

领袖视角

NCCN临床指南:肿瘤领域生物制药企业的制胜法宝

美国国家综合癌症网络(NCCN)所提供的用药建议是公立和私营保险公司在决定新的和现有肿瘤药物报销覆盖范围时会考虑的黄金标准,对于适应症范围内的使用以及超适应症使用都是如此。在中国,肿瘤治疗市场正与国际接轨,临床指南以及医生的临床实践常常也以NCCN作为重要参考,NCCN的指导建议往往可以在药品正式获批前起到提前对临床医生进行教育的作用,为药品在中国上市后的临床使用奠定坚实的基础。

NCCN的建议用药推动了药物在更前线的治疗和其他适应症中的使用(即非主要/非注册适应症),包括超适应症使用。

对于生物制药公司而言,制定一个有力的 NCCN战略至关重要,该战略应该囊括药物生命 周期所有阶段,并涉及到众多跨职能部门,从 而最大限度地扩大肿瘤治疗的可及患者群体及 其商业影响力。考虑到NCCN指南对中国医生在 临床实践的影响力度,这一战略举措对生物制 药公司在中国市场的拓展也发挥着十分重要的 作用。

对于生物制药公司来说,肿瘤治疗是一个极具吸引力的市场。预计到2024年,全球总销售额将从2018年的约1250亿美元(约占全球市场份额的15%)增长到约2350亿美元(约占全球市场份额的20%),复合年增长率(CAGR)约为11%¹。此外,2011年至2016年期间推出的重磅药物中,约有35%-40%是肿瘤药物²,且大多数价格都很高。然而,尽管药物开发方面最近取得了长足进展,但几乎所有肿瘤类型中仍存在巨大的未满足需求,这吸引了大量的研发投资,已有数百家公司研发了数千种管线药物。这些复杂的市场动态为生物制药公司的战略规划带来了独特挑战,例如:

a. 推动或赶上快速的创新步伐(例如: 生物标志物 为基础的泛肿瘤治疗的出现)以及不断发展的治 疗模式,如靶向治疗³和分期治疗

《NCCN临床指南:肿瘤领域生物制药企业的制胜法宝作者》的作者为L.E.K.旧金山分公司合伙人兼董事总经理Jonathan Kfoury、纽约分公司合伙人兼董事总经理Robert Albarano、上海分公司副董事**Even Zeng(曾凡凡)**, 及 McGivney Global Advisors创始人兼董事总经理**William McGivney**。





领袖视角

- b. 顺利通过充满不确定性、昂贵且漫长的FDA批准 程序
- c. 在竞争日益激烈和以价值为中心的环境中获得有 利的医保支付覆盖范围
- d. 使可及患者群体最大化
- e. 在药物生命周期的各个阶段都面临激烈的竞争
- f. 计划和管理适应症扩展, 以延长治疗的生命周期
- g. 保障非FDA批准的适应症的报销(即"超适应症"或"扩展适应症",这是许多肿瘤药物获得成功的重要组成部分

这些挑战也使得医生的医疗决策更加复杂(例如,医生需要思考如何选择治疗方案并确保能被报销),对病人、厂商、政府以及私人支付者而言都是如此。例如病人需要在不同竞争药品中做出选择;厂商需要思考如何提高新疗法的可及性;医保支付者则需要决定为药品提供怎样的报销水平。

美国医疗保险和医疗补助服务中心(CMS) 认证药典的重要性

为了使上述群体的决策过程简单化,一些组织已经编撰药典,药典中包括了由专家根据药物特征相关的临床证据(例如:药理学特征、剂量、临床表现)汇编的信息,还可能包括药物的推荐用途。目前,已

经有五种药典得到了美国联邦医疗保险和医疗补助服务中心(CMS)的认证,可用于确定药物从医学角度而言适用于哪些适应症,并为保险报销决策提供支撑信息(图1)。

不管是从区域还是国家层面而言,这些药典中提出的临床使用指南或建议对政府确定保险覆盖范围和私立保险公司的报销都有着重大的影响。此外,如果药物实际所治疗的适应症超出了FDA的批准范围(超适应症用药),五种药典中只要有一个认为这种用法在医学上是可行的,那么就能够报销。鉴于药典中的建议的重要性及其对药物可及性的影响,生物制药公司必须制定周密、全面的"药典策略"。

在5个CMS认证的药典中,NCCN是唯一一个专注于肿瘤治疗的。NCCN是由28个成员机构组成的联盟,其中包括1300多名临床医生和研究人员。NCCN会根据最新的循证医学证据进行指南的更新,并且强调基于共识的管理,这些特质使其被广大医生和医保支付方视为肿瘤药物评估和使用的黄金标准。(例如,自2008年以来,美国联合健康保险就将其肿瘤覆盖范围的划分完全与NCCN的指导方针挂钩) NCCN指南涵盖了97%的影响着美国患者的肿瘤类型,药典中收录的条目超过5000个,它们的完善与发展都是基于对现有最佳临床证据全面且频繁更新的审查。NCCN在评估某种药物的第一种适应症时、生物制药公司可以对其





注释: *出售给IBM后更名为IBM Micromedex

资料来源: NCCN、CMS、AHFS、Lexology、美国医师协会、McGivney全球咨询研究与分析、IBM、L.E.K.研究与分析

重新提交数据;对于已获批的药物,公司也可以要求 提交新的数据或临床证据,证明药物在新的治疗线或 肿瘤类型中的效用。一个由多学科专家组成的小组将 根据临床证据水平(即数据的质量、数量、一致性) 对提交的数据进行评估, 然后根据以下四个类别给出 评定意见(表1)。获得一致通过的将授予1类或2A类 (最为常见),被评定为这两类的就能确保获得政府 和主要商业医保支付者的报销。相反、如果被评定为 第3类(即最低标准)则不能从大多数主要支付者获得 报销。提交数据给NCCN获得评定意见与获得FDA批准 是相互独立的、可以在FDA批准之前或者之后进行。 此外,对于大多数医保支付方而言,如果肿瘤药物被 NCCN评定为1类、2A类或2B类、其超适应症使用的情 况也可以被报销。鉴于NCCN评定意见对报销和患者用 药的重大影响, 生物制药公司必须在药物上市前后/生 命周期管理阶段就考虑到向相关机构和组织提交数据 和临床试验证据的时机及其重要性。

NCCN建议用药的商业价值

为了更好地理解申请纳入NCCN和指南对药品商业表现的影响,我们评估了两个独立的案例,这两个案例都显示出获得NCCN的建议用药会对扩大药品可及患者群体基数产生重要影响: (a)适应症扩展(获批新的肿瘤类型)和(b)治疗线前移。

a. 适应症扩展

适应症扩展是生物制药企业拓展肿瘤治疗产品生命周期常见的战略,尤其是当他们在真实世界数据或研究者发起的研究以及企业赞助的临床试验中积累越来越多的临床数据之后。我们列举了2款药物来阐释企业如何利用这一机会: (1)派姆单抗(Keytruda),和(2)维莫非尼(Zelboraf)。

- 1. 派姆单抗是一款由默沙东公司生产的轰动一时的免疫检查点抑制剂,FDA批准可将其用于14种肿瘤⁴的治疗。基于我们的分析,这款药物通过NCCN评定可用于其他10种肿瘤的治疗中,这将可能带来20%-30%的可及患者群体数量的增长(图2)。默沙东开展了超过25个临床试验⁵并公开发表多篇科研文献来证明其在FDA批准以外的适应症治疗中的效用。
- 2. FDA于2011年批准罗氏/基因泰克的维莫非尼可用于晚期黑色素瘤的适应症,在2017年批准可用于脂质肉芽肿适应症。我们的分析发现,这款药物经NCCN评定可用于其他4种肿瘤治疗中,这使得可及患者群体数量增长了200%-300%(图2)。首次获批后,厂商在2015年-2017年之间又针对维莫非尼进行了至少5个临床试验,包括一些罕见的恶性肿瘤的试验,并且在至少在4篇经同行审稿的顶级期刊文章中发表了相关结果。基于一

表1 NCCN药品及生物制剂商业保险支付范围分类

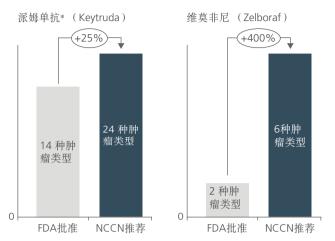
NCCN 证据分类 *	描述	药品及生物制剂分布	商业保险覆盖程度
1	基于高水平证据**, NCCN专家组一致同意	~10%	
2A	基于较低水平证据,NCCN专家组一致同意	~70%	
2B	基于较低水平证据,, NCCN专家组意见能够达成一致, 无明显分歧	~15%	
3	基于任意水平证据,NCCN专家组意见存在明显分歧	<5%	

= 被所有主要商业医疗保险覆盖

注释: *另外, NCCN也在使用优先度上有所分类: 首选干预措施、其他推荐干预措施、可在某种情况下使用; ** 高水平证据一般是指大型3期随机对昭试验

资料来源: NCCN、McGivney全球咨询研究与分析、L.E.K.研究与分析

图2 NCCN推荐用药后对可及患者群体数量的影响 (2019E)



注释: *不包括没有肿瘤特异性的微卫星高度不稳定(MSI-H)/错配修复缺陷 (dMMR) 的实体瘤类型

资料来源: NCCN、SEER、MedScape、Datamonitor、McGivney全球咨询研究与分析、L.E.K.研究与分析

项研究者发起的2期随机对照临床试验,NCCN于2017年8月评定维莫非尼用于治疗转移性结直肠癌⁶,这一试验结果发表于2017年的美国临床肿瘤学会胃肠癌研讨会上。

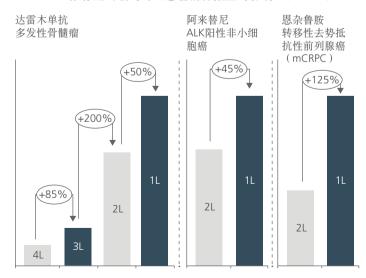
在中国,NCCN对药品适应症扩展的影响依然存在。例如细胞治疗已被NCCN建议作为一些肿瘤的后线治疗,即使在中国还未有获批产品,许多临床医生也已经据此推荐一些肿瘤病人尝试细胞治疗的临床试验;另一款轰动一时的药物Keytruda(派姆单抗)也能反映这一趋势,2018年NCCN建议派姆单抗用于PD-L1阳性或具有MSI-H/dMMR的复发或转移性宫颈癌患者的二线治疗,即便在中国该适应症至今尚未获批,但临床实践中,已有许多医生将其用于治疗晚期/复发的宫颈癌患者。这些临床用途都为药物将来在中国进行相关适应症的临床试验以及上市申请奠定了良好的数据和市场基础。

b. 治疗线前移

肿瘤生物学以及靶向治疗领域的突破性研究已 经使肿瘤治疗发生了翻天覆地的变化。包括联合治疗 在内的许多药物已经可以跨治疗线使用于不同疾病亚 型的病人群体(例如不同的分期和严重程度)。竞争 的加剧以及快速进入市场的需求导致一大部分药品在 上市初期并未能释放全部的商业潜力(缺乏针对最大规模的可及患者群体的适应症)。因此,生物制药企业日益追求将药物可使用的治疗线前移,以此延长药品的生命周期、扩大商业潜力。我们评估了获FDA批准的三种药物在获得NCCN建议将治疗线前移之后对可及患者群体数所产生的影响: (1)达雷木单抗(Darzalex), (2)阿来替(Alecensa)以及恩杂鲁胺(Xtandi)。

1. FDA最先批准达雷木单抗用于多发性骨髓瘤(图3 和图4A)的四线治疗。但是在一年内,NCCN将其评定为1类,并获得该药物用于二线治疗的建议,这使得该药物在三个月内销量增长了25%。随着临床试验结果的公布,这一药物在更前线治疗中的效果得到了证实。在获得NCCN用药建议的约6个月之后,FDA批准也该药物用于二线治疗。总的来说,强生共获得了8条NCCN的建议。其中两条还未得到FDA的批准,3条在FDA批准前获得,3条在FDA批准后获得。所有的NCCN建议都得到了临床试验结果的证实(至少来自于4个额外的3期临床试验),为药物可使用的治疗线的前移提供了支持。治疗线前移的同时也将可及患者群体的基数相比于最初上市时扩大了7-8倍(图4A)。

图3 NCCN推荐用药后对可及患者群体数量的影响 (2019E)



资料来源: NCCN、SEER、MedScape、Datamonitor、McGivney全球咨询研究与分析、L.E.K.研究与分析

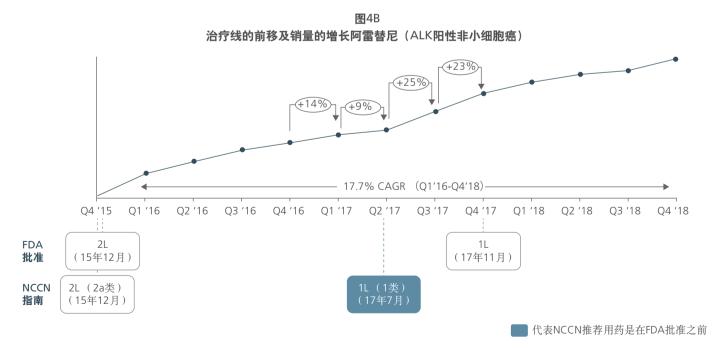
图4A 治疗线的前移及销量的增长达雷木单抗(多发性骨髓瘤)



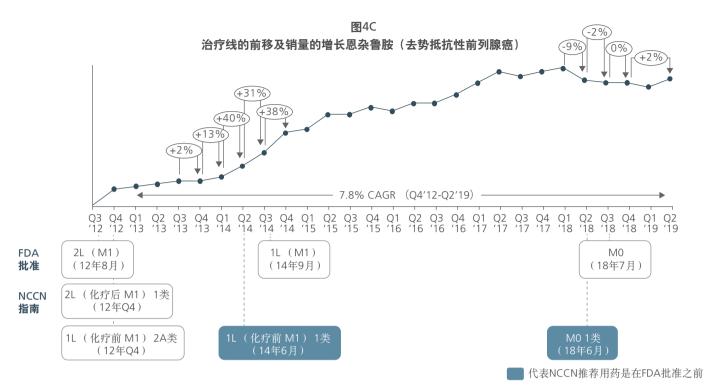
代表NCCN推荐用药是在FDA批准之前

注释: *二线与bortezomib & dexamethasone联合用药; **二线与lenalidomide和dexamethasone联合用药; ***三线与pomalidomide & dexamethasone 联合用药; ^一线与bortezomib、melphalan & prednisone联合用药; ^^针对不适合自体造血干细胞移植病人的与lenalidomide & dexamethasone联合用 于一线治疗; ^^针对不适合移植 (TI) 的病人,与bortezomib, thalidomide和dexamethasone联合用于一线治疗; ^^个针对不适合移植 (TI) 的病人,与bortezomib, thalidomide和dexamethasone联合用于一线治疗;

资料来源:公司官网、Evaluate Pharma、Symphony、NCCN、McGivney全球咨询研究与分析、L.E.K.研究与分析



资料来源:公司官网、Evaluate Pharma、Symphony、NCCN、McGivney全球咨询研究与分析、L.E.K.研究与分析



资料来源:公司官网、Evaluate Pharma、Symphony、NCCN、McGivney全球咨询研究与分析、L.E.K.研究与分析

- 2. 日健中外制药/罗氏的阿来替尼(Alecensa)最初被FDA批准用于ALK阳性的非小细胞肺癌的二线治疗。在此之后,基于3期试验的临床结果,该药物争取到了NCCN用于一线治疗的建议。被NCCN评定为1类后,该药物在接下来的一个季度中销量增长了25%,可及患者群体基数也扩大了40%-50%(图3)。在NCCN发表建议后的6个月,FDA也批准了该药物的一线使用(图4B)。中国国家药品监督管理局于2018年8月正式批准阿来替尼用于ALK阳性的局部晚期或转移性非小细胞肺癌,包括一线和二线的治疗。在2019版的中国临床肿瘤学会(CSCO)原发性肺癌诊疗指南中,阿来替尼也被作为ALK阳性患者一线治疗的优先推荐,与NCCN指南保持一致。
- 3. 辉瑞/安斯泰来的恩杂鲁胺 (Xtandi)也呈现出 类似的趋势。该药物可用于治疗转移性去势抵抗 性前列腺癌(mCRPC)。NCCN在FDA批准前就 建议可将其用于一线治疗(在化疗之前),这促 进了该药物销量的增长。值得注意的是,临床试

验结果证实,当恩杂鲁胺(Xtandi)用于一线治疗mCRPC(在化疗之前)时,病人整体的生存率也得到了改善。(图3和图4C)。2019年11月,恩杂鲁胺在中国获批,用于治疗未接受化疗的转移性去势抵抗性前列腺癌(mCRPC)成年患者的治疗,成为了mCRPC的一线治疗药物。

总结来说,NCCN关于药物治疗线前移的的建议能够使这些药物的销量得到显著地增加,更重要的一点是,NCCN的建议通常能够在FDA获批之前获得。由于中国的肿瘤临床实践紧跟国际步伐,NCCN的建议也可以成为药物在中国临床实践和上市申请的重要参考因素,对于药品在中国的适应症扩展和治疗线前移也发挥着一定的指导作用。

总结与讨论

我们的分析清晰地展示了指南、药典以及建议 用药对医保覆盖、市场准入和药物使用的重要性。因此,对于生物制药企业来说,制定一套与世界接轨的 指南和药典战略对于扩大药物的市场影响力是至关重 要的。一个强有力的指南和药典战略需要涉及药品生

临床早期 临床晚期 (接近上市) 生命周期管理 临床试验设计 (例如患者选择、生物标志物的 N/A (例如进行其他适应症的临床试验) 使用、泛肿瘤试验) 数据要求及产生 (例如试验终点数据的收集) (例如研究发表和会议) (例如真实世界证据、研究者发起的试验) N/A 适应症优先次序 (例如对平台进行技术/商业尽调) (例如商业尽职调查) 申请策略 N/A KOL参与 (例如让KOL参与临床试验)

图5 NCCN规划、定位及申请策略

注释: *与主要/注册适应症以外的其他适应症有关资料来源: McGivney全球咨询研究与分析、L.E.K.研究与分析

命周期的所有阶段(图5),且需要多个部门共同参与(例如医药事务、品牌、市场准人部门)。

基于我们的经验、创新型生物医药公司应争取做 到以下几点,才能在医保、市场准人和药物使用上获 得最大优势。首先,评估目标肿瘤领域中所需要的数 据(例如进行模拟药物分析、对标分析),将这些数 据结合到临床试验设计中,从而在NCCN的评审中获得 有利条件。其次、随着临床试验的进行、有策略地发 布最新的试验证据(例如会议报告、公开发表等), 并且在提交NCCN申请时、强调大型临床试验所证实的 终点数据和结果。再次、除了积累临床试验证据、还 要结合关键意见领袖的观点、收集他们对药物潜力的 看法, 并且进行额外的数据收集和分析, 这可以进一 步巩固公司的NCCN申请。最后,通过KOL的分析、真 实世界数据的收集以及向NCCN递交申请时研究者发起 的研究(研究者发起的研究通常在主要/注册适应症上 市之后进行),来发掘药品治疗前前移以及扩展到其 他适应症的机会。鉴于NCCN可以基于临床试验证据以 及专家观点来做出药物超适应症使用的建议, 生物制 药企业可以抓住这一重大机会来扩大自己的产品在市 场上的影响力。

总的来说,生物制药企业制定有效的指南和药 典战略是至关重要的,包括发现和收集针对不同肿 瘤种类、治疗线以及超适应症使用的数据。这可以 扩大公立和私立医疗保险对疾病的覆盖、提升药物 的可及性,并最终帮助药物在竞争日益激烈的肿瘤 市场获得市场份额的增加。同时,考虑到中国肿瘤 临床实践与美国NCCN的趋同,争取获得NCCN的 建议对于药品在中国市场的发展也同样重要。一方 面,NCCN对中国医生的影响可以在药品上市前建立 良好的用药意识和市场基础,NCCN用药建议也成为 了中国医生超适应症使用药品的重要参考标准;另 一方面,NCCN对于治疗线前移的建议不仅能够推进 药物在FDA的获批进展,也对药物在中国市场占领 治疗前线奠定了基础。

低

尾注

- ¹ EvaluatePharma World Preview 2019 report
- ² L.E.K. Launch Monitor
- 3 L.E.K. 生物标志物数据库
- ⁴不包括没有肿瘤特异性的微卫星高度不稳定(MSI-H)/错配修复缺陷(dMMR)的实体瘤类型
- 52014年及以后发起
- ⁶与cetuximab 及irinotecan 一起被指南建议作为一种治疗方案用于已接受过其他治疗的BRAF阳性转移性结直肠癌患者

关干作者



Jonathan Kfoury是L.E.K.旧金山分公司的合伙人兼董事总经理,他还是L.E.K.西海岸生命科学团队的高级领导者。Jonathan自2006年加入L.E.K.以来一直致力于为生物制药以及医疗技术领域的客户在增长策略制定、管线/商业规划等方面提供支持。在加入L.E.K.之

前,他曾于多家生物技术以及特色生物制药企业担任研发以 及战略规划相关的重要职位。



学位。

曾凡凡(Evan Zeng)先生是L.E.K.上海分公司副董事。曾先生在生命科学领域拥有逾十年的丰富的战略咨询与行业经验,致力于为中国和全球客户提供医药、医疗技术、医疗保健等领域的战略咨询服务。曾凡凡先生拥有美国凯洛格商学院MBA学位以及斯坦福大学理学硕士



Rob Albarano是L.E.K.纽约分公司的合伙人兼董事总经理,他专注于生物制药和生命科学业务,致力于为制药以及其他广泛医疗行业的客户在增长策略、定价、市场准入、临床试验设计以及特许经营机会等关键问题上提供咨询服务。



William McGivney是McGivney Global Advisors的创始人兼董事总经理。他曾担任美国国家综合癌症网络(NCCN)的CEO长达15年,他在任职期间根据NCCN指南建立了NCCN药物和生物制剂药典,并将NCCN的足迹带到全球。

关干L.E.K.咨询

L.E.K.是全球领先的战略咨询公司,致力于运用深厚的行业经验和缜密的分析协助商业领袖作出更具实效的决策、持续提升业绩并创造更大的股东价值。我们为众多行业领先的企业提供战略咨询服务---包括大型跨国企业、政府机构、私募股权基金以及新兴的创业企业等。L.E.K.创立于1983年,目前共拥有1,600多名专业咨询顾问,遍布美洲、亚太地区以及欧洲。L.E.K.于1998年进入中国开展业务,专注于为客户提供深入的市场洞见及有效的战略工具,帮助他们在中国复杂的商业环境中增加收益,取得成功。

欲了解更多详情,请访问www.lek.com。

L.E.K.上海分公司

中国上海市南京西路1168号

中信泰富广场34楼

邮编: 200041

电话: 86.21.6122.3900 传真: 86.21.6122.3988 电邮: lekchina@lek.com

L.E.K. Consulting是L.E.K. Consulting LLC的注册商标。本文档中提及的所有其他产品和品牌均为其各自所有者的财产。 © 2020 L.E.K. Consulting Limited



