抗肺癌药品临床综合评价指标体系的构建及实证研究

林思思[1*]，陈丽萍[2]，江绮云[1]，宣建伟[2#a]，张　群[1#b]（1.南方医科大学第三附属医院药物临床试验机构办公室，广州　510630；2.中山大学药学院医药经济研究所，广州　510006）

中图分类号　R979.1　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2023）11-1313-07
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2023.11.06

摘　要　目的　构建抗肺癌药品临床综合评价指标体系，为药品遴选和临床合理用药提供依据。**方法**　遵循《药品临床综合评价管理指南（2021年版试行）》相关规定，通过文献分析法初步拟定评价指标体系框架及指标预选池，基于德尔菲法对评价指标进行筛选和修改，运用专家直接打分法及相关计算得到各个指标的权重，从而制定抗肺癌药品临床综合评价指标体系；参考《中国医疗机构药品评价与遴选快速指南》制定抗肺癌药品临床综合评价指标评分细则。使用所建临床综合评价指标体系和评分细则对抗肺癌药品帕博利珠单抗开展实证评价。**结果**　所构建的抗肺癌药品临床综合评价指标体系包括6个一级指标、15个二级指标，其中一级指标的权重分别为安全性18、有效性38、经济性15、创新性9、适宜性10、可及性10。初步构建了抗肺癌药品临床综合评价指标评分细则。实证评价结果显示，帕博利珠单抗联合化疗方案的综合评分（61分）高于单纯化疗方案（56分），前者的有效性、创新性、适宜性均优于后者，而后者的安全性、经济性均优于前者。**结论**　所构建的抗肺癌药品临床综合评价指标体系具有可推广落地性，可为临床合理用药提供参考依据。

关键词　药品临床综合评价；肺癌；抗肿瘤药物；指标体系；指标评分细则

Construction of clinical comprehensive evaluation index system of anti-lung cancer drugs and empirical study

LIN Sisi[1], CHEN Liping[2], JIANG Qiyun[1], XUAN Jianwei[2], ZHANG Qun[1]（1. Office of Drug Clinical Trial Institution, the Third Affiliated Hospital of Southern Medical University, Guangzhou 510630, China; 2. Health Economics Research Institute, School of Pharmaceutical Sciences, Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510006, China）

ABSTRACT　OBJECTIVE To construct a comprehensive evaluation index system for anti-lung cancer drugs, and to provide a basis for drug selection and rational clinical use. **METHODS** Based on the *Guidelines for the Management of Comprehensive Clinical Evaluation of Drugs* (2021 edition for trial use), a preliminary evaluation index system framework and an index preselection pool were initially formulated through literature analysis. The evaluation indices were then selected and modified by using the Delphi method. The weights of each index were determined through expert scoring and relevant calculations, thereby establishing a comprehensive evaluation index system for anti-lung cancer drugs. Referred to *Quick Guideline for Drug Evaluation and Selection in Chinese Medical Institutions*, scoring detailed rules for clinical comprehensive evaluation indexes of anti-lung cancer drugs were formulated. The constructed comprehensive evaluation index system and scoring detailed rules were applied to conduct empirical evaluation of the anti-lung cancer drug pembrolizumab. **RESULTS** The constructed comprehensive evaluation index system for anti-lung cancer drugs included 6 primary indicators and 15 secondary indicators. The weights of the primary indicators were as follows: safety (18), efficacy (38), economy (15), innovation (9), suitability (10), and accessibility (10). The scoring detailed rules for the comprehensive evaluation index system for anti-lung cancer drugs had been preliminarily established. The results of empirical evaluation showed that the comprehensive evaluation score (61 points) of pembrolizumab combined with chemotherapy regimen was higher than that of the monotherapy chemotherapy regimen (56 points). The former demonstrated superior efficacy, innovation and suitability compared to the latter, while the latter exhibited better safety and economy. **CONCLUSIONS** The constructed comprehensive evaluation index system for anti-lung cancer drugs has the potential for generalizability and practical application, providing a reference basis for rational clinical drug use.

KEYWORDS　clinical comprehensive evaluation of drugs; lung cancer; antineoplastic drugs; index system; indicator scoring detailed rules

* **第一作者**　硕士研究生。研究方向：药物经济学。E-mail：lss916cc@i.smu.edu.cn

#a **通信作者**　教授，硕士生导师，博士。研究方向：卫生政策、卫生经济学。E-mail：jwx02467@jmail.com

#b **通信作者**　副主任药师，硕士生导师，博士。研究方向：中药学、药学、医学教育与医学边缘学科。E-mail：zq1979@smu.edu.cn

药品临床综合评价重点围绕临床药品使用与供应保障体系中的关键决策要素开展，综合循证医学、临床医学和药物、卫生技术评估等多学科内容，从不同利益相关方的角度，构建多个评价维度，重点评估临床疗效和药物政策实际执行效果，助力提高药事服务质量，保障临床基本用药的供应与规范使用，控制不合理药品费用支出[1]。近来，药品临床综合评价对药品规范化使用和管理的作用日益凸显，国务院和国家卫生健康委等部门相继出台法律、规划和规范性文件，对药品临床综合评价工作提出一系列明确要求。2021年7月国家卫生健康委办公厅发布的《药品临床综合评价管理指南（2021年版试行）》（以下简称“管理指南”）为药品综合评价工作指明了研究方向和方法[2]。

在我国，肺癌不仅是发病率居首位的恶性肿瘤，同时也是病死率最高的恶性肿瘤[3]。化疗、分子靶向治疗和免疫治疗是针对晚期肺癌的有效治疗途径，但我国肺癌诊治的不规范率较高，尤其是非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer，NSCLC）的不规范诊疗比较常见[4]。目前，临床上针对肺癌的标准治疗方案对应的患者5年生存率较低，且不良事件明显[5]，但治疗费用较低且临床经验较为丰富；若采用联合用药方案，可发挥更好的抗肿瘤作用[6]，且能有效延缓患者的耐药性，但治疗费用相对较高。因此，评估抗肺癌药品的综合价值对临床合理用药具有重要意义。本研究基于目前国内外药品价值评估的经验，对抗肺癌药品的安全性、有效性、经济性、创新性、适宜性和可及性进行综合评价，旨在推进我国抗肺癌药品临床综合评价方法体系的构建，为相关决策者遴选综合价值高和患者可及、可负担的抗肺癌药品进入国家医保目录提供决策依据。

1 资料与方法

1.1 评价指标体系框架的构建

通过检索CNKI、万方数据库、Medline、Embase等数据库中关于药品价值评估的相关文献，充分考量管理指南推荐的安全性、有效性、经济性、创新性、适宜性和可及性6个维度的内容，根据肺癌的疾病特点，初步形成本研究的评价指标体系框架，共包括6个一级指标及含25个二级指标的预选池。

1.2 评价指标的筛选、修正与赋权

本研究在初步确定预选池中各二级指标后，根据德尔菲法设计并制作专家咨询问卷，邀请临床医师、临床药师、卫生技术评估及卫生管理等领域专家对问卷进行论证，以对二级指标进行进一步筛选。德尔菲法主要包括4个步骤：组建专家评审组、设计专家咨询问卷、实施专家咨询和结果统计。

1.2.1 组建专家评审组 专家评审组遵循权威性、代表性等原则，具体遴选标准为：（1）医疗卫生领域中级及以上职称；（2）本科及以上学历；（3）具有肺癌相关临床或研究经验；（4）具有10年以上相关工作经验；（5）对本研究有兴趣，愿意参与多轮专家咨询。经筛选，共有23位专家进入专家评审组，其中临床医师10位、临床药师8位、卫生技术评估及卫生管理专业人员5位。

1.2.2 设计专家咨询问卷 专家咨询问卷包括本研究介绍、专家个人信息表、抗肺癌药品临床综合评价指标体系专家咨询表、开放性问题4个部分。采用Likert 5级评分法将指标重要性分为非常重要、重要、一般、不太重要、不重要5个等级，分别赋值5、4、3、2、1分[7]。指标可行性评分与此类似。专家对指标的判断依据和熟悉程度依据Likert 5级评分法中的“判断以及影响程度”和“指标熟悉程度”两个量表判定，判断依据主要从理论分析、工作经验、同行了解和直观感受4个方面考虑。

1.2.3 实施专家咨询 专家咨询问卷以E-mail形式发放，然后以一对一线上访谈的形式进行专家咨询。在访谈过程中，访谈人员先向专家介绍本次咨询的目的、主要的咨询内容和信息收集方式。专家可以对问卷中的定量部分进行直接打分，也可以对本研究内容进行专业意见的补充和评价、二级指标释义的修改、二级指标的删除或增加。二级指标的筛选依据包括：（1）专家对指标的重要性评分；（2）专家对指标的可行性评分，以及未来实践中指标可操作化和量化的难易程度。

1.2.4 数据统计分析 采用Excel和SPSS 25.0软件进行数据录入、统计和分析。专家意见的权威程度（Cr）由专家对指标的熟悉程度（Cs）和专家的判断依据（Cα）两个因素决定：$Cr=1/2(Cs+C\alpha)$，一般认为$Cr>0.7$为可接受系数[7]。专家意见的集中程度通过指标重要性评分（$\bar{x}\pm s$）表示。专家意见的协调程度由变异系数和协调系数表示：变异系数用于衡量不同专家对同一问题看法的差异程度，数值越小越好；协调系数则主要衡量专家意见的一致性，范围为0～1，越接近于1，说明专家的协调程度越好[7]；对协调系数进行χ^2检验，若具有统计学意义（$P<0.05$），可认为专家意见具有一致性。

1.3 综合评价指标评分细则的制定

首先，本研究团队参考《中国医疗机构药品评价与遴选快速指南》中的指标评分标准，对我国关于药品临床综合评价指标量化的研究进展进行了初步调研；其次，通过系统检索抗肺癌药品相关临床证据与系统综述，了解各类抗肺癌药品在已确定的各二级指标的总体分布；最后，基于前期调研情况并结合初步构建的抗肺癌药品临床综合评价指标体系，完成抗肺癌药品临床综合评价指标评分细则。

该细则制定完成后，对专家进行线上一对一咨询，收集专家修改意见，由本研究团队对初稿内容进行讨论和修改，经专家确认无误后完成对细则量化范围及评分等级的设定，最终形成定稿。

1.4 实证评价研究

基于所构建的抗肺癌药品临床综合评价指标体系和综合评价指标评分细则，以遴选抗NSCLC药品帕博利珠单抗和化疗方案为例进行实证评价研究，对帕博利珠单抗联合化疗方案和单纯化疗方案进行综合评分。评分过程如下：通过真实世界研究、药品说明书、相关指南、临床研究和其他可得证据及实践经验等提取有关药品安全性、有效性、经济性、创新性、适宜性和可及性6个维度的关键信息，待各指标证据确认无误后，由本研究团队2名工作人员基于各二级指标证据对照综合评价指标评分细则进行综合价值打分。

2 结果

2.1 抗肺癌药品临床综合评价指标体系的初步构建

本研究设定的6个一级指标即为管理指南中的6个评价维度，包括安全性、有效性、经济性、创新性、适宜性和可及性。相关二级指标的预选池共包括25个二级指标，经收集专家意见进行筛选后，删除了药品相对安全性信息、药品疗效稳定性、相对可替代技术的增量效果、预算影响、医保目录报销情况、药品注册分类、药品价格水平7个指标。最终初步构建了抗肺癌药品的临床综合评价指标，共包括6个一级指标和18个二级指标，详见表1。

2.2 专家咨询结果

2.2.1 专家咨询结果的可靠性 本研究的问卷回收率为100%；Cr为0.9（＞0.7），说明专家的权威程度满足研究要求。在第一轮咨询中，重要性和可行性的变异系数分别为20.3%和20.8%，协调系数分别为0.324和0.424（均P＜0.05）；在第二轮咨询中，重要性和可行性的变异系数分别为14.9%和17.5%，协调系数分别为0.305和0.336（均P＜0.05）。通常认为，变异系数小于25%、协调系数大于0.2，专家意见一致性好[7]。可见，两轮专家咨询结果的协调程度均较高，结果可靠。

2.2.2 指标的筛选与权重确定 本研究团队结合专家咨询意见，将平均重要性评分或可行性评分低于3分的二级指标——“药品质量稳定性”“药品体系适宜性”“药品监管适宜性”（均为平均可行性评分低于3分）删去，将“不良事件的持续时间和可逆性”根据专家建议更改为“不良事件导致的治疗中断情况”，并根据专家意见对二级指标的释义进行了专业论证和修订，最终确定了抗肺癌药品的临床综合评价指标体系，共包括一级指标6个、二级指标15个。

本研究的一级指标权重采用专家直接打分的方式确定，一级指标权重之和为100；每个一级指标的权重为所有专家在该指标上打分的均值，分别为安全性18.33、有效性37.78、经济性15.00、创新性8.33、适宜性10.11、可及性9.33。二级指标的权重是通过计算各二级指标的重要性评分来获取各二级指标之间的相对比值，然后

表1 初步构建的抗肺癌药品临床综合评价指标及其释义

一级指标	二级指标	二级指标释义	指标来源
安全性	常见不良事件以及严重程度	抗肺癌药品常见不良事件类型，尤其关注CTCAE 3～5级不良事件	文献[2,8－12]
	不良事件的持续时间和可逆性	不良事件的发生是否影响药品继续使用、患者的耐受度、不良事件处理的难易度等	文献[13]
	药品安全信息	黑框警示、药物相互作用、禁忌证、注意事项、药物过量、特殊人群用药等	文献[2,10]
	药品质量稳定性	包含药品质量稳定性（贮藏期间及药品配制后）、批次间稳定性等	文献[2,14]
有效性	诊疗规范、权威指南推荐情况	国内外临床权威指南、我国卫生部门发布的诊疗规范推荐情况，包括循证医学证据类别、指南推荐等级；指南/诊疗规范收录数量及推荐内容的一致性	文献[2,13－18]
	标准疗效观测指标	（1）生存获益指标：OS、PFS；（2）其他指标：ORR、疾病控制率、疾病进展时间、无病生存期、反应持续时间、病理完全缓解率、停药率/换药率等	文献[2,10－16]
	生活质量或患者结局改善情况	通用量表、肿瘤生存质量调查表（QLQ系列）、其他方式测量的患者生命质量结果	文献[2,12－13,16,19]
经济性	费用比较分析	药品单价、日均治疗费用、例均治疗费用、报销后患者实际负担费用	文献[2,13,15,17,19]
	成本-效果分析	应用药物经济学评价方法获得的ICER等	文献[2,9,12－13,15,17,19]
创新性	机制创新、填补空白	药品在疾病治疗机制、作用靶点、化学结构、治疗理论方面的创新，填补现有药品在治愈或改善目标症状方面的不足之处，是否在国内或国际具有不可替代的优势等	文献[2,13－15]
	应用创新	在治疗方案（优化给药途径、改变给药剂量、减少给药次数），适用人群（特殊人群及特殊病理生理状态用药），降低药品管理、贮存转运和使用成本（如延长药品有效期、降低贮存条件、简化配制操作、降低患者用药成本）等方面存在制剂技术创新，是否对临床产生重大影响	文献[2,13－15]
	国产原研创新	为本土研发的原研药或全球首个仿制药，获得国内药品结构或制剂工艺方面的专利等，满足技术国产化的政策精神	文献[2]
适宜性	药品技术适宜性	（1）药品包装标签和说明书是否完整、清晰、易懂；（2）获批适应证个数或范围；（3）运输、贮藏条件是否苛刻，有效期长短；（4）用药后是否需要进行不良事件、血药浓度监测及不良事件发生频率监测等	文献[2,19]
	药品使用适宜性	配制和给药方案的难易程度，如药品包装和剂型适宜、药品使用剂量便于掌握、给药频次适宜	文献[2,13,16,19]
	药品体系适宜性	是否限定门诊或住院用药，药品在上下级医疗机构的衔接情况等	文献[2,12]
	药品监管适宜性	从卫生监管和医保监管两个方面进行考量：（1）卫生监管：主要考量该药品在医院是否合理应用；（2）医保监管：主要看该药品的医保限定适应证、限定报销标准，是否存在超支付范围的使用等	文献[2,12]
可及性	可获得性	（1）企业产能情况、流通机构的配送能力、医疗机构和药店的配备情况；（2）药品是否被纳入医保目录、基本药物目录、集采目录	文献[2,12－13,16,19－20]
	可负担性	药品单位疗程费用/地区人群可支配收入比值，或者总疗程费用/地区人群可支配收入比值，包括城市可负担性和农村可负担性	文献[2,12－13,16,19－20]

CTCAE：不良事件通用术语标准（Common Terminology Criteria for Adverse Events）；OS：总生存期（overall survival）；PFS：无进展生存期（progression free survival）；ORR：客观缓解率（objective response rate）；ICER：增量成本-效果比（incremental cost-effectiveness ratio）

对这些相对比值进行归一化处理，将归一化处理结果与对应的一级指标权重相乘，即可获得各二级指标的最终权重。最终确定的抗肺癌药品临床综合评价指标体系对权重进行了取整处理，详见表2。

表2　最终确定的抗肺癌药品临床综合评价指标体系

一级指标	权重	二级指标	权重
A安全性	18	A1不良事件发生率(CTCAE 3级及以上)	7
		A2不良事件导致的治疗中断情况	4
		A3药品禁忌情况	7
B有效性	38	B1诊疗规范、权威指南推荐情况	13
		B2标准疗效观测指标	13
		B3生活质量或患者结局改善情况	12
C经济性	15	C1费用比较分析	7
		C2成本-效果分析	8
D创新性	9	D1机制创新、填补空白	3
		D2应用创新	3
		D3国产原研创新	3
E适宜性	10	E1药品技术适宜性	5
		E2药品使用适宜性	5
F可及性	10	F1可获得性(保障供应角度)	5
		F2可负担性	5
合计	100		100

2.3　抗肺癌药品临床综合评价指标评分细则的确定

本研究参考《中国医疗机构药品评价与遴选快速指南》中的指标评分标准[21]，根据上述确定的抗肺癌药品临床综合评价指标体系来确定评分范围，同时结合专家的修改意见进行修改，最终确定了抗肺癌药品临床综合评价指标评分细则，详见表3。

表3　抗肺癌药品临床综合评价指标评分细则

一级指标	二级指标	评分细则
A安全性(18分)	A1不良事件发生率(7分)	□7症状轻微，治疗相关不良事件(CTCAE 3～5级)发生率≤15%
		□5症状较轻，治疗相关不良事件(CTCAE 3～5级)发生率为>15%～30%
		□3症状明显，治疗相关不良事件(CTCAE 3～5级)发生率为>30%～50%
		□1症状严重，治疗相关不良事件(CTCAE 3～5级)发生率>50%
		□0缺乏高质量研究证据，无法从已有的证据评价
	A2不良事件导致的治疗中断情况(4分)	□4无中断用药情况出现
		□3不良事件持续时间短，因不良事件导致停止用药的人群比例≤50%
		□2不良事件持续时间短，因不良事件导致停止用药的人群比例>50%
		□1不良事件持续时间长，因不良事件导致停止用药的人群比例≤50%
		□0不良事件持续时间长，因不良事件导致停止用药的人群比例>50%
	A3药品禁忌情况(可多选)(7分)	□1药品无明显相互作用，或有轻、中度药物相互作用但无需调整用药剂量
		□0药品有相互作用，禁止在同一时段使用
		□3肝、肾功能异常可用，且无需调整用药剂量
		□1.5肝、肾功能异常患者需根据生化指标调整剂量
		□0肝、肾功能异常患者禁用
		□2重要脏器功能(包括心功能、凝血功能、造血功能)异常，但无需调整用药剂量
		□1重要脏器功能(包括心功能、凝血功能、造血功能)异常，需调整用药剂量
		□0重要脏器功能(包括心功能、凝血功能、造血功能)异常患者禁用
		□1儿童可用，老人可用，孕妇/哺乳期妇女可用
		□0.5儿童可用或老人可用或孕妇/哺乳期妇女可用
		□0儿童可用，老人可用，孕妇/哺乳期妇女不可用
B有效性(38分)	B1诊疗规范、权威指南推荐情况(13分)	□13诊疗规范推荐(国家卫生行政部门)
		□13指南Ⅰ级推荐(A级证据13，B级证据11，C级证据9，其他7)
		□10指南Ⅱ级及以下推荐(A级证据10，B级证据8，C级证据6，其他4)
		□4以上均无推荐
	B2标准疗效观测指标(13分)	□13与标准治疗方案相比，患者OS或PFS延长≥12个月，HR<0.75(主要终点)
		□11与标准治疗方案相比，患者OS或PFS延长≥12个月，HR为0.75～1(主要终点)
		□9与标准治疗方案相比，患者OS或PFS延长5～<12个月，HR<0.75(主要终点)
		□7与标准治疗方案相比，患者OS或PFS延长5～<12个月，HR为0.75～1(主要终点)
		□5与标准治疗方案相比，患者OS或PFS延长2～<5个月，HR<0.75(主要终点)
		□3与标准治疗方案相比，患者OS或PFS延长2～<5个月，HR为0.75～1(主要终点)
		□1与标准治疗方案相比，单臂研究的ORR≥60%或患者的OS或PFS延长<2个月，HR<0.75(主要终点)
		□0缺乏高质量研究证据，无法从已有的证据评价
	B3生活质量或患者结局改善情况(12分)	□12与标准治疗方案相比，患者生活质量评分提高≥25.0%
		□9与标准治疗方案相比，患者生活质量评分提高16.7%～<25.0%
		□6与标准治疗方案相比，患者生活质量评分提高12.5%～<16.7%
		□3与标准治疗方案相比，患者生活质量评分提高<12.5%
C经济性(15分)	C1费用比较分析(7分)	□7与主要适应证可替代药品对比，疗程治疗费用低于25分位数
		□4与主要适应证可替代药品对比，疗程治疗费用处于25分位数和75分位数之间
		□1与主要适应证可替代药品对比，疗程治疗费用高于75分位数
	C2成本-效果分析(8分)	□8 ICER≤0.5倍人均GDP
		□6 ICER为>0.5～0.8倍人均GDP
		□4 ICER为>0.8～1.2倍人均GDP
		□2 ICER>1.2倍人均GDP
D创新性(9分)	D1机制创新、填补空白(3分)	□3机制创新，填补临床空白，无替代产品
		□1机制创新，有近似产品
		□0无机制创新，近似产品较多
	D2应用创新(剂型创新、给药方式创新、服务创新)(3分)	□3治疗方案(优化给药途径、减少给药次数)存在技术创新或简化配制，或给药操作方面存在制剂技术创新
		□0无相关应用创新
	D3国产原研创新(3分)	□3药品是国产原研创新药
		□2药品是国产首仿药
		□0药品是国产非首仿药或国外进口药
E适宜性(10分)	E1药品技术适宜性(可多选)(5分)	□2药品包装标签和说明书均完整，清晰
		□1常规贮藏及配制条件：常温或阴凉，无需避光遮光
		□0.5特殊贮藏及配制条件：需冷藏/冷冻，需避光遮光
		□2药品有效期>24个月
		□1药品有效期为12～24个月
		□0药品有效期<12个月
	E2药品使用适宜性(可多选)(5分)	□2.5给药剂量便于掌握、频次适宜、便于操作
		□2.5患者使用方便，依从性提高
F可及性(10分)	F1可获得性(5分)	供应保障：
		□2药品产能充足，能满足50%以上市场需求
		□0.5药品产能较充足，能满足30%以上市场需求
		医疗机构和药店的配备情况：
		□3药品可获得率>50%
		□2药品可获得率为30%～50%
		□1药品可获得率<30%
	F2可负担性(5分)	□5疗程治疗费用占单位人均可支配收入≤40%
		□0疗程治疗费用占单位人均可支配收入>40%

HR：风险比(hazard ratio)；GDP：国内生产总值(gross domestic product)

2.4 抗肺癌药品实证评价结果

2.4.1 安全性评价 （1）不良事件发生率：Mencoboni等[22]对晚期NSCLC患者相关的32项真实世界研究进行了Meta分析，得出免疫检查点抑制剂3～4级的总体不良事件发生率为36%～69%，而其他不同对照组（以化疗方案为主）的总体不良事件发生率为6%～40%。本研究采用偏保守的评分方式，选择该研究不良事件发生率的最大值进行评分，可知针对该项指标，作为免疫检查点抑制剂的帕博利珠单抗联合化疗方案得1分，单纯化疗方案得3分。（2）不良事件导致的治疗中断情况：KEYNOTE-189研究显示，帕博利珠单抗联合化疗组患者有40%因不良事件停止用药，大多数不良事件在2周内得到解决，表明帕博利珠单抗联合化疗方案的毒性可控，患者可长期使用；而单纯化疗组患者有30%因不良事件停止用药，其不良事件持续时间较长，最长持续了128 d[23]。因此，针对该项指标，帕博利珠单抗联合化疗方案得3分，单纯化疗方案得1分。（3）药品禁忌情况：结合药品说明书中的药物相互作用、肝肾功能异常、重要脏器功能异常、特殊人群用药等内容以及已发表的专家共识[24－26]，可得帕博利珠单抗联合化疗方案得3分，单纯化疗方案得5分。

2.4.2 有效性评价 （1）诊疗规范、权威指南推荐情况：主要参考《中国临床肿瘤学会（CSCO）非小细胞肺癌诊疗指南2022》[27]，除了化疗和抗血管新生治疗外，程序性死亡受体1/程序性死亡受体配体1抑制剂免疫治疗目前也已成为晚期非鳞/鳞状NSCLC的一线治疗，以及无驱动基因的非鳞/鳞状NSCLC的一线和二线标准治疗方案。故针对该项指标，两种方案均得13分。（2）标准疗效观测指标：Mencoboni等[22]研究发现，在真实世界中，使用免疫检查点抑制剂治疗的晚期肺癌患者的ORR、PFS、OS分别为7%～36%、2～7个月和5.8～18个月，将该研究结果结合KEYNOTE-189研究结果[23]，可知帕博利珠单抗联合化疗方案得13分，单纯化疗方案得7分。（3）生活质量或患者结局改善情况：由Paz-Ares等[28]开展的Ⅲ期临床研究报告了患者生存质量评价结果（QLQ-C30评分），可知帕博利珠单抗联用组和单纯化疗组的基线QLQ-C30 GHS/QoL评分分别为63.9、62.7分；经过18周的治疗后，两组评分分别为68.9、65.2分（P=0.006），帕博利珠单抗联用组患者的生存质量明显比单纯化疗组患者高。故针对该项指标，帕博利珠单抗联合化疗方案得12分，单纯化疗方案得9分。

2.4.3 经济性评价 （1）费用比较分析：根据药品挂网价格[29－31]，帕博利珠单抗联合化疗方案（以帕博利珠单抗+培美曲塞+卡铂为例）用于晚期NSCLC患者每疗程的费用总计39 793.20元，单纯化疗方案（以培美曲塞+卡铂为例）每疗程的费用总计3 957.20元。因此，针对该项指标，帕博利珠单抗联合化疗方案得1分，单纯化疗方案得4分。（2）成本-效果分析：Wan等[32]评估帕博利珠单抗联合化疗方案对比单纯化疗方案治疗晚期NSCLC的成本-效果，发现联合方案相对于单纯化疗方案的ICER为56 768美元/质量调整生命年，大于3倍2020年我国人均GDP[33]，表明联合方案并不具有经济性。因此，针对该项指标，帕博利珠单抗联合化疗方案得2分，单纯化疗方案得4分。

2.4.4 创新性评价 因帕博利珠单抗的创新性主要体现在机制创新上，且有近似产品，而化疗药品的创新性比较有限，因此，帕博利珠单抗联合化疗方案得1分，单纯化疗方案得0分。

2.4.5 适宜性评价 在药品技术适宜性方面，帕博利珠单抗、培美曲塞和卡铂的药品说明书内容均完整、清晰，贮藏、包装与有效期都适宜，但帕博利珠单抗相对于化疗药品的贮藏条件会更严格。在药品使用适宜性方面，一些化疗药品（如紫杉醇注射液）在使用前须常规预处理以防过敏，输液器须不含聚氯乙烯，其用法用量依据人体体表面积计算；而帕博利珠单抗的用法用量则相对固定。因此，帕博利珠单抗联合化疗方案的适宜性总分可得7分，单纯化疗方案得5分。

2.4.6 可及性评价 （1）可获得性：从现有的资料来看，帕博利珠单抗和化疗药品在医疗机构的配备率、企业产能和物流网络运输配送能力等方面均无短缺通报，可认为这些药品的可获得性较高，故两者的该指标均得5分。（2）可负担性：可负担性可通过药品单疗程的治疗费用与单位时间内家庭可支配收入的比值获得[34]。经计算，使用帕博利珠单抗联合化疗方案（帕博利珠单抗+培美曲塞+卡铂）单疗程的费用为39 793.20元，患者的可负担性为757.24%；单纯化疗方案（培美曲塞+卡铂）单疗程的费用为3 957.20元，患者的可负担性为75.30%，因此两者的该项指标均不得分。

综合上述6个维度证据所得评分，帕博利珠单抗联合化疗方案的综合评分为61分，单纯化疗方案的综合评分为56分，前者的有效性、创新性、适宜性均优于后者，而后者的安全性、经济性均优于前者（图1）。综合6个维度证据，可得帕博利珠单抗联合化疗方案的综合价值更高。

3 讨论

关于如何完善医药治理体系、优化医药资源配置和提升药物供应保障能力是目前国家较为关注的问题。本研究基于管理指南中明确的安全性、有效性、经济性、

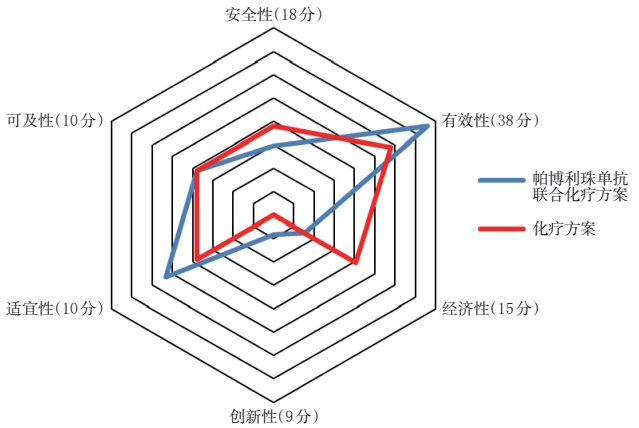


图1　抗肺癌药品临床综合评价得分的雷达图(以帕博利珠单抗为例)

创新性、适宜性和可及性6个维度开展抗肺癌药品的临床综合评价,制定了抗肺癌药品临床综合评价指标体系(包括一级指标6个、二级指标15个)和抗肺癌药品临床综合评价指标评分细则;并以帕博利珠单抗为例进行了实证评价研究,可得帕博利珠单抗联合化疗方案的综合得分为61分,单用化疗方案的综合得分为56分,从而认为帕博利珠单抗联合化疗方案相比单用化疗方案治疗NSCLC的综合价值更高。所得结果可为国家相关决策部门对抗肺癌药品进行综合价值评价和医疗机构合理用药提供方法学参考。

本研究采用的是德尔菲法,对咨询专家进行了严格筛选,专家评审组包括临床医师、临床药师、卫生技术评估人员和卫生管理人员,基本上能够满足对各指标调研的需求,能够对本研究设计的指标体系的不足之处提出修改和补充意见,显示出本指标体系具有较高的全面性和专业性。两轮专家咨询问卷的回收率均为100%,说明专家参与本研究的积极性较高;且变异系数和协调系数均在可接受范围内,表明专家的意见比较一致,协调程度较高。

本研究的不足之处为:安全性和有效性下的二级指标"不良事件发生率""标准疗效观测指标"的证据均源自文献中真实世界研究数据,虽本研究团队选用的是文献中证据等级较高的数据,但研究中的目标人群非中国人群,所得结果可能与中国人群的真实数据有所差异,导致结果偏倚;且因资源有限,未能对这部分证据的适用性进行充分评估。另外,其他二级指标如"不良事件导致的治疗中断情况""生活质量或患者结局改善情况"等的证据均可根据真实世界研究收集,但基于目前相关研究较少,因此本研究团队对这部分指标的证据采用的是临床研究证据进行评分。这部分基于真实世界研究的实证评价工作没有选择在我国定点医院开展,也是本研究未来需要进一步完善的工作。

尽管存在上述局限性,但本研究的结果仍有较高的参考性和推广落地性。目前,我国关于药品临床综合评价仍没有相关的标准操作流程,本研究所构建的抗肺癌药品临床综合评价指标体系和基于真实世界证据的实证评价工作可为医疗机构药品的临床综合评价提供参考。期待后续能够在我国定点医院开展类似综合评价的研究,为院内药品准入和临床合理用药提供更科学合理的参考依据。

参考文献

[1] 国家卫生健康委办公厅. 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[J]. 中华人民共和国国家卫生健康委员会公报,2021(7):21-28.

[2] 国家卫生健康委. 药品临床综合评价管理指南:2021年版试行[S/OL]. (2021-07-28)[2022-10-20]. http://www.nhc.gov.cn/yaozs/s2908/202107/532e20800a47415d84adf3797b0f4869.shtml.

[3] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.

[4] 郭丽娟. 非小细胞肺癌规范化诊疗及现况分析[D]. 海口:海南医学院,2018.

[5] GETTINGER S, HORN L, JACKMAN D, et al. Five-year follow-up of nivolumab in previously treated advanced non-small-cell lung cancer: results from the CA209-003 study[J]. J Clin Oncol, 2018, 36(17): 1675-1684.

[6] HERBST R S, ONN A, SANDLER A. Angiogenesis and lung cancer: prognostic and therapeutic implications[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(14): 3243-3256.

[7] 肖熠. 贵州省基本医疗保险药品价值评价体系构建及应用研究[D]. 贵阳:贵州医科大学,2021.

[8] 国家药品监督管理局. 关于印发化学药品和生物制品说明书规范细则的通知[EB/OL]. (2006-05-10)[2022-10-20]. https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20060510010101566.html.

[9] ICER. 2020-2023 ICER value assessment framework[EB/OL]. (2020-01-31)[2022-10-20]. https://icer.org/wp-content/uploads/2020/10/ICER_2020_2023_VAF_102220.pdf.

[10] CHERNY N I, DAFNI U, BOGAERTS J, et al. ESMO-magnitude of clinical benefit scale version 1.1[J]. Ann Oncol, 2017, 28(10): 2340-2366.

[11] CHERNY N I, DE VRIES E G E, DAFNI U, et al. Comparative assessment of clinical benefit using the ESMO-magnitude of clinical benefit scale version 1.1 and the ASCO value framework net health benefit score[J]. J Clin

Oncol，2019，37(4)：336-349.
[12] LAKDAWALLA D N，DOSHI J A，GARRISON L P Jr，et al. Defining elements of value in health care：a health economics approach：an ISPOR special task force report [J]. Value Health，2018，21(2)：131-139.
[13] 肖熠，伍红艳，李梦楠，等. 德尔菲法在贵州省基本医疗保险药品价值评价指标体系构建中的应用[J]. 中国初级卫生保健，2021，35(6)：17-20，24.
[14] 林威，赵振东，杨志广，等. 药品价值评估指标体系的建立[J]. 中国药房，2013，24(1)：7-10.
[15] 夏聪. 上市后药品价值评价指标体系的构建及应用研究[D]. 广州：南方医科大学，2018.
[16] 刘炳林，薛斐然. 药物临床价值评估的主要考虑因素及问题[J]. 中国新药杂志，2017，26(5)：504-508.
[17] 许军，夏聪，向前，等. 基于药品价值的定价机制研究进展[J]. 中国卫生经济，2016，35(10)：54-58.
[18] 罗晓，史丽敏，王汝龙. 药物临床价值评价[J]. 药品评价，2010，7(4)：20-24.
[19] 孔凡心，马爱霞，李洪超，等. 公共决策视野下药品临床综合价值的界定、测量与评价[J]. 中国药房，2020，31(5)：539-544.
[20] RAJU P K S. WHO/HAI methodology for measuring medicine prices，availability and affordability，and price components[M]//Medicine Price Surveys，Analyses and Comparisons. Amsterdam：Elsevier，2019：209-228.
[21] 赵志刚，董占军，刘建平. 中国医疗机构药品评价与遴选快速指南[J]. 医药导报，2020，39(11)：1457-1465.
[22] MENCOBONI M，CEPPI M，BRUZZONE M，et al. Effectiveness and safety of immune checkpoint inhibitors for patients with advanced non small-cell lung cancer in real-world：review and meta-analysis[J]. Cancers，2021，13(6)：1388.
[23] GARON E B，AERTS J，KIM J S，et al. Safety of pemetrexed plus platinum in combination with pembrolizumab for metastatic nonsquamous non-small cell lung cancer：a post hoc analysis of KEYNOTE-189[J]. Lung Cancer，2021，155：53-60.
[24] 药智网. 帕博利珠单抗注射液说明书[EB/OL].(2021-11-17)[2022-10-22]. https://zy.yaozh.com/instruct/sms2022-0228/65.pdf.
[25] 药智网. 注射用培美曲塞二钠说明书[EB/OL].(2021-11-17)[2022-10-22]. https://zy.yaozh.com/instruct/sms2022-0228/85.pdf.
[26] 段建春，李梦侠，刘秀峰，等. 免疫检查点抑制剂特殊人群应用专家共识[J]. 临床肿瘤学杂志，2022，27(5)：442-454.
[27] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)非小细胞肺癌诊疗指南2022[M]. 北京：人民卫生出版社，2022：26-28.
[28] PAZ-ARES L，LUFT A，VICENTE D，et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med，2018，379(21)：2040-2051.
[29] 药智网. 帕博利珠单抗中标价[EB/OL].(2021-10-09)[2022-10-22]. https://db.yaozh.com/yaopinzhongbiao/bJWabGloamZplWRilJaUnA==.html.
[30] 药智网. 培美曲塞中标价[EB/OL].(2022-04-21)[2022-10-22]. https://db.yaozh.com/yaopinzhongbiao/bJeZaGhjZWRllWRilJaXnA==.html.
[31] 药智网. 卡铂中标价[EB/OL].(2022-08-16)[2022-10-22]. https://db.yaozh.com/yaopinzhongbiao/bJWabGpjbGNklWRilJaXlg==.html.
[32] WAN N，ZHANG T T，HUA S H，et al. Cost-effectiveness analysis of pembrolizumab plus chemotherapy with PD-L1 test for the first-line treatment of NSCLC[J]. Cancer Med，2020，9(5)：1683-1693.
[33] 国家统计局. 中华人民共和国2020年国民经济和社会发展统计公报[EB/OL].(2021-02-28)[2022-10-22]. http://www.gov.cn/xinwen/2021-02/28/content_5589283.htm.
[34] 国家统计局. 2021年居民收入和消费支出情况[EB/OL].(2021-11-17)[2022-10-22]. www.stats.gov.cn/sj/zxfb/202302/t20230203_1901342.html.

（收稿日期：2022-11-07　修回日期：2023-05-23）
（编辑：胡晓霖）