·综 述·

基于药物经济学评价的系统评价方法

严梦霞[1]，陈 颖[1#]，潘波波[2]，钟 晗[3]，戴幼琴[2]，吴 斌[1*]

（1. 上海交通大学医学院附属仁济医院临床研究室，上海 200127；2. 宁波市第二医院药学部，浙江宁波 315010；
3. 上海交通大学医学院附属仁济医院药学部，上海 200127）

摘要：药物经济学研究的系统评价已经成为国家政府最有价值的宏观卫生服务政策的决策依据之一，在医疗决策、卫生资源配置及新药审评等多个方面发挥着重要的决策作用。文章系统介绍药物经济学研究的系统评价的5大步骤（①形成研究问题。②文献检索与筛选。③数据提取、偏倚风险和可转移性评估。④结果报告。⑤讨论和解释结果）以及目前较为先进的相关方法学，帮助缺乏经验的学者和临床实践指南开发人员为书写药物经济学研究的系统评价提供参考。

关键词：系统评价；药物经济学；可转移性评估

中图分类号：R956 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188(2023)05-0424-05

DOI：10.13683/j.wph.2023.05.005

Systematic evaluation method based on pharmacoeconomic evaluation

YAN Mengxia[1], CHEN Ying[1#], PAN Bobo[2], ZHONG Han[3], DAI Youqin[2], WU Bin[1*]

(*1. Clinical Research Unit, Renji Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200127, China;
2. Department of pharmacy, Ningbo Second Hospital, Ningbo 315010, Zhejiang Province, China;
3. Department of Pharmacy, Renji Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200127, China*)

Abstract: The systematic evaluation of pharmacoeconomic research has become one of the most valuable decision-making bases for national governments in macro health service policies, and plays an important role in medical decision-making, health resource allocation, new drug evaluation and many other aspects. This paper systematically introduces five steps of systematic evaluation of pharmacoeconomic research:（1. Forming research problems. 2. Literature retrieval and screening. 3. Data extraction, deviation risk and transferability evaluation. 4. Result report. 5. Discussion and interpretation of the results）and the currently advanced related methodologies, to help the inexperienced scholars and clinical practice guide developers prepare to write a systematic evaluation of pharmacoeconomic research.

Key words: system evaluation; pharmacoeconomics research; transferability assessment

近几十年来，药物经济学在我国蓬勃发展，在医疗决策、卫生资源配置及新药审评等多个方面发挥着重要的决策作用。但随着药物经济学研究的不断深入，不同的研究者从不同的研究角度、研究方法获得不同的经济学研究结果时，这些信息往往会产生相互冲突的价值论证，造成一定的决策困难。因此需要通过一定选择标准和检索策略，全面系统地收集药物经济性评价研究资料并进行分析，从而强调评价结果的质量和可借鉴性，为决策者提供一定的有效证据，该方法即为经济学研究的系统评价（systematic reviews of economic evaluations，SREEs）[1]。SREEs有助于综合卫生干预措施的经济证据，提供有效的机制来报告、传播有用的效益证据，从而回答特定的价值问题[2]。

收稿日期：2022-10-14

作者简介：严梦霞，硕士研究生，研究方向：药物经济学。
陈颖，硕士研究生，研究方向：药物经济学。
通信作者：吴斌，研究员，博士，研究方向：药物经济学。

基金项目：国家自然科学基金面上项目(72074142)

面对日益紧张的全球卫生资源，有效分配变得越来越重要，经济因素在卫生当局及其新技术的定价和报销决策过程中的占比越来越重[3]，多个国家的卫生机构、学术组织以及世界卫生组织往往凭借高质量的 SREEs 来制定相关经济政策，其结果已经成为很多国家政府最有价值的宏观卫生服务政策的决策依据之一[4]。

一般来说，SREEs 大致可以分为 3 大类：①多用途系统评价。②为制定临床实践指南（clinical practice guidelines，CPG）提供信息的系统评价。③为制定决策分析模型进行系统评价。前两类旨在对现有的医疗干预或疾病领域经济评价进行综合和评估，以便为政治决策提供信息。第三类主要用于制定决策分析模型的开发[5]。本文中相关内容主要对前两类的 SREEs 进行展开。

2018 年米雪等[6]采用 AMSTAR 量表[7]对已发表的 SREEs 文献进行再评价，共纳入 143 篇，其中低质量文献占 25 篇，所纳入的文献主要问题体现在：①没有提供前期研究设计方案。②数据提取方法学不完善。③存在利益关系冲突的报告缺陷，可能影响结果客观性。因此如何写出高质量 SREEs 是目前各国学者们面临的挑战。虽然国内外已制定较多相关的经济学指南[8—10]，但并不是专门针对 SREEs，不够详细，也不能直接适用。本文旨在帮助缺乏经验的学者和CPG开发人员准备书写SREEs提供参考；同样也可以成为卫生技术评估研究人员、系统审查人员以及相关学者的实用工具。

关于 SREEs 的书写，综合现有的相关研究和指南[5,8—10,11—12]，建议采用 5 步法：①形成研究问题。②检索文献与筛选。③数据提取、偏倚风险和可转移性评估。④结果报告。⑤讨论和解释结果。以下详细介绍具体步骤。

1 步骤 1——形成研究问题

1.1 组建项目团队并管理利益冲突

组建一个具有临床经验、合理用药经验和经济学背景的团队是撰写 SREEs 的基础，该项目团队应由具有相关卫生经济或卫生技术评估、临床（研究）、系统评价（systematic reviews，SR）方法和定量方法等专业知识的人员组成[5]。其中可能包括临床医生、药师、卫生技术评估专家、药物经济学专家、信息管理员或有 CPG 经验的人员。在团队组成中，应纳入利益相关者有利于决策更加合理，解决将证据纳入实践的障碍。比如为 CPG 编撰提供信息的 SREEs 团队中推荐纳入患者代表和有 CPG 经验的人员[13]。

1.2 确定相关主题

准备 SREEs 重要的一步是对相关主题进行范围界定，从而了解有关主题的现有经济学证据，可通过查询相关网站［如 PROSPERO（www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/）、Web of Science、PubMed、Embase 等］、相关网页信息和已经注册但未发表的文献［如发表于 Cochrane Collaboration（www.cochranelibrary.com）或 ISPOR（www.ISPOR.org），排查有无类似 SR 研究。为 CPG 提供证据的 SREEs，建议在项目开始时咨询不同利益攸关方（如医生、患者、决策者及指南制定人员）[14]，最好在已经完成临床疗效的 SR 中。

1.3 撰写方案

撰写方案是 SREEs 重要组成部分，可根据 PICOS 原则，即 P（population）研究对象（需要研究的对象人群或代表与研究对象相关的问题）、I（intervention）干预措施（对研究人群采用的治疗干预措施或观察指标）、C（comparison）比较组（代表对照组及将给予的治疗措施或观察指标）、O（outcome）结局（代表结局指标和相关的问题）、S（study design）研究类型（研究设计类型，如队列研究、病例对照及横断面研究等），来确定文献中的人群、干预、比较及结果，用于组成循证医学系统评价的临床证据[15]，从而形成研究问题。再根据 PRISMA-P 检查表确定研究目的，撰写相关方案。PRISMA-P 检查表是目前使用最广泛的报告规范，共包含 27 个条目和 1 个流程图文档，涵盖完整的内容结构和每一步的行动规范，可作为系统评价的写作标准[16]。

1.4 注册方案并发表

完成方案后，建议进行注册。注册有利于减少重复和偏倚，发现 CPG 制定的问题[17]，甚至可以让文章优先发表[18]。一般通过以下网站进行注册：Cochrane Collaboration、PROSPERO 及 INPLASY。

2 步骤 2——检索文献与筛选

文献检索与筛选的过程如下：选择相关数据源→搜索策略的制定→文献筛选→纳入研究。

首先，确定搜索范围，一般检索以下数据库：MEDLINE、PsycINFO、Web of Science、Embase 及 the Cochrane Central Register of Controlled Trials（CENTRAL）。专门针对经济学评估的数据库如 Econlit、NHS Economic Evaluations Database（NHS EED）以及 NHS Health Technology Assessment（NHS HTA），灰色文献通过 OpenGrey Repository 查找。此外，还可与该领域的专家联系，就可能相关的研究提出建议[5,19]。其次，要制定好搜索策略，传统的搜索方法主要是采用《医学主题词表》，可以用布尔运算符“and”和“or”将自由文本术语组合成搜索策略，进行全面搜索。如果研究的 SREEs 临床问题较为复杂，可以采用 PICOS 原则检索[20]。在搜索时应记录相关详细信息，如日期、数据库系统、搜索策略及检索记录等，以便再现搜索结果。最后，开始文献筛选，可以根据 PICOS 原则来撰写论文的纳入标准。文献搜索、筛选建议由 2 名审查员独立完成，首先是对标题和摘要进行初筛，然后再进行全文筛选，并附带筛选流程图，用于写明文献纳入标准。

3 步骤 3——数据提取、偏倚风险和可转移性评估

3.1 数据提取

数据提取是后期数据处理、偏移风险及可转移性评估的开端，完善的数据提取表可以有效提取有用信息，节省大量复审时间。可以根据第一步确定的方案来制定数据提取表，包括一般的研究特征（例如作者、出版年份、干预、对照及经济学评价类型），研究方法和结果的细节（例如研究角度、成本、效果、测量方法及增量成本效益比）。对于建模研究，需要特别关注模型结构、关键假设、输入数据值及不确定性分析等方面[12]。需要注意的是构建数据提取表关键在于全面为分析偏倚和可转移性提供有效证据。

3.2 偏倚风险评估

“偏倚”可以描述为真实值与观察值之间的差异。SREEs 偏倚风险评估意味着对所选研究设计、方法、假设及模型可能存在的偏倚进行批判性评估[21]。进行偏倚风险评估时，可以根据不同经济学评价类型挑选适宜的量表，了解并使用 1 个至多个量表。对于开展卫生保健经济评估的偏倚风险评估建议采用 The BMJ checklist（BMJ）、The Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards（CHEERS）及 Quality of Health Economic Studies（QHES）等检查表进行测评[22]。多用途的 SREEs 中，评估基于试验和模型的经济学评价，《Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions》推荐 CHEC 检查表和 BMJ 检查表[23]。涉及经济学模型的经济学评价，Cochrane 协作组和国家健康与护理卓越研究所推荐使用 Phillips 检查表[24]，研究较多时使用 ISPOR 可以加快评估 SREEs。另外，对于 CPG 提供信息的 SREEs，可以使用 GRADE 分级和 NICE 清单[24—25]。此外，也可以对纳入文献的不同方面使用不同量表评估，从而确保每项研究经济分析的严谨性。

3.3 可转移性评估

对于经济学评价研究而言，可转移性评估十分重要。目前可转移性评估的定义尚未达成共识，一般将其定义为当在特定环境或人群中实施干预时，干预的有效性水平是否与评价系统中观察到的相似[26]，可以理解为将一个环境或背景中获得的结果外推到另一个环境的能力。为了确定一项研究的可转移性，重要的是要了解不同国家特定的药物经济学指南以及国家之间的差异。ISPOR 网站上可以找到 33 个不同国家的药物经济学指南及其比较表。仅仅拥有 1 个国家的关键特征并不足以评估经济学评价的可转移性。一般有以下不同的检查表[12]：Heyland 等（1996）、Späth 等（1999）、Welte 等（2004）、Drummond

等（2005）、Boulenger 等（2005）、Drummond 等（2009）、Turner 等（2009）、Antonanzas 等（2009）及 Grutters 等（2011），用于可转移性评估，在一份系统评价中，研究人员会选择合适的多种检查表进行可转移性评估。

4 步骤 4——报告结果

在 SREEs 中，步骤 4 是报告研究结果并整合数据。这一步中，需要在汇总表中详细介绍研究的所有相关发现，并进行总结，主要反映干预下的真实经济学价值。对于任何一种经济学评价，经济结果都是通过各种度量来表示的，例如成本效益、成本效用及增量成本效益比等等[27]。数据合成的方法包括描述性合成、以条形图或散点图的方式呈现、定量合成、优势排序矩阵以及 meta 分析等[28]。为了比较不同的研究结果，可以利用 CCEMG-EPPI-Centre Cost Converter 等网络工具，根据购买力评价指数自动调整成本并进行贴现，标化不同经济分析的结果，使结果更具可比性[29]，从而再进一步外推到当地或其他国家的适用情况。上述方法适用于 CPG 中 SREEs 的结果和数据整合，对基于试验的经济学评价，建议采用 GRADE 方法[5,30]，将调查结果加入到 GRADE 证据档案中，用于描述质量评估和效果结果。

5 步骤 5——讨论和解释结果

对于多用途和用于 CPG 的 SREEs 的讨论部分，建议需包含以下几方面：证据总结、异质性、研究优势和局限性、更新审查的时间框架、一般结论、资金来源、利益冲突以及与早期系统评价相关的调查结果[5]。一般用于 CPG 的 SREEs 还需根据以上所有结果提出相关建议，可参考以下方法。

与多学科团队主要成员讨论 SREEs 调查结果。可以分别对研究质量、成本效益、研究可变性、不确定性、健康益处、不良反应与风险之间的平衡、是否具有普遍性、是否具有可转移性，以及将经济学评价纳入特定的 CPG 是否会带来任何实施问题进行讨论并提出相关建议。

在提出建议时，可以结合专家意见、患者偏好、临床相关性及相关法律等因素。一般来说，建议应具体而准确地描述哪种选择在哪种情况下和哪类人群中是合适的，并了解证据，最重要的结果应该用相关表格展示或在文本中解释[31]。基于对特定研究问题的所有研究结果和讨论，可以制定强有力的或有条件的建议。如果证据中存在不确定性则应说明，对于 CPG 的建议不应基于低质量的研究，这些研究可能不可转移或不可推广，可能无法在预期环境中实施。

6 结语

随着 SREEs 在政治决策中发挥越来越重要的作用，对于 SREEs 的质量要求也越来越高。本文详细描述书写 SREEs 的相关方法，介绍目前较为先进的工具方法，并初步总结 SREEs 方法学要点，以期为今后开展 SREEs 研究提供参考。

参考文献：

[1] 吴久鸿. 中国药品综合评价指南参考大纲（第2版）第6章临床药物经济性评估指南[J]. 药品评价, 2015, (8): 16-19.

[2] Jacobsen E, Boyers D, Avenell A. Challenges of systematic reviews of economic evaluations: a review of recent reviews and an obesity case study[J]. Pharmacoeconomics, 2020, 38(3): 259-267.

[3] Luhnen M, Prediger B, Neugebauer EAM, *et al*. Systematic reviews of economic evaluations in health technology assessment: a review of characteristics and applied methods [J]. Int J Technol Assess Health Care, 2018, 34(6): 537-546.

[4] 孟庆跃, 江启成, 刘国祥, 等. 卫生经济学[M]. 北京: 人民卫生出版, 2013: 261-268.

[5] Van Mastrigt GA, Hiligsmann M, Arts JJ, *et al*. How to prepare a systematic review of economic evaluations for informing evidence-based healthcare decisions: a five-step approach (part 1/3) [J]. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res, 2016, 16(6): 689-704.

[6] 米雪, 李佳莲, 陈敏, 等. 药物经济学系统评价的再评价[J]. 中国循证医学杂志, 2019, 19(2): 212-217.

[7] Cazarim MDS, Reis R, Wu O, *et al*. Development and validation of a pharmacoeconomic tool for decision making in the implementation of pharmaceutical care for hypertensive patients in the Brazilian public health system (SUS) [J]. Procedia Comput Sci, 2017, 121: 376-383.

[8] Mandal SC. Pharmaeconomic Guidelines[EB/OL]. [2022-09-

11]. http://www.ispor.org/peguidelines/index.asp.

[9] Qaseem A, Forland F, Macbeth F, *et al*. Guidelines international network: toward international standards for clinical practice guide-lines[J]. Ann Intern Med, 2012, 156(7): 525-531.

[10] Institute of Medicine. GRADE working group[EB/OL]. [2022-09-11]. http://www.grade bworkinggroup.org/.

[11] Thielen FW, van Mastrigt G, Burgers LT, *et al*. How to prepare a systematic review of economic evaluations for clinical practice guidelines: database selection and search strategy development(part 2/3)[J]. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res, 2016, 16(6): 705-721.

[12] Wijnen B, van Mastrigt G, Redekop WK, *et al*. How to prepare a systematic review of economic evaluations for informing evidence-based healthcare decisions: data extraction, risk of bias, and transferability(part 3/3)[J]. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res, 2016, 16(6): 723-732.

[13] Qaseem A, Forland F, Macbeth F, *et al*. Guidelines International Network: toward international standards for clinical practice guidelines[J]. Ann Intern Med, 2012, 156(7): 525-531.

[14] Graham R, Mancher M, Wolman DM, *et al*. Clinical Practice Guidelines We Can Trust[M]. Washington(DC): National Academies Press, 2011.

[15] Methley AM, Campbell S, Chew-Graham C, *et al*. PICO, PICOS and SPIDER: a comparison study of specificity and sensitivity in three search tools for qualitative systematic reviews[J]. Bio Med Central Health Serv Res, 2014, 14: 579.

[16] Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, *et al*. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration[J]. Br Med J, 2009, 339: b2700.

[17] 李慧, 陈耀龙, 王琪, 等. 中医(中西医结合)临床实践指南制修订方法——计划与注册[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(3): 903-906.

[18] 《临床肝胆病杂志》编辑部.《临床肝胆病杂志》优先录用在PROSPERO平台注册的meta分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(10): 2328.

[19] Conejo-Cerón S, Lokkerbol J, Moreno-Peral P, *et al*. Health-economic evaluation of psychological interventions for depression prevention: systematic review[J]. Clin Psychol Rev, 2021, 88: 102064.

[20] 钟文昭, 张天嵩, 李博. 实用循证医学方法学[M]. 第3版. 长沙: 中南大学出版社, 2021: 15-28.

[21] Evers SM, Hiligsmann M, Adarkwah CC. Risk of bias in trial-basedeconomic evaluations: identification of sources and bias-reducingstrategies[J]. Psychol Health, 2015, 30(1): 52-71.

[22] Walker DG, Wilson RF, Sharma R, *et al*. Best practices for conducting economic evaluations in health care: a systematic review of quality assessment tools[M]. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality, 2012.

[23] Cochrane Training. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions[EB/OL]. [2022-09-11]. https://training.cochrane.org/handbook#how-to-access.

[24] National Institute for Health and Care Excellence. Developing NICE guidelines: the Manual[M]. London: National Institute for Health and Care Excellence(NICE), 2015.

[25] Schünemann H, Hill S, Guyatt G, *et al*. The GRADE approach and Bradford Hill's criteria for causation[J]. J Epidemiol Community Health, 2011, 65(5): 392-395.

[26] Weise A, Büchter RB, Pieper D, *et al*. Assessing transferability in systematic reviews of health economic evaluations: a review of methodological guidance[J]. Bio Med Central Med Res Methodol, 2022, 22(1): 52.

[27] Lo K, Stephenson M, Lockwood C. Extending the hierarchical decision matrix to incorporate a dominance ranking score for economic systematic reviews[J]. Method Article, 2020, 7: 101047.

[28] Luhnen M, Prediger B, Neugebauer EAM, *et al*. Systematic reviews of health economic evaluations: a structured analysis of characteristics and methods applied[J]. Res Synth Methods, 2019, 10(2): 195-206.

[29] Campbell Collaboration. CCEMG - EPPI-Centre Cost Converter[EB/OL]. [2022-09-11]. http://eppi.ioe.ac.uk/costconversion.

[30] Brunetti M, Shemilt I, Pregno S, *et al*. GRADE guidelines: 10. Considering resource use and rating the quality of economic evidence[J]. J Clin Epidemiol, 2013, 66(2): 140-150.

[31] Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, *et al*. AGREE Ⅱ: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care[J]. Prev Med, 2010, 51(5): 421-424.

(编辑：刘玲玲)