模会整合,例如在分子和基因级别调节的细胞增殖,以及组织压缩和变形的宏观变化。

[0173] 4. 参数估算

[0174] 模型通常是由代数或逻辑函数和参数表征的一系列方程和/或一系列规则。函数的选择取决于系统组件或实体之间的联系或相互作用。参数选择和估算通常遵循三个不同方法中的任意一个或其组合:i)参数值从文献中提取,即,其来源于的实验数据是不可访问的;ii)利用允许拟合模型到数据的统计方法(例如,最大似然性)在一组实验数据上调整参数,和/或iii)安排参数值以允许该模型满足一般的生化、生理或物理-化学规则或期望行为。

[0175] 某人可以以用于模型中每个参数的实验参数值集合为起点,接着移到“合理的”集合。实验或观察集合直接从文献提取。它包括在相似实验设置中已经观察到的值,尽可能地靠近模型嵌入其中的集合。若模型对刺激、正确的休息状态显示生理相关响应,并且如果参数值保持在似乎合理的范围内,则参数被可以认为是“合理的”。根据模型的定性动态和休息特性,这些值不需要是“真实的”值,而是可以被分配在合理范围内。这些特性从包含在散漫模型中并从知识基础中提取的预先指定的规则中产生。因此,知识基础不仅包含实验数据,而且包含全局行为的定性描述。

[0176] 合理集合可以利用概率统计方法或利用确定性方法评估。概率统计方法由以下内容组成:随机选择一组参数并检查其是否导致正确的宏观行为,即,其是否满足代表性知识的一系列规则。利用确定性方法,我们首先创建测量在计算的结果和期望结果之间差异的“距离”,接着我们尝试使该距离最小化。至于图3的离子通道模型例子,规则的基础是:i)存在稳定休息平衡电势;ii)短的(1ms)足够强的施加电流导致动作电势。这两个规则可以转化为数学陈述并且能够由自动程序轻易确认。若测试的集合满足规则,则存储它。在运行结束时,已经测试几千个参数集合,产生几十个合适集合,接着,通过给规则添加更严格标准,例如:i)针对短暂外界刺激期间,可以产生动作电势;下面,应该没有动作电势,上面,细胞被去极化;ii)对于持续长时间外界刺激,产生多个动作电势或重复放电(firing)发生,可以更详细探究这些集合。未知值参数以相同方式管理,即,它们的值是使得模型满足描述

感兴趣生物系统习性的规则的值。

[0177] 5. 模型类型

[0178] 各种模型类型可能是合适的。现象模型被简化到感兴趣现象的包络表示。例如,图3模型中急性中风中的细胞凋亡可以通过随着时间增加到最大值的任何数学方程建模,接着,级别下降并在几天后最终下降到基线。现象模型的主要优势是其简单性。另一方面,机械模型旨在合并尽可能多的系统已知细节。在例如本文描述的评价生物目标的实施例中,机械模型是优选的。在两个替代选择之间的选择通常取决于:i)建模过程的目标;ii)关于该系统信息的可用性;iii)选择的策略。插入原理使得利用现象模型用于子系统是可能的,同时机械建模其他子系统。若后来产生细化子系统的需要,那么现象子模型由具有相同项和输出的机械子模型替代。

[0179] 1.3 正式治疗模型

[0180] 在本发明的某些实施例中,例如用于目标评估、监控进展、可移植性研究和个性化医疗的某些方法,使用正式治疗模型。

[0181] 正式治疗模型包括病理生理学模型和药理模型。正式治疗模型可以通过装配药物动力学(PK)模型、药效学(PD)模型和病理生理学模型来构建。在监控进展(图2的块106c)方法中,作为正式治疗模型的输入提供的PK和PD关联数据可以利用其进展要被监控的治疗(例如,图2的块111)从实验获得。

[0182] 在评估临床结果的可移植性(图2的块106d)的方法中,作为正式治疗模型的输入提供的PK和PD数据可以从科学或医学文献获得,例如,如从利用治疗并且存储在数据库(图2的块111)中的先前研究观察的。

[0183] 在图2的块102a和102b中示出的药理模型例子包括描述药物在病理生理学系统(例如,病理生理学模型)上效果的逐步计算,并且由基于药理学和生理学的一般科学知识的一个或几个方程式执行。药理模型可以包括计算在相关组织中的药物浓度(C_t)的第一药物动力学子模型和利用 C_t 作为输入并且描述药物在病理生理学模型的一个或更多组件上(例如,生物目标)效果的第二药效子模型。可选地,药效子模型可以考虑可以改变药物在疾病机制上的效果和/或副作用的附加因子;可选地,该模型可以考虑指示由药物引起的(若干)生物系统的改变的一个或多个生物标记(I_0)。描述药物在疾病机制上的效果和/或副作用的(若干)最终函数被称为 z 。运行正式治疗模型会计算感兴趣事件的可能性,以及会从这种计算产生一组输出信息。接着,该输出信息可以用于,例如导出针对生物目标的给定改变的效果模型。

[0184] 在图5中示出的正式治疗模型的示范性PK和PD子模型中,药物活动或体内任何种类的治疗可以被分为每个可以被单独建模的四个子系统。唯一的系统入口(输入)是具有每剂的量、服药的定时和累积量的药物投放。输出是期望的临床效果和(若干)副作用。在每个子系统之间,在体内存在药物活动的一个或更多标记,并且其可以被访问以确定:在相关流体中的药物浓度($C(t)$)以及中间标记(生物标记)(图5中的 $I_0(t)$)。 I_0 可以从调解药物在疾病机制上和/或副作用机制中的效果的生物信号获取。不过,在真实医疗实践中, I_0 往往只与临床结果相关。尽管如此,在图5的建模过程中,假设 I_0 描述药物在疾病机制上的效果,就是说,其是调解药物活动模式的信号。在这样的情况下,如下面所给出的, $I_0(t)$ 被称为 z 。每个子系统可以用现象方法或机械方法建模。隔间建模是前者用于药物动力学(PK)子系统的

例子。

[0185] 因此,正式治疗模型链接“计算机模拟的”在给定剂量对终端产品的给药(在临床结果上的效果),允许药量、主要是血液的生物流体中的药物浓度、以及药理活动的(若干)生物标记和遵照给药的、要在单个全局模型中整合并计算的临床效果。

[0186] 因此,每个正式治疗模型可以是处理过程每个步骤的子模型的级联,该过程传播药物的可能活动到中间或最终(例如,临床的)可检测效果(图6)。步骤顺序及其内容可以遵循温格特-佩德森(Vengt-Pedersen)方案(Veng-Pedersen P和Modi NB (1992)在期刊《医药科学》(Pharm Sci);81:925-34的文献)。依次,每个步骤可以被分解为子步骤。每个步骤i或子步骤ij,由输入、输出、将输出链接到输入的数学子模型、(若干)尺度参数 θ_i 以及由 X_j 表述的单个多显性定义;若步骤由子步骤组成,就会有作为子步骤的许多 X ,它们被记录为 X_{ij} ,其中j代表子步骤。步骤i-1的输出是步骤i的输入。因此,在这个简化说明中,虽然该过程在步骤内不是线性的,但是该过程在步骤域(即,步骤之间)中是线性的。可选地,可以使用包括两个或更多连续步骤之间反馈过程的更加真实的模型,使得整体过程不再是线性的。作为步骤被如何构建的例子,细化药物分发(步骤i-2)的情况。来自之前步骤(吸收)的输入是达到系统循环的药量,A。输出是在两次服药之间血液中的平均药物浓度,Cavg。相应的数值

子模型由经典的药物代谢动力学方程给出:
$$Cavg = \frac{A}{T \cdot (1 - e^{-\theta_{22}X_2^{-1}}) \cdot \theta_{21}}$$
 其中,T是服药区间, θ_{21} 和 θ_{22} 是两个模型参数,后者是最大间隙。病人变量是 X_2 ,年龄。最后的步骤给出z的修改值。

[0187] 1.4模拟的个体群

[0188] 在本发明的某些实施例中,例如用于目标评估、监控进展、可移植性研究和个性化医疗的某些方法中,使用模拟的个体群。

[0189] 在图2块的103a到103d中示出的模拟个体群是虚拟群体,例如一组虚拟个体或虚拟个体集。模拟的个体群可以表示或可以不表示真实实验对象群体的群体特征,例如感兴趣的临床群体。因此,模拟的个体群可以被称为虚拟的现实群体,其中构建该群体以表示感兴趣群体的真实样本。这样的样本可以代表,例如在特定地区或国家的一组人,其由健康纳税人覆盖,其是特定治疗的候选人,其在特定年龄段,其具有或易患特定疾病和/或具有指定的生理和/或医疗史等。

[0190] 因此,虚拟现实群体通常会具有趋近真实实验对象样本群体的统计特性或习性的统计特性或习性(例如,平均数,中位数,方差,动态等)。群体中的每个个体与包括(若干)个体参数和/或(若干)变量(X)以及一个或更多风险因子(Y)的病人描述符关联,风险因子(Y)被汇总到Rc,即事件或结果(例如,不良健康事故的频率)的风险中,其中(若干)参数/(若干)变量X是除了包含在Rc中的那些特征之外的个体特征的矢量,以及其中X和Y可以是(若干)环境型、显型或基因型衍生变量。变量可以包括,例如,年龄、性别、种族、任何可测量或可检测变量、(若干)生物标记、病史相关信息、症状、疾病严重度、以前的治疗或同步治疗等。在心脏血管疾病中变量的例子包括典型风险因子,例如心脏收缩压(SBP)和心脏舒张压(DBP)、总胆固醇(TC)和高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、糖尿病(DM)、抽烟状态、重量、身高和血清肌酸酐的值。虚拟群体中的病人描述符还可以来自模型变量和参数,并且可以仅具有非直接生物关联或真实性。在虚拟群体中的所有病人描述符是潜在的生物标记。

[0191] 可以利用来自代表性观测研究的数据和来自人口统计信息源的统计资料构建虚拟的现实群体,该信息源利用用于为心血管疾病研究生成下列群体的下列普通方法。虚拟实验对象的数量是从法国的“统计及经济研究所”(INSEE)获知的,其被固定以重现在例如,35到64岁之间法国人实验对象的年龄和性别的结构。虚拟群体的每个实验对象由其维度是个体相关特征的变量表示,例如年龄、性别以及其他典型心血管风险因子:心脏收缩压(SBP)和心脏舒张压(DBP)、总胆固醇(TC)和高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、糖尿病(DM)、抽烟状态、重量、身高和血清肌酸酐。用于模拟的输入是以性别和年龄分类的,被汇总为平均值、标准偏差和分位数的数据以及每个类别的协方差矩阵。收集的数据与不接收抗糖尿病、降低胆固醇或抗高血压治疗的个体的基线特征相关。这些特征不是独立的;例如,众所周知的是相同年龄组别内,血压与糖尿病和总体胆固醇相关。当必要时,在检查原始变量的正态性并应用数学运算将它们转换为正态分布后,协变量会遵循多元正态分布(MND)。基于MND的算法用于生成SBP、DBP、TC、HDL-C、血糖、血清肌酸酐、体重和身高。均匀的分布被用于将随机年龄分配到期望间隔中的每个虚拟实验对象。

[0192] 此外,在变量从针对要被表示的群体的观察研究不可获得的情况下,这样的变量可以从科学数据(例如,出版物)估计。例如,在前面的例子中,作为风险方程中心血管风险因子是有用的左心室肥大由与复极化异常情况关联的ECG上的高R波定义。取代从目标群体(这里是法国人)中的观察研究获取值,信息从INDANA数据库获取。具有ECG-LVH的概率利用逻辑回归表述为SBP,性别和年龄的函数,以及由此产生的方程用于估算在模拟实验对象中的个体LVH概率。糖尿病患者实验对象是那些具有随机血糖水平为1.26g/1或之上的个体。由于吸烟状态未呈现出与不同于年龄和性别的其他协变量的明显相关性;所以利用二项式分布模拟它,其中是吸烟者的概率由相同类别的原始实验对象中的吸烟状态盛行率表示。接着,这些变量:LVH、糖尿病和吸烟状态被分成二等分。为了使协变量值在生物学上是合理的,具有超出真实分布限的协变量极值的模拟个体被排除。

[0193] 还可以构建模拟的个体群以包括完全虚假个体或部分虚假个体。在这样的情况下,病人描述符X和Y由模型变量和参数定义,其分布和协变差利用模型成分可变性上的所有可用知识创建。在完全虚假个体中,虚拟个体由还没有或不能在真实个体中测量的变量表征或不由这些变量表征。在部分虚假个体中,每个个体由虚假和测量变量的混合物表征,在这些变量之中,也许生物标记的分布从真实个体获得。来自病理生理学模型中的变量和参数组的虚假变量也可以是潜在的生物标记。

[0194] 一旦构造虚拟的现实群体,模拟个体的一致性可以在群体级别测试。例如,在前述例子中,虚拟现实群体中预测的心血管疾病死亡率与法国人统计资料中宣布的心血管疾病死亡率作比较。计算每个模拟个体的致命心血管疾病(CVD)的10年风险。将10年预测死亡率计算为每个年龄-性别类别中100000人的平均风险。生命表方法用于从全国统计资料推断最新的可获得死亡率,以便获得10年估算法国人死亡率。

[0195] 1.5真实个体的病人描述符

[0196] 在本发明的个性化医疗实施例中,如图2的块109中表示的,输入真实个体的(若干)病人描述符。(若干)病人描述符可以包括任何个体参数和/或描述个体的变量。个体参数和/或变量通常包括一个或更多风险因子(Y)和由X表示的参数/变量,其中X和Y可以是(若干)环境型、显型或基因型衍生变量。变量可以包括,例如年龄、性别、种族、任何可测量

或可检测变量(例如, (若干)生物标记)、医疗史相关信息、症状、疾病严重度、之前的治疗或同步的治疗等。心血管疾病中变量的例子包括典型风险因子例如心脏收缩压(SBP)和心脏舒张压(DBP)、总胆固醇(TC)和高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、糖尿病(DM)、抽烟状况、重量、身高和血清肌酸酐的值。

[0197] 1.6 可选的数据存储组件

[0198] 本发明的系统可以可选地包括任何数量的数据存储组件。虽然可以从系统之外的数据存储装置和/或数据库接收输入,或除此以外从任何其他合适源通过使用通信装置接收输入,或在输入装置上输入,但是应当明白数据存储装置和/或包括输入信息的数据库也可以形成本发明系统的一部分。数据存储装置和/或数据库可以包括,例如,包含来自科学实验或出版物的信息的知识数据库,包含来自药品的科学实验信息(例如,PK或PD数据)的进展数据库,包含来自治疗临床使用的数据的临床数据库,和/或包含病人信息(例如,变量(X,Y)、任何其他信息)的病人描述符数据库。在一个实施例中,该系统包括数据存储装置和/或数据库,其中所述数据库包括多个治疗(T),其中每个治疗(T)与效果模型关联。

[0199] 1.7 计算治疗的益处

[0200] 根据本发明的使用,会采用不同方法,利用前述的治疗输入、针对个体或群体的输入和效果模型计算治疗益处。将治疗益处计算为没有治疗时的风险和X的函数涉及将效果模型应用于个体或模拟的个体群。根据特定应用,计算治疗益处可以包括但不需要要求累加事件数量。例如,可以通过指示存在或不存在针对个体或群体中每个个体的感兴趣事件发生的概率(Rt),输出治疗益处。在另一个例子中,例如,当在个性化医疗方法中要给用户显示治疗益处时,显示可以包括图表输出,比如具有在一个轴上的Rt和在另一个轴上的Rc的图。在其他实施例中,由治疗避免的事件数量被累积并输出为图形;这样的图形对于比较目的是有用的,例如比较不同生物目标的改变的益处,比较药物的不同治疗方案的益处。

[0201] 1. 计算BAtp

[0202] 在个性化医疗实施例中,该方法包括通过将效果模型应用到输入的病人信息,为个体病人计算治疗期待益处(BAtp)的图2的块105e中示出的步骤。某人从效果模型导出函数Rc-Rt,该函数给出利用治疗T的个体病人的期待益处,其中Rc=f(Y)以及Rt=g(Rc,X),Y和X是和与疾病关联事件的风险和治疗功效强度中的任意一个或两者过程有关的病人描述符。因此,Rc-Rt=h(Y,X)。效果模型函数从临床数据导出(图2的块110),或从治疗T的正式治疗模型到从中提取病人的群体或其虚拟现实群体(PVR)的应用获知,如图2中块104d之上的虚线所示。病人描述符Y和X的值输入到该函数中,其给出BAtp=Rc-Rt。

[0203] 2. 计算NEc

[0204] 在本发明的某些实施例中,例如用于目标评估或使用未改变的病理生理学模型的监控治疗的某些方法中,该方法可以包括计算在未给予治疗的模拟个体群中观察到的感兴趣控制事件的数量,称为事件控制数量(NEc)的步骤。图2的块105a示出NEc。根据未改变的病理生理学模型,使用计算NEc的步骤。相应的事件数量通过合计整个虚拟群体的事件发生的概率获得,其中该概率通过将病理生理学模型应用到群体的每个个体来计算。

[0205] 通过将病理生理学模型应用到模拟个体群的每个个体上计算不良健康事件的个体风险(Rc)来计算NEc,合计群体的所有个体,以及可选地延伸到母群体,以便获得由群体中感兴趣疾病导致的事件数量。通过对考虑病人描述符做出分布的另一个虚拟群体采样,

获得针对NEc的置信区间。解释模型可变性和参数可变性的任何其他方法可以被类似用于计算NEc置信区间。

[0206] 3. 计算NEA

[0207] 在本发明的某些实施例,例如用于目标评估的某些方法中,该方法可以包括计算由于(若干)生物目标或病理生理学模型中其他感兴趣组件的改变避免的事件数量(NEA)的步骤。图2的块105b示出NEA。

[0208] 在图2中,通过应用与目标或目标组合的改变关联的效果模型到模拟的个体群或具有适当模式的另一个模拟的个体群,合计群体的所有个体以及可选地延伸到母群体,计算NEA以便获得在给定(若干)生物目标的改变的情况下避免事件的预测数量,其中效果模型可以如上所述从病理生理学模型导出。因此,该步骤允许计算由群体中感兴趣的已改变疾病过程(由生物目标的改变导致的)导致的避免事件的数量。通过对考虑病人描述符进行分布的另一个虚拟群体采样,获得用于NEA的置信区间。解释模型可变性和参数可变性的任何其他方法可以被类似用于计算NEA置信区间。

[0209] 4. 计算NEAt

[0210] 在本发明的某些实施例,例如用于监控进展或可移植性研究的某些方法中,该方法可以包括计算由于感兴趣治疗造成的避免事件数量(NEAt)的步骤。图2的块105c和块105d示出NEAt。

[0211] 通过将与治疗(例如,开发中的药品)关联的效果模型应用到模拟的个体群,合计群体的所有个体以获得期望来自治疗的避免事件数量,计算NEAt。在例如用于监控进展或可移植性研究的某些方法的实施例中,效果模型如上所述从正式治疗模型导出。在例如临床信息可用于治疗的可移植性研究的其他实施例中,效果模型如上所述从临床数据导出或更新。接着,可以以任何合适方式和任何合适形式输出针对群体或个体的治疗益处,包括但不限于输出或转移到数据存储装置、处理器或显示装置,其中治疗益处作为没有治疗时的风险的函数。通过对考虑病人描述符进行分布的另一个虚拟群体采样,获得针对NEAt的置信区间。解释模型可变性和参数可变性的任何其他方法可以被类似用于计算NEAt置信区间。

[0212] 1.8 用于使用治疗益处预测的过程

[0213] 在上一节计算的治疗益处可以用于各种可选的附加方法中,其中治疗益处作为没有治疗时的风险和变量(X)的函数。可以由用户在附加方法中输出和使用在上一节计算的治疗益处,例如通过向用以实施附加方法的另外的系统传递治疗益处。在其他实施例中,任何附加方法可以形成系统的一部分并且作为本发明方法的进一步步骤实施。

[0214] 1. 目标评估方法

[0215] 图2的块106a示出目标评估方法。目标评估方法可以包括选择生物目标或目标的组合(或者病理生理学模型的其他组件),生物目标或目标组合的改变导致益处,通常情况下是具有改变的事件数量极大小于无改变的事件的数量。在一个例子中,评估多个生物目标;在这样的实施例中,为多个生物目标计算益处,并且,若一个生物目标的改变引起的益处大于来自所述多个生物目标中另一个生物目标的改变的益处,则从所述多个生物目标中选择该生物目标。

[0216] 在一个实施例中,目标评估方法可以包括,将针对生物目标或目标组合(或病理生

理学模型的其他组件)的改变的事件数量和利用已知(例如,投入市场的)治疗的事件数量作比较。可选地,该方法进一步包括选择其改变引起的益处大于来自已知治疗的益处的生物目标。

[0217] 在一个实施例中,该方法可以包括选择生物目标或生物目标组合或使避免事件数量最大或可选地通过已知治疗或药物目标另外提供益处(附加的避免事件)的其他组件。

[0218] 该方法可以进一步药物选择的步骤,如图2的块106b中所示。在这个步骤中,例如,直接或间接模仿或促使生物目标或目标组合(或者病理生理学模型的其他组件)的改变的药物被评估。这样的药物在科学知识(例如,文献)中、从实验中或从计算机实施的药物发现或药物设计方法中可以是已知的。可选地,药物可以是前述(若干)生物目标的配体。该步骤包括选择具有改变生物目标或目标组合的可能性的药物。该方法可以进一步包括将针对选择药物的药理信息输入到正式治疗模型中;可选地,该方法进一步包括在本发明的进展监控方法中监控药物开发。

[0219] 2. 进展监控方法

[0220] 图2的块106c示出进展监控方法。监控进展可以通过将治疗进展引起的结果输入到正式治疗模型而被用于治疗进展过程的任何步骤或每个步骤,使得可以估算治疗T的益处的预测。有利地,根据本发明的益处预测可以被重复为引起的结果并整合到模型中,并且因此更新益处预测。该方法通过更新在给定治疗T上的累积证据情况下的避免事件数量,在优化关于是否继续进展的决定中是有用的。在另一方面,利用该方法获得的信息(例如,病人描述符(例如,生物标记),疾病参数或治疗描述符)对治疗益处的影响)可以被用于设计调查治疗效果的新实验,从而减少由关于避免事件数量的置信区间给出的不确定性。

[0221] 3. 可移植性研究方法

[0222] 图2的块106d表示可移植性研究方法和生物标记评估方法。探究治疗T的临床试验结果的可移植性,例如在治疗T上市或测试之前,涉及估算群体描述符(病人的描述符,例如,变量Y和X),以便确定和/或识别能够改变效果模型和/或避免事件数量的描述符。该估算通常还会考虑效果模型的改变量和/或由于给出的描述符或描述符组合引起的避免事件数量。该方法还可以用于估算群体中的治疗T的益处,该群体的特征或数量与用于治疗T的信息被用作其输入的第一群体不同。

[0223] 4. 生物标记评估方法

[0224] 图2的块106d还表示生物标记识别和评估方法。为治疗T识别或评估生物标记涉及估算群体描述符(病人的描述符,例如,变量Y和X)以确定和/或识别确定Rc值的描述符或和/或对于治疗T能够改变效果模型和/或避免事件数量的的描述符。估算通常还会考虑由于给出的描述符或描述符组合引起的效果模型的改变量和/或避免事件数量。因此,该方法可以用于估算生物标记的影响或用于识别生物标记,其中所述生物标记影响在用于治疗T的信息用作输入的、特征或数量与第一群体相同或不同的群体中的治疗T的益处。该方法还可以用于估算预测疾病(例如,疾病状态、疾病进展等)的生物标记的影响或识别预测疾病的生物标记。

[0225] 5. 个性化医疗方法

[0226] 图2的块106e示出基于BAtp的计算的个性化医疗方法,BAtp是针对个体的利用治疗(T)的预测益处。优选地,一起提供BAtp与其置信区间。个性化医疗包括基于治疗描述符

(例如,剂量、服用间隔、盖仑配方等)和病人描述符,即变量X和风险因子Y,预测一个或优选的多个可用治疗的益处。优选地,这些方法会指示适合病人的一个或更多治疗。有利地这些方法会包括根据治疗的预测益处对治疗排名,可选地预测益处进一步作为治疗的成本和/或严重不良效果风险的函数;可选地,通过将病人的X值和风险因子值整合到正式治疗模型中计算益处;可选地,针对相关益处的阈值可以通过利用从正式治疗模型和逼真的虚拟群体生成的效果模型,限制整个群体费用来计算。

[0227] 在一个实施例中,个性化医疗方法包括基于病人描述符,即变量X和风险因子预测多个可用治疗的益处,并根据预测益处选择适合病人的治疗,其中预测益处作为成本(例如,针对选择的可接受成本)和严重不良效果的类似风险的函数。通过将病人的X值和风险因子值整合到效果模型中计算益处;针对相关益处的阈值可以利用从临床试验数据计算的效果模型或由正式治疗模型和逼真的虚拟群体生成的效果模型,通过限制整个群体费用来计算。

[0228] 在一个实施例中,个性化医疗方法包括基于病人描述符,即变量X和风险因子预测来自多个可用治疗的益处,以及根据预测的益处,可选地考虑严重不良效果的风险选择适合病人的治疗;通过将病人的X值和风险因子值整合到效果模型中计算益处。

[0229] 2.0输出和显示

[0230] 2.1示例输出途径

[0231] 在标题为“计算治疗的益处”的节中计算的治疗益处可以以任何合适方式和任何合适形式输出,包括但不限于输出到另外的计算机系统或输出到显示设备,其中所述治疗益处作为没有治疗时的风险和变量X的函数。

[0232] 输出和显示的不同形式可以对应于不同输出要求。例如,保健支付者会需要包括不治疗病人的成本和/或治疗病人节省的成本的输出。保健支付者会需要比较不同治疗的益处的输出,该输出显示针对在给定约束下治疗的病人的阈值S,约束例如是每个治疗或每个疾病的预算。保健支付者或药物开发者会需要包括和/或评估在感兴趣模拟群体中的治疗益处的输出,或比较感兴趣群体的输出。正在评估被药物作为未来目标的生物目标的研究者或药物开发者可能需要包括改变的排名列表或未排名列表,以及针对每个改变或生物目标或治疗目标的NEA的输出。

[0233] 在一个例子中,排名或未排名的治疗列表可以和其针对个体的群体中每个治疗的避免事件数量,可选地和其置信区间一起返回。在第二途径中,可以使用等级评定方法。例如,可以根据NEA或每个避免事件的成本或目标群体的大小(即,在针对给定预算的阈值之上的个体数量)对治疗分级。当应用于目标或药物发现方法时,该输出可以包括根据,例如生物目标的NEA的生物目标排名列表。

[0234] 输出的接收者,例如医师、实验室工作人员、研究者、药物开发者或保健支付者可以定义分级/排名的方法。接着,接收者具有确定列表上阈值点的机会,其确定个体的模拟群中哪个个体接收或不接收治疗。

[0235] 输出可以是任何合适类型。通常,字母与数字输出允许,例如,给用户提供避免事件的数量和/或基于避免事件数量的成本图形,或提供是否治疗病人的指示。本文的表2示出一个例子,其比较在现实法国人群体中高血脂的治疗,为几种抑制素药物显示NSE、单位成本、相关风险、风险阈值等。因此,风险阈值S定义群体中已经接收每个治疗的群体。

[0236] 在一个实施例中,用作输入的病人描述符利用个体的年龄、性别、种族、生物标记、药物治疗以及以前的病史描述多个个体中的每一个。对于每个个体,该方法用于计算结果(例如,降低心肌梗死的机会),作为治疗结果的成本差异,治疗成本(例如,药物、测试和探望),以及不治疗的成本(MIs、中风等)。排名可以被用于处理将接收在花费的每个货币单位上最有改善成果的个体。在实施例中,治疗将接收在每个花费的美元上最有改善成果的个体。医疗干预的例子是但不限于,血压、血糖控制、抽烟、体重损失、血液检查以及个案管理(例如,对于充血性心脏衰竭)。

[0237] 其他途径的例子包括根据变量X,例如显著的生物标记或病人描述符,或在避免事件数量上具有效果的治疗描述符显示和/或排名。

[0238] 可选地,与平均(虚构)病人相对应的模拟个体通过以任何方式对贯穿虚拟现实群体或感兴趣群体的病人描述符进行平均化生成,从而说明与益处大小关联的病人描述符,其中该群体的所有个体接收治疗。

[0239] 可选地,用户可以运行针对多个治疗T的病人模拟,并且以图形的形式显示病人将接收的针对所述多个治疗中每个的益处,该益处与如果病人未接收任何药物治疗(或以参考治疗进行治疗)时将接收的结果作比较。这样的显示会说明用于为病人实现的针对每个治疗的益处。

[0240] 2.2图形显示例子

[0241] 在一个实施例中,针对感兴趣群体的治疗益处可以以图形输出呈现。用户可以在个体的模拟群中为治疗T运行模拟并显示通过应用方法为这个群体实现的益处。可选地,可以在群体内呈现和识别一个或更多个体病人,以便说明病人与群体相比接收的益处。

[0242] 在一个例子中,群体中或针对个体病人的治疗益处被显示为在图中具有轴R_t和轴R_c的散点,如图19所示,针对利用伊伐布雷定的治疗益处。以这种方式的结果图形显示特别有效,因为这两个轴示出治疗的定量效果。图形显示在针对医师和/或病人的个性化医疗中也是有用的,以说明病人落入在群体内的地方,例如,病人是否在具有更高治疗益处的组内,或病人是否低于阈值S。

[0243] 3.0功能概述

[0244] 3.1可移植性探究1

[0245] 本发明可以用于探究治疗T的临床结果(例如,临床试验,来自标准临床实践)到不同病人群体的可移植性,例如,在将治疗T上市应用到个体群中之前。

[0246] 图7示出根据本发明的这种估算可移植性的方法。在这个实施例中,估算跨个体群的临床结果可移植性。生成描述利用治疗(T)获得治疗益处(R_c-R_t)的效果模型,其中治疗益处(R_c-R_t)被描述为风险R_c(例如,健康事件发生的风险)和变量(X)的函数。接着计算作为在模拟的感兴趣个体群中风险的函数的治疗益处,为群体产生避免事件数量(NEAt)。

[0247] 接着,可以输出在模拟群体中的治疗益处,并且例如,显示它。该信息可以用于评估群体描述符(病人的参数和变量X)在效果模型和/或避免事件数量上的贡献。例如,用户可以修改模拟群体的群体描述符,重新计算NEAt,以及评估该修改对NEAt是否有效果。在一个实施例中,该系统可以经配置用于计算和/或显示在多个模拟的个体群中的NEAt,使得用户可以识别最合适的模拟个体群,或由该系统计算并显示最合适的模拟个体群。

[0248] 这个配置还具有如下优势:通过将治疗益处转换到感兴趣群体(例如,全国保健系

统内的群体,由保健支付者覆盖的群体)、用户可以考虑用于群体治疗的可用全部资源(例如医疗产品的金融、数量)、或更典型地群体内的特定健康条件的全部资源、或针对特定群体内的特定治疗的全部资源。用户还可以考虑,例如严重副作用的风险。通过在群体之中划分资源,用户可以估算治疗失去其增加益处时的阈值。因此,用户可以设置,例如与没有治疗或替代治疗的替换物作比较,治疗不再有益处时的益处阈值水平(利用个体的参数和变量X以及风险因子计算的)。

[0249] 块701表示提供或生成模拟个体群的步骤。将结合块704中生成的函数使用模拟的个体群,并且应当明白块701可以被放置在块704之前或之后。群体中的每个个体与个体描述符(X)和(若干)风险因子Y关联。描述符(X)和(若干)风险因子Y可以根据任何方式指定,以便表示其中治疗待估算的群体。通常,从关于感兴趣群体的特征的之前研究702(例如,从科学和医疗文献,如可以由数据库提供等)可获得的数据获取个体参数(X)和(若干)风险因子Y并且它们包含在效果模型704中。

[0250] 在块704,从临床结果的数据库703接收临床结果并且进行存储,以及为群体中的个体生成描述感兴趣结果(例如,不良健康事件的频率)的风险的(若干)函数,其中所述感兴趣结果的风险被描述为个体参数(X)和变量以及风险因子(Y)的函数。通过利用从703接收的临床结果,并且比较处于治疗中或没有处于治疗的个体,以及导出将事件发生次数描述为Rc和X的函数,生成上述函数。由此产生的函数评估可能治疗的效果模型,即给出针对群体的每个个体的益处Rc-Rt=f(Rc,X)的函数。

[0251] 在块705,通过应用在块704中生成的函数到个体的模拟群701并且合计事件次数,合计以药物治疗的块701的模拟群中避免事件发生的次数(NEAt),块704中生成的函数将个体以药物进行治疗时的感兴趣结果的风险描述为个体参数(X)和变量以及风险因子(y)的函数。结果表述为模拟群体中的事件发生次数(NEAt),利用公式 $NEAt = \sum (Rci - Rti)$ 计算。

[0252] 显示药物治疗的益处的指示器。给用户显示指示器可以包括显示NEAt。显示格式的例子在表格2中示出。

[0253] 块706表示该信息评估群体描述符(病人的参数以及变量X和Y)在效果模型和/或避免事件数量上的贡献的可选进一步运用。例如,用户可以修改模拟群体的群体描述符,重新计算NEAt以及估算该修改对NEAt是否具有效果。

[0254] 在一个实施例中,该系统可以经配置以计算和/或显示在个体的多个模拟群体中的NEAt,例如,使得用户可以识别个体的最合适模拟群体,或由该系统计算并显示最合适模拟群体。

[0255] 预测在法国的由他汀类药物避免的发生(死亡)次数

[0256] 可移植性研究的简化例子实施如下。利用从来自美国、亚洲、英国和其他国家的病人中获得的临床数据导出的效果模型,在模拟个体的群体中预测不同他汀类药物在防止死亡方面的功效。极少法国病人包含在其中。该研究的目的是为了更好识别在法国用他汀类药物治疗的目标群体,并且比较不同他汀类药物的功效。

[0257] 进行和不同他汀类药物相关的科学文献中识别的91个临床试验的荟萃分析/元分析。通过回归为每个他汀类药物生成基于效果模型的函数,该函数将用药物治疗的益处(Rt)描述作为在风险Rc(例如,死亡率的风险)中聚集的风险因子Y的函数。

[0258] 接着,利用效果模型计算作为在感兴趣个体的模拟群中风险的函数的用药物治疗

的益处。利用与法国人群体对应的参数构建个体的模拟群。法国人虚拟现实群体整合法国已知传染病和变量之间的相关性,以便随着传染病信息演变提供法国人群体的逼真表示。针对该群体的避免事件数量(NEA)利用下列公式计算:

$$[0259] \quad NEE = \int_s^1 g(Rc, x) f(Rc) dRc$$

[0260] 其中, $f(Rc)$ 是法国人群体中风险的分布(在这个例子中是代表它的模拟群体),而 s 是阈值,在该阈值之上,资源(所有他汀类药物的保健预算)对于待治疗个体是充足的。

[0261] 基于每个他汀类药物的成本,以及通过应用外部约束,在这个例子中是归属或可归属用于心血管疾病预防的金融资源,可以对不同他汀类药物的功效排名,以便识别与每个他汀类药物对应的个体的目标群。

[0262] 结果下面的表格2中示出。研究所考虑的时间段是一年。用于他汀类药物的保健预算是每年十亿欧元。RR是汇总他汀类药物的效果模型的相对风险,在这个例子中,发现该效果模型是线性相乘模型。阈值 s 由迭代计算定义,使得总治疗成本与保健预算相对应。也示出每个避免事件(死亡)的成本。结果,通过考虑NEA和每个避免事件节省的成本,可以估算他汀类药物的功效。

[0263] 表格2

药物	单位成本(欧元)	RR	风险阈值“S”	NEA	每个避免事件的成本	目标群体的大小
他汀类药物 K	3 55.04	0.88	0.00505	262 +/-12	382 245	282 076
他汀类药物 Y	4 84.37	0.88	0.00568	214 +/-12	465 036	205 458
他汀类药物 G	159.07	0.72	0.00378	753 +/-5	111 720	528 855
他汀类药物 M	357.03	0.98	0.00506	33 +/-21	3 034 993	280 522

[0265] 3.2生物标记的评估1

[0266] 本发明可以用于识别和/或评估生物标记,例如,疾病的生物标记,例如,表示疾病状态,疾病进展的生物标记等,和/或治疗的生物标记,例如,表示治疗(T)的益处的生物标记。

[0267] 在一个实施例中,评估或识别生物标记的系统和方法遵循在本文中估算可移植性方法的上下文中所讨论的图7所示的一般配置。

[0268] 通常,通过估算群体描述符(病人的参数和变量)在效果模型和/或避免事件数量上的贡献来评估生物标记。修改效果模型和/或避免事件数量的变量可以被指定为生物标记,例如疾病的生物标记或治疗益处的生物标记。

[0269] 例如,该系统和方法通常包括:

[0270] (a) 提供一个或多个真实或模拟治疗(T),其中每个治疗(T)与效果模型函数关联,例如,通过接收该函数与治疗识别符作为输入,或在从关于治疗的输入信息导出该函数的步骤中,优选地,该函数将治疗益处(Rc-Rt)描述为依赖于变量(Y)以及变量(X)的,没有治疗时的风险(Rc)的函数,其中变量(X)是除了包含在没有治疗时的风险(Rc)中的特征之外的个体特征的矢量,以及其中所述变量(X)和(Y)可以是(若干)环境型,显型或基因型衍生变量;

[0271] (b) 为一个或更多个体(例如,个体的模拟群)提供病人描述符,其中,每个个体与风险(Rc)和变量(X)关联;以及

[0272] (c) 为所述个体的一个或更多所述治疗T计算治疗益处(Rc-Rt)。

[0273] 接着,该系统可以为所述(若干)个体输出(例如,给用户显示)治疗益处(Rc-Rt)的指示器。接着,该用户可以为一个或更多个体估算变量在治疗益处(Rc-Rt)上的影响。与治疗益处指示器关联的变量可以被指定为生物标记。

[0274] 替代地,计算机实施系统可以经配置以直接估算生物标记。在这个配置中,该系统可以为一个或更多个体估算变量在治疗益处(Rc-Rt)上的影响,以及输出对应于一个或更多变量的识别符,可选地,连同它们在治疗益处上影响的指示器,或根据任何预定义标准(例如,最小效果,与治疗益处阈值相关的效果)。与治疗益处指示器关联的变量可以被指定为生物标记。

[0275] 优选地,估算变量在治疗益处(Rc-Rt)上的影响会包括生成具有不同病人描述符的个体群,其中,描述符和/或它们值的基本所有组合被表示,以及确定哪些参数与增加的治疗益处关联。

[0276] 在一个实施例中,影响治疗益处的变量是第二变量X,生物标记被确定为表示对治疗(T)的响应的生物标记。

[0277] 在一个实施例中,影响治疗益处的变量是第二变量Y,生物标记被确定为表示没有(独立于)治疗(T)的疾病的生物标记。例如,生物标记可以表示疾病状态、进展、严重度等。

[0278] 可选地,该方法进一步包括进行试验以检测来自病人,例如真实人的生物样本中的生物标记。这样的检测步骤可以用于获得关于为生物标记观察的值并被整合到本发明的系统和方法中作为病人描述符的数据。在另一方面,该检测步骤可以评估接收治疗(T)的病人。例如,生物标记可以被确定为特定细胞或生物成分的存在或水平(例如,基因多态性或等位基因的存在;组织中的蛋白质水平),以及在从真实病人获得的生物样本中进行体外试验,该试验被设计用于检测这样的生物成分。

[0279] 如图7所示,生成将治疗(T)的治疗益处(Rc-Rt)描述为风险Rc(例如,健康事件发生的风险)和变量(X)的函数的效果模型。计算感兴趣个体的模拟群中作为风险的函数的治疗益处,为群体产生避免事件数量(NEAt)。接着,可以输出并且例如显示在模拟群中的治疗益处。该信息可以被用于通过评估群体描述符(病人的参数和变量X)在效果模型和/或避免事件数量上的贡献来估算变量。有利地,用户可以修改模拟(或真实)群体的群体描述符(或仅选择某些群体或具有特定描述符的群体的某些成员),重新计算NEAt,以及估算该修改对NEAt是否有影响。例如,导致针对群体的NEAt增加的、包含在变量X中的群体描述符可以被识别为与正响应关联的生物标记,其中正响应是对治疗(T)做出的正响应。与NEAt上的影响

相关的那些描述符可以被指定为生物标记。当生物标记与变量Y关联时,生物标记被可以指定为预测疾病(例如,疾病状态,进展,严重度等)的生物标记。当生物标记与变量X关联时,生物标记可以被指定为预测对治疗(T)的响应的生物标记(例如,表示治疗之后的疾病状态、处于治疗下的进展、症状的严重度或改善,或者处于治疗下的任何其他疾病参数,等)。但是,既然Rc-Rt和避免事件数量NEAt与Rc相关,所以来自Y的生物标记也可以预测将对治疗做出响应的病人。

[0280] 有利地,与变量X关联的这种生物标记可以被指定为预测是治疗(T)的响应者的病人的生物标记。可选地,该方法包括确定或提供治疗益处(Rc-Rt)的阈值,以及为所述群体估算变量在治疗益处(Rc-Rt)的阈值上的影响。当生物标记与变量X关联时,生物标记被指定为预测对治疗(T)的响应的生物标记。当生物标记与变量Y关联时,生物标记可以被指定为预测对治疗(T)的响应和疾病状态的生物标记。

[0281] 在一个实施例中,该系统可以经配置以计算和/或显示在个体的模拟群中的治疗益处或NEAt,使得用户可以识别对治疗益处具有明显影响的描述符,或由系统计算并显示。在一个实施例中,这样的描述符(即,生物标记)与识别符(例如,基因或蛋白质的名称等)关联,以及输出该识别符,优选地显示。

[0282] 块701表示提供或生成个体的模拟群的步骤。个体的模拟群体将结合在块704中生成的函数使用,并且应当明白,块701可以放置在块704的前面或后面。群体中的每个个体与个体描述符(X)和(若干)风险因子Y关联。描述符(X)和(若干)风险因子Y可以根据任何方式指定,以便表示其中待估算治疗的群体。通常,个体参数(X)和(若干)风险因子Y从之前的研究702(例如,从科学和医疗文献,如可以由数据库提供等)可获得的数据获得并包含在效果模型704中,其中之前的研究702是关于感兴趣群体的特征。

[0283] 在块704,从临床结果的数据库703接收临床结果并将其存储,以及生成描述感兴趣结果(例如,不良健康事件的频率)的风险的(若干)函数,其将感兴趣结果的风险描述为个体参数(X)和变量以及风险因子(Y)的函数。上述函数是通过如下步骤生成的:利用从703a接收的临床结果,并比较处于治疗或不处于治疗的个体,以及导出将事件发生数量描述为Rc和X的函数的函数。由此产生的函数估计潜在治疗的效果模型,即给出针对群体的每个个体的益处Rc-Rt=f(Rc,X)的函数。

[0284] 在块705,通过将在块704中生成的函数应用到个体的模拟群701并合计事件的数量,合计块701的用药物治疗的模拟群体中的避免事件的发生数量(NEAt),其中块704中生成的函数将当个体以药物治疗时感兴趣结果的风险描述为个体参数(X)和变量以及风险因子(Y)的函数。该结果被表述为在模拟群体中事件发生的数量(NEAt),利用公式 $NEAt = \sum (Rci - Rti)$ 计算。

[0285] 块706表示评估群体描述符(病人的参数和变量X和Y)在效果模型和/或避免事件数量上的贡献。例如,用户可以修改模拟群体的群体描述符,重新计算NEAt,以及估算该修改对NEAt是否有影响。在一个实施例中,本发明的系统自动修改群体描述符,并重新计算治疗益处以及输出,优选地显示描述符的识别符,这些描述符的修改影响治疗益处。因此,对NEAt产生影响的病人描述符可以被识别为生物标记。生物标记的测量可以在选择以治疗(T)进行治疗的目标群体时运用,例如,像在临床试验中。

[0286] 3.3病理生理学在可移植性探究和生物标记评估中的运用

[0287] 本发明还可以用于探究针对不同病人群体的治疗T的临床结果(例如临床试验,来自标准临床实践)的可移植性,例如在将治疗T在一个个体群(图8)或几个群体(图8bis)中投放市场前。该方法还可以用于模拟临床试验。该方法在预测目标群体中治疗T的益处是有用的,例如,确定该治疗与没有治疗或替代治疗相比是否是有益处的,确定该治疗是否符合成本效益的等。该方法还可以用于识别可以用作生物标记的病人变量(描述符),如在(b)部分中详细说明的。

[0288] (a) 试验的可移植性和模拟

[0289] 图8示出根据本发明估算可移植性的第一方法。在估算跨个体群的临床试验结果的可移植性的这个实施例中,在针对感兴趣治疗的临床前进展和临床进展期间运行的试验结果和病理生理学模型被用作药物体内药理和药物对病理生理学模型的影响的模拟(正式治疗模型)的输入,以最终获得描述药物效果(例如,事件发生数量)的函数。应当明白在某些实施例中,临床试验结果或病理生理学模型可以单独用作输入的唯一源,或者二者都可以用作输入源。该函数将利用药物治疗的益处描述为风险Rc(例如,健康事故发生的风险)和变量(X)的函数。接着,为感兴趣个体的模拟群计算作为虚拟群体中病人描述符的函数的用药物治疗的益处,为群体产生避免事件数量(NEAt)。来自模拟的输出给出治疗和调节NEAt的病人描述符。

[0290] 接着,可以显示治疗益处。该信息可以用于评估群体描述符(病人的参数和变量X)对效果模型和/或避免事件数量的贡献。例如,用户可以修改模拟群体的个体描述符,重新计算NEAt以及估算该修改对NEAt是否有影响。

[0291] 在一个实施例中,该系统可以经配置以计算和/或显示在个体的多个模拟群中的NEAt,使得用户可以识别个体的最合适模拟群,或由系统计算并显示(参见图8bis)。

[0292] 接收、存储和提供来自药物上可用证据的输入到药理模型801,其中所述输入包括在动物模型和人类中的药物暴露802,例如来自候选药物的实验结果,已经在临床试验中测试的药物,上市的治疗。输入通常包括以每剂量的量、服用定时和累积量描述服药的信息,以及在临床使用中观察的药物的药物代谢动力学和药效动力学信息。

[0293] 药理模型801包括描述药物对如图5中所示的病理生理学系统(例如病理生理学模型)的效果的逐步计算。描述药物对疾病机制和/或副作用的影响的(若干)最终函数被称为z,并输入给块803。

[0294] 块803表示提供或生成病理生理学模型的步骤,该模型自身已经从科学信息源接收数据,并且通常利用存储在数据库中的例如来自科学出版物的实验结果已经被生成(块804)。药理模型的输出在病理生理学模型中被处理,产生正式治疗模型。病理生理学模型通常描述疾病机制。病理生理学模型与个体参数和/或变量以及风险因子关联,因此提供个体参数和/或变量以及风险因子。风险因子被汇总到Rc中,即感兴趣结果的风险(例如,不良健康事件的频率)。个体参数/变量由Y和X表示,其中Y和X是个体间可变性的矢量。因此,X表示除了包含在Rc中那些特征的个体特征,以及其中X可以是(若干)环境型,显型或基因型衍生变量,而Y表示包含在Rc中的个体特征,以及其中Y类似地可以是(若干)环境型,显型或基因型衍生变量。正式治疗模型会计算在具有不同因子Rc和X的(若干)个体中发生感兴趣事件的可能性。

[0295] 块805表示提供或生成个体的模拟群的步骤。个体的模拟群会结合在块806中生成

的函数使用;结果,应当明白块805可以放置在块806的前面或后面。群体中的每个个体与个体参数(X)和(若干)风险因子Rc关联。参数(X)和(若干)风险因子Rc从病理生理学模型803获得。

[0296] 块806表示为群体中的个体生成描述感兴趣结果的风险(例如,不良健康事件的频率)的函数的步骤,其将所述感兴趣结果的风险描述为个体参数(X)和变量以及风险因子(Y)的函数。通过如下步骤生成该函数:利用病理生理学模型803的输出并比较在没有施用药物时病理生理学模型的效果和施用药物时病理生理学模型的效果,以便估计潜在治疗的效果模型,即给出针对群体的每个个体的益处 $Rc-Rt=f(Rc, X)$ 的函数。

[0297] 在块807,通过将在块806中生成的函数应用到个体的模拟群805,并进行合计以获得用药物治疗块805中模拟群体中的避免事件发生数量(NEAt),其中块806中生成的函数将当个体以药物治疗时感兴趣结果的风险描述为个体参数(X)和变量以及风险因子(Y)的函数。该结果表述为在模拟群体中事件发生的数量(NEAt)。可以利用公式 $NEAt = \sum (Rci - Rti)$ 计算NEAt。在块808,输出或显示用药物治疗的益处的指示器,例如,显示NEAt。

[0298] 该信息可以用于评估群体描述符(病人的参数,包括变量X)对效果模型和/或避免事件数量的贡献。例如,用户可以修改模拟群体的群体描述符,重新计算NEAt,以及估算该修改对NEAt是否有影响。因此,对NEAt产生影响的病人描述符可以被识别为生物标记,其测量会有助于选择目标群体。

[0299] (b)生物标记

[0300] 图8还可以提供用于识别和估算生物标记的一般过程。如同在(a)部分一样,在针对感兴趣治疗的临床前进展和临床进展期间运行的试验结果和病理生理学模型被用作药物体内药理和药物对病理生理学模型的影响的模拟(正式治疗模型)的输入,以最终获得描述药物效果的函数。该函数将利用药物的治疗益处描述为风险Rc(例如,健康疾病发生的风险)和变量(X)的函数。病理生理学模型包括组件和/或组件之间的相互关系,所述组件或相互关系表示病人描述符(尤其是用作变量X和Y的描述符),因此,这些描述符是候选生物标记。由于病理生理学模型提供这样的的描述符,因此从病理生理学模型生成个体的模拟群。在群体中的个体具有不同病人描述符,并且描述符的所有组合(例如,针对特定描述符具有的不同值)基本被表示。接着,为感兴趣的个体模拟群计算作为虚拟群体中病人描述符的函数的用药物治疗的益处,为每个个体产生治疗益处和/或针对群体的避免事件数量(NEAt)。接着,该系统或用户可以识别参数与个体或群体(包括子群体)的增加的治疗益处关联。

[0301] 该方法可以如所示的在块801到804中实施,如同在(a)部分所述的那样。在块805,从病理生理学模型提供或生成个体的模拟群。病理生理学模型(块803)应用于个体的模拟群,其中病理生理学模型的参数被指派为变量X和Y。群体中的个体具有不同病人描述符,并且基本描述符的所有组合(例如,特定描述符具有不同值)被表示。块806如同(a)部分中那样执行。

[0302] 在块807,值Rc为块805的模拟群体中的每个个体提供结果,其通过将在块806中生成的函数应用到个体的模拟群体805中获得结果,其中块806中生成的所述函数将当个体以药物治疗时感兴趣结果的风险描述为个体参数(X)和变量以及风险因子(Y)的函数。可以对影响Rc的病人描述符排名并识别为生物标记。接着。生物标记可以用于任何方法中,在这些方法中生物标记对于研究、医药产品发现和开发有用,例如,生物标记的测量会有助于选择

目标群体,或更通常有助于预测医疗。

[0303] 3.4 目标评估方法

[0304] 图9示出根据本发明的评估生物目标的方法。本方法还适于目标或目标任何组合的每个改变被视为药物的虚拟药物筛选,以及对于每个药物,模型能够可选地进一步合并PK和PD参数以及模型。在这个实施例中,本发明使用病理生理学模型的输入。药物筛选方法涉及实施两个主要模拟。在第一步,病理生理学模型提供关于模拟生物系统(例如,模拟的个体,组织等)中风险Rc(例如,健康事件发生的风险)和调节Rc的变量(Y)的信息,接着,确定在个体的模拟群中事件的数量(例如,健康事件发生的数据)。在第二步,当生物目标(例如,生物成分)或疾病模型的现象组件在模拟的生物系统中被调节时,病理生理学模型提供作为风险和变量(X)的函数的治疗益处。接着,针对生物目标的改变计算在虚拟群体中作为风险和变量(X)的益处,为群体产生事件数量。可以为病理生理学模型中任何数量的生物目标重复改变生物目标的益处的计算。当调节生物目标时,益处可以被表述为例如避免的健康事件的数量,使得可以针对目标的能力比较目标以减少事件数量,从而识别具有最大潜在医疗益处的目标。

[0305] 在块901,从病理生理学模型提供输入,在这个例子中是模拟的生物系统,其自身已经被接收或利用例如来自存储在数据库中(块902)的科学出版物的实验结果生成。模拟生物系统与病人描述符(Y)、描述感兴趣结果(例如,不良健康事件的频率)风险的因素,以及可能地,某些或全部描述符(X)关联。

[0306] 在第一步中,病理生理学模型会用于在缺乏待评估病理生理学网络中生物目标的改变时建立模拟群体中的基础风险。因此,病理生理学模型通常经配置以提供针对代表待治疗的真实群体的设置的输入。例如,输入可以表示未进行任何治疗的个体。在另一个实施例中,输入可以表示正在进行标准治疗的个体,调节待评估生物目标的假设治疗被添加到该标准治疗。

[0307] 在块903,从个体的模拟群提供输入。输入提供个体的模拟群,其中群体中的每个个体与个体参数(X)和(若干)风险因子Y关联。

[0308] 在块904,接着为块903中个体的模拟群计算感兴趣健康结果发生的数据(例如,不良健康事件的频率)。发生的数据将表示会被用于与假设治疗下的发生数据比较的控制值。发生数据的计算包括输入个体参数(X)和变量以及针对群体的风险因子(Y),应用由病理生理学模型提供的描述感兴趣结果风险的函数,以及计算发生的总数,被称为事件的数据。称为事件控制数量(NEc)的事件数据可以利用公式:NEc=ΣRci计算。

[0309] 可选地,为了评定计算的精度,NEc可以与在真实个体中生成的数据比较。评定通常在个体参数(X)和变量以及风险因子(Y)是已知的个体确认群体中。无论是通过从匹配于模拟群体的确认群体选择数据,还是通过生成类似于确认群体的模拟群体,确认群体和模拟群体在特征上通常尽可能接近。可选地,实施调整参数或病理生理学模型结构的步骤,使得改善在预测的健康发生事件中的模型精度。

[0310] 来自改变一个或更多生物目标的益处的评估由模拟病理生理学模型中一个或更多目标的改变启动。在块905,表示生物网络的一个或更多改变的输入由病理生理学模型提供,所述改变被表示为潜在治疗T。可以有与目标改变或目标改变组合一样多的治疗T。

[0311] 病理生理学模型可以表示在病理生理学模型中的所有生物目标或生物目标子

集提供输入,使得会计算所有目标的改变的益处,或者使得用户随后选择待评估的目标。作为替代,用户可以在这个阶段通过输入装置提供输入,即将进行评估的病理生理学模型中一个或更多目标的选择。

[0312] 对于每个目标,病理生理学模型提供能够用于计算益处的信息,所述益处作为当目标改变时,群体中风险和变量(X)的函数。通常,对于目标的每个改变,病理生理学模型与个体参数(X)和变量以及描述感兴趣结果风险(例如,不良健康事件的频率)的风险因子(Y)关联。

[0313] 在块906,从个体的模拟群提供输入。该输入包括个体的模拟群,其中群体中的每个个体与个体参数(X)和风险因子Rc关联。

[0314] 在块907,利用效果模型为个体的模拟群计算改变每个目标的益处。在这个步骤中,将改变目标的益处描述为风险因子(Y)以及除了包括在Rc中的那些特征之外的个体特征的矢量(X)的函数、与每个目标关联的函数被用于为每个目标计算块906的个体模拟群中感兴趣结果发生的数据(例如,不良健康事件的频率)。针对模拟群体的个体参数(X)和变量以及风险因子(Y)被输入到为每个目标提供的函数中。输出是与改变每个目标关联的事件风险。利用公式 $NEtarget = \sum Rtarget$ 计算称为事件数量的发生总数。

[0315] 估算与目标或目标组合的改变关联的健康事件发生数量,并将其与目标未改变时的发生数量(这里称为NEc)作比较,从而提供信息,该信息是关于目标是否具有调节它的治疗的进展的值。该评估通常通过进行提供目标评估的计算实施,或通过给用户输出或显示在模拟群体中的益处(NEA)执行。该函数是与目标的改变关联的效果模型。

[0316] 在任何适当阶段,可以输出作为风险和变量(X)的函数的益处。这样的输出可以包括当目标改变时,输出(例如,在显示装置上输出和显示)健康事件的发生数量,使得用户可以基于健康事件的发生数量评估目标。在一个例子中,输出NEtarget;在一个例子中,输出NEAtarget和NEc;在一个例子中,输出针对生物目标的改变的避免事件数量(NEA)。根据公式 $NEtarget = \sum (Rc - Rtarget)$,NEA提供当和NEc相比目标被改变时,避免事件的数量(图9的块908)。

[0317] 当针对疾病中不利健康事件的改进评估可能作为治疗目标的目标的影响时,比NEc低的与健康事件发生数量关联的目标的改变会指示目标的改变对健康是有利的并且该目标具有作为用于治疗介入的目标的值。在一个实施例中,避免事件的数量(NEA)可针对目标显示。

[0318] 可选地,可以基于一个或更多标准,例如当改变目标时避免的健康事件的发生数量,选择目标或对目标排名。在一个例子中,该方法可以进一步包括计算、显示和/或选择使避免事件数量最大的目标和/或目标组合。

[0319] 可选地,改变目标的益处可以与调节相同或不同目标的现有治疗的益处比较。在一个例子中,NEAtarget与已知的已上市治疗避免的事件数量比较。已知和/或已上市治疗避免的事件数量可以像本文所述那样获得,通过生成效果模型,例如基于临床数据,并应用效果模型到个体的模拟群并计算避免事件的数量。

[0320] 中风中的目标评估

[0321] 目标评估研究的简化例子实施如下。后来发现在急性脑血管病发作的动物模型中具有活性的超过300个药物在人类临床试验中缺乏活性或甚至具有副功效或有毒效果。该

模型用于评估不同生物目标以便预测它们的调节是否有利于降低中风风险,以及比较在啮齿类动物和人类中的预期效果。

[0322] 利用一般科学知识构建急性脑血管病发作的主要早期病理生理学机制的病理生理学模型,该模型整合现象和机械模型以及现象模型。这个模型是双尺度模型并且依赖于一组普通微分方程。我们建立这个模型的两个版本(针对人类和啮齿动物的大脑),其不同在于白质和神经胶质细胞比例。病理生理学模型的输入包括区分老鼠和人类的血流量(缺血程度)和大脑特征。该模型的输出是水的表观扩散系数($rADC_w$),死亡比例,半影区或活细胞(神经细胞或星细胞),以及ATP的离子浓度。利用例如能量守恒、电流的物理定律和关于大脑缺血的机制以及后果的科学文献的广泛审阅构建该模型。基本方法是生成子模型和取决于子模型的整合可变级别,整合级别由近期目标确定,从而在过程期间改变。

[0323] 中风是其中随着时间在重叠阶段发生病理生理学的动态过程,每个阶段具有其自身的范围从微秒到几星期的时间刻度。在时间0,发生血流的中断,切断对脑细胞的氧气供应和营养物,并且定义缺血的开始。构建整体中风模型以考虑中风中的主要机制。下面获得的结果涉及急中风时期(首先的3-6小时)。在这个时间期间,离子现象占支配地位,并且由于离子交换停止或放缓(之后水流入到细胞中)导致的浮肿,细胞必然坏死。整个模型在图3中显示。整合到这个模型中的是离子现象的子模型,其在图4中示出。这些早期过程确定在人类大脑影像中观察到的解剖损坏中的好部分,以及急性和亚急性死亡率。导致细胞死亡和组织损坏的公共路径是浮肿,其可以由生物标记 $rADC_w$ 或水的表观扩散系数检测,水的表观扩散系数可以通过MRI观察。因此,离子现象子模型包括各种离子通道,以及描述细胞中的离子交换,由 $rADC_w$ 表述的给出浮肿作为输出。

[0324] 计算离子子模型的示范性数学公式如下。

[0325] 隔间(例如,(若干)细胞或(若干)子细胞结构)中的离子数量变化等于穿越这个隔间薄膜的离子流总数加上隔间子单元之间的离子扩散:

$$[0326] \frac{\partial}{\partial t} (f_i \cdot C_{s,i}) = -\frac{s_i \cdot n_i}{z_s \cdot F \cdot v} \cdot \sum_k I_{s,i,k} - \frac{\alpha_{s,i}}{v} \cdot \Delta C_{s,i}$$

[0327] ($N_{s,i}$:在隔间*i*中的离子*s*的数量; n_i :每个子单元中的细胞数量; $J_{s,i,k}$:穿越隔间*i*的薄膜的离子*s*的流量; $\alpha_{s,i}$:子单元之间隔间*i*中离子的扩散系数; $C_{s,i}$:隔间*i*中离子的浓度)

[0328] 利用拉普拉斯方程计算扩散:

$$[0329] \Delta C_{s,i}(t, x, y) = \frac{\partial^2 C_{s,i}(t, x, y)}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 C_{s,i}(t, x, y)}{\partial y^2} \text{ 与 } \sum_k J_{s,i,k} = \frac{s_i}{z_s \cdot F} \cdot \sum_k I_{s,i,k}$$

[0330] (s_i :隔间*i*薄膜的表面; $I_{s,i,k}$:穿越细胞*i*的薄膜的离子*s*的电流;具有表面单元的输送装置*k*; z_s :离子*s*的原子价; F :法拉第常数)

[0331] 细胞外空间中的离子数量变化通过合计穿越神经元和神经胶质薄膜的离子流量获得。该方程从每个离子种类的物质守恒定律获得。

$$[0332] \frac{\partial}{\partial t} \left(\left(1 - \sum_i f_i \right) C_{s,e} \right) = \frac{1}{z_s \cdot F \cdot v} \cdot \sum_i \left(s_i \cdot n_i \cdot \sum_k I_{s,i,k} \right)$$

[0333] 延迟的整流钾通道(KDR):

[0334] $I_{KDR} = 10^{-3} g_{KDR} \cdot m^2 \cdot h \cdot (V_m - E_K)$ 和 $meq = \frac{\alpha(V_m-20)}{\alpha(V_m-20)+\beta(V_m-20)}$ 和 $heq = \frac{1}{1+e^{(V_m+25)/4}}$ 其中 $\alpha(V_m) = \frac{0.0047 \cdot (V_m + 12)}{1 - e^{-(V_m+12)/12}}$ 和 $\beta(V_m) = e^{-(V_m+147)/30}$

[0335] 高电导电压和钙依赖性钾通道 (BK) :

[0336] $I_{BK} = 10^{-3} g_{BK} \cdot m \cdot (V_m - E_K)$ 和 $meq = \frac{250 \cdot [Ca^{2+}]_i \cdot e^{V_m/24}}{250 \cdot [Ca^{2+}]_i \cdot e^{V_m/24} + 0.1e^{-V_m/24}}$ 持续性钠通道 (NaP) :

[0337] $I_{NaP} = 10^{-3} g_{NaP} \cdot m \cdot (V_m - E_{Na})$

[0338] $meq = \frac{\alpha m}{\alpha m + \beta m}$ 其中 $\alpha m = \frac{200}{1 + e^{-(V_m-18)/16}}$ 和 $\beta m = \frac{25}{1 + e^{(V_m+58)/8}}$ 高阈值钙激活通道 (CaHVA) :

[0339] $I_{CaHVA} = 6.10^{-4} F \varphi \cdot g_{CaHVA} \cdot m \cdot h \cdot \frac{[Ca^{2+}]_i - [Ca^{2+}]_e \cdot e^{(-2\varphi)}}{1 - e^{(-2\varphi)}}$ 其中 $\varphi = \frac{FV_m}{RT}$ $meq = \frac{\alpha m}{\alpha m + \beta m}$ 其中 $\alpha m = \frac{8.5}{1 + e^{-(V_m-8)/12.5}}$ 和 $\beta m = \frac{35}{1 + e^{(V_m+74)/14.5}}$ 和 $heq = \frac{\alpha h}{\alpha h + \beta h}$ 其中 $\alpha h = \frac{0.0015}{1 + e^{(V_m+29)/8}}$ 和 $\beta h = \frac{0.0055}{1 + e^{-(V_m+23)/8}}$ 延迟的进入当前钾离子通道 (Kir) :

[0340] $I_{Kir} = 10^{-3} g_{Kir} \cdot m \cdot \left(\frac{[K^+]_e}{[K^+]_e + 13} \right) \cdot (V_m - E_K)$ 和 $meq = \frac{1}{2 + e^{(1.62 \cdot (F/RT) \cdot (V_m - E_K))}}$

[0341] 图4的子模型的输入是ATP并且五个电流被模拟,从而表示离子通道,泵或钾交换剂的机能。输出允许一次观察模型的各种变量中的一个。通过降低其活性可以改变一个或更多生物目标(即,离子通道、泵或钾交换剂)。

[0342] 图11示出钠通道(NaP)在模型中被阻塞的例子;该图示出随着以分钟为单位的时间推移对浮肿的影响(表述为rADCw值,通常是由浮肿导致脑细胞死亡的生物标记)。可以看出阻塞钠通道对浮肿和由此对细胞死亡仅具有适度的影响。图12示出在人类和啮齿动物中的钠通道阻塞的效果,为对啮齿动物有效而对人类无效的药物提供可能解释;该图示出三个区域,分别由针对在啮齿动物(左侧面板)和人类(右侧面板)中使用NaP阻塞剂之后的40分钟时间,健康细胞(实线),半影区(虚线)以及受侵害或死亡(点线)组成。啮齿动物和人类的大脑的不同在于包括星细胞和白质比例的各种特征;在啮齿动物中,半影区覆盖范围是大约95%但在人类中仅为20%。

[0343] 这个子模型可以进一步被整合到包括互补子模型(图3)和细胞死亡或其他结果的更广泛病理生理学模型中,或在浮肿被用作感兴趣事件时可以被单独使用。利用变量的不同参数(例如,这里是血流量(缺血程度)以及区分老鼠和人类的大脑特征)以及例如钝化通道、选择感兴趣事件的一个或更多离子通道的改变,运行该模型,并且接着从这些数据生成效果模型函数以便预测感兴趣事件(例如,浮肿,细胞死亡)的发生。生成具有针对可变的血流量和大脑特征的不同参数的个体模拟群,即,生成包括人类和老鼠两者的群体,以及通过以个体模拟群体运行该模型和合计感兴趣事件(例如,满足rADCw阈值或梗塞区域或体积阈值,或某些梗塞区域,或例如死亡或残余障碍的临床事件)的发生来确定NEc。表示老鼠仅用于比较目的。接着,利用效果模型为个体的模拟群计算改变每个离子通道目标或其组合的益处,以及感兴趣事件发生的总和是NEAcalculated(NEA)。为离子通道的每个改变比较NEc

和NEA(即,计算NEA);若NEA明显低于NEc,从而穿越具有人类大脑特征的个体,预示阻塞一个或更多离子通道的药物可能在人类治疗中具有益处。

[0344] 3.5监控进展

[0345] 监控进展可以包含接收用于感兴趣治疗(例如,药物)的药理信息和用户希望预测这种治疗的益处的任何过程。

[0346] 图13示出根据本发明的监控药物开发的第一方法。在这个实施例中,本发明使用来自病理生理学模型的输入和来自药物开发的输入,例如,来自候选药物的实验结果,在临床试验中已经测试的药物,投入市场的治疗(即,利用该治疗上所有可用数据更新的正式治疗模型)。该方法包括在第一步骤中实施药物的体内药理以及药物在病理生理学模型上的效果的模拟,以便最终获得描述药物的效果(例如,事件发生数量)的函数。该模拟会产生描述用药物治疗的益处(Rc-Rt)的函数,其中所述用药物治疗的益处(Rc-Rt)被描述为风险Rc(例如,健康事件发生的风险)和变量(X)的函数。接着,计算作为虚拟群体中风险(例如,变量Y)和变量X的函数的用药物治疗的益处,为该群体产生事件数量。该事件数量可以与没有利用药物治疗的模拟群体中观察的事件数量(NEc)作比较,以及计算用药物治疗避免的事件数量(NEAt)。调节生物目标的益处可以以任何适当方式显示,例如以字母数字或图形形式显示NEAt。用户还可以获得附加信息以设计实验;因此,该方法可以包括识别导致NEA中不确定性或可变性的变量(X)和(Y)或对变量(X)和(Y)排名的步骤。

[0347] 使正式治疗模型中所有参数的不确定性范围和模拟给出的NEAt的不确定性相应范围并列的图表或图形显示允许参数或一组参数的识别,其中所述参数或一组参数的不确定性造成NEAt预测中不确定性的最高比例。另一个显示示出正式治疗模型参数的之前分布和NEEt的相应之前分布,而不是仅仅范围。这些之前的分布实际上是遵循在药物开发的以前步骤结束执行的实验的较晚分布。在当前步骤中,可以设计现成实验,以便优化在NEAt预测中的不确定性减少。

[0348] 从药物的开发(块1302),例如来自候选药物的实验结果、已经在临床试验中测试的药物、投入市场的治疗给药理模型(块1301)提供输入。输入通常包括例如每剂量的量、服用定时以及累积总量的治疗描述符。可选地,可以附加输入任何可用的药理或药物动力学信息。

[0349] 药理模型(1301)包括描述药物在病理生理学系统(例如病理生理学模型)上的作用/影响的逐步计算,如图5所示。描述药物在疾病机制和/或副作用上的影响的(若干)最终函数被称为z,并且被输入到病理生理学模型的块(1303)中,其自身已经被接收或利用,例如来自存储在数据库中科学出版物的实验结果(1304)生成。来自药理模型的输入在病理生理学模型中被处理,从而产生输出事件发生(例如,事件是否发生)的概率的信号,该概率作为参数(X)和风险因子(Y)的函数。

[0350] 在块1305,从个体的模拟群提供输入。所述输入包括个体的模拟群,其中群体中的每个个体与个体参数(X)和(若干)风险因子(Y)关联。参数(X)和(若干)风险因子从病理生理学模型(1303)获得或可以由用户从已知信息指定。在块1306,从块1303的模型的输出生成效果模型。

[0351] 在块1307,块1303的病理生理学模型的输出可以用于计算缺少药物时模拟群体中的基础风险,被表述为模拟群体中事件发生的数量(NEc)。结果,病理生理学模型通常经配

置而为表示待治疗的真实群体的设置提供输入。例如,输入可以表示未进行任何治疗的个体。在另一个实施例中,输入可以表示正在进行标准治疗的个体,标准治疗可被添加治疗T。

[0352] 在块1308,在块1306中生成的函数用于为模拟群体的每个个体计算R_t,以及合计R_t,被表述为模拟群体中事件发生的数量(N_{Et})。通过利用来自块1306的(若干)函数应用效果模型函数以合计事件发生数量,或通过将(N_{Et})和(N_{Ec})比较来计算利用治疗避免的事件数量N_{Et},来自块1306的(若干)函数将感兴趣结果(例如不良健康事件的频率)的风险描述为被应用到来自个体的模拟群1305的输入的个体参数(X)和变量以及风险因子(Y)的函数。

[0353] 在块1309,显示用药物治疗的益处的指示器。给用户显示指示器可以包括在显示装置上显示N_{Et}。

[0354] 接着,用户可以使用显示的信息,例如通过进行实验来收集信息,或规划能够被用于减少关于在用药物治疗下事件发生数量的不确定性的实验。

[0355] 心绞痛药物功效的预测

[0356] 方法

[0357] 监控进展研究的简化例子实施如下。利用心绞痛的病理生理学模型在模拟个体群中预测降低心率的假设强心药在预防心绞痛发作时的功效。心绞痛是由于心肌缺血引起的胸疼,通常是由冠状动脉阻塞或痉挛造成的。本例的目的是帮助药物开发者在药物的每日一次或两次剂量之间选择,预测在这个病理中药物的剂量效果关系,并提供药物的效果模型,其中所述效果模型作为心绞痛发作发生风险的函数。

[0358] PK-PD模型结合心绞痛的现象模型以提供在24小时期间的时间t的心绞痛发作发生作为输出参数。简短地,利用模型药物的一般科学和医疗知识,例如科学出版物,包括其生物目标,这里是钾通道,构建药物的PK-PD模型。利用来自针对模型药物的人类临床数据的数据,校准PK和PD模型,模型药物具有两个隔间和针对母药及其主要代谢物的隔间效果。在药物动力学平衡的每个情况中,输入是一个或几个药物剂量。由于药物具有心动过缓导致的效果,PK-PD模型的输出参数被选择为心率(RR间期)。接着,心率被用作现象模型的输入参数。

[0359] 现象模型基于散漫模型,利用从下面表格3中示出的已知为Kappel和Peer模型的心脏血液动力学的已发布模型开始的一系列函数方程式建模。计算在每个时间t的冠状动脉储备(CR)并和每种情况的心绞痛基因阈值比较。输出是在24小时期间的时间t的心绞痛发作的发生。

[0360] 表格3

描述	公式
收缩压(SBP)被定义为心率(HR)的函数	(HR): $SBP(t) = 101.1 + 0.74*HR(t)$
左心室的收缩性(S)也被定义为心率的函数	$S(t) = \lambda(S)*HR(t)$
利用经验公式,以秒为单位的心脏舒张持续时间(DD)被表述为心率的函数	$DD(t) = (60/HR(t))0.5 * [(60/HR(t))0.5 - k]$
[0361]	$DV(t) = (V_r - C*PV) \exp(DD(t)/C*R) - C*PV$, 其中: V_r =剩余心室体积; C =放松心室的柔量; R =粘度引起的总阻抗; PV =静脉压
根据斯塔林定律,在每个心脏收缩的弹出体积(SV)与最终心脏舒张体积成正比并与心脏收缩压成反比	$SV(t) = S(t) * (DV(t)/SBP(t))$
由心室生成的非脉动流量(Q)被定义为心率和弹出体积的乘积	$Q(t) = HR(t) * SV(t)$
冠脉流量(QCOR)是Q的小部分	$QCOR(t) = \alpha * Q(t)$
公式给出跨冠状动脉狭窄的灌注压(PP)	$PP(t) = (1.8 * QCOR(t) / 60 * d^4) * 6.1 * (QCOR(t)^2 / 3600 * d^4)$, 其中: d , 在狭窄(病人描述符)处的光的
[0362]	直径(mm)
公式给出冠状动脉储备(CR)	$CR(t) = 1 - (PP(t) / (SBP(t) - PV))$

[0363] 利用关于1706个实验对象的信息构建模拟的个体群,其中在数据库中可获得针对所述实验对象的平常日子24小时的连续心率测量(RR间隔)和动脉压力测量。因此,心率根据昼夜节律和体力活动等改变。通过使包括表示药物动力学、药效和病理生理学特征的新变量的矢量与每个个体关联,真实实验对象转化为模拟个体。例如,变量包括两个分布体

积,冠脉狭窄程度(d)和血管基因阈值(AT)。从来自科学文献中数据的再构分布获得的值随机归属于1706个模拟个体。

[0364] 药物的效果模型由整合心绞痛发作病理生理学模型和模型药物的药理模型的正式治疗模型生成。正式治疗模型应用于模拟群体的每个个体。接着,对通过模拟针对每个探究剂量的上百个临床试验获得的临床试验数据应用回归技术,计算效果模型。对于每个试验,一组病人以一剂药物治疗,另外一组则以安慰剂治疗。从中随机提取模拟病人的群体基于来自真实实验对象的数据。

[0365] 虽然某人可以改变作为任何病人描述符的符合度,但假设符合度为最大。利用标准统计方法存储和分析模拟临床试验输出的结果。

[0366] 结果

[0367] 24小时内心绞痛发作数量上的剂量效果关系。图14中示出结果。根据两个方案(每天一个或两个投放),在个体的模拟群中模拟具有药物不同剂量的临床试验时,预测剂量效果关系(DER),如以线条(包括置信区间)示出的,而来自从中获取针对假设药物的临床数据的已发布阶段II临床试验的结果以条示出。

[0368] 计算机模拟测试的三个剂量的效果模型。图15中示出显示的结果。每个剂量产生效果模型,其以对24小时内具有至少一个心绞痛实验对象频率分组获得的表示试验(有序的)的平均值。如上所述,置信区间依赖于模拟数量。测试的三个剂量具有不同效果模型。结果表明针对心绞痛易发个体的益处实现最大益处(在24小时内具有60%机会发作的病人组),接着减少直到严重病人确实不存在。

[0369] 3.6个性化医疗1

[0370] 本发明还可以用于个性化医疗。本发明提供预测和/或输出治疗对病人是否有益的方法。示出个体群中治疗的益处的(例如,由函数 $Rc-Rt=f(Rc, X)$ 提供)、由效果模型函数生成的显示优选以图形格式显示,并且其基于因子Rc和X指示病人处于群体内的地方。这样的显示是能够将病人希望从治疗体验的益处大小的信息有利地转达给用户,例如保健提供者或支付者或病人的格式。

[0371] 图16示出预测病人治疗益处的方法。

[0372] 在块1601,接收感兴趣治疗的临床结果并将其存储在临床结果的数据库(1602)中,并从临床结果生成描述治疗个体或未治疗个体的感兴趣结果(例如,不良健康事件频率)风险的函数,其中感兴趣结果风险被描述为个体参数(X)和风险因子(Y)的函数。该函数估计治疗的效果模型并可以表述成为每个个体给出益处 $Rc-Rt=f(Rc, X)$ 的函数。

[0373] 在块1603,例如从病人数据库或从输入装置接收病人信息1604并将其存储。病人信息会包括针对病人的个体参数(X)和变量以及风险因子(Y)的病人描述符。其中,X和Y是预测治疗功效的生物标记。

[0374] 接着,输出病人的治疗益处的指示器,优选地在显示装置上显示,以便用户能够形象化看出病人是否从治疗获得益处或获得多少程度的治疗益处。在一个例子中,显示包括一起显示益处与有助用户做出决定的其他信息的图形显示。病人可以位于和被识别为治疗个体群之中的点。

[0375] 在一个实施例中,为多个治疗实施过程。该方法可以进一步包括为病人选择和/或显示具有最高预测益处的治疗,或根据病人的预测益处对治疗排名或显示治疗的排名。

[0376] 预测益处还可以整合成本和严重不良效果的类似风险；通过将病人的X值和风险因子值整合到效果模型来计算益处。预测益处在阈值之上(或在两个阈值之间)的病人可以说是治疗的响应者。

[0377] 3.7个性化医疗2

[0378] 在另一个个性化医疗配置中，本发明提供给用户预测和/或显示针对病人，优选地，真实个体的治疗益处，其中所述治疗被置换到感兴趣的虚拟现实群体，例如，到病人所属群体以及计算感兴趣的病人的益处和显示这种益处的指示器的地方。通过将病人的X值和风险因子值整合到效果模型中计算病人的治疗益处。可选地，可以通过约束总群体费用和确定在治疗费用和治疗益处之间存在最大差的个体，计算相关益处的阈值，其中利用基于临床试验数据的效果模型计算治疗益处并将其置换到个体的模拟群。可选地，该方法包括确定和/或显示病人是否在阈值之上或之下的步骤，或为从中提取病人的群体的其他成员确定预测益处的量或与从中提取病人的群体的其他成员预测益处比较的步骤。

[0379] 这个配置具有在与病人归属群体不同的群体中为治疗生成可用临床结果的情况下，允许为病人预测益处的优势，例如，病人来自具有不同种族本源或除此以外不同遗传的不同地区或国家，或在数量上更少，使得针对某些Rc值、风险因子和/或X的信息是不可用的。

[0380] 这个配置还具有将治疗益处置换到感兴趣的群体(例如，国家保健体系内的群体，保健支付者覆盖的群体)的优势，用户可以考虑用于群体治疗(例如，金融的)，或通常更多是群体内的特定健康条件，或用于特定群体内特定治疗的可用全部资源。例如，用户还可以考虑严重副作用的风险。通过在群体之中区分资源，用户可以估算治疗失去其渐进益处的阈值。因此，用户可以设置治疗不再有益的益处级别阈值(利用个体参数和变量X以及风险因子计算)，例如与像没有治疗或备选治疗相比。该个性化医疗配置允许输入感兴趣的病人信息并为感兴趣的病人计算益处；若益处在阈值之上，会指示病人适合特定治疗。

[0381] 通过示出个体群治疗益处的效果模型函数生成的该显示界面可选以图形格式显示，并且其基于因子Rc和X指示躺卧病人的群体。这样的显示界面是能够用于将病人希望从治疗体验益处大小的信息有利地转达给用户，例如保健提供者或支付者或病人的格式。提供关于病人，病人不在个体群中的其他显示界面。

[0382] 图17示出为病人预测治疗益处的方法。块1701表示提供或生成模拟个体群的步骤。模拟的个体群结合块1703中生成的函数使用；应当明白块1701可以放置在块1703的后面。群体中的每个个体与个体参数(X)和(若干)风险因子Rc关联。可以从任何合适源接收和获得针对群体的参数(X)和(若干)风险因子Rc，例如从关于感兴趣的群体1702的已知信息，所述参数(X)和风险因子Rc可以存储在数据库中或从外部源接收或利用输入装置输入。X和Y中是预测治疗功效的生物标记。外部约束，例如健康计划中分配给疾病的可用资源总数允许为感兴趣的群体的个体计算益处阈值。

[0383] 在块1703，接收感兴趣的治疗的临床结果并将其存储在临床结果的数据库中1704，以及从描述治疗个体中的感兴趣的治疗结果的风险(例如，不良健康事件频率)的临床结果生成效果模型，其中感兴趣的治疗结果风险被描述为个体参数(X)和风险的函数。该函数估计治疗效果模型并可以被表述为给出针对每个个体的益处Rc-Rt=f(Rc,X)的函数。

[0384] 在块1705，接收包括个体参数(X)和/或变量以及风险因子(Y)的病人描述符，以及

在块1706,通过将块1702生成的函数应用到病人的个体参数(X)和变量以及风险因子(Y),计算病人的治疗期待益处(BATp),接着,可以输出或显示治疗益处指示器。

[0385] 接着,输出病人的治疗益处指示器,优选地,例如在显示装置上显示,以便用户可以估算病人是否获得治疗益处和/或多少程度获得治疗益处。在一个例子中,显示界面包括图形显示(例如像包括Rc和Rt的散点图)以及病人位于和识别为治疗个体群之中的点。可以为个体显示阈值和益处大小以及Rc。

[0386] 在一个实施例中,为多个治疗实施过程。在块1707,在块1706计算的治疗益处可以用于个性化医疗。该方法可以进一步包括为病人选择和/或显示最高预测治疗益处,或根据病人预测益处对治疗排名和/或显示排名治疗。

[0387] 在一个实施例中,若病人预期从该治疗获得益处,个性化医疗包括为病人选择合适治疗,例如在益处阈值之上,或在块1706中计算益处的多个治疗之中选择最佳预测益处。此外,在例如合并治疗成本和严重不良效果风险的因子中,可以基于通过合并治疗成本和严重不良后果风险生成的阈值做出选择。预测益处在阈值之上的病人可以说是该治疗的响应者。

[0388] 3.8个性化医疗3

[0389] 在另一个个性化医疗配置中,本发明提供给用户预测和/或显示针对病人的治疗益处的方法,病人的治疗临床结果和药理信息是可用的。

[0390] 在这个实施例中,该方法包括在病理生理学模型上实施体内药理治疗效果模拟,即,在正式治疗模型中,以最终获得描述修改的治疗效果的函数(例如,事件发生数量)。正式治疗模型(FTM)导致针对这个病人的效果模型的点估计,即预测的益处。可选地,可以用治疗的临床试验数据更新效果模型。运行FTM会产生描述治疗益处(Rc-Rt)的函数,其中所述治疗益处作为风险Rc(例如,健康事件发生的风险)、变量(X)和治疗描述符的函数。在第二步骤中,接收参考治疗的临床结果并生成在终点描述参考治疗的效果的函数。治疗函数应用于模拟的个体群,以便确定益处作为风险Rc、变量X和治疗描述符的函数。接着,接收病人信息并将其整合到病理生理学模型中,以及确定每个治疗的病人益处和可选地显示益处指示器。

[0391] 图18示出为病人预测治疗益处的方法。

[0392] 从治疗进展(1802),例如,来自候选药物的实验结果、已经在临床试验中测试的药物、投入市场的治疗给药理模型(1801)提供输入。输入通常包括描述每剂量的量、服用定时和累积量的药物投放信息。可选地,可以附加输入任何可用药理或药物动力信息。

[0393] 药理模型(1801)包括如图5所示的描述药物对病理生理学系统的效果的分步计算。描述药物对疾病机制和/或副作用的效果的(若干)最终函数被称为z,并输入到块(1803)中,病理生理学模型其自身已经被接收或利用例如来自存储在数据库中科学出版物的科学知识生成。来自药理模型的输入在病理生理学模型中被处理并输出事件是否发生的可能性/似然性,其中所述事件发生作为参数(X)和/或变量以及风险因子(Y)的函数。

[0394] 块(1805)表示提供或生成模拟的个体群的步骤。模拟的个体群会结合块(1806)中生成的函数使用;因此,应当明白块1805放置在块1806的后面或前面。群体中的每个个体与个体参数(X)和(若干)风险因子Rc关联。参数(X)和(若干)风险因子Rc可以根据任何方式指定,以便表示其中待评估治疗的群体。通常,个体参数(X)和(若干)风险因子Rc从关于感兴

趣群体特征的科学知识(1804)可获得的数据(例如,从科学和医疗文献,如由数据库提供的,实验等)获得。X和Y中是治疗功效预测的生物标记。

[0395] 在块1806,例如从临床结果数据库(1807)接收临床结果并生成针对群体中的个体描述感兴趣结果风险的函数,其将所述感兴趣结果风险描述为个体参数(X)和变量以及风险因子(Y)的函数。通过比较病理生理学模型效果和正式治疗模型效果(即,用治疗)1801和1803,生成效果模型,所述效果模型从中导出,给出针对每个个体的益处 $Rc-Rt=f(Rc, X)$ 。可选地,若从临床试验导出的效果模型和治疗的其他临床运用认为必要,可以改变这个函数。在那样的情况下,根据经验效果模型调整的最终函数用于预测病人益处。

[0396] 在块1809,接收包括个体参数(X)和/或变量和风险因子(Y)的病人信息(1808)。通过将块1806生成的函数应用到病人的个体参数(X)和变量以及风险因子(Y),计算病人的治疗期待益处(BATp)。接着,可以输出或显示治疗益处指示器。治疗描述符,例如剂量,摄取之间的区间可以改变,以便发现使益处最大和不良效果风险最小的治疗描述符组。

[0397] 接着,输出病人治疗益处指示器,优选地,例如在显示装置上显示,以便用户可以设想病人是否获得治疗益处和/或多少程度获得治疗益处。在一个例子中,显示界面包括示出BATp的图形显示,以及病人位于并且识别为各种治疗和治疗描述符的治疗个体群之中的点。治疗可以是各种医疗的组合。

[0398] 在块810,在块1809计算的治疗益处可以用于个性化医疗中。在一个实施例中,若预测病人从该治疗获得益处,则个性化医疗包括为病人选择合适治疗,例如,在益处阈值之上,或为其在块1809计算益处的多个治疗之中选择,具有最佳预测益处。此外,在例如合并诸如治疗成本和严重不良效果的因子中,可以基于通过合并治疗成本和严重不良效果风险生成的阈值做出选择。预测益处在阈值之上(或在两个阈值之间)的病人可以说是该治疗的响应者。

[0399] 4.0实施机制——硬件概述

[0400] 本发明的方面可以在计算机可执行指令的一般上下文中描述,例如由计算机执行的程序模块。一般地,程序模块包括完成任务或实施特定抽象数据类型的例行测试、程序、对象、组件、数据结构等。这样的程序模块可以用硬件组件、软件组件或其组合实施。而且,本领域的技术人员应当理解本发明可以用各种计算机系统配置实践,包括多处理器系统、基于微处理器或可编程消费电子、微计算机、大型计算机及其类似。可接受任何数量的计算机系统和计算机网络使用本发明,包括但不限于智能电话或其他手持装置。

[0401] 特定硬件装置、编程语言、组件、过程、协议以及包括操作环境及其类似的很多细节是为了提供本发明的彻底理解。在其他实例中,结构、装置和过程以框图形式示出,而不是以细节示出,以避免模糊本发明。但是本领域的一般技术人员应当理解本发明可以没有这些具体细节实践。计算机系统,服务器,工作站,以及其他机器可以穿越包括例如一个网络或若干网络的通信介质从一个连接到另一个。

[0402] 本领域的技术人员应当明白,本发明的实施例可以在其他事情之中体现为:方法、系统或计算机程序产品。因此,实施例可以采用硬件实施例、软件实施例、结合软件和硬件实施例的形式。在实施例中,本发明采用包括在一个或更多计算机可读介质上体现的计算机用指令的计算机程序产品形式。方法、数据结构、接口以及上述本发明的其他方面可以体现在这样的计算机程序产品中。

[0403] 计算机可读介质包括易失性和非易失性介质两者,可移动和不可移动介质,以及由数据库、交换机和各种其他网络装置可读的拟用介质。通过例子的形式,但不限于,计算机可读介质包括以任何存储信息的方法或技术实施的介质。存储信息的例子包括计算机可用指令、数据结构、程序模块以及其他数据表示。介质例子包括但不限于,信息传递介质、RAM、ROM、EEPROM、快闪存储器或其他存储器技术、CD-ROM、数字多功能盘(DVD)、全息介质或其他光学盘存储、磁盒、磁带、磁盘存储以及其他磁存储装置。这些技术可以立刻临时或永久存储数控。在实施例中,使用非暂时性介质。

[0404] 本发明可以在分布式计算机环境中实践,其中,任务由通过通信网络或其他通信介质的远程处理装置完成。在分布式计算机环境中,程序模块可以位于本地或包括存储器存储装置的远程存储介质中。根据输入源,计算机用指令形成允许计算机起反应的接口。指令与其他代码段协作启动各种任务作为对接收数据协同接收数据源的反应。

[0405] 本发明可以在例如通信网络的网络环境中实践。这样的网络能够广泛用于连接各种类型网络元件,例如路由器,服务器,网关等等。进一步地,本发明可以在具有各种连接公共和/或私人网络的多网络环境中实践。

[0406] 网络原件之间的通信可以是无线的或电线的(有线)。本领域的技术人员应当明白,通信网络可以采用几种不同形式并且可以运用不同通信协议。

[0407] 本主题发明的实施例可以体现在结果处理系统中。结果处理系统的组件可以置于单个计算机或如本领域技术所熟悉的分布式网络上。例如,在运用病理生理学模型或正式治疗模型的系统中,这样的模型可以配置为单独的、关联的子系统或模型,例如能够独立运行和/或可以置于不同于计算治疗益处计算机的计算机上。类似地,个体模拟群的生成可以配置为单独的、关联子系统。在实施例中,结果处理系统的组件分布在计算机可读介质上。

[0408] 在实施例中,用户可以经由客户端装置访问结果处理系统。在实施例中,某些函数或结果处理系统可以存储在这样的装置上和/或在这样的装置上执行。这种装置可以采用任何不同形式。通过例子的方式,客户端装置可以桌面计算机或膝上型计算机,个人数字辅助终端(PDA),MP3播放器,例如电话、寻呼机、email阅读器的通信装置,或短信装置,或这些装置或其他装置的任何组合。

[0409] 在实施例中,客户端装置可以经由网络连接到结果处理系统。如上所述,客户端装置可以利用各种访问技术,无线和电线与网络通信。而且,客户端装置可以包括支持用户访问处理系统的一个或更多输入和输出接口。这样的用户接口可以进一步包括便于用户信息登录或给用户信息呈现的各种输入和输出装置。这样的输入和输出装置可以包括但不限于,鼠标、触摸板、触摸屏或其他指点装置、键盘、照相机、监控器、麦克风、打印机、扫描仪、这种装置中的其他装置。

[0410] 例如,在适于个性化医疗方法的系统中,客户端装置可以包括允许用户输入病人描述符的输入接口。中央处理器可以接收这样的描述符和为病人计算治疗益处。可选地,客户端装置可以进一步包括允许用户接收治疗益处和可选地,设想由结果处理系统计算治疗益处的输出接口(例如,显示器)。

[0411] 在适于可移植性研究方法的系统中,客户端装置可以包括允许用户输入针对个体群的病人描述符的输入接口,以选择感兴趣个体群指定疾病,指定治疗或治疗类型,和/或输入任何附加限制或其他特征(例如,分配给治疗的金融资源)。中央处理器可以接收这样

的输入并生成返回给用户的输出,例如返回到客户端装置。中央处理器可以,例如访问存储数据的存储器以便为个体群返回治疗益处或为个体群计算治疗益处。可选地,客户端装置可以进一步包括允许用户接收输入信息和可选地,设想治疗益处和/或响应于输入信息的治疗(例如,选择疾病的治疗,个体群的益处,等)。

[0412] 在适于目标评估方法的系统中,客户端装置可以包括指定一个或更多组件或病理生理学模型组件之间相互关系的、允许用户输入信息的输入接口。所述组件或相互关系的改变定义治疗(T)。中央处理器可以接收这样的输入并生成返回给用户的输出,例如返回给客户端装置。中央处理器可以为个体的模拟群体计算治疗(T)益处。可选地,客户端装置可以进一步包括允许用户接收治疗(T)益处和可选地,设想治疗(T)益处,设想提供有意义益处的治疗,或对多个治疗(T)排名。

[0413] 在适于监控进展方法的系统中,客户端装置可以包括允许用户输入治疗描述符和/或治疗(T)使用数据(例如,临床的、实验的)的输入接口。中央处理器可以接收这样的输入并生成返回给用户的输出,例如返回给客户端装置。中央处理器可以为个体的模拟群体计算治疗(T)益处。可选地,客户端装置可以进一步包括允许用户接收治疗(T)益处和可选地,设想治疗(T)益处的输出装置(例如,显示器)。

[0414] 图20示出单个计算机系统2000的框图,其中,本发明的实施例可以在其中的简单配置中实施。计算机系统2000包括总线2002或用于传递信息的其他通信机制,以及联结于总线2002的处理器2004,用于处理信息。计算机系统2000还包括联结于总线2002的用于存储要由处理器2004执行的信息和指令的主存储器2006,例如随机存取存储器(RAM)或其他存储装置。主存储器2006还可以用于存储在处理器2004执行指令期间的临时变量或其他中间信息。计算机系统2000进一步包括只读存储器(ROM)2008或用于为处理器2004存储静态信息和指令、联结于总线2002的其他静态存储装置。提供用于存储信息和指令的、例如磁盘或光盘的存储装置2010并将其联结于总线2002。

[0415] 计算机系统2000可以经由总线2002联结于用于给计算机用户显示信息的显示器2012,例如阴极射线管(CRT)、平板等离子显示器(等离子显示平板;PDP)、液晶显示器(LCD)、表面传导电子发射显示器(SED)、场发射显示器(FED)、基于数字光处理(DLP)的显示器或基于有机发光二极管(OLED)显示器。用于与处理器2004沟通信息和命令选择的、包括字符和其他键的输入装置2014联结于总线2002。用户输入装置的另一个类型是光标控制器2016,例如鼠标、触摸表面(例如,多触摸表面)、轨迹球或用于与处理器2004沟通方向信息和命令选择以及用于在显示器2012上控制光标移动的光标方向键。输入装置通常具有允许该装置在平面中指定位置的、在两个轴,第一轴(例如,x)和第二轴(例如,y)中的两个自由度。

[0416] 本发明涉及实施本文所述技术的计算机系统2000的使用。根据本发明的实施例,由响应于处理器2004的计算机系统2000完成那些技术,其中所述处理器2004执行包含在主存储器2006中一个或更多程序的一个或更多指令。这种指令可以从另一个机器可读介质,例如存储装置2010读取到主存储器2006。包含在主存储器2006中程序指令的执行导致处理器2004完成本文所述处理步骤。在替代实施例中,硬接线线路可用于代替软件指令实施本发明或与软件指令组合在一起实施本发明。因此,本发明的实施例不限于硬件线路和软件的任何具体组合。

[0417] 在利用计算机系统2000实施的实施例中,各种计算机可读介质,例如光盘或磁盘,例如存储装置2010或动态存储器,例如主处理器2006涉及给处理器2004提供指令。传输介质包括同轴电缆,铜线和光纤,包括由总线2002组成的电线。传输介质还可以采用声波或光波的形式,例如在无线电波和红外数据通信期间生成的波。所有这样的介质必须是可触摸的,使得由这些介质承载的指令能够由将指令读取到机器的物理机制检测。

[0418] 各种形式的计算机可读介质会涉及将一个或更多程序的一个或更多指令运送到处理器2004用于执行。例如,指令可以初始携带在远程计算机的磁盘上。远程计算机可以加载指令到其动态存储器并在利用调制解调器的电话线上发送指令。计算机系统本地的调制解调器可以在电话线上接收数据,并使用红外发射器将数据转换为红外信号。红外检测器可以接收在红外信号中携带的数据,并且适当线路可以将该数据放在总线2002上。总线2002将该数据携带到主存储器2006,处理器2004从其检索并执行该指令。可选地,主存储器2006接收的指令可以在处理器2004执行前或执行后存储在存储装置2010上。

[0419] 可选地,计算机系统2000还包括联结于总线2002的通信接口2015。通信接口2015提供联结于网络链路2020的两路数据通信,其中所述网络链路2020连接本地网络2022。例如,通信接口2015可以是综合业务数字网 (ISDN) 卡或提供到相应电话线类型的数据通信连接的调制解调器。作为另一个例子,通信接口2015可以是提供到兼容LAN的数据通信连接的本地局域网 (LAN) 卡。还可以以无线链接实施。在任何这样的实施中,通信接口2015发送和接收携带表示各种信息类型数字数据流的电气、电磁或光信号。网络链路2020通常通过一个或更多网络或其他数据装置提供数据通信。例如,网络链路2020可以给主计算机2024或由互联网服务提供商 (ISP) 2026操作的数据装置提供通过本地网络2022的连接。ISP2026通过世界各地的分组数据通信网络,现在通常称为“互联网”2028依次提供数据通信服务。本地网络2022和互联网2028两者使用携带数字数据流的电气、电磁或光信号。通过各种网络的信号和网络链路2020上的信号以及通过通信接口2015运送数字数据到计算机系统和从计算机系统2000读取数字数据的信号是传输信息载波的示范性形式。计算机系统2000可以通过网络、网络链路2020和通信接口2015发送消息和接收包括程序代码的数据。在互联网例子中,服务器530可以通过互联网2028、ISP2026、本地网络2022和通信接口2015传输应用程序的请求代码。接收的代码可以在处理器2004接收时,由其执行,和/或存储在存储装置2010中,或存储在其他非易失性存储中用于以后的执行。通过这种方式,计算机系统2000可以获得载波形式的应用程序代码。

[0420] 本说明书引用的所有出版物和专利申请通过引用合并于此,就像单个出版物或专利申请通过引用合并于一样。

[0421] 虽然前述发明为了便于理解,采用示图和例子的方式描述了某些细节,但对本领域的普通技术人员来说,在不偏离附属权利要求精神和范围的前提下,对本发明的教义做出某些改变和修改是显而易见的。

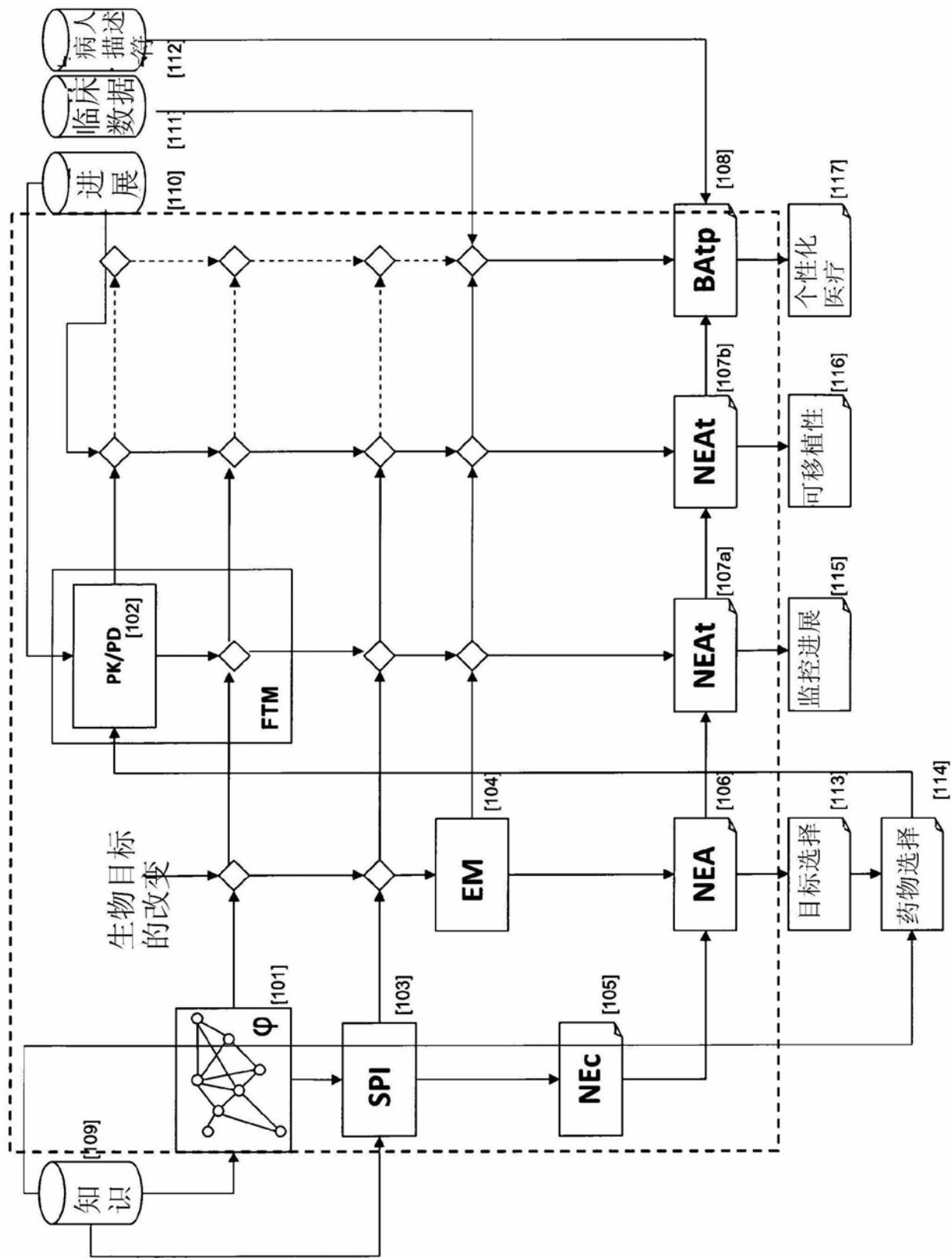


图1

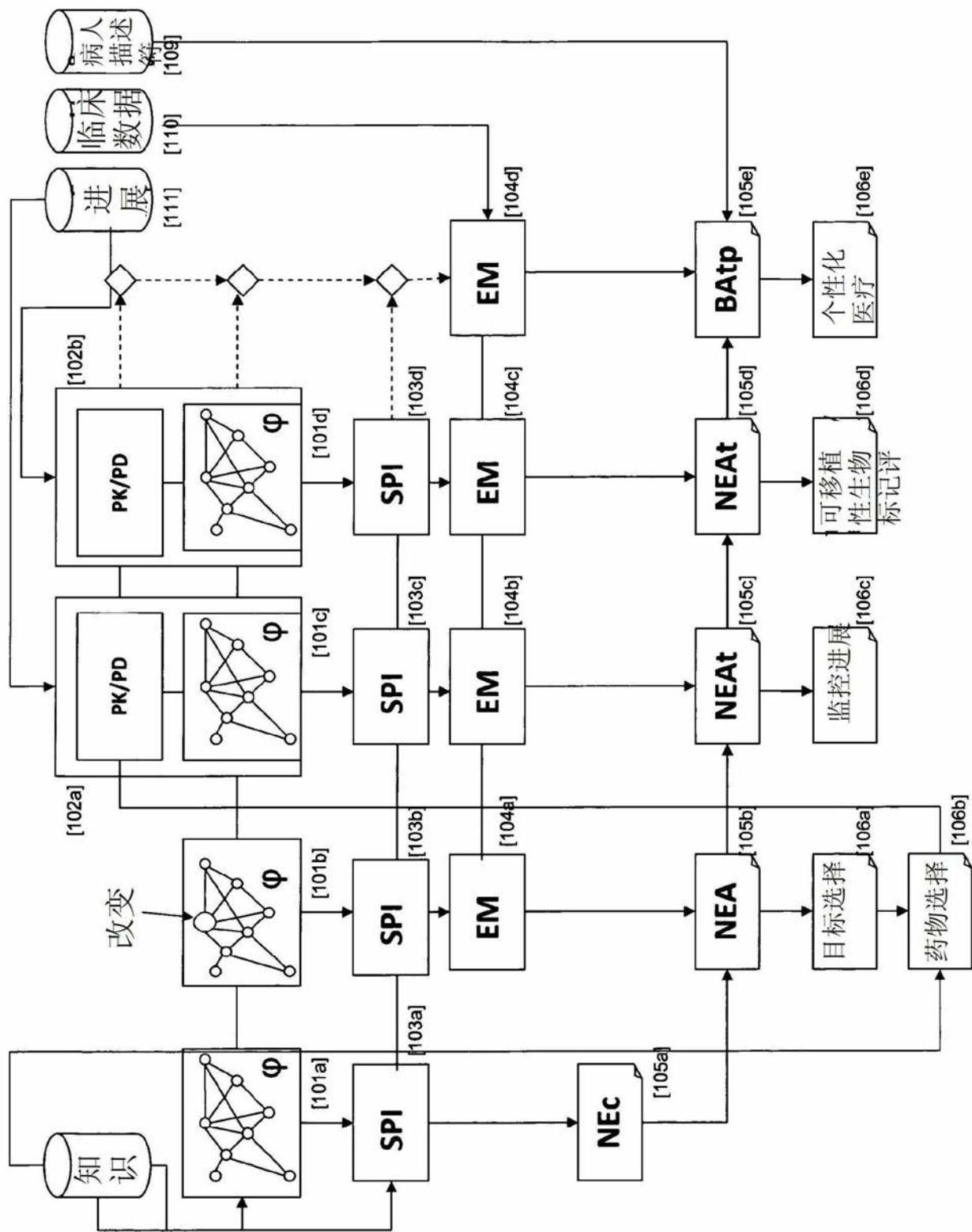


图2

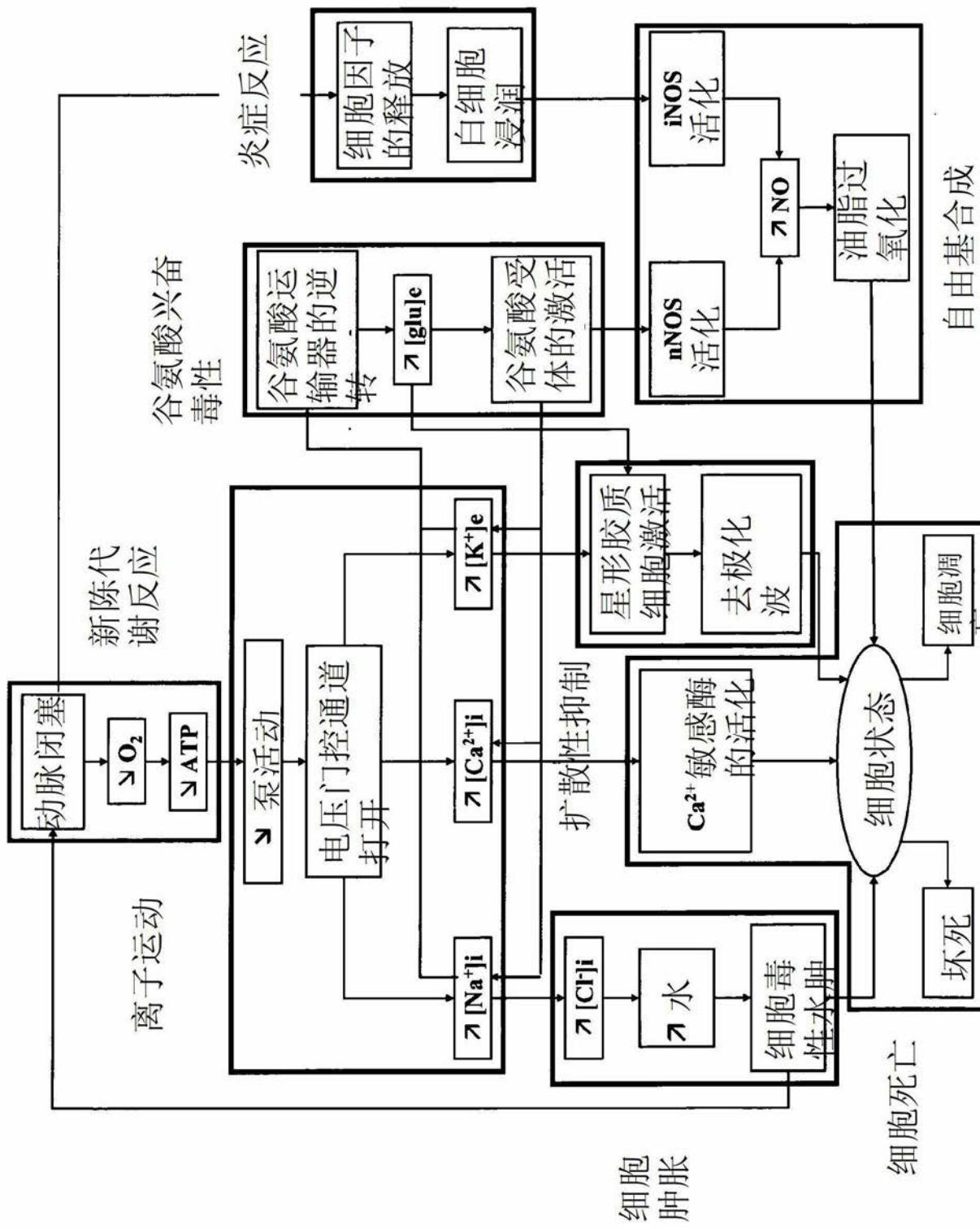


图3

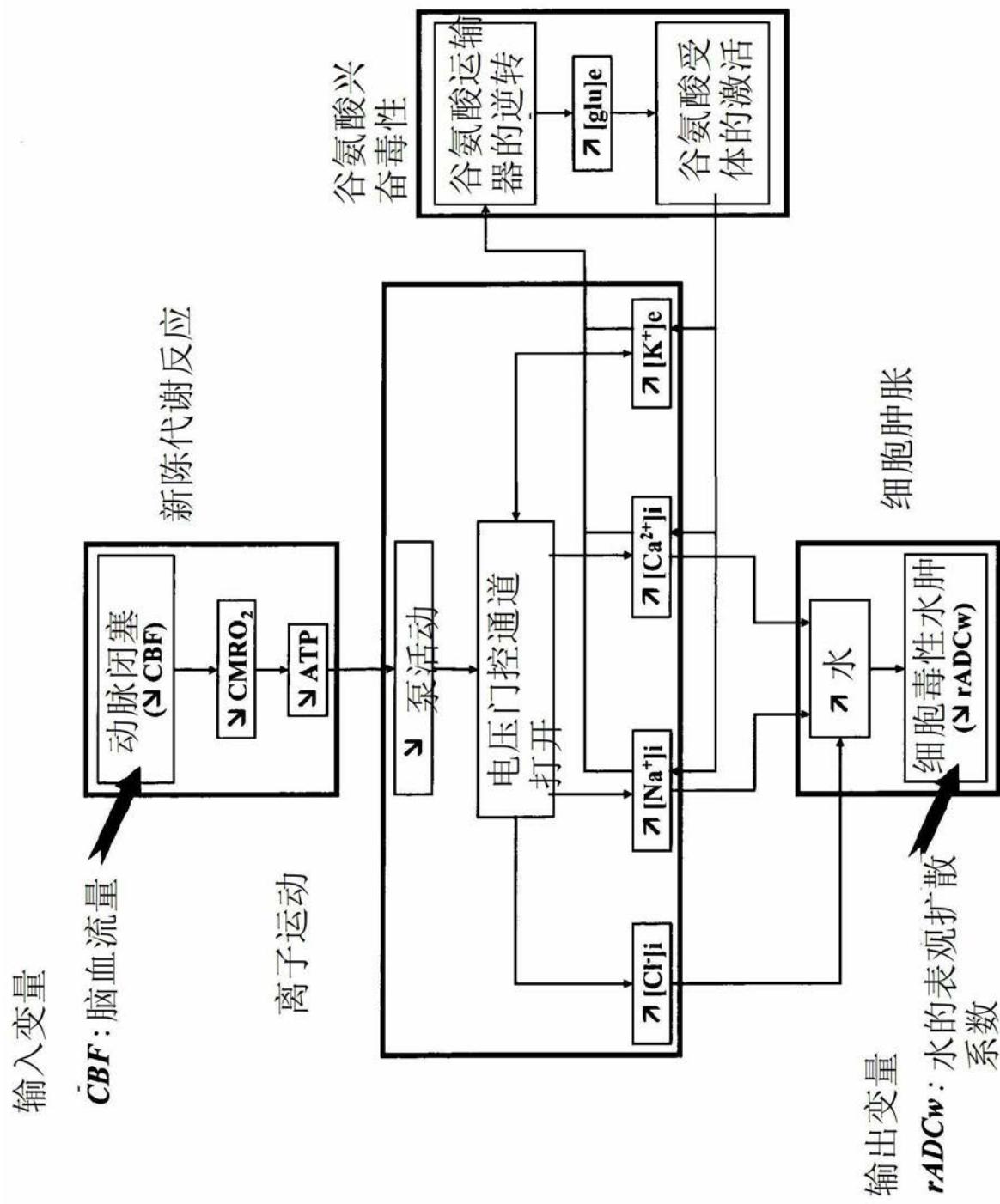


图4

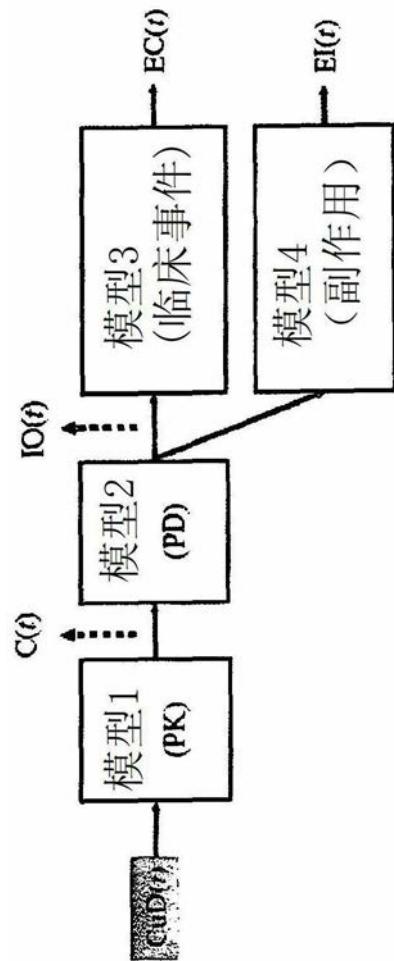
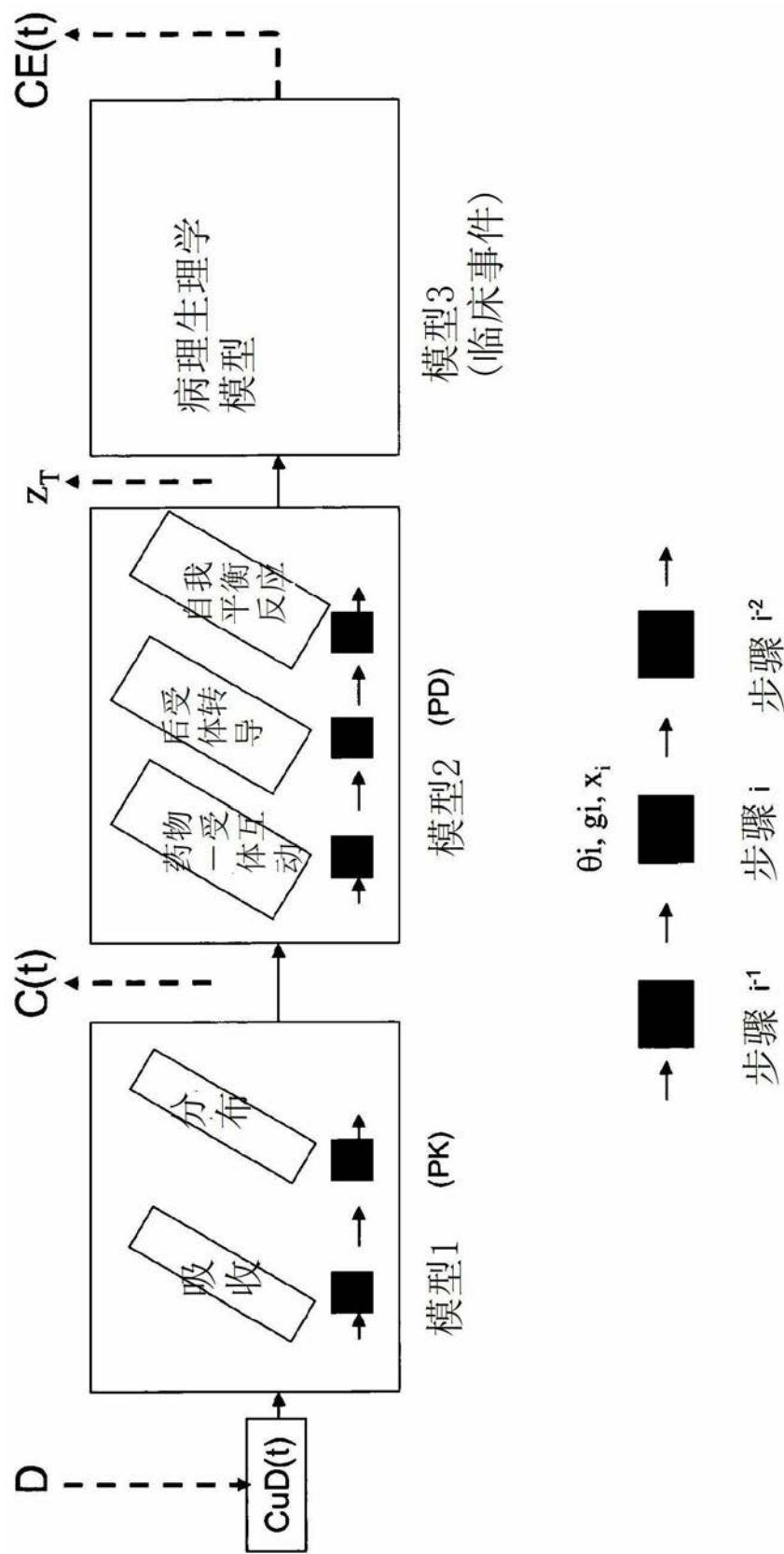


图5



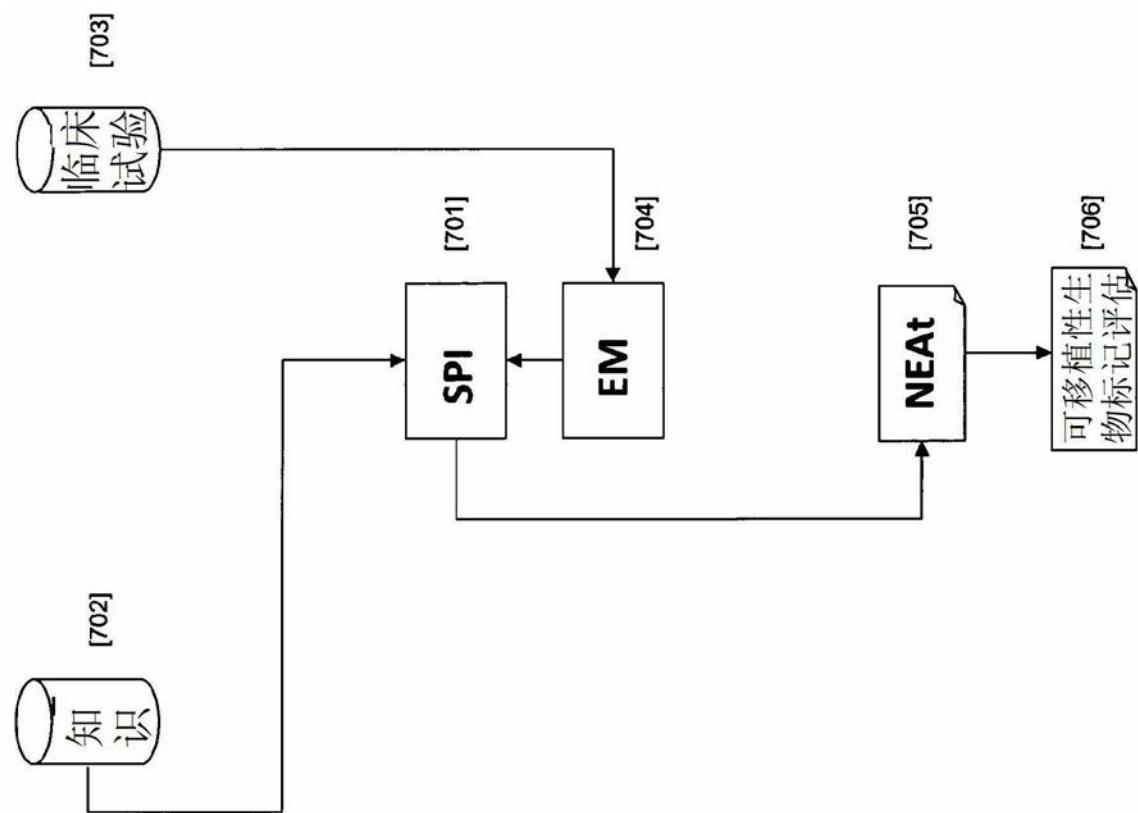


图7

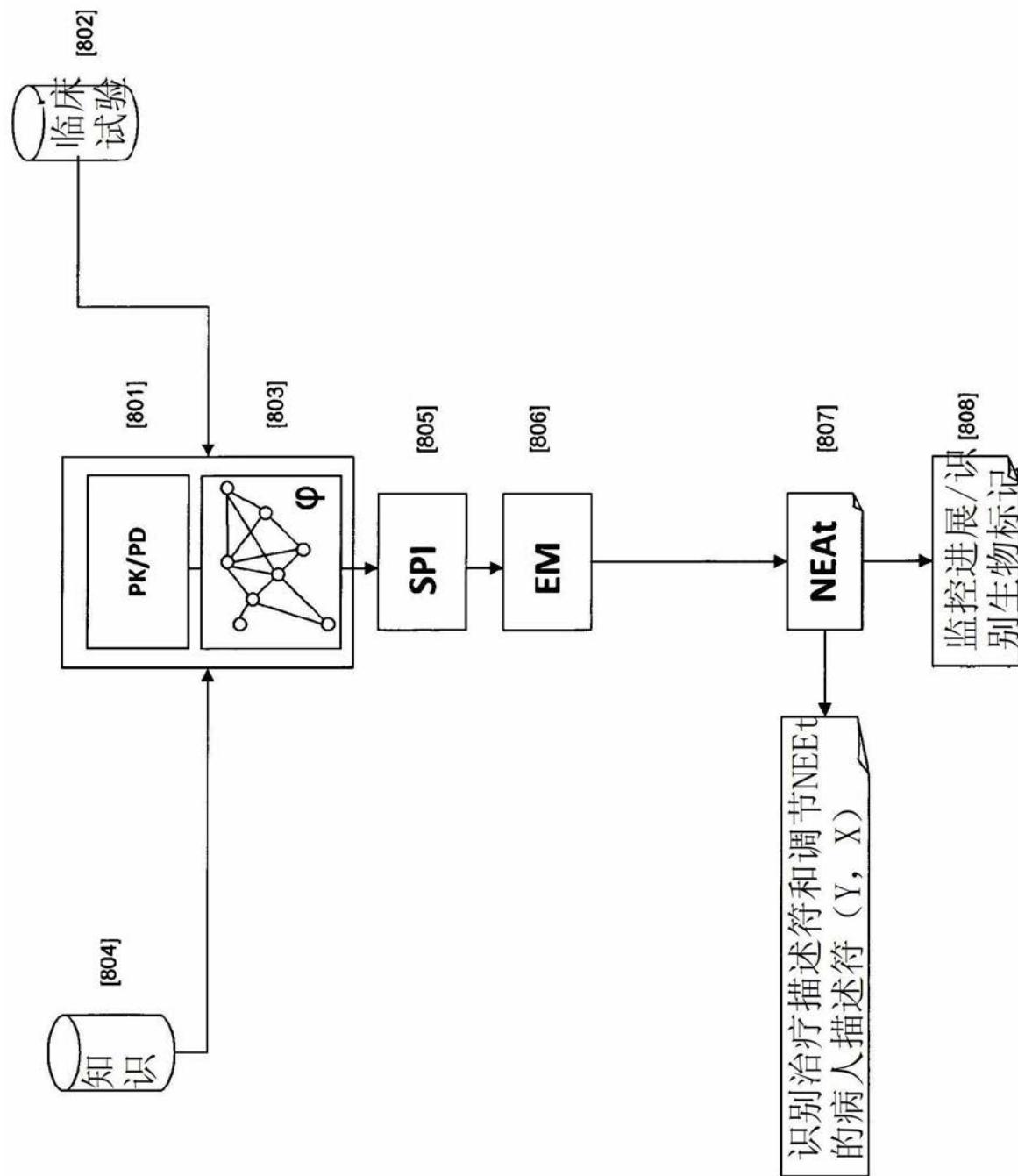


图8

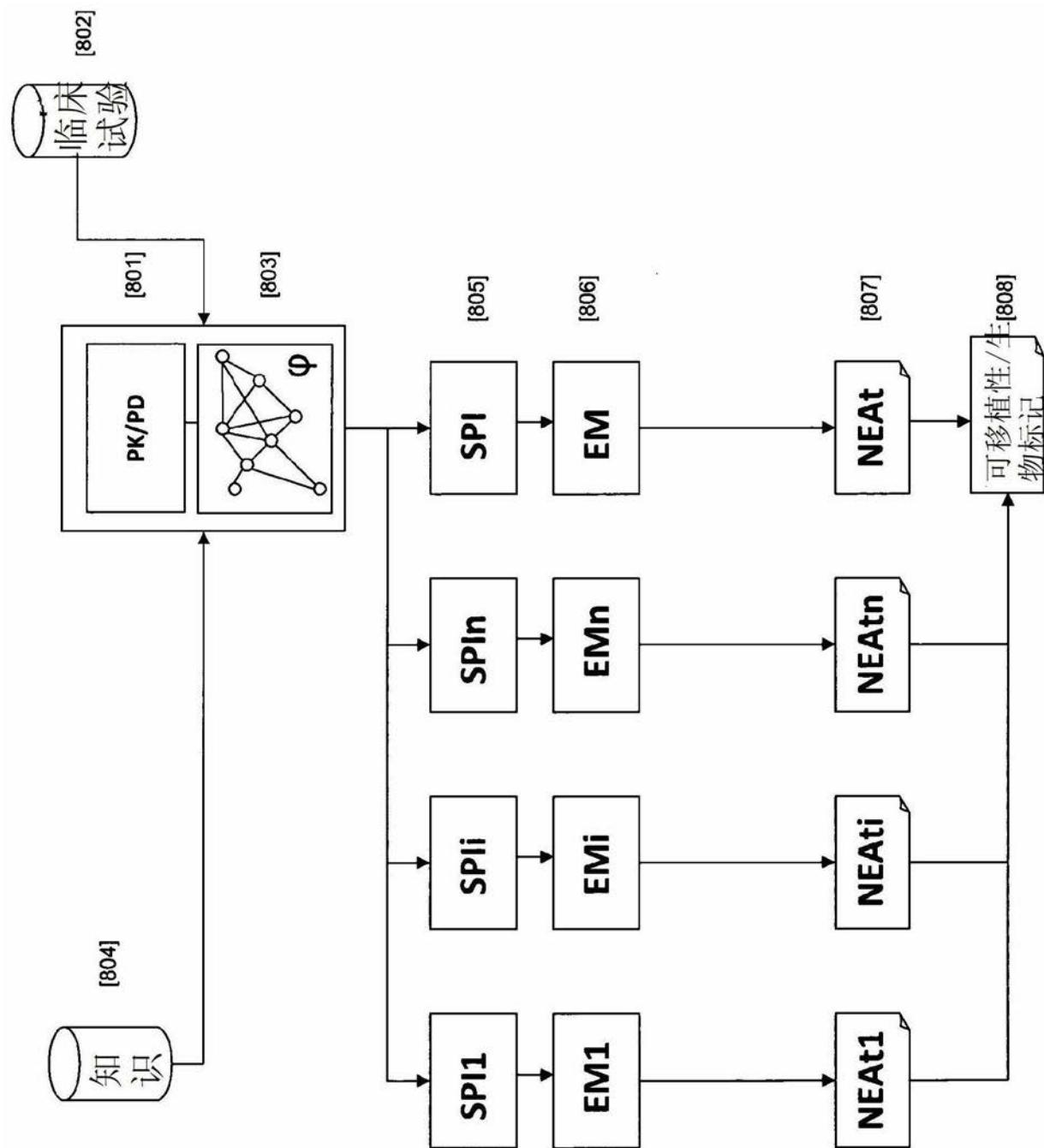


图8bis

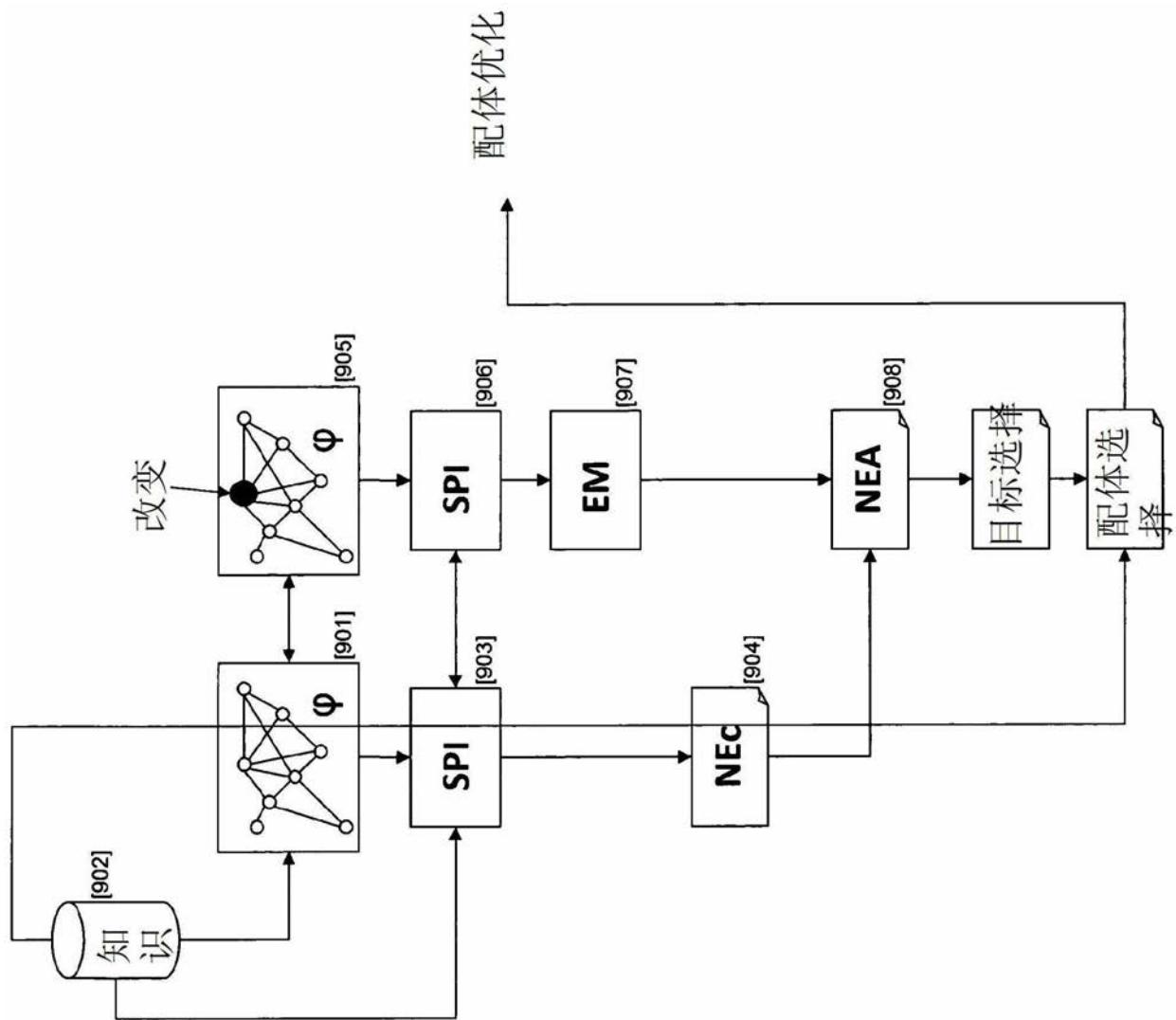


图9

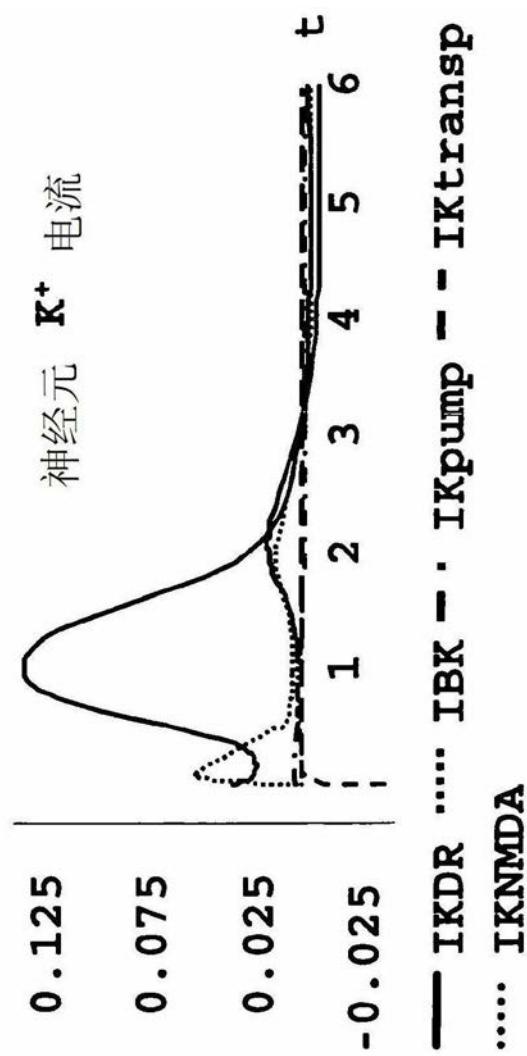


图10

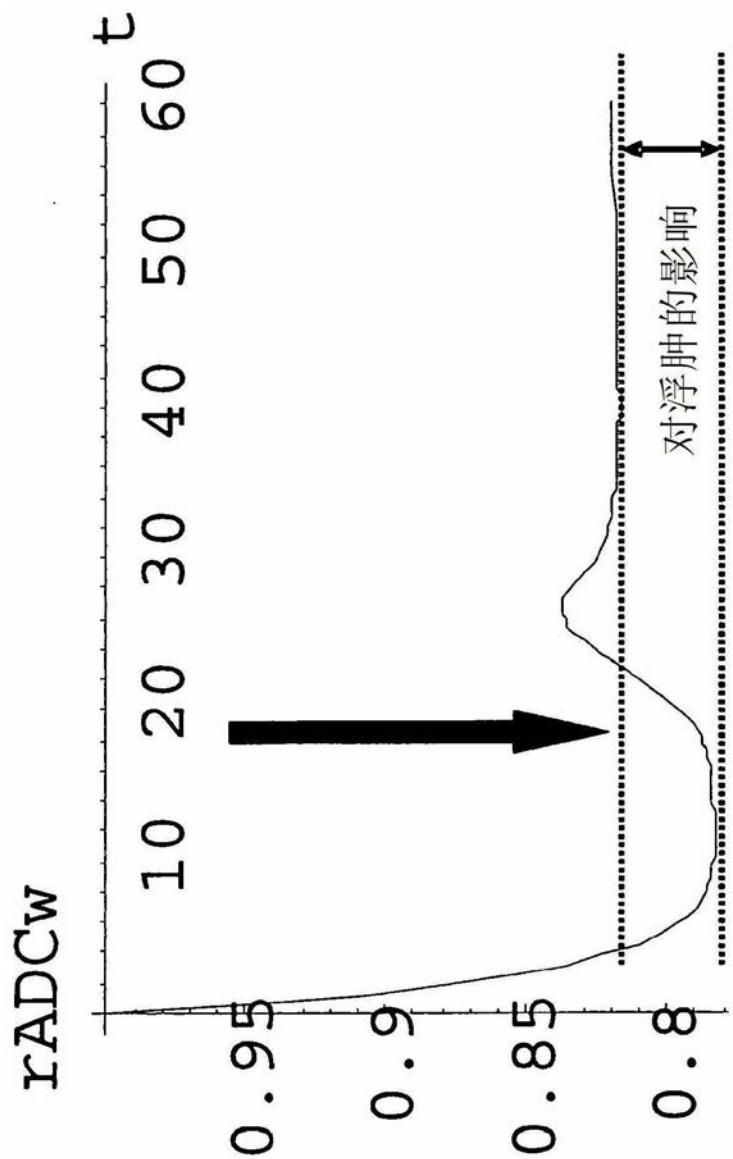


图11

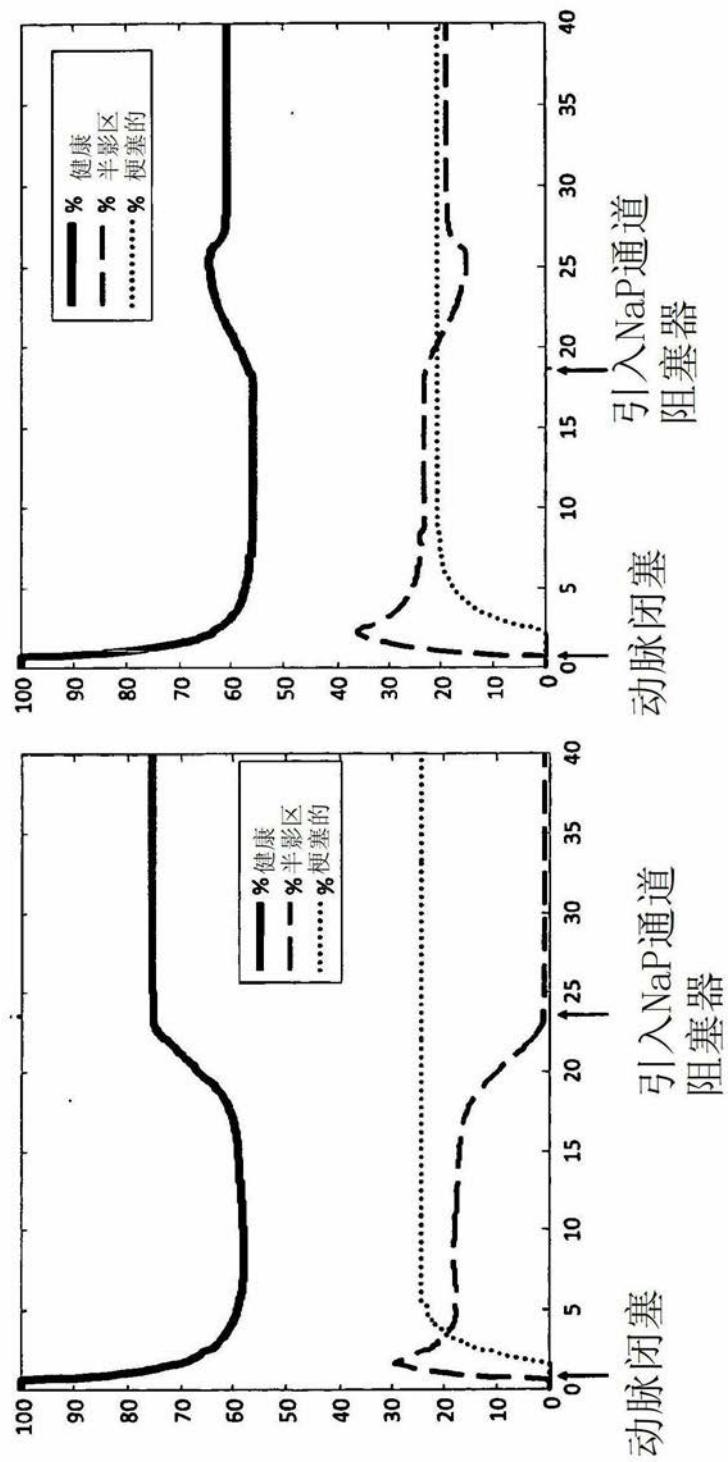


图12

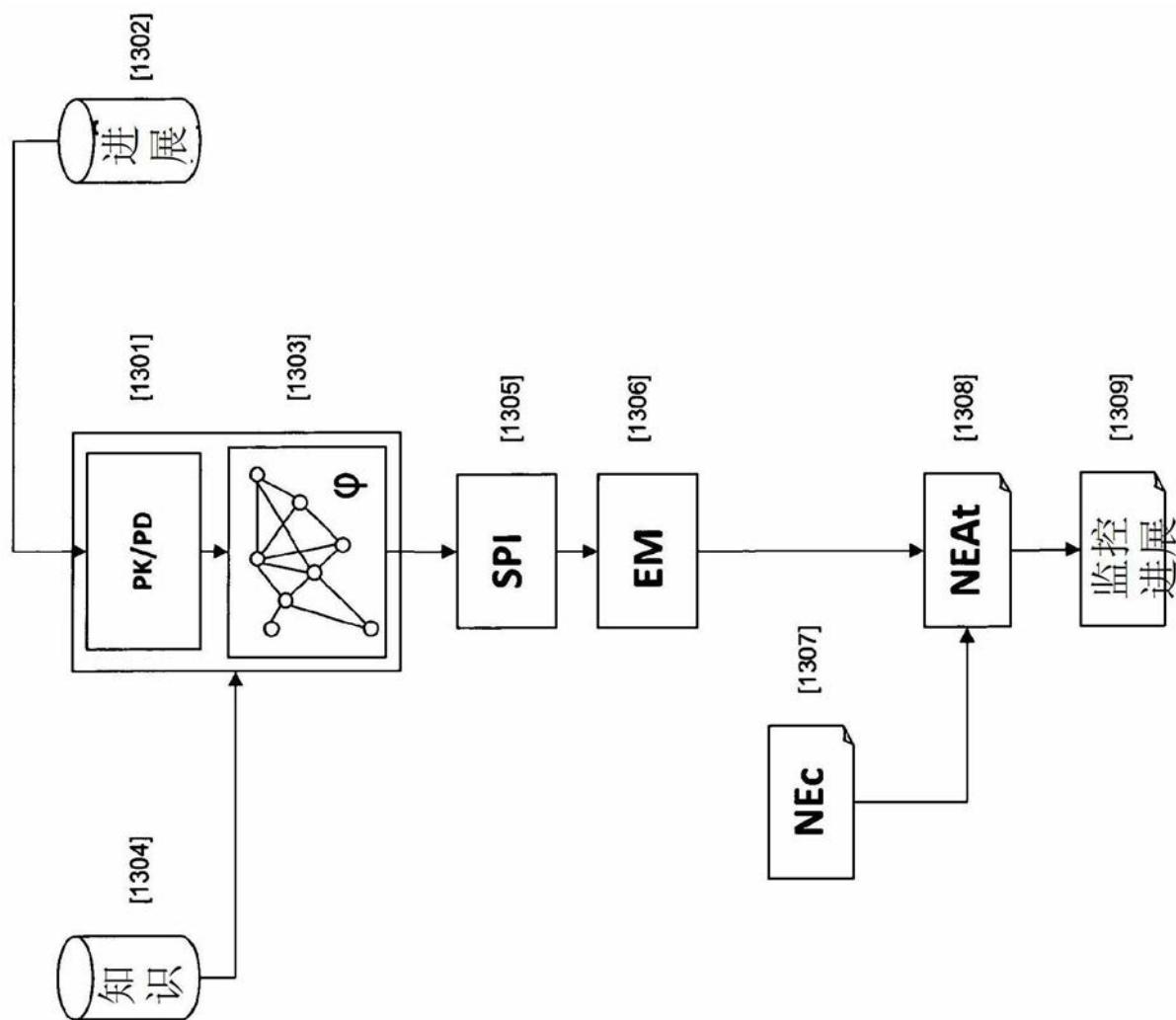
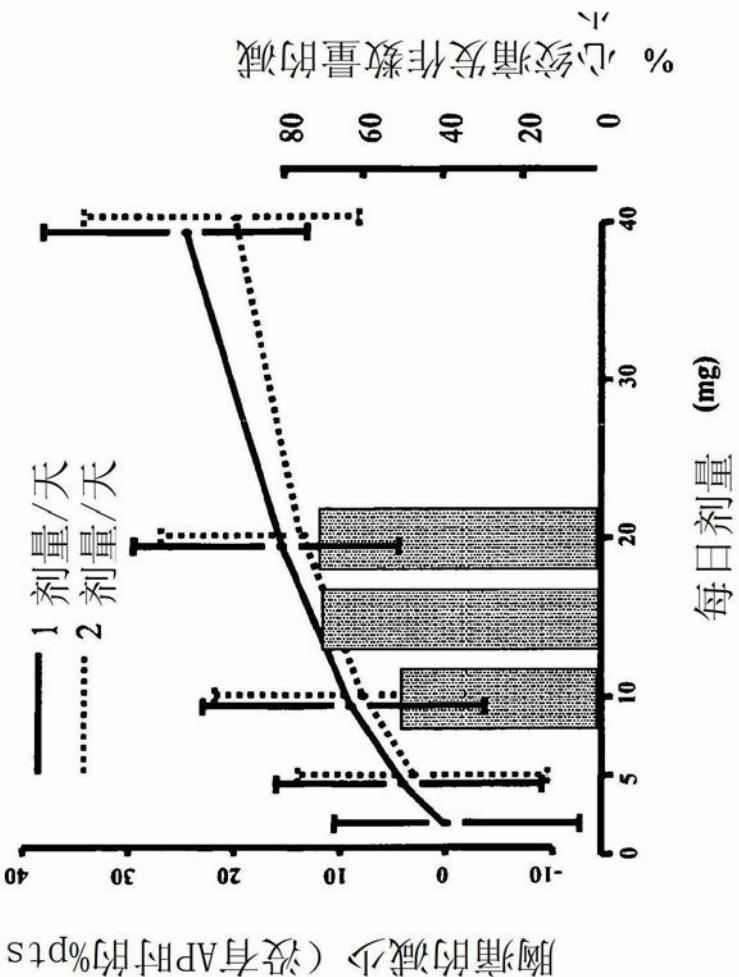


图13



针对三个剂量的心绞痛上的预测效果模型

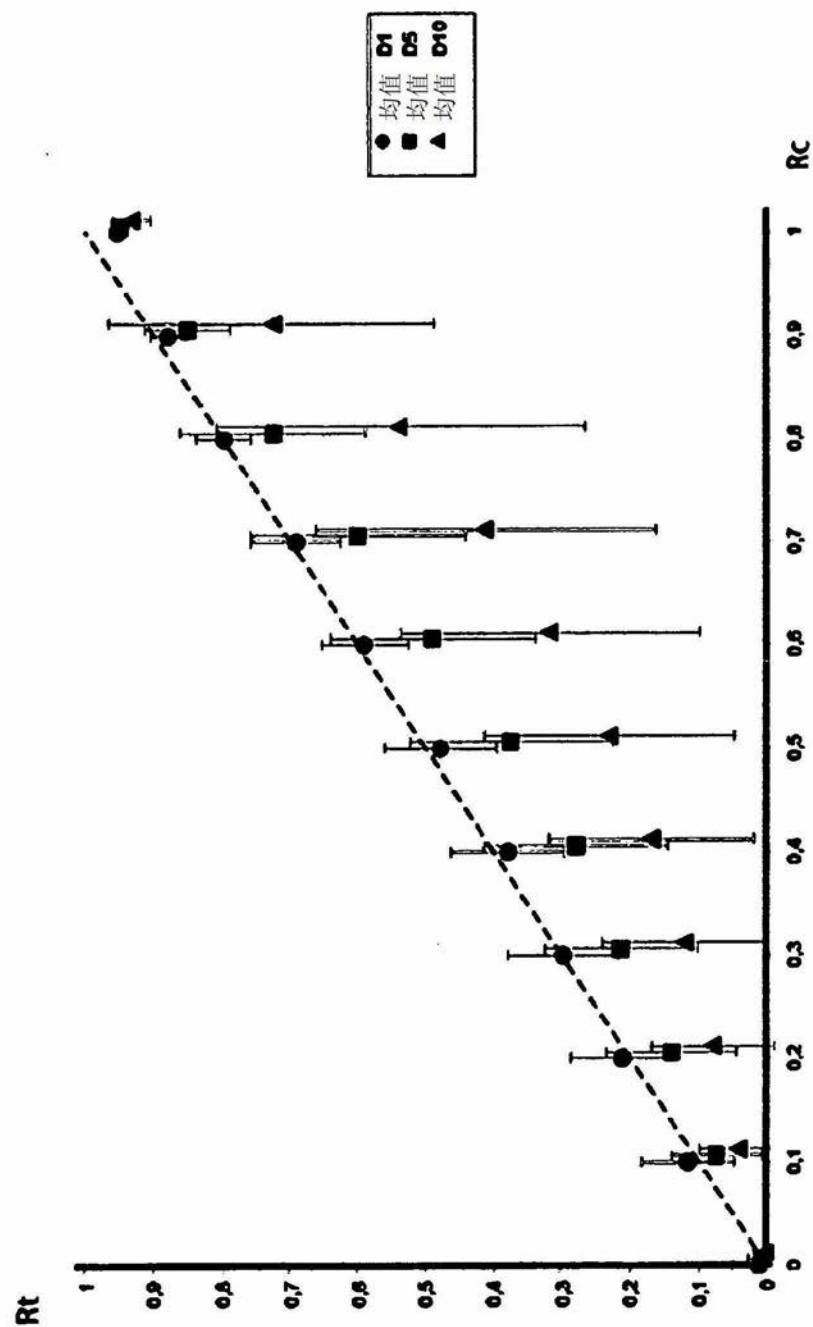


图15

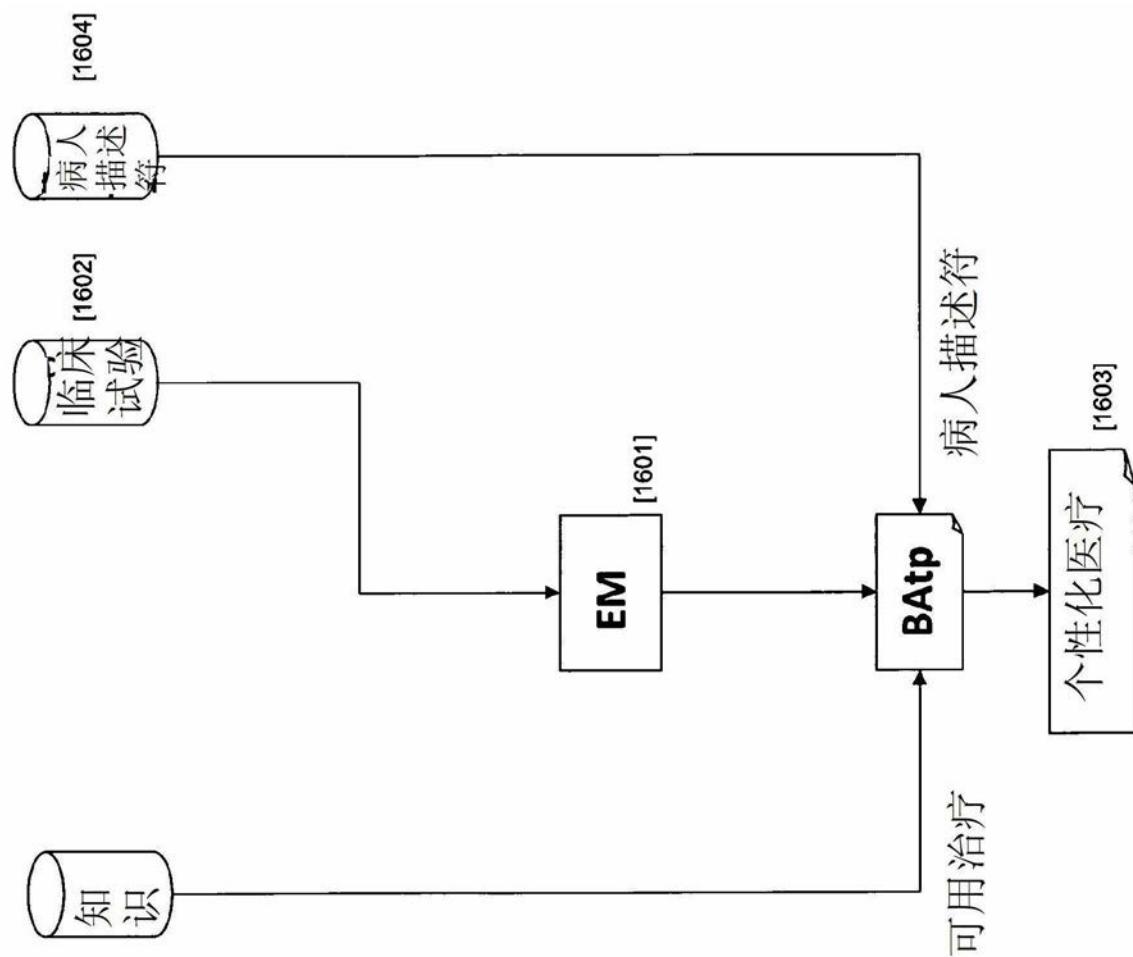


图16

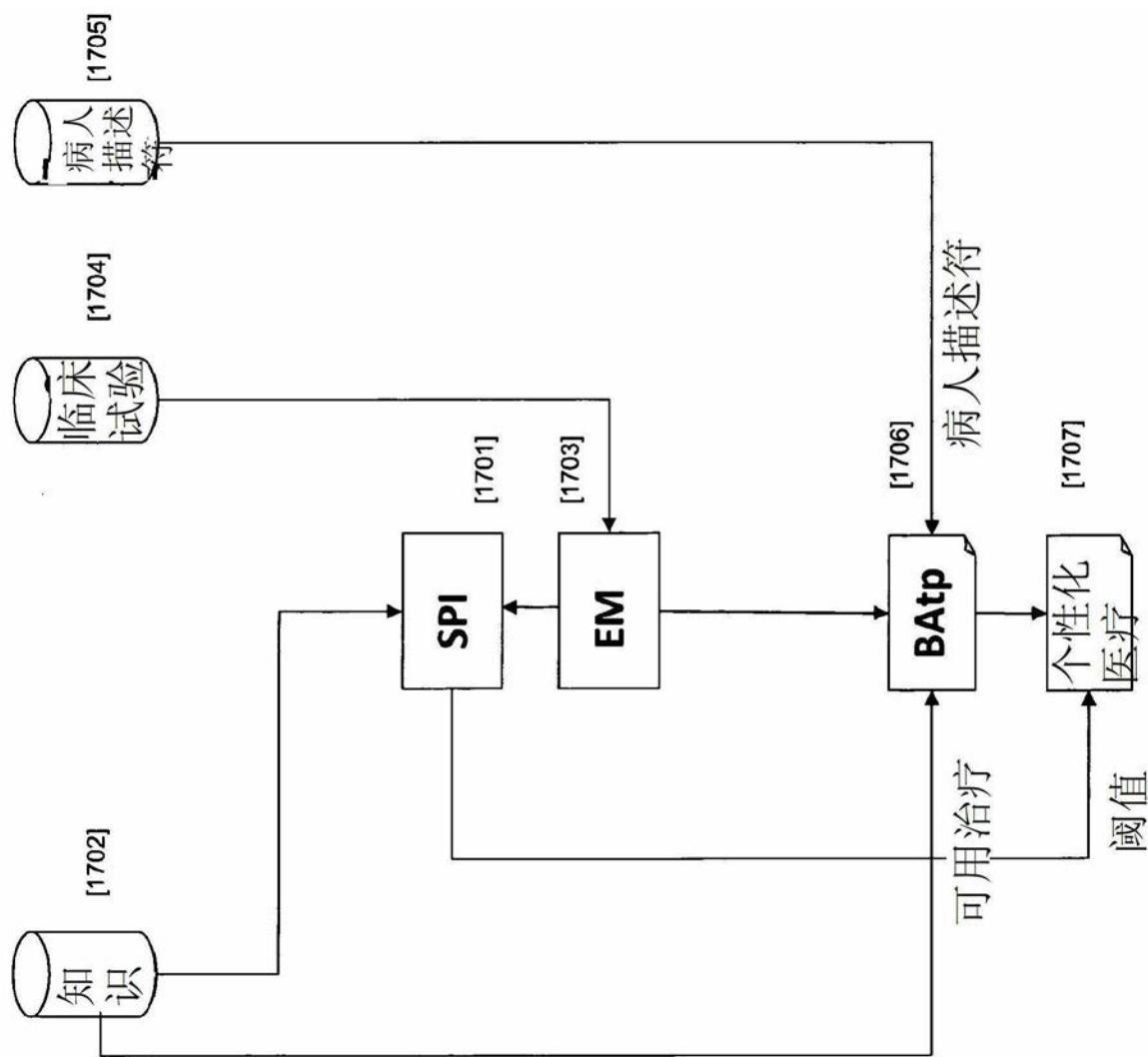
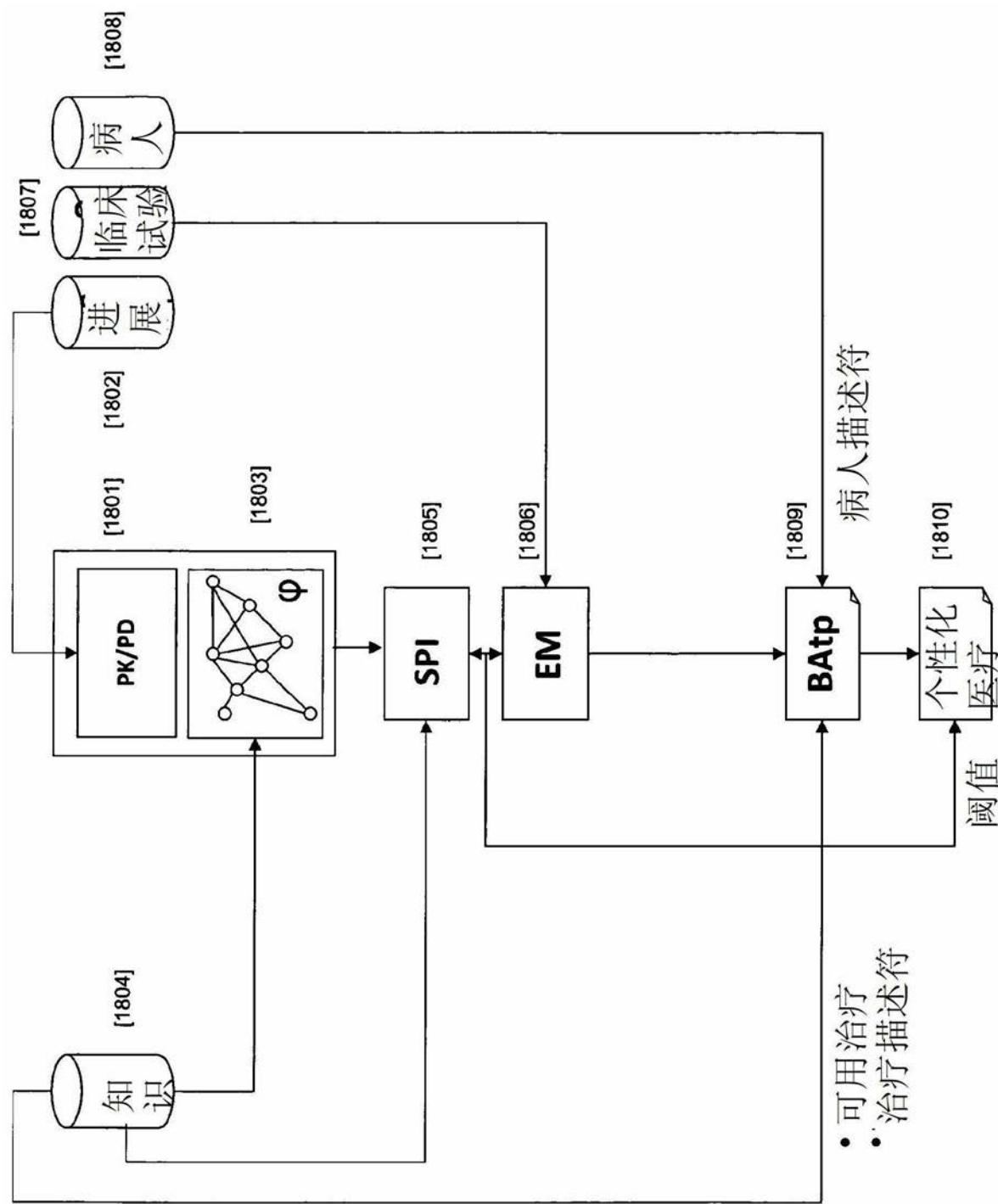


图17



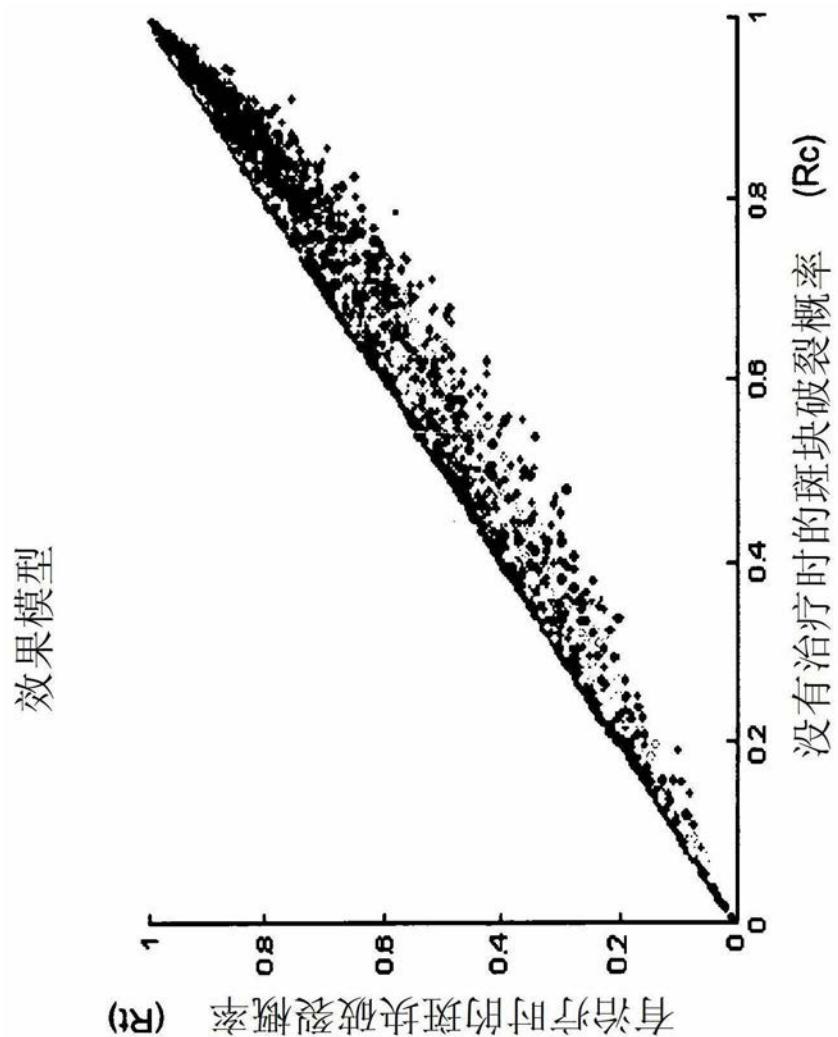


图19

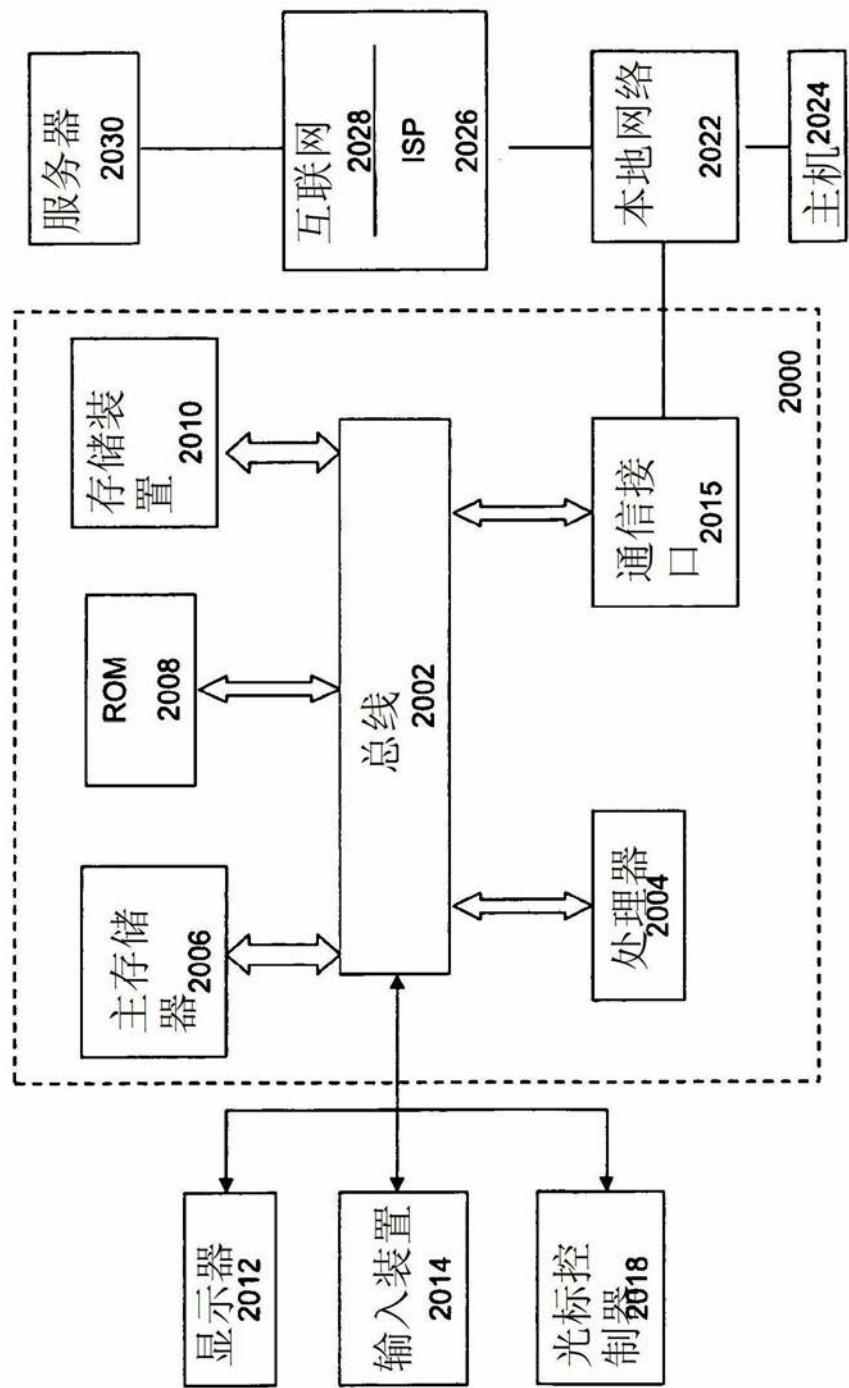


图20