

• 数据挖掘与循证医学 •

复方夏天无片治疗类风湿性关节炎的临床综合评价

雷 超, 张 强, 王志飞*, 谢雁鸣*

中国中医科学院 中医临床基础医学研究所, 北京 100700

摘要:目的 对复方夏天无片治疗类风湿性关节炎进行临床综合评价, 为医疗机构药品遴选及合理用药提供参考。方法 参照《药品临床综合评价管理指南(2021年版试行)》及《中成药临床综合评价报告规范》标准, 基于循证医学、临床流行病学、临床医学、循证药学、药物经济学等, 利用公开数据、文献数据、药学研究、问卷调查等信息, 采用多准则决策分析(multi criteria decision analysis, MCDA)模型及 CSC V2.0 软件从安全性、有效性、经济性、创新性、适宜性、可及性和中医药特色(“6+1”个维度)对复方夏天无片进行临床综合评价。结果 自发呈报系统(spontaneous reporting system, SRS)监测数据、文献报道显示, 复方夏天无片的主要不良反应为恶心、呕吐、腹痛、腹泻等胃肠道系统反应, 其次为皮肤及附件损害如皮疹、瘙痒等, 基于现有研究, 认为风险较可控, 安全性较好, 评价为 B 级。Meta 分析结果显示, 复方夏天无片联合常规治疗方案在降低血沉(erythrocyte sedimentation rate, ESR)、C 反应蛋白(C-reaction protein, CRP), 缩短关节压痛时间、晨僵时间, 改善关节肿胀指数和提高显效率方面优于单独常规治疗; 但在改善握力方面与单独常规治疗无差异。综合考察有效性证据质量及其临床价值, 认为证据有临床意义, 评价为 C 级。药物经济学研究结果表明, 采用最小成本分析法, 发现复方夏天无片与复方风湿宁片疗效相近, 不良反应相仿, 但复方夏天无片具有一定的成本优势, 认为其治疗类风湿性关节炎经济性结果较好, 能够根据现有证据说明相对经济性, 评价为 B 级。创新性方面, 复方夏天无片以地方药材余江夏天无为主药, 针对类风湿性关节炎风湿痹主要病机风、寒、湿、瘀、痛整体治疗, 具有一定的临床创新性; 在制药工业和保障供应上也有较好的创新性举措; 总体评价创新性较好, 评价为 B 级。调查问卷结果表明, 复方夏天无片可满足临床医患用药需求; 说明书、标签等宣传资料准确完整, 无夸大误导现象, 总体适宜性较好, 评价为 B 级。与同类药价格相比, 该药品价格便宜, 在全国 28 个省市有销售, 但部分药材为动物药及代用品, 各级医院配备比较低, 可获得性一般, 可及性评为 B 级。复方夏天无片是古代经典名方大活络丹的改制方, 在原方基础上进行了化裁:“君、臣、佐、使”配伍严谨, 针对“风寒湿三气杂至, 合而为痹”的中医病因理论组方, 在中医药理论方面有独特之处; 其主药余江夏天无是地理标志产品, 为江西代表性地方药材, 中医药特色较突出, 中医特色评为 B 级。综合复方夏天无片“6+1”维度的证据评价结果, 临床价值综合评价为 B 级。结论 复方夏天无片治疗类风湿性关节炎临床价值较好, 中医药特色较突出, 建议按程序转化为基本临床用药管理的相关政策结果。

关键词: 复方夏天无片; 类风湿性关节炎; 临床证据; 临床综合评价; 多准则决策分析

中图分类号: R285.64 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2022)21-6810-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.21.019

Clinical comprehensive evaluation of Compound Xiatianwu Tablets in treatment of rheumatoid arthritis

LEI Chao, ZHANG Qiang, WANG Zhi-fei, XIE Yan-ming

Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China

Abstract: Objective To make a comprehensive clinical evaluation of Compound Xiatianwu Tablets (复方夏天无片) in the treatment of rheumatoid arthritis, so as to provide relevant references for drug selection and rational drug use in medical institutions. **Methods** Based on evidence-based medicine, clinical epidemiology, clinical medicine, evidence-based pharmacy and pharmacoeconomics, using public data, literature data, pharmaceutical research, questionnaire survey and other information, multi criteria decision analysis

收稿日期: 2022-06-23

基金项目: 中国中医科学院科技创新工程重大攻关项目(CI2021A00702); 国家重点研发计划项目(2018YFC1707400)

作者简介: 雷 超(1993—), 女, 在读博士生, 主要从事中药上市后再评价工作。E-mail: chaolei2021@163.com

*通信作者: 王志飞, 研究员, 主要从事中药上市后再评价研究。E-mail: wzhtcm@163.com

谢雁鸣, 首席研究员, 主要从事上市药品再评价工作。E-mail: ktzu2018@163.com

(MCDA) model and CSC v2.0 software was used to make a comprehensive clinical evaluation of Compound Xiatianwu Tablets from the “6 + 1” dimensions of safety, effectiveness, economy, innovation, suitability, accessibility and characteristics of traditional Chinese medicine, according to the *Guidelines for the Management of Comprehensive Clinical Evaluation of Pharmaceutical Products (trial version 2021)* and the *Standards of Clinical Comprehensive Evaluation Report of Chinese Patent Medicine*. **Results** According to the monitoring data of spontaneous reporting system (SRS) and literature reports, the main adverse reactions of Compound Xiatianwu Tablets were gastrointestinal reactions such as nausea, vomiting, abdominal pain and diarrhea, followed by skin and accessory damage such as rash and pruritus. Based on the existing research, it was considered that the risk was controllable and the safety was good, which was evaluated as grade B. The results of Meta-analysis showed that Compound Xiatianwu Tablets combined with conventional treatment was superior to conventional treatment alone in reducing erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), shortening joint tenderness time, morning stiffness time, improving joint swelling index and increasing apparent efficiency; However, there was no difference in improving grip strength with conventional treatment alone. Comprehensively investigate the effectiveness, evidence quality and clinical value, it was considered that the evidence had clinical significance and was evaluated as grade C. The results of pharmacoeconomic research showed that the minimum cost analysis method was used to find that the efficacy and adverse reactions of Compound Tianxiawu Tablets and Compound Fengshining Tablets (复方风湿宁片) were similar, but Compound Tianxiawu Tablets has a certain cost advantage. It was considered that Compound Tianxiawu Tablets has a good economic result in the treatment of rheumatoid arthritis. It can explain the relative economy according to the existing evidence, and was rated as grade B. In terms of innovation, Compound Tianxiawu Tablets takes local medicine Yujiang Xiatianwu (*Corydalis Decumbentis Rhizoma*) as the main drug, aiming at the main pathogenesis of rheumatoid arthritis, wind, cold, dampness, blood stasis and pain; There were also good innovative measures in the pharmaceutical industry and ensuring supply. The overall evaluation was innovative and rated as grade B. The results of the questionnaire showed that Compound Tianxiawu Tablets could meet the drug needs of clinical doctors and patients; The brochures, labels and other publicity materials are accurate and complete without exaggeration and misleading. The overall suitability was good, and the evaluation was grade B. Compared with the price of similar drugs, Compound Tianxiawu Tablets was cheap and sold in 28 provinces and cities across the country, but some medicinal materials were animal drugs and substitutes. Hospitals at all levels were equipped with relatively low equipment, with general availability and accessibility rated as grade B. Compound Tianxiawu Tablets was a modified prescription of Dahuoluodan (大活络丹), an ancient classic prescription, which has been cut on the basis of the original prescription; The compatibility of monarchs, ministers and envoys was rigorous. Aiming at the Chinese medicine etiology theory of “wind, cold and dampness are mixed, and the combination is arthralgia”, has its own uniqueness in the theory of traditional Chinese medicine (TCM); Yujiang *Corydalis Decumbentis Rhizoma* was a geographical indication product, and it was a representative local medicinal materials in Jiangxi, it had the prominent characteristics of TCM, and its characteristics of traditional Chinese medicine were rated as grade B. Based on the evidence evaluation results of “6 + 1” dimension of Compound Tianxiawu Tablets, the comprehensive evaluation of clinical value was B grade. **Conclusion** The clinical value of Compound Tianxiawu Tablets in the treatment of rheumatoid arthritis is good, and the characteristics of traditional Chinese medicine are prominent. It is suggested to convert it into the relevant policy results of basic clinical medication management according to the procedure.

Key words: Compound Tianxiawu Tablets; rheumatoid arthritis; clinical evidence; comprehensive clinical evaluation; multi criteria decision analysis

类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是一种以侵蚀性关节炎为主要临床表现的自身免疫性疾病, 可发生于任何年龄^[1-2]。RA 的发病机制目前尚不明确, 滑膜炎与血管翳的形成是其基本病理表现, 随着疾病的进展, 患者关节软骨和骨质都会遭到一定破坏, 最终导致关节畸形和功能丧失^[1,3-5], 严重者可并发肺部疾病^[6]、心血管疾病^[7]、神经系统疾病^[8]等。流行病学调查显示, RA 的全球发病率为 0.5%~1.0%^[9], 几乎见于世界范围所有地区和各民族^[10], 我国发病率为 0.42%^[11], 男女患病比率约

为 1:3^[10]。RA 具有反复发作性, 难以根治, 且具有较高的致残率, 严重影响人们的日常活动和生活质量, 让不少患者及家属产生悲观、焦虑、抑郁等消极心理。因此, 临床上对于该病的治疗尤为重要。

复方夏天无片是临床上治疗 RA 的良药, 其以夏天无为主药, 佐以人工麝香、乳香 (制)、蕲蛇、独活等 33 味中药, 针对 RA 风寒湿痹主要病机风、寒、湿、瘀、痛整体治疗, 具有祛风除湿、通筋活络、行血止痛的功效^[12-13]。现代中药药理研究证实, 复方夏天无片所含夏天无总碱的化学

成分原阿片碱、延胡索乙素、普鲁托品等，能够促进肾上腺糖皮质激素的合成和释放，具有解痉、活血止痛的功效^[14-15]。临床研究也表明^[14-22]，复方夏天无片联合常规治疗方案在降低血沉（erythrocyte sedimentation rate, ESR）、C 反应蛋白（C-reaction protein, CRP），缩短关节压痛时间、晨僵时间、改善关节肿胀指数和提高显效率方面优于单独常规治疗。

复方夏天无片在 RA 的治疗中发挥着重要作用，疗效显著，安全性好。本研究通过系统梳理复方夏天无片的安全性、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）的临床证据，综合评价其临床价值，为医疗机构药品遴选及合理用药提供相关参考。

1 资料与方法

1.1 临床综合评价模式构建

遵照国家卫生健康委发布的《药品临床综合评价管理指南（2021 年版试行）》^[23]及《中成药临床综合评价报告规范》^[24]，基于循证医学、临床流行病学、临床医学、循证药学、药物经济学、数理统计学、卫生技术评估等方法学安全性、有效性、经济性、创新性、适宜性、可及性及中医药特色“6+1”维度对复方夏天无片进行临床综合评价。评价的主要内容及数据来源如表 1 所示，其中文献及临床/基础研究主要来源于各类文献检索库及部分企业灰色文献；医药信息数据库以米内网、药智网为主；行业数据及调查数据主要为企业提供，所有数据来源截止日期至 2021 年 5 月。

表 1 评价内容及数据来源

Table 1 Evaluation dimension and data source

维度	主要内容	数据来源
安全性	自发呈报系统（spontaneous reporting system, SRS）数据、上市前和上市后安全性不良事件	SRS 报道、文献、临床/基础研究、指南、企业资料
有效性	主要、次要结局指标	文献、临床/基础研究、指南、企业资料
经济性	最小成本分析	文献、医药信息数据库、行业数据、企业资料
创新性	临床创新性、企业服务体系创新性、产业创新性	文献、企业资料
适宜性	医护及患者用药适宜性/中成药信息服务	文献、调查数据、访谈数据、企业资料
可及性	价格水平、可负担性、可获得性	文献、调查数据、访谈数据、医药信息数据库、企业资料
中医药特色	理论特色、人用经验	文献、企业资料

1.2 临床综合评价方法

采用定性和定量相结合的研究方式，采用循证医学等方法学，通过 135 位专家（包括政策及方法学、循证医学、经济学、数理统计、中医基础理论、药学、药理学、肾病、男科等领域）会议投票法获得框架中准则层、指标层赋予权重，运用多准则决策分析（multi criteria decision analysis, MCDA）^[25]模型对各维度进行度量，计算药品临床价值效用分数（0~1 分）。评价结果由好到差依次分为 A、B、C、D 4 个等级。

1.2.1 安全性 根据临床研究及接受治疗的人数、上市后出现的不良事件/不良反应（adverse drug reaction, ADR）以及非临床安全性研究资料等进行分析，从证据的充分性与已知风险 2 个方面开展评价。充分性分级根据现有研究类型是否能够充分明确药品风险进行分类；已知风险评价则根据严重

ADR 发生率、是否有与药品相关的死亡病例进行分级。

复方夏天无片上市后至今共收到 SRS 反馈的个例不良事件报告 191 例，其中重复报告病例 3 例，实际 188 例判定为与本药相关的 ADR，其中有 2 例严重 ADR，分别为皮疹、腹泻，其他均为一般 ADR，大多停药后自行痊愈或好转，无死亡病例。文献检索方面，未检索到复方夏天无片相关的安全性文献，但在多个有效性临床研究中，提到其 ADR 涉及到胃肠系统反应、皮肤及其附件损伤、肝胆系统损伤等，与 SRS 数据指向一致。除此之外，复方夏天无片上市前开展了急性毒性实验、长期毒性实验，上市后又重新开展了急性毒性实验和长期毒性实验，实验结果均未见明显毒性反应。

使用 CSCv 2.0 软件计算分数，按照等频离散化的原则进行分级评价，以证据的充分性为横坐标，

以已知风险为纵坐标,构建象限系进行安全性评级。

1.2.2 有效性 采用 Meta 分析和其他临床研究数据的方法进行分析。检索中文数据库:中国知网(CNKI)、万方数据库(Wanfang)、维普资讯中文科技期刊数据库(VIP)、中国生物医学数据库(SinoMed)、中国临床试验注册中心网站;外文数据库:PubMed、Cochrane Library、EMbase、Web of Science、clinicaltrials.gov。中文检索词以“复方夏天无片 AND 类风湿性关节炎”为主,同时检索学位论文、会议论文等灰色文献,并向企业索要相关未发表研究结果;英文检索词用“Compound Xiatianwu Tablets”“rheumatoid arthritis”“Caplan Syndrome”“Felty Syndrome”“rheumatoid nodule”“rheumatoid vasculitis”“Sjogren's Syndrome”“Still's Disease, Adult-Onset”,并结合数据库的各自特征进行主题词联合自由词的综合检索,检索期限为自建库起至 2021 年 5 月。

纳入标准:研究类型为随机对照试验,且不受语种及发表限制。研究对象符合 RA 的诊断标准。主要结局指标为实验室指标 CRP、ESR,次要结局指标为临床观察指标(握力、晨僵时间、关节肿胀指数、关节压痛指数)、显效率和不良反应。显效标准为临床症状、体征及实验室指标改善 $\geq 75\%$ 。干预措施:试验组为在对照组的基础上加用复方夏天无片,对照组为常规治疗(包括布洛芬 0.9 g、甲氨蝶呤 15 mg/周+叶酸片 30 mg、美洛昔康+甲氨蝶呤、对症、支持治疗+芬必得胶囊 0.6 g、上中下通用痛风汤 1 剂/d、甲氨蝶呤 10~15 mg/周+扶他林、甲氨蝶呤 10 mg/周、来氟米特 10 mg+柳氮磺吡啶 2.0 g+塞来昔布 0.4 g、来氟米特 50 mg 或 20 mg),且不用复方夏天无片,用药剂量和疗程不限。

排除标准:研究数据有严重错误,无法获取全文,用药途径为非口服途径,干预措施中存在其他中药(如中成药、中药提取物注射液、汤药)及针灸、耳穴、推拿等中医手段作为辅助治疗的文献均给予排除。重复发表的文献保留第 1 篇,数据重复的文献保留数据最全的 1 篇。

有效性维度的评价,从证据质量和证据价值 2 个方面进行评价,证据质量按照 GRADE 体系进行评价。证据价值评价按照 PICO 原则来衡量,因 P(疾病/证候/人群)已确定,因此从 I(干预措施)、C(对照措施)、O(结局指标)3 个指标的重要性来评价。其综合评价采用加权乘积模型(weighted

product model, WPM),运用 CSCv 2.0 计算证据价值的效用分数后,按照等频离散化的原则进行分级评价。以证据价值为横坐标,证据质量为纵坐标,构建象限系进行有效性评级。

1.2.3 经济性 主要通过经济学证据质量评价和价值评价 2 个方面来体现。质量评价通过经济学评价清单(critical appraisal skills programme, CASP)^[26]来进行评价。CASP 清单是英国牛津循证医学中心文献严格评价项目(改编自 Drummond 等的 10 条卫生经济学评价标准)。其从经济学评价是否有效、成本结果测量评估、研究结果是否有助于当地人购买服务给出评选条目。清单包括 3 部分、12 个条目。

价值评价方面基于 2016 年 1 项由研究者发起的对比复方夏天无片和复方风湿宁片治疗 RA 的经济性研究进行评价^[27],依据研究结果中是否能够提供成本节约证据、节约社会总成本、减少医疗卫生资源消耗进行经济学结果评价。

综合经济学证据质量评价和价值评价,采用等频离散化法则,运用 CSC v2.0 软件计算复方夏天无片的经济性标准化效用分数并评级。

1.2.4 创新性 创新性评价设置 3 个一级指标,即临床创新性、企业服务体系创新性、产业创新性,每个一级指标下设置数目不等的二级指标,共 18 个。根据等频离散化法则,运用 CSC v2.0 软件计算创新性得分并评级。

1.2.5 适宜性 主要从医护及患者临床使用情况及中成药信息服务评价 2 个角度开展,数据来源于专家咨询、问卷调查及企业提供资料等。调查问卷方面,从医护人员的角度,重点评价复方夏天无片配制和给药难易度、不良反应救治难易程度、个体化方案、技术和管理要求、政策和宣传促销 5 个方面;从患者的角度,重点评价药品特性和用法是否方便、安全性和经济性是否影响用药意愿、药品信息是否对用药产生影响、供应与储运是否方便用药 4 个方面。根据问卷调查结果及专家意见对等级资料赋分,依据等频离散化法则,采用 CSC v2.0 软件计算适宜性得分并评级。

1.2.6 可及性 基于 WHO/HAI 标准调查法^[28-29],从药品价格水平、可获得性、可负担性 3 个方面展开评价。通过查询米内网、药智网并结合调查数据获得药品价格水平,评价时采用用药频度(defined daily dose system, DDDs)排序法、金额排序法、限定日费用(daily drug cost, DDC)法对评价药品的

价格与同类中成药进行对比分析。

可负担性方面,采用国家统计局数据 2020 年全国居民人均可支配收入中位数作为可负担性的关键变量,采用药品日治疗费用及占可支配收入比例进行评价。

可获得性评价从药品产能是否满足大范围供应、销售范围是否广泛;能够提供该药品的机构占同级医院的比例;剂型和运输、贮藏要求是否适合基层;药材资源是否丰富、具有可持续性;是否涉及动物药材,是否有人工代用品或替代品,是否有开处方或购买的限制;是否短缺,是否有季节性供应特点,是否因产地限制而影响及时获得等方面评价。

药品的可及性从药品价格水平、可负担性和可获得性 3 个方面评价,依据等频离散化法则,采用 CSC v2.0 软件计算可及性得分并评级。

1.2.7 中医药特色 从药品包含的中医药基础理论、积累的人用经验、开展的临床试验情况进行定性评价。评级原则参考该药是否来源于经典名方或民族药、是否发表较多例数的真实世界研究或者是否发挥了中医辨证论治的优势。

2 结果

2.1 安全性

证据充分性方面,复方夏天无片已开展的研究类型有 SRS 数据分析、文献研究、非临床安全性研究。

已知风险方面,复方夏天无片未发现与药品相关的病死病例;自上市以来,未发现用药差错和事故,也未发生产品召回事件。SRS 数据累计收到 2 例严重 ADR,为皮疹和腹泻,给予对症治疗后好转,预后较好。通过对 SRS 数据分析可知复方夏天无片已知风险较小。

以证据的充分性为横坐标,已知风险为纵坐标,构建象限系,见图 1。对证据充分性等级、已知风险等级进行赋分值,计算安全性标准化效用分数为 0.38 分,落在蓝色区域(风险较可控,安全性较好),评为 B 级。复方夏天无片基于现有研究,风险可控、安全性较好。

2.2 有效性

系统评价方面,共筛选 9 篇^[15-22]文献。Meta 分析结果显示,复方夏天无片联合常规方案在降低 ESR、CRP,缩短关节压痛时间、晨僵时间,改善关节肿胀指数和提高显效率方面优于单独常规治疗;但在改善握力方面与单独常规治疗无差异。具体情

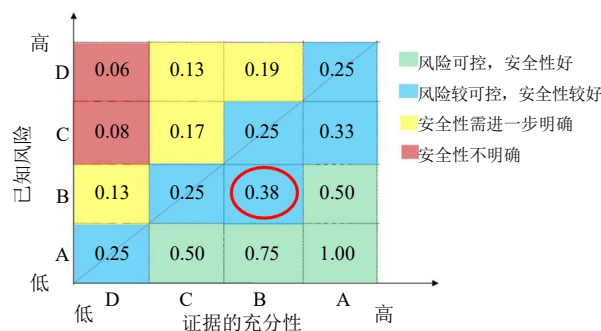


图 1 安全性风险-证据矩阵

Fig. 1 Security risk-evidence matrix

况见表 2。

证据质量评价方面,对复方夏天无片治疗 RA 的系统评价与 Meta 分析进行证据评价,评价为 C 级。证据价值评价方面,按照 PICO 原则,运用中成药临床证据和价值评估软件 CSCv 2.0 计算证据价值的效用分数后,按照等频离散化的原则进行分级评价。

取有效性证据质量和证据价值最高的 PICO 做象限图,根据有效性证据质量和证据价值等级赋值,有效性标准化效用分数为 0.38 分,按照等频离散化的原则,落在黄色区域(图 2),对应有效性评为 C 级,即有疗效证据,证据有临床意义。

2.3 经济性

复方夏天无片 36 片包装 26.01 元/盒,42 片包装 26.81 元/盒。根据说明书服用方法,每次 2 片,3 次/d,复方夏天无片日均费用为 3.83 元。3 个月为 1 个疗程,疗程费用为 344.70 元,价格较便宜。

2016 年,一项由研究者发起的研究对比了复方夏天无片和复方风湿宁片治疗 RA 的经济性^[27]。共纳入 10 篇文献,采用最小成本法进行分析。药物经济学结果显示,复方夏天无片与复方风湿宁片疗效相近,不良反应相仿,经计算差异无统计学意义,但复方夏天无片的平均治疗成本明显低于复方风湿宁片,具有一定的成本优势。具体情况如表 3 所示。

质量评价方面,通过计算 CASP 清单中 12 个条目得分的均值对其进行质量评价。价值评价方面,比较复方夏天无片和复方风湿宁片的直接医疗成本,认为复方夏天无片成本更低,因而经济性更好。

综合经济学质量评价和价值评价结果,将二者得分加权求和计算得经济性标准化效用分数为 0.56 分,评价经济性评为 B 级,即经济性结果较好,证

表 2 复方夏天无片治疗 RA 的 GRADE 证据概要

Table 2 Summary of GRADE evidence of Compound Xiaxiawu Tablets in treatment of RA

研究结局	干预措施	RCTs/ 项	质量评价					相对效应量	P 值	GRADE 分级
			局限性	不一致性	间接性	不精确性	发表偏倚			
CRP	复方夏天无片+CT vs CT	2	严重	不严重	不严重	严重	无 ^c	MD=-25.34, 95%CI [-28.57, -22.11]	<0.000 01	B
	复方夏天无片+CT vs 其他 化学药+CT	2	严重	不严重	不严重	严重	无	MD=-2.40, 95%CI [-13.60, 8.80]	0.67	D
ESR	复方夏天无片+CT vs CT	2	严重	不严重	不严重	严重	无	MD=-10.94, 95%CI [-15.97, -5.92]	<0.000 1	B
	复方夏天无片+CT vs 其他 化学药+CT	2	严重	不严重	不严重	严重	无	MD=-4.02, 95%CI [-13.97, 5.93]	0.43	D
握力	复方夏天无片+CT vs CT	2	严重	严重	不严重	严重	无	MD=21.10, 95%CI [-10.76, 52.95]	0.19	D
晨僵时间	复方夏天无片+CT vs CT	2	严重	不严重	不严重	严重	无	MD=-12.53, 95%CI [-22.14, -2.93]	0.01	C
	复方夏天无片+CT vs 其他 化学药+CT	1	严重	严重	不严重	严重	无	MD=-8.60, 95%CI [-21.48, 4.28]	0.19	D
关节压痛 指数	复方夏天无片+CT vs CT	2	严重	不严重	不严重	严重	无	MD=-3.43, 95%CI [-5.76, -1.10]	0.004	C
	复方夏天无片+CT vs 其他 化学药+CT	1	严重	严重	不严重	严重	无	MD=-7.00, 95%CI [-10.65, -3.35]	0.000 2	C
关节肿胀 指数	复方夏天无片+CT vs CT	2	严重	不严重	不严重	严重	无	MD=-2.58, 95%CI [-4.43, -0.72]	0.007	C
	复方夏天无片+CT vs 其他 化学药+CT	1	严重	严重	不严重	严重	无	MD=-2.20, 95%CI [-5.14, 0.74]	0.14	D
显效率	复方夏天无片+CT vs CT	2	严重	不严重	不严重	严重	无	MD=2.43, 95%CI [1.50, 3.94]	0.000 3	C
	复方夏天无片+CT vs 其他 化学药+CT	4	严重	不严重	不严重	严重	无	MD=1.40, 95%CI [1.07, 1.84]	0.01	C
	复方夏天无片 vs CT	1	严重	不严重	不严重	严重	无	MD=1.19, 95%CI [0.80, 1.87]	0.39	D

CT-布洛芬 0.9 g、甲氨蝶呤 15 mg·周⁻¹+叶酸片 30 mg、美洛昔康+甲氨蝶呤、对症、支持治疗+芬必得胶囊 0.6 g、上中下通用痛风汤 1 剂·d⁻¹、甲氨蝶呤 10~15 mg·周⁻¹+扶他林、甲氨蝶呤 10 mg·周⁻¹、来氟米特 10 mg+柳氮磺吡啶 2.0 g+塞来昔布 0.4 g、来氟米特 50 mg 或 20 mg
CT-ibuprofen 0.9 g, methotrexate 15 mg per week + folic acid 30 mg, meloxicam + methotrexate, symptomatic and supportive treatment + Fenbid capsule 0.6 g, upper, middle and lower gout decoction 1 dose·d⁻¹, methotrexate 10—15 mg per week + voltaren, methotrexate 10 mg per week, leflunomide 10 mg + sulfasalazine 2.0 g + celecoxib 0.4 g, leflunomide 50 mg or 20 mg

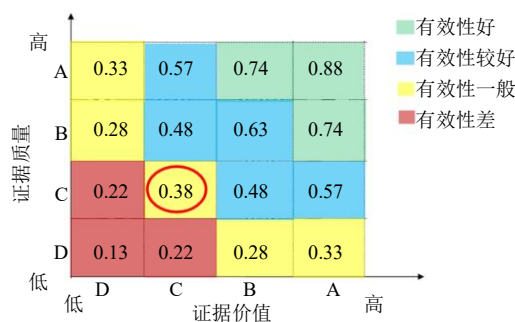


图 2 有效性风险-证据矩阵

Fig. 2 Effectiveness risk-evidence matrix

据报告比较充分、结果较明确。

2.4 创新性

临床创新性方面,复方夏天无片仿《兰台轨范》

表 3 复方夏天无片和复方风湿宁片治疗 RA 的疗效及成本比较

Table 3 Comparison of efficacy and cost between Compound Xiatianwu Tablets and Compound Fengshining Tablets in treatment of RA

药品	n/例	有效 率/%	不良事件 发生率/%	平均治疗 成本/元
复方夏天无片	153	85	2.6	154.40
复方风湿宁片	1291	84	1.7	596.75
P 值		>	>0.05	

中大活络丹组方规制,由夏天无、夏天无总碱、制草乌、人工麝香等 33 味中药组成,减去八珍汤之补益气血之功,功专祛邪,具有祛风逐湿、舒筋活络、行血止痛之功效,用于 RA 的治疗,提供针对风寒

湿痹风、寒、湿、瘀、痛主要病理环节的整体解决方案。

企业服务体系创新上, 保证药材供应方面, 实施了“夏天无药材 GAP 种植研究及产业化”; 保障基层配备方面, 公司在药品包装及说明书上注明了联系电话, 并在微信开通了“天施康中药”公众号, 销售部设有市场支持人员; 保障药品安全有效方面, 企业设置 400 联络电话, 方便收集、分析客户反馈的信息, 设立药物警戒的独立部门, 及时发现预警信号, 第一时间采取相应的风险管理措施。

产业创新方面, 公司与国内重点大学进行合作, 创新制药工艺及生产工艺, 已获得国家发明专利授权 50 余项, 实用新型及外观设计专利授权 60 余项。

同时企业注重管理模式创新及市场营销创新, 入驻京东平台、阿里平台, 在原有的线下药店的基础上铺开互联网渠道, 为消费者提供专业的疾病防治、患者养护等内容, 使企业与消费者更加靠近, 增强了品牌竞争力。

结合复方夏天无临床创新性、企业服务体系创新性及产业创新性信息, 通过创新性指标评价方法, 计算得出创新性标准化效用分数为 0.59 分, 评为 B 级, 创新性较好。

2.5 适宜性

共调查医护人员 105 人, 全部具有药品使用经验, 医护人员具体情况如图 3 所示。共调查患者 100 人, 全部具有服药经验, 患者具体情况如图 4 所示。

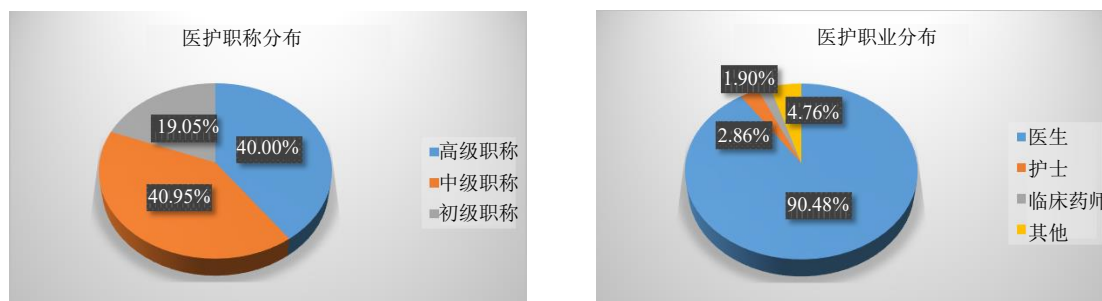


图 3 医护职称及职业分布

Fig. 3 Professional title and occupation distribution of medical staff

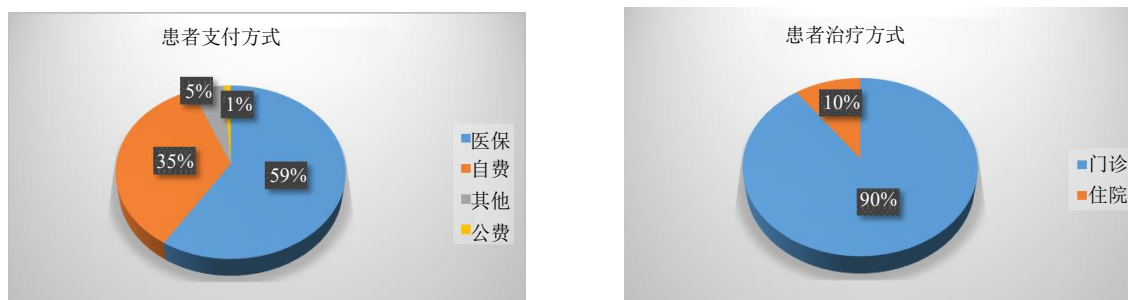


图 4 患者支付方式及治疗方式分布

Fig. 4 Payment method and treatment method distribution of patient

调查显示, 从医生角度来讲, 技术与管理要求、ADR 救治难易、个体化方案方面均有好的适宜性。从患者角度来看, 方便使用、安全性和经济性是否影响用药、供应与贮运是否方便方面也均有较好的适宜性。医护及患者问卷调查情况汇总见表 4。

中成药信息服务方面, 复方夏天无片说明书、标签、包装信息规范, 特殊标识完善, 语言表述恰当, 信息齐全, 符合国家标准的规定; 产品推广资料、官方网站和中成药广告的信息准确、完整, 表

述规范, 从现有资料来看, 无夸大、误导的情况。

综合药品技术特点和适宜性问卷等各领域的得分情况, 计算得复方夏天无适宜性效用分数为 0.80 分, 评为 B 级, 表明适宜性较好, 可基本满足临床用药需求。

2.6 可及性

复方夏天无片城镇居民可负担性为 0.73%, 农村居民可负担性为 2.90%, 说明复方夏天无片对城镇和农村居民的可负担性好, 城镇居民比农村居民

表 4 医生及患者问卷调查情况汇总

Table 4 Summary of questionnaire survey of doctors and patients

对象	角度	评级
医护人员适宜性	配制及给药方便度	B
	技术与管理要求	A
	ADR 救治难易	A
	个体化方案	A
	政策与宣传促销	B
患者的适宜性	药品特性与用法	B
	安全性和经济性影响	B
	药品信息影响	C
	供应与贮运方便度	B

的经济负担较小。

复方夏天无片在全国 28 个省级行政区销售;根据销售量估算每年接受治疗的人数为 9.34 万人次;其产能 15 亿片/年,对全国 75 家抽样医院品种配备比的调查显示,复方夏天无片三级医院配备比为 8.86%,抽样的二级医院和一级医院未配备。部分药材为动物药,可获得性一般。

综合药品价格水平、可获得性、可负担性 3 个方面的情况,计算复方夏天无片可及性标准化效用分数为 0.73 分,评为 B 级,表明可及性较好。

2.7 中医药特色

复方夏天无片源自经典名方大活络丹,临床主要用于 RA 邪实为主的患者,其主药夏天无为江西地方特色中药材,余江夏天无为地理标志产品,全方 33 味药,“君、臣、佐、使”配伍严谨,针对“风寒湿三气杂至合而为病”的中医病因理论组方,在中医药理论方面有独特之处。人用经验方面,大活络丹自清初问世以来,至今已传承 300 余年,一直以成方制剂的形式服务患者,是中医药治疗中风瘫痪、痹证、胸痹心痛等之良药。根据评价原则,中医药特色评为 B 级,表明中医药特色较突出。

2.8 临床综合评价

根据有效性、安全性、经济性、创新性、适宜性、可及性、中医药特色“6+1”维度评价结果,将各维度得分标准化后绘制雷达图,见图 5。采用中成药临床价值综合评价 MCDA 模型算法和专家投票得出的各维度权重,加权求和计算复方夏天无片的临床价值分数。通过 CSCv 2.0 软件计算复方夏

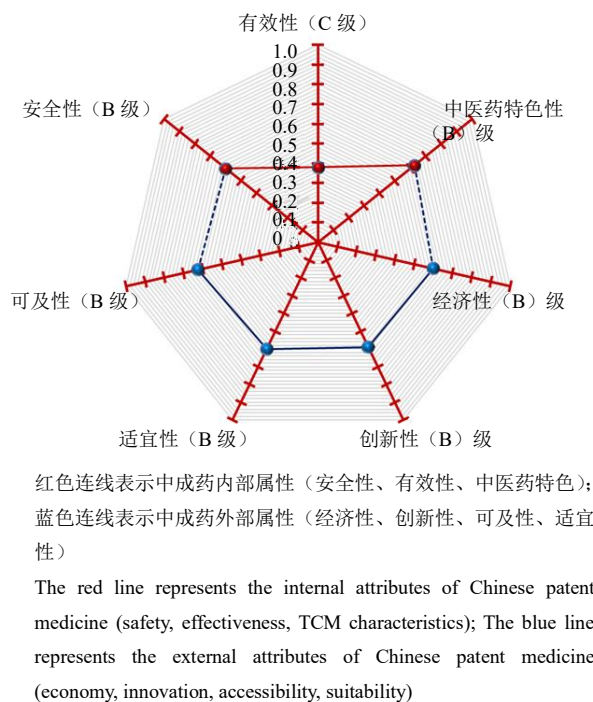


图 5 复方夏天无片“6+1”维度临床价值示意图

Fig. 5 Schematic diagram of “6 + 1” dimension clinical value of Compound Xiatianwu Tablets

天无片的临床价值为 0.5302 分,根据《药品临床综合评价管理指南(2021 年版试行)》结果应用转化,分为 A、B、C、D 4 类,本研究按照等距离散化原则将价值效用分数(0~1 分)划分为 A 类 [1, 0.75) 分、B 类 [0.75, 0.5) 分、C 类 [0.5, 0.25) 分、D 类 [0.25, 0] 分。根据评价标准,复方夏天无片临床综合评价为 B 类,即临床价值较好,中医药特色较突出。

3 讨论

药品临床综合评价能够促进药品回归临床价值,基于中医药理论对于中成药开展临床综合评价,既是中成药合理应用的保障,也是中成药政策准入、定价、采购、报销等的重要支撑,是中成药全生命周期评价的需要,也是建立中成药药物再注册制度不可或缺的重要环节。

本研究遵循 2021 年国家卫生健康委发布的《药品临床综合评价管理指南(2021 年版试行)》相关法规要求,充分运用卫生技术评估方法等多学科工具,从安全性、有效性、经济性、创新性、适宜性、可及性、中医药特色“6+1”个维度对复方夏天无片进行多角度、多方面的临床价值评估,结果表明复方夏天无片临床价值较好,该评价结果能够为临床合理用药、基本药物目录准入等提供有价值的参考。

研究结果显示,复方夏天无片风险可控,安全性较好;有效性研究显示,复方夏天无片联合常规方案在降低 ESR、CRP,缩短关节压痛时间、晨僵时间,改善关节肿胀指数和提高显效率方面优于单独常规治疗,但在改善握力方面与单独常规治疗无差异,证据有临床意义;经济学评价显示复方夏天无片比复方风湿宁片具有成本优势,更具有经济性;复方夏天无片对临床医生、护士、药师以及使用本药品的患者具有较好的适宜性,信息服务评价结果较好,可基本满足临床用药需求。复方夏天无片限定日费用占治疗城镇居民可支配收入中位数的 0.73%,占农村居民可支配收入中位数的 2.90%,可及性总体评价较好。复方夏天无片是古代经典名方大活络丹的改制方,针对“风寒湿三气杂至,合而为痹”的中医病因理论组方,在中医药理论方面有独特之处;其主药余江夏天无是地理标志产品,为江西代表性地方药材,评价为中医药特色较突出。

本研究也具有局限性,如有效性评价中,Meta 分析所纳入文献量较少,缺乏大样本、高质量的随机对照试验或真实世界研究,证据质量不强;在可及性评价中,本研究中可获得性评价选取的医院为抽样调查所得,未能代表全国范围内各医院的药品配备率,缺乏一定代表性;在指标赋权方面,研究采用专家投票法获得权重,具有一定的主观性,缺乏对指标客观赋权的应用。然而,药品的临床综合评价是与时俱进的,后续会随着大样本、高质量临床证据的出现、获取医疗信息方式的进步进一步更新评价结果。

4 结论

经评价,复方夏天无片治疗 RA 临床价值较好,中医药特色较突出,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。

编写专家组(按姓氏笔画排列):支英杰(中国中医科学院中医临床基础医学研究所)、边永君(中国中医科学院广安门医院)、田金徽(兰州大学基础医学院)、李素云(河南中医药大学第一附属医院)、李平(中日友好医院)、李振吉(世界中医药学会联合会)、李楠(北京大学医学部第三医院)、李雪迎(北京大学第一医院)、闫博华(成都中医药大学附属医院)、张冰(北京中医药大学)、张洪春(中日友好医院)、陈薇(北京中医药大学循证医学中心)、苗青(中国中医科学院西苑医院)、赵海滨(北京中医药大学东方医院)、赵德喜(长春中医药大学附属医院)、姚卫海(首都医科大学附属北京中医医院)、曹俊岭(北京中医药大学东方

医院)、盖国忠(中国中医科学院中医临床基础医学研究所)、雷燕(中国中医科学院医学实验中心)、蔡少青(北京大学药学院)、潘平(世界中医药学会联合会)。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 徐愿,罗静,韩曼,等. 中医药治疗风湿免疫领域临床优势病种的探讨 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(9): 198-204.
- [2] Boissier M C, Biton J, Semerano L, et al. Origins of rheumatoid arthritis [J]. *Joint Bone Spine*, 2020, 87(4): 301-306.
- [3] 于昊新,戴思思,费秀丽,等. 消痹散熏洗联合药膏贴敷治疗寒湿痹阻型类风湿性关节炎临床观察 [J]. 药物流行病学杂志, 2022, 31(4): 227-231.
- [4] 赵荣. 托法替布联合甲氨蝶呤治疗类风湿性关节炎的临床疗效与安全性评价 [J]. 现代医学与健康研究电子杂志, 2022, 6(3): 43-45.
- [5] 李云,高文昌. 雷公藤多苷联合氨甲蝶呤对类风湿性关节炎患者的临床观察 [J]. 中国医药指南, 2022, 20(6): 61-64, 68.
- [6] Doyle T J, Lee J S, Dellaripa P F, et al. A roadmap to promote clinical and translational research in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease [J]. *Chest*, 2014, 145(3): 454-463.
- [7] 高超,吴雪,徐安琪,等. 类风湿关节炎患者运动干预的最佳证据总结 [J]. 解放军护理杂志, 2020, 37(10): 43-47.
- [8] 王尧,左智炜,石颖,等. 类风湿关节炎患者皮层形态改变与认知损害的相关性分析 [J]. 第三军医大学学报, 2018, 40(5): 426-430.
- [9] 苏雨荷,王刚,文振华,等. 类风湿关节炎的发病机制及药物治疗研究进展 [J]. 西北药学杂志, 2021, 36(5): 857-862.
- [10] 姜泉. 国际中医临床实践指南 类风湿关节炎 (2019-10-11) [J]. 世界中医药, 2020, 15(20): 3160-3168.
- [11] 曾小峰,朱松林,谭爱春,等. 我国类风湿关节炎疾病负担和生存质量研究的系统评价 [J]. 中国循证医学杂志, 2013, 13(3): 300-307.
- [12] 马瑞瑞,余陈欢,于晶晶,等. 复方夏天无片治疗类风湿性关节炎的实验研究 [J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(9): 1043-1048.
- [13] 徐卫国,靳利军. 复方夏天无片的临床应用简述 [J]. 中国药业, 2008, 17(18): 63.
- [14] 蒋薇,陈刚. 复方夏天无片联合来氟米特治疗类风湿性关节炎疗效观察 [J]. 新中医, 2014, 46(10): 121-123.
- [15] 薛静,张松照,王巧宏,等. 复方夏天无+甲氨蝶呤:中西医结合治疗类风湿关节炎的首选配伍 [J]. 中国处方药, 2009, 7(3): 85.

- [16] 李晓强, 曹玲. 复方夏天无片辅助治疗类风湿关节炎的临床观察 [J]. 中国实用医药, 2008, 3(19): 106.
- [17] 于首元, 于兆安. 复方夏天无片治疗活动期类风湿性关节炎 120 例临床观察 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(6): 899-901.
- [18] 赵书山, 王健. 复方夏天无联合甲氨喋呤治疗类风湿性关节炎的短期临床观察 [J]. 中国中药杂志, 2012, 37(23): 3664-3666.
- [19] 白海涛. 复方夏天无片配合痛风汤治疗类风湿性关节炎 50 例 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2008, 6(6): 622-623.
- [20] 万青平. 复方夏天无片口服治疗风湿性关节炎疗效观察 [J]. 中国实用乡村医生杂志, 2008(1): 28.
- [21] 于伟田, 李兆宏, 王景明. 复方夏天无片治疗风湿性关节炎 43 例临床观察 [J]. 中国中医药科技, 2007, 14(6): 449.
- [22] 俞钟明. 复方夏天无片与甲氨喋呤联合治疗类风湿性关节炎 32 例 [A] // 浙江医学会 2007 年风湿病年会论文汇编 [C]. 杭州: 浙江医学会, 2007: 49.
- [23] 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) [2021-08-30]. <http://www.nhc.gov.cn/cms-search/xxgk/getManuscriptXxgk.htm?id=532e20800a47415d84adf3797b0f4869>.
- [24] 张强, 王志飞, 谢雁鸣, 等. 中成药临床综合评价报告规范 [J]. 中国中药杂志, 2021, 46(23): 6062-6067.
- [25] 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.
- [26] Sanders G D, Neumann P J, Basu A, *et al.* Recommendations for conduct, methodological practices, and reporting of cost-effectiveness analyses: Second panel on cost-effectiveness in health and medicine [J]. *JAMA*, 2016, 316(10): 1093-1103.
- [27] 李显文, 荣超, 伍玲. 复方夏天无片治疗(类)风湿性关节炎的药物经济学评价 [J]. 国外医学卫生经济分册, 2016, 33(1): 31-33.
- [28] 刘昉, 李翠翠, 马健, 等. 基层用药公平可及性评价研究 [J]. 卫生经济研究, 2018(4): 46-47.
- [29] World Health Organization, Health Action International (2008). Measuring medicine prices, availability, affordability and price components (2nd edition) [EB/OL]. (2012-07-12) [2021-07-28]. <http://www.haiweb.org/micineprices/man?ual/documents>.

[责任编辑 潘明佳]