

历年《新型抗肿瘤药物临床应用指导原则》概况与变迁[△]

藕顺龙^{1*}, 罗静², 王松¹, 宋饶¹, 蒋倩^{1#} (1. 四川省肿瘤医院研究所/四川省癌症防治中心/电子科技大学医学院附属肿瘤医院临床药学部, 成都 610041; 2. 电子科技大学医学院, 成都 610041)

中图分类号 R979.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2022)11-1392-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2022.11.19



摘要 目的为《新型抗肿瘤药物临床应用指导原则》(简称《指导原则》)的后续更新提供建议及参考。方法对比2018—2021年版《指导原则》的更新情况,分析其体例变迁以及其中新型抗肿瘤药物的品种数量、适应证分类、作用靶点、医保纳入等情况,并总结其变迁趋势及可能存在的问题。结果2020年版《指导原则》的体例较前2版发生了较大变化,删除了“临床应用管理”项,增添了“附表”项。2018年版《指导原则》纳入新型抗肿瘤药物品种33个,2019、2020、2021年版分别增加至46、60、77个,且新增品种纳入《指导原则》的时间均为该品种在国内上市当年或之后1年。2018年版《指导原则》纳入的国家医保谈判品种有26个,2019、2020、2021年版分别在上一版的基础上新增了8、10、12个。2018年版《指导原则》中新型抗肿瘤药物主要作用于EGFR、HRE2、VEGFR等传统靶点;但自2019年版《指导原则》起,作用于PD-1、PARP、ALK、CDK等新兴靶点的药物品种数量不断增加,其中国产原研品种的占比较大。结论《指导原则》体例的更新旨在进一步从卫生专业技术层面指导新型抗肿瘤药物的临床应用;新增品种、适应证符合科学性、动态性原则;国产原研品种发展迅速,作用于新兴靶点的创新品种涌现。后续《指导原则》的更新应参考国内外权威诊疗指南、高质量的循证证据,并关注治疗药物缺乏的肿瘤类型和新型抗肿瘤药物的临床价值。

关键词 新型抗肿瘤药物;指导原则;作用靶点;更新;变迁

Overview and changes of *Guiding Principles of Clinical Application of Novel Anti-tumor Drugs* over the years

OU Shunlong¹, LUO Jing², WANG Song¹, SONG Rao¹, JIANG Qian¹ (1. Dept. of Clinical Pharmacy, Sichuan Cancer Hospital Institute/Sichuan Cancer Center/the Affiliated Cancer Hospital, School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610041, China; 2. School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610041, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To provide the suggestions and reference for the follow-up update of *Guiding Principles of Clinical Application of Novel Anti-tumor Drugs* (hereinafter referred to as “*Guiding Principles*”). **METHODS** The update of 2018-2021 editions of *Guiding Principles* were compared; the changes of its style, the variety and quantity of novel anti-tumor drugs, the classification of indications, the target, the inclusion of medical insurance and other aspects were analyzed. Its change trend and possible problems were summarized. **RESULTS** There was a great change in the style of *Guiding Principles* in 2020 edition, i.e. deleting the item of “clinical application management” and adding the item of “attached table”. Totally 33 novel anti-tumor drugs were included in the 2018 edition of *Guiding Principles*, and the number of novel anti-tumor varieties increased to 46, 60 and 77 in 2019, 2020 and 2021 editions, respectively. The time when the new varieties were included in *Guiding Principles* was the same year or one year after the domestic market time. Totally 26 varieties of national medical insurance negotiation were included in the 2018 edition of *Guiding Principles*, and 8, 10 and 12 varieties were added respectively in 2019, 2020 and 2021 editions on the basis of the previous edition. Novel anti-tumor drug in the 2018 edition of *Guiding Principles* mainly focused on traditional targets such as EGFR, HRE2 and VEGFR. However, since 2019, the number of new targets such as PD-1, PARP, ALK and CDK had been increasing, among which domestic original drugs accounted for a large proportion. **CONCLUSIONS** The revision of *Guiding Principles* aims to further guide the clinical application of novel anti-tumor drugs from the professional level of health technology. The new varieties and indications conform to the principles of scientificity and dynamics; domestic original varieties have developed rapidly, and innovative varieties to novel target have emerged. The follow-up update of *Guiding Principles* should refer

[△] 基金项目:中央高校基本科研业务费项目(面向基础前沿类)(No.ZYGX2021J038);四川省卫生健康委员会医学科技项目(No.21PJ115)

* 主管药师,硕士研究生。研究方向:临床药学。E-mail:oushunlong@sohu.com

通信作者:副主任药师,博士。研究方向:药事管理学研究与实践、循证决策与管理。E-mail:jiangqian_3805.student@sina.com

to authoritative medical guidelines and high-quality evidence-based evidence. Attention should be paid to the types of tumors lacking therapeutic drugs and the clinical value of novel anti-tumor drugs.

KEYWORDS novel anti-tumor drugs; guiding principles; targets; update; change

肿瘤发病原因尚未完全阐明,治疗手段仍较局限,是世界人口死亡的主要原因之一^[1]。全球癌症统计数据显示:2020年全球恶性肿瘤新发病例1 929万例、死亡病例996万例^[2]。肿瘤疾病负担的持续加重加速了肿瘤学科发展,以蛋白酶抑制剂、单克隆抗体和免疫检查点抑制剂类药物为主的新型抗肿瘤药物相继研发上市^[3]。相比传统化疗药物,新型抗肿瘤药物普遍具有疗效更好、不良反应发生率更低、患者依从性更好等特征^[4],但使用时需综合考虑药物可及性、患者治疗意愿和疾病预后三大要素。不合理的临床应用在造成药物疗效降低、副作用增加的同时,还会给患者造成严重的经济负担。

为规范新型抗肿瘤药物的合理应用、提高肿瘤临床治疗的用药水平、保障医疗质量和卫生资源的合理利用、维护肿瘤患者健康权益,国家卫生健康委员会牵头制定了《新型抗肿瘤药物临床应用指导原则》(后文简称《指导原则》),以指导新型抗肿瘤药物的临床合理应用^[5]。本研究拟全面分析历年《指导原则》的变迁情况,重点剖析我国新型抗肿瘤药物的品种数量、适应证分类、医保纳入信息及我国原研新型抗肿瘤药品的发展状况,总结《指导原则》的变迁趋势及可能存在的问题,为后续《指导原则》的更新提供建议或参考。

1 历年《指导原则》体例的变迁情况

2018年9月21日,国家卫生健康委员会发布了关于印发《指导原则》的通知,并明确指示需定期修订、更新该原则。此后,于2019年12月16日、2020年12月29日、2021年12月27日,国家卫生健康委员会分别对该《指导原则》进行了更新^[6-8]。

2018年版《指导原则》从临床应用基本原则、临床应用管理、各系统肿瘤的药物临床应用指导原则3个方面指导新型抗肿瘤药物的临床应用与管理。2019年版《指导原则》延续了2018年版的体例,仅在“各系统肿瘤的药物临床应用指导原则”项中增加了“生殖系统”。2020年版《指导原则》的体例较前2版则发生了较大变化:删除了“临床应用管理”项,增添了“附表”项,“皮肤与软组织”系统被拆分为“皮肤”和“骨与软组织”2个系统。2021年版《指导原则》延续了2020年版的体例。历年《指导原则》体例变迁情况见图1。



图1 历年《指导原则》体例的变迁情况

2 历年《指导原则》中药品变迁情况

2.1 历年《指导原则》中新型抗肿瘤药物的品种数量及适应证变迁情况

2018年版《指导原则》中纳入新型抗肿瘤药物的品种数为33个,2019、2020、2021年分别增加至46、60、77个。历年《指导原则》纳入的新型抗肿瘤药物的适应证均以相应年度的药品说明书为准,部分新型抗肿瘤药物的适应证覆盖了多个肿瘤系统,且同一品种药物的各适应证纳入《指导原则》的时间也不尽相同。其中,安罗替尼在2020年版《指导原则》中新增了“晚期肾细胞癌高危患者一线治疗”的适应证,但又在2021年版《指导原则》中取消。历年《指导原则》的药物品种数量及适应证的变迁情况充分体现了《指导原则》制定的动态性。历年《指导原则》纳入药物的品种数量变迁信息见表1,适应证变迁信息见图2。

表1 不同肿瘤系统历年《指导原则》纳入药物的品种数量变迁信息(种)

年份	呼吸	消化	血液	泌尿	乳腺	皮肤及软组织	皮肤	骨与软组织	头颈	生殖	合计
2018	11	9	10	5	2	3			2		33
2019	15	11	13	7	5	5			2	1	46
2020	19	14	17	9	9		6	3	4	2	60
2021	26	21	22	11	10		6	3	9	4	77

注:由于多适应证的原因,同一品种药物可能在不同肿瘤系统中重复



图2 历年《指导原则》纳入药物品种适应证变迁信息

2.2 历年《指导原则》中新型抗肿瘤药物的医保支付品种数量变迁情况

分别以相应年度《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》(后文简称《医保目录》)为基准,2018年版《指导原则》纳入的新型抗肿瘤药物品种中常规医保品种有5个,国家医保谈判品种有26个;2019年版《指导原则》中新增了8个国家医保谈判品种,并有3个品种被调入常规医保目录;2020年版《指导原则》中新增了10个国家医保谈判品种,并有2个品种被调入常规医保目录;2021年版《指导原则》中新增了12个国家医保谈判品种,并有3个品种被调入常规医保目录。医保支付品种数逐年稳步增加,这受益于当前国家医保谈判工作趋于常态化的机制,同时也体现了国家医保基金对新型抗肿瘤药物的支持^[9]。历年《指导原则》中医保支付品种数量变迁情况见图3。

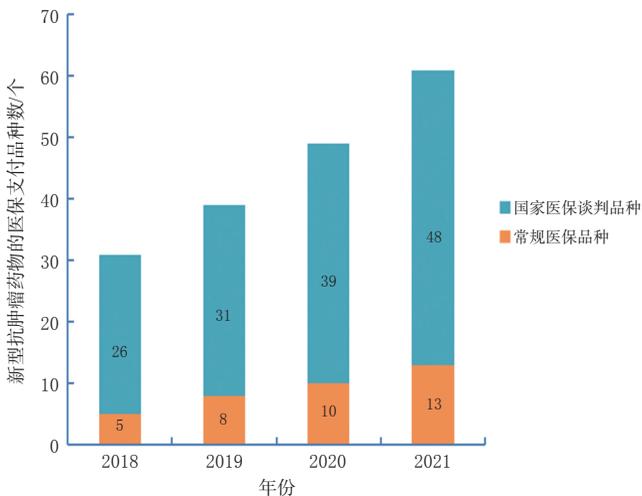


图3 历年《指导原则》中医保支付品种数量变迁情况

2.3 历年《指导原则》中新型抗肿瘤药物新增品种信息

2019年版《指导原则》较2018年版新增了13个品种,其中包括国产原研品种5个;2020年版《指导原则》较2019年版新增了14个品种,其中包括国产原研品种5个;2021年版《指导原则》较2020年版新增了17个品种,其中包括国产原研品种7个。所有新增品种纳入《指导原则》的时间均为该品种在国内上市当年或上市后1年,且国产原研品种均在上市后就被及时纳入了《医保目录》。历年《指导原则》中新增品种信息见表2。

2.4 历年《指导原则》中新型抗肿瘤药物的作用靶点变迁情况

2018年版《指导原则》中新型抗肿瘤药物主要作用于EGFR、HRE2、VEGFR等传统靶点。自2019年版《指导原则》起,作用于PD-1、PARP、ALK、CDK等新兴靶点的药物品种数不断增加,且国产原研品种占比较大。历年《指导原则》中作用于各靶点的新药抗肿瘤药物数量变迁情况见图4。

3 《指导原则》的变迁趋势及可能存在的问题

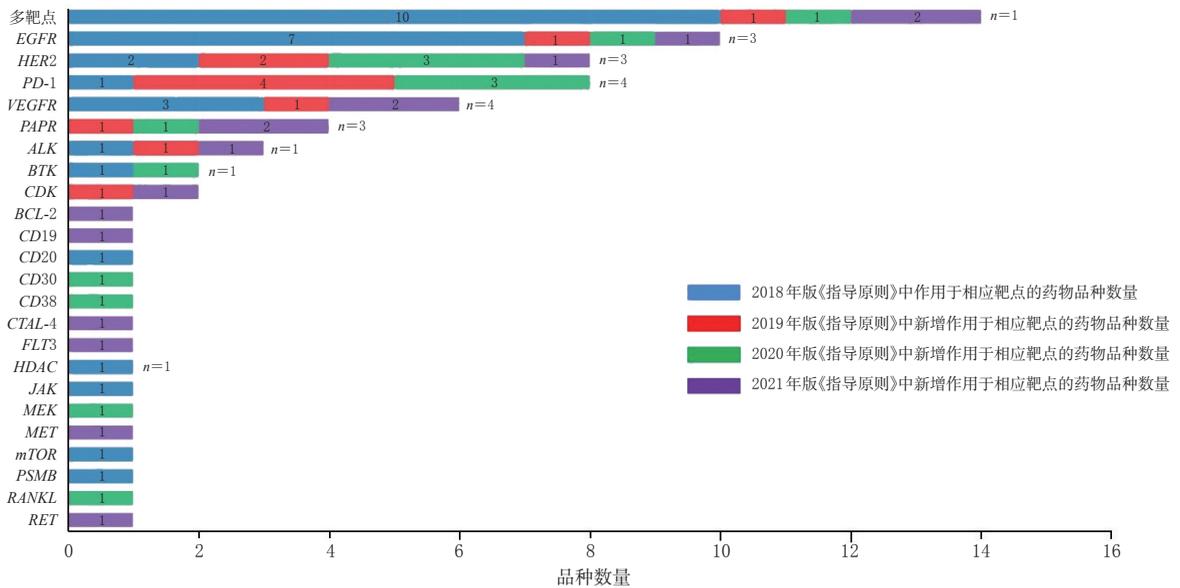
3.1 规范新型抗肿瘤药物的合理使用

2018、2019年版《指导原则》主要包含“临床应用指导原则”和“临床应用管理”两大版块。其中,“临床应用管理”版块仅仅概述了新型抗肿瘤药物的临床管理,缺乏指导内容细则,对临床药学团队抗肿瘤药物临床管理的指导作用有限;且“临床应用管理”版块模糊了《指导原则》的定位,故此体例下的《指导原则》缺乏一定科学性。2020年12月22日,国家卫生健康委发布了《抗肿瘤药物临床应用管理办法(试行)》,正式从行政决策层面指导抗肿瘤药物的临床管理,解决了既往抗肿瘤药物管

表2 历年《指导原则》中新增品种信息

序号	2019年版《指导原则》新增品种			2020年版《指导原则》新增品种			2021年版《指导原则》新增品种		
	药品名称	国内上市年份	《医保目录》准入年份	药品名称	国内上市年份	《医保目录》准入年份	药品名称	国内上市年份	《医保目录》准入年份
1	阿来替尼	2018	2019	度伐利尤单抗	2019	/	恩沙替尼 ^a	2020	2021
2	奥拉帕利	2018	2019	替雷利珠单抗 ^a	2019	2020	索凡替尼 ^a	2020	2021
3	吡咯替尼 ^a	2018	2019	达雷妥尤单抗	2019	2021	贝林妥欧单抗	2020	/
4	呋喹替尼 ^a	2018	2019	曲美替尼	2019	2020	维奈克拉	2020	/
5	仑伐替尼	2018	2020	尼拉帕利 ^a	2019	2020	泊马度胺	2020	2021
6	帕博利珠单抗	2018	/	地舒单抗	2019	2020	阿贝西利	2020	2021
7	帕妥珠单抗	2018	2019	达拉非尼	2019	2020	氟唑帕利 ^a	2020	2021
8	哌柏西利	2018	/	阿美替尼 ^a	2020	2020	伏美替尼 ^a	2021	2021
9	特瑞普利单抗 ^a	2018	2020	阿替利珠单抗	2020	/	普拉替尼	2021	/
10	信迪利单抗 ^a	2018	2019	维布妥昔单抗	2020	/	赛沃替尼	2021	/
11	伊沙佐米	2018	2018	泽布替尼 ^a	2020	2020	伊匹木单抗	2021	/
12	达可替尼	2019	2021	恩美曲妥珠单抗	2020	/	维迪西妥单抗 ^a	2021	2021
13	卡瑞利珠单抗 ^a	2019	2020	伊尼妥单抗 ^a	2020	2020	阿伐替尼	2021	/
14	/	/	/	奈拉替尼	2020	2021	瑞派替尼	2021	/
15	/	/	/	/	/	/	吉瑞替尼	2021	/
16	/	/	/	/	/	/	帕米帕利 ^a	2021	2021
17	/	/	/	/	/	/	多纳非尼 ^a	2021	2021

a: 国产原研品种;/: 未上市或未纳入《医保目录》



n: 作用于相应靶点的国产原研品种数量

图4 历年《指导原则》中作用于各靶点的新型抗肿瘤药物品种数量变迁情况

理缺乏行政决策制度管理的漏洞^[10-11]。同年,2020年版《指导原则》删除了“临床应用管理”项,新增了“附表”项,旨在从卫生技术层面指导新型抗肿瘤药物的临床合理应用和特异性不良反应的预防和治疗。至此,行政决策服务于卫生技术,进一步规范了新型抗肿瘤药物的合理使用。

3.2 新型抗肿瘤药物的临床应用范围不断扩增

伴随着肿瘤学科和循证医学的快速发展,新型抗肿瘤药物及其新的适应证被不断批准上市,《指导原则》中新型抗肿瘤药物的临床应用范围不断扩大。其主要体现在:(1)《指导原则》纳入的药物品种数量稳步增加。2018年版《指导原则》纳入品种33个,随后骤增至2021年版的77个,并且所有新增品种纳入《指导原则》的时间均为该品种在国内上市当年或之后1年,做到了上市即纳入,可及时指导新上市新型抗肿瘤药物的临床合理使用。(2)新型抗肿瘤药物治疗覆盖癌种范围不断扩大。随着基因组学的不断进步,以及抗肿瘤药物作用靶点的发现和新型抗肿瘤药物的上市均呈现出“井喷式”现象,部分小癌种既往无特效治疗药品的情况逐渐改善。在历年《指导原则》的变迁中,作用于生殖、乳腺、软组织、头颈等肿瘤系统的新型抗肿瘤药物从无到有、从少到多,增加了临床在治疗方案上的选择性,并提高了小癌种患者对药物的可及性。(3)循证更新新型抗肿瘤药品适应证。由于部分新型抗肿瘤药物作用机制是恢复免疫系统活性、作用靶点分布于不同组织细胞中等原因,其可能拥有较广的抗癌谱,且药品上市后部分适应证仍在临床研究中。如免疫检查点抑制剂卡瑞利珠单抗于2019年5月被国家药品监督管理局(National Medical Products Administration, NMPA)批准用于霍奇金淋巴

瘤,而后续的研究又分别证实了其在食管癌、非小细胞肺癌和鼻咽癌患者的治疗中存在益处^[12],且研究结果批准用于临床的时间与卡瑞利珠单抗在历年《指导原则》中适应证的更新时间一致,这充分体现了《指导原则》制定的科学性。

3.3 国产新型抗肿瘤药物的发展激励国产药品创新

长期以来,我国都是传统的仿制药大国,而非制药强国。但经过国家新药创制重大专项的支持,拥有自主知识产权的靶向抗肿瘤药物埃克替尼和阿帕替尼已经上市,这标志着我国靶向药物的研发进入了“中国制造”阶段^[13]。截至2020年1月,我国共有821种临床试验研究阶段的抗癌候选药物,其中“me-too药物”404种,一类新药359种^[14]。在历年《指导原则》新增品种中,国产原研品种数量越来越多,且主要作用于PD-1、PAPR等新型靶点。以2021年版《医保目录》为准,所有纳入《指导原则》的国产原研新型抗肿瘤药物均被纳入了该版《医保目录》支付范围,这不仅降低了我国药品市场对进口药品的依赖,还极大地减轻了肿瘤患者的经济负担。国产原研新型抗肿瘤药物的不断上市和准入《医保目录》,激励了我国药品创新。

3.4 关注治疗药物缺乏的肿瘤类型及新型抗肿瘤药物的临床价值

2021年版《指导原则》纳入的77个新型抗肿瘤药物的适应证已覆盖了呼吸、消化、生殖等10个肿瘤系统,但对于我国发病率较高的宫颈癌、膀胱癌等癌种,《指导原则》目前尚未纳入新型抗肿瘤药物进行用药指导,这提示《指导原则》制定专家组在后续《指导原则》的更新中应关注当前治疗药物缺乏的肿瘤类型;此外,卫生行政部门应积极推动治疗药物缺乏的肿瘤的药物研发工作,

以未满足的肿瘤治疗需求推动药品研发创新^[14]。肿瘤药物治疗证据更新迭代快,但当前《指导原则》纳入新型抗肿瘤药物的适应证仅参考了药品说明书,存在一定的滞后性。当现有药物不能满足肿瘤治疗的需求时,应参考国内外权威指南及高质量的循证证据^[15],甄别纳入新型抗肿瘤药物超说明书用药适应证^[16-17],及时提高肿瘤患者的药物可及性和用药合理性。

新型抗肿瘤药物显著延长了肿瘤患者的生存时间,但其特异性不良反应发生率高,且价格昂贵,这在一定程度上影响了其合理使用。2020年版《指导原则》增添了“附表”项来指导特异性不良反应发生时的用药,这进一步规范了新型抗肿瘤药物的安全应用。但有研究发现,部分新型抗肿瘤药物的临床价值低,其高昂的价格并未创造相应的临床价值,甚至未创造临床价值^[18]。而历年《指导原则》均未提及新型抗肿瘤药物治疗各类型肿瘤的价值大小,缺失了从安全性、有效性、经济性用药原则上综合指导临床合理用药的作用。这提示《指导原则》的后续更新可关注新型抗肿瘤药物治疗不同类型肿瘤的价值评分,降低治疗中的经济毒性,促进新型抗肿瘤药物安全、有效、经济的应用。

4 结语

历年《指导原则》体例的更新旨在进一步从卫生专业技术层面指导新型抗肿瘤药物的临床应用,新增品种、适应证符合科学性、动态性原则,国产原研品种发展迅速,作用于新兴靶点的创新品种涌现;但同时,宫颈癌、膀胱癌等癌种治疗药物缺乏,适应证的纳入存在一定的滞后性,且未提及药物治疗的价值。期待未来《指导原则》的更新参考国内外权威指南、高质量循证证据,综合性关注新型抗肿瘤药物的临床价值。

参考文献

[1] BRAY F, LAVERSANNE M, WEIDERPASS E, et al. The ever-increasing importance of cancer as a leading cause of premature death worldwide[J]. *Cancer*, 2021, 127(16): 3029-3030.

[2] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.

[3] OLIVIER T, HASLAM A, PRASAD V. Anticancer drugs approved by the US Food and Drug Administration from 2009 to 2020 according to their mechanism of action[J]. *JAMA Netw Open*, 2021, 4(12): e2138793.

[4] BAUDINO T A. Targeted cancer therapy: the next generation of cancer treatment[J]. *Curr Drug Discov Technol*, 2015, 12(1): 3-20.

[5] 国家卫生健康委医政医管局.关于印发新型抗肿瘤药物临床应用指导原则(2018年版)的通知:国卫办医函

[2018]821号[EB/OL].(2018-09-21)[2022-04-12]. <http://www.nhc.gov.cn/zyzygj/s7659/201809/0ea15475f58a4f36-b675cfa4716fa1e4.shtml>.

[6] 国家卫生健康委医政医管局.国家卫生健康委办公厅关于印发新型抗肿瘤药物临床应用指导原则(2019年版)的通知:国卫办医函[2019]896号[EB/OL].(2019-12-16)[2022-04-12]. <http://www.nhc.gov.cn/zyzygj/s7659/201912/3922e93c3ef84c54879f36777db73568.shtml>.

[7] 国家卫生健康委医政医管局.国家卫生健康委办公厅关于印发新型抗肿瘤药物临床应用指导原则(2020年版)的通知:国卫办医函[2020]1047号[EB/OL].(2020-12-30)[2022-04-12]. <http://www.nhc.gov.cn/zyzygj/s7659/202012/6c00e8559ee54cd29585c7f39e8a23c4.shtml>.

[8] 国家卫生健康委医政医管局.国家卫生健康委办公厅关于印发新型抗肿瘤药物临床应用指导原则(2021年版)的通知:国卫办医函[2021]612号[EB/OL].(2021-12-27)[2022-04-12]. <http://www.nhc.gov.cn/zyzygj/s7659/202112/0fbf3f04092b4d67be3b3e89040d8489.shtml>.

[9] 李凯悦,刘辉,蒋倩.历年国家医保谈判药品概况与分析:抗肿瘤药品专题[J].*肿瘤药学*, 2021, 11(2): 229-235.

[10] 国家卫生健康委医政医管局.国家卫生健康委关于印发抗肿瘤药物临床应用管理办法(试行)的通知:国卫办医函[2020]487号[EB/OL].(2022-04-12). <http://www.nhc.gov.cn/zyzygj/s7659/202012/a7600740bed44d1db7015ca-5a1be2cc0.shtml>.

[11] 广东省药学会.广东省医疗机构抗肿瘤药物分级管理指导意见[J].*今日药学*, 2022, 32(1): 1-3.

[12] MARKHAM A, KEAM S J. Camrelizumab: first global approval[J]. *Drugs*, 2019, 79(12): 1355-1361.

[13] 杨青青,廖龙飞,蒋嘉瑜.以mTOR为靶点的抗肿瘤药物的专利分析和专利布局[J].*华西药学杂志*, 2019, 34(5): 538-544.

[14] LI G Q, QIN Y H, XIE C C, et al. Trends in oncology drug innovation in China[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, 20(1): 15-16.

[15] 藕顺龙,罗静,刘辉,等.国家医保谈判抗肿瘤药品支付限定条件的循证医学证据变迁[J].*中国药房*, 2022, 33(3): 271-274.

[16] 张伶俐,李幼平,曾力楠,等.15国超说明书用药政策的循证评价[J].*中国循证医学杂志*, 2012, 12(4): 426-435.

[17] 刘婧琳,吴春暖,宋晓坤.抗肿瘤药物临床超常用药分析[J].*中国药房*, 2020, 31(7): 873-878.

[18] HIBINO Y, ITO M, SATAKE T, et al. Clinical benefits of precision medicine in treating solid cancers: European Society of Medical Oncology-Magnitude of Clinical Benefit Scale score-based analysis[J]. *ESMO Open*, 2021, 6(4): 100187.

(收稿日期:2022-01-29 修回日期:2022-04-14)
(编辑:林 静)