·药物安全与合理应用·

4 种治疗晚期非小细胞肺癌的抗血管生成药物 Mini 卫生技术评估

任炳楠,薛朝军,李　宵,赵　越,董占军
(河北省人民医院药学部,石家庄 050000)

[摘要]　**目的:**通过对贝伐珠单抗、雷莫芦单抗、安罗替尼、重组人血管内皮抑制素 4 种治疗晚期非小细胞肺癌(NSCLC)的抗血管生成药进行 Mini 卫生技术评估,以期为医疗机构药品遴选、药品安全合理使用提供依据。**方法:**从药学特性、有效性、安全性、经济性、医保、国家基本药物、贮藏条件、有效期、全球使用情况和企业信誉度共 10 个方面对 4 种抗血管生成药进行 Mini 卫生技术评估。**结果:**基于上述评估标准,4 种抗血管生成药的评分在 61 ~ 72 分,评分差异主要在有效性、安全性、经济性、贮藏条件 4 个方面。安罗替尼在非小细胞肺癌治疗方面得分较高,受到推荐进入医疗机构药品遴选目录。**结论:**Mini 卫生技术评估从多个纬度对药品价值进行综合评价,能为医院药品遴选、安全合理使用提供依据,有一定的推广价值。

[关键词]　非小细胞肺癌;贝伐珠单抗;雷莫芦单抗;安罗替尼;重组人血管内皮抑制素;Mini 卫生技术评估

[中图分类号] R951　　[文献标志码] A　　[文章编号] 1003 - 3734(2021)21 - 2009 - 08

Mini health technology assessment of four antiangiogenic agents for advanced NSCLC

REN Bing-nan, XUE Chao-jun, LI Xiao, ZHAO Yue, DONG Zhan-jun
(*Department of Pharmacy*, *Hebei General Hospital*, *Shijiazhuang* 050000, *China*)

[**Abstract**]　**Objective**: To provide a basis for drug selection, as well as safe and rational use of drugs, Mini health technology assessment was used for 4 antiangiogenic agents for the treatment of advanced NSCLC (bevacizumab, ramucirumab, anlotinib, recombinant human endostatin). **Methods**: Mini health technology assessment was conducted for the 4 mentioned antiangiogenic agents based on ten aspects, such as pharmaceutical characteristics, effectiveness, safety, economy, medical insurance, national essential drug, storage conditions, expiration date, global use and corporate credibility. **Results**: Based on the above evaluation criteria, the scores of the four antiangiogenic agents ranged 61 ~ 72. The difference in scores was mainly in terms of effectiveness, safety, economy, and storage conditions. Arotinib scored high in the treatment of small cell lung cancer, and was recommended in the drug selection list of medical institutions. **Conclusion**: Mini health technology assessment is a multi-dimensional evaluation of drugs, providing basis for hospital drug selection, safe and rational use. It is of relatively high promotion value.

[**Key words**]　non-small cell lung cancer (NSCLC); bevacizumab; ramucirumab; anlotinib; recombinant human endostatin; Mini health technology assessment

卫生技术评估(health technology assessment, HTA)是国际常用的政策分析工具,采用多维度结构分析的途径来帮助卫生决策者在制定指南、医疗资源管理等卫生决策中解决关键问题,以有效和公平地分配卫生保健和其他医疗资源[1-2]。Mini 卫生技术评估是基于医疗机构的技术评估,采用循证医学

[作者简介]　任炳楠,男,硕士,主要从事医院管理研究。E-mail:renbingnanr6@126.com。

[通讯作者]　董占军,男,硕士生导师,主要从事医院药学、药事管理研究。联系电话:(0311)85988604,E-mail:13313213656@126.com。

的方法,采用评估清单的形式为医疗机构在遴选药品、引进医疗设备和建立新的诊断方法时提供科学、快速的决策支持[3-4]。

抗血管生成药物治疗是晚期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer,NSCLC)治疗中不可或缺的一部分,无论患者的基因突变状态如何,抗血管生成药物治疗均是可供选择的治疗手段。贝伐珠单抗、雷莫芦单抗、安罗替尼、重组人血管内皮抑制素是常用的治疗 NSCLC 的抗血管生成药物,药理作用接近,价格差异大,为医疗机构采购遴选和合理用药带来一定的困难。本文从药学特性、有效性、安全性、经济性、医保、基本药物、贮藏条件、药品有效期、全球使用情况、企业信誉度 10 个方面使用多属性评分表,对抗血管生成药物进行 Mini 卫生技术评估,以期对医疗机构遴选、合理应用抗血管生成药物等提供依据。

资料与方法

1 资料来源

药品说明书、药品注册资料、诊疗规范、指南、专家共识主要通过检索国家卫生健康委员会网站、美国国立综合癌症网络(NCCN)指南数据库、国内行业协会等专业网站获得,循证医学证据通过检索 PubMed,Embase,The Cochrane Library 及中国知网、万方等数据库获得,检索词为药品名称,时限均从建库开始至 2020 年 1 月。

本 Mini 卫生技术评估方法应用循证医学和传统 HTA 的原理设计,基于我院实际需求,设计量化 Mini 卫生技术评估表,对药品遴选进院做出全面系统评价,为医院引进药品提供决策参考。Mini 卫生技术评估项目、权重及评估细则见表 1。

表 1 Mini 卫生技术评估表

项目名称		评估细则
药学特性(20)	一致性评价	□ 15 临床上绝对必要,无其他替代品
		□ 12 有同类药品,作用机制有明显优势
		□ 9 有同样作用机制药品,剂型/给药方式等对特定病人有治疗优势
		□ 6 本药疗效不劣于同类产品
		□ 3 与同类药品相比无特殊优点
		□ 5 原研药品/参比药品/优于前两者
		□ 3 通过一致性评价仿制药品
		□ 1 非原研或未通过一致性评价药品
有效性(20)		□ 20 诊疗规范推荐
		□ 16 指南Ⅰ级推荐(一级证据 16,二级证据 15,三级证据 14,其他 13)
		□ 12 指南推荐(一级证据 12,二级证据 11,三级证据 10,其他 9)
		□ 8 专家共识推荐
		□ 4 以上均无推荐
安全性(20)	不良反应分级或依据 CTCAE 分级	□ 7 轻度(症状轻微,无需治疗)或 CTC 1~2 级
		□ 6 中度(症状明显,需要干预)或 CTC 3 级
		□ 5 重度(症状严重,危及生命)或 CTC 4~5 级,发生率 <0.01% 十分罕见
		□ 4 重度(症状严重,危及生命)或 CTC 4~5 级,发生率(0.1%~0.01%,含 0.01%)罕见
		□ 3 重度(症状严重,危及生命)或 CTC 4~5 级,发生率(1%~0.1%,含 0.1%)偶见
		□ 2 重度(症状严重,危及生命)或 CTC 4~5 级,发生率(1%~10%,含 1%)常见
		□ 1 重度(症状严重,危及生命)或 CTC 4~5 级,发生率≥10% 十分常见
	特殊人群	□ 1 儿童可用
		□ 1 老人可用
		□ 1 孕妇可用
		□ 1 哺乳期妇女可用
		□ 1 肝功能异常可用
		□ 1 肾功能异常可用

续表 1

项目名称		评估细则
	药物相互作用	□ 3 轻中度:一般无需调整用药剂量
		□ 2 重度:需要调整剂量
		□ 1 禁忌:禁止在同一时段使用
	其他(可多选)	□ 1 不良反应均为可逆性
		□ 1 无致畸致癌
		□ 1 无特别用药警示
		□ 1 上市时间大于 5 年
	同通用名药品	□ 5 日治疗费用最低
		□ 4 日治疗费用低于同通用名药品的中位数
经济性(15)		□ 3 日治疗费用居中
		□ 2 日治疗费用高于同通用名药品的中位数
		□ 1 日治疗费用最高
	小类(治疗某种疾病的同药理作用机制药品)	□ 5 日治疗费用最低
		□ 4 日治疗费用低于同类药品的中位数
		□ 3 日治疗费用居中
		□ 2 日治疗费用高于同类药品的中位数
		□ 1 日治疗费用最高
	大类(治疗某种疾病的所有药品)	□ 5 日治疗费用最低
		□ 4 日治疗费用低于同类药品的中位数
		□ 3 日治疗费用居中
		□ 2 日治疗费用高于同类药品的中位数
		□ 1 日治疗费用最高
医保(5)		□ 5 国家医保甲类,且没有限制条件
		□ 4 国家医保甲类,有限制条件
		□ 3 国家医保乙类,且没有限制条件
		□ 2 国家医保乙类,有限制条件
		□ 1 不在国家医保目录
基本药物(5)		□ 5 在《国家基本药物目录》中
		□ 1 不在《国家基本药物目录》中
贮藏条件(5)		□ 5 常温贮藏
		□ 4 常温贮藏,避光或遮光
		□ 3 阴凉贮藏
		□ 2 阴凉贮藏,避光或遮光
		□ 1 冷藏贮藏
药品有效期(4)		□ 4 大于等于 3 年
		□ 3 大于等于 2 年小于 3 年
		□ 2 大于 1 年小于 2 年
		□ 1 小于等于 1 年
全球使用情况(3)		□ 3 美国、欧洲、日本均已上市
		□ 2 美国、欧洲、日本上市
		□ 1 美国、欧洲、日本均未上市
企业信誉度(3)		□ 3 生产企业为世界销量前 50 制药企业
		□ 2 生产企业在工信部医药工业百强榜
		□ 1 生产企业非工信部医药工业百强榜

结　果

1　药学特性

抗血管生成药物作用于肿瘤微环境,使肿瘤血管退化,抑制肿瘤新生血管生成,与其他系统治疗药物(化疗、小分子靶向治疗、免疫治疗)联合使用可发挥更好的抗肿瘤作用,延缓耐药,且不良反应可管理[5]。药动学参数显示,贝伐珠单抗和雷莫芦单抗分布容积最低,主要存在于血浆中,安罗替尼分布容积最大,组织亲和力和选择性更好。半衰期贝伐珠单抗和雷莫芦单抗最长,其次为安罗替尼,重组人血管内皮抑制素最短。抗血管生成药物作用机制明确,可以用于其他靶向药物不敏感或者治疗失败的患者,有明显优势,均为原研药物,药学特性得分均为 17 分,见表 2、表 3。

表 2　抗血管生成药物的药理作用机制与适应证

药品名称	分类	作用位点	作用机制	适应证
贝伐珠单抗	VEGF/VEGFR 大分子单克隆抗体	VEGF	阻止 VEGF 与其受体结合,抑制新生血管的生成	转移性结直肠癌,晚期转移性或复发性非鳞状细胞非小细胞肺癌
雷莫芦单抗	VEGF/VEGFR 大分子单克隆抗体	VEGFR2	阻止 VEGFR2 与 VEGFR 配体结合,抑制新生血管的生成	用于化疗期间或化疗后疾病进展的晚期或转移性胃腺癌、胃食管连接部腺癌、转移性非小细胞肺癌、转移性结直肠癌
安罗替尼	小分子 TKI	VEGFR, PDGFR, FGFR, C-Kit	作用于 VEGFR 酪氨酸激酶,阻断 VEGFR 信号通路,抑制血管新生和肿瘤生长	既往至少接受过 2 种系统化疗后出现进展或复发的局部晚期或转移性非小细胞肺癌患者的治疗
重组人血管内皮抑制素	重组内皮抑素	—	抑制形成血管的内皮细胞迁移	联合 NP 化疗方案用于治疗初治或复治Ⅲ/Ⅳ期非小细胞肺癌

表 3　抗血管生成药物的药动学特点

药品名称	用法用量	达峰时间	血浆蛋白结合率	分布容积	半衰期	主要代谢途径或代谢酶	排泄
贝伐珠单抗	5 mg·kg^{-1}, *iv gtt*, q14d, 15 mg·kg^{-1}, q21d	—	—	41 mL·kg^{-1}(中央室)	18 ~ 20 d	内皮细胞的蛋白水解分解代谢	—
雷莫芦单抗	10 mg·kg^{-1}, *iv gtt*, q21d	—	—	5.4 L	14 d		—
安罗替尼	12 mg, *po*, *qd*, 14 d, q21d	(7.3 ± 3.3) h	93%	2 061 ~ 3 312 L	113 h	CYP1A2(主要)、CYP3A4/5(主要), CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6	粪便(48.52%), 尿液(13.52%)
重组人血管内皮抑制素	7.5 mg·m^{-2}, 14 d, q21d	—	—	76 ~ 262 L[6]	10 h	—	—

2　有效性

通过对文献进行筛选,共纳入系统评价和 Meta 分析 4 篇,随机对照试验(RCT) 5 篇。结果显示,贝伐珠单抗无论在晚期鳞状非小细胞肺癌还是其他肿瘤的治疗中都显示出明显优于对照组的疗效,证据最为充分。雷莫芦单抗、安罗替尼、重组人血管内皮抑制素也都有可靠的证据支持,循证医学证据见表 4。

表 4　抗血管生成药物的循证医学证据

药品名称	疾病	结论	证据类型
贝伐珠单抗	结直肠癌,肺癌,卵巢癌,肾癌,乳腺癌	基于贝伐单抗的方案对晚期大肠癌、肺癌、卵巢癌和肾癌的生存和反应有显著益处。贝伐珠单抗在乳腺癌治疗中未观察到明显获益	系统评价[7]

续表 4

药品名称	疾病	结论	证据类型
	EGFR 阳性晚期非鳞状非小细胞肺癌	贝伐单抗组明显提高无进展生存期(16.9 个月 vs 13.3 个月)	RCT[8]
	宫颈癌	贝伐单抗组总生存期显著延长(16.8 个月 vs 13.3 个月)	RCT[9]
	初治的晚期肾细胞癌	阿特珠单抗联合贝伐单抗组的中位无进展生存期较舒尼替尼明显延长(11.2 个月 vs 7.7 个月)	RCT[10]
	不能手术切除的转移性结直肠癌	贝伐珠单抗联合 FOLFOXIRI 方案显著提高总体缓解率	系统评价[11]
雷莫芦单抗	晚期非小细胞肺癌	雷莫芦单抗显著延长总生存期和无进展生存期(10.5 个月 vs 9.1 个月,4.5 个月 vs 3 个月)	RCT[12-13]
安罗替尼	晚期 NSCLC 患者的三线治疗	安罗替尼能够显著延长总生存期和无进展生存期(9.6 个月:6.3 个月,5.4 个月 vs 1.4 个月)	RCT[14]
重组人血管内皮抑制素	晚期非小细胞肺癌	重组人血管内皮抑制素联合 NP 化疗方案可以改善晚期 NSCLC 患者的预后,而不会增加毒性风险	系统评价[15]
	骨肉瘤和软组织肉瘤	重组人血管内皮抑素在 1 年和 2 年 OS 中有显著获益,5 年 OR 之间没有差异	系统评价[16]

贝伐珠单抗在肺癌、结直肠癌、宫颈癌等多种疾病中的应用得到了国家卫生健康委员会诊疗规范的推荐,国内外相关指南、共识也有推荐,有充足、高质量的循证医学证据,评分为 20 分。雷莫芦单抗未在我国上市,《胃癌诊疗规范》(2018)提到但未在正文推荐,美国 NCCN 推荐用于转移性 NSCLC 的二线治疗,证据和推荐级别为 2A,评分为 14 分。安罗替尼作为新上市的药物,CSCO《原发性肺癌诊疗指南》(2019)推荐用于治疗晚期 NSCLC(包括鳞癌和非鳞癌)、SCLC 患者三线及以上治疗,证据和推荐级别最高为 1 级,评分为 16 分。重组人血管内皮生长抑制素在《原发性肺癌诊疗规范》(2019)中认为可联合一线化疗方案用于晚期 NSCLC,CSCO《原发性肺癌诊疗指南》(2019)证据和推荐级别是 2B,作为基础方案之外的可选策略,评分为 11 分。

3 安全性

抗血管生成药物导致血管内皮生长因子被阻断,破坏血管滤过屏障的完整性,影响血管内皮修复过程,最常见的不良反应是高血压、蛋白尿、出血、血栓风险等[17-18]。贝伐珠单抗与发生高血压的风险增加有关,高血压和蛋白尿未产生严重致命的不良反应[19-20]。有学者持不同意见,认为加用贝伐珠单抗并未显著增加出血风险[21]。贝伐珠单抗的说明书对胃肠道穿孔、手术和伤口愈合并发症以及出血进行了警示,胃肠道穿孔的发生率在 0.3% ~3.2%,有些可导致死亡。老年、儿童使用贝伐珠单抗与成年患者并无显著差异[22-23]。雷莫芦单抗的高血压、蛋白尿、低度(1 ~2 级)出血、胃肠道穿孔、输液相关反应和伤口愈合并发症的发生率与对照组相比更高,但 4 级以上不良反应并未超过 1%,未造成严重的不良事件[24]。安罗替尼临床试验结果显示高血压和低钠血症发生最为常见,3 级以上发生率为 13.6% 和 5.4%,无严重不良反应[14]。与其他抗血管生成药物不同,重组人血管内皮抑制素联合化疗不良反应发生最多的是白细胞减少、贫血、恶心呕吐和疲劳,无致死病例[25]。有学者认为重组人血管内皮抑制素与上述不良反应风险增加无关[15]。4 个药物不良反应发生情况和严重程度评分分别为 2 分、3 分、6 分、6 分。特殊人群用药、药物相互作用、其他内容见表 5 ~7。

表 5 特殊人群用药

药品名称	儿童	老人	孕妇	哺乳期	肝功能不全	肾功能不全	分数
贝伐珠单抗	可用	可用	禁用	禁用	不明确	不明确	2
雷莫芦单抗	不明确	可用	禁用	禁用	不需调整剂量	不需调整剂量	3
安罗替尼	不明确	可用	禁用	禁用	可用,重度肝功能不全禁用	可用,重度肾功能不全禁用	3
重组人血管内皮抑制素	不明确	可用	禁用	禁用	不明确	禁用	1

表 6 药物相互作用

药品名称	相互作用药物	分数
贝伐珠单抗	与舒尼替尼联合使用发生微血管溶血性贫血,停用后恢复	2
雷莫芦单抗	有研究的药物为多西他赛、伊立替康、紫杉醇,无相互作用	3
安罗替尼	安罗替尼主要由 CYP1A2 和 CYP3A4 代谢,避免与 CYP1A2 和 CYP3A4 抑制剂及诱导剂合用	2
重组人血管内皮抑制素	无资料	1

表 7 其他安全信息

药品名称	不良反应均为可逆性	无致畸致癌	无特别用药警示	上市时间大于 5 年	分数
贝伐珠单抗	否	否	否	是	1
雷莫芦单抗	是	否	否	是	2
安罗替尼	是	否	是	否	2
重组人血管内皮抑制素	是	否	是	是	3

4 经济性

经济性参考最小成本法,单价来自采购平台,雷莫芦单抗参考药物经济学文献,按照说明书用法用量计算疗程金额,考察治疗期间的平均日费用。4 个抗血管生成药平均日费用中位数为 591.48 元。贝伐单抗高于中位数,雷莫芦单抗最高,安罗替尼、重组人血管内皮抑制素低于平均中位数。安罗替尼可单独使用,贝伐珠单抗、雷莫芦单抗和重组人血管内皮抑制素需要住院联合化疗,患者费用会有不同程度的上涨。4 个药品的分数分别为 9 分、7 分、14 分、13 分。抗血管生成药的平均日费用见表 8。

表 8 抗血管生成药的平均日费用

药品名称	单价	用法用量	疗程金额/元	平均日费用/元
贝伐珠单抗	1 998 元[100 mg(4 mL)·瓶$^{-1}$]	15 mg·kg^{-1} ×60 kg,3 周 1 次,6 次	17 982	856.29
雷莫芦单抗	10.79 美元/1 mg(100 mg·瓶$^{-1}$, 500 mg·瓶$^{-1}$)[26]	10 mg·kg^{-1} ×60 kg,3 周 1 次	45 202	2 152.49
安罗替尼	224.99 元(8 mg·粒$^{-1}$); 266.90 元(10 mg·粒$^{-1}$); 306.88 元(12 mg·粒$^{-1}$)	12 mg,*qd*,用 2 周,3 周 1 次	4 296.32	204.59
重组人血管内皮抑制素	490 元(15 mg·支$^{-1}$)	7.5 mg·m^{-2} ×2 m^2 用 14 d,3 周 1 次	6 860	326.67

5 医保属性

除雷莫芦单抗外 3 个药品都在 2020 年国家医保谈判药品目录,均有限制条件,得分分别为 2 分、1 分、2 分、2 分。

6 基本药物属性

4 个药品都不在 2018 年国家基本药物目录,均为 1 分。

7 贮藏条件

安罗替尼可在遮光、密闭、25 ℃以下保存得 4 分,其余 3 个药品均需避光,2 ~ 8 ℃保存,分数为 1 分。

8 药品有效期

贝伐珠单抗有效期 24 个月,雷莫芦单抗有效期 36 个月,安罗替尼和重组人血管内皮抑制素均为 18 个月。分数分别为 3 分、4 分、2 分、2 分。

9 全球使用情况

贝伐珠单抗在中国、美国、欧洲、日本上市,雷莫芦单抗在美国、欧洲、日本上市,分数均为 3 分。安罗替尼和重组人血管内皮抑制素为我国原研药品,未在国外上市,分数为 1 分。

10 企业信誉度

企业信誉度主要参考 2020 年的《美国制药经理人杂志》(PharmExec)的全球制药企业 TOP 50 榜单、工信部医药工业百强榜单和中国医药研发产品线最佳工业企业 20 强榜单,主要根据企业研发投入、销售收入来反映公司的综合实力,见表 9。

表 9 生产企业排名及分值

药品名称	生产企业	排名	分数
贝伐珠单抗	上海罗氏制药有限公司	TOP 50 第 1 名	3
雷莫芦单抗	Eli Lilly and Company	TOP 50 第 14 名	3
安罗替尼	正大天晴药业集团有限公司	工信部百强榜第 16 名,研发产品线 20 强第 4 名	2
重组人血管内皮抑制素	山东先声生物制药有限公司	工信部百强榜第 54 名,研发产品线 20 强第 14 名	2

11 总分值

按照上述 10 项内容评分后,评价结果见表 10。

表 10 抗血管生成药的总分值

药品名称	贝伐珠单抗	雷莫芦单抗	安罗替尼	重组人血管内皮抑制素
药学特性	17	17	17	17
有效性	20	14	16	11
安全性	7	11	13	11
经济性	9	7	14	13
医保	2	1	2	2
基药	1	1	1	1
贮藏条件	1	1	4	1
药品有效期	3	4	2	2
全球使用情况	3	3	1	1
企业信誉度	3	3	2	2
合计	66	62	72	61

讨 论

本文采用的 Mini 卫生技术评估手段包括 10 个项目,总分 100 分,按照表 1 所示赋予各项目相应的权重系数,建立多维度评估模型量表,进行定量和定性整合分析,获得更加直观的药品价值评估结果。药学特性、有效性、安全性和经济性为药品的核心属性,主要反映药品的临床价值,合计 75 分。药学特性主要指药品的技术特性是否具备显著技术优势和其他药品未满足的临床价值,依据药品的适应证、药理作用机制、药动学参数、是否通过一致性评价等方面内容,综合评定药品的创新性和可替代性,权重赋分为 20 分。有效性评价主要对患者用药后的实际疗效进行评价,依据临床诊疗规范、指南、专家共识等,检索与该药品相关的随机对照研究、真实世界研究或系统评价等文献,综合评定药品的疗效,权重赋分为 20 分。安全性对药品质量及上市前后出现的或可能出现的用药风险进行科学评价,权重赋分为 20 分。经济性评价是指对资源消耗的评价,权重赋分为 15 分。医保、基本药物属性是政策属性,是医疗机构遴选药品的关键要素之一,体现药品的可获得性和可负担性,权重赋分均为 5 分,合计 10 分;药品贮藏条件、有效期、全球使用情况和企业信誉度作为药品的附加属性,体现药品制剂工艺水平、国内外应用情况和厂家综合实力,权重赋分为 5 分、4 分、3 分、3 分,合计 15 分。

评估结果显示,4 个药品均具备一定的临床价值。贝伐珠单抗是 NSCLC 的一线治疗药物,循证医学证据充足,目前多项和 PD-1/PDL-1 联合治疗的试验正在进行,结果值得期待。雷莫芦单抗未在我国上市,仅有少量进口,FDA 推荐用于晚期 NSCLC 的二线治疗,经济性处于劣势。安罗替尼是 2018 年上市的国产一类新药,安全性和经济性具有明显优势,在有效性方面缺乏诊疗规范和权威指南的推荐,厂家和研究者也在积极推动相关试验的进展和循证医学研究。重组人血管内皮抑制素是国内上市的抗血管生成药物,尚需扩大病例的研究。

本评估方法在运用中尚存在一定局限性,随着药品研究的不断深入,循证医学证据不断增加和完善,政策的调整、价格的变化使本研究中的各项评分也会产生变化,评估人员需要及时更新评估结果,以保证医疗机构准确决策和合理使用。此外,对于诊疗规范、指南缺乏有效的评价手段,部分规范、指南结果透明度不佳,存在偏倚,对药品价值评价存在一定影响。

本文对治疗 NSCLC 的 4 种抗血管生成药物进行 Mini 卫生技术评估,并给出了参考分数,可以作为医疗机构引进药品和合理用药的决策依据。在后续工作中要充分按照循证医学的科学理念,不断加强二次研究证据的甄别筛选,强调证据对评价结果的支撑。同时根据医院遴选药品和合理用药的目标,不断优化各指标涵盖范围和权重,增强实用性和可操作性,最终建立基于科学方法的适合医疗机构的便捷、全面、有效、公开、透明的评价工具。

[参 考 文 献]

[1] CHALKIDOU K, MARTEN R, CUTLER D, *et al*. Health technology assessment in universal health coverage [J]. *Lancet*, 2013, 382(9910): e48 - e49.

[2] 邱博,杨浩天,宋浩静.医院卫生技术评估在大环内酯类抗菌药物遴选评价中的应用[J].中国现代应用药学,2021,38(10):1228 - 1236.

[3] EHLERS L, VESTERGAARD M, KIDHOLM K, *et al*. Doing mini-health technology assessments in hospitals: a new concept of decision support in health care? [J]. *Int J Technol Assess Health Care*, 2006, 22(3): 295 - 301.

[4] GRENON X, PINGET C, WASSERFALLEN JB. Hospital-based health technology assessment (hb-hta): a 10-year survey at one unit[J]. *Int J Technol Assess Health Care*, 2016, 32(3): 116 - 121.

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

[6] HANSMA AH, BROXTERMAN HJ, VAN DER HORST I, *et al*. Recombinant human endostatin administered as a 28-day continuous intravenous infusion, followed by daily subcutaneous injections: a phase I and pharmacokinetic study in patients with advanced cancer[J]. *Ann Oncol*, 2005, 16(10): 1695 - 1701.

[7] ROVIELLO G, BACHELOT T, HUDIS CA, *et al*. The role of bevacizumab in solid tumours: a literature based meta-analysis of randomised trials[J]. *Eur J Cancer*, 2017, 75: 245 - 258.

[8] SAITO H, FUKUHARA T, FURUYA N, *et al*. Erlotinib plus bevacizumab versus erlotinib alone in patients with EGFR-positive advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (NEJ026): interim analysis of an open-label, randomised, multicentre, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(5): 625 - 635.

[9] TEWARI KS, SILL MW, PENSON RT, *et al*. Bevacizumab for advanced cervical cancer: final overall survival and adverse event analysis of a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial (Gynecologic Oncology Group 240) [J]. *Lancet*, 2017, 390(10103): 1654 - 1663.

[10] RINI BI, POWLES T, ATKINS MB, *et al*. Atezolizumab plus bevacizumab versus sunitinib in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma (IMmotion151): a multicentre, open-label, phase 3, randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2019, 393(10189): 2404 - 2415.

[11] TOMASELLO G, PETRELLI F, GHIDINI M, *et al*. FOLFOXIRI plus bevacizumab as conversion therapy for patients with initially unresectable metastatic colorectal cancer: a systematic review and pooled analysis[J]. *JAMA Oncol*, 2017, 3(7): e170278.

[12] GARON EB, CIULEANU TE, ARRIETA O, *et al*. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2014, 384(9944): 665 - 673.

[13] RECK M, PAZ-ARES L, BIDOLI P, *et al*. Outcomes in patients with aggressive or refractory disease from REVEL: a randomized phase Ⅲ study of docetaxel with ramucirumab or placebo for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer[J]. *Lung Cancer*, 2017, 112: 181 - 187.

[14] HAN B, LI K, WANG Q, *et al*. Effect of anlotinib as a third-line or further treatment on overall survival of patients with advanced non-small cell lung cancer: the ALTER 0303 phase 3 randomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(11): 1569 - 1575.

[15] AN J, LV W. Endostar (rh-endostatin) versus placebo in combination with vinorelbine plus cisplatin chemotherapy regimen in treatment of advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis[J]. *Thorac Cancer*, 2018, 9(5): 606 - 612.

[16] MA Z, GUO LF, CUI XL, *et al*. Rh-endostatin concomitant with chemotherapy versus single agent chemotherapy for treating soft tissue and bone sarcomas: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Pharm Pharm Sci*, 2018, 21(1): 386 - 397.

[17] LI M, KROETZ DL. Bevacizumab-induced hypertension: Clinical presentation and molecular understanding[J]. *Pharmacol Ther*, 2018, 182: 152 - 160.

[18] BRANDES AA, BARTOLOTTI M, TOSONI A, *et al*. Practical management of bevacizumab-related toxicities in glioblastoma[J]. *Oncologist*, 2015, 20(2): 166 - 175.

[19] CHEN J, LU Y, ZHENG Y. Incidence and risk of hypertension with bevacizumab in non-small-cell lung cancer patients: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2015, 9: 4751 - 4760.

[20] SHAH SR, GRESSETT USSERY SM, DOWELL JE, *et al*. Shorter bevacizumab infusions do not increase the incidence of proteinuria and hypertension[J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(4): 960 - 965.

[21] YANG L, CHEN CJ, GUO XL, *et al*. Bevacizumab and risk of intracranial hemorrhage in patients with brain metastases: a meta-analysis[J]. *J Neurooncol*, 2018, 137(1): 49 - 56.

[22] WOZNIAK AJ, KOSTY MP, JAHANZEB M, *et al*. Clinical outcomes in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer: results from ARIES, a bevacizumab observational cohort study[J]. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2015, 27(4): 187 - 196.

[23] MILLAN NC, POVEDA MJ, CRUZ O, *et al*. Safety of bevacizumab in patients younger than 4 years of age[J]. *Clin Transl Oncol*, 2016, 18(5): 464 - 468.

[24] ARNOLD D, FUCHS CS, TABERNERO J, *et al*. Meta-analysis of individual patient safety data from six randomized, placebo-controlled trials with the antiangiogenic VEGFR2-binding monoclonal antibody ramucirumab[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(12): 2932 - 2942.

[25] SUN Y, WANG JW, LIU YY, *et al*. Long-term results of a randomized, double-blind, and placebo-controlled phase Ⅲ trial: Endostar (rh-endostatin) versus placebo in combination with vinorelbine and cisplatin in advanced non-small cell lung cancer[J]. *Thorac Cancer*, 2013, 4(4): 440 - 448.

[26] GOLDSTEIN DA, EL-RAYES BF. Considering efficacy and cost, where does ramucirumab fit in the management of metastatic colorectal cancer? [J]. *Oncologist*, 2015, 20(9): 981 - 982.

编辑:杨青/接受日期:2021 - 07 - 16