

儿童药品临床综合评价方法研究——以儿童抗过敏药物为例[△]

刘璐^{1*},肖月²,刘畅¹,曲素欣¹,李蓉¹,于宝东¹,莫晓媚¹,刘克军²,闫美兴^{1#}(1.青岛市妇女儿童医院药学部,山东青岛 266034;2.国家卫生健康委卫生发展研究中心,北京 100044)

中图分类号 R95 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2022)02-0142-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2022.02.03



摘要 目的 为我国儿童药品临床综合评价工作的全面开展提供借鉴。方法 以儿童抗过敏药物为例,从主题遴选、评价内容与维度、评价指标、评价方法及评价结果报告等环节探索医疗机构开展儿童药品临床综合评价的方法。结果与结论 在开展儿童药品临床综合评价时,可在国家临床综合评价相关指南指导下,按照重要性、相关性以及可评估性三大原则遴选评价主题,然后围绕安全性、有效性、经济性、适宜性、可及性、创新性6个维度,开发建立适宜的评价指标体系,对待评药品进行定性及定量数据整合分析。在评价中,应围绕儿童临床基本用药实践及决策需求,规范、科学、合理地定义不同维度证据所需的核心指标集和标准数据集,规范收集和使用真实世界数据,并结合其他类别证据,真正发挥其在我国儿童药品临床综合评价中的优势作用。

关键词 儿童药品;抗过敏药物;临床综合评价

Research about clinical comprehensive evaluation methods of pediatric drugs: taking pediatric anti-allergic drugs as an example

LIU Lu¹, XIAO Yue², LIU Chang¹, QU Suxin¹, LI Rong¹, YU Baodong¹, MO Xiaomei¹, LIU Kejun², YAN Meixing¹
(1. Dept. of Pharmacy, Qingdao Women and Children's Hospital, Shandong Qingdao 266034, China; 2. China National Health Development Research Center, Beijing 100044, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To provide reference for clinical comprehensive evaluation of pediatric drugs in China. **METHODS** Taking pediatric anti-allergic drugs as an example, the clinical comprehensive evaluation methods of pediatric drugs in medical institutions were explored from the aspects of theme selection, evaluation content and dimension, evaluation index, evaluation method and evaluation result report. **RESULTS & CONCLUSIONS** During the clinical comprehensive evaluation of pediatric drugs, under the guidance of relevant national guidelines for clinical comprehensive evaluation, the evaluation topics could be selected according to the three principles of importance, relevance and evaluability, and then an appropriate evaluation index system could be developed around the six dimensions of safety, effectiveness, economy, suitability, accessibility and innovativeness; qualitative and quantitative data integration analysis of the drugs to be evaluated were performed. In the evaluation, it is necessary to focus on children's clinical basic drug use practice and decision-making needs, normatively, scientifically and reasonably define the core index set and standard data set required by different dimensions of evidence, standardize the collection and use of real-world data, and effectively combine other types of evidence to truly play its advantageous role in the clinical comprehensive evaluation of pediatric drugs in China.

KEYWORDS pediatric drug; anti-allergic drug; clinical comprehensive evaluation

随着经济发展和生活环境的改变,儿童过敏性疾病[包括变应性鼻炎(allergic rhinitis, AR)、哮喘、过敏性结膜炎、湿疹、食物过敏等]的发病率在全球范围内呈现增长趋势^[1-2]。过敏性疾病已极大地影响了患儿及其家庭成员的生活质量,严重全身过敏反应甚至可能危及患儿生命。受限于儿童临床药理学发展的不充分与真实世界研究证据的缺失,部分已上市的抗过敏药物尚无儿

童适宜剂型和规格,或缺乏应用于患儿的科学证据,或存在药品说明书不规范、无法指导患儿用药,或存在滥用、超适应证用药等诸多问题。

临床综合评价是以药品临床实际价值为导向,充分运用卫生技术评估方法及药品常规监测工具,从安全性、有效性、经济性、创新性、适宜性、可及性6个维度开展的科学规范的定性定量相结合的数据整合分析与综合评估。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)》,旨在探索建立相对完整的药品临床综合评价管理体系^[3]。儿童药品由于存在供应保障不足、超说明书用药普遍、不合理用药问题突出等情况,急需全面系统地开展临床综合评价研究,

[△] 基金项目:北京医药卫生经济研究会项目

* 主管药师,博士。研究方向:儿童药品临床综合评价。电话:0532-68661375。E-mail:liulu208@163.com

通信作者:副主任药师,硕士生导师,硕士。研究方向:医院药事管理、临床药学。电话:0532-68661278。E-mail:meixing@163.com

以提高儿科临床用药的安全性、合理性,加强儿童基本用药保障。作为《儿童药品临床综合评价技术指南(试行版)》制订前期实证研究的一部分,本文以儿童抗过敏药物为例,从主题遴选、评价内容与维度、评价指标、评价方法及评价结果报告等环节出发,探索医疗机构开展儿童药品临床综合评价的方法,以期为我国儿童药品临床综合评价工作的全面开展提供借鉴。

1 主题遴选

儿童药品临床综合评价的主题遴选应基于儿童药品临床用药监测评价数据,结合国家基本药物目录、鼓励仿制药品目录、鼓励生产研发申报儿童药品清单及国内外药品说明书中的儿童适应证信息,从支持临床合理选药和用药的目的出发,围绕重要性、相关性以及可评估性三大遴选原则对主题进行综合判断,从而确定评价主题和评价药物^[1]。

第二代H₁抗组胺药是治疗儿童过敏性疾病的常用药,临床用药需求相对较大^[2],但普遍存在用药行为不规范、药品说明书中低年龄段儿童适应证信息缺失及安全性信息不明确等问题。本研究结合第二代H₁抗组胺药在青岛地区的临床用药监测结果,经我院十余位医师及临床药师推荐,确定本文的评价主题为“第二代H₁抗组胺药治疗儿童AR的临床综合评价”,评价药品为第二代H₁抗组胺药中的西替利嗪、左西替利嗪和地氯雷他定,对照药品则选择同类药品中已进入国家基本药物目录的氯雷他定。主题遴选的评价指标及内容见表1。

表1 主题遴选的评价指标及内容

维度	指标	内容
重要性	健康需求	我国儿童AR的患病率为15.79%,其中华中地区儿童的患病率高达17.20%,且逐年增高,约60%的患儿可能发展成哮喘 ^[3] ;AR症状如果长期得不到控制将严重影响患儿的生活质量,给患儿和家长带来沉重的心理和经济负担
	健康影响	相比第一代H ₁ 抗组胺药,第二代H ₁ 抗组胺药不易通过血脑屏障,中枢神经抑制作用较轻 ^[4] ;第二代H ₁ 抗组胺药作用时间长,用药剂量相对较小,可提高患儿的用药依从性,能有效改善其鼻痒、喷嚏和流涕等症状,对AR合并的眼部症状也有效,是治疗儿童AR的一线药物 ^[5]
	临床使用影响	第二代H ₁ 抗组胺药临床不合理使用情况严重;药品说明书中缺乏婴幼儿适应证和用法用量,临床超说明书用药行为普遍;第二代H ₁ 抗组胺药品种多,剂型和商品名混乱,临床选择缺乏有效证据
相关性	卫生决策需求	近年来我国出台了多项鼓励儿童适宜品种、剂型和规格的创新、申报和审评政策,并加强了采购配送环节的管理,确保了儿童用药的可及性
	社会舆论关注度	患儿家长对AR的发病症状及治疗药物认识不足
可评估性	证据需求	评估所需证据较为充足且易获得
	资源要求	当前资源可满足评估所需时间、资源和技术的要求

2 评价内容与维度

药品综合评价的评价内容主要基于药品的临床价值,即对待评药品重点围绕安全性、有效性、经济性、适宜性、可及性、创新性6个维度进行定性及定量数据整合分析,充分利用真实世界数据,形成儿童药品价值判断

的综合依据。因此,评价内容及维度应针对不同儿童抗过敏药物、具体疾病特点和不同决策问题进行实际考量和调整,进而各维度内确定相应的评价指标。本研究根据德尔菲法通过专家咨询发现,因超说明书用药情况普遍、品种规格较多、儿童过敏性疾病容易反复发作、用药时间较长,故应重点针对第二代H₁抗组胺药使用的安全性、有效性和经济性进行评价。由于药品疗效与患儿依从性关系密切,加之仅氯雷他定被纳入国家基本药物目录,临床及社会对其他第二代H₁抗组胺药进入国家基本药物目录有客观需求,因此适宜性和可及性也是第二代H₁抗组胺药的重要评价维度。

2.1 安全性评价

安全性评价包括上市前安全性评价及上市后安全性评价。其中,上市前安全性评价包括药品的毒理学特性(如致癌性、致畸性和生殖毒性)、不良反应、禁忌证、注意事项及药物过量等;上市后安全性评价包括美国和欧盟等主要国家/地区药品监管部门[如美国食品和药物管理局(Food and Drug Administration, FDA)、欧洲药品管理局(European Medicines Agency, EMA)等]发布的药品撤市、警告及说明书修改信息,国家药品监督管理局发布的公告,以及我国各省级药品不良反应监测平台数据等真实世界数据,重点比较待评药品所致的严重不良反应。

2.2 有效性评价

有效性评价应根据疾病和药品特点进行指标选择。对于第二代H₁抗组胺药治疗儿童AR的有效性,宜采用AR相关的患儿症状评分、体征分级及生活质量评分等指标,借助文献系统评价和真实世界数据分析等方法进行评价。

2.3 经济性评价

经济性评价应采用药物经济学方法,通过测量和分析不同药品治疗方案的成本、效益、效果、效用等,综合判断药品临床投入和产出比,衡量其临床使用的经济学价值^[6]。评价角度主要包括全社会角度、卫生体系角度、医疗保障支付方角度、医疗机构角度以及患者角度等。考虑到基于卫生体系角度的经济学分析纳入的是卫生系统内所有的直接医疗成本,且当前我国儿童药品的综合评价工作由卫生管理部门牵头,故本次第二代H₁抗组胺药治疗儿童AR的经济性评价选用卫生体系角度,成本测算中纳入了卫生系统内所有的直接医疗成本,其中药品成本可通过山东省公共资源交易中心门户网站获得;评价选用决策树模型进行成本-效果分析,模拟时长为2周,比较4种待评药品的增量成本-效果比(incremental cost-effectiveness ratio, ICER)与意愿支付阈值。

2.4 适宜性评价

适宜性评价是对药品在适宜处方的指导下,通过适宜的方式精确地作用于目标人群的过程进行评价。第二代H₁抗组胺药的适宜性评价指标包括药品技术特点适宜性和药品使用适宜性两个方面:药品技术特点适宜性评价可通过对药品本身属性进行评估来体现,包括标签标注、剂型剂量、服用方法、储存条件等,可采用归一化法来计算各评价指标得分;药品使用适宜性评价则应结合儿童药品的临床使用情况进行评价,包括用途合理性和用药适宜性,可通过综合问卷调查(包括医药护人员及患儿家长等)、真实世界处方合理性分析和德尔菲法等进行评价。

2.5 可及性评价

参考世界卫生组织(World Health Organization, WHO)/国际健康行动机构(Health Action International, HAI)儿童药品可及性标准化方法,第二代H₁抗组胺药的可及性评价主要分为可获得性和可负担性两个方面^[10]。其中,可获得性指标包括各类药品审评审批政策、管控政策等的推荐和分级情况;可负担性包含医保政策、价格政策等。可通过查阅国内外卫生政策相关网站资料,借助德尔菲法来建立评价指标体系,采用层次分析法计算各指标权重,并通过专家咨询对各个指标进行赋值,进而进行评价。

3 评价指标

评价指标是进行综合评价的基础,应紧密围绕临床用药需求、药品供应、安全、疗效及经济性问题,开发建立适宜的评价指标体系。本研究以第二代H₁抗组胺药治疗儿童AR为例,介绍了儿童药品临床综合评价的评价指标,详见表2。

4 评价方法

药品临床综合评价的方法涉及循证医学、流行病学、临床医学、临床药学、循证药学、药物经济学等多个学科,开展药品临床综合评价的方法按照资料来源可分为真实世界研究、文献研究和其他方法(主要为药物经济学研究)等。

4.1 真实世界研究

由于目前儿童药品上市前临床试验数据严重缺乏,而患儿超说明书用药现象非常普遍,因此真实世界研究可为儿童药品临床综合评价提供较为全面、准确的数据。真实世界数据是在日常诊疗过程中产生的数据,来源包括卫生信息系统数据(如电子病历)、医保系统数据、出生死亡及疾病登记系统数据、药品不良反应监测数据及自然人群队列数据等^[11]。针对不同儿童药品的不同评价维度,可选取不同来源的真实世界数据。例如,在安全性评价维度中,应首选国家药品不良反应监

表2 第二代H₁抗组胺药治疗儿童AR的临床综合评价指标体系

一级指标	二级指标	三级指标	数据来源
安全性	上市前安全性	毒理学指标(如致癌性、致畸性和生殖毒性等)、药理学指标(如药物相互作用等)	原研药品说明书、临床试验研究、药品审评审批资料等
	上市后安全性	药品不良反应/不良事件发生情况,产品召回、撤市、药品说明书修改及警告等	国内外药品监管部门及相关内容发布机构的官方网站、文献数据库以及专家或患者调查数据
有效性	临床终点指标	治愈率、控制率等疗效指标和质量调整生命年(quality-adjusted life years, QALY)	国内外诊疗规范及指南、文献数据库
	临床中间指标	各类生物学指标等	
经济性	成本	直接治疗成本	医疗机构患儿信息、文献数据库、药品定价门户网站、药品集中采购平台以及不同级别医疗机构抽样调查数据、访谈数据、专家咨询结果等
	效果	临床效果指标参考一级指标“有效性”项下指标和ICER	
适宜性	药品技术适宜性	药品标签标注、药品说明书、剂型和口味、包装规格、储存条件、药物-药物/药物-食物相互作用	药品说明书,各类诊疗规范、临床指南、专家共识,国内外药品监管部门公布的药品信息、文献数据库,其他药品信息网站以及问卷调查、专家咨询结果等
	药品使用适宜性	药品用量、给药频次、用药疗程、禁忌证、临床使用合理性以及超说明书用药情况	
可及性	可获得性	医疗机构药品配备使用情况或有无短缺情况、政策评价	国家药品集中采购平台、其他药品采购目录、国家基本药物目录、医保目录以及医疗机构药品使用数据、问卷调查数据等
	可负担性	药品价格、医保政策、家庭灾难性支出情况	

测中心的监测报告数据,其次可收集重点医疗机构(如大型儿童专科医院)的相关电子病历,必要时可通过患儿及家长随访调查以了解患儿居家用药期间的不良反应发生情况。在有效性评价维度中,应结合各临床专业领域的诊疗指南或专家共识中推荐的结局指标收集真实世界数据,如专科相关的症状评分或生活质量评分等。安全性和有效性评价推荐采用观察性研究(如横断面研究),必要时可开展前瞻性队列研究收集数据。在经济性评价维度中,可通过患者问卷调查或从病案信息中收集相关真实世界数据。适宜性、可及性及创新性等维度的评价则主要依赖真实世界数据进行,可通过查阅药品监管部门的相关信息和药品说明书、药品信息可信度较高的网站、问卷调查及专家咨询结果等方式获取相关数据。

4.2 文献研究方法

文献研究主要分为描述性文献综述和系统性文献综述。描述性文献综述主要通过收集相关文献资料,采用定性分析的方法对评价目的、相关数据、方法、结论等进行分析、归纳,作出综合性描述,具有一定的主观性,适用于全面了解某一主题或领域的相关问题。系统性

文献综述则是围绕具体的评价问题,系统全面地收集相关文献资料,利用循证医学工具及证据质量评估等方法,筛选出符合标准的文献后进行定性或定量分析,从而得出综合结论。当文献资源较多、证据等级较高时,推荐使用Cochrane协作网的系统评价方法及工具,如系统评价、Meta分析等。若需同时比较多种干预措施而又缺乏相关“头对头”研究时,可采用网状Meta分析方法;当数据库中已经有同一主题多个相关系统评价或Meta分析发表,可开展系统评价再评价进行二次分析。例如,在开展第二代H₁抗组胺药治疗儿童AR的疗效评价时,因需要同时比较4种药物的治疗效果,而目前直接开展4种药物疗效比较的研究和系统评价研究均较少,此时可通过网状Meta分析来实现。

4.3 药物经济学研究方法

药物经济学评价方法主要有成本-效果分析、成本-效用分析、成本-效益分析、最小成本分析等,可根据具体评估决策需求及疾病特点等选择合适的评价方法^[12]。模型研究方法是药物经济学研究的重要方法和工具,常用的分析模型包括决策树模型、马尔可夫模型等。一般来说,决策树模型适用于时间短、疾病或健康状态无反复的模拟(如骨折患者的治疗),而马尔可夫模型则适用于时间长、健康状态和病情反复的模拟(如血液肿瘤患者的治疗)^[13],部分疾病也可将两种模型结合使用。模型参数可来自基于二手证据的系统评价结果,也可在必要时开展临床有效性原始研究。例如,在开展第二代H₁抗组胺药治疗儿童AR的经济性评价时,可针对儿童AR的发病特点,构建决策树模型进行分析。

5 评价结果报告

儿童药品临床综合评价完成后,应按照标准化报告模板完成评价报告,并结合评价主题得出最后结论。报告的主体内容应包括评价背景、评价目的、评价流程与评价方法、评价结果及评价结论,同时应汇报评价过程中面临的问题及局限性。

6 结语

过敏性疾病在儿童中的发病率逐年升高,严重影响儿童的生活质量。本研究以过敏性疾病常见治疗药物——第二代H₁抗组胺药为例,从主题遴选、评价内容与维度、评价指标、评价方法以及评价结果报告等方面探讨了医疗机构儿童药品临床综合评价的方法。

儿童药品临床综合评价是提高儿童临床用药安全、合理使用水平,加强儿童基本用药保障的重要举措之一。未来学者在开展儿童药品临床综合评价时,可在国家有关指南指导下,按照重要性、相关性以及可评估性三大原则遴选评价主题,然后围绕安全性、有效性、经济性、适宜性、可及性、创新性6个维度构建适宜的评价指

标体系,对待评药品进行定性及定量数据整合分析。在评价中,应围绕儿童临床基本用药实践及决策需求,规范、科学、合理地定义不同维度证据所需的核心指标集和标准数据集,规范收集和使用真实世界数据,并结合其他类别证据,真正发挥临床综合评价在我国儿童药品中的优势作用。

参考文献

- [1] WONG G W K, LI J, BAO Y X, et al. Pediatric allergy and immunology in China[J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2018, 29(2): 127-132.
- [2] BJÖRKSTÉN B, WARNER J, WAHN U, et al. Pediatric allergy and immunology, building the future on 30 years of existence[J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2020, 31(7): 732-734.
- [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[J].中华人民共和国国家卫生健康委员会公报, 2021(7): 21-28.
- [4] 邱英鹏, 赵琨, 王晓玲, 等.儿童药品临床综合评价主题的遴选方法初探[J].*中国药物评价*, 2021, 38(3): 177-182.
- [5] 闫聪聪.儿童医院门诊口服抗组胺药应用情况分析[J].*中国合理用药探索*, 2020, 17(9): 29-32.
- [6] KONG W J, CHEN J J, ZHENG Z Y, et al. Prevalence of allergic rhinitis in 3-6-year-old children in Wuhan of China[J]. *Clin Exp Allergy*, 2009, 39(6): 869-874.
- [7] KAVOSH E R, KHAN D A. Second-generation H₁-antihistamines in chronic urticaria: an evidence-based review[J]. *Am J Clin Dermatol*, 2011, 12(6): 361-376.
- [8] 中国医师协会儿科医师分会儿童耳鼻咽喉专业委员会.儿童过敏性鼻炎诊疗:临床实践指南[J].*中国实用儿科杂志*, 2019, 34(3): 169-175.
- [9] 杨莉.药物经济学评价需求、方法与指南研究[D].上海:复旦大学, 2004.
- [10] 管晓东, 史录文.基于WHO/HAI标准调查法的我国基本药物可及性评价方法研究[J].*中国药房*, 2013, 24(24): 2212-2215.
- [11] 国家药品监督管理局药品审评中心.关于公开征求《真实世界证据支持药物研发的基本考虑》意见的通知[EB/OL].(2019-05-29)[2021-06-20]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/7e6fb9fc3f066a966a02130f-24dbff1c>.
- [12] 刘成裕, 刘广宣.药物经济学:评价与应用[J].*中国药物经济学*, 2019, 14(2): 122-128.
- [13] STAHL J E. Modelling methods for pharmacoeconomics and health technology assessment: an overview and guide[J]. *Pharmacoeconomics*, 2008, 26(2): 131-148.

(收稿日期:2021-07-20 修回日期:2021-12-19)

(编辑:孙冰)