·新药述评与论坛·

中成药价值评估指标体系研究

党海霞[1],刘　骏[1],李　兵[1],游蓉丽[1],陈炳为[2],陈启光[2],申春悌[3],王　忠[1]
(1 中国中医科学院中医临床基础医学研究所,北京 100700;2 东南大学,南京 210096;
3 南京中医药大学,南京 210023)

[摘要] 中成药是我国药品市场的重要组成部分,探索建立体现中医药特点的中成药价值评估体系,将是推进以"临床价值"为导向的中药新药研发与应用及相关药品政策制定中的重要环节。本研究在全面检索 Pubmed,CNKI 等国内外文献数据库、国际上主要国家网站,收集国内外与药品价值评估相关的文献、政策、规范、指南和专家意见,并综合运用了文献分析、内容分析、专家咨询等方法,对相关的法规、文献进行了解读、梳理、对比和分析,结合中医药的特点,在广泛的专家共识基础上,构建了一套涵盖从研发立项、临床前、上市前及上市后全生命周期的中成药价值评估指标体系,为中药新药的研发、上市后再评价、临床用药指南制定、药品定价、医保补偿以及患者的选择用药提供有效支撑。

[关键词] 中成药;价值评估;指标体系
[中图分类号] R95　　[文献标志码] A　　[文章编号] 1003-3734(2021)11-0961-10

The research on the value framework of Chinese patent medicine

DANG Hai-xia[1], LIU Jun[1], LI Bing[1], YOU Rong-li[1], CHEN Bing-wei[2],
CHEN Qi-guang[2], SHEN Chun-di[3], WANG Zhong[1]
(1 *Institute of Basic Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Science, Beijing* 100700; *China*;
2 *Dongnan University, Nanjing* 210096 *China*; 3 *Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing* 210023, *China*)

[**Abstract**] Chinese patent medicine is one of important parts in Chinese drug market. It is imperative for new drug development and drug policy-making to establish a drug value assessment framework of Chinese patent medicine embodying the characteristics of traditional Chinese medicine. In this study, PubMed, CNKI and other domestic and foreign literature databases as well as the major international government and academic websites were searched to collect literature, policies, standards, guidelines and expert opinions related to drug value assessment at home and abroad. The methods of literature analysis, content analysis and expert consultation were comprehensively adopted to interpret, compare and analyze the relevant laws and regulations. We obtained the core elements and index system of drug value assessment in the world. According to the characteristics of Chinese medicine and the extensive expert consensus, a set of value assessment framework of Chinese patent medicine covering the whole life cycle from the establishment of the R&D project, pre-clinical application, new drug certificate application and post-marketing use is established, providing strong support for the research and development of new Chinese medicine, post marketing re-evaluation, establishment of clinical medication guidelines, drugs pricing, medical insurance

[基金项目] 原国家食品药品监督管理局政策研究课题资助项目(G20150I)
[作者简介] 党海霞,女,博士,硕士生导师,副研究员,主要从事中医药政策管理研究。联系电话:(010)64089693,E-mail:danghaixia@126.com。
[通讯作者] 王忠,男,研究员,主要从事中医临床研究。联系电话:(010)64093305,E-mail:zhongw@163.com。

compensation and medication choice of patients.

[**Key words**] Chinese patent medicine; value assessment; indicator system

近年来,国际上许多药品监管部门、研究机构和行业协会根据各自的需求,建立药品价值评估框架,评估药品价值,并与药品上市许可、药品定价或医保补偿衔接[1-5]。而我国的药品价值评估工作则处于起步阶段,2013 年,原国家食品药品监督管理局在《关于深化药品审评审批改革进一步鼓励药物创新的意见》中,提出"探索建立上市价值评估制度"[6]。中成药作为我国药品市场的重要组成部分,在保障人民群众健康中发挥着重要作用。但中药新药创新乏力,临床定位模糊、临床价值不确定、低水平重复现象突出等问题已经成为制约中药新药研发和临床应用的重要因素。2019 年,《中共中央国务院关于促进中医药传承创新发展的意见》对中成药的评价提出"探索建立以临床价值为导向的评估路径"[7]。因此,本研究以中成药的临床价值为核心,以临床证据为基础,注重突出中医药特色与优势,构建一套涵盖从研发立项、临床前、上市前及上市后全生命周期的中成药价值评估体系,为中药新药的研发、上市后再评价、临床用药指南制定、药品定价、医保补偿以及患者的选择用药提供有效支撑。

1 研究方法

本研究全面检索 Pubmed,CNKI 等国内外文献数据库、国际上主要国家网站,收集国内外与药品价值评估相关的文献、政策、规范、指南和专家意见,并综合运用了文献分析、内容分析、专家咨询,对相关的法规、文献进行解读、对比和分析,系统整理了目前国际上药品价值评估的核心要素及指标体系,并结合中医药的特点,在达成广泛专家共识的基础上,构建中成药上市价值评估的要素、评估指标与药品价值分级,为构建科学、规范、透明的中成药上市价值评估体系提供参考和依据。

2 研究结果

2.1 价值评估要素

中成药价值评估是包含整个中药生命全周期的动态多维度综合评估。中成药的价值要素体现在从新药研发到上市后应用的各阶段,主要包括药品的立题价值、临床前预设价值、上市前拟态价值和上市后真态价值,涉及有效性、安全性、经济性、适用性等多方面,但不同阶段各有特点和重点。

2.1.1 临床定位准确性 临床定位是指中药新药所面向的临床需求及拟制定的目标适应证。不同的临床定位从根本上影响中药的价值大小,客观、恰当的临床定位可以降低中药的研发风险。

2.1.2 比较优势显著性 中药临床价值的比较优势是其价值核心要素,指与已上市的同类中药相比,拟研发的中药新药应在组方、功能定位、有效性、安全性、经济性、可及性、适当性等方面具有潜在的特色和优势,遏制低水平重复。药效学有效性需在药效学、量效关系、动力学等方面呈现出优效性。临床有效性要针对目标适应证呈现直接、辅助或协同治疗作用;针对并发症的治疗,呈现出症状的改善、生活质量的提高等作用,或在病情发展、病程、耐受性、依从性等方面有改善作用。

2.1.3 安全可控性 通过急性毒性、长期毒性研究可评估安全性程度、范围和影响因素等。通过不同阶段临床试验可逐步评估不良事件与不良反应的严重程度、发生率及影响因素和可控制性。

2.1.4 组方合理性 涉及中药组方的理论指导、药物组成、配伍及是否具有人用经验等,从理论和经验的角度评估中药新药的组方是否合理。

2.1.5 资源可持续性 指拟组方中药材基源保障及中药研发对中药资源产生的影响,主要体现拟研发中药的资源节约性、环境友好性及社会成本价值。

2.1.6 生产可行性 指对中药组方的工艺考察,如剂型设计、工艺参数是否固定、是否适合工业化大生产等要素。中药新药的生产工艺参数、生产质量、剂型和给药途径选择等要素。

2.2 主要评估内容

2.2.1 立题价值评估 立题价值包括在中药新药的立题阶段所涉及的各种价值要素。开展立题价值评估的目的是在立题前了解该中药的总体价值,判断该中药研发所具有的风险和优势,明确中药的特点和定位,降低中药研发风险。中药立题的价值要素主要涉及临床定位、同类品种比较优势、组方合理性、资源可持续性及初步的工艺可行性。

① 临床定位合理性。中药治疗或预防病证的临床定位应准确、恰当,功能主治范围明确,符合中医药理论和现代中医药临床实际,在拟定目标适应证的治疗中应具有公认的临床价值,应根据目标适

应证临床需求特点、流行病学、临床治疗指南以及中药的作用特点等进行综合评估,以体现中医药的特色优势及潜在的临床价值。临床需求分为 4 级(见表 1)。等级越高,临床需求越大。

表 1 临床需求分级表

评估要点	分级
突发重大公共卫生事件的防治、急需或目前病证防治空白	Ⅳ
重大疾病防治的显著提高或生活质量(证候)明显改善	Ⅲ
常见病、罕见病、难治病或现有治疗预后较差的疾病或证候的增效减毒	Ⅱ
改善病证预后转归、提高依从性和降低耐药性、降低成本	Ⅰ

② 处方相似度。中药的立题应与已上市同类品种药物进行处方相似度比较,以减少中药研发的低水平重复。对中药组方与已上市同类药物在药味、剂量、适应证等方面进行相似度比较评估,明确中药在处方组成、功效及经济性等方面的潜在特点和优势。处方相似度可分为 3 级(见表 2),相似度越高,提示处方相似性与已上市品种重复率较高,立题价值较低。

表 2 处方相似度分级表

评估要点	分级
>70%	Ⅲ
50% ~70%	Ⅱ
<50%	Ⅰ

③ 组方合理性。主要评估中药组方在理、法、方、药等方面的价值及合理性,从组方理论、人用经验、配伍及毒性药材等方面进行评估。

组方理论:中药的组方需符合中医药理论,体现理、法、方、药一致性,鼓励创新理论及作用机制指导下的中药组方研发。组方理论合理性分级可分为 3 级(见表 3)。等级越高,理法方药高度一致性越强。

表 3 组方理论合理性分级表

评估要点	分级
符合公认的中医药或现代医学理论,理法方药高度一致	Ⅲ
部分符合中医药或现代医学理论,理法方药一致	Ⅱ
理法方药欠一致	Ⅰ

人用经验可靠性:鼓励具有人用经验的组方研发,对于文献记载的经典名方、民间验方、临床经验方、院内制剂、科研方等有明确来源的组方,应详细说明其出处、筛选或演变过程及现有的认识和依据等。

人用经验的评估主要对其潜在的有效性、安全性及循证数据结果的可靠性进行考察。人用经验要与拟申报的功能主治相一致,对于临床观察数据要分析观察方法的科学性、目标病证与用药人群的一致性。可充分利用生物信息学、大数据等新方法评估中药的人用经验,充分发掘中药的潜在有效性、安全性证据信息。人用经验可靠性分级可分为 3 级(见表 4)。等级越高,可靠性越强。

表 4 人用经验可靠性分级表

评估要点	分级
高质量的随机对照临床试验	Ⅲ
高质量的大规模临床观察性试验	Ⅲ
临床系统病例或类案研究	Ⅱ
开放性或小样本临床试验	Ⅱ
基于临床的大数据、生物信息分析	Ⅱ
临床个案或相关文献	Ⅰ

组方配伍合理性:中药新药的组方应鼓励合理阐述其配伍关系,如涉及十八反、十九畏等配伍禁忌则应从药理、毒理、循证医学及文献系统评价等方面阐述其配伍的合理性和必要性。组方配伍主要从配伍的合理性、有无配伍禁忌等方面进行评估。组方配伍合理性可分为 3 级(见表 5)。等级越高,合理性越高。

表 5 组方配伍合理性分级表

评估要点	分级
增效减毒机制明确,不涉及配伍禁忌	Ⅲ
涉及配伍禁忌,能够证明其配伍的必要性,潜在风险可控	Ⅱ
涉及配伍禁忌,配伍必要性不明确	Ⅰ

中药饮片质量可控性:组方所用饮片应基源明确、品种固定、质量均一,炮制方法明确、规范,鼓励道地药材的合理应用。主要评估组方是否涉及道地药材、毒性药材。毒性药材的毒性、用量应符合国家有关法规的要求。大毒药材或毒性成分活性较强的应建立全面、完整的管理及质控体系,毒性成分需做含量限度的规定,对于既是有效成分又是毒性成分

的应明确其科学、合理的含量范围。中药饮片质量可控性从 9 个方面分级评估,等级越高,可控性越高(见表 6)。

表 6 中药饮片质量可控性分级表

分类	评估要点	分级
基源	组方中所有药材基源明确	Ⅲ
	组方中部分药材基源明确	Ⅱ
	基源不明确	Ⅰ
产地	组方中所有药材产地固定	Ⅲ
	组方中部分药材产地固定	Ⅱ
	产地不固定	Ⅰ
品种	组方中所有药材品种固定	Ⅲ
	组方中部分药材品种固定	Ⅱ
	品种不固定	Ⅰ
GAP 基地	组方中全部药材均在 GAP 基地生产	Ⅲ
	组方中部分药材在 GAP 基地生产	Ⅱ
	非 GAP 基地生产	Ⅰ
契约式生产	组方中全部药材均以企业为龙头的契约式生产	Ⅲ
	组方中部分药材均以企业为龙头的契约式生产	Ⅱ
	无契约式生产方式	Ⅰ
毒性	明确	Ⅱ
	不明确	Ⅰ
毒性成分含量是否有明确规定	对毒性成分含量限度有明确规定	Ⅱ
	对毒性成分含量限度没有明确规定	Ⅰ
日用量是否符合法定用量	符合法定用量并提供依据	Ⅱ
	无明确符合法定用量的依据	Ⅰ
是否建立全面、完整的全过程风险评估体系	建立全面、完整的全过程风险评估体系	Ⅱ
	未建立全面、完整的全过程风险评估体系	Ⅰ

④ 资源可持续性。中药组方中的药材应来源稳定、基源明确、品种固定,减少濒危资源或贵细药材的使用。组方中如涉及濒危野生动植物资源的,可参照《含濒危药材中药品种处理原则》(国食药监注[2008]271 号)执行,以保障药材来源的稳定和资源的可持续性。经济和资源可持续性主要涉及濒危、贵细药材的使用评估。资源可持续性可分 3 级(见表 7)。等级越高,可持续性越强。

表 7 资源可持续性分级表

评估要点	分级
不涉及濒危、贵细药材,资源评估提示其具有资源可持续性	Ⅲ
含有濒危、贵细药材且不可替代,药材的资源评估提示其具有可持续性	Ⅱ
含有濒危、贵细药材且不可替代,药材的资源评估提示其缺乏可持续性差、经济性差	Ⅰ

⑤ 立题价值风险效益评估是中药上市前评估的基础,应对其成药性进行综合评估:综合分析临床定位、组方相似度与合理性、资源的可持续性及工艺的初步可行性,以评价其是否具有开展药效学及毒理学研究的可行性。原则上只有药物临床定位清晰,组方符合中医药理论,与已上市品种比较,组方相似度在 70% 以下,资源可持续利用,初步工艺评估可行的中药才具备进一步开发的价值。同时可根据以上指标的不同分级,建立定性与定量相结合的评估模型。

2.2.2 临床前价值评估 中药的临床前价值评估是基于药效和毒理学等研究结果的基础评估拟申报中药新药潜在的疗效及安全性,从而判断中药是否具备开展临床试验的价值。中药临床价值评估的要素包括工艺质量、药效和毒性。

① 工艺质量可行性。大生产工艺成熟,工业化程度高,生产质量稳定均一,剂型和给药途径选择合理。应符合现行相关中药、天然药物质量标准规范。质量标准应体现品种的特点,质量控制指标应选择与临床适应证相关的有效成分作为含量测定指标;要有合适、全面的含量测定、鉴别方法;对于毒性药材应选择与安全性相关的毒性成分作为限量指标或含量测定指标。工艺质量可行性可分 3 级(见表 8)。等级越高,可行性越强。

表 8 工艺质量可行性分级表

评估要点	分级
适合工业化大生产,环境影响小,生产安全度高,生产成本低,全过程质量可控制,能耗低	Ⅲ
可工业化大生产,环境影响一般,生产安全尚可,无全过程质量控制	Ⅱ
不能实现大生产,环境影响大,安全存在隐患,能耗严重	Ⅰ

② 药效学评估。药效学试验研究应符合当前有关规范和指导原则的要求,要结合现有的评价手段和评价方法进展,以中医药理论为指导,按照随机、对照、重复的研究原则,全面评价药物的药理作

用及机制。药效学评估主要从药效学试验设计、试验结果、量效关系及药动学等方面进行评估。

试验方案设计要结合试验药物的功能主治和适应证的特点。药效学观测指标的选择应具有特异性、敏感性、重复性、客观性、量化性的指标，充分考虑中药的多靶点、多途径、多环节整体调节的作用特点，并有效支持拟选择的临床适应证。药效学试验对照应科学、合理地选择应用空白对照或阳性药物对照，鼓励阳性对照药物的选择。

主要药效学指标优效性：主要药效学研究结果应明确药物的最低有效浓度、剂量范围及药物的作用强弱。药效学结果主要评估其与对照组相比的主要、次要药效学指标的统计学差异。药效学试验结果可分 3 级（见表 9）。等级越高，比较优势越显著。

表 9 药效学试验结果优效性分级表

评估要点	分级
主、次要药效学指标均有优效性	Ⅲ
仅主要药效学指标具有统计学上的显著差异	Ⅱ
仅次要药效学指标具有统计学上的显著差异	Ⅰ

量效关系明确性：量效关系评估主要反映中药应用剂量变化与药效学指标间关系。中药新药研究剂量的确定应综合考虑多方面因素，如临床拟用剂量、预试验结果、其他试验信息等，合理设计给药剂量。量效关系的评估主要从药物应用的有效窗、安全窗方面进行评估，量效关系不明确的可做相应的说明。量效关系明确性可分 2 级（见表 10）。等级越高，明确性越高，越能为临床应用提供依据。

表 10 量效关系明确性分级表

评估要点	分级
存在明确的量效关系	Ⅱ
量效关系不明确	Ⅰ

药动学可行性：鼓励参照原国家食品药品监督管理总局发布的《药物非临床药代动力学研究技术指导原则》科学、合理地进行试验设计、评价，应充分考虑中药、天然药物所含化学成分不同于化学合成药物的特点，选择适宜的方法开展体内过程或活性代谢产物的研究。药动学评估主要从药物的起效时间、代谢吸收、药物相互作用等方面进行。药动学可行性可分 3 级（见表 11）。等级越高，可行性越高，越能为临床有效性提供研究依据，临床价值越大。

表 11 药动学可行性分级表

评估要点	分级
主要药效成分药动学参数可靠，模型稳定，代谢途径明确	Ⅲ
部分药效成分药动学参数可靠，模型较稳定，起效时间缩短，作用时间延长，有利于提高依从性	Ⅱ
相关药效成分药动学研究，代谢模型欠明确	Ⅰ

③ 毒理风险性。毒理学评估主要提示药物的临床安全性。中药的毒理学实验应符合现行相关指导原则的要求，从急性毒性、长期毒性方面进行评估。

急性毒性：中药的急性毒性主要参考现有的中药毒性分级标准，采用定量毒理学的方法对其急性毒性大小进行评估，观察其急性毒性是否在可接受的安全范围内。急性毒性试验可参照《中药、天然药物急性毒性研究技术指导原则》执行，应能够全面考察受试药物的急性毒性反应情况，也可考虑进行其他高暴露量给药途径的急性毒性试验。急性毒性可分 4 级（见表 12）。等级越高，毒性越低。

表 12 急性毒性分级表

评估要点	分级
无毒，LD_{50} > 50 g·kg^{-1}	Ⅳ
小毒，LD_{50} < 15 ~ 50 g·kg^{-1}	Ⅲ
有毒，LD_{50} < 5 ~ 15 g·kg^{-1}	Ⅱ
大毒，LD_{50} < 5 g·kg^{-1}	Ⅰ

长期毒性：长期毒性评估可参照《中药、天然药物长期毒性研究技术指导原则》执行。长期毒性试验应设计合理的给药期限和剂量。观察指标应力求全面，并针对受试物特点选择相应的敏感指标。能够科学判断动物是否发生毒性反应，描述毒性反应的性质和程度，描述靶器官损害情况，确定安全范围，并提示可能的毒性作用机制。中药新药组方的长期毒性应在可接受的安全范围内，试验结果的分析应结合药效学、毒理学、毒动学等结果进行综合分析、整体评价。长期毒性可分 4 级（见表 13）。等级越高，毒性越低。

表 13 长期毒性分级表

评估要点	分级
未观察到长期毒性，无延迟性毒性反应	Ⅳ
有轻度的毒性反应，仅表现为一般状况改变，毒性反应可逆，无血液、生化指标或组织病理学改变	Ⅲ
观察到毒性反应，具有血液、生化指标或组织病理学改变，毒性反应可逆	Ⅱ
有严重的长期毒性，毒性反应不可逆	Ⅰ

④ 临床前预设价值风险效益评估。通过风险/效益评估来综合分析、权衡利弊，以评价其是否具有临床价值，评估重点是药物的临床定位、药效学结果与毒理学结果。预设价值可分 5 级（见表 14）。等级越高，价值越高。

表 14 临床前预设价值风险效益评估

临床定位	效益	风险	临床价值
临床急需	主要药效学指标有效	无重大不良反应	Ⅴ
重大或重要	主要药效学指标与对照药比较具有显著优势	未显示出重大靶器官损伤	Ⅳ
临床需求	主要药效学指标与对照药比较具有显著优势	未见到明显不良反应，具有人用经验	Ⅲ
	主要药效学指标与对照药比较无明显优势，而次要药效指标有优势	有重大靶器官损害	Ⅱ
一般需求	主要药效学指标与对照药比较具有显著优势	未见明显不良反应	Ⅰ

若药物为填补当前治疗空白的临床急需品种，主要药效学指标有效，无重大不良反应，则具有临床价值。

若药物临床定位为满足临床重大或重要需求，主要药效学指标与对照药比较具有显著优势，毒理学研究结果未显示出重大靶器官损伤，该药物具有重要临床价值；如有重大靶器官损害，则需结合目标适应证特点和现有治疗的手段以及不良反应是否可逆，来综合评估药物的临床价值；当主要药效学指标与对照药比较无明显优势，而次要药效指标有优势，并未见到明显不良反应时，其组方如具有人用经验，则药物具有临床价值。

若药物临床定位为满足临床一般需求，主要药效学指标与对照药比较具有显著优势，且未见明显不良反应，则该药具有临床价值。当主要药效学指标与对照药比较未见优势，且出现不良反应时，则该药物不具有临床价值。

2.2.3 上市前拟态价值评估　在一定纳入与排除标准的理想条件下，评估中药新药的拟态价值是中药效力评估的核心。根据中药的药理作用特点，从药物的有效性、安全性和经济性方面进行系统评估和风险效益分析。

① 临床有效性评估。临床有效性是中药临床价值的主体，主要从临床试验设计、临床试验结果两方面考量。科学的试验设计是临床有效性的基础。临床试验纳入的目标人群应与临床适应证相符。对照药应选择同一治疗分类中最常用药物或标准治疗（选择中成药作为对照药时，其在功能主治、中医辨证分型上应具有可比性）。若拟申报适应证目前无有效医疗措施或不建议干预，应与安慰剂进行比较，但须说明其无医药干预的临床合理性和伦理可行性。主要疗效指标需能确切反映药物疗效。临床试验具有良好的质量控制，数据完整、真实、可靠，有第三方数据监察委员会进行数据质量控制。统计方法得当，对病证的诊断和疗效评价方法合理。

临床试验结局有效性评估是判断中药在设定状态中效力程度的主要依据，通过多阶段临床试验中主要、次要结局指标与对照药物比较所显示出的优势评估其临床价值。临床试验结果分为 4 级（见表 15）。级别越高，显著性优势越强、价值越高。

表 15 结局有效性分级表

分类	评估要点	分级
主要疗效指标	与安慰剂或阳性对照药物相比，具有显著性优势，能够显著改善目标适应证的治疗	Ⅳ
次要疗效指标	与安慰剂或阳性对照药物相比，具有显著性优势。能够改善目标证候的治疗，提高目标适应病证的治疗增加值；改善并发症的治疗；缓解症状，提高患者生活质量	Ⅲ
	与对照组相比，能够延缓病情发展，缩短病程；减轻药物的副作用、提高耐受；减少辅助治疗需求，减少其他疗法或药物的使用	Ⅱ
	与阳性对照药物相比，起效更快，作用时间延长，临床依从性改善	Ⅰ
	改善患者的远期预后，抑制疾病复发；联合用药时起到增效减毒、促进吸收等作用	

② 临床安全性。中药新药上市前安全性评估目的在于全面识别安全信号、评估安全风险，为中药价值的风险/效益评估提供安全性价值数据。可参考《中药临床研究一般指导原则》，根据处方组成、

既往临床经验、纳入目标适应证人群特点、药理毒理研究结果，进行安全性方面的临床试验设计与实施。中药新药的临床安全性评估还应结合临床试验前已有的安全性证据，如前期的临床及文献数据、组方成分安全性数据等。安全性评估分级分为 4 级（见表 16）。级别越高，安全性越高，价值越高。

表 16 临床安全性分级表

评估要点	分级
不良反应发生率低，偶见、罕见不良反应，无严重不良反应发生	Ⅳ
不良反应发生率一般，常见、多见不良反应，无严重不良反应发生率降低	Ⅲ
不良反应发生率较高，有严重不良反应，但严重不良反应具有可控性	Ⅱ
不良反应发生率高，常见严重不良反应且严重不良反应缺乏可控性	Ⅰ

临床安全性评估主要从药物严重不良反应发生情况、不良反应的总体情况、特定的不良反应的发生情况等方面进行，同时涉及不良反应引起的药物停用率、不良反应的严重程度、持续时间及可逆性等方面，与对照组进行合理比较，结合临床前毒理学资料综合评估药物的安全性。

安全性评估的重点为：对各期临床试验过程中出现的全部的不良事件和严重不良事件等进行合理的因果判断，以不良反应类型、发生率和严重程度等来评价药物的安全性风险。发生的所有风险与对照组进行合理的比较，包括少见的、非预期的、严重的及剂量相关的不良反应，有无存在同类药物的安全性问题等。

③ 经济可及性。中药新药的研发应充分考虑药物的经济性，在确保疗效及安全性的情况下尽可能地降低治疗成本，减少污染和能耗，追求以最小的经济负担获得最佳疗效，追求医疗保健与卫生服务资源的高效、经济利用，促进有限的医疗资源合理配置，提高可及性。经济可及性评估分级分为 4 级（见表 17）。级别越高，可及性越高、价值越高。

表 17 经济性可及性分级表

评估要点	分级
成本降低，且污染减少，能耗降低	Ⅳ
成本降低，且污染或能耗相似	Ⅲ
在相似成本条件下，污染减少，能耗降低	Ⅱ
在相似成本条件下，污染与能耗相等	Ⅰ

Ⅱ期临床试验期间可介入药物经济学评价，若市场上已有上市的同类药物，则可与该类药物中临床公认、疗效确切、循证医学证据充分的药物进行药物经济学对比评价，并根据评价结果判断拟上市药物的经济性，根据投入成本判断其是否有上市的价值。

Ⅲ期临床试验期间可与该类药物中临床公认、疗效确切、循证医学证据充分的药物进行药物经济学对比评价，并根据评价结果判断拟上市药物的经济性，根据投入成本判断其是否有上市的价值，也可指导合理定价。同时还可进行预算影响分析预测其上市后对医保开支的负担性。

④ 上市前拟态价值风险效益评估。上市前拟态价值风险效益评估重点是药物的临床有效性和安全性。拟态价值可分 4 级（见表 18）。等级越高，价值越高。

表 18 上市前拟态价值风险效益分级表

临床定位	效益	风险	临床价值
临床急需或填补空白	疗效指标具有优势	可接受的不良反应	Ⅳ
	疗效相当	不良反应降低，成本降低	Ⅲ
重大或重要临床需求	主要疗效指标具有优势	不良反应可接受	Ⅲ
	次要疗效指标具有优势	可接受的不良反应	Ⅱ
		出现严重不良反应	Ⅰ
	疗效相当	不良反应降低，成本降低	Ⅰ
一般需求	疗效指标具有优势或特色	不良反应可接受或依从性提高或成本降低	Ⅰ

若药物为填补当前治疗空白的临床急需品种，疗效指标与对照药物比较体现出优势或特色，如药物的不良反应可接受，则具有重要的上市价值；如出现严重不良反应时，则需与临床有效性及临床

定位综合考虑,当患者的受益大于风险时,也具有重要价值。

若药物临床定位为满足临床重大或重要需求,当主要疗效指标与对照药物比较体现出优势,如不良反应可接受,则具有重要的上市价值。与对照药物比较,仅次要疗效指标有优势,且未见严重不良反应时,具有上市价值;当出现严重不良反应时,需结合适应证特点、目标人群特点、现有治疗手段,不良反应是否可控、可防等要素,综合判断其上市价值。

若药物临床定位为满足临床一般需求,当疗效指标与对照药物比较体现出优势或特色,不良反应较轻,则具有上市价值。当药效学指标与对照药比较未见优势,或不良反应较严重,则该药物不具有上市价值。

当与对照药物比较疗效相当时,如药物使用的依从性提高、经济和社会成本降低、不良反应发生率或严重程度降低,则具有上市价值。

2.2.4 上市后真态价值评估 中药上市后价值是在中药经过大规模临床应用后所反映的价值。与上市前价值评估相比,中药的上市后价值评估的特点是有更丰富的临床及文献数据支撑,通过真实世界的应用来评估中药真态价值。

中药上市后价值评估应当考虑Ⅱ期和Ⅲ期临床研究未解决的问题,针对说明书所涵盖的适应证在真实世界(临床实际使用人群、使用时间、合并用药等)中考察中药的疗效与安全性,尤其是优化用药方案、特殊人群、远期疗效、终点指标、对生存质量的影响、罕见不良反应、迟发性不良反应以及相关危险因素。上市后价值要素从有效性、安全性及经济性3个维度评估。

① 有效性评估。比较效果优势性:鼓励根据研究目的不同,开展上市后的临床实效研究、比较效益研究、注册登记研究等,提供来自临床真实世界的一线资料。尤其对于临床广泛应用的品种,均需要提供前瞻性、大样本的临床研究资料。上市价值应通过贯穿于中药的整个生命周期的不断研究来体现,即围绕主治病症的比较效果研究,包括疗程研究,适宜人群研究,特殊人群研究,适宜剂量研究以及药物相互作用研究等内容。比较效果所体现的上市价值可分4级(见表19)。等级越高,上市价值越高。

表19 临床结局比较效果优势性分级表

价值评估要点	分级
单独或联合使用显著控制疾病(证候或生活质量)的临床流行,显著降低疾病的发生率或复发率	Ⅳ
单独使用有效控制重大疾病或证候的发生、发展和转归(与现有治疗手段或药物相比,主要疗效指标具有显著性优势)	Ⅲ
与其他药物相比可有效控制常见病证的结局,具有增效作用(与常规治疗或同类药物相比,主要疗效指标具有显著性优势,或促进其他药动学代谢,起效与代谢更快)	Ⅱ
提高其他药物治疗的耐受性、依从性或降低度性或耐药性	Ⅰ
与其他药物相比可增效(与常规治疗或同类药物相比,次要疗效指标具有显著性优势,或促进其他药动学代谢,起效与代谢更快)	
单独或联合使用降低了病证防治费用(与现有治疗手段或药物相比,卫生经济学相关指标具有显著性优势)	

应用适当性:中药上市后的价值受多种因素影响,如临床需求满足程度,临床使用方便,计量准确,医生与患者依从性高等因素,其适当性可分3级(见表20),分级越高,适当性越强。

表20 应用适当性分级表

评估要点	分级
满足临床需求,使用方便,计量准确,医生与患者依从性高等	Ⅲ
满足临床需求,使用方便,计量欠准确,依从性一般	Ⅱ
部分解决临床需求,使用欠方便,计量欠准确,医生与患者依从性不高	Ⅰ

药理机制明确性:中药的多靶点、多途径、多环节的药理作用方式的阐明有利于中药上市价值和认识程度的提升。中药上市后应进一步探明其药理机制,其明确性可分3级(见表21)。级数越高,机制越明确。

表21 临床药理机制明确性分级表

评估要点	分级
多靶点、多途径机制基本明确	Ⅲ
部分机制明确	Ⅱ
相关靶点或途径明确	Ⅰ

② 安全性及风险管理评估。上市后的安全性及风险评估强调中药应建立相应的原料、生产、质

控、流通、贮存、临床用药等全过程的风险控制体系，同时结合不良反应情况对安全性进行综合评估。

安全性：上市后的安全性主要考察中药在临床广泛使用条件下的安全性，通过对不良反应表现、严重程度、发生类型及转归以及研究不良反应发生率，尤其是严重不良反应发生率，进而探讨不良反应相关危险因素（如药物相互作用）及发生机制，评价在广泛人群、特殊人群或者长期用药等情况下的安全性，并评估风险最小化措施的干预效果。

不同中药的安全性评价目的不同，可根据品种具体情况、结合当前急需解决的问题来确定研究目的，如发现罕见不良反应、明确联合用药安全性、明确禁忌人群等。应当注意收集安全性信息：① 重点关注说明书未收载的、上市前临床研究中未发现的不良反应/事件，尤其是严重不良反应/事件。② 关注已发现不良反应/事件的严重程度明显增加或频率明显增加的情况。③ 关注研究药物与其他药物合并使用时所发生的不良反应/事件。④ 关注发现以前未认识到的危险人群（如有特定种族或遗传倾向或并发症的人群等）。安全性分级表分 3 级（见表 22）。级别越高，越安全。

表 22 安全性分级表

评估要点	分级
未见严重不良反应，未见新发不良反应/事件，未发现危险人群	Ⅲ
未见严重不良反应，少见新发不良反应/事件，不良反应发生率低，有一定危险人群	Ⅱ
多起严重不良反应，多起新发不良反应/事件，机制不清，缺乏控制措施	Ⅰ

风险可控性：中药上市后风险管理主要从风险识别，风险评估和风险控制 3 个方面评估，尤其应关注毒性药材、说明书。

对于组方中含有毒性药材的中药，应建立相应的原料、生产、质控、流通、贮存、临床用药等全过程的风险评估体系并提供相应证据，参照“上市前中药饮片质量可控性”部分进行评估。

中药说明书评估时要考虑其是否完善，包含中药使用重要禁忌、可能出现的严重不良反应、特殊用药注意事项、是否需要皮试、不良反应时需处理的措施、中医证型、可能产生中药滥用或中药依赖性的内容、特殊人群用药指导以及对贮藏温度和对贮藏环境的要求等。风险可行性分 3 级（见表 23）。级别越高，风险可控性越强。

表 23 风险可控性分级表

评估要点	分级
可有效控制严重及常见不良反应	Ⅲ
目前方法可部分控制严重及常见不良反应	Ⅱ
未有可行方法控制严重及常见不良反应	Ⅰ

③ 经济性评估。中药上市后经济性评估应重点关注与同类品种的成本/效果的比较优势。应根据研究中干预措施的特点、数据的可获得性以及评价目的与要求选择适当的评价方法，依据评价结果比较待评估中药较对照药的成本效果有无优势。

可同时采用 2 种或 2 种以上的方法进行评价，或者以 1 种方法为主联合其他方法进行评价，并比较和分析各种评价方法结果之间的差异。建议采取的评价方法包括成本-效果分析（cost-effectiveness analysis，CEA）、成本-效用分析（cost-utility analysis，CUA）、成本-效益分析（cost-benefit analysis，CBA）、最小成本分析（cost minimization analysis，CMA）或成本分析（cost analysis，CA）。经济性评估结果可分为 2 级（见表 24）。等级越高，价值越高。

表 24 经济性研究结果评估要点

评估要点	分级
单独或联合使用与现有治疗手段或药物相比，主要结局的卫生经济学相关指标具有显著性成本-效果优势	Ⅱ
单独或联合使用与现有治疗手段或药物相比，替代结局或次要疗效指标的卫生经济学相关指标具有显著性成本-效果优势	Ⅰ

④ 上市后真态价值风险效益综合评估。根据对不同治疗领域的同类中药有效性、安全性、临床适当性和经济性 4 个维度，结合目前临床防治病证现状和临床需求的变化，对中药上市后价值进行综合评估，通过风险效益来判定中药上市后的真态价值。

真态价值可分 4 级（见表 25）。等级越高，价值越高。

表 25 上市后真态价值风险效益分级表

临床定位	效益	风险	临床价值
临床急需或填补空白	显著控制目标病证,具有明显优势	可接受的不良反应或可控严重不良反应	Ⅳ
重大或重要临床需求	主要结局显著改善,疗效明显提高,适当性好	可接受不良反应	Ⅲ
	次要疗效指标有优势	可接受的不良反应或可控严重不良反应	Ⅱ
		适用性提高	Ⅰ
	增效减毒联合效应明显	不良反应降低或优势明显	Ⅰ
一般需求	疗效指标具有优势或特色	可控性的严重不良反应,或优势明显	Ⅰ

若药物为填补当前治疗空白或临床急需品种,疗效指标与临床目前防治手段比较体现出明显优势,如药物的不良反应可接受,则具有重要的临床价值;如出现严重不良反应时,则需与临床有效性及临床定位综合考虑,当患者的受益大于风险时,也具有重要价值。

若药物临床定位为满足临床重大或重要需求,主要结局显著改善,疗效明显提高,适当性好,如不良反应可接受,则具有重要的上市价值。与对照药物比较,仅次要疗效指标有优势,且未见严重不良反应时,或适用性提高均具有上市价值;增效减毒联合效应明显,不良反应降低或成本降低,综合判断其上市价值。

若药物临床定位为满足临床一般需求,当疗效指标与对照药物比较体现出优势或特色,可控性的严重不良反应,或经济性优势明显,则具有上市价值。当药效学指标与对照药比较未见优势,或不良反应较严重,则该药物不具有上市价值。

当与对照药物比较疗效相当时,如药物使用的依从性提高、经济和社会成本降低、不良反应发生率或严重程度降低,则具有上市价值。

2.3 全生命周期综合评估

中药价值的最终体现的是患者的受益。中药新药的临床价值评估应针对中药生命周期的不同阶段,根据治疗水平、新产品的出现以及临床需求的变化,科学、全面地衡量中药所涉及的有效性、安全性、经济性、适当性等价值要素,通过综合分析、权衡利弊,以科学、全面评估中药的上市价值。进一步可根据不同阶段的相应评估指标的不同分级,建立定性与定量相结合的评估模型。

[参 考 文 献]

[1] US FDA. PDUFA Ⅵ Implementation Plan: Benefit-Risk Assessment In Drug Regulatory Decision-Making[EB/OL]. (2018 - 03 - 30). https://www.fda.gov/media/112570/download.

[2] RAWLINS MD, CULYER AJ. National Institute for Clinical Excellence and its value judgments[J]. *BMJ*, 2004, 329(7459): 224 - 227.

[3] SCHNIPPER LE, DAVIDSON NE, WOLLINS DS, *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.

[4] ICER. 2020 - 2023 Value Assessment Framework[EB/OL]. (2020 - 01 - 31)[2020 - 05 - 25]. https://icer-review.org/wp-content/uploads/2019/05/ICER_2020_2023_VAF_013120-4.pdf.

[5] 李静, 商洪才, 赵晨. 药物临床试验质量监查的问题分析对策以及中成药上市后再评价领域监查问题[J]. 中国新药杂志, 2019, 28(18): 2184 - 2188.

[6] 国家食品药品监督管理局. 关于深化药品审评审批改革进一步鼓励创新的意见[EB/OL]. (2013 - 02 - 22). http://samr.cfda.gov.cn/WS01/CL0844/78576.html.

[7] 中华人民共和国中央政府. 中共中央国务院关于促进中医药传承创新发展的意见[EB/OL]. (2019 - 10 - 26). http://www.gov.cn/zhengce/2019 - 10/26/content_5445336.htm.

编辑:王宇梅/接受日期:2020 - 11 - 16