

## • 方法学 •

# N-of-1 试验的经济学评价

翟静波<sup>1#</sup>, 李江<sup>2#</sup>, 商洪才<sup>3</sup>, 王辉<sup>1</sup>, 代敏<sup>2</sup>, 陈静<sup>1</sup>

1. 天津中医药大学 (天津 300193)

2. 国家癌症中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院城市癌症早诊早治项目办公室 (北京 100021)

3. 北京中医药大学东直门医院中医内科学教育部重点实验室和北京市重点实验室 (北京 100700)

**【摘要】** N-of-1 试验具有应用于医疗相关经济学评价的潜力,但其尚处于探索阶段。在精准医学时代,能够精确估计患者疗效和花费的优势有利于 N-of-1 试验在经济学评价领域的推广和应用。本文介绍了 N-of-1 试验用于医疗相关经济学评价的必要性、可行性、指标选择、计算及影响因素,为研究者开展相关研究提供参考依据。

**【关键词】** N-of-1; 试验; 经济学评价

## An introduction of economic evaluation of N-of-1 trials

ZHAI Jingbo<sup>1#</sup>, LI Jiang<sup>2#</sup>, SHANG Hongcai<sup>3</sup>, WANG Hui<sup>1</sup>, DAI Min<sup>2</sup>, CHEN Jing<sup>1</sup>

1. Traditional Chinese Medicine of Tianjin University, Tianjin, 300193, P.R.China

2. Program Office for Cancer Screening in Urban China, National Cancer Center/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing, 100021, P.R.China

3. Key Laboratory of Chinese Internal Medicine of Ministry of Education and Beijing, Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, 100700, P.R.China

Corresponding author: DAI Min, Email: daimin2002@hotmail.com; CHEN Jing, Email: cjshcsyc@126.com

**【Abstract】** It is potential for N-of-1 trials to evaluate economics of health care, however, it is still in the exploratory stage. With the advantage of accurate estimation of costs and effects, it is beneficial to promote the application of N-of-1 trials for economic evaluation in the era of precision medicine. In this study, we introduce the necessity, feasibility, selection, calculation of indicators and influence factors of N-of-1 trials for economic evaluation, and in order to provide references for researchers to perform related studies.

**【Key words】** N-of-1; Trial; Economic evaluation

医疗相关的经济学评价是近年来研究热点之一。精准医学的兴起加速了医疗技术变革,对经济学评价提出了新要求<sup>[1]</sup>。既往医疗相关的经济学评价证据通常基于群体水平,在应用于个体临床决策时可能存在一定的不足<sup>[1,2]</sup>。N-of-1 试验是针对单个患者开展的试验,主要用于疗效的个体化评价。已有研究表明,N-of-1 试验可用于医疗相关的经济学评价,特别适用于个体水平,但目前相关报道较少<sup>[3]</sup>。本文目的是介绍 N-of-1 试验用于医疗相关经济学评价的必要性、可行性、指标选择、计算

及影响因素,为研究者提供参考依据。

## 1 必要性

医疗费用的快速增长是全球面临的重大问题之一。如何在确保医疗水平不降低的前提下合理使用医疗经费是各国政府亟待解决的难题。开展医疗相关的经济学评价有利于合理配置资源、缓解医疗费用的过快增长。

医疗相关的经济学研究,如卫生经济学、临床经济学、药物经济学等,都是应用经济学原理和方法来研究和评估医疗成本与效果、效益、效用等之间相互关系的学科,其重要目的是合理分配健康资源,指导政府医疗决策和临床合理用药等。

医疗相关的经济学评价证据通常来自群体水平,如随机对照临床试验、监测研究等,其反映的

DOI: 10.7507/1672-2531.201701078

基金项目: 国家自然科学基金 (编号: 81273935、81303093、81602930)

通信作者: 代敏, Email: daimin2002@hotmail.com; 陈静, Email: cjshcsyc@126.com

# 共同第一作者

是所有使用该措施的成本与效果、效益、效用等相互关系。由于个体之间的差异,部分患者可因该治疗措施而获益,而部分患者也可能不会获益。当个体之间的变异较大时,这些差异会更加显著。群体水平的证据能回答治疗措施性价比的问题,但很难从总人群中剥离出对治疗措施起效的部分患者并评价治疗措施的性价比。因此,群体水平的经济学评价通常由于纳入了对治疗措施无效的患者而导致估计存在偏倚。将基于群体水平的经济学评价证据用于个体临床决策时可导致资源的浪费,所以开展个体化的经济学评价具有必要性。

## 2 可行性

N-of-1 试验主要用于评估不同治疗措施在个体患者内部的疗效。N-of-1 试验能够精确测量个体患者的治疗成本和疗效,将有效的人群从总人群中剥离并单独对其治疗的经济性进行评价。所以,N-of-1 试验可以用于个体化的成本-效益评估<sup>[3]</sup>。Scuffham 指出<sup>[4]</sup>,N-of-1 试验非常适合对治疗费用较高且尚无最优治疗措施疾病的经济学进行评价。

当开展经济学评价时,N-of-1 试验与随机对照临床试验并不矛盾。当研究者关注的是整个人群医疗相关的经济学问题时,应开展随机对照临床试验。当研究者关注的是患者个体的医疗相关的经济学问题时,开展 N-of-1 试验更具优势。将多个 N-of-1 试验合并也可实现群体水平的经济学评价<sup>[2]</sup>。这两种研究设计在经济学评价中是互补的关系。N-of-1 试验在合并过程中利用的是患者的个体数据,所以,N-of-1 试验还可以用于干预措施成本和获益在个体之间异质性的分析<sup>[2]</sup>。当研究人群较难募集时,群体水平的临床试验可能较难开展或者周期较长,N-of-1 试验所需样本量较小,更有利于研究人群的招募。

## 3 指标选择和计算

经济学评价的指标包括成本-效果分析、成本-效益分析、成本-效用分析等<sup>[5]</sup>。成本-效果分析是经济学评价的主要方法之一。成本-效果分析中,疗效和费用指标的选择至关重要。疗效指标的选择受到疾病、人群、研究目的等多种因素的影响。费用可分直接和间接费用、固定和可变费用等<sup>[6,7]</sup>。支付者的不同(政府、个人、团体等)可影响经济学评价的费用构成,所以开展 N-of-1 试验的经济学评价时,研究者需要慎重选择疗效和费用的测量指标<sup>[2]</sup>。

增量成本(incremental cost, IC)、增量效果

(incremental effect, IE)、增量成本-效果比(incremental cost-effective ratio, ICER)是成本-效果分析的三个重要评价指标。在群体水平下,IC 通过计算干预组与对照组消耗的成本之差获得,公式(1)。IE 通过计算干预组与对照组获得的疗效之差获得,公式(2)。ICER 通过 IC 与 IE 之比获得,公式(3)<sup>[8]</sup>。

$$IC = Cost_{int} - Cost_{comp} \quad (1)$$

$$IE = Effect_{int} - Effect_{comp} \quad (2)$$

$$ICER = \frac{IC}{IE} \quad (3)$$

Nikles 等<sup>[2]</sup>给出了用于 N-of-1 试验的成本-效果分析计算方法。与群体水平下 ICER 的计算方法不同,Nikles 给出的是针对单个 N-of-1 试验的 ICER 计算方法。IC 通过计算单个患者内部所有干预组和所有对照组的平均花费之差获得,公式(4)。IE 通过计算单个患者内部所有干预组和所有对照组的平均疗效之差获得,公式(5)。ICER 通过单个患者内部 IC 与 IE 之比获得,公式(6)。N-of-1 试验由多轮次治疗构成。每个轮次包括一个干预治疗期和一个对照治疗期。因存在受试者只完成其中某一个治疗期的可能性,所以在指标的计算过程中,试验组和对照组的分母  $n$  可能不同。当研究者开展多个 N-of-1 试验时,可通过计算所有 N-of-1 试验 ICER 的平均值来获得群体水平下的 ICER 估计。

$$IC_i = \frac{\sum Cost_{int}}{n_{int}} - \frac{\sum Cost_{comp}}{n_{comp}} \quad (4)$$

$$IE_i = \frac{\sum Effect_{int}}{n_{int}} - \frac{\sum Effect_{comp}}{n_{comp}} \quad (5)$$

$$ICER_i = \frac{IC_i}{IE_i} \quad (6)$$

在基于 N-of-1 试验的经济学评价实践中,研究者通常根据实际需要选择经济学评价指标。Scuffham 等<sup>[9]</sup>开展的一项基于 N-of-1 试验的经济学评价研究采用了半马尔可夫过程的决策分析模型、ICER、质量调整生存年等对开展 N-of-1 试验与仅采用常规治疗的成本和疗效进行了比较分析。Pope 等<sup>[10]</sup>在一项 N-of-1 试验与标准治疗有效性和经济性的比较研究中,将患者消耗的时间转换成费用并计入经济学评价。

## 4 影响因素

### 4.1 N-of-1 试验的使用条件限制

开展 N-of-1 试验需要满足慢性疾病、干预措施

起效快、停止治疗后疗效消失快等条件。也就是说, N-of-1 试验并非适用于所有的疾病和满足所有经济学评价的要求。

#### 4.2 费用支付者的不同

不同支付者的立场可能不同, 将会影响经济学评价中费用的构成、研究是基于群体还是个体水平等。从制定政策的角度来讲, 群体水平的经济学评估更有利于决策者做出决定。当研究目的是具体患者用药经济性时, N-of-1 试验是一个不错的选择。

#### 4.3 N-of-1 试验的费用

开展 N-of-1 试验的费用应计入经济学评价。N-of-1 试验的花费来自于多方面, 如研究者培训、讨论会、信息采集等。增加样本量可降低每个患者所花费的平均试验费用。如研究目的是识别对药物起效的患者并对这部分人群开展经济学评价, 那么筛选患者的费用也应当计入经济学评价中。由于事先可能无法获知对药物起效患者占总人群的比例, 这可能导致费用的增加。

#### 4.4 患者意愿

即使 N-of-1 试验发现患者选择某一种药物可以在相同的成本条件下获得更优的治疗效果, 也有利于促进患者参与医疗决策、改善医患矛盾等。但这并不意味着患者一定要选用该药。在临床实践时, 患者可因各种原因而不选择最经济实惠的治疗措施, 如换药改变患者服药习惯、消费习惯、患者经济水平等因素。此外, 还需要结合医生意见等做出临床决策。将 N-of-1 试验用于经济学评估只是获取证据的途径之一, 患者的临床决策仍需遵循循证医学的原则。

## 5 小结

N-of-1 试验具有应用于医疗相关经济学评价的潜力, 但其尚处于探索阶段, 精确估计患者疗效和花费有利于 N-of-1 试验在经济学评价领域的推广和应用。

#### 参考文献

- 1 王蕊, 刘宝. 关于精准医疗经济学评价的思考. 中国药房, 2016, 27(2): 149-153.
- 2 Nikles J, Mitchell G. The essential guide to N-of-1 trials in health. Germany: Springer Netherlands, 2015: 155-174.
- 3 Karnon J, Qizilbash N. Economic evaluation alongside n-of-1 trials: getting closer to the margin. Health Econ, 2001, 10(1): 79-82.
- 4 Scuffham PA, Nikles J, Mitchell GK. Using N-of-1 trials to improve patient management and save costs. J Gen Intern Med, 2010, 25(9): 906-913.
- 5 徐婷婷, 方海. 卫生经济学评价指南介绍. 中国卫生经济, 2016, 35(5): 5-8.
- 6 于俊叶. 患者住院期间直接费用与间接费用的调查研究. 石家庄: 河北医科大学, 2008: 49-54.
- 7 黄碧瑜, 杨敏, 刘晓琦. 肾病综合症患者预防血栓形成华法林和依诺肝素不同重叠用药方案选择的成本-效果分析. 中国循证医学杂志, 2016, 16(7): 754-759.
- 8 宗欣, 孙利华. 药物经济学评价方法及其评价标准. 中国药物经济学, 2011, (3): 79-85.
- 9 Scuffham PA, Yelland MJ, Nikles J. Are N-of-1 trials an economically viable option to improve access to selected high cost medications? The Australian Experience. Value Health, 2008, 11(1): 97-109.
- 10 Pope JE, Prashker M, Anderson J. The efficacy and cost effectiveness of N of 1 studies with diclofenac compared to standard treatment with nonsteroidal antiinflammatory drugs in osteoarthritis. J Rheumatol, 2004, 31(1): 140-149.

收稿日期: 2017-01-22 修回日期: 2017-02-07  
本文编辑: 张永刚