药品临床综合评价技术方法的质量控制Δ

王　舒*，董名扬，陈朋军，菅凌燕#（中国医科大学附属盛京医院药学部，沈阳　110004）

中图分类号　R95；R969.3　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2023）03-0275-05
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2023.03.04

摘　要　我国药品临床综合评价工作目前还存在诸如评价内容设计不科学、评价方法和组织流程欠规范、评价结果无法满足决策需求等问题，亟须对药品临床综合评价项目的全过程进行质量控制。本文从技术角度出发，从评价内容与设计（给出主题遴选流程和方案设计的质量控制要点）、评价方法（探讨2种常用评价方法——文献证据法和真实世界研究的质量控制要素）、结果应用转化（从评价结果综合分析、评价结果转化与决策两方面给出质量控制的建议）3个环节探讨药品临床综合评价的质量控制方法，拟促进该项工作的质量提升。

关键词　药品临床综合评价；技术方法；质量控制

Quality control of the technology method of clinical comprehensive drug evaluation

WANG Shu，DONG Mingyang，CHEN Pengjun，JIAN Lingyan（Dept. of Pharmacy，Shengjing Hospital of China Medical University，Shenyang 110004，China）

ABSTRACT　At present，there are still some problems in China's clinical comprehensive drug evaluation，such as the unscientific design of the evaluation content，the nonstandard evaluation method and organizational process，and the evaluation results not meeting the decision-making needs. It is urgent to carry out quality control over the whole process of the clinical comprehensive drug evaluation project. From the technical point of view，the quality control methods of clinical comprehensive drug evaluation are discussed through three links of the evaluation content and design（giving the quality control key points of the theme selection process and scheme design），the evaluation method（discussing the quality control elements of two common evaluation methods，i. e. documentary evidence method and real-world research）and result application transformation（giving suggestions on quality control from the comprehensive analysis of evaluation results，transformation of evaluation results and decision-making），so as to promote the quality improvement of clinical comprehensive drug evaluation.

KEYWORDS　clinical comprehensive drug evaluation；technical method；quality control

随着《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》《药品临床综合评价管理指南（试行）》等文件的发布[1-2]，目前全国各地各机构都在陆续开展药品临床综合评价工作。2022年6月29日国家药物和卫生技术综合评估中心发布了《心血管病药品临床综合评价技术指南》《抗肿瘤药品临床综合评价技术指南》《儿童药品临床综合评价技术指南》，强调了药品临床综合评价工作中质量控制的重要性[3]。在药品临床综合评价开展的实际工作中，保证评价过程的标准化、规范化、科学化及同质化决定了研究结果的质量，也是综合评价结果顺利转化的前提。目前，我国的药品临床综合评价工作还存在一些问题，如评价内容设计不科学，评价机构和人员资质不足，评价方法和组织流程欠规范，数据来源的真实可靠性难以保障，评价结果无法满足决策需求，评价报告规范性有待提高等[4]。因此，对药品临床综合评价项目的全过程进行质量控制，实施科学、严谨、规范的质量控制管理对药品临床综合评价工作的开展至关重要。本文从药品临床综合评价的技术角度出发，从评价内容与设计、评价方法、结果应用转化3个重要环节探讨药品临床综合评价过程中的质量控制方法，旨在促进药品临床综合评价工作的质量提升。

Δ **基金项目**　中国博士后科学基金面上资助项目（No.2022MD-713822）；中国医科大学附属盛京医院“345人才工程”项目

＊**第一作者**　讲师，博士研究生。研究方向：临床药学、药品临床综合评价。电话：024-96615-71101。E-mail：wangshu521@163.com

＃ **通信作者**　教授，主任药师，博士生导师，硕士。研究方向：临床药理学、临床药学。电话：024-96615-71101。E-mail：jianly@sj-hospital.org

1　评价内容与设计的质量控制

1.1　评价内容的质量控制

主题遴选是药品临床综合评价工作的重中之重，主题遴选的科学合理性直接关系到评价结果的可转化性。因此，评价内容的质量控制要点在于保证主题遴选应按

照标准流程进行，主要包括搜集主题、确定候选清单、召开论证会、确定遴选指标、排名确定主题等步骤。第一，搜集主题时，需注意药品临床综合评价工作的主题应以临床用药需求为导向，优先选择用量大、费用负担重、医保政策新、社会关注度高、安全性和有效性不稳定的药品品种。第二，评价工作者根据需求搜集好备选主题后，根据优选条件进行初筛，建议形成数量不多于5个候选主题的清单[5]。第三，为保证主题遴选的合理性，评价工作者应在形成候选清单后、评价工作开始前组织召开一次论证会。论证专家应包括临床医学、临床药学、循证医学、循证药学、流行病学与卫生统计学、药物经济学、卫生技术评估、卫生决策等专业人员。论证的内容即为主题遴选清单的质量控制要点，主要涉及对遴选主题进行评价的必要性、相关性及可评估性等。其中必要性是指待评价药品的使用情况对临床、疾病、经济等方面的影响；相关性是指候选主题与拟解决问题的相关程度及评估结果的转化潜能；可评估性是指该主题对开展评价的时长、证据的充分性和团队操作能力的要求。第四，评价工作者在主题遴选过程中应以前三点为基础，充分考虑论证专家的意见，针对具体的主题明确遴选指标。第五，对候选主题进行定量评分和排名以辅助决策。根据需要可采用德尔菲法等方法确定遴选指标的权重，为定量评分提供依据[6]，再根据评分进行排序，以确定最终评价的主题。

1.2 评价设计的质量控制

药品临床综合评价工作在评价开始前应制定完整的研究设计方案。评价设计的质量控制要点主要包括明确基本信息、明确背景信息、选择对照药品、确定评价维度、选择评价方法等。第一，明确基本信息是指明确潜在的利益冲突和项目的资金/资助来源及委托情况，明确评价工作者的分工及职责。第二，明确背景信息是指要围绕拟解决的临床或政策问题确定评价目的，明确疾病及干预措施的基本信息。第三，对照药品应尽可能选择具有相同适应证或药理机制的标准治疗方案（如指南推荐或临床常规使用）的药品，尽量避免选择安慰剂对照，整个过程应充分征求权威临床专家的意见。第四，要围绕药品的安全性、有效性、经济性、创新性、适宜性、可及性6个基本维度展开定性、定量综合评价工作。其中，安全性、有效性是临床用药的基本要求，因此在开展药品临床综合评价工作中，建议必须提供安全性和有效性方面的评价证据，其他评价维度可根据研究目的、药品特点、疾病特征、评价数据的可获得性等进行选择和应用，但最终得到的综合评价结果应能够解决临床决策需求[3]。第五，在文献证据充足的情况下，一般推荐首先开展基于文献资料的评价研究；若文献证据不足，可以开展真实世界研究，将文献证据与真实世界证据相结合，从而获取更可靠的评价结果[3]。此外，在评价设计中应描述评价的时间与规划，在评价过程中还应强化科研伦理管理和患者隐私保护。

2 评价方法的质量控制

目前，药品临床综合评价的证据来源主要包括文献证据及真实世界证据，根据不同的证据来源，通常采用文献证据法和真实世界研究2种方法进行评价。

2.1 文献证据法的质量控制

目前可用于药品临床综合评价的文献证据大体上分为2类：循证指南和文献研究。循证指南包括药品临床指南、药品使用规范、对于某种疾病治疗的专家共识等。文献研究包括卫生技术评估（health technology assessment，HTA）报告、系统评价/Meta分析、随机对照试验（randomized controlled trial，RCT）研究和经济学研究等。文献证据种类繁杂、数量多，是药品临床综合评价中最为关键的证据组成部分，因此文献证据的质量控制显得尤为重要。文献证据法的质量控制应从证据获取、证据提取、证据质量评价和证据运用4个方面进行。

2.1.1 文献证据获取 对于循证指南类证据，应获取最新的、权威的、有影响力的相关指南、规范和专家共识以确保证据质量。对于文献研究类证据，应根据主题遴选结果确定评价的纳入与排除标准，其中纳入标准应根据“PICOS”原则进行，即研究对象（population，P）、干预措施（intervention，I）、对照措施（comparison，C）、结局指标（outcome，O）和研究类型（study design，S）。确定完纳入和排除标准后应由2名工作人员独立进行文献检索，所检索的数据库应包括中、英文常用和权威的数据库，并应根据文献检索过程制定文献检索流程图，注明每一环节纳入与排除文献的数量及理由，以保证纳入文献的可靠性。

2.1.2 文献证据提取 证据提取者需要对文献研究结果的准确性和真实性进行判断以保证评价质量，因此其必须具备一定的临床背景和方法学知识，必要时需接受培训。证据提取者必须掌握的内容包括但不限于：数据提取的基本过程，数据提取表格内容的基本认知，熟练使用相关软件及课题中相关定义的掌握等。文献证据提取同样需要2名工作人员独立进行并将提取内容信息录入至提取表格中。对于循证指南类证据，其提取表格应包括推荐药品、发表时间、发表地区及机构、发表方法及相应证据质量、证据强度和证据级别等。对于文献研

究类证据，其提取表格应包含纳入研究的基本信息、纳入研究的PICOS以及纳入研究在方法学部分的质量评价等。

2.1.3　文献证据质量评价　针对不同的文献证据，必须运用质量评价工具对其进行质量评价，并将结果体现在评价报告中。对于不同类型的文献证据应选择国内外已有的较为成熟的质量评价工具进行评价：临床指南——《临床指南研究与评价系统Ⅱ》（AGREE Ⅱ）[7]；HTA——国际卫生技术评估机构网络（INAHTA）发布的HTA报告清单（HTA checklist）[8]；系统评价/Meta分析——AMSTAR-2量表[9]；药物经济学研究——CHEERS量表[10]；RCT——Cochrane风险偏倚评估工具[11]；病例对照研究/队列研究——Newcastle-Ottawa Scale（NOS）文献质量评价量表[12]等。

2.1.4　文献证据运用　对最后获取的文献证据结果进行运用时必须保证真实、科学和准确，不能将偏倚风险大、与评价研究不符的结果运用到各维度指标的评价中。

2.2　真实世界研究的质量控制

药品临床综合评价应充分利用真实世界数据（real-world data，RWD），通过科学的研究设计和严谨的组织实施获取可靠的RWD，采用科学的分析方法形成可靠的综合评价证据。目前，将RWD应用于临床综合评价仍处于摸索阶段，RWD大多应用于临床综合评价中的有效性、安全性维度。同时，部分真实世界研究在方案设计上存在项目资质不足、数据质量差等问题，导致真实世界证据的等级及真实世界研究的内部真实性较低。对真实世界研究的流程进行质量控制，可以提高真实世界证据的质量和等级，保证RWD的可靠性。总的来说，真实世界研究的质量控制主要从项目资质核查、数据获取的质量评估和研究数据的质量评估3个方面进行。

2.2.1　项目资质核查　为保证真实世界研究项目资质的合规性，项目计划书中应该写明项目资质核查的内容，包括项目人员相关资质与培训情况、伦理批件与组织流程3个部分。若项目计划书未提及上述3个部分，则应该补充未提及的情况与理由以供质量控制人员查阅。对项目人员资质，应该核查人员是否参与真实世界研究相关的法律法规与数据管理的培训；对伦理批件，主要核查相关数据是否已经得到患者许可、符合伦理要求且通过伦理审查；组织流程的合规性包括项目流程是否遵循相关法律法规和是否建立完整的质量管理体系[13]。

2.2.2　数据获取的质量评估　数据获取的质量评估包括对源数据的初步适用性评价与数据治理过程2个部分。源数据的初步适用性评价要保证数据可及、符合安全性要求、结局指标足够覆盖、数据具有一定完整性、样本量足够大和数据库处于活动状态且历史数据可查询。数据治理的质量评估应集中在数据提取、数据清洗和数据转化3个方面：数据提取过程中应注意数据脱落、失访等情况，在制定方案时提前制定对缺失数据的标准化处理方案，针对从不同环境下收集的数据造成的各种偏倚通过事先培训或者事后分析等进行规避；数据清洗前应制定数据异常的处理方式，避免常见的数据错误，清洗过程中删改数据应该有详细与规范的记录；数据转化过程应按照《临床数据质量管理规范》进行统一的标准化、归一化处理，以保证转化后的数据符合真实世界研究的要求。总的来说，数据治理过程的质量控制主要关注数据源合规、数据源权限合规、数据源匿名化与脱敏化处理和建立数据安全体系，以保证数据本身以及数据传输、储存过程的规范和安全等[14]。

2.2.3　研究数据的质量评估　研究数据的质量评估是将经过治理的数据进行进一步质量评估，取合格的数据用于真实世界研究和综合评价。该流程包括转化后数据质量再评价、统计分析、偏倚混杂控制3个部分。转化后数据质量再评价包括完整性、准确性、一致性和合理性评价。在完整性方面，应检查数据是否满足待研究内容所需的变量信息，单个变量的记录完整度是否满足待研究变量的最小统计效能；在准确性方面，应检查数据抽样的方式与实施过程是否能准确反映真实世界情况，调查工具的选择是否恰当等；在一致性方面，应检查数据的记录是否遵守统一的规范，不同样本中的同一变量是否遵循相同的数据定义框架等；在合理性方面，应检查记录下来的数据是否在规定的数值或者区间范围内，是否存在不合理的数据等[14]。衡量RWD的指标还包括可及性、可比性、时效性、可解释性和互联互通性等，但这些指标的质量控制方法尚待确定。

科学、规范和严谨的统计分析是保证高质量真实世界证据的基础，故应对统计方法的科学性、统计模型的合理性以及统计分析实施过程进行质量控制。数据分析方法、统计检验方法、数据离群和缺失处理等内容均应在评价报告中准确阐述。同时，应选择合适的方法对真实世界研究的选择偏倚、信息偏倚及混杂因素进行识别与控制，相关内容应在评价报告中清晰阐述，其质量控制应重点核查偏倚及混杂因素识别与控制方法及实施过程的科学性。

3 结果应用转化的质量控制

药品临床综合评价的结果是评价报告最重要的部分，也是药品临床综合评价工作的主要意义所在，因此对评价结果进行质量控制尤为关键。药品临床综合评价结果的质量控制大体上可分为2类：一类是评价结果综合分析的质量控制，另一类是评价结果转化与决策的质量控制。综合分析是指根据评价的不同维度将结果进行整合分析；转化与决策是将得到的综合分析结果进行转化形成药品推荐等级，条件允许时可将结果与实际进行结合，完成向临床药品合理使用、药品采购及相关政策制定等转化。

3.1 评价结果综合分析的质量控制

评价结果综合分析需要将评价的6个维度的结果运用德尔菲法、层次分析法或多准则决策分析法等方法或模型进行整合分析，因此有必要对上述几种方法进行质量控制。

3.1.1 德尔菲法 德尔菲法是通过匿名函询的方式征求专家们的意见，然后经过汇总分析来拟定一个综合的结果。其优点是能够做到集思广益，充分体现各位专家的观点，但该法在准确表达各位专家主观意见的同时也存在一定的局限性：专家间缺少相互交流，可能会导致研究结果主观、片面等。由于该方法主观性较强，故在其质量控制层面，一方面应注意少数人的意见不可忽略，避免专家数量过多时，产生的研究结果偏离实际；另一方面还要注意专家团队组织者的主观影响也可能对评价结果造成较大偏倚。

3.1.2 层次分析法 层次分析法是一种应用矩阵数学模型对数据进行定性与定量相结合的决策分析方法，也是一种基于数学和心理学理论分析复杂决策的结构化技术[15]。由于层次分析法的基本应用目的是在全部备选方案中选择出较优的方案，因此该方法存在着无法提供新方案的局限性[16]。该方法的质量控制需重点关注：第一，如果是为了提供解决问题的新方案，就不能用该方法进行综合分析；第二，评价的指标过多时，统计大量的数据会导致确定权重的难度加大，此时为保证评价结果的质量，建议进行敏感性分析，并将敏感性分析的结果体现在报告中，以佐证该方法得到的综合评价结果科学、可信。

3.1.3 多准则决策分析法 多准则决策分析法是一种能够帮助决策者系统地考虑多种影响因素的数学评估方法，其优势在于可显著提高评价结果的真实性、科学性和合理性[16]。但在应用该方法进行评价时会不可避免地遇到由于较大的工作量和较高的评价成本导致决策效率较低的问题[17]。因此，使用该方法进行综合评价时的质量控制要点在于分层级对证据的质量可靠性进行审核，并对各流程进行不确定性分析，以充分验证多准则决策分析的每一步操作过程都真实、可信。

3.2 评价结果转化与决策的质量控制

在药品临床综合评价的结果转化与决策的质量控制方面，应关注评价结果不可以是6个评价维度得到的结果的合并总结，而是要基于评价结果的准确性和可靠性，从临床价值、经济价值、体系价值和社会价值等维度判断药品的综合价值，得出推荐等级并提出评价结果应用的意见，进而将评价结果与临床治疗路径、临床指南修订、医保支付方式改革等相衔接，推动所得结果在药品产业规划、基本药物目录制定、药品临床合理使用、药品遴选及淘汰等方面决策中的优先应用，提高药学服务和合理用药水平。评价结果的可量化性是评判评价质量的重要指标，需经过严格的专家论证进行审核与赋权，在分值计算过程中需要有明确的赋分标准，综合评判时需要考虑疾病不同特征，从疾病诊疗现状、临床用药情况等角度有侧重性和针对性地进行证据整合[3]。同时，其质量控制还需关注推荐等级或推荐排序是否具有科学性，必要时可以邀请上级部门对质量控制方法及过程进行指导与审查。

4 结语

药品临床综合评价是药品供应保障决策的重要技术工具，其工作的进一步标准化、规范化、科学化、同质化，以及评价结果质量的进一步提升，对于保障临床基本用药的供应与规范使用，控制不合理药品的费用支出，更好地满足人民群众用药需求和国家药物政策决策需要，具有重要的推动作用。药品临床综合评价的质量控制过程需要关注研究设计的合理性、研究方法的严谨性、数据的可靠性、数据管理的规范性等，以保证药品临床综合评价的结果顺利转化。本文从技术角度介绍了药品临床综合评价质量控制的方法与流程，为其质量控制体系的构建提供了参考。目前江苏省已经出台《江苏省药品临床综合评价项目质量控制指南（试行）》[18]，其他各个省份也在陆续起草相关的质量标准，这些指南或标准的出台促进了药品临床综合评价工作质量的提升。加快质量控制体系的系统构建，完善质量控制监管平台的建设，加强评价机构和政府之间的互联互通，可以为药品临床综合评价的顺利开展及评价结果的顺利转化提供保障，更好地满足患者的用药需求及国家的药物决策需求。

参考文献

[1] 国家卫生健康委药物政策与基本药物制度司.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[EB/OL].（2021-07-28）[2022-07-08]. http://www.nhc.gov.cn/yaozs/s2908/202107/532e20800a47415d84adf3797b0f4869.shtml.

[2] 国家卫生健康委药政司.药品临床综合评价管理指南：试行[EB/OL].(2020-11-04)[2022-07-08].http://www.nhc.gov.cn/cms-search/xxgk/getManuscriptXxgk.htm?id=d11ddc32fae84121a0dfca36b015a31d.

[3] 国家药物和卫生技术综合评估中心.国家药物和卫生技术综合评估中心关于发布心血管病、抗肿瘤、儿童药品临床综合评价技术指南的通知[EB/OL].(2022-06-29)[2022-07-08]. https://mp.weixin.qq.com/s/kfelcNNn6RaqBUmWgkLMhQ.

[4] 赵锐，胡若飞，石秀园，等.我国药品临床综合评价全面质量管理体系的构建[J].中国药房，2022，33(12)：1409-1414，1429.

[5] 邱英鹏，赵琨，王晓玲，等.儿童药品临床综合评价主题的遴选方法初探[J].中国药物评价，2021，38(3)：177-182.

[6] 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.

[7] Agree Collaboration. Appraisal of guidelines for research and evaluation in Europe Ⅱ（AGREE Ⅱ）instrument[EB/OL]. [2022-07-08]. https://www.agreetrust.org/wp-content/uploads/2017/12/AGREE-II-Users-Manual-and-23-item-Instrument-2009-Update-2017.pdf.

[8] INAHTA. A checklist for health technology assessment reports[EB/OL].[2022-07-08]. http://www.inahta.org/hta-tools-resources/briefs/.

[9] 张方圆，沈傲梅，曾宪涛，等.系统评价方法学质量评价工具AMSTAR 2解读[J].中国循证心血管医学杂志，2018，10(1)：14-18.

[10] HUSEREAU D，DRUMMOND M，PETROU S，et al. Consolidated health economic evaluation reporting standards（CHEERS）：explanation and elaboration：a report of the ISPOR health economic evaluation publication guidelines good reporting practices task force[J]. Value Health，2013，16(2)：231-250.

[11] 刘括，孙殿钦，廖星，等.随机对照试验偏倚风险评估工具2.0修订版解读[J].中国循证心血管医学杂志，2019，11(3)：284-291.

[12] WELLS G，SHEA B，O'CONNELL D，et al. The Newcastle-Ottawa scale（NOS）for assessing the quality of case-control studies in meta-analyses[J]. Eur J Epidemiol，2011，25：603-605.

[13] 刘玉强，乔瑞，卓琳，等.真实世界数据在上市后药品安全性研究中的伦理风险[J].中国药物警戒，2021，18(7)：628-631.

[14] 于玥琳，卓琳，孟若谷，等.真实世界数据适用性评价方法的研究进展与前景挑战[J].中华流行病学杂志，2022，43(4)：578-585.

[15] IMPROTA G，PERRONE A，RUSSO M A，et al. Health technology assessment（HTA）of optoelectronic biosensors for oncology by analytic hierarchy process（AHP）and Likert scale[J]. BMC Med Res Methodol，2019，19(1)：140.

[16] 董名扬，王舒，营凌燕.药品临床综合评价方法的应用现状[J].中国药房，2021，32(22)：2813-2816.

[17] CAMPOS M，JIMENEZ F，SANCHEZ G，et al. A methodology based on multiple criteria decision analysis for combining antibiotics in empirical therapy[J]. Artif Intell Med，2020，102：101751.

[18] 江苏省卫生健康委办公室.关于印发江苏省药品临床综合评价项目质量控制指南（试行）的通知：苏卫办药政〔2021〕13号 [EB/OL].（2022-04-27）[2022-07-08]. http://jspchfp.jiangsu.gov.cn/art/2022/4/27/art_7335_10432743.html.

（收稿日期：2022-07-08　修回日期：2023-01-13）

（编辑：胡晓霖）