

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2018.20180290

抗癌药物评定标准:统计学差异还是临床获益?

姜惠琴¹, 刘天舒^{1,2*}

1. 复旦大学附属中山医院肿瘤内科, 上海 200032

2. 复旦大学循证医学中心, 上海 200032

[摘要] 2012—2016年PubMed上发表的肿瘤相关性RCT研究超过10 000项,较2000—2004年的发表量翻了1倍。如何评价如此庞杂的研究结果,将这些成果应用于临床决策,是一个值得思考的问题。抗癌药物价值的评判不仅包括其对患者生存的影响,还包括不良反应、经济因素等。因此,临床亟待新的标准全面评判抗肿瘤药物的临床获益。近期,欧洲临床肿瘤协会(the European Society for Medical Oncology, ESMO)与美国临床肿瘤学会(the American Society of Clinical Oncology)相继出台了评价肿瘤患者临床获益的标准,即ESMO-MCBS (Magnitude of Clinical Benefit Scale)、ASCO-VF (Value Framework)。采用以上标准后显示,在评价临床研究结果时,单凭统计学差异是不够的。抗癌药物临床研究的评价应以统计学差异为基础,以临床获益为目标,以期切实改善肿瘤患者的生存。

[关键词] 抗癌药物;临床获益;ESMO-MCBS;ASCO-VF

[中图分类号] R 730.5 **[文献标志码]** A

Evaluation criteria for anticancer drugs: statistical differences or clinical benefits?

JIANG Hui-qin¹, LIU Tian-shu^{1,2*}

1. Department of Medical Oncology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

2. Evidence-based Medicine Center of Fudan University, Shanghai 200032, China

[Abstract] In recent years, there have been more and more randomized controlled trials (RCTs) on cancer treatment. The number of tumor-related RCTs published on PubMed from 2012 to 2016 exceeded 10 000, twice as many publications as in 2000-2004. How to evaluate such complex research results and apply these results to clinical decision-making is a question worth considering. The evaluation of the value of anti-cancer drugs includes not only its influence on the survival of patients, but also adverse reactions and economic factors. Therefore, we urgently need new standards to comprehensively evaluate the clinical benefits of anti-cancer drugs. Recently, the European Society for Medical Oncology (ESMO) and the American Society of Clinical Oncology have successively issued a standard for assessing clinical benefits, that is, Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) and Value Framework (ASCO-VF). Through the above criteria, we have found that when evaluating clinical research results, statistical differences alone are not enough. The evaluation of clinical studies of anticancer drugs should be based on statistical differences, and aim at clinical benefit, in order to improve the survival of tumor patients.

[Key Words] anti-cancer drugs; clinical benefits; ESMO-MCBS; ASCO-VF

近年来,肿瘤诊治技术不断进步,肿瘤治疗随机对照研究(randomized controlled trial, RCT)的数量越来越多。2012—2016年PubMed上发表的肿瘤相关性RCT研究超过10 000项,较2000—2004年的发表量翻了1倍。此外,肿瘤靶向药物RCT研究的比例明显升高^[1]。面对如此大量的临床研究,我们该如何取其精华去其糟粕,将这些成果应用于临床决策?

临床指南是指导医疗决策的主要参考依据。

指南的制定来源于医学证据,包括个人经验、临床试验等。循证医学基于研究质量将证据分成1~5个水平,分别对应4级(A~D)推荐级别。比如高质量RCT的结果一般可评定为1级证据,属于A级推荐;而专家意见一般评定为5级证据,属于D级推荐^[2]。RCT研究证据等级较高,因此是制定临床指南主要的参考及证据来源。目前,RCT结果评价主要依赖统计学方法,即P值,但P值可以显示两组是否存在差异,但不能表明差异的大小。当 $P =$

[收稿日期] 2018-03-26

[接受日期] 2018-07-27

[作者简介] 姜惠琴,博士,住院医师。E-mail: 09301010137@fudan.edu.cn

*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-64041990; E-mail: liutianshu1969@126.com

0.049或 $P=0.051$ 时,我们该如何看待?因此,在评价临床研究结果时,单凭 P 值是不够的。RCT研究结果仅代表概率的有效性,与实际获益有一定差距。抗癌药物价值的评定中除包括药物对患者生存的影响外,还应包括不良反应、经济因素等。因此,临床实践中亟待能够全面评判抗肿瘤药物临床获益的新标准。

1 临床获益评价标准

近年来,欧洲临床肿瘤协会(the European Society for Medical Oncology, ESMO)与美国临床肿瘤学会(the American Society of Clinical Oncology, ASCO)相继提出了评价肿瘤治疗临床获益的标准,即ESMO-MCBS(Magnitude of Clinical Benefit Scale),ASCO-VF(Value Framework)^[3-4](表1、表2)。

ESMO-MCBS标准中纳入了生存获益、生活质量及不良反应;ASCO-VF标准中除上述内容外,还包括经济支出。两个标准的核心均在于:评价药物能否让患者生存时间更长或更好。但两者的目的稍有不同;ESMO-MCBS旨在利用有限的公共及个人资源,选择适当的具有成本效益的可负担的癌症治疗;ASCO-VF的目的是帮助患者在临床获益和成本等方面做出决策^[5]。

2 目前 RCT 的临床获益情况

近期一项研究^[5]应用ESMO-MCBS标准分析了2011—2015年277项Ⅲ期RCT研究是否达到临床获益,包括乳腺癌、非小细胞肺癌、结直肠癌及胰腺癌4种实体瘤。结果显示:138(50%)项研究中试验组在统计学上优于对照组,而其中仅31%(43/138)达到了ESMO-MCBS的临床获益阈值。

自ESMO-MCBS及ASCO-VF出台以来,研究者们纷纷对临床研究进行临床获益评价。本研究就西妥昔单抗在晚期结直肠癌一线治疗中的研究进行全面评价。2009年,CRYSTAL研究分析了晚期结直肠癌患者一线FOLFIRI治疗中加用西妥昔单抗的价值,结果显示总生存期(OS)并无差异^[6]。2011年,研究者通过延长随访期,发现西妥昔单抗组患者的OS较对照组有了些许的提高[19.9 vs 18.6个月,HR=0.88(0.77~0.96), $P=0.0419$]^[7],而这微小的差异并没有给结直肠癌患者带来明显生存获益。回顾研究结果,西妥昔单抗

组仅延长了1.3个月的生存时间,且不良反应增加(79% vs 61%),而西妥昔单抗治疗1年的费用约70万元。根据ESMO-MCBS标准,评为1级,无临床获益(ESMO-MCBS标准分为1~5级,其中4~5级为临床获益)。有趣的是,在亚组分析时,研究者发现Kras野生型患者接受西妥昔单抗的疗效显著[OS=23.5 vs 20.0个月,HR=0.796(0.670~0.946), $P=0.0093$],但此时ESMO-MCBS评分为3级,仍提示无临床获益^[7]。进一步研究^[8]发现,Ras/Raf通路全野生的晚期结直肠癌患者才能从西妥昔单抗治疗中获益[OS=28.4 vs 20.2个月,HR=0.69(0.54~0.88), $P=0.0024$],OS延长了8.2个月,根据ESMO-MCBS标准,评为4级,有临床获益。此外,2011年起西妥昔单抗实行慈善赠药政策,即自付3个月费用后,予以免费赠药至疾病进展。该政策将西妥昔单抗治疗1年的费用减少到了20余万。

表1 ESMO-MCBS标准^[3]中文版

ESMO 评价标准:进展期肿瘤 如果标准治疗下中位总生存期(OS)≥1 年,适用下表。				
				打钩(✓)
4 级				
HR≤0.70 并且生存增加≥5 个月				
3 年生存率增加≥10%				
3 级				
HR≤0.70 并且生存增加 3~4.9 个月				
3 年生存率增加 5%~10%				
2 级				
HR>0.70~0.75 或者生存增加 1.5~2.9 个月				
3 年生存率增加 3%~5%				
1 级				
HR>0.75 或者生存增加<1.5 个月				
3 年生存率增加<3%				
初步临床获益等级				
4	3	2	1	
生活质量评估/3~4 级毒性反应评估				
次要终点 - 生活质量是否改善?				
影响生活的 3~4 级毒性反应是否显著减少?				
备注:毒性反应不包括脱发及骨髓抑制;主要包括慢性恶心、腹泻、乏力等。				
调整				
如果生活质量改善或者影响生活的 3~4 级毒性反应减少,则评分上升 1 级。				
最终临床获益等级				
5	4	3	2	1

该标准仅针对晚期肿瘤姑息治疗质量,且目前标准治疗下中位总生存期达1年的肿瘤患者

表 2 ASCO-VF 标准^[4]中文版

ASCO 评价标准:进展期肿瘤							
1:评价临床获益							
1. A. OS 结果有吗?	有。进行 OS 评分(1~5 分),得分乘以 16。						OS 得分
	OS 评分	1	2	3	4	5	
	中位 OS 提高(%)	0~24	25~49	50~75	76~100	2 倍,50% 患者 OS 提高	
无。进入 1. B.							
1. B. 无 OS 结果,有 PFS 结果吗?	有。进行 PFS 评分(1~5 分),得分乘以 11。						PFS 得分
	PFS 评分	1	2	3	4	5	
	中位 PFS 提高(%)	0~24	25~49	50~75	76~100	2 倍,50% 患者 PFS 提高	
无。进入 1. C.							
1. C. 无 OS 及 PFS 结果,有 RR 结果吗?	有。进行 RR 评分(1~5 分),得分乘以 8。						RR 得分
	RR 评分	1	2	3	4	5	
	RR 率 (CR+PR,%)	0~20	21~40	41~60	61~80	81~100	
1. D. 计算临床获益得分	填入 OS 或 PFS 或 RR 得分(最高 80 分),只填一项。						临床获益得分
2:药物毒性							
计算药物毒性评分	比较 3~5 级毒性反应的数量,从而得到相应评分(-20~+20 分)。						毒性得分
	毒性评分	-20	-10	0	+10	+20	
	新疗法相比标准疗法的毒性反应如何?	耐受更差(3~5 级毒性反应增加 75%~100%)	耐受较差(3~5 级毒性反应增加 50%~74%)	耐受相当(3~5 级毒性反应增加/减少小于 49%)	耐受较好(3~5 级毒性反应减少 50%~74%)	耐受更好(3~5 级毒性反应减少 75%~100%)	
3:附加分							
3. A. 缓解附加分。新疗法是否缓解症状?	是。肿瘤相关症状缓解,奖励 10 分。						缓解附加分
	否。						
3. B. 治疗间歇期附加分。新疗法是否有治疗间歇期?	是。新疗法增加治疗间歇期,按下表评分。						治疗间歇期附加分
	附加分	0	5	10	15	20	
	增加(%)	0~19	20~35	36~49	50~74	≥75	
否。							
3. C. 计算总附加分	将 3. A. 及 3. B. 得分相加,最高分 30 分。						总附加分
4:计算新疗法的总体健康获益。							
计算总体健康获益	将 1、2、3 部分的得分相加,最高分 130 分。						总体健康获益得分
5:计算新疗法费用。							
包括每月的药品采集费用(DAC)及患者花费。						DAC: 患者花费:	
6:总体评分情况							
临床获益	毒性	附加分	总体健康获益	花费(每月)			
/80	/20	/30	/130	DAC: 患者花费:			

该标准仅适用晚期肿瘤姑息治疗的患者

西妥昔单抗在结直肠癌中的研究不断深入,2016 年其在左右半结肠癌中的疗效差异引起了业

界人士的关注。研究^[9]发现,Ras/Raf 全野生的晚期结直肠癌患者中,左半结肠癌对西妥昔单抗反应

好,而右半结肠癌反应较差。西妥昔单抗使 Ras/Raf 野生型的晚期左半结肠癌患者的 OS 延长了 7 个月[28.7 vs 21.7 个月,HR=0.65(0.50~0.86), $P=0.002$],ESMO-MCBS 评分为 4 级,有临床获益。2017 年起,西妥昔单抗被纳入了上海市医保范围,患者可同时享受慈善赠药政策,西妥昔单抗 1 年的治疗费用降到了 16 万元左右。8 年研究过程中,西妥昔单抗在结直肠癌中的应用越来越精准,药物价格越来越低,临床获益越来越高。

雷莫芦单抗是一种抗血管生成因子,基于 REGARD 研究的结果,美国食品与药品监督管理局(FDA)已经批准将其用于胃癌的二线治疗。然而,研究^[10]发现,雷莫芦单抗相比安慰剂组仅延长了 2 个月的 OS,ESMO-MCBS 标准评分 2 级,无临床获益。而该药 1 个月的费用超过 6 万美元(目前国内仍未上市)。

不是所有的新型抗肿瘤药物临床获益都不佳。厄洛替尼在应用于 EGFR 突变的非小细胞肺癌一线治疗中,相比于标准的 GC 方案(吉西他滨+顺铂),无进展生存期(PFS)延长了 8.5 个月,同时降低了 12% 的不良反应,ESMO-MCBS 标准评分 4 级,有临床获益。而其费用也由于慈善赠药及医保政策一低再低,使大部分患者能负担得起^[3]。

3 总结与展望

近年来,肿瘤治疗走向精准化趋势,有效地筛选最佳获益人群具有重要意义。西妥昔单抗、厄洛替尼等药物的成功让我们看到了临床获益的可提升空间。此外,随着科技进步与政策改革,许多药物的价格有了大幅度的下降,效益-成本值也随之提高。

基于统计学方法的研究设计中,并没有对于获益的严格要求。这可能是导致取得统计学差异的情况下,许多研究不能临床获益的原因。因此,抗癌药物临床研究的评价,应以统计学差异为基础,以临床获益为目标,以切实延长肿瘤患者的生存期或改善其生活质量。

参考文献

[1] KAY A, HIGGINS J, DAY A G, et al. Randomized

controlled trials in the era of molecular oncology: methodology, biomarkers, and end points[J]. *Ann Oncol*, 2012,23(6):1646-1651.

[2] PHILLIPS B. GRADE: levels of evidence and grades of recommendation[J]. *Arch Dis Child*,2004,89(5):489.

[3] 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*,2017,28(11):2901-2905.

[4] 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.

[5] 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.

[6] VAN CUTSEM E, KÖHNE C H, HITRE E, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer [J]. *N Engl J Med*, 2009, 360 (14):1408-1417.

[7] VAN CUTSEM E, KÖHNE C H, LÁNG I, et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29 (15): 2011-2019.

[8] VAN CUTSEM E, LENZ H J, KÖHNE C H, et al. Fluorouracil, leucovorin, and irinotecan plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2015,33(7):692-700.

[9] TEJPAR S, STINTZING S, CIARDIELLO F, et al. Prognostic and predictive relevance of primary tumor location in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer: retrospective analyses of the CRYSTAL and FIRE-3 trials [J]. *JAMA Oncol*,2017,3(2):194-201.

[10] FUCHS C S, TOMASEK J, YONG C J, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2014, 383 (9911):31-39.

[本文编辑] 姬静芳