

2010年国内药物经济学评价文献的系统评估和质量评价

雷 蕾*, 胡 明#, 张 铮(四川大学华西药学院, 成都 610041)

中图分类号 R956 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)26-2401-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.26.01

摘要 目的:了解国内药物经济学评价研究现状,分析研究中存在的主要问题并提出建议。方法:检索2010年国内专业期刊上发表的药物经济学评价文献,根据制定的质量评价标准对纳入研究文献进行系统评估和质量评价。结果与结论:共纳入药物经济学评价文献117篇,主要研究机构为医疗机构,总体质量不高,大部分研究角度不明确、研究设计不合理、对照选择不恰当;成本计算差异大;健康产出指标、效果指标及评价方法都较单一;敏感性分析不合理;结果缺少对普适性、外推性和伦理性的讨论。

关键词 药物经济学;评价研究;质量评价

Systematic Analysis and Quality Evaluation of Domestic Pharmacoeconomic Evaluation Literatures Published in 2010

LEI Lei, HU Ming, ZHANG Zheng (West China School of Pharmacy, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To investigate the status quo of pharmacoeconomic evaluation studies in China and analyze existing problems to put forward suggestions. **METHODS:** Pharmacoeconomic evaluation literatures published on domestic professional journals in 2010 were searched. According to pharmacoeconomic quality evaluation criteria, the qualities of included literatures were evaluated systematically. **RESULTS & CONCLUSIONS:** There are 117 literatures included, and the main research institutions are medical institutions; the overall quality of included studies is poor; perspective of most studies is not clear; design of study is not reasonable, and contrast is selected inappropriately; cost measurement varies in a wide range; health outcomes indicators, the effectiveness indicators and evaluation techniques are single; sensitivity analysis is not reasonable; discussion are absent about universality, generalizability and ethics.

KEY WORDS Pharmacoeconomics; Evaluation studies; Quality evaluation

随着药物经济学近年成为药学领域研究的新热点,国内药物经济学评价文献逐年增多。2011年《中国药物经济学评价指南》的发布,为指导开展科学、规范的药物经济学评价研究提供了重要依据。本文将对2010年国内专业期刊上发表的药物经济学评价文献进行系统评估和质量评价,以分析国内药物经济学评价研究现状,探索目前研究中存在的主要问题。

1 研究资料与方法

1.1 研究资料

1.1.1 纳入与排除标准。纳入标准:国内所有在专业学术期刊上公开发表的药物经济学评价研究文献。排除标准:药物经济学理论方法研究,药物经济学现状综述,国外文献翻译,经济学评价方法非常粗略的文章以及重复发表研究。

1.1.2 检索策略。检索范围:检索中国期刊全文数据库(CNKI)、中文科技期刊全文数据库(VIP)、万方数据库、中国生物医学文摘数据库(CBM);检索时间:2010年;关键词:药物经济学、成本-效果、成本-效益、成本-效用、最小成本等。

1.2 研究方法

1.2.1 文献系统评价。参考《中国药物经济学评价指南》及相关药物经济学文献涉及的评价标准,制定含有59个条目的数据提取表,从作者身份、有无研究基金、研究疾病种类、研究问题、研究设计、分析技术、效果指标、成本测算、差异性和不确定性分析及其外推性、伦理性等多方面对纳入药物经济学文献进行系统评估。所有文献均为逐篇研读后提取数据,输入Excel软件进行统计分析。

1.2.2 文献质量评价。参考《中国药物经济学评价指南》及Drummond MF等^[1]的药物经济学评价10条标准及Chiou CF等^[2]的16条标准,选择确定14项最相关的方法学质量评价项目,对纳入研究文献进行质量评价。

2 研究结果及分析

按检索策略初步检索到相关文献174篇;两名研究者阅读题目及摘要,按纳入标准、排除标准进行初筛,剔除35篇;仔细研读初筛纳入的139篇文献全文,剔除22篇;最终纳入文献117篇。

2.1 基本情况

* 硕士研究生。研究方向:药物经济学。E-mail: lilyleyao@163.com

通信作者:副教授,博士。研究方向:药物政策、药物经济学、药学教育。E-mail: huming@163.com

本栏目协办

南京正大天晴制药有限公司

地址:江苏省南京市玄武区长江路188号德基大厦22层
电话:025-86816983 邮编:210018

2.1.1 期刊分布。纳入的117篇文献共收载于47种期刊,刊载量列前5位的期刊见表1。47种期刊中,药学核心期刊共6种,刊载文献32篇(27.35%),具体分布见图1。

表1 刊载量前5位期刊分布

Tab 1 Top 5 journals in the list of the quantity of published literatures

排名	期刊名称	文献篇数	百分比, %
1	中国药房	25	21.37
2	海峡药学	11	9.40
3	中国医院用药评价与分析	9	7.69
4	中国药业	8	6.84
5	中国新药与临床杂志	3	2.56

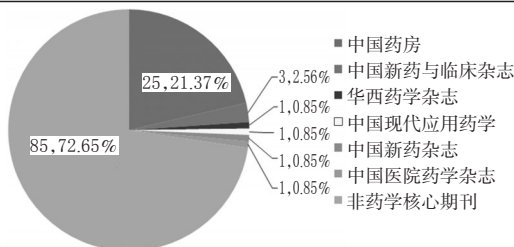


图1 药学核心期刊刊载量分布

Fig 1 Distribution of literatures published on pharmacy core journals

药学核心期刊包括:《药学报》《中国药理学杂志》《中国药理学通报》《药物分析杂志》《中国新药杂志》《中国新药与临床杂志》《中国医院药学杂志》《中国医药工业杂志》《中国药科大学学报》《中国抗生素杂志》、《沈阳药科大学学报》《中国药理学与毒理学杂志》《中国临床药理学杂志》《中国药房》《中国生化药物杂志》《中国现代应用药学》《华西药理学杂志》。

2.1.2 作者单位分布。研究作者为医疗机构人员的106篇(占总文献数的90.60%,下同),独立的高校学术研究者8篇(6.84%),政府官员3篇(2.56%)。包含医疗机构人员的研究中,第一作者为药剂师的59篇(50.43%),临床医师7篇(6.00%),不能区分具体科室但由医院医技人员为第一作者的26篇(22.22%)。

2.1.3 经费来源。112篇研究(95.73%)未指明研究经费的来源,其他5篇研究经费来源包括科技计划项目、自然科学基金项目和卫生部卫生经济研究所药物经济学评价项目。

2.1.4 研究疾病种类。研究疾病主要集中于常见疾病,如心脑血管疾病、呼吸系统疾病、消化系统疾病等。其他疾病包括肝脏疾病(6篇,占5.13%)、细菌感染(6篇,占5.13%)、皮肤病(3篇,占2.56%)、乳腺增生(2篇,占1.71%)等,具体见图2。

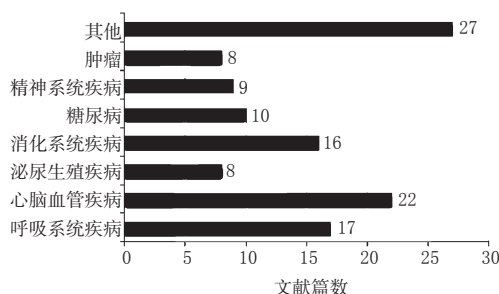


图2 研究疾病种类分布

Fig 2 Distribution of types of diseases studied in literatures

2.2 研究角度

117篇研究仅11篇(9.40%)明确注明研究角度,其中全社会角度3篇(2.56%)、患者角度4篇(3.42%)、医疗服务提供者角度3篇(2.56%)、“医保”方角度1篇(0.85%)。

2.3 研究设计类型

前瞻性研究67篇(57.26%),其中随机对照临床试验的平行研究5篇(4.27%)、实际临床试验62篇(52.99%);回顾性队列研究46篇(39.32%),混合研究设计2篇(1.71%),模型研究1篇(0.85%),文献研究1篇(0.85%)。

2.4 研究目标人群

研究目标人群选择标准描述清楚明确的有92篇(78.63%),研究目标人群选择恰当的有84篇(71.79%),缺少普适性的研究有1篇(0.85%),确定的研究对象没有进行年龄、性别、病情病程及有无并发症等流行病学特征组间可比性检验的有5篇(4.27%)。

2.5 研究时限

20篇文献未说明研究时限(17.09%),研究时限大于1年的7篇研究需要贴现(5.98%)。其中未贴现的有4篇(3.42%),贴现的3篇主要是对成本贴现,采用3%~8%的贴现率。

2.6 成本测算

药物经济学研究的成本包括直接成本、间接成本和隐性成本,具体情况见表2(全成本为3种成本全部考虑在内)。

表2 成本测算内容

Tab 2 The type of cost measurement

计算成本项目	文献篇数	百分比, %
直接成本	112	95.73
直接成本与间接成本	3	2.56
全成本	1	0.85
未注明	1	0.85

112篇只计算直接成本的文献中,只计算药费的有62篇,占55.36%;计算药费、检验费加住院费用的文献22篇,占19.64%。

因仅11篇文献明确注明了研究角度,其余笔者只能根据研究中成本测算方式和方法判断其研究角度,发现成本的测算按研究目的及角度合理恰当的仅有34篇(29.06%),存在的问题有:(1)认为直接非医疗成本、间接成本或隐性成本难以估计,故忽略不计(29篇,占24.79%);(2)认为除药费外的直接成本、间接成本都相同,故只计算药品费用成本(50篇,占42.74%);(3)以门诊或住院次均成本作为成本比较指标,或以年成本作为比较指标(3篇,占2.56%);(4)未提及成本测算方法的有1篇(0.85%)。

另外,8篇研究将治疗不良反应的成本纳入成本中计算(6.84%),笔者认为应该纳入治疗不良反应成本却没有纳入的有3篇(2.56%)。

2.7 效果指标

116篇研究报道了详细的效果指标,包括临床试验疗效或效果指标、细菌学评价、理化生物学指标(依不同疾病而定)、不良反应发生率,具体分布见表3。

根据研究目的效果评价指标测量不恰当的有64篇(54.70%);效果指标为中间指标的有87篇(74.36%)。均未在研究中说明中间指标与终点指标之间的联系和相关程度,以及使用中间指标的局限性以及可能会造成的偏倚。

2.8 分析技术

表3 效果指标分布

Tab 3 Distribution of outcomes indicators

效果指标	文献篇数	百分比, %
临床疗效/效果	77	65.81
临床疗效/效果与理化生物学	14	11.97
临床疗效/效果与细菌学评价与理化生物学	10	8.55
临床疗效/效果与细菌学评价	7	5.98
理化生物学	4	3.42
临床疗效/效果与不良反应发生率	4	3.42
临床疗效/效果、细菌学与不良反应发生率	1	0.85

117篇文献中,药物经济学分析技术分布见表4。

表4 药物经济学分析技术分布

Tab 4 Distribution of pharmacoeconomics analysis method

分析技术	文献篇数	百分比, %
成本-效果分析	97	82.91
最小成本分析	14	11.97
成本-效果分析与最小成本分析	5	4.27
成本-效用分析与成本-效益分析	1	0.85

目前我国药物经济学评价分析技术绝大部分为成本-效果分析。有14篇(11.97%)研究疾病为慢性病,尤其是高血压、糖尿病等预后差、对患者的生存质量有严重影响的,建议与成本-效益分析联用进行长时间药物经济学分析。

102篇使用成本-效果分析技术的研究中,没有进行边际分析的有22篇(21.57%),进行了边际分析、但是不恰当的有33篇(32.35%)。

2.9 敏感性分析

93篇(79.49%)研究对结果进行了敏感性分析,分析指标见表5。

表5 敏感性分析指标

Tab 5 Index of sensitivity analysis

敏感性分析内容	文献篇数	百分比, %
药品价格	64	68.82
各项成本(包括住院成本、检查成本、给药成本等)	3	3.23
药价与各项成本	18	19.35
药价与效果	4	4.30
各项成本与效果	3	3.23
置信区间、单因素分析与概率分析	1	1.08

敏感性分析62篇(66.67%)为单因素单向分析,一般是将药品价格下调10%~20%,多因素单向分析有24篇(25.81%),双向或多向分析仅有7篇(7.53%)。

117篇评价研究文献中,讨论研究局限性的有14篇(11.97%),均未讨论结果的外推性。但有12项(10.26%)评价研究的效果指标为临床疗效或采用数据来源于已发表的国外文献,必须讨论其结果的外推性。此外研究均未讨论伦理性问题。

3 研究文献质量评价

将所有纳入的评价研究文献根据事先制定的药物经济学研究质量评价表对研究质量进行总体评分,每条项目“是”为1分,“否”或者“不清楚”为0分,有的项目不适宜作出评分则不计分。评价结果见表6。

质量评价得分显示,2010年我国药物经济学评价文献总体质量水平偏低,仅为0.55。从表6中可知,得分最高1分的为“研究问题是否明确”,其次是“干预对照手段是否表达清楚”,得分最低的为“对照选择是否为常用治疗或标准治疗”和“敏感性分析是否恰当”。

表6 研究文献质量评价得分结果

Tab 6 Results of literature quality evaluation

项目	平均分	1分篇数	0分篇数	不适合篇数
研究问题是否明确	1	117	0	0
目标人群是否选择恰当	0.72	84	33	0
干预对照手段是否表达清楚	0.95	111	6	0
对照选择是否为常用治疗或标准治疗	0.11	13	104	0
是否时间足够长以获得相关的临床结局和成本	0.56	66	51	0
效果指标选择根据与研究目的和研究角度是否恰当	0.60	70	47	0
是否所有重要结果的测量都恰当	0.45	53	64	0
成本选择根据与研究目的和研究角度是否恰当	0.29	34	83	0
是否所有重要和相关的资源消耗数量均以恰当的方式测量	0.25	29	88	0
是否所有重要的相关的资源消耗均以恰当的方式予以赋值	0.74	86	31	0
是否有增量成本-效果分析	0.66	77	40	0
是否有敏感性分析	0.79	93	24	0
敏感性分析是否恰当	0.11	10	83	24
成本或效果贴现是否恰当	0.43	3	4	110
合计	0.55	846	652	134

4 讨论

4.1 药物经济学评价研究质量水平没有明显提高,药物经济学评价发展缓慢

将2010年药物经济学文献系统分析及质量评价分析结果与陈文等^[9]在2004年进行的《国内药物经济学评价研究文献的系统评估》和李明晖等^[4]在2008年进行的《我国药物经济学评价研究的现状、问题及建议》研究结果相比,发现尽管近20年来我国药物经济学评价文献数量迅速增加,但药物经济学评价研究质量一直没有明显改善。这一方面与我国一直没有可参考的、操作性强的药物经济学评价指导原则有关;另一方面,国内的药物经济学评价研究多以药剂师和临床医师等医疗机构人员为主要研究者,但是由于学科背景不同,对药物经济学评价技术的理解 and 应用水平参差不齐,加之很多作者进行研究的出发点具有一定功利性,导致整体研究质量下降。

4.2 目前药物经济学评价研究中存在的主要问题

4.2.1 研究角度不明确。研究结果显示,仅有9.40%的研究明确注明了研究角度,90.60%的研究没有注明研究角度,这就导致研究成本包含的项目范围变化很大。研究角度在药物经济学评价中具有举足轻重的地位,一旦研究角度确定,研究设计、分析方法、成本和效果的测算等一系列评价过程也随之确定下来。在不同的研究角度下,成本的范围和估计、效果指标及计算都有很大差别。

4.2.2 研究设计不合理,对照选择不恰当,目标人群选择有偏倚。研究者由于对药物经济学的相关知识和操作技术理解掌握较薄弱,对各种研究设计类型的特点、要求和优缺点不甚了解,无法根据研究目的和疾病类型正确地选择研究设计类型。研究结果显示,在3篇回顾性病例研究中出现将患者“随机分组”的字眼,显然出现了概念上的理解错误。研究结果显示,有88.89%的研究对照选择不恰当,研究者大都随意将几种药物或治疗方案进行比较,未说明对照选择的原因,不恰当的对照很大程度上造成了药物经济学的研究结果很难应用于临

床决策。28.21%的研究目标人群选择不恰当,很可能因为研究人群的选择标准过于严格,而使研究结果的普适性降低,或者研究人群组间可比性低,混杂因素干扰研究结果的可信度。

4.2.3 研究成本计算差异大。95.73%的研究只包括了直接成本,2.56%的研究成本既包含直接成本又包括间接成本。只包括直接成本的研究中55.36%只计算药费,19.64%同时计算药费、检验费和住院费用,其他研究中计算的直接成本还包括给药费、护理费、挂号费、膳食费和治疗并发症、不良反应的药费等,甚至于同一研究成本包含的项目计算都不同。

4.2.4 研究时限不合理,成本产出未贴现。研究结果显示,只有5.98%的研究时间大于1年,11.97%的评价研究疾病为肿瘤、高血压、糖尿病等慢性病的研究时间未超过1年,而这些慢性疾病的健康产出效果出现需要的时间相对较长,研究时限明显不合理。研究结果显示,5.98%的研究需要对成本或者效果贴现,但其中的57.14%未对成本或产出进行贴现。

4.2.5 健康产出指标、效果指标及评价方法都较单一。研究结果显示,99.15%的评价研究采用临床疗效/效果和理化生物学作为健康产出指标,主要为有效率、治愈率、细菌清除率等。评价方法82.91%采用成本-效果分析,11.97%采用最小成本分析,采用成本-效用或成本-效益分析的文献仅有1篇。表明目前健康产出指标、效果指标及评级方法都较单一。每个评价方法或者健康产出指标都有其适用条件、优缺点,应根据研究目的及研究疾病等具体问题具体分析。

4.2.6 敏感性分析不合理,结果缺少对普适性、外推性和伦理性的讨论。研究结果显示,79.49%的研究对结果进行了敏感性分析,但分析合理恰当的仅占10.75%;66.67%为单因素单向分析,一般是将药品价格下调10%~20%。所有研究均未讨论结果的外推性,但是有10.26%的研究效果指标为临床疗效或采用数据来源于已发表的国外文献,必须讨论其结果的外推性。所有研究均未讨论伦理性问题,讨论研究局限性的仅占11.97%。

5 建议

5.1 尽快推广《中国药物经济学评价指南》(2011版)

2011年4月9日《中国药物经济学评价指南》(2011版)正式发布,指南对药物经济学评价的研究问题、研究设计、成本、健康产出、评级方法、差异性和不确定性及外推性等10个方面进行了详细的阐述,操作规范及需要注意的事项都表述清楚明确,具有很强的指导意义。建议一方面相关协会多组织培训宣传推广,广大研究者和医务人员尽快学习;另一方面尽快参照其制订新药评价、“医保”报销目录及基本药物目录遴选、临床诊疗指南的药物经济学评价原则。这将对我国药物经济学评价研究的规范起到积极的促进作用,对研究者科学合理地进行药物经济学的研究设计、资料收集、数据分析以及结果阐述等有很强的指导意义。

5.2 针对目前评价研究中存在的问题提出建议

5.2.1 明确研究角度。在进行药物经济学评价研究前,先要根据研究目的和对对象来确定合适的研究角度,以明确成本和产出测量的范围,药物经济学研究是建立在社会福利观点的基础上,因此推荐首选全社会角度。

5.2.2 选择合理恰当的研究设计类型、对照和目标人群。目前,在自然条件下的、前瞻性的药物经济学临床试验研究被认为是药物经济学研究的金标准,能提供最科学最可靠的成本

效果数据。对照的选择建议尽可能采用适应证相同的常规治疗或标准治疗方案。研究者在研究进行前需要根据研究目的查阅相关文献,并结合临床经验来确定几种较为合理的对照。在药物经济学研究设计中,选择目标人群时同样需要控制偏倚,但要在内部效度和外部效度之间进行权衡。随机分组可以确保治疗与对照的可比性,但对患者的选择限制较少,如允许并发症存在,这样可以反映真实条件下的效果,有利于结果外推。不采用双盲设计,但对评价治疗结果的人实行盲法有助于控制测量偏倚。

5.2.3 选择合理的研究时限,成本效果贴现要恰当。研究者应依据疾病种类与研究目的确定研究时限。急性疾病多采用短期研究,而慢性疾病多采用长期研究且需关注更长时间的成本和产出。若研究时限不够可以采用模型法外推。如果疾病治疗的时间超过1年,就应该对成本进行贴现。贴现率建议采用1年期的国家指导利率或国债利率进行贴现。贴现率应该进行敏感性分析,波动范围建议在0~8%之间。

5.2.4 选择恰当的健康产出指标、效果指标及评价方法。研究者应根据研究目的和疾病种类来选择最恰当的健康产出指标以及评价方法。慢性疾病多采用长期研究且预后差,需关注更长时间的成本和产出,可采用成本-效用分析或成本-效益分析以及模型法。效果指标若为临床疗效指标。则反映的是在试验条件下的药物疗效,而不是自然状态下的药物效果。建议根据相关模型用临床疗效指标估计效果指标。再进行分析。如果不能进行模型估计,应当说明在试验条件下和实际使用状态下的可能差别和偏倚,并进行敏感性分析。效果指标若为中间指标,为了提高不同干预措施之间的可比性,药物经济学的评价应该尽可能采用终点指标,如果获得终点指标有困难,也可以采用比较关键的中间指标进行分析,但应提供相应的研究文献依据,说明中间指标与终点指标之间的联系和相关程度。不良反应作为效果指标一般不参加成本-效果分析的评价,当需要额外治疗和监测不良反应且组间差异显著,将不良反应纳入成本。

5.3 多学科交流沟通

从研究结果可以看出,目前医疗机构的临床医师和药剂师是主要的药物经济学评价研究者,但是由于缺少专业的药物经济学评价知识和评价技术,导致目前药物经济学评价研究仍处于低水平的重复之中。高校的研究者有扎实的基础理论知识,医疗机构有着进行药物经济学评价研究的资源,将二者结合起来,可提高评价研究的水平。

参考文献

- [1] Drummond MF, Stoddart GL, Torrance GW. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*[M]. Oxford: Oxford University Press, 1987: 28-29.
- [2] Chiou CF, Hay JW, Wallace JF, et al. Development and validation of a grading system for the quality of cost-effectiveness studies[J]. *Med Care*, 2003, 41(1): 32.
- [3] 陈文, 高继明, 毕康宁, 等. 国内药物经济学评价研究文献的系统评估[J]. *中国药房*, 2004, 15(1): 28.
- [4] 李明晖, 李洪超, 马爱霞. 我国药物经济学评价研究的现状、问题及建议[J]. *中国药房*, 2008, 19(11): 801.

(收稿日期:2011-11-03 修回日期:2013-05-10)