

国内外抗肿瘤药物临床价值评估体系比较[△]

郎驿天^{1*}, 柴青青¹, 廖雅慧¹, 刘晓琰^{1#}, 胡元佳^{2#} (1. 上海交通大学医学院附属第九人民医院黄浦分院药剂科, 上海 200011; 2. 澳门大学中华医药研究院中药质量研究国家重点实验室, 澳门 999078)

中图分类号 R979.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2022)11-1287-08

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2022.11.02



摘要 目的 介绍国内外主要的抗肿瘤药物临床价值评估体系,为我国以临床价值为导向的抗肿瘤药物研发指导原则的不断完善提供参考。方法 查阅国外抗肿瘤药物价值评估体系的相关资料和国内抗肿瘤药物研发和管理政策,对其维度、视角、目标受众、应用范围、优缺点等进行梳理与对比分析,提出完善我国抗肿瘤药物临床价值评估体系的建议。结果与结论 7个国外价值评估体系(美国临床肿瘤学会价值框架、欧洲临床肿瘤学学会临床效益量表、美国临床和经济评估研究所价值评估框架等)各有特点,在不同的设定下有其独特的优势;几种价值评估体系因侧重的研究视角和受众群体不同,评判价值的标准存在一定程度的差异。而价值维度在不断地顺应科学价值和社会需求动态变化,不仅包括安全性、有效性和经济性,还包括创新性、公平性、生命质量等多个高价值属性;部分评估体系在展现形式以及评估模式上采用了比较方便且顺应信息时代趋势的价值评估工具,促进了医患共享决策。我国可以综合国外价值评估体系的特点并结合我国抗肿瘤药物研发和应用现状,对药品的有效性、安全性、生命质量、研发成本以及定价进行综合考虑,使其定位合理,真正从药品研发、临床应用以及药品可及性和公平性等角度解决患者需求。

关键词 抗肿瘤药物;临床价值;价值评估体系

Comparison of evaluation system for clinical value of antineoplastic agents at home and abroad

LANG Yitian¹, CHAI Qingqing¹, LIAO Yahui¹, LIU Xiaoyan¹, HU Yuanjia² (1. Dept. of Pharmacy, Huangpu Branch, Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200011, China; 2. State Key Laboratory of Quality Research in Chinese Medicine, University of Macau, Macau 999078, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To introduce the evaluation system for clinical value of antineoplastic agents at home and abroad, and to provide reference for continuous improvement of clinical value-oriented antineoplastic agents development and research guideline in China. **METHODS** The suggestions were put forward to improve the evaluation system for clinical value of antineoplastic agents in China by consulting the relevant data of evaluation system for clinical value of antineoplastic agents at home and abroad and domestic antineoplastic agents R&D and management policies, sort outing and analyzing comparatively their dimensions, perspectives, target audiences, application scope, advantages and disadvantages. **RESULTS & CONCLUSIONS** Seven foreign value evaluation systems (value assessment framework of American Society of Clinical Oncology, clinical benefit scale of European Society of Clinical Oncology, value evaluation framework of American Institute of Clinical and Economic Evaluation, etc.) had their own characteristics and unique advantages under different settings; several value evaluation systems differed in the criteria for defining value, depending on the perspective and population they focus on. The value dimensions were constantly changing dynamically in response to scientific values and social needs, including not only safety, efficacy and cost-effectiveness, but also innovation, fairness, quality of life attributes. Some evaluation systems adopted value assessment tools that followed the trend of the information age in the presentation form and assessment mode, which promoted shared decision-making between doctors and patients. Combining the characteristics of foreign value evaluation system and the current situation of development and application of antineoplastic agents in China, we can have a deeper understanding of drug efficacy, safety, quality of life, research

[△] 基金项目:吴阶平医学基金会临床科研专项(No.320.6750.2021-10-28)

* 药师,硕士。研究方向:循证药学、药物经济学、医药政策。电话:021-23308787。E-mail:etonla@163.com

#a 通信作者:主任药师,博士。研究方向:临床药学。E-mail:liuxiaoyanrj@sjtu.edu.cn

#b 通信作者:副教授,博士。研究方向:医药市场分析、医药知识与创新管理。E-mail:yuanjiahu@um.edu.mo

and development cost and pricing in the future. Antineoplastic agents will have a more reasonable position to solve the unmet needs of patients from the perspectives of drug research and development, clinical application, drug accessibility and fairness.

KEYWORDS antineoplastic agents; clinical value; value evaluation system

据世界卫生组织统计,2020年全球新发癌症例数约为1 929万,死亡病例数为996万,癌症成为仅次于心血管系统疾病的全球第2大致死性疾病;中国作为世界人口大国,2020年因癌症而病死的患者达到300万人,占全球总例数的30%,位居全球第1位^[1]。然而,癌症对人类的影响不仅限于死亡,对患者的生命质量也造成了极大的威胁。世界卫生组织用伤残调整生命年(disability-adjusted life year, DALY)来定义因健康的乏善状态而损失的1个“健康年”,用以反映疾病负担程度。在我国,每10万人口中就存在平均3 420.86个DALYs,患者的生存质量因癌症困扰而明显降低^[2]。因此,自21世纪以来抗肿瘤药物的研发成为了全球热点,每年都会出现很多针对肿瘤发生发展机制而研制的抗肿瘤药,给癌症患者带来了希望。

但是,抗肿瘤药物研发成本高昂,且验证周期长,所以上市后定价也会相应较高,很多抢占首创新药(first-in-class)的医药企业收获了市场的红利。巨大的利润驱使着各大医药公司争先效仿,很多“me-too”“me-better”的抗肿瘤药品争相出现,给患者的治疗提供了多种选择。据2020年度药品评审报告显示,国家药品监督管理局药品审评中心(Center for Drug Evaluation, CDE)审评通过批准的创新药研究(Investigational New Drug, IND)申请的694件1类创新化学药中,抗肿瘤药物获批355件,占全部创新药临床试验批准数量的51.15%;而CDE审评通过批准的生物制品IND的500件申请中,抗肿瘤药有294件,占全部批准数量的58.8%^[3]。虽然我国抗肿瘤药物研发数量占IND的比例非常高,但这些抗肿瘤药物中的“first-in-class”类数量不如“me-too”类。据相关研究统计,截至2020年1月,中国共有821种抗肿瘤候选药物,其中包括404种“me-too”类和359种“first-in-class”类药物;而在“me-too”类药物开发,仅CD19靶点药物就达到56种,在“me-too”类中占比13.86%^[4]。以模仿为基础的创新可能会降低新治疗机制药物研发的创新动力;而且随着药品数量和种类的增多以及医疗技术的不断发展,患者对治疗的体验有了更高的要求,而为追求速度抢占市场而研发出的药品可能无法满足患者需求和临床要求。为了药品研发市场的平衡发展和公众健康公平性的提高,2021年11月,CDE发布了《以临床价值为导向的抗肿瘤药物临床研发指导原则》^[5],目的是落实以临床价值为导向、以患者需求为核心的研发理念,促进抗肿瘤药科学有序开发。“临床价值”值得研究者深刻研究和关注。世界范围内很多国家已经对抗肿瘤药物的临床价值进行了积极探索,先后形成了一些价值评估体系,以评价

药物的综合价值。本文基于相关文献和政策研究,对国内外现有的常用抗肿瘤药物价值评估体系或政策进行简介、分析和总结,以期为我国以临床价值为导向的抗肿瘤药物研发指导原则的不断完善提供参考。

1 国外药物价值评估体系简介

为了更好地监管药物的研发和定价是否与其临床价值相匹配,美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)、欧洲临床肿瘤学学会(European Society for Medical Oncology, ESMO)、美国临床和经济评估研究所(the Institute for Clinical and Economic Review, ICER)、英国国家卫生与服务优化研究院(National Institute for Health and Care Excellence, NICE)、德国卫生保健质量与效益研究所(the Institute for Quality and Efficiency in Health Care, IQWiG)、美国国家综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)等组织纷纷建立了药品价值评估体系。

1.1 ASCO价值框架

为了评估新型抗肿瘤药物的临床价值与价格的相符性,ASCO建立了癌症治疗价值工作组,并于2015年发布了第1个概念性的ASCO价值框架(ASCO-Value Framework, ASCO-VF)^[6],于2016年进一步补充更新^[7]。该框架旨在为医生与患者就评估抗肿瘤药物的价值以及共同决策提供参考。该框架分为2个版本:一个是辅助治疗框架(ASCO v1),用于评估可手术治疗的肿瘤,另一个是晚期肿瘤框架(ASCO v2)。这2个版本的评估框架均包括5个模块:临床获益(clinical benefit)、毒性(toxicity)、附加分项(bonus points)、净健康获益(net health benefit, NHB)以及成本(cost),涵盖了有效性、安全性、经济性和生命质量等多个维度。一般可以将高质量的临床试验结果与对应版本的框架相匹配,每个模块可以根据临床试验的情况得到相应的分值,前3个模块加和后即得到NHB分值。临床获益模块纳入评分系统的主要结局指标包括死亡风险比(hazard ratio, HR)、中位总生存期(overall survival, OS)、疾病进展HR、中位无进展生存期(progression-free survival, PFS)或中位临床缓解率(response rate, RR)。各指标有赋分权重,如死亡HR和中位OS在临床获益模块中最重要,在临床试验中均作为首选的疗效结局指标,赋分权重为1;若未报道这2个指标,则评估疾病的进展HR和中位PFS,这2个指标赋分权重为0.8;而中位RR赋分权重最低,为0.7。毒性评估模块是根据新疗法与对照疗法在患者之间发生不良反应/事件的频度与严重程度进行赋分,分值为0.5~2分。对比2种疗法的毒性作用总分值的百分比差值,并与权重分(20分)相乘即为毒性模块的总分,该模块设定

得分范围为-20~20分。如果新疗法毒性小于对照疗法,则表明患者可以从新疗法中得到安全性获益,应在毒性评估模块赋予正数分值;反之,则在该模块赋予负数分值。ASCO价值框架还有一个相对重要的模块就是成本模块,根据药品采购成本和患者直接成本估算经济负担。除此之外,为了更多地了解药品价值以及其对患者生命质量的改善状况,ASCO价值框架设置了附加分项,可以从生存曲线尾部数据改善、症状改善、生活质量改善和无治疗间期改善4个方面获得附加分值。不过该框架未纳入临床试验中的患者报告结局信息(patient-reported outcomes, PRO),ASCO也在新版评估框架中说明缺少PRO是一个不足之处,这主要与很多临床试验缺少此类设计或缺乏此类数据有关。

1.2 ESMO临床效益量表

新的治疗策略的价值取决于其临床效益与其成本相平衡的程度,基于此,ESMO于2015年发布了第1个评估治疗方案临床效益的量表(ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale, ESMO-MCBS)v1.0^[8],该工具可对设计良好的Ⅲ期临床试验的结果数据,运用合理、结构式、一致的方法对新治疗方案可预期的益处大小进行排名,用分值反映其临床价值的高低。该工具于2017年补充了10项修正^[9],并增加了对单臂研究进行评分的内容。

该量表总共包含3个表:第1个表用于评估辅助治疗或者可以治愈的类型,评分分为3个等级——A、B、C,A为最高等级,代表其临床获益最高;第2个表用于评估不可治愈的类型,该部分根据主要终点指标的不同分为a、b、c 3个子表——2a子表适用于主要终点指标为OS的临床试验,2b子表适用于主要终点指标为PFS的临床试验,2c子表适用于主要终点指标为非OS及非PFS的临床试验;第3个表用于罕见病的单臂研究,其主要终点指标为PFS或者ORR。第1个表根据疗效、降低毒性、提升生命质量和降低治疗成本等维度来评估综合价值,并与第2、3个表有所区别,第1个表不包含对降低治疗成本维度进行评价的设定。2a子表评分分为5个水平,5分最高、1分最低;2b、2c子表以及第3个表均等分为4个水平,4分最高、1分最低。对于可治愈的类型,ESMO推荐评分为A和B等级的方案;对于不可治愈的类型,推荐评分为4~5分水平的方案。

ESMO将ESMO-MCBS应用于118个比较性研究(包括肺癌、乳腺癌、前列腺癌、肾细胞癌等10个肿瘤类型)进行检验,提供了一种客观且具有可重复性的结果^[9]。该量表从临床疗效(OS、PFS、RR)、毒性和生活质量3个维度进行评估,可以帮助临床医生对新治疗方案进行评估,以确定该方案是否具有价值。除此之外,ESMO

还在其官网发布了记分卡(ESMO-MCBS Scorecard),目前该卡片收录了296种情况,可以按照药品种类、瘤种、ESMO-MCBS评分等方式筛选出ESMO已经评估出的治疗方案和分数,其数据来源相对透明,可以帮助临床医生、支付者以及决策者快速了解治疗方案的价值等级^[10]。

1.3 ICER价值评估框架

ICER是一个以评估药品或医疗服务的临床和经济价值为重心的非营利组织。为了更好地对药品的临床和经济成本展开价值评估,ICER于2015年制定了一套规范且透明的价值评估框架(ICER Value Assessment Framework, ICER-VAF)^[11],目的是为所有患者提供可持续的“高价值”医疗服务。该框架广泛吸取公众组织和个人的观点,以期在尊重、透明、包容和客观的基础上不断更新完善,并于2020年进行了1次更新修订。2020年版框架更加强调使用真实世界的证据,旨在构建一个“公平定价、公平准入和未来创新”的平台。该框架主要从长期性价比和短期可负担性2个方面进行评估。长期性价比是ICER价值评估框架的重要部分,包括药品的比较临床效果(comparative clinical effectiveness)、增量成本-效果(incremental cost-effectiveness)、其他效益与风险(other benefits or disadvantages)及背景因素(contextual considerations)。这部分内容与药物经济学评估联系紧密,例如成本-效用分析法一般需要有比较临床效果的证据,而增量成本-效果是成本-效果分析常用的分析方法,此外还包含质量调整生命年(quality-adjusted life year, QALY)和获得生命年(life year gained, LYG)等,均属于药物经济学范畴。而其他效益与风险主要与干预方案对患者返岗工作、家庭或看护人员、公共卫生和其他医疗系统、社会方面的影响有关。而短期可负担性这一部分,主要是通过预算影响分析的方法评价新引入的干预方法或药品对医保卫生支出的短期潜在影响,这可以为医保决策者提供客观的评估参考,结果可用于判断新药或干预方法的定价是否与其长期价值相匹配,并在不取代其他“高价值”医疗服务的情况下,不断获得可持续发展的机会。无论是长期性价比还是短期可负担性,该框架均将分析结果与美国社会群体的最大支付意愿阈值进行衡量,并提供了干预方法在每QALY或每LYG分别为50 000、100 000、150 000、200 000美元时的评估结果以供参考^[11]。

ICER价值评估框架的评估流程分为选择评估主题和范围、证据评估以及证据审议3个阶段。该框架对临床效果评估开发了证据等级矩阵,通过对纳入的证据进行合成,并在证据可信度与净健康效益2个维度综合匹

配,可以得到A、B+、B、C++、C+、C、C-、D、P/I、I总计10个证据等级,以便决策者进一步衡量。由于证据是不断更新的,ICER提出“12个月报告检查法(12-month report check-up, 12-MRCU)”和“24个月真实世界证据更新法(24-month real-world evidence update pilot, 24-MWEUP)”。12-MRCU即在评估工作完成后1年内,若利益相关者提供需要更新的证据,则评估新证据对证据报告结论的影响。24-MWEUP作为2020年更新的一部分,目的是通过补充新的真实世界证据让利益相关者更多地了解美国FDA加速审批的药品证据。

1.4 NCCN证据模块

NCCN作为一个由31个癌症中心组成的联盟,旨在为医疗机构与患者提供抗肿瘤相关信息,帮助他们了解与治疗相关的循证证据,并做出知情选择。NCCN于2016年开发了NCCN证据模块(NCCN-evidence blocks, NCCN-EB)^[12],这个工具对药品价值的评估基于5个维度,包括有效性、安全性、证据质量、证据一致性以及可负担性。每个维度分为1~5分,形成5×5矩阵的评分模块。NCCN-EB可以通过简单、直观的图形帮助应用者理解治疗方案的综合价值,整体价值越高,模块空白方格越少。目前,NCCN指南中已经纳入了治疗方案的NCCN-EB,可以帮助临床医生和患者快速了解各方案在不同维度的优劣势,选择最适合患者的方案,从而实现医患共享决策。

NCCN-EB纳入了经济负担的版块,其计算规则不仅包括治疗药物的成本,还包括治疗药物以外整体的医疗负担。这种经济负担评估模式比较符合临床实际情况,具有一定的科学性。不过NCCN-EB的评估详细规则和过程并非完全透明,而是在NCCN指南中直接展现评估完成的证据模块,虽方便快速进行选择,但是缺少研究者、临床医生参与的过程,可重复性难以评价。

1.5 NICE药品价值评估框架

NICE是最早开展卫生技术评估的机构之一^[13],而评估药品价值是NICE的重要任务。NICE通过将新药与英国国家卫生服务体系(National Health Service)纳入的药品进行比较,从疗效、成本-效果比的角度进行分析,以便确定该新药是否具有更高的性价比^[14]。NICE的药品价值评估框架(NICE-Value Assessment Framework, NICE-VAF)主要由2个药品价值评估相关技术文件构成,2个技术文件不断完善,互为补充^[15-16]。其对药品价值的评估从2个维度展开,一是科学价值,二是社会价值。科学价值是通过将临床证据(如干预性研究或观察性研究、Meta分析或网状Meta分析结果)和卫生经济学证据(成本-效果分析结果)相结合以进一步确定药物的

临床价值。而社会价值则需要从医学伦理、公众意愿以及社会经济背景等因素考虑。NICE通过公开征求意见和公众调查,将疾病负担(burden of illness, BoI)和广泛社会效益(wider social benefit, WSB)纳入社会价值的维度中,目的是对药物的科学价值赋予社会属性,并得出最接近真实药品价值的评估结果。

NICE-VAF适用范围不局限于肿瘤疾病,还包括其他疾病。特别是在对成本-效果进行评估时,NICE采用统一标准,推荐使用欧洲多维健康量表(EuroQoL Five Dimensions 3-level, EQ-5D-3L)对QALY进行估算。QALY是一个统一的健康获益指标,可以极大地促进新药品与现有药品在效果维度的比较,解决了不同适应证之间难以衡量价值的难题,为医疗资源的公平公正分配提供了科学依据。同时,NICE还考虑到很多适应证的BoI很严重或者WSB很明显(特别是用于姑息治疗的药品),这时会对这类药品的QALY赋予额外权重,使之调整至与真实情境更吻合的值,体现了NICE对社会价值的考量。不过也有研究者认为引入了额外的权重(如针对终末期延长生命药品引入的额外权重)会使QALY阈值带来的健康效益失衡,造成截断式界限,对公平性造成影响^[17]。

1.6 IQWiG药品价值评估框架

IQWiG作为非营利的卫生技术评估机构,隶属于德国医疗保健主要决策机构联邦联合委员会。IQWiG于2021年8月发布了最新版的一般方法(General Methods, GM)6.1版,目前只有德文版,相比于2020年10月发布的GM 6.0版有一些更新^[18]。该GM主要介绍了德国药品价值评估框架,主要包括临床效益评估和卫生经济学评估2个部分。临床效益评估包含3个步骤:首先对附加效益(added benefit)进行定性评估,这里的附加效益是指与其他干预措施相比具有更高效益(greater benefit);如果定性评估结果可靠性符合要求,则继续对附加效益进行定量评估;最后将定性和定量评估结果进行整合。附加效益定性评估是对收集到的证据(如随机对照试验设计、研究数量、异质性等)进行可靠性分析,分为4个等级,分别是证据(proof)、指示(indication)、线索(hint)以及不明确,可靠性依次降低,且至少达到线索等级才可进行定量评估。定量评估是对结局事件的附加效益进行量化评估:结局事件包括死亡事件、严重症状及不良反应、健康相关生命质量、非严重症状及不良反应;量化程度分为6个水平——重大(major)、可观(considerable)、微量(minor)和难以量化(non-quantifiable)为IQWiG对药品的正面肯定评价,而无附加效益(no-added benefit proven)和效益减少(less benefit)为负面消极评价。卫生

经济学评估部分是通过核算效益(如 QALY、DALY 等)、成本(如直接成本、间接成本、转移支付成本、无形成本等),并构建效率边界框架(该效率边界框架的横坐标为净成本,纵坐标为健康产出),再通过效率边界图判断所评估的干预措施的性价比,最终的评估可以服务于药品价格谈判。

1.7 交互式价格计算工具 Drug Abacus

Drug Abacus 是纪念斯隆凯特林癌症中心(Memorial Sloan Kettering Cancer Center)为解决药品价值问题所开发的一个交互式抗肿瘤药物价格计算工具^[19],通过衡量药物对患者生命年的延长以及安全性等属性进行价格估算。同时,除生存获益外,该工具还包含创新性、研发成本、罕见病用药、是否降低公共健康负担以及药品需求程度和预后情况等诸多因素的多维度考量,其对每个维度都赋予一定的权重,最终能够得到一个建议价格。该工具对生存获益情况设定了基准价格,并根据其额外延长的生命年进行价格调整。至于副作用,该工具

可以根据副作用的程度对疗效估算的定价进行 0~30% 的折损,最后可以根据额外的 6 个因素对药品价格进行适当提升,最高可以提升至 3 倍。虽然该工具仅提供了考量的维度,计算过程不透明,然而该工具将研发成本和是否为罕见病治疗药物 2 个容易被忽视的因素纳入其中,这是一个创新举措。目前该工具已经纳入了 52 种抗肿瘤药物,未来可能会有更新的抗肿瘤药物加入其中,为药品定价是否合理提供参考。

2 不同抗肿瘤药物临床价值评估体系的比较

欧美等发达国家抗肿瘤药评价框架起步较早,评估体系较为成熟。根据各个组织的研究视角以及目标受众人群的差异,每个评估体系侧重的维度有所区别,虽然并非从研发角度指导药品研发公司树立价值取向,但可以为我国研发指导原则在不同维度的完善提供参考。表 1 总结了国外抗肿瘤药物临床价值评估体系的特点,以便清晰直观地了解不同价值框架的“临床价值”的异同点。

表 1 国外抗肿瘤药物临床价值评估体系的基本特征

价值框架	国家	维度	视角	目标受众	透明度	药品应用范围	可重复性	医患共享决策程度	优点	不足
ASCO-VF	美国	临床获益、毒性、成本、生命质量	ASCO 专家团队、临床医生、科学家、患者权益倡导团体、个人保健提供者、制药公司成员	临床医生、患者	较高	抗肿瘤药	是	高	医患共同参与, NHB 分值以及附加分项, 能充分反映药物临床价值	成本部分引入采购成本和患者直接费用, 只有数值, 没有参考标准以及评分规则, 很难对药品价值的经济性进行判断。数据来源局限于随机对照试验, 应增加如真实世界数据、高质量的荟萃分析等更多证据来源
ESMO-MCBS	多国	临床疗效、毒性、生活质量	ESMO 执行董事会、ESMO 成员、生物统计学家团队和一系列特邀专家	支付者、决策者	较高	抗肿瘤药	是	高	评估维度全面, 并且可以通过记分卡快速了解已评估的 296 种治疗方案的价值, 该量表不断迭代更新	很多实际疗效很好的药物得到的评分很低; 量表设置取值的统计学原理不完全科学
ICER-VAF	美国	长期性价比(临床效果、成本-效果)和短期可负担性(预算影响)	ICER 专家团队、医疗保健提供者	决策者	较高	不限	否	低	证据来源多样化, 阶段性更新证据, 通过证据等级矩阵评估价值水平, 有严格且透明的评估过程	在证据等级矩阵中引入了概念性置信区间, 过于主观, 不能清晰反映净效益
NCCN-EB	多国	有效性、安全性、证据质量、证据一致性以及可负担性	NCCN 专家团队	患者、临床医生	较低	抗肿瘤药	否	高	5×5 矩阵, 直观易理解	评估过程和评估标准不透明
NICE-VAF	英国	科学价值和社会价值	国家卫生服务体系	决策者	较高	不限	否	低	疗效采用可以跨疾病的统一指标, 如 QALY; 将社会价值、疾病负担、健康公平性以及终末期治疗药物赋予权重, 以平衡这些药物的实际价值	终末期疾病、差异化贴现率均采用了截断式界限, 影响公平性; 此外 NICE 对技术创新属性的界定不完全清晰
IQWiG-GM	德国	附加效益、健康相关生命质量、严重不良反应、成本	国家卫生服务体系	决策者	较高	不限	否	低	定性评价与定量评价相结合的评估模式; 等级评估围绕附加效益展开; 卫生经济学评估采用效率边界分析	IQWiG 作为联邦联合委员会的卫生技术评估委托机构, 对于效益评估报告的结论经常存在差别, 可能与 IQWiG 采用的阈值概念有别于联邦联合委员会有关; 也可能与比较效益的正面因素和负面因素的权衡而不能完成量化有关
Drug Abacus	美国	生存获益、安全性、创新性、研发成本、罕见病用药、公共健康负担、药品需求程度和预后情况	通用视角(依使用者对不同维度的权重而定)	卫生保健决策者、医药公司、临床医生、患者	较低	抗肿瘤药	是	低	纳入的维度比较全面, 工具依使用人的偏好会得出不同视角的建议指导定价	该工具收录的药物种类有限; 对于安全性维度只对 3~5 级的严重不良反应进行评估; 计算过程不透明; 建议价格只是对选择的药物的建议价格, 而不是治疗方案的总建议价格, 对于高效价的药物存在不平衡现象

作为比较权威的肿瘤组织,ESMO在2019年年会报告中提出,许多新的抗肿瘤药对患者的价值增加很少,但价格提高明显,客观地反映了当今新型抗肿瘤药物并没有把临床价值和定价设定得恰到好处^[20]。不过价值评估体系确实提高了对药物价值的识别,例如ASCO-VF和ESMO-MCBS这2个评估体系均能够以量表的形式对抗肿瘤药物的临床价值进行评估,具有可重复性,研究者可以将2个量表应用于实际临床中,对量表不断进行实践和验证。Jiang等^[21]将ASCO-VF和ESMO-MCBS用于评估程序性死亡受体1抑制剂在不同肿瘤治疗中的临床价值,发现2种量表的关联度很好($\kappa=0.412, P<0.05$)。不过ASCO-VF和ESMO-MCBS设计的目的有所区别,ESMO-MCBS设计的初衷是为了将有限的公共资源和个人资源合理地应用到具有经济性和可以负担的癌症治疗中,而ASCO-VF设计的目的是协助医生与患者对临床获益和经济因素等方面共同进行决策^[22]。与此相似的是,NCCN-EB以简单易懂的矩阵图,让医生与患者对药物的各维度有快速的认识,实现了医患的共享决策,提高了患者的治疗满意度和参与感。

这些评估体系虽然给药物价值评估带来了便捷,但是也存在很多不足之处。例如ESMO-MCBS从发布到更新,有研究者对框架的统计方法部分提出疑问,如相对权益规则使用的是HR的95%置信区间下限值,与实际不符^[23],也有研究者认为很多临床效果非常显著的方案反而得到了较低的分值^[24];ICER-VAF虽然将患者、临床专家、药品制造商、保险公司等利益相关者的观点、经验以及需求纳入价值框架的考量范畴,但整体视角是以医疗保健视角进行的。除此之外,也有研究者建议优化ICER-VAF的决策方案,如将多准则决策分析法(multiple criteria decision analysis, MCDA)和利益攸关方参与决策法优化成定量决策分析和决策会议法,能够更符合ICER的方法学^[25]。不过这些评估体系都积极汲取研究者和公众的建议并不断完善,未来的价值评估体系会随着时代发展不断迭代,逐步满足使用者的需求。

3 我国抗肿瘤药物临床价值评价的相关政策和指导原则

虽然我国暂时还未出台抗肿瘤药物价值评估体系,但根据国际人用药品注册技术协调会(the International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH)在2020年11月通过的议题文件,我国已经深刻意识到以患者需求为核心、临床价值为导向已经成为全世界各个国家正在努力实现的目标。为此,CDE于2021年11月正式发布《以临

床价值为导向的抗肿瘤药物临床研发指导原则》,其目的是不断完善药品价值问题^[9]。该指导原则指出,我国抗肿瘤药物研发处于快速发展阶段,大量抗肿瘤药物的上市使患者在接受治疗时有了更多选择,从而使患者在现阶段对药物的安全性、治疗体验和自身的生存质量有了更高的需求。以临床需求为核心进行的抗肿瘤药物研发,不仅是对患者反馈的事后收集,更是从研发前确定研发方向到开展临床试验的全过程都要关注患者需求。该指导原则的重心拟从源头解决患者需求,即在药品研发前了解患者需求,加强药物作用机制的创新,提高精准化治疗水平,关注治疗需求的动态变化,不断改善药物安全性,改善治疗体验和便利性;通过关注这些需求,设计高效的临床试验;若为机制探索性研究,则首要关注安全性,以保护受试者的安全为前提。除此之外,探索性临床试验目的是为正式研究进行剂量探索、受试对象探索,以采取富集策略提高精准治疗的效率。而正式研究阶段,选择合适的对照组和充足的样本量而进行的随机对照试验是证明药品价值的高水平证据,必要时可进行单臂研究、真实世界研究。而对于疗效的确定,使患者获益更高的临床终点是必要的。尽管当下对肿瘤患者而言延长OS是主要追求的目标,但对于生存期较长的癌症类型,OS也许不是反映患者获益的最佳终点指标,此时可以根据实际生存情况考虑以替代终点作为主要终点指标。患者的反馈是最直接反映患者需求的证据之一,应该鼓励将他们的反馈增添到临床试验研究设计中。虽然有些临床试验设计中包含PRO,但该类证据尚处于未广泛应用的状态。由于PRO能直接反映患者治疗体验和生命质量,监管机构应鼓励研发公司纳入该项终点指标。最后,该指导原则建议在开展临床试验的过程中,应在保证数据质量的前提下,减少受试者在出行、随访、误工、收入损失等方面的社会经济负担,对随访时间进行合理规划,条件允许且必要时可以采用互联网开展远程随访和监测。以上即为该指导原则所包含的内容,从各个方面反映了使患者获益才是药品研发的主要目标。

《以临床价值为导向的抗肿瘤药物临床研发指导原则》从研发前进行质量控制,提高研发药品的创新性和临床价值。同时,为了全方位考量已在临床应用的药物,国家卫生健康委于2019年4月出台了《关于开展药品使用监测和临床综合评价工作的通知》的工作部署,鼓励对已在临床应用的药品进行临床综合评价,目的是促进“药品回归临床价值”^[26]。此后,国家卫生健康委于2021年7月28日在《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》中发布了《药品临床

综合评价管理指南(2021年版 试行)》,以对药品临床综合评价进行规范指导^[27]。这个指南从临床价值的角度对临床应用的药品的安全性、有效性、经济性、创新性、适宜性与可及性6大维度进行全方位评价。与此同时,为了深入聚焦我国医疗机构抗肿瘤药物临床使用和技术评价存在的实际问题,同时参考借鉴国际抗肿瘤药品评估的经验,2021年12月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联合国家癌症中心、国家卫生健康委药具管理中心发布了《抗肿瘤药品临床综合评价技术指南(2021年版)》。该技术指南为抗肿瘤药物的专版指南,旨在引导和推动对抗肿瘤药物进行规范的药品临床综合评价。该指南从评价内容与维度、评价设计、评价方法、基于MCDA的药品临床综合评审流程4个章节展开指导,各章节涉及的内容均详细地列出了国际公认的指南或标准。例如安全性指标选择,列出了不良反应事件评价标准(Common Terminology Criteria for Adverse Events,CTCAE)并介绍其分级依据;有效性部分的次要结局指标客观缓解率则列出了实体瘤疗效评价标准指南(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors,RECIST);经济性评估部分则结合了我国药物经济学评价指南,详尽地介绍了经济学相关概念、研究视角、测量以及评估方法,为循证过程提供了明确的证据和清晰的评价思路。同时该技术指南明确了创新性评估的核心指标,而国外一些抗肿瘤价值评估体系对于创新性维度的定义并不清晰;对于适宜性评估,则从药品技术、药品使用、药品体系和药品监管4个层面的适宜性进行了介绍;对于可及性评估,又从可获得性和可负担性2个角度展开介绍。以上6大维度的特点以表格的形式直观总结在指南中,方便学习。除了维度的指导,该指南还对评价的设计以及评价方法的选择进行了系统介绍,最后介绍了通过MCDA方法对抗肿瘤药物的综合价值赋分并排序,从而形成推荐意见的方法。根据证据强度形成的推荐意见一般分为A、B、C、D 4类,证据强度逐渐降低。不过目前该技术指南处于征求意见阶段,未来可能会随着证据的更新不断完善补充,从而贯彻到以临床价值为导向的抗肿瘤药物研发和临床应用的全过程。

4 讨论

药品研发是医疗水平进步的根本。美国FDA和欧洲药品管理局(European Medicines Agency)2007—2017年期间批准的新药中,只有31%的新药被认为具有较高的治疗价值^[20]。从这个数据可以发现,各大药品研发公司在药品研发阶段对药品临床价值的认识还不成熟。虽然将临床价值贯穿到研发与临床应用的全过程仍任

重而道远,但我国正在向这个方向快速迈进。我国出台的《以临床价值为导向的抗肿瘤药物临床研发指导原则》和《抗肿瘤药品临床综合评价技术指南(2021年版)》对指导研发抗肿瘤药物和评估其临床价值意义深远,但这些指南还处于发布初期,通过与国外药品价值评估框架的综合比较,仍有很多值得关注的内容需要不断完善,例如开发价值评估量表供申请人、临床医生使用;对于患者,可以采用离散选择试验等方法估算患者对于申请药品和标准治疗药品的偏好,以测算患者更偏向于哪几个维度,并将结果反馈给申请人。同时,选择研发药品的对照治疗方案也很重要,如选择临床推荐的最佳标准治疗方案或临床已知疗效最好的治疗方案进行比较,可以激励医药公司对产品的靶点、机制、疗效及安全性等诸多方面进行创新研发,其临床参考意义远超过将安慰剂作为对照方案得出的结果。除此之外,研发前根据研发成本估算药品定价很重要,创新需要成本作为支撑,但同时也要兼顾患者的经济承受能力。可以参考Drug Abacus 计算工具开发一个适合我国背景的多维度定价工具。此外,ESMO-MCBS 记分卡和NCCN-EB这种证据等级检索工具值得我国学习,可将已评估的不同治疗方案结果整理到网站中并开放访问,让申请人和临床医生对已有药品的价值以及各维度的评分有快速的认识。最后,对于有潜力进入医保目录的药品,可以借鉴ICER-VAF和NICE-VF的评估模式,对其长期性价比、短期可负担性进行评估,对一些具有实际意义的维度设定附加价值^[14,28],以调整至最适合我国国情的权重,并联合定价工具,全面地对药品效果、安全性、生命质量、研发成本进行评价。相信在抗肿瘤药品价值评估体系的帮助下,未来研发的、已应用于临床的抗肿瘤药物都会有一个更为合理的定位,真正从药品研发、临床应用以及药品可及性和公平性等角度解决患者未被满足的需求。

参考文献

- [1] International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. World cancer report: cancer research for cancer prevention[EB/OL]. [2021-11-04]. <http://publications.iarc.fr/586>.
- [2] IHME. GBD results tool[EB/OL]. [2021-11-04]. <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>.
- [3] 国家药品监督管理局. 2020年度药品审评报告[EB/OL]. [2021-11-04]. <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20210621142436183.html>.
- [4] LI G Q, QIN Y H, XIE C C, et al. Trends in oncology drug innovation in China[J]. Nat Rev Drug Discov, 2021, 20(1):15-16.

- [5] 国家药监局药审中心.关于发布《以临床价值为导向的抗肿瘤药物临床研发指导原则》的通告:2021年第46号[EB/OL]. [2021-11-04]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/ef7bfde96c769308ad080bb7ab2f538e>.
- [6] SCHNIPPER L E, DAVIDSON N E, WOLLINS D S, et al. American society of clinical oncology statement: a conceptual framework to assess the value of cancer treatment options[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(23):2563-2577.
- [7] SCHNIPPER L E, DAVIDSON N E, WOLLINS D S, et al. Updating the American Society of Clinical Oncology value framework: revisions and reflections in response to comments received[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(24):2925-2934.
- [8] CHERNY N I, SULLIVAN R, DAFNI U, et al. A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) [J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(8):1547-1573.
- [9] 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.
- [10] ESMO. ESMO-MCBS scorecard[EB/OL]. [2021-11-15]. <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards>.
- [11] ICER. Value assessment framework[EB/OL]. [2021-11-04]. <https://icer.org/our-approach/methods-process/value-assessment-framework/>.
- [12] CARLSON R W, JONASCH E. NCCN evidence blocks[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2016, 14(5S):616-619.
- [13] 姚嘉奇,周挺,管欣,等.英国NICE卫生技术评估介绍及对我国医保目录动态调整的启示[J].*中国循证医学杂志*, 2018, 18(9):984-989.
- [14] 杨玉涵,丛佳林,杨晓晖,等.英国NICE药品价值评估框架分析与启示[J].*药物流行病学杂志*, 2021, 30(7):435-440.
- [15] The National Institute for Health and Care Excellence. Guide to the methods of technology appraisal[EB/OL]. [2021-11-13]. <https://www.nice.org.uk/process/pmg9/chapter/foreword>.
- [16] The National Institute for Health and Care Excellence. Guide to the processes of technology appraisal[EB/OL]. [2021-11-13]. <https://www.nice.org.uk/process/pmg19/chapter/introduction>.
- [17] 谢金平,邵蓉.英国NICE药品卫生技术评估和决策框架体系研究及启示[J].*中国卫生经济*, 2020, 39(12):114-119.
- [18] IQWiG. GENERAL methods[EB/OL]. [2021-11-15].<https://www.iqwig.de/en/about-us/methods/methods-paper/>.
- [19] Drug Pricing Lab. Drug abacus[EB/OL]. [2021-11-15]. <https://www.drugpricinglab.org/tools/drug-abacus/>.
- [20] HWANG T J, ROSS J S, VOKINGER K N, et al. Association between FDA and EMA expedited approval programs and therapeutic value of new medicines: retrospective cohort study[J]. *BMJ*, 2020, 371:m3434.
- [21] JIANG Q, FENG M, LI Y P, et al. Choosing PD-1 inhibitors in oncology setting, left or right? lessons from value assessment with ASCO-VF and ESMO-MCBS[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11:574511.
- [22] DEL PAGGIO J C, AZARIAH B, SULLIVAN R, et al. Do contemporary randomized controlled trials meet ESMO thresholds for meaningful clinical benefit? [J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(1):157-162.
- [23] EMPRECHTINGER R, GRÖSSMANN N, WILD C. ESMO-MCBS v1.1: statistical and patient-relevant shortcomings[J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(4):1070-1071.
- [24] CHERNY N I, TABERNERO J, DE VRIES E G E. ESMO-MCBS: setting the record straight[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(4):e192.
- [25] ANGELIS A, KANAVOS P, PHILLIPS L D. ICER value framework 2020 update: recommendations on the aggregation of benefits and contextual considerations[J]. *Value Health*, 2020, 23(8):1040-1048.
- [26] 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[EB/OL]. [2021-11-04]. <http://www.nhc.gov.cn/yaozs/pqt/201904/31149bb1845e-4c019a04f30c0d69c2c9.shtml>.
- [27] 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:国卫办药政发〔2021〕16号[EB/OL].[2021-11-04]. <http://www.nhc.gov.cn/yaozs/s2908/202107/532e20800a47415d84adf3797b0f-4869.shtml>.
- [28] 蒋倩,李幼平,喻佳洁,等.全球药物价值评价工具的循证评价[J].*中国循证医学杂志*, 2019, 19(7):856-862.

(收稿日期:2022-01-06 修回日期:2022-05-04)

(编辑:刘明伟)