

# 基于卫生技术评估联合多准则决策分析 建立我国儿童用药临床综合评价方法

宋子扬<sup>1</sup> 尉耘翠<sup>1</sup> 聂晓璐<sup>2</sup> 彭晓霞<sup>2</sup> 王晓玲<sup>1</sup> 贾露露<sup>1</sup>

(国家儿童医学中心,首都医科大学附属北京儿童医院

1. 临床研究中心;2. 临床流行病学与循证医学中心 北京 100045)

**摘要** 为促进临床合理用药,使药品回归临床价值,我国亟需建立儿童用药临床综合评价体系。英国 NICE 卫生技术评估 (HTA) 的经验可为我国儿童用药临床综合评价方法的建立提供借鉴。国际最新研究表明结构化的 HTA 报告结合多准则决策分析 (MCDA) 能够增加决策的透明度并提高决策质量。本研究提出 HTA 联合 MCDA 是非常适宜作为我国儿童用药临床综合评价体系的方法学框架,并以哮喘控制类用药评价为例初步验证其可行性。未来,希望由权威的评价机构制定我国儿童用药临床综合评价方法,推动儿童用药临床综合评价工作全面实施。

**关键词** 儿童用药;药品临床综合评价;卫生技术评估;多准则决策分析

中图分类号:R969.3 文献标识码:A 文章编号:1005-0698(2019)10-0681-06

## Method Development for Pediatric Clinical Medicine Comprehensive Evaluation System Based on the Combination of Health Technology Assessment and Multi-Criteria Decision Analysis

Song Ziyang<sup>1</sup>, Yu Yuncui<sup>1</sup>, Nie Xiaolu<sup>2</sup>, Peng Xiaoxia<sup>2</sup>, Wang Xiaoling<sup>1</sup>, Jia Lulu<sup>1</sup>

1. Clinical Research Center, 2. Center for Clinical Epidemiology and Evidence-based Medicine, National Center for Children's Health, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, Beijing 100045, China

**ABSTRACT** In order to promote the rational use of drugs and the return of drugs' clinical value, it is urgent to establish the pediatric clinical medicine comprehensive evaluation system. The experience of the NICE about health technology assessment (HTA) in the UK can provide a reference for the method development for clinical medicine comprehensive evaluation system in China. Recent research shows that the combination of the structured HTA reporting with a clear set of decision criteria can increase transparency of decision making and promote better decision-making. This study proposes that the combination of HTA and MCDA is very suitable as the methodological framework of the pediatric clinical medicine comprehensive evaluation system in China, and preliminarily illustrate its feasibility taking the clinical evaluation of asthma medication as an example. In the future, it is hoped that the pediatric medicine clinical comprehensive evaluation method will be formulated under the leadership of the national authoritative evaluation institutions as soon as possible, and to promote the implementation of the pediatric clinical medicine comprehensive evaluation in China.

**KEY WORDS** Pediatric medicine; Clinical comprehensive evaluation of drugs; Health technology assessment; Multi-criteria decision analysis

随着医疗卫生技术的发展,医疗领域不断面临新药物的上市和旧药物的淘汰,以及药品新的适应证或用法用量等方面的更新,因此需要及时对上市药品开展临床综合评价,以确保其临床应用合理性。药品上市并不意味着对其评价的结束,而是表明药品已具备在全社会范围内对其进行更深入研究的条件<sup>[1]</sup>。儿童处在特殊生长发育阶段,药品使用与成人有很大差异,儿童用药上市后的评价应给予更多

关注。

### 1 儿童用药临床综合评价的必要性

在儿童用药方面,我国 3 500 余种化学药品制剂中,专供儿童使用的仅 60 多种,所占比例不足 2%,约 90% 的药品缺少儿童剂型<sup>[2]</sup>。此外,由于伦理学限制等原因,上市前的儿童药物临床试验普遍难以开展,许多药物缺乏儿童用药数据,儿童超说明书用药情况

普遍,使得我国儿童用药现状存在诸多问题。然而,目前我国缺乏对于儿童用药的安全性、有效性、适宜性等方面开展评价的机构与机制。儿童用药上市前证据的不足凸显了上市后评价的重要性。2014年5月,经国务院同意,国家卫生和计划生育委员会等6部门印发《关于保障儿童用药的若干意见》,明确提出开展临床用药综合评价,建立健全我国儿童用药综合评价体系。从政策和临床需求上,我国亟需建立儿童用药临床综合评价的流程和方法。

## 2 药品综合评价方法简介及发展趋势分析

### 2.1 卫生技术评估

卫生技术评估 (health technology assessment, HTA) 是指应用循证医学的原理和方法,对卫生技术的技术特性、临床安全性、有效性、经济学特性和社会适应性进行的系统评价,提出对被评估卫生技术的采用、推广或淘汰的过程。药品是医药卫生体系中占有重要地位的卫生技术之一,因此 HTA 的流程和方法能够为我国儿童用药临床综合评价体系的方法提供借鉴<sup>[3, 4]</sup>。

英国国家卫生与服务优化研究院 (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) 将 HTA 成功应用于卫生决策。在 NICE, HTA 的过程分为两个阶段,分别是评估 (assessment) 阶段和评审 (appraisal) 阶段<sup>[5]</sup>。在评估阶段, NICE 通过委托独立学术机构开展循证评价,结合经济学评价和生产商提交的证据资料,生成卫生技术评估报告。在评审阶段,将报告提供给 NICE 评审委员会,由评审委员根据该报告,同时结合其他证据以及相关利益方的权益作出最终价值判断。这种两阶段分离的方式确保评价过程摆脱卫生技术提供商、医生、患者、政策制定者、专家等相关利益方的压力。NICE 评估和评审的关系见图 1<sup>[5]</sup>。

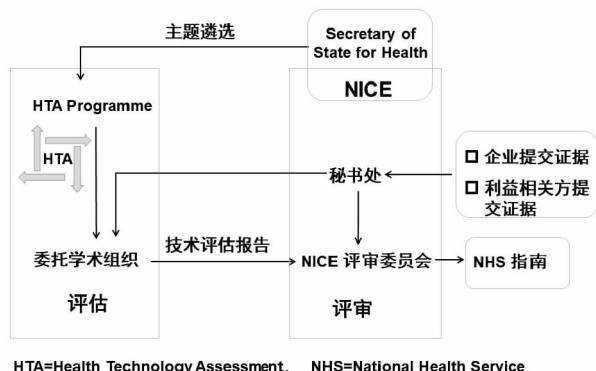


图 1 NICE 评估与评审的关系

### 2.2 卫生技术评估联合多准则决策分析

基于 NICE 的经验制定我国儿童用药临床综合评价方法仍然面临挑战。NICE 评估阶段产生的 HTA 报告大多数缺乏简明的结构,信息难以被评审专家或计算机提取和分析<sup>[6]</sup>。评审专家如果不阅读完整的 HTA 报告并花费大量的精力,难以寻找到用于决策的关键信息<sup>[6]</sup>。另外,在经济发展水平、价值观和政治制度相似的不同司法管辖区内,医保目录出现显著的差异<sup>[7]</sup>,这表明当前的决策方法并不能产生重复的决策结果。依然需要开发更加合理、透明和稳定的医疗保健决策方法<sup>[8, 9]</sup>,避免决策者在决策时遗漏重要信息或采用主观的方法<sup>[10]</sup>。

未来的评价方法应该具备结构清晰的 HTA 报告模板,透明化、标准化的信息处理流程<sup>[11]</sup>,以及能够帮助决策者同时考虑多种因素,如临床受益、创新水平、临床证据质量、成本效益、价格和预算影响等<sup>[12]</sup>。另外,它还应该支撑“合理性问责制”(A4R)框架中对决策合法化提出的“具备可执行的公众监督”这一先决条件<sup>[13]</sup>。建立审慎而结构化的决策过程才能使决策建立时所依据的原则变得清晰、明确,并向公众公开,从而支撑这一先决条件<sup>[12]</sup>。当前研究表明,在 HTA 报告中整合一套明确的决策标准,帮助决策者建立证据与价值判断之间的联系,能够促进利益相关者之间互相交流和沟通,进而增强决策过程的透明度<sup>[10, 14]</sup>。

多准则决策分析 (multi-criteria decision analysis, MCDA) 是一种能够帮助决策者系统地考虑多种影响因素的工具<sup>[15]</sup>。在 MCDA 中,决策者首先分析决策问题,识别影响决策的所有因素,制定全套评价标准,并为每个评价标准分配权重,从而使他们的价值观对每一个人都清晰可见<sup>[16]</sup>。然后,决策者根据评价标准对每一个候选方案的绩效进行评分,这一步骤帮助决策者仔细的考虑每个方案的优缺点,并促进决策组内的讨论。候选方案的综合衡量价值由每项评价标准的权重与候选方案的绩效分数结合而产生<sup>[14]</sup>。

鉴于 MCDA 的上述作用,一些学者将 MCDA 模型与标准化 HTA 报告结合,建立了 The Evidence and Value: Impact on Decision Making (EVIDEM) 框架,并用于卫生决策过程<sup>[12]</sup>。该框架将特定情景下的决策过程分为 7 个模块(图 2)<sup>[12]</sup>。其中,模块 5 是 MCDA 价值矩阵 (VM)。它是候选方案内在价值的量化工具,是框架的核心,至少考虑了 15 个决策中的通常需要考虑的价值影响因素,同时具备可扩展性。后续生成标准化的 HTA 报告以及最终进行

价值判断时的交流与沟通都依赖于该价值矩阵。模块3为价值矩阵中每一个影响因素提供候选方案的合成证据,即足以对每个影响因素进行评分的必要信息,而在模块2中集成了所有证据的全文源电子链接,在模块4中提供了每种证据的质量评分。关于候选方案外部价值的考量放在模块6,而最终决策过程的交流和沟通放在模块7。另外,在决策开发的早期阶段,该框架要求组建一个包括决策者、专家、数据评估员和数据生产者等人员的团队,并建立一套所有利益相关者都参与的协作方法(模块1)<sup>[12]</sup>。EVIDEM框架提供结构化的证据信息和每种类型证据的质量评估结果,帮助决策者建立证据与价值判断的桥梁,促进决策者之间以及决策者与其他利益相关者之间的交流和沟通,增加决策的透明度,从而产生更好的决策。

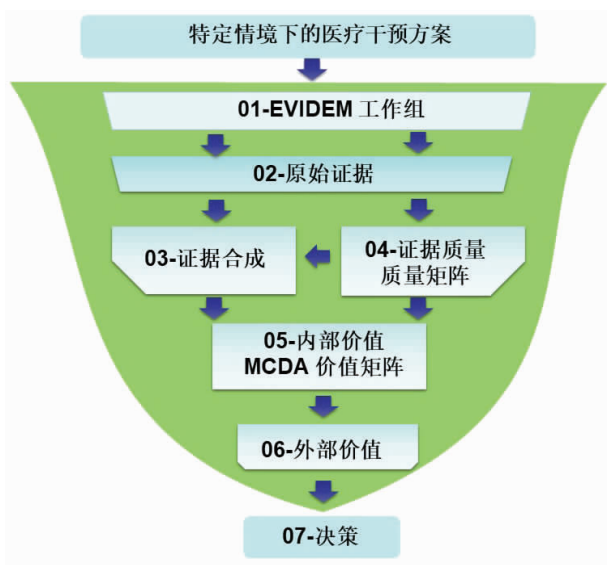


图2 EVIDEM 决策框架图

### 3 儿童用药临床综合评价的构想

基于 EVIDEM 框架,本研究尝试提出儿童用药临床综合评价的方法学框架,将综合评价的方法和流程分为主题遴选和评价维度确立、证据评估、价值量化和评审与应用4个部分。见图3。

#### 3.1 主题遴选和评价维度确立

按照公正、公开、透明和多方参与的原则开展主题遴选,兼顾临床和政策的决策需求,选择优先度高的药品进入评选流程。主题遴选的过程不仅包括确立待评价药品,还包括明确决策目的、涉众、参与者,以及备选方案等。评价一般从安全性、有效性、经济性、适宜性、可及性等不同维度开展,可基于专家对待评价主题价值的侧重,同时参考既往相关临床研

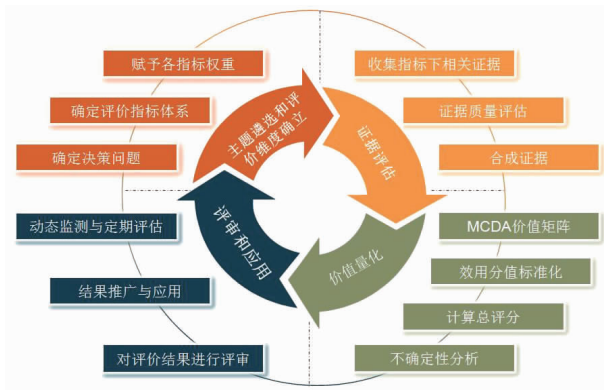


图3 儿童用药临床综合评价方法学框架

究,将待评价主题的价值维度通过构建价值树的方式可视化成相应的评价指标及子指标。遴选评价指标后,可采用德尔菲法进一步优化。评价指标确立后需赋予指标权重,其目的是为了反映一个指标在整个价值决策树中的内在重要性,通常由决策者或参与者决定,常用的方法有层次分析法(ACH)、德尔菲法、简单多属性评价技术(SMART)、离散选择试验(DCE)等。

#### 3.2 证据评估

评价主题和评价指标确立之后开展证据评估。首先,全面收集各个备选方案关于每个评价指标的相关证据。数据来源包括文献数据(含网络数据库、网站、说明书、医药指南等)、医疗大数据,以及一些正在开展的前瞻性研究数据。安全性和有效性相关证据的获取方式包括开展一般性综述、系统综述/Meta分析,基于医疗大数据的数据挖掘,以及一些横断面调查、病例对照研究、队列研究等。经济性相关证据的获取方式包括开展卫生经济学评价,以及基于真实世界证据的成本效果分析、成本效用分析等,必要时可利用决策树和马科夫模型分析药品在真实世界中的成本效果情况。适宜性和可及性相关证据可通过开展一般性综述、系统综述或者现场调研等方式获取。如果缺乏有力证据,可参考相关专家的意见。同时需要对证据质量进行评估,提供证据的质量评分。其次,整合不同备选方案各指标下多种来源证据,构建证据体。按照评价指标提供各个备选方案的合成证据,即足以对评价指标进行评分的必要信息。最后,按“评价指标”分类,撰写结构化的HTA报告。

#### 3.3 价值量化

证据评估后,建立价值矩阵。首先,通过分析备选方案各评价指标的证据体建立评分标准。其次,对备选方案药品各评价指标下的价值进行赋值。优

先根据证据体,按照药品的客观表现结果,对药品各评价指标下的价值进行赋值。如在安全性、有效性和适宜性维度下可分别根据药品的不良反应发生率、有效率和服药间隔时间赋值,也可以采用德尔菲法进行赋值。然后,为了便于比较,需将药品的价值分值进行标准化。比如设定一个 0 到 100 分的统一评分尺度,也可根据具体情况设定最大值和最小值,可通过以下两个公式将每种药品各评价指标下价值分值转化为标准化的效用分数。前者用于效用随分数增加而增加的情况,如有效性;后者用于效用随分数增加而递减的情况,如成本。

$$U_f = 100(f - V_{\min}) / (V_{\max} - V_{\min})$$

$$U_f = 100(V_{\max} - f) / (V_{\max} - V_{\min})$$

最后,根据各指标的标准化效用分数及权重计算该方案的总评分。常见方法为相加模型,如下式:

$$V_j = \sum_{i=1}^n S_{ij} \cdot W_i$$

式中,  $V_j$ : 备选决策  $j$  的总分;  $S_{ij}$ : 在指标  $i$  中备选决策  $j$  的得分;  $W_i$ : 指标  $i$  的权重。

为避免不确定性对结果的影响,还需进行不确定性分析。例如,参数不确定性可通过概率敏感性分析检验;结构不稳定性可通过调整指标集进行检验;个体偏好异质性可通过改变不同指标的评分与权重进行检验。此外,需要特别说明的是,此环节价值量化的结果不作为药品综合评价的结论,药品综合评价的结论由下一环节的评审过程产生。但是价值量化的结果以及不确定分析结果将共同提交给评审委员会,供评审专家讨论不同药品的价值区别所在,促进评审专家交流,提高决策质量。

### 3.4 评审与应用

在上述评估过程结束后,形成评估报告,递交至评审委员会,由评审委员会对结果进行审查,并结合其他证据和相关利益方的权益进行最终价值判断,形成最终评审意见,借助国家行政部门和行业协会的力量促进评价结果的转化,并对评价结果进行推广。随着医疗技术发展,会出现新的循证证据或新的备选治疗方案,因此,需要定期重新评估,对评价结果持续改进。

## 4 儿童用药临床综合评价的实践与探索

本课题组以哮喘控制类用药综合评价为例初步验证了上述方法学框架的可行性<sup>[17, 18]</sup>。首先,通过文献调研和专家咨询,课题组选择吸入性糖皮质激素类药物开展临床综合评价。吸入性糖皮质激素类

药物(ICS)主要有二丙酸倍氯米松(BDP)、布地奈德(BUD)和丙酸氟替卡松(FP)。在 WHO 儿童基本药物目录第 5 版中,BUD 被纳入为基本药物;而我国纳入了另外一种糖皮质激素类药物 BDP。此外,我国儿科临床常用的平喘药物还有 FP。上述差异提示亟需对 ICS 开展临床综合评价。

主题遴选后,课题组参考中国药物临床综合评价指南(第 2 版)以及专家团队意见构建了影响 ICS 临床价值的评价指标体系,包含 5 个二级指标和 32 个三级指标。指标体系建立后,课题组采用层次分析法确定指标权重。其次,课题组制定标准化的证据收集过程,通过文献及数据库检索,全面收集 ICS 的临床证据,并开展系统综述和 Meta 分析。同时,收集定性资料,来源包括药品说明书、注册资料、企业申报资料、FDA 网站、NMPA 网站等。并对所有收集的证据,按照证据种类采用适当的质量评价方法评价证据质量。汇总、整理各指标下的证据,构建证据体。

接着,课题组确定评分方法,根据不同药品各指标下客观证据结果进行赋分,获得原始效用分数(OUS);规定统一尺度,采用标准化公式转换为标准效用分数(SUS);然后结合指标权重计算总得分,得到综合效用分数(CUS);根据综合效用分数进行药品排序,并通过改变指标体系的权重开展敏感性分析,结果表明排名前 5 位的 ICS 没有改变,证明方法的稳健性。

最后,将上述循证评价的证据结果以及价值量化的结果撰写成一份报告,提交给我院药事管理委员会。由该委员会专家对结果进行审查,并结合其他证据和其他相关利益方的权益进行最终价值判断,为我院的药品采购和合理使用提供理论指导。

## 5 讨论

近年来,新药不断上市,在提高医疗技术水平、改善人民健康的同时,也出现了医疗费用上涨、药物使用过度、以及一些涉及伦理与法律的问题,亟需开展基于“临床价值”的药品评价。在此背景下,国家卫健委推动儿童用药临床综合评价体系建设,用于儿童新药品准入、价格制定、基本药物目录遴选、医保报销目录的纳入,以及儿科临床指南制定和儿科医疗资源配置等各方面,为儿科医疗卫生决策提供科学依据。

HTA 作为医疗卫生决策的辅助手段,在一些发达国家取得了巨大成功,如在英国国民卫生服务制

度(NHS)的有效运行中便起到了至关重要的作用。药品作为医药卫生体系中一项重要的卫生技术,国际上关于HTA的成功经验能为建立我国儿童用药临床综合评价体系提供借鉴。但HTA方法仍然处于不断发展中,未臻完善。研究表明一套明确的决策标准与结构化的HTA报告相结合,可以有效建立证据和决策间的联系,促进利益相关者间的交流和协作,从而增加决策的透明度并获得更好的决策。MCDA是一种平衡若干决策要素的实用方法,有学者建立HTA和MCDA联合的决策方法学框架,在许多决策领域取得了良好的应用效果。因此,本课题组认为HTA和MCDA联合的原则亦适宜作为我国儿童用药临床综合评价体系的方法学框架。

基于HTA和MCDA联合的原则,本课题组探讨性提出我国儿童用药临床综合评价的流程和方法,并且初步验证了其应用于临床决策中的可行性。本文提出的MCDA和HTA联合的药品评价方法思路不是唯一的方法,旨在激发研究者思考如何在医疗保健决策中平衡各个影响因素。未来还需要进一步研究,以实现更有效率和更加透明的医疗保健决策。其中,结构化的HTA报告模板和完善的决策标准制定将是下一步重要的研究内容。未来,希望由权威的评价机构制定我国儿童用药临床综合评价方法,推动儿童用药临床综合评价工作全面实施。

儿童用药临床综合评价体系不仅可以用于优化卫生资源配置,其原则和方法在临床医疗决策中同样可以发挥巨大的作用。当前在一些慢性病的管理中,越来越强调医患信息共享、患者充分参与的临床决策模式。有研究表明,在慢病治疗管理中采用共享决策(shared decision making,SDM)可以提高患者用药依从性<sup>[19]</sup>,有助于加强医患间信任感,提高患者的满意度和积极性。特别是对于儿童这一特殊群体,其慢病管理方案更需要医生、患儿及监护人等多方的参与。

但在共享决策过程中,医患双方对于疾病治疗方案、药物选择存在一定的差异。医生更关注疗效相关指标,而患者在选择方案时往往会夹杂着对生活品质的诉求。面对这种差异,如何科学选择治疗方案或药物就成为了临床决策的关键。未来,儿童用药临床综合评价体系的流程和方法有可能应用到临床决策过程中,充分考虑患者群体的倾向与意愿,并结合疗效、经济学、伦理、风险获益等多方面因素,确定最佳临床决策。因此儿童用药临床综合评价方法在儿童慢病管理中也具有广阔前景。

## 参 考 文 献

- 曹立亚,张承绪,郭晓昕,等.关于我国药品上市后评价技术工作的思考[J].中国药物警戒,2006,3(1):1-5
- 郭文姣,欧阳昭连,王艳斌,等.我国儿童用药安全问题分析及政策建议[J].中国药房,2013,24(21):1926-1929
- 门鹏,唐惠林,翟所迪.药品卫生技术评估的步骤与方法[J].中国医疗保险,2015(10):57-59
- 贾露露,尉耘翠,刘亦韦,等.探索中国儿童用药临床综合评价体系的建立方法和路径[J].国际药学研究杂志,2016,43(4):585-590
- Walley T. Health technology assessment in England: assessment and appraisal[J]. Med J Aust,2007,187(5):283-285
- Lampe K, Mäkelä M. HTA Core Model for medical and surgical interventions [R]. Version 1. Or. EUnetHTA Work Package 4, 2008:14-153
- Gregoire JP, MacNeil P, Skilton K, et al. Inter-provincial variation in government drug formularies[J]. Can J Public Health,2001,92(4):307-312
- Teng F, Mitton C, Mackenzie J. Priority setting in the provincial health services authority: survey of key decision makers[J]. BMC Health Serv Res,2007,7:84
- Dionne F, Mitton C, Smith N, et al. Decision maker views on priority setting in the Vancouver Island Health Authority [J]. Cost Eff Resour Alloc,2008,6:13
- Baltussen R, Niessen L. Priority setting of health interventions: the need for multi-criteria decision analysis [J]. Cost Eff Resour Alloc,2006,4:14
- Lampe K, Makela M, Garrido MV, et al. The HTA core model: a novel method for producing and reporting health technology assessments [J]. Int J Technol Assess Health Care, 2009,25(Suppl 2):9-20
- Goetghebeur MM, Wagner M, Khoury H, et al. Evidence and Value: Impact on DEcisionMaking--the EVIDEM framework and potential applications [J]. BMC Health Serv Res,2008,8:270
- Daniels N. Decisions about access to health care and accountability for reasonableness [J]. J Urban Health,1999,76(2):176-191
- Goetghebeur MM, Wagner M, Khoury H, et al. Bridging health technology assessment (HTA) and efficient health care decision making with multicriteria decision analysis (MCDA): applying the EVIDEM framework to medicines appraisal [J]. Med Decis Making,2012,32(2):376-388
- Baltussen R, Youngkong S, Paolucci F, et al. Multi-criteria decision analysis to prioritize health interventions: Capitalizing on first experiences [J]. Health Policy,2010,96(3):262-264

- 16 Peacock S, Mitton C, Bate A, et al. Overcoming barriers to priority setting using interdisciplinary methods [J]. Health Policy, 2009, 92(2-3):124-132
- 17 Yu YC, Jia LL, Meng Y, et al. Method development for clinical comprehensive evaluation of pediatric drugs based on multi-criteria decision analysis: application to inhaled corticosteroids for children with asthma [J]. Pediatric Drugs, 2018, 20(2):195-204
- 18 贾露露, 孟瑶, 刘亦韦, 等. 基于层次分析法开展儿童用药循证综合评价 [J]. 药物流行病学杂志, 2016, 25(10): 601-605
- 19 Huang R, Song X, Wu J, et al. Assessing the feasibility and quality of shared decision making in China: evaluating a clinical encounter intervention for Chinese patients [J]. Patient Prefer Adherence, 2016, 10:2341-2350

(2019-04-23 收稿 2019-07-31 修回)