

儿童药品临床综合评价 技术指南

(2022年版 试行)

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

二〇二二年六月

目 录

前 言.....	1
第一章 评价内容与维度.....	7
一、安全性评估.....	7
(一) 定义.....	7
(二) 指标选择.....	7
(三) 安全性测量.....	9
二、有效性评估.....	10
(一) 定义.....	10
(二) 指标选择.....	10
(三) 有效性测量.....	12
三、经济性评估.....	13
(一) 定义.....	13
(二) 健康产出指标的选择与测量.....	13
(三) 成本指标选择与测量.....	16
(四) 经济性评估.....	19
四、创新性评估.....	23
(一) 临床创新性.....	23
(二) 服务创新性.....	24
(三) 产业创新性.....	24
五、适宜性评估.....	25
(一) 药品技术适宜性.....	25
(二) 药品使用适宜性.....	26
六、可及性评估.....	27
(一) 可获得性.....	27
(二) 可负担性.....	28
第二章 评价设计.....	29

一、评价背景.....	30
二、评价目的.....	31
三、评价角度.....	31
四、目标人群.....	31
五、待评药品与对照药品.....	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.....	35
一、系统性文献综述.....	35
（一）确定研究问题.....	35
（二）建立纳入、排除标准.....	36
（三）检索文献.....	36
（四）筛选文献与提取数据.....	37
（五）偏倚风险评估.....	38
（六）证据整合与证据质量评价和分级.....	39
（七）系统评价/Meta 分析报告.....	40
（八）质量控制.....	41
二、真实世界研究.....	41
（一）定义和适用范围.....	41
（二）设计类型.....	42
（三）数据来源.....	47
三、模型研究.....	51
（一）药物经济学模型.....	51
（二）预算影响分析模型.....	54
四、其它研究设计方法和调研方法.....	55
第四章 基于多准则决策分析的药品综合价值判断.....	56
一、建立专家组.....	56
二、儿童药品信息介绍.....	57
三、维度和指标审阅.....	57

四、维度与指标赋权.....	57
五、指标赋分.....	58
六、分值计算.....	58
七、综合评判.....	59
八、形成推荐意见.....	59
中英文对照表.....	61
《儿童药品临床综合评价技术指南》 编委会.....	63
附件 标准报告形式.....	65

前 言

儿童是祖国的未来。根据国家统计局《第七次全国人口普查公报》显示，我国现有 0-14 岁儿童 2.53 亿，占全国总人口的 17.95%。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。

儿童用药存在特殊要求，儿童适宜药品供应不足是全球大部分国家都面临的难题。当前，我国儿童用药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的主要用药问题进行梳理和评价分析，全面系统地提升儿童药品供应保障能力，满足药品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儿童用药、区域（省级）重要疾病防治儿童用药和医疗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) , 联合国家儿童医学中心、国家卫生健康委药具管理中心 (以下称 “ 药具中心 ”) 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, 最终为国家儿童药品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, 主要供药品临床综合评价的研究者参考使用, 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 本指南主要适用于儿童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)会等主体开展儿童药品临床综合评价工作提供技术规范 and 流程指引。

解释权 评估中心对本指南的技术应用具有解释权。

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（评估中心）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、多层次证据综合评判的过程。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/证据整合分析，充分利用临床真实世界数据（Real World Data, RWD）与循证医学证据，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（Adverse Drug Reaction, ADR）和药品不良事件（Adverse Drug Event, ADE）的发生风险。安全性是儿童药品临床综合评价的核心维度之一，是判断药品临床价值的基础。除特定情况，建议所有儿童药品的临床综合评价均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、严重不良反应的发生率，条件允许时还应尽可能将远期不良反应发生率作为评估指标。建议分年龄段评估不同严重程度的不良反应发生情况，重点关注新生儿、婴幼儿等低龄儿童群体。对于影响药物安全性的药品质量及药品疗效稳定性指标建议纳入评估，有关指标参考国家药品监督管理局的相关指导原则。

建议按照可用性、可靠性、相关性等原则，针对具体药品建立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）。可选的上市后安全性信息来源包括国家药品监督管理局发布的公告、美国和欧盟等主要国家地区药监部门（如 Food and Drug Administration 和 European Medicines Agency 等）发布的撤市警告及说明书修改信息、药品上市许可持有人产品召回信息、以研究为目的的文献报道等。

表 1 安全性评估参考指标

一级指标	二级指标	三级指标	来源
ADR/ADE	常见 ADR/ADE 及发生率		国家 ADR 监测中心数据、文献系统评价、国家药品监督管理局公告等信息、合理用药国际网络中国中心组临床安全用药监测网、医院病案数据等
	严重 ADR/ADE 及发生率		
	新发 ADR/ADE 及发生率		
质量监管	撤市	撤市原因及时间	国内外药品监督管理局网站、政府发文（官网）、文献数据库
	产品召回	召回原因	
	增加警告	警告内容项	

	说明书修改	修改内容项	(见本指南的“数据来源”部分)
	质量抽检	不合格情况 (近三年)	
相对安全性	比较同类或同一适应证不同类别药品的安全性		文献数据库、专家/患者咨询

(三) 安全性测量

建议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 (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。

评估证据来源于国家药品监督管理局提供的药品质量及不良反应监测结果，临床药品使用安全数据，以及综合参考文献的系统评价/Meta 分析 (Systematic Review and Meta-analysis) 证据等。在数据可获得的情况下，应充分利用国家药品监督管理局、国家和地方卫生健康主管部门已有的药品信息系统数据，如药品上市许可持有人、经营企业及医疗机构提供的信息及数据。

关注相对安全性比较。相对安全性比较是指与同药理学分类或同适应证的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 World Study, RWS)、系统性文献评价等方法，并应关注严重不良反应发生率的比较。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的近/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

有效性评估是药品使用后对患者疾病状况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。

有效性是儿童药品临床综合评价的核心内容之一。除特定情况，建议所有儿童药品的临床综合评价均开展药品临床使用的有效性评估。

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

（二）指标选择

依据国家和地方卫生健康主管部门及专业学（协）会出版的疾病治疗指导原则、指南、规范、共识等，按照简明性、可操作性和可比性等原则，根据主要临床治疗效果、次要临床治疗效果情况，选择相应终点或中间指标，构建核心指标体系，定义数据来源及收集方式。必要时，建议根据儿童生长发育特点，划分年龄组进行有效性评估，例如新生儿、婴

儿、幼儿、学龄前儿童、学龄儿童和青春期等。

有效性核心指标主要包括生存时长和生命质量两大类，生存时长相关指标包括生存率、疾病控制率以及其他能够反应疾病进展的可测量指标；生命质量相关指标包括健康相关生命质量和健康效用值，亦可进一步用质量调整生命年（Quality-Adjusted Life Year, QALY）进行评价。在获得终点指标有困难时，可采用替代性中间指标（如生物学指标等），但需要说明其合理性，如有文献支持的该中间指标与终点指标之间存在强相关性等。

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指导原则、诊疗规范和指南的相关推荐。

有效性指标的评估应基于当前可获得的最佳证据。对于新药，当随机对照试验（Randomized Controlled Trial, RCT）的疗效数据/证据可获得并适用时，优先选择其作为临床疗效数据/证据；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/证据。推荐优先考虑基于中国人群开展的大样本、多中心数据/证据或含有中国人群的国际多中心数据/证据。如选择含有中国人群的国际多中心 RCT 数据/证据，建议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/证据时，可以使用基于其他国家或地区人群的数据/证据，但需要清晰地解释使用这些数据/证据的合理性，强调人群之间潜在的差异，并针对关键参数进行不确定性分析。

推荐优先选择干预组与对照组头对头直接比较的实效性临床试验（Pragmatic Clinical Trial, PCT）和 RCT 数据/证据。当缺少直接比较的数据/证据时，可选择间接比较或网络荟萃分析数据/证据。

（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，建议参考儿童病种的指导原则、诊疗规范和指南推荐的指标测量方法，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应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

经济性评估是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。经济性评估的实施主要参考在用国家规划教材及国际经济学评价权威指南。

(二) 健康产出指标的选择与测量

1. 效果/疗效

经济性评估中选择的效果/疗效指标建议与有效性评估中的效果/疗效指标选择保持一致。

2. 效用

建议在实施经济学评估时尽量采用效用值作为健康产出结果测量值，以提高不同研究间的可比性。推荐以 QALY 作为儿童药品效用测量的指标。

当研究条件允许时，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。

对于效用值的来源，首先推荐选择基于中国人群积分体系测量获得的效用值。当文献中无待评药品相关疾病的中国儿童人群效用值时，推荐开展调查，测量相关疾病效用值。

建议使用普适性量表，并优先使用适用于中国儿童的积分体系。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。对新生儿、婴幼儿等未成年或者无法沟通的患儿，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，可从文献中获取背景条件相似、疾病状态相近人群的效用值，但需在敏感性分析中予以考察。

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。

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。推荐使用意愿支付法或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。对于无形效益，目前尚无成型的测算方法，研究者可以灵活处理。

4.健康产出贴现

当待评药品治疗时间超过一年时，建议对发生在未来的健康产出进行贴现。贴现率的选值建议参考研究当年的1年期国债收益率，同时应进行敏感性分析，若采用其他贴现率，应给出合理解释。

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。

药物治疗成本主要包括直接成本、间接成本和隐性成本，对于间接成本和隐性成本，研究者可以灵活处理，但要避免重复计算。直接成本包括直接医疗成本和直接非医疗成本，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、停工、早亡等造成的患儿及家人的经济收入损失等。当隐性成本显著较高时，需要对其进行专门的评估。

2. 成本测算的角度

成本范围的界定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。

不同测算角度的成本构成不同。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，理论上所有应用于公共决策的经济学评价都应该提供全社会视角的研究结果，然而在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；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（如果适用）；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。

3.成本测量及测量范围

考虑数据可获得性，可通过费用的测算进行成本测量。成本测量时建议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。在数据可得的情况下，尽可能使用微观的计量单位。

建议成本测量的范围与所确定的研究时限一致，纳入研究时限内与实施干预措施相关的所有当前和未来的成本。同时，坚持与临床效果对等原则，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，应根据研

究目的，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，建议采用意愿支付法或人力资本法进行计算。

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。

5.成本贴现

当待评药品治疗时间超过一年时，建议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。

(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（Cost-Utility Analysis, CUA）、成本-效果分析（Cost-Effectiveness Analysis, CEA）、成本-效益分析（Cost-Benefit Analysis, CBA）、最小成本分析（Cost Minimization Analysis, 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

临床产出指标相同和不同的儿童药品之间的比较分析均适用。通常采用 QALY 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。需要注意的是，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，建议评估报告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，建议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

当健康产出指标可以无争议地转化为货币时，或者当研究目标产出指标本身就是投入所获得的收益时，可采用该方法。CBA 的成本和健康产出均采用经济指标衡量，可将健康产出通过意愿支付法或人力资本法等方法转换为货币指标，进而计算净效益。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，并使用不确定性分析验证主要假设。

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 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）或增量成本效用比（Incremental Cost Utility Ratio, ICUR），即成本之差和效果/效用之差的比值，意为额外得到一个健康产出所需额外投入的成本。若存在多个对照方案，可参考国际做法以排名形式（League Table）比较干预方案与对照方案间的成本及产出，剔除处于绝对劣势（Dominated）和延伸绝对劣势（Extendedly Dominated）的药品，从剩余药品中根据决策环境选出最具有经济性的药品。ICER 对比支付意愿（Willingness to Pay, WTP）阈值，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

经济学评估通常需要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。

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。

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参考价格	药品企业、政府、医疗机构、网站	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、二手数据、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
	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、二手数据、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、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
增量分析	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

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，建议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药品企业以临床需求为导向进行研发、转化、生产，支持国家鼓励研发申报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、给药方式和规格）；（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，包括简化服药要求和减少看护时间等。

（三）产业创新性

产业创新性关注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）是否为自主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	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。

（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建议考虑以下维度：(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，用药是否针对适应证，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	儿童药品标签标注的完整性	说明书、国家药品监督管理局网站	根据药典或国家药品监督管理局相关规定核查药品说明书
	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	说明书、临床指南、国家药品监督管理局网站	根据药典或国家药品监督管理局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、药品企业提供信息	查阅药品说明书、访谈
	是否需要特殊装置	说明书、药品企业提供信息	查阅药品说明书、访谈
	用药后是否需要监测或随访	说明书、药品企业提供信息	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
	用药是否针对适应证(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 (World Health Organization, WHO) 和国际健康行动机构 (Health Action International, HAI) 推荐指标及 WHO 儿童药品可及性项目调查结果, 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、药品生产企业生产能力、配送公司配送能力、医院和药店的分布、医疗机构/药品零售端的药品配备能力、医疗机构/药品零售端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）医疗机构/药品零售端药品配备率¹，通过针对儿童医院、综合医院、基层医疗机构、药品零售端的分层抽样调查获得；（2）医疗机构/药品零售端基本药品的短缺情况及其原因（药品企业原因、药品配送公司原因、医院/药品零售端计划原因），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，通过医疗机构/药品零售端调查获得；（4）配送企业数量、配送渠道及能力，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。

¹药品配备率=配备该药品的机构数/调查机构总数×100%

²可获得率=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。

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%

第二章 评价设计

临床综合评价设计的方法通常包含文献分析、临床研究、定性访谈和模型研究等。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临床综合评价研究设计。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。

针对安全性和有效性评估，建议采取文献分析与临床研究和定性访谈分析相结合方式开展。基于文献分析结果，确定临床研究、定性访谈证据评估需求，定义评估问题及关键指标，建立基于临床研究和定性访谈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和/或费用分析，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。

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、研究人群、药物治疗的干预和对照措施、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。

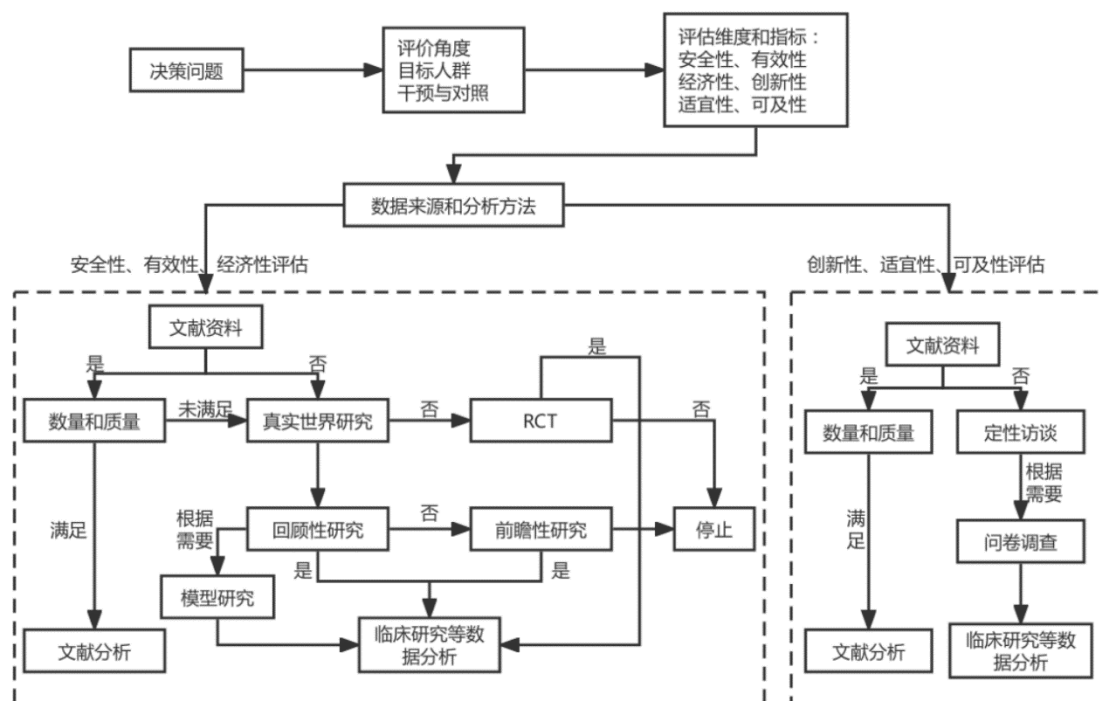


图 1 儿童用药临床综合评价基本步骤

一、评价背景

评价背景的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证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”。评价目的与评价背景所阐述的问题相互呼应。

三、评价角度

建议研究者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、医疗保险支付方角度、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，但各角度间保持前后一致性。

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与药物的适应证人群一致；当临床研究人群与真实世界用药人群有差异时，建议进一步探索不同人群差异对评价结果造成

的影响。并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。

建议采用国内通用疾病分类编码界定适应证。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、待评药品与对照药品

待评药品和对照药品的描述包括剂型、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证或药理机制等的标准治疗方案（如指南推荐治疗方案）推荐的药品。如果没有标准治疗方案，可以考虑临床上的常规治疗方案推荐的药品（如临床用量最大的药品）。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，但须说明无医药干预的临床合理性。建议评价单位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或临床常用药物作为对照；如果药物属于一个新的治疗药物分类，且适应证或药理机制等与其他药物相同或相近，则选择适应证或药理机制等相同或最相近的药物作为对照；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、可及性等。建议针对决策问题，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，建议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，建议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

实施儿童药品临床综合评价，应采用定性与定量结合的方法，收集相关证据进行分析。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进行证据分析，若仍未满足评价的需求，建议增加临床研究等实证证据的收集。进行临床研究等证据收集时，建议首选基于医院病例数据的RWD研究，尤其是回顾性研究等设计。历史数据若未能满足需求时，可开展前瞻的观察性或干预性研究（如临床试验研究）。

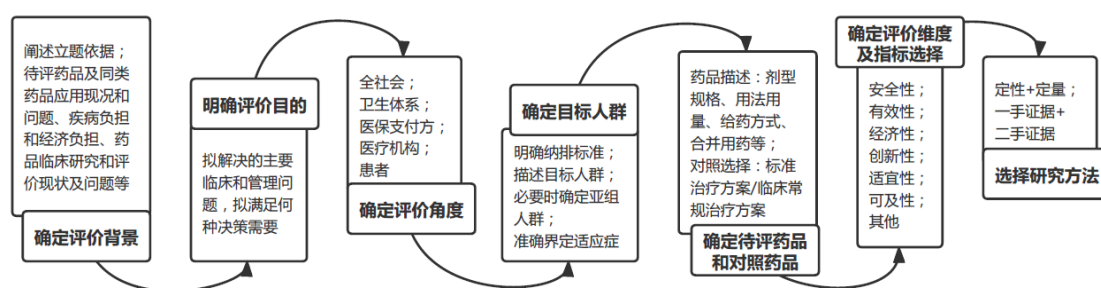


图2 儿童用药临床综合评价基本设计流程

第三章 评价方法

一、系统性文献综述

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；若针对同一主题已经有多个相关系统评价/Meta 分析发表，则建议开展系统评价再评价或伞形评价，进行评价分析。

（一）确定研究问题

建议参照 Cochrane 干预措施评价手册的 PICO 原则，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) 代表结局指标，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)，如有效率，也可使用次要结局指标 (Secondary Outcome) 或替代性指标 (Surrogate

Outcome)。经济学评价结果推荐使用 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) 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。

(三) 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。应建立准确的检索策略，充分考虑发表偏倚问题。研究者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，建议检索权威报告、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、中国临床试验注册中心和 Clinicaltrials.gov 等；（4）会议论文与学位论文检索，如中国知网、万方数据知识服务平台、国家科技图书文献中心等；（5）手工检索未被电子数据库收录（数据库收录时间以外）期刊以及未被电子化的会议论文汇编；（6）其他：已发表系统评价/Meta 分析纳入研究的参考文献、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。

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

（四）筛选文献与提取数据

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 值检验。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 系统评价评价指导手册。

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：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，注明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：作者对混杂因素的评价和其它研究对混杂因素的评价等。

（五）偏倚风险评估

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，详见证据质量评价与分级。

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 系统评价指导手册。针对偏倚风险评估，推荐参考使用 Cochrane 随机对照试验偏倚风险工具和

Cochrane 非随机干预研究偏倚风险工具。

（六）证据整合与证据质量评价和分级

1.Meta 分析方法

在数据分析过程中，建议注意：

（1）效应指标选择：对于二分类资料，可以选择比值比（Odds Ratio, OR）、相对危险度（Relative Risk, RR）和率差（Rate Difference, RD）等作为效应量；对于连续型资料，可以选择均数差（Mean Difference, MD）/权重均数差（Weight Mean Difference, WMD）和标准化均数差（Standardized Mean Difference, SMD）；对于等级资料，在实际分析中，较多的分类等级资料被处理成连续性变量，较少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 Cochrane 系统评价指导手册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。

2.证据质量评价和分级

偏倚风险评价。基于 RCT 或非 RCT 的系统综述可采用 AMSTAR-2 工具进行方法学质量评价，多种类型系统综述可使用 ROBIS 工具评价偏倚风险。

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。采用 GRADE 方法开展质量分级时，建议说明升级、降级的标准。

（七）系统评价/Meta 分析报告

系统评价/Meta 分析报告规范。针对随机对照试验系统评价/Meta 分析，可采用 PRISMA 报告规范，针对网状 Meta 分析，可采用 PRISMA-NMA 报告规范；针对观察性系统评价/Meta 分析，可采用 MOOSE 报告规范；针对定性研究系统评价，可采用 ENTREQ 报告规范。

(八) 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。

二、真实世界研究

(一) 定义和适用范围

RWS 指针对预设的临床问题，在真实世界环境下收集与研究对象健康状况和/或诊疗及保健有关的数据(**RWD**)或基于这些数据衍生的汇总数据，通过分析，获得药物的使用情况及潜在获益-风险的临床证据(**Real World Evidence, RWE**)的研究过程。**RWS** 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证扩展、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，分析药品使用的成本效果等核心价值。

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 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，建议遵循《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》，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 PCT、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。

（二）设计类型

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。建议严格遵照国家药品监督管理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管理规范、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 研究设计实施建议关注以下问题：（1）试验对象尽可能

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。

观察性研究是使用超说明书数据分析已上市在用药品扩展儿童适应证的实用方法选择。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）在有效性、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。

有关 RWS 常用统计分析方法，包括数据分析方法（倾向性评分、疾病风险评分、工具变量等）和偏倚校正方法，请参考《真实世界证据支持药物研发与审评的指导原则（试行）》。

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病临床综合评价

1. 研究设计类型选择

不同酪氨酸激酶抑制剂的临床疗效比较文献较少，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 年使用酪氨酸激酶抑制剂治疗的费城染色体阳性急性淋巴细胞白血病儿童患者病例信息。

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。建议未来研究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)	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

断 3)					
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,进行规范化。例如“肾上腺素针”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总局注册的该药品批准文号	可选(O)	字符 (char)	20	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”转换为“3次每日”, “q8h”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, 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, 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

(三) 数据来源

建议儿童药品临床综合评价充分利用 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。

当前我国儿童药品临床应用相关的现有 RWD 来源主要包括但不仅限于: 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, 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，以及患儿自报或患儿家属参与评价的健康相关数据。

使用 RWD 开展药品临床综合评价前建议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、适宜性的证据。

针对儿童药品安全性相关 RWD，建议整合国家药品不良反应监测中心监测报告数据和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，建议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，对于儿童白血病等慢性疾病，建议首选“治愈率”、“控制率”、“存活率”、“生存时长”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；对于儿童白血病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主要依赖 RWD 进行分析，通过查找国家药品监督管理局数据和说明书标签、启动问卷调查及开展专家咨询等方式获取有关数据。

建议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/医共体或者医疗联盟中开展数据收集时，需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。

有关 RWD 数据治理方法，包括适用性评价方法、缺失数据处理方法等，请参考《真实世界证据支持药物研发与审评的指导原则（试行）》和《用于产生真实世界证据的真实世界数据指导原则（试行）》。

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，可查询国家药品监督管理局批准的所有国产药品和进口药品数据。

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. 药品供应、销售及采购数据

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。

三、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（International Society for

Pharmacoeconomics and Outcomes Research, 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

模型结构反映的是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

建议模型参数通过系统的方法收集,并说明收集过程和来源。关键的效果参数应尽可能来源于系统性文献综述,并优先考虑国内研究;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，建议进行不确定性分析。

5.模型分析

计算每个治疗方案的单位成本、单位效果/效用、组间 ICER 和 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），建议依据研究目的进行亚组分析。

6.模型验证

建议研究者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、外部效度、交叉效度和预测效度等。

表面效度验证：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。

内部效度验证：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。

外部效度验证：研究者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。

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

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

（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（**Budget Impact Analysis, BIA**）。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。主要的参数包括：疾病负担、患者治疗情况、用药情况等背景参数；
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、患者费用负担的影响。

四、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。

第四章 基于多准则决策分析的药品综合价值判断

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）通过一系列方法对儿童药品的综合价值进行排序，帮助决策者在多种准则中取舍，从而确定最佳选择。

在确定维度和指标框架的基础上，参考药品多维度价值判断操作流程，对待评儿童药品进行综合评判，主要分为如下环节（见图3）：

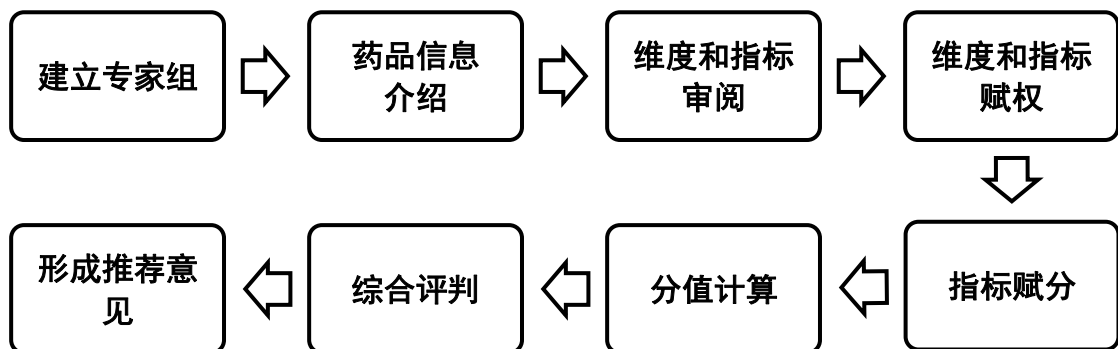


图3 药品多维度价值判断操作流程

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）本人或家属与待评药品无利益冲突。专家构成需突出多学科特点，主要包含卫生政策、医疗保险、卫生技术评估、卫生经济、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组长，承担后续环节的组织与监督职责，但不参与后期赋权评分工作，以备出现不同意见时行使最终决策权。

二、儿童药品信息介绍

确定专家组组长后，请儿童药品临床综合评价实施者就上述步骤整合的儿童药品多维度价值进行汇报，以便专家组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

综合价值判断是多学科、多利益相关者融合的环节，专家组需解释评审维度和评审指标内涵，专家组可以讨论方式，以完整性、独立性、可操作性为原则，对维度和指标做出研判，达成共识，为下一步权重评分提供基础。

四、维度与指标赋权

在确定维度和指标的基础上，专家组依据自身专业判断和评估报告证据对维度与指标权重赋权，指标赋权方法有层

次分析法（Analytic Hierarchy Process, AHP）、德尔菲法、摇摆赋权法（Swing Weighting, SW）和离散选择试验（Discrete Choice Experiment, DCE）等。其中，AHP、德尔菲法和 SW 属于主观赋权法，反映决策者的主观偏好；DCE 属于客观赋权法，具有一定客观性。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。

五、指标赋分

在确定维度和指标权重的基础上，每位专家根据综合评价报告相关儿童药品信息及主观判断，对每个指标进行指标赋分，可参考李克特量表。例如：经济性维度下的增量成本效果比指标，可依据“很差、较差、相同、较好、很好”不同等级给出相应分值。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

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

为待评药品综合评判得分，并形成推荐意见。

七、综合评判

建议药品临床综合评价实施者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方法，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时间较长，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、可及性等维度均建议详尽整合证据。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。

八、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，由专家组确定评判标准，依据最后的评审分值，可参考《药品临床综合评价管理指南（2021年版 试行）》形成不同强度的推荐意见，一般分为 A、B、C、D 四类：（1）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）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）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）证据不足、结果不确定的为 D 类，不建议转化政策结果。

中英文对照表

英文缩写	英文全称	中文全称
ADE	Adverse Drug Event	药品不良事件
ADR	Adverse Drug Reaction	药品不良反应
AHP	Analytic Hierarchy Process	层次分析法
BIA	Budget Impact Analysis	预算影响性分析
CBA	Cost-Benefit Analysis	成本-效益分析
CEA	Cost-Effectiveness Analysis	成本-效果分析
CMA	Cost Minimization 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
DCE	Discrete Choice Experiment	离散选择试验
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
ICUR	Incremental Cost Utility Ratio	增量成本效用比
ISPOR	International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research	国际药物经济学和结果研究协会
MCDA	Multi-Criteria Decision Analysis	多准则决策分析
MD	Mean Difference	均数差
MPR	Median Price Ratio	中位价格购买力平价之比

OR	Odds Ratio	比值比
PCT	Pragmatic Clinical Trial	实效性临床试验
QALY	Quality-Adjusted Life Year	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
RWE	Real World Evidence	真实世界证据
RWS	Real World Study	真实世界研究
SMD	Standardized Mean Difference	标准化均数差
SW	Swing Weighting	摇摆赋权法
WHO	World Health Organization	世界卫生组织
WMD	Weight Mean Difference	权重均数差
WTP	Willingness to Pay	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写组（以下按单位名称的汉语拼音排序）：

北京大学第三医院、北京大学医学部、北京师范大学、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、江西省儿童医院、兰州大学循证医学中心、南方医科大学珠江医院、南京市儿童医院、青岛市妇女儿童医院、山东大学附属儿童医院、山东大学药学院、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、浙江大学医学院附属儿童医院、中

国疾病预防控制中心

附件 标准报告形式

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况，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，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请注明原因。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。此处建议列出所有方法的分析结果，不同方法分析结果可能不同，结果相悖处建议使用*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）： 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相对成本效果
(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，建议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)