

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2024.04.005

思路与方法

近十年国内药品临床综合评价研究的现状分析与建议

戴宁¹, 何青璠², 陆芳¹✉

1. 中国中医科学院西苑医院, 北京市海淀区西苑操场1号, 100091; 2. 北京中医药大学中医学院



[摘要] 通过分析2013年至2023年国内药品临床综合评价研究的现状,发现目前药品临床综合评价研究中存在着“四多四少”现象,即开展药品临床综合评价的研究多,给出综合评价意见的相对少;研究资料来源于公开信息的多,来源于真实世界数据的少;可供选择的同类对照药品多,事先设定对照药品的研究少;研究开展过程中步骤多,严格实施质量控制的研究少。基于此,从提高药品临床综合评价的质量、加强药品临床综合评价结果的转化与传播、提高药品临床综合评价的规范性三个方面提出建议;并针对中成药临床综合评价研究的现状,从提升原始研究证据、突出中成药特色和优势两个方面提出思考,以期促进药品临床综合评价结果更好地转化和应用。

[关键词] 药品临床综合评价; 中成药; 西药; 多准则决策分析

自2012年12月29日《国务院关于印发生物产业规划的通知》^[1]中要求开展基本药物临床使用综合评价以来,国家相关部门先后发布了20多项关于药品临床使用综合评价的相关政策^[2],为药品临床综合评价工作的开展指明了方向。2021年,国家卫生健康委员会办公厅印发了《关于规范开展药品临床综合评价工作的通知》,要求各级卫生健康行政部门坚持以人民健康为中心,以药品临床价值为导向,引导和推动相关主体规范开展药品临床综合评价,助力提高药事服务质量,保障临床基本用药的供应与合理使用,更好地服务国家药物政策决策需求^[3];同时发布了《药品临床综合评价管理指南(2021年版试行)》,明确了药品临床综合评价具体流程、内容与维度^[3],以及心血管病、抗肿瘤、儿童药品临床综合评价技术指南^[4]。《中成药临床综合评价指南(2022年版试行)》^[5]的发布,进一步引导规范了中成药临床综合评价。

近十年我国药品临床综合评价研究^[6-10]及相关指南和共识^[11-14]日益增多,这为临床基本用药提供了参考,但同时也暴露出一些亟待解决的问题。我们通过检索中国知网2013年1月1日至2023年3

月29日收录的药品临床综合评价研究,发现其中对安全性、有效性、经济性、创新性、适宜性、可及性六个维度均有报告的研究共有38项,其基本特征详见附件(请扫描本文二维码获取)。38项研究中,23项研究的评价药品为中成药,15项研究的评价药品为西药。本文通过对这38项研究的特征进行归纳与分析,对药品临床综合评价研究的常见问题进行探讨,以期为今后开展药品临床综合评价研究提供参考,并助力临床基本药物的合理使用。

1 药品临床综合评价的“四多四少”现象

1.1 开展药品临床综合评价的研究多,给出综合评价意见的相对少

2021年《关于规范开展药品临床综合评价工作的通知》^[3]中明确规定,要注重药品综合评价结果的转化。本文纳入的38项研究中,仅22项研究报告了综合评价意见,包括19项中成药研究和3项西药研究。评价指标体系的构建是评估药品综合价值并给出综合评价意见的关键^[15]。纳入的21项研究报告了综合评价的指标体系,其中19项采用了多准则决策分析(multicriteria decision analysis, MCDA)模型构建指标评价体系,同时也报告了综合评价意见。综合评价意见的缺乏不利于评价结果更好地转化,也不利于做出更恰当的临床决策。

基金项目:中国中医科学院科技创新工程重大攻关项目(CI2021A04704)

✉ 通讯作者:deerfang@126.com

1.2 研究资料来源于公开信息的多, 来源于真实世界数据的少

38 项研究中六个维度的资料来源分别为文献检索 (38/38)、政府或第三方公开信息网站检索 (31/38)、问卷调查 (27/38)、企业提供的资料 (23/38)、访谈 (4/38)、真实世界数据 (3/38)、临床试验注册库检索 (2/38), 可见仅有 3 项研究^[16-18]采用了真实世界数据, 2 项研究^[10,19]检索了临床试验注册库。研究型论文中发表偏倚是客观存在的^[20], 如果忽略未公开发表的研究 (如临床试验注册库的研究)、不对外发行的企业产品资料等灰色文献, 以及真实世界数据, 药品临床综合评价的结果很可能会受到发表偏倚的影响, 同时也可能会影响临床决策和政策制定, 难以真正提高合理用药水平。

1.3 可供选择的同类对照药品多, 事先设定对照药品的研究少

38 项研究中仅有 6 项研究^[9-10,16,21-23]报告了对照药品, 仅有 1 项研究^[10]报告了对照药品的筛选原则, 即选取《国家基本药物目录》《中华人民共和国药典》《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》中与待评价药品具有相似适应证的中成药作为对照药品。大多数研究中的对照药品都没有在综合评价开展前选取设定, 这在一定程度上反映出药品临床综合评价的开展需要更加充分地考虑临床实际需要, 以真正达到解决医疗机构或区域内临床实际问题的目的。

1.4 研究开展过程中步骤多, 严格实施质量控制的研究少

质量控制是推进药品临床综合评价工作标准化、规范化、科学化、同质化的关键^[24]。质量控制分为证据获取的质量控制、药品综合评价过程的质量控制、资料保存与管理的质量控制三个部分, 38 项研究中, 三个部分均报告的研究只有 9 项^[6,9,18,25-30]。这表明在目前的研究中质量控制未得到足够的重视, 大部分研究关注到证据获取的质量控制, 而对于综合评价过程中的质量控制和研究资料保存管理的质量控制需要进一步加强。

2 对开展药品临床综合评价研究的建议

2.1 进一步提高药品临床综合评价的质量

2.1.1 重视药品临床综合评价工作的质量控制

随着药品临床综合评价研究的增多, 质量控制也日益受到重视。2022 年, 适用于国家、区域、省

级选题的药品临床综合评价项目质量控制的《中国医疗机构药品临床综合评价质量控制体系共识》发布, 构建了“项目组内部质控、项目组所在单位质控、省级质控”的三级质量控制体系^[24]。同年, 《江苏省药品临床综合评价项目质量控制指南》出台, 并构建了“项目组所在单位质控、江苏省省级质控”的二级质量控制体系^[31]。可以看出, 临床综合评价研究的项目组所在机构在质量控制中发挥重要作用, 应担负起质量控制与管理的责任。可借鉴国家和区域相关质量控制的经验, 结合本单位实际情况, 从评价内容与设计、评价方法、结果应用与转化三个环节出发, 构建质量控制体系, 促进药品临床综合评价工作的质量进一步提升。

2.1.2 开发用于评估药品临床综合评价质量的工具

药品临床综合评价是一个复杂的过程, 通过对此类研究的质量进行分析, 可从中选取高质量的研究作为示范, 但目前并没有用于评估药品临床综合评价研究质量的工具。开发评估药品临床综合评价研究质量的工具, 可以参考循证医学的质量评价工具及建立方法, 如用来评估随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT) 质量的 Cochrane 偏倚风险评估工具、评估队列研究质量的纽克斯尔-渥太华量表等^[22,32-33]。药品临床综合评价质量评估工具的开发, 不仅有利于药品临床综合评价工作组自身对项目进行质量控制, 更有利于药品临床综合评价质量的进一步提升。

2.2 进一步加强药品临床综合评价结果的转化与传播

2.2.1 资料来源多元化, 注重灰色文献和真实世界数据的使用

药品临床综合评价实际上是“收集证据-评价-形成推荐意见”的过程, 系统、全面地收集证据是客观、充分评价的基础, 对评价结果产生重要影响。除获取文献和网站等公开信息外, 获取灰色文献和真实世界数据同样重要。因此, 在证据收集过程中应尽可能地寻找灰色文献, 如未公开发表的临床研究、药品上市前的相关资料等。这些资料的获得, 可以在一定程度上降低发表偏倚对研究结果的影响, 有助于提高评价结果的客观性。此外, 根据评价主体不同, 建议选择不同级别的真实世界数据, 这样有助于提高评价结果的外推性。例如, 医疗机构开展的药品临床综合评价, 可以使用本机构的真实世界数据; 省级区域开展的药品临床综合评价, 可以使用本地区的真实世界数据等。

2.2.2 事先确定待评价药品的对照药品

药品临

床综合评价涉及安全性、有效性、经济性、创新性、适用性、可及性六个维度,除待评价药品自身特点外,还应该明确待评价药品与哪些药相比,这六个维度的结果如何,使评价结果更能满足临床实际需求。这就要求在药品临床综合评价研究开展前,根据临床需求和待评价药品的特点,如功效、适应证、剂型等,筛选相应的同类对照药品,并基于上述六个维度,将待评价药品与筛选的同类药品进行比较,进一步明确每一种药物的优势和局限性,从而根据不同的临床需求选取最适合患者的治疗药物。

2.2.3 构建药品临床综合评价指标体系 药品临床综合评价是在系统、全面收集证据的基础上,综合分析药品在防治疾病过程中的安全性、有效性、经济性、创新性、适宜性、可及性的过程。药品临床综合评价包括多方视角,如全社会、卫生体系、医保支付方、医疗机构、患者等^[15],从临床实际需求出发,待评价药品的对照药品的评选标准和评价视角的选择对于指标体系的构建、药品综合价值评估至关重要。因此,不仅要每个维度进行评价,还应该综合六个维度的结果,尽量根据多方视角给出综合评价意见。本研究纳入的给出综合评价意见的研究主要采用MCDA模型构建了药品综合评价指标体系。MCDA是以循证医学为基础,通过一系列方法、多维度探讨药品的综合价值,并进行排序,从而帮助医患和决策者做出最佳临床决策的方法,有助于提高决策的透明度和科学性^[34-35]。MCDA已经应用于多项药品临床综合评价中,并且形成了相关共识^[36]。建议未来可考虑使用MCDA模型构建药品临床综合评价指标体系,给出综合评价意见,促进评价结果更好地转化和传播。

2.3 进一步提高药品临床综合评价的规范性

近年来,关于药品临床综合评价的指南和共识日益增多,药品临床综合评价的开展应更加严格、规范。因此,在开展药品临床综合评价前,可以参考系统综述或临床试验开展的相关要求,规范撰写药品临床综合评价方案并进行注册。目前,广东省药品临床综合评价中心建立的药品临床综合评价管理系统(<http://dec.sinopharmacy.com.cn/>)可以注册和查询相关研究。此外,也有学者提出构建药品临床综合评价基础信息平台的构想^[37]。这对于今后更规范、更公开、更透明地开展药品临床综合评价研究、避免重复研究和上述问题的出现具有重要意义。同时,应加大宣传力度,推进相关指南和

共识在药品临床综合评价中的应用,有助于进一步规范相关研究,解决区域内或医疗机构内的实际问题。

3 对改善中成药临床综合评价研究现状的建议

3.1 提升原始研究证据

中成药药品临床综合评价的开展,对进一步促进中成药回归临床价值、鼓励中药创新具有重要作用。但本文纳入的中成药药品临床综合评价研究中安全性和经济性的资料,大部分来源于企业或者第三方公开信息网站的数据,来源于已发表的原始研究证据较少,且部分中成药说明书中不良反应和禁忌证均标注“尚不明确”,这在一定程度上反映出中成药的安全性和经济性两个维度缺乏原始研究证据。因此,应当加强对中成药全生命周期的管理,加强对安全性风险的监测、评价和分析,同时参照相关技术指导原则及时对中药说明书进行完善^[38]。

此外,关于中成药有效性的资料一般选用RCT作为证据,虽然在循证医学体系中RCT的证据等级较高,但由于样本量较小、盲法难以真正实施等原因,中成药RCT的证据等级仍总体偏低^[25-26,28]。因此,未来应开展大样本、多中心的RCT,以进一步提高中成药有效性的证据等级。由于RCT的周期一般较短,不利于观察长期不良事件/不良反应,可在RCT的基础上,结合观察性研究来充分评估中成药的安全性。

3.2 突出中成药特色和优势

中成药大多来源于古代经典名方、名老中医经验方、中药的有效成分提取物等,其研制一般具有“源于临床,用于临床”的特点。中成药与其他药品的共同点是以临床价值为导向,而特色在于中成药具有丰富的临床人用经验,其人用经验通常在临床实践中积累,具有一定的规律性、可重复性和临床价值。因此,要充分发挥中成药的特色和优势,体现中成药的原创思维和整体观,需重视人用经验^[38],将人用经验整合到中成药临床综合评价体系中。本文纳入的16项研究^[6,18-19,21,25-30,33,39-43]中,在已有六个维度的基础上,还增添了包含中医理论和人用经验的“中医药特色”这个维度,未来在中成药药品的临床评价中,可以进一步开展对中医药特色的评价,从而更充分体现中药的特色和优势。

4 小结

药品临床综合评价不仅是药品供应保障决策的重要技术工具,也是不断认识药品、完善药品信息

的过程。近年来,我国药品临床综合评价研究数量日益增多,相关指南或共识的发布为此提供了方法学指导,但在实际开展综合评价的过程中,多个关键环节仍需进一步规范和完善,且中成药的药品综合评价更应考虑到中医药的特色和优势。在今后的药品临床综合评价工作中,应进一步加强学科间、机构间、地区间的协同合作,进一步提高评价质量,促进评价结果更好地转化和应用,更好地服务临床决策和国家药物政策决策。

参考文献

- [1]国务院. 国务院关于印发生物产业发展规划的通知[EB/OL]. (2012-12-29) [2023-08-04]. https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2013-01/06/content_2754.htm.
- [2]石秀园. 我国药品临床综合评价认知现状及决策转化影响因素研究[D]. 昆明:昆明医科大学,2021.
- [3]国家卫生健康委办公厅. 国家卫生健康委办公厅关于规范开展药品临床综合评价工作的通知[EB/OL]. (2021-07-28) [2023-03-21]. <http://www.nhc.gov.cn/yaozs/s2908/202107/532e20800a47415d84adf3797b0f4869.shtml>.
- [4]国家卫生健康委卫生发展研究中心. 国家药物和卫生技术综合评估中心关于发布心血管病、抗肿瘤、儿童药品临床综合评价技术指南的通知[EB/OL]. (2022-06-29) [2023-04-21]. <http://www.nhei.cn/nhei/znfb/202206/c01d87a290664b01bf42a9dad769d69f.shtml>.
- [5]元唯安,张俊华,刘建平,等. 中成药临床综合评价指南(2022年版试行)[J]. 中国中药杂志, 2023, 48(1): 256-264.
- [6]崔鑫,韩晟,高景华,等. 金天格胶囊治疗骨质疏松症的临床综合评价[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(11): 151-159.
- [7]睢淑莹,周一康,杨男,等. 中成药治疗慢性乙型肝炎的临床综合评价[J]. 中国药房, 2023, 34(5): 513-519.
- [8]赵新才,邱瑶,朱万虎,等. 白蛋白结合型紫杉醇治疗转移性胰腺癌的临床综合评价[J]. 药物流行病学杂志, 2023, 32(3): 294-304.
- [9]祖雅琪,唐旭东,于琦,等. 人参健脾片治疗功能性胃肠病临床综合评价[J]. 中国中医药信息杂志, 2023, 30(10): 178-185.
- [10]吴紫阳,程吟楚,易湛苗,等. 氟比洛芬凝胶贴膏治疗膝骨关节炎的药品临床综合评价[J]. 中国医药, 2023, 18(2): 260-264.
- [11]周凌云,邓晟,徐萍,等. 口服钙通道阻滞剂类药品临床综合评价专家共识(湖南)[J]. 中国医院药学杂志, 2023, 43(7): 711-733, 737.
- [12]广东省药学会. 广东省二氢吡啶类钙通道阻滞剂药品评价与遴选专家共识[J/OL]. 今日药学. (2022-11-26) [2023-04-21]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/44.1650.R.20221125.1201.002.html>.
- [13]杭州市药事管理质控中心药品评价专家,浙江大学医学院附属杭州市第一人民医院. 心血管慢病药品临床综合评价杭州专家共识[J]. 中国药房, 2022, 33(9): 1025-1030.
- [14]广东省药学会. 广东省他汀类药物评价与遴选专家共识[J]. 今日药学, 2022, 32(7): 481-489.
- [15]戴泽琦,景城阳,吴雪,等. 国内外药品临床综合评价指标体系研究的系统评价[J]. 中国循证医学杂志, 2023, 23(7): 776-782.
- [16]史桂泽,林腾飞,张田甜,等. 3种含有双歧杆菌的三联活菌剂治疗腹泻的临床综合评价[J]. 中国新药杂志, 2022, 31(4): 397-408.
- [17]王园惠,林腾飞,张田甜,等. 阴道用乳杆菌活菌胶囊治疗细菌性阴道病临床综合评价[J]. 中国新药杂志, 2022, 31(5): 500-508.
- [18]张强,王志飞,谢雁鸣,等. 芪龙胶囊治疗缺血性中风病气虚血瘀证的临床综合评价[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(6): 1459-1468.
- [19]魏瑞丽,王志飞,马晓昌,等. 稳心颗粒治疗心律失常(气阴两虚证)的临床综合评价[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(23): 6068-6077.
- [20]陈汐敏. 我国医学期刊论文发表偏倚的调查和思考[J]. 中国科技期刊研究, 2019, 30(7): 715-720.
- [21]覃肖潇,金春林,王美凤,等. 含钆对比剂的临床综合评价[J]. 临床药物治疗杂志, 2021, 19(9): 34-40.
- [22]程文迪,金春林,罗雅双,等. 眼科抗血管内皮生长因子药品的临床综合评价[J]. 临床药物治疗杂志, 2021, 19(10): 52-59.
- [23]赵紫楠,赵飞,李婷,等. 注射用甘氨酸双唑钠的药品临床综合评价[J]. 中国医院用药评价与分析, 2022, 22(11): 1357-1360, 1364.
- [24]《中国医疗机构药品临床综合评价质量控制体系共识》专家组. 中国医疗机构药品临床综合评价质量控制体系共识[J]. 中国药业, 2022, 31(15): 1-9.
- [25]崔鑫,韩晟,金香兰,等. 丹红注射液治疗中风(瘀血闭阻证)的临床综合评价[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(23): 6096-6104.
- [26]雷超,谭畅,张强,等. 痫愈胶囊治疗癫痫风痰闭阻证的临床综合评价[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(3): 117-126.
- [27]吕健,王志飞,谢雁鸣,等. 热炎宁合剂治疗急性上呼吸道感染(热毒袭肺证)的临床综合评价[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(6): 1476-1483.
- [28]王志飞,张强,谢雁鸣. 黄葵胶囊治疗慢性肾脏疾病的

- 临床综合评价[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(6): 1484-1492.
- [29] 张强, 王志飞, 谢雁鸣. 前列舒通胶囊治疗慢性前列腺炎湿热瘀阻证的临床综合评价[J]. 中医杂志, 2022, 63(21): 2037-2045.
- [30] 张旭明, 耿洪娇, 刘毅, 等. 注射用血栓通(冻干)治疗急性脑梗死的临床综合评价[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(15): 131-141.
- [31] 张晶晶, 李洪超, 朱建国, 等. 江苏省药品临床综合评价项目质量控制指南[J]. 中国药学杂志, 2022, 57(10): 862-866.
- [32] 刘璐, 甄路路, 任美娟, 等. 地氯雷他定治疗荨麻疹的临床综合评价[J]. 中国药房, 2022, 33(10): 1240-1246.
- [33] 刘福梅, 谢雁鸣, 王志飞, 等. 银杏内酯注射液治疗脑梗死的临床综合评价[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(6): 1493-1500.
- [34] 戴泽琦, 徐思敏, 吴雪, 等. 多准则决策分析用于中成药临床综合评价的建议[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(12): 3155-3160.
- [35] 夏如玉, 金雪晶, 柴倩云, 等. 运用多准则决策分析法的中药临床综合评价文献特征分析及设计要点[J]. 中医杂志, 2022, 63(2): 119-124.
- [36] 北京协和医院罕见病多学科协作组, 中国罕见病联盟. 多准则决策分析应用于罕见病药品临床综合评价的专家共识(2022)[J]. 协和医学杂志, 2022, 13(2): 235-254.
- [37] 霍玉雯, 任平, 田雪晴, 等. 药品临床综合评价基础信息平台建设构想[J]. 医学信息学杂志, 2022, 43(7): 69-76.
- [38] 国家药监局. 国家药监局关于发布《中药注册管理专门规定》的公告[EB/OL]. (2023-02-10) [2023-08-31]. https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2023-02/15/content_5741583.htm.
- [39] 赵晓晓, 王连心, 魏瑞丽, 等. 前列平胶囊治疗慢性前列腺炎湿热瘀阻证的药品临床综合评价[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(5): 165-175.
- [40] 王连心, 谢雁鸣, 王志飞, 等. 天舒胶囊治疗偏头痛(瘀血阻络证、肝阳上亢证)的临床综合评价[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(6): 1501-1508.
- [41] 雷超, 张强, 王志飞, 等. 复方夏天无片治疗类风湿性关节炎的临床综合评价[J]. 中草药, 2022, 53(21): 6810-6819.
- [42] 耿洪娇, 谢雁鸣, 王志飞. 脑心通胶囊治疗气虚血瘀证脑梗死及冠心病心绞痛的临床综合评价[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(23): 6087-6095.
- [43] 张利丹, 崔鑫, 刘福梅, 等. 木丹颗粒治疗糖尿病周围神经病变(气虚络阻证)的临床综合评价[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(23): 6078-6086.

Current Situation and Suggestion of Comprehensive Clinical Evaluation of Medical Products in China in Recent Ten Years

DAI Ning¹, HE Qingyun², LU Fang¹

1. Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing, 100091; 2. School of Traditional Chinese Medicine, Beijing University of Chinese medicine

ABSTRACT Through analyzing the current situation of clinical comprehensive evaluation researches of domestic medical products from 2013 to 2023, it is found that there is a phenomenon of “four more, four less”. Specifically, there is a greater emphasis on conducting research on drug clinical comprehensive evaluation, but fewer comprehensive evaluation opinions provided; more research data come from publicly available information, but fewer derived from real world; more options for similar reference drugs, but less pre-defined research on reference drugs; the research process involves more steps, yet there are fewer studies strictly implementing quality control. Based on this, suggestions are proposed in three aspects: improving the quality of clinical comprehensive evaluation of medical products, enhancing the transformation and dissemination of results, and improving the standardization of clinical comprehensive evaluation of medical products. Regarding the current state of clinical comprehensive evaluation research on Chinese patent medicine, reflections are presented on elevating original research evidence and highlighting the characteristics and advantages of Chinese patent medicine, so as to promote better transformation and application of the results of clinical comprehensive evaluation of medical products.

Keywords clinical comprehensive evaluation of medical products; Chinese patent medicine; western medicine; multi-criteria decision analysis

(收稿日期: 2023-06-09; 修回日期: 2023-09-04)

[编辑: 果 彤, 贾维娜]