

中图分类号: R95 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)17-0009-04
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.17.003



基于间断时间序列法分析国家组织药品集中采购政策对 中选更昔洛韦和恩替卡韦临床应用的影响

祁雪妍¹, 李卓然², 郝志英^{3△}

(1. 山西医科大学, 山西 太原 030001; 2. 山西医科大学汾阳学院, 山西 吕梁 032200; 3. 山西省肿瘤医院, 山西 太原 030013)

摘要:目的 探讨国家组织药品集中采购(NCDP)政策对中选更昔洛韦和恩替卡韦临床应用的影响。方法 采用药品管理信息系统收集山西省5家三级甲等医院2019年1月至2022年6月更昔洛韦和恩替卡韦的相关信息,采用间断时间序列方法分析实施NCDP政策前后更昔洛韦和恩替卡韦月采购量与月采购金额的变化。结果 实施后,更昔洛韦和恩替卡韦的价格均下降,同时带动同通用名、不同厂家、不同规格的药品价格下降;更昔洛韦和恩替卡韦月采购量整体均呈上升趋势($\beta_1 + \beta_3 = 15.714, P > 0.1; \beta_1 + \beta_3 = 0.800, P < 0.01$),平均月采购量分别约为NCDP政策实施前的1.85倍和3.69倍。实施后,更昔洛韦月采购金额仍呈上升趋势($\beta_1 + \beta_3 = 988.738, P > 0.1$),比实施前增加了10664.11元;恩替卡韦月采购金额呈下降趋势($\beta_1 + \beta_3 = -710.216, P > 0.1$),比实施前节省了411570.57元。结论 实施NCDP政策后,药价普遍降低,减轻了患者的用药负担,导致医疗机构用药发生改变,中选药品使用量增加。

关键词:国家组织药品集中采购;间断时间序列法;更昔洛韦;恩替卡韦

Impact of National Centralized Drug Procurement Policy on the Clinical Application of Selected Bid - Winning Ganciclovir and Entecavir Based on Interrupted Time Series Method

QI Xueyan¹, LI Zhuoran², HAO Zhiying³

(1. Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi, China 030001; 2. Fenyang College of Shanxi Medical University, Lyuliang, Shanxi, China 032200; 3. Shanxi Cancer Hospital, Taiyuan, Shanxi, China 030013)

Abstract: Objective To investigate the impact of the National Centralized Drug Procurement (NCDP) policy on the clinical application of bid - winning ganciclovir and entecavir. **Methods** The relevant information of ganciclovir and entecavir was collected from January 2019 to June 2022 in five tertiary A hospitals in Shanxi Province through the drug management information system. The interrupted time series method was used to analyze the changes of monthly purchase quantity and purchase amount of ganciclovir and entecavir before and after the implementation of the NCDP policy. **Results** After the implementation of the NCDP policy, the price of the bid - winning ganciclovir and entecavir reduced, which also led to the decrease of the price of drugs with the same generic name and different specifications from different manufacturers. The monthly purchase volume of ganciclovir and entecavir showed an overall upward trend ($\beta_1 + \beta_3 = 15.714, P > 0.1, \beta_1 + \beta_3 = 0.800, P < 0.01$), and the average monthly purchase volume of ganciclovir and entecavir was about 1.85 times and 3.69 times those before the implementation of the NCDP policy, respectively. After the implementation of the NCDP policy, the monthly purchase amount of ganciclovir still showed an upward trend ($\beta_1 + \beta_3 = 988.738, P > 0.1$), with an increase of CNY 10 664.11 compared to that before the implementation of the NCDP policy; the monthly purchase amount of entecavir showed a downward trend ($\beta_1 + \beta_3 = -710.216, P > 0.1$), which saved a total cost of CNY 411 570.57 compared to that before the implementation of the NCDP policy. **Conclusion** Implementation of the NCDP policy can generally reduce the drug prices and the burden of medication on patients, which have led to changes in medication use in medical institutions and an increase in the use of bid - winning drugs.

Key words: National Centralized Drug Procurement policy; intermittent time series; ganciclovir; entecavir

2018年11月,中央全面深化改革委员会第五次會議审议通过《国家组织药品集中采购试点方案》,明确了国家组织、联盟采购、平台操作的国家组织药品集中采购(NCDP)总方针,由国家医疗保障局、国家卫生健康委员会等部门联合各省组成采购联盟,明确药品采购数量后,通过企业竞标的方式集中采购^[1]。同期,国家

发布了《4+7城市药品集中采购文件》,在北京、天津、上海、重庆、沈阳等11个城市组织药品集中采购试点^[2]。2019年,山西省作为联盟地区也开始开展跨区域联盟药品集中带量采购,结合2022年国家发布的第七批《国家药品集中采购目录》(以下简称《目录》)及山西省的落实情况,更昔洛韦和恩替卡韦均为《目录》内中

第一作者:祁雪妍,女,硕士研究生在读,研究方向为药理学,(电子信箱)846346022@qq.com。

△通信作者:郝志英,女,硕士研究生,主任药师,研究方向为医院药学,(电子信箱)hzylybz@163.com。

选的鸟嘌呤核苷类抗病毒药物,其中更昔洛韦主要用于预防及治疗免疫功能缺陷患者的巨细胞病毒感染(CMV),如艾滋病患者、接受化学治疗(简称化疗)的肿瘤患者、使用免疫抑制剂的器官移植患者^[3]。由于CMV在儿童中较常见,目前还未上市针对巨细胞病毒的疫苗^[4],更昔洛韦被推荐用于治疗新生儿先天性巨细胞病毒(HCMV)。恩替卡韦在细胞内迅速变成具有活性的5'-三磷酸盐,对乙型肝炎病毒(HBV)逆转录酶具有抑制作用,是治疗乙型病毒性肝炎(简称乙肝)的一线药物^[5]。规范服用药物可降低乙肝患者的病毒量,减少肝功能损伤,最大限度地降低罹患肝癌的风险。间断时间序列法是评估政策干预措施纵向效应最强的准试验方法^[6],通过收集干预前后多个时间点上与测量指标相关的数据,分析干预实施前后的事件特征,以评价干预措施的有效程度^[7-8]。故本研究中采用间断时间序列法探讨了NCDP对医院更昔洛韦和恩替卡韦临床应用的影响,为提高临床药学服务和促进合理用药提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选取山西省5家三级甲等医院,采用药品管理信息系统提取2019年1月至2022年6月连续42个月的更昔洛韦和恩替卡韦的相关信息,包括采购时间、药品通用名、生产厂家、剂型、规格、月采购量、月采购金额等。

1.2 方法

1.2.1 数据模型 - 间断时间序列统计方法

将2021年11月设为更昔洛韦的干预点,2019年1月至2021年10月共34个月为政策实施前,2021年11月至2022年6月共8个月为政策实施后;将2019年12月设为恩替卡韦的干预点,2019年1月至11月共11个月为政策实施前,2019年12月至2022年6月共31个月为政策实施后。以药品采购量和采购金额为分析指标,构建间断时间序列模型 $Y_t = \beta_0 + \beta_1 \times T_1 + \beta_2 \times T_2 + \beta_3 \times T_3 + \varepsilon_t$ 。其中, Y_t 为因变量,是 t 的观测结果; T_1 为从研究开始到研究结束的月度连续时间变量,取值范围为1~42,依次与观测点对应; T_2 为分类变量,在政策实施前后分别赋值0和1; T_3 为政策实施后的时间序列,政策实施前与实施时赋值为0,政策实施后为“1,2,3,…”; ε_t 为随机误差; β_0 为指标初始水平的估计值; β_1 为政策实施前因变量的变化趋势,即政策实施前药品月采购量或月采购金额变化斜率的估计值; β_2 为政策实施点的瞬间因变量的变化,即政策实施后药品月采购量或月采购金额瞬间水平的变化; β_3 为政策实施前后斜率的改变量,反映政策干预的持续效应; $\beta_1 + \beta_3$ 为政策实施后药品月采购量与月采购金额的变化趋势,即政策实施后药品月采购量或月采购金额的变化斜率。采用Stata 15统计学软件进行分析。

1.2.2 自相关检验方法

进行间断时间序列分析时,数据的自相关性对结果存在一定影响。故采用Cumby - Huizinga检验来判定数据是否存在自相关^[9]。结果见表1和表2。可见,更昔洛韦月采购量与月采购金额可能存在1阶自相关,恩替卡韦月采购量与月采购金额可能存在2阶自相关。4组数据均需通过Newey - West去除样本自相关。

表1 更昔洛韦月采购量和月采购金额Cumby - Huizinga检验
Tab.1 Cumby - Huizinga test of monthly purchase quantity and amount of ganciclovir

指标	原假设: $\rho = 0$ (没有序列相关)				原假设: $\rho = \text{lag} - 1$			
	备择假设: 在特定范围内存在相关				备择假设: 存在特定阶数自相关			
	滞后数	χ^2 值	自由度	P值	滞后数	χ^2 值	自由度	P值
月采购量	1-1	6.233	1	0.0125	1	6.233	1	0.0125
	1-2	6.559	2	0.0376	2	1.663	1	0.1927
	1-3	8.232	3	0.0414	3	2.648	1	0.1037
月采购金额	1-1	5.428	1	0.0198	1	5.428	1	0.0198
	1-2	5.450	2	0.0656	2	0.728	1	0.3935
	1-3	6.977	3	0.0726	3	1.788	1	0.1812

注: 选用Stata中的actest命令。滞后数1-1表示前1阶滞后数,1-2表示前2阶滞后数,1-3表示前3阶滞后数。滞后数1,2,3表示每个单独阶数的检验结果。 $P < 0.05$ 表示存在自相关。表2同。

Note: The actest command in the Stata is adopted. The number of lags 1-1 indicates the first order of lags, 1-2 indicates the first two orders of lags, and 1-3 indicates the first three orders of lags. The lag numbers 1, 2 and 3 represent the test results of each separate order. The autocorrelation exists when $P < 0.05$ (for Tab. 1-2).

表2 恩替卡韦月采购量和月采购金额Cumby - Huizinga检验
Tab.2 Cumby - Huizinga test of monthly purchase quantity and amount of entecavir

指标	原假设: $\rho = 0$ (没有序列相关)				原假设: $\rho = \text{lag} - 1$			
	备择假设: 在特定范围内存在相关				备择假设: 存在特定阶数自相关			
	滞后数	χ^2 值	自由度	P值	滞后数	χ^2 值	自由度	P值
月采购量	1-1	19.151	1	0.0000	1	19.151	1	0.0000
	1-2	19.611	2	0.0001	2	5.967	1	0.0146
	1-3	19.622	3	0.0002	3	2.654	1	0.1033
月采购金额	1-1	12.017	1	0.0005	1	12.017	1	0.0005
	1-2	12.774	2	0.0017	2	4.356	1	0.0369
	1-3	13.021	3	0.0046	3	3.031	1	0.0817

2 结果

2.1 对药品价格的影响

依据山西省公布的药品招标价格,中选的更昔洛韦和恩替卡韦的价格在实施后均下降,同时带动同通用名的不同厂家、不同规格的药品价格下降。详见表3。

2.2 对药品采购量的影响

实施前,更昔洛韦月采购量呈上升趋势($\beta_1 = 7.548, P < 0.01$),恩替卡韦月采购量呈缓慢下降趋势

表3 山西省更昔洛韦和恩替卡韦价格的变化情况

Tab. 3 Price changes of ganciclovir and entecavir in Shanxi Province

药品名称	生产厂家	规格	分类	价格*		降幅 (%)
				实施前	实施后	
注射用更昔洛韦	湖北科益药业股份有限公司	150 mg/支	非中标	14.08	13.73	2.49
	湖北科益药业股份有限公司	250 mg/支	中标	20.86	20.30	2.68
恩替卡韦片	中美上海施贵宝制药有限公司	0.5 mg×7片	原研,非中标	191.99	141.53	26.28
	北京百奥药业有限责任公司	0.5 mg×28片	中标	395.68	5.50	98.61
	齐鲁制药有限公司	0.5 mg×28片	非中标	50.40	5.60	88.89

注:*表示注射用更昔洛韦以支计,恩替卡韦片以盒计。

Note:* indicates that the dose of ganciclovir is calculated in injection, while the dose of entecavir is calculated in box.

($\beta_1 = -0.579, P < 0.01$); 实施当月,更昔洛韦月采购量下降($\beta_2 = -32.916, P > 0.1$),恩替卡韦月采购量上升($\beta_2 = 13.286, P < 0.01$); 实施后,更昔洛韦月采购量仍呈上升趋势($\beta_1 + \beta_3 = 15.714, P > 0.1$),恩替卡韦月采购量整体呈缓慢上升趋势($\beta_1 + \beta_3 = 0.800, P < 0.01$)。详见表4。

表4 实施NCDP政策前后更昔洛韦和恩替卡韦采购量的变化情况
Tab. 4 Changes of purchase quantity of ganciclovir and entecavir before and after the implementation of the NCDP policy

药品名称	β_0	β_1	β_2	β_3	$\beta_1 + \beta_3$
更昔洛韦	48.481	7.548 [#]	-32.916	8.166	15.714
恩替卡韦	11.588 [#]	-0.579 [#]	13.286 [#]	1.379 [#]	0.800 [#]

注:* $P < 0.01$ 。表6同。 β_0 表示截距, β_1 表示实施NCDP政策前的斜率, β_2 表示实施NCDP政策瞬间变化的值, β_3 表示实施NCDP政策前后斜率的变化量; $\beta_1 + \beta_3$ 表示实施NCDP政策后的斜率。

Note:* $P < 0.01$ (for Tab. 4 and Tab. 6). β_0 represents the intercept, β_1 represents the slope before the implementation of the NCDP policy, β_2 represents the instantaneous change of policy implementation, β_3 represents change in slope before and after the implementation of the NCDP policy, $\beta_1 + \beta_3$ represents the slope after the implementation of the NCDP policy.

实施后,更昔洛韦平均月采购量约为采购前的1.85倍,恩替卡韦平均月采购量约为采购前的3.69倍。两者趋势相同,均在实施后呈上升趋势。详见图1和表5。

2.3 对药品采购费用的影响

实施前,更昔洛韦月采购金额呈上升趋势($\beta_1 = 708.518, P < 0.01$),恩替卡韦月采购金额呈下降趋势($\beta_1 = -31765.62, P < 0.01$); 实施当月,更昔洛韦月采购金额下降($\beta_2 = -5195.527, P > 0.1$),恩替卡韦月采购金额下降($\beta_2 = -210341.600, P < 0.01$); 实施后,更昔洛韦月采购金额仍呈上升趋势($\beta_1 + \beta_3 = 988.738, P > 0.1$),恩替卡韦月采购金额呈下降趋势($\beta_1 + \beta_3 = -710.216, P > 0.1$)。详见表6。

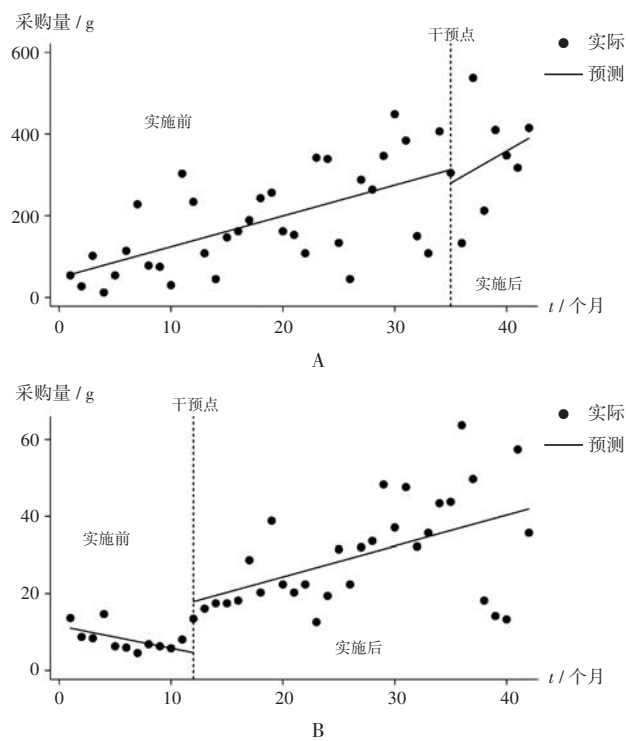


图1 实施NCDP政策前后更昔洛韦和恩替卡韦月采购量的变化情况
A. 更昔洛韦 B. 恩替卡韦

Fig. 1 Changes of monthly purchase quantity of ganciclovir and entecavir before and after the implementation of the NCDP policy

表5 实施NCDP政策前后更昔洛韦和恩替卡韦平均月采购量和月采购金额的变化情况

Tab. 5 Changes of monthly purchase quantity and amount of ganciclovir and entecavir before and after the implementation of the NCDP policy

药品名称	平均月采购量(g)		平均月采购金额(元)	
	实施前	实施后	实施前	实施后
更昔洛韦	180.57	334.75	16 949.84	27 613.95
恩替卡韦	8.11	29.92	445 067.73	33 497.16

表6 实施NCDP政策前后更昔洛韦和恩替卡韦采购金额的变化情况
Tab. 6 Changes of monthly purchase amount of ganciclovir and entecavir before and after the implementation of the NCDP policy

药品名称	β_0	β_1	β_2	β_3	$\beta_1 + \beta_3$
更昔洛韦	4 550.776	708.518 [#]	-5 195.527	280.220	988.738
恩替卡韦	635 661.400 [#]	-31 765.620 [#]	-210 341.600 [#]	31 055.400 [#]	-710.216

实施后,更昔洛韦采购量大幅增加,但采购金额未大幅下降,故月采购金额仍呈上升趋势,比实施前增加了10 664.11元;恩替卡韦采购量大幅增加,且采购金额大幅下降,故平均月采购金额呈下降趋势,比实施前减少了411 570.57元。详见图2和表5。

3 讨论

3.1 提升患者用药可及性与依从性

实施NCDP政策对药品价格调控有明显促进作用,

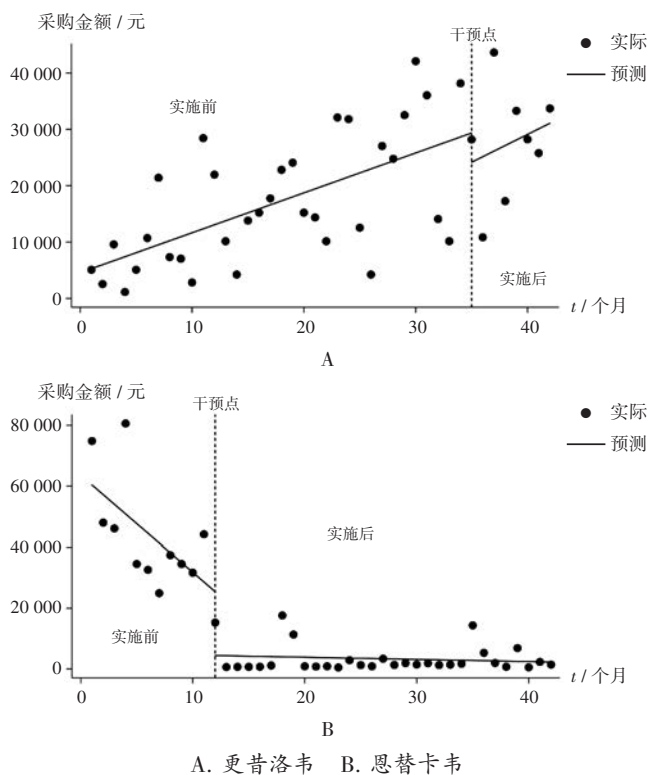


图2 实施NCDP前后更昔洛韦和恩替卡韦月采购金额变化
A. Ganciclovir B. Entecavir

Fig. 2 Changes of monthly purchase amount of ganciclovir and entecavir before and after the implementation of the NCDP policy

中选更昔洛韦药品价格每支降幅为2.68%，原研药恩替卡韦降幅为26.28%。药品价格的降低，不仅可减轻患者的用药负担，同时还带动同通用名、不同厂家非中标药品价格的下降，提升了用药可及性。本研究结果显示，实施后，更昔洛韦平均月采购量约为实施前的1.85倍，恩替卡韦约为3.69倍。相较于更昔洛韦，恩替卡韦的使用量增加更显著，主要原因为注射用更昔洛韦疗程一般为2~3周^[10]，而恩替卡韦片为治疗乙肝的一线药物，需长期用药^[11]，由于其降价幅度大，明显提升了长周期用药患者的用药依从性。

3.2 促进医疗机构合理用药

积极实施NCDP政策可让企业和医疗机构在招标过程中签订购销协议，一定程度上减少了医师开大处方、过度医疗的现象^[12]。医疗机构为确保完成国家药品集中采购任务、节约医疗成本，会积极引导医师为患者合理选用药品，优先选用《目录》中选药品，极大地提升医疗机构用药的合理性。同时，由于医师和患者对仿制药疗效、质量、副作用或/及替代意愿等负面认识高于发达国家，而《目录》中选药品大部分为国产仿制药^[13]，故药师应加强对《目录》中选药品的宣传和讲解，通过搭建药学服务平台对患者提供用药指导，提高医师和患者对NCDP政策的了解和认识，增强患者对中选药品的信任度，进一步促进合理用药。

3.3 助推药品生产企业改革

实施后，恩替卡韦的平均月采购量约为实施前的3.69倍，平均月采购金额占实施前的7.53%。可见，药品价格降幅大，且采购量增长后，药品生产企业的利润极大缩减。药品生产企业应考虑合理转型，转变营销模式，减少销售推广费用，加大创新药品的研发力度，提升药品质量；探索新的生产工艺，降低生产成本，提高生产效率，以提高企业的竞争力^[14]。

参考文献

- [1] 刘洁兰, 阮智慧, 张天南, 等. 抗肿瘤药品集中带量采购政策在某三级甲等中医院的应用实效分析[J]. 中国医疗管理科学, 2022, 12(5): 24-27.
- [2] 王煜昊, 徐伟, 路娜娜, 等. “4+7”集中带量采购实施效果分析: 基于9试点地区药品销售数据[J]. 中国卫生政策研究, 2021, 14(2): 36-43.
- [3] 刘兴楼. 儿科抗病毒药物的合理使用[J]. 中国实用儿科杂志, 2022, 37(6): 430-436.
- [4] 银益飞, 齐莹. 先天性巨细胞病毒感染筛查与临床干预指南[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2019, 35(4): 417-423.
- [5] 李伟华, 曲婷. 恩替卡韦抗乙型肝炎病毒的研究进展[J]. 黑龙江医学, 2008, 32(2): 116-118.
- [6] HUDSON J, FIELDING S, RAMSAY CR. Methodology and reporting characteristics of studies using interrupted time series design in healthcare [J]. BMC Med Res Methodol, 2019, 19(1): 137.
- [7] WAGNER AK, SOUMERAI SB, ZHANG F, et al. Segmented regression analysis of interrupted time series studies in medication use research[J]. J Clin Pharm Ther, 2002, 27(4): 299-309.
- [8] JANDOC R, BURDEN AM, MAMDANI M, et al. Interrupted time series analysis in drug utilization research is increasing: systematic review and recommendations [J]. J Clin Epidemiol, 2015, 68(8): 950-956.
- [9] LINDEN A. Conducting interrupted time-series analysis for single- and multiple-group comparisons [J]. The Stata Journal, 2015, 15(2): 480-500.
- [10] 靖百谦, 欧扬. 巨细胞病毒性肺炎抗病毒首选更昔洛韦[J]. 中国社区医师, 2012, 28(35): 10.
- [11] 伍灵南, 龙云升, 黄志泳, 等. 替诺福韦和恩替卡韦治疗初诊HBeAg阳性乙型肝炎的疗效比较[J]. 中国处方药, 2022, 20(8): 110-112.
- [12] 徐小敏. 药品带量采购对医院的影响[J]. 合作经济与科技, 2022(16): 134-135.
- [13] 柏林, 王婷, 范平安, 等. 关于不同国家医生对仿制药认知和态度的分析[J]. 中国医院药学杂志, 2020, 40(5): 474-480.
- [14] 张秋玉, 王芸, 胡元霞, 等. 我国药品及医用耗材集中带量采购政策的实施现状及建议[J]. 中国药房, 2022, 33(2): 136-141.

(收稿日期: 2022-10-22; 修回日期: 2023-03-28)