

附条件批准上市的抗肿瘤药物的药学监护点与监护策略[△]

张 然^{1*}, 封 昭¹, 尚 兵², 李泰锋², 魏士长², 张铭予^{2#1}, 李国辉^{2#2} (1. 北京药学会秘书处, 北京 100120; 2. 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药剂科, 北京 100021)

中图分类号 R979.1

文献标志码 A

文章编号 1672-2124(2025)09-1037-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2025.09.003



摘要 附条件批准上市制度在推动抗肿瘤创新药物临床应用的同时,也带来了新的临床挑战和用药风险。因此,实施全程化药学服务以有效管控风险至关重要。通过涵盖用药前评估、治疗过程监测、不良反应管理及患者用药教育等环节的全流程药学监护,可有效保障此类药物的临床合理应用。本文着重探讨附条件批准上市抗肿瘤药物的核心药学监护点与监护策略,旨在为规范该类药品的药学服务实践提供理论依据和参考。

关键词 附条件批准上市; 抗肿瘤药物; 药学监护

Key Points and Strategies for Pharmaceutical Care of Anti-tumor Drugs Granted Conditional Marketing Approval[△]

ZHANG Ran¹, FENG Zhao¹, SHANG Bing², LI Taifeng², WEI Shizhang², ZHANG Mingyu², LI Guohui² (1. Secretariat of Beijing Pharmaceutical Association, Beijing 100120, China; 2. Dept. of Pharmacy, National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China)

ABSTRACT Anti-tumor drugs granted conditional marketing approval accelerates the clinical use of innovative anti-tumor drugs while simultaneously introducing new clinical challenges and medication risks. Therefore, implementing comprehensive process pharmaceutical care is crucial for effective risk management. Comprehensive process pharmaceutical care including pre-medication assessment, medication process monitoring, adverse drug reaction management, and medication education can ensure the clinical rational drug use. This article focuses on exploring the key points and monitoring strategies of pharmaceutical care for anti-tumor drugs granted conditional marketing approval, aiming to provide the theoretical basis and practical guidance for standardizing pharmaceutical care.

KEYWORDS Conditional marketing approval; Anti-tumor drugs; Pharmaceutical care

附条件批准上市是指用于治疗严重危及生命且尚无有效治疗手段的疾病以及罕见病的药品、公共卫生方面急需的药品,现有临床研究资料尚未满足常规上市注册的全部要求,但药物临床试验已有数据显示疗效并能预测其临床价值,因临床急需,在规定申请人必须履行特定条件的情况下,可基于替代终点、中间临床终点或早期临床试验数据而批准上市^[1]。该制度加快了大批具有突出临床价值的急需药品的上市进程,平均加快3~4年^[2]。

我国于2020年7月和2020年11月先后颁布《药品附条件批准上市申请审评审批工作程序(试行)》和《药品附条件

批准上市技术指导原则(试行)》。自正式实施以来,该政策取得了积极成果,为肿瘤患者提供了更多的用药选择。

然而,附条件批准上市制度在推动抗肿瘤创新药物临床应用的同时也带来了新的临床挑战和用药风险,如长期生存获益证据不足、临床不合理用药等。因此,临床亟需构建附条件批准上市抗肿瘤药物药学监护体系,提高附条件批准上市抗肿瘤药物合理应用水平,保障患者用药安全,以促进附条件批准上市制度长效发展。

1 附条件批准上市抗肿瘤药物的基本情况

国家药监局药品审评中心数据显示,自2020年《药品注册管理办法》(总局第27号令)实施至2024年12月30日,共有77个抗肿瘤药物,101种适应证附条件批准上市。不同年度批准抗肿瘤药物适应证数目见图1。《药品注册管理办法》发布后,2020—2021年附条件批准上市抗肿瘤药物适应证数量迅速增长,2021—2023年数量减少,2024年数量略有提高。2020—2024年附条件批准上市抗肿瘤药物适应证词云图见图2。在适应证分布方面,治疗淋巴瘤的抗肿瘤药物占比最高

[△] 基金项目:中国医学科学院医学与健康科技创新工程(重大协同创新项目)(No. 2021-I2M-1-014)

* 药师。研究方向:药事服务、药学政策。E-mail: 786844911@qq.com

通信作者 1: 主管药师。研究方向: 医院药学。E-mail: 15140265599@163.com

通信作者 2: 主任药师。研究方向: 医院药学。E-mail: lgh0603@126.com

(占 25.7%),其次为治疗非小细胞肺癌(占 17.8%)和实体瘤(占 8.9%)的抗肿瘤药物。

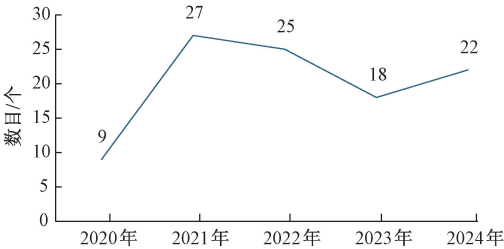


图1 2020—2024 各年度附条件批准上市抗肿瘤药物适应证数目

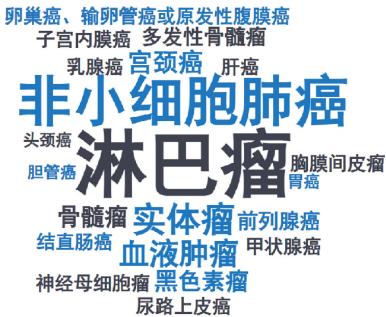


图2 2020—2024 年附条件批准上市抗肿瘤药物适应证词云图

2 附条件批准上市抗肿瘤药物的优势与风险

附条件批准程序是加速批准药品上市的一种有效机制,其核心优势在于平衡审评效率与临床的急切需求。尤其针对一些难治性肿瘤等威胁公共健康的重大疾病,附条件批准程序能够尽早为肿瘤患者提供更多的用药选择,延长患者生存期,有效解决未满足的临床需求。此外,附条件批准程序能够有效激励我国本土药品企业创新发展,2020—2024 年我国附条件批准上市的抗肿瘤药物中 58%为本土原研创新药,进口药品占 42%。

附条件批准上市药品通常基于有限的临床证据,其关键注册数据多来自 II 期单臂试验或小样本量的 III 期临床试验,且常以替代终点(如疾病控制率、复发率等)作为疗效评价标准^[3,4]。尽管附条件批准程序政策实施以来取得了一定成效,然而药品企业能否在规定期限内完成上市后确证性临床试验,并基于临床主要终点结果充分验证药物的长期获益与安全性,仍是目前附条件批准程序政策下面临的核心挑战。如美国食品药品监督管理局曾基于替代终点加速批准奥拉帕利和尼拉帕利用于复发性卵巢癌,后因验证性试验未达终点被撤回^[5]。我国虽未公开报道附条件批准品种撤市案例,但确证性研究进展缓慢,研究时限通常为 4~5 年^[6]。截至 2025 年 4 月,2020—2024 年附条件批准上市药品(含不同适应证)中已获常规批准的品种仅 20 种(占 19.8%),所附条件研究进行中的品种为 69 种(占 68.3%),已注销/删除适应证的品种为 2 种(占 1.98%),见图 3。

此外,附条件批准上市抗肿瘤药物的临床不合理用药问题日益突出,表现为超适应证用药、联合方案缺乏循证依据、

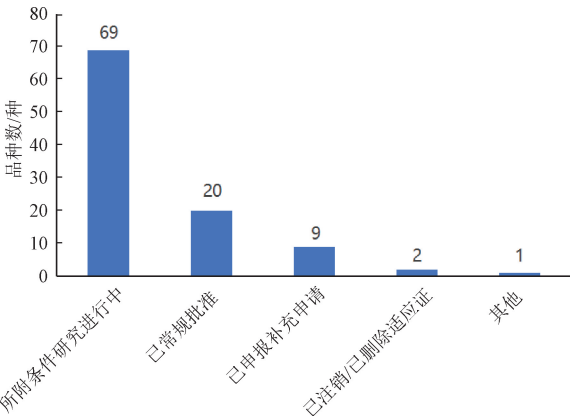


图3 2020—2024 年度所有附条件批准上市药品(含不同适应证)品种状态

多线治疗失败后盲目尝试等^[7-8]。例如,部分程序性死亡受体 1(PD-1)/程序性死亡受体配体 1(PD-L1)抑制剂在尚无明确疗效证据支持的肿瘤类型或早期病变中广泛使用,既加重了患者经济负担,也增加了药源性不良事件风险^[8]。部分医疗机构存在药品遴选缺乏统一标准、处方审核机制缺失等问题,进一步增加了附条件批准上市药物滥用的风险。

3 附条件批准上市抗肿瘤药物临床应用药学监护点

附条件批准上市抗肿瘤药物的上市时间较短,因此,需对其临床有效性和安全性进行科学评估。临床药师应全程参与到多学科诊疗团队中,用药前对患者进行临床状态评估及抗肿瘤药物相关基因靶点或标志物检测,以便选择适宜的治疗方案;治疗过程中加强不良反应和疗效监测,定期评估治疗后肿瘤客观缓解或进展以便及时调整剂量或治疗方案,见图 4。

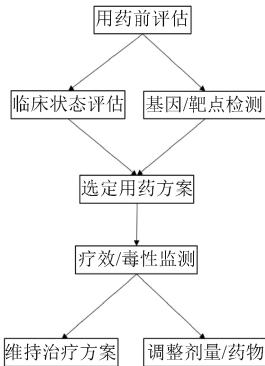


图4 附条件批准上市抗肿瘤药物的药学监护路径

3.1 用药前评估

使用附条件批准上市抗肿瘤药物前,通常需要根据患者的肿瘤部位、分型、病理特点以及患者基础状态等,评估治疗方案、剂量、给药顺序、给药频率、给药途径及预处理方式等^[9]。

3.1.1 患者临床状态评估:肿瘤患者身体基础条件通常较差,需对其身体状况进行评估,确保其能耐受治疗药物^[10]。在使用抗肿瘤药物前,临床药师应与患者及其家属充分沟通,以便了解患者的既往用药史、过敏史等基本情况。此外,评估患者血常规、血生化、肝肾功能、心功能、感染状态(如乙型肝炎

病毒、丙型肝炎病毒及人类免疫缺陷病毒筛查)及合并症等,明确用药禁忌。同时,根据美国东部肿瘤协作组评分和卡诺夫斯凯计分等体能状态评估工具衡量患者的身体功能状态,判断患者是否适合接受特定的抗肿瘤药物治疗。同时,需要关注患者的联合用药情况(如 CYP450 酶抑制剂/诱导剂),避免发生药物相互作用。

3.1.2 病理与基因检测:随着肿瘤发生、发展分子机制研究的深入,越来越多的细胞靶点被证实为有效的抗肿瘤药物靶点,如人类表皮生长因子受体 2、表皮生长因子受体、间变性淋巴瘤激酶、血管内皮生长因子、PD-1/PD-L1 等^[11]。因此,在使用附条件批准上市抗肿瘤靶向药物前,还需要根据免疫组化和基因检测报告结果选择药物。

3.2 治疗过程监测

3.2.1 疗效动态监测:抗肿瘤药物的有效性是评定临床抗肿瘤药物治疗方案的重要依据。在抗肿瘤药物治疗过程中,针对实体肿瘤,临床药师可依据实体瘤疗效评价标准(RECIST 1.1 版)中的相关指标,包括完全缓解、部分缓解、疾病稳定和疾病进展,对患者肿瘤负荷进行定期评估,以评价肿瘤客观缓解或进展^[12]。同时,可参考国家卫生健康委卫生发展研究中心发布的《抗肿瘤药品临床综合评价技术指南(2022 年版 试行)》中的有效性相关指标,如总生存期、无进展生存期、疾病进展时间、无病生存期、无远处转移生存期等有效性指标,对附条件批准上市抗肿瘤药物进行有效性评价。

3.2.2 剂量与疗程优化:肿瘤患者的药物治疗通常以联合治疗方案为主,药物间的相互作用可能增强或减弱有效的药物浓度,导致药物未达到预期疗效或发生药物相关的不良反应^[13]。因此,对于已使用附条件批准上市抗肿瘤药物的患者,若联合应用其他药物,应定期评估其疗效及不良反应发生情况,及时调整药物剂量或治疗方案。有研究条件的药师,可开展附条件批准上市抗肿瘤药物的治疗药物监测研究。

3.3 药品不良反应管理

3.3.1 早期识别与分级:附条件批准上市抗肿瘤药物是为了满足临床对肿瘤治疗的急切需求,通过“初步有效证据+严格后续监管”的方式,加速保障患者用药可及性^[14]。该类药品临床数据并不全面,难以完全避免可能出现的不良反应^[15]。因此,上市后需建立覆盖“药物全生命周期”的动态风险管理体系,保障肿瘤患者安全用药。对于已发生的不良反应,按照通用不良事件术语标准进行分级。对于发生急性反应的患者,立即进行药学干预和处理;对于迟发性不良反应/毒性,需要进行长期药学监测。除此之外,还可以利用人工智能赋能的风险预警技术,通过识别患者病历中潜在风险信号,预测患者使用该类药物的风险等级,提前识别风险信号,降低该类药物的不可控风险。

3.3.2 联合用药的注意事项与药物相互作用评估:抗肿瘤药物联合应用是提高疗效、改善耐药性的重要方法,但也会因此产生潜在的毒性或疗效降低的风险^[16]。特别是临床试验数据不够完整的附条件批准上市抗肿瘤药物,更容易发生难以预料的联合用药风险。因此,在抗肿瘤药物联合应用时应注意,(1)联合应用前必须筛查患者是否使用 CYP450 酶抑制剂/诱导剂;(2)高风险药物(如治疗窗窄的化疗药)需通过治疗药物

监测调整剂量;(3)避免联合应用具有相同器官毒性的药物;(4)免疫治疗与抗菌药物联合应用时,需评估肠道菌群对疗效的影响;(5)针对特殊人群,如肝肾功能不全患者、老年患者和基因多态性患者,要注意调整药物剂量或药物种类^[17]。

3.3.3 多学科协作保障用药安全:附条件批准上市抗肿瘤药物临床应用药学监护需要“资源整合-决策共享-动态响应”策略下的多学科协作。通过定期开展多学科评估,及时制定贯穿“临床诊疗-药学干预”的不良反应精准防控策略,形成“监测-分析-决策-行动”的不良反应协同处理标准化闭环流程,以此提升附条件批准上市抗肿瘤药物的安全性,还可促进证据迭代,实现对发生不良反应患者的快速干预。

3.4 患者教育内容建立与依从性管理

3.4.1 教育内容建立:患者教育及依从性管理是确保抗肿瘤药物疗效并降低药物相互作用潜在风险的重要环节^[18]。通过开展针对肿瘤患者的系统性教育,不仅可最大程度避免药物相互作用潜在风险,还可使其主动参与治疗决策,提升抗肿瘤治疗效果与生活质量。教育内容应包含药物相互作用知识、用药方法及注意事项、不良反应识别及处理方法等^[19]。形式可采用多样化设计,针对文化水平不同的肿瘤患者进行不同形式的教育。同时,可借助短视频、移动端 APP 等多媒体工具优势开展用药教育。

3.4.2 长期随访(LTFU):附条件批准上市抗肿瘤药物上市后的长期疗效和安全性尚未完全确证,可能会带来长期用药后的潜在风险。因此,LTFU 是附条件批准的重要监管要求,旨在长期且持续评估该类药物的真实世界表现,以确保肿瘤患者安全并以此补充新的关键证据。但长期随访面临很多挑战,需提高随访质量,在加速抗肿瘤药物可及性的同时,为肿瘤患者筑牢安全防线。

3 结论

在附条件批准上市抗肿瘤药物发展速度和规模都呈现出强劲增长势头的背景下,该类药物临床应用的药学监护更加凸显出重要意义,如何平衡评审提速与用药安全是药学监护的核心任务。

附条件批准上市抗肿瘤药物的临床应用需要在全流程药学监护下完成。药师以循证证据为基础,结合患者多维度的临床数据进行深入分析,确定不同分类的附条件批准上市抗肿瘤药物临床应用药学监护点。通过用药前评估、治疗过程监测、不良反应管理及患者教育,确保药品使用的有效性、安全性与合理性。同时,可以使用信息化赋能药学监护,运用动态监测方式实时跟踪患者的用药情况、不良事件和预后等信息,对照附条件批准上市抗肿瘤药物临床应用药学监护点进行风险评估,以期在此过程中能够及时发现药品使用安全性风险,并有针对性地采取相对应的临床干预措施,规避潜在的医疗风险。

附条件批准上市抗肿瘤药物临床应用的药学监护仍面临着临床使用时间短、临床有效性和安全性证据不足等诸多挑战,未来应结合人工智能技术,进一步探索附条件批准上市抗肿瘤药物与真实世界数据变量在不同角度、不同方面的潜在关联性,并根据此关联性推演该类药物的安全性风险和临床

使用监护要点,以弥补其临床证据不足的短板。同时,建议在政府层面建立常态化真实世界数据资源共享,在有限时间内尽量扩大样本量,以增强附条件批准上市抗肿瘤药物临床应用药学监护的循证依据。

参考文献

[1] 国家药品监督管理局药品审评中心. 药品附条件批准上市技术指导原则(试行)[EB/OL]. (2020-11-19)[2025-05-21]. <https://www.cde.org.cn/zdzyz/domesticinfopage?zdzyzIdCODE=3ec9de4b4bfab46c8fc1cbc0211179bf>.

[2] DEMIRCI E, OMES-SMIT G, ZWIERS A. Clinical development time is shorter for new anticancer drugs approved via accelerated approval in the US or via conditional approval in the EU[J]. Clin Transl Sci, 2023, 16(7): 1127-1133.

[3] 刘璇, 林琳, 田丽娟. 我国药品附条件批准上市制度实施进展和启示[J]. 中国新药杂志, 2024, 33(20): 2088-2095.

[4] KOOLE S N, HUISMAN A H, TIMMERS L, et al. Lessons learned from postmarketing withdrawals of expedited approvals for oncology drug indications[J]. Lancet Oncol, 2024, 25(3): e126-e135.

[5] SHAHZAD M, NACI H, ESSELEN K M, et al. Regulatory histories of recently withdrawn ovarian cancer treatment indications of 3 PARP inhibitors in the US and Europe: lessons for the accelerated approval pathway[J]. J Pharm Policy Pract, 2024, 17(1): 2351003.

[6] 国家药监局药品审评中心. 2024 年度药品审评报告[EB/OL]. (2025-03-18)[2025-05-21]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/54538c67b7e764fc51666567fc620241>.

[7] 乐凯迪, 刘敏, 马颖林, 等. 4800 张新型抗肿瘤药物处方专项点评与分析[J]. 中国医院用药评价与分析, 2023, 23(6): 761-763, 768.

[8] LIU R S, WANG L S, RIZZO S, et al. Systematic analysis of off-label and off-guideline cancer therapy usage in a real-world cohort of 165, 912 US patients[J]. Cell Rep Med, 2024, 5(3): 101444.

(上接第 1036 页)

[13] 国家卫生健康委药物政策与基本药物制度司. 关于改革完善基层药品联动管理机制 扩大基层药品种类的意见: 国卫药政发[2024]38 号[EB/OL]. (2024-11-22)[2025-05-09]. <https://www.nhc.gov.cn/yaozs/c100098/202411/d7281a7478714afea007a19598094961.shtml>.

[14] 国家卫生健康委医政司. 国家卫生健康委办公厅关于进一步加强儿童临床用药管理工作的通知: 国卫办医政函[2023]11 号[EB/OL]. (2023-01-19)[2025-05-09]. <https://www.nhc.gov.cn/zyzyj/c100068/202301/f9bf8d16824a463c8e11c21b56813a95.shtml>.

[15] 国家医保局. 国家医保局 国家卫生健康委关于印发《支持创新药高质量发展的若干措施》的通知: 医保发[2025]16 号[EB/OL]. (2025-07-01)[2025-07-02]. http://www.nhsa.gov.cn/art/2025/7/1/art_104_17058.html.

[16] 国家卫生健康委医政医管局. 关于印发第一批国家重点监控合理用药药品目录(化药及生物制品)的通知: 国卫办医函[2019]558 号[EB/OL]. (2019-07-01)[2025-05-09]. <https://www.nhc.gov.cn/yzygj/c100068/201907/7df61313dfa14f4da0d8329cdc9bd158.shtml>.

[9] 赵颀, 丁军霞, 朱文彬, 等. 探讨细胞毒类药物在抗肿瘤治疗中的药学监护[J]. 兵团医学, 2023, 21(4): 38-40.

[10] 黄薇, 戴助. 恶性肿瘤患者靶向药物治疗的药学监护及研究进展[J]. 中南药学, 2018, 16(8): 1115-1120.

[11] WANG S, ZHOU D X, XU Z Y, et al. Anti-tumor drug targets analysis: current insight and future prospect [J]. Curr Drug Targets, 2019, 20(11): 1180-1202.

[12] EISENHAEUER E A, THERASSE P, BOGAERTS J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)[J]. Eur J Cancer, 2009, 45(2): 228-247.

[13] 徐颖, 侯欢, 陈蓉. 新型单克隆抗体类抗肿瘤药物的研究进展及其药学监护[J]. 抗感染药学, 2023, 20(6): 565-574.

[14] 周思源, 杨志敏, 宋媛媛, 等. 我国创新药审评审批的改革与发展——以抗肿瘤药物为例[J]. 中国食品药品监管, 2024(6): 4-15.

[15] 宋茵茵, 徐文峰, 胡欣, 等. 我国附条件批准上市抗肿瘤药物探讨[J]. 中国药业, 2022, 31(19): 12-18.

[16] 中国药学会医院药学专业委员会,《抗肿瘤药物创新皮下制剂临床应用的药事服务专家共识》编写组, 张玉. 抗肿瘤药物创新皮下制剂临床应用的药事服务专家共识[J]. 中国医院药学杂志, 2024, 44(14): 1603-1612, 1619.

[17] 中国医院协会药事专业委员会《医疗机构药学服务规范》编写组. 医疗机构药学服务规范[J]. 医药导报, 2019, 38(12): 1535-1556.

[18] 徐杏华, 关国嫻, 赖荣芬, 等. 临床药师参与抗肿瘤药物分级管理的成效分析[J]. 中国药物滥用防治杂志, 2023, 29(5): 799-802.

[19] 赵雅波, 卢强, 孙建勇, 等. 探索新辅助肺癌患者预防免疫药物治疗不良事件的教育需求: 一项单中心观察性研究[J/OL]. 重庆医科大学学报. (2025-03-20)[2025-04-30]. <https://doi.org/10.13406/j.cnki.cyx.003813>.

(收稿日期:2025-05-22 修回日期:2025-07-21)

[17] 国家卫生健康委医政司. 国家卫生健康委办公厅关于印发第二批国家重点监控合理用药药品目录的通知: 国卫办医政函[2023]9 号[EB/OL]. (2023-01-13)[2025-05-09]. <https://www.nhc.gov.cn/zyzyj/c100068/202301/64caf647a2bb4ae6b33363447d8771b9.shtml>.

[18] 江西省卫生健康委员会. 江西省卫生健康委关于印发江西省医疗机构药品配备目录管理指南的通知[EB/OL]. (2024-08-12)[2025-05-09]. https://hc.jiangxi.gov.cn/jxswsjkwyh/zcwj/content/content_1854812361565081600.html.

[19] 国家卫生健康委科技教育司. 关于印发医疗卫生机构开展研究者发起的临床研究管理办法的通知: 国卫科教发[2024]32 号[EB/OL]. (2024-09-26)[2025-08-19]. <http://www.nhc.gov.cn/qjjys/s7945/202409/bdb18f33eea8462b876c155d5ba529c4.shtml>.

(收稿日期:2025-05-12 修回日期:2025-07-22)