

中图分类号: R95; R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2025)17-0034-04
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2025.17.007



我国限制使用级抗肿瘤药物基本情况调查*

时黎明, 周成诚, 杨娟, 安宇, 邓明, 杨文静[△]

(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, 北京 100021)

摘要:目的 为肿瘤相关医疗机构制订抗肿瘤药物分级管理目录提供参考。方法 通过国家抗肿瘤药物临床应用监测网收集全国医疗机构抗肿瘤药物分级管理目录, 包括通用名、医院名称、列为限制使用级的依据等信息, 对收集的数据进行清洗与整理, 参考药品说明书、当地抗肿瘤药物分级管理目录、专家共识、指导意见等分析限制使用级抗肿瘤药物的品种、分类和列入依据。结果 共收集到抗肿瘤药物分级管理清单 504 张, 涉及医院 504 家, 共上报抗肿瘤药物 228 种。其中, 207 种抗肿瘤药物至少被 1 家医院列入限制使用级, 不少于 100 家医院列入限制使用级的抗肿瘤药物有 60 种, 包括 28 种(46.67%) 分子靶向治疗药物, 24 种(40.00%) 化学治疗药物, 4 种(6.67%) 免疫治疗药物, 4 种(6.67%) 内分泌治疗药物。因毒性大被列入限制使用级的抗肿瘤药物主要为化学治疗药物, 共有 22 种; 因使用经验少和带来沉重经济负担被列入限制使用级的抗肿瘤药物主要为分子靶向治疗药物和免疫治疗药物, 分别有 7 种、31 种。结论 各医疗机构应按国家卫生健康委员会的部署要求做好抗肿瘤药物的分级管理, 并进行动态调整。应进一步明确抗肿瘤药物的分级管理标准, 尤其是价格评估标准。

关键词: 限制使用级; 抗肿瘤药物; 分级管理; 化学治疗药物; 靶向治疗药物

Survey on the Basic Situation of Restricted Use Anti - Tumor Drugs in China

SHI Liming, ZHOU Chengcheng, YANG Juan, AN Yu, DENG Ming, YANG Wenjing

(National Cancer Center · National Clinical Research Center for Cancer · Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing, China 100021)

Abstract: Objective To provide a reference for tumor - related medical institutions to formulate a graded management catalog for anti - tumor drugs. **Methods** The national anti - tumor drug clinical application monitoring network was searched to collect the graded management catalog of anti - tumor drugs of medical institutions in China, including common names, hospital names, and the evidence for being listed as restricted grade. After data cleaning and management, the type, classification and inclusion criteria of restricted grade anti - tumor drugs were analyzed according to the drug package inserts, local graded management catalog of anti - tumor drugs, expert consensus, guidance opinions, etc. **Results** A total of 504 graded management lists for anti - tumor drugs were collected, involving 504 hospitals and reporting 228 kinds of anti - tumor drugs. Among them, 207 kinds of anti - tumor drugs have been classified as restricted use grade by at least one hospital, and there were 60 kinds of anti - tumor drugs classified as restricted use by no fewer than 100 hospitals, including 28 kinds (46.67%) of molecular targeted therapy drugs, 24 kinds (40.00%) of chemotherapy drugs, 4 kinds (6.67%) of immunotherapy drugs, and 4 kinds (6.67%) of endocrine therapy drugs. The anti - tumor drugs classified as restricted use grade due to high toxicity were mainly chemotherapy drugs (22 kinds), while the drugs classified as restricted use grade due to limited experience and heavy economic burden were mainly molecular targeted therapy drugs (7 kinds) and immunotherapy drugs (31 kinds). **Conclusion** Medical institutions should carry out graded management of anti - tumor drugs and make dynamic adjustments in accordance with the requirements of the National Health Commission. Meanwhile, it is necessary to further clarify the criterion for grade management of anti - tumor drugs in China, especially the criterion for price evaluation.

Key words: restricted use; anti - tumor drugs; graded management; chemotherapy drugs; targeted therapeutic drugs

随着肿瘤发病率和死亡率不断攀升, 肿瘤治疗新技术和新药物的不断上市, 肿瘤的治疗手段和药物选择更丰富。每位临床医师在为肿瘤患者提供医疗服务时, 都将面临多种药物的选择和决策, 经验和技能相对不足的临床医师有可能由于操作或药品的选择或使用不当, 对患者造成不必要的影响和伤害。同时, 国内

新上市的药品多、价格昂贵, 但治疗效果、毒副作用并不十分明确, 为患者带来了沉重的经济负担^[1-3]。为加强医疗机构抗肿瘤药物的临床应用管理, 提高抗肿瘤药物的临床应用水平, 保障医疗质量和医疗安全, 国家卫生健康委员会印发了《抗肿瘤药物临床应用管理办法(试行)》(国卫医函[2020]487号, 以下简称《管理办

* 基金项目: 国家重点研发计划课题[2021YFF1201305]; 中国医学科学院医学与健康科技创新工程“揭榜挂帅”项目[2021-12M-1-001]。

第一作者: 时黎明, 女, 硕士, 研究实习员, 研究方向为肿瘤诊疗质量控制, (电子信箱) 17287277@qq.com。

[△]通信作者: 杨文静, 女, 博士, 副研究员, 研究方向为肿瘤诊疗质量控制, (电子信箱) wenjing86824@126.com。

法》),根据安全、有效、经济的原则将抗肿瘤药物分成限制使用级和普通使用级进行分级分类管理。抗肿瘤药物包括化学治疗(简称化疗)药物、分子靶向治疗药物、免疫治疗药物和内分泌治疗药物。限制使用级抗肿瘤药物的遴选标准包括药物毒副作用大、临床使用经验少、药品价格昂贵。目前,《管理办法》中尚未制订统一的抗肿瘤药物分级管理目录,而是由区域各医疗机构根据自身情况进行分级管理。本研究中通过对各医疗机构的抗肿瘤药物分级管理目录进行调查和分析,总结其分类依据和特点,为相关医疗机构进行抗肿瘤药物分级管理提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

本调查由国家癌症中心发起,通过国家抗肿瘤药物临床应用监测网(<https://www.natdss.cn/>),向监测网覆盖医院(设有肿瘤科的三级综合医院或肿瘤专科医院)发送通知,由医院报送抗肿瘤药物分级管理目录,目录内容包括药品通用名、医院名称、列为限制使用级的依据等。收集时限为15个工作日。

1.2 方法

对已上报医院抗肿瘤药物分级管理目录进行数据清洗与整理,针对药品通用名进行合并和归一处理,将药品通用名处理为活性成分名称,如“注射用环磷酰胺”被处理为“环磷酰胺”。不同医院对同一药品的治疗类型划分不同的,参照《陈新谦新编药物学(第18版)》药物分类进行统一。对医院上报的列入限制使用级的依据进行标签化处理,分为毒性大/不良反应大、上市短/经验少、费用高,通过筛选与标签相关内容对各医院上报的依据内容进行归类,如“单片价格高于1500元”归类为价格昂贵依据。此外,剔除辅助用药及中成药。

1.3 列入限制使用级抗肿瘤药物的依据

包括药品说明书、本地区抗肿瘤药物分级管理目录,以及《新型抗肿瘤药物临床应用指导原则》《抗肿瘤药物分级管理专家共识》《马丁代尔药物大典》《广东省医疗机构抗肿瘤药物分级管理指导意见》《关于安徽省医疗机构抗肿瘤药物分级管理目录制定的指导意见》《中国医师药师临床用药指南》等。

1.4 统计学处理

采用 Microsoft Office Excel 软件进行描述性统计与分析。

2 结果

本研究中共收集到抗肿瘤药物分级管理清单504张,涉及医院504家,共上报抗肿瘤药物228种。其中,20家为肿瘤专科医院,其他为综合医院,分布于全国30个省/直辖市/自治区,未包含西藏地区。

228种抗肿瘤药物中,有207种至少被1家医院列入

限制使用级。被不少于100家医院列入限制使用级的抗肿瘤药物有60种,其中28种(46.67%)为分子靶向治疗药物,24种(40.00%)为化疗药物,4种(6.67%)为免疫治疗药物,4种(6.67%)为内分泌治疗药物。详见表1。因毒性大被列入限制使用级的抗肿瘤药物共22种,主要为化疗药物;因使用经验少和价格昂贵被列入限制使用级的抗肿瘤药物分别有7种、31种,主要为分子靶向治疗药物。详见表2。

表1 被医院(≥100家)纳入限制使用级的抗肿瘤药物

Tab.1 Anti-tumor drugs listed as restricted use by hospitals (≥100 hospitals)

活性成分名称	药物分类	医院数量 (家)	活性成分名称	药物分类	医院数量 (家)
贝伐珠单抗	分子靶向治疗	299	替雷利珠单抗	免疫治疗	144
利妥昔单抗	分子靶向治疗	272	紫杉醇	化学治疗	143
曲妥珠单抗	分子靶向治疗	271	特瑞普利单抗	免疫治疗	142
安罗替尼	分子靶向治疗	258	重组人血管内皮抑制素	分子靶向治疗	141
卡瑞利珠单抗	免疫治疗	250	吉非替尼	分子靶向治疗	139
白蛋白结合型紫杉醇	化学治疗	247	氟维司群	内分泌治疗	135
奥希替尼	分子靶向治疗	239	吉西他滨	化学治疗	135
信迪利单抗	免疫治疗	221	索拉非尼	分子靶向治疗	131
西妥昔单抗	分子靶向治疗	219	奥沙利铂	化学治疗	128
阿帕替尼	分子靶向治疗	210	替莫唑胺	化学治疗	126
帕妥珠单抗	分子靶向治疗	200	顺铂	化学治疗	126
硼替佐米	分子靶向治疗	181	培门冬酶	化学治疗	125
阿比特龙	内分泌治疗	180	紫杉醇脂质体	化学治疗	124
瑞戈非尼	分子靶向治疗	178	伊沙佐米	分子靶向治疗	118
雷替曲塞	化学治疗	178	亮丙瑞林(含微球制剂)	内分泌治疗	118
伊立替康	化学治疗	177	呋喹替尼	分子靶向治疗	118
洛铂	化学治疗	172	卡铂	化学治疗	111
亚砷酸	化学治疗	172	阿美替尼	分子靶向治疗	109
戈舍瑞林	内分泌治疗	171	阿扎胞苷	化学治疗	109
克唑替尼	分子靶向治疗	170	奈达铂	化学治疗	109
伊马替尼	分子靶向治疗	168	表柔比星	化学治疗	108
阿法替尼	分子靶向治疗	163	异环磷酰胺	化学治疗	106
吡咯替尼	分子靶向治疗	162	尼妥珠单抗	分子靶向治疗	104
阿来替尼	分子靶向治疗	161	依托泊苷	化学治疗	104
奥拉帕利	分子靶向治疗	159	阿昔替尼	分子靶向治疗	103
舒尼替尼	分子靶向治疗	158	地西他滨	化学治疗	103
伊布替尼	分子靶向治疗	155	尼洛替尼	分子靶向治疗	101
来那度胺	分子靶向治疗	152	氟尿嘧啶	化学治疗	100
培美曲塞	化学治疗	146	阿糖胞苷	化学治疗	100
多柔比星脂质体	化学治疗	145	长春新碱	化学治疗	100

3 讨论

3.1 分类依据主要为毒副作用大的抗肿瘤药物

本研究中因毒性大被列入限制使用级的抗肿瘤药物主要为化疗药物。传统化疗药物易引起恶心呕吐、骨髓抑制等不良反应,新型抗肿瘤药物的不良反应多见

表2 列入限制使用级抗肿瘤药物的依据(按列入相应依据的医院数量排序)

Tab. 2 Basis for anti - tumor drugs listed as restricted use (drugs are sorted by the frequency of listed for the according basis by hospitals)	
依据	活性成分名称
毒性大	亚砷酸,白蛋白结合型紫杉醇,伊立替康,奥沙利铂,紫杉醇,吉西他滨,顺铂,雷替曲塞,异环磷酰胺,依托泊苷,卡铂,氟尿嘧啶,阿糖胞苷,长春新碱,表柔比星,洛铂,紫杉醇脂质体,替莫唑胺,培门冬酶,阿扎胞苷,地西他滨,培美曲塞
使用经验少	卡瑞利珠单抗,信迪利单抗,替雷利珠单抗,特瑞普利单抗,吡咯替尼,阿法替尼,呋喹替尼
价格昂贵	贝伐珠单抗,利妥昔单抗,西妥昔单抗,曲妥珠单抗,安罗替尼,奥希替尼,阿来替尼,多柔比星脂质体,帕妥珠单抗,克唑替尼,戈舍瑞林,瑞戈非尼,阿比特龙,卡瑞利珠单抗,硼替佐米,奥拉帕利,阿帕替尼,伊布替尼,来那度胺,伊马替尼,舒尼替尼,重组人血管内皮抑制素,吉非替尼,氟维司群,索拉非尼,伊沙佐米,亮丙瑞林(含微球制剂),阿美替尼,尼妥珠单抗,阿昔替尼,尼洛替尼

于老年人,累及多个系统/器官,故也应加强对新型抗肿瘤药物毒副作用的关注^[4-5]。

根据《抗肿瘤药物分级管理专家共识》^[6],药品说明书设置严重不良反应警示或严重不良反应超过30%的应列入限制使用级。维奈克拉药品说明书显示严重不良反应发生率为75%,白消安和美法仑不良反应较强^[7],这几种药物均未在表1中,应考虑纳入限制使用级管理。

陈春燕等^[8]和程军等^[9]的研究显示,在新型抗肿瘤药物中,利妥昔单抗发生严重不良反应次数最多,以寒战、发热等超敏反应为主,淋巴细胞升高是其发生严重不良反应的因素,但还需大样本研究论证。本研究结果显示,利妥昔单抗被纳入限制使用级抗肿瘤药物管理,有助于密切关注用药前的淋巴细胞水平,进一步建立因果关系评价、程度分级及转归信息。

安胜男等^[10]的研究显示,奥希替尼、索拉非尼、伊布替尼、舒尼替尼、厄洛替尼、芦可替尼6种药物存在药品说明书未提及的新的心脏毒性不良反应,临床使用时需谨慎。其中,芦可替尼未在表1中,建议纳入限制使用级抗肿瘤药物管理。

新型抗肿瘤药物由于已获批适应证较少,常存在超药品说明书用药现象。超药品说明书用药的新型抗肿瘤药物的不良反应发生率明显高于全部新型抗肿瘤药物,发生例数最多的抗肿瘤药物为卡瑞利珠单抗^[11],其安全性数据尚不充分,需列入限制使用级管理,但在表1中。

3.2 分类依据主要为使用经验少的药物

根据广西壮族自治区药学会循证药专业委员会^[12]和广东省药学会^[13]的指导意见,上市或入院未超过3年的抗肿瘤药物应纳入限制使用级。桂璇等^[14]参照新上市药品5年内上报不良反应的要求,抗肿瘤药物

分级管理中设定为上市未超过5年。由于临床的需求不断提高,我国抗肿瘤药物品种逐渐增多,仅2023年获国家药品监督管理局(NMPA)批准上市的抗肿瘤新药就有13种。丙卡巴肼、瑞维鲁胺、阿可替尼、戈沙妥珠单抗、拉罗替尼、斯鲁利单抗等抗肿瘤药物均在2022年后上市,均可考虑纳入限制使用级。

3.3 分类依据主要为价格昂贵的药物

我国尚未构建完善的抗肿瘤药物的价值评估体系,缺乏统一标准。《抗肿瘤药物分级管理专家共识》推荐按居民人均收入设立治疗费用标准^[6];广东省药学会将价格昂贵的标准定为月均治疗费用超过15 000元^[13];广西壮族自治区药学会将该标准定为13 000元^[12];也有推荐按世界卫生组织(WHO)药物经济学标准,增量成本-效果比(ICER)>3倍人均国内生产总值(GDP),则认为增加的成本不值得^[7]。

岳毅桦等^[15]的研究显示,奥希替尼一线治疗表皮生长因子受体(EGFR)突变局部晚期或转移性非小细胞肺癌(NSCLC)提高了质量调整生命年(QALY),额外增加成本低于意愿支付(WTP)阈值。张力等^[16]的研究显示,参考中国人均GDP的3倍标准,阿来替尼一线治疗我国间变性淋巴瘤激酶(ALK)阳性晚期或转移性NSCLC被认为具有成本-效果优势。舒亚民等^[17]的研究显示,奥拉帕利维持治疗铂敏感复发性浆液性卵巢癌的QALY低于我国居民的WTP阈值,具有成本-效果优势。詹少卿等^[18]的研究显示,阿帕替尼联合多柔比星方案二线治疗铂类耐药的复发性卵巢癌的ICER低于设定的WTP阈值。LUO等^[19]的研究显示,吉非替尼每多获得1个QALY的成本低于WTP阈值。马玲等^[20]的研究显示,选用尼洛替尼二线治疗慢性髓性白血病的ICER低于3倍人均GDP。上述药品除阿来替尼月均治疗费用在14 000元左右外,其他均低于13 000元。由于新型抗肿瘤药物陆续进入医疗保险目录,价格大幅下降,其限制使用情况也应随之调整。

3.4 研究局限性

本研究中数据来源于2022年,之后上市的抗肿瘤药物未包含在内;限制使用级抗肿瘤药物仅参考被医院列入限制使用级频次,未进行临床和药学专家意见咨询。后续将纳入更多近年来上市的抗肿瘤药物,并咨询临床和药学专家意见,以进一步明确限制使用级抗肿瘤药物的基本情况。

3.5 结语

传统的化疗药物多伴随着严重毒副作用,新型分子靶向治疗药物也有新的和严重的不良反应,使用不当会对患者的身心造成不良影响。各医疗机构按国家卫生健康委员会的部署要求,要做好抗肿瘤药物的分级管理。由于新型抗肿瘤药物的不断上市,应对限制使