·综 述·

用于支持医保目录调整的药物经济学评价研究时限限定

张 猛，陈 磊，席晓宇*
（中国药科大学国家药物政策与医药产业经济研究中心，江苏南京 211198）

摘要：研究时限对药物经济学评价结果的“增量成本-效果比”有着直接影响。各国卫生政策、药物经济学评价指南等与药物经济学评价相关的指导文件均未对研究时限的设置方法作出明确的要求或解释，该文基于典型国家（地区）的官方规范，分析不同官方规范对研究时限的规定特点及描述，建议中国（除香港、澳门及台湾外）在基于官方规范进行药物经济学评价时，应注意详细解释选择研究时限的取决因素及选择结果的合理性，并在递交报告中呈现对研究时限的不确定分析及对应的结果。

关键词：药物经济学评价；研究时限；增量成本-效果比
中图分类号：R19 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2022）06-0689-05
DOI：10.13683/j.wph.2022.06.007

Time horizon of pharmacoeconomic evaluation to support the adjustment of national reimbursement drug list

ZHANG Meng, CHEN Lei, XI Xiaoyu*
（*The Research Center of National Drug Policy & Ecosystem, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, Jiangsu Province, China*）

Abstract: Time horizon has a direct impact on the "incremental cost-effectiveness ratio" of pharmacoeconomic evaluation results. There are no clear requirements or explanations on the setting method of time horizon in the guidance documents related to pharmacoeconomic evaluation, such as national health policies and pharmacoeconomic evaluation guidelines. Based on the official specifications of typical countries and regions, the paper analyzed the characteristics and descriptions of different official specifications on time horizon. It was suggested that China（except Hong Kong, Macao and Taiwan） should pay attention to the detailed explanation of the determinants of the selection of time horizon and the rationality of the selection results when conducting pharmacoeconomic evaluation based on official specifications, and present the uncertainty analysis of time horizon and the corresponding results in the submission guidelines.

Key words: pharmacoeconomic evaluation; time horizon; incremental cost-effectiveness ratio

增量成本 - 效果比（incremental cost-effectiveness ratio，ICER）是药物经济学评价中成本 - 效果分析（cost-effectiveness analysis，CEA）的重要结果指标，可直接用于比较不同干预措施的相对价值，在国内外用于支持药品定价和政府卫生决策[1-2]。

在经济学评价研究过程中，ICER 的可靠性和稳健性可能受研究角度、目标人群、对照选择、研究时限、临床指标等多个因素影响[3-4]。其中，研究时限可定义为研究者观察或者模拟干预措施治疗某一疾病的成本和健康产出的时间[5]，对 ICER 有着直接影响。研究时限对 ICER 的影响表现有以下几种。

第一种，研究时限影响是否对成本和效果进行贴现。在经济评估中，成本和效果均可转化为货币形式，由于货币时间价值理论、时间偏好和资本机会成本的经济概念，当研究时限过长（超过 1 年）时，为实现成本和效果在同一时点的描述和可比较，需

收稿日期：2022-02-15
作者简介：张猛，硕士研究生，研究方向：药物经济学与医药卫生政策。
通信作者：席晓宇，研究员，博士生导师，研究方向：药物经济学与医药卫生政策。

对成本和效果进行贴现；同时，贴现率可能随研究时限而变化[6]。

第二种，研究时限影响对成本和效果的捕捉。干预措施实施的时间范围会有成本和健康效果的产生，健康效果可能在超过干预措施实施的时间范围仍会产生（如传染病防治、疾病筛查等）。这时，研究时限就关系着成本和健康产出的量化。

第三种，国外研究显示多数经济评价研究中，随着时间的延长，ICER 变小；少数研究随着时间范围延长，ICER 变大[7]。因此，当研究时限导致经济评价结果如 ICER 异质性较大时，基于 ICER 的实际应用过程将承担较大的风险。而在卫生决策中，决策证据的明确性和可靠性对于决策结果有重大影响，可见研究时限设置的合理性能够在一定程度上改善决策质量。

本文梳理了典型国家（地区）的 CEA 研究时限规范并比较其异同，结合相关理论研究探索其背后的原因，为中国（除香港、澳门及台湾外）用于卫生决策的 CEA 研究时限的设置提供参考和借鉴。

1 官方规范中有关研究时限的规定

提交指南（submission guidelines）和药物经济学评价指南（pharmacoeconomic evaluation guidelines）是国际医药经济学和产出研究会（International Society for Pharmacoeconomic and Outcomes Research，ISPOR）将全球国家（地区）指南划分后的其中两类，均是针对具体国家（地区）的官方指南或政策，且按照该国家（地区）的医疗保健决策机构（实体）要求报销（以下简称为“官方规范”）。故选取澳大利亚[8]、新西兰[9]、英国[10]、法国[6]、波兰[11]、巴西[12]、古巴[13]、泰国[14]、日本[15]、马来西亚[16]、中国台湾[17]的 11 份官方规范，梳理其中关于研究时限的规定。

1.1 研究时限的关键表述和解释要求

各国家（地区）官方规范均认为研究时限应足够长，以捕获干预的全部成本和影响。该结论与之前的审查结果一致[18]。

同时，各国家（地区）官方规范均认为应在相同的研究时限确定成本和效果。但是，各国家（地区）官方规范对所选择的研究时限的解释要求并不统一，7 份官方规范要求解释，话语态度上有“建议”“应该”“如果，必须”“始终证明”等不同语气的区分，另外有 5 份官方规范未明确是否有解释要求，详见表 1。

1.2 研究时限的选择因素和不确定分析要求

各国家（地区）官方规范中对于选择研究时限

表 1 官方规范中研究时限的关键表述和要求

Table 1 Key statements and requirements of time horizon in official specifications

国家/地区	关键内容要求	解释要求
澳大利亚	确保反映干预和比较者之间由于选择治疗而在成本和结果方面的所有重要差异，研究时限不应不必要地超出此范围	定义并证明对拟用药物及其主要对照品的成本和结果进行估计的研究时限；报告并证明模型结构、发展及其研究时限
新西兰	在大多数CEA中，应使用寿命周期，并用半周期调整；应足够长，以捕获评估中替代方案的所有主要临床和经济结果	报告应始终证明分析中使用的研究时限是合理的
英国	足够长，来反映被比较技术之间成本或结果的所有重要差异	未明确
法国	足够长的研究时限，以反映成本和健康影响的所有预期差异	若成本和健康影响差异不再超出终生，必须提出论据以支持选择较短研究时限
波兰	足够长，以评估被评估的卫生技术和比较方法的结果和成本之间的差异	未明确
巴西	应能够捕获所选择办法的一切结果和相关成本	应解释和证实研究时限
古巴	应清楚说明研究时限，即研究成本和效果均有效的期间	建议对研究时限的选择作出说明
泰国	足够长，以捕获干预的全部成本和影响	未明确
日本	足够长，以评估技术对成本和效益的影响	应说明设置该研究时限的原因
马来西亚	足够长，以捕获干预成本和结果的所有变化	研究时限的选择取决于疾病的自然史，应该有明确的理由
中国台湾	足够长，以显示所有相关的成本和影响，以便得出可靠的结论	未明确

的取决或有关因素不尽相同，疾病种类（性质）、疾病自然史和死亡率是最多的选择因素。

仅有 4 份官方规范明确需将研究时限对结果的影响进行不确定分析。澳大利亚不仅要求结果以官方规范中示例表格的形式呈现，还对不确定分析的具体研究时限举例：以研究为基础；5 年、10 年、20 年，视情况而定，详见表 2。

1.3 研究时限官方规范的其他角度表述

患者终生（生命周期）、预期寿命、临床研究的时间范围和延长的时间范围 10 年、多代人的时间跨度（如疫苗接种）、多重时间跨度是各国家（地区）官方规范中所推荐的其他研究时限关键词，同时部分国家（地区）官方规范从疾病类型（慢性疾病和急性疾病）、模型种类方面简单比较和说明了研究时限长短的选择，详见表 3。

2 官方规范中有关研究时限的讨论

2.1 足够长

“足够长”的表述不够明确。官方规范对“足够长”的理解是要能够体现成本和结果的重要差异，但仅有澳大利亚官方规范明确研究时限不应不必要

表 2 官方规范中选择研究时限的因素及不确定分析要求

Table 2 Factors and uncertainty analysis requirements for selecting time horizon in official specifications

国家/地区	选择研究时限的取决或有关因素	不确定分析要求
澳大利亚	适当的随访研究范围与医疗状况自然史、治疗模式和两种疗法有望产生结果的时间周期有关、疾病种类	须包括对研究时限影响的分析
新西兰	死亡率、长期发病率、成本差异	未明确
英国	死亡率	在终生的时间范围内，常需推断超出临床研究持续时间的数据，并考虑相关不确定性
法国	疾病的自然史、干预措施的时间顺序、健康影响的变化以及与所比较的干预措施相关的成本	提到研究时限具有不确定性；建议使用适当的统计方法确定和解释所有不确定性来源，以便记录不确定性对评估结果的影响
波兰	死亡率	未明确
巴西	死亡率、疾病种类、疾病的自然过程和干预可能对其产生的影响	未明确
古巴	未明确	未明确
泰国	疾病的性质、预算等	未明确
日本	未明确	对于由于时间跨度较大而不确定性较大的情况，也有必要进行短期分析，如对临床研究数据可用时间段进行分析
马来西亚	疾病的自然史	未明确
中国台湾	预期时间范围由治疗目标决定，即预期治疗效果。	未明确

表 3 官方规范中对于研究时限的其他角度表述

Table 3 Other expressions of time horizon in official specifications

国家/地区	其他
泰国	WHO建议，在全面实施时，CEA应在10年内评估所有干预措施
澳大利亚	终生；寿命期限或预期寿命；决策树较短研究时限；马尔可夫模型更长研究时限
新西兰	马尔可夫模型通常运行足够多周期，所有队列都会进入“死亡”状态：接近1个生命周期；简单决策树可以用来模拟导致完全康复或死亡的急性疾病发作
英国	终生；通常需通过建模以推断延长时间范围内的成本和健康效益。用于在相关时间范围内推断治疗影响的假设应具有外部和内部有效性，并以透明方式报告
法国	终生；在某些情况下，需要多代人的时间跨度(如疫苗接种)。由于临床研究的随访期有限，计算患者终生成本和健康影响通常需要外推
波兰	生命周期；若外推，临床研究的时间范围＋延长的时间范围、短期和长期结果应分别列出。若不采用这个时间范围，应提供原因
巴西	对于慢性疾病和死亡率差异显著的研究，应考虑患者期望寿命作为优先使用的时间跨度；亦可在使用卫生技术的不同场景中运用多重时间跨度。在大多数情况下，长期收集患者的主要数据不具有可行性。在这些情况下，应采用以可行性数据为基础的短期测试以获得中间信息和用作为外推的基础或长期分析建模。应收集现有最佳证据和解释因果关系、技术和假设
中国台湾	若外推或采用模型，必须明确解释模型中分析所采用的方法和假设

地超出此范围，说明“足够长”并不是“过长”。同时，由于官方规范对所选择研究时限的解释要求并不强制，患者终生（生命周期）又是多数官方规范优先推荐或明确的研究时限，这导致部分研究缺乏对研究时限选择合理性的解释意识且研究时限过长，从而脱离疾病人群的生存实际[19-20]。

2.2 选择研究时限的取决或有关因素

预算是泰国官方规范中提到的选择研究时限的取决因素之一。该因素看似合理却不符合我国发展观念。在实际应用中，美国学者亦根据美国支付方典型预算范围选取 3 年作为 CEA 的基础分析研究时限[21]。原因可能是：美国参保者的流动性较高，以及支付者对前期成本和下游收益的考量，导致支付者可能更倾向于关注短期研究时限[7]。

2.3 研究时限的不确定分析

多数官方规范未明确是否需对研究时限进行不确定分析。当经济评估需建模来推断延长时间范围内的成本和健康效益时，临床研究的时间范围＋延长的时间范围以及多重时间跨度是官方规范中常用的推荐表述，但并未要求对所选的延长时间范围和多重时间跨度的合理性进行解释。在实际应用中，对研究时限进行多重时间跨度分析并报告结果的文献占比更少[7]。

2.4 政策或措施的研究时限

除 WHO 外，尚无其他较公认的国际准则规定进行卫生经济评估所需的适当时间范围。WHO 建议，在全面实施时，CEA 应在 10 年内评估所有干预措施。从实际角度来看，10 年的时间可能无法反映某些疾病或预防计划的总体成本和影响（如慢性疾病、传染病防治、疾病筛查等）。法国官方规范亦提到在某些情况下，需要多代人的时间跨度（如疫苗接种）。因此，我们需要正确看待和使用 10 年的研究时限。在政策、政治和可评估性的基础上，10 年的研究时限可能是对政策实施期与经济评估期综合考量的折中之道。而国外研究在传染病背景下展开了关于区分政策实施期与经济评估期的讨论[22]。

3 建议

3.1 解释选择研究时限的取决因素及选择结果的合理性

根据各国家（地区）官方规范可知，对所选择的研究时限的解释要求上并不统一。目前，中国（除香港、澳门及台湾外）药物经济学评价指南指出，研究时限需要合理地反映疾病的自然进程，时间范围应足够长以获得观察组和对照组在成本和效果上的显著差异，即亦说明“足够长”不代表“过长”，不能脱离疾病人群的生存实际；同时，指南又在解释中提到，研究时限的长短主要取决于研究的疾病种类、治疗目标和预期产出等。

那么，在我国（除香港、澳门及台湾外）卫生决策背景下，决策是要回答科学具体的决策问题，而研究时限作为具体卫生经济性评价决策问题的组成部分，研究者非常有必要提供研究时限的选择依据或合理性解释，指南中提到的取决因素是较好的解释出发点，具体解释可考虑从“选取该取决因素的原因”或“取决因素的并列、顺序关系”或“选择研究时限的取决因素如何影响对研究时限的选择”等角度展开。

3.2 建议对研究时限进行不确定分析并报告对应的结果

目前各国家（地区）官方规范对研究时限进行不确定分析的要求不一致或不够明确。但研究时限的不确定性会直接影响 CEA 的结果，而实际应用中对研究时限的不确定分析与相关官方规范亦存在较大的不一致性。

那么，针对具体卫生经济性评价决策问题，决策者基于不够稳健的结果可能要承担较大的决策风险。因此，首先，研究者对研究时限进行不确定分析尤为重要；其次，建议研究者应说明所选择的研究时限并证明其合理性，同时研究者应以文字、图形或表格的形式呈现研究时限对结果的影响，并报告所选择的不同研究时限及分别对应的结果。这样的报告形式不仅可以为不同利益相关者提供考量不

同研究时限及其对应结果的基础，亦有利于深化和推广药物经济学评价的工具性、客观性和科学性。

参考文献：

[1] 代展菁, 薛天祺, 向贵圆, 等. 基于价值定价的多适应证药品医保支付国际经验及启示[J]. 中国药房, 2021, 32(2): 139-145.

[2] 黄泽华, 潘越, 斜江苑, 等. 药物经济学在医保决策中的应用[J]. 卫生经济研究, 2017, 3: 37-41.

[3] Briggs AH. Handing uncertainty in cost-effectiveness models[J]. Pharmacoeconomics, 2000, 17(5): 479-500.

[4] Sculpher MJ, Fenwick E, Claxton K. Assessing quality in decision analytic cost-effectiveness models: a suggested framework and example of application[J]. Pharmacoeconomics, 2000, 17(5): 461-467.

[5] 《中国药物经济学评价指南》课题组. 中国药物经济学评价指南(2020版)[M]. 北京: 中国市场出版社, 2020.

[6] Department of Economics and Public Health Assessment. Choices in methods for economic evaluation[EB/OL]. (2012-10-02)[2020-02-12]. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-10/choices_in_methods_for_economic_evaluation.pdf.

[7] Kim DD, Wilkinson CL, Pope EF, *et al*. The influence of time horizon on results of cost-effectiveness analyses[J]. Expert Rev Pharm Out, 2017, 17(6): 615-623.

[8] Department of Health. Guidelines for preparing a submission to the Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (version 5.0)[EB/OL]. (2016-09-01)[2020-01-21]. https://pbac.pbs.gov.au/content/information/files/pbac-guidelines-version-5.pdf.

[9] Pharmaceutical Management Agency. Prescription for Pharmacoeconomic Analysis Methods for cost-utility ananlysis (version 2.2)[EB/OL]. (2015-08-01)[2020-01-21]. https://pharmac.govt.nz/assets/pfpa-2-2.pdf.

[10] National Institute Health and Care Excellence. Guide to the methods of technology appraisal 2013[EB/OL]. (2013-04-01)[2020-05-27]. https://www.nice.org.uk/process/pmg9/resources/guide-to-the-methods-of-technology-appraisal-2013-pdf-2007975843781.

[11] Agency for Health Technology Assessment. Guidelines for conducting Health Technology Assessment (HTA) (version 2.1)[EB/OL]. (2009-04-01)[2011-05-19]. https://tools.ispor.org/PEguidelines/source/Poland_Guidelines-for-Conducting-HTA_English-Version.pdf.

[12] Ministry of Health, Secretariat for Science, Technology and Strategic Input, *et al*. Methodological guidelines economic assessment guideline[EB/OL]. [2022-01-15]. https://tools.ispor.org/PEguidelines/source/Avaliacao_Economica_Brazil2014.pdf.

[13] Anna Maria Galvis Gonzalez. Evaluation method guide economic health. Cuba. 2003[EB/OL]. [2022-01-21]. https://tools.ispor.org/PEguidelines/source/Methodological-Guidelines-for-Health-Economic-Evaluations-in-Cuba.pdf.

[14] Teerawattananon Y, Chaikledkaew U. Thai health technology assessment guideline development[J]. J Med Assoc Thailand, 2008, 91(Suppl 2): S11-S15.

[15] Fukuda T. Guideline for preparing cost-effectiveness evaluation to the central social insurance medical council[EB/OL]. [2022-01-30]. https://tools.ispor.org/PEguidelines/source/Japanese_PE_Guideline.pdf.

[16] Ministry of Health Malaysia. Pharmacoeconomic guideline for Malaysia[EB/OL]. [2022-01-28]. https://tools.ispor.org/PEguidelines/source/PEguidelines-Malaysia.pdf.

[17] Guidelines of Methodological Standards for Pharmacoeconomic Evaluations in Taiwan[EB/OL]. (2006-12-14)[2022-01-23]. https://tools.ispor.org/PEguidelines/source/2006_PEG_EN_2009.pdf.

[18] 唐密, 赵亮, 杨燕, 等. 中国大陆与其他国家(地区)药物经济学评价指南的比较研究[J]. 中国药物经济学, 2018, 13(9): 5-10.

[19] Jakubowiak AJ, Campioni M, Benedict A, *et al*. Cost-effectiveness of adding carfilzomib to lenalidomide and dexamethasone in relapsed multiple myeloma from a US perspective[J]. J Med Econ, 2016, 19(11): 1061-1074.

[20] Brown RE, Stern S, Dhanasiri S, *et al*. Lenalidomide for multiple myeloma: cost-effectiveness in patients with one prior therapy in England and Wales[J]. Eur J Health Econ, 2013, 14(3): 507-514.

[21] Pelligra CG, Parikh K, Guo S, *et al*. Cost-effectiveness of pomalidomide, carfilzomib, and daratumumab for the treatment of patients with heavily pretreated relapsed-refractory multiple myeloma in the United States[J]. Clin Ther, 2017, 39(10): 1986-2005.

[22] Haacker M, Hallett TB, Atun R. On time horizons in health economic evaluations[J]. Health Policy Plan, 2020, 35(9): 1237-1243.

（编辑：刘玲玲）