

· 临床试验方法学 ·

系统评价方法在中成药上市后再研究评价中的应用误区及反思

张晓雨¹ 李 敏¹ 邱瑞瑾¹ 杨欣宇¹ 刘 硕¹ 张 琴¹ 李承羽¹ 陈诗琪¹ 陈 静² 商洪才¹

摘要 开展药品上市后再评价研究是保证药品质量安全,促进药品合理应用,完善医疗卫生保障的必要措施,已成为药品监管的重要部分。目前中成药存在品种繁多、应用宽泛、质量可控性较差等问题,更需要进行上市后再评价研究,其中系统评价方法因代表最高级别证据而备受关注。本文分析了中成药系统评价应用中的误区以及系统评价质量偏低的现状,指出需要审慎对待系统评价结论,并讨论了系统评价方法在当前实践中应发挥的作用,为提高证据质量,推进中成药上市后再评价研究提出建议。

关键词 中成药;上市后评价;系统评价;方法学

The Role of Systematic Review in Current Practice of Post-marketing Evaluation for Chinese Patent Medicine: Misunderstanding and Rethinking ZHANG Xiao-yu¹, LI Min¹, QIU Rui-jin¹, YANG Xin-yu¹, LIU Shuo¹, ZHANG Qin¹, LI Cheng-yu¹, CHEN Shi-qi¹, CHEN Jing², and SHANG Hong-cai¹ 1 Key Laboratory of Chinese Internal Medicine, Ministry of Education, Dongzhimen Hospital Affiliated to Beijing University of Chinese Medicine, Beijing (100700); 2 Baokang Hospital Affiliated to Tianjin University of Chinese Medicine, Tianjin (300193)

ABSTRACT Post-marketing evaluation is to ensure drug safety and quality, promote rationale drug application. As a necessary step in healthcare improvement, it has become an important part of drug surveillance. At present various kinds, extensive application, and poorer quality control exist in Chinese patent medicines. So post-marketing evaluation is more urgent. Of them, systematic review representing the highest grade of evidence has attracted much attention. Wronged points in systematic review were analyzed in this paper. Lower qualities of systematic reviews on Chinese patent medicines were also analyzed. Conclusions from systematic review must be treated cautiously. The roles of systematic review in current practice were studied. Authors also raised advice on post-marketing evaluation of Chinese patent medicines to elevate evidence quality.

KEYWORDS Chinese patent medicine; post-marketing evaluation; systematic review; methodology

中成药临床应用日益广泛,为满足临床用药需要,推动中医药产业创新升级,2016年2月14日国务院常务会议提出在国家基本药品目录中增加中成药品种数量。然而仅在2012年《国家基本药物目录》收录的203种中成药中,就涉及上市药品13 772种,包括18种

制剂类型^[1]。中成药品种数量众多,剂型多样,个性不突出^[2]越来越成为阻碍中医药产业发展的问题。此外,中成药在应用过程中还存在用药人群盲目扩大,药物联用不良反应以及临床定位不准导致不合理用药等情况,故须对上市后中成药进行再评价。国家迄今已出台一系列相关法律及指导原则,探索适宜的管理规范及技术体系^[3],规定5年一次再注册批文,督促对上市后中成药开展再评价工作。

1 系统评价方法对中成药上市后再评价的意义
中成药上市后再评价是对中成药产品的二次开发,不仅有助于提升药品质量,保证用药安全,还有利于突破低水平重复、创新研发不足的产业发展瓶颈。而系统评价方法可以从有效性、安全性及经济性等多

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No. 81273935, No. 81430098)

作者单位:1.北京中医药大学东直门医院中医内科学教育部和北京市重点实验室(北京 100700);2.天津中医药大学附属保康医院(天津 300193)

通讯作者:商洪才, Tel: 010 - 84012510, E-mail: shanghongcai@foxmail.com

DOI: 10. 7661/j. cjim. 20170623. 137

方面对上市后药品进行综合评价,通过收集当前最全面的临床应用及研究进展文献资料,得出最佳结论,并作为现有最高级别证据,在药品上市后再评价中处于基础和关键地位^[4]。不仅如此,系统评价方法提供了具有针对性的临床研究基线资料,在确定中成药临床定位的方法步骤上可发挥先导作用^[5]。

2 系统评价方法在中成药上市后再评价应用中的误区

高质量的系统评价是医生、研究者、政策制定者以及消费者决策的最佳证据^[6]。在欧美国家,系统评价结论在卫生决策中应用非常普遍,以至于需要对综合证据进行快速回顾(rapid reviews, RR)^[7]。系统评价方法因其能提供可直接应用的高级别证据,而在中成药再评价中备受推崇。于是近年来在中药评价领域产生了大量系统评价文献,内容涵盖多病种中药治疗,包括中药药理、中药安全性及成本效益等方面。然而在调查结论引证情况时发现,中医药系统评价虽然文献数量众多,但引证利用较少^[8]。因为目前中医药临床试验及系统评价研究质量的普遍不足,尚不允许我们将系统评价所得结论直接进行转化应用。

3 中医药系统评价结论难以直接转化应用的原因

3.1 原始文献质量普遍偏低

3.1.1 疗效评价 以疗效评价为目的的系统评价研究,主要以随机对照试验为原始证据来源。而 Miao J 等^[9]在 PubMed 与 Cochrane Library 上检索 1999—2009 年中医类系统综述,在纳入的 31 篇文献中,几乎所有系统综述的局限性均为纳入的随机对照试验质量低下,尚不能得到确切结论,需要设计严谨、大样本、多中心临床试验证实。系统评价是基于文献的二次研究,故在随机对照试验设计的合理性、实施的可靠性、结果的真实性都不能有效保证的情况下,以随机对照试验为基础的系统评价结果也必定会大打折扣,故在引用其结论时需要谨慎对待。

3.1.2 安全性评价 以药物不良反应评价为目的的观察性研究系统评价,多是在回顾性调查研究的基础上进行分析。孙利昆等^[10]评价 2000—2015 年回顾性中药(中药饮片、中成药)不良反应研究情况,方法学评价结果显示纳入的 40 篇文献质量普遍不高,主要涉及问题有缺少对照的选择确定,缺少对基线可比性、暴露因素确定及无应答率情况的描述等。

3.1.3 经济学评价 近年来对药物经济学研究越来越重视,但是有关中药药物经济学方面的探索研究仍然偏少,孙晓等^[11]检索 2014 年以前国内中药药

物经济学评价文献,共纳入文献 50 篇,但研究质量状况总体偏低,主要问题有成本测算、指标观察标准不一导致可比性较差,研究时限较短,不能突显中药的简便廉验等。此外,缺少第三方监管的企业自测研究数据,其科学性、公正性不能有效保证,也难以作为卫生行政决策依据,权衡药品临床价值和风险效益。

3.2 系统评价质量有待提高

随着中医药领域系统评价、Meta 分析文章的不断发表,多项研究将焦点聚集于系统评价本身的方法质量和报告质量上。系统评价再评价研究显示,系统评价整体质量普遍较低,在文献检索方法、文献筛选、数据提取与合并分析等关键环节,存在方法质量控制和报告不充分、不正确的问题^[12,13],评价结果甚至存在相互矛盾的情况,以至于难以提供有价值、可供决策的证据,这也是中医药系统评价结论被引证较少、难以推广的重要原因。

低质量的系统评价、Meta 分析泛滥会产生误导性结论,针对这种情况,斯坦福大学 John Ioannidis 认为“一篇最具影响力的文献综述出错,其危害比许多无关紧要的研究出错更严重”^[14]。因此,面对中医药系统评价质量普遍偏低的现状,更应该审慎对待系统评价结论,避免对中成药评价造成误导。

4 系统评价方法在目前中药上市后再评价实践中的作用

目前临床研究及系统评价在设计、报告以及实施质量方面的问题,一定程度上制约了系统评价证据的形成。那么,当前应如何发挥系统评价在中成药上市后再评价中的作用?笔者认为,在系统评价结论无法直接转化利用的情况下,为临床试验提供改进建议等隐形证据,为进一步研究提出新的问题与方向,是当前系统评价方法在中成药上市后再评价实践中应当发挥的主要作用。受到一些中成药产品成功案例的激励,许多企业开始投入大量的人力、物力、财力开展中成药上市后大样本临床研究,但由于盲目照搬模式,研究所得结果常存在很多问题,如结果与预期不一致、缺乏说服力、难以整合利用以及未能体现产品特点及优势等。这多是由临床试验前目标不清晰,没有充分分析产品的临床定位,在设计阶段缺乏整体实施计划等原因造成的^[15]。因此,充分了解既往同类研究在方法设计及结果意义等方面不足,对明确目前研究定位非常重要。系统评价方法虽然不能替代中成药上市后大规模临床试验,但可以为增强临床试验的针对性,减少试验设计过程中的偏差提供隐形依据,并且通过对既有证据的总结分析整理,起到一定程度的预测作用,为临床实施

潜在风险控制提供依据,在临床试验各环节都具有借鉴指导意义。

4.1 研究对象及对照的确定 研究对象应根据中成药上市后评价目的的不同进行选择,如系统评价发现某中成药对老年高血压治疗效果较好,则可在再评价中将研究对象限定为老年人群;如要研究中成药在真实世界中的应用,为增加研究的外部真实性、提高结果的外推性,则可以选择多中心临床试验,增加不同患者纳入的机率。对照的选择上要基于病情与伦理考虑,根据研究目的及假设检验类型不同,采用不同类型对照,如系统评价发现某两种中成药治疗冠心病心绞痛疗效较好,但两药在应用选择上的差别不明确,同为活血化瘀、行气止痛类,故可在再评价中将二者进行直接比较,以期完善各自的用药特点。

4.2 用药方案的确定 中成药应用过程中存在叠加用药等不合理情况,故给药方案应尽量详细,包括中成药剂型、剂量、频次、给药间隔时间、合并用药以及中药禁忌等方面,也可以明确规定用药上下限,以期寻找临床用药最佳剂量,这也是合理用药以及药物安全性评价的重要组成部分。

4.3 诊断标准、纳入排除标准及结局指标的选择 应始终以上市中成药疗效评价研究目的为考量,强调辨病与辨证的结合应用,同时可以积极发掘药物新适应症,逐渐明确药物的临床定位。结局指标的选择不能单纯对有效率指标进行评价,不利于研究间分析比较,可以将定性指标(如临床痊愈)、定量指标(如住院时间)、时间序列指标(如生存率和复发率)结合应用,由于疗效指标应当具备敏感、特异、可靠、公认的特点^[16],故在具体选择时可以从系统评价中了解相关参考标准及应用情况。

4.4 患者来源及应答率的预估 临床试验中普遍存在忽视应答率报告的问题^[17],而应答率可以从一定程度上反应患者对药物需求与接受程度,也可以据此选择应答率相对较高、代表性较好的人群,便于更有效地开展临床试验。

4.5 样本量的估计 需要明确评价目的是针对药物有效性还是安全性,如是安全性再评价则需要足够的样本量,以获得较好的检验效能^[18]。可以从系统评价中了解既往研究的终点差异、等效界值、对照组事件发生率以及标准差等情况,还可根据脱落率情况估算所需样本量,从而提高结果的可信度。

4.6 随访时间的确定 中药临床试验普遍存在干预疗程短以及随访期短的问题,中成药尤其是在治疗长期慢性疾病时显效较慢,所以不仅需要近期疗

效还需要对远期疗效进行评价,包括随访停药后疗效稳定性,能否控制疾病复发,是否影响终点结局等问题。此外,通过随访研究发掘中成药时效关系,可以为合理疗程的制定提供依据。

4.7 不良事件 虽然中药临床试验中对不良反应报告率较低,但由于中成药制剂尤其是注射剂成分复杂、质量不稳定,在进行大样本再评价性临床试验时应特别关注。针对试验过程发生不良事件难以用因果关系判断,可以尽量排除干扰因素,进行再验证。此外,针对目前不良反应前瞻性大样本研究较少,不良事件报告不规范等问题,在试验设计阶段就需要考虑。

5 系统评价方法在中成药上市后再研究评价中应用示范

系统评价方法一方面可以为中成药临床试验设计与实施提供依据,另一方面,通过整体把握当前中成药研究进展,可为进一步再研究提供方向。前期研究显示,益气活血中成药芪参益气滴丸在改善冠心病远期预后,减轻急性心肌梗死后炎症反应和抑制左室重构方面有疗效,但由益气活血中成药治疗心肌梗死系统评价发现,尚缺乏能体现其远后效应的高质量大样本研究^[19],故在明确基线的基础上确定了开展芪参益气滴丸对心肌梗死的二级预防研究^[20],并以终点事件及患者生活质量为评价指标。结果不仅显示了令人信服的临床疗效,更体现了中医药特色,并进一步明确了芪参益气滴丸的临床定位。

芪蒯强心胶囊作为治疗心力衰竭为数不多的中成药之一,在诸多临床研究中显示有效。系统评价发现,虽然研究中使用了很多疗效评价指标,但仍缺少有明显指导意义、达成共识的、尽量避免主观因素影响的疗效指标^[21],故在随后的多中心大样本研究中将 N 末端脑钠肽原(N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP)水平作为主要结局^[22]。以 NT-proBNP 作为心力衰竭的预后指标使研究结果更为客观,增强了药物疗效的说服力,获得了国际认可。

目前上市后中成药研究多未能达到临床疗效定位的目的,且疗效说服力不足,从研究对象、诊断标准到结局指标等研究内容也未能充分反映中医辨证论治特色^[23]。中成药的有效性是建立在病证结合、方证相应的基础上,故在中成药的再评价中依然不能忽视辨病与辨证的结合,需要进行证候及适应症的再研究,并发掘药物的个性化特征^[2],才能做到合理用药,精确用药,更好发挥中成药作用明确、效果稳定、毒副反应小的整体调节功能。

6 结语

针对中成药上市后系统评价研究质量普遍偏低的现状,不能陷入盲目外推系统评价结论的误区,需要积极组织实施中成药有效性、安全性再评价原始研究,提高系统评价文献研究质量,真正保证系统评价的论证强度,才能做到有据可用。此外,如何更好体现中医简便廉验优势,选择体现中成药治疗特色的适宜临床评价方法,进一步通过多学科交叉,创新中医特色临床研究评价方法学,是需要继续努力探索的方向。中成药再评价工作涉及多学科、多部门间的交互配合,整合资源、信息共享对再评价研究发挥更高效的作用也是非常重要的。

参 考 文 献

- [1] 于寒钰. 2012 年版《国家基本药物目录》中成药品种分析[D]. 郑州: 郑州大学, 2014.
- [2] 张莉, 张俊华, 郑文科, 等. 上市后中成药个性识别方法的探索[J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(5): 1316-1320.
- [3] 何伟. 我国药品上市后再评价的概念辨析与类型介绍[J]. 中南药学, 2015, 13(7): 780-782.
- [4] 刘垲, 谢雁鸣. 中成药上市后临床文献评价的流程与要点[J]. 中国中药杂志, 2011, 36(20): 2848-2850.
- [5] 商洪才, 张伯礼, 李幼平. 上市后中成药再评价临床定位的原则和方法——基于循证医学的理念[J]. 中西医结合学报, 2008, 6(9): 887-890.
- [6] 刘鸣. 系统评价、Meta-分析设计与实施方法[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 4.
- [7] Polisena J, Garritty C, Kamel C, et al. Rapid review programs to support health care and policy decision making: a descriptive analysis of processes and methods[J]. Systematic Rev, 2015, 4(1): 1-7.
- [8] 王家莹, 田贵华, 张莉, 等. 中医药系统评价/Meta 分析结果的引证现状调查[J]. 兰州大学学报(医学版), 2016, 42(1): 48-54.
- [9] Jiang M, Yang J, Zhang C, et al. Clinical studies with traditional Chinese medicine in the past decade and future research and development[J]. Planta Medica, 2010, 76(17): 2048-2064.
- [10] 孙利昆, 柳芳, 陈文倩, 等. 中药不良反应系统评价研究[J]. 中国药物评价, 2016, 33(3): 155-164.
- [11] 孙晓, 郭利平, 商洪才, 等. 国内中药药物经济学评价的系统评价及质量评估[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(10): 2050-2053.
- [12] 马彬. 中医药临床研究方法与报告质量研究[D]. 兰州: 兰州大学, 2013.
- [13] Junhua Z, Hongcai S, Xiumei G, et al. Methodology and reporting quality of systematic review/meta-analysis of traditional Chinese medicine[J]. J Alternat Complement Med, 2007, 13(8): 797-805.
- [14] Baker M. Mass production of review articles is cause for concern[EB/OL]. <http://www.nature.com/news/mass-production-of-review-articles-is-cause-for-concern-1.20617>, 2016-9-27/2016-10-28.
- [15] 王昕, 苏霞, 于杰, 等. 中药上市后再评价的临床定位与若干思考[J]. 中国中药杂志, 2011, 36(20): 2893-2897.
- [16] 刘建平. 循证中医药临床研究方法[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 157-158.
- [17] Garde A, O'Hearn K, Nicholls S, et al. Reporting of consent rates in critical care studies: room for improvement[J]. J Clin Epidemiol, 2015, 74(6105): 51-56.
- [18] 付莹坤, 谢雁鸣. 中药上市后临床再评价样本含量估算[J]. 中国中药杂志, 2011, 36(20): 2904-2906.
- [19] 张俊华, 商洪才, 张伯礼, 等. 益气活血中成药治疗心肌梗死随机对照试验的系统评价[J]. 中华中医药杂志, 2008, 23(4): 300-306.
- [20] 商洪才. 芪参益气滴丸对心肌梗死二级预防的临床试验研究通过专家组验收[J]. 天津中医药, 2010, 27(4): 266.
- [21] 刘春香, 毛静远, 王贤良, 等. 芪苈强心胶囊治疗慢性心力衰竭的系统评价[J]. 中成药, 2010, 32(4): 539-544.
- [22] Li X, Zhang J, Huang J, et al. A multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of the effects of Qili Qiangxin Capsules in patients with chronic heart failure[J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 62(12): 1065-1072.
- [23] 马立新, 王禹毅, 李昕雪, 等. 上市中成药治疗 2 型糖尿病随机对照试验方法学系统综述[J]. 中西医结合学报, 2012, 10(3): 279-292.

(收稿: 2016-10-31 修回: 2017-05-28)

责任编辑: 李焕荣

英文责编: 张晶晶