【药物评价】

基于德尔菲法构建多发性骨髓瘤治疗药物选择的评价指标体系

伊 佳，徐德铎，侯幸赟，杨胜岩，王志鹏，陶 霞*
（海军军医大学第二附属医院药剂科，上海 200003）

摘要：目的 构建治疗多发性骨髓瘤（multiple myeloma，MM）药物合理应用的评价指标体系。**方法** 应用德尔菲法进行专家咨询，选取 30 名专家进行两轮专家咨询，收集专家意见，并对结果进行统计。分析被问询专家的基本信息和问卷结果，计算积极系数、均分、满分比、变异系数及权重值等。**结果** 构建治疗 MM 药物的合理应用评价指标包括一级指标 6 项和二级指标 36 项。专家问卷有效回收率均为 100%，权威系数为 0.86，协调系数 0.293，经检验具有统计学意义（$P < 0.001$）。**结论** 专家积极性高，权威性和协调性好，构建的 MM 药物评价体系客观、合理，可为 MM 治疗的药物选择提供可量化的评价。

关键词： 德尔菲法；多发性骨髓瘤；评价体系
中图分类号： R95 **文献标志码：** A **文章编号：** 1672-9188（2023）11-1195-06
DOI：10.13683/j.wph.2023.11.011

The evaluation index system of drug selection for multiple myeloma based on Delphi method

YI Jia, XU Deduo, HOU Xingyun, YANG Shengyan, WANG Zhipeng, TAO Xia*
(*Department of Pharmacy, the Second Affiliated Hospital of Naval Medical University, Shanghai 200003, China*)

Abstract: ***Objective*** To establish an evaluation index system for the rational use of drugs in the treatment of multiple myeloma (MM). ***Methods*** A total of 30 experts were selected for two rounds of expert consultation by Delphi method. The opinions of experts were collected and the results were statistically analyzed. The basic information and questionnaire results of the questioned experts were analyzed, and the positive coefficient, average score, full score ratio, coefficient of variation and weight value were calculated. ***Results*** The evaluation indexes of rational use of MM drugs included 6 primary indexes and 36 secondary indexes. The effective recovery rate of the expert questionnaire was 100%, the authority coefficient was 0.86, and the coordination coefficient was 0.293, which had statistical significance ($P<0.001$). ***Conclusion*** The experts are highly motivated, authoritative and coordinated, and the evaluation system of MM is objective and reasonable, which can provide quantifiable evaluation for MM drug selection.

Key words: Delphi method; multiple myeloma; evaluation system

药品临床综合评价是衡量药品价值的重要手段，《药品临床综合评价管理指南（2021 年版试行）》指出，在对药品进行评价时，应对安全性、有效性、经济性、创新性、适用性及可及性 6 项指标进行评价，又考虑到应用于特定疾病的特定药物，应对指标进行细化和完善。《抗肿瘤药品临床综合评价技术指南（2022 年版试行）》指出，由于抗肿瘤药物的研发不断取得突破性进展，故建立实用的药品临床综合评价实施路径应成为当前的首要任务。

多发性骨髓瘤（multiple myeloma，MM）是一种起源于骨髓的浆细胞肿瘤，其特征为骨髓浆细胞异常增生并伴单克隆免疫球蛋白或轻链蛋白过度生成，可导致相关组织、器官损伤[1—3]。对于 MM 目前尚无有效、统一的治愈手段[4]，以蛋白酶体抑制剂硼替佐米为基础的联合化疗方案是目前 MM 患者的一

收稿日期： 2023-03-08；**修回日期：** 2023-09-12
作者简介： 伊佳，硕士，主管药师，研究方向：临床药学。
通信作者： 陶霞，博士，主任药师，研究方向：临床药学，心血管药理。
基金项目： 上海市临床药学重点专科建设项目（2016-40044-002）；上海市卫生卫健委青年基金（20214Y0319）；药物临床综合评价与药物治疗路径研究项目（SHYXH-ZP-2021-005）

线治疗方案[5—6]。MM治疗方案受患者自身状况、前期治疗方案、合并症等多因素影响，需平衡方案的有效性、经济性，故药物选择尤为重要[7]。

德尔菲法是被广泛使用的构建评价指标体系的方法，其准确性、可靠性已得到国内外大量研究证实[8]。现运用德尔菲法进行专家咨询，以数字分级界定指标体系权重，并最终构建评分量表，利用专家经验将指标进行量化，建立MM治疗药物评价体系，以期为临床用药决策提供依据，报道如下。

1 资料与方法

1.1 MM治疗药物评价指标体系构建

本研究基于《药品临床综合评价管理指南（2021年版试行）》和《抗肿瘤药物临床综合评价技术指南（2022年版试行）》，围绕硼替佐米治疗MM的安全性、有效性、经济性、适宜性、创新性及可及性6个维度，通过文献调查法和专家调研法初步确定各维度指标。采用德尔菲法，进行两轮专家咨询，通过发放调查问卷的方式进行。

重要性评判采用Likert 5级评分法[9]：5分表示非常重要，4分表示重要，3分表示一般重要，2分表示不太重要，1分表示不重要，对指标的重要性进行赋值，最终建立药物治疗MM临床综合评价指标体系。专家权威程度通过对指标的判断依据和熟悉程度两方面进行评价，指标判断依据包括理论分析、实践经验、同行了解、直观感受，指标的熟悉程度采用Likert 5级评分法[9]：5分表示非常熟悉，4分表示熟悉，3分表示一般熟悉，2分表示不太熟悉，1分表示不熟悉，进行计分。

1.2 专家选择

本研究采用目的性取样法选择评分专家，纳入标准：①从事血液系统肿瘤临床工作≥3年的临床医生或药师。②对肿瘤药物分析有经验的药物经济学专家。③具有中级及以上专业技术职称。④自愿进行问卷调查。共计邀请30名专家进行评分，分别为13名临床专家、17名药学专家（其中包括3名药物经济学专家），对临床综合评价指标体系的核心内容进行评价和筛选，专家分布包括肿瘤专科医院、综合医院，以及一级、二级、三级医院，同时考虑性别、职称、职位及地域等因素。

1.3 德尔菲法的实施

问卷咨询以微信问卷形式发放，发放后7个工作日内回收统计。课题组对第1轮专家反馈意见进行评估并修改指标，形成第2轮咨询问卷，同时将第1轮反馈结果反馈给专家，供第2轮参考，最终得到趋向一致的结果。

1.4 统计学方法及判断依据

专家权威程度分析是通过对专家权威系数（coefficient of reliability，Cr）、专家对指标进行判断依据（coefficient of adjudication，Ca）和专家对指标的熟悉程度（coefficient of familiarity，Cs）等指标进行得到的结果，Cr＝（Ca＋Cs）/2。本研究以Cr≥0.7认为专家对问题权威程度可接受[10—11]。

专家意见离散趋势即专家意见协调程度基于变异系数（coefficient of variation，CV）及肯德尔协调系数Kendall-W值分析，对W值进行χ^2检验。一级及二级指标内容评估以重要性评分均数＞4分、CV≤0.25、满分频率＞40%作为标准，同时结合专家备注文字意见等对指标进行分析，最终对问卷信度进行校验。问卷结果使用层次分析法得到判断矩阵，对各指标权重进行赋值，各指标权重采用SPSS AU软件计算，评估体系指标计量结果以（$\bar{x}\pm s$）表示，以$P<0.05$为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 专家积极性、权威性、意见协调性及信度

共识评估专家共30名，分布于8个省市的13家单位，详见表1。两轮分别发送问卷30份，各回收有效问卷30份，回收率即专家积极系数均为100%。第1轮问卷回收结果有4名专家提出文字性修改意见，第2轮问卷无文字性修改意见。

专家权威程度分析结果示，Cs为（0.88±0.17），Ca为（0.8±0.11），Cr为（0.86±0.14），两轮Cr均＞0.7，权威性较高。第1轮W为0.208（$P<0.001$），

第二轮 W 为 0.293（$P < 0.001$）。两轮协调系数升高，提示专家意见有较好趋同性。对数据进行信度校验（Cronbach's $\alpha > 0.7$），各条目间一致性较好，问卷结果真实可靠。

表 1 问卷专家成员基本情况

Table 1 Baseline characteristics of questionnaire experts

基本信息	信息分组	专家成员人数/n(%)
年龄/岁	30～40	13(43.33)
	40～50	14(46.67)
	≥50	3(10.00)
性别	男	15(50.00)
	女	15(50.00)
学历	博士	11(36.67)
	硕士	16(53.33)
	学士	3(10.00)
从业年限/年	3～<10	6(20.00)
	10～<20	14(46.67)
	≥20	10(33.33)
专业分布	临床医学(肿瘤专业/血液病专业)	13(43.33)
	临床药学(抗肿瘤药学专业)	14(46.67)
	药物经济学	3(10.00)
职称	主管药师	8(26.76)
	主任/副主任药师	7(23.33)
	主治医师	1(3.33)
	主任/副主任医师	12(40.00)
	研究员	2(6.66)
单位类型	综合医院	25(83.33)
	肿瘤专科医院	5(16.67)

2.2 药物对 MM 的治疗评价指标建立

第 1 轮咨询中，共 4 位专家提出具体条目 6 条修改意见，根据专家评分及修改意见修订后，进行第 2 轮咨询。在第 2 轮咨询中，专家对各项指标均无修改意见，主要对指标进行权重评分，两轮专家咨询各级指标重要性平均值和 CV 范围见表 2，第 2 轮专家咨询结果示所有指标重要性平均数均＞ 4，变数系数均＜ 0.2，符合纳入标准。

根据专家咨询结果，确定最终指标体系由 6 项一级指标、36 项二级指标构成，具体细则见表 3。权重指标代表项目在整个方案权衡中的重要程度，

表 2 两轮专家咨询各级指标重要性平均值和 CV 范围

Table 2 Average value and CV range of indicators at each level of the two rounds of expert consultation

咨询轮次	一级指标		二级指标	
	重要性平均值	CV	重要性平均值	CV
第1轮	3.69～4.20	0.16～0.27	2.80～4.07	0.17～0.29
第2轮	4.08～4.26	0.14～0.17	3.83～4.62	0.09～0.17

在一级指标中，组合权重由高到低依次为有效性、适宜性、安全性、创新性、经济性及可及性；在二级指标中，复发风险的影响、疾病控制率影响、药物储存运输和使用条件、国家药品目录收录情况以及临床用药是否符合权威推荐的权重较高，分别为 0.03069、0.03046、0.03023、0.02978 和 0.02978。

3 讨论

德尔菲法具有权威性、独立性及趋同性[12—14]，是一个可控制的、集体性的思想交流的方法及过程，集合专家相对准确且权威的意见，适用于处理既往无充足经验和论证的复杂问题。本研究首轮咨询时即向专家提供基于文献调研形成的评分条目问卷，较传统首轮咨询进行采用开放性问题德尔菲法，更利于专家短时间内作出逻辑推理和判断[15—16]。本研究充分考虑专家所处地区、供职单位、职称、学历、专业及经验等，纳入对象多为从事血液肿瘤临床工作的医生和药师。经济学方面，选择深耕药学领域的专家，使得问卷结果具有一定权威性和代表性。

本研究两轮问卷回收率均为 100%，权威系数 Cr 为 0.86，信度校验 Cronbach's $\alpha = 0.913$，且专家肯德尔协调系数 Kendall-W 值提高，表明专家意见趋于一致，研究结果相对可靠。从指标权重结果可知，一级指标中专家最重视有效性，表明血液肿瘤治疗转归最受临床关注；其次为适宜性，表明使用药物条件的便捷和治疗连续性是专家选药时较重视的项目。“复发风险的影响”则被专家认为是二级指标中最重要的考量因素。第 2 轮咨询量表的内容较第 1 轮量表有所增减，首轮咨询将可能产生较严重后果的的不良反应分别评分，但有专家认为，所有程度

表 3 药物治疗 MM 的评价体系指标结果

Table 3 Results of evaluation system indexes of MM in drug therapy

指标	重要性评分/分	CV	满分率/%	权重
安全性	4.10±0.68	0.17	27.14	0.16 630
1.1药物常见不良反应的影响	4.00±0.65	0.16	20.00	0.02 637
1.2对生活质量影响较大的、非常见不良反应的影响	4.10±0.62	0.15	23.33	0.02 705
1.3不良反应的可治疗性	4.17±0.71	0.17	30.00	0.02 951
1.4特殊人群中的可使用性	4.17±0.66	0.15	30.00	0.02 951
1.5与食物及其他药品的相互作用	4.03±0.50	0.12	30.00	0.02 660
1.6药物禁忌	4.14±0.83	0.20	36.67	0.02 728
有效性	4.26±0.64	0.15	35.24	0.22 730
2.1总生存期的影响	4.34±0.67	0.15	40.00	0.02 887
2.2疾病缓解率影响	4.38±0.62	0.14	43.33	0.02 705
2.3无进展生存期的影响	4.00±0.60	0.12	30.00	0.02 796
2.4复发风险的影响	4.24±0.58	0.14	16.67	0.03 069
2.5起效时间的影响	4.17±0.60	0.14	30.00	0.02 751
2.6疾病控制率的影响	4.27±0.51	0.15	33.33	0.03 046
2.7临床推荐性	4.62±0.68	0.15	66.67	0.02 637
2.8临床使用可替代性	4.10±0.49	0.19	23.33	0.02 842
经济性	4.08±0.60	0.14	18.66	0.13 460
3.1抗肿瘤治疗年均治疗费用(使用含该药物方案治疗MM的年总医疗费用)	4.24±0.51	0.12	26.67	0.02 796
3.2不良反应处置的费用	4.07±0.65	0.16	23.33	0.02 682
3.3较同类药品成本-效果比	4.17±0.38	0.09	16.67	0.02 751
3.4药物纳入治疗方案对于机构资金预算的财政影响	4.10±0.31	0.10	13.33	0.02 705
3.5药物纳入治疗方案对直接非医疗成本的影响	3.83±0.85	0.22	13.33	0.02 523
适宜性	4.26±0.68	0.16	37.62	0.19 680
4.1药物标签和说明书的规范性、准确性、及时性	4.52±0.63	0.14	56.67	0.02 978
4.2药物储存、运输和使用准备条件	4.59±0.68	0.15	63.33	0.03 023
4.3临床用药是否符合权威推荐	4.52±0.57	0.13	53.33	0.02 978
4.4与同类药物的相互可替换性，患者方案替换等操作的可行性及便捷性	4.03±0.53	0.13	10.00	0.02 591
4.5抗肿瘤治疗中治疗中断/桥接/转诊可行性及便捷性	4.24±0.64	0.15	33.33	0.02 796
4.6含该药品方案治疗计划给药间隔是否符合疾病特点及药品药理学特点	4.07±0.70	0.17	26.67	0.02 682
4.7患者用药依从性	4.00±0.71	0.18	20.00	0.02 637
创新性	4.21±0.65	0.15	31.67	0.16 060
5.1药物在药理机制、作用靶点、给药途径等方面是否创新	4.07±0.59	0.14	20.00	0.02 682
5.2适应征是否扩展	4.14±0.52	0.12	20.00	0.02 728
5.3给药方式/途径/间隔是否有增项/更改	4.14±0.52	0.12	20.00	0.02 228
5.4药物是否在专利保护期内，距离保护期到期时间	4.17±0.76	0.18	33.33	0.02 651
5.5是否为国家“重大新药创制”科技重大专项支持药物	4.45±0.69	0.15	50.00	0.02 932
5.6是否有基于该药物的新药研究或上市使用	4.31±0.76	0.17	46.67	0.02 842
可及性	4.25±0.61	0.14	33.33	0.11 230
6.1药品的价格水平	4.17±0.60	0.14	23.33	0.02 751
6.2药品的可获得性(患者获得药品潜在机会)	4.17±0.47	0.11	20.00	0.02 751
6.3药品的可负担性	4.17±0.60	0.14	23.30	0.02 751
6.4国家药品目录收录情况	4.52±0.69	0.15	60.00	0.02 978

不良反应均为患者基础条件评估和药物抉择的考量因素，故从实践角度考虑最终体系中删除更为细化的内容。有专家在首轮问卷中提出的增项“疾病控制率的影响”“药物对直接非医疗成本的影响”受到其他专家认同，在综合所有专家意见后，予以增项。

制定治疗药物方案时，提供 1 个包含不同维度的评价框架，可通过客观分数进行药物选择、排序，协助临床迅速、精准地进行决策。既往研究对抗肿瘤药物合理使用的循证依据、权重评估、用药适宜度及医疗总成本等方面考量尚不足，需进一步优化。有学者分析肿瘤化疗和辅助治疗的方案、用药、溶媒、时间、剂量等合理性，但并未建立量化指标体系[17]；另有学者仅着眼于药品说明书、临床用药结果和干预过程，建立的体系为药师合理性点评提供参考，考量维度并不全面[18]；或采用德尔菲法评价内容单一，只有药物选择和医嘱合理性指标[19]。

本研究以 6 项一级指标为框架，围绕患者用药“安全、有效、经济”原则，兼顾“适宜、创新、可及”，不但考量药物的临床使用，还对疾病药物治疗方案可发展性进行拓展。研究对每项一级指标进行细化，分别设定二级指标，并在专家打分和提供主观建议的基础上进行修正，最终确定包含疾病转归、不良反应处置、辅助方案选择、替代方案对比及财政预算影响等项目在内的 36 项二级指标，不仅从安全性、有效性、经济性、适宜性、创新性及可及性等方面全面评价该药物在 MM 治疗中的合理性，还可通过评价指标体系指引和导向临床用药，帮助合理选择药物。

本研究局限性在于除药物经济学领域专家外，其余专家均为肿瘤或血液病专业医生、药师，缺少包括其他临床专业及管理层在内的专家，缺乏多学科性，结果需在实践中进一步验证。此外，本研究可推广用于其他恶性肿瘤治疗方案的药物选择权衡，但各疾病的治疗有其独特性，操作时可根据其差异对部分指标进行调整，使评价体系应用更科学、精准。

4 结论

本研究基于德尔菲法构建了包括 6 项一级指标、36 项二级指标的 MM 治疗药物选择评价指标体系，对临床应用有一定参考意义，期待后续推行、验证指标体系的可行性，建立目标管理标准，为临床选药提供标准化参考。

致谢：丁懿，范晓强，葛卫青，高磊，高培培，何志高，何素梅，何海燕，卢静，黎苏，李慧，林晓贞，龙志国，钱石静，仇俊兰，苏颖杰，朱丽，张霓，王爱军，王春晖，王志鹏，吴斌，魏征，杨枭，杨微，杨云云，于卫红，许彭鹏，翟巧利，赵新才，钟华等，上述专家给予了大力的帮助和指导，在此深表感谢。

参考文献：

[1] 刘子康, 罗添丞, 强琬婷, 等. 不分泌型多发性骨髓瘤的临床特征及预后分析[J]. 中华血液学杂志, 2022, 43(10): 861-864.

[2] Miller KD, Goding Sauer A, Ortiz AP, *et al*. Cancer statistics for Hispanics/Latinos, 2018[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 425-445.

[3] 陈园园, 李英华, 王东梅, 等. 含小剂量硼替佐米的三药联合方案治疗老年多发性骨髓瘤的临床研究[J]. 中国医院用药评价与分析, 2022, 22(6): 696-699.

[4] 魏伟娜, 吴玉君, 吴倩. VAD治疗初诊多发性骨髓瘤患者的疗效及其影响因素[J]. 实用癌症杂志, 2023, 38(1): 52-55.

[5] Ye Z, Chen J, Xuan Z, *et al*. Subcutaneous bortezomib might be standard of care for patients with multiple myeloma: systematic review and meta-analysis[J]. Drug Des Devel Ther, 2019, 13: 1707-1716.

[6] Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, *et al*. Multiple myeloma: EHA-ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Hemasphere, 2021, 5(2): e528.

[7] 强琬婷, 卢静, 贾雁春, 等. 基于维奈托克的方案治疗t(11; 14)复发难治多发性骨髓瘤一例并文献复习[J]. 白血病·淋巴瘤, 2021, 30(3): 166-170.

[8] 翟晶, 王筱金, 赵古月, 等. 基于德尔菲法和层次分析法的医用磁共振成像设备体验涉及评价指标体系构建[J]. 中国医疗设备, 2019, 35(8): 11-14.

[9] 赵娜, 武昆利, 付海艳, 等. 基于德尔菲法构建结核病科医院感染管理风险评估表[J]. 中国医药科学, 2023, 13(1): 175-178.

[10] 陈勃昊, 薛城, 任俊, 等. 基于德尔菲法的公共卫生事件中家庭服务需求指标体系构建[J]. 复旦学报(医学版), 2022, 49(1): 60-65.

[11] Sutherland K, Yeung W, Mak Y, *et al*. Envisioning the future of clinical analytics: a modified Delphi process in New South Wales, Australia[J]. Bio Med Central Med Inform Decis Mak, 2020, 20(1): 210.

[12] Niederberger M, Spranger J. Delphi technique in health sciences: a map[J]. Front Public Health, 2020, 8: 457.

[13] Nasa P, Jain R, Junega D. Delphi methodology in healthcare research: how to decide its appropriateness[J]. World J Methodol, 2021, 11(4): 116-129.

[14] Jiang F, Liu T, Zhou H, *et al*. Developing medical record-based, healthcare quality indicators for psychiatric hospitals in China: a modified Delphi-analytic hierarchy process study[J]. Int J Qual Health Care, 2019, 31(10): 733-740.

[15] Fekri O, Leeb K, Gurevich Y. Systematic approach to evaluating and confirming the utility of a suite of national health system performance(HSP) indicators in Canada: a modified Delphi study[J]. Bio Med J Open, 2017, 7(4): e014772.

[16] 杨江, 王明航, 李建生, 等. 基于改良德尔菲法的支气管哮喘急性发作风险预警因素调查表及条目筛选研究[J]. 中国全科医学, 2022, 25(35): 4425-4432.

[17] Zhang C, Ma EL, Liu BL, *et al*. Framework Development for clinical comprehensive evaluation of drugs – a study protocol using the Delphi method and analytic hierarchy process[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 869319.

[18] 周殿友, 贾晋生. 我院抗肿瘤药物合理应用评价体系的建立及实施效果评价[J]. 中国药房, 2017, 28(29): 4157-4160.

[19] 李艳, 封卫毅, 毛维, 等. 应用德尔菲法构建抗肿瘤药物临床使用合理性评价指标体系[J]. 药学服务与研究, 2020, 20(6): 401-405.

(编辑：虞 瑛)

广 告 索 引

封二 山东罗欣药业集团股份有限公司
封三 CSL Behring
封底 中国医药工业信息中心
前彩插1 赛诺菲(中国)投资有限公司
前彩插2 山东齐鲁制药集团有限公司
1206页：公益广告