

# 基本药物综合评价方法研究进展<sup>△</sup>

郭思瑞\*,徐文峰,金鹏飞\*(北京医院药学部,国家老年医学中心,中国医学科学院老年医学研究院,北京市药物临床风险与个体化应用评价重点实验室(北京医院),北京 100730)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2023)04-0510-03  
DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2023.04.027



**摘要** 随着国家基本药物制度的建立和完善,对基本药物综合评价工作也提出了更高的要求。本文检索了中国知网、万方数据库、维普数据库和PubMed等相关数据库,对国内外药品综合评价的现状和方法进行综述。从安全性、有效性、经济性、成熟性、适宜性及可及性等6个角度对基本药物综合评价方法进行讨论,探索适合中国特色的基本药物评价方法,以期为我国基本药物综合评价体系的建设和完善提供参考。

**关键词** 基本药物;综合评价;评价方法;合理用药

## Progress of Comprehensive Evaluation Methods for Essential Drugs<sup>△</sup>

GUO Sirui, XU Wenfeng, JIN Pengfei (Dept. of Pharmacy, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Science, Beijing Key Laboratory of Assessment of Clinical Drugs Risk and Individual Application (Beijing Hospital), Beijing 100730, China)

**ABSTRACT** With the establishment and improvement of the national essential drug system, the comprehensive evaluation of essential drugs has also put forward higher requirements. This paper has searched relevant databases such as CNKI, Wanfang Data, VIP database and PubMed to review the current situation and methods of comprehensive evaluation of drugs at home and abroad. The comprehensive evaluation methods of essential drugs are discussed from six perspectives, including safety, effectiveness, economy, maturity, appropriateness and accessibility, and to explore the evaluation methods of essential drugs suitable for Chinese characteristics, so as to provide reference for the construction and improvement of the comprehensive evaluation system of essential drugs in China.

**KEYWORDS** Essential drugs; Comprehensive evaluation; Evaluation method; Rational medication

1975年,世界卫生组织(WHO)首先提出“基本药物”的理念;2009年,原卫生部联合国家发展改革委等部委印发《关于建立国家基本药物制度的实施意见》(卫药政发[2009]78号),明确提出基本药物的概念,是“适应基本医疗卫生需求,剂型适宜,价格合理,能够保障供应,公众可公平获得的药品”<sup>[1]</sup>。2018年,国务院办公厅印发《关于完善国家基本药物制度的意见》,再次明确国家基本药物的基本保障功能定位。综合基本药物的种类范围、临床应用、药品标准及新药上市等多种情况,定期评估并针对性调整基本药物目录<sup>[2]</sup>。开展基本药物的综合评价,将为国家药品相关目录的动态调整、优化药品配备、切实保障基本用药供应提供科学依据。本文通过对国内外相关药品综合评价研究进行综述,以期为我国基本药物综合评价体系的完善提供参考,促进临床合理用药,减少卫生资源浪费。

## 1 国内外药品综合评价现状

自从20世纪60年代发生“反应停”事件以后,各国均先后开展了药品上市后的再评价工作,并已建立相对成熟完善的药品评价制度。(1)美国:美国通过了食品和药品法修正案,强制要求生产者进行上市后的安全研究和临床试验,并完成药物监察、不良反应报告、治疗错误预防及再评价质量管理等上市后药品监督和风险评估工作<sup>[3]</sup>。(2)日本:日本作为人用药品注册技术要求国际协调会(ICH)成员国,与美国、欧盟采用相同的技术标准和执行规范,但同时形成了更具特色的不良反应报告、再审查和再评价的综合监管制度,并修订了药事法。三位一体的药品上市后监测制度可以不间断地收集药品相关信息,并经过专业的汇总分析后,准确迅速地反馈给一线医务人员,实现药品全生命周期的监控<sup>[4]</sup>。1997年,原日本医药食品安全局发布建立的定期安全性报告系统,并将药品不良反应报告分为非预期、预期的严重不良反应和非预期的其他不良反应。再审查制度是对上市药品的安全性和有效性等质量问题进行评价,一般年限为4~10年,再审查过程严格按照《药品上市后研究质量管理规范》和《药品上市后安全监管质量管理规范》执行。1988年,日本建立了再评价制度,分

△项目基金:北京医院国家自然科学基金项目(No. BJ-2021-211)

\*主管药师。研究方向:医院药学及质量评价。E-mail: siruiguo@126.com

#通信作者:主任药师,博士。研究方向:药物分析。E-mail: j790101@163.com

为5年1次的定期再评价和针对特殊或紧急情况时的临时再评价,按照《上市后临床使用结果调查及临床试验的实施标准》和《药品临床试验的实施标准》等规定执行,目前仅保留了临时再评价制度<sup>[5]</sup>。各项制度、法规相互配合,更好地确保药品综合评价工作的顺利开展。(3) 欧盟: 欧盟通过了“Regulation (EU) No 1235/2010”“Directive 2010/84/EU”和“(EU) No 520/2012”等法规文件,通过设立药物警戒部门和专业委员会,建立完善的药物监控系统,制定一系列药物质量管理规范指南,保证药品再评价体系的顺利运转<sup>[6]</sup>。WHO还联合了近100个国家成立了不良反应报告数据库,促进药物安全性和有效性的信息交流、制定指导原则并帮助各国建立药品监测系统。

2015年,我国发布了《中国药品综合评价指南参考大纲》,从安全性、有效性、体内药学特性、药品质量、顺应性、经济性、临床价值、信息服务和药品评估等9个方面建立了适合中国特色且具有实现性的药品综合评价体系<sup>[7]</sup>。2021年7月,国家卫生健康委办公厅发布了《关于规范开展药品临床综合评价工作的通知》,明确要求各地按照《药品临床综合评价管理指南(2021年版 试行)》完成相关评价工作,该指南从安全性、有效性、经济性、创新性、适宜性及可及性等6个角度对上市药品进行综合评价,以保证临床用药的合理性,提高药事服务的质量。

## 2 基本药物综合评价相关方法

科学且可操作的药品评价体系是保证临床合理用药的关键,选择的评价方法要符合药品综合评价的目的。我国制订并定期更新《国家基本药物目录》《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》和《新型农村合作医疗药品目录》等多个药品目录,但在制定目录的过程中,需要根据不同目录的适用范围和目的,制定更具有针对性的评价标准。本文将从安全性、有效性、经济性、成熟性、适宜性及可及性等6个角度进行评价方法介绍。

### 2.1 安全性

药物安全性是所有综合评价体系的基础,包括上市前及上市后的安全性信息。上市前的安全性信息主要包括药品的药理毒理学、不良反应、禁忌证、注意事项和相互作用等,资料来源多为药品说明书。上市后的安全性信息多为数据库文献检索或官方通报的药品不良反应/事件。通过实行药品不良反应监测系统,目前我国每年收到的不良反应报告多达150万份。为了有效、及时地监控到药品的不良事件,提高药品的监管水平,国家药品不良反应监测中心从最开始的独立自主上报逐步演变为聚集性不良事件预警,从药品不良反应监测过渡到药物警戒,不断扩大监测范围<sup>[8]</sup>。上市后药品安全性评价主要分为试验性、分析性及描述性研究,其中实效性随机对照试验、巢氏病例对照研究和队列研究等证据性较强,可用于因果关系的推断<sup>[9]</sup>。通过对相关安全性信息数据挖掘和大样本真实世界的研究,可为药品安全性研究提供有力的保障。

### 2.2 有效性

药物有效性评价是制定药物政策法规、遴选药物目录、药品研发及上市的重要参考依据。《中国药品综合评价指南参考大纲》中,将药品有效性研究类型分为随机对照试验、观察

性研究和二次数据研究,二次数据研究包括卫生技术评估、循证指南、系统评价和Meta分析等<sup>[10]</sup>。可采用Cochrane手册、澳大利亚国家卫生与医学研究理事会(NHMRC)(2000a)、指南研究和评估工具(AGREE II)和“A Measure Tool to Assess Systematic Reviews”(AMSTAR)清单等评价标准,针对不同评价研究进行质量评价,并对纳入的研究进行描述性评价和分析,以表格的形式总结纳入研究的数据。随机对照试验结果代表了高质量等级的循证医学临床证据,一般是在标准双盲条件下通过比较干预组和对照组的有效性获得研究结果,由于其是在偏倚或混杂因素最小化的条件下进行研究,故具有较高的内部有效性,但因缺乏普遍性,获得的结果只能有限地外推到日常临床实践中<sup>[11]</sup>。而观察性研究的证据等级则较低,可根据影响因素进行相应的证据降级<sup>[12]</sup>。卫生技术评估等研究作为卫生决策工具,在药品目录调整中也发挥了越来越重要的作用。

### 2.3 经济性

药物经济性研究是指利用经济学方法,对药物治疗的成本和收益进行评估和研究,以此指导临床药学治疗方案的设计和管理,使得有限的医疗资源发挥最大化作用<sup>[13]</sup>。药物经济性研究的成本分为直接成分(直接医疗成本和直接非医疗成本)、间接成分(伤病或死亡所造成的经济损失)和隐性成本(因疾病造成身体和精神上的痛苦和不适),是制定基本药物目录的重要参考因素。《中国药品综合评价指南参考大纲》和《药品临床综合评价管理指南(2021年版 试行)》中均对经济性评价进行了规定,建议采用最小成本分析、成本-效果分析、成本-效用分析和成本-效益分析等方法进行经济学评估。应根据不同的研究目的选择最佳的研究方案,常见的设计方案有前瞻性的随机临床试验研究、回顾性研究和混合研究设计等<sup>[14]</sup>。针对基本药物的经济性评价,是从国家整体用药角度出发,更为关注临床应用经验较为丰富的药品,对特殊疾病和患者的关注较为薄弱。有研究整理并提出了针对基本药物经济性评价的方法构建流程,首先从政府和支付方的角度,评价药物是否符合基本药物需求;检索循证医学资料,并通过决策树模型进行研究设计;搜集整理成本和疗效数据;选择单纯法或阈值法,分析成本与疗效数据中的不确定因素;最终通过成本-效果比、增量成本-效果比、治疗净收益和成本-效果可接受曲线等方式进行成果表达<sup>[15]</sup>。

### 2.4 成熟性

药物的成熟性是指从研发到上市全过程中药品的基础研究资料是否完备全面,包括药品基本理化研究、体内药物性质和药品质量评价等多方面。基本药物作为满足基本医疗卫生水平的保障药物,具有使用范围广、使用量大和适用人群广等特点,针对基本药物的质量评价尤其重要,在其综合评价过程中要充分考虑到药品的成熟性。药动学、相互作用、生物利用度与等效性、稳定性等为体内药物特性的重要内容,在评价过程中要充分调研检索相关资料<sup>[16]</sup>。了解药物的体内过程,对保证临床合理用药具有重要意义。药品从研发到上市以及上市后的生产、流通和使用等各环节均需进行全面的全面的质量评价<sup>[17]</sup>。质量评价研究主要包括药品质量标准(各国药典、国家药品标准和企业内控标准)、质量抽检、上市后质量再评价、原料工艺及认证研究报告等<sup>[18]</sup>。查阅国内外药典记载情况及药品相关

检测方法和标准,并与企业内控标准进行比较,判定药品的质量标准是否能满足安全性要求,还应持续关注是否有质量标准和生产工艺的提升。针对质量抽检内容的检索,则需要重点关注药品监督管理部门官方发布的质量抽检结果、企业内部的质检记录及公开发表的质量研究文献。基本药物的质量保障极为重要,其上市后质量再评价主要体现在药品的均一性和稳定性。进行质量再评价时,可将国内外发表的相关文献列为一二级证据,企业与第三方联合完成、企业自己完成的实验依次列为二级、三级证据。评价过程中充分运用循证医学手段,通过量化评价指标,建立基本药物质量评价指标体系,有效、直观地将评价结果与临床用药结果联系起来,降低评价过程中的主观偏差风险。

## 2.5 适宜性

基本药物适宜性评价包括药品技术特点适宜性和药品使用适宜性,可以从药品说明书、注册申报材料、美国食品药品监督管理局和国家药品监督管理局网站、MEDLINE 数据库检索文献等多种资料途径进行评价。评价过程中应充分考虑药物的顺应性,并从患者和医务人员 2 个方面入手。除了常规的随机对照试验、系统评价和描述性研究等,还可以充分利用多种形式的调查随访,提高调查数据的可信度。根据不同的调查需求,选择相应合适的统计方案。针对患者的调查,需要注意考虑服药时间间隔、外观形状、用药方法难易程度、价格和不良反应等多个因素;而针对医务人员的调查,则更应注意考虑用药禁忌、不良反应、药物作用个体差异、药物相互作用和用药监测等因素的影响<sup>[19]</sup>。

## 2.6 可及性

WHO 将可承受的价格,能安全、有效地获得适当、优质及文化上可认可的药品定义为药物可及性,主要涉及可获性和可负担性等方面。我国也多次在基本药物政策的完善过程中明确提出要加强基本药物的保障性和可及性,满足基本医疗卫生需求并持续保证生产供应。针对基本药物的可及性评价,多采用 WHO 和国际健康行动组织标准调查法评价<sup>[20]</sup>。价格水平的评估可采用中位价格比(MPR)的计算方法,但值得注意的是,原研药与仿制药的价格差异较大,因此,WHO 建议将两者的 MPR 分开计算,且仿制药按照单位最低价格进行计算。通过对医疗机构的基本药物配备种类及数量、缺药周期及基本药物占比等多个指标进行综合计算考察,完成可获性评价。可负担性评估则可通过待评价药物的价格及使用数量、治疗周期、待评价病种治疗可负担性及药物支出在家庭支出的占比等多个参数进行评估。

## 3 小结与展望

基本药物的综合评价是一项长期持续的工作,随着国家基本药物制度的建立和完善,对药品综合评价工作也提出了更高的要求。建立具有中国特色且能够从基本药物的遴选、生产、流通、使用、支付和监测等多角度考察的评价体系,具有十分重要的临床价值。本文从药品的安全性、有效性、经济性、成熟性、适宜性及可及性等 6 个方面进行评价综述。通过对现有资料的整理发现,每种评价系统均有多种方法,且各有优劣,需要结合研究目的和实际需求进行选择。其中严谨的 Meta 分析/系统综述、大型多中心的随机对照临床研究(样本

量≥300 例)等被认为是最可靠、证据级别最高的数据,其次是一般质量的 Meta 分析、小样本量随机对照临床研究(样本量<300 例)、大型回顾性研究、队列研究及病例-对照研究等。当前正处于医疗体制改革的关键阶段,本文通过对国内外相关药品综合评价研究进行整理,以期对制定科学规范的基本药物评价方案、为我国基本药物综合评价体系的完善提供参考。

## 参考文献

- [1] 苏静静, 张大庆. “基本药物”的历史——权利与利益之争[J]. 自然辩证法通讯, 2019, 41(3): 63-72.
- [2] 赵飞, 赵紫楠, 金鹏飞, 等. 《世界卫生组织基本药物标准清单》2021 版与 2019 版收录药品变化[J]. 临床药物治疗杂志, 2021, 19(11): 69-72.
- [3] 赵宜乐, 韩晟, 管晓东, 等. 美国药品效果评审计划对我国药物综合评价体系的启示[J]. 中国药理学杂志, 2015, 50(13): 1156-1159.
- [4] 田春华, 李馨龄, 周冉, 等. 日本药品上市后评价制度对我国的启示[J]. 中国药物警戒, 2017, 14(9): 527-529, 533.
- [5] 向秋静, 叶桦. 关于国外开展药品上市后再评价相关制度的分析[J]. 中国药事, 2016, 30(4): 406-410.
- [6] 张桂菊, 初晓艺, 田月洁, 等. 欧盟药物警戒体系对我国的启示[J]. 中国药物警戒, 2015, 12(10): 593-596.
- [7] 石秀园, 赵锐, 李璠, 等. 构建我国药品临床综合评价工作机制的思考[J]. 中国药房, 2020, 31(23): 2828-2833.
- [8] 冯硕, 刘文佳, 胡晶, 等. 药品安全性评价技术及其在中药领域的应用[J]. 中国合理用药探索, 2020, 17(1): 28-31.
- [9] 薛雪, 金信妍, 鲁春丽, 等. 真实世界研究设计在上市后药品安全性评价的应用[J]. 中国药物警戒, 2021, 18(11): 1025-1028.
- [10] 刘芳, 翟所迪. 中国药品综合评价指南参考大纲(第二版)第二章药品有效性评价指南[J]. 药品评价, 2015, 12(8): 8-11.
- [11] 张喻, 曲艺, 董丽, 等. 真实世界证据与随机对照试验证据比较研究[J]. 中国新药杂志, 2021, 30(11): 971-975.
- [12] 李伦, 武珊珊, 杨智荣, 等. 网络 Meta 分析研究进展系列(十一): 观察性研究网络 Meta 分析[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2021, 13(4): 385-389.
- [13] 许星莹, 梁洁, 刘颖, 等. 医院药物经济性评价系统的建立[J]. 中国药房, 2018, 29(19): 2675-2679.
- [14] 吴久鸿. 中国药品综合评价指南参考大纲(第二版)第六章临床药物经济性评估指南[J]. 药品评价, 2015, 12(8): 16-19.
- [15] 董朝晖, 钟军. 药物经济学评价在医保支付中应用的国际经验[J]. 临床药物治疗杂志, 2014, 12(z1): 17-20, 60.
- [16] 张华华, 王江峰, 范辉, 等. 以《中国药品综合评价指南参考大纲》为依据对达托霉素进行综合评价——体内药理学特性评价[J]. 药品评价, 2016, 13(8): 8-12, 59.
- [17] 李娟. 层次分析法在药物临床试验质量评价指标选择的应用研究——以鼻炎药物的临床试验为例[D]. 南昌: 南昌大学, 2017.
- [18] 徐小薇, 刘容吉, 梅丹, 等. 依据《中国药品综合评价指南参考大纲》对利比进行综合性评价[J]. 中国药理学杂志, 2015, 50(12): 1070-1074.
- [19] 颜建周, 张贺娜, 邵蓉. 基本药物质量评价指标体系研究(一)[J]. 中国药事, 2012, 26(4): 324-327.
- [20] 姜晓桐, 王焱琪, 贾世欢, 等. 辽宁省基本药物可及性评价实证研究[J]. 中国药理学杂志, 2019, 54(6): 501-505.

(收稿日期:2022-09-15 修回日期:2022-11-07)