



药物经济学研究结果的评价与应用

蒯丽萍¹, 张 钧¹, 刘桂萍² (1. 第二军医大学药学院 上海 200433; 2. 总参管理保障部中心门诊部, 北京 10088)

中图分类号: R956 文献标识码: A 文章编号: 1006-0111(2005)06-0379-06

药物经济学理论的引进和工作开展, 在国内已有十多年的历史, 引起了国内卫生经济学专家、医药学专家和流行病学专家的浓厚兴趣和普遍的关注。药物的高效、安全、经济已逐渐成为大家的共识, 将有限的卫生资源发挥最大的社会效益(效果), 提高病人的生活质量已是势在必行。卫生医疗保障制度的改革、国家基本药物目录的出台、职工医疗保险药品报销范围政策的推行、OTC 制度的实施等政策的制定和贯彻, 新药开发投入的增大将为药物经济学的研究开辟了广阔的前景^[1]。

1 我国药物经济学研究的现状

近年来, 药物经济学研究和应用在我国日益得到重视, 有关药物经济学研究的文献报道也与日俱增。但是, 我国药物经济学文献质量系统评价表明: 国内药物经济学研究仍以临床医生和药剂师为主开展研究; 对于卫生经济学评价技术的理解和运用多以模仿和借鉴为主; 根据研究者的判断, 研究大多是从病人角度进行分析的; 研究设计多为前瞻性研究和回顾性研究; 分析技术多采用成本效果分析和最小成本分析; 研究目的主要是为促进临床合理用药; 研究对象以药品和诊疗方案为主。研究质量平均评分为 2.31 分, 说明研究结果界于怀疑和可接受之间, 且平均得分没有随时间的变化趋势^[2]。

2 我国药物经济学研究存在的问题

我国药物经济学研究存在的主要问题有: ①未明确设定研究角度、研究时期和研究资助, 尽管有 7.4% 的研究可认为是从社会角度进行的分析, 但真正做到全成本测算的研究仅占 4.6%^[3]; ②研究设计不当, 有 24.5% 的研究源于文献, 应用的方法经过适当的修正或改良后是否适用于国内各地临床实际情况值得进一步研究与讨论; ③对照选择不当, 30.5% 为竞争产品; ④治疗效果多采用中间指标表示; ⑤未贴现; ⑥未计算增量成本效果的可信区间; ⑦未进行敏感度分析或分析方法运用不当; ⑧未讨

论研究的伦理问题; ⑨未讨论结果的局限性、普适性(robustness)和外推性。

3 评价药物经济学研究的质量^[4]

近年来, 药物经济学研究在全球范围内得到了迅速发展, 越来越多医疗、卫生服务人员开展药物经济学的研究与分析, 对于卫生服务专家及政府决策者而言, 则面临着越来越多的可参考的研究结果, 为相关决策提供理论依据。例如, 处方集或医疗保险目录中药品品种的选择。在国外, 卫生服务决策者必须确保只有最有益(beneficial)的药品才能够进入处方集, 在医疗卫生资源紧缺的情况下, 这是保证合理处方的关键。进行这些药物经济学研究与评价则需要有关新药的成本效果数据及高质量的临床资料, 此外, 还必须分析证实该类新药将高效地针对某种病症且可从治疗中获益。有限的财政资源使得各种医疗干预措施(特别是药物治疗)的经济学成本与效益比较成为政府以及公众关注的焦点之一。卫生服务专家及决策者对药物经济学研究的质量要求越来越高。

3.1 评价药物经济学研究质量的方法 绝大多数药物经济学研究的评价技巧及程序都是与临床流行病学研究结合, 评价临床文献和数据。但对于非卫生经济学领域的专家而言, 如何判断区分药物经济学研究结果的优劣呢? 因此, 我们提供一种非专业的、评价已经发表药物经济学研究的方法, 帮助需要应用相关结果进行决策或参考的研究者来考察某研究是否足够可信并足以改变临床医疗实践。此外, 初次进行药物经济学研究的学者通常需要指导, 如果想获得最佳的药物经济学研究结果, 一些因素不能忽略的。

在国外, 评价药物经济学分析的一种简单的方法就是使用一份一览表(checklist), 表中列出优良研究(good study)所预期获得的目标与标准。国外一些著名期刊对于药物经济学研究论文的投稿也提出了同样形式的要求, 例如英国医学杂志对于药物

经济学研究文章发表的要求一览,另外许多由卫生经济学专家制定的一览表都已经出版。需要强调的是并不是所有的药物经济学研究都应该达到一览表中的所有要求,使用一览表仅是用来帮助非专业人士了解药物经济学分析所需具备的详细步骤与元素,由此可判断该研究的质量与可信度。当然这些一览表的另一个目的是为了¹提高所有药物经济学研究的质量。药物经济学研究的目标不仅是为了改变处方的模式,还要使处方者的处方行为更符合临床要求,且更具经济性,最终使病患获益。下面选择介绍一种一览表(Haycox & Walley 1997)可以帮助提高药物经济学研究的质量。该一览表由 10 个问题组成。

问题 1:药物经济学研究所提出的问题是否适当?该问题的范畴包括研究的假设是否明确;假设是否经得起检测;是否与医疗实践相关并有一定的实际作用。

例如,如果研究仅提出某种药物是否是成本效果较好的一种治疗方案,显然,这个问题是不完整的,因为没有与其他治疗方案进行的比较。更为适当的提问则是:A 药的成本效果是否优于 B 药,然后必须确定这个假设与临床实践的相关性如何。如果与一种已废弃的治疗方法进行比较,当然也是没有意义的。

问题 2:研究者的出发点或角度如何?该问题包括研究者的观点是否明确;是否从整个社会的角度出发;是否从卫生服务者的角度出发。

实际上,所有的药物经济学研究都应该从整个社会的角度来评价对社会资源利用的影响,而不是从一个局限的角度出发(例如仅从卫生服务支出的角度出发)。然而,虽然从社会角度出发研究可以更广泛的分析成本与收益(benefit),但较为狭窄的研究角度有时对于某些特殊的决策者也是有价值的。实际上,研究的角度通常由问题的提出者来决定,这样成本的测算方式就有所不同。例如在英国,国家临床质量管理研究所 NICE(National Institute for Clinical Excellence)要求药物经济学研究不仅要考虑英国国家卫生(National Health Service, NHS)的成本,还要考虑与其他公共资源有关的成本例如社会服务等。

问题 3:选用的研究方法是否恰当?该问题包括选用的评价方法是否与相关的背景情况相适应;研究方法的选择是否以结果的不确定性所存在的隐含处理方式为准;并同时与所选用临床对照组相同。

方法的选择实际取决于进行研究比较的实际情

况,依赖结果的衡量方法。在某些情况下,所选择的方法会自然将临床结果与药物治疗进行比较。进行最小成本分析时,干预方案的结果是相等的。例如,比较通用名药物与专利名药物的成本时,他们的效果是相同的。进行成本效果分析时,结果是可以统一单位来衡量的。例如比较采用冠脉支架介入治疗的死亡人数与使用一种抑制剂所导致的死亡人数进行比较。进行成本效用分析时,结果则是多方面的,包括生命质量与数量的测量,例如,比较 2 种治疗方案实施后病人生命质量调整年的数量。进行成本效益分析时,结果用货币单位来衡量,例如比较两种治疗方案实际发生的费用问题。

方法的选择是研究者应用其临床知识和治疗判断的重要领域。例如,如果研究者认为两种药物在进行最小成本分析的研究比较中,效果将出现明显的不同,这样就必须推翻最初的假设模型,考虑其他进一步研究的方法。从某种意义上说,药物经济学研究是增进了而不是替代了临床判断。

问题 4:研究中对照组选择的是否适当?该问题包括如果是对于一种新药的评价,则对照组必须是已成为“金标准”(gold standard)的治疗方案;对照组是否使用了优化的治疗剂量;如果没有采用已成为“金标准”的治疗方案作为对照,则研究所选择的对照是否有充分的理由使读者信服。

对照组的²选择将影响到最终的研究结果,如果对照组是从那些并不广泛使用的药物中选择,或仅是作为替代治疗的二线药物,显然会相应的使研究药物的成本效果比或其他评价指标相对理想,因此开始分析药物经济学研究的结果之前,必须确认所选择的对照组在临床实践中是经常使用的。

问题 5:研究使用的临床资料是否充分、可信?该问题包括是否有可信的临床资料证明所研究的药物是临床有效的;药物经济学评价应用的临床数据是否可靠等等。经济学研究的关键在于临床资料的可用和其精确的程度。临床数据应用的范围对于经济学分析来说就是一种判断。实际上,两种药物的成本与收益分析数据应来自同一试验组。然而,通常需要使用间接信息,就是使用另外试验组的试验结果。在这种情况下,一种药物的试验组入选标准必须作为整个经济学研究数据收集的基准。关键是保证药物经济学研究所收集临床数据的采集标准,尽量避免由不同试验组造成的研究误差。

问题 6:研究中成本与收益是否考虑完全?该问题包括有没有考虑治疗中机会成本的问题;研究是否具有普适性,经得起实际操作中的局部变化而不影响结果;是否所有临床试验中病人的数据都进

入了最终的经济评价?

许多高质量的药物经济学研究都对不同类型的成本进行了计算。治疗一名病人所消耗的医疗卫生资源,对于同样需要治疗的另一名病人而言就是失去了可能的治疗机会。总的治疗预算固定,则任何治疗中成本的增加只能减少治疗病人的数量。这对于一部分病人而言就错过了治疗机会和获益的机会,即机会成本。许多药物经济学研究没有评价可选择治疗方案所带来的收益。比如,同可预防疾病的发作的健康促进计划进行比较。

研究中用于计算成本和收益的观点和方法必须非常明确。药物经济学研究必须具有普适性,可以承受临床实践及计算中的不确定性。这些不确定性的影响可能是通过局部地区的医疗实践情况或价格指数直接影响到了结果的分析,研究可以通过敏感性分析来指标评价变化对整体结果的影响。同时,应该分析所有参与治疗病人的成本与收益,不管他们是不是治疗的受益者或经历了药物不良反应。

问题 7: 研究中是否考虑到时间的影响? 该问题包括是否分析了未来的成本与收益; 当前成本与收益是否进行了适当的贴现; 是否使用了适当的贴现率?

在不同时期选择不同的治疗方案,其成本收益可能会有所不同。例如治疗心血管疾病的外科手术成本是即时发生的,而使用药物治疗获得同样收益其成本却是在治疗中慢慢发生的。在这样的例子中,必须将未来的成本和收益调节成净现值(NPV)。尽管大多数卫生经济学专家认为有必要对未来的成本与收益进行贴现,但对未来的健康收益如何进行贴现还是存在很多争议。卫生经济学研究对于未来的健康收益的研究有两种看法,一是进行贴现,二是不进行贴现。但是相对而言,无论对未来健康结果是否进行贴现,最终研究结论都不受影响的那些经济学评价较为可靠。

问题 8: 是否进行了边际分析? 该问题包括研究评价的是一种新的医疗服务,还是评价改变医疗服务提供的范围及程度(即使用平均成本研究还是用边际成本研究); 是否对潜在的成本作用进行了分析?

许多治疗领域已经有了固定的成本及收益的评价方法,当引入一个新的治疗方法后,总的成本与收益就有所改变,成本与收益之间的关系就可是不再是线性的关系,因此边际成本与收益应该在药物经济学研究中明确计算。

某些治疗成本在短期内不发生变化,即在治疗中不会增加或减少,在长期的研究后,边际成本与平均成本就不同了。例如,一种药物可以节省 10 分钟

的护理时间,在短期内对于护理工作没有什么大的影响,然而当该药被广泛应用后,在相当长一段时期后,将对护理工作的安排产生一定的影响。边际分析的结果通常在边际成本效果比中得到体现(IC-ER),该指标比较了边际成本与边际收益。

问题 9: 研究是否进行了敏感性分析? 包括是否提出了所有可能的成本与收益; 评价中的假设是否直接明确; 作者是否在结果中明确了该研究分析的局限性与弱点。

药物经济学研究的关键参数必须经过敏感性分析。对于成本与收益精确的点估计通常是不太可能的,如果研究中的成本与收益在一定范围内具有的普适性,那么结果则较为可信。例如,在当前的价格下,A 药的成本效果优于 B 药,如果进行比较的药物价格发生了变化了,结果是否还相同。如果 B 药的价格下降后,我们是否可以判断 B 药的成本效果优于 A 药呢?

敏感性分析的应用还可以使读者能够确认结论所基于的假设,即哪些假设需要确认。例如,研究假设一个药物治疗消化不良,当时仅有 25% 的病人需要进行胃镜检查,如果需检查的人数上升到 50%,则所有的结论是否正确。如果没有报告敏感性分析,那么结果就没有普适性,因此结果就不可信。

问题 10: 研究是否在一定的环境下适用? 该问题包括在研究中应用的成本是否与实际服务的成本相同; 临床数据是否支持经济学评价,并可用于实际临床实践; 分析中应用的资源在实际中是否可得。

药物经济学研究只有有助于临床决策才具有一定的价值。例如,如果药物经济学研究分析比较了药物治疗与外科治疗的成本效果,要讨论实践中外科治疗的费用低于研究中的假设到何种程度,仍可以获得相同的结论。应用这样的评价结论,必须在药物经济学研究中使用实际的成本单位及实际临床实践数据。研究报告应将资源利用的实际数量从总成本中分离出来,使结果更具实际应用性。

3.2 经济学模型的选择与评价原则 越来越多的药物经济学研究使用了经济学模型,当评价药物经济学模型时,则同样需要评价原则。如何区分一个高质量以科学为基础的经济学模型与一个为拓展市场而应用的模型是十分重要的。鉴于许多不同的影响因素,理想的药物经济学模型应该具有一定的适用性,能让使用者应用到具体实际情况中,从而满足实际的需求。研究中可以在经济学模型中引入局部地区的实际成本与临床实践,这是影响药物经济学模型成功与否的关键因素,因为这样就增加了模型的实际应用价值。

良好的经济学模型应具有如下特点:模型尽量简单;假设提出明确;结果表述明确;数据可靠;进行充分的敏感性分析,消除主要的不确定性;在一定范围内具有一致性和可靠性。

临床资料对于经济学模型是十分关键的。不幸的是,很多临床研究资料都是不完全的,具有不确定性及自相矛盾性,这就不可避免的需要建立一些假设。这些假设必须是明确的,客观的,需听各方专家独立的意见。

3.3 应用经济模型评价中实际遇到的问题 在药物经济学研究中,通常有两个问题并不经常讨论,一是治疗方案的可负担性(affordable),二是机会成本。可负担性通常在某些情况中出现,当一种治疗具有很好的成本效果指标,但由于医疗成本的预算,无法承担相关费用。在某种情况下,一个具有成本效果较好的新药可能不被临床使用,仅是因为资源有限而不能使用。同样的,药物经济学研究在某些情况下不可避免的具有片面性,因为是在整个医疗卫生系统下进行几种方案的评价。例如,证明了一种药物能够通过边际成本提供较大的边际收益,并不能说明对于处方者而言,额外的卫生资源得到了充分的利用。如果医疗卫生服务不再发生新的需求,药物研究者不再发现新的药物,那么药物经济学研究则需要找到最具成本效果的新药。因此,在研究中证明一种药物是具有一定的成本效果是必须的,但不能作为使用这种药品的充分理由。只有当该种药物对于整个医疗卫生资源来说是最具成本效果的,研究结果才能作为该药处方的理由。

从方法学上说,药物经济学并没有一个“金标准”,他们的结果也可能被曲解,特别是在对照组的选或是假设的提出以及临床资料的收集时。对于那些质量较低的经济分析,卫生经济学专家必须与医疗卫生专家紧密合作,使决策者意识到潜在的曲解和偏见。

4 药物经济学研究中应注意的问题

4.1 端正研究目的 对药品进行成本效果分析等经济学研究一般是为了证明某药在某方面的优势,以便能列入国家基本药物目录或进入医疗保险报销药品范围。不应当借研究结果诋毁同类其他药品,也不能以此作为药品的促销手段。某些制药企业自愿出资聘请专业人员为本企业做成本效果等分析,其目的是以此提高自己产品的市场竞争力,这些评估往往良莠混杂,结果的可靠性存在问题较多,在使

用其结果时需严格审查、谨慎处置。

4.2 严格遵守研究准则 药物经济学的研究多数是比较和选择最佳药物或治疗方案,因此要有两个以上的备选方案。在研究立项中,试验组和对照组必须具有可比性,这包括研究对象的病情、性别、年龄、病程等。研究样本大小是否符合统计学的要求,采用评价方法是否合适,研究结果的评价是否得当,选择组间显著性检验的统计学方法是否有错,等等。

4.3 对某些结果的解释须持谨慎态度 例如,新药经济学评价与临床随机对照试验同时进行具有很多的优点,但也存在一些问题。以随机对照组试验为基础的成本效果分析,往往建立在病例高度选择的基础上,使样本间具有高度内部的精确性,但缺乏与社区一般同类疾病的外部精确性,换句话说,临床随机对照试验条件下的成本效果研究是在严格的干预下进行的,因此,在严格的对照临床试验下,提供的药物经济学研究数据,仅仅是接近真实世界,只有在药物上市后研究得出成本效果比较符合实际情况,其结论才有普遍性(generalisability)。

4.4 坚持科学态度 凡是用于申报新药或者申请列入医疗保险报销范围的药品,研究的结果必须真实可靠,经得起同行专家的验证。因为此类研究将会在全国范围内重复,考察会十分严格。

5 小结

药物经济学研究仍在起步阶段,发展缓慢,该学科的研究质量还可以在应用中得到提高,许多药物经济学研究有制药企业资助,因此可靠性较差,在许多研究中,某些假设是不公平的。但总的来说,药物经济学是有益于临床实践的,研究的资金来源则是次要的,关键的问题是,读者们能够筛选判断出那些好的药物经济学研究,为医疗卫生决策及临床实践提供依据。

参考文献:

- [1] 吴永佩,张 钧. 医院管理学—药事管理分册[M]. 北京:人民卫生出版社,2003.
- [2] 杨 莉. 药物经济学评价需求,方法与指南研究. <http://202.120.227.60:8001/xwlv/detail.jsp?channelid=65463&record=15>
- [3] 陈 文,高继明,毕康宁,等. 国内药物经济学文献的系统评估. 中国药房,2004,15(1):28.
- [4] Walley T, Haycox A, Boland A. Pharmacoeconomics [M]. London: Elsevier Science, 2004.

收稿日期:2005-11-05