

# 药品临床综合评价方法的应用现状

董名扬\*, 王 舒, 菅凌燕#(中国医科大学附属盛京医院药学部, 沈阳 110004)

中图分类号 R95 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2021)22-2813-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.22.23



**摘要** 目的:了解我国药品临床综合评价方法的应用现状,为开展药品临床综合评价研究提供参考。方法:对我国药品临床综合评价维度和评价方法进行综述。结果与结论:药品临床综合评价是围绕药品安全性、有效性、经济性、创新性、适宜性和可及性等6个维度开展的全面的综合评价。目前,药品临床综合评价方法大体可分为证据收集和综合分析决策两方面,证据收集可采用文献分析、问卷调查、真实世界数据分析等方法,综合分析决策可采用德尔菲法、层次分析法、多准则决策分析法等分析方法。在证据收集层面,有效性、安全性及经济性评价建议采用文献分析和真实世界数据分析,创新性、适宜性和可及性评价建议采用问卷调查。在综合决策分析层面,应根据实际情况选用合适的分析方法,如专家数量足够时可采用德尔菲法,对同类别临床药品开展不同品种间的比较评价时可采用层次分析法进行直观比较。

**关键词** 药品临床综合评价;评价维度;评价方法;应用现状

药品临床综合评价是药品供应保障决策的重要技术工具,其相关工作的标准化、规范化、科学化、同质化可助力药事服务质量的提升,保障临床基本用药的供应与规范使用,控制不合理药品的费用支出,更好地满足人民群众用药的需求和国家药物政策决策的需要。近年来,我国加强了对药品临床综合评价工作的重点部署,并先后于2019年4月发布了《国家卫生健康委关于开展药品使用监测和临床综合评价工作的通知》、2020年11月发布了《关于药品临床综合评价管理指南公开征求意见的公告》、2021年7月发布了《国家卫生健康委办公厅关于规范开展药品临床综合评价工作的通知》<sup>[1-3]</sup>。随着国家卫生健康委《药品临床综合评价管理指南(2021年版试行)》的权威发布,我国药品临床综合评价有了相对完整的管理体系<sup>[3]</sup>。本文拟对近年来我国药品

临床综合评价维度和评价方法的现状进行综述,旨在为评价者进行药品临床综合评价提供参考。

## 1 药品临床综合评价维度

药品临床综合评价是评价主体应用多种评价方法和工具开展的多维度、多层次证据的综合评价,其中评价维度是药品临床综合评价的基石<sup>[3]</sup>。药品临床综合评价发展至今,评价维度也一直在发生转变。2011年11月中国药学会医院药专业委员会发布了《中国药品综合评价指南参考大纲》,2015年4月该专业委员会又发布了《中国药品综合评价指南参考大纲(第二版)》,2021年7月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)》,三者关于药品临床综合评价的维度及其内容各不相同<sup>[3-5]</sup>,详见表1。由表1可见,我国药品临床综合评价的维度数量虽然在减少,但其评价内

safety of tofacitinib, baricitinib, upadacitinib, filgotinib and peficitinib as monotherapy for active rheumatoid arthritis[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2020, 45(4):674-681.

[47] SUNG Y K, LEE Y H. Comparative effectiveness and safety of non-tumour necrosis factor biologics and Janus kinase inhibitors in patients with active rheumatoid arthritis showing insufficient response to tumour necrosis factor inhibitors: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2021, 46(4):984-992.

[48] MELVILLE A R, KEARSLEY-FLEET L, BUCH M H, et al. Understanding refractory rheumatoid arthritis: implications for a therapeutic approach[J]. *Drugs*, 2020, 80(9):

849-857.

[49] BÉCÈDE M, ALASTI F, GESSL I, et al. Risk profiling for a refractory course of rheumatoid arthritis[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2019, 49(2):211-217.

[50] BUCH M H. Defining refractory rheumatoid arthritis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2018, 77(7):966-969.

[51] CABRAL V P, ANDRADE C A, PASSOS S R, et al. Severe infection in patients with rheumatoid arthritis taking anakinra, rituximab, or abatacept: a systematic review of observational studies[J]. *Rev Bras Reumatol Engl Ed*, 2016, 56(6):543-550.

[52] LIANG T H, LEE C S, LEE S S, et al. Efficacy and safety of opinercept tumor necrosis factor inhibitor therapy for drug-refractory rheumatoid arthritis: a randomized clinical trial[J]. *Arch Rheumatol*, 2020, 35(2):170-179.

\* 硕士研究生。研究方向:临床药学、药品临床综合评价。电话:024-96615-71101。E-mail:dmy19971025@163.com

# 通信作者:主任药师,博士生导师,硕士。研究方向:临床药理学、临床药学。电话:024-96615-71101。E-mail:jianly@sj-hospital.org

(收稿日期:2021-06-28 修回日期:2021-10-16)

(编辑:孙 冰)

容的覆盖面更广、科学性更高、实施性和应用性更强。

表1 近年来我国药品临床综合评价相关指南中维度及内容的变化

发布时间	发布主体	文件名称	评价维度数量,个	具体评价内容
2011年11月	中国药学会 医院药学专业委员会	《中国药品综合评价指南参考大纲》 <sup>[6]</sup>	9	安全性、有效性、药品质量、药品原料、药品工艺、药品包材、药品顺应性、药物经济性、药物临床价值
2015年4月	中国药学会 医院药学专业委员会	《中国药品综合评价指南参考大纲(第二版)》 <sup>[9]</sup>	8	安全性、有效性、体内药理学特性、药品质量、药品顺应性、临床药物经济性、药物临床价值、药品信息服务
2021年7月	国家卫生健康委办公厅	《药品临床综合评价管理指南(2021年版试行)》 <sup>[9]</sup>	6	安全性、有效性、经济性、创新性、适宜性、可及性

## 2 药品临床综合评价方法

药品临床综合评价方法较多,不同的评价维度采取的评价方法也不尽相同,某一评价维度也可采取多种评价方法使评价更完整、更科学。国内有学者研究认为,药品临床综合评价过程从本质上可分为证据收集和综合分析决策两个部分,其中证据收集过程是指收集药品内在价值因素的循证证据并确定证据等级,综合分析决策过程是指根据证据及证据等级确定价值因素的权重,从而完成综合决策<sup>[6]</sup>。目前,药品临床综合评价常见的证据收集方法有文献分析、问卷调查和真实世界数据分析,综合分析决策方法有德尔菲法、层次分析法和多准则决策分析法,常用方法及其优缺点<sup>[6-7]</sup>如表2所示。

表2 药品临床综合评价常用方法的优缺点

分类	方法	优点	缺点
证据收集	文献分析	成本低、效率高	存在文献不全面、可信度低等问题
	问卷调查	效率高、简单易操作,具有一定的客观性	缺乏一定的弹性,同时需保证问卷回收率和有效率
	真实世界数据分析	普适性、真实性	数据指标不全或遗漏、随访信息不完整
综合分析决策	德尔菲法	准确性高、专业性强	存在主观片面性,易受组织者主观认知的影响
	层次分析法	系统性且简洁实用	不能提供新解决方案,数据多时应用难度大
	多准则决策分析法	透明度高,具有一致性和合理性	工作量大、决策效率较低、评价成本较高

### 2.1 证据收集

2.1.1 文献分析 文献分析是根据待评价的药品及评价维度所构建的规范检索式,可借助其在Medline、Embase、中国知网及万方数据等综合数据库,英国国家卫生保健服务系统卫生经济评价数据库(NHS economic evaluation database)、卫生经济评价数据库(health economic evaluations database, HEED)等卫生经济学数据库,以及卫生技术评估(health technology assessment, HTA)相关数据库中检索系统评价、Meta分析、经济学评价报告及HTA报告等,同时制定纳入与排除标准并推荐遵循PICOS原则[确定研究所需研究人群(P)、干预措施(I)、对照措施(C)、结局指标(O)和研究类型(S)]开展研究。相关研究应根据检索策略在数据库中进行检索,由两位研究人员根据纳入与排除标准独立进行文献筛选,

并提取基本信息、结局指标和质量评价条目等资料,随后进行偏倚风险评估,对系统评价和Meta分析使用AMSTAR量表<sup>[8]</sup>进行质量评价,对经济学评价报告使用CHEERS量表<sup>[9]</sup>进行评价,对HTA报告使用国际卫生技术评估组织协会(International Network of Agencies for Health Technology Assessment, INAHTA)制定的HTA checklist<sup>[10]</sup>进行评价,最后进行证据整合,对纳入研究的数据特征(患者类型、样本量、治疗措施等)进行综合比较与分析,形成研究结果并得出结论。

文献分析的应用十分广泛,常被应用于对药品有效性、安全性及经济性的快速HTA。周华等<sup>[11]</sup>通过文献分析筛选了4488篇相关文献,最终纳入了4篇系统评价、2篇经济学研究、3篇HTA报告,通过对奥马珠单抗治疗儿童重度过敏性鼻炎进行的快速HTA得出如下结论:该药可显著降低儿童重度过敏性鼻炎急性发作的风险,缓解其临床症状,减少用药剂量,降低不良反应发生率,且安全性较好,但奥马珠单抗的价格昂贵,与安慰剂或哮喘标准治疗方案相比不具有成本-效果优势。周洋等<sup>[12]</sup>初始检索获得了442篇文献,最终纳入了5篇Meta分析、6篇经济学研究、2篇HTA报告,其对伊伐布雷定治疗慢性心力衰竭的快速HTA的结果显示,对于使用心力衰竭标准治疗后心率仍未达标或不耐受者,联合使用伊伐布雷定可显著改善其部分临床结局指标,同时不增加安全性风险,且具有经济性,但该药对患者心血管死亡率等终点结局的影响还需进一步研究。

文献分析是药品临床综合评价中最常用的方法之一,主要用于有效性、安全性及经济性等维度的综合评价。文献分析的优点在于分析成本较低、效率较高,并且能进一步为整体评价工作提供基础资料和信息;但该方法也存在一定弊端,如收集文献不够全面、文献质量难以保证以及其他效度与信度的问题<sup>[6-7,11]</sup>。因此,评价者在使用文献分析时要尽量全面检索,并根据评价量表规范评价文献质量,使文献分析结果科学、可靠。

2.1.2 问卷调查 问卷调查是指向医师、护师、药师和患者等发放问卷,调查其对药品评价各维度下评价指标的主观感受。在药品临床综合评价中,因某些维度指标无法进行定量评价,故需采用问卷调查的方法进行定性评价。同时,评价者还可通过将问卷中的定性指标进行赋值,将其转化为定量指标,从而达到指标量化的目的。该方法被普遍应用在各种综合分析决策模型中。例如,贾露露等<sup>[13]</sup>向10位儿童呼吸科临床医师和10位儿童呼吸科临床药师发放并回收了20份调查问卷,经一致性检验后得到了16份有效问卷,并以问卷调查结果为参考,确定了儿童使用大环内酯类药物临床综合评价指标体系中的各项指标的权重;彭剑等<sup>[14]</sup>通过对医师和患者发放调查问卷来确定了他汀类药物调脂强度和药品费用等评价指标的权重。

问卷调研主要用于药品适宜性、创新性、可及性等评价维度的综合评价,其优势在于具有较高的效率且操作简单、分析成本较低,同时也具有一定的客观性、统一性和广泛性。因为问卷调研一般不需要在问卷上署名,被调查者可以完整地表达自己的内心真实想法和实际情况。但问卷调研也存在一定的局限性,由于发放的问卷由评价者自行设计,因此就可能存在被调查者误解、错答和漏答的现象,缺乏一定的弹性。为此笔者建议,在进行问卷调研时,评价者一定要保证问卷的回收率和有效率,以确保调研所得资料的代表性和价值。

**2.1.3 真实世界数据分析** 真实世界数据是指真实世界环境中患者群体的健康信息以及诊断、治疗、保健等相关数据,但值得注意的是,并非所有的真实世界数据经分析后都能成为真实世界证据,只有满足适用性的真实世界数据才有可能产生真实世界证据<sup>[15]</sup>。真实世界数据的来源包括但不限于卫生信息系统、医保系统、药品不良反应监测系统及其他病例数据库等。基于真实世界数据分析的药品临床综合评价可以根据研究人员能否控制治疗成本或干预措施进行不同类型的研究:当研究人员能控制治疗成本或干预措施时,可以进行随机对照试验研究或非随机对照试验研究;当研究人员不能控制治疗成本或干预措施时,可以进行观察性的横断面研究、队列研究或病例对照研究。贾立华等<sup>[16]</sup>通过回顾性分析抽查了某院2017—2019年应用美罗培南的43例患者的治疗数据,通过用药频度、药物利用指数和肺部感染评分对美罗培南进行了药品临床综合评价。

真实世界数据分析在有效性和安全性评价中的应用比较广泛,且由于真实世界数据是在患者住院期间所产生的,因此使用真实世界数据分析可增加研究评价的普适性和真实性。但真实世界数据也存在数据指标不全、不良反应遗漏或随访信息不完整等不足,因此真实世界数据分析常被作为评价时辅助和补充的一种方法。

## 2.2 综合分析决策

**2.2.1 德尔菲法** 德尔菲法,也称为 estimate-talk-estimate(ETE),是一种结构化的交流方法,最初是作为一种依赖于专家小组的系统的交互式预测方法。该方法适用于面对面的会议,也被广泛用于业务预测,且与其他结构化预测方法相比,其在市场预测领域中的应用更具优势<sup>[17]</sup>。近年来,德尔菲法在医学各学科评价研究中的应用也较为广泛:张磊等<sup>[18]</sup>通过邀请全国18个省份的精神专科三级医院48位副高级职称以上临床专家,通过两轮德尔菲专家咨询取得了6种不同情况下抗精神病药选用顺序的推荐意见;王青等<sup>[19]</sup>选择精神医学、精神心理学、护理学等20位专家,采用德尔菲法,于2019年8月—2020年3月通过面对面、电子邮件等方式发送两轮问卷,形成具有一定科学性和可靠性的稳定期精神分裂症患者康复方案。

德尔菲法具有群策群力的特点,能充分发挥各位专

家的作用,亦能准确表达各位专家的分歧意见。但该方法也存在一定的局限性:缺少专家间的沟通交流,可能存在一定的主观片面性;专家数量过多时易忽视少数人的意见,可能导致预测结果偏离实际;专家团队组织者的主观影响较大等。

**2.2.2 层次分析法** 层次分析法是美国运筹学家 Saaty 教授于20世纪70年代提出的一种实用的多方案或多目标的决策方法,是一种定性与定量相结合的决策分析方法,也是一种基于数学和心理理论分析复杂决策的结构化技术<sup>[20]</sup>。层次分析法在药品临床综合评价中应用的一般步骤为:确定目标层、准则层及方案层,构建判断矩阵,以一致性检验确定指标权重,生成评价结果。陈晓凤<sup>[21]</sup>运用层次分析法对某县人民医院2009年门诊处方药的使用情况进行考察,同时结合临床实际对处方药使用的合理性进行分析评价。贾露露等<sup>[13]</sup>应用层次分析法开展儿童使用大环内酯类药物的临床综合评价,通过对最终选取的5个一级指标和31个二级指标进行权重赋值和综合评分,得出6种大环内酯类药物的综合权重及评分排序。彭剑等<sup>[14]</sup>应用层次分析法对临床常用不同剂量的他汀类药物进行综合评价,使患者获得最优的个体化治疗方案,并为临床合理应用他汀类药物提供依据。

层次分析法可将定性数据与定量数据结合起来,同时其对定量数据的要求不高,具有简洁、实用的优点。但该方法也存在一定的局限性:运用层次分析法是为了在全部备选方案中选择出较优的方案,因此不能为决策提供解决问题的新方案;如果评价指标过多,数据统计量较大,确定权重的难度比较高。

**2.2.3 多准则决策分析法** 多准则决策分析法是一种能够帮助决策者系统地考虑多种影响因素的数学评估方法,包括确定决策内容、识别问题属性、汇总识别及评分备选方案、为标准分配权重、根据属性给备选方案打分、结合权重及评分完成总体分析以及不确定性分析等7个步骤<sup>[22]</sup>。Chapple等<sup>[23]</sup>使用多准则决策分析法对复杂性膀胱过度活动症的现代药物治疗方案进行比较并得出结论,认为使用4 mg或8 mg非索罗定治疗最有利。宋子扬等<sup>[24]</sup>提出,HTA联合多准则决策分析法非常适宜用于我国儿童用药临床综合评价体系方法学框架的构建,并以哮喘控制类用药评价为例初步验证了上述方法的可行性。在药品临床综合评价方面,总体来说多准则决策分析法的应用有限,面对的挑战也有许多,比如工作量较大、决策效率较低、评价成本较高等,但该方法具有能显著提高评价结果透明度、一致性和合理性的优势。

## 3 结语

药品临床综合评价可为医院药品目录的遴选、药学服务和安全合理用药水平的提高、卫生健康资源配置效率的提升等提供一定的参考依据,是近年来相关研究的

热点问题,也是难点问题<sup>[3]</sup>。药品综合评价的维度与内容一直在发生改变,直至2021年7月,国家卫生健康委办公厅在其发布的《药品临床综合评价管理指南(2021年版试行)》中明确了应围绕安全性、有效性、经济性、创新性、适宜性和可及性等6个维度开展药品临床综合评价<sup>[3]</sup>。目前,药品临床综合评价方法大体可分为证据收集和综合分析决策两方面,证据收集可采用文献分析、问卷调查、真实世界数据分析等方法,综合分析决策可采用德尔菲法、层次分析法、多准则决策分析法等分析方法,每种方法各有利弊,每种维度适宜的评价方法也大不相同。在证据收集层面,有效性、安全性及经济性评价建议采用文献分析和真实世界数据分析,创新性、适宜性和可及性评价建议采用问卷调查。在综合分析决策层面,应根据实际情况选用合适的分析方法,如专家数量足够时可采用德尔菲法,对同类别临床药品开展不同品种间的比较评价时可采用层次分析法进行直观比较。而如何基于目前指南要求的评价维度和内容,利用现有的评价方法进行药品临床综合评价方案的设计与执行仍是今后研究的重点。

### 参考文献

[1] 国家卫生健康委.国家卫生健康委关于开展药品使用监测和临床综合评价工作的通知:国卫药政函〔2019〕80号[EB/OL].(2019-04-09)[2021-08-18].<http://www.nhc.gov.cn/yaozs/pqt/201904/31149bb1845e4c019a04f30c0d6-9c2c9.shtml>.

[2] 国家卫生健康委药政司.关于药品临床综合评价管理指南公开征求意见的公告[EB/OL].(2020-11-04)[2021-08-18].<http://www.nhc.gov.cn/cms-search/xxgk/getManuscriptXxgk.htm?id=d11ddc32fae84121a0dfca36b015a31d>.

[3] 国家卫生健康委办公厅.国家卫生健康委办公厅关于规范开展药品临床综合评价工作的通知:国卫办药政发〔2021〕16号[EB/OL].(2021-07-28)[2021-08-18].<http://www.nhc.gov.cn/yaozs/s2908/202107/532e20800a47415d-84adf3797b0f4869.shtml>.

[4] 中国药品综合评价指南项目组.中国药品综合评价指南参考大纲[J].药品评价,2011,8(18):6-23.

[5] 中国药品综合评价指南项目组.中国药品综合评价指南参考大纲:第二版[J].药品评价,2015,12(8):6-25.

[6] 贾露露,尉耘翠,刘亦韦,等.探索中国儿童用药临床综合评价体系的建立方法和路径[J].国际药理学杂志,2016,43(4):585-590.

[7] 王晓玲.儿科呼吸系统药物临床综合评价的方法学建议[J].中国实用儿科杂志,2020,35(3):195-198.

[8] 熊俊,陈日新.系统评价/Meta分析方法学质量的评价工具AMSTAR[J].中国循证医学杂志,2011,11(9):1084-1089.

[9] HUSEREAU D, DRUMMOND M, PETROU S, et al. Consolidated health economic evaluation reporting standards (CHEERS) statement[J]. BMJ, 2013, 346 (25) :

1049-1054.

[10] HAILEY D. Toward transparency in health technology assessment: a checklist for HTA reports[J]. Int J Technol Assess Health Care, 2003, 19(1): 1-7.

[11] 周华,车大钊.奥马珠单抗治疗儿童重度过敏性鼻炎的快速卫生技术评估[J].上海医药,2020,41(21):13-16.

[12] 周洋,方振威,门鹏,等.伊伐布雷定治疗慢性心力衰竭的快速卫生技术评估[J].中国药物应用与监测,2020,17(2):71-76.

[13] 贾露露,孟瑶,刘亦韦,等.基于层次分析法开展儿童用药循证综合评价[J].药物流行病学杂志,2016,25(10):601-605.

[14] 彭剑,双东思,汪敏,等.基于层次分析法合理选择他汀类药物[J].中国现代药物应用,2013,7(12):5-8.

[15] 国家药品监督管理局.真实世界证据支持药物研发与审评的指导原则:试行[EB/OL].(2020-01-07)[2021-08-18].<https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20200107151-901190.html>.

[16] 贾立华,姜冰,马兰宇.美罗培南临床应用综合评价分析[J].中国合理用药探索,2020,17(6):33-36.

[17] BOULKEDID R, ABDOUL H, LOUSTAU M, et al. Using and reporting the delphi method for selecting healthcare quality indicators: a systematic review[J]. PLoS One, 2011, 6(6): e20476.

[18] 张磊,铁常乐,王智民,等.精神分裂症药物治疗的德尔菲法调查[J].临床精神医学杂志,2019,29(1):9-11.

[19] 王青,朱晓丹,常茹,等.基于德尔菲专家咨询法构建稳定期精神分裂症康复方案的研究[J].现代医药卫生,2021,37(14):2357-2361.

[20] IMPROTA G, PERRONE A, RUSSO M A, et al. Health technology assessment (HTA) of optoelectronic biosensors for oncology by analytic hierarchy process (AHP) and likert scale[J]. BMC Med Res Methodol, 2019, 19 (1) : 140-158.

[21] 陈晓凤.基于层次分析法的用药合理性分析[J].科技情报开发与经济,2010,20(31):165-167.

[22] CAMPOS M, JIMENEZ F, SANCHEZ G, et al. A methodology based on multiple criteria decision analysis for combining antibiotics in empirical therapy[J]. Artif Intell Med, 2020, 102: 101751.

[23] CHAPPLE C R, MIRONSKA E, WAGG A, et al. Multicriteria decision analysis applied to the clinical use of pharmacotherapy for overactive bladder symptom complex[J]. Eur Urol Focus, 2020, 6(3): 522-530.

[24] 宋子扬,尉耘翠,聂晓璐,等.基于卫生技术评估联合多准则决策分析建立我国儿童用药临床综合评价方法[J].药物流行病学杂志,2019,28(10):681-686.

(收稿日期:2021-08-30 修回日期:2021-10-07)

(编辑:邹丽娟)