

中图分类号: R95 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)08-0013-03
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.08.004



抗肿瘤药物分级管理规范初探

唐敏¹, 颜海兰¹, 李剑屏¹, 王婷¹, 唐浩淳¹, 陈土佳², 孟珺^{1△}

(1. 国家癌症中心·国家肿瘤临床医学研究中心·中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院深圳医院, 广东 深圳 518116; 2. 深圳大学医学部药学院, 广东 深圳 518060)

摘要:目的 为医疗机构制订抗肿瘤药物分级管理规范提供参考。方法 结合国家政策、某三级甲等肿瘤专科医院抗肿瘤药物用药现状及相关文献, 分析抗肿瘤药物分级管理标准。结果与结论 可将抗肿瘤辅助用药从抗肿瘤药物目录中排除。可从毒副作用、上市时间、价格三方面对抗肿瘤药物分级, 其中毒副作用由于其划定标准不易界定, 可将不良反应发生率占比较高且影响DNA结构与功能的药物中毒副作用大的列入限制使用级; 按上市时间2年划定, 3倍人均国内生产总值作为参考阈值, 并可根据各城市国内生产总值的不同作适当调整。处方权限可将专业及职称作为规范使用限制使用级抗肿瘤药物的划分门槛。

关键词: 抗肿瘤药物; 分级管理; 规范化管理; 限制使用级; 处方权限

Hierarchical Management Standard of Anti-Tumor Drugs

TANG Min¹, YAN Hailan¹, LI Jianping¹, WANG Ting¹, TANG Haochun¹, CHEN Tujia², MENG Jun¹

(1. National Cancer Center · National Clinical Research Center for Cancer · Cancer Hospital & Shenzhen Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Shenzhen, Guangdong, China 518116; 2. School of Pharmaceutical Sciences, Health Science Center, Shenzhen University, Shenzhen, Guangdong, China 518060)

Abstract: Objective To provide a reference for medical institutions to formulate hierarchical management standards for anti-tumor drugs. **Methods** Based on the national policies, the current situation of anti-tumor drug use in a tertiary A grade cancer hospital, and relevant literature, the hierarchical management standards for anti-tumor drugs were analyzed. **Results and Conclusion** It is recommended to exclude adjuvant anti-tumor drugs from the catalog of anti-tumor drugs. The classification of anti-tumor drugs can be considered from three aspects: toxic and side effects, time-to-market, and price. Due to the difficulty in defining the criteria for toxic and side effects, it is recommended to include cytotoxic drugs that affect DNA structure and function (with the higher incidence of adverse drug reactions) and have significant toxic and side effects in the restricted use level. According to the time-to-market of two years, three times the per capita gross domestic product (GDP) can be taken as the reference threshold, which can be adjusted appropriately according to the different GDP of each city. Prescription authority can use professional and professional titles as the threshold for standardizing the use of restricted use grade anti-tumor drugs.

Key words: anti-tumor drugs; hierarchical management; standardized management; restricted use level; prescription authority

“肿瘤是一种慢性病”^[1]这一理念已逐渐被大众接受, 药物治疗是肿瘤治疗的重要手段之一, 恶性肿瘤治疗相对较复杂, 费用较高, 需进行全程管理。以某三级甲等肿瘤专科医院数据为例, 其药占比2018年为69.30%, 2019年为50.66%, 2020年为47.16%, 2021年为44.59%。《国务院办公厅关于城市公立医院综合改革试点的指导意见》(国办发[2015]38号)和《国务院关于印发“十三五”深化医药卫生体制改革规划的通知》(国发[2016]78号)等提出, 力争到2017年试点城市公立医院药占比(不含中药饮片)总体降至30%。虽然国家从2019年起不再对药占比进行考核, 但抗肿瘤药物的使用占比一直处于较高水平, 药物治疗仍是抗肿瘤治疗的关键手段。党中央、国务院对抗肿瘤药物管理高度重视, 2020年12月22日及2021年12月20日, 国家卫

生健康委员会先后发布《抗肿瘤药物临床应用管理办法(试行)》^[2](以下简称《办法》)与《新型抗肿瘤药物临床应用指导原则(2021年版)》^[3](以下简称《原则》)。不仅为各医疗机构规范合理使用新型抗肿瘤药物提供了依据, 也对其制订分级管理目录并进行规范化管理提出了新要求。现阶段, 抗肿瘤药物种类较多、价格昂贵、毒副作用大、新药上市速度不断加快、超药品说明书用药普遍, 且肿瘤治疗分布在多个临床科室。但各医疗机构对于如何制订抗肿瘤药物分级管理目录及规范化管理尚无成熟标准。为此, 本研究中探讨了我国医疗机构抗肿瘤药物如何进行分级并规范化管理, 以期为其他医疗机构提供参考。现报道如下。

1 分级管理目录范围

根据《办法》的定义, 抗肿瘤药物是指通过细胞杀

第一作者: 唐敏, 女, 大学本科, 主管药师, 研究方向为药事管理, (电子信箱)920815394@qq.com。

△通信作者: 孟珺, 女, 硕士, 主任药师, 研究方向为临床药学, (电子信箱)qzzmj@163.com。

伤、免疫调控、内分泌调节等途径,在细胞、分子水平进行作用,以达到抑制肿瘤生长或消除肿瘤的药物,一般包括化学治疗药物、分子靶向治疗药物、免疫治疗药物、内分泌治疗药物等^[2]。

根据抗肿瘤药物的概念,可首先将抗肿瘤药物辅助用药从分级管理目录排除,然后可根据抗肿瘤药物的药理作用机制将其分为以下几类。1)影响DNA结构与功能的药物;2)干扰转录过程和阻止RNA合成的药物;3)影响核酸生物合成的药物;4)抑制蛋白质合成与功能的药物;5)调节体内激素平衡的药物;6)分子靶向药物;7)肿瘤免疫治疗药物;8)其他类药物。其中前4类为细胞毒类药,后4类为非细胞毒类药^[4]。

2 临床表现及分类

分析某三级甲等肿瘤专科医院2019年至2021年共1 172例抗肿瘤药物有关药品不良反应(ADR),其中严重ADR(SADR)515例,主要集中于血液系统,经有效治疗均可缓解或治愈,无死亡病例(累及器官/系统分布情况见表1)。

表1 严重药品不良反应累及器官/系统分布(n=515)

Tab.1 Organ/system involved in severe adverse drug reactions (n=515)

累及器官/系统	临床表现	例数	构成比 (%)
血液系统	中性粒细胞减少/缺乏、白细胞减少、血小板减少、全血细胞减少、骨髓抑制、贫血	369	71.65
消化系统	恶心、呕吐、胃肠道出血、腹痛、腹泻、腹胀、食欲减少、十二指肠溃疡伴出血	38	7.38
呼吸系统	胸闷、气短、呼吸困难、间质性肺炎	7	1.36
心血管系统	头晕、头痛、眩晕、心力衰竭、低血压、血压升高	13	2.52
皮肤黏膜	皮疹、瘙痒、口腔黏膜溃烂、结膜充血	24	4.66
其他	发热、乏力、畏寒、烦躁、严重肝功能损害、牙龈出血、中毒性肾病、多汗、免疫性肝炎、免疫性心肌炎、免疫性胰腺炎、全身麻木伴疼痛、高血糖、酮症酸中毒、过敏样反应、过敏性休克、电解质紊乱、尿滞留、手足综合征	64	12.43

SADR主要为抗肿瘤药物联用所致,其中单药治疗引起252例,按其药理作用机制分类^[4],所涉及药物品种及数量见表2(未见调节体内激素平衡的药物)。抗肿瘤药物SADR主要集中在血液系统,为已知可预防或治疗。按不同药理作用机制分类,大部分(75.00%)单药SADR均为细胞毒类药物引起,且影响DNA结构与功能的药物占比最高(33.73%),这与其周期非特异性,杀伤力及作用强度有关;同时,影响DNA结构与功能的铂类药物、抑制蛋白质合成与功能的紫杉醇类药物不同品种单药引起的SADR较突出,与此2类药的广泛应

表2 发生严重药品不良反应药物药理作用机制类别分布(n=252)

Tab.2 Pharmacological action mechanism categories of drugs with severe adverse drug reactions (n=252)

作用机制类别	通用名	例数	构成比 (%)	作用机制类别	通用名	例数	构成比 (%)	
影响DNA结构与功能(n=85)	卡铂	30	35.29	肿瘤免疫治疗药物(n=13)	贝伐珠单抗	2	5.00	
	顺铂	23	27.06		阿帕替尼	2	5.00	
	奥沙利铂	15	17.65		哌柏西利	2	5.00	
	伊立替康	5	5.88		仑伐替尼	2	5.00	
	依托泊苷	5	5.88		恩美曲妥珠	1	2.50	
	奈达铂	4	4.71		利妥昔单抗	2	5.00	
	异环磷酰胺	2	2.35		培唑替尼	1	2.50	
	环磷酰胺	1	1.18		尼拉帕利	1	2.50	
	干扰转录过程和阻止RNA合成(n=11)	多柔比星(脂质体)	7		63.64	达沙替尼	1	2.50
		吡柔比星	3		27.27	克唑替尼	1	2.50
表柔比星		1	9.09	吉非替尼	1	2.50		
影响核酸生物合成(n=36)	吉西他滨	14	38.89	索拉非尼	1	2.50		
	卡培他滨	8	22.22	维莫非尼	1	2.50		
	甲氧蝶呤	7	19.44	重组人血管内皮抑制素	1	2.50		
	替吉奥	3	8.33	尼妥珠单抗	1	2.50		
	氟尿嘧啶(注射剂)	2	5.56	地舒单抗	1	2.50		
	阿糖胞苷	2	5.56	特瑞普利单抗	8	61.54		
	紫杉醇(白蛋白结合型)	39	68.42	帕博利珠单抗	1	7.69		
抑制蛋白质合成与功能(n=57)	多西他赛	8	14.04	阿替利珠单抗	1	7.69		
	紫杉醇(注射液)	4	7.02	度伐利尤单抗	1	7.69		
	紫杉醇(脂质体)	3	5.26	替雷利珠单抗	1	7.69		
	长春瑞滨	3	5.26	卡瑞利珠单抗	1	7.69		
	曲妥珠单抗	7	17.50	其他类(n=10)	来那度胺	5	50.00	
分子靶向(n=40)	阿昔替尼	4	10.00	艾立布林	1	10.00		
	安罗替尼	3	7.50	替莫唑胺	2	20.00		
	帕妥珠单抗	3	7.50	依维莫司片	1	10.00		
	西妥昔单抗	2	5.00	培美曲塞	1	10.00		

用^[5-7]有一定关系。新型抗肿瘤药物(分子靶向药物和肿瘤免疫治疗药物)单药SADR发生率相对较低(21.03%)。

3 讨论

3.1 限制使用级分级标准探讨

按药物毒副作用:影响DNA结构与功能的铂类药物及抑制蛋白质合成与功能的紫杉醇类药物虽可列为参考对象,但由于其应用广泛,将其列入限制使用级未必可行。可考虑将抗肿瘤药物中ADR发生率占比较高,影响DNA结构与功能的药物中毒副作用大,且用于多发性骨髓瘤自体造血干细胞移植前的预处理药物(如白消安、美法仑等)^[8-10]列入限制使用级。新型抗肿瘤药物由于上市时间相对较短,其ADR存在一定的不可

预见性,其SADR及新的ADR占比相对其他抗肿瘤药物不多且可控。某院分析其上报的54例新型抗肿瘤药物引起的ADR,其中SADR 6例,新的SADR 1例,所有的ADR经停药或对症处理,均可达到痊愈或好转,无死亡病例^[11]。新型抗肿瘤药物按毒副作用大小来作为限定条件的标准不易界定。

按上市时间:药物上市前的临床试验具有相关病例少、研究周期短、接受实验者条件控制严格及实验设计情况单一等局限性,导致其药物应用的条件与临床实际有一定差异,因此将上市时间短、用药经验少的新型抗肿瘤药物列入限制使用级管理有其必要性。但对于上市时间短如何界定,值得探讨与评估。《原则》共收录新型抗肿瘤药物77种,其中2018年至2021年各年分别上市14种、9种、14种、10种^[3]。抗肿瘤药物目录,总品种数不超过150个。若以新药监测期(5年内)视为上市时间短,单此1个条件,新型抗肿瘤药列入限制使用级比例就超过31%,将导致患者用药的可及性受限。若将上市时间定为2年内,则单此1个条件,限制使用级比例为16%,故可考虑将上市时间以上市2年为限,对于发病率低的罕见肿瘤治疗药物,由于患者少,可结合实际适当延长时间。

按价格因素:卫生技术评估(HTA)是指对某种卫生技术的技术特性、临床安全性、有效性、经济学特性和社会适应性(社会、法律、伦理道德和政治影响)进行全面系统评价的多学科活动。增量成本-效果比(ICER)是HTA的方法学指标之一,其含义为单位增量健康结果所需要付出的增量成本^[12]。参考《药物经济学评价方法论》中表述,“根据WHO(世界卫生组织)关于药物经济学评价的推荐意见:ICER < 人均国内生产总值(GDP),增加的成本完全值得;人均GDP < ICER < 3倍人均GDP,增加的成本可以接受;ICER > 3倍人均GDP,增加的成本不值得,即WHO的ICER阈值为3倍人均GDP。但由于不同国家及不同环境下的差异很大,其中美国的ICER中位数最高,但也有24%的国家ICER低于GDP。”

基于Markov模型对中国晚期胰腺癌的3种方案[吉西他滨(G)、吉西他滨+奥沙利铂(GM)、吉西他滨+替吉奥(GS)]进行药物经济学评价,G方案每获得1个质量调整生命年(QALY)的成本为14.21万元,GM方案为16.31万元,GS方案为16.27万元^[13],按GDP的定义,2017年我国境内所有居民人均GDP约为6万元,3种方案均处于3倍人均GDP内。可见,以价格昂贵作为限制使用级分级标准时,可将3倍人均GDP作为参考阈值,不同城市可根据当地实际GDP作调整。

3.2 处方权限管理

《办法》规定,医疗机构应当加强对本机构医师处

方权的授予、考核等管理,明确可以开具限制使用级和普通使用级抗肿瘤药物处方医师应满足的条件,包括医师的专业、职称、培训及考核情况、技术水平和医疗质量等^[2]。肿瘤专业医师对肿瘤的规范化治疗方面经验技术性相对更强,对其开具限制使用级抗肿瘤药的职称要求可适当降低;对于非肿瘤专业医师,开具限制使用级抗肿瘤药的职称要求应更高。

综上所述,可考虑将抗肿瘤辅助用药从抗肿瘤药物目录中排除。可从毒副作用、上市时间、价格三方面对抗肿瘤药物进行分级,毒副作用由于其划定标准不易界定,可将ADR发生率占比最高的影响DNA结构与功能的药物中毒副作用大的列入限制使用级;按上市时间2年划定,可将3倍人均GDP作为参考阈值,并可根据各城市GDP不同作适当调整。处方权限可将专业及职称作为规范使用限制使用级抗肿瘤药物的划分门槛。

参考文献

- [1] 康静波. 癌症是一种可控可治的慢性病[J]. 慢性病学杂志, 2015, 16(4): 360-361.
- [2] 国家卫生健康委员会. 抗肿瘤药物临床应用管理办法(试行)[A/OL]. (2021-12-22)[2022-03-04]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7659/202012/a7600740bed44d1db7015ca5a1be2cc0.shtml>.
- [3] 国家卫生健康委员会. 新型抗肿瘤药物临床应用指导原则(2021年版)[A/OL]. (2021-12-20)[2022-03-04]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7659/202112/0fbf3f04092b4d67be3b3e89040d8489.shtml>.
- [4] 杨宝峰, 陈建国. 药理学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 127-163.
- [5] 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): 1-37.
- [6] 游春霞. 2011年至2012年医院抗肿瘤药物针剂用药分析[J]. 中国药业, 2014, 23(19): 69-70.
- [7] 马雪根. 2009年至2014年医院抗肿瘤药物使用情况分析[J]. 中国药业, 2015, 24(21): 140-143.
- [8] 江彦, 黄爱文. 672例抗肿瘤药物严重药品不良反应分析[J]. 中国药业, 2022, 31(10): 116-119.
- [9] 谷景立, 李娟, 刘俊茹, 等. 大剂量美法仑与环磷酰胺、依托泊苷联合白消安预处理方案在多发性骨髓瘤自体造血干细胞移植中的比较[J]. 中华血液学杂志, 2019, 40(9): 732-737.
- [10] 唐凌, 宋媛媛, 杨志敏. 罕见肿瘤新药研发的思考[J]. 中国肺癌杂志, 2022, 25(7): 443-447.
- [11] 程军, 韩一莹, 汪龙, 等. 54例新型抗肿瘤药物不良反应报告分析[J]. 中国新药杂志, 2021, 30(3): 280-284.
- [12] 孙利华. 药物经济学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 112.
- [13] 陈文静. 基于Markov模型对中国晚期胰腺癌三种化疗方案的药物经济学研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2017.

(收稿日期: 2022-07-19; 修回日期: 2022-10-11)