

儿童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)

国家儿童医学中心

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 评价内容与维度.....	5
一、安全性评估.....	5
(一) 定义.....	5
(二) 指标选择.....	6
(三) 安全性测量.....	9
二、有效性评估.....	10
(一) 定义.....	10
(二) 指标选择.....	11
(三) 有效性测量.....	10
三、经济性评估.....	10
(一) 定义.....	10
(二) 临床结果指标选择与测量.....	11
(三) 成本指标选择与测量.....	13
(四) 经济性评估.....	22
四、创新性评估.....	21
(一) 临床创新性.....	21
(二) 服务创新性.....	21
(三) 产业创新性.....	22
五、适宜性评估.....	22
(一) 药品技术适宜性.....	23
(二) 药品使用适宜性.....	30
六、可及性评估.....	25
(一) 可获得性.....	25
(二) 可负担性.....	26
第二章 评价设计与分析方法.....	28
一、评价类型.....	28
(一) 快速综合评价.....	28
(二) 完整综合评价.....	29
二、评价原则与步骤.....	30
(一) 评价背景.....	31
(二) 评价目的.....	31
(三) 评价角度.....	32
(四) 目标人群.....	32
(五) 待评药品与对照药品.....	33
(六) 评价维度及指标选择.....	34

(七) 研究方法选择	34
三、文献综述法	35
(一) 确定研究问题	36
(二) 检索文献	36
(三) 建立纳入、排除标准	39
(四) 证据评价与证据整合	39
(五) 质量控制	40
四、真实世界研究	41
五、临床随机对照试验	47
六、其它研究设计方法和调研方法	47
七、模型研究	48
(一) 药物经济学模型	48
(二) 预算影响分析模型	50
第三章 数据来源	53
一、基本原则	53
(一) 文献数据	53
(二) 原始研究数据	54
二、数据来源	54
(一) 真实世界数据	54
(二) 文献数据	58
(三) 调查数据	59
三、数据信息安全	59
第四章 基于多准则决策分析的药品临床综合评审流程	60
一、建立专家组	60
二、儿童药品信息介绍	61
三、维度和指标审阅	61
四、维度与指标赋权	61
五、指标赋分	62
六、分值计算	62
七、形成推荐意见	62
八、综合评判	63
参考文献	64
中英文对照表	66
《儿童药品临床综合评价技术指南》编委会	67
附件：综合评价报告模板	69

前言

儿童是祖国的未来。我国现有 0-14 岁儿童 2.33 亿，占全国总人口的 16.8%^[1]。儿童健康关系到家庭幸福、社会安定、民族兴盛。党中央、国务院始终高度重视儿童用药保障工作，儿童健康保障政策不断完善，儿童用药保障能力显著提升。

由于儿童用药存在特殊要求，儿童药品供应不足是全球大部分国家都面临的难题。当前，我国儿童药物依然存在适宜品种剂型规格少、供应保障不充足稳定、新特药研发慢等问题。因此，需要组织各界力量针对我国儿科疾病防治领域主要用药问题进行梳理和评价分析，全面系统地满足儿童药品供应保障及临床使用的综合性证据需求。

根据《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）和《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）要求，为指导和规范国家重大疾病防治基本儿童用药、区域（省级）重要疾病防治基本儿童用药和医疗卫生机构儿科用药临床综合评价相关技术工作，国家卫生健康委药物政策与基本药物制度司（以下称“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），联合国家卫生健康委药具管理中心（以下称“药具中心”）、国家儿童医学中心等，成立临床医学、药学、临床研究、循证医学、卫生技术评估、卫生经济学、药物政策等多学科专家组成的指南起草小组共同制定本技术指南，经过指南研制、专家咨询和重大疾病儿童用药主题的实证验证等3年研发历程，广泛听取行业内外意见并反复修订完善，最终形成本稿指南。

本技术指南围绕《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，重点聚焦我国儿童药品临床使用和技术评价存在的实际问题，同时参考借鉴国际儿童药品评价的有益做法和经验，以期逐步实现全国儿童药品临床综合评价工作的科学化、同质化、规范化，最终为国家儿童药供应保障制度完善及相关政策制定提供决策依据。

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，主要供涉及药品临床综合评价研究和实施者知情使用，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儿童药品临床综合评价的技术指导，同时为医疗卫生机构、科研院所、大专院校、行业学（协）会等主体开展儿童药品临床综合评价相关活动提供技术规范和流程指引，并为开展儿童用药的临

床综合评价提供参考借鉴。

解释权 国家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 **NCHTA@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/>）和国家儿童医学中心官网（<https://www.bch.com.cn/>；<http://ch.shmu.edu.cn/>；<https://www.scmc.com.cn/>）。

第一章 评价内容与维度

儿童药品临床综合评价是应用多种方法对多维度、多层次证据综合的过程。评价内容主要是基于临床价值的药品技术评估，重点围绕安全性、有效性、经济性、创新性、适宜性、可及性等六个维度进行定性及定量数据整合分析，充分利用临床真实世界数据（Real World Data, RWD），结合患儿分子分型与用药预后相关性研究分析，以及重大疾病基本药物精准使用，形成儿童药品价值判断的综合依据。

一、安全性评估

（一）定义

安全性评估是对儿童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。用药风险包括药品不良反应以及与用药有关的不良事件发生风险等。安全性是儿童药品临床综合评价的核心维度，是判断药品临床价值的基础。除非特定情况，建议所有针对儿童药品的临床综合评价均应开展药品临床使用的安全性评估。

（二）指标选择

评估指标应选取儿童药品不良反应发生率，尤其是新发不良反应、严重不良反应、远期不良反应和超说明书用药引起的不良反应的发生率，建议分年龄段了解不良反应发生情况，重点关注新生儿、婴幼儿等低龄儿童。还应关注儿童药

品说明书信息有关不良反应部分的缺失程度，重点考虑儿童用药标识及用法用量信息完整性。

研究应按照可用性、可靠性、相关性等原则，建立特定药品安全性评估的核心维度和指标，并定义数据来源及收集方式（表 1）。在条件允许的情况下，推荐首选上市后安全性指标。

上市前安全性。上市前安全性是指药品在动物实验之后、未获准进入临床实际应用前所进行的相关试验的安全性评估。一般通过收集说明书信息或企业前期研究数据获得，或通过文献综述方法获得。包括药品的毒理学、致癌、致畸和生殖毒性、不良反应、禁忌症、注意事项、特殊亚组（新生儿、婴幼儿、肝肾功能损害患儿等）用药、药物相互作用、药物过量及人种间安全性差异等。

上市后安全性。上市后安全性是指药品在进入临床实际应用后所进行的安全性评估，重点是新的、严重的药物不良反应和不良事件以及基于用药剂量的不良反应信息。儿童药品应特别关注超说明书使用情况及严重度，结合用药情况分析临床安全性。可能的上市后安全性信息来源包括我国药监局发布的公告、美国和欧盟等主要国家地区药监部门（如 FDA 和 EMA 等）发布的撤市、警告及说明书修改信息、药品生产企业或上市许可持有人产品召回信息、各省卫生健康部门重点药品监控信息、以研究为目的的文献报道等。

表 1 安全性评估参考指标

事项	一级指标	二级指标	三级指标	来源	
上市前	毒理学	遗传毒性		原研药品说明书 临床试验研究 药品审批申报资料	
		生殖毒性			
		发育毒性			
		致癌性			
		过敏性	变态反应		
			特异质反应		
		安全范围 (耐受量)	(ED99-LD1)		
			LD50		
			ED50		
			TI (LD50/ ED50)		
			其他		
		一般毒性	溶血性		
			刺激性		
			依耐性		
		急性毒性	循环系统		
			呼吸系统		
			神经系统		
			其他		
	慢性毒性	肝			
		肾			
		骨髓			
		内分泌			
		其他			
	药理学	药动学	吸收		
			转运		
			代谢		
			排泄		
药物量效关系					
药相互作用					
注意事项					
禁忌症					
特殊人群用药					
其他					

上市 后	ADR/ADE	常见 ADR 及发生率		国家 ADR 监测中心数据库;文献系统评价, 药监局公告等信息, 合理用药国际网络, 临床安全用药监测网, 医院病案数据等
		新的ADR及发生率		
		严重 ADR 及发生率		
	质量监管	产品召回	召回原因	国内外政府食药监管理网站 政府发文(官网)、文献数据库(见本指南的“数据来源”部分)
		撤市	撤市原因及时间	
		增加警告	警告内容项	
		说明书修改	修改内容项	
		质量抽检	不合格情况(近三年)	
	同类比较	比较同类或同一适应症不同类别药品的安全性	文献数据库, 家/患者咨询	比较同类或同一适应症不同类别药品的安全性

(三) 安全性测量

应根据食品药品监督管理局认定的“不良事件与试验用药的相关性评估标准”和“严重不良事件报告表”收集、分析药品安全性信息, 参考相关疾病诊断标准、通用不良事件术语标准 5.0 版^[2] (Common Terminology Criteria for Adverse Events v5.0, CTCAE v5.0), 并结合专家意见, 合理判断药品安全性。

评估证据首选国内药监部门提供的药品质量及不良反应监测结果, 其次应获取临床药品使用安全数据, 还可综合参考文献的系统评价/ Meta 分析证据。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^[3]。

应关注同类药物安全性比较。同类药物安全性比较是指

与对照药比较的安全性差异,即不良反应发生率和/或严重程度的差异,重点采用真实世界研究(Real Word Study, RWS)、文献评价等方法,关注严重不良反应的比较。针对 RWS 建议参考相关指南规范,综合利用医疗机构、疾病登记系统等数据开展研究,全面考察真实世界中药品近、远期安全性差异、不同患儿群体的安全性差异等。

二、有效性评估

(一) 定义

有效性是儿童药品临床综合评价的核心内容。除非特定情况,建议所有针对儿童药品的临床综合评价均应开展药品临床使用的有效性评估。

有效性评估是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,包括疾病的预防、诊断和治疗。

鉴于目前在用的多种儿童药品均存在超说明书使用、效果研究证据匮乏等问题,应综合运用文献证据、临床试验数据及 RWD 开展临床用药有效性评估。

(二) 指标选择

依据国家卫生健康部门及专业学/协会出版的疾病治疗指导原则、指南、规范、共识等,按照简明、可操作、可比等原则,根据主要临床治疗效果、次要临床治疗效果及副作用情况,选择相应结局或中间指标,构建核心指标体系,定

义数据来源及收集方式。

建议尽可能采用国内外诊疗规范及指南建议的终点指标（如生存年、治愈率、控制率、死亡率等），反映药物真实效果，并考虑不同方案之间的可比性；在获得终点指标有困难时，可采用中间替代指标（如生物学指标等），但需要说明其合理性，如有文献支持的中间指标与终点指标之间有强关联等。

由于不同疾病的具体有效性评判指标各不相同，具体可参考各病种、尤其是儿童专病诊疗指南的相关推荐。

有效性指标值应该基于当前可获得的最佳证据。对于新药，当随机对照临床试验（**RCT**）的疗效数据可获得并适用时，优先选择临床疗效数据；对于已上市多年的药品，建议考虑使用 **RWS** 中的实际效果数据。推荐优先考虑基于中国人群开展的大样本、多中心数据或含有中国人群的国际多中心数据。如选择含有中国人群的国际多中心 **RCT** 数据，应尽可能地对我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，可以使用基于其他国家或地区人群的数据，但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。

推荐优先选择干预组与对照组头对头直接比较的 **PCT** 和 **RCT** 数据。当缺少直接比较时，应尽量选择间接比较或网络荟萃分析数据。

（三）有效性测量

由于儿童用药涉及病种类别多，不同疾病的有效性指标各异，相应的有效性指标测量方法也各不相同。建议参考儿童病种别诊疗指南推荐的测量方法，或在充分的专家咨询前提下选择临床常用测量方法。例如，费城染色体阳性急性淋巴细胞白血病（Ph+ ALL）的主要临床结局指标（总生存期和无进展生存期）通过临床随访即可获得，若要观察BCR-ABL1融合基因是否转阴，就需要进行BCR/ABL基因检测；又如，儿童退热药治疗儿童发热的有效性指标测量是根据临床常用的退热时间和体温下降幅度进行测量；再如，第二代H1抗组胺药治疗儿童过敏性鼻炎的有效性测量可采取专科相关的症状评分表或生活质量评分表等。

三、经济性评估

（一）定义

经济性评估指采取卫生经济学或药物经济学的基本方法，鉴别、测量、比较、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产出比，衡量其临床使用的经济价值及预算影响。经济性评估实施主要参考现有药物经济学评估指南，主要包括中国药物经济学评估指南、中国药品综合评价指南参考大纲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) 临床结果指标选择与测量

1.效果/疗效

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。

2.效用

建议经济学评估时尽量采用效用值作为健康产出结果测量值，提高不同研究间的可比性。推荐以质量调整生命年（QALYs）作为儿童药品效用测量的指标。

如研究条件允许，可通过调查测量儿童药品所治疗疾病的伤残权重值或从文献资料中获得儿童药品所治疗疾病的伤残权重值，则应以效用值作为儿童药品干预的临床产出结果；否则，则仍以临床效果/疗效作为健康产出。

效用值的选择首先推荐中国的效用值。当文献中无待评药品相关疾病的中国效用值时，推荐通过调研测量相关疾病效用值。建议使用普适性量表，优先使用中国儿童适用量表，其次考虑国际普适性量表。当有证据表明普适性效用量表不足以反映某一患病人群重要特征或疾病症状时，可以使用疾病特异性效用量表。

当针对特殊疾病或人群无可用间接测量量表时，可采用直接测量法测量效用值。直接测量量表包括视觉模拟标尺法、标准博弈法、时间权衡法等。推荐直接通过患者本人测量其健康相关生命质量。通过患者本人测量时，应先询问患者本

人；当患者本人无法正式沟通事，应询问正式照护者或非正式照护者，最后再考虑询问医护人员进行测量。

当无法通过调研测量得到效用值时，可从文献中获取相似问题、相似人群及状态的效用值，但需进行敏感性分析。

3.效益

效益是指用货币单位量化的健康产出。当健康产出可以无争议地用效益来表示时，可以采用货币形式表示健康产出结果。例如，当乙肝疫苗纳入儿童计划免疫管理若干年后乙肝表面抗原阳性减少人数、乙肝感染者减少人数、急性乙肝患者减少人数、肝硬化减少人数以及肝癌减少人数都可以通过临床和流行病学相关参数计算出来时，就可以通过相应病种的患者年人均经济负担水平，计算乙肝疫苗接种带来的效益。

疾病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。

直接效益指实行某项干预措施后所节省的卫生资源，可以用货币计量直接效益。

间接效益指实行某项干预措施后所增加的患儿的健康时间或劳动生产力恢复带来的收益。推荐使用人力资本法计算间接效益。

无形效益指实行某项干预措施后减轻或者避免患儿身体和精神上的痛苦，以及康复后带来的舒适和愉快等。推荐

采用意愿支付法计算无形效益。

4.健康产出贴现

当待评药品治疗时间超过一年时，应该对发生在未来的健康产出进行贴现。贴现率一般为市场普遍应用的银行利率，并参考国际国内经验，酌情制定。

5.临床结果外推

效果外推主要涉及的问题有两个方面，一是在严格的随机对照条件设置下得到的疗效是否能够反映真实世界情况；二是真实世界下得到的效果是否能直接运用到不同的医疗保障制度背景之中。需分析评价纳入的目标人群的特征（人口特征、疾病病情特征、所属地区医疗保障体系特征、文化特点等）与外推人群特征的异同，判断外推的合理性和可行性。

（三）成本指标选择与测量

1.成本测算的角度

成本测算的角度与所选定的评价角度一致。一般来说，儿童药品临床综合评价有五个角度，即全社会角度、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。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，然而实践中全社会视角的研究结果较难获得；卫生体系角度下应纳入卫生系统内的所有直接医疗成本，当前我国儿童药品的综合评价工作由卫生部门牵头，一般情况下

推荐采取卫生体系角度开展成本测算；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，应纳入本医疗机构承担的直接医疗成本和直接非医疗成本；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。对于隐性成本，目前尚无成型的测算方法，研究者可以灵活处理。

2.成本定义及分类

药物治疗成本是指患儿因接受某种药物治疗而消耗的医疗资源和相关非医疗资源。因此，药品治疗成本不仅包括药品费用本身，还包括相关的诊查、随访、照护等临床治疗产生的直接或间接费用。

药物治疗成本可分为直接成本、间接成本和隐性成本，其中直接成本中又包括直接医疗成本和直接非医疗成本。从医保、患者等需方角度看，直接医疗成本通常包括门诊费用、住院费用、自购药费用等；直接非医疗成本通常包括交通费、营养费、陪护费等；间接成本指由于疾病、伤残或死亡造成的患儿和其家庭的劳动时间及生产率损失，包括休学、休工、早亡等造成的患儿及家人的经济收入损失等；从卫生体系的供方角度看，直接医疗成本包括为达到特定防治目的或完成特定防治工作政府相关主管部门和医疗卫生服务机构的人财物投入。

3.成本测量及测量范围

成本测量时应首先列出与实施干预措施相关的资源项目，并明确资源项目的计量单位，再根据该计量单位测算消耗的资源数量。计量单位主要包括两类，一是卫生资源消耗的自然单位，二是根据国家相关部门制定的项目标准。成本的计量单位可以是比较宏观的，如一年就诊、一次住院、一次门诊等单位；也可以是比较微观的，如一片药品、一次注射、一次护理等。在数据可得的情况下，应尽可能使用微观的计量单位。

成本测量的范围需要与所确定的研究时限一致，应纳入研究时限内与实施干预措施相关的所有当前的和未来的成本。成本测量的范围还应坚持与临床效果对等原则，要将产生“该类临床效果”对应的所有诊疗活动所产生的成本均纳入成本测量范围。

在基于临床试验的儿童药品临床综合评价中，应当识别并排除为了进行临床试验而发生、但在实际临床治疗中不会发生的“试验成本”。如某些成本项目难以确定在实际临床治疗中是否会发生，可以参考同类非基于临床试验的儿童药品临床综合评价中的成本构成进行敏感性分析。

如果待评药品发生了药品不良反应，则也要将相关成本计入待评药品成本中。与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，二是不良反

应发生后进行医疗干预而产生的成本。尤其需要关注中度和重度不良反应对成本产生的影响。

对于因疾病治疗所付出的间接成本，也称劳动力成本，建议采用人力资本法进行计算，即假定所有损失的时间用于生产，用劳动力市场平均工资水平去估算因疾病或过早死亡带来的劳动力损失。

4.药品价格

药品价格是成本测算的基础数据。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（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(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。

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。

5.成本贴现

当待评药品治疗时间超过一年时，应该对发生在未来的成本进行贴现。建议对成本与健康产出采用相同的贴现率。

6.成本外推

不同国家和地区之间的医疗资源使用标准和单位成本之间存在较大差异，成本外推时需分析本次评价目标人群所在地区的经济水平、各类相关资源的价格水平与外推地区的异同，判断外推的合理性和可行性。

(四) 经济性评估

根据评估决策需求，对待评主题进行经济性评估。评估方法主要有成本-效用分析(CUA)、成本-效果分析(CEA)、成本-效益分析(CBA)、最小成本分析(CMA)等4种。在条件允许的情况下优先考虑CUA。

1.成本效用分析

适用于临床产出指标不同的儿童药品之间的比较分析。通常采用QALYs作为CUA的健康产出指标，既体现治疗方案对患者生存时间的影响，也体现对生命质量的影响，尤其适用儿科慢性病治疗药品的经济性评估。应注意，不同的生命质量测量方法、测量工具和效用积分体系均会对效用值产生影响，评估报告应具体阐述效用值的测量方法。

2.成本效果分析

适用于比较相同临床产出的不同治疗方案的评估，通常

以生命年、无症状天数、有效率等作为衡量指标，健康产出指标为临床效果指标。当儿科疾病治疗方案的产出指标只体现或主要体现在某一个临床产出指标时，可考虑使用 CEA。当儿童疾病治疗效果有多个测量指标时，应采用对疾病治疗或者对患儿最为重要的效果指标。

3.成本效益分析

CBA 的成本和健康产出均采用经济指标衡量，可将健康产出通过支付意愿法或人力资本法等方法转换为货币指标，进而进行净效益计算。在评估中需要解释健康产出转换成货币值采用的所有步骤和方法，并使用敏感性分析验证主要假设。当儿童药品的健康产出难以采用 QALYs 或其他任何单个效果指标测量时，可采用 CBA。

4.最小成本分析

当有证据显示待评估的儿童药品及其对照药品的重要临床产出无统计学差异或无临床差异时，可选择 CMA 的评估方法。在证明不同儿童药品临床产出的无差异时，统计学无差异和临床无差异均可以接受，当存在公认的临床无差异标准时，以临床无差异为准。

5.增量分析

CEA 和 CUA 是按照增量分析结果进行决策，在干预药品和对照药品之间进行成本和健康产出两个维度的比较，主要是计算两方案之间的增量成本-效果比（Incremental

Cost-Effectiveness Ratio, ICER)，即成本之差和效果之差的比值，意为额外得到一个 QALY 所需额外投入的成本。ICER 对比支付意愿阈值（WTP），决定干预药品相较于对照药品是否更加经济。

6. 不确定性分析

经济学评估应对主要参数的不确定性进行全面分析。参数的不确定性可以采用单因素、多因素、极值分析法等确定型敏感性分析，也可以采用蒙特卡洛模拟进行概率敏感性分析。常见的不确定性参数有药品价格、治疗效果、转移概率等。每一个不确定性参数的取值范围需要有充分依据，如来源于文献报告的 95% 置信区间或最大最小值，或同类研究中参数估计的范围等。

7. 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。

经济性评估建议指标见表 2。

表 2 经济学评估参考指标

分类	指标	主要内容	数据来源	方法
价格	中标价、医院销售价格、国际参考价	药品流通各环节价格及国际价格	企业、政府、卫生机构、网站	二手数据检索分析
费用	药品费用	日均药品费用、例均疗程药品费用、患儿年人均药品费用	医疗机构患者费用信息，病案首页信息及日清单等；二手文献、药品定价	医疗机构数据调查分析，文献研究

			部门网站、药品集中采购平台和不同级别医疗机构（包括省级、市级、县级和乡镇级）抽样调查	
	直接医疗费用	挂号费、手术费、诊疗费、治疗费、护理费、监护费、材料费、病房费、检验费及其他直接医疗费用，日均住院费用及各项费用占比，例均疗程总费用和各项费用占比等	医疗机构的患儿费用信息，病案首页信息及日清单等；二手文献、药品定价部门网站、药品集中采购平台和不同级别医疗机构（包括省级、市级、县级和乡镇级）抽样调查	医疗机构数据调查分析，文献研究
	医保报销及患者负担	药品医保报销比例和按疗程的例均自付费用等；	医疗机构的患儿费用信息，病案首页信息及日清单等，和不同级别医疗机构（包括省级、市级、县级和乡镇级）抽样调查	医疗机构数据调查分析
成本	直接医疗成本	患儿因接受某种治疗方案而消耗的医疗资源	文献、抽样调查	医疗机构数据调查分析，文献研究
	直接非医疗成本	患儿因接受某种治疗方案而消耗的医疗资源以外的直接资源	文献、抽样调查	医疗机构数据调查分析，文献研究
	间接医疗成本	患儿因疾病、伤残、或死亡造成的家人误工和劳动力损失	文献、抽样调查	医疗机构数据调查分析，文献研究
增量分析指标	增量成本效果	计算待评价药品与对照药品的相对成本和相对效果的比值	系统评价/Meta分析、一手数据收集	医疗机构数据调查分析，文献研究
	增量成本效用	计算待评价药品与对照药品的相对成本和相对效用的比值	系统评价/Meta分析、一手数据收集	医疗机构数据调查分析，文献研究
预算影响指标	预算影响	测算医保纳入新的药品后，未来3-5年对医保资金的影响	医保部门、药品集采部门、企业、卫生行政部门、灰色数据、文献、专家咨询等	二手数据分析，文献研究，访谈

四、创新性评估

创新性评估是指运用技术手段对药品属性满足儿童用药的需求程度进行科学评估的过程。我国儿童药品研发生产动力不足，应通过创新性评估更好地判断药品临床和产业价值，引导科研机构、创新产品转移转化平台及医药企业以临床需求为导向进行研发、转化、生产，支持国家鼓励研发生产儿童药品清单的更新完善，为国家卫生科技创新投入及立项提供方向。

建议从临床创新性、服务创新性和产业创新性三个维度进行评估，具体参考指标见表 3。

（一）临床创新性

临床创新性主要聚焦儿童基本用药需求的满足程度，评判指标包括：（1）药品技术特性是否具备优于其他同类可替代药品的显著技术优势（制剂的稳定性、生物利用度、药代动力学特性、药效、剂型、口味、给药方式、剂量）；（2）特定药品是否可满足其他临床药品未能满足的健康需求；

（二）服务创新性

服务创新性关注药品应用对于卫生服务体系的影响，关键指标包括：（1）是否优化儿科诊疗服务流程，提升服务预约、利用、随访等活动效率；（2）是否提高区域或机构儿科诊疗服务资源利用效率，如鼓励以社区为主提供治疗服务，减少医疗及社会资源的消耗；（3）是否有助于提高患

儿及家长的服务感受，包括简化服药要求、减少看护时间等。

（三）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）是否为儿童专用药品（专用剂型规格）；

（2）是否为本土研发的原研药或全球首个仿制药；（3）是否获得国内药品结构或制剂工艺方面的专利；（4）是否获得国际通用药品结构或制剂工艺方面的专利。

表 3 创新性评估参考指标

分类	指标	数据来源	方法
临床创新性	存在较大用药需求	文献；疾病登记；专家咨询	文献研究；二手数据收集分析；访谈
	存在未满足的临床需求	文献；专家咨询	文献研究；访谈
服务创新性	可优化服务流程	专家咨询；调查	调查；访谈
	可提高机构或地区卫生服务效率	二手数据；调查	二手数据收集分析，调查
	可改善患儿及家长感受	调查	
产业创新性	是否为儿童专用药品（专用剂型规格）	说明书；文献；专家咨询	文献研究；访谈
	是否为国内自主研发产品	文献；专利信息查找	文献研究；二手数据收集分析
	是否获得国内专利	专利信息查找	二手数据收集分析
	是否获得国际专利	专利信息查找	二手数据收集分析

五、适宜性评估

适宜性是衡量儿童药品临床使用情况的重要维度，用药

适宜性是指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。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》。

（一）药品技术适宜性

药品技术特点适宜性可从药品标签标注、药品说明书、储存条件等方面进行评估。主要的指标应包括：标签标注完整性，药品说明书是否明确标注年龄别、体重别或体表面积别剂量标准，剂型和口味是否适宜于儿童服用，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。

（二）药品使用适宜性

儿童药品使用适宜性评估应考虑以下维度：（1）用途合理性，包括是否符合药品说明书范围用药，超药品说明书用药是否有充分理由，用药是否针对适应症，联合用药是否合理，用药是否准确排除禁忌症；（2）用药适宜性，包括药品用量是否符合患儿的年龄、体重、体表面积和当时的身体状况，给药途径是否根据病人情况和药物特点来选择，给药时间是否正确，患儿服药时间间隔是否恰当，用药疗程长短是否符合患儿、疾病、药理特点，是否符合临床指南规范用药等。适宜性指标选择建议见表 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	儿童基本药品标签标注的完整性	说明书；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
	药品说明书是否明确标注年龄、体重或体表面积剂量标准	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
	剂型和口味是否适宜于儿童服用	患儿或其监护人、医生	文献；调查
	是否有特殊的存储条件	说明书；厂商提供信息	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	查阅药品说明书；访谈
	用药后是否需要监测不良反应	说明书；厂商提供信息	查阅药品说明书；访谈
药品使用适宜性	是否符合说明书使用范围	临床处方	处方分析；访谈
	超药品说明书用药是否有充分理由	临床医生	文献；访谈
	用药是否针对适应症（是否准确排除禁忌症）	临床处方和病历	处方分析；访谈
	药品用量是否符合患儿的年龄、体重、体表面积和当时的身体状况	临床处方和病历	处方分析；访谈
	给药途径是否根据患儿情况和药品特点来选择	临床处方和病历	调查
	给药时间是否正确	临床处方和病历	调查
	患儿服药时间间隔是否恰当	临床处方和病历或患儿监护人	调查
	用药疗程长短是否符合患儿、疾病、药理特点	临床处方和病历	调查
	是否符合临床指南规范用药	专家	调查；访谈

六、可及性评估

可及性评估是指运用药物流行病学及药物经济学方法对药品供应能力、患者负担情况等进行综合科学评估的过程。保障儿童用药的临床可及性是国家基本药物制度实施的重要目标。结合世界卫生组织（WHO）和国际健康行动机构（HAI）推荐指标及 WHO 儿童药品可及性项目调查结果^[4]，推荐使用可获得性和可负担性两类指标进行儿童药品临床可及性评估。

（一）可获得性

可获得性可界定为患儿获得药品潜在机会的大小。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、医疗卫生机构的药品配备能力、医疗卫生机构的药品短缺率及其原因等可作为判断药品可获得性的主要指标。例如，（1）医疗卫生机构药品配备率¹，通过针对儿童医院、综合医院、基层医疗卫生机构的分层抽样调查获得；（2）医疗卫生机构基本药品的短缺情况及其原因（药品生产企业原因、药品配送公司原因、医院计划原因），通过各级各类机构分层抽样调查获得；（3）通用名药品可获得率²，通过医疗卫生机构调查获得；（4）配送企业数量、配送渠道及能力，

¹药品配备率=配备该药品的机构数/调查机构总数×100%

² RM=配备该药品的机构数/调查机构总数*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%~80%为可获得率较好，>80%为可获得率很好。

配送质量及效率等，通过行业协会、医疗机构抽样调查获得。

(二) 可负担性

可负担性指城乡患儿家庭对于药品治疗费用的负担能力情况，《WHO/HAI 药物可及性标准化方法》采用家庭灾难性支出概念判断可负担性。结合我国实际，建议采用研究对象所在地区年人均用药治疗费用占城乡居民家庭年人均可支配收入比重³作为核心指标进行判断。通过调查和文献检索等方式获得有关数据。

可及性评估主要指标见表 5。

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	二手数据收集分析；调查
	药品生产和配送企业数量	行业协会；调查	二手数据收集分析
	药品配备率（%）	基本药物使用监测；调查	二手数据收集分析；调查
	药品短缺情况	基本药物使用监测；调查	二手数据收集分析；调查
	药品可获得率（%）	基本药物使用监测；调查	二手数据收集分析；调查
	医院、药店地理分布	行政部门数据	二手数据收集分析
可负担性	人均药品治疗费用（元/人年）	分析测算	二手数据收集分析

³ 可负担性=年人均用药费用/城（乡）居民家庭年人均可支配收入×100%

	年人均用药治疗费用占城镇家庭 年人均可支配收入比重 (%)	分析测算	二手数据收集分析
	年人均用药治疗费用占农村家庭 年人均可支配收入比重 (%)	分析测算	二手数据收集分析

第二章 评价设计与分析方法

一、评价类型

根据研究时限、数据可得性和研究目的，可将儿童药品临床综合评价分为快速综合评价和完整综合评价两种类型。研究者可根据具体情况选择合适的评价类型。但无论哪种评价类型，其评价方法都可能包含文献分析、试验设计、定性访谈、模型研究等四个方面。

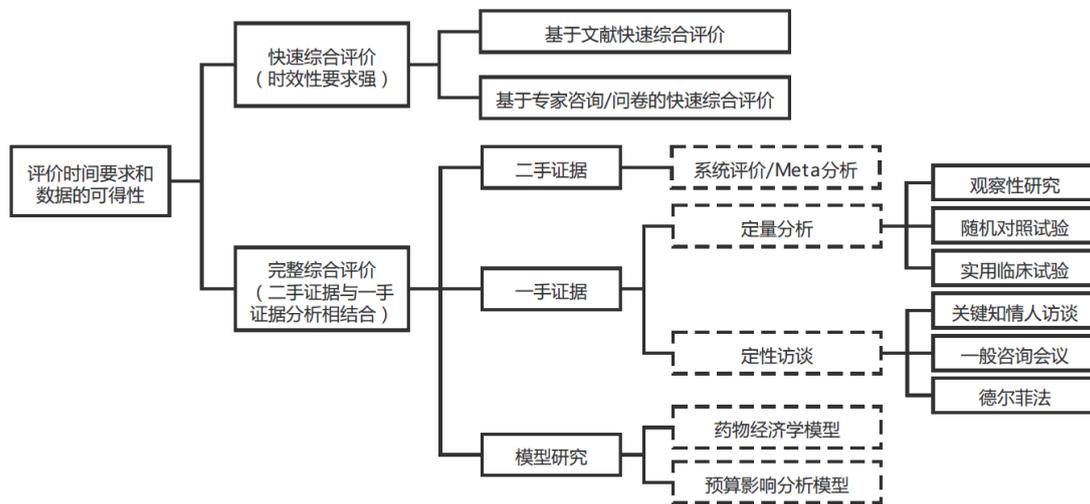


图 1 评价类型及基本设计

(一) 快速综合评价

当研究时限紧迫或二手证据资料较为充分时，通常采用快速综合评价法评价目标药品。

1. 基于文献快速综合评价

当文献信息能够满足快速综合评价研究的目标要求时，可使用文献数据得出结论。这些文献信息应包括但不限于研究对象及样本量、干预措施、研究设计、观察指标及判断标

准等，还应同时评价文献质量，选择并纳入高质量文献进行分析。当上述各类文献信息不能满足本次综合评价研究的目标时，应针对未满足信息数据设计进一步的研究，如 RWS 等。

根据评价问题、研究人员数量及时间要求，可分为系统性文献综述和选择性文献综述两种，前者比后者需要的人财物资源更大，适合在文献资源较多、证据等级较高的条件下实施。

系统性文献综述利用循证医学及证据质量评估等方法工具，对国内外临床研究文献证据进行综合评估，基于证据质量及推荐强弱程度，报告临床安全性、有效性或经济性文献评估结果。推荐使用 Cochrane 协作网有关系统评价方法及工具，必要时应对临床研究证据进行 Meta 分析^[5]。

选择性文献综述适用于目的较为明确的信息检索，如检索政府、行业协会及国际组织网站查找特定证据或信息。

2.基于专家咨询/问卷的快速综合评价

针对不同品牌、规格、剂型的同类药品的特点分析（质量、顺应性、可及性、合理用药等），可采取基于专家或问卷调研的快速评估，集合有关信息，采取层次分析法构建指标体系，进行具体药品间比较分析，支持快速评价的开展。

（二）完整综合评价

当研究时限允许时，可选择完整综合评价法评价目标药

品，提高研究结果的可信度。

完整综合评价通常包含临床试验设计，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研究设计。建议在必要时采用多中心临床研究方法，在更大的范围内收集病例资料，提升儿童药品临床综合评价结果的代表性和可信度，保证研究质量。

针对安全有效性评估，应采取二手证据（文献分析等）与一手证据（临床试验研究、定性访谈等）分析相结合方式开展，基于二手证据评估结果，确定一手证据评估需求，定义评估问题及关键指标，建立基于临床一手数据分析的评估方案；针对经济性评估，建议结合临床现实数据进行成本（费用）等分析，必要时可根据文献参数等建立远期成本效果分析模型或预算影响分析模型。具体流行病学和卫生统计学方法可参考全国高等学校统编教材、卫生技术评估方法可参考陈洁等编撰的卫生技术评估教材。

二、评价原则与步骤

遵循 PICOS 原则，即通过明确目标人群（P），明确干预措施（I）和对照措施（C），确定结局指标（O）和总体设计（S）等基本内容，对评价主题进行合理设计。

评价步骤是完整的待评问题解决方案的实施流程，包括确定拟解决的决策问题（评价背景和评价目的）、评价角度、药物治疗的干预和对照、研究人群、评价的维度和测量指标、

评价方法和数据来源，以及评价计划和时间安排。

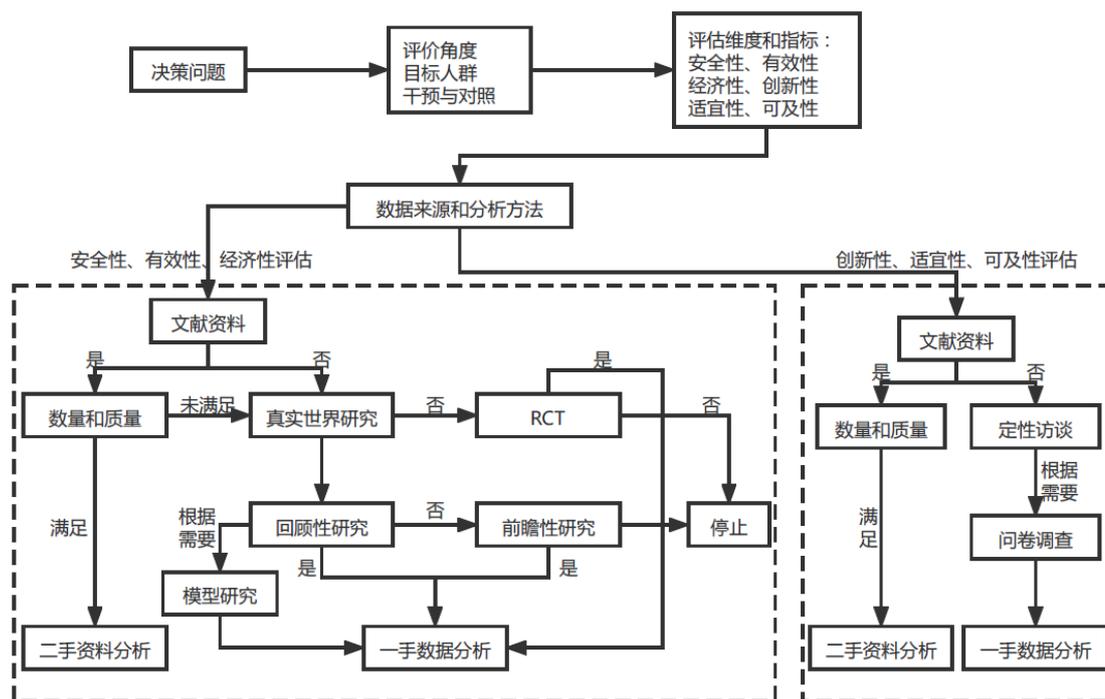


图 2 儿童用药临床综合评价基本步骤

(一) 评价背景

评价背景类似于缩略版综述，其核心是阐述立题依据。需提供的信息主要包括待评药品相关适应症的疾病流行病学概况、医疗服务利用情况、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、待评药品的优势，以及本研究的价值（必要性和重要性）等。

(二) 评价目的

明确提出本次儿童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

研究者应根据研究目的和报告对象明确评价角度。评价角度主要包括以下几类：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。

当研究目标服务于卫生政策决策时，推荐采用卫生体系角度进行评价；当研究属于纯理论或方法学研究时，可考虑全社会角度的评价；对于其它情形，研究者可根据评价目的选择合适的评价角度。

在一项儿童药品临床综合评价中，可以分别基于多种角度开展评价，但各角度应保持前后一致性。

（四）目标人群

评价需要明确待评药品的目标人群以及纳入标准与排除标准。一般情况下，儿童药品临床综合评价的目标人群应与药物的适用症人群一致；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（推荐使用 ICD-11）界定适应

症。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) 待评药品与对照药品

待评药品和对照药品的描述应该包括剂型、规格、用法用量、给药方式、合并用药和治疗史等信息。待评药品和对照药品应以通用名表示，同时列出商品名。

对照药品的选择建议尽可能采用相同适应症的标准治疗方案。如果没有标准治疗方案，可以考虑临床上的常规治疗方案。如果某些疾病目前仍然没有有效医疗措施或不建议干预，可以与安慰剂（即无干预）进行比较，但须说明其无医药干预的临床合理性。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。

如果待评药品属于现存的治疗药物分类，原则上选择同一治疗分类中的标准治疗（如指南推荐治疗方案）或临床常用药物（如临床用量最大的药品）作为对照；如果药物属于一个新的治疗药物分类，且适应症与其他药物相同或相近，则选择适应症相同或最相近的药物作为对照；如果待评药品属于中药或中成药（非辅助治疗），建议考虑功能主治相同的中药品种；如果采用单臂临床研究设计，可考虑使用真实世界的标准治疗方案作为对照。

标准治疗或最常用治疗的选择可参考国内外循证诊治

指南所提供的标准治疗或常规治疗方案，同时应充分征求权威临床专家的专业意见。

根据评价目的，可选择一个或若干个对照药品。

（六）评价维度及指标选择

评价维度是评价设计的核心内容，常用评价维度包括：安全性、有效性、经济性、创新性、适宜性、可及性及药物政策评价维度。应针对决策问题，选择确定具体纳入评价的维度。如针对超说明书用药的评价，应该重点针对安全性和有效性进行评价。纳入或不纳入某个具体维度，均应在综合评价的设计方案中做出明确说明。在各维度内确定相应的测量和评价的指标，具体要求参见“第一章”的相关内容。

（七）研究方法选择

儿童药品临床综合评价采用定性定量结合的方法，收集一手和二手证据进行分析。对安全性、有效性和经济性进行评价时，首先采取系统文献综述收集和/或二手证据分析，若仍未满足评价的需求，应该增加一手资料的研究。进行一手证据收集时，应首选基于医院病例数据的 RWD 研究，尤其是回顾性研究等 RWS 设计。历史数据若未能满足需求时，可开展前瞻的观察性研究或干预性研究（临床试验研究）。



图 3 儿童用药临床综合评价基本设计流程

三、文献综述法

常用的文献分析方法可分为描述性综述（Narrative Review）、系统评价和 Meta 分析（Systematic Review and Meta-analysis）。

描述性文献综述又称叙述性文献综述（Narrative Review）是儿童药品临床综合评价的基础性工作。描述性文献综述是由评价人员根据儿童药品评价内容和指标，收集有关的文献、资料，采用定性分析的方法，对文献中阐述的研究目的、方法、结果、结论和观点等进行分析和评价，用自己的判断和观点，整理综合而成文，为评价工作提供证据支持。基本步骤包括确定综述目的、收集相关的文献原始资料、阅读和评价文献、撰写文献综述等。叙述性综述对具体临床问题的定量解决作用有限，可在需全面了解某一问题时使用。描述性综述受主观影响较大，推荐开展系统评价，整合药品的临床安全性、有效性等相关证据。

系统性文献综述可以采用系统评价/Meta 分析的方法，若同时比较多种干预措施，建议采用网状 Meta 分析方法；

针对已经有同一主题多个相关系统评价/Meta 分析发表，开展系统评价再评价，并进行二次分析。

（一）确定研究问题

建议参照 Cochrane 干预措施评价手册的 PICO 原则^[5]，提出明确、可解答的临床问题，并根据问题来源，分为诊断、病因、治疗、预后、预防及不良反应等类型，根据推荐的每类问题对应的最佳证据和证据分级，确定证据收集要求。

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价结果。临床效果推荐使用主要结局指标 (**Primary Outcome**)，如总生存期 (**OS**)，也可使用次要结局指标 (**Secondary Outcome**) 或替代指标 (**Surrogate Outcome**)。经济学评价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）检索文献

建议利用多种方式开展全面系统的文献检索，包括但不限于：电子检索，手工检索，向作者查询补充信息，向国内

外药品评价机构了解未发表报告情况等。建立准确的检索策略，充分考虑发表偏倚问题。研究者应至少检索一个国内大型数据库和一个国外大型数据库。除以上数据库外，还应检索权威报告、药品说明书、注册资料、临床试验注册网站等，以便了解是否有正在进行的相关临床试验，可否获取未发表的临床试验结果。

资源范围。建议考虑以下文献资源检索范围：（1）综合性文献数据库资源，如 PubMed/ MEDLINE、EMBASE、Cochrane Library、Web of Science 和中国生物医学文献数据库等；（2）与研究课题相关的专题数据库，如 Allied and Complementary Medicine；（3）在研研究检索，如世界卫生组织国际临床试验注册平台和 Clinical Trials 等；（4）会议论文与学位论文检索，如中国知网、万方数据库、国家科技图书文献中心、Papers First 与 Proceedings First 和 ProQuest Digital Dissertations 等；（5）手工检索未被电子数据库收录（数据库收录时间以外）期刊，手检期刊的种类和数量视电子数据库纳入期刊数量而定，如纳入研究、综述、系统评价 / Meta 分析所附参考文献，以及未被电子化会议论文汇编；（6）其他：已发表系统评价 / Meta 分析、相关网站、主要的在线书目。

检索途径。推荐使用主题词检索与自由词/关键词检索相结合的方式进行搜索，并使用逻辑运算符“OR”将主题词检索

结果与自由词/关键词检索结果连接。

文献筛选。为了保证文献筛选的准确性，至少两名评价员独立进行，可降低相关文献的误排率，若有意见分歧可讨论解决，二者的一致性程度可通过 **Kappa** 检验计算。必要时需与第三位评价员讨论协商确定。文献的遴选步骤参照 **Cochrane** 干预措施评价手册。

数据提取。提取的内容主要包括：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：基金来源、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。

二次重复检索。当证据检索周期较长时，应在生成报告时再次按原有检索策略对证据资源进行检索，并尽可能将有价值的新研究纳入分析与报告。

(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) 证据评价与证据整合

1. 证据质量评价

对基于系统评价的证据质量评价包括两方面内容，一是对纳入系统评价的单个研究的偏倚风险评估，二是对总体证据的质量分级。

针对不同临床问题的系统评价所纳入的原始研究的设计类型和实施方式不相同，其质量评价工具和方法也存在差异，具体参照 Cochrane 干预措施评价手册。针对偏倚风险评估，推荐参考使用 Cochrane 随机对照试验（Randomized Controlled Trial, RCT）偏倚风险工具和 Cochrane 非随机干预研究偏倚风险工具。针对总体证据的质量评价和分级，推荐使用 GRADE 证据质量和推荐强度分级系统对证据质量进行评价^[6]。采用 GRADE 方法开展质量分级时，应说明升级、降级的标准。

2. Meta 分析方法

在数据分析过程中，应该注意：（1）**效应指标选择**：对于二分类资料，可以选择比值比（OR）、相对危险度（RR）

和率差 (RD) 等作为效应量；对于连续型资料，可以选择均数差 (MD)/权重均数差 (WMD) 和标准化均数差 (SMD)；对于等级资料，在实际分析中，较长的分类等级资料被处理成连续性变量，较短的分类等级资料被处理成二分类变量进行分析；对于计次资料，稀有事件计次资料分析可使用率，多发事件计次资料常与连续性资料处理方法相同。

(2) 异质性的来源与处理：异质性分为临床异质性、方法学异质性和统计学异质性。在实施数据合并前，首先应分析和识别纳入研究的临床和方法学异质性，只有临床和方法学特征具有足够相似性方可进行合并。针对异质性的处理，可参考提供的流程进行处理。

(3) 统计模型选择：统计模型分为固定效应模型和随机效应模型。在临床和方法学同质的情况下，只要具有统计学同质性的资料就可使用固定效应模型进行合并；反之，凡具有统计学异质性的资料则应采用随机效应模型进行合并。随机效应模型是用以处理具有统计学异质性资料的一种统计模型，但不能消除研究间的变异。

撰写系统综述/ Meta 分析报告时应有文献纳入的流程图并按报告规范进行。观察性研究有 MOOSE 规范，随机对照研究有 QUOROM 规范。

(五) 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。

四、真实世界研究

鉴于儿童药品存在超说明书使用普遍、临床研究证据匮乏、临床试验开展困难等实际问题，在重点用药问题——如抗肿瘤药物的超说明书使用现象和哮喘用药策略优选等——临床综合评价中可优先考虑利用多中心真实世界证据（**Real World Evidence, RWE**）支持儿童药品临床综合评价，特别在实际使用安全性和有效性分析方面，应遵循《真实世界证据支持药物研发与审评的指导原则（试行）》^[7]、《真实世界研究支持儿童药物研发与审评的技术指导原则（试行）》^[8]开展基于临床用药数据的 **RWS**。

真实世界研究（是在真实医疗环境中获得质量可靠的数据，对药品相关具体临床和管理决策问题进行解答。真实世界研究常用于支持儿童新药临床价值判断、现有成人药品的儿童适应症扩展、规范儿科超说明书用药行为等决策目的，收集实际临床使用风险和疗效证据，判断用药对儿童生长发育的影响，分析药品使用成本效果等核心价值。

应按照《真实世界证据支持药物研发与审评的指导原则（试行）》、《真实世界研究支持儿童药物研发与审评的技术指导原则（试行）》、《成人用药数据外推至儿科人群的技术指导原则》^[9]指导，结合特定药品领域主要决策问题需要，分析特定情形下使用 **RWS** 的必要性和设计选择，综合运用实效性临床试验、观察性研究等方法，规范地收集和分析质量佳、来源稳定可靠的患儿相关临床处方、疾病诊治过程、治疗结果及费用等数据信息。

实效性临床随机试验（**Pragmatic Clinical Trial, PCT**）研究主要用于评价在实际临床医疗条件下的药物有效性、安全性和经济性，是新活性成分儿童药品上市后临床评价研究的最佳选择。应严格遵照国家药监局颁布的相关管理规范及指导原则的要求开展 **PCT** 研究设计与实施，同时可参考药物临床试验、药物临床试验与 **GCP** 实用指南、**RWS** 指南等国内出版物，进行药物临床试验设计。儿童药品临床综合评价的 **PCT** 研究设计实施应关注以下问题：① 试验对象应尽可能与真实医疗环境中使用该干预措施的群体相近，可采取自然选择或随机方式入组；② 干预措施选择具有灵活性，可以是非标准化的；③ 对照措施通常为临床常规或最佳治疗方案，较少选用安慰剂，可根据患者状况进行调整。

观察性研究（**OS**）是使用超说明书数据分析已上市在用药品扩展儿童适应症的实用方法选择。如果已有大量较为规

范的、满足数据质量及统计分析要求的临床实际使用数据，可考虑使用回顾性观察性研究，如前期数据质量不佳、数量不足，可考虑采取前瞻性队列研究设计。尽可能提供待评价药品与临床标准治疗（在无标准治疗情况下选择临床常用治疗方法）在疗效、安全性、经济性等方面的比较分析，便于综合判断药品临床使用价值。

RWS 示例 1: 酪氨酸激酶抑制剂治疗儿童费城染色体阳性急性淋巴细胞白血临床综合评价

1. 研究设计类型选择

不同酪氨酸激酶抑制剂（TKI）临床疗效比较文献鲜见，且结果不一致。课题承担医院具有较为规范的儿童费城染色体阳性急性淋巴细胞白血病（Ph+ALL）临床诊疗病案记录资料，因此评价使用了 RWD。考虑到评估目的、可行性和时效性，研究设计类型采用回顾性队列分析，调查 2015-2019 年使用 TKI 治疗的 Ph+ALL 儿童患者病例信息。

2. 数据收集工作

由 2 名评价员对纳入病例独立进行数据调查及提取，然后交叉核对，如有分歧则交由第三者并共同讨论解决。收集基线人口学特征、诊断信息、有效性信息、安全性信息和经济性信息。

3. 混杂因素的处理

RWD 存在各种混杂因素，研究采用匹配、分层分析等方式控制混杂因素，提高两组基线可比性。

4. 研究设计存在的不足

该研究采取观察性研究设计，收取单中心回顾性数据，样本量仅有 32 例。鉴于单个医疗机构临床数据有限，导致其收集的 RWD 不能具有完全的代表性，未来仍需进行多中心、大样本数据临床研究，建立统一的数据标准，保证数据提取有效性。

RWS 示例 2:川崎病治疗用药临床综合评价

1. 研究设计类型选择

由于课题承担医院已建立川崎病多中心临床工作平台，且各协作医院均有病例储备，因此，研究选择采用临床多中心形式展开，利用各课题参与单位的电子病历等医院内部信息系统平台，开展回顾性队列研究。相比于单中心综合评价研究，结果更具代表性。

2.建立数据收集规范

研究在 RWD 收集工作中首先提供了基于临床专病数据库数据结构规范，各课题参与单位按照该数据规范的要求提供本院信息系统中川崎病治疗相关数据。

3.数据收集存在的问题

各课题参与单位信息系统中的数据记录、数据结构有一定差异，给数据收集和后期分析带来一定程度的影响。未来研究应建立基于临床专病数据库，定义数据标准，从源头保证数据标准化、规范化、完整性。

为了规范数据采购，各医疗单位根据课题组提供的基于医疗机构住院电子病历抽取用于药品评价的数据元素描述提供源数据。

附表 1：患者基础治疗记录数据元素描述示范

数据名称	定义	约束	数据类型	长度	备注
患者信息_住院	采取一定加密	必选(M)	字符(char)	40	用于追溯原始记录，

号(脱敏后)	措施的病人住院号				也用于关联其他记录数据集合的关键识别码
患者信息_性别	患者性别状态表述	必选(M)	字符 (char)	10	中文表述, 有特殊情况, 故允许多字
患者信息_出生日期	患者出生日期	必选(M)	日期 (Date)	8	用于计算患者年龄
患者信息_身高(及身高单位)	患者身高数值及其单位	可选(O)	数值(decimal/numeric)+字符(char)	20	与体重结合计算体质量指数 BMI
患者信息_体重(及体质量单位)	患者体重及其单位	必选(M)	数值(decimal)+字符(char)	20	与身高结合计算体质量指数 BMI
患者信息_原患疾病(主要诊断+次要诊断 1+次要诊断 2+次要诊断 3)	本次住院的主要诊断以及前3位次要诊断	必选(M)	字符(char)	254	1)电子病历需要满足诊断书写需要符合主次顺序。 2)提取出院诊断或者最新更新的临床诊断
药物治疗_结局	药物治疗结果评价表述	必选(M)	字符(char)	10	描述治疗结局的自然语言转换为“治愈”、“好转”、“未愈”
药物治疗_结局时间	评估药物治疗结局的时间。若提取出院小结内容, 则为书写出院小结时间	可选(O)	时间(datetime)	12	视作取得治疗效果的时间, 以计算治疗持续时间

附表 2: 药物治疗记录数据元素描述示范

数据名称	定义	约束	数据类型	长度	备注
患者信息_住院号(脱敏后)	采取一定加密措施的病人住院号	必选(M)	字符(char)	40	用于追溯原始记录, 也用于关联其他记录数据集合的关键识别码
治疗药品_药品通用名称	治疗用药的名称。通用名称, 包括剂型。按国家药品监督管理局审批的名称	必选(M)	字符(char)	200	许多医疗机构信息系统中药品名称采用习惯用名, 包括剂型名称, 应进行规范化。例如“肾上腺素针”应规范为“盐酸肾上腺素注射液”等
治疗药品_药品商品名称	药品的商品名称(若可获得)	可选(O)	字符(char)	20	本字段内容与生产厂家信息用于确定厂家药品来源。

治疗药品_药品批准文号	国家食品药品监督管理局注册的该药品批准文号	可选(O)	字符(char)	20	应包括前面文字部分,以区别某些特殊药品或类药品
治疗药品_药品生产厂家	药品的生产厂家;若药品许可持有人与委托生产厂家非同一家,登记生产厂家名称	必选(M)	字符(char)	200	本字段内容与药品批准文号信息均可用于确定厂家药品来源。但本信息易得。药品最小包装上都有
治疗药品_药品批号	药品的生产批号或者药品追溯码	可选(O)	字符(char)	20	不论批号还是追溯码是用于追溯药品生产批次的,用以评估药品生产质量稳定性等
治疗药品_药品给药途径	药品的给药途径	必选(M)	字符(char)	20	
治疗药品_药品单次剂量及单位	药品的单次剂量及其单位	必选(M)	数值(decimal)+字符(char)	40	用药剂量数字与单位必须同步给出。采取默认单位的系统,提取数据时应自动附件上剂量单位
治疗药品_药品用频次及单位	药品的用频次及其单位(次每日、次每周等)	必选(M)	数值(decimal)+字符(char)	40	用药频次数字与单位必须同步给出。常见拉丁语缩写“tid”应转换为“3次每日”,“q8h”应转换为“1次每8小时”
治疗药品_用药开始时间	开始用药时间,应具体到分钟	可选(O)	时间(datetime)	12	医嘱开始执行时间
治疗药品_用药停止时间	停止用药时间,应具体到分钟	可选(O)	时间(datetime)	12	医嘱执行结束时间。与前一字段共用于计算病人药物治疗暴露量
治疗药品_药品价格	药品价格	可选(O)	数值(decimal)	12	药品价格单位默认人民币“元”。
记录来源说明	提供源数据的数据集合名称、数据来源说明	必选(M)	字符(char)	200	源数据提供单位的名称。数据来源注明诊疗记录,还是另外转录填报

五、临床随机对照试验

RCT 采用随机的方法，将合格的研究对象分配到试验组和对照组，接受相应的干预措施。在相同的条件下，同步地观察试验的效应，采用客观的效应指标衡量试验结果。它具有能够最大程度地避免临床试验设计和实施中可能出现的各种偏倚、平衡混杂因素、提高统计学检验的有效性等诸多优点，被公认为是评价临床用药安全性和有效性的金标准。RCT 主要用于揭示在试验状态下患儿用药的效力，通常用于药品上市前的临床试验研究，具有良好的内部效力，但研究结果的外推性较差。RCT 研究设计的具体方法参见全国高等院校流行病学和卫生统计学统编教材。

RCT 研究耗时长、资源需求量大，应在充分衡量必要性基础上启动 RCT 研究。设计实施儿童人群 RCT 研究时应充分考虑以下问题：①可能会面临受试患儿招募困难问题，影响样本获得；②对照药品选择可能会影响研究效力；③安慰剂的不当选取可能涉及伦理问题；④随机方法选择不同会导致选择偏倚；⑤盲法方法选择不当可能出现选择偏倚、执行偏倚、观察偏倚。

六、其它研究设计方法和调研方法

尽管本指南推荐使用 PCT 研究和观察性研究等 RWS 设计方法，但在特定研究目的下，研究者可选择其它流行病学研究设计方法，如横断面研究、（巢式）病例对照研究、典

型案例研究等，同时结合定性调查，如关键知情人访谈、焦点小组座谈、德尔菲调查等，完成既定目标。

七、模型研究

(一) 药物经济学模型

药物经济学评价模型通常是采用图形结构、公式等方式对疾病的自然转归过程和药品治疗干预对该疾病转归过程的影响以及相关医药消费进行抽象模拟。

模型分析基本步骤为分析明确决策问题、研究设计、构建模型、识别和综合证据、模型分析、处理不确定性和异质性。其中，决策问题和研究设计与本指南第二章的相关内容一致，而模型分析的具体方法可参考相关技术指南，如国际药物经济学和结果研究协会（ISPOR）发表的关于模型分析的系列指南。本指南仅对可能影响到模型质量的若干主要问题作如下说明：

1.模型类型选择

需要明确说明使用的分析模型类型。常用的决策分析模型有决策树模型和马尔科夫模型。一般来说，决策树模型适用于时间短，无反复发生的疾病或健康状态的模拟；而马尔科夫模型适用于时间长，反复发生的病情和健康状态的模拟。根据需要可以两种模型结合使用。

2.模型结构

模型的结构应该能够反映疾病的自然转归和干预后的

转归变化，并与决策问题相适应。建议使用模型结构图展示模型结构。

3.模型参数

模型参数应通过系统的方法收集，并说明收集过程和来源。对于关键的效果参数应尽可能来源于系统文献综述，优先考虑国内研究；成本参数应来源于国内研究。以马尔科夫模型为例，模型的参数主要包括四大类：转移概率、成本参数、效果参数和效用参数。参数的数据来源包括：文献、成本测算和费用调查、RCT 和 PCT 等研究及专家咨询等。

4.模型假设

明确说明模型中的各状态之间的因果关系、模型结构、模型使用的外推技术、模型适用范围以及模型使用的参数来源，并证明其合理性。对于重要的假设，应当进行不确定性分析。

5.模型分析

计算每个治疗方案的单位成本、单位效果/效用。计算增量成本效果比（ICER）和增量成本效用比（ICUR）。参数的不确定性可通过单因素敏感度分析和多因素敏感度分析处理。此外，当模型纳入的样本人群具有较大异质性时（如地区差异、文化差异等），要依据研究目的进行亚组分析。

6.模型验证

研究者应当对所构建的药物经济学评价模型进行验证，

包括表面效度、内部效度、交叉效度、外部效度和预测效度等。

所有模型都应对表面效度进行验证，包括对模型模拟的具体问题、结构、参数和结果进行专家意见的验证。如果评审专家认为模型表面效度不理想，需要把其中的理由和后续的模型修改等信息都记录下来。

所有模型都应对内部效度进行验证，以确保每一个参数的来源、参数估计方法和参数设定正确、合理，每一个公式或程序代码编写完整、正确、合理。

所有模型都应进行外部效度验证，研究者应当尽可能选择最合适的数据来源进行外部效度验证，并说明所选择数据的理由。

建议研究者建立模型之后进行相似模型文献的检索和比较，在条件允许的情况下进行交叉效度检验。

如果研究者可以在不久的将来得到相关患者长期观察的结果，可以进行模型预测效度检验。

(二) 预算影响分析模型

研究者可依据研究的具体目的选择是否有必要建立预算影响性分析模型，进行预算影响性分析。预算影响分析（BIA）旨在判断某个儿童药品入市、临床使用或扩大应用对于患者、医院、医保及卫生财政的经济影响。预算影响分析测算时间区间一般为 3-5 年。

预算影响分析基本流程包括：

1. 结合临床实际用药情况，建立预算影响分析模型；
2. 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，建立参数表。主要的参数应包括：疾病负担、患者治疗情况、收费报销等背景参数（表 6）；
3. 模拟药品替代或扩大应用后的不同情景，分析对于公共预算、医院运行成本、医保支出、患者费用负担的影响。

表 6 药品预算影响分析参数表

参数类别	指标
人口及流行病数据	全国/本地区儿童数(人) 医保覆盖率 疾病发病率 疾病患病率 可治疗的目标患儿数 在治疗患儿数
治疗	初始治疗数量（占比） 继续治疗数量（占比） 联合用药人群数量（占比） 目标患儿数
用药	用药情况（规格、剂量、频次、时长） 药品价格（元/单位） 同类药品价格（元/单位） 人均购药月数（个） 人均治疗费用（元）
报销	医保报销比例（根据不同医保类型标注） 医保覆盖人群人均基金负担 医保覆盖人群人均自付
市场	药品使用机构分布（%），即：三级医院用药占比，基层用药占比 市场份额（%），即：不同规格及不同产品份额情况 主要同类药品的市场份额（%），通常为近 3 年数据 未来 3-5 年市场份额变化（%）

<p>医保影响</p>	<p>医保覆盖人数 用药总量/费用 基金总负担费用（万元）</p>
-------------	---

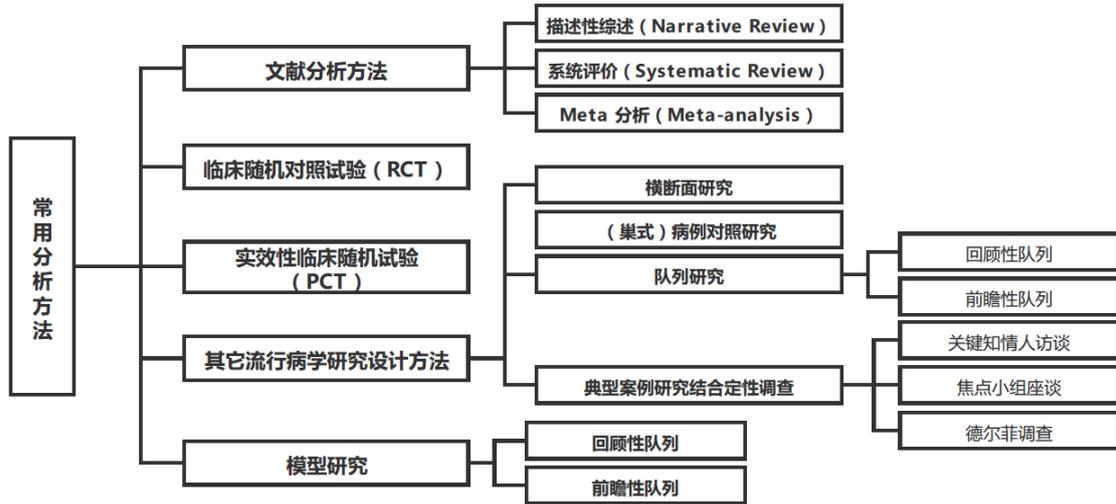


图 4 儿童用药临床综合评价常用分析方法

第三章 数据来源

儿童药品综合评价工作均需要大量数据支撑，其常用数据来源包括国家现有数据库、医疗卫生机构数据、专业文献数据、专项调查数据等。应遵循相应的基本原则来使用数据，以更加科学规范地开展评价工作。

一、基本原则

(一) 文献数据

1. 涉及专业内容的文献必须是专业文献，不宜引用报纸、新闻等资料；

2. 药物作用机制、联合用药药物的相互作用等表述应并且仅能引用药品说明书，不得直接引用综述等二手文献；

3. 引用诸如发病率等流行病学数据或有效率等临床效果数据时，必须引用一手文献资料，不得引用二手文献资料。可以依照二手文献提示，查阅到一手文献。

4. 引用成本、费用或价格等数据要注意时效性，通常需限制在最近五年之内。

5. 关于用药临床建议、专家建议等经验性数据信息，可以引用诊疗规范、指南、专家共识等二手文献。

6. 其他类型的数据信息，尤其商业数据库提供的综述数据，需要特别注明，并经过其他专家认可，方可引用。

(二) 原始研究数据

1. 原始研究数据的收集和使用应符合伦理、保密等科研和行政管理要求。

2. 应当建立评价研究数据的管理体系和质控制度，实现集中统一存储，保障临床研究数据在收集、记录、修改、处理和保存过程中的真实性、完整性、规范性、保密性，确保数据可查询、可溯源。

3. 使用他人未正式发表的数据，必须事先征得数据所有者的同意，并明确说明数据来源。

4. 如果在研究中需要收集样本人群的私人信息，包括声音、图像、文字等数据，应当事先征得相关人员或其监护人的知情同意。

5. 在收集和使用个人信息、专有信息和受版权保护的信息时，应当取得必要的授权或许可。

6. 如果从研究数据中发现存在对公众健康、公共卫生或社会秩序构成严重影响或威胁的情况，应当按规定程序报告有关部门。

二、数据来源

(一) 真实世界数据

儿童药品临床综合评价应充分利用 RWD。RWD 是指来源于日常所收集的各种与患儿健康状况和/或诊疗及保健有关的数据^[7]。

当前我国儿童药品临床应用相关的现有 RWD 来源主要包括但不限于：患儿病历、儿童保健档案、费用结算等卫生信息系统数据，药品监督管理系统数据库，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，医学研究队列数据，药店等社会药品服务机构数据，及患儿自报或患儿家属参与评价的健康相关数据。

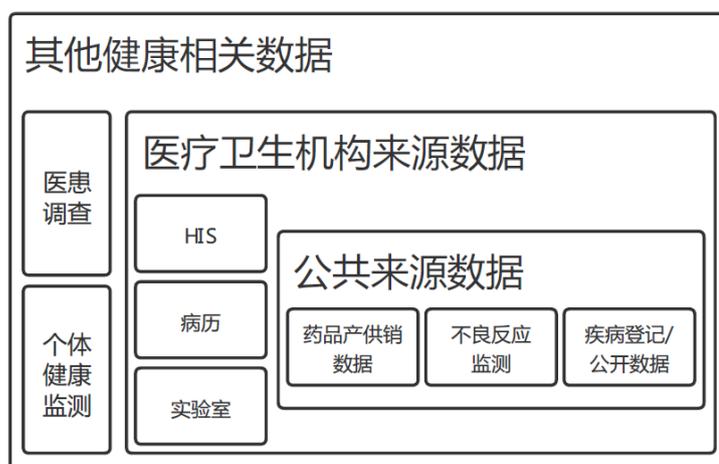


图 5 儿童用药常用 RWD

使用 RWD 开展药品临床综合评价前应对数据的适用性进行充分评估，围绕 RWE 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 RWD，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。

针对儿童药品安全性相关 RWD，应首选国家药品不良反应监测中心监测报告数据，其次获取重点医疗机构电子病历的事件记录，必要时可通过患儿及家属调查，了解居家用药期间不良反应发生情况。针对儿童药品有效性相关 RWD，

应结合各临床专业领域的指南或专家共识中推荐的结局指标选取有关数据。例如，对于儿童白血病、哮喘等慢性疾病，应首选“治愈率”、“控制率”、“存活率”等可反映慢性病长期疗效的指标作为结局指标，并结合临床现实情况选择相应的数据；对于发热、过敏等可能长期反复发作、影响患儿生活质量的常见病，可通过获得患儿症状评分、体征分级及生活质量评分数据进行判断，必要时可开展患儿及其家属调查，了解对于居家常用药品的直观感受和效果理解。针对儿童药品经济性相关 **RWD**，对于退热、抗过敏等可短期见效的、主治急性病症的药品推荐采用实际发生的药品疗程费用进行成本效果分析；对于儿童肿瘤、哮喘等慢性疾病需要长期使用的药品，宜结合模型分析方法，测定用药的远期成本和效果，开展疾病全过程的经济性模拟分析。鉴于我国临床缺乏药物治疗相关成本数据，建议通过问卷调查或从病案信息中收集相关 **RWD**。适宜性、可及性及创新性等维度的评价则主要依赖 **RWD** 进行分析，通过查找药监部门数据和说明书标签、启动问卷调查及开展专家咨询等方式获取有关数据。

应围绕基本用药决策需求，结合我国临床现实，规范、科学、合理地设计并实施临床研究，推动 **RWD** 在临床综合评价中的使用并发挥其优势。参照药品审评 **RWS** 相关实效性试验研究设计、观察性研究设计和其他非试验设计的推荐意见，定义疾病组别与药品特性密切相关的 **RWD** 来源及分

类标准，编制规范的药品临床综合评价数据集，定义采集范围、采集变量、采集方式等。充分依靠医院信息系统等现有电子信息系统采集现有数据，确保数据采集的准确性、真实性和完整性。鼓励医疗机构等药品临床综合评价主体建立相关审查监督制度，对数据获取、数据质量、分析过程、结果阐释等关键环节进行质控评估，强化科研伦理管理及患者隐私保护，避免数据收集及分析偏倚，有效地支持药品临床应用安全性、有效性及经济性评估开展。

在医联体或者医疗联盟中开展数据收集时，要考虑相关数据使用存储的安全性，建议存储在政府的信息中心。

主要儿童药品 RWD 来源具体包括如下：

1. 卫生信息系统数据

医疗卫生机构存储了大量儿童用药相关数据，包括医院运行数据、患者病历信息、个人健康档案数据等。

2. 药品监督管理系统数据

中国药品注册数据库，涵盖了至目前为止所有在国内批准注册上市的药品，可查询国家药品监管部门批准的所有国产药品和进口药品数据，包括已注销或撤销的国产药品与进口药品。

3. 药品不良反应监测数据

国家及各省市药品不良反应监测中心发布的国家药品不良反应监测报告，及国家药品不良反应监测哨点联盟（CASSA）数据。

4. 基本药物信息数据

充分利用基本药物现有数据库资源，包括儿童药品现有数据库资

源，获得患儿基本药物临床使用情况等方面的信息。

5. 医疗保险数据

充分利用基本医疗保险及商业保险现有数据库资源，获得患儿发病、药品份额、资源应用、经济保障及负担等信息。

6. 药品供销及采购数据

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。

7. 其他主要人口健康相关数据

出生死亡登记数据、专病登记数据（如传染病报告系统等）、标准化专病数据集、国家自然人群队列数据、患者自我评估或报告的数据信息等。

（二）文献数据

数据库主要包括中国知网、万方数据知识服务平台、维普资讯网、中国生物医学文献数据库 PubMed/MEDLINE、EMBASE、Web of Science、Cochrane Library 等，其他文献来源包括世界卫生组织国际临床试验注册平台（WHO ICTRP）、主要国家药品监督部门网站（如中国国家药品监督部门网站）等，以及主要咨询公司、大学、制药企业的数据库和权威出版物（如药典等）。必要时，还应检索 NHSEED、INAHTA、英国 NICE⁴、加拿大 CADTH⁵、美国 AHRQ⁶等卫生技术评估专业网站。收集与评价主题相关的国内外专业文

⁴ <https://www.nice.org.uk/>

⁵ <https://www.cadth.ca/>

⁶ <https://www.ahrq.gov/>

献、批准上市药品的注册资料、企业申报资料和药品说明书、最新临床指南、专家共识和推荐意见等。

（三）调查数据

儿童药品实际临床使用情况、医患用药感受、药物治疗服务优化程度情况等数据信息也可通过专项调查等方式获得，具体方法包括关键知情人访谈及问卷调查等。调查人群范围包括并不限于：（1）卫生健康、医保、药监等行政部门有关负责人；（2）儿童疾病相关临床、药学等领域专家；（3）医疗管理者；（4）药品研发生产行业代表；（5）患儿及家属代表等。

三、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”，加强评价过程中的数据采集、存储、挖掘、应用、运营、传输等环节的安全和管理。各评价任务承担机构应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信息数据、网络安全、隐私保护和证据质量承担主体责任。

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）通过一系列方法对卫生技术（如儿童药品）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判断待评估卫生技术价值，主要分为如下环节（见图 6）：

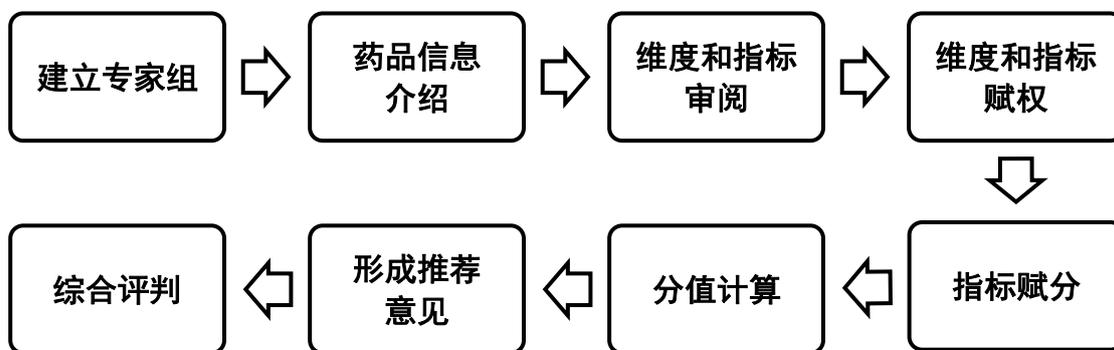


图 6 药品多维度价值判断操作流程

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、临床医师、临床药师、行政管理人员、患者代表。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、儿童药品信息介绍

在确定评审组长后，评价承担机构就上述步骤整合的儿童药品多维度价值进行汇报，以便评审专家了解儿童药品具体信息，并接受与儿童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⁷后，最终获得较一致、

⁷ 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

可靠的维度及指标的平均权重。

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。若待评价儿童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，若待评价儿童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。儿童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] 2017 年国民经济和社会发展统计公报, 国家统计局.
- [2] 美国卫生及公共服务部. 常见不良事件评价标准 (CTCAE) 5.0 版[DB/OL]. 2017.
<https://wenku.baidu.com/view/54438180951ea76e58fafab069dc5022abea4663.html>
- [3] 国家药监局. 《国家药监局关于药品信息化追溯体系建设的指导意见》国药监药局[2018]35 号. 2018-10-31.
- [4] WHO. Better Medicines for Children Project. Overview of Methods for Medicines Availability and Pricing Surveys.
- [5] 四川大学华西医院中国 Cochrane 中心, 兰州大学循证医学中心. Cochrane 干预措施系统评价手册[DB/OL]. 2014.
<https://training.cochrane.org/sites/training.cochrane.org/files/public/uploads/resources/CochraneHandbookChineseDec2014.pdf>
- [6] Atkins D, Eccles M, Flottorp S, et al. Systems for grading the quality of evidence and the strength of recommendations I: Critical appraisal of existing approaches The GRADE Working Group[J]. BMC Health Services Research, 2004, 4(1):38.
- [7] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于发布真实世界证据支持药物研发与审评的指导原则 (试行) 的通告(2020 年

第 1 号). 2020.1.7.

<http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2138/373175.html>.

- [8] 国家药品监督管理局. 国家药监局药审中心关于发布《真实世界研究支持儿童药物研发与审评的技术指导原则(试行)》的通告(2020 年第 22 号). 2020.8.27.

<https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20200901104448101.html>

- [9] 食品药品监管总局. 总局关于发布成人用药数据外推至儿科人群的技术指导原则的通告(2017 年第 79 号). 2017.5.16. 总局关于发布成人用药数据外推至儿科人群的技术指导原则的通告(2017 年第 79 号) (nmpa.gov.cn)

中英文对照表

英文缩写	英文全称	中文全称
CBA	Cost-Benefit Analysis	成本-效益分析
CEA	Cost-Effectiveness Analysis	成本-效果分析
CMA	Minimum Cost 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
HAI	Health Action International	国际健康行动机构
ICER	Incremental Cost-Effectiveness Ratio	增量成本-效果比
MD	Mean Difference	均数差
OR	Odds Ratio	比值比
PCT	Pragmatic Clinical Trial	实效性临床随机试验
QALYs	Quality-Adjusted Life Years	质量调整生命年
RCT	Randomized Controlled Trial	随机对照试验
RD	Rate Difference	率差
RR	Relative Risk	相对危险度
RWD	Real World Data	真实世界数据
RWS	Real World Study	真实世界研究
RWE	Real World Evidence	真实世界证据
SMD	Standardized Mean Difference	标准化均数差
WMD	Weight Mean Difference	权重均数差
WTP	Willingness to Pay Threshold	支付意愿阈值

《儿童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：国家儿童医学中心，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

儿童药品临床综合评价技术指南编委会（按首字母汉语拼音排序）：

北京大学第三医院

北京师范大学社会发展与公共政策学院

成都市妇女儿童中心医院

重庆医科大学附属儿童医院

复旦大学附属儿科医院

国家药物和卫生技术综合评估中心

兰州大学循证医学中心

青岛市妇女儿童医院

山东大学齐鲁儿童医院

山西省儿童医院

上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心

上海市儿童医院

首都儿科研究所附属儿童医院

首都医科大学附属北京儿童医院

首都医科大学公共卫生学院

四川大学华西第二医院

浙江大学附属第二医院

浙江大学附属儿童医院

附件：综合评价报告模板

项目	内容要求
一、报告首页	
1、标题	标题为“XXX 治疗儿童 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：

	<p>国产制剂申报企业数：</p> <p>国产制剂获批企业数：</p> <p>与原研药比较（有效成分，药代药动，稳定性，给药方式）：</p> <p>与同类仿制药比较（有效成分，药代药动，稳定性，给药方式）：</p> <p>最优可替代药品为：</p>
(2) 健康需求	<p>适应症：</p> <p>疾病负担：</p> <p>目前治疗模式：</p> <p>临床需求：</p>
(3) 政策重要性	<p>是否为临床基本用药（基本药物目录，基本医保目录用药）：</p> <p>是否临床急需用药：</p> <p>是否存在供应短缺：</p> <p>是否为公共卫生应急用药：</p> <p>是否是国家卫生健康创新产品：</p>
(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	<p>评估药品价格及治疗方案费用</p> <p>与对照药品比较成本效果及相对成本效果</p>
(7) 适宜性	包括疗程长度、药品配伍、应用时间（间隔）、用药监测、临床效果、经济性等相关适宜性
(8) 创新性	是否具有临床创新性、服务体系创新性、产业创新性
(9) 可及性	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	
<p>(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）</p> <p>(2) 主要管理附件（包括团队名单，内外部质控评价结果）</p>	