

直接口服抗凝药临床综合评价体系的建立

张弛^{1,2}, 吴斌³, 马尔丽⁴, 刘丙龙⁴, 林厚文^{1,2}, 顾智淳^{1*}

1. 上海交通大学医学院附属仁济医院 药学部, 3. 临床研究中心, 上海 200127; 2. 同济大学 医学院, 上海 200092; 4. 上海市药学会, 上海 200040

【摘要】目的 探索合理用药视角下直接口服抗凝药临床综合评价体系的建立。**方法** 以直接口服抗凝药(DOACs)在心房颤动卒中预防中的应用为案例,运用多准则决策分析(MCDA)对药品临床综合评价实施过程中的各个步骤进行方法学的建立。**结果** 药品综合评价的流程主要包括决策问题的确定、评估框架的制定、指标绩效的获得、指标赋值标准的确定、综合得分的计算等。DOACs在心房颤动卒中预防中的应用为例,评估框架包含5个维度,18个二级指标。经综合评价,阿哌沙班的综合评分最高,达比加群的综合评分最低。**结论** 评价过程中应用的多种方法可推广于心血管疾病药物或其他慢性病治疗药物的综合评价工作中,为医院药师开展药品临床综合评价工作提供方法学参考。

【关键词】 药品临床综合评价;方法学;多准则决策分析;层次分析法;直接口服抗凝药;心房颤动

【中图分类号】 R95;R973.2

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2023)01-0058-06

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2023.01.012

Establishment of clinical comprehensive evaluation system for the direct oral anticoagulants

ZHANG Chi^{1,2}, WU Bin³, MA Er-li⁴, LIU Bing-long⁴, LIN Hou-wen^{1,2}, GU Zhi-chun^{1*}

1. Department of Pharmacy, 3. Clinical Research Center, Renji Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200127, China; 2. School of Medicine, Tongji University, Shanghai 200092, China; 4. Shanghai Pharmaceutical Association, Shanghai 200040, China

【Abstract】Objective To explore the establishment of clinical comprehensive evaluation system for direct oral anticoagulants. **Methods** Taking the application of direct oral anticoagulants (DOACs) in the prevention of atrial fibrillation stroke as an example, the multi criteria decision analysis (MCDA) was used to make methodological suggestions for each step in the implementation of clinical comprehensive evaluation of drugs. **Results** The evaluation process mainly included the determination of decision-making problems, the formulation of evaluation framework, the acquisition of indicator performance, the determination of indicator assignment standards, and the calculation of comprehensive scores, etc. Taking the application of DOACs in the prevention of atrial fibrillation stroke as an example, the evaluation framework included 5 dimensions and 18 secondary evaluation indexes. After comprehensive evaluation, the comprehensive score of apixaban was the highest and that of dabigatran was the lowest. **Conclusion** The methods used in the evaluation process can be extended to the comprehensive evaluation of cardiovascular drugs or other drugs for chronic diseases. It provide a methodological reference for hospital pharmacists to carry out clinical comprehensive evaluation of drugs.

【Key words】 clinical comprehensive evaluation of medicine; methodology; multiple criteria decision analysis; analytic hierarchy process; direct oral anticoagulants; atrial fibrillation

开展科学规范的药品综合评价,可提供药品在真实世界中的使用证据,为临床合理用药、国家基本药

基金项目:上海市“药品临床综合评价与药物治疗路径”研究项目(SHYXH-ZP-2021-001);市级医院诊疗技术推广及优化管理项目(SHDC12021615);上海市“医苑新星”青年医学人才培养资助计划[SHWRS(2020)087]

*通信作者:顾智淳,硕士,副主任药师,研究方向:循证药学和医院药学。E-mail:guzhichun213@163.com

物遴选、国家医疗保险药品目录(简称医保目录)的制定、药品集中采购和价格谈判等提供技术支撑,对提高药品规范科学管理、保障人民健康具有重大意义。2016年,党中央、国务院在颁布的《“健康中国2030”规划纲要》中正式提出“建立以基本药物为重点的临床综合评价体系”,从国家层面推动我国药品临床综合评价工作的开展^[1]。2021年7月28日,国家卫生健康委员会办公厅印发《关于规范开展药品临床综合评价工作的通知》,同时配发《药品临床综合评价管理指南(2021年版试行)》^[2](以下简称《指南》)。《指南》中明确了药品临床综合评价的具体流程、内容与维度,并提出从安全性、有效性、经济性、创新性、适宜性和可及性6个维度开展科学规范的定性定量相结合的数据整合分析与综合研判。该《指南》为药品临床综合评价提供了较为清晰的思路,但是,药品临床综合评价是一个综合、复杂且具个性化的问题,评价工作的具体开展仍面临较多挑战,如不同的决策目的对不同评估维度和不同指标的重视程度不同,不同药品及不同疾病药物治疗的评价指标差异较大,如何将评估结果量化并有效地向决策转化,如何把控药品综合评价的质量等^[3-6],均需更加深入的研究。本文以直接口服抗凝药(direct oral anticoagulants, DOACs)在心房颤动卒中预防中的应用为例,从合理用药视角对药品临床综合评价中的关键方法学要素进行归纳,以期为我国医院药师开展药品临床综合评价工作提供方法学参考。

1 资料与方法

1.1 临床综合评价体系的构建

1.1.1 多准则决策分析 本研究采用多准则决策分析(multi-criteria decision analysis, MCDA)开展DOACs的临床综合评价,并同时纳入客观测量和主观判断进行综合衡量,以在评价不同准则相关性、重要性上达成共识^[7-8](图1)。MCDA已广泛用于卫生技术评估和药品价值评估中,可对各维度、各指标分配权重,最终采用统一标准进行评分,得出药品价值的最终判断^[9]。通过MCDA方法比较4种DOACs在心房颤动卒中预防中的临床综合价值,为临床合理使用DOACs提供循证决策依据。

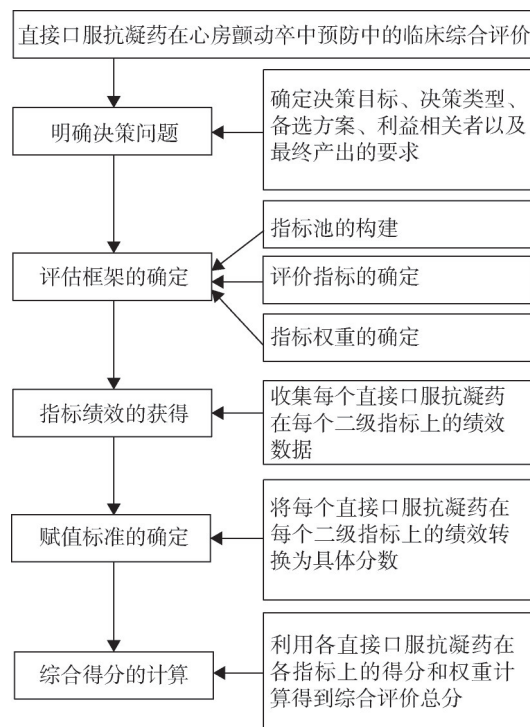


图1 直接口服抗凝药在心房颤动卒中预防中的临床综合评价流程

1.1.2 指标池的构建 基于《指南》提出的安全性、有效性、经济性、创新性、适宜性和可及性6个维度,围绕DOACs在心房颤动卒中预防中的应用,通过文献调研法和专家访谈法等初步制定所需评估的维度和相关评估指标。以DOACs和心心房颤动作为主题词,检索中国知网、万方维普、PubMed、Embase、Cochrane Library等数据库,提取出现频次较高且符合实际应用的备选二级指标。同时,分析国际卫生技术评估报告、药品说明书、循证指南、药品注册资料等,对二级指标池进行补充。邀请药学(心血管药物专业或抗凝药物专业)、临床医学(心血管专业)、药物经济学或药品政策等领域具有权威性的专家各12名进行访谈和问卷调查,进一步确定评估指标。

1.1.3 指标权重的确定 通过层次分析法确定一级指标和二级指标的权重。构建评估框架中一级指标和二级指标的两两比较问卷,邀请专家对指标两两比较的重要程度进行判断,并对各指标的权重进行计算。

1.1.4 指标绩效数据的获得 根据获得的评估框架,收集4种DOACs标准剂量(利伐沙班每次20 mg,每日1次;达比加群每次150 mg,每日2次;阿哌沙班每次5 mg,每日2次;艾多沙班每次60 mg,每日1

次)在各个二级指标上的绩效数据。不同二级指标的绩效数据来源见表1。

1.1.5 指标赋值标准的确定 所有指标的评分范围为0~100分。通过文献分析、专家访谈和研究小组内部讨论,初步制定各二级指标赋值标准。邀请专家进行3轮德尔菲专家咨询,征集专家对初步制定的二级指标赋值标准的意见和建议。根据专家意见,对赋值标准进行相应修改,直至全体专家对各指标赋值标准无异议。

1.2 综合得分的计算

根据1.1.5中确定的各二级指标的赋值标准,对各DOACs在各二级指标上的绩效数据进行赋值,每个指标的加权得分为该指标得分与相应权重的乘积,将各DOACs的所有指标加权得分相加,计算得到该DOACs的综合评分。

2 结果

2.1 临床综合评价体系的构建结果

通过文献调研法,初步制定了DOACs在心房颤动卒中预防中的6个一级维度和30个二级指标。通过2轮德尔菲专家咨询法和1轮层次分析法,分别对每项一级指标下的二级指标进行改进和完善并确定各评估维度和评估指标的权重。最终得到的评估框架包含5个一级指标和18个二级指标(表2),其中安全性权重最高,有效性权重次之,然后分别是经济性、可及性和适宜性。专家普遍认为创新性维度下的相关指标对心房颤动卒中预防中DOACs的选择意义不大,故在指标体系中予以删除。

根据评估框架进一步获取所评估的4个标准剂

量DOACs在心房颤动卒中预防中的指标绩效数据(表3)。由于DOACs在心房颤动患者中的相关临床研究均以华法林作为对照药品评价其安全性和有效性,因此本研究中各DOACs安全性和有效性维度的绩效数据均为与华法林相比的相对降低/升高程度。针对经济性维度下的抗凝治疗年均治疗费用可直接通过药品价格与药品年均用量计算获得。成本-效果分析的数据目前缺乏我国人群的相关研究,由于药物经济学研究的结果存在明显的地区差异,使用其他国家或地区的数据无法反映我国的具体情况。因此,本研究通过开展DOACs在我国心房颤动人群中的药物经济性评价以获得相关数据。针对适宜性维度下的绩效数据,医师用药是否符合说明书和相关指南推荐、患者用药依从性和患者用药满意度可通过相关文献系统综述和meta分析方法获得,而用药频次和是否需要监测凝血指标则直接从药品说明书中获得。可及性维度下的药品可负担性和国家药品目录收录情况可直接通过药品年花费、城乡家庭年可支配收入和国家基本药物目录/医保目录计算获得,药品可获得性数据来源于全国医药经济信息网数据库,评估各DOACs在各级医院的覆盖率。

本研究最终确定通过线性打分和分段打分两种评分方式对18个二级指标进行赋值。线性打分方式包括颅内出血风险、颅内大出血风险、临床相关非大出血风险、卒中/系统性栓塞风险、心肌梗死风险、全因死亡风险、患者用药依从性、患者用药满意度、医师用药是否符合说明书和指南推荐、抗凝治疗年均治疗费用、成本-效果分析、不良反应的处置费用、药品的可获得性、药品的可负担性等,如颅内出血风险:分数 \times 艾多沙班=

表1 药品临床综合评价的二级指标绩效数据来源

综合评价内容	数据来源
综合评价框架的确定	文献数据库、国际卫生技术评估报告、药品说明书、临床循证指南、药品注册资料、专家意见等
安全性及有效性评价	药品说明书、药品注册资料、DOACs的RCTs数据和大型队列研究数据、国际卫生技术评估报告、国家医保数据库、医院信息系统数据、国家药品不良反应监测中心数据库、国外药品不良反应数据库(如EVDAS、FAERS、VigiBase等)、系统评价、meta分析等
经济性评价	国内外药物经济学相关文献、DOACs的RCTs数据和大型队列研究数据、相关meta分析数据、国内医疗成本、GDP等相关数据等
适宜性评价	药品说明书、临床循证指南、国内外相关文献等
可及性评价	数据库(如全国医药经济信息网、米内网等)、国家或省级药品集中采购平台、国内医院调研数据等

注:DOACs表示直接口服抗凝药;GDP表示国内生产总值

表 2 直接口服抗凝药在心房颤动卒中预防中的综合评价框架

一级指标	一级指标权重 (%)	二级指标	二级指标权重 (%)
安全性	37.9	颅内出血风险	17.6
		颅外大出血风险	13.8
		临床相关非大出血风险	3.5
		特殊人群使用受限	3.0
有效性	34.9	卒中/系统性栓塞风险	15.8
		心肌梗死风险	7.0
		全因死亡风险	12.0
经济性	9.8	抗凝治疗年均治疗费用	3.2
		成本-效果分析	4.1
		不良反应的处置费用	2.5
适宜性	8.2	医生用药是否符合说明书和指南推荐	2.7
		患者用药满意度	0.9
		患者用药依从性	2.0
		是否需监测凝血指标	1.7
可及性	9.3	用药频次	0.9
		药品的可获得性	4.2
		国家药品目录收录情况	2.6
		药品的可负担性	2.5

表 3 4 种标准剂量直接口服抗凝药在心房颤动卒中预防中的指标绩效数据举例

指标*	利伐沙班	达比加群	阿哌沙班	艾多沙班
颅内出血风险 (降低)	77%	59%	64%	69%
成本-效果分析*	34 354	47 811	98 628	8078

注: *均为与华比林相比较的数据; *每挽救 1 个质量调整生命年所需花费的成本

$50 + \left[\left(V_{艾多沙班} - 80\% \times V_{达比加群} \right) / \left(120\% \times V_{利伐沙班} - 80\% \times V_{达比加群} \right) \right] \times 50 = 50 + \left[\left(69\% - 80\% \times 59\% \right) / \left[120\% \times 77\% - 80\% \times 59\% \right] \right] \times 50 = 74.1$; 成本-效果分析: 分数 $_{艾多沙班} = \left(120\% \times V_{阿哌沙班} - V_{艾多沙班} \right) / \left(120\% \times V_{阿哌沙班} - 80\% \times V_{艾多沙班} \right) \times 100 = \left[120\% \times 98628 - 8078 \right] / \left[120\% \times 98628 - 80\% \times 8078 \right] \times 100 = 98.6$; 分段打分包括用药频次、是否需要监测凝血指标、国家药品目录收录情况,如用药频次中每日 1 次赋分为 100 分,每日 2 次为 50 分。由于专家认为 4 个 DOACs 均已被国内外指南推荐用于心房颤动患者的卒中预防,其在安全性和有效性上不会存在过多的差异,因此本研究对安全性和有效性

维度下二级指标的赋值以 50 分为基础分,在此基础上进行线性打分。

2.2 直接口服抗凝药临床综合评价得分结果

综合评价结果显示,阿哌沙班得分最高,其次是利伐沙班,然后依次是艾多沙班和达比加群,见表 4。4 种 DOACs 在各维度得分标准化后绘制雷达图(图 2),阿哌沙班和艾多沙班在安全性维度上明显优于达比加群和利伐沙班,阿哌沙班和达比加群在有效性维度上明显优于利伐沙班和艾多沙班,利伐沙班在可及性维度上表现较优,4 个 DOACs 在适宜性维度的表现类似,在经济性维度上阿哌沙班的表现最差。

3 讨论

卒中是心房颤动致死、致残的主要并发症,卒中预防是心房颤动诊治的重中之重,而口服抗凝药物治疗是预防卒中的基石。2021 版《心房颤动:目前的认识和建议》推荐对所有应用口服抗凝的心房颤动患者优先选择 DOACs 而非华法林,但对 DOACs 的具体品种尚无具体推荐。DOACs 在我国上市至今仅十余年,上市初期因其价格较为昂贵、医疗保险限定支付等原因,未得到广泛的应用。因此,通过综合评价的方式遴选出在我国心房颤动患者中具有较好疗效和安全性,且可及性和可负担性强的 DOACs 具有重要的意义。

随着《关于规范开展药品临床综合评价工作的通知》发布,国内的药品临床评价工作如火如荼地开展^[10]。国内学者多围绕具体药物从多个维度进行相关阐述^[11-13],或通过构建综合评价指标体系对药品进行多维度的评估^[10, 14],不同研究的评估视角和所用研究方法存在一定差异。本文以 DOACs 在心房颤动卒中预防中的应用为案例,对药品临床综合评价实施过程中的各个步骤进行方法学的建议,以期为医院药师从合理用药角度开展药品临床综合评价工作提供方法学参考。

药品综合评价是应用多种方法对多维度、多层次证据进行综合评判的过程。评估框架的构建是进行药品临床综合评价的前提和基础。多个国家和机构应用 MCDA 构建药品的价值评估框架,以提高决策的科学性、严谨性和透明性^[7, 9, 15]。本文采用 MCDA,对

表 4 不同二级指标下各直接口服抗凝药的临床综合评价得分(分)

指标	利伐沙班	达比加群	阿哌沙班	艾多沙班
安全性	25.8	22.2	30.8	29.2
颅内出血风险	15.1	11.5	12.5	13.5
颅外大出血风险	7.3	7.3	13.3	11.4
临床相关非大出血风险	1.7	1.7	3.1	2.3
特殊人群使用受限	1.8	1.8	1.9	1.9
有效性	21.9	28.9	30.8	21.9
卒中/系统性栓塞风险	8.4	15.3	12.6	8.4
心梗风险	7.9	7.9	7.9	7.9
全因死亡风险	5.6	5.6	10.3	5.6
经济性	7.7	7.2	3.1	8.6
抗凝治疗年均治疗费用(医疗保险)	3.0	3.0	0.5	3.0
成本—效果分析	2.8	2.4	0.7	3.7
不良反应的处置费用	1.9	1.9	1.9	1.9
适宜性	6.5	6.0	6.1	5.7
用药是否符合说明书和指南推荐	1.7	1.9	1.8	1.7
患者用药依从性	1.5	1.3	1.5	1.1
患者用药满意度	0.9	0.9	0.9	0.5
用药频次	1.0	0.5	0.5	1.0
是否需监测凝血指标	1.5	1.5	1.5	1.5
可及性	6.8	3.1	2.9	2.7
药品的可获得性	3.4	0.4	0.6	0.0
药品的可负担性	1.2	0.5	2.4	1.6
国家药品目录收录情况	2.3	2.3	0.0	1.1
综合得分	68.7	67.4	73.7	68.1

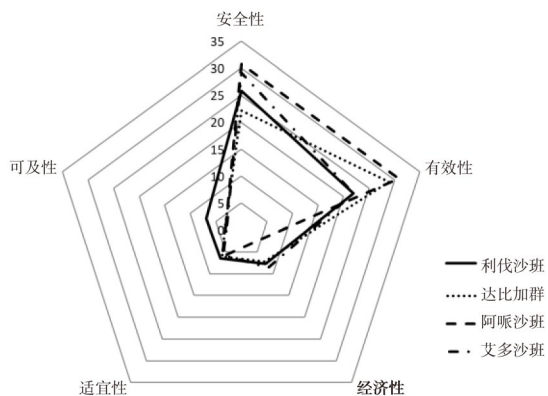


图 2 直接口服抗凝药在心房颤动卒中预防中的临床综合评价雷达图

DOACs 在心房颤动卒中预防中的相关评估指标进行量化,探索药品临床综合评价工作的具体实施方法。评价过程中应用的多种方法可推广至心血管疾病药物或其他慢性病治疗药物的综合评价工作。

从医院合理用药视角进行药品综合评价所需评估的维度和对不同指标的重视程度与从医疗保险决策角度存在较大差异,对于评估维度和指标的选择和权重设置也有所不同。本研究从医院合理用药的角度构建 DOACs 在心房颤动卒中预防中的综合评估框架,纳入了安全性、有效性、经济性、适宜性、可及性 5 个维度下的 18 个二级指标。由于 DOACs 已上市十余年时间,其剂型和给药方式等也未发生变化,本研究结合实际情况和专家意见,未将创新性维度纳入评估框架。但对一些上市不久的新药,剂型或给药方式改变的 药物,或我国有自主知识产权或技术国产化的药物等,需要考虑将创新性维度纳入综合评估。此外,本研究从合理用药角度评估 DOACs,在安全性和有效性维度下细化了心房颤动患者口服抗凝治疗的相关结局,同时在适宜性维度下结合 DOACs 的临床应用情况,评估了医师用药是否符合说明书和指南推

荐、患者用药满意度、用药依从性、是否需监测凝血指标等5个指标,使评估结果更加切合临床需求。

本研究使用的各指标绩效数据为心房颤动患者整体人群的数据,然而心房颤动患者多伴随肾功能不全、糖尿病、心力衰竭等疾病,不同合并疾病的患者接受DOACs治疗时的临床结局或治疗获益可产生较大差异^[16],体现为安全性和有效性维度下二级指标的绩效差异。本研究暂未针对DOACs在上述特殊心房颤动人群中的应用展开分析,后续将进一步结合不同类型患者在各个指标上的绩效数据,获得更加精准的评估结果。此外,综合评价所使用的证据质量高低也将直接影响评估结果的准确性和可靠性^[16],本研究主要通过文献二次整合分析结合原始研究数据对各DOACs进行综合评价,但在评价过程中暂未考虑到证据质量对于指标绩效的影响,某些较低质量的证据可能对最终评估结果的可靠性产生一定影响。因此建议在药品临床综合评价的过程中,在结合文献数据的基础上,也应充分利用我国现有的大型数据库真实世界数据获取高质量的真实世界证据用于药品的综合评价工作,同时,在评估过程中对所应用的证据进行质量研究^[17]。

综上,药品临床综合评价的核心是采用科学、合理的评价方法和可靠的数据评估药品的临床综合价值,本文以DOACs在心房颤动卒中预防中的应用为案例,对合理用药视角下药品临床综合评价实施过程中的各个步骤进行了方法学建议,为我国医院药师开展相关研究提供参考。

【参考文献】

- [1] 中共中央、国务院. “健康中国2030”规划纲要[S/OL]. (2016-10-25) [2022-06-21]. http://www.gov.cn/zhengce/2016-10/25/content_5124174.htm.
- [2] 国家卫生健康委员会. 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[S/OL]. (2021-07-28) [2022-06-21]. <http://www.nhc.gov.cn/cms-search/xxgk/getManu-scriptXxgk.htm?id=532e20800a47415d84adf3797b0f4869>.
- [3] 赵瑞玲,黄亚云,张夏丽,等. 儿童退热药布洛芬制剂临床综合评价指标体系的构建[J]. 中国医院药学杂志, 2022, 42(7): 758-761.
- [4] 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]. 中国药理学杂志, 2022, 57(10): 862-866.
- [5] 贾露露,尉耘翠,刘亦韦,等. 探索中国儿童用药临床综合评价体系的建立方法和路径[J]. 国际药学研究杂志, 2016, 43(4): 585-590.
- [6] 孔凡心,马爱霞,李洪超,等. 公共决策视野下药品临床综合价值的界定、测量与评价[J]. 中国药房, 2020, 31(5): 539-544.
- [7] Thokala P, Devlin N, Marsh K, et al. Multiple Criteria Decision Analysis for Health Care Decision Making—An Introduction: Report 1 of the ISPOR MCDA Emerging Good Practices Task Force[J]. Value Health, 2016, 19(1): 1-13.
- [8] Marsh K, Ijzerman M, Thokala P, et al. Multiple criteria decision analysis for health care decision making—emerging good practices: report 2 of the ISPOR MCDA emerging good practices task force[J]. Value Health, 2016, 19(2): 125-137.
- [9] Angelis A, Kanavos P. Multiple criteria decision analysis (MCDA) for evaluating new medicines in health technology assessment and beyond: the advance value framework[J]. Soc Sci Med, 2017, 188: 137-156.
- [10] 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.
- [11] 符雨嫣,覃肖潇,程文迪,等. 乙酰左卡尼汀、依帕司他及甲钴胺治疗糖尿病周围神经病变的临床综合评价[J]. 世界临床药物, 2022, 43(7): 911-916.
- [12] 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.
- [13] 汪阳,黄果,孔祥宇,等. 德谷门冬双胰岛素用于糖尿病治疗的临床综合评价[J]. 中国合理用药探索, 2022, 19(5): 29-34.
- [14] 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.
- [15] Babashov V, Ben AS, Reinhardt G. Framework for Drug Formulary Decision Using Multiple-Criteria Decision Analysis[J]. Med Decis Making, 2020, 40(4): 438-447.
- [16] Steffel J, Collins R, Antz M, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation[J]. Europace, 2021, 23(10): 1612-1676.
- [17] 孙鑫,谭婧,唐立,等. 基于真实世界证据的上市后药品评价技术框架体系:思考与建议[J]. 中国循证医学杂志, 2018, 18(04): 277-283.

收稿日期:2022-09-12 本文编辑:杨昕