

如意珍宝丸治疗骨关节炎的临床综合评价

张旭明^{1,2}, 孙春全¹, 赵晓晓^{1,2}, 席俊羽¹, 刘毅^{1*}, 谢雁鸣^{1*}

(1. 中国中医科学院 中医临床基础医学研究所, 北京 100700; 2. 天津中医药大学, 天津 301617)

[摘要] 对如意珍宝丸治疗骨关节炎进行临床综合评价,明确其临床优势,以推进临床合理用药和相关政策转化。遵照《药品临床综合评价管理指南》《中成药临床综合评价技术规范》中的相关标准,全面收集如意珍宝丸治疗骨关节炎在安全性、有效性、经济性、创新性、适宜性、可及性和中医药特色“6+1”维度的研究及相关资料,通过循证医学、问卷调查、卫生技术评估、药品经济学评价等方法,利用多准则决策分析(multi-criteria decision analysis, MCDA)模型和 CSC v2.0 软件对如意珍宝丸的临床价值进行综合评价。不良反应中心自发呈报系统数据和文献数据显示,如意珍宝丸的不良反应多为一般不良反应,未见严重不良反应报道,已知风险小,安全性评为 A 级;治疗骨关节炎可以有效缓解关节疼痛,恢复关节功能,未来仍需更多高质量、大样本的随机对照试验(RCT)验证其有效性,有效性评为 B 级;有经济性证据支持,经济性评为 B 级;具有很好的临床创新性、企业服务体系创新性和产业创新性,创新性评为 A 级;医护人员及患者对如意珍宝丸的适宜性较好,可进一步加强配置给药方便度、宣传促销等,促进医患合理用药,适宜性评为 B 级;药品价格水平、可获得性以及可负担性整体较好,可及性评为 A 级;如意珍宝丸为藏族医药经典名方,具备很好的中医药理论特色,人用经验研究仍需进一步加强,中医药特色评为 B 级。综合“6+1”维度的评价结果,临床综合评价为 B 类。如意珍宝丸治疗骨关节炎的临床价值较好,建议按程序有条件转化为基本临床用药管理的相关政策。

[关键词] 如意珍宝丸; 骨关节炎; 临床综合评价; 多准则决策分析; 安全性; 有效性; 药物经济学

Clinical comprehensive evaluation of Ruyi Zhenbao Pills in treatment of osteoarthritis

ZHANG Xu-ming^{1,2}, SUN Chun-quan¹, ZHAO Xiao-xiao^{1,2}, XI Jun-yu¹, LIU Yi^{1*}, XIE Yan-ming^{1*}

(1. Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China;

2. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China)

[Abstract] This study evaluated the clinical effectiveness of Ruyi Zhenbao Pills in the treatment of osteoarthritis, aiming to clarify its clinical advantages and promote rational drug use and related policy transformation. Following the relevant standards in *Guidelines for the Comprehensive Evaluation of Drugs in Clinical Practice* and *Technical Specifications for the Clinical Comprehensive Evaluation of Chinese Patent Medicine*, comprehensive research and related data on Ruyi Zhenbao Pills in the treatment of osteoarthritis were collected in the dimensions of safety, effectiveness, economy, innovation, suitability, accessibility, and traditional Chinese medicine (TCM) characteristics (referred to as the "6+1" dimensions). Through evidence-based medicine, questionnaire surveys, health technology assessment, pharmacoeconomic evaluation, and other methods, a multi-criteria decision analysis (MCDA) model and CSC v2.0 software were used to comprehensively evaluate the clinical value of Ruyi Zhenbao Pills. Spontaneous reporting system data on adverse reactions and literature data indicate that the adverse reactions of Ruyi Zhenbao Pills are mostly general adverse reactions, with no reports of serious adverse reactions. The known risks are small, and its safety is rated as class A. It has been shown to effectively relieve joint pain

[收稿日期] 2023-04-22

[基金项目] 全国名老中医药专家传承工作室建设项目(国中医药人教函[2022]75号);国家中医药管理局2021年岐黄学者支持项目(国中医药人教函[2022]6号)

[通信作者] * 谢雁鸣, 首席研究员, 主要从事中药上市后评价研究, E-mail: ktzu2018@163.com; * 刘毅, 医师, 主要从事中药上市后评价研究, E-mail: 709473245@qq.com

[作者简介] 张旭明, 博士研究生, E-mail: 992009986@qq.com

and restore joint function in the treatment of osteoarthritis. However, more high-quality, large-sample randomized controlled trials are needed to further validate its effectiveness, which is rated as class B. There is evidence supporting its economic viability, and its economic is rated as class B. It demonstrates good clinical innovation, innovative enterprise service system, and industrial innovation, and innovation is rated as class A. Medical professionals and patients have a favorable perception of the suitability of Ruyi Zhenbao Pills, and further improvement can be made in terms of convenience of administration and promotion to facilitate rational drug use by health-care professionals and patients. Suitability is rated as class B. The drug has a favorable price level, availability, and affordability, and accessibility is rated as class A. Ruyi Zhenbao Pills are a classic Tibetan medicinal prescription with excellent TCM theoretical characteristics. However, further research is needed on its use in human studies. TCM characteristics are rated as class B. Based on the evaluation results of the "6+1" dimensions, the comprehensive clinical evaluation is rated as grade B. Ruyi Zhenbao Pills have good clinical value in the treatment of osteoarthritis, and it is recommended to undergo the necessary procedures for conditional transformation into a policy for the management of essential clinical drugs.

[Key words] Ruyi Zhenbao Pills; osteoarthritis; clinical comprehensive evaluation; multi-criteria decision analysis; safety; effectiveness; pharmacoeconomics

DOI:10.19540/j.cnki.cjcm.20230620.501

骨关节炎 (osteoarthritis, OA) 是以关节慢性疼痛、僵硬、肿胀等为主要临床表现的一类退行性病变,是关节炎中最为常见的一种形式,好发于中老年人群^[1]。OA 影响全世界超过 5 亿的人口,已经成为老年人慢性疼痛和残疾的主要原因^[2]。我国腰椎、膝关节及颈椎骨性关节炎的患病率分别为 25.03%、21.51%、20.46%^[3]。OA 会引起疼痛和活动受限,严重影响生存质量,并且可能会导致疲劳、失眠、情绪消极等其他问题,给患者个人及其家庭均带来巨大负担^[4]。OA 的药物治疗以抗炎镇痛为主,包括局部非甾体抗炎药、关节内皮质类固醇和口服镇痛药等,但越来越多的证据表明对乙酰氨基酚等非甾体抗炎药对于 OA 的疗效一般,并且存在潜在的肝脏毒性^[5]。

中医认为风、寒、湿、热等邪气入侵是 OA 发病的主要原因,痰浊瘀血留滞经络关节是 OA 病情迁延不愈甚至加重的关键因素^[6]。如意珍宝丸为藏族药经典名方,有多年的用药经验历史,由 30 味中药组成,具有清热活血、利湿辟秽、通痹止痛的功效,契合 OA 的中医病因病机。本研究通过系统梳理如意珍宝丸的安全性、有效性、经济性、创新性、适宜性、可及性、中医药特色("6+1"维度)以及信息服务方面的相关临床证据,综合评价如意珍宝丸治疗 OA 的临床价值,明确其临床优势和特点,为国家医药管理部门提供决策参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

如意珍宝丸治疗 OA 的安全性资料来源于期刊文献、国家药品监督管理局网站、药品注册提交的资料等;有效性资料来源于药品说明书、期刊文献;经济性资料来源于期刊文献、米内网、销售数据等;创新性资料来源于企业提供的生产工艺技术报告等;适宜性资料来源于问卷调查;可及性资料来源于米内网、国家基本医疗数据等;中医药特色资料来源于企业提供的材料、文献以及专家咨询等;信息服务评价资料来源于说明书、标签和包装、批准文号、国家药品监督管理

局网站、中成药推广网站、广告信息等。

1.2 文献检索

为全面收集如意珍宝丸治疗骨关节炎安全性、有效性、经济性等方面的相关文献,以“如意珍宝丸”“如意珍宝”“Ruyi Zhenbao”为检索词,检索 EMBase、PubMed、Cochrane Library、中国知网(CNKI)、万方(Wanfang)、维普(VIP)、中国生物医学文献服务系统(SinoMed)7 个数据库。纳入的文献类型包括随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)、真实世界研究、Meta 分析/系统评价等,如意珍宝丸须为金诃藏药股份有限公司生产,检索时间限定为建库至 2023 年 1 月。

1.3 评价方法与内容

遵照《药品临床综合评价管理指南》^[7]和《中成药临床综合评价技术规范》^[8]中的相关规定,基于循证医学、问卷调查、卫生技术评估、药品经济学评价等,采用定性分析或定量分析对各维度进行评价,采用多准则决策分析(multi-criteria decision analysis, MCDA)模型对各维度的评价结果整合并进行综合评价,各准则层、指标层的权重通过专家会议法投票得出,应用 CSC v2.0 软件进行相关运算^[9]。

2 药理与药学特性

2.1 药理与药效学研究

2.1.1 抗炎镇痛 青海大学藏医学院开展了一项如意珍宝丸对骨关节炎模型大鼠的保护作用和机制研究,结果表明如意珍宝丸能够显著改善骨关节炎的相关症状(减轻关节肿胀、疼痛和促进关节功能恢复),其作用机制可能与抑制炎症因子和氧化应激反应有关^[10]。宋慧荣等^[11]开展的实验研究结果表明,相较于泼尼松片,如意珍宝丸可显著减少大鼠跖趾关节的容积以及小鼠耳肿胀的质量,且与药物剂量呈正相关,说明如意珍宝丸有明显的抗炎作用;较正天丸能更有效地提高小鼠的疼痛阈值,延长热板导致小鼠的舔足时间,说明如意珍宝丸具有良好的镇痛作用。另一项^[12]应用斑马鱼模型评价如意珍宝丸抗炎镇痛作用的实验研究结果显示,如

意珍宝丸在中($33.3 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)、高($100 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)剂量下抗炎作用明显,在高剂量下能够显著缓解外周疼痛以及中枢疼痛。

2.1.2 改善血液流变学状态 高($10 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$)、中($5 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$)、低($2.5 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$)剂量如意珍宝丸能不同程度地降低全血黏度(中切率、低切率)、血浆黏度、红细胞聚集指数、红细胞压积以及纤维蛋白原,与阳性药物(复方丹参滴丸)作用相当,说明如意珍宝丸具有一定的活血化瘀作用^[13]。

2.1.3 对神经损伤的保护与促再生 动物实验结果显示,如意珍宝丸对斑马鱼的中枢神经损伤及轴索损伤的保护率分别为50%、48%,对外周神经元损伤及髓鞘损伤的促再生率为93%、41%,说明如意珍宝丸对受损神经元的保护以及促再生作用明显,作用机制可能与其改善中枢神经系统微环境、调节神经生长因子和脑源性神经营养因子有关^[14]。

2.2 毒理学研究

急性毒性实验方面,小鼠灌胃如意珍宝丸的单次最大剂量为每1 kg 给药5 g 生药,每天总剂量为每1 kg 给药15 g 生药,相当于临床人用剂量的181倍,说明如意珍宝丸无明显急性毒性反应。慢性毒性实验方面,高剂量组(每1 kg 给药8.33 g 生药,相当于临床用量的100倍)大鼠体重质量增长较为缓慢,粪便呈药色,停药后粪便恢复正常,其他一般情况正常,无明显毒性反应或动物死亡。高、中剂量组(每1 kg 给药4.17 g 生药,相当于临床用量的50倍)大鼠肾脏系数偏高,部分血液和生化指标在给药结束时略有升高或降低,停药30 d 后恢复正常,均为可逆性改变,故认为无毒理学意义,结果显示无其他的慢性毒性以及延迟毒性反应,临床用量安全^[15]。

2.3 药理学质量评价

2.3.1 药品质量 如意珍宝丸2017—2021年检验397批,合格率100%,其中抽检25批、送检5批。上市后产品质量稳定,每年按要求对产品进行持续稳定性考察,通过对贮存3、6、9、12、18、24、36个月的持续稳定性考察及数据分析,考察过程无偏差,数据稳定,稳定性考察及5年产品日常检验结果显示:如意珍宝丸外观性状、显微鉴别、质量差异等均符合标准规定,水分、微生物限度检查无显著变化。结果数据趋势分析证明,其质量无明显变化,有效期内稳定,质量可靠。

2.3.2 原辅料与工艺 如意珍宝丸处方由30种药材组成,其中25种收载于《中国药典》2020年版^[16],分别是萆薢、藏木香、草果、沉香、丁香、豆蔻、甘草膏、高良姜、诃子、黑种草子、红花、降香、金礞石、决明子、毛诃子、木香、牛黄、肉豆蔻、肉桂、乳香、麝香、水牛角、檀香、余甘子、珍珠母、螃蟹、石灰华、香早芹等3种收载于《卫生部药品标准》1995年版(藏族药第一册);短穗兔耳草收载于《青海省藏药材标准》;黄葵子收载于《中华本草》藏族药卷。处方中除牛黄、水牛角、麝香、甘草膏外,其余中药粉碎成细粉,加入牛黄、麝香、水牛角细粉,过筛,混匀;用甘草膏加适量水泛丸,干燥,即得。

2.3.3 认证与研究报告 如意珍宝丸生产企业持续开展药

品生产许可认证3次,药品生产质量管理规范(good manufacturing practice of medical products, GMP)4次,质量与环境体系认证(含复评)5次、监督审核6次。

3 结果

3.1 安全性

3.1.1 证据概述 如意珍宝丸上市前及上市后开展的安全性研究包括急性毒性和慢性毒性动物实验、临床试验研究、安全性随访以及被动监测。急性毒性和慢性毒性实验结果表明,本品无明显急性、慢性和延迟毒性反应。上市前的临床试验共1 863例受试者接受如意珍宝丸治疗,疗程7~90 d,所有受试者均未见明显不良反应(adverse drug reaction, ADR)。2020年10月27日通过市场部随访,收集到2例ADR报告,分别为服药后出现眼睛红肿、手心红和呼吸困难,停药后症状均好转。被动监测方面,2018—2020年国家药品不良反应中心自发呈报系统(spontaneous reporting system, SRS)反馈的如意珍宝丸不良反应/事件(ADR/AE)92例,均为一般ADR/AE,所有病例在出现ADR/AE后均立即停药,部分过敏患者采用抗过敏药物治疗,但均无因此造成患者住院或者延长住院时间的情况发生,停药后不久患者症状均好转或痊愈,见表1。文献报道的不良反应方面,一项^[17]如意珍宝丸治疗骨关节炎的RCT中,试验组共发生12例ADR/AE,其中包括9例胃肠道轻度ADR,1例双手关节痛,1例肝功能轻度异常,1例头痛。张燕楠等^[18]应用奥拉西坦联合如意珍宝丸治疗血管性痴呆患者62例,4例患者出现ADR,包括2例恶心呕吐、1例食欲不振、1例腹泻,ADR发生率显著低于奥拉西坦组($P<0.05$)。张丽等^[19]以如意珍宝丸联合奥拉西坦治疗血管性痴呆患者111例,治疗过程发生13例ADR,包括头晕头痛、失眠、呕吐以及皮疹。宋恩峰等^[20]在如意珍宝丸治疗关节炎的疗效观察中,报道了如意珍宝丸组1例ADR,主要表现为上腹不适、恶心、嗝气,在减少药物剂量及对症治疗后好转。综上,所报道的AE多数不能确定与如意珍宝丸直接相关,仅为怀疑用药,且ADR多数较轻,停药即可好转或痊愈。药物警戒与风险管理方面,药品生产企业药物警戒体系较为完善,近三年无因产品不合格而被召回、通报、约谈等情况。

3.1.2 证据评价 根据已知风险和证据的充分性2个方面进行评价。已知风险方面,依据SRS数据可知,如意珍宝丸的ADR均为一般ADR,尚未有严重ADR报道,已知风险小,评为A级。证据的充分性方面,如意珍宝丸在上市前后开展了RCT、被动监测数据分析、安全性随访等,未开展前瞻性安全性主动监测(登记注册研究)。在安全性研究方面仍有不足,证据的充分性评为C级,建议今后应进行样本医院集中监测等,进一步为确保如意珍宝丸的安全性提供高质量的循证证据。综合已知风险和证据的充分性,通过CSC v2.0软件计算得出如意珍宝丸的安全性标准化效用分数为0.50分,评为A级,见图1。

表 1 自发呈报系统不良反应汇总

Table 1 Summary of adverse drug reactions of spontaneous reporting system

报告年份	ADR/AE 表现	例次
2020	胃肠道不良反应	27
	皮疹、瘙痒	3
	水肿	1
	心悸	1
2019	胃肠道不良反应	24
	过敏	4
	头胀头热	1
	皮肤发热、出汗	1
	关节疼痛	1
	舌头麻木	1
	胃肠道不良反应	19
2018	头晕头痛	3
	麻木、四肢无力	3
	皮肤与皮下组织疾病	3
	皮疹、瘙痒	2
	皮下出血	1
	胸闷	1
	心悸	1
	牙周病	1
	憋气	1

注: ADR/AE. 不良反应/事件; 所有 ADR 均为一般 ADR。

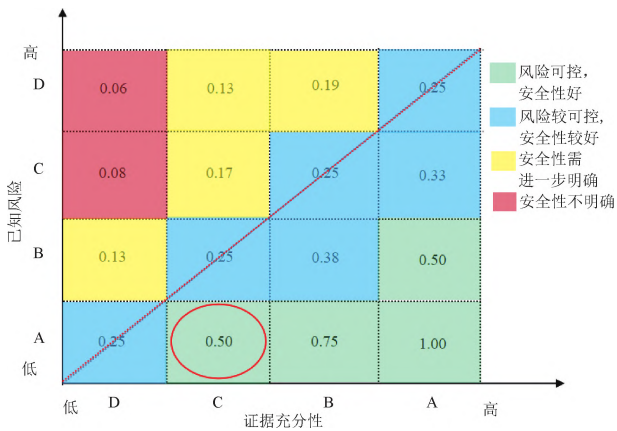


图 1 如意珍宝丸安全性的证据-风险矩阵
Fig. 1 Evidence-risk matrix of safety of Ruyi Zhenbao Pills

3.2 有效性

3.2.1 证据概述 如意珍宝丸说明书功能主治为清热,醒脑开窍,舒筋通络。用于治疗瘟热、陈旧热症、白脉病、四肢麻木、瘫痪、口眼歪斜、神志不清、痹症、痛风、肢体强直、关节不利。一项^[17]如意珍宝丸治疗膝骨关节炎的多中心、随机、双盲、安慰剂、平行对照的临床有效性评价,最终纳入 237 例患者,其中试验组 120 例,对照组 117 例,试验组口服如意珍宝丸每次 5 丸,每日 2 次进行治疗,对照组口服安慰剂进行治疗(用法与试验组相同),2 组均治疗 4 周,分别于第 2、4、5960

6、8 周测量视觉模拟量表(visual analogue scale, VAS)评分、西安大略和麦克马斯特大学关节炎指数(Western Ontario and McMaster Universities arthritis index, WOMAC)评分、生活质量评分和中医证候评分,应用边际模型去除混杂因素。结果显示,试验组 VAS 评分应答率优于对照组,在第 6 周时最显著;试验组的 WOMAC 评分、疼痛评分、功能评分与对照组比较差异有统计学意义,且差异随时间增加越来越大;在 WOMAC 评分、中医证候积分以及生活质量评分(精神健康)方面差异无统计学意义。结果表明,如意珍宝丸能够改善膝骨关节炎患者的疼痛症状,恢复关节功能。采用 RoB2 评价 RCT 的质量^[21],结果显示在随机化过程、偏离既定干预措施、结局数据缺失、结局测量、选择性报告结果等方面的偏倚均为低风险,研究质量较高。

3.2.2 证据评价 有效性评价从证据质量和证据价值 2 个方面进行评定。证据质量方面,采用 GRADE 证据分级评价各结局指标,由于受试者样本量较小且纳入研究为 RCT 而非 Meta 分析/系统评价,评为 C 级。证据价值方面,依据 PICO 原则[P(研究人群)、I(干预措施)、C(对照措施)、O(结局指标)],根据干预措施是否为单独用药,对照组用药情况(指南推荐用药、安慰剂或无干预),以及结局指标的重要程度进行衡量。本研究中,试验组为单独使用如意珍宝丸,对照组为安慰剂治疗,结局指标依据骨关节炎临床应用指南^[22-24],VAS 评分和 WOMAC 评分为骨关节炎疗效评定的核心指标,中医证候积分和生活质量评分为重要非核心指标。经计算,如意珍宝丸证据价值为 0.48 分(取最高分),评为 A 级,即临床意义较大。综合证据质量和证据价值,运用 CSC v2.0 软件计算标准化效用分数为 0.57 分,有效性评为 B 级,见图 2。

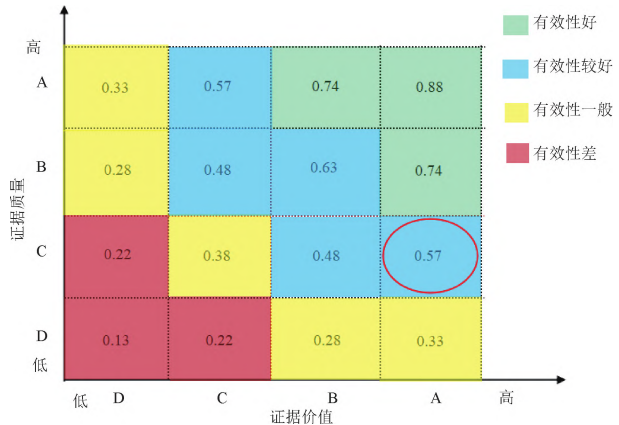


图 2 如意珍宝丸有效性的证据价值-质量矩阵
Fig. 2 Evidence value-quality matrix of effectiveness of Ruyi Zhenbao Pills

3.3 经济性

3.3.1 证据概述 如意珍宝丸出厂价为 0.5 g 每丸 1.873 元,0.25 g 每丸 1.008 元。平均中标价每丸 1.636 1 元(米内

网)。最小包装价格 0.5 g×20 丸为 37.46 元、0.5 g×30 丸为 56.19 元,0.25 g×20 丸为 30.24 元,日均治疗费用为 16.36 元,疗程费用为 490.8 元(30 d),为《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》乙类药物,使用过程中无相关费用的增加。

复旦大学公共卫生学院开展了一项如意珍宝丸治疗膝骨关节炎的药物经济学评价^[25],遵照《中国药物经济学评价指南(2020 中英双语版)》^[26]的相关要求,从医保角度出发,基于间接比较,获取有效率作为效果指标,评价了如意珍宝丸相对于滑膜炎颗粒治疗膝骨关节炎的经济性,采用成本-效果分析。间接分析结果表明,如意珍宝丸与滑膜炎

颗粒治疗膝骨关节炎的总有效率分别为 80.00%、75.38%,总成本分别为 1 200、1 680 元,即如意珍宝丸在获得更高的有效率的同时成本更低,为经济学评价中的优势方案。基于不同地区中标价格的差异,对最低中标价和最高中标价进行了单因素敏感性分析。药品费用查询结果显示,如意珍宝丸 0.5 g 每丸最低中标价为 1.87 元,最高中标价为 2.57 元;滑膜炎颗粒 6 g 每袋平均中标价为 10 元。用如意珍宝丸的最低中标价和最高中标价分别计算增量成本-效果比(ICER),即试验组比对照组平均多获得 1 个单位效果所花费的成本,结果显示未出现相反情况,提示研究结果基本稳健,见表 2。

表 2 成本-效果分析的敏感性分析

Table 2 Sensitivity analysis of cost-effectiveness analysis

产品名称	敏感性因素	价格/元	增量成本/元	效果/%	增量效果/%	ICER/元
如意珍宝丸	平均中标价	2.00	-480.00	80.00	4.62	-10 389.61
	最低中标价	1.87	-558.00	80.00	4.62	-12 077.92
	最高中标价	2.57	-138.00	80.00	4.62	-2 987.01
滑膜炎颗粒	平均中标价	13.00	480.00	75.38	-4.62	10 389.61

注:ICER. 增量成本-效果比。

3.3.2 证据评价 经济性主要通过经济学报告质量和经济性价值 2 个方面进行评价。通过英国牛津循证医学中心文献严格评价项目(critical appraisal skills programme, CASP)清单对经济学报告的质量进行评价,根据量表中 12 个条目的判定指标依次进行评定。基于文献,以滑膜炎颗粒为对照,评价如意珍宝丸治疗 OA 的经济性,进行成本-效果以及敏感性分析,未对成本和结果使用的贴现率进行报告,未全面描述特定决策分析模型和所有替代方案,质量评价结果为 0.64 分。经济性价值主要通过干预方案的成本水平和增量效应水平 2 个方面进行评定,根据相应公式计算^[27],如意珍宝丸的成本水平较低,评为 A 级;增量效应水平较差,评为 D 级;形成矩阵后落在蓝色区域内,评为 B 级,见图 3。综合报告质量和经济性价值,依据不同权重计算得出经济性标准化效用分数为 0.63 分,评为 B 级,即经济性结果较好,根据现有证据说明如意珍宝丸治疗 OA 具有相对经济性。

3.4 创新性

3.4.1 证据概述 临床创新性方面,非甾体抗炎药是 OA 疼痛的首选治疗药物,但存在较严重的胃肠道损害、肾损害、肝损害以及血液和中枢神经系统的 ADR。外用非甾体抗炎药安全性较好,但应用部位受限。如意珍宝丸成分中不含有毒药材,ADR 较少,不仅具有舒筋通络的作用,还能够修复和保护神经,因此除治疗骨关节炎外,如意珍宝丸对神经病理性疼痛也有良好的治疗效果,具有较好的临床创新性。

企业服务体系创新性方面,制定了完善的创新服务体系,全方位保障了药品的产能供应、安全性和有效性,保障了药品的配备和价格的合理性。

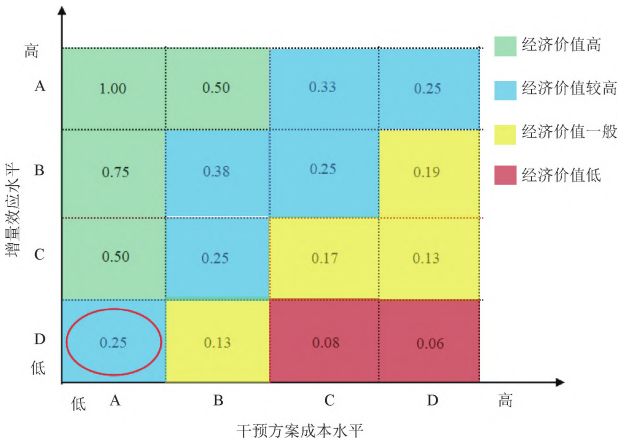


图 3 如意珍宝丸经济性的价值评价矩阵

Fig. 3 Value evaluation matrix of economic of Ruyi Zhenbao Pills

产业创新性方面,在产业背景和企业理念、药材资源管理、制药工业以及销售渠道体系等方面,也具有较好的创新性。

3.4.2 证据评价 创新性评价包括临床创新性、企业服务体系创新性、产业创新性 3 个一级指标,以及保障供应的措施创新、制药工业上的创新等 18 个二级指标^[28]。针对每个二级指标分别进行评价,评价级别为 A(创新性非常好)、B(创新性比较好)、C(创新性一般)、D(创新性较差)、E(无创新性),分别对各评价级别进行赋分。运用 CSC v2.0 软件计算得出创新性标准化效用分数为 0.81 分,评为 A 级,认为如意珍宝丸创新性较好。

3.5 适宜性

3.5.1 证据概述 2021 年 4 月 6—9 日,以问卷星 APP 的形式对 212 名医护人员及 253 例患者进行了问卷调查,共 220 家医院参与本次调查,其中三级医院 142 家(64.55%),调查者来自内蒙古、辽宁等 14 个省份,全部调查者均有如意珍宝丸使用经验。医护版调查问卷主要包括配制及给药方便度等 5 个维度,患者版调查问卷主要包括药品特性与用法是否方便等 4 个维度,每个维度设置若干相关问题,各维度满分均为 4 分。结果显示,如意珍宝丸在 ADR 救治难易、技术与管理要求等方面表现良好,在配置及给药方便度、政策与宣传促销、安全性和经济性影响方面存在不足。建议加强药品的安全性研究,确保药品安全可靠;在配置及给药方面进行优化,加强用药便捷性;制作专门针对患者的药品使用宣传材料,使药品使用者对药品信息、用法用量、安全性等有更详细的了解,促进临床合理用药。

3.5.2 证据评价 适宜性评价依据 9 个领域的平均分进行评定,按照总分的 85% 以上评为 A(适宜性评分 ≥ 3.4 分);70%~85%评为 B(适宜性评分 2.8~3.4);50%~70%评为 C(适宜性评分 2.0~2.8);50% 以下评为 D(适宜性评分 ≤ 2.0)。根据问卷调查结果,如意珍宝丸的适宜性评分为 3.11 分,评为 B 级,表明如意珍宝丸对临床医生、护士、药师以及使用本药品的患者具有较好的适宜性。

3.6 可及性

3.6.1 证据概述 参照世界卫生组织和国际健康行动机构评估基本药品准入标准化,药品可及性主要涉及药品价格水平、可获得性和可负担性 3 个方面。药品价格水平方面,如意珍宝丸中标价为每丸 1.636 1 元(米内网),日均费用 16.36 元,1 个疗程(30 d)约 490.8 元。与同类中成药(滑膜炎颗粒、尕痹胶囊、活血止痛软胶囊)相比,价格水平相当。

可获得性方面,如意珍宝丸销售范围覆盖全国 31 个省份,涵盖约 900 家医院。各级医院配备情况:三级医院 8.6%、二级医院 2.4%、一级医院 3.4%,药品产能为每年 2 280 万盒,按每 1 例患者服用 1 个疗程(30 d)计算,年治疗约 30.66 万例次。药材资源不存在短缺及供应限制,不存在剂型与处方等其他限制条件。

可负担性方面,如意珍宝丸的限定日剂量(DDD)=每次 5 丸 $\times$ 每日 2 次=每日 10 丸。如意珍宝丸 2020 年销售 56 400 万丸,则平均每日总用药量为 154.52 万丸,用药频度(DDDs)为 15.45 万;限定日费用(DDDe)为 14.70 元。如意珍宝丸为《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》乙类品种,报销比例 80%。以 2020 年城镇及农村居民的人均可支配收入作为参照,中位数分别为 40 378、15 204 元。城镇居民治疗费用占 2.66%;农村居民治疗费用占 7.06%。可见如意珍宝丸的治疗日费用占比较小,总体具有良好的可负担性。

3.6.2 证据评价 依据中成药可及性评价标准^[29],如意珍宝丸

宝丸的价格与同类中成药相当,价格水平评为 B 级;药品可获得性三级医院占 8.6%,药材资源不存在短缺等问题,可获得性较好,评为 B 级;治疗日费用在城镇及农村居民中占比较小,可负担性较好,评为 B 级。通过 3 个方面加权求和,利用 CSC v2.0 软件计算得出可及性标准化效用分数为 0.75 分,评为 A 级,认为可及性较好。

3.7 中医药特色

3.7.1 证据概述 中医药特色主要体现在中医药理论及人用经验 2 个方面。如意珍宝丸为藏族医药经典名方,最早记载于《秘诀精要集》,距今已有上千年的历史。骨关节炎属于中医“痹证”“骨痹”等疾病的范畴,其病因病机在内责之于肝、脾、肾不足,而致筋、肉、骨失衡^[30];在外责之于风、寒、湿、热等邪气入侵,并留滞于关节,关节部位气血运行不畅或失于濡养,从而引发关节疼痛、肿胀等临床症状,病程日久亦可化痰生瘀,导致病情迁延难愈。从证候看,骨关节炎的发作期以气滞血瘀证、湿热痹阻证、寒湿痹阻证为主,缓解期以肝肾亏虚证和气血虚弱证为主^[23]。如意珍宝丸成方由 30 味中药组成,方中决明子、珍珠母、水牛角等清热平肝、凉血通络、镇静安神;诃子、草果、毛诃子、余甘子等利湿辟秽、除痹止痛;人工麝香、牛黄、黑种草子等开窍化痰、消肿止痛;红花、乳香等活血化瘀;肉桂、萆薢、高良姜等顾护脾肾、防止寒凉药物伤阳,全方共奏清热开窍、利湿辟秽、活血化瘀、通痹止痛的功效。因此,如意珍宝丸对骨关节炎患者具有良好的疗效。人用经验方面,如意珍宝丸上市后开展的治疗骨关节炎方面的临床研究较少,人用经验证据仍有待提高。

3.7.2 证据评价 如意珍宝丸为藏族医药特色药品,组方具备中医药理论,人用经验方面略不足,中医药特色评为 B 级,表明如意珍宝丸的中医药特色较突出。

3.8 信息服务评价

评价内容主要包括法定的中成药信息(药品说明书、标签、包装、说明书等)是否符合规范,非法定的中成药信息(推广资料、广告、网站等)是否准确可靠。经评价,如意珍宝丸的药品说明书、标签和包装、企业申报资料、批准文号等法定的中成药信息及广告等其他非法定的中成药信息齐全,总体符合国家标准规定,比较规范准确。

3.9 临床综合评价

综合“6+1”维度的评价结果,对不同等级进行赋分,雷达图见图 4。并通过前期专家对不同维度分配的权重,运用 MCDA 模型以及 CSC v2.0 软件,最终计算得出如意珍宝丸治疗 OA 的综合价值总分为 0.73 分,临床综合评价为 B 类,认为如意珍宝丸的临床价值较好,建议按程序有条件转化为基本临床用药管理的相关政策结果。

4 讨论

药品临床综合评价是药品供应保障决策的重要技术工具,以国家政策决策、临床用药以及评价等需求为导向,对推

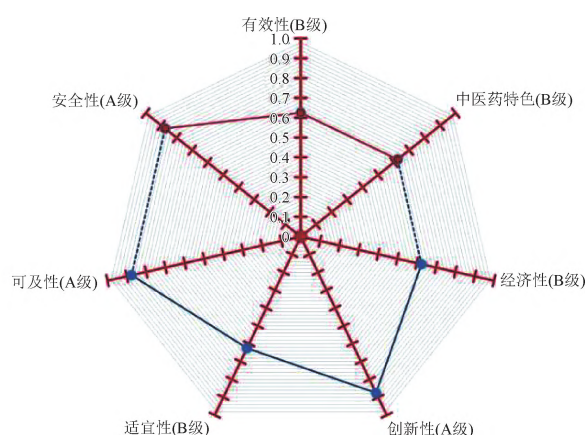


图4 如意珍宝丸治疗骨关节炎的临床综合评价

Fig. 4 Clinical comprehensive evaluation of Ruyi Zhenbao Pills in treatment of osteoarthritis

动药品的规范使用,控制不合理费用支出等具有重要作用^[9,31]。中成药是中医学不可或缺的一部分,具有多通路、多靶点、方便、容易被患者接受等特点,因此,全方位开展中成药临床综合评价对促进中医药的发展具有重要意义。本研究通过系统梳理如意珍宝丸的现有资料,从安全性、有效性、经济性、创新性、适宜性、可及性和中医药特色等“6+1”维度,采用定性或定量分析,对如意珍宝丸治疗OA进行临床综合评价,为精准临床定位、促进国家医药管理部门相关政策转化提供参考。

综合评价结果显示,基于现有研究,如意珍宝丸未见严重ADR,已知风险小,安全性评为A级;治疗OA可以有效缓解关节疼痛,恢复关节功能,未来仍需更多大样本、高质量的RCT进一步验证其有效性,有效性评为B级;有经济性证据支持,经济性评为B级;具有很好的临床创新性、企业服务体系创新性和产业创新性,创新性评为A级;医护人员及患者对如意珍宝丸的适宜性较好,可进一步加强配置给药方便度、宣传促销等,促进医患合理用药,适宜性评为B级;药品价格水平、可获得性以及可负担性整体较好,可及性评为A级;如意珍宝丸为藏族药经典名方,具备中医理论特色,中医药特色评为B级。综合“6+1”维度的结果,如意珍宝丸治疗OA的临床价值评为B类。

本研究存在的局限性:①有效性维度中仅通过1篇高质量RCT评价其疗效,缺少更高级别的循证证据支持;②经济学评价采用了间接比较的方式,仅能选取在研究特征上相似的文献进行比较,在一定程度上影响了结果的准确性与真实性;③各维度准则层和指标层的赋权由专家会议法得出,存在一定的主观性。

5 结论

如意珍宝丸治疗OA的临床价值较好,建议按程序有条件转化为基本临床用药管理的相关政策结果。

6 利益冲突

所有作者声明与本研究不涉及其他利益冲突。

[参考文献]

- [1] CHO Y, JEONG S, KIM H, et al. Disease-modifying therapeutic strategies in osteoarthritis: current status and future directions [J]. Exp Mol Med, 2021, 53(11): 1689.
- [2] WEN C, XIAO G. Advances in osteoarthritis research in 2021 and beyond [J]. J Orthop Translat, 2022, 32: A1.
- [3] SUN X, ZHEN X, HU X, et al. Osteoarthritis in the middle-aged and elderly in China: prevalence and influencing factors [J]. Int J Environ Res Public Health, 2019, 16(23): 4701.
- [4] LI Y, XIE W, XIAO W, et al. Progress in osteoarthritis research by the National Natural Science Foundation of China [J]. Bone Res, 2022, 10(1): 41.
- [5] BANNURU R R, OSANI M C, VAYSBRIT E E, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis [J]. Osteoarthritis Cartilage, 2019, 27(11): 1578.
- [6] 谢文俊, 沈遨飞, 杨锋, 等. 基于《金匱要略》痹证论探讨骨关节炎的治疗 [J]. 天津中医药大学学报, 2022, 41(4): 424.
- [7] 国家卫生健康委药政司. 药品临床综合评价管理指南(2021年版试行) [EB/OL]. (2021-07-28) [2023-04-22]. <http://www.nhc.gov.cn/yaozs/s2908/202107/532e20800a47415d84adf3797b0f4869.shtml>.
- [8] 张强, 王志飞, 谢雁鸣, 等. 中成药临床综合评价技术规范 [J]. 世界中医药, 2021, 16(22): 3394.
- [9] 戴泽琦, 徐思敏, 吴雪, 等. 多准则决策分析用于中成药临床综合评价的建议 [J]. 中国中药杂志, 2022, 47(12): 3155.
- [10] LI Q E, XU J Y, HU X, et al. The protective effects and mechanism of Ruyi Zhenbao Pill, a Tibetan medicinal compound, in a rat model of osteoarthritis [J]. J Ethnopharmacol, 2023, 308: 116255.
- [11] 宋慧荣, 罗亚敏, 任小巧, 等. 藏药如意珍宝丸镇痛抗炎作用的实验研究 [J]. 高原科学研究, 2018, 2(2): 87.
- [12] 杜婷婷, 王海苹, 徐懿乔, 等. 斑马鱼模型评价如意珍宝丸抗炎镇痛作用研究 [J]. 广东药科大学学报, 2017, 33(4): 498.
- [13] 罗亚敏, 任小巧, 宋慧荣, 等. 藏药如意珍宝丸对急性血瘀模型大鼠血液流变学的影响 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2018, 24(6): 757.
- [14] 朱晓宇, 王红月, 李怀平, 等. 如意珍宝丸对斑马鱼神经损伤的保护及促再生作用研究 [J]. 药物评价研究, 2017, 40(3): 307.
- [15] 多杰拉旦, 红梅, 陈秋红, 等. 藏药如意珍宝丸毒理学研究 [J]. 食品与药品, 2014, 16(6): 413.
- [16] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 一部 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020.
- [17] 孙春全. 藏药经典名方如意珍宝丸治疗膝骨关节炎的临床评价及效应机制研究 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2022.

- [18] 张燕楠, 李海. 奥拉西坦联合如意珍宝丸治疗血管性痴呆的效果[J]. 慢性病学杂志, 2021, 22(6): 910.
- [19] 张丽, 周海辉, 李明. 如意珍宝丸联合奥拉西坦治疗血管性痴呆的疗效观察[J]. 中国药师, 2019, 22(2): 272.
- [20] 宋恩峰, 梅莎莎. 如意珍宝丸治疗急性痛风性关节炎疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2013, 22(1): 41.
- [21] 刘津池, 刘畅, 华成舸. 随机对照试验偏倚风险评价工具 RoB2 (2019 修订版) 解读[J]. 中国循证医学杂志, 2021, 21(6): 737.
- [22] 许学猛, 刘文刚, 许树柴, 等. 膝关节炎(膝痹)中西医结合临床实践指南[J]. 实用医学杂志, 2021, 37(22): 2827.
- [23] 陈卫衡. 膝关节炎中医诊疗指南(2020 年版)[J]. 中医正骨, 2020, 32(10): 1.
- [24] 《中成药治疗优势病种临床应用指南》标准化项目组. 中成药治疗膝关节炎临床应用指南(2020 年)[J]. 中国中西医结合杂志, 2021, 41(5): 522.
- [25] 黄海涛, 陈文文, 王沛, 等. 如意珍宝丸治疗膝关节炎的 药物经济学研究[J]. 中文科技期刊数据库(引文版)医药卫生, 2022(10): 207.
- [26] 刘国恩. 中国药物经济学评价指南(2020 中英双语版)[M]. 北京: 中国市场出版社, 2020.
- [27] 吕健, 王志飞, 谢雁鸣, 等. 热炎宁合剂治疗急性上呼吸道感染(热毒袭肺证)的临床综合评价[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(6): 1476.
- [28] 张强, 王志飞, 谢雁鸣, 等. 芪龙胶囊治疗缺血性中风病气虚血瘀证的临床综合评价[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(6): 1459.
- [29] 王连心, 谢雁鸣, 王志飞, 等. 天舒胶囊治疗偏头痛(瘀血阻络证、肝阳上亢证)的临床综合评价[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(6): 1501.
- [30] 伏敏睿, 何丽芳, 吕健, 等. 虎力散胶囊治疗膝关节炎有效性与安全性的 Meta 分析[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(19): 5365.
- [31] 元唯安, 张俊华, 刘建平, 等. 中成药临床综合评价指南(2022 年版试行)[J]. 中国中药杂志, 2023, 48(1): 256.

[责任编辑 张燕]

订阅《中国中药杂志》的重要通知

本刊自 2023 年起,纸质版的订阅发行合作单位产生变更,现改为《中国中药杂志》编辑部自办发行,现将征订事宜通知如下,请订阅用户和读者密切关注。

订阅流程和注意事项:

1、邮箱订阅:发送 E-mail: cjcmm2006@188.com,留下邮寄地址、收件人姓名、联系电话,并注明订全年或者具体期卷杂志,同时邮件附件上传汇款凭证(图片即可)。如需发票请提供发票抬头单位名称及其税号。

汇款方式(名称:中国中医科学院中药研究所;开户行及账号:工行北新桥支行 0200004309089102560)。

2、本刊定价:每期 50 元,全年 24 期,共计 1200 元。

3、邮寄方式:快递,每月邮寄 1 次(当月上、下 2 期杂志同时邮寄)。如在一定时间内未收到杂志,请及时联系本刊,如丢失原因在我方,杂志社将为您补寄。

4、联系电话:010-64087661(孔编辑)

感谢您对《中国中药杂志》的一贯支持与信任,欢迎继续订阅!