



## 合理用药与药物经济学

吴 斌

上海仁济医院 药剂科

2016年7月13日



# 合理用药问题



## 病例摘要

- 刘\*\*, 男, 40岁, 农民, 因多食、多饮、消瘦2个月就诊。

## 查体

- T 36°C, P 80次/分, R 18次/分, BP 120/80mmHg。

## 实验室检查

- Hb 120g/L, WBC  $7.6 \times 10^9$  /L。PLT  $267 \times 10^9$  /L; 尿常规: 尿蛋白 (-), 尿糖 (++) , ; 空腹血糖10.78mmol/L。

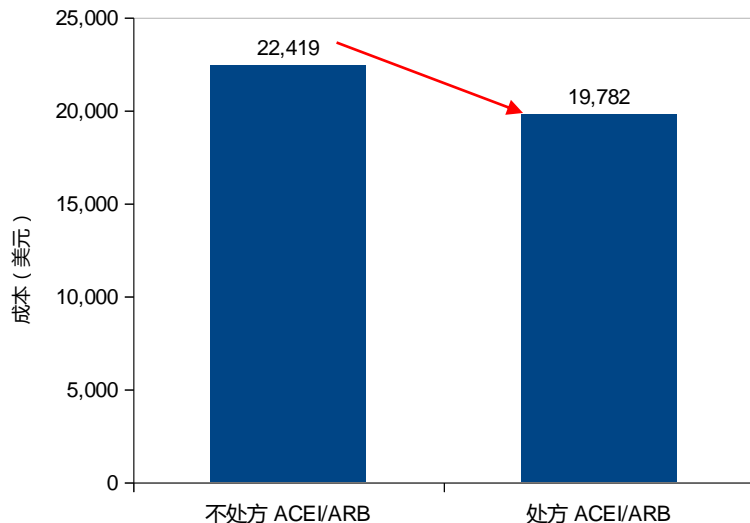
**诊断：糖尿病2型**



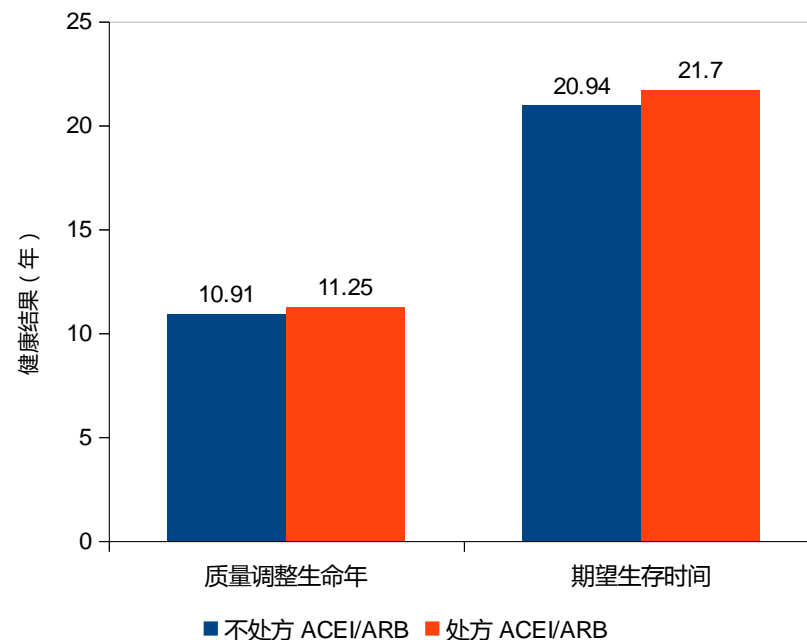
是否可以处方  
**ACEI/ARB???**



## 成本



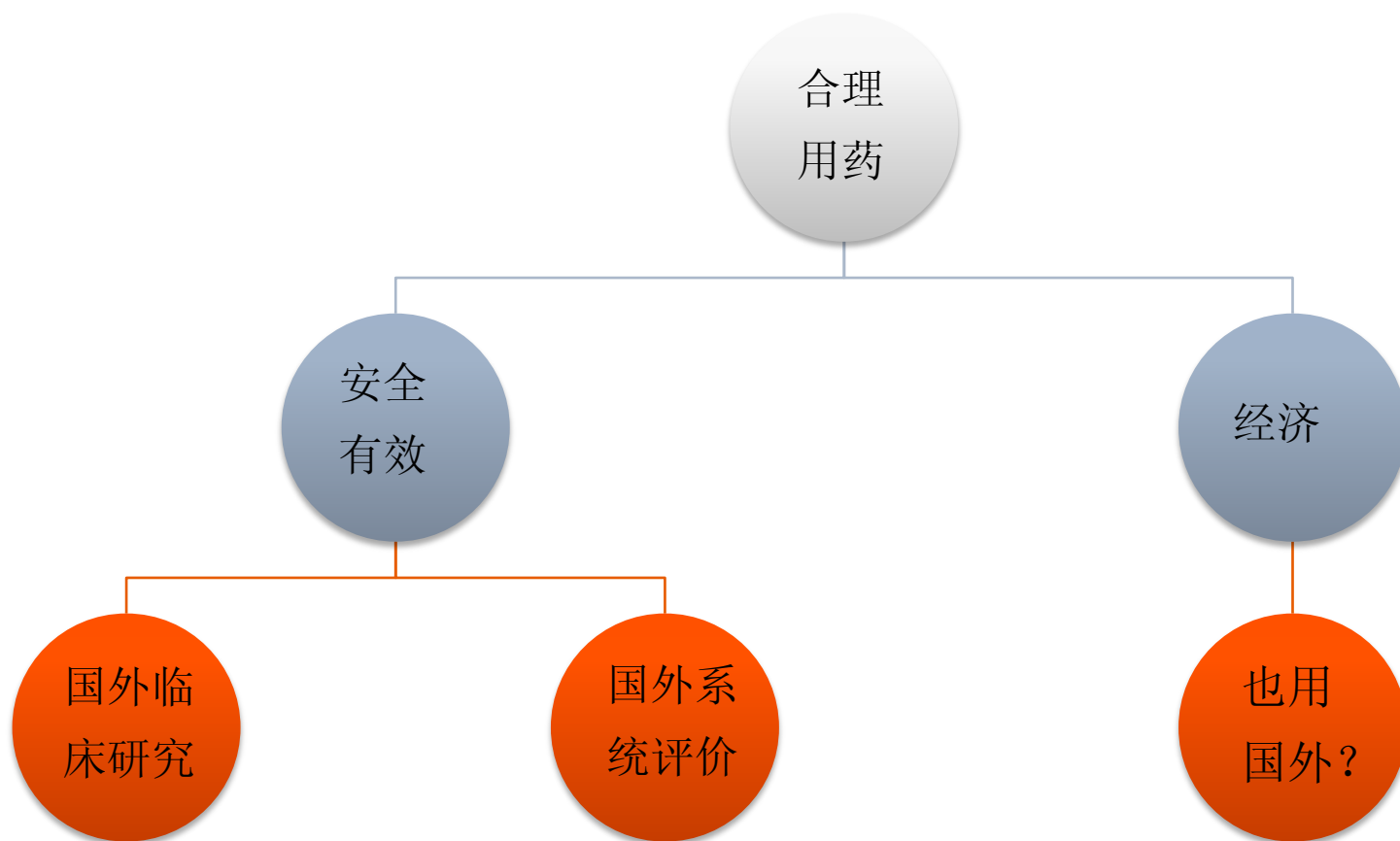
## 健康结果



处方ACEI不但省钱还能增加健康结果



# 循证医学证据之一



经济水平不同

流行病学不同

治疗行为不同

药物价格不同

医保支付不同



# 例子：TKIs治疗CML的药物经济学



## 几个重要特点



发病率1-1.5 /100,000



占成人白血病的20%，儿童白血病的3%



男女比例为1.7:1



中位诊断年龄60-65岁



无显著的地区和人种差异？

## 中国的不同情况



发病率0.36-0.55 /100,000



中位诊断年龄40岁



# 药物经济学是什么？



- 药物经济学(pharmaceutical economics) 是应用经济学的原理和方法来提高药物资源的配置效率，促进临床合理用药，控制药物费用的增长，为药物的市场营销提供科学依据，为政府制定药物政策提供决策依据。
- 药物经济学是一门交叉学科，结合流行病学、决策学、生物统计学等多学科研究成果，全面分析药物治疗备选方案的成本、效益或效果，评价其经济学价值的一门边缘学科。







# 为什么做药物经济学?

1. Najafzadeh M, Andersson K, Shrank WH, et al: Cost-effectiveness of novel regimens for the treatment of hepatitis C virus. **Ann Intern Med** 162:407-19, 2015
2. Fowler RA, Mittmann N, Geerts W, et al: Cost-effectiveness of Dalteparin vs Unfractionated Heparin for the Prevention of Venous Thromboembolism in Critically Ill Patients. **JAMA**, 2014
3. Pink J, Lane S, Pirmohamed M, et al: Dabigatran etexilate versus warfarin in management of non-valvular atrial fibrillation in UK context: quantitative benefit-harm and economic analyses. **BMJ** 343:d6333, 2011
4. Moran AE, Odden MC, Thanataveerat A, et al: Cost-Effectiveness of Hypertension Therapy According to 2014 Guidelines. **New England Journal of Medicine** 372:447-455, 2015
5. Djalalov S, Beca J, Hoch JS, et al: Cost effectiveness of EML4-ALK fusion testing and first-line crizotinib treatment for patients with advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer. **J Clin Oncol** 32:1012-9, 2014

课题

人才  
计划

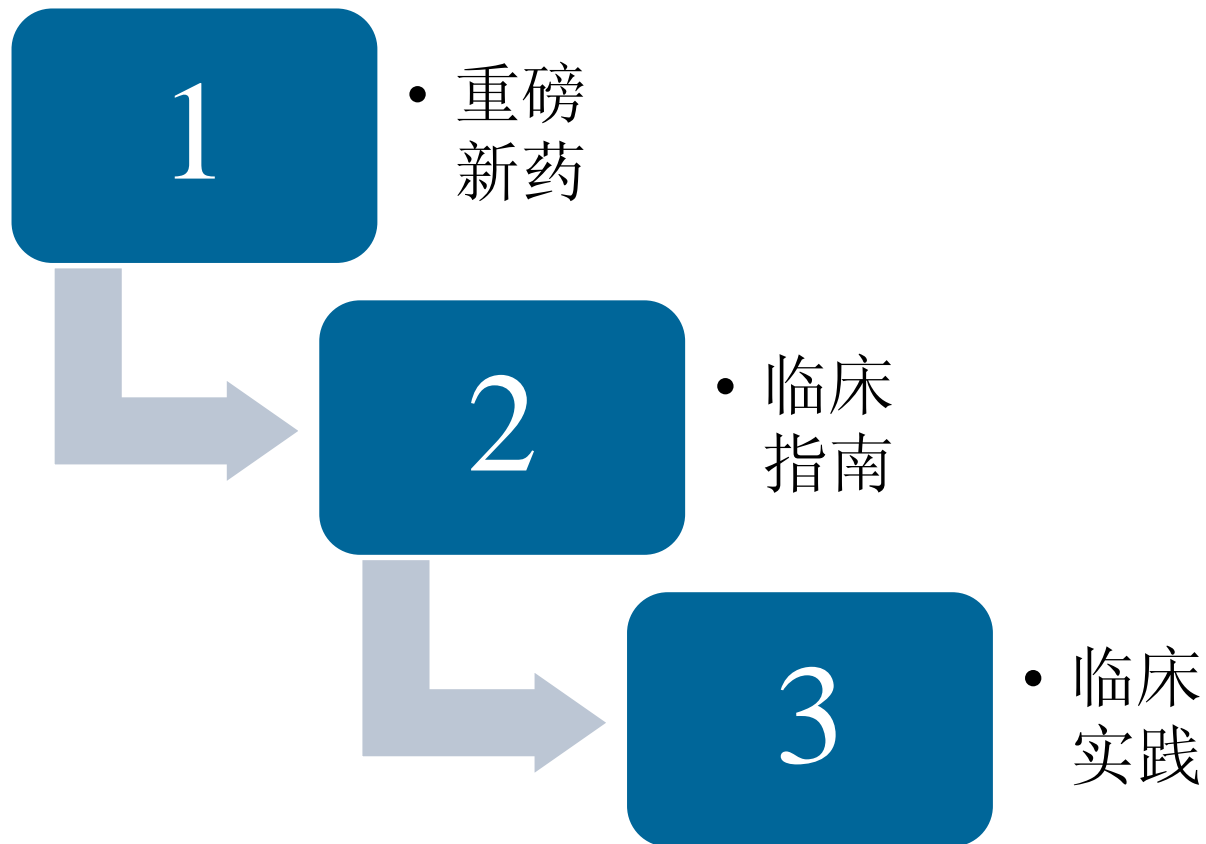
课题  
基金

SCI

职称



# 高分药物经济学论文的特点







# 为什么做药物经济学？



改善卫生资源的使用效率

合理用药的依据

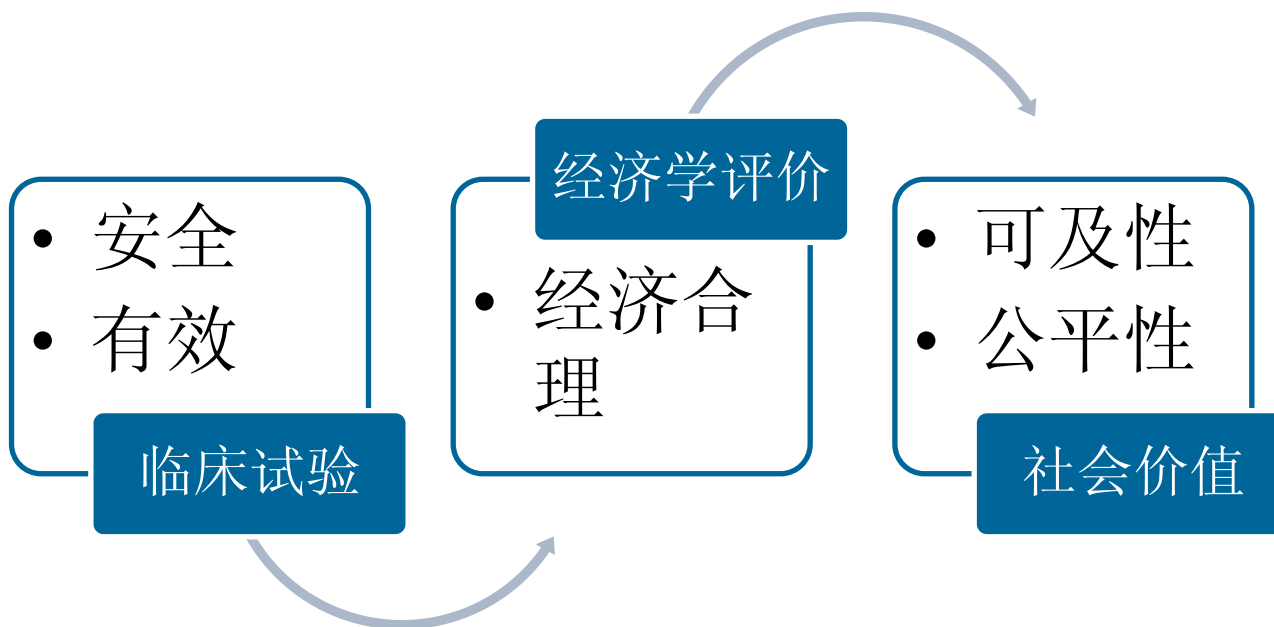
指南中的证据



# 药物经济学的本质



## 转化医学的一种





# 药师与药物经济学



## 工具

- 利用药物经济学，医改新形势要求药师做好医保看门人

## 证据

- 药师可以生产制造新的经济学角度循证医学证据



# 临床药师的优势



- 从定义开始：疾病领域中应用经济学原理和方法来研究和评估不同用药方案的成本与效果及其关系的边缘学科

药物治疗学问题



稀缺资源--药物



经济问题--分配



健康产出最大





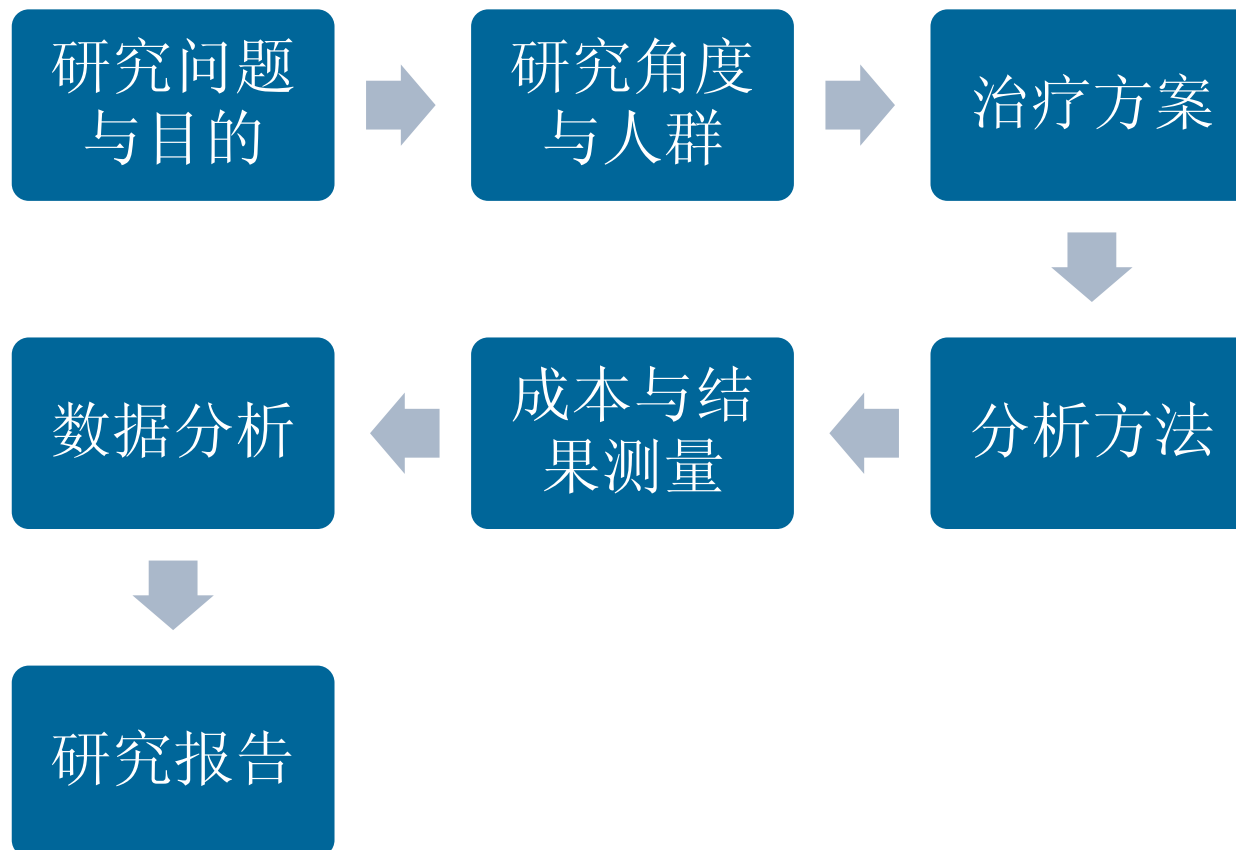
# 药物经济学评价的分类



	成 本	结 果	分析方法
成本最小法分析 (CMA)	直接成本 间接成本 无形成本 机会成本	假定或已验证各方案的结果相同	成本分析
成本效果分析(CEA)	同上	中间指标 健康指标	成本效果比率 增量成本效果
成本效用分析(CUA)	同上	质量调整生命年 (QALYs) 伤残调整生命年 (DALYs)	成本效用比率 增量成本效用
成本效益分析(CBA)	同上	结果的货币价值 人力资本法 意愿支付法	净现值法 效益成本比率 内部收益率法



# 药物经济学评价研究步骤





# 药物经济学评价研究设计

## 前瞻性

- 药物经济学实效性试验（PCT）
- 平行: RCT（临床III期）+成本资料收集

## 回顾性研究

- 临床试验数据+补充收集治疗费用数据

## 模型研究

- 临床试验+文献资料+专家咨询

## 混合试验设计

- 前瞻性+模型方法

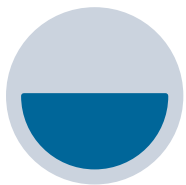
## 二次文献研究

- 利用已有的PE文献进行系统评价



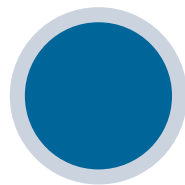


# 药物经济学试验与 常见临床RCT的区别



## 平行研究

在II-IV期临床  
探索性研究中  
平行开展药物  
经济学评价



## 随机对照实况试验

在日常临床疾  
病诊治环境中  
平价药物的成  
本与效果



# 药物经济学评价研究设计

临床试验之前的预备工作



该测量哪些卫生资源的消耗



数据应该以何种方式收集



该采用哪种价格



研究应该设计在哪种环境下



研究过程中如果没有观测到期望的效果与成本，下一步该做什么



# 药物经济学研究样本量的估算?

$$n = \frac{2 \times (Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 \times (sd_c^2 + (W^2 \times sd_q^2) - 2 \times W \times \rho \times sd_c \times sd_q)}{(W \times Q - C)^2}$$

**n** = 样本量;

**$z_{\alpha}$** 和 **$z_{\beta}$**  =  **$\alpha$**  (e.g., 1.96) 和  **$\beta$**  (e.g., 0.84) 误差的**z**统计量;

**sd** = 成本( **$sd_c$** )和效果( **$sd_q$** )的标准偏差;

**W** = 性价比阈值;

**$\rho$**  = 成本和效果差值的相关系数;

**Q** = 效果差值;

**C** = 成本差值;



# 药物经济学与普通临床研究估算公式差异:

Error rate

Outcome variance

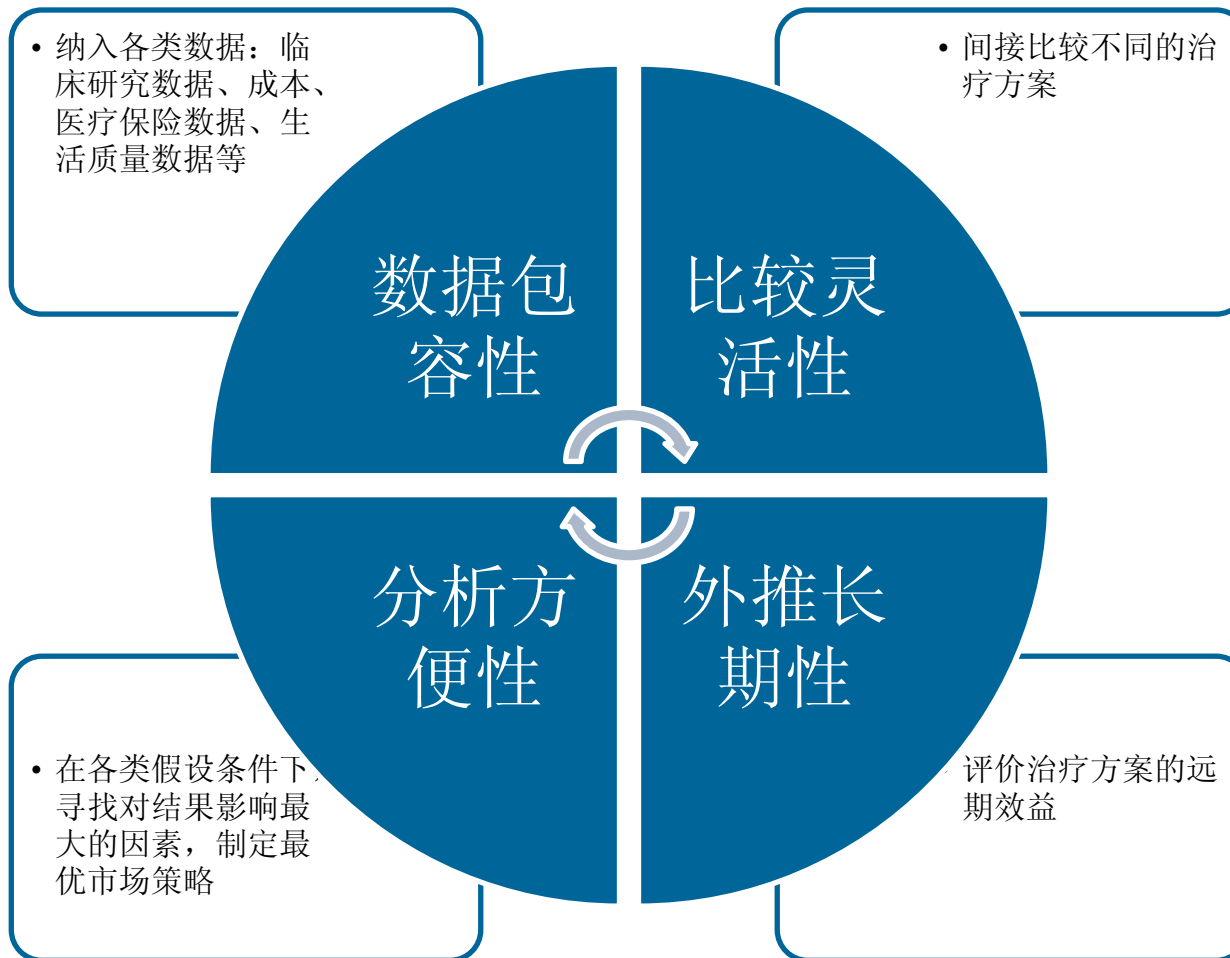
$$n = \frac{2 \times (Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 \times (sd_c^2 + (W^2 \times sd_q^2) - 2 \times W \times \rho \times sd_c \times sd_q)}{(W \times Q - C)^2}$$

$$n = \frac{2 \times (Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 \times ( \quad sd_q^2 \quad )}{(Q)^2}$$

差异



# 为什么模型研究如此重要？





# 模型分类



决策树

Markov模型

微观模拟模型



# 模型研究-----决策树



- 决策树中包含了一个患者所有可能的临床结局与事件
- 决策树用3种不同的符号分别表示决策结、机会结、结局结。
  - ✓ **决策结**: 用图形符号如方框表示, 放在决策树的左端, 每个备选方案用从该结引出的分支表示;
  - ✓ **机会结**: 实施每一个备选方案时都可能发生一系列受机遇控制的机会事件, 用图形符号圆圈表示;
  - ✓ **结局结**: 每一个机会结可以有多个直接结局, 例如某种治疗方案有3个结局(治愈、改善、药物毒性致死), 则机会结有3个臂。最终结局用图形符号如小三角形表示

1. <http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/decision+tree>





# 模型研究-----决策树



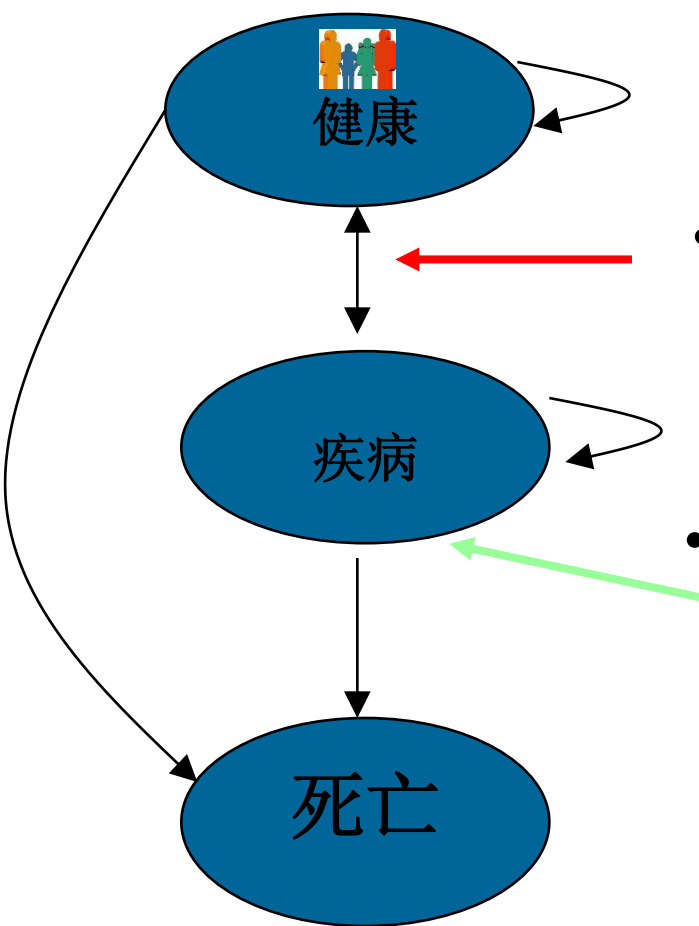
决策结

尿路感染

概率结

结局结

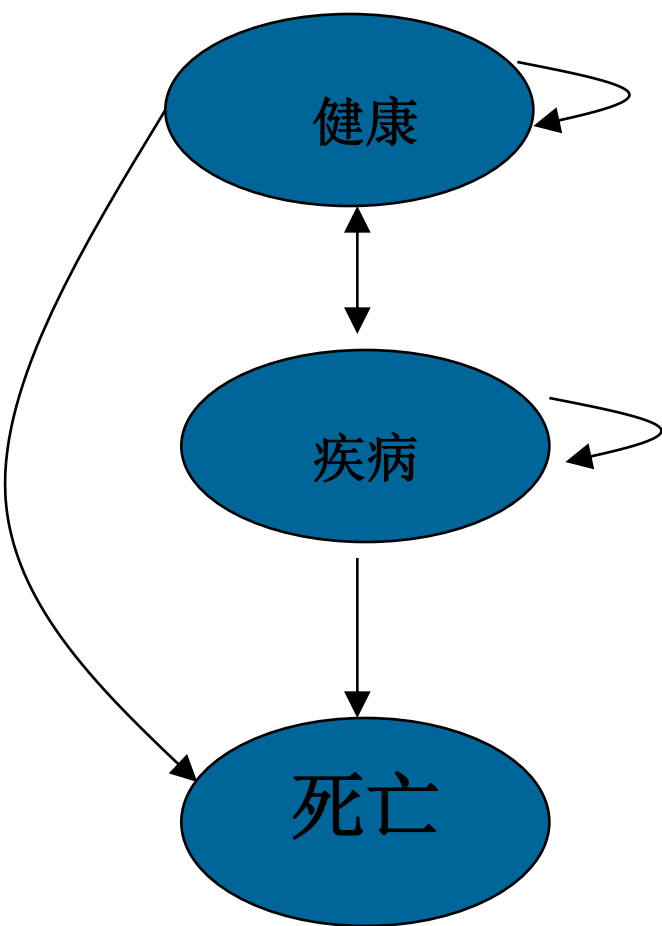
# 模型研究-----Markov 模型



- 患者健康状态被分为3个截然不同的状态：分别是健康、疾病、死亡
- 状态间的转换由转移概率决定，线条的箭头代表转移的方向
- 卫生资源的使用应在每个状态下分别进行估算



## 模型研究-----Markov 模型



- 分析时间被分割为等长的时间段，成为 **Markov** 周期
- **Markov** 周期的大小需要根据临床与分析的需求决定。如果分析时间是从终身，则周期可以定位一年
- 在每个周期，患者只能出在唯一的一个状态中



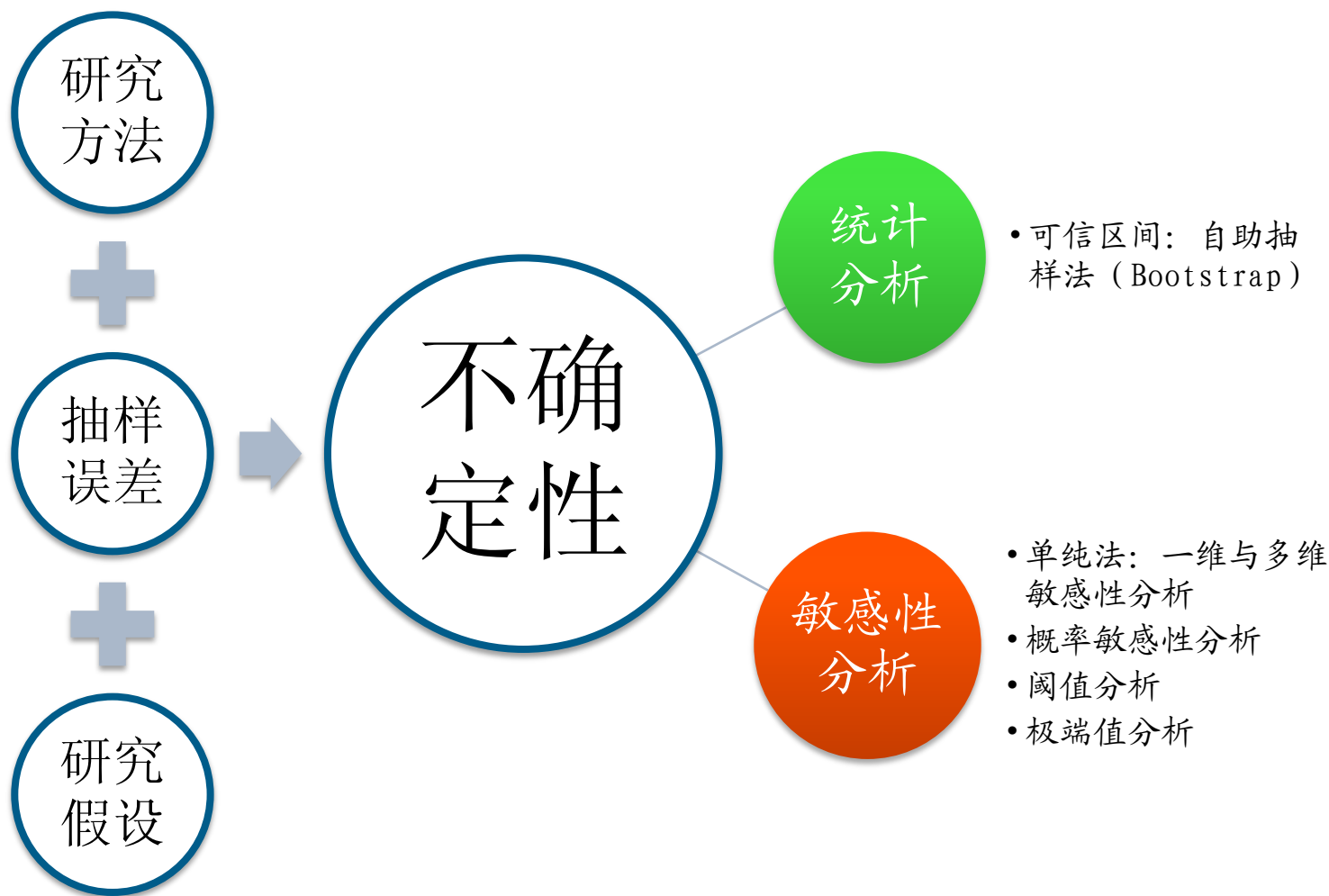
## 模型研究-----寻找合适的模型

8条标准:

- 项目的类型: 评价的问题是否简单
- 人群的组成: 是否均一
- 患者之间是否有交互: 传染病中存在接触传播
- 治疗时间
- 治疗空间
- 资源是否有限
- 治疗路径是否清晰
- 数据是否充分



# 模型研究中的不确定性





# 成本分类与估算



## 直接成本



- ☐ 药品单价
- ☐ 每疗程药物成本
- ☐ 每患者医疗费用
- ☐ 每治愈一例患者的平均医疗费用

## 间接成本



- ☐ 人力资本法
- ☐ 意愿支付法
- ☐ 机会成本法



# 产出测定



## 效果指标



- ☐ 临床检测指标
- ☐ 临床预后指标
- ☐ 生命质量指标

## 效用指标



- ☐ **QALY**
- ☐ DALY

## 效益指标



- ☐ 直接效益
- ☐ 间接效益
- ☐ 无形效益





# 效用分析



- 质量调整生命年 (QALYs)
  - 考虑了寿命的长度（数量）和质量，用一个数值来加以表示
  - 患者治疗后延长的寿命年乘以生命质量的分值（0代表死亡，1代表完全健康）



# QALY的测量



## 直接测量

- 标准博弈法
- 时间折衷法
- 刻度法

## 通用量表

- EQ-5D
- SF-6D
- HUI2
- HUI3

## 疾病特异量表

- QLQ-C30
- NDI-10
- .....

转换

最差健康

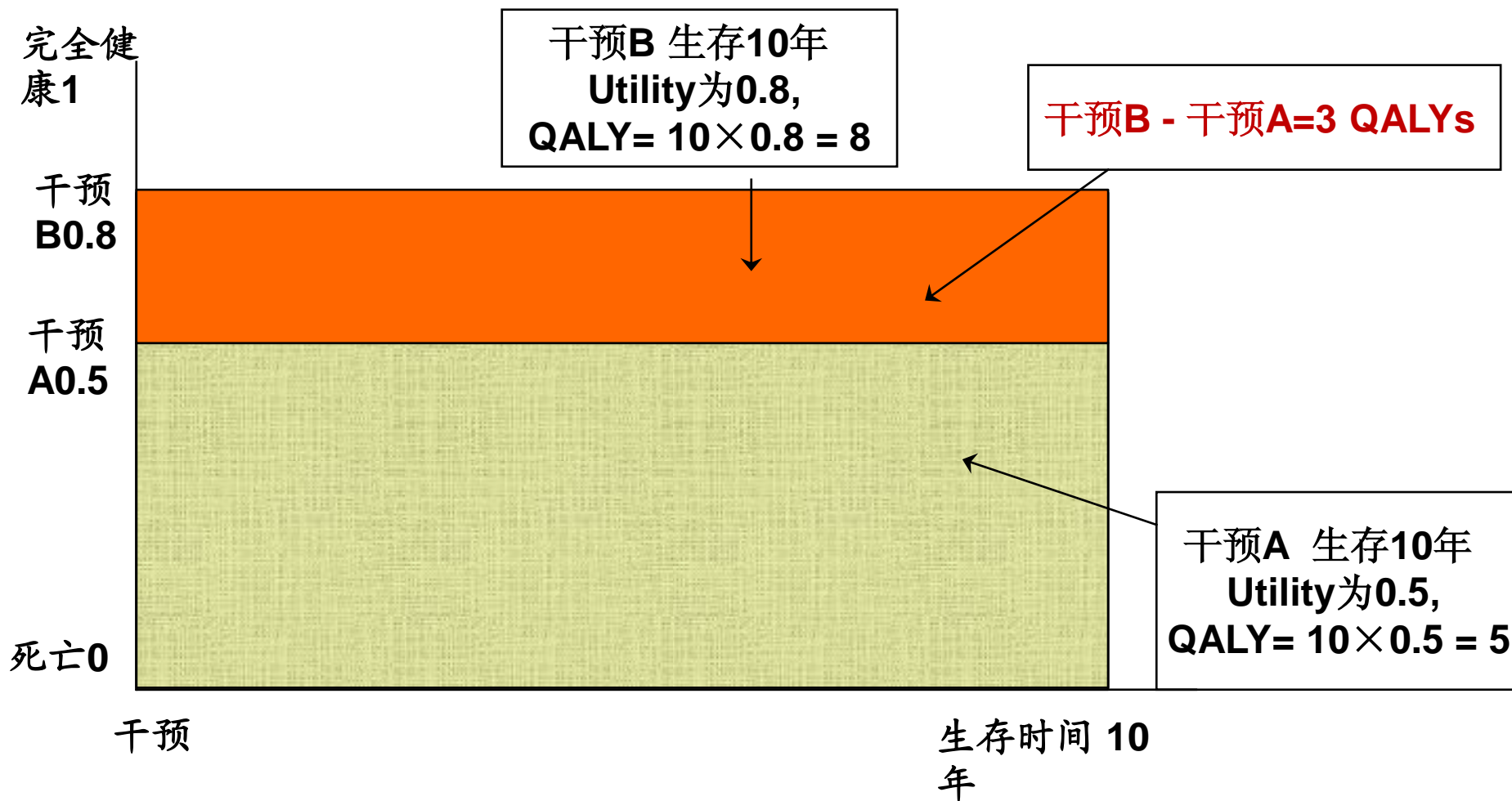
患者选择

Utility=  
0.6

最佳健康



## QALY计算举例





# 贴现率(Discount rate)



- 贴现率原是用未到期的票据向银行融通资金时，银行扣取自贴现日至到期日之间的利息率。
- 测量方式
  - 私人部门的实际回报率
  - 长期政府债券利率
  - 近几年给予高贴现率而对较远年代给予低贴现率
- 贴现率的大小
  - 3% 美国
  - 5% 澳大利亚、加拿大、芬兰、意大利、比利时、瑞士和德国
  - 荷兰采用4%；英国成本采用6%，
- 举个例子：贴现率为10%，明年的100块在今年就相当于 $100 / (1 + 10\%) = 90.909090\ldots$ 块钱，到了去年就是 $100 / (1 + 10\%) * (1 + 10\%)$ ，也就是说，今年用90.909090...块可以买到的东西相当于明年100块可以买到的东西



## 贴现率---中国



- 一个悬而未决的问题？
- 社会贴现率？——→ 药物经济学研究贴现率

**常用3%-8%**



## 敏感度分析



- 不确定性
  - 研究方法
  - 数据
    - 抽样误差
    - 假设
- 不确定性分析
  - 统计分析
    - 可信区间：自助抽样法（Bootstrap）
  - 敏感性分析
    - 单纯法
      - 一维敏感性分析
      - 多维敏感性分析
    - 阈值法（threshold analysis）
    - 极端值分析法
    - 概率敏感性分析法 Monte Carlo抽样模拟



## Threshold---支付阈值定义

- 在卫生资源有限的条件下使健康获益 (QALY) 最大化
- 决策依据:  $\Delta C / \Delta E < \lambda$
- $\Delta C$ : 增量成本
- $\Delta E$ : 增量效果
- $\Delta C / \Delta E =$  增量成本效益比(ICER)
- $\lambda =$  成本-效益支付阈值
  - 美国: 50000美元
  - 英国: 30000英镑

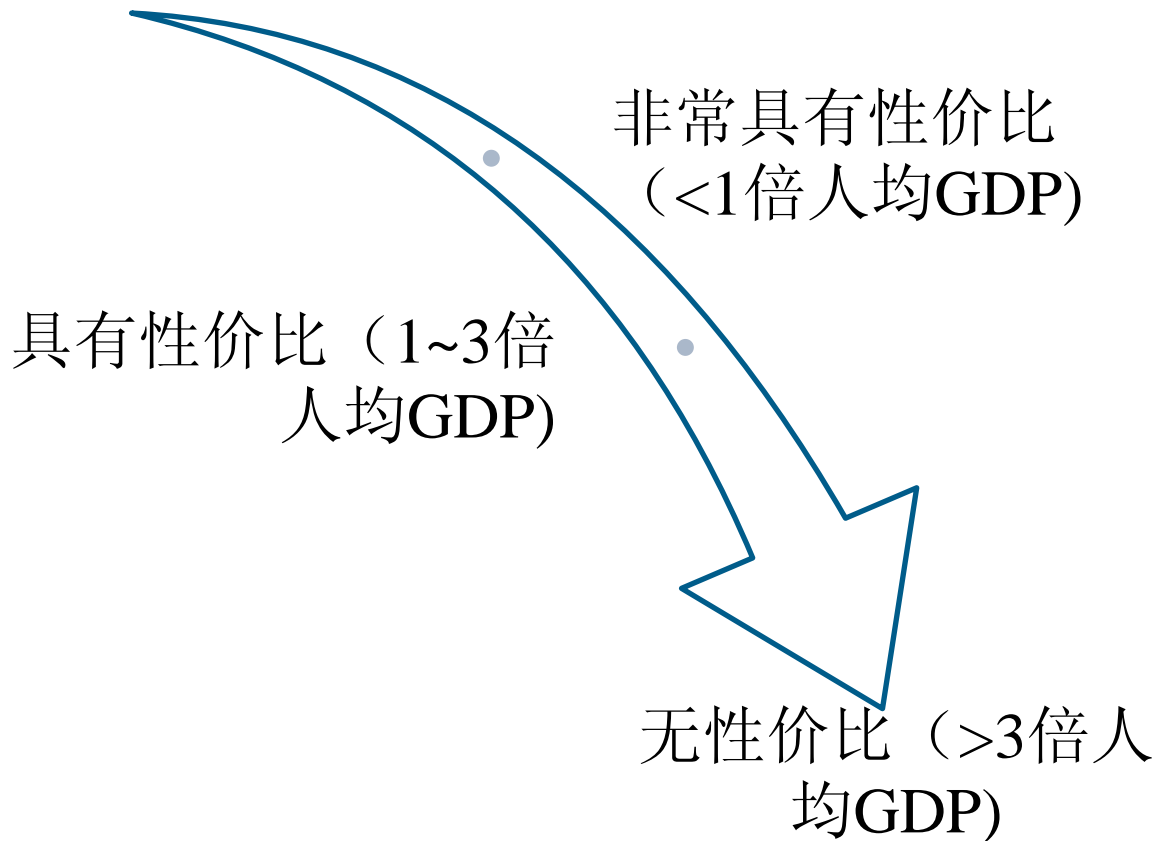




## 中国Threshold



WHO 推荐

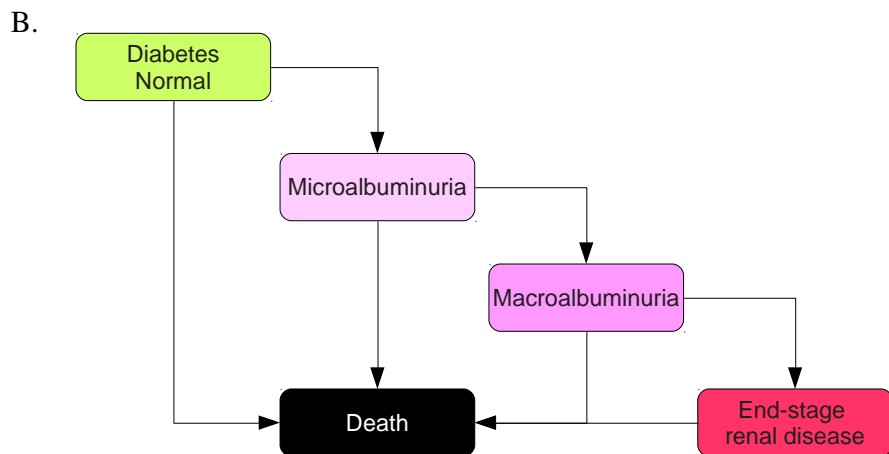
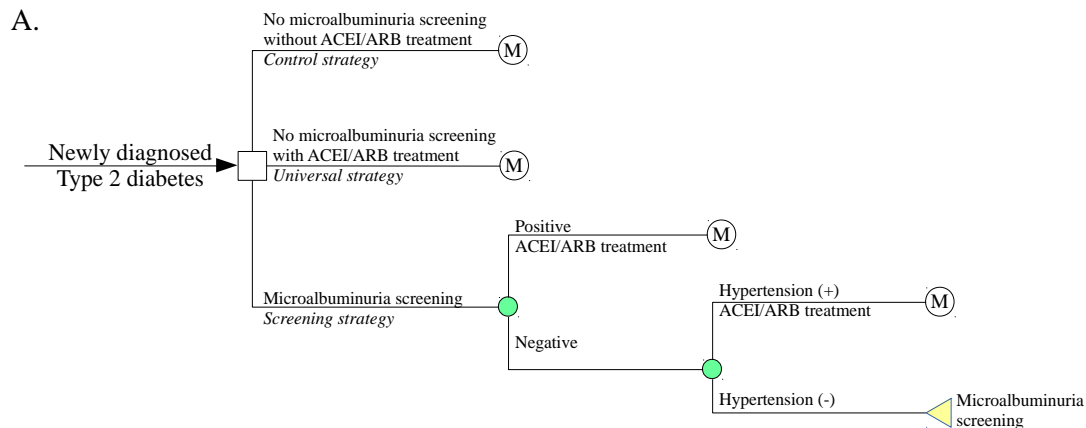




# 研究案例：新诊断糖尿病患者预防肾功能衰竭的药物经济学评价



# 研究模型



## • 干预策略：

- ① 不处方ACEI/ARB
- ② 都处方ACEI/ARB
- ③ 等出现微量蛋白尿处方ACEI/ARB

## • Markov模型共分为三个健康状态： 无并发症、微量蛋白尿、巨量蛋白尿、终末期肾病、死亡

## • 模型周期：1年

## • 研究时限：终身

## • 研究角度：中国医疗卫生系统

## • 研究终点：增量成本效益比（ICER）

## • 研究对象：新诊断糖尿病患者



# 临床数据



参数名	基础值	范围	参考文献
每年转移概率 (无 ACEI/ARB 治疗)			
正常蛋白尿 → 微量蛋白尿	0.038	0.03 - 0.052	[33-35]
微量蛋白尿 → 巨量蛋白尿	0.094	-0.02 - 0.2	[15]
巨量蛋白尿 → 终末期肾病	0.109	0.104 - 0.114	[37, 38]
ACEI/ARB 治疗后的转移风险			
正常蛋白尿 → 微量蛋白尿	0.82	0.64 - 1.05	[39]
微量蛋白尿 → 巨量蛋白尿	0.45	0.26 - 0.79	[39]
巨量蛋白尿 → 终末期肾病	0.8	0.69 - 0.93	[39]



# 成本与效用数据



参数名	基础值	范围	参考文献
-----	-----	----	------

## U tility（效用值）

正常蛋白尿、微量蛋白尿、巨量蛋白尿	0.876	0.736 - 1	[1]
终末期肾病	0.6	0.39 - 0.81	[2]

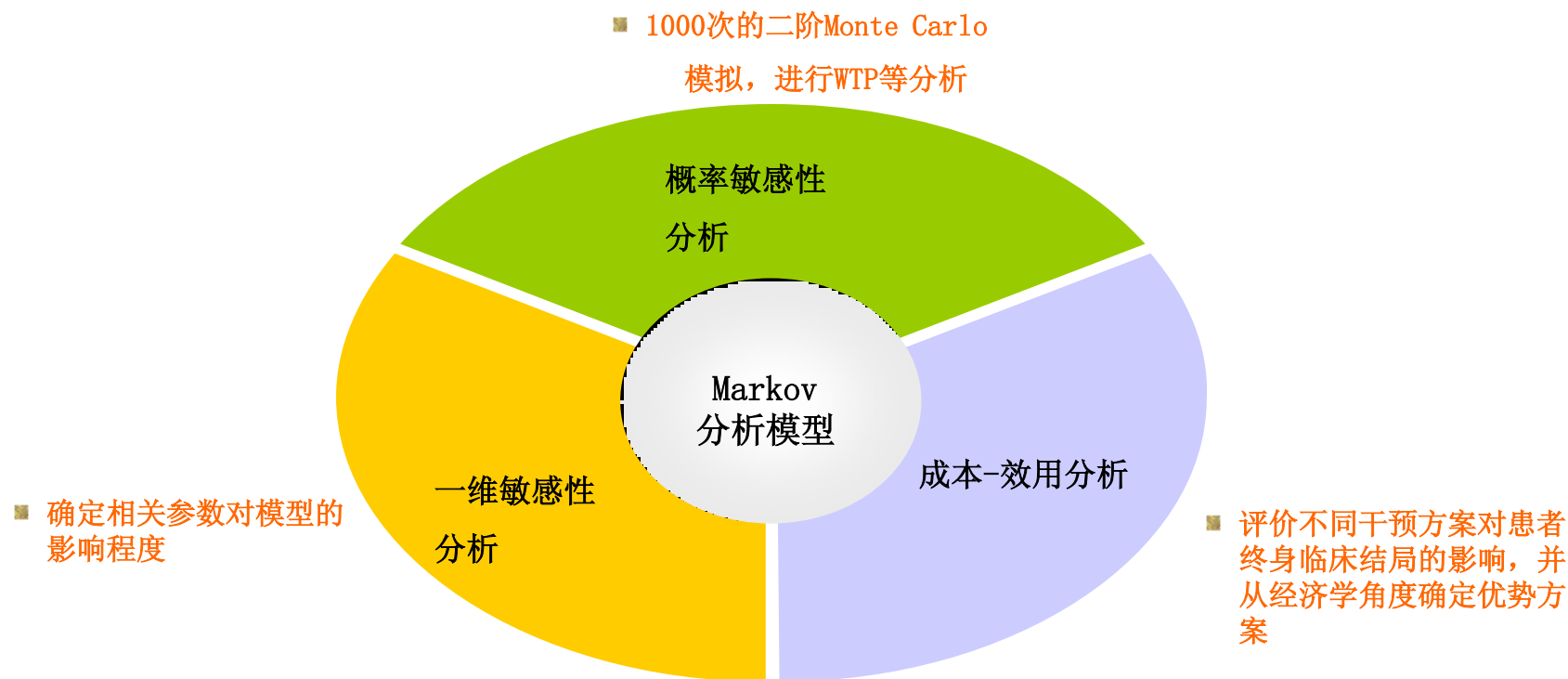
## 卫生资源消耗（US \$）

Managing diabetes per year	828.95	387.14 - 1395	[3]
Microalbuminuria test per unit	4.09	2.38 - 6.35	Local charge
Managing ESRD per year	14241	13571 - 15031	[4]
ACEI/ARB treatment per day	0.73	0.013 - 1.81	Local charge

1. Pan CW, Sun HP, Zhou HJ, Ma Q, Xu Y, Luo N, Wang P: **Valuing Health-Related Quality of Life in Type 2 Diabetes Patients in China**. *Med Decis Making* 2015.
2. Yang F, Griva K, Lau T, Vathsala A, Lee E, Ng HJ, Mooppil N, Foo M, Newman SP, Chia KS, Luo N: **Health-related quality of life of Asian patients with end-stage renal disease (ESRD) in Singapore**. *Qual Life Res* 2015, **24**(9):2163-2171.
3. Wang HP, Hou ZY, Meng QY: **A comparative study on medical expenditure for diabetes mellitus and non-diabetes mellitus in 9 provinces of China, between 2000 and 2009**. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 2013, **34**(9):911-913.
4. ZHAO Kun, Qi Xue-ran, SUI Bin-van, GUO W-d, XIAO Y: **Analysis on Budget Impact of Peritoneal Dialysis for End-stage Renal Diseases**. *Chinese Health Economics* 2015, **34**(1):66-69.



# 分析流程



※ 模型中的费用和风险比数据设定为对数正态分布，概率、比例和效用数据则设定为  $\beta$  分布

※ 分析模型中费用和效用的年贴现率为5%



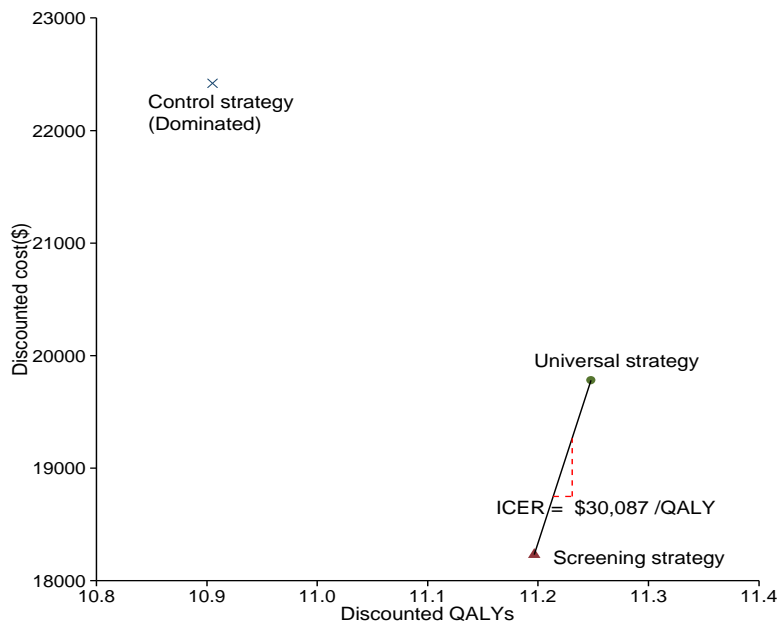
# 研究结果



# 基础病例分析



Strategy name	不处方ACEI/ARB策略	都处方ACEI/ARB策略	筛查后处方ACEI/ARB策略
Cumulative incidence			
Microalbuminuria	43.8%(对照)	38.7%	43.8%
Macroalbuminuria	45.3%(对照)	27.7%	30.0%
ESRD	27.9%(对照)	14.7%	15.9%
Cost(US \$)			
ESRD	12,602 (对照)	6,027	6,405
Total	22,419 (对照)	19,782 (省钱)	18,232 (省钱)
QALY	10.91 (对照)	11.25 (增加)	11.20 (增加)
LY	20.94 (对照)	21.70 (增加)	21.53 (增加)



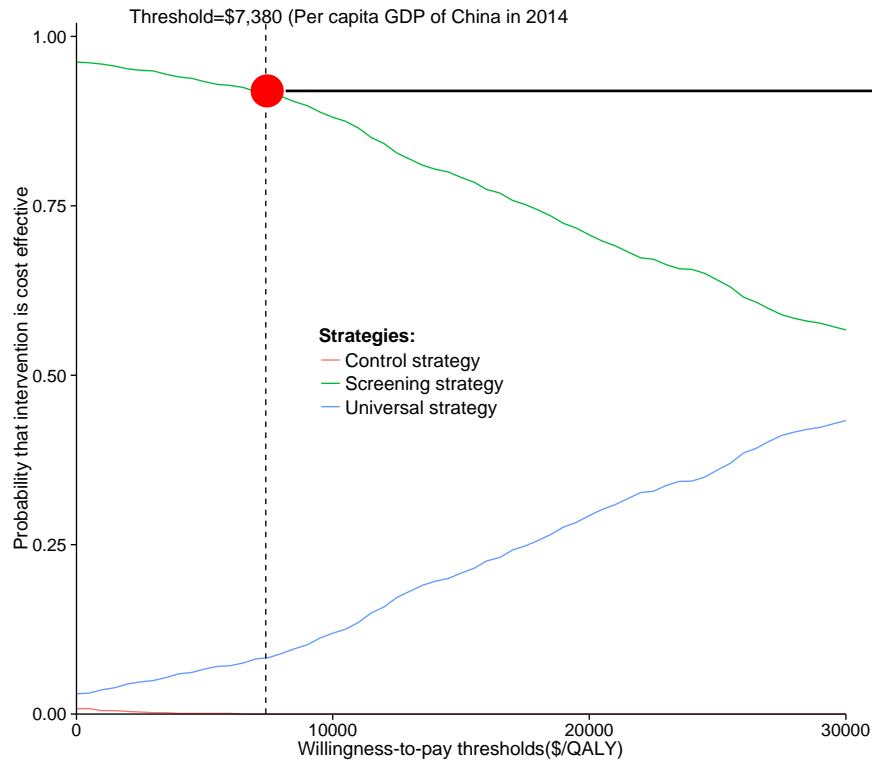
- 同不处方相比，其他两个处方ACEI/ARB方案均能在增加患者健康结局的情况下，节约费用；
- 但是筛查后处方ACER/ARB 与都处方相比，增量成本效果比（ICER）值为30,087/QALY。







# WTP 分析



- 当支付阈值为我国1倍人均GDP时，微量蛋白尿筛查后使用ACER/ARB策略取得性价比的比例近90%



# 学习药物经济学

[Online Store](#)[SMDM Connect](#)[Donate](#)[Home](#) [Meetings](#) [News](#) [Networking](#) [Education & Career Tools](#) [Publications](#)

## Membership

We are an international, transdisciplinary group drawn together by our commitment to improving the health of individuals and populations.

[About Us](#)

We employ rigorous and transparent methodologies, informed by patients' values, to improve health care decision making.



"While my research is more methodological, I fully appreciate the exposure to clinical applications I get at SMDM."

Heather Taffet Gold, PhD



## Upcoming Meetings

37th Annual North American Meeting  
St. Louis, MO | October 18 - October 21, 2015

Theme: Implementation

Tweet: #SMDM15

[Hotel Information](#)



Join the  
meeting email  
list

Hotel  
Information

2nd Biennial Asia-Pacific Conference  
The Chinese University of Hong Kong, Shatin, New Territories, Hong Kong | January 08 - January 10, 2016

Theme: Making Difficult Clinical and Policy Decisions: The Example of Ageing and End of Life Care in Asia-Pacific

[More information](#)



## Recent News

[View All News](#)

A Tribute to Seema Sonnad

A Tribute to Joshua Arden Hemmerich, 1975-2015

2nd Biennial Asia-Pacific Conference Call for Abstracts

SMDM Summer 2015 Newsletter Now Available

## Our Unique Strength

We use, develop and provide training in methods drawn from many fields, including:

- Decision Science
- Health Economics
- Biostatistics
- Informatics
- Psychology
- Operations Research
- Clinical Epidemiology
- Evidence-Based Medicine

[Learn More](#)[Councils & Roundtables](#) [Regional Consortia](#) [Regional Chapters/Networks](#) [Interest Groups](#) [Task Forces](#) [Students](#) [Awards](#) [News & Press](#) [Links](#) [Site Map](#) [Contact](#)

International Society for Pharmacoeconomics  
and Outcomes Research

[Join ISPOR](#) | [Sign up for mailing List](#) | Follow Us: [in](#) [fb](#) [t](#) [You](#)[Home](#) [About ISPOR](#) [Membership](#) [Meetings](#) [Publications](#) [Research Tools](#) [Decision Makers Tools](#) [Patients Tools](#) [Scientific Presentations](#) [Education](#) [Employment](#) [Advertising](#)

## ISPOR 5th Latin America Conference

6-8 SEPTEMBER 2015 | SANTIAGO, CHILE

First Plenary Session:  
IS HTA FAIR? ANALYZING THE HTA PROCESS IN LATIN AMERICA & ITS IMPLICATIONS FOR ACCESS TO HEALTH CARE

### MEMBERSHIP

2015 ISPOR Member Survey results

Membership Index

[Access your profile](#)

### PUBLICATIONS

#### Journals

Value in Health

Value in Health Regional Issues

Value & Outcomes Spotlight

#### Books

Books Index

Health Care Cost, Quality, and Outcomes: ISPOR Book of Terms

Therapeutic and Diagnostic Device Outcomes Research

**New!** Reliability and Validity of Data Sources for Outcomes Research & Disease and Health Management Programs

**New!** ISPOR Taxonomy of Patient Registries: Classification, Characteristics and Terms

#### Newsletters

ISPOR eBulletin

ISPOR Student News

News Across Asia

News Across Central & Eastern Europe

News Across Latin America

### GLOBAL NETWORK

ISPOR Regional Chapters/Networks

ISPOR Regional Consortia

ISPOR Worldwide Meetings

### MEETINGS

#### ISPOR 5th Latin America Conference

6-8 September 2015

CentroParque Event & Convention Center located in Parque Araucano, Santiago, Chile

Early Registration deadline: Tuesday, 21 July 2015

**Conference features over 450 presentations!**

[View Registration Fees](#)

[Symposia](#) | [Sponsorship](#) | [Exhibit Opportunities](#)



[Register Now](#)

[Página en español](#)

#### ISPOR 18th Annual European Congress

7-11 November 2015

Milano Congress, Milan, Italy

Early Registration Deadline: Tuesday, 15 September 2015

**Over 2,750 abstracts submitted – an 18% increase!**

[View Registration Fees](#)

[Symposia](#) | [Sponsorship](#) | [Exhibit Opportunities](#)



[Register Now](#)

[Access Your Registration](#)

#### ISPOR 21st Annual International Meeting

May 21-25, 2016

Washington Hilton, Washington, D.C., USA

Abstract Submission Opens: Wednesday, October 14, 2015

Abstract Submission Deadline: Thursday, January 14, 2016

Early Registration Deadline: Tuesday, April 12, 2016



#### Recent Meetings

#### ISPOR 20th Annual International Meeting

May 16-20, 2015

Philadelphia Marriott Downtown, Philadelphia, PA, USA

**Meeting featured over 1750 presentations!**

**Over 3,000 attendees – a 10% increase!**

[Released Presentations](#)

[Scientific Awards](#)

[Photo Gallery](#)



[Program](#)

## ANNOUNCEMENTS

VALUE IN HEALTH IMPACT FACTOR RECENTLY ANNOUNCED – 13% INCREASE!

ISPOR ANNOUNCES 2015-2016 BOARD OF DIRECTORS

ISPOR, CELEBRATING 20 YEARS OF GROWTH AND ACHIEVEMENT AT 2015 ANNUAL INTERNATIONAL MEETING, PRESENTS ITS "2015 SCIENTIFIC ACHIEVEMENT AWARDS"

Press Release: ISPOR CELEBRATES A 20-YEAR HISTORY THAT IS SHAPING THE FUTURE OF HEALTH ECONOMICS AND OUTCOMES RESEARCH AT 2015 ANNUAL INTERNATIONAL MEETING

ISPOR HTA TRAINING PROGRAM  
22-24 September, 2015  
Astana Medical University  
Astana, Kazakhstan

[Register Now!](#)

## ISPOR TOOLS

Tools for Decision Makers Index

- Assessing the Evidence for Health Care Decision Makers

Tools for Outcomes Researchers Index

Good Practices for Outcomes Research published in 2015

- Applying Dynamic Simulation Modeling Methods in Health Care Delivery Research
- Selecting a Dynamic Simulation Modeling Method for Health Care Delivery Research
- Cost-Effectiveness Analysis Alongside Clinical Trials II

Tools for Patients Index

## EDUCATION

Educational Programs Index

Short Courses

Distance Learning Program

HTA Training Program

Health Policy & Research Educational Video Series

Good Practices for Outcomes Research Webinar Series



欢迎联系交流



公众号: Chinese\_SMDM

邮箱: [withtop@126.com](mailto:withtop@126.com)