

卫生政策研究进展

Progress in Health Policy Research

药品临床综合评价指标体系

2022 年 第 8 期

(总第 123 期)

上海市卫生和健康发展研究中心

2022 年 12 月 15 日

编者按 本期关注药品临床综合评价指标体系：构建基于药品全周期管理的药品评价指标体系；思考药品临床综合评价中经济性指标设置；以 PD-1/PD-L1 抑制剂为例，构建药品临床综合评价创新性指标；基于多准则决策分析法，综合评价 PCSK9 类药品用于降脂治疗的临床效果。谨供领导和同志们参阅。



卫生政策研究进展

2008 年 11 月创刊
第 15 卷 第 8 期 (总第 123 期)
2022 年 12 月 15 日
(内部交流)

主管

上海市卫生健康委员会

主办

上海市卫生和健康发展研究中心
(上海市医学科学技术情报研究所)

编辑出版

《卫生政策研究进展》编辑部
上海市肇嘉浜路 789 号
邮编: 200032
电话: 021-33262061
传真: 021-22121623
E-mail: phpr@shdrc.org
网 址: www.shdrc.org

顾 问: 邬惊雷
赵丹丹
主 编: 胡善联
副 主 编: 徐崇勇
金春林 (常务)
丁汉升
黄玉捷
编辑部主任: 信虹云
责任编辑: 张 苹 信虹云
编辑组成员: 甘银艳 楚玉玲
周 娜 刘海燕
校 对: 汪 丽 吴延梅

印刷单位: 上海市欧阳印刷厂有限公司
印刷数量: 700 本

目 次

专题研究

基于药品全周期管理的药品评价指标体系构建

..... 李 芬, 谢 印, 朱碧帆, 等 (1)

药品临床综合评价中经济性指标设置思考

..... 胡嘉浩, 李 芬, 刘宇晗, 等 (10)

药品临床综合评价创新性指标构建——以PD-1/PD-L1抑制剂为例

..... 朱碧帆, 胡嘉浩, 刘宇晗, 等 (20)

PCSK9类药品用于降脂治疗的临床综合评价——基于多准则决策
分析法

..... 刘宇晗, 胡嘉浩, 朱碧帆, 等 (30)

征稿启事

征稿启事..... (45)

基于药品全周期管理的药品评价指标体系构建

李 芬¹ 谢 印² 朱碧帆¹ 胡嘉浩¹ 刘宇晗¹ 倪元峰³
魏 馨³ 金春林¹

【摘 要】 药品评价可用于药品全周期管理的不同场景,但在不同评价目的下,维度和评价方法选择有所差异,建立一个全面的、通用的药品评价体系,可减少决策成本、增加政策协同性。文章通过综述中、英、法、美等国家和地区药品评价维度异同,将评价维度归结为安全性、有效性、经济性、创新性、适宜性和可及性,总结在不同情境下评价维度侧重点和同一维度内涵的差异。在药品上市准入、医保准入等具体政策应用场景下,基于决策目标、重点,选择所需的评价指标、设置适宜的权重,以提供最佳决策证据。

药品全生命周期管理的各个环节相互关联,但不同环节、不同管理主体的关注点存在差异。国际上,一些国家相关机构根据药品上市准入、医保准入等具体政策应用场景下的药品评价需求,选择相应维度指标,建立药品评价体系。但是,基于政策协同、信息共享,满足多主体参与、多维度分析需求的国家药品临床综合评价指标体系,仍有待探索完善。本文综述了中、英、法、美等国家和地区相关机构药品评价目标、维度和指标的异同,与我国已发布药品临床综合评价指南进行比较,总结在

基金项目:1.上海市重点药品遴选及临床综合评价指标库构建项目(No.22Y10001)

2.依洛尤单抗药品临床综合评价项目(No.2022010B)

3. PD-1/PD-L1 抑制剂药品临床综合评价指标体系构建研究项目(No.2021043B)

第一作者:李芬,女,副研究员,上海市卫生和健康发展研究中心(上海市医学科学技术情报研究所)卫生政策研究部主任

通信作者:金春林,男,研究员,上海市卫生和健康发展研究中心(上海市医学科学技术情报研究所)主任

作者单位:1.上海市卫生和健康发展研究中心(上海市医学科学技术情报研究所),上海 200041

2.上海中医药大学,上海 201203

3.上海市卫生和健康发展委员会,上海 200125

不同情境下评价维度侧重点，同一维度内涵的差异，提出全生命周期药品评价的指标体系，为更好地统筹开展药品决策证据集成、科学分析和准确评价提供参考。

一、基于药品全生命周期管理的评价内涵

药品全生命周期管理涵盖药品研发、注册评价、上市使用、再评价和淘汰退市等多个阶段。药品全生命周期的各阶段是相互影响的，企业造“好”药、政府部门选“好”药，属于药品的“理论价值”；而用“好”药、患者获得的真实世界的“实际价值”，受到供应、使用多个环节的影响。“理论价值”影响企业的产能（供应）、机构配备和报销水平（使用），也是真实世界药品临床价值表现的决定因素。反过来，药品使用环节所产生的“实际价值”，受到医疗机构及医务人员处方行为的规范性、科学性以及患者的依从性等因素的影响。全生命周期的药品综合评价体系，应涵盖体现“理论价值”和“实际价值”的各个方面。药品价值与相关环节的关系见图 1。

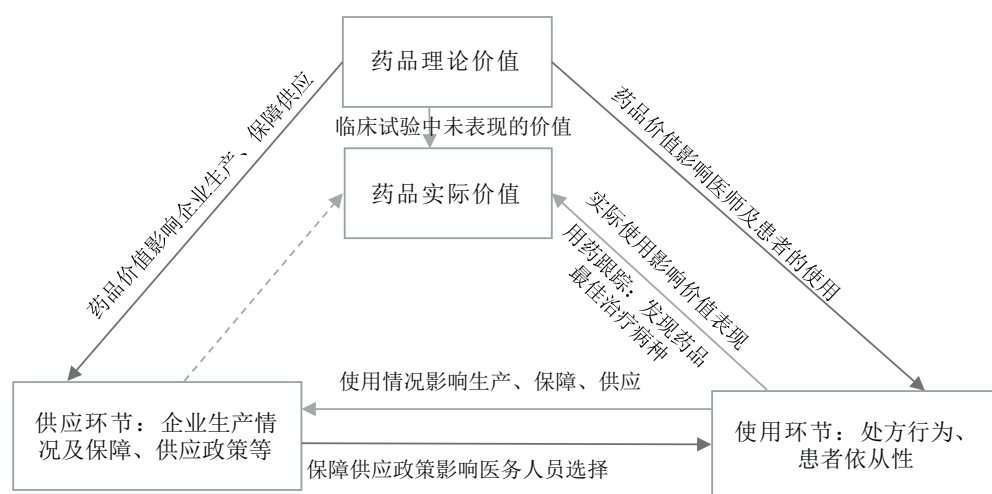


图 1 药品价值与相关环节的关系

二、国内外不同情境下药品评价的维度

药品评价常用于上市准入、医保准入和确定支付标准以及准入应用

后的综合评价等不同场景。在不同评价目的下，维度和评价方法的选择有所差异。

（一）药品上市准入评价

上市前，主要对药品的安全性、有效性、质量可控性以及生产企业的质量管理、风险防控等进行审查。以美国为例，药品需通过美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration, FDA）的获益—风险评估，确定药品说明书所述条件下使用是获益大于风险，才能批准上市。评估内容围绕疾病背景分析、治疗现状、获益、风险和风险管理四个方面的证据和不确定性信息。其中，疾病背景分析指药物拟用于预防、治疗、治愈、缓解或诊断疾病的性质和疾病严重程度；治疗现状，新疗法与标准治疗、其他非药物干预措施等在有效性、安全性、耐受性进行比较。FDA 需对其毒性大小的可接受性做出判断，如某适应证尚无有效疗法，则药物潜在风险更容易被接受；当药物应用于预防疾病时，则对潜在风险的容忍性较低。获益、风险和风险管理还需对其证据的可靠性进行评价，才能得出风险—获益结论。

（二）医保准入和确定支付标准

英国国家卫生与临床优化研究所（National Institute for Health and Care Excellence, NICE）药物价值评估要点主要包括两部分。一是药品自身特点信息，包括与药品适应证相关疾病背景信息、临床路径、适用人群、包装规格等药品详细使用信息、最佳对照药等。二是与对照药物进行有效性评价和经济性评价。有效性的证据优先选择高质量的随机对照试验（randomized controlled trial, RCT）研究，在缺乏证据或证据有限的情况下，观察性研究可作为 RCT 研究的补充或构成主要证据来源。经济学评价使用增量成本—效果比（incremental cost effectiveness ratio, ICER）进行量化。通常当 ICER 低于或等于英国普遍认可的阈值

时，该药品就会被推荐纳入国民医疗服务体系（National Health Service, NHS）。但该决策还受到创新、疾病严重程度、获益幅度、决策证据的不确定性等因素影响。

法国国家卫生局（French National Authority for Health, HAS）实施临床疗效（Service Médical Rendu, SMR）和临床疗效改善（Amélioration du Service Médical Rendu, ASMR）两阶段评估。SMR 评价决定药品是否纳入医保报销目录及其报销比例，其评价由 3 部分组成。一是疗效证据评估。其中疾病严重程度是影响该药品纳入医保的先决条件；有效性和安全性是评估的核心；根据治疗属性、产品定位判断药品是否为临床上不可或缺的。二是公共卫生效益。通过疾病负担中的流行病学证据，评价药品纳入医保目录后对患者的发病率、死亡率和公共卫生系统产生的影响。三是其他评估内容，根据药品包装、规格、治疗持续时间等评估适宜性。药品费用报销比例根据 SMR 级别及疾病严重程度确定，严重疾病且临床疗效好的药品报销比例最高，临床疗效不足的药品不予报销。ASMR 用于药品定价，评价新药在疗效方面是否较现有药品或治疗方案更有优势。1～3 级为创新药，可制定高于参比制剂的价格。4～5 级为常规药，其定价往往低于市场同类药价格水平。医保部门要求企业签订量价协议，方能纳入医保目录。

我国药品医保准入定价需经过形式审查、药品评审、价格测算和现场谈判 4 个步骤。其中药品审查主要是通过国家医保局组织各学科领域专家，对药品的综合价值进行评审打分，从安全性、有效性、经济性、创新性、公平性 5 个维度进行判断，临床价值不高或价格特别昂贵的药就会止步于这个环节。根据药物经济学评价证据和基金支付能力形成谈判底价，再与企业进行价格谈判。经济学评价证据主要包括成本效果分析、预算影响分析、谈判药品的国内外价格现状等。

（三）准入后的临床综合评价

国家卫生健康委员会发布的《药品临床综合评价管理指南（2021年版 试行）》，围绕技术评价与政策评价两条主线，从安全性、有效性、经济性、创新性、适宜性、可及性 6 个维度开展科学规范的定性定量相结合的数据整合分析与综合研判。药品临床综合评价是药品供应保障决策的重要技术工具，其结果可应用于国家基本药物目录遴选和动态调整、提升医院合理用药水平、控制不合理药品费用支出等多个场景。

（四）药品评价维度内涵和场景比较

上述评价的维度核心通常是有效性、安全性和经济性。安全性与有效性的评价通常是紧密相连的，例如 FDA 要求药品带来的临床疗效必须要高于风险才能上市，NICE 和 HAS 安全性评价强调患者用药后所出现的不良反应。其他常见维度可概括为可及性、创新性、适宜性。可及性本质是人人可以公平获得和使用药物。我国从药品价格水平、可获得性和可负担性层面来评价可及性问题。在评价创新性时，HAS 以药品相对疗效的显著程度来定义创新药，同时根据治疗属性、产品定位来判定药物是否有独特作用；FDA 主要比较新旧疗法在疗效、安全性、耐受性、现有治疗负担等方面医疗需求及其相对疗效的显著程度。适宜性常通过给药途径、方案、使用方便性等药物自身特点，以及目标人群与药品适应证的相关性等来反映。其余维度如疾病严重程度、对公共卫生的影响等，影响决策最终结果。例如 FDA 根据治疗背景和目前的治疗选择情况对上市药物毒性的容忍性作出判断，HAS 通过疾病是否为严重疾病对药品的医保报销比例产生影响作出判断。

这些维度中，一类是反映药品本身价值属性，包括安全性、有效性、经济性、创新性维度的指标；另一类则是体现供应、保障等外生影响有可及性和适宜性维度的指标。不同的评价目的，其考虑的维度不同，例如，

上市准入主要考虑疗效获益，而不纳入经济性、可及性。

三、不同情境下各维度指标的内涵

（一）安全性

安全性是判断药品临床价值的基础。上市前安全性是指药品在动物实验之后、未获准进入临床实际应用前所进行的相关试验的安全性评估，从药物毒理学和药理学两方面进行评价，相关的安全性信息来源于药品说明书。上市后安全性评价，如医保准入、基本药物选择、合理用药评价等应用情境，其重点是发现上市前临床研究未能解决的安全性问题，包括特殊人群用药安全性、药物间的相互作用、药品不良反应的发生情况等。评价时需要注意药物与不良反应的因果关系，饮食、其他联用药物、患者自身疾病及相关并发症等因素均可能导致不良反应的发生。

（二）有效性

有效性可反映药物治疗效果、预测疾病进展、评判是否需要改变用药方案。药品上市前、医保准入以 RCT 疗效为主，进入医疗机构使用后更关注真实世界数据实际效果。疗效和效果的主要区别在于疗效是干预措施在人为设计的理想条件下所能达到的最大期望作用，强调药物自身作用；效果指干预措施在实际真实条件下所能达到的作用大小，受疗效和外在的医疗卫生条件影响，强调的是研究结论的外推性。优先选择能够反映患者长期获益及用药后整个生命进程疾病转归的指标，如肿瘤患者的总生存期（Overall survival, OS）和无进展生存期（Progression-free survival, PFS），心血管病的全因死亡率、心血管死亡率、心血管事件发生率（心肌梗死、卒中、心力衰竭、血运重建等）。次选其他可准确测量、有临床意义的指标，心血管治疗中血压、血脂水平，高胆固醇血症时可选择 LDL-C 水平及其下降幅度、HDL-C 水平；冠心病溶栓治疗时选用纤维蛋白原、血小板计数、活化部分凝血活酶时间。为强调

“以患者为中心”的临床诊疗导向，纳入患者报告结局（Patient-Reported Outcomes, PROs）指标，包括症状、功能（活动限制）、健康形态 / 健康相关生命质量（Health-related Quality of Life, HRQL）或生命质量以及患者期望等各个层面的内容。

（三）经济性

经济性评估主要用于评价资源消耗与临床疗效的性价比，常用 ICER 和增量成本效用分析。但有多个干预措施时，ICER 最小的干预措施不一定是经济，此时建议采用多方案比较。首先将各方案的健康产出结果由小到大排序，排除绝对劣势方案，即相对于另一个方案成本更高而产出更低的方案；再依次计算相邻两方案间的 ICER 或借助成本效果平面判断，排除拓展绝对劣势方案，剩余的干预措施可认为较有经济性。当临床疗效无差异时，可直接用价格、年治疗费用、疗程费用比较；缺陷是对于多适应证的药品，对不同的适应证效果存在差异，若仅考虑费用绝对值而忽略了对疗效的考虑，可能无法选择出对某一适应证性价比高的药物。

（四）创新性

目前药品创新性的评价方法和指标尚未形成共识，各项研究在开展评价时所划分的维度、采取的评价视角差异较大。Angelis 提出的多标准决策分析 (Multiple-criteria decision analysis, MCDA) 框架中对创新的定义包含创新作用机制，溢出效应（除现有治疗作用外，可用于治疗其他适应证或减少某些副作用），以及患者有用性（患者对用药的依从性和满意度高）；Mestre-Ferrandiz 则用 3 个主题对药物创新性的概念进行了解释：第一，健康收益，包括应对新疾病或适应证、以生活质量和寿命来衡量的健康收益、更快的健康改善、减少副作用或提高耐受性、减少与其他疗法间的负相互作用、比目前的标准疗法更好地治疗特定的患

者亚群；第二，患者或照顾者的便利；第三，其他社会收益，包括节省成本、释放其他（非）医疗资源、提升生产力等。实践中，FDA 对临床疗效创新定义为需具有自主知识产权、新靶点或新机制、新疗效，或在尚无有效治疗手段疾病方面具有突出的临床治疗优势。我国的《药品临床综合评价管理指南（2021 年版试行）》则体现了政策导向，分为临床创新性和产业创新性，前者为是否罕见病用药、儿童肿瘤药，后者包括国内自主研发、国内专利、靶点创新、分子实体创新、制剂创新等。

无论从哪个角度定义，创新的最终作用表现为提升药品有效性、安全性，提高适宜性（如给药途径等）或降低成本。在综合评价时注意避免重复评价，例如创新的作用表现为提高安全性，只需从创新性和安全性两个维度中选择其一进行评价即可，如果同类创新性药品之间的比较，则不需要纳入该维度。

（五）适宜性

适宜性是衡量药品临床使用情况的重要维度，可显著提高用药的依从性和合理性。适宜性可分为技术适宜性、使用适宜性、监管和体系适宜性。其中，技术适宜性评价主要是药品本身的属性，包括服用方法、储存条件等。使用适宜性结合药品的临床使用情况进行评价，包括药品用法、给药途径是否符合患者的身体状况，适用人群、给药间隔和给药周期等方面是否适宜。易出现用药不规范、或药品说明书中对某类人群用药信息缺失的药品，要对其适宜性进行重点评估。国际上，使用适宜性常应用于药品上市、医保准入定价等场景；技术适宜性在医保准入定价时更为常见，如 NICE 通过描述药品的规格包装等药品详细信息反映。体系和监管适宜性主要考量的是保障供应情况，不属于药品本身属性，在上市、医保准入时不予考虑，但在遴选基药、促进合理用时应纳入，对于配置或保障不足的药品应予以重点关注和改进。

（六）可及性

参考世界卫生组织 (World Health Organization, WHO)/ 国际健康行动机构 (Health Action International, HAI) 药物可及性标准化方法, 可及性分为可负担性和可获得性两个方面。可负担性与经济性相关但评价角度不同, 可负担性考量的是药品价格在国际国内位置、费用对家庭可支配收入的影响, 属于临床价值范围, 在上市、准入应考虑; 可获得性评价指的是企业生产能力、流通机构配送能力、药店和医疗机构配备情况, 主要从保障供应角度来评价药品使用情况。

四、加强在不同生命周期评价的协同

在药品全周期管理中, 建立一个全面的、通用的药品价值的评价体系, 可减少决策成本、增加政策协同性; 在具体的政策应用场景下, 基于决策目标、重点, 灵活选择合适的评价指标、设置适宜的权重, 以实现最佳决策。不同的评价目的, 其考虑的维度也不同, 例如, 上市准入主要考虑疗效获益, 而不纳入经济性、可及性; 医保准入定价及准入后阶段则还需强调社会和经济效益。同一个维度, 在不同情境下, 其内涵有所差异。例如, 安全性评价上市前后关注点有所不同, 上市后更关注未知的用药风险。药品上市前、医保准入有效性评价以 RCT 疗效为主, 进入医疗机构使用后则更关注真实世界中药品实际效果。经济学评价方法, 准入、定价场景使用 ICER。准入后, 药品临床综合评价往往针对同一类的多种药品, 最常用到的是多方案比较。评价创新性维度时, 应注意与其他维度去重, 以避免重复计算; 同时注意评价对象, 如果创新性相同的药品之间的比较, 则不需要纳入该维度; 体系和监管适宜性主要考量的是保障供应情况, 不属于药品本身属性, 在上市、医保准入时不予考虑, 在遴选基药、促进合理用药评价时应纳入。

（责任编辑：张革）

药品临床综合评价中经济性指标设置思考

胡嘉浩 李 芬 刘宇晗 金春林

【摘 要】药品临床综合评价中的经济性是重要的评价维度，但由于药品临床综合评价的决策目标和应用场景，往往需要对多个药品一同进行评估。常见的增量成本效果比并不适合直接纳入综合评价指标体系。文章从基础理论和方法入手，系统介绍经济学评价中基于确定性分析和概率敏感性分析的多方案比较方法及结果解读方式，分析不同方法的优势与缺点，并针对不同的方法作出指标设计的建议，以期科学进行高质量药品临床综合评价提供参考。

2021年7月，国家卫生健康委员会发布了《药品临床综合评价管理指南（2021年版试行）》，明确了药品临床综合评价目的、规范流程、内容方法和质量控制等内容，明确技术评价与政策评价两条主线，提出药品临床综合评价应从安全性、有效性、经济性、创新性、适宜性、可及性等6个维度开展。2021年12月，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）发布了《心血管病药品临床综合评价技术指南（2021年版）》（以下简称“心血管药技术指南”）、《抗肿瘤药品临床综合评价技术指南（2021年版）》（以下简称“抗肿瘤药技术指南”）和《儿童药品临床综合评价技术指南（2021年版）》（以下简称“儿童用药技术指南”）。三项指南于2022年6月进行更新，更新后的指南均在经济性维度提出：在进行成本效果分析和成本效用分析时，

第一作者：胡嘉浩，男，研究实习员

通信作者：金春林，男，研究员，上海市卫生和健康发展研究中心（上海市医学科学技术情报研究所）主任

作者单位：上海市卫生和健康发展研究中心（上海市医学科学技术情报研究所），上海 200041

如仅有两个方案则使用增量成本效果（效用）比作为评估结果；若存在多个对照方案比较，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经济性的药品。鉴于三份指南均提出基于多准则决策分析（Multi-Criteria Decision Analysis, MCDA）进行药品临床综合评价，本文将基于 MCDA 的方法框架和综合评价指南推荐的经济学评价方法，系统介绍相应的理论、方法学基础和操作步骤，并进一步探讨应当如何在药品临床综合评价指标体系中设置经济性维度指标以期为科学合理进行药品临床综合评价进行。

一、增量成本效果比无法直接纳入指标体系的原因

药物经济学中，成本效用分析（Cost Utility Analysis, CUA）与成本效果分析（Cost Effectiveness Analysis, CEA）的唯一差异在于结局指标的不同，CEA 使用临床单位衡量健康产出，CUA 使用质量调整生命年（Quality-Adjusted Life Years, QALYs）衡量健康产出，因此一般认为 CUA 是一种特殊形式的 CEA，以下统称为 CEA。

CEA 的结果为增量成本效果比（Incremental Cost Effectiveness Ratio, ICER），其计算公式为：

$$ICER = \frac{C_2 - C_1}{E_2 - E_1} = \frac{\Delta C}{\Delta E}$$

其中，C1 是对照干预的成本，E1 是对照干预的疗效，C2 是新干预措施的成本，E2 是新干预措施的疗效。

对照干预一般选择为最优替代方案。在仅有两个干预措施的情况下，ICER 越小（正值情况下）即代表新干预越具有经济性，但在有多个干预措施时，ICER 最小的干预措施并不是最经济。以下通过一例说明：假设目前有三种干预措施，其费用和 QALY 如表 1 所示。

表 1 假设的三种干预措施的成本与质量调整生命年

干预措施	质量调整生命年	成本 (元)	增量成本效果比
空白对照	0	0	-
A	0.146	404	2 767.12
B	2.107	6 124	2 916.88

其中, $ICER_{A-空白} < ICER_{B-空白} < ICER_{B-A}$, 但我们并不能认为干预措施 A 是“最经济”的干预措施, 因为干预措施 B 带来的健康获益远超干预措施 A, 但 $ICER_{B-A}$ 与 $ICER_{A-空白}$ 较为接近, 究竟哪个更为经济需要结合支付意愿 (Willingness To Pay, WTP) 进行确定。简而言之, 因为 ICER 值与对照干预的选择存在关联, ICER 值的大小不能代表不同干预的经济性。因此将 ICER 值直接作为指标纳入药品临床综合评价指标体系从方法学上来讲是不合适的。存在多个干预方案时需要进行多方案比较 (Full Incremental Analysis), 即指南中提到的排名形式, 多方案比较的详细操作将在下文进行介绍。

不建议将 ICER 值直接纳入指标体系的另一个原因是, 药物经济学评价中涉及了药品的有效性、安全性与费用信息, 前两类信息在安全性和有效性维度已有体现, 在 MCDA 方法学框架下恐与指标设立时应当遵循的“不重复计算” (Double Counting) 原则相违背。

二、将药物经济学评价结果纳入药品临床综合评价指标体系的方法

(一) 多方案比较

由于药品临床综合评价往往对针对某一适应症或某一治疗领域内的一类或多个药品进行评价, 为判定这些药品的经济性需要进行多方案比较。进行多方案比较的前提是: 如使用药物经济学模型进行经济学评价, 多个方案需要使用同一药物经济学模型进行建模以评估其成本及健康产出, 也就是说不可使用来源于不同模型的多个干预措施的产出进行比较,

主要是因为不同模型间的结构、假设、参数不同会造成结果不可比。如直接计算 ICER 则不存在上述前提。以下以一例介绍多方案比较的操作流程，假设有以下 8 种干预措施，其使用同一药物经济学模型产出的成本和 QALYs 如表 2 所示，表 2 即为“排名形式”。

表 2 进行多方案比较的 8 种干预措施的成本与质量调整生命年

干预措施	质量调整生命年	成本（元）
空白对照	0	0
A	0.146	704
B	2.107	6 124
C	2.210	2 159
D	0.055	2 853
E	3.045	8 820
F	0.572	7 475
G	0.504	9 996

由于药物经济学对照干预的选择为最优替代方案，首先对此 8 种干预措施按照健康产出即 QALYs 从小到大的顺序进行排序，排序后见表 3。

表 3 8 种干预措施按质量调整生命年从小到大进行排序后的结果

干预措施	质量调整生命年	成本（元）
空白对照	0	0
D	0.055	2 853
A	0.146	704
G	0.504	9 996
F	0.572	7 475
B	2.107	6 124
C	2.210	2 159
E	3.045	8 820

排序后对这些干预方案进行顺次相邻两两比较，如前一种干预措施的费用高于后一种则将前一干预措施剔除，理由是这些干预措施效果较差且成本更高，为处于绝对劣势（Dominated）的干预措施。在本例中，

干预措施 B、D、F、G 需要进行剔除。也可根据成本效果平面（Cost Effectiveness Plane）按照从左至右的顺序进行两两比较，如果左侧点在右侧点上方则进行排除，理由同上。本例的成本效果平面见图 1。其中带圈的代表绝对劣势的方案。

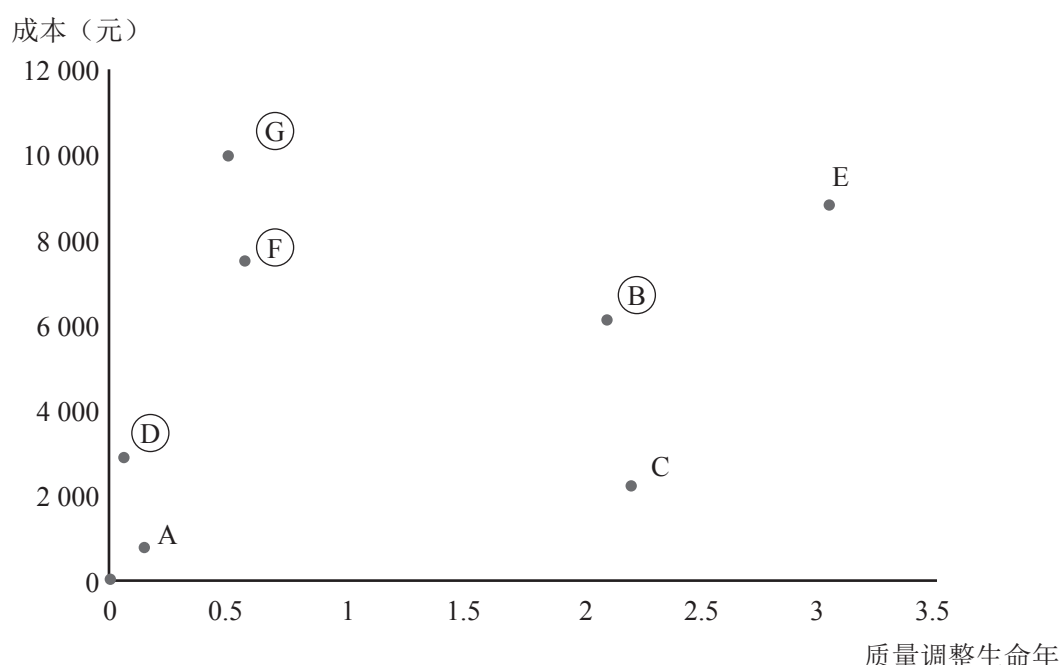


图 1 8 种干预方案的成本效果平面图

排除绝对劣势方案后，按照顺序计算相邻干预措施间的 ICER 值（见表 4）。可见， $ICER_{A-空白对照} > ICER_{A-C}$ ，则干预措施 A 称之为“扩展绝对劣势”（Extendedly Dominated）的干预措施，因为空白对照和干预措施 C 的组合会比干预措施 A 效果更好且成本更低。借助成本效果平面可更好理解，空白对照和干预措施 C 的组合的费用和健康产出必定在空白对照与 C 点连线，而 A 点高于连线，因此进行排除。至此，只剩下干预措施 C 和 E， $ICER_{E-C}$ 为 7 977.25，如其高于 WTP 则干预措施 C 为本例中一系列干预措施中最经济的，反之则干预措施 E 为最经济的；此时，“零点”与干预措施 C 的连线和干预措施 C 与干预措施 E 的实线称为“成本效果边界”（Cost Effectiveness Frontier）。具体情况见图 2。

表 4 排除绝对劣势干预措施后干预措施间的增量成本效果比

干预措施	质量调整生命年	成本（元）	增量成本效果比
空白对照	0	0	-
A	0.146	704	4 821.92
C	2.210	2 159	704.94
E	3.045	8 820	7 977.25

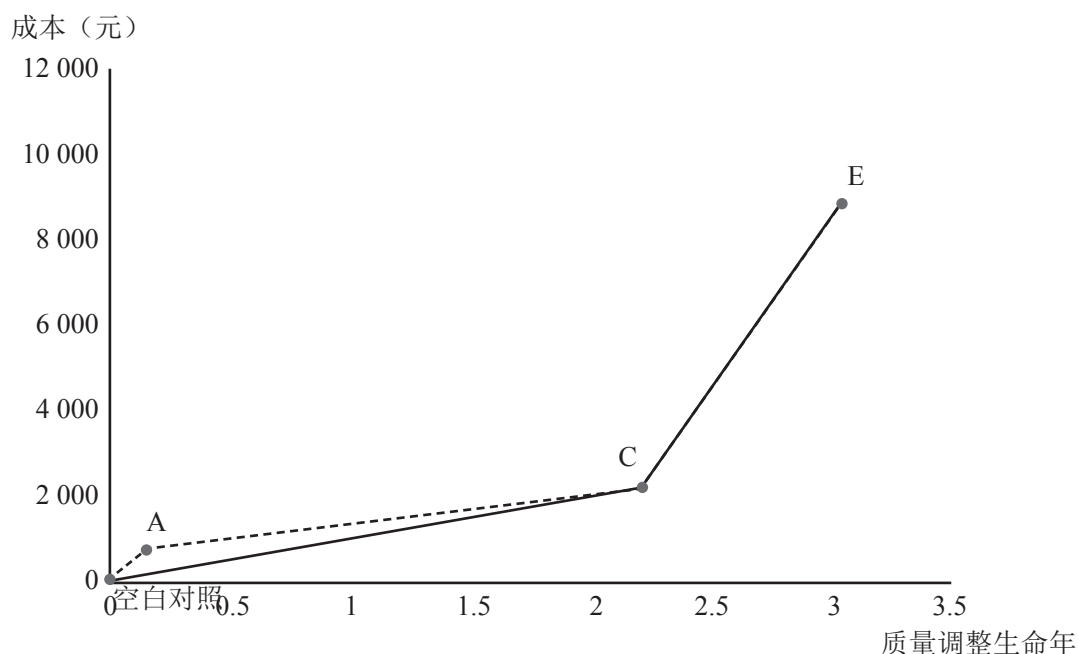


图 2 本例中排除绝对劣势方案后的成本效果平面

根据多方案比较的方法，我们可在多方案中排除绝对劣势和扩展绝对劣势的方案。如采用此法，根据决策目标的不同可设计指标如“是否为绝对劣势和扩展绝对劣势的药品”“是否为最有经济性的药品”。前一指标可排除这些方案中明显在经济性方面较差的药品，剩余药品皆认为较有经济性；后一指标则直接选出方案中最具有经济性的一个。但多方案比较的劣势在于无法对于所有方案经济性优劣做出明确区分。以下将介绍其他方法以弥补该劣势。

（二）净效益法

准确测量 ICER 是比较新的干预措施或研究关注的干预措施与所有相关替代方案的重要步骤。使用不恰当的对照组可能会导致偏倚或产生

误导性的结果。净效益法(Net Benefit Approach)可替代 ICER 的一种方法,其核心为建立成本与效果之间的转化,转化比例定义为 λ , 亦为 WTP。净效益可分为净健康效益(Net Health Benefit, NHB)和净货币效益(Net Monetary Benefit, NMB), 其计算公式分别为:

$$NHB = E - \frac{C}{\lambda}$$

$$NMB = E \times \lambda - C$$

E 为干预措施的效果, C 为干预措施的成本, λ 为 WTP。

无论是 NMB 还是 NHB, 最具成本效果的干预为净效益最高的干预措施。但使用净效益法的最大问题在于 λ 的不确定性。如使用净效益法, 建议在药品临床综合评价中经济性维度设置的指标为“净效益高低的排序”, 排序越高, 则代表净效益越好, 方案越具有经济性。不使用具体净效益值的考量为弱化 λ 不确定性的影响。

(三) 基于概率敏感性分析的方法

成本效果可接受曲线(Cost Effectiveness Acceptability Curve, CEAC)由 BEN A.VAN HOUT 等人于 1994 年提出, 近年来已在药物经济学评价中广泛使用。成本效果可接受曲线的原理为根据药物经济学模型概率敏感性分析中蒙特卡洛模拟的结果, 判定在不同 WTP 下不同干预措施具有成本效果的概率。CEAC 曲线的横轴为支付意愿, 纵轴为具有经济性的概率, 具有经济性的概率通过计算单次模拟下不同方案的净效益得到。

成本效果可接受边界(Cost Effectiveness Acceptability Frontier)与 CEAC 原理类似, 但其反映的并不是多种干预在不同意愿支付值下具有经济性的概率, 而是具有最高期望净效益的技术, 并对其进行标记, 其蕴含信息较 CEAC 更多, CEAF 中不同方案的切换点为 ICER, 推导如下:

若此时意愿支付值为 λ^* , 则

$$\overline{NBM}_1 = \overline{NBM}_2$$

$$\bar{E}_2\lambda^* - \bar{C}_2 = \bar{E}_1\lambda^* - \bar{C}_1$$

$$\bar{E}_2\lambda^* - \bar{E}_1\lambda^* = \bar{C}_2 - \bar{C}_1$$

$$\lambda^* = \frac{\bar{C}_2 - \bar{C}_1}{\bar{E}_2 - \bar{E}_1} = ICER$$

图 3、图 4 为通过同一数据源绘制的 CEAC 和 CEAF。

具有成本效果的概率

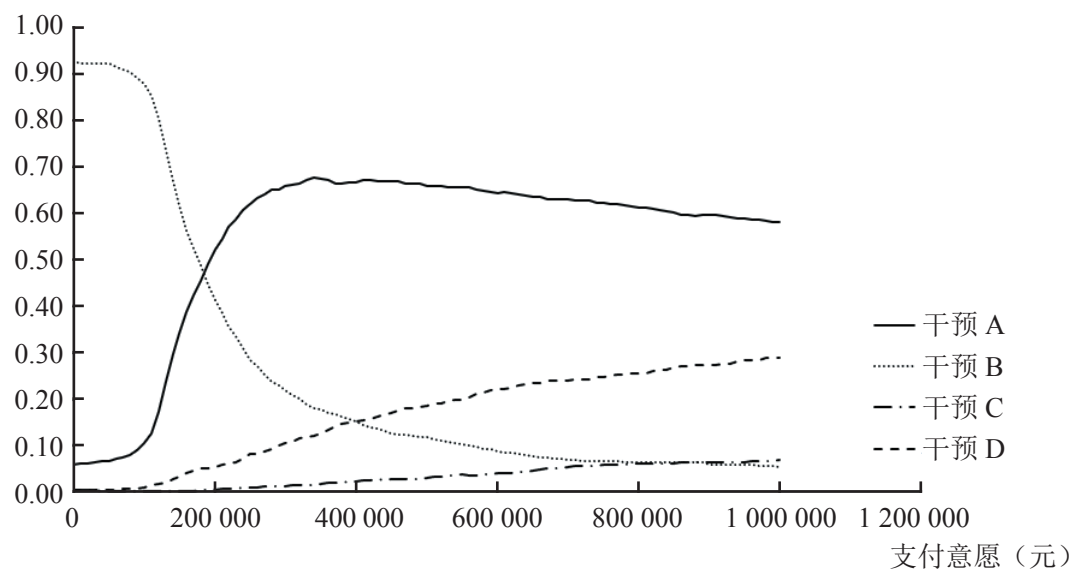


图 3 成本效果可接受曲线样图

具有成本效果的概率

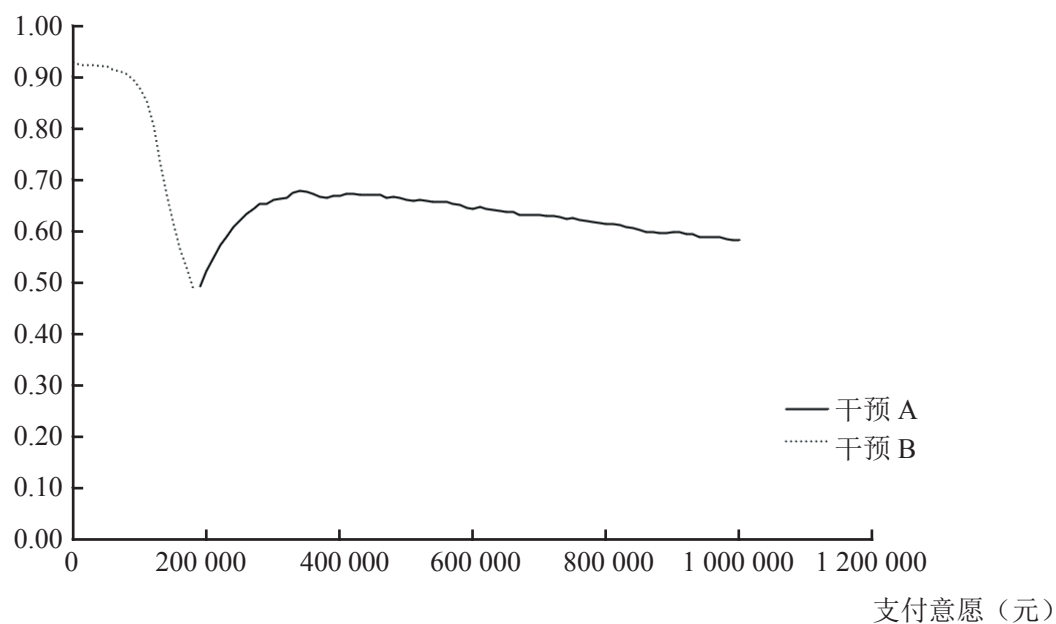


图 4 成本效果可接受边界样图

如基于概率敏感性分析评估药品经济性，建议在药品临床综合评价中经济性维度设置的指标为：“在特定支付意愿下（由决策者决定）各方案具有成本效果的可能的排序”。笔者不建议使用“特定支付意愿下各方案下具体的概率”作为指标，因为概率敏感性分析的结果受各参数分布的选取、分布参数设置及蒙特卡洛模拟次数影响，具体到概率可能受主观因素影响较大，进而影响综合评价整体结果。

三、讨论

本文针对现在药品临床综合评价经济性维度指标设计存在的空白和问题进行了初步探索和思考。

经济性评估主要用于评价资源消耗与临床疗效的性价比，因此仅仅纳入成本数据是不够的，该维度也不能再被称为“经济性”。在药品临床综合评价中进行经济学评价是唯一且必要的选择，但经济学评价最重要的结果之一的 ICER 万万不可直接作为指标纳入，会导致整个综合评价结果出现偏差，原因已在上文详细阐述。因此，必须要对经济学评价结果进行处理才能作为指标纳入指标体系。本文介绍了三种不同方法，各有优劣。

多方案比较的方法较为常规，其基于药物经济学的确定性分析结果，操作相对而言较为简便；但缺点在于药物经济学评价中往往具有各类不确定性，包括方法学不确定性、参数不确定性以及模型不确定性等，仅使用确定性分析的结果忽略了对各类不确定性的量化结果，是对药物经济学评价的不完全解读。使用多方案比较方法设计的指标充分考虑了多方案比较的方法学步骤，可在多种药品之间做出区分。

净效益法相较于多方案比较的方法更为简便，无需按步骤对多种方案进行剔除，直接按照 WTP 计算各方案的 NMB 或 NHB 即可，但难点在于确定 WTP 的取值。目前学界对于 WTP 没有明确共识，中国药物经

济学评价指南将 WTP 定为 1 ~ 3 倍人均国内生产总值的情况下，使用本法应当慎重。

CEAC 和 CEAF 方法学最为可靠，且可以最大可能地弥补前两种方法的缺点，即可以量化药物经济学评价的不确定性，且不需要确定 WTP，可供决策者自由选择 WTP 并得到较为直观且容易理解的证据，建议优先使用。但该方法的缺点在于技术难度较高，需要规范的建模和药物经济学专业人员参与。

药品临床综合评价各参与主体可根据自身实际情况自行于三种方法中选择运用，并根据本文建议在经济性中设置相应指标。

四、总结

药品临床综合评价是药品供应保障决策的重要技术工具，经济性维度对指导资源配置有着重要意义。在各技术指南中，经济性维度相较其余维度没有明确推荐指标，且对于如何进行评估，学界仍存在争议。建议在可靠的药物经济学方法学基础上，对药物经济学评价结果进行处理和解读，设置相应指标以建立科学规范的药品临床综合评价指标体系。

（责任编辑：信虹云）

药品临床综合评价创新性指标构建 ——以 PD-1/PD-L1 抑制剂为例

朱碧帆 胡嘉浩 刘宇晗 金春林 李 芬

【摘 要】 文章以 PD-1/PD-L1 抑制剂为例，通过文献综述对适用于 PD-1/PD-L1 抑制剂的创新性评价指标进行检索并梳理汇总，为构建适宜的创新性评价指标提供借鉴。结果显示，对于药品创新性的评价方法和评价指标尚未形成共识，各项研究在开展评价时所划分的维度、采取的评价视角差异较大。根据文献综述结果以及临床综合评价指南推荐情况，文章主要从新药审批情况、结构创新情况、获取专利情况、治疗需求创新、临床疗效创新、经济性创新等 6 个维度，构建了适用于 PD-1/PD-L1 抑制剂的创新性评价指标池，共包含 4 个二级指标、18 个三级指标。在选取评价指标时，应当基于待评价药品的特性、具体的决策场景以及相应数据的可获得性等因素进行选择。

中共中央办公厅、国务院办公厅《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》提出，鼓励药品医疗器械企业增加研发投入，加强新产品研发和已上市产品的继续研究，持续完善生产工艺。医药技术的持续创新不仅为产业提供了发展动能，更为患者带来了福祉。2021 年 7 月，国家卫生健康委员会发布《药品临床综合评价管理指南（2021 年版 试行）》，将创新性作为药品临床综合评价的 6 个维度之一，用以辅助药品政策决策，保障临床基本用药的供应与规范使用。然而，从现

基金项目：上海市重点药品遴选及临床综合评价指标库构建（22Y10001）

第一作者：朱碧帆，女，助理研究员

通信作者：李芬，女，副研究员，上海市卫生和健康发展研究中心（上海市医学科学技术情报研究所）卫生政策研究部主任

作者单位：上海市卫生和健康发展研究中心（上海市医学科学技术情报研究所），上海 200040

有研究来看，患者、政策制定者、监管机构和制药公司等不同利益相关方对于如何评估药物的创新价值尚未达成共识。本文以 PD-1/PD-L1 抑制剂为例，对药品创新性评价指标进行综述，为构建适宜的创新性评价指标提供借鉴。

一、资料来源与方法

本文采用文献综述的方式开展。综述资料主要来源于两个方面：一是文献检索，采用“PD-1”“PD-L1”“药品创新”“指标”“new drugs”“innovation indicator”等主题词及其组合进行检索，检索的数据库包括中国知网、万方、medline、ovid、embase、google scholar 等；二是临床综合评价指南等相关文件，检索并纳入国家药品临床综合评价指南，抗肿瘤药品、心血管病药品、儿童药品等临床综合评价技术指南，以及全国、上海在开展药品招标采购等过程中所使用的评价指标，梳理并纳入创新性相关指标。

二、创新性评价指标构建

评价药品行业创新性，通常采用美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration, FDA）每年批准的新分子实体（New Molecular Entities, NMEs）数量进行衡量。研究指出，全球前 50 的制药企业平均每年仅产出 0.5 ~ 0.8 个 NMEs，说明尽管研发投入巨大，产业创新速度整体依旧偏低。然而，NMEs 数量无法衡量药品本身的创新性。有研究尝试对药物本身的创新性进行评估，采用的指标包括：新的作用机理（如是否首创）、治疗需求（如是否孤儿药）、基于现有诊疗标准的提升（如是否是突破性疗法）等指标。也有文献将针对药品创新性的评估分为诊疗价值、经济指标、专利情况以及新药审批通过情况 4 个维度。2018 年，Oriol 等通过系统综述将药品创新性指标分为治疗价值（therapeutic value）、新颖性（novelty）以及已有治疗手段（availability of existing

treatments) 3 个维度。结合文献综述和临床综合评价指南, 本文从新药审批情况、结构创新情况、获取专利情况、治疗需求创新、临床疗效创新、经济性创新等 6 个维度, 对适用于 PD-1/PD-L1 抑制剂的创新性评价指标进行梳理。

(一) 新药审批情况

FDA 在新药审批时将创新药 (Novel drugs) 分为 3 类: 一是首创药物 (first-in-class), 与现有疗法相比通常具有新的作用机制, 对居民健康具有很强的潜在积极影响; 二是罕见病药物 (drugs for rare disease); 三是其他在疾病诊疗领域有所进展的药物。针对创新药, FDA 采取了多种审批手段来加速其上市, 包括快速跟踪 (fast track)、突破性疗法 (breakthrough therapy)、优先审查 (priority review)、加速审批 (accelerated approval)、第一轮审批 (first cycle approval)、在美国优先上市 (approval in the U.S. before other countries) 等方式。部分研究将相关生物制剂是否获批美国 FDA 首创药物、优先审查、快速跟踪以及突破性疗法等作为判断药物创新性的依据。2011—2020 年 FDA 审批新药数量见图 1。在我国, 国家药品监督管理局药品评审中心 (Center for Drug Evaluation, CDE) 同样对创新药采取特殊的审批方式, 包括优先审查、突破性疗法等。

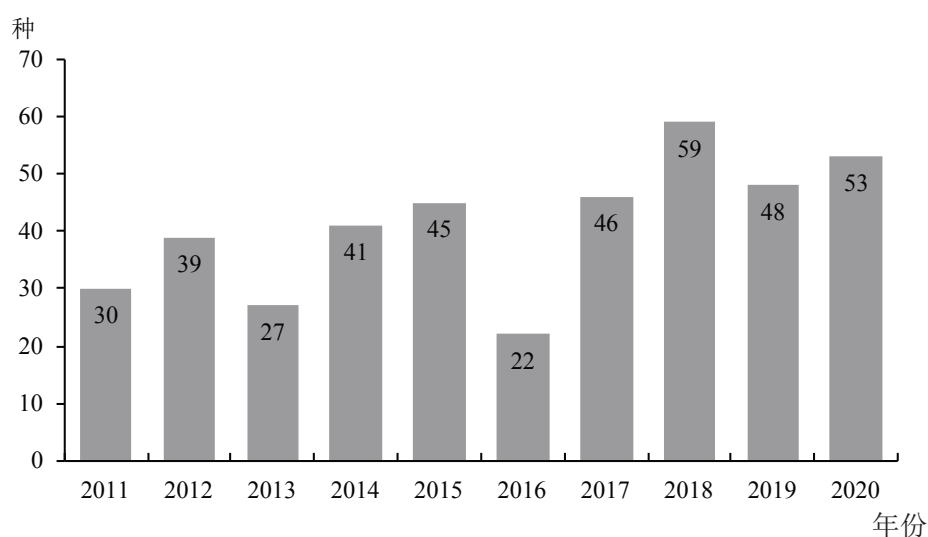


图 1 2011—2020 年 FDA 审批通过的新药数量

（二）结构创新情况

有研究提出基于结构新颖性的评估方法，从结构创新的角度衡量药品（主要聚焦小分子和多肽药物）的创新性。该研究将新药结构与 FDA 批准的药物进行比较，评估药品的前瞻性创新潜力，对临床开发阶段公开结构的候选药物进行研究。同时，该研究将结构创新分为开拓者（Pioneers）、定居者（Settlers）、殖民者（Colonists）三个级别。开拓者是指形状和支架（scaffold）均未用于任何先前批准的药物的 NMEs，定居者是指以前使用过形状但其支架未用于任何以前批准的药物的 NMEs，殖民者则是指形状和支架均已用于先前批准的药物的 NMEs。这种评估方式基于 FDA 前期基础，在一定程度上减少了药物从最初发现到最终获批之间的时间差，提高了评估效率。

（三）获取专利情况

专利作为创新活动的重要载体和标志，其申请数量在一定程度上反映了药品的创新价值。有研究基于专利申请对 PD-1/PD-L1 抑制剂领域技术创新态势进行分析并指出，截至 2019 年 8 月，PD-1/PD-L1 抑制剂领域的专利创新共有 5 500 余项，且专利申请数量呈上升趋势，科学基础研究主题主要集中在三个方向，即肿瘤免疫联合治疗、PD-1/PD-L1 通路在肿瘤免疫逃逸中的机制研究、PD-1/PD-L1 抑制剂在非小细胞肺癌中的临床研究。其中，对 PD-1/PD-L1 通路在肿瘤免疫逃逸中的机制研究数量超过 115 项，专利申请热度位列第二。为量化专利情况与药品创新性的关系，有研究使用专利反向引用率（patent backward citations）排名来对药品创新性进行评价。专利反向引用率即为某项技术专利引用其他类别专利的比例（0～1 之间）。在同一个专利类别中，若某项技术专利的反向引用率排名在前 5%，则认定为具有突破性创新。

（四）治疗需求创新

药品研发的出发点是为了满足患者治疗需求，治疗需求创新是药品创新的重要评估指标。Angelis 提出的多标准决策分析（Multiple-criteria decision analysis, MCDA）框架中对创新的定义包含溢出效应，即该药品可用于治疗新的适应证。有研究者认为药物创新的重点应为应对未满足的临床需求。美国 FDA 将治疗罕见病的药物直接归入创新药的范畴，捷克共和国将治疗重大疾病（highly serious diseases）的药物纳入高度创新药品（highly innovative medical product）范畴，其中重大疾病范围包括需要终身或长期住院或频繁住院，导致残疾或永久的健康损伤，完全或几乎完全的视力、听力、语言能力损失或导致预期寿命降低 20% 以上。2019 年，阿斯利康肺癌新药——度伐利尤单抗注射液的上市申请获得我国国家药品监督管理局批准，用于治疗同步放化疗后未进展的不可切除Ⅲ期非小细胞肺癌，成为我国内地获批的第一个 PD-L1 抑制剂免疫药物，弥补了过去未满足的Ⅲ期非小细胞肺癌市场需求。

意大利药品监管局（Agenzia Italiana del Farmaco, AIFA）于 2017 年开发了药品创新性评估系统，从治疗需求、附加治疗价值和临床试验证据质量 3 个维度评估药品创新。其中，治疗需求基于替代疗法的可用性和患者对新疗法的需求，表明引进新药以应对未满足治疗需求的迫切程度，并将治疗需求分为最大、重要、中等、较弱、无 5 个等级，评估结果分为完全创新、有条件的创新和非创新。完全创新的状态最长可达 36 个月，必须进行药物注册；若认定为有条件的创新，可提供额外的临床证据，并在 18 个月后审查并转为完全创新；非创新状态的产品可重新提交申请，并在有新证据可用时重新进行评估。该评估方法以治疗需求为药品创新的重要评估指标，灵活、透明地对治疗创新进行了定义。意大利药品创新程度评估标准见表 1。

表 1 意大利药品创新程度评估标准

维度	等级				
	最大	重要	中等	较弱	无
治疗需求	无其他治疗选择	有其他治疗选择，但无临床效果	有替代治疗方案，但临床效果有限	替代治疗方案有较好的临床结果	替代治疗方案可显著减缓疾病进程
附加治疗价值	与现有治疗方案相比有更好功效，可治愈或改变疾病进程	满足以下 1 项： 可降低严重并发症风险； 风险/收益比优于替代治疗方案； 可避免使用高风险临床举措； 可在某个患者亚组显著改变疾病进程； 可提供临床附加价值，如生命质量（Quality of life, QoL）	与现有治疗方案相比，在部分亚组人群临床功效略优，（如给药方式或能一定程度改善患者 QoL	非临床相关结局略优，或改善程度有限（更受欢迎）	与现有治疗方案相比无附加的诊疗获益
临床试验证据质量	高：真实效果与临床预计效果非常接近		中等：真实效果与临床预计效果可能相近，也可能有较大差异	低：真实效果与临床预计效果可能有较大差异	非常低：真实效果与临床预计效果可能有很大差异

（五）临床疗效创新

通过作用机制创新，满足治疗需求，达到理想的临床疗效，是创新的重要出发点和落脚点。创新药物应以临床应用为导向，主要针对有潜力治疗严重和危及生命疾病的新分子实体化合物、比已上市药品或标准疗法有显著改进的药品。FDA 对新药的界定基于临床疗效视角，认为新药需具有自主知识产权，拥有新靶点或新机制，产生新疗效，或在尚无有效治疗手段疾病方面具有突出的临床治疗优势。以阿替珠单抗（Atezolizumab）为例，Atezolizumab 是 FDA 批准的首个用于局部晚期或转移性尿路上皮癌的 PD-1/PD-L1 抑制剂，是最新型靶向人源化单克隆抗体，临床疗效显著。捷克共和国在开展卫生技术评估的同时将临床疗效与创新性评估的结果进行了关联。其评估标准为：

（1）与现有治疗方案相比满足以下 1 个条件：

- 严重不良事件发生率下降 40% 以上；

- 唯一一种可以减少治疗中断率 40% 以上的药品；
- 唯一一种可以减少严重药物相互作用 40% 以上的药品；
- 显著降低死亡率，提升中位总生存期 2 年以上，或在预期寿命低于 24 个月的患者中，提升中位生存时间 50% 以上（且大于等于 6 个月）；
- 降低严重合并症发生率 40% 以上。

（2）或与现有治疗方案相比，满足以下 1 个条件（在临床疗效或成本效果证据存在不确定性的情况下）：

- 显著提升的临床功效（降低死亡率 20% 以上 / 或 / 在预期寿命低于 24 个月的患者中，提升中位生存时间 40% 以上 / 或 / 减少严重疾病症状 30% 以上）；
- 现有医保目录中无其他治疗选项；

针对部分对现有标准治疗方案耐药的患者，创新治疗方案在临床上更有效。

（六）经济性创新

除了药品疗效以外，药品的经济性也备受关注。当药品的研发价格非常高，其售价远高于患者的可承受能力时，药品再具有创新性、临床效果再好，它的创新价值都不会得到很好的体现。因而，在最大程度上达到所需的治疗效果的同时将研发费用降至尽可能低，也是评估药品创新性的一个重要指标。Mestre-Ferrandiz 对药物创新性的概念包含了社会收益这一维度，包括节省成本、释放其他（非）医疗资源、提升生产力等。国外 PD-1/PD-L1 药品价格高昂，最早的进口药品在国内售价约 50 万元 / 年，这对于多数患者来说在其承受能力之外，患者由于价格过高而无法使用到这类药品，药品本身的创新价值也就无法体现。但在多家国内药企研制成功此类药品后，通过医保谈判后相关药品大幅降价，部分药物不到 10 万元即可终生使用，在很大程度上减轻了患者负担。

三、讨论

以 PD-1/PD-L1 抑制剂为例，在选取创新性评价指标时主要考虑以下几个方面。首先，由于结构创新评估主要适用于小分子药品，而 PD-1/PD-L1 抑制剂主要为免疫生物制剂，因此不应纳入结构创新评估；其次，临床综合评价中已纳入经济性维度，为避免重复计算，在构建 PD-1/PD-L1 抑制剂创新性指标体系时不纳入经济创新性指标；最后，根据《抗肿瘤药品临床综合评价技术指南（2022 年版 试行）》，主要推荐的创新性指标为：存在未满足的临床需求、用药创新、可优化服务流程、可提高机构或地区卫生服务效率、是否为国内自主研发的原研药或全球首个仿制药、是否获得国内专利、是否获得国际专利、是否为儿童专用药品、是否为靶点创新、是否为分子实体创新以及是否为制剂创新等 11 个指标。聚焦到 PD-1/PD-L1 产品，由于 PD-1/PD-L1 产品均为基于已知靶点的注射制剂，因此用药方式、靶点创新、分子实体创新以及制剂创新几个指标并不适用。

综上，基于文献综述结果，以及我国临床综合评价指南中所推荐的指标情况，本文构建了适用于 PD-1/PD-L1 抑制剂的创新性指标池，共包含 4 个二级指标：新药审批情况、专利情况、治疗需求创新以及治疗价值创，18 个三级指标。PD-1/PD-L1 抑制剂创新性指标框架见表 2。

表 2 PD-1/PD-L1 抑制剂创新性指标框架

二级指标	三级指标	含义	数据来源
新药审批情况	是否为国内自主研发产品	技术国有化、国内专利价值	文献、专利信息查找
	药品注册分类	根据《药品注册管理办法》，该药品所属的注册分类	药品注册信息查找
	是否纳入优先审批等流程	当 FDA、CDE 认定该药物可能会在医疗保健方面取得重大进展，则会将其纳入突破性疗法、优先审评等审批流程	查阅 FDA、CDE 网站
	获得科技奖项	获得国际和国家科学技术奖（如盖伦奖，国家最高科学技术奖、国家自然科学奖、国家技术发明奖、国家科学技术进步奖、中华人民共和国国际科学技术合作奖）二等奖及以上	查阅相关部门网站
	首创药品	与现有疗法相比通常具有新的作用机制，对于人民健康具有很强的潜在积极影响	查阅药品审批信息、FDA 网站
	首仿药品	指药品是否获得相关的认证，如首仿国外药品	查阅药品审批信息
专利情况	与疗效相关的专利	药品拥有的产品、工艺和使用创新相关专利的情况，如是否获得国内药品结构或制剂工艺方面的专利、是否获得美国日本或欧盟药品结构或制剂工艺方面的专利	专利信息查找
	药品研发技术水平	研发该药需要的技术水平的高低	专家咨询
	保护期内的国家一类新药、原研药	通过使用先进制剂技术、创新治疗手段等方式，填补临床治疗技术空白、改善技术短缺	专利信息查找
	化合物专利药品	药品是否具有化合物专利	专利信息查找
	专利反向引用率排名	该项技术专利引用其他类别专利的比例在同类专利类别中的排名	专利信息查找
	治疗需求创新	存在未满足的临床需求	填补现有抗肿瘤药物在治愈或改善目标疾病症状有显著效果，重点考虑对目标疾病的精准治疗，以及针对新的适应症有创新治疗效果
治疗价值创新	重大疾病用药	待评价药品是否可用于重大疾病（指医疗花费巨大且在较长一段时间内严重影响患者及其家庭正常工作和生活的疾病）	通过文献综述法、疾病登记数据、专家咨询，对所评估药物创新性程度得出差异性意见
	罕见病用药	待评价药品是否可用于罕见病	文献综述、专家咨询
	是否具有明显的治疗优势	与现有的药品或技术相比，有更高的安全性、有效性和实用性，包括生存时间的延长、生命质量的提升、不良反应的减少、以及并发症的减少	查阅药品说明书
治疗价值创新	是否具有明显的治疗优势	与现有的药品或技术相比，有更高的安全性、有效性和实用性，包括生存时间的延长、生命质量的提升、不良反应的减少、以及并发症的减少	有效性评价（可参考捷克卫生技术评估过程中对于药品创新性的评价标准）

表2 PD-1/PD-L1 抑制剂创新性指标框架（续）

二级指标	三级指标	含义	数据来源
	是否有助于提高患者依从性	通过改变制剂工艺，优化给药方式，提高患者用药依从性，促进患者预后	专家咨询、调查
	可提高机构或地区卫生服务效率	是否提高区域或机构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	二手数据分析、调查
	不可替代性	指在治疗某种疾病的过程中，该种药品与其他药品相比，是否具有不可替代的优势	专家咨询

总的来说，对于药品创新性的评价方法和评价指标尚未形成共识，各项研究在开展评价时所划分的维度、采取的评价视角差异较大。不同领域专家认为，药物创新的本质是能否给临床医生、护士及患者带来益处，而这一理念在药品有效性、安全性、适宜性等维度均有所体现。从已经发表的临床综合评价研究来看，部分研究（主要是儿童用药评价）在开展评价时并未纳入创新性指标，其他研究在开展综合评价时创新性维度的权重也相对较低，在 5% ~ 9.49% 之间。本文提出了药品临床综合评价中构建创新性评价指标的方法学框架，然而，在选取评价指标时，应当基于待评价药品的特性、具体的决策场景以及相应数据的可获得性等因素进行选择。

（责任编辑：张苹）

PCSK9 类药品用于降脂治疗的临床综合评价 ——基于多准则决策分析法

刘宇晗 胡嘉浩 朱碧帆 潘星明 金春林 李 芬

【摘 要】 血脂异常是心血管疾病的重要危险因素之一，PCSK9 类抑制剂是一类新的降脂药物，可有效降低密度脂蛋白胆固醇并预防心血管事件的发生。文章旨在从促进合理用药角度出发，基于多准则决策分析方法，从安全性、有效性、经济性、适宜性、可及性 5 个维度对依洛尤单抗和阿利西尤单抗进行评价。根据相关指南建立临床综合评价指标体系，使用德尔菲法对指标体系进行修改和赋权。通过文献综述、网状 meta 分析和专家咨询搜集整合两个药品在各维度的信息和证据，通过客观绩效得分标化法处理两个药品在指标下得分并纳入指标体系进行计算。结果显示依洛尤单抗各维度得分均高于阿利西尤单抗，该结果在敏感性分析中保持一致。建议可优先使用依洛尤单抗以提升合理用药水平。

一、研究背景

血脂异常（dyslipidemia）是心血管疾病的重要危险因素之一，近年来血脂异常及相关疾病的发生率逐年增加。2012 年全国调查结果显示，中国成人血脂异常的人数达 4 亿，总体患病率 40.40%，较 2002 年大幅上升。血脂异常在动脉粥样硬化性心血管疾病（atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD）的发生和发展中起主要作用，目前已有大量研究证实低密度脂蛋白胆固醇（Low-Density Lipoprotein

基金项目：上海市重点药品遴选及临床综合评价指标库构建（22Y10001）

第一作者：刘宇晗，男，研究实习生

通信作者：金春林，男，研究员，上海市卫生和健康发展研究中心（上海市医学科学技术情报研究所）主任

作者单位：上海市卫生和健康发展研究中心（上海市医学科学技术情报研究所），上海 200040

Cholesterol, LDL-C) 水平与心血管事件风险相关, LDL-C 每下降 1 mmol/L, 3 ~ 4 年 ASCVD 风险下降 22%, 因此血脂异常的治疗主要以降低 LDL-C 为主。目前在临床中被广泛使用的他汀类药物可使患者 LDL-C 降低 30% ~ 50%, 但每增加 1 倍的剂量仅能进一步增加 6% 的 LDL-C 降幅, 我国患者经他汀治疗后 LDL-C 达标率仅为 31%, 且大剂量存在不良反应明显增加的风险, 约 2.3 亿血脂异常患者出现不耐受、不达标, 存在较大的临床未满足需求。

前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (proprotein convertases subtilisin/kexin type 9, PCSK9) 基因靶点的发现及创新靶向药物的研发对于解决 ASCVD 的残余风险具有里程碑意义。PCSK9 抑制剂不仅能显著降低各类 ASCVD 患者的 LDL-C 水平 (降幅 59%), 稳定、逆转冠脉斑块, 减少心血管事件发生, 且对于心血管风险越高的人群获益越大。目前两种 PCSK9 抑制剂依洛尤单抗及阿利西尤单抗已分别于 2018 年和 2019 年于我国上市并一同于 2021 年进入国家基本医保目录, 本文对这两种 PCSK9 抑制剂开展药品临床综合评价, 以期为各级医疗机构管理和合理使用药物提供参考依据, 促进药品回归临床价值。

二、研究方法

本文拟在优先使用哪种 PCSK9 抑制剂的决策背景下, 基于已发表文献及公开数据, 基于多准则决策分析方法 (Multiple Criteria Decision Analysis, MCDA) 进行快速药品临床综合评价。

(一) 指标体系的构建

本文根据《心血管药品临床综合评价技术指南 (2021 年版)》(以下简称“《指南 (2021 版)》”) 的要求, 并结合 PCSK9 抑制剂具有的特点, 初步构建 PCSK9 抑制剂类药品临床综合评价指标池, 并邀请来自卫生健康部门、医保部门、药监部门、医疗机构、高校和科研机构的专家,

对指标池中的备选指标进行增补、修改和删除。使用克隆巴赫 α 系数对问卷进行信度分析。以指标的重要性和可行性为判定系数，应用界值法，对两指标的算数平均数、标准差和变异系数等进行判定。结合各专家的意见对指标进行修改、删除、增加或合并，直至专家意见趋于一致（肯德尔协调系数 >0.4 ），形成最终评价指标体系。使用层次分析法（Analytic Hierarchy Process, AHP）对指标体系的 6 个维度下的二、三级指标进行赋权。

（二）各维度评价方法

根据前期构建的评价指标体系，对依洛尤单抗和阿利西尤单抗相关维度、指标等信息进行检索。

1. 有效性评价

有效性与安全性维度主要采用贝叶斯网状 Meta 分析对已发表的随机对照试验（Randomized Controlled Trial, RCT）研究结果进行合并，定量比较依洛尤单抗、阿利西尤单抗治疗高胆固醇血症的有效性。

2. 安全性评价

根据《指南（2021 版）》安全性评价章节中指标选择的要求，从定性指标和定量指标两方面分析依洛尤单抗和阿利西尤单抗安全性方面的差异，其中定性指标将根据药品使用说明书分析依洛尤单抗和阿利西尤单抗在禁忌症、注意事项、药物相互作用及药物过量等方面的差异；定量指标将根据已发表文献中报道的不良反应发生率和严重不良反应发生率进行评价。

3. 经济性评价

依洛尤单抗、阿利西尤单抗已被纳入国家基本医保目录，其经济性已经得到普遍认可。故本文对两药的经济性评价采取简化处理，用增量成本效果比（Incremental Cost Effectiveness Ratio, ICER）指标来比较二

者的经济性，公式如下：

$$ICER = \frac{C}{E} = \frac{C_1 - C_2}{E_1 - E_2}$$

其中 C_1 、 C_2 分别表示依洛尤单抗、阿利西尤单抗的年治疗费用； E_1 、 E_2 分别表示依洛尤单抗、阿利西尤单抗的 LDL-C 降幅。

4. 适宜性评价

适宜性评价采用专家访谈法，对依洛尤单抗和阿利西尤单抗从药品技术适宜性和药品使用适宜性两个层面进行评估，评价结果使用描述性统计进行分析。

5. 可及性评价

可及性评价的指标为医疗机构配备率与年治疗负担。医疗机构配备率的数据来源于中国药学会的全国医药经济信息网，年治疗负担计算方式为药品年治疗费用 / 中国家庭平均年支出。

（三）多准则决策分析

MCDA 可对多种相互冲突、不可公度的准则进行综合考量。在卫生决策领域应用最广的是基于价值测量法的 MCDA，其具有结果可视化程度高、易于理解、较容易进行不确定性分析的特点。

为减少专家主观打分的不确定性，采用客观绩效得分相对标化法。客观绩效得分为药品在各指标下的原始数据，负向指标（即数字越大代表表现越差，例如 1～2 级不良反应发生率）采用定量数据的倒数作为原始数据。部分定性指标通过描述性统计结果转换为客观绩效得分，以“是否有特殊储存条件”为例，认为依洛尤单抗有特殊储存条件的专家占有效问卷的比例为原始绩效得分。二分类指标（只能判定优劣的指标）对于“优”“劣”分别赋原始绩效得分为 1 和 0。相对标化公式如下：

$$S_{aj} = \frac{X_{aj}}{\sqrt{X_{aj}^2 + X_{bj}^2}} \times 100$$

$$S_{bj} = \frac{X_{bj}}{\sqrt{X_{aj}^2 + X_{bj}^2}} \times 100$$

其中： S_{aj} =标化后 a 选项在 j 准则上的得分；

S_{bj} =标化后 b 选项在 j 准则上的得分；

X=原始绩效得分。

三、研究结果

(一) 临床综合评价指标体系

首先，在维度选择方面，由于依洛尤单抗和阿利西尤单抗为同一机制、同一机理的药品，上市时间相近、适应症相近，无明显区分，药品给药途径一致，给药间隔一致，主要临床疗效、安全性等患者获益已于安全性、有效性维度有所体现，故本文不对两者创新性进行评价。

结合《指南（2021 版）》以及专家建议，本文形成了包含 5 个一级指标、14 个二级指标、18 个三级指标的初版指标池。经德尔菲法，删去一个三级指标“药品包装是否合适”。最后一轮德尔菲法时，专家权威系数达到 0.82，权威性较高；问卷信度较好，克隆巴赫 α 系数为 0.864；专家意见一致性较高，肯德尔协调系数为 0.412 ($p < 0.01$)。经层次分析法对各级指标进行赋权后的评价指标体系见表 1。

表1 PCSK9 抑制剂临床综合评价指标库

一级指标	一级指标 权重 (%)	二级指标	三级指标	三级 / 二级 指标权重 (%)
安全性	29.07	1 ~ 2 级不良反应 发生率	-	7.72
		3 ~ 5 级不良反应 发生率	-	11.90
		中和抗体发生情况	-	3.21
		特殊人群用药	-	6.25
有效性	29.17	LDL-C 降幅	-	19.45
		心血管事件发生率	-	9.72
经济性	16.74	是否为（延伸）绝 对劣势药品	-	16.74
适宜性	10.77	药品技术适宜性	药品包装标签标注的完整性	0.23
			药品说明书是否满足临床处方需求	0.35
			给药途径或剂型是否适宜使用	0.23
			是否有特殊的存储条件	0.11
			是否需要特殊装置	0.14
			用药后是否需要监测或随访服务	1.08
			用药依从性	1.46
		药品使用适宜性	临床使用是否存在超说明书适应证 使用的情况	0.67
			超药品说明书用药是否有充分理由	0.34
			药品疗效是否精准针对适应证。	0.68
			药品用量是否适宜患者的年龄、体 重、体表面积和身体状况	0.33
			给药时间点是否有限制	0.34
			给药时间间隔是否适宜	0.39
			用药疗程长短是否符合患者、疾病、 药品特点	0.65
			患者用药是否容易出现不耐受的情 况	2.05
			药物 - 药物相互作用或药物 - 食物 相互作用是否给处方带来限制	0.90
			用药是否容易准确排除禁忌证	0.81
可及性	14.25	医疗机构药品配备 使用情况	-	9.50
		年费用负担	-	4.75

（二）各维度评价结果

1. 有效性

通过系统检索 PubMed、Embase、Cochrane Library、中国知网、万方、维普等数据库，检索词包括依洛尤单抗、阿利西尤单抗、低密度脂蛋白胆固醇、心肌梗死、卒中、不良反应等。针对他汀治疗后不佳的高胆固醇血症共得到有效性维度相关文献 2 846 篇，经筛选后纳入 27 篇文献（见附表 1）。应用 Cochrane 协作网偏倚风险评估工具对纳入的 RCT 研究进行质量评价，总体来看研究的 6 方面偏倚风险均较低。

根据文献提取结果，对 LDL-C 降幅、主要心血管不良事件（Major Adverse Cardiovascular Events, MACE）发生率 2 个指标进行网状 Meta 分析。根据森林图及联赛表的结果显示，依洛尤单抗与阿利西尤单抗在 LDL-C 降幅指标上存在显著性差异，依洛尤单抗 LDL-C 降幅为 60%，阿利西尤单抗为 51%。在 MACE 发生率方面，依洛尤单抗相比较安慰剂 MACE 发生率的优势比（odds ratio, OR）值为 0.85，阿利西尤单抗为 0.84，两者不存在显著性差异，见表 2、表 3。

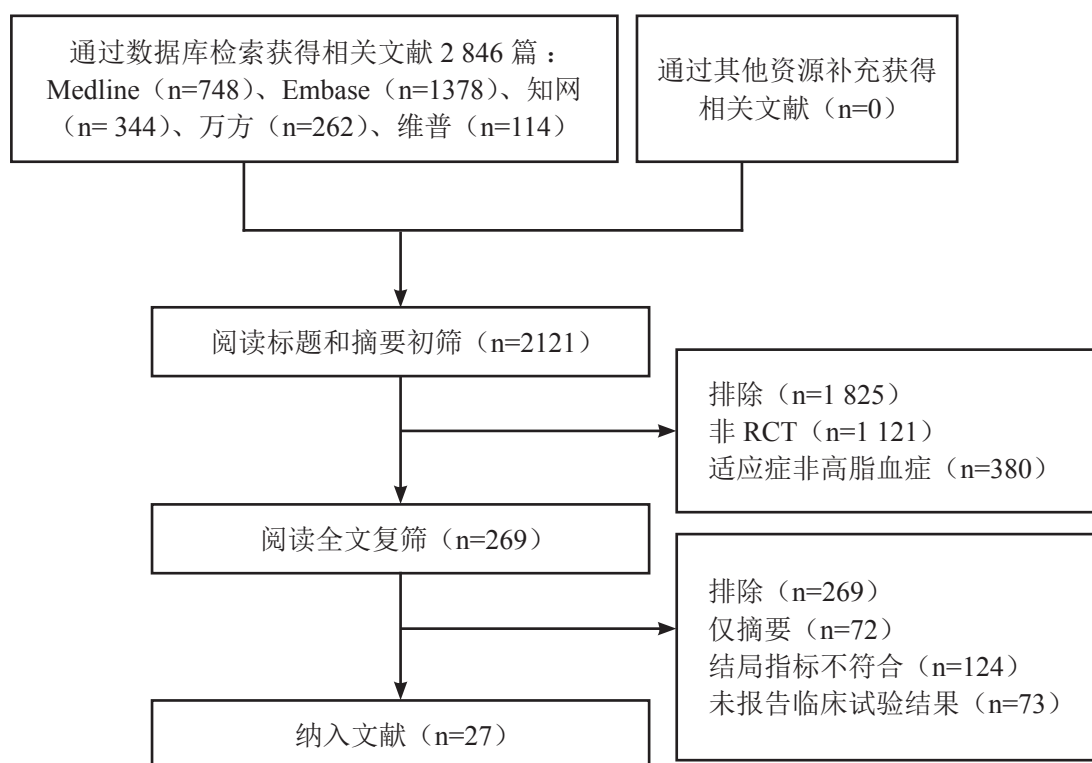


图 1 文献检索流程图

表 2 各药物之间比较低密度脂蛋白胆固醇降幅联赛表

组别	差值 (95%CI)		
干预组	阿利西尤单抗		
	0.088 (0.005, 0.1802)	依洛尤单抗	
	-0.303 (-0.382, -0.223)	-0.392 (-0.4946, -0.2878)	依折麦布
对照组	-0.507 (-0.5754, -0.4397)	-0.595 (-0.6701, -0.5198)	-0.204 (-0.2993, -0.1096) 安慰剂

表 3 各药物之间比较主要心血管不良事件优势比值联赛表

组别	优势比 (95%CI)		
干预组	阿利西尤单抗		
	0.998501 (0.67, 1.32)	依洛尤单抗	
对照组	0.8401 (0.60, 1.06)	0.8496 (0.68, 1.1)	安慰剂

2. 安全性

在定性指标方面，依洛尤单抗和阿利西尤单抗在禁忌症、药物相互作用和药物过量方面无差异。在特殊人群用药方面，依洛尤单抗在儿童患者和肾功能不全患者上有更多的数据支持其在两类患者中使用的安全

性，相比之下阿利西尤单抗尚无充分证据表明其在儿童患者和肾功能不全患者中的安全性。

在定量指标方面，针对 1～2 级不良反应发生率、3～5 级不良反应发生率 2 个指标的网状 meta 分析结果，尽管阿利西尤单抗的 1～2 级不良反应发生率和 3～5 级不良反应发生率方面均高于依洛尤单抗，但两者不存在统计学差异，见表 4、表 5。PCSK9 抑制剂安全性结果分析结果汇总见表 6。

表 4 各药物之间比较 1～2 级不良反应优势比值联赛表

组别	优势比（95%IC）			
干预组	阿利西尤单抗			
	1.07（0.79，1.34）	依洛尤单抗		
	1.07（0.83，1.31）	1.00（0.65，1.36）	依折麦布	
对照组	1.06（0.79，1.33）	0.99（0.96，1.03）	0.99（0.64，1.34）	安慰剂

表 5 各药物之间比较 3～5 级不良反应优势比值联赛表

组别	优势比（95%IC）			
干预组	阿利西尤单抗			
	1.07（0.79，1.34）	依洛尤单抗		
	0.86（0.73，1.31）	1.00（0.65，1.36）	依折麦布	
对照组	1.20（0.79，1.33）	0.99（0.96，1.03）	0.99（0.64，1.34）	安慰剂

表 6 PCSK9 抑制剂安全性结果分析汇总表

分类	指标	依洛尤单抗	阿利西尤单抗	结论
定性	禁忌症	过敏	过敏	无差异
	特殊人群用药			
	儿童患者	13 ~ 17 岁 HoFH 患者	未确定	依洛尤单抗优于阿利西尤单抗
	老年患者	无需调整剂量	无需调整剂量	无差异
	肝功能不全患者	轻中度无需调整, 无严重肝损伤患者使用数据	轻中度无需调整, 无严重肝损伤患者使用数据	无差异
	肾功能不全患者	不会通过肾脏途径清楚	尚不清楚是否会通过肾脏途径消除	依洛尤单抗优于阿利西尤单抗
	药物相互作用	无	无	无差异
	药物过量	对症治疗	对症治疗	无差异
	中和抗体	未发现	检测到患者产生中和抗体	依洛尤单抗优于阿利西尤单抗
定量	1 ~ 2 级不良反应发生率	与安慰剂对比 OR=0.99	与安慰剂对比 OR=1.10	无统计学差异
	3 ~ 5 级不良反应发生率	与安慰剂对比 OR=1.00	与安慰剂对比 OR=1.20	无统计学差异

3. 经济性

依洛尤单抗和阿利西尤单抗的单价分别为 283.80 元和 306.00 元, 按每月 2 支计算, 年治疗费用分别为 7 378.80 元和 7 956.00 元。依洛尤单抗 LDL-C 降幅为 60%, 阿利西尤单抗为 51%。计算得 ICER 值为 -64.13 元 /%。依洛尤单抗相比较与阿利西尤单抗成本更低, 效果更好, 经济性优于阿利西尤单抗。

4. 适宜性

本文通过问卷调查的形式对 PCSK9 抑制剂的适宜性进行分析。共咨询 10 位临床专家, 9 位来自三级医疗机构, 4 位为正高级职称、3 位为副高级职称, 平均从事本专业年限为 19.7 年。问卷调查结果中, 依洛尤单抗相比阿利西尤单抗的主要差异在于患者耐受性和依从性两方面, 见表 7、表 8。

表 7 关键适宜性指标评价结果

指标	依洛尤单抗			阿利西尤单抗		
	是	否	不清楚 / 未使用过	是	否	不清楚 / 未使用过
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
临床使用是否存在超说明书适应证使用的情况	0	9 (90)	1 (10)	0	9 (90)	1 (10)
超药品说明书用药是否有充分理由	1 (10)	1 (10)	8 (80)	1 (10)	1 (10)	8 (80)
药品用量是否适宜患者的年龄、体重、体表面积和身体状况	9 (90)	1 (10)	0	9 (90)	1 (10)	0
患者用药是否容易出现不耐受的情况	0	10 (100)	0	2 (20)	8 (80)	0

表 8 药品依从性评价结果

指标	依洛尤单抗依从性更优	阿利西尤单抗依从性更优	两者相同	不清楚未使用过
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
用药依从性	3 (30)	0	4 (40)	3 (30)

在患者用药耐受性方面，2 位专家认为患者使用阿利西尤单抗后容易出现不耐受，没有专家认为使用依洛尤单抗的患者容易出现不耐受；依从性指标中，3 位专家认为依洛尤单抗患者的依从性优于阿利西尤单抗，4 位专家认为两者相同，其他 3 位专家选择不清楚。两药适宜性的其他指标方面，在是否需要特殊装置、药物—药物相互作用或药物—食物相互作用是否给处方带来限制两种指标中，所有专家一致选择了“否”；剩余指标中，所有专家均一致选择了“是”。结果表明，依洛尤单抗在患者依从性和耐受性方面优于阿利西尤单抗。PCSK9 抑制剂适宜性各指标得分及标化后结果见表 9。

表 9 PCSK9 抑制剂各维度评价结果汇总

一级指标	二级指标	依洛尤单抗	阿利西尤单抗	依洛尤单抗标化得分	阿利西尤单抗标化得分
有效性	LDL-C 降幅	60.0%	51.0%	76	65
	心血管事件发生率	0.85	0.84	29	30
安全性	1 ~ 2 级不良反应发生率	0.99	1.10	33	26
	3 ~ 5 级不良反应发生率	1.00	1.20	36	23
	中和抗体发生情况	优	劣	100	0
	特殊人群用药	优	劣	100	0
经济性	是否具有成本效果	优	劣	100	0
适宜性	患者依从性	70%	40%	87	50
	患者耐受性	100%	80%	78	62
可及性	医疗机构药品配备使用情况	13.62%	5.59%	93	38
	年费用负担	9.29%	10.02%	32	27

5. 可及性

在可获得性方面，来自中国药学会全国医药经济信息网的全国 1 520 家医院调研结果显示，2021 年依洛尤单抗的医疗机构配备率为 13.62%，阿利西尤单抗为 5.59%，依洛尤单抗的可获得性更高；在可负担性方面，依洛尤单抗和阿利西尤单抗分别占 2021 年我国人均消费支出的 8.11% 和 8.75%，依洛尤单抗具有更好的可负担性。

（三）多准则决策分析结果

1. 基础分析结果

综合 2 类 PCSK9 产品在各个维度上的评价结果，并对结果进行标化，各项指标得分见表 9。整体上，依洛尤单抗在安全性、有效性、经济性、适宜性、可及性 5 个维度的表现均优于阿利西尤单抗。

结合各指标权重对不同维度的评价结果进行汇总，结果显示，在满分为 100 的情况下，依洛尤单抗总分为 63.1 分，阿利西尤单抗总分为 29.7 分。

2. 敏感性分析结果

由于二分类指标存在夸大两种药品之间差异的可能性（得分为 0 或

100), 为检验结果稳健性, 本文对定性指标中打分为 0 的药品赋值为 100 分, 并重新计算得分。结果显示, 调整两种药品定性指标得分后, 依洛尤单抗总分为 63.1 分, 阿利西尤单抗总分为 52.9 分, 依洛尤单抗仍优于阿利西尤单抗, 结果稳健, 如表 10 所示。

表 10 PCSK9 抑制剂临床综合评价得分结果汇总

维度	依洛尤单抗	阿利西尤单抗 (原始得分)	阿利西尤单抗 (敏感性分析)
有效性 (满分 29.2 分)	9.9	7.2	7.2
安全性 (满分 29.1 分)	18.1	10.4	17.0
经济性 (满分 16.7 分)	16.7	0.0	16.7
适宜性 (满分 10.8 分)	8.0	7.1	7.1
可及性 (满分 14.3 分)	10.3	4.9	4.9
总分 (满分 100 分)	63.1	29.7	52.9

四、讨论

综合以上研究结果, 依洛尤单抗相比于阿利西尤单抗更适合在医院优先配备和使用。在安全性方面, 依洛尤单抗与阿利西尤单抗相比的主要优势在于特殊人群用药中儿童患者以及肾功能不全患者有更多的证据支持, 依洛尤单抗的安全性, 以及在中和抗体方面, 依洛尤单抗并未发现有患者产生中和抗体; 在有效性方面, 通过 Meta 分析可知依洛尤单抗 LDL-C 降幅大于阿利西尤单抗, 且该指标存在显著性差异; 在经济性方面, 依洛尤单抗年治疗费用更低效果更好, 更具有经济性; 在适宜性方面, 依洛尤单抗在患者依从性和耐受性方面更优于阿利西尤单抗; 在可及性方面, 依洛尤单抗的可获得性和可负担性均优于阿利西尤单抗。

本文使用 MCDA 进行药品临床综合评价的结果与吴慧珍、张许等的研究结果具有一致性。吴慧珍等从药学特性、有效性、安全性、经济性等 5 方面对依洛尤单抗与阿利西尤单抗进行了 Mini 卫生技术评估, 采用对各属性下的指标直接打分然后加总的方式综合评价 2 种 PCSK9

抑制剂。其结果显示依洛尤单抗在各个维度上得分均高于阿利西尤单抗，依洛尤单抗确为更优选择。张许等关于依洛尤单抗的快速卫生技术评估仅从有效性、安全性及经济性 3 方面开展，使用 Meta 分析方法，对有效性及安全性结局指标进行定量描述，对经济学评价研究进行定性描述。结果显示，与对照组相比，在有效性方面依洛尤单抗可显著降低患者 LDL-C 水平，而在不良事件发生率等安全性指标方面二者均无统计学差异；在经济性方面主要结果为在标准治疗方法上面加用依洛尤单抗是否具有成本效果优势与依洛尤单抗价格及患者人群等因素密切相关，对经标准治疗方案治疗后血脂仍不达标的高危 ASCVD 患者，该药具有一定的经济性。

目前尚无有关 PCSK9 类药品临床综合评价的研究发表。本文从其他相关研究主要考虑的安全性、有效性、经济性 3 种评估维度外，增加了适宜性与可及性维度，将各维度评价结果聚合成了一个单一值进行表达，可视化程度高。同时，本文采用标化绩效得分的方法，避免了传统采用李克特量表进行专家打分方式存在的上下文效应、极值效应及专家出于指标以外的因素进行打分等问题。

本文是国内首个 PCSK9 类药品用于降脂治疗的临床综合评价研究，运用多准则决策分析方法，将该类药品各维度的价值进行量化分析，决策的透明度与科学性高。同时本文还对基础分析结果进行了不确定性分析，研究结果的可信度高、稳健性强。本文建议在临床应用 PCSK9 类药品进行血脂异常干预时优先选用依洛尤单抗，以提高临床用药的合理性，从而降低心脑血管事件风险，提高医疗资源利用率。

本文的局限性在于，使用绩效得分标化存在指标的标化结果和两种药品之间的真实差异毫无关系的特殊情况，从而可能夸大药品之间的差异。对此，本文对标化为 0 的定性指标在 0 ~ 1 范围内进行了敏感性分

析以验证结果的稳健性。在经济性维度评价方面，由于国内尚无最新的 PSCK9 类药品的药物经济学研究发表，本文仅利用 PSCK9 类药品年治疗成本及有效性维度的网状 Meta 分析结果对经济性进行比较。此类药品的经济性研究还有待进一步完善。

（责任编辑：信虹云）

征稿启事

《卫生政策研究进展》杂志是上海市卫生健康委员会主管，上海市卫生和健康发展研究中心主办的卫生政策研究期刊，属于连续性内部资料性出版物（上海市连续性内部资料准印证第 K0649 号），2008 年 11 月正式创刊发行，每年发行 8 期，主要设有医药卫生体制改革、专家解读、专题研究、他山之石、区县之窗、专家观点政策解读、信息动态讯息等栏目。现广泛征集优质稿件，欢迎作者踊跃投稿。征稿事项简述如下。

一、办刊宗旨

配合卫生健康事业的改革与发展，及时传播改革进展及相关政策研究成果，为决策者提供及时、可靠的卫生决策咨询信息服务。

二、读者对象

刊物出版后，进行赠阅，赠阅范围主要包括：世界卫生组织驻华代表处、世界银行驻华代表处，美国中华医学基金会合作项目单位；国家卫生健康委员会相关司局，国家卫生健康委员会卫生发展研究中心、国家卫生健康委员会统计信息中心；各省市卫生健康委员会规划发展处、财务处、政策法规处；上海市委、市人大、市政府、市政协相关部门，上海市卫生健康委员会领导及有关处室，上海市各区分管副区长、各区卫生健康委员会主要领导，上海相关医疗卫生单位；全国部分高校和研究机构的卫生政策研究专家和学者等。

三、来稿要求

1. 来稿主题应与卫生健康事业改革相关，如有 4～5 篇同一主题的一组文章，可单独与编辑部联系，编辑部将视稿件情况考虑是否专门成刊。每篇文章 5000～8000 字为宜。

2. 来稿应结构完整论点明确，论据可靠，数字准确，文字精练。

3. 来稿作者信息包括姓名、单位、职称、职务、地址（xx 省 xx 市或 xx 县 xx 路 xx 号）、邮编、电话、E-mail 等信息。

四、投稿事宜

文稿请采用 word 格式发送至以下邮箱：phpr@shdrc.org。凡被采用的稿件，编辑部会进一步与作者沟通修改事宜。稿件一经录用，编辑部会联系作者支付稿费并赠送当期杂志 1 本。本刊不收取任何版面费。

五、联系方式

地 址：上海市徐汇区肇嘉浜路 789 号 邮 编：200032

网 址：www.shdrc.org

微信公众号：卫生政策研究进展（过刊电子稿可从公众号查阅）

联系人：张 苹 信虹云

电 话：021-33262062 021-33262061

邮 箱：phpr@shdrc.org

发送对象：

世界卫生组织驻华代表处、世界银行驻华代表处

国家卫生健康委员会相关司局、国家卫生健康委员会卫生发展研究中心、
国家卫生健康委员会统计信息中心

中国医学科学院医学信息研究所

美国中华医学基金会合作项目单位

上海市市委、市人大、市政府、市政协相关部门

各省市卫生健康委员会政策法规处、财务处

上海市卫生健康委员会领导及有关处室

上海市各区分管副区长、各区卫生健康委员会

相关医疗卫生单位

全国部分高校和研究机构



研究 传播 交流 影响

Research Dissemination Communication Impact

上海市卫生健康发展研究中心

(上海市医学科学技术情报研究所)

Shanghai Health Development Research Center

(Shanghai Medical Information Center)

中国 上海

Shanghai China