

痫愈胶囊治疗癫痫风痰闭阻证的临床综合评价

雷超, 谭畅, 张强, 崔鑫, 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:**对痫愈胶囊治疗癫痫风痰闭阻证进行临床综合评价,为临床合理用药及中药上市后研究提供方法学参考。**方法:**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,采用定性与定量相结合的评价方式,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”个维度进行临床综合评价。采用多准则决策分析(MCDA)模型及CSC软件V2.0版评价痫愈胶囊的临床价值,各维度评价结果分为A、B、C、D 4个等级。**结果:**自发呈报系统(SRS)监测数据、文献报道、临床研究等多源安全性证据表明,该药品的主要不良反应为头晕、嗜睡、恶心等,未见严重不良反应。证据较充分,风险可控,安全性评价为B级。Meta分析表明痫愈胶囊联合常规西药治疗癫痫在减少癫痫发作频数(次/月)、提高临床总有效率方面优于单用常规西药治疗,有效性评为B级。药物经济学研究结果表明,痫愈胶囊联合常规西药(丙戊酸镁缓释片)治疗癫痫比单独使用丙戊酸镁缓释片更具有成本-效果优势,但增量效应水平不显著,经济性评为B级。痫愈胶囊是目前国家医保目录中芳香豁痰开窍剂名录下仅有的可以治疗癫痫的中成药,针对风痰闭阻证而设,证型明确;公司基于现代科学技术对经典名方进行传承创新,获得多项发明专利,创新性评为A级。调查问卷结果表明,痫愈胶囊使用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;药品说明书、标签及包装的信息服务规范,综合调查问卷及中成药信息服务结果,适宜性评为A级。与同类药价格比较,痫愈胶囊价格水平居中;治疗费用占人均可支配收入较高,可负担性一般;药品销售覆盖范围广,药材资源可持续,可获得性较好,可及性评为B级。该药品源于经典名方“牵正散”和“天麻钩藤饮”的合方,针对风痰闭阻证而设,人用经验较丰富,中医特色评为B级。综合痫愈胶囊“6+1”维度的证据评价结果,临床价值综合评价为B类。**结论:**痫愈胶囊治疗癫痫(风痰闭阻证)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] 痫愈胶囊; 癫痫; 风痰闭阻证; 临床综合评价; 多准则决策分析; 牵正散; 天麻钩藤饮

[中图分类号] R242; R2-031; R287; R742.1; R971+.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2023)03-0117-10

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20230395

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220830.1411.020.html>

[网络出版日期] 2022-08-30 16:00:22

Clinical Comprehensive Evaluation of Xianyu Capsules in Treatment of Epilepsy with Wind-phlegm Obstruction Syndrome

LEI Chao, TAN Chang, ZHANG Qiang, CUI Xin, WANG Zhifei*, XIE Yanming*

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

[Abstract] **Objective:** To perform a clinical comprehensive evaluation of Xianyu capsules in the treatment of epilepsy with wind-phlegm obstruction syndrome to provide methodological references for clinical rational medication and post-marketing research on Chinese medicine. **Method:** Based on evidence-based medicine, clinical epidemiology, clinical medicine, evidence-based pharmacy, and pharmacoeconomics, the

[收稿日期] 2022-05-16

[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)

[第一作者] 雷超,在读博士,从事中药上市后再评价研究,E-mail:chaolei2021@163.com

[通信作者] *王志飞,博士,研究员,从事中药上市后再评价工作,E-mail:wzhftcm@163.com;

*谢雁鸣,首席研究员,从事中药上市后再评价研究,E-mail:ktzu2018@163.com

clinical comprehensive evaluation was carried out from the "6 + 1" dimensions of safety, effectiveness, economy, innovation, suitability, and accessibility, as well as characteristics of traditional Chinese medicine (TCM) using public data, literature data, pharmaceutical research, questionnaire survey, and other information by qualitative and quantitative evaluation methods in combination. Multi-criteria decision analysis (MCDA) model and CSC software V2.0 were adopted to evaluate the clinical value of Xianyu capsules. The evaluation results of each dimension were divided into four grades, *i.e.*, A, B, C, and D. **Result:** Multiple sources of safety evidence such as spontaneous reporting system (SRS) monitoring data, literature reports, and clinical studies showed that the main adverse reactions of Xianyu capsules were dizziness, drowsiness, and nausea, and there were no serious adverse reactions. Due to the sufficient evidence and the controllable risk, they were graded B for the safety. Meta-analysis showed that Xianyu capsules combined with conventional western medicine in the treatment of epilepsy were better than conventional western medicine alone in reducing the frequency of seizures (times/month) and improving the total clinical effective rate, and they were graded B for the effectiveness. The results of pharmacoeconomic research showed that Xianyu capsules combined with conventional western medicine (magnesium valproate sustained-release tablets) had cost-effectiveness advantages over magnesium valproate sustained-release tablets alone in the treatment of epilepsy, but the level of incremental effect was not significant. Therefore, they were graded B for economy. Xianyu capsules are the only Chinese patent medicine that can treat epilepsy under the list of phlegm-eliminating and orifices-opening agents with aromatics in the current national medical insurance catalogue. They are designed for the syndrome of wind-phlegm obstruction with clear syndrome type. The company has insisted on inheritance and innovation based on the classic famous prescriptions by virtue of modern science and technology, and obtained a number of patents for invention. Hence, they were graded A for the innovation. The questionnaire results showed that the use of drugs could meet the medication needs of clinical doctors and patients, and the publicity materials such as instructions and labels were accurate and complete without exaggeration and misleading. The information service of drug instructions, labels, and packaging was normative. According to the comprehensive questionnaire and the information service results of Chinese patent medicine, they were graded A for the suitability. Compared with the price of similar drugs, the price of Xianyu capsules is moderate. The cost of treatment accounts for a high proportion of per capita disposable income and is generally affordable. Because of a wide sales scope, sustainable medicinal material resources, and good availability, they were graded B for the accessibility. Xianyu capsules are derived from the combination of the classic prescriptions Qianzhengsan and Tianma Goutengyin, which are designed for the syndrome of wind-phlegm obstruction with rich experience in human use. Hence, they were rated as grade B for TCM characteristics. Based on the evidence evaluation results of "6 + 1" dimensions of Xianyu capsules, the comprehensive evaluation of clinical value was B. **Conclusion:** The clinical value of Xianyu capsules in the treatment of epilepsy with wind-phlegm obstruction syndrome is high, and the TCM characteristics are prominent. It is suggested to convert into the relevant policy results of basic clinical medication management according to the procedure.

[Keywords] Xianyu capsules; epilepsy; wind-phlegm obstruction syndrome; clinical comprehensive evaluation; multi-criteria decision analysis; Qianzhengsan; Tianma Goutengyin

癫痫是临床常见的慢性神经系统疾病,其主要表现为发作性、短暂性、重复性及通常为刻板性的中枢神经系统功能失常^[1-2]。癫痫严重影响着患者的生活质量,流行病学调查显示我国癫痫患病率为3.6%~7.0%^[3],每年约有40万的新增癫痫患者,治愈量与新增量不成正比。癫痫给患者的身体及精神

都带来了严重的折磨,临床上加强对癫痫的防治十分必要。

痫愈胶囊是在中医药经典名方“牵正散”与“天麻钩藤饮”合方基础上加减而成的治疗癫痫的中成药,其主要成分为天麻、石菖蒲、酸枣仁、党参、当归等,全方具有豁痰开窍、安神定惊、息风解痉的

功效。痫愈胶囊是目前国家医保目录中芳香、豁痰开窍剂名录下仅有的可以治疗癫痫的中成药,临床研究表明,该药能能促进患者神经元功能的修复,改善其认知功能,同时还能够增强患者免疫力,减轻失眠多梦、焦虑等症状^[4-5]。自2011年以来,痫愈胶囊获得过以“一种治疗癫痫病的中成药及其制备方法”“一种治疗癫痫病的药物组合物及其制备方法和用途”等为代表的8项专利,经临床验证30余年用于癫痫抽搐,面肌痉挛,面瘫,以及上述疾病伴有失眠多梦,都取得了良好的效果,与同类药物西药比较,不良反应少,并且能减少西药抗癫痫药物产生的不良反应,是临床不可多得的治疗癫痫的创新性中成药。

痫愈胶囊在癫痫的治疗中发挥着重要作用,疗效显著,安全性较好。以临床价值为导向,主动开展痫愈胶囊标准化、规范化的药品临床综合评价^[6],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”维度)进行临床综合评价,为临床合理用药及中药上市后研究提供方法学参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源 本次研究资料来源范围较广,全面系统地收集了“6+1”个维度的资料,包括已发表的文献、指南及临床、基础研究,国家药品不良反应监测中心自发呈报系统(SRS),调查问卷,相关数据库及网站,人用经验等。根据药理与药学特性、安全性、创新性、适宜性、经济性、可及性、有效性、中医药特色进行分类汇总,构建各维度数据集。

1.2 评价方法 研究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)》^[7]及《中成药临床综合评价报告规范》^[8],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对“6+1”维度进行证据学评价,基于多准则决策分析(MCDA)模型^[9]和中成药临床证据和价值评估软件(CSCv2.0)计算各维度的标准化效应分数及对应的评价等级(等级结果根据分数分为A、B、C、D 4个级别),并综合评价药品的临床价值^[6]。

1.3 质量控制

1.3.1 证据质量控制 按照国际公认的循证医学证据评价方法进行证据质量评价,评价工具和标准有 ROB^[10], AMSTAR^[11], GRADE^[12], Critical Appraisal Skills Programme (CASP)^[13-14]清单等。

1.3.2 评价过程质量控制 文献检索、筛选及证据质量采用2人评价,意见不同时由具有高级技术职

称的第3人决策。临床综合评价完成后由质量控制人员进行审核,召开内部专家会议,对评价结果和内容进行全面审核。

1.3.3 评价原始记录与数据保存位置 评价各步骤所有原始记录纸质版和电子版数据保存于档案室。

2 药理与药学特性

2.1 药理与药效学研究 药理学研究显示(企业提供文献),给予电激怒小鼠不同剂量(大、中、小)痫愈胶囊药液,实验组与空白组小鼠中枢神经系统兴奋度有显著差异,提示其具有安定作用;实验组不同剂量痫愈胶囊药液对小鼠阈下剂量戊巴比妥钠法所致小鼠睡眠时间与空白组比较也具有显著差异,提示痫愈胶囊具有镇静催眠作用。

2.2 药学质量评价 痫愈胶囊药材中,六神曲质量标准符合《卫生部药品标准中药成方制剂第十九册》WS3-B-3555-98下的相关规定,其余药材质量符合《陕西省中药饮片标准》和2020年版《中华人民共和国药典》^[15]相应品种的规定。药品变更前后药材质量保持一致。变更所涉及的辅料碳酸钙、磷酸氢钙均有辅料批准文号,并由合格供应商提供。辅料质量均符合2020年版《中华人民共和国药典》质量标准要求。

3 结果

3.1 安全性

3.1.1 证据概述

3.1.1.1 说明书信息 痫愈胶囊说明书中提示,服用本品后可能会出现嗜睡,恶心、腹痛等胃肠道系统反应;过敏体质者慎用。注意事项包括①本品用于小儿惊风时,用量遵医嘱;②患者服用本品后若出现不良反应症状,可做减量或停药处理,未见好转时,请及时就医;③本品用于面肌痉挛等面部神经疾病时,应防寒保暖、温水洗脸、防感冒、避免受惊;保持心情舒畅,忌生气、恼怒、激动、精神紧张;多食用含维生素B族食物。

3.1.1.2 被动监测信息 根据SRS统计,2011—2019年共收到痫愈胶囊药物不良反应(ADR)报告14例,其不良反应主要表现为胃肠道反应、恶心、呕吐、嗜睡、头痛等。ADR/E报告的患者在发生药品不良反应时停药或减药,患者全部痊愈或好转。痫愈胶囊未开展主动监测,无明确不良反应发生率。

3.1.1.3 临床观察情况 痫愈胶囊上市前开展了临床观察研究,共接受治疗89例(痫愈胶囊安全性分析与评价报告),均符合入选标准。试验过程中

未发现任何不良反应,治疗前后肝、肾功能无变化。

3.1.1.4 药物警戒与风险管理 药品生产企业近3年无因产品不合格而被召回的情况,未有被药品监管机构通报/约谈的情况,无其他品种召回/通报/约谈的相关情况,并根据已知风险制定了风险最小化计划。

3.1.2 证据评价 评价方法及标准:安全性方面,根据临床研究及接受治疗的人数、上市后出现的不良事件/不良反应及非临床安全性研究等资料,从证据的充分性与已知风险2个方面开展分析。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,综合两个方面,运用CSCv2.0计算分数,按照等频离散化的原则进行A、B、C、D分级评价。

3.1.2.1 证据充分性 痫愈胶囊已开展的研究类型有①随机对照试验(RCT)及系统评价;②SRS数据分析;③病例系列。痫愈胶囊安全性证据比较充分,评为B级。

3.1.2.2 已知风险 痫愈胶囊未发现与药品相关的病死病例;SRS数据累计收到14例ADR,通过对SRS数据分析得知痫愈胶囊已知风险较小,评为B级。

3.1.2.3 综合评价 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。通过计算,最终安全性效用分数为0.38分,落在矩阵的蓝色区域标记处,评价为B级,痫愈胶囊基于现有研究,风险较可控,安全性较好。

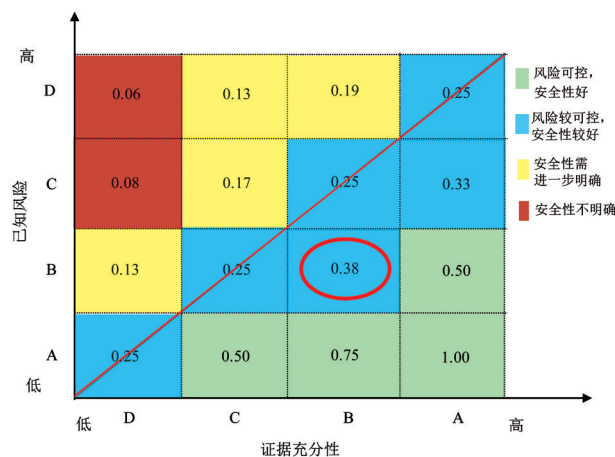


图1 安全性风险-证据矩阵

Fig. 1 Security risk evidence matrix

3.2 有效性

3.2.1 证据概述

3.2.1.1 说明书适应证 痫愈胶囊功能主治为豁痰

开窍、安神定惊、息风解痉,用于风痰闭阻所致的癫痫抽搐、小儿惊风、面肌痉挛等上述证候者。

3.2.1.2 指南/临床路径 2015年由国家卫生和计划生育委员会妇幼健康服务司和国家中医药管理局医政司组织编写的《儿科中医医疗技术及中成药用药指导》^[16]一书,将痫愈胶囊列为儿童癫痫指导用药;同时,痫愈胶囊收载于2018年由国内临床药理学、药理学等领域的专家共同编写的《临床路径治疗药物释义》神经内科分册目录中^[17]。

3.2.1.3 系统评价与Meta分析 (1)检索策略。计算机检索中国知网(CNKI)、万方(Wanfang)、维普(VIP)、PubMed、Web of Science等数据库,根据各数据库的特征对关键词自由组合进行题目、主题、摘要、全文等检索。中文检索词为“痫愈胶囊”“痫愈”“癫痫”,英文检索词为“Xianyu capsule”“Xianyu”“epilepsy”,检索时间截至2022年6月,并手动检索相关学位论文,会议论文,杂志,报纸等资料。文献的发表类型,语种不限。

(2)纳入标准。研究类型为RCT,且不受语种及发表限制。研究对象符合癫痫的诊断标准。

(3)干预措施。试验组为痫愈胶囊加西医常规治疗;对照组为西医常规治疗,用药剂量和疗程不限。主要结局指标总有效率(治疗前后癫痫发作频数减少率),次要结局指标为日常生活活动力量表(ADL)评分、药物保留率、治疗前后癫痫发作频数(次/月)、蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评分、神经递质、不良反应发生率。研究数据有严重错误,研究类型为动物实验,无法获取全文,用药途径为雾化、静脉滴注等非口服途径,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)、针灸、耳穴、推拿等中医手段作为辅助治疗的文章均给予排除。重复发表的文章保留第1篇,数据重复的文章保留数据最全的1篇。经排除及文献筛查,最终纳入2篇文献^[4,18],均为中文,文献筛选流程见图2。

痫愈胶囊治疗癫痫的Meta分析报告显示,采用痫愈胶囊+常规治疗进行治疗的患者总有效率明显优于仅使用常规治疗方式,治疗后患者癫痫发作频数(次/月)明显低于治疗前患者发作频数(次/月),并且采用痫愈胶囊+常规治疗的患者不良反应发生率明显低于仅使用常规治疗的患者,提示痫愈胶囊能降低抗癫痫治疗过程中的不良反应。Meta分析的证据概要见表1。

采用AMSTAR评价工具对Meta分析进行质量评价,结果除了无法评价发表偏倚可能性(未达到

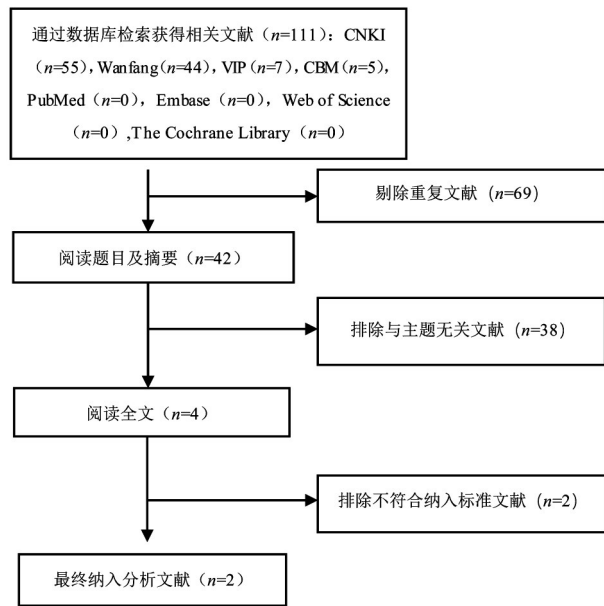


图2 文献筛选流程
Fig. 2 Flow of study selection

10篇),未说明相关利益冲突之外,其他报告条目均符合质量标准,Meta分析报告总体质量较好。

3.2.2 证据评价 评价方法及标准:采用Meta分析和其他临床研究数据的方法进行分析。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,证据价值的综合评价采用加权乘积模型(WPM)^[19],综合运用CSCv2.0计算分数,按照等频离散化的原则进行A、B、C、D分级评价。

3.2.2.1 证据质量评价 对痫愈胶囊治疗癫痫的系统评价与Meta分析进行证据评价见表1。痫愈胶囊治疗癫痫临床总有效率、发作频数(次/月)评价等级均为C。

3.2.2.2 证据价值评价 按照PICO原则,运用中成药临床证据和CSCv2.0计算证据价值的效用分数,评价为A级。

3.2.2.3 综合评价 以证据价值为横坐标,证据质量为纵坐标,构建象限系矩阵,见图3。有效性分数

落在象限系的蓝色区域内,根据有效性分级综合评价为B级。

3.3 经济性

3.3.1 证据概述

3.3.1.1 经济学研究 痫愈胶囊开展了基于1篇RCT分析治疗癫痫的药物经济学评价^[18],痫愈胶囊药物经济学评价汇总见表2。

3.3.1.2 医疗费用信息 综合米内网和制药企业提供的价格信息,痫愈胶囊中标价为47.68元/盒(每盒45粒)。根据说明书用法用量(每次5粒,每日3次),日治疗费用为15.89元。按照临床研究中6个月为1个疗程计算,疗程费用为2860.8元。以2021版国家医保目录中同类产品相比较,本品价格较居中。中成药使用过程中无相关费用的增加。不需要特殊条件储存或运输,不需要使用特殊溶媒、特别注射与器具,不需要对患者采取与常规操作不同的治疗药物监测或相关生理指标检测。

3.3.1.3 医疗保险目录收录情况 痫愈胶囊为2009版、2017版、2019版、2020版、2021版国家医保目录乙类品种。在2021版国家医保目录中,列于内科用药>开窍剂>芳香、化痰开窍剂(ZA>ZA07>ZA07B)项下,编号309。

3.3.2 证据评价 评价方法及标准:经济性维度评价主要通过经济性评价研究的质量评价和价值评价2个方面来体现,质量评价通过CASP经济学评价清单来进行评价,CASP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,共12个条目。价值评价方面开展了基于1篇RCT分析治疗癫痫的药物经济学评价,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经济性证据价值评价,运用CSCv2.0计算分数,按照等频离散化的原则进行A、B、C、D

表1 痫愈胶囊治疗癫痫风痰闭阻证的GRADE证据概要

Table 1 Summary of grade evidence of Xianyu capsule in treatment of epilepsy with wind phlegm obstruction syndrome

研究结局	研究数量 (干预措施)	质量评价					发生率(事件数/总例数)		相对效应值[95% 置信区间(CI)]	P	证据 质量
		局限性	不一致性	间接性	不精确性	发表偏倚	试验组	对照组			
总有效率	2个RCT(痫愈 vs 痫愈+ 丙戊酸镁或乙拉西坦)	严重 ¹⁾	不严重	不严重	严重 ²⁾	不严重 ³⁾	1/87	10/86	1.12[1.03,1.21]	0.008	C
发作频数(次/月)	2个RCT(痫愈 vs 痫愈+ 丙戊酸镁或乙拉西坦)	严重 ¹⁾	不严重	不严重	严重 ²⁾	不严重 ³⁾	5.32±1.48/87	16.00±3.75/86	-2.18[-4.13,-0.23]	0.03	C

注:¹⁾大多数研究未采用正规的随机方法并且未提及是否实施盲法;²⁾研究样本量较小,两组样本量之和<300例;³⁾研究数量太少,无法检测到发表偏倚

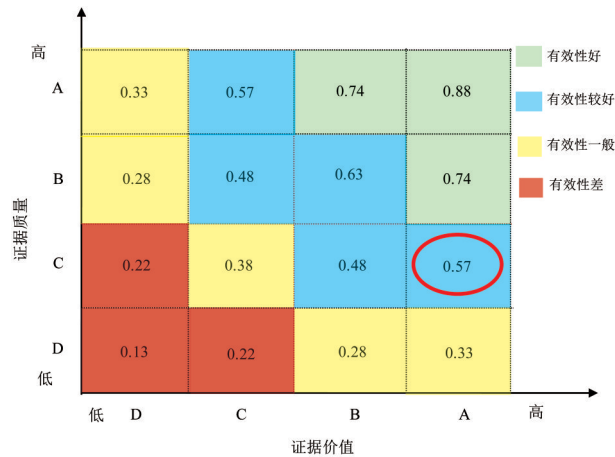


图3 有效性证据价值-质量矩阵

Fig. 3 Validity evidence value quality matrix

分级评价。

3.3.2.1 证据质量 痫愈胶囊经济学评价基于已发表的一篇RCT进行研究,纳入疾病治疗的常规诊疗费用3 292.6元^[20],以2020年人均GDP作为基础分析的参考阈值来确定ICRE的经济性,单因素敏感性显示结果比较稳健。以RCT分析结果为基础,应用成本-效果分析法,分析痫愈胶囊治疗癫痫的经济性,分别从研究角度、干预成本和结果、结果评价的阈值说明、研究环境适用性及敏感性分析等方面对该经济学报告做质量评价,该经济学报告的总

表2 痫愈胶囊药物经济学评价汇总

Table 2 Summary of pharmacoeconomic evaluation of Xianyu capsule

No.	评价指标	主要内容
1	样本量	总样本量81例,痫愈胶囊组40例,对照组41例
2	研究角度	卫生体系
3	研究设计	基于一项RCT研究评价痫愈胶囊治疗癫痫的经济性
4	执行国家	中国
5	评价方法	成本-效果分析
6	痫愈胶囊组治疗方案	痫愈胶囊+丙戊酸镁缓释片
7	对照组治疗方案	丙戊酸镁缓释片
8	成本主要内容	差异成本为痫愈胶囊药品费用(采用米内网最新公开中标价)
9	产出指标	总有效率
10	敏感性分析	单因素敏感性分析痫愈胶囊药品单价、患者服药依从性、患者服药天数、对照组的效果参数对结果影响不大,对研究结论无明显影响;概率敏感性分析结果与基础分析结果基本一致,表明基础分析结果较为稳健
11	时间与贴现	干预时间为60d,不考虑贴现率
12	评价结果	痫愈胶囊组和对照组的直接医疗成本分别为4 521.4、3 459.4元,效果分别为97.56%、82.5%,增量成本为1 062元,增量效果为15.06%,2组的增量成本效果比(ICER)为7 051.79元
13	评价结论	基于2020年人均可支配收入作为患者意愿支付阈值的假设,癫痫患者使用痫愈胶囊治疗比单用丙戊酸镁缓释片可能更具有经济性
14	结论可能存在的偏倚和局限性	已发表RCT纳入病例较少,在此基础上开展的药物经济学评价可能会受到影响;方法学质量较低,且受限于数据的可获得性,可能影响结果的论证强度

体质量评价结果基本明确。

3.3.2.2 证据价值 经济性价值从增量效应水平和干预方案成本水平2个方面进行评价。增量效应水平反映了试验组干预效应在对照组干预效应基础上提高的效应量。根据公式计算,本研究增量效应水平为0.183,评级为D级。

干预方案成本水平反映了试验组干预方案的成本占对照组干预方案成本的比值大小,本研究成本水平为1.31,评为B级。

经济性价值综合评价以干预方案成本水平为横坐标,增量效应水平为纵坐标,构建象限系,见图4。通过计算最终得分为0.13分,落在象限系的黄色区域内,根据分级评价标准评价为C级。

3.3.2.3 综合评价 根据经济学评价研究的质量评价和价值评价结果,运用CSCv2.0计算得出痫愈胶囊治疗癫痫的经济性标准化效用分数。最终得分0.501分,评价为B级,即痫愈胶囊的经济性结果较好,能够根据现有证据说明相对经济性;证据报告比较充分,结果较明确。

3.4 创新性

3.4.1 证据概述 临床创新性方面,痫愈胶囊是目前国家医保目录中芳香、豁痰开窍剂名录下仅有的可以治疗癫痫的中成药,通过豁痰开窍、安神定惊,息风解痉来治疗癫痫抽搐。自2011年以来,痫

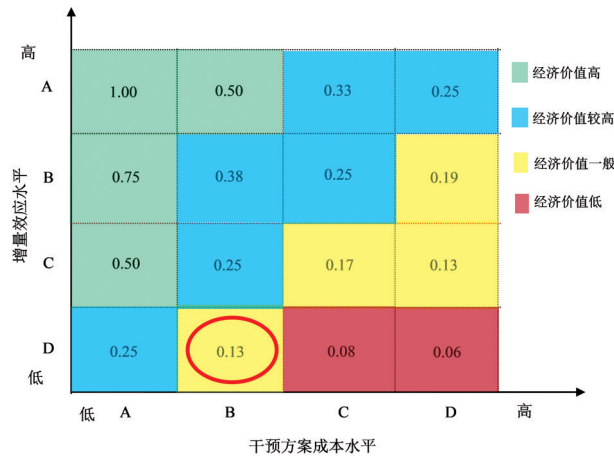


图4 经济性价值评价矩阵

Fig. 4 Economic value evaluation matrix

愈胶囊获得过以“一种治疗癫痫病的中成药及其制备方法”等为代表的8项专利,其在中医经典名方“牵正散”及“天麻钩藤饮”的基础上根据中医理论加减而成,并经临床验证30余年。该药还能够运用于小儿癫痫,且收载于2015年由国家卫生和计划生育委员会妇幼健康服务司和国家中医药管理局医政司组织编写的《儿科中医医疗技术及中成药用药指导》一书中。

企业服务体系创新上,建立了完善的供应商管理制度,建立了合格供应商定期综合评价、考核、审计机制。与国内主流商业达成战略合作,依托其完善的配送网络,将产品及时、快速的配送到各个基层终端。企业如今已成为西安高新区生物医药集群的骨干企业之一,同时,随着企业的发展,可一定程度上增加当地社会人员及大中专毕业生的就业机会,具有显著的社会效益。

在产业创新方面,企业注重在比较优势的领域里的技术创新,重视技术推动和知识产权,其中独家专利品种占到了全部产品的80%以上,在国内生物制药领域中形成了以专利药和独家品种为主的技术创新型中药制药企业。

3.4.2 证据评价 评价方法及标准:创新性从3个方面进行评价,即临床创新性、企业服务体系创新性、产业创新性。设置3个一级指标、18个二级指标,分别对每个二级指标进行评价,之后求每个一级指标的算数平均值,按照等频离散化的原则进行A、B、C、D分级评价。运用CSCv2.0计算痫愈胶囊的创新性标准化效用为0.79分,结合创新性评价等级转化原则,创新性评为A级。

3.5 适宜性

3.5.1 证据概述 共调查医护人员129人,全部具

有药品使用经验。其中男性71人(55.03%),女性58人(44.96%)。医生115人(89.15%),护士7人(5.43%),其他5人(3.88%),药师2人(1.55%)。高级职称54人(41.86%),中级61人(47.29%),初级14人(10.85%)。医护受访者来自山西、河南、山东、辽宁、安徽、陕西、河北、江苏、湖北、云南、四川、黑龙江、广东等省市自治区。共调查患者120人,其中门诊63人(52.5%),住院12人(10.0%),药店购买45人(37.5%)。医保47人(39.17%),自费66人(55.00%),其他7人(5.83%)。患者受访者来自山西、山东、河南、陕西、四川、江苏、安徽、内蒙古、辽宁、吉林、浙江、湖北、上海、宁夏等省市自治区。

痫愈胶囊为胶囊剂型,方便储运;每次5粒,每天3次口服,剂型与适应证适宜,用法较易为患者掌握和接受;不需要特殊时间给药;一般不需要个体化治疗方案,无特殊技术和管理要求;安全性较好,不良反应处理容易;对临床医生、护士、药师及使用本药品的患者具有较好的适宜性;

中成药信息服务方面,痫愈胶囊说明书、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。

3.5.2 证据评价 评价方法及标准:适宜性从2个方面开展,第一,调查问卷方面,从医护人员的角度,重点评价中成药配制和给药难易度、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使用、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;第二,中成药信息服务方面,从特殊标识、语言表述等方面评价,评价的资料来源于说明书、中成药标签和包装、注册资料、企业申报资料、批准文号、国家药监局网站等。综合以上资料,将定性分析与定量分析结合进行分级评价。

根据调查问卷各领域的条目得分,医护人员适宜性方面,配制及给药方便度0.84分,技术与管理要求0.88分,不良反应救治难易0.90分,个体化用药方案0.85分,政策与宣传推广0.75分。患者的适宜性方面,药品特性与用法0.85分,安全性和经济性影响0.79分,药品信息影响0.76分,供应与贮运方便度0.84分。中成药信息服务方面,综合法定信息评价结果和非法定信息评价结果,两者的平均值

为0.875。综合以上2个方面,计算最终得分0.85,评为A级,即痫愈胶囊适宜性好,可满足临床用药需求。

3.6 可及性

3.6.1 证据概述

3.6.1.1 药品价格 根据企业提供数据并参考米内网价格,痫愈胶囊45粒包装47.63元。根据说明书服用方法,每次5粒,1日3次,痫愈胶囊日均费用为15.88元。6个月为1个疗程,疗程费用为2 858.4元。

3.6.1.2 可负担性 痫愈胶囊城镇居民可负担性为14.26%,农村居民可负担性为37.88%,痫愈胶囊对城镇和农村居民的可负担性一般,城镇居民比农村居民的经济负担小。

3.6.1.3 可获得性 痫愈胶囊在全国30个省级行政区销售;根据销售量估算2020年接受治疗的人数为3万人次;其产能9 018万粒/年;三级医院配备128家、二级医院配备213家、一级医院配备85家。产能充足,药材资源来源丰富,可持续性较好。

3.6.2 证据评价 评价方法及标准:可及性评价分为3大块,即药品价格水平、可获得性和可负担性^[21]。药品可负担性采用药品日治疗费用、每个疗程治疗费用及占可支配收入比例进行评价;可获得性通过产能、销售范围、销售量、医院配比等方面进行评价。综合3个方面,运用CSCv2.0计算分数,按照等频离散化的原则进行A、B、C、D分级评价。

痫愈胶囊价格水平与同类竞品价格平均值相当,在全国30多个省市、多家医院均有销售,药材可持续,无需特殊保存条件,临床使用无处方限制,可获得性较好。痫愈胶囊城镇、农村可负担性分别为14.26%、37.88%,可负担性一般。通过计算,痫愈胶囊可及性分数为0.56分,可及性评为B级。

3.7 中医药特色

3.7.1 证据概述 癫痫的发病是脏腑阴阳失调,风、火、痰、瘀等因素蒙于心窍,流窜经络,致气血逆乱,神机失灵,元神失控而导致的,其病位在脑,与肝、脾、肾密切相关。临床上,其发病原因与“痰”密不可分,中医治疗痫病的原则为豁痰开窍、息风定痫。痫愈胶囊重用天麻,取其平肝潜阳、息风解痉的功效;重用僵蚕,以其血肉有情之品,化痰开窍,为息风之圣药。天麻与僵蚕共为君药,化痰以开窍,息风以止痉,相须相使,标本兼治。臣以胆南星、石菖蒲、白附子,辅助僵蚕化痰开窍之功;臣以钩藤,辅助天麻息风止痉之功。佐以黄芪、党参、丹

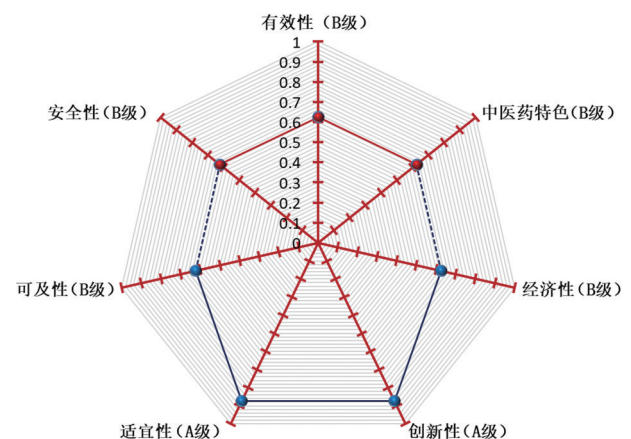
参、当归,补气养血活血;佐以酸枣仁、远志,使滋阴养血,益智安神;佐以柴胡、郁金,疏肝解郁,升举阳气;佐以神曲,消食健胃,使气血生化有源,祛邪而不伤正。使以甘草,调和诸药。全方16味药,君臣佐使配伍得当,标本兼治,共奏豁痰开窍、安神定惊、息风解痉的功效。

人用经验方面,痫愈胶囊为是在经典名方“牵正散”及“天麻钩藤饮”的基础上根据中医理论加减而成的,拥有百年人用史。

3.7.2 证据评价 评价方法及标准:中医药特色评价综合中医药理论特色及人用经验2个方面。痫愈胶囊源自经典名方,临床主要应用于风痰闭阻证癫痫,发挥了中医辨证论证的优势,具有一定的理论特色和人用经验。综合定性、定量2个角度,中医药特色评为B级。

3.8 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^[22],加权求和计算痫愈胶囊的临床价值分数,通过CSCv2.0软件计算痫愈胶囊的临床价值为0.67分。

根据评价原则,临床价值分数为 $0.75 \leq A$ 类 ≤ 1 ,表明临床价值好; $0.5 \leq B$ 类 < 1 ,表明临床价值较好; $0.25 \leq C$ 类 < 0.5 ,表明临床价值一般; $0 \leq D$ 类 < 0.25 ,表明临床价值差。因此痫愈胶囊临床综合评价为B类。根据《药品临床综合评价管理指南(2021年版试行)》^[7],建议可按程序转化为基本临床用药管理的相关政策结果。



注:红色表示中成药内部属性(安全性、有效性、中医药特色);蓝色表示外部属性(经济性、创新性、可及性、适宜性)

图5 痫愈胶囊“6+1”维度临床价值

Fig. 5 "6+1" dimension clinical value of Xianyu capsules

4 讨论

2021年国家卫生健康委发布了《药品临床综合评价管理指南(2021年版试行)》,意味着我国药品临床应用管理进入新的阶段。开展中成药临床综合评价,有利于其更加科学化、规范化发展。本次研究遵循该指南相关法规要求,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”个维度对痫愈胶囊进行多属性、多层次的临床价值量化和评估,结果表明痫愈胶囊临床价值较好,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,痫愈胶囊风险可控,安全性较好;痫愈胶囊联合常规西药治疗总有效率明显高于仅使用常规治疗,发作频数(次/月)明显减少,其有效性较好,临床意义较大;基于1项RCT的经济学评价显示痫愈胶囊联合丙戊酸镁缓释片治疗癫痫比单用丙戊酸镁缓释片更具经济性;痫愈胶囊对临床医生、护士、药师及使用本药品的患者具有好的适宜性,信息服务评价结果好,可满足临床用药需求。痫愈胶囊日治疗费用为15.88元,占城镇居民可支配收入中位数的14.26%,占农村的37.88%,可负担性一般;在全国30个省级行政区销售,医院配备尚可,产能充足,可获得性较好,总体认为痫愈胶囊可及性较好。痫愈胶囊创新性好,获得过多项专利,且基于经典名方,具有较好的中医药特色。

本次研究也具有一些不足之处,例如有效性评价中,Meta分析所纳入文献量较少,缺乏大样本、高质量的RCT,结果具有一定的局限性,后续建议开展前瞻性大样本真实世界研究,如前瞻性队列研究,关注痫愈胶囊在真实临床实践中的有效性^[23];经济性评价中,直接医疗成本采取药品治疗成本和疾病治疗的常规诊疗费用,其中疾病治疗的常规门诊费用基于一篇文献的报道,其结果缺乏一定的代表性,后续需要开展进一步的深入调查。

5 结论

经评价,痫愈胶囊治疗癫痫(风痰闭阻证)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。

6 编写专家组名单(按姓氏笔画排列)

马晓昌(中国中医科学院西苑医院)
王健(长春中医药大学附属医院)
王新志(河南中医药大学第一附属医院)
支英杰(中国中医科学院中医临床基础医学

研究所)

邓悦(长春中医药大学附属医院)
卢健祺(广西中医药大学第一附属医院)
刘龙涛(中国中医科学院西苑医院)
刘红旭(首都医科大学附属北京中医医院)
孙塑伦(国家中医药管理局)
孙亚丽(中国民族医药协会)
李军(中国中医科学院广安门医院)
李平(中日友好医院)
李涛(中国中医科学院西苑医院)
李博(首都医科大学附属北京中医医院)
李楠(北京大学医学部第三医院)
李薇(北京大学医药管理国际研究中心)
吴圣贤(北京中医药大学东直门医院)
邹忆怀(北京中医药大学东直门医院)
张玲(首都医科大学公共卫生学院)
陈志刚(北京中医药大学东方医院)
陈薇(北京中医药大学循证医学中心)
翁维良(中国中医科学院西苑医院)
徐凤芹(中国中医科学院西苑医院)
徐浩(中国中医科学院西苑医院)
徐强(天津中医药大学第二附属医院)
曹俊岭(北京中医药大学东方医院)
常静玲(北京中医药大学东直门医院)
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)
蔡业峰(广东省中医院)

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] 周晓洁,王琪,闫博文,等. 五味子对神经、精神疾病作用及机制的研究进展[J]. 中国药理学通报, 2022, 38(3):338-342.
- [2] 赵粮,杨建仲. 癫痫患者中医体质与睡眠研究进展[J]. 癫痫杂志, 2021, 7(6):530-533.
- [3] 梁明娟,邱炜凤,张静雯,等. 左乙拉西坦的国产仿制药替换治疗儿童癫痫的疗效及安全性研究[J]. 中国当代儿科杂志, 2022, 24(3):285-289.
- [4] 毛新春,陈贤,张德琼. 痫愈胶囊联合左乙拉西坦治疗癫痫的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2018, 33(8):1911-1915.
- [5] 任鲜卉,申玉勤,康静,等. 痫愈胶囊添加治疗癫痫的临床疗效和安全性观察[J]. 医学综述, 2015, 21(6):1102-1103.

- [6] 魏瑞丽,王志飞,马晓昌,等. 稳心颗粒治疗心律失常(气阴两虚证)的临床综合评价[J]. 中国中药杂志, 2021,46(23):6068-6077.
- [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)[2021-08-30]. <http://www.nhc.gov.cn/cms-search/xxgk/getManuscriptXxgk.htm?id=532e20800a47415d84adf3797b0f4869>.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] HIGGINS J P, ALTMAN D G, GÖTZSCHE P C, et al. The cochrane collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials[J]. BMJ, 2011, 343: d5928.
- [11] SHEA B J, GRIMSHAW J M, WELLS G A, et al. Development of AMSTAR: A measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews [J]. BMC Med Res Methodol, 2007, 7: 10.
- [12] GUYATT G, OXMAN A D, SULTAN S, et al. GRADE guidelines: 11. Making an overall rating of confidence in effect estimates for a single outcome and for all outcomes[J]. J Clin Epidemiol, 2013, 66(2): 151-157.
- [13] 桂裕亮,韩晟,曾宪涛,等. 卫生经济学评价研究方法学质量评价工具简介[J]. 河南大学学报:医学版, 2017,36(2):129-132.
- [14] 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.
- [15] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:四部[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2020.
- [16] 国家中医药管理局医政司. 儿科中医医疗技术及中成药用药指导[M]. 北京:中国中医药出版社, 2015: 127-128.
- [17] 《临床路径治疗药物释义》专家组. 临床路径治疗药物释义(神经内科分册)[M]. 北京:中国协和医科大学出版社, 2018: 309.
- [18] 纪峰海,高阳. 痫愈胶囊联合丙戊酸镁治疗癫痫的疗效观察[J]. 现代药物与临床, 2018, 33(4): 750-753.
- [19] 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): 1459-1468.
- [20] 王冰玉,李世焯,郭岩. 不同地区门诊癫痫患者的诊疗及经济负担现状分析[J]. 中国社会医学杂志, 2017, 34(4): 391-394.
- [21] 刘福梅,谢雁鸣,王志飞,等. 银杏内酯注射液治疗脑梗死的临床综合评价[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(6): 1493-1500.
- [22] 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): 3394-3397, 3403.
- [23] 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): 1476-1483.

[责任编辑 王鑫]