



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2022.01.16

文章编号: 2095-1264(2022)01-0108-04

对抗肿瘤药物分级管理中三个核心问题的思考^{*}

杜娟, 张文周^{*}

(郑州大学附属肿瘤医院 药学部, 河南 郑州, 450003)

摘要: 抗肿瘤药物临床应用的分级管理不仅是抗肿瘤药物管理的核心策略,同时也是目前抗肿瘤药物管理的热点和难点。本文结合国家相关政策及本院管理实践,针对抗肿瘤药物分级管理中的三个核心问题(抗肿瘤药物分级目录的制定、抗肿瘤药物处方权限分级授予条件及超说明书用药)进行了分析和探讨,并给出相关建议,以期为医疗机构抗肿瘤药物分级管理工作的开展提供一定的参考。

关键词: 抗肿瘤药物; 分级管理; 核心问题

中图分类号: R95 **文献标识码:** A

Thinking on three core problems in the graded management of anti-tumor drugs^{*}

DU Juan, ZHANG Wenzhou^{*}

(Department of Pharmacy, the Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan, 450003, China)

Abstract: The graded management of clinical application of anti-tumor drugs is not only the core strategy of anti-tumor drug management, but also the important and difficult problem of anti-tumor drug management at present. In the light of relevant national policies and management practice in our hospital, here we analyzed and discussed three core problems (formulation of catalogue of graded anti-tumor drugs, conditions for granting permission of anti-tumor drugs prescription in different levels, off-label drug use) in the graded management of anti-tumor drugs. We also made relevant suggestions, hoping to provide reference for the development of graded management of anti-tumor drugs in medical institutions.

Keywords: Anti-tumor drugs; Graded management; Core problems

前言

近年来,随着国家新药审评制度的改革,新药上市速度不断加快。同时,医疗改革的不断深入使抗肿瘤药物的可及性大大提高。目前,临床上应用的抗肿瘤药物种类日益增多,肿瘤治疗分布在医院多个科室。由于抗肿瘤药物不良反应多、价格昂贵,特别是部分抗肿瘤新药上市时间短、临床经验相对不足,因此肿瘤用药管理亟待加强。抗肿

瘤药物临床应用的分级管理作为抗肿瘤药物管理的核心策略,有助于减少抗肿瘤药物的过度使用或使用不足^[1]。该管理模式的提出始于2018年国家卫健委下发的《新型抗肿瘤药物临床应用指导原则》^[1],后在国家卫健委2020年底下发的《抗肿瘤药物临床应用管理办法(试行)》^[2]中进行了重新调整。本文结合我院分级管理实践,针对抗肿瘤药物分级管理中的三个核心问题进行分析和探讨,以期为医疗机构抗肿瘤药物分级管理工作的开展提供参考。

^{*}基金项目:河南省医学科技攻关计划软科学项目(RKX202002011)。

作者简介:杜娟,女,硕士,副主任药师,研究方向:肿瘤药学。

^{*}通信作者:张文周,男,主任药师,研究方向:药事管理。

1 抗肿瘤药物分级目录的制定

1.1 分级标准 抗肿瘤药物分级目录的合理制定是分级管理工作能否取得成效的基石。2018 版^[1]及 2019 版^[3]《新型抗肿瘤药物临床应用指导原则》将有明确的临床使用适应证,且已列入《国家基本药物目录》、《国家基本医疗保险药品目录》和国家谈判药品的抗肿瘤药物品种列为普通使用级,未进入以上目录的品种列为限制使用级。该分级标准的优点是简单明确、容易执行;存在的问题是,如果按照这个分级标准,目前临床使用的大多数抗肿瘤药物,包括上市不久的免疫检查点抑制剂,均会被划分为普通使用级,不利于安全合理用药管理。因此,2020 版《新型抗肿瘤药物临床应用指导原则》^[4]取消了这一划分标准,在《抗肿瘤药物临床应用管理办法(试行)》^[2]中对所有抗肿瘤药物的分级制定了统一的标准,具有下列特点之一的即为限制使用级:(1)药物毒副作用大、纳入毒性药品管理、适应证严格、禁忌证多、须由具有丰富临床经验的医务人员使用、使用不当可能对人体造成严重损害的抗肿瘤药物;(2)上市时间短、用药经验少的新型抗肿瘤药物;(3)价格昂贵、可加重患者经济负担的抗肿瘤药物。相比之前的分级标准,该标准更加严格、要求更高,一些按照之前标准可以划分为普通使用级的新型抗肿瘤药物需要按照限制使用级来管理。当然,目前的划分标准也相对更加灵活,可以更多地兼顾药品的安全性、可及性和经济性,因为一些新型抗肿瘤药物即使进入了国家谈判药品目录、医保目录,但由于上市时间较短,来自真实世界的临床数据有限,仍需按照限制使用级加强管理。

1.2 分级管理目录的制定者 《抗肿瘤药物临床应用管理办法(试行)》^[2]并未制定统一的分级管理目录,而是将抗肿瘤药物分级管理目录交由医疗机构制订,地方卫生健康行政部门对抗肿瘤药物分级管理目录的制订和调整工作进行指导。其原因可能是考虑到不同的医疗机构级别不同、性质不同(如肿瘤专科医院与综合医院的差异),医生对抗肿瘤药物尤其是新型抗肿瘤药物的使用经验差别较大;另外,医疗机构所在地区的经济水平不同,同样价格的药物在不同地区的可及性不同,因此无法制定出一个适用于所有医疗机构的统一的分级管理目录。

1.3 抗肿瘤药物“安全性、可及性和经济性”的界定 抗肿瘤药物“安全性、可及性和经济性”的界定是抗

肿瘤药物分级管理目录制定工作的重点和难点。目前,广东省药学会发布的《广东省医疗机构抗肿瘤药物分级管理指导意见》^[5]对“上市时间短”的定义是“国内上市未满 3 年”。当然,有医疗机构考虑到我国对新药不良反应监测的规定是“对上市 5 年以内的药品和列为国家重点监测的药品须报告其引起的所有可疑不良反应”,因此对“上市时间短”的定义是“国内上市未满 5 年”。我院作为三级甲等肿瘤专科医院,考虑到我国新型抗肿瘤药物的上市主要集中在近 5 年内,如果按照 5 年的标准,将有相当一部分在我院使用已较为广泛、经验相对丰富的新型抗肿瘤药物被列为限制使用级,不利于临床工作的高效开展,因此,我院目前对“上市时间短”的定义是“国内上市未满 3 年”。但对于某些新型抗肿瘤药物使用经验相对不足的医院,也可以考虑将“上市时间短”定义为“国内上市未满 5 年”。这也是国家未进行统一规定的原因。

在药物安全性的界定上,也有一些值得商榷的地方。抗肿瘤药物中的传统化疗药物、抗血管生成靶向药物等的不良反应并不小,但对于肿瘤专科医生来说,这些药物的临床使用频次高、对其不良反应的处理经验较为丰富,因此,我院原则上将其列为普通使用级进行管理。但对于超适应证使用严重的某些化疗药物和靶向药物,即使上市时间超过 3 年,为了规范其使用,我院仍将其列为限制使用级,以加强管理。另外,对于免疫检查点抑制剂和生物类似药,考虑到其在我国上市时间有限,医生的临床使用经验及对相关不良反应的处理经验相对不足,因此,目前这两类药物均被列入限制使用级进行管理。所以,看待药物的安全性,不仅要根据药物本身的毒性,还要结合医生对药物安全性的把控能力。比如,考虑到综合性医院的非肿瘤科室与肿瘤科室,肿瘤专科医院的肿瘤内科与外科、放疗科等科室间因用药经验不同,对某种药物的使用安全性把控能力差异较大,可根据医院的实际情况进行科室间差异化级别划分。

在“价格昂贵、经济负担重”的界定上,广东省药学会发布的《广东省医疗机构抗肿瘤药物分级管理指导意见》^[5]的标准是“口服制剂或注射剂单药治疗肿瘤疾病月均费用在 15 000 元(包含)以上的抗肿瘤药物”。各医疗机构可根据患者所在地区的人均 GDP 和医疗费用支出等情况给予一个具体数值作为界限。但如果患者分布地区较广、经济情况不

一,很难用一个具体的数值来客观定义价格是否昂贵。另外,药物的月均费用还受瘤种影响,例如贝伐珠单抗(安维汀)目前的定价约为 1500 元/100 mg,晚期结直肠癌推荐剂量为 $5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ q2w,以体重 60 kg 计算,月费用约为 9000 元;而非小细胞肺癌的推荐剂量为 $15\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ q3w,月费用约 18 000 元,两者区别较大,但贝伐珠单抗在晚期肺癌和晚期结直肠癌中的治疗已经比较成熟。因此,笔者认为未必一定要确定一个具体的数值,因为目前的情况是,大多数上市 3 年以上的抗肿瘤药物已进入国家谈判目录、医保目录,因此,符合医保适应证的患者月均费用大多在 3000~5000 元及以下,在多数肿瘤患者家庭的承受范围之内。

2 抗肿瘤药物处方权限分级授予条件

2018 版及 2019 版的《新型抗肿瘤药物临床应用指导原则》^[1,3]均推荐按照专业技术职称授予医师相应处方权和药师肿瘤药物处方调剂资格。例如,初级和中级职称的医师具有普通使用级抗肿瘤药物处方权,副高及以上职称的医师具有限制使用级抗肿瘤药物处方权。但 2020 年下发的《抗肿瘤药物临床应用管理办法(试行)》^[2]关于分级管理处方权限的授予部分提到,不仅要考虑医师的职称,还要考虑专业、培训考核情况、技术水平和医疗质量等。因此,在抗肿瘤药物不同级别处方权限的授予中,技术职称并不是唯一参考的条件。我院作为三级甲等肿瘤专科医院,临床医生的抗肿瘤药物使用经验相对较丰富,但由于职称晋升难度较大,使得一些高年资的主治医师未能按时晋升。为了使临床肿瘤诊疗工作更加高效,我院将限制使用级授权的条件定为“副高及以上职称的医师、部分主治医师(获得中级职称 5 年及以上且近 5 年无医疗事故)”。但即便是肿瘤专科医院,不同科室的医生对同一种药物的用药经验也是不同的,例如抗血管生成靶向药物目前获批的适应证主要是晚期肿瘤,故肿瘤内科医生的使用经验较外科、放疗科更为丰富。因此,针对不同科室的医生制订差异化的授权标准,是我院在分级管理中下一步要做的工作。考虑到目前肿瘤诊疗多科室分布的现状,笔者认为,对于综合性医院肿瘤科和其他科室的医生以及不同级别医院的肿瘤科医生,在分级处方权的授予条件上更应有所区别,这对保证肿瘤药物的合理应用非常重要。

至于续方药品的权限问题,《新型抗肿瘤药物临床应用指导原则》^[1,3-4]及《抗肿瘤药物临床应用管理办法(试行)》^[2]均未涉及。考虑到在肿瘤治疗过程中,治疗方案的更改对肿瘤患者尤其是晚期肿瘤患者的重要程度并不亚于初始方案的制定,对医生的肿瘤诊疗水平要求较高。因此,医疗机构对于续方权限的授予应格外慎重。我院目前尚未单独列出抗肿瘤药物续方权限的授予条件。

3 超适应证用药

抗肿瘤药物超适应证使用在临床较为常见。需要明确的是,具有适应证是抗肿瘤药物分级管理的前提。因此,即使药物为普通使用级,但在超说明书使用时,既不按照普通使用级管理,也不按照限制使用级管理,而应按照超说明书使用流程来管理。2020 版《新型抗肿瘤药物临床应用指导原则》^[4]规定,特殊情况下抗肿瘤药物的使用权应当仅限于三级医院授权的具有高级专业技术职称的医师,充分遵循患者知情同意原则,并且应当做好用药监测和跟踪观察。从目前的政策看,国家并未完全禁止抗肿瘤药物的超说明书使用^[1-4]。2022 年 3 月 1 日起施行的《中华人民共和国医师法》也首次将诊疗指南和循证医学下的超说明书用药写入法条。因此,超说明书用药的关键在于具有高级别的循证医学证据支持以及应在医疗机构严格管理下使用。结合我院管理经验,笔者认为,超说明书使用管理的核心在于使用指征备案的科学管理。这项工作的开展,一方面要基于国家政策对循证医学证据的严格把控,另一方面要结合该瘤种的治疗现状进行综合分析;另外,最关键的是最终要借助信息化手段,例如前置审方系统,将该项管理工作真正落地,才能从根本上规范临床抗肿瘤药物的超说明书使用。

4 小结

作为抗肿瘤药物管理的核心策略,抗肿瘤药物分级管理工作很大程度上决定了抗肿瘤药物的临床应用是否安全、有效与规范。因此,科学落实《抗肿瘤药物临床应用管理办法(试行)》对分级管理的要求,是目前医疗机构抗肿瘤药物管理工作的重中之重。抗肿瘤药物分级管理的根本原则在于让肿瘤诊疗水平更高、用药经验更丰富的医生开具限制使用级药物,这样才能保证抗肿瘤药物“药尽其用、药尽其效、安全使用”,同时避免其过度使用。

参考文献

- [1] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 新型抗肿瘤药物临床应用指导原则(2018年版)[S]. 国卫办医函(2018)821号.
- [2] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 抗肿瘤药物临床应用管理办法(试行)[S]. 国卫办医函(2020)487号.
- [3] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 新型抗肿瘤药物临床应用指导原则(2019年版)[S]. 国卫办医函(2019)896号.
- [4] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 新型抗肿瘤药物临床应用指导原则(2020年版)[S]. 国卫办医函(2020)1047号.
- [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/OL]. 今日药学: 1-6 [2021-07-28]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/44.1650.R.20210728.0948.002.html>.

收稿日期: 2021-08-17 校稿: 于静 李征

本文引用格式: 杜娟, 张文周. 对抗肿瘤药物分级管理中三个核心问题的思考[J]. 肿瘤药学, 2022, 12(1): 108-111. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2022.01.16.

Cite this article as: DU Juan, ZHANG Wenzhou. Thinking on three core problems in the graded management of anti-tumor drugs[J]. Anti-tumor Pharmacy, 2022, 12(1): 108-111. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2022.01.16.

《肿瘤药学》杂志审稿专家

(按姓名拼音排序)

白 勇	蔡净亭	曹 伟	陈 刚	陈金洋	陈 力	陈 岷
陈 攀*	陈 坡	陈珊珊	陈 帅	陈 翔*	陈兴贵*	陈 雪
湛 贇*	成舒乔	程 凯*	戴 森	邓 坦	邓银华	邓玉屏
范 刚*	范洁琳	方 堃	冯剑波	冯智军*	符一岚*	付滢舟*
高水超	郭丽娜	韩正祥	何 枫	何 欣	何 奕	贺怡子
衡建福*	洪 婷	侯 静	胡 蕾	胡英斌	胡哲煜*	黄 赛*
黄闻欢*	蒋 倩*	蒋文娟*	蒋小剑*	金 一	雷 光*	雷 坚
李国文	李海涛	李 贺	李金兰*	李 凌	李秋华	李 武*
李湘平	李心亮	李亚军	李跃军	李 芸	李 政	廖德华
廖乙媚	林 琴	刘 芬	刘 峰	刘高明	刘 红*	刘 怀
刘 珈	刘 科	刘 黎*	刘 利	刘 路	刘 森	刘 妮*
刘 念*	刘 鹏	刘天舒	刘 文	刘文辉	刘香丽	刘晓慧
刘新福	刘学文	刘艺平	刘 颖	刘兆喆	刘志刚	刘志中
刘治国	龙红萍*	龙 瀛*	罗 嘉	罗 茜	罗尧岳	毛超安
毛 婷*	蒙光义	倪士峰	宁贻崇	欧阳磊*	欧阳琳达	潘常愆*
彭文颖	彭向东	彭 杨	蒲兴祥	全香花	任 欢	戎佩佩
申莹莹	石 峰	石 卉	石泽亚	宋 程	宋 坤	宋香清*
苏 晨	苏 婧	苏 敏	孙 鹏	孙 未	汤梦婕	唐静怡*
唐 田	唐艳艳	万小敏	王贺冉	王 念	王胜峰	王 璜
王志远	王子毅	文志鹏	吴宏伟*	吴 晖	吴俚蓉	吴娜怡园*
吴 峥	席加喜*	夏隆政	夏月峰*	向 往	向左娟	肖海帆
肖 华	肖 坚	肖 凯	肖 帅	谢明颖	谢 宁*	谢伟彬
谢 宇	徐建国	许湘华	颜 苗	颜仕鹏	阳 跃	杨海燕
杨 蕙	杨 娟	杨 烁	易 斌	尹 月	于芝颖	袁 霞
曾宏亮*	曾 理*	曾媚姿*	张家兴	张乐蒙	张永昌	赵 宇
郑 虹	钟外生*	钟 喆	周春花	周殿友	周 辉	周文虎
周于禄	周钰娟	邹冬玲	邹双发*			

标*为本期审稿专家