

[文章编号] 1007-7669(2024)01-0022-08

[DOI号] 10.14109/j.cnki.xyylc.2024.01.05

## 中美血液系统抗肿瘤新药上市情况及药品特点对比

胡晓静, 丁媛媛, 宋捷, 张苹, 王月强, 林海

(上海市卫生和健康发展研究中心/上海市医学科学技术情报研究所, 上海 200031)

[关键词] 血液肿瘤; 抗肿瘤药; 生物制品; 化学药品

**[摘要]** 目的 分析我国与美国血液系统抗肿瘤新药上市情况、药品特点及差异, 为我国医药管理、新药研发和审评审批提供参考。方法 检索美国食品和药物管理局(FDA)网站和我国国家药品监督管理局网站及相关药品说明书, 收集美国1997—2021年、我国1999—2021年批准上市的血液系统抗肿瘤新药, 提取药品名称、批准类型、批准日期、加速上市注册程序、药品作用机制及适应证等信息, 并分析两国新药审评审批情况和时效性, 以及不同类别药品的批准数量。结果 1997—2021年, 美国共批准69个血液系统抗肿瘤新药, 新分子实体和新生物制品分别为42个、27个, 65个药品通过加快上市注册程序获批。1999—2021年, 我国共批准36个血液系统抗肿瘤新药, 化药、生物制品和中药分别为24个、11个和1个, 25个药品的获批使用加快上市注册程序。两国上市药品数量在2017—2021年明显增多, 美国30个新药中26个(87%)为全球首批, 我国25个新药中8个(32%)为全球首批新药, 17个国外首批新药在我国的获批时间平均迟于美国6年。我国批准的血液系统抗肿瘤化药已覆盖多个作用机制靶点, 与美国批准的新分子实体靶点较为接近, 可用于治疗多类血液系统肿瘤; 但生物制品靶点与美国相比仍较为局限, 主要用于淋巴组织肿瘤, 未用于髓系肿瘤的药物, 且种类较显单一。2017—2021年, 我国17个批准上市且已在美国获批的血液系统抗肿瘤新药中, 仅6个药品的适应证与美国相同, 1个药品的适应证多于美国。结论 我国近年来血液系统抗肿瘤新药批准数量有了明显提升, 多种药品加快上市注册程序已用于新药审评审批, 批准新药靶点类型增多, 但新药审评审批时效性和国产药品的国际影响力仍有待增强, 相关研发应避免靶点单一聚集, 注重药品新适应证和新联合治疗方案探索。

[中图分类号] R733; R979.1

[文献标志码] A

## Comparison of approval for marketing and drug characteristics of novel hematological antineoplastic drugs between China and United States

HU Xiao-jing, DING Yuan-yuan, SONG Jie, ZHANG Ping, WANG Yue-qiang, LIN Hai

(Shanghai Health Development Research Center/Shanghai Medical Information Center, SHANGHAI 200031, China)

[KEY WORDS] hematologic neoplasms; antineoplastic agents; biologics products; chemical drugs

**[ABSTRACT]** AIM To analyze the approval for marketing, drug characteristics, and differences of novel hematological antineoplastic drugs between China and the United States, and provide reference for pharmaceutical management, drug research and development, drug review and approval in China. METHODS The websites of the U.S. Food and Drug

[收稿日期] 2023-01-18 [接受日期] 2023-07-20

[基金项目] 上海市2021年度“科技创新行动计划”软科学重点项目(21692104200)

[作者简介] 胡晓静, 女, 助理研究员, 博士, 主要从事药理学、血液肿瘤学的研究, E-mail: huxiaojing@shdrc.org

[责任作者] 林海, E-mail: linhai@shdrc.org

Administration (FDA) and the National Medical Products Administration of China and package insert of drug were searched, and the novel hematological antineoplastic drugs approved for marketing in the United States from 1997 to 2021 and China from 1999 to 2021 were collected. The drug names, approval types, approval dates, accelerated drug marketing registration procedures, drug action mechanism and indications were extracted, and the approval status and timeliness of new drugs, as well as the number of approvals for different types of drugs were analyzed. RESULTS From 1997 to 2021, a total of 69 novel hematological antineoplastic drugs approved in the United States, which included 42 new molecular entities and 27 new therapeutic biologics. Sixty-five drugs were approved through expedited development and review pathways. From 1999 to 2021, China approved a total of 36 novel hematological antineoplastic drugs, including 24, 11, and 1 for chemical drugs, biologics products, and traditional Chinese medicine, respectively. Twenty-five drugs were approved to use accelerated drug marketing registration procedures. The number of approved drugs in both countries has significantly increased from 2017 to 2021, with 26 (87%) out of 30 novel hematological antineoplastic drugs in the United States being the first global approval drugs, and 8 (32%) out of 25 novel hematological antineoplastic drugs in China being the first global approval drugs, and the average approval time for the other 17 drugs was 6 years later than that of the United States. The novel hematological antineoplastic drugs approved in China covered multiple drug targets, which were closer to the targets of new molecular entities approved in the United States and could be used to treat multiple types of hematology neoplasms. However, the biological targets were still limited compared with the United States, which mainly used for lymphoid tissue tumors. There were no drugs used for myeloid tumors, and the types were relatively single. From 2017 to 2021, among the 17 novel hematological antineoplastic drugs approved for marketing in China had been approved in the United States, only 6 drugs had the same indications as the United States, and one drug had more indications than the United States. CONCLUSION In recent years, the number of novel hematological antineoplastic drugs approved for marketing in China has significantly increased. Diverse accelerated drug marketing registration procedures has been used for the review and approval of novel hematological antineoplastic drugs. The target types of approved novel hematological antineoplastic drugs have increased, but the timeliness of new drug review and approval and the international influence of domestic drugs still need to be enhanced. The research and development of domestic novel hematological antineoplastic drugs should avoid single target aggregation, and pay attention to the exploration of new indications of drugs and new combined treatment schemes.

近年来,抗肿瘤新药研发进展迅速,肿瘤治疗从细胞毒性药物治疗时代进入了以细胞遗传学、分子生物学、免疫学为基础的靶向治疗和免疫治疗时代。血液系统肿瘤是最早使用靶向药物治疗的疾病。抗肿瘤新药的不断问世,极大地改善了血液系统肿瘤的治疗效果,患者5年生存率提高,总生存期延长<sup>[1]</sup>。加速创新药品研发,已经成为全球的共识。我国是全球第二大处方药市场,随着肿瘤发病率的不断攀升,对抗肿瘤药尤其是抗肿瘤新药的需求也日渐增加。近年来,我国在医药领域进行了一系列重大改革,对新药研发、审批、临床应用产生巨大影响。本研究对1997—2021年美国食品和药物管理局(FDA)与1999—2021年我国批准的血液系统抗肿瘤新药相关信息进行汇总分析,探讨两国上市药品的不同特点并提出相关建议,旨在为我国医药改革背景下医药管理、新药研发、临床用药提供参考。

## 资料与方法

**资料来源** 以美国FDA网站Drugs@FDA数据库<sup>[2]</sup>和美国药品审评和研究中心(CDER)新药年度审评报告<sup>[3]</sup>为美国批准上市血液系统抗肿瘤新药的主要数据来源,检索时间为1997—2021年。以国家药品监督管理局(药监局)<sup>[4]</sup>网站的公开数据库为我国血液系统抗肿瘤新药的主要数据来源,检索时间为1999—2021年。

**研究方法和数据收集** 检索美国FDA网站数据库、CDER新药年度审评报告和其他文献<sup>[5,6]</sup>以及我国药监局网站的公开数据库、年度药品审评报告来获取药品批准上市信息,提取药品名称、批准类型、批准日期等信息。根据美国的孤儿药认定和4种加快上市注册程序<sup>[7-9]</sup>(快速通道认定、突破性疗法认定、优先审评认定和加速审批程序)以及我国的3种加快上市

注册程序<sup>[10]</sup>(突破性治疗药物程序、附条件批准程序、优先审评审批程序),记录美国血液系统抗肿瘤新药是否通过孤儿药认定、是否为首创性新药以及两国新药审评审批是否采用加快上市注册程序,分析两国血液系统抗肿瘤新药的审评审批情况及时效性。

根据血液系统抗肿瘤新药最后更新的说明书(截至 2021 年 12 月),获取药品作用机制及适应证相关信息,对不同作用机制和作用靶点新药进行分类,分析不同类别药品的批准数量。根据 2016 年世界卫生组织(WHO)造血及淋巴组织肿瘤的分类标准<sup>[11,12]</sup>对血液系统肿瘤进行分类,分析两国用于急性髓系白血病、骨髓增殖性肿瘤、骨髓增生异常综合征、前驱淋巴性肿瘤、霍奇金淋巴瘤、B 细胞淋巴瘤、浆细胞肿瘤、T 细胞淋巴瘤等血液系统疾病的抗肿瘤新药种类和数量。

## 结 果

**新药上市情况** 自 1997 年抗 CD20 单抗利妥昔单抗被批准上市,至 2021 年,美国 FDA 共批准血液系统抗肿瘤新药 69 个。69 个新药中有 3 个以其他适应证首批上市,之后批准用于血液系统肿瘤。药品批准数量呈逐年上升趋势,1997—2001 年、2002—2006 年、2007—2011 年、2012—2016 年新药获批数量分别为 6 个、9 个、8 个和 16 个,而 2017—2021 年获批新药达 30 个。69 个新药均被认定为孤儿药,其中 32 个为首创性新药,占 46%。

我国自 1999 年三氧化二砷批准上市起,至 2021 年共批准 36 个血液系统抗肿瘤新药上市。1999—2001 年、2002—2006 年、2007—2011 年、2012—2016 年新药获批数量分别为 2 个、2 个、5 个和 2 个,而 2017—2021 年,我国获批新药数量有了明显提升,共 25 个,其中我国国产新药 10 个,9 个为 1 类新药。**新药审评审批情况** 美国批准上市的 69 个血液系统抗肿瘤新药中,有 65 个通过不同的加快上市注册程序加快新药研发和审评审批,其中通过快速通道认定的药品 38 个(55%),优先审评认定的药品 58 个(84%),加速审批程序的药品 36 个(52%)。美国 FDA 于 2012 年设置突破性疗法认定,在 2012—2021 年美国 FDA 批准的 46 个血液系统抗肿瘤药中,有 22 个(48%)药品获得突破性疗法认定。对药品使用加快上市注册程序的数量进行分析,使用 2 种加快上市注册程序获批的新药数量最多,共 26 个,使用 3 种加快上市注册程序的有 24 个,使用 4 种、1 种和未使用加快上市注册程序获批的新药较少,分别为 5 个、

10 个和 4 个。

我国在 2016—2020 年逐步建立药品加快上市注册制度。2017—2021 年批准的 25 个血液系统抗肿瘤新药中,22 个(88%)药品使用优先审评认定程序。2020—2021 年批准的 15 个血液系统抗肿瘤新药中,11 个(73%)药品使用附条件批准程序。奥雷巴替尼(olverembatinib)在 2021 年获批当年还因使用突破性治疗药物程序得以加快获批上市。25 个药品中,使用 1 种加快上市注册程序获批的新药数量最多,共 17 个,使用 2 种、3 种加快上市注册程序的分别为 7 个和 1 个,见表 1。

**上市新药时效性对比** 美国 2017—2021 年批准上市的 30 个新药中,26 个(87%)为全球首批。我国 2017—2021 年批准上市的 25 个新药中,信迪利单抗、卡瑞利珠单抗、氟马替尼、替雷利珠单抗、奥布替尼、派安普利单抗、赛帕利单抗、奥雷巴替尼等 8 个(32%)国产创新药为全球首批,17 个药品在国外获得全球首批,其中 15 个药品于美国获得全球首批(除奥加伊妥珠单抗、吉瑞替尼在美国获批当年先于欧洲、日本首批)。17 个新药在我国的获批时间平均迟于美国 6 年。见表 1。

**上市新药靶点分析** 美国评审新药类型主要为新分子实体和新生物制品。1997—2021 年美国 FDA 批准上市的血液系统抗肿瘤新药中,以新分子实体批准的药品 42 个,以新生物制品批准的药品 27 个,新分子实体数量大于新生物制品。我国评审新药类型主要为化学药品(化药)、生物制品、中药。1999—2021 年我国批准上市的血液系统新型抗肿瘤药中,化药 24 个,生物制品 11 个,中药 1 个。获批的化药数量也远大于生物制品。

美国批准上市的血液系统抗肿瘤新分子实体以分子靶向药为主,通过抑制信号转导通路、表观遗传学调控和蛋白质水平调控等机制发挥作用,其中以信号转导通路蛋白为靶点的药品最多,共 14 个,涉及 10 余个不同靶点。2012 年之前批准的药品仅为靶向 BCR-ABL 和 JAK 的酪氨酸激酶抑制剂,2012 年之后靶点更为多元;其次是作用于表观遗传学相关靶点的药品,共 9 个。

尽管我国批准上市的血液系统新型抗肿瘤药数量低于美国,但从作用靶点来看,我国批准的化药与美国批准的新分子实体差距已不大。在我国批准的血液系统新型抗肿瘤化药中,数量最多的也是以信号转导通路蛋白为靶点的药品,2017 年后批准上市的药品靶点更为多元。见表 2。

表 1 2017—2021 年我国使用加快上市注册程序批准的血液系统抗肿瘤新药情况

编号	药品名称	来源	批准时间	批准类型	加快上市注册程序	美国上市时间	与美国获批时间差 / 年
1	芦可替尼	原研进口	2017 年	化药	优先审评审批	2011 年	6
2	阿扎胞苷	原研进口	2017 年	化药	优先审评审批	2004 年	13
3	伊布替尼	原研进口	2017 年	化药	优先审评审批	2013 年	4
4	伊沙佐米	原研进口	2018 年	化药	优先审评审批	2015 年	3
5	苯达莫司汀	原研进口	2018 年	化药	优先审评审批	2008 年	10
6	信迪利单抗	国内企业	2018 年	生物制品	优先审评审批	—	—
7	卡瑞利珠单抗	国内企业	2019 年	生物制品	优先审评审批	—	—
8	达雷妥尤单抗	原研进口	2019 年	生物制品	优先审评审批	2015 年	4
9	氟马替尼	国内企业	2019 年	化药	优先审评审批	—	—
10	替雷利珠单抗	国内企业	2019 年	生物制品	优先审评审批	—	—
11	维布妥昔单抗	原研进口	2020 年	生物制品	优先审评审批	2011 年	9
12	泽布替尼	国内企业	2020 年	化药	附条件批准、优先审评审批	2019 年	1
13	普拉曲沙	原研进口	2020 年	化药	附条件批准、优先审评审批	2009 年	11
14	泊马度胺*	国内企业	2020 年	化药	优先审评审批	2013 年	7
15	维奈克拉	原研进口	2020 年	化药	附条件批准、优先审评审批	2016 年	4
16	贝林妥欧单抗	原研进口	2020 年	生物制品	附条件批准、优先审评审批	2014 年	6
17	奥布替尼	国内企业	2020 年	化药	附条件批准、优先审评审批	—	—
18	吉瑞替尼	原研进口	2021 年	化药	附条件批准、优先审评审批	2018 年	3
19	奥妥珠单抗	原研进口	2021 年	生物制品	优先审评审批	2013 年	8
20	卡非佐米	原研进口	2021 年	化药	附条件批准	2012 年	9
21	派安普利单抗	国内企业	2021 年	生物制品	附条件批准	—	—
22	赛帕利单抗	国内企业	2021 年	生物制品	附条件批准	—	—
23	塞利尼索	原研进口	2021 年	化药	附条件批准、优先审评审批	2019 年	2
24	奥雷巴替尼	国内企业	2021 年	化药	附条件批准、优先审评审批、突破性治疗药物	—	—
25	奥加伊妥珠单抗	原研进口	2021 年	生物制品	优先审评审批	2017 年	4

\* : 美国批准的泊马度胺为 Celgene 公司研发的 Pomalyst

表 2 中美两国批准上市血液系统抗肿瘤新分子实体 / 化疗治疗靶点比较

作用途径	药品类型	靶点	美国	中国
信号转导通路			20 (47)	11 (46)
酪氨酸激酶通路			14	10
	BCR-ABL 抑制剂	BCR-ABL	5	5
	STAMP 抑制剂	BCR-ABL STAMP	1	—
	BTK 抑制剂	BTK	3	3
	JAK 抑制剂	JAK	2	1
	FLT3 抑制剂	FLT3	1	1
	KIT 抑制剂	KIT	1	—
	多靶向激酶抑制剂	FLT3、PKC、C-FOS 等多种激酶	1	—
丝氨酸 / 苏氨酸激酶通路	PI3K 抑制剂	PI3K	4	—
Hedgehog 通路	Hedgehog 通路抑制剂	SMO	1	—
凋亡通路	Bcl-2 抑制剂	Bcl-2	1	1
表观遗传调控			9 (21)	3 (13)
DNA 甲基化	去甲基化药物	DNMT	3	2
组蛋白修饰	HDAC 抑制剂	HDAC	4	1
组蛋白修饰、DNA 甲基化	IDH 抑制剂	IDH	2	—
蛋白质水平调控			4 (10)	4 (17)
蛋白质核输出	XPO 抑制剂	XPO1	1	1
蛋白质降解	蛋白酶体抑制剂	蛋白酶体	3	3
免疫调节	免疫调节剂		2 (5)	2 (8)
细胞毒类			5 (12)	2 (8)
DNA 结构和功能	PDC	氨肽酶	1	—
	双功能烷化剂		1	1
蛋白质合成	蛋白质翻译抑制剂		1	—
核酸生物合成	二氢叶酸还原酶抑制剂		1	1
	T 细胞选择性核苷类似物		1	—
其他	砷剂、维甲酸类似物、天冬酰胺酶等		2 (5)	2 (8)

STAMP : 肉豆蔻酰口袋, BTK : 布鲁顿酪氨酸激酶, PI3K : 磷脂酰肌醇 3- 激酶, DNMT : DNA 甲基转移酶, HDAC : 组蛋白去乙酰化酶, IDH : 异柠檬酸脱氢酶, XPO : 核输出蛋白, PDC : 多肽偶联药物

美国批准上市的血液系统抗肿瘤新生物制品包括单克隆抗体(单抗)、抗体偶联药物(ADC)、双特异性抗体(双抗)等,其中单抗类药品最多,共14个;其次为ADC,共8个。10个单抗类药品的靶点为肿瘤细胞表面特异性白细胞分化抗原,药品可通过作用于肿瘤细胞发挥作用。2012—2021年,作用于其他靶点如 $\gamma$ 干扰素( $\gamma$ 干扰素单抗)、骨髓瘤细胞和自然杀伤(NK)细胞表面SLAMF7(SLAMF7单抗)、免疫检查点[程序性死亡受体(PD)-1单抗]等的单抗陆续获批上市,还批准了利用双特异性T细胞连接蛋白(BiTE)同时靶向B细胞和T细胞的CD3-CD19双抗上市;ADC批准数量也明显增加。对于大分子生物制品,我国尽管已有单抗、双抗、ADC上市,但目前生物制品上市新药中PD-1单抗占据主要地位,其他靶点新药仍较为少见。见表3。

表3 中美两国批准上市血液系统抗肿瘤新生物制品治疗靶点比较

药品类型	靶点	美国	中国	
单抗		14 (52)	8 (73)	
	CD20	5	2	
	CD38	2	1	
	PD-1	2	5	
	CCR4	1	—	
	CD19	1	—	
	CD52	1	—	
	$\gamma$ 干扰素	1	—	
	SLAMF7	1	—	
	抗体偶联药物		8 (29)	2 (18)
CD22		2	1	
CD30		1	1	
BCMA		1	—	
CD79		1	—	
CD33		1	—	
CD19		1	—	
CD123		1	—	
双抗		CD3-CD19	1 (4)	1 (9)
		天冬酰胺酶	3 (11)	—
干扰素	1 (4)	—		

PD-1:程序性死亡受体1, CCR4:CC趋化因子受体4, SLAMF7:信号淋巴细胞激活分子家族成员7, BCMA:B细胞成熟抗原

**上市新药适应证分析** 美国批准上市的新分子实体中,用于B细胞淋巴瘤的药品数量最多(12个),其次为骨髓增殖性肿瘤(9个)。我国批准上市的血液系统新型抗肿瘤化药用于骨髓增殖性肿瘤、B细胞淋巴瘤和浆细胞肿瘤的药品数量最多,均为6个。两国血液系统肿瘤的新分子实体与化药的用药结构较为接近,信号转导通路抑制剂主要用于骨髓增殖性肿瘤、

B细胞淋巴瘤和急性髓系白血病;表观遗传药物主要用于急性髓系白血病、骨髓增生异常综合征等髓系肿瘤及T细胞淋巴瘤,美国还批准用于浆细胞肿瘤。从蛋白水平进行调控的蛋白酶体抑制剂和核输出抑制剂目前仅局限于浆细胞肿瘤和B细胞淋巴瘤。见图1。

美国批准上市的新生物制品主要用于淋巴组织肿瘤,包括B细胞淋巴瘤、浆细胞肿瘤、霍奇金淋巴瘤、T细胞淋巴瘤等,且以单抗类药品为主。批准用于前驱淋巴性肿瘤的新生物制品较为多元,虽主要为天冬酰胺酶,但还包括ADC、双抗类等突破性和首创性新药。用于髓系肿瘤的新生物制品仅有2个,远不及淋巴组织肿瘤。我国批准上市的血液系统新型抗肿瘤生物制品主要用于淋巴组织肿瘤,未有用于髓系肿瘤的药品,且药品以单抗为主,PD-1单抗占5种,种类较单一。见图2。

尽管部分药品在我国和美国均有上市,但是适应证存在一定差异。2017—2021年我国批准上市的血液系统抗肿瘤新药中有17个药品已在美国上市,对比说明书发现6个药品(阿扎胞苷、伊沙佐米、普拉曲沙、泊马度胺、吉瑞替尼、奥加伊妥珠单抗)两国适应证相同。泽布替尼在我国批准的适应证疾病谱多于美国,4个药品(芦可替尼、伊布替尼、苯达莫司汀、贝林妥欧单抗)在美国批准的适应证疾病谱多于我国,卡非佐米在美国批准的适应证药品联合用药多于我国,5个药品(达雷妥尤单抗、维布妥昔单抗、维奈克拉、奥妥珠单抗、塞利尼索)在美国批准的适应证疾病谱和药品联合用药均多于我国。

## 讨 论

近年来,小分子化学靶向药和大分子生物药等疗效确切的抗肿瘤新药陆续上市,改变了血液系统肿瘤的治疗策略,抗肿瘤药成为目前新药研发焦点。本研究结果显示,中美两国血液系统抗肿瘤新药批准数量均有明显提升,多种药品通过加快上市注册程序获批,批准新药靶点类型增多,为临床提供多种选择。

美国FDA在创新药审评上制度较为完善,其使用多种调控途径加速药品审评审批<sup>[13,14]</sup>。我国参考国际经验,也陆续设立加快上市注册程序,覆盖从药品研发到上市后监管的全生命周期<sup>[10]</sup>。本研究发现,1997至2021年,美国FDA批准血液系统抗肿瘤新药数量呈现明显上升趋势,所批准新药全部通过孤儿药认定,大多数药品通过2~3种加快通道获批上市。2017年以来,我国批准上市血液系统新型抗肿瘤新药大多数通过加快上市注册程序获批,上市数量明显

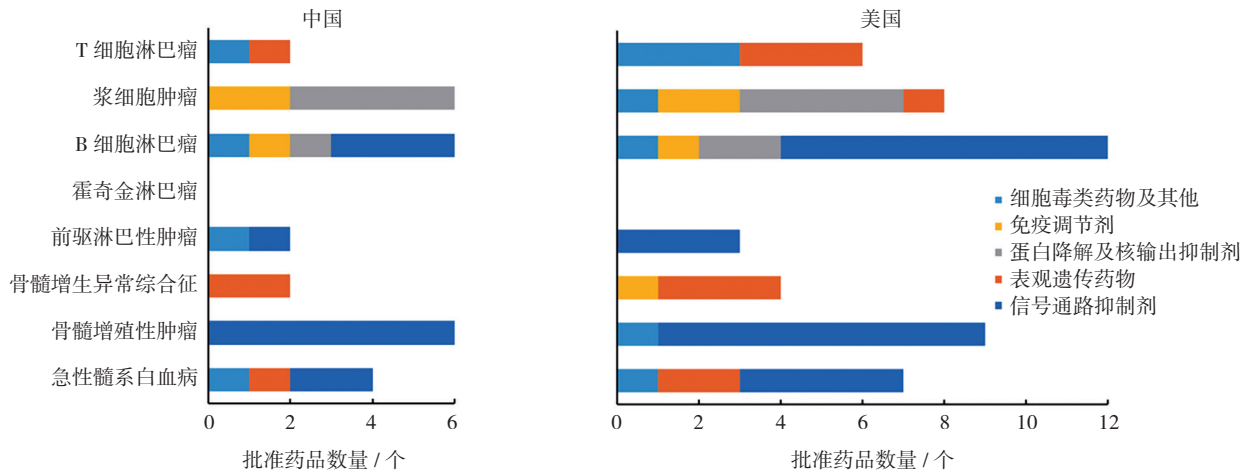


图 1 中美两国批准上市血液系统抗肿瘤新分子实体 / 化药适应证比较

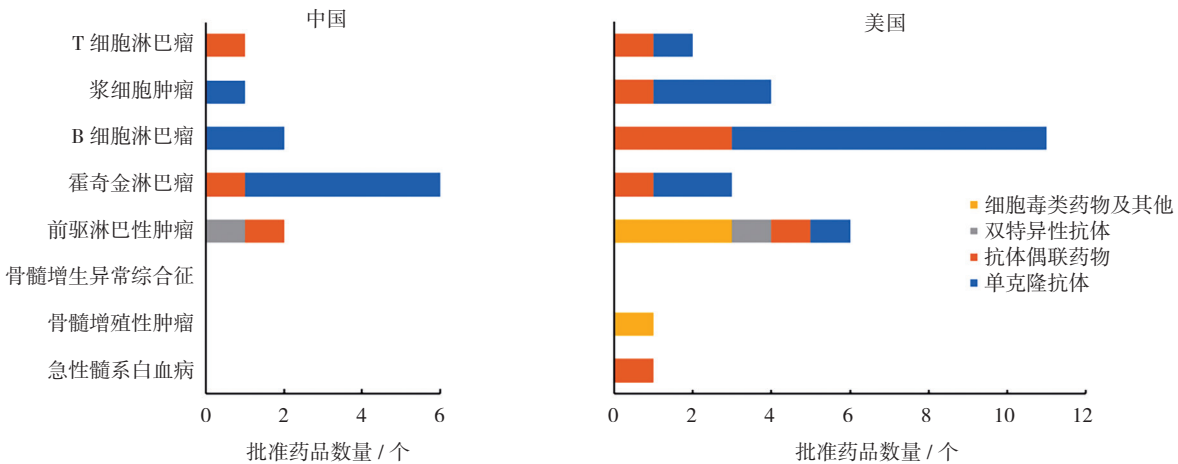


图 2 中美两国批准上市血液系统抗肿瘤新生物制品适应证比较

提升。加速药品审评审批途径在保证药品安全性和有效性的同时,有助于缩短新药上市时间,使患有严重疾病的患者尽快获得新疗法,提升了药品的可及性<sup>[15]</sup>。但也应看到,我国的血液系统抗肿瘤新药仍多为进口原研药,在审批上市的时效性方面与美国仍有一定的差距。

我国新药加快审评审批政策仍处于起步阶段,因此在推进我国新药审评审批速度的同时,应在执行过程中不断完善所存在的不足之处,主要有以下几个方面:(1)注重药品研发审评全流程管理。(2)优化审评审批流程,确保审评审批时长。(3)加强审评审批人员、制药企业、学术机构、医院、患者等利益相关方的沟通,提升新药审评的公开性和合理性。(4)健全审评审批机构的监管与服务职能,保障新药的有效性和安全性。(5)定期回顾性分析加快审评审批政策的具体执行情况,不断完善政策法规。

血液系统肿瘤是最早使用靶向药物治疗的疾病,新药极大地改善了患者预后,颠覆了多种血液系统肿瘤的传统治疗方案<sup>[16,17]</sup>。本研究结果显示,在美国和

我国批准的新分子实体 / 化药中,信号转导通路抑制剂数量最多。两国前期批准上市的信号转导通路抑制剂主要为以 BCR-ABL、JAK 等为靶点的酪氨酸激酶抑制剂,以治疗骨髓增殖性肿瘤为主。随着对多条信号转导通路研究的深入,美国上市药品的靶点涉及到如丝氨酸 / 苏氨酸激酶通路、Hedgehog 通路、凋亡通路等其他通路。BCR-ABL 酪氨酸激酶抑制剂、表观遗传药物、蛋白酶体抑制剂等较早用于血液系统肿瘤,但仍不断有新药被批准上市,通过对药品的升级、改变用药途径或选用更为精准的靶点,解决了治疗中的耐药问题,提高了患者依从性。尽管我国批准的血液系统新型抗肿瘤药数量低于美国,但从药品作用靶点来看,我国批准的血液系统新型抗肿瘤化药与美国批准的新分子实体的结构差距已逐渐缩小。

本研究结果还显示,美国批准上市的新生物制品主要以单抗、ADC 为主,药品的靶点主要为肿瘤细胞表面特异性抗原。血液系统肿瘤的肿瘤细胞呈克隆性增殖,且不同途径用药,药品均易到达肿瘤部位,而新生物制品因靶向肿瘤特异性抗原,更易发挥直接作

用。2012 年后,更多类型的靶点被用于单抗类药品<sup>[18]</sup>, ADC、双抗也成为研发热点,药品的作用机制和靶点更为多元,作用更为精准。我国批准上市的生物制品主要为单抗,且以 PD-1 单抗为主,其他靶点新药较为局限,药品上市数量、类型及自主研发能力仍有待提高。

中美两国批准的新药适用于不同类型的血液系统肿瘤,涉及的疾病较广。部分新药目前已进入一线治疗,通过单一用药、与化疗联合、多种不同靶点新药联合等方式治疗血液系统肿瘤,如在慢性髓系白血病、慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤<sup>[19]</sup>、多发性骨髓瘤<sup>[20]</sup>中,新药的出现使一线治疗中细胞毒类抗肿瘤药的使用减少,为肿瘤的“慢病化管理”提供了可能。部分新药被批准用于复发难治性患者,为患者提供了更多的治疗机会。本研究结果显示,用于淋巴系统肿瘤的新药多于髓系肿瘤,期待未来有更多的新药用于髓系肿瘤。

在肿瘤领域,我国对新药的临床需求较大。目前,我国创新药研发还主要为“fast follow”模式,可理解为快速追踪新药的模仿性创新模式,通过布局已有临床验证、风险相对较小且较为成熟的靶点,我国的制药企业迅速向创新型企业转型,但如果在这一过程中靶点扎堆,则可能面临市场的激烈争夺和价格战。为此,我国药品审评中心于 2021 年 11 月发布《以临床价值为导向的抗肿瘤药物临床研发指导原则》,提出新药研发应以为患者提供更优(更有效、更安全或更便利等)的治疗选择作为更高目标,明确指出了“对照药”是体现新药临床价值的基础,应该关注阳性对照药是否反映和代表了临床实践中目标患者的最佳治疗选择。

随着我国血液系统抗肿瘤新药审批速度的提升,我国临床指南的更新速度不断加快,并日趋与国际接轨,极大改善了临床诊疗,使患者获益。国家医保谈判大大提升了药品的可及性和可负担性。但也应当看到,我国血液系统抗肿瘤新药的获批时效与美国仍有一定差距,新药的适应证也较为单一。未来,在新药审评中,还应密切结合我国血液系统肿瘤的临床特点,加快临床急需新药的上市。另外,应重视药品适应证的拓展、联合治疗方案及个体化治疗的探索,发挥药品的最大效能。

#### [参考文献]

- [1] SOCHACKA-CWIKLA A, MACZYNSKI M, REGIEC A. FDA-approved drugs for hematological malignancies—the last decade review [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 14 (1): 87.
- [2] FDA. FDA-approved drugs [EB/OL]. (2022-11-15) [2022-11-15]. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>.
- [3] FDA. New drugs at FDA: CDER's new molecular entities and new therapeutic biological products [EB/OL]. (2022-10-05) [2022-11-15]. <https://www.fda.gov/drugs/development-approval-process-drugs/new-drugs-fda-cders-new-molecular-entities-and-new-therapeutic-biological-products>.
- [4] 国家药品监督管理局药品审评中心. 上市药品信息 [EB/OL]. (2022-11-18) [2022-11-18]. <https://www.cde.org.cn/main/xxgk/listpage/9f9c74c73e0f8f56a8bfb646055026d>.
- [5] DARROW JJ, AVORN J, KESSELHEIM AS. FDA approval and regulation of pharmaceuticals, 1983-2018 [J]. *JAMA*, 2020, 323 (2): 164-176.
- [6] MULLARD A. 2020 FDA drug approvals [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, 20 (2): 85-90.
- [7] FDA. Fast track approvals [EB/OL]. (2021-12-31) [2022-11-15]. <https://www.fda.gov/drugs/nda-and-bla-approvals/fast-track-approvals>.
- [8] FDA. Breakthrough therapy (BT) approvals [EB/OL]. (2021-12-31) [2022-11-15]. <https://www.fda.gov/drugs/nda-and-bla-approvals/breakthrough-therapy-approvals>.
- [9] FDA. Accelerated approvals [EB/OL]. (2021-12-31) [2022-11-15]. <https://www.fda.gov/drugs/nda-and-bla-approvals/accelerated-approvals>.
- [10] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于发布《突破性治疗药物审评工作程序(试行)》等三个文件的公告(2020年第82号) [EB/OL]. (2020-07-08) [2022-12-15]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/xzhgfxwj/20200708151701834.html>.
- [11] ARBER DA, ORAZI A, HASSERJIAN R, *et al.* The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia [J]. *Blood*, 2016, 127 (20): 2391-2405.
- [12] 段瑞, 张建中. WHO造血与淋巴组织肿瘤分类(2016) [J]. *诊断病理学杂志*, 2017, 24 (12): 956-958.
- [13] ATTWOOD MM, RASK-ANDERSEN M, SCHIOTH HB. Orphan drugs and their impact on pharmaceutical development [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2018, 39 (6): 525-535.
- [14] KESSELHEIM AS, DARROW JJ. FDA designations for therapeutics and their impact on drug development and regulatory review outcomes [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2015, 97 (1): 29-36.
- [15] DARROW JJ, AVORN J, KESSELHEIM AS. FDA approval and regulation of pharmaceuticals, 1983-2018 [J]. *JAMA*, 2020, 323 (2): 164-176.
- [16] HOCHHAUS A, LARSON RA, GUILHOT F, *et al.* Long-term outcomes of imatinib treatment for chronic myeloid leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376 (10): 917-927.
- [17] HUGHES TP, ROSS DM. Moving treatment-free remission into mainstream clinical practice in CML [J]. *Blood*, 2016, 128 (1):

- 17-23.
- [18] 赵秋玲, 杨琳, 谢瑞祥. 9 种获批上市的抗 PD-1/PD-L1 单抗药物的特征综述 [J]. 中国药房, 2020, 31 (18): 2294-2299.
- [19] BYRD JC, FURMAN RR, COUTRE SE, *et al.* Ibrutinib treatment for first-line and relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: final analysis of the pivotal phase Ib/II PCYC-1102 study [J]. Clin Cancer Res, 2020, 26 (15): 3918-3927.
- [20] 中国医师协会血液科医师分会, 中华医学会血液学分会. 中国多发性骨髓瘤诊治指南 (2022 年修订) [J]. 中华内科杂志, 2022, 61 (5): 480-487. Hematologists Branch of Chinese Medical Doctor Association, Hematology Branch of Chinese Medical Association. Guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma in China (2022 revision) [J]. Chin J Intern Med, 2022, 61 (5): 480-487.

[文章编号] 1007-7669 (2024) 01-0029-06

[DOI 号] 10.14109/j.cnki.xyylc.2024.01.06

## 对《药品管理法》中药饮片不符合药品标准尚不影响安全性和有效性条款的探讨

梁云<sup>1</sup>, 李鑫悦<sup>2</sup>, 罗赛男<sup>3</sup>, 蒋蓉<sup>2</sup>

(1. 广东省药品监督管理局, 广东 广州 510080; 2. 中国药科大学药品监管科学研究院, 江苏南京 211198; 3. 广东食品药品职业学院, 广东 广州 510520)

[关键词] 中药制剂; 饮片; 安全; 治疗结果; 药品管理法

[摘要] 考虑到中药饮片的特殊性,《药品管理法》第一百一十七条第二款对中药饮片不符合标准,尚不影响安全性、有效性的情形作出特殊规定。本文将针对《药品管理法》第一百一十七条第二款相关指导文件的制定情况,围绕中药饮片不符合药品标准尚不影响安全性和有效性的适用情形、风险研判及企业召回规定,结合处罚依据,分析、探讨该条款的行政处罚司法案件,以期为严格规范执法、促进执法统一提供借鉴。

[中图分类号] R951

[文献标志码] A

## Discussion on provisions of Drug Administration Law on Chinese herbal pieces not conforming to drug standards without affecting safety and effectiveness

LIANG Yun<sup>1</sup>, LI Xin-yue<sup>2</sup>, LUO Sai-nan<sup>3</sup>, JIANG Rong<sup>2</sup>

(1. Guangdong Medical Products Administration, Guangzhou GUANGDONG, 510080, China; 2. Institute of Regulatory Science, China Pharmaceutical University, Nanjing JIANGSU 211198, China; 3. Guangdong Food and Drug Vocational College, Guangzhou GUANGDONG 510520, China)

[KEY WORDS] Chinese materia medica preparation; herbal pieces for decoction; safety; treatment outcome; Drug Administration Law

[ABSTRACT] Considering the special characteristics of traditional Chinese herbal pieces, Article 117 (2) of the Drug Administration Law provides special provisions for situations where traditional Chinese herbal pieces do not meet the standards and do not yet affect the safety and efficacy. This article will focus on the development of guidance documents related to Article

[收稿日期] 2023-06-19

[接受日期] 2023-09-18

[作者简介] 梁云, 女, 博士, 主要从事医药卫生方针政策与法律法规的研究, E-mail: 20239712@qq.com