

心血管病药品临床综合评价 技术指南 (2021年版)

国家药物和卫生技术综合评估中心
(国家卫生健康委卫生发展研究中心)
国家心血管病中心
首都医科大学附属北京安贞医院
国家卫生健康委药具管理中心
二〇二一年十二月

目 录

前言.....	1
第一章 评价维度与内容.....	4
一、安全性评估.....	4
(一) 定义.....	4
(二) 指标选择.....	4
(三) 安全性测量.....	7
二、有效性评估.....	8
(一) 定义.....	8
(二) 指标选择.....	8
(三) 有效性测量.....	10
三、经济性评估.....	11
(一) 定义.....	11
(二) 产出指标选择与测量.....	12
(三) 成本指标选择与测量.....	14
(四) 经济评估分析.....	18
四、创新性评估.....	21
(一) 临床创新性.....	22
(二) 产业创新性.....	22
五、适宜性评估.....	23
(一) 药品技术适宜性.....	23
(二) 药品使用适宜性.....	24
六、可及性评估.....	26
(一) 可获得性.....	26
(二) 可负担性.....	27
第二章 评价设计.....	29
一、评价类型.....	29
(一) 快速临床综合评价.....	29
(二) 完整临床综合评价.....	30
二、评价设计.....	31
(一) 评价背景.....	31
(二) 评价目的.....	31
(三) 评价角度.....	31
(四) 目标人群.....	32
(五) 确定对照药品.....	32
(六) 评价维度及指标选择.....	33
(七) 研究方法选择.....	33
第三章 评价方法.....	34
一、基于真实世界数据开展心血管病药品临床综合评价的研究方法.....	34
(一) 数据来源及数据处理.....	34
(二) 真实世界研究方法.....	40
二、文献分析法.....	47

(一) 确定研究问题.....	47
(二) 文献检索.....	48
(三) 建立纳入、排除标准.....	49
(四) 数据提取.....	49
(五) 证据评价与证据整合.....	50
(六) 质量控制.....	50
三、专家咨询法.....	51
(一) 定量咨询数据.....	51
(二) 定性访谈数据.....	51
四、模型研究法.....	53
(一) 药物经济学模型.....	53
(二) 预算影响分析模型.....	55
第四章 基于多准则决策分析的药品临床综合评审流程.....	59
一、建立专家组.....	59
二、心血管病药品信息介绍.....	60
三、维度和指标审阅.....	60
四、维度与指标赋权.....	60
五、指标赋分.....	61
六、分值计算.....	61
七、形成推荐意见.....	61
八、综合评判.....	62
参考文献.....	63
中英文对照表.....	65
《心血管病药品临床综合评价技术指南》编委会.....	67
附件 标准报告格式.....	68

前言

冠心病、脑卒中等心血管病已成为我国居民死亡和疾病负担的首要病因。1990 到 2016 年，每年因心血管病导致的死亡在总死亡中所占的比例从 25% 增至 40%。心血管病患者率也逐年攀升，推算全国心血管病现患人数达 3.3 亿，2018 年心血管病死亡率仍居首位，高于肿瘤及其他疾病，农村和城市心血管病分别占死因的 46.66% 和 43.81%，每 5 例死亡中就有 2 例死于心血管病^[1]。同时，2017 年我国心血管病治疗总费用达 5406.38 亿元，亦居于疾病费用首位，占疾病治疗费用的比重为 17.47%，导致了沉重的社会和家庭负担^[2]。当前，我国心血管病防治领域缺乏基于诊疗质量和患者预后的药品临床综合评价和药物政策研究，急需围绕心血管病防治药物评价获取长期安全有效的证据信息^[3]。

为指导和规范卫生健康系统开展心血管病药品临床综合评价，国家卫生健康委药物政策与基本药物制度司（以下简称“国家卫生健康委药政司”）委托国家药物和卫生技术综合评估中心（以下简称“评估中心”）（挂靠国家卫生健康委卫生发展研究中心），联合国家心血管病中心、首都医科大学附属北京安贞医院、国家卫生健康委药具管理中心（以下简称“药具中心”）成立指南起草小组，听取全国医药行业学

（协）会意见，组织全国及地方医学、药学、卫生经济学、卫生政策等医药卫生领域有关专家共同制定《心血管病药品临床综合评价技术指南》。本指南根据《药品临床综合评价管理指南（2021年版 试行）》（以下称《管理指南》）的组织管理及实施流程要求，参考借鉴国际心血管病药品评价有益做法和经验，并根据我国心血管病药品临床评价技术实际情况制定，有助于逐步实现全国心血管病药品临床综合评价工作的科学化、同质化、规范化，最终为国家心血管病药物供应保障和政策制定与调整实施提供决策依据。

由于心血管病具有疾病种类众多，病情迁延、复杂，临床防治路径、理化检测指标多样等特点，本指南以提供基础性的药品临床综合评价内容技术指导为目标，主要供涉及药品临床综合评价的研究者和实施者知情使用。本指南仅代表药品临床综合评价技术指导机构当前的观点和认知，随着科技发展进步及临床实践经验积累，本指南内容将不断完善。

适用范围 本指南主要适用于国家及省级心血管病药品临床综合评价的技术指导，同时为医疗机构、科研院所、大专院校、行业学（协）会等主体开展心血管病药品临床综合评价工作提供技术规范和流程引导，并为开展心血管病中药的临床综合评价提供参考借鉴。

解释权 评估中心对本指南的技术应用部分具有解释权。

修订期限 本指南采用开放式动态修订机制，长期接受来自社会各界的建议，并定期组织专家对建议进行研究和讨论。对本指南的任何意见或建议，请联系 NCMTA@nhei.cn。

指南获取 国家卫生健康委卫生发展研究中心官网（<http://www.nhei.cn/>）、国家心血管病中心官网（<https://www.nccd.org.cn/>）、首都医科大学附属北京安贞医院官网（<https://www.anzhen.org/>）。

第一章 评价维度与内容

一、安全性评估

(一) 定义

安全性评估指对心血管病药品质量及上市前后出现的或可能出现的用药风险进行科学评估的过程，包括药品不良反应及其他与用药有关的不良事件的发生风险。安全性评估是心血管病药品临床综合评价的两个核心维度之一。除非特殊情况，本指南建议所有针对心血管病药品的临床综合评价均应开展安全性评估。

(二) 指标选择

心血管病药品安全性评估，应首先获取待评药品与对照药品的安全性基础信息并进行比较，主要包括药品安全信息（禁忌证、注意事项、药物相互作用、药物过量、特殊人群用药、人种间安全性差异、遗传毒性、生殖毒性、致癌性等）、用药错误信息（技术环节用药错误、管理环节用药错误等）、政府管理措施（撤市、产品召回、安全性警告、说明书修改等）等。药品安全信息相关内容的表述，需引用药品说明书，或选择高质量的文献综述。

此外，开展心血管病药品安全性评估，需重点比较待评药品与对照药品在不良反应/不良事件发生率及严重程度

上的差异，着重关注新发、严重和长期不良反应的发生风险，全面考察近期、远期安全性差异、不同患者群体的安全性差异等。表1列举了心血管病药品安全性评估的常用指标。需注意，由于心血管药品的复杂性，表中的分类方法、所列药品及指标并不能完全覆盖实际情况，故仅供参考。具体评估指标的选取应充分考虑评价目的和数据的可获得性。

表1 心血管病药品安全性常用评估指标

分类	药物	指标
抗心绞痛药	硝酸酯类药物	头痛，面部潮红，心率加快及低血压
	尼可地尔	头痛，眩晕，乏力，恶心，低血压及粘膜溃疡
	曲美他嗪	胃肠道反应、头痛、头晕、运动障碍
抗心律失常药	利多卡因	心脏毒性：窦房结抑制、房室传导阻滞；心脏外毒性：眩晕、感觉异常、意识模糊、谵妄、昏迷
	美西律	心脏毒性：低血压、心动过缓；心脏外毒性：恶心、呕吐、运动失调、震颤、步态障碍、皮疹
	普罗帕酮	心脏毒性：低血压、传导障碍、心动过速、尖端扭转室性心动过速；心脏外毒性：头晕、胃肠道反应、肝功能异常、支气管痉挛
	β 受体拮抗剂	心脏毒性：低血压、心动过缓、心力衰竭、房室传导阻滞、反跳现象；心脏外毒性：诱发或加重哮喘、间歇性跛行、雷诺现象、精神抑郁、乏力
	胺碘酮	心脏毒性：心动过缓、致心律失常、负性肌力作用；心脏外毒性：肺纤维化、转氨酶升高、甲亢或甲减
	索他洛尔	心脏毒性：心动过缓、致心律失常、尖端扭转性室速
	伊布利特	心脏毒性：心动过缓、传导阻滞、QT间期延长、尖端扭转性室速；心脏外毒性：恶心、头痛
	维拉帕米	心脏毒性：低血压、心动过缓、房室传导阻滞、心搏停顿；心脏外毒性：偶有肝毒性
抗心力衰竭药	腺苷	心脏毒性：窦性停搏、室性期前收缩或短阵室速；心脏外毒性：呼吸困难、胸部压迫感
	洋地黄类药物	心律失常（常见室性早搏）、神经精神症状（视觉异常、定向力障碍、昏睡、精神错乱）、胃肠道反应（厌食、恶心、呕吐）
	左西孟旦	头痛、低血压、心动过速、胃肠道反应

	ARNI	沙库巴曲缬沙坦，可引起低血压、肾功能恶化、高钾血症、极少血管神经性水肿
	伊伐布雷定	光幻视、心动过缓
	重组人脑利钠肽	头痛、低血压、心动过速、胃肠道反应
抗高血压药	ACEI	首剂低血压、咳嗽、高钾血症、肾功能损伤、对妊娠与哺乳的影响、血管神经性水肿
	ARB	首剂低血压、高钾血症、肾功能损伤、对妊娠与哺乳的影响、极少血管神经性水肿
	β 受体阻滞剂	心脏毒性：低血压、心动过缓、心力衰竭、撤药综合征；心脏外毒性：诱发或加重哮喘、间歇性跛行、雷诺现象、精神抑郁、乏力、性功能障碍
	CCB	颜面潮红、心悸、头痛、眩晕、恶心、便秘、下肢水肿、牙龈增生等，维拉帕米和地尔硫卓有低血压及心功能抑制等
	利尿剂	水电解质紊乱、高尿酸血症、耳毒性、糖脂代谢异常。螺内酯久用易引起高血钾，男性乳房女性化、性功能障碍、女性多毛症
	α 受体阻滞剂	直立性低血压、心悸、胃肠道反应、头晕、头痛
	中枢性降压药	包括利血平（鼻充血、抑郁、心动过缓、消化性溃疡等）、可乐定（低血压、口干、嗜睡等）、甲基多巴（肝功能损害、免疫失调等）等
抗休克药	主要包括血管活性药，涉及肾上腺素、去甲肾上腺素、异丙肾上腺素、间羟胺、多巴胺、多巴酚丁胺等	心悸、头痛、血压升高、心律失常、胃肠道反应等
调脂及抗动脉硬化药	他汀类	肝脏、肌肉及血糖相关不良反应。肝脏相关不良反应表现为转氨酶升高；肌肉相关不良反应包括肌酸激酶升高、肌痛、肌炎，罕见横纹肌溶解；血糖相关不良反应表现为血糖代谢异常、新发糖尿病风险。其他不良反应还包括头痛、胃肠道反应、失眠等
	胆固醇吸收抑制剂	头痛、胃肠道反应
	PCSK9抑制剂	鼻咽炎、流感样症状、注射部位反应等
	普罗布考	胃肠道反应、头痛、失眠、皮疹、心律失常等
	贝特类	与他汀类药物类似，包括转氨酶升高、肌酸激酶升高、胃肠道反应

	烟酸类	颜面潮红、肝脏损害、高尿酸血症、高血糖、棘皮症和胃肠道反应等
	高纯度鱼油	胃肠道反应、少见转氨酶或肌酸激酶轻度升高、偶见出血倾向
抗栓药	抗血小板药物	主要包括阿司匹林、氯吡格雷、替格瑞洛、替罗非班、依替巴肽等。抗血小板药物的主要不良反应为出血。替格瑞洛的其他不良反应包括呼吸困难
	抗凝药物	主要包括肝素、低分子肝素、比伐卢定、华法林、新型口服抗凝药（New Oral Anticoagulants, NOACs）等药物。主要不良反应为出血及血小板减少。华法林的其他不良反应包括皮肤过敏或者皮疹、紫足综合征或蓝趾综合征、骨质疏松和血管钙化等
	溶栓药物	主要包括尿激酶、阿替普酶等药物。溶栓药物主要不良反应为出血，极少部分患者对于尿激酶，可能会出现过敏反应

（三）安全性测量

药品不良反应/不良事件的判断标准及严重程度建议参考相关疾病诊断标准、通用不良事件术语标准 5.0 版（Common Terminology Criteria for Adverse Events v5.0, CTCAE v5.0）。

心血管病药品安全性评估可通过真实世界数据研究或使用随机对照试验证据进行分析。有关心血管病药品安全性评估真实世界研究的相关方法，可参照“第三章”所描述的真实世界研究方法进行。应充分利用国家药监局、药政部门已有的药品信息系统数据，包括药品上市许可持有人、生产企业、经营企业及临床用药机构提供的信息及数据，并综合利用医疗机构、疾病登记系统等数据开展研究。评估还应综合参考一定时间范围内、特定上市药品的临床安全性研究相关文献或报告等资料，在对文献资料进行系统筛选、资料提

取、质量评价和归纳整理的基础上，进行定性或定量综合分析评估，具体评估方法可参照 2019 年国家药监局发布的《上市药品临床安全性文献评价指导原则（试行）》^[4]。

二、有效性评估

（一）定义

有效性评估指对心血管病药品使用后对患者疾病状况的改善程度进行科学评估的过程。疾病状况的改善包括症状改善及预后改善。有效性评估是心血管病药品临床综合评价的两个核心维度之一。除非特殊情况，本指南建议所有针对心血管病药品的临床综合评价均应开展有效性评估。

（二）指标选择

有效性评估指标建议尽可能采用国内外诊疗规范及指南建议的终点指标作为有效性指标，常采用的终点指标包括心血管病药品对死亡率（如全因死亡、心血管死亡等）、心血管事件发生率（心肌梗死、卒中、心力衰竭、血运重建等）等。在获得终点指标有困难时，可根据评价目的与相关疾病诊疗指南、文献证据等采用合适的替代指标（如实验室测量指标、临床症状或体征变化等）作为有效性指标，但需要说明其合理性，如有文献支持替代指标与终点指标之间有强关联等。此外，也可采用量表测量患者的感受、功能状态和生存情况等患者报告结局以作为有效性的衡量指标，考虑优先

使用符合中国人群特点的量表，如果没有，可参考国际通用的量表。

表 2 列举了心血管病药品有效性评估的常用替代指标。需注意，由于心血管病药品的复杂性，表中的药品分类方法、所列药品及指标并不能完全覆盖实际情况，故仅供参考。具体评估指标的选取应充分考虑评价目的和数据的可获得性。

表 2 心血管病药品有效性评估常用替代指标

分类	指标
抗心绞痛药	心绞痛症状改善情况、评分量表
	负荷试验改善情况（包括负荷心电图试验、负荷超声心动图试验和放射性核素负荷试验等）
	缺血或存活心肌面积等影像学变化：心脏磁共振显像、PET/CT 心脏显像
抗心律失常药	症状性治疗：改善心律失常患者临床症状
	改善心动过速/心脏不同步所致心功能恶化
抗心力衰竭药	呼吸困难改善程度
	6 分钟步行试验
	心力衰竭体征：肺淤血、肺部啰音、颈静脉压升高、胸腔积液、下肢或足部水肿，以及肝脏淤血增大等
	临床体检指标改善：体重、24 小时尿量
	生活质量/整体临床状态
	心功能：左室射血分数、收缩和/或舒张期左室内径、B 型利钠肽（Brain Natriuretic Peptide, BNP）/N 末端 B 型利钠肽原（NT-proBNP）、心率、血压等
	肾脏功能：包括血肌酐、尿素氮、肌酐清除率、肾小球滤过率等
	其他客观测量指标：联合用药的使用频率及剂量、氧疗和插管/辅助通气等治疗的改变指标
抗高血压药	血压下降水平及靶器官保护
	血压下降水平：血压绝对下降幅度、血压达标率、谷峰比值（T/P ratio）、平滑指数（SI）、血压变异率等
	靶器官保护评估指标包括：左室肥大、左心室舒张功能和动脉顺应性、肾功能（血肌酐、尿素氮、肌酐清除率、肾小球滤过率等）、眼底病变（视网膜、视网膜动脉、视乳头）、血管病变（血管斑块、硬化、颈动脉内膜中层厚度）

抗休克药	心功能：左室射血分数、收缩和/或舒张期左室内径、B 型利钠肽（BNP）/N 末端 B 型利钠肽原（NT-proBNP）、心率、血压等
	肾功能：包括血肌酐、尿素氮、肌酐清除率、肾小球滤过率等
	体察指征：精神意识、皮肤温度、皮肤花斑等
调脂及抗动脉粥样硬化药	血脂检测指标下降水平
	血脂达标率
	斑块成分变化
	斑块容积变化（冠状动脉、颈动脉、下肢动脉）
抗栓药	抗血小板药物：血小板抑制率、血小板功能等
	抗凝药物：通过实验室指标测定评估抗凝效果及出血风险。普通肝素：活化部分凝血活酶时间（Activated Partial Thromboplastin Time, APTT）、活化凝血时间（Activated Clotting Time, ACT）；比伐卢定：活化凝血时间；华法林：国际标准化比值（International Normalized Ratio, INR）
	溶栓药物：血管再通，判定标准包括直接判定标准和间接判定标准

（三）有效性测量

由于心血管病药品范围广，不同疾病的药物有效性指标各异，相应的有效性指标测量方法也各不相同。本指南推荐参考相关疾病诊疗指南推荐的测量方法，或相关疾病领域临床常用测量方法，并重点关注心血管病药品的远期疗效。

心血管病药品有效性评估可采用真实世界研究证据或随机对照试验证据以获得有效性指标数据。有关心血管病药品有效性真实世界研究的相关方法，可参照“第三章”中所描述的真实世界研究方法进行。同时获取药品有效性相关文献证据开展文献证据评估或进行有关的专家咨询调查，以达到心血管病药品有效性证据的全面论证评估。基于文献评估心血管病药品有效性的方法可参照“第三章”中的文献分析方法的介绍。

三、经济性评估

(一) 定义

心血管病药品经济性评估是指应用药物经济学的理论基础，比较分析不同心血管病药品之间的经济成本和健康产出的综合结果的过程，其目的是获得政策或临床决策所需的优选方案。

慢性心血管病患者需要长期随访和持续用药，且有可能合并多种心血管系统、代谢系统疾病，出现用药种类复杂的情况；急性心血管病虽然病程一般较短、用药种类相对有限，但处理急性疾病的用药顺序仍然极为重要。因此经济性评估过程要结合不同心血管病的临床用药的实际情况，充分考虑不同用药方案在用药顺序、用药时长等方面的特点，构建最契合真实世界的模型，必要时进行亚组分析或情境分析等。

在有条件开展完整临床综合评价时，经济性评估应基于真实世界进行场景模拟，并考虑采用真实临床诊疗路径中获得的国内人群基础数据。从医疗机构信息系统（Hospital Information System, HIS）、心血管病登记系统等真实世界数据来源中，获取如就医费用、药品费用、用药时长、健康结果等数据。当真实世界数据不足以支持经济性评估所需的全部信息，或在开展快速临床综合评价时，可采取文献分析法、专家咨询法，或从有公信力的网站获取可靠的数据信息（如

政府或企业公告、网络开放型数据库等），获得分析所需的必要参数。

经济性评估的实施主要参考现有药物经济学评价指南，主要包括《中国药物经济学评价指南 2020（中英双语版）》^[5]、《中国药品综合评价指南参考大纲（第二版）》^[6]以及国际药物经济学和结果研究协会等发表的系列指南。

（二）产出指标选择与测量

根据评估类型的需要，产出指标分为效果/疗效、效用、效益三类。经济性评估中所使用的产出指标，建议优先选择有效性评估中的结果指标。

1.效果/疗效

根据不同心血管病的类型，结合疾病特点、周期，选择合适的效果指标。经济性评估中的效果/疗效指标选择应与有效性评估中的效果指标选择保持一致，如血压的降幅、血脂的降幅、各类生化指标的改变等；评估心血管病患者生存质量的相关疾病特异性量表评分、生存时间（Life Years）的延长、心血管事件的减少等也可以作为效果指标。

2.效用

推荐使用质量调整生命年（Quality-Adjusted Life Years, QALYs）作为心血管病药品效用的指标，在报告 QALYs 之前应当分别报告生存时间和健康效用值（Health Utility）。

心血管病涵盖种类多样、致病原因复杂，研究对象常常有较为复杂的纳排标准，因此所研究人群的生存时间情况可考虑从真实世界数据中获取，健康效用值数据考虑优先使用国内效用量表直接测量得到，若无合适的国内工具，可参考使用国际效用量表，如欧洲五维健康量表（EuroQoL Five Dimensions Questionnaire, EQ-5D）、六维健康调查简表（Short-Form Six-Dimensions, SF-6D）等。推荐优先选择基于中国人群建立的健康效用积分体系进行效用值的计算。若使用的效用量表没有基于中国人群的健康效用积分体系时，可采用基于社会文化背景相近的其他国家或地区人群建立的健康效用积分体系，或其他国际上普遍认可并广泛应用的健康效用积分体系，但应当阐明其适用性，并进行敏感性分析。

当无法通过效用量表获取健康效用时，可采用直接测量法测量效用值。常用的直接测量法有标准博弈法（Standard Gamble, SG）、时间权衡法（Time Trade-Off, TTO）、模拟视觉标尺法（Visual Analogue Scale, VAS）等。如果不具备通过调研直接测量健康效用值的条件，可通过文献分析法，从已发表文献中获取背景条件相似、疾病状态相近人群的健康效用值，但应阐明其适用性并进行敏感性分析。

3.效益

效益是指用货币单位形式对健康产出结果的量化测量，即干预措施带来的有用健康产出结果的货币表现。心血管病药品治疗方案的效益包括直接效益、间接效益和无形效益三个部分。

直接效益计量的是心血管病患者在经历某项干预措施后，所发生的货币交换带来的货币化的卫生收益（如服用心血管病药品后引起卒中等心血管事件的避免处置与寿命延长所带来的卫生资源收益）。间接效益和无形效益计量的是心血管病患者在接受干预中没有直接发生实际货币交换而带来的货币化收益（如劳动生产力恢复的收益、干预后患者主观痛苦情绪的减轻和避免），通常采用人力资本法或意愿支付法等方法对此进行测算。

（三）成本指标选择与测量

1.成本定义与分类

成本可分为直接成本、间接成本，其中直接成本中又包括直接医疗成本和直接非医疗成本。

在成本测算前，需要根据主题的具体内容确定经济性评估的时限。慢性心血管病病程长，建议尽可能地长时间追踪患者的诊疗和用药过程，包括住院和门诊两个阶段；此外，虽然急性心血管病病程相对较短，但仍需根据研究的目的，判断是否纳入患者出院后的长期成本费用。

直接医疗成本指患者因接受某项治疗方案治疗所付出的直接成本，可包括急诊和/或门诊和/或住院期间发生的总费用，急诊时的直接医疗成本主要包括检查检验费用、应急处置或应急手术相关费用、耗材费、急诊药品费用等项目；住院期间的直接医疗成本主要包括检查检验费用、手术相关费用、长期的门诊费用、床位费、护理费、耗材费、住院药品费用等项目；门诊随访期间的直接医疗成本主要包括挂号费、检查检验费用、门诊药品费用等项目。当难以获得患者在治疗期间完整的门诊费用数据时，可以调研患者的用药频率、门诊检查检验频率、药品单价、门诊项目单价等，计算获得患者的门诊费用。

在测算直接医疗成本时，建议纳入药品不良反应的成本，尤其需要关注中度和重度不良反应对成本产生的影响，并说明不良反应和药品的关联性。不良反应相关的成本主要有两类，一是为避免或监测不良反应发生而产生的成本，二是不不良反应发生后进行医疗干预而产生的成本。建议尽量全面地获取不良反应费用，可考虑从真实世界数据库中获取相关成本，其次可通过文献资料或专家咨询获取。

直接非医疗成本是患者和家属因疾病直接付出的，但与医疗服务项目无关的成本，例如交通、伙食、住宿、非正式看护等费用。间接成本指由于疾病、伤残或死亡造成的患者和其家庭的劳动时间及生产率损失，包括休学、休工、早亡

等造成的患者及家人的经济收入损失等，通常采用人力资本法进行计算。

2.成本测算的角度与范围

成本确认的范围应当需要与所确定的研究角度和研究时间保持一致。常用的研究角度有：全社会角度、卫生体系角度、医疗保障支付方角度、医疗机构角度和患者角度等。全社会角度下应纳入所有直接医疗成本、直接非医疗成本和间接成本；卫生体系角度下应纳入卫生系统内的所有直接医疗成本；医疗保障支付方角度下应纳入医保支付范围内的所有直接医疗成本；医疗机构角度下，应纳入在本医疗机构承担的直接医疗成本和非医疗成本（如果有的话）；患者角度下，应纳入患者相关的所有直接医疗成本、直接非医疗成本和间接成本。应根据评价问题或评价目的选取合适的评价角度，对心血管病药品进行成本测算分析。

3.药品价格

药品价格是成本测算的基础数据，因此应系统性地收集药品价格信息。对于待评药品和对照药品都要调查两类价格：原研药价格和通过一致性评价的仿制药的最低价格。药品单价建议优先使用官方或权威机构发布的最新价格信息（如省级招标采购的中标价等），其次可选医疗卫生机构或正规经营药店的销售价格。如果某一医疗资源项目在市场上存在多个价格，在市场份额分布已知前提下，可采用市场份额加权

的平均价格；在市场份额不可获得时，可采用所有已知价格的中位数。

同一通用名相同剂型不同规格药品的价格可以采用限定日剂量（Defined Daily Dose, DDD）进行校正，再进行加权或中位价格的计算；不同剂型的药品如果治疗目标相当，也可以通过DDD方式进行价格转换，然后再计算平均价格。从而可结合用药剂量和疗程计算日费用、月费用和年费用。药品的DDD值可查询WHO网站的最新版本《ATC Index with DDDs》^[7]获得；当某药品DDD值不可得时，可根据药物的主要适应证、剂量、临床用药习惯和药品说明书确定。

如果药品尚未在全球上市，建议采用生产厂商建议价格进行分析；如果药品尚未在国内上市，建议采用生产厂商建议价格，同时获取多个国家及地区的国际价格作为参考，确定适宜的价格或价格区间。研究者如未使用上述推荐的价格体系，应该明确注明并解释所使用的其它价格体系的合理性。

4.成本贴现

大部分心血管病药品使用时间超过1年，甚至达到5年、10年以上，因此需要对发生在未来的干预方案的成本进行贴现，将其折算成同一时点的价值。建议对成本与健康产出采用相同的贴现率，贴现率的选值建议参考实际利率，根据国际经验，酌情制定，并给出合理解释，同时应进行敏感性分析。当研究期间发生明显的通货膨胀或者医疗服务相关资源

价格上涨率明显高于其他商品时，应对贴现率进行相应的调整。

（四）经济评估分析

1.评估类型

通过“成本-产出”分析，评估药品的经济性。“成本-产出”分析根据产出指标的不同，主要分为成本-效果分析（Cost-Effectiveness Analysis, CEA）、成本-效用分析（Cost-Utility Analysis, CUA）、成本-效益分析（Cost-Benefit Analysis, CBA）、最小成本分析（Cost Minimization Analysis, CMA）4种方法。在具备临床非劣效性基础时，可利用最小成本分析方法。在条件允许的情况下建议优先使用成本-效用分析。

2.评估结果

在CEA、CUA、CBA中，可计算“成本”与“产出”的比值“成本/产出（C/E）”来反映治疗方案经济性评估的结果，其含义为“平均每一单位的产出，需要付出的成本量”；当产出指标为有益产出时，比值越小代表产生一个单位有益产出所花费的成本越低。

当待评药品与对照药品相比在提高产出的同时也增加了成本时，从社会福利、伦理、经济学边际理论等角度考虑，需计算两方案之间的增量成本-效果比（Incremental Cost-Effectiveness Ratio, ICER），即两方案成本之差和产出之差的比值，用以表现待评药品与对照药品相比，平均增加每一

单位的产出所需要的增加付出的成本情况。通常，需将增加单位产出所需要额外付出的成本与意愿支付阈值进行比较。由于各地经济发展水平、对生命价值的预期等不同，意愿支付阈值也一般不同，因此，评估过程中，需选用符合当地情况的意愿支付阈值并需说明其合理性。

3.不确定性分析

在心血管病药品经济性评估中还应当对经济性评估过程中的各种来源的不确定性进行全面分析，包括方法学不确定性、参数不确定性及模型不确定性等。部分心血管病药品使用时可能存在人种、地区差异，不同地区间的疾病病情特征、医疗条件、治疗方案也可能存在差异。如使用基于其他国家或地区人群的数据时，需要清晰地解释使用这些数据的合理性，强调潜在的差异，并对关键参数进行不确定性分析。使用药物经济学模型时，对重要的模型假设应进行不确定性分析。

在参数较少时可以采用确定型敏感性分析，在参数较多和涉及模型设计的情况下应进行概率敏感性分析，对于方法学及模型不确定性建议进行情境分析。

(1) 确定型敏感性分析

确定型敏感性分析主要包括单因素敏感性分析和多因素敏感分析。每一次分析在参数范围内改变一个或多个参数的取值，结果建议采用旋风图形式呈现以明确展示出各不确定

定性因素对结果影响的大小。参数的取值范围可从真实世界数据库或文献中获得（参数估计值的 95% 置信区间、最小值、最大值），或在实际中有意义的范围或合理的范围。若难以找到任何参数范围的依据，可取参数的上下浮动值（如浮动 10%、20% 等）作为取值范围。

（2）概率敏感性分析

概率敏感性分析是一种针对参数不确定性进行分析的不确定分析手段，往往通过设定参数概率分布形式进行蒙特卡洛模拟的方法以同时分析模型中所有参数变动对结果的影响。因此建议纳入尽量多的参数进行概率敏感性分析，每个参数的概率分布函数、分布参数和蒙特卡洛迭代的次数都应该予以说明并说明其合理性。通常概率参数可假设为 Beta 分布，相对风险参数可假设为 Lognormal 分布，成本参数可假设为 Gamma 分布或 Lognormal 分布，效用参数可假设为 Beta 分布、Lognormal 分布或 Gamma 分布^[8]。

（3）情境分析

针对需要结果外推的情况，可根据不同地区之间的人口特征、医疗水平、单位成本、医疗保障体系之间的差异，调整改变部分参数值进行情境分析。针对药物政策发生变化的情况，建议根据心血管病药品政策的实际变化情况，更改不同政策情境下的参数值（如药品报销情况改变、药品价格调整等）进行逐一分析。此外，由于心血管病药品的用药时间

往往较长,建议分别模拟不同时长的药品应用情境(如5年、10年、15年),并分别展示不同模拟时长下的经济性评估结果。情境分析的结果一般使用表格进行汇总,呈现不同情境下成本、产出、成本/产出、增量成本-效果比的数值情况。

4. 预算影响分析

可根据情况,选择是否针对特定药品的经济性开展预算影响分析。预算影响分析的实施可参考第三章的相关内容。

四、创新性评估

心血管病药品的创新性评估是一个专业性强、多角度、多层级的信息收集和研判过程,不同的评估角度和侧重点会有不同的结论。心血管病药品的创新参与主体涉及政府、药商、经营企业、医生和患者,且对创新的理解和诉求各不相同。本着以患者为中心的原则,本指南从心血管病患者角度考虑药品的创新价值。

综合国内外文献结果和我国现实情况,建议从临床创新性和产业创新性进行评估,具体参考指标见表3。对于心血管药物,近年来创新药品大多是新剂型或新的药物递送系统、复合药物或复方制剂、多靶向药物、新作用机制的药物、生物药等,建议基于心血管病患者的需求或获益重点关注上述创新点进行创新性评估。创新性指标的测量可以通过专家问卷的形式实现量化,具体问卷设计、调查流程、计算方法可参见《问卷设计手册:市场研究、民意调查、社会调查、健

康调查指南》^[9]。

（一）临床创新性

临床创新性主要聚焦心血管病患者对于用药需求的满足程度，指标包括但不限于：（1）是否填补心血管病临床防治空白，即能够针对性治疗新的目标疾病；（2）在心血管病防治方面相对于现存药品有显著更高的优越性（如安全性、有效性或实用性）；（3）在心血管病治疗领域是否属于新型作用机制，如作用于新的靶点或基于新的生理学、病理学理论等；（4）技术创新性，指在治疗方案、适用人群、给药间隔、药品剂型、给药途径、拆分包装和储存条件等方面存在技术创新（如改善心血管病患者依从性低的现状）。

（二）产业创新性

产业创新性关注国产创新及研发生产能力，考虑的核心指标包括：（1）是否为本土研发的原研药；（2）是否获得国内药品结构或制剂工艺方面的专利；（3）根据国家药品监督管理局发布的《药品注册管理办法》^[10]、《化学药品注册分类及申报资料要求》^[11]，药品的注册分类是否为创新药或改良型新药。

表 3 创新性评估核心指标

分类	指标	来源
临床创新性	填补临床空白	文献研究；专家咨询
	对比现有药物的显著优越性	文献研究；专家咨询；患者调查
	新型作用机制	文献研究；专家咨询
	技术创新性	文献研究；专家咨询

产业创新性	是否为国内自主研发产品	文献研究；专利信息
	是否获得国内专利	专利信息
	是否以创新药或改良型新药分类通过注册审批	注册信息

五、适宜性评估

适宜性是衡量心血管病药品临床使用情况的重要维度，心血管病药品的适宜性是指药品可在临床医生的指导下，能通过适宜的方式，快速、便捷、精确地作用于目标人群。心血管病药品适宜性评估可从药品技术适宜性和药品使用适宜性两个层面进行评估，具体评估指标可参照《中国药品综合评价指南参考大纲（第二版）》^[6]。

（一）药品技术适宜性

心血管病药品技术适宜性评估应考虑以下指标：（1）药品标签和说明书完整性、实用性，包括：药品包装标签标注是否完整，药品说明书的信息是否满足临床处方需求（如是否明确标注年龄别、体重别或体表面积别、不同肝肾功能剂量标准等）；（2）药品技术特点，包括药品包装是否合适且不会出现误服情况，给药途径或剂型是否适宜患者使用，口服制剂的口味、形状大小是否适宜患者服用，是否有特殊的存储条件，是否需要特殊装置，用药后是否需要监测或随访服务等；（3）心血管病患者通常需要接受长期的药物治疗，加上各种因素导致用药依从性较差，而药品技术特点是显著影响患者依从性的重要因素，所以患者的用药依从性可以从一定程度上反映药品技术适宜性。

（二）药品使用适宜性

心血管病药品使用适宜性评估应考虑以下指标：（1）用途适宜性，包括但不限于：临床使用是否存在超说明书适应证使用的情况，超药品说明书用药时是否有充分理由，药品疗效是否精准针对适应证；（2）给药适宜性，包括但不限于：药品用量是否适宜患者的年龄、体重、体表面积和身体状况，给药时间点是否有明确限制，给药时间间隔是否适宜，用药疗程长短是否符合患者、疾病、药品特点等；（3）用药适宜性，包括但不限于：患者用药是否容易出现不耐受的情况，药物-药物相互作用或药物-食物相互作用是否给处方带来限制，用药是否容易准确排除禁忌证。

适宜性评估信息主要通过文献信息收集和问卷调查实现。在对药品适宜性进行具体评估时，大多指标为定性的证据资料，可对药品不同角度适宜性指标进行程度的划分后，根据可获得相关适宜性材料对该指标适宜性优劣的选择，但需在报告中详细阐明划分的标准及依据。此外，也可对适宜性指标定性资料的完整性、证据来源的质量进行描述性分析。适宜性指标的测量也可以通过专家问卷的形式实现量化，具体问卷设计、调查流程、计算方法可参见《问卷设计手册：市场研究、民意调查、社会调查、健康调查指南》^[9]。适宜性评估参考指标选择见表 4。

表 4 适宜性评估参考指标

分类	指标	数据来源	方法
药品技术适宜性	药品包装标签标注的完整性	药品内外包装	核查药品内外包装
	药品说明书是否满足临床处方需求	说明书；临床指南；监管部门网站	根据药典或药监部门相关规定核查药品说明书
	药品包装是否合适且不会出现误服情况	患者或其监护人；医生；药师	文献；调查
	给药途径或剂型是否适宜使用	患者或其监护人；医生；药师	文献；调查
	口服制剂的口味、形状大小是否适宜患者服用	患者或其监护人；医生；药师	文献；调查
	是否有特殊的存储条件	说明书；厂商提供信息；医生；药师	查阅药品说明书；访谈
	是否需要特殊装置	说明书；厂商提供信息；医生；药师	查阅药品说明书；访谈
	用药后是否需要监测或随访服务	说明书；厂商提供信息；医生；药师	查阅药品说明书；访谈
	用药依从性	患者或其监护人；医生；药师	文献；调查
药品使用适宜性	临床使用是否存在超说明书适应症使用的情况	临床处方；医生；药师	处方分析；专家意见
	超药品说明书用药是否有充分理由	临床指南；医生	专家意见
	药品疗效是否精准针对适应症。	临床指南；医生	专家意见
	药品用量是否适宜患者的年龄、体重、体表面积和身体状况	临床处方；病历	处方分析；专家意见
	给药时间点是否有限制	临床处方；病历	调查
	给药时间间隔是否适宜	临床处方；病历或患者监护人	调查
	用药疗程长短是否符合患者、疾病、药品特点	临床处方；病历	调查
	患者用药是否容易出现不耐受的情况	医生	文献；专家意见
	药物-药物相互作用或药物-食物相互作用是否给处方带来限制	医生	药品说明书；专家意见
	用药是否容易准确排除禁忌证	医生	药品说明书；专家意见

六、可及性评估

2003 年世界卫生组织(World Health Organization, WHO) 和国际健康行动机构 (Health Action International, HAI) 的专家学者提出了评估基本药物可及性的标准调查法 (the WHO/HAI Standardized Approach) 。基于 WHO/HAI 标准调查法制定原则 (第二版, 2008) [12] 心血管病药品可及性评估主要涉及可获得性和可负担性两个方面。可及性评估参考指标见表 5。

在开展药品可及性调查时, 需要在调查机构按药品通用名采集每种药品各种品规的配备情况, 并记录药品的剂型、规格、生产企业和价格等信息。最后根据采集到的数据进行可获得性和可负担性评估。

(一) 可获得性

可获得性反映心血管病患者获得该药品潜在机会的大小程度。因此, 上市药品的种类和数量、药品生产与流通企业数量、药品生产厂家生产能力、配送公司配送能力、医院和药店的地理分布、医疗机构的药品可获得率等可作为判断药品可获得性的主要指标。

医疗机构的药品可获得率是测算药品可获得性的关键指标。根据 WHO/HAI 标准调查法, 可根据医疗机构的不同分类方法对药品可获得率进行分层抽样调查, 如结构类别 (医院、基层医疗机构、专业公共卫生机构和其他机构) 、

注册类型（公立医院和民营医院）、医院等级等。心血管病患病率高、用药需求大，且多数为慢性疾病，需要长期用药，对医疗资源消耗极大，因此建议重点测算药品在二、三级公立医院、民营医院、基层医疗机构可获得率，能更好地反映上下级医疗机构用药衔接情况。此外，建议同时调查原研药、仿制药的可获得性。具体计算公式为：某通用名药品可获得率 $R_M = \text{配备该药品的机构数} / \text{调查机构总数} \times 100\%$ 。国际上对药品可获得率没有严格统一的标准，一般认为配备率 $< 50\%$ 为可获得率较低， $50\% \sim 80\%$ 为可获得率较好， $> 80\%$ 为可获得率很好。

（二）可负担性

可负担性评估的是药品针对患者个人的可负担性。心血管病的药物治疗通常需要联合用药方案，在进行联合用药方案等非单个药品的临床综合评价时，可负担性 WHO/HAI 标准法不再适用。因此本指南更推荐基于我国城乡居民人均收入，按药品的灾难性支出影响评估方法进行可负担性评估。通常采用人均年用药治疗费用占城乡居民家庭年人均可支配收入比重以评估药品的灾难性支出影响。由于我国城乡居民生活水平差异明显，应分别针对城镇和农村居民进行疾病可负担性评估。此外，由于我国参保率达 95% 以上，建议分别测量完全自费和不同类型（职工和居民）基本医疗保险报销情况下的药品可负担性。

WHO/HAI 标准法对于可负担性评估采用政府部门中非技术类工作人员的最低日薪标准（Lowest Paid Unskilled Government Worker, LPGW）为参考，在慢性病 30 天或急性病 7 天的治疗周期内，将药品标准剂量下所需总费用与其对比。由于我国没有 LPGW 的相关公开数据或明确规定，LPGW 可参考国家人力资源和社会保障部公布的全国各地区最低工资标准。

表 5 可及性评估参考指标

分类	指标	数据来源	方法
可获得性	药品种类和产量	药监部门；行业协会	调查
	药品生产和配送企业数量	行业协会；厂商提供信息	调查
	药品可获得率	卫生事业统计年鉴；厂商提供信息	信息检索；调查
	医院、药店地理分布	行政部门数据；厂商提供信息	调查
可负担性	人均药品治疗费用	药品说明书或临床处方；医院信息系统数据	数据分析；查阅说明书；调查
	药品的灾难性支出影响	国家、各省市统计局公开统计年鉴、公报、人口普查结果	信息检索
	WHO/HAI 标准法可负担性评估	各省市规定的最低日薪标准	信息检索

第二章 评价设计

一、评价类型

心血管病药品临床综合评价，根据研究时限、数据可得性和研究目的，可分为快速临床综合评价和完整临床综合评价两种类型。

（一）快速临床综合评价

在研究时限紧迫，资源不足，对评价结果的需求迫切的情况下，通常采用快速临床综合评价法评价待评药品。为迅速获取目标心血管病药品的临床价值，可仅基于或开展相关文献分析及专家咨询/问卷调查，选取一个或几个证据需求最迫切的维度开展快速临床综合评价，从而为应急判断决策提供方向性的指导，解决相关决策依据有无的问题。

评价的方法上，在通过文献综述开展快速临床综合评价时，本指南优先推荐使用系统性文献综述整合相关证据。即便开展描述性文献综述，在条件允许的情况下，也可参照系统性文献综述的做法，尽量减少偏倚。推荐使用 Cochrane 协作网有关系统综述方法及工具，必要时应对临床研究文献证据进行 Meta 分析。对于缺乏文献证据的评价问题，在通过专家咨询/问卷调查开展快速临床综合评价时，实施过程中需充分考虑专家人数与构成、专家的权威性、代表性及地域性，

通过积极系数^①、协调系数^②、权威系数^③等进行质量控制，以保证结果的可靠性、稳定性。

（二）完整临床综合评价

当研究时限允许时，可选择完整临床综合评价法评价待评药品。若可获得可靠、充足的相关药品使用的真实世界数据，应通过真实世界研究开展完整临床综合评价。根据临床决策的实际需要选取与目标心血管病药品应用相关的维度，以获得可靠性和准确性更高的评价结果。

在评价方法上，除快速临床综合评价涉及的相关文献分析及专家咨询/问卷调查法产生的评价证据外，根据研究的目的，完整临床综合评价还可采用高质量的真实世界数据研究证据，将二手证据与一手证据的分析相结合，以全面论证待评药品的真实情况，从而获取更可靠的评价结果。对于心血管病药品的评价，因治疗周期往往较长，在药品长期使用情况的相关数据不足时，可采用模型对可能的情况进行模拟。

评价的研究设计建议根据流行病学、卫生统计学、卫生技术评估的标准评价流程及方法进行，在有条件时建议采用多中心的数据展开研究，在更大的范围内收集病例资料，以提升心血管病药品临床综合评价结果的代表性和可信性，保

^① 积极系数一般采用专家咨询问卷的回收率表示，以反映专家对研究的关心程度

^② 协调系数反映的是不同专家意见的一致性，是一项表现咨询结果可信程度的指标，通常用 w 表示，取值在 0-1 之间，越大表示专家的协调程度越好，协调系数可通过 Kendall 协调系数 w 检验计算

^③ 权威系数反映的是专家的权威程度，其一般由两个因素决定：一是专家对方案作出判断的依据，二是专家对问题的熟悉程度，权威系数便为二者量化值的算数平均值（判断依据与熟悉程度的量化值可参照对应的量化值表并结合专家咨询问卷进行计算）

证研究质量。

二、评价设计

（一）评价背景

评价背景应充分阐述立题依据，提供的信息主要包括待评药品相关适应证的疾病流行病学概况、经济负担情况、主要干预措施（如国内外临床诊疗指南对治疗方案的推荐，包括药物与非药物）、全球范围内相关干预措施的有效性、安全性和经济性等的评价现状、临床上或政策上存在的主要问题，以及本研究的价值（必要性和重要性）等。

（二）评价目的

明确提出本次心血管病药品临床综合评价的主要目的和待解决的问题。评价目的中应简明扼要地阐述“运用何种理论和方法，解决何种主要问题，达到何种主要目的”。评价目的要与评价背景所阐述的问题相互呼应。

（三）评价角度

研究者应根据研究的目的是和报告对象，明确评价的角度。在国家和省级层面开展的药品临床综合评价，应从全社会或卫生体系的角度进行评价。对于其它医疗机构、科研院所、大专院校、行业组织等主体开展的药品临床综合评价，应结合研究的目的，除从上述全社会和卫生体系的角度展开评价外，还可选择从患者、医保或医疗机构的角度进行评价。

(四) 目标人群

评价需要明确待评药品的目标人群，并应据此确定详细完备的人群纳入标准与排除标准。一般情况下，心血管病药品临床综合评价的目标人群应与药物的适应证人群一致；对于明显影响结果的合并症和合并用药，应在纳排标准里明确；当临床试验人群与真实世界用药人群有差异时，评价应进一步探索不同人群的差异对评价结果造成的影响。应采用流行病学特征描述目标人群的患者类型，如年龄、性别、疾病类型与严重程度、有无其他合并症或危险因素、社会经济特征等。

应采用国际疾病分类编码（ICD-11 或机构通用的编码）或依据临床诊断界定适应证。当目标人群存在较大的异质性时，可以根据研究需要开展亚组分析，如根据人口特征、疾病亚型、严重程度和合并症进行分层分析。

(五) 确定对照药品

对照药品的选择建议尽可能采用相同适应证的标准/常规治疗方案。本指南建议在设置对照药品时，评价单位应组织相关领域专家进行论证，尽量反映临床真实的用药状态和用药需求。

例如，若待评药品属于现存的治疗药物分类，可根据临床指南或临床实践选择同一治疗分类中的标准治疗或最常用的药物作为对照；若待评药品属于一个新的心血管病治疗

药物分类，且适应证与其他心血管病药品相同或相近，可选择适应证相同或最相近的药物作为对照，例如待评药品为新型降胆固醇药物，可选择同为降胆固醇药物的现有类别（他汀类、PCSK9 抑制剂等）作为对照药品。

（六）评价维度及指标选择

在正式开展心血管病药品临床综合评价前，需要对评价范围进行界定。以临床用药需求为导向，明确评价重点，可根据评价主要目的、评价设计、评价可行性、疾病特点、资源情况等方面选择全部（安全性、有效性、经济性、创新性、适宜性、可及性）或部分维度对待评药品进行临床综合评价。在评价维度内确定相应的评估指标，应结合待评药品及对照药品特点具体选择（参见“第一章”的相关内容）。

（七）研究方法选择

评价单位应首先确定评价类型，即拟采用快速临床综合评价，还是完整临床综合评价。根据评价类型的不同，研究方法的选择有所差异。对于快速临床综合评价，主要采用文献综述法，包括叙述性文献综述、系统性文献综述和 Meta 分析等；专家咨询/问卷调查法，包括德尔菲法等。当开展完整临床综合评价时，对于安全性、有效性、经济性的研究，除基于一般的二手证据（采用文献综述法等分析得到）进行评估外，也可采用高质量的真实世界研究证据。对于创新性、适宜性、可及性的评估方法，请参见“第一章”的相关内容。

第三章 评价方法

一、基于真实世界数据开展心血管病药品临床综合评价的研究方法

心血管病药品临床综合评价应充分利用真实世界数据。真实世界数据是指来源于医疗机构及其他相关专业机构日常所产生的各种与患者健康状况和（或）诊疗及保健有关的数据。通过科学的研究设计和严谨的组织实施，获取相关、可靠、适宜的真实世界数据，进行恰当、充分、准确的分析后，可形成药品临床应用安全性、有效性、经济性的证据。

（一）数据来源及数据处理

1.数据来源

当前我国心血管病药品临床应用相关的真实世界数据主要包括但不仅限于以下来源，承担评价实施任务的工作组和机构可根据自身实际情况，充分考虑数据可获得性和适用性，选择合适的数据来源，开展相应的真实世界研究。

1.医疗机构信息系统（HIS）

包括结构化和非结构化数据字段的数字化患者记录，如患者的人口学特征、临床特征、诊断、治疗、实验室检查、安全性和临床结局等。

2.医疗保险系统

心血管病患者基本信息、医疗服务利用、处方、医保结算、医疗索赔、费用、报销金额和计划保健等结构化字段的数据。

3.疾病登记系统

特定疾病（通常是慢性病）患者的数据库，通常来源于医院的疾病人群队列登记，获取患心血管患者人群信息。

4.国家药品不良反应监测哨点联盟（CASSA）

利用医疗机构电子数据建立药品及医疗器械安全性的主动监测与评价系统，获取心血管药物的不良反应数据。

5.自然人群队列数据库

国内已经建立或正在建立的自然人群队列和专病队列数据库，可成为潜在的真实世界数据。

6.死亡登记数据库

由医院、疾病预防控制中心，和户籍部门联合确认的死亡登记所形成的数据库，获取心血管患者的死亡率等数据。

7.药品供销及采购数据库

通过商务、工信、采购等部门关于药品生产、流通、销售、招标、采购等数据库，获取药品作为商品在市场制造、流通及供销信息。

8.政府网站数据

包括国家药品监督管理局（NMPA）、美国食品药品监督管理局（FDA）、国家药品不良反应监测中心、国家统计局等政府网站。

对于心血管病患者的真实世界研究，需要获取完整连续的患者诊疗数据。然而，由于心血管病患者的治疗、用药周期往往较长，住院、门诊和居家治疗用药场景并存，更容易出现在不同医院、不同地理位置就医用药的情况，使得相关患者的诊疗数据常常分散在不同的医疗机构中。因此，仅获取患者在单个或几个医疗机构中的医疗数据，很难呈现患者长期完整的药品安全性、有效性、经济性数据。

为提高心血管病真实世界研究证据的准确性，本指南鼓励评价实施单位获取并整合全市、全省等区域内不同医疗机构的患者数据，从而获取心血管病患者完整、连续、长期的诊疗数据，并积极整合患者购药数据、随访数据，慢病管理数据，以满足心血管病真实世界研究的需要，从而提高评价证据的可靠性。

对于安全性以及有效性评估的真实世界数据证据等级评定，应依据选取的真实世界研究设计与研究问题之间的相关性、研究质量控制程度以及真实世界研究结果数据的可靠性综合评定。本指南参照《真实世界研究指南》^[13]中对于常见的真实世界研究类型的证据等级由高到低排序，依次为实用性临床研究、前瞻性队列研究、回顾性队列研究、病例对照研究、横断面研究、单病例研究。在选择数据来源时，推荐优先考虑基于中国人群的数据展开研究。如选择含有中国人群的国际多中心数据时，应尽可能地对中国亚组人群的特

征进行描述和分析；当无法获得含有中国人群的数据时，可以选择基于东亚裔人群的数据。在使用基于其他国家或地区人群的数据，需要清晰地解释使用这些数据的合理性，强调人群之间潜在的差异，并需要对关键参数进行敏感性分析。

2.数据适用性评价

使用真实世界数据开展药品临床综合评价前应对不同来源的数据适用性进行充分评估，开展证据质量评价与分级，谨慎选择可靠、全面、高质量的数据来源以尽量确保数据采集时的真实性、准确性和完整性。围绕真实世界证据可以回答的临床与卫生政策问题，进行科学的研究设计和严谨的组织实施，获取相关、可靠、适宜的真实世界数据，进行恰当、充分、准确的分析后，可形成药品临床应用安全性、有效性、经济性的证据。心血管病基本分析尤其要求数据的连续可及。在相关性方面，需关注关键变量和信息的覆盖度；暴露/干预和临床结局定义的准确性，时间窗的合理性；目标人群的代表性和多源异构数据的融合性；在数据可靠性方面，应关注数据信息的完整性和缺失程度；关注数据是否准确，如数据值域范围、数据变化趋势是否合理；关注数据的治理方案和过程是否清晰透明，相关数据安全和患者隐私的保障是否到位，是否可被监管机构评估等。

3.数据治理

针对特定的临床研究问题，为达到适用于统计分析的目的，需对原始的真实世界数据进行治理，其内容包括但不限于：数据安全性处理、数据提取（含多个数据源）、数据清洗（逻辑核查及异常数据处理、数据缺失处理）、数据整合（多源异构数据融合）、数据转化（数据标准、通用数据模型、归一化、自然语言处理、医学编码、衍生变量计算）等若干环节。

（1）个人信息保护

真实世界研究涉及个人信息保护应遵循国家信息安全技术规范、医疗大数据安全管理相关规定，对个人敏感信息应进行去标识化处理，确保根据数据无法进行个人敏感信息匹配还原，通过技术和管理方面的措施，防止个人信息的泄漏、损毁、丢失、篡改。

（2）数据提取

根据源数据的存储格式、是否为电子数据、是否包含非结构化数据等因素选择合适的方式进行数据提取。数据提取的方法应通过验证，确保原始数据与源数据的一致性，并符合研究方案的要求。使用与源数据系统可互操作或集成的数据提取工具可以减少数据转录中的错误，确保数据提取的准确性、真实性和完整性。

(3) 数据清洗

数据清洗是指对提取的原始数据进行重复或冗余数据的去除、变量值逻辑核查和异常值的处理，以及数据缺失的处理。首先，需在保证数据完整性的前提下去除重复数据及不相关数据。在不同数据源合并过程中，也可能产生需要去除的重复数据。然后，通过逻辑核查可以发现原始数据或者提取数据时产生的错误，如出院时间早于入院时间，出生年月按年龄推算不符，实验室检查结果不符合实际等。对于发现的错误和异常数据，处理过程要进一步核实，避免由此产生的偏倚，并保留处理记录。

(4) 数据整合

数据整合是指把在不同数据源的数据加载到一个新的数据源，为数据使用者提供统一数据视图的数据集成方式。其处理逻辑是通过数据共享或合并进行整合，在某些情况下，还需要对数据进行重新构造才能和另一个数据源的数据结构匹配，然后写进整合后的数据源。

(5) 数据转化

数据转化是指原始数据在数据清洗后，将数据的格式标准、医学术语、编码标准、衍生变量计算，按照分析数据库中对应标准进行统一转化，形成适用于进一步研究分析的真实世界数据的过程。在数据转化的过程中，需注意保障转化过程的可追溯性和数据转化的准确性。

4.数据信息安全

坚持“谁主管谁负责、谁授权谁负责、谁使用谁负责”原则，加强评价过程中的数据收集、存储、使用、加工、传输、提供、公开等环节的安全管理。各评价任务承担机构应当建立健全相关信息网络安全管理制度、操作规程和技术规范，严格执行患者隐私保护和国家保密规定，构建可信的网络安全环境。任何单位和个人不得非法获取或泄露数据，未经国家及省级组织管理部门授权，不得擅自使用或发布国家及省级药品临床综合评价相关数据信息。各评价实施机构和人员对其组织实施评价工作任务范围内的数据、网络安全、个人信息保护和证据质量承担主体责任。

（二）真实世界研究方法

通过研究分析产生可靠的真实世界证据，需保证研究环境和数据采集接近真实世界，如更有代表性的目标人群，研究的干预措施符合临床实践，通过合适的方法匹配选择对照，实现有效的偏倚控制，并通过恰当的统计分析工具，如因果推断方法的正确使用、合理的缺失数据处理、充分的敏感性分析等，提高真实世界研究结果的可靠性。

1.样本量评估

样本量的估计是真实世界研究的重要一环。对于存在假设检验的分析性研究（如病例对照设计、队列设计等），如果样本量不足，会导致没有足够的把握度（Power）去检验提

出的问题和假说。具体样本量的估算需要在临床医生、药师、统计师和流行病学家等的合作下共同完成，并对具有异质性的患者群体中可进行亚组分析，从而拓展研究的意义。

另一方面，真实世界研究过程中，为在提升研究可靠性的同时，保证研究的经济性，控制数据处理的成本，在面对真实世界数据过于庞大的情况下，可采用合理的抽样方法，在保证目标人群的代表性，尽可能地符合真实世界环境下目标人群的情况下，控制参与研究的样本数量。

2.研究分析工具

相较于随机对照试验研究，真实世界研究中的因果推断需要特别注意对混杂效应的调整，因此会用到一些相对较复杂的统计模型和分析方法。这些方法既包括经典的统计方法，如传统多变量回归方法，也包括一些相对来说更加前沿和复杂的统计方法，如倾向性评分匹配方法和工具变量方法。本文件仅对部分统计方法做概括性说明，不排除未介绍方法的合理应用。

(1) 倾向性评分

倾向性评分方法是一种针对较多协变量情况的混杂效应调整方法，通过回归模型估计得到。在观察到的协变量条件下，通过观察对象接受某种处理（或暴露）的概率，对特征变量进行综合概括，反映所有已观测协变量在两组间的均衡性。

对于处理（或暴露）因素常见但是结局事件罕见，或可能存在多重结局的情况，倾向性评分方法尤其适用。利用倾向性评分进行因果效应估计，通常可采用的方法包括倾向性评分匹配法（**Propensity-Score Matching**），倾向性评分分层法（**Stratification/Subclassification**），逆概率加权法（**Inverse Probability of Treatment Weighting, IPTW**），以及将倾向性评分作为唯一协变量纳入统计模型进行调整分析。

利用倾向性评分进行因果效应估计时，要先判断倾向性评分接近的患者在不同处理组间的协变量分布是否均衡。判断方法包括但不限于：按倾向性评分调整后，可视化地考察不同处理组间的倾向性评分分布情况，或者对各处理组间研究对象的协变量作统计检验。如果不同组间倾向性评分分布的重合性不高，则利用倾向性评分进行调整分析得到的效应估计值仍存在偏倚风险。对于重合性不好的情况可以考虑补救方案，如限制研究对象范围为各组倾向性评分分布的重叠区域。

在可能的条件下，匹配是倾向性评分较好的一种应用方式，联合上述限制研究对象范围的方法，可以提高各组间倾向性评分分布的重叠性。如果提供匹配后所有研究协变量的组间均衡性的汇总结果，如绘制统计图或计算调整前后各协变量的标准化差（**Standardized Differences**，通常要求调整后

不超过 20%)，与随机临床试验的协变量均衡性结果进行比较，将有助于评价匹配的效果。

(2) 双重差分模型

双重差分模型在评价干预的效果时，通常通过倾向性评分的方法进行匹配，选择出与干预组混杂因素相匹配的对照组，并将研究对象在干预前后的结局差异与对照组的前后结局差异进行对比，从而排除干预因素以外其他因素的影响。同时，双重差分模型中加入其他可能影响结局变量的协变量，进一步控制对干预组和对照组课程产生影响的因素，从而减少真实世界研究过程中，样本分配不能完全随机的问题。

需注意，倾向性评分方法和双重差分模型方法控制混杂的局限性在于：只能控制已知已测的混杂因素，对未知或未观察到的混杂因素的影响，需要借助其它方法衡量协变量控制的效果并分析结果的稳健性（例如，敏感性分析），采用匹配设计所得因果效应估计的标准误与未匹配情况有所不同。需注意，纳入倾向性评分模型的协变量应为混杂变量或与结局变量相关的变量，如果纳入仅与暴露因素有关的协变量会导致估计量的方差增大。

(3) 工具变量

采用工具变量 (Instrumental Variable) 的因果效应分析方法不涉及具体地对混杂因素/协变量的调整，故能够控制未知的混杂因素，进而估计出处理与结局的因果效应。如果某

变量与处理因素水平相关，并且对结局变量的影响只能通过影响处理因素实现，同时与暴露和结局的混杂因素不相关，那么该变量可以称为一个工具变量。

为估计暴露对结局的因果效应，工具变量需满足如下三个条件：首先，工具变量必须与暴露和结局的所有观测到或未观测到的混杂因素不相关，否则工具变量方法会导致因果效应估计偏倚。其次，工具变量对结局不能有直接影响，除非通过处理至结局的通路间接作用于结局，否则也可能导致效应估计偏倚。最后，工具变量必须与研究的处理因素相关，而且相关性越高越好，如果相关性太弱，称为弱工具变量，利用弱工具变量得到的效应估计量在有限样本情况下性能较差，估计值波动较大且精确性差，任何可能的偏倚都会被过度放大。

在实际的研究设计中，有时可能难以或无法找到满足上述条件的变量，对于如何评价找到的变量是否满足上述条件，尚缺乏特别适宜的统计方法。工具变量法估计因果效应通常利用二阶段最小二乘估计方法，每个阶段均利用最小二乘原理：第一阶段：拟合处理因素和工具变量的回归模型，得到处理因素的预测值；第二阶段：用处理因素预测值对结局变量进行回归预测，回归系数即为处理因素致结局的因果效应的无偏估计。

3.处理缺失数据

在真实世界研究中，数据的缺失是一个不可避免的问题。预防策略和统计调整可以减少缺失数据对研究结果的影响，提高结果的可靠性。

通常，数据的缺失机制可分为完全随机缺失，随机缺失和非随机缺失。根据不同研究中数据的缺失程度、缺失原因和变量值的缺失机制，需采取不同的分析、处理方法。如果涉及缺失数据的填补问题，则应根据缺失机制的合理假设，采用恰当的填补方法，如：

(1) 个案剔除法

个案剔除法（Listwise Deletion）通过在分析中存在缺失数据的样本进行剔除，是最常见、最简单的缺失数据处理方法。该方法在缺失值所占比例较小的话情况下有效。然而，在何种缺失比例可选择个案剔除法仍然存在争议。同时，当样本量较小的情况下，通过个案剔除法减少样本量会严重影响到数据的客观性和结果的正确性。

(2) 均值替换法

在均值替换法（Mean Imputation）中，对于数值型的变量，可根据其他样本的平均值来填充缺失的变量值；如果缺失值是非数值型的，可根据统计学中的众数原理，选择其他所有样本中取值次数最多的值来补齐该缺失的变量值。均值

替换法也是一种简便、快速的缺失数据处理方法。然而，该方法会产生较大的有偏估计。

(3) 热卡填充法

热卡填充法 (Hotdecking) 通过在数据库中寻找与它最相似的对象对缺失值进行填充。最常见的相似对象判定方法，是使用相关系数矩阵来确定哪个变量与存在缺失值的变量最相关。与均值替换法相比，利用热卡填充法插补数据对变量的标准差的影响相对较小。但在回归方程中，使用热卡填充法容易使得回归方程的误差增大，参数估计变得不稳定。

(4) 回归替换法

回归替换法 (Regression Imputation) 通过选择若干个预测缺失值的自变量，然后建立回归方程估计缺失值，通过缺失数据的条件期望值对缺失值进行替换。与前述几种插补方法相比，该方法利用了数据库中尽量多的信息，但该方法容易忽视随机误差，低估标准差和其他未知性质的测量值，且研究者必须假设存在缺失值所在的变量与其他变量存在线性关系。

(5) 多重替代法

多重替代法 (Multiple Imputation) 通过多重估算技术产生一系列的估计值来替换每一个缺失值，以反映被替换的缺失数据的不确定性。然后，对多次替换后产生的若干个数据集进行分析统计分析和结果综合，得到总体参数的估计值。

这种方法反映出了由于数据缺失而导致的不确定性，能够产生更加有效的统计推断。

二、文献分析法

文献综述可分为描述性综述、系统综述及 Meta 分析和其他文献综述。描述性综述与系统综述的差异如表 6 所示。描述性综述受主观影响较大，推荐开展系统综述，整合药品的临床安全性和有效性证据。

表 6 描述性综述与系统综述的差异

特点	描述性综述	系统综述
研究问题	宽泛或不存在	具体
文献检索	细节不明确	严谨、全面
文献筛选	潜在偏倚	严谨、基于标准
质量评价	变异度较大	严谨
证据整合	不常见	常见

（一）确定研究问题

常用的临床问题可分为：诊断、病因、治疗、预后和预防等类型。在文献检索之前，通常需要将复杂的研究问题转换成易于开展研究的结构化研究问题。通常情况下，推荐将问题转化成 PICO（TS）形式，有助于研究的开展。P（Population）代表研究目标人群，一般为适应证人群；I（Intervention）代表待评价的干预药品，通常为临床药品综合评价的研究对象；C（Comparator）代表对照组，通常为当前该适应证的最佳治疗方案；O（Outcome）代表效果指标，效果可以为临床效果或经济学评估结果。临床效果推荐使用主要结局指标（Primary Outcome），如总生存期，也可使用

次要结局指标 (Secondary Outcome) 或替代指标 (Surrogate Outcome)。经济学评估结果推荐使用增量成本效果比(ICER), 但需严格阐述模型角度、框架、成本计算过程等关键信息。必要时, 也可给研究问题增加研究时间 (T, time) 和研究类型 (S, study) 或研究背景 (S, setting), 使研究问题更加明确具体。

(二) 文献检索

根据前期对研究问题的整理归纳, 形成简练、有效的检索主题词并确定相关检索源, 随后制定有效的检索策略, 确保检索的全面性。涉及心血管病诊疗相关专业内容的文献必须是专业文献 (包括政府报告、教科书、专业期刊、药品说明书等), 不宜引用报纸、新闻等资料; 建议检索中英文数据库, 以确保纳入文献的广泛性。

中文检索数据库包括中国知网(CNKI)、万方(Wanfang)、维普(VIP)、中国生物医学文献数据库(CBM)等。英文检索数据库包括 PubMed/MEDLINE、EMbase、Web of Science、Cochrane 中心对照试验注册库 (CENTRAL) 等。还应检索 NHSEED、INAHTA、英国 NICE、加拿大 CADTH、美国 AHRQ 等卫生技术评估专业网站, 以及 Center for Reviews and Dissemination (CRDs)、NHS Economic evaluation database (NHS EED)、The Health Economic Evaluation Database (HEED)、PsycINFO、AMED、CINAHL 等专业领域数据

库。还包括咨询公司、大学、制药企业的数据库，权威报告、药品说明书、注册资料、企业申报资料、FDA 网站、NMPA 网站、新闻媒体和市场调查资料、世界卫生组织国际临床试验注册平台（WHO ICTRP）等。

建议关注证据级别高和推荐意见强的报告，如 GRADE 系统推荐的高质量证据。对文献质量的评定，也可参阅 Cochrane 文献质量评价标准或与相关 Cochrane 评价小组或相关检索专家联系。

（三）建立纳入、排除标准

根据综述关注的研究领域、目标人群、评价药品、结局指标、研究类型等相关因素，建立合理、严谨、科学的纳入和排除标准，对文献进行筛选。同时按照题目/摘要初筛、全文筛选和证据等级评价的排序，对检索到的文献资源进行筛查。

（四）数据提取

根据综述关注的研究问题，对相关的数据库内容进行提取，内容一般包括：1.纳入研究的基本信息：文献题目、第一作者、发表时间、发表国家和文献来源等；2.研究方法及可能存在偏倚：分组方法、分组方法是否隐藏、是否采用盲法、是否对失访与退出进行描述、是否存在选择性报道等；3.研究对象特征：入选及排除标准、例数、年龄、性别等；4.干预措施：药物名称、给药途径、剂量、治疗时间、对照方式等；

5.结局指标：终点事件发生率、不良反应发生率等；6.结果：表示形式有分类变量、连续性变量，应注明样本量及每个研究的样本含量、失访人数、可信区间精确度及亚组分析情况等；7.混杂因素：资金来源、作者得出的关键性结论、作者对混杂因素的评价、其它研究对混杂因素的评价等。

（五）证据评价与证据整合

基于系统综述的证据质量进行评价，包括两个方面的内容，一是对纳入系统综述的单个研究的偏倚风险评估，二是对总体证据的质量分级。偏倚风险评估因针对不同临床问题如治疗、病因、诊断和预后的系统综述所纳入的单个原始研究的设计类型和实施方式并不相同，其质量评价工具和方法也不尽相同，具体方法参照 **Cochrane** 干预措施评价手册。对总体证据的质量评价和分级，本指南推荐使用 **GRADE** 工作组制定的证据质量和推荐强度分级系统 (**GRADE**) 对证据质量进行评价。根据证据的同质性与异质性，可使用随机效应模型或固定效应模型对证据进行定量合成 (**Meta** 分析)，具体操作方法参照 **Cochrane** 干预措施评价手册。

（六）质量控制

为了确保综述结果的可靠性，需要对操作环节进行质量控制，可参考如下操作：确认每一个操作过程是否正确规范并保存相关操作记录以备查验；对每一篇纳入文献进行质量评价；最终纳入的文献结果需由至少两名有相关经验的人士

进行独立评价，对争议性的文献有必要进行审核复评，以使出现偏倚的概率降至最低并确保结果一致性；对未能达成一致的评价结果，则需另外具有相关经验的研究者在该研究被纳入证据基础前对其进行质量评判。

三、专家咨询法

（一）定量咨询数据

当真实世界数据、文献资料等来源都不能满足临床综合评价数据需求时，可考虑采用专家咨询法。专家咨询法一般不可以用来获得临床治疗的有效率、不良反应发生率等关键参数的取值。如果研究中的某些参数采用了专家咨询法获取取值，则需要明确说明专家咨询的问题大纲、抽样方法、调研人数、调研方式、调研数据处理方法等细节。对通过专家咨询法得到的定量参数，建议进行敏感性分析。

（二）定性访谈数据

定性访谈，尤其针对专家的访谈，是临床综合评价中的重要方法，在各维度研究中均可涉及。定性访谈通过收集利益相关方或专家对具体问题的看法、认知及态度，对所研究的主题进行定性分析及判断。定性访谈方法主要分为以下两类：关键知情人访谈和一般咨询会议。

1.关键知情人访谈

关键知情人访谈是常用的定性访谈方法，一般需要确定访谈对象，并根据对象特点设计半结构化访谈提纲，访谈过

程中做访谈记录，并整理访谈内容，形成文字材料，从而获得定性数据，具体内容如下：第一步通过文献检索以及预设定的评估主题，确定访谈内容与指定访谈提纲，并就问题选择适宜的访谈对象，可选择各级卫生、药监、医保等政府部门有关负责人，医疗机构负责人、医护人员、药品企业和患者代表以及相关领域专家等；第二步通过抽样或筛选的方式逐层选择上述可选择访谈对象，并就对待评估药品以及对照药品的临床使用安全性、有效性、经济性、创新性、适宜性和可及性的看法、认知及感受等信息进行深入的文本信息发掘；第三步根据访谈内容，进行文本资料的整理与分析。

2.一般咨询会议

一般咨询会议是定性获得专家意见的常用方式。常适用于对临床综合评价方案设计的讨论。

以面对面座谈的方式，主要咨询行业内权威的专家，对方案设计予以评价与关键节点的把控，主要流程为：第一步建立主题，主题定义清晰，涉及问题方面不宜太多，应尽符合专家背景和水平范围，确保专家理解待咨询内容的角度趋同；第二步组织与会专家发表意见并进行充分讨论；第三步就讨论问题达成共识，取得较一致的结论。

四、模型研究法

(一) 药物经济学模型

当从真实世界数据库中，获取到的“成本-产出”分析所需的队列信息不充足、或需要模拟更长周期的经济性结果时，应当通过构建药物经济学模型开展心血管病药品的经济性评估。经典的药物经济学模型有决策树模型、马尔科夫模型、分区生存模型、离散事件模拟模型。

若待评价的心血管病状态较为复杂，且状态之间可来回转换、转换情况丰富，则通常不使用决策树模型和分区生存模型，但可以将决策树模型与马尔科夫模型结合使用。若待评价的心血管病或事件为短程或急性，疾病过程中状态少且较为稳定、不涉及病程内各状态间的动态转换，则可使用决策树模型开展分析。

1. 决策树模型

决策树模型 (Decision Tree Model) 是一种可用来模拟药品对心血管病影响的静态模型，适用于病程较短或急性发作的疾病的药物经济学评价。心血管病中部分事件的急性发作如脑卒中、心肌梗死、心绞痛等的药物经济学评价，状态发展进程为单向，可使用决策树模型进行过程模拟。模型结构主要通过健康状态、决策节点、机会节点、最终节点构建可视的树形结构模型；模型参数主要包括概率、成本、产出等。

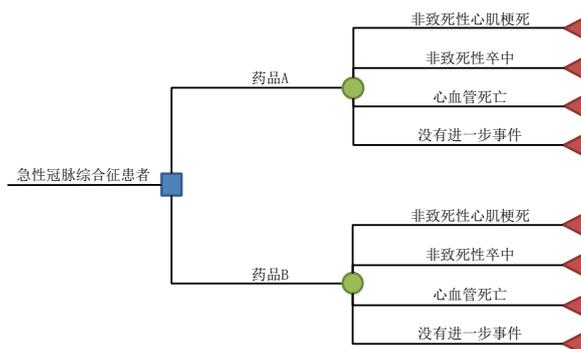


图 1 举例决策树模型

2.马尔科夫模型

马尔科夫模型（Markov Model）适合用于模拟慢性疾病患者长期的健康状态变化情况。慢性的心血管病用药可达 10 年以上，周期长、状态多而复杂，且状态之间会相互转换。马尔科夫模型中的模拟患者被定义划分为有限个健康状态，模拟中的每一个患者在每一个循环周期中必须且只能处于其中一个状态。用初始概率定义模拟开始时一组患者在各种健康状态中的人数分布，并通过转移概率矩阵来定义每一个周期内患者从一种状态转移至另一种状态的可能性。马尔科夫模型一般采用气泡图进行展示，通过定义每一个状态下一个周期内的成本和产出，累积计算整个研究时限内的总成本和总产出。

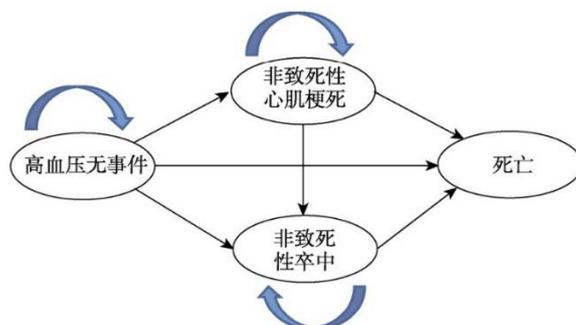


图 2 举例马尔科夫模型

3. 离散事件模拟模型

离散事件模拟模型（Discrete Events Simulation Model）是一种建立在个体化数据上的、可以记忆每一个被模拟个体所经历的各种临床事件的模型。在此模型中，患者的属性、疾病史可以充分交互，事件不必按周期发生，各类状态灵活转换，可以更好地反映心血管病过程中各类突发性的情况，有更高的灵活性。如果有适用于经济性评估的真实世界数据库，则相比于其他模型，能够更充分地利用真实世界中个体化水平的数据。离散事件没有每个事件固定发生的时间点，它利用各离散事件的时间概率密度函数，结合每个个体进入模型队列的特征参数，计算得到距离下一次各离散事件发生的时间（ $T_{\text{next time}}$ ）， $T_{\text{next time}}$ 最小时所对应的事件，记为该个体的下一步将进入的状态，直至到达死亡时间，该个体模拟结束，模型模拟累积计算所有个体在研究时限内的总成本和总产出。

（二）预算影响分析模型

1. 评价内容

预算影响分析（Budget Impact Analysis, BIA）旨在评估某项治疗方案发生改变后，对医保基金/医疗机构预算的收入和支出的影响。治疗方案的改变主要包括：治疗方案使用份额的改变（如替代了某一项或几项其他方案、与其他方案联合使用、治疗方案使原来无有效治疗方法群体能得到治疗等

情况), 治疗方案成本或产出的改变(如治疗方案降价)等。根据综合评价的主题与目标, 可从政府公共预算、各地区卫生行政部门、医疗机构等角度, 进行 BIA。

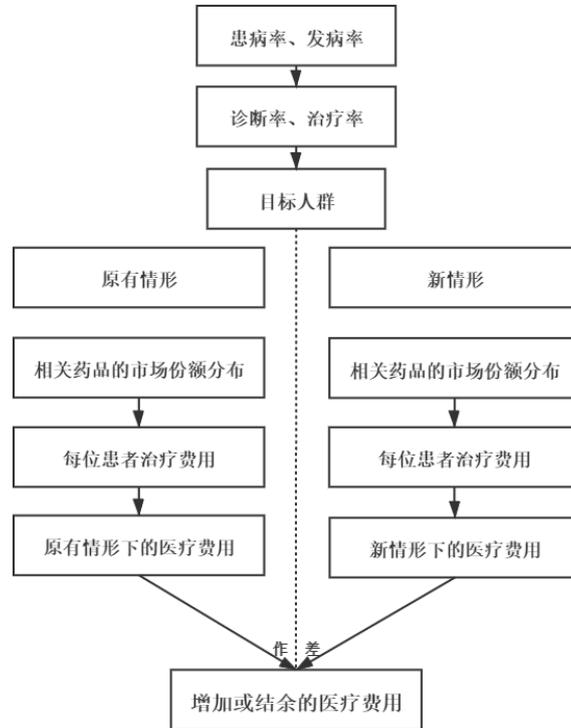


图 3 预算影响分析研究流程示意

根据评价角度和评价目的的不同, BIA 的分析视角也有所区别。在国家和省级的分析视角下, BIA 的对象一般为医保基金的影响, 在医疗机构的分析视角下, 可选择在不同付费制度(如 DRG 付费制度)下的财务盈亏状况。

2. 评价方法

(1) 评价流程

心血管病药品 BIA 的评价流程一般如下:

- ① 确定预算影响分析要解决的决策问题。

②确定研究的研究角度与目标人群，结合临床实际的诊疗情况，建立 BIA 模型框架。

③通过文献检索、试点机构调查和医护人员等知情人访谈等方式，建立 BIA 模型所需的参数表（一般为市场容量、市场份额、成本三类参数数据）。

④模拟治疗方案替代或扩大应用等新情形，预测分析系统费用支出相比原有情况的改变情况（增加或者结余），预测时间一般为 3-5 年。

⑥需对 BIA 模型中的参数取值与模型结构等不确定性因素进行不确定性分析。

（2）数据来源

BIA 模型所需数据可选择从真实世界数据库中提取；对于真实世界数据库难以获得的数据，可通过文献综述和专家咨询的方式获得。

BIA 模型所需参数的真实世界数据来源包括各区域的医保数据库、各类财政数据库、药品采购系统、医院电子病例系统、院内财务系统等。根据 BIA 的需要，不同研究视角下分析计算流程中运用的具体参数来源有所不同。在确定目标人群的总数时，国家级单位开展的 BIA 应从疾病流行病学角度收集患病率、发病率、确诊率、治疗率等数据；各省级卫生行政部门开展的 BIA 需要收集本辖区范围内研究疾病的患病率、发病率、确诊率、治疗率等数据；医疗机构根据自

身的接诊和收治情况，确定就医人数、具体某疾病的收治人数等。在确定各治疗方案的份额占比时，国家级的 BIA 采用药品在全国的市场份额；省级卫生行政部门开展的 BIA 建议采用药品在本辖区范围内的使用比例；医疗机构根据医院的内部数据，确定药品在本院内的使用比例。在成本、收入的测算阶段，若需要研究国家级单位/省级卫生行政部门的医保收支变动情况，则需要收集参保人数、参保费用、报销比例、医保支出等数据。若需要预测其他政府财政体系的盈亏情况，则根据研究范围和实际研究目的，考虑需测算收支的具体项目。而医疗机构一般测算在院内现有的付费制度下（如 DRG 系统），医院的收入（医保基金收入、患者自付等）和支出（医保报销支出、医院运行消耗等）的变化情况。

第四章 基于多准则决策分析的药品临床综合评审流程

以合理分配有限资源为宗旨，对不同的心血管病药品比较分析时，需评估者在不同评价准则中进行取舍。多准则决策分析（Multi-Criteria Decision Analysis, MCDA）通过一系列方法对心血管病药品的综合价值进行排序，帮助决策者在多种准则中作出取舍，从而确定最佳选择。

在确定维度和指标框架的基础上，评审专家以药品多维度价值判断操作流程为工具对待评心血管病药品给予相应的评审工作，主要分为如下环节（见图4）：



图4 药品多维度价值判断操作流程

一、建立专家组

首先根据目标药品从已建立的专家库中随机抽取一定数量适宜专家形成专家组，专家人数以奇数为主。专家入选标准为：①具备高级专业技术职称或在所从事的领域有一定

知名度；②本人或家属与所评审药品没有利益冲突。专家构成需突出多学科特点，主要包含卫生政策、医疗保险、卫生经济、药物经济、卫生统计、临床医务人员、临床药师、行政管理人员、患者。推举1名权威且富有经验的专家作为评审组长，进行后续环节的组织与监督，但不参与后期赋权评分工作，以备出现不同评审意见时行使最终决策权。

二、心血管病药品信息介绍

在确定评审组长后，请心血管病药品综合评价实施者就上述步骤整合的心血管病药品多维度价值进行汇报，以便评审专家了解心血管病药品具体信息，并接受与心血管病药品相关问题的问询。

三、维度和指标审阅

鉴于评审为多学科、多利益相关者的融合的环节，评审组长需解释评审维度和评审指标内涵，评审专家可以讨论方式对评审维度和指标做出研判，达成一致认知，为下一步权重评分提供基础。

四、维度与指标赋权

在确定评审维度和指标的基础上，评审专家依据自身专业判断和评估报告证据对维度与指标权重直接赋值。通过统计分析汇总整理专家意见，排除异常值^④后，最终获得较一致、可靠的维度及指标的平均权重。

^④ 异常值排除标准：下限：第一四分位数-1.5*四分位距；上限：第三四分位数+1.5*四分位距

五、指标赋分

在确定维度和指标权重的基础上，每位专家需根据相对重要性，给每个指标进行指标赋分，借鉴李克特量表将重要性分为不重要、不太重要、一般、比较重要以及非常重要 5 个等级，赋值 1-5 分。评审专家根据综合评价报告相关心血管病药品信息及主观判断，对指标进行赋分。例如：经济性维度下的增量成本效果比指标，可依据如下等级给出分值：1 很差 2 较差 3 相同 4 较好 5 很好。通过对指标评分结果均值和异常值的判定，运用统计分析方法汇总整理专家意见，以获取每一指标对应分值。

六、分值计算

根据维度和指标权重及指标分值，去除异常值后的各指标评分的算术平均数乘以相应的指标权重和维度权重即得指标的加权分值。每一指标都将获得一个分值，将其相加即为评审药品最终评审得分，并形成推荐意见。

七、形成推荐意见

根据药品的作用机制、靶点、适应证、对照药品选择等不同，由评审专家组确定评判标准，依据最后的评审分值，可以形成不同强度的推荐意见，一般分为 A、B、C、D 四类：
①评审结果证据充分、结果确定的为 A 类，建议可直接按程序转化为基本临床用药管理相关政策结果；
②评审结果证据比较充分、结果明确的为 B 类，建议按程序有条件转化为基

本临床用药管理相关政策结果；③评审结果有一定证据支持、部分结果明确的为 C 类，建议在一定区域范围内或特定医疗机构内按程序转化为基本临床用药管理相关政策结果；④评审结果证据不足、结果不确定的为 D 类，不建议转化政策结果。

八、综合评判

药品临床综合评价实施小组应根据药品治疗疾病领域的特点、目前该疾病领域治疗药品在我国上市情况及医疗保障现状，基于多准则决策分析的药品临床综合评审内容，对药品进行有侧重点及针对性的综合评判。若待评价心血管病药品在国际及我国上市较长，临床实践经验较为丰富，则可弱化其在创新性维度上的证据整合；反之，若待评价心血管病药品治疗疾病目前存在临床空白，则该药品的安全性、有效性、经济性、创新性、适宜性、可及性等维度都应该详尽整合证据。心血管病药品临床综合评价内容及维度的侧重点可根据药品及疾病特点进行调整，但需要描述调整的依据。

参考文献

- [1] 中国心血管健康与疾病报告编写组.中国心血管健康与疾病报告 2020 概要[J].中国循环杂志,2021,36(06):521-545.
- [2] 张毓辉,柴培培,翟铁民,等.2017 年我国心脑血管疾病治疗费用核算与分析[J].中国循环杂志,2020,35(09):859-865.
- [3] Jiang L, Krumholz HM, Li X, et al. Achieving best outcomes for patients with cardiovascular disease in China by enhancing the quality of medical care and establishing a learning health-care system[J]. The Lancet, 2015, 386(10002): 1493-1505.
- [4] 国家药品监督管理局.关于发布上市药品临床安全性文献评价指导原则（试行）的通告 [EB/OL].
<https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypggtg/ypqgtg/20190618165701432.html>
- [5] 刘国恩,胡善联,吴久鸿,等.中国药物经济学评价指南 2020(中英双语版)[M].中国市场出版社,2020.
- [6] 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(08):6-25.
- [7] World Health Organization. ATC Index with DDDs[EB/OL].
<http://www.whocc.no/atcddd/indexdata base/>
- [8] 谭重庆,彭六保,曾小慧,等.药物经济学评价中敏感度分析

- 的参数分布[J].中国新药与临床杂志,2015,34(12):961-964.
- [9] 布拉德伯恩·萨,万辛克.问卷设计手册: 市场研究、民意调查、社会调查、健康调查指南[M]. 重庆大学出版社, 2010.
- [10] 国家药品监督管理局.新修订《药品注册管理办法》[EB/OL].<https://www.nmpa.gov.cn/zhuanti/ypzhcglbf/ypzhcglbfzhcjd/20200331163401978.html>
- [11] 国家药品监督管理局.关于发布化学药品注册分类及申报资料要求的通告(2020年第44号)[EB/OL].
<https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypggtg/ypqtgg/20200630180301525.html>
- [12] World Health Organization, Health Action International. Measuring medicine prices, availability, affordability and price components, 2nd edition[M]. World Health Organization, 2008. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/70013>
- [13] 吴阶平医学基金会,中国胸部肿瘤研究协作组.真实世界研究指南(2018版)[M].人民卫生出版社,2019.

中英文对照表

英文缩写	英文全称	中文全称
ACEI	Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor	血管紧张素转化酶抑制剂
ACT	Activated Clotting Time	活化凝血时间
APTT	Activated Partial Thromboplastin Time	活化部分凝血活酶时间
ARB	Angiotensin Receptor Blocker	血管紧张素受体拮抗剂
ARNI	Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor	血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂
BNP	Brain Natriuretic Peptide	脑利钠肽
BIA	Budget Impact Analysis	预算影响分析
CBA	Cost-Benefit Analysis	成本-效益分析
CCB	Calcium Channel Blocker	钙离子拮抗剂
CEA	Cost-Effectiveness Analysis	成本-效果分析
CMA	Cost Minimum Analysis	最小成本分析
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	通用不良事件术语标准
CUA	Cost-Utility Analysis	成本-效用分析
DDD	Defined Daily Dose	限定日剂量
EQ-5D	EuroQoL Five Dimensions Questionnaire	欧洲五维健康量表
GRADE	Grades of Recommendations Assessment, Development and Evaluation	证据质量分级和推荐强度系统
HAI	Health Action International	国际健康行动机构
HIS	Hospital Information System	医疗机构信息系统
ICER	Incremental Cost-Effectiveness Ratio	增量成本-效果比
INR	International Normalized Ratio	国际标准化比值
IPTW	Inverse Probability of Treatment Weighting	逆概率加权法
LPGW	Lowest Paid Unskilled Government Worker	政府部门非技术类工作人员的最低日薪标准
MCDA	Multi-Criteria Decision Analysis	多准则决策分析
NOACs	New Oral Anticoagulants	新型口服抗凝药

PCSK9	Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 9	前蛋白转化酶枯草溶菌素9
QALYs	Quality-Adjusted Life Years	质量调整生命年
SG	Standard Gamble	标准博弈法
SF-6D	Short-Form Six-Dimensions	六维健康调查简表
TTO	Time Trade-Off	时间权衡法
VAS	Visual Analogue Scale	模拟视觉标尺法
WHO	World Health Organization	世界卫生组织

《心血管病药品临床综合评价技术指南》 编委会

主编单位：国家药物和卫生技术综合评估中心（国家卫生健康委卫生发展研究中心）

责任编辑单位：国家心血管病中心，首都医科大学附属北京安贞医院，国家卫生健康委药具管理中心

指导单位：国家卫生健康委药物政策与基本药物制度司
心血管病药品临床综合评价技术指南编写组（单位不分先后）：

国家药物和卫生技术综合评估中心、北京大学人民医院、首都医科大学附属北京安贞医院、首都医科大学附属北京友谊医院、大连理工大学、首都医科大学、天津大学、首都医科大学附属北京朝阳医院、中国疾病预防控制中心、北京大学第三医院、中国医学科学院阜外医院（国家心血管病中心）、首都医科大学附属北京友谊医院、广东省人民医院、北京大学、北京医院、四川大学华西医院、北京协和医院、郑州大学第一附属医院

附件 标准报告格式

项目	内容要求
一、报告首页	
1、标题	标题为“XXX 治疗 XX 病临床综合评价报告”，其中 XXX 为被评价药品通用名
2、评价单位	完成综合评价的单位
3、评价报告完成日期	完成综合评价的日期
二、摘要	
1、目的	拟采取何种设计通过评价哪些维度，拟解决的临床用药监管管理决策问题
2、评价方法	说明评价设计及主要数据收集方法及工具
3、评价结果	回答评价目的所针对的临床用药监管管理决策问题
4、评价结论及建议	经专家论证后的评价结果结论及建议
三、正文	
1、评价背景	简述评价背景，包括所针对疾病流行病特点及用药现状，介绍评价主题提出的意义。
2、评价目的	描述通过什么评价方法，拟评价药品应用的哪些问题，旨在解决何种用药监管管理问题
3、评价过程	具体描述评价流程及评价方法，描述应按照实际过程和步骤，每个步骤具体如何进行，得到何种具体结果，使用与指南不同的方法时应注明原因。按照评价流程及评价方法具体过程，列表写明评价步骤及相应的评价人员，评价起止日期，评价原始记录与数据保存位置，是否质控，质控人员，质控起止日期，专家评审及结果。
4、评价结果	评价药品与对照之间的数据统计分析结果。此处应列出所有方法的分析结果，不同方法分析结果可能不同，结果相悖处应使用*号注明，并在后面加括号，括号中注明与何处结果相悖
(1) 技术特性	主要有效成分： 国外注册时间： 国内注册时间： 进口企业情况： 同族中国专利及到期日： 国产制剂申报企业数： 国产制剂获批企业数： 与原研药比较（有效成分，药代药动，稳定性，给药方式）： 与同类仿制药比较（有效成分，药代药动，稳定性，给药方式）： 最优可替代药品为：

(2) 健康需求	适应证: 疾病负担: 目前治疗模式: 临床需求:
(3) 政策重要性	是否为临床基本用药(基本药物目录,基本医保目录用药): 是否临床急需用药: 是否存在供应短缺: 是否为公共卫生应急用药: 是否是国家卫生健康创新产品:
(4) 安全性	与对照药品比较安全性及相对安全性
(5) 有效性	与对照药品比较有效性及相对有效性
(6) 经济性	评估药品价格及治疗方案费用 与对照药品比较成本效果及增量成本效果
(7) 创新性	是否具有临床创新性、产业创新性
(8) 适宜性	评估药品的技术适宜性、药品使用适宜性
(9) 可及性	评估药品的可获得性、可负担性
(10) 其他证据	如果还调取其他证据,请在此处汇报
5、评价结论	评价专家指导组给出的详细建议和评价结论,注明详细理由。对于评价结果相悖的,应写明评价结果不同的原因,采信某结果的理由,并给出未采信结果的理由及证据。
四、参考文献	
五、主要附件	
(1) 主要技术附件(包括二手数据来源、检索策略、检索结果和纳入研究列表;调查问卷;访谈提纲;专家咨询记录;会议纪要等)	
(2) 主要管理附件(包括团队名单,内外部质控评价结果)	