

• 药物经济学 •

药物经济学研究中应引起关注的问题

邢文荣 邵元福 张 纯(第二军医大学长征医院 上海 200003)

摘要 目的: 提出目前药物注济学研究中存在争论应引起关注的几个问题。方法: 通过药物经济学研究中有关研究设计、样本量、前瞻性研究、成本和结果的测量、贴现率、敏感度及概括性等几方面的问题, 进行讨论。结果与结论: 经济学评价必须以正确态度、周密的设计、严谨的实践和科学的统计方法, 才能取得正确的评价。

关键词 药物经济学; 研究; 问题

药物经济学(Pharmacoeconomics, PE)是以卫生经济学为基础而建立发展起来的一门新兴的应用学科。它将经济学原理和方法应用于对临床药物的治疗过程及结果的评价, 为临床治疗方案确定、药品资源的优化配置、新药研制、医疗保险、药政管理等提供决策依据。

随着单一的生物医学模式向多维的生物-心理-社会医学模式的转变, 随着人们对药品安全、有效、经济特性的进一步认识, 特别是社会卫生保健费用的急剧增长, 显示出其重要性和紧迫性。由于 PE 研究中使用的参数大多是“软指标”, 其研究结果的合理性将直接影响治疗方案的科学性。目前, 在 PE 研究中仍存在一些争论的问题, 应引起研究者们关注。

1 研究设计

研究设计在 PE 分析中至关重要。科学严谨的随机对照设计(randomised controlled trial, RCT) 扮演着临床和经济学评价的金标准(gold standard)^[1], 这一点已被澳大利亚等国的 PE 评价准则广泛采用^[2]。

随机化原则是设计的基本原则之一, 是保证实验中非处理因素均衡一致的重要手段, 如果违背这一原则, 则会夸大或缩小两组的差别, 使实验结果偏性。Hilleman 等对 32 种抗高血压药物进行非随机化对比, 治疗轻、中度高血压, 回顾性的经济学分析结论为 β - 阻滞剂的平均成本低于其它类药物治疗成本。^[3] 但由

于实验设计的问题, 这一结论很难令人信服^[4]。

新药 II 期临床试验及新药上市初期是 PE 分析的有利时期, 其结果对临床治疗方案确定和医疗保险等有直接决策作用。利用临床试验样本数扩大, 设计比较物(comparator), 对比新药与其他同类药物或治疗手段在经济学方面的优劣。比较物的选择在干预方案(intervention)的成本效果分析中具有举足轻重的作用。有些专家认为适宜的比较物的选择是仅次于课题设计的重要环节^[5], 一般认为, 比较物或治疗方法应为当地最常用的药物或方法, 具有一定的可比性。而随机临床试验中常用的安慰剂对照, 在 PE 研究中不宜采用^[4, 7]。

2 样本大小

PE 研究的目的是从整个人群来考虑如何合理的分配和使用有限的卫生资源和医疗费用, 使社会获得最大的效益。因此, PE 研究用样本必须有代表性和足够数量。Drummond 等认为, 样本大小计算应依据对成本方面一个有价值的差异的估计。在可能的情况下, 足够的样本数显得比较重要^[6]。Gray 等在对精神失常患者治疗的一个随机对照试验中, 由于样本太小以致于不能检测到成本差异^[8], 使得其结果无可靠性。

一般来讲, 样本大小的计算取决于由给定的统计学差异而需要的最少的病例数目^[9], 但在特定的干预方案中, 样本量的计算的最适宜

方法尚未达成一致,有人建议可以依据预测的每单位结果的增量成本进行计算^[10],但计算结果由于初始值(threshold value)的选择在主观性和伦理方面充满争论,其计算结果也难以令人接受^[4,11]。

3 前瞻性研究

前瞻性研究目前被广泛采用。Lee 和 Scanchez 对1985~1990年65篇已发表的 PE 研究论文统计发现,91%的文章为前瞻性研究^[12]。

不同立场的群体有着各自不同的研究目的。特定的利益集团,认为从全社会角度进行的前瞻性评价是不必要的,他们将从所有成本效益的总和中分离与他们研究有关的信息^[5,9]。而如果没有完全的社会评价,那么所有的前瞻性研究将非常简单,也是不合实际的,这已取得共识。加拿大制订的 PE 评价准则中就有个推荐的社会性的研究标准,英国的有关社会补偿合理性准则也有相似表述^[5]。前瞻性研究设计应周密、合理、科学,任何项目的排除都应有理有据的^[13],目光短浅的前瞻性研究会造成本资源的配置和相应的社会福利损失。

4 成本测量和估计

经济学评价中相关成本应全部计算在内,这在直接成本方面已无争议,而对于间接成本,常由于估计方法问题遭受非议。间接成本的计算常忽视失业的存在,所以人们转而使用摩擦—成本方法(friction—cost method)更真实地反映劳动力市场不足的水平^[4,14]。加拿大、英国的各项 PE 准则中推荐了间接成本的范围,而澳大利亚相应准则中提出,如果在结果方面没有重大影响,可剔除间接成本^[15]。

由于资源匮乏未被最大利用而损失的效益相当可观,故而卫生经济学家对这方面应加强指导,而对服务价格方面的成本界定却是不必要的^[14,15]。为提高 PE 研究的质量,研究者不能习惯依赖易得信息,而应尽可能挖掘非精确信息,采取有效措施计算机会成本,从成本决策中获得最优方案。

5 结果测量和估计

成本—效果分析中常用生化指标,或“临床指标”来表示结果(outcome),而不愿追踪干预方案对病人健康的全范围作用^[11]。当多维因素相关的结果用疾病特异尺度——临床指标测量时,尤其是有的病人仅是某一些指标值得到改善,而另一些指标则相反的时候,这时的比较则非常困难。所以现今应用更广的是对生活质量(Quality of Life, QOL)的测量。它是对具有特定医学生物学特征的个人的健康状况的客观和主观两方面的综合评价。为产生一个单一的健康相关的生命质量(Health—related Quality of Life, HR—QOL)值,使用质量调整生命年(quality—adjusted life year, QALY)作为效用测量尺度。但是,目前可得的一些量表,如 Euro QOL^[16]、SIP^[17]等,存在方法学或操作不易的问题,也未必能对一个给定的健康状态产生相同的 QALY 值。这个问题可以通过与一般量表或临床指标合用来解决。Lawence 在腹腔镜开放修复腹股沟疝气的对比研究中,采用了不同的测量尺度,用 Euro QOL 来评价生活质量,用线性相似疼痛分数法提供更灵敏的指标^[18]。

无论采用何种量表,都应注意它们的信度(reliability)、效度(validity)以及其局限性。有报道^[19],在对 76 篇抗高血压药物患者生命质量临床研究文章分析后,发现仅有 20% 的文章提供了量表的有关信度的信息,仅有相当小的一部分论文提供了量表的效度测定的资料。

6 贴现率(discount rate)

Mangatani 等研究发现^[20]:若贴现率为 0%,婴儿期进行乙肝疫苗接种相比不接种者,为成本—效果最佳策略,接下来是青春期前接种;但是当贴现率为 6% 时,青春期前接种成为成本效果最佳的策略。这个例子说明了贴现率存在的重要性。

贴现率又称折扣率,体现了货币的时间价值,通常是将未来发生的成本贴现到现在值,虽然 5% 的比例常被引用^[21],但至今仍未有一个合适的比率被众人认可。最近的 PE 准则推荐,成本和结果应分别保持 3% 和 5% 的贴现率^[5]。无论贴现率选何值,选择原因应给予说

明, 并应进行敏感度分析以研究贴现率在一范围(例如 0%~ 10%) 变动对实验结果的影响。

7 敏感度(sensitivity)

敏感度分析验证不同假设或估算数据的变动对分析结果的影响, 它对研究结果的可信度至关重要, 没有这项分析的研究报告是不完整的。Agro 等报道仅 59% 的研究实际进行了这项分析^[22], 又有人综述仅有 39% 的研究对其敏感度分析结果给予了充分说明^[23]。

加拿大和澳大利亚的有关准则中对这方面都作了最低要求, 研究者应对分析中所有参数进行单变量(univariate) 敏感度分析, 同时还应对分析中对结果有重要影响的参数进行多变量敏感度分析^[4, 5]。

8 概括性(generalisability)^[4, 9]

尽管许多 PE 研究者坚持方法学原理, 作出了自认比较完美科学的研究, 也往往希望自己的成果能够被决策者广泛采用, 但是在研究报告的可比性和概括性方面仍应做很多工作。例如, 对干预方案、对照物应做更多描述; 应分别报告总成本、数据数量及单位成本^[24]; 应充分报告研究的局限性^[5]。增强方法和资料的透明度, 将使研究结果具有更广泛的适用性。

9 结语

经济学评价是一门综合科学, 必须有正确的态度、周密的设计、严谨的实践和科学的统计方法相结合。尽管现在发展中有诸多方面的争论和障碍, 但是随着人类对卫生资源合理使用的需求, 对社会医疗保健经济性的进一步探索, 通过药学工作者和社会工作者的共同努力, PE 必将有一个飞速的完善和发展, 并发挥其应有的作用。

致谢 本文承第二军医大学药学院药事管理教研室陈盛新主任、何志高博士审阅。

参考文献

- 1 Woolf SH, Battista RN, Anderson GM, et al. Assessing the clinical effectiveness of preventive manoeuvres. *J Clin Epidemiol* 1990, 43: 891
- 2 Laura A. G. Review of health economic guidelines in the form of regulation, principles, policies and positions. *Drug Information Journal*. 1996, 30: 1003

- 3 Hilleman DE, Mohiuddin SM, Lucas BD, et al. Cost- Minimization analysis of initial antihypertensive therapy in patients with mild- to - moderate essential diastolic hypertension. *Clin Ther* 1996, 16(1): 88
- 4 Sarah B, Stephen P. Common errors and controversies in pharmacoeconomic analyses. *Pharmacoeconomics* 1998, 13(6): 659
- 5 Siegel JE, Torrance GW, Russell LB, et al. Guidelines for pharmacoeconomic studies: recommendation from the panel on cost effectiveness in health and medicine. *Pharmacoeconomics* 1997, 11(2): 159
- 6 De Graeve D, Nonneman W. Pharmacoeconomic studies: pitfalls and problem. *Int J Technol Assess Health Care*1996, 12(1): 22
- 7 魏水易. 药物经济学研究与药物开发. *药学实践杂志*, 1995, 13(2): 67
- 8 Gray AM, Marshall M, Lockwood A, et al. Problems in conducting economic evaluations alongside clinical trials. *Br J Psychiatry* 1997, 170: 47
- 9 何志高, 陈洁, 张钧. 试论药品费用控制与药物经济学研究. *药学实践杂志*, 1997, 15(3): 131
- 10 Coyle D. Statistical analysis in pharmacoeconomic studies: a review of current issues and standards: *Pharmacoeconomics*. 1996, 9(6): 506
- 11 Torrance GW. Design and Conducting Cost- Utility Analyses. In: Spilker B. *Quality of life and pharmacoeconomics in clinical trials*. Philadelphia: Lippincott- Raven. 1995.
- 12 Lee JI, Sanchez LA. Interpretation of cost- effective and soundness of economic evaluations in the pharmacy literature. *Am J Hosp Pharm* 1991, 48: 2622
- 13 Davidloff AJ, Powe NR. The role of perspective in defining economic measures for the evaluation of medical technology. *Int J Technol Assess Health Care* 1996, 12(1): 9
- 14 Koopmanschap MA, Rutten FFH. A practical guide for calculating indirect cost of disease. *Pharmacoeconomics*1996, 10(5): 460
- 15 Luce BR, Elkhouser A. Estimating costs in the economic evaluation of medical technologies. *Int J Technol Assess Health Care*1990, 6: 57
- 16 Aaronson NK, Cull AM, Kaosa S et al. The European organization for research and treatment of cancer (EORTC) modular approach to quality of life assessment in oncology: an update In: Spilker B. *Quality of life and pharmacoeconomics in clinical trial*. Second edition Lippincott- Raven publishers. Philadelphia.
- 17 Mackeigan LD, PathakDS. Overview of health- related quality- of- life measures. *Am J Hosp Pharm* 1992, 49: 2236
- 18 Lawrence K, Meuhinnie D, Goodwin A et al. Randomised controlled trial of laparoscopic versus open repair of inguinal hernia: early result. *BMJ* 1995, 311: 981
- 19 Gandhi SK, Kong SX. Quality- of - life measures in the evalua-

- tion of antihypertensive drug therapy: reliability, validity and quality-of-life domains. Clin Ther 1996, 18(6): 1276
- 20 Mangani P, Hall AJ, Nomand CE. Hepatitis B vaccination: the cost-effectiveness of alternative strategies in England and Wales. J Epidemiol Community Health 1995, 49(3): 238
- 21 Krahn M, Gafni A. Discounting in the economic evaluation of health care interventions. Med Care 1993, 31(5): 403
- 22 Agro KE, Bradley CA, Mitman N, et al. Sensitivity analysis in health economic and pharmaco-economic studies: an appraisal of the literature. Pharmaco-economics 1997, 11(1): 75
- 23 Briggs A, Sculpher M. Sensitivity analysis in economic evaluation: a review of published studies. Health Econ 1995, 4: 355
- 24 Drummond MF. Methodological principles for economic evaluation of pharmaceuticals. Br J Med Econ 1993, 6B: 1
- (收稿: 1998-12-21)

培哚普利与卡托普利临床应用的药物经济学分析

曹洪 白莉莉(解放军第105医院 合肥 230031)

摘要 目的: 考虑 II 型糖尿病伴高血压药物治疗方案的合理经济性。方法: 采用药物经济学的费用效果分析法。结果: 经 Ridit 分析, 二组治疗方案有显著差异。结论: 治疗组(培哚普利)方案较优。
关键词 药物经济学; 费用; 费用-效果分析; 治疗方案

药物是一种重要的防治疾病的手段, 随着我国人民生活水平的提高, 医药需求的增大和药品价格的飞速上涨, 不断增加的医疗费用已成为政府和社会的沉重负担, 这样药物经济学就逐步发展起来, 它将经济学原理和方法应用于评价临床药物利用过程, 使有限的卫生资源发挥最大的社会效益, 本文试就费用-效果分析法, 对刘杰军等的治疗方案^[1]进行药物经济学分析, 以促进临床的合理用药。

1 资料和方法^[1]

1.1 病例选择

62 例 II 型糖尿病伴高血压患者, 其中男 47 例, 女 15 例, 年龄 45~67a(平均 52.3±9.5a)。所有患者的血肌酐、尿素氮及肝功能正常, 并不包括继发性高血压。按随机配对的方法分为治疗组(31 例)和对照组(31 例), 进行为期 8wk 的治疗。

1.2 用药方法

治疗组: 培哚普利(雅施达, 法国 Servier 公司产品)每日 4mg, 晨 8 时一次服用。对照组: 卡托普利(开博通, 中美上海施贵宝制药有限公司产品)每日 37.5mg, 分 3 次口服。

1.3 观察指标

以动态血压监测结果为指标。动态血压监

测按下例标准: 治疗后血压非正常值的次数下降至正常的百分比 90% 为显效, 50%~90% 为有效, < 50% 为无效。

2 费用

费用包括药品费用、检查费用、床位费用和护理费用。本文对不确定的费用不计入, 只列出下列费用。

2.1 药品费用(C_药)

培哚普利 4mg, 6.5 元; 卡托普利 12.5mg, 2.4 元。每组均用药 8wk。

治疗组 C_药 = 1 × 6.5 × 7 × 8 = 364.0 元

对照组 C_药 = 3 × 2.4 × 7 × 8 = 403.2 元

2.2 检查费用(C_检)

所有患者均抽取静脉血做了如下检查, 其检查费用分别为: 空腹血糖 5.0 元, 胰岛素 30.0 元, 糖化血红蛋白 40.0 元, 甘油三酯 3.0 元, 尿素氮 3.0 元, 肌酐 3.0 元, 肝功能检查 30.0 元。

治疗组 C_检 = 对照组 C_检 = 114.0 元

2.3 住院费用(C_住)

以患者所占床位所需的床位费和护理费计入, 按床位费每床每天 10.0 元, 护理费(以三级常规护理为准)每人每天 1.0 计算。

治疗组 C_住 = 对照组 C_住 = (10 + 1) × 7 × 8 = 616.0 元