

• 医院药学 •

2011—2016年成都地区21家医院抗肿瘤靶向药物使用情况分析

孙嘉婧, 郑咏池, 李小梅, 赵雪丽

都江堰市人民医院, 四川 都江堰 611830

摘要: 目的 了解2011—2016年成都地区21家医院抗肿瘤靶向药物的使用情况及变化趋势, 为临床合理用药提供参考。方法 对成都地区21家医院2011—2016年抗肿瘤靶向药物的销售金额、用药频度(DDDs)、日均费用(DDC)进行分析。结果 2011—2016年成都地区21家医院抗肿瘤靶向药物的使用金额波动较大, 2013年使用金额最大, 2015年降至最低; 曲妥珠单抗、吉非替尼和索拉菲尼的使用金额大幅降低, 伊马替尼的使用金额呈不断增加趋势。曲妥珠单抗、吉非替尼和厄洛替尼的DDDs大幅降低, 伊马替尼的DDDs急剧增加。抗肿瘤靶向药物的DDC整体波动较小, 美妥昔单抗的DDC最高, 其次为西妥昔单抗。结论 成都地区21家医院抗肿瘤靶向药物的使用合理, 符合安全、有效、经济、方便原则。

关键词: 抗肿瘤靶向药物; 使用金额; 用药频度; 日均费用

中图分类号: R979.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2018)06-1518-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.06.051

Analysis on utilization of anti-tumor targeted drugs in 21 hospitals in Chengdu area from 2011 to 2016

SUN Jia-jing, ZHENG Yong-chi, LI Xiao-mei, ZHAO Xue-li

Dujiangyan People's Hospital, Dujiangyan 611830, China

Abstract: Objective To investigate the utilization and trend of anti-tumor targeted drugs in 21 hospitals in Chengdu area from 2011 to 2016, and to provide a reference for clinical drug use. **Methods** Consumption sums, defined daily dose (DDDs), and average daily cost (DDC) of anti-tumor targeted drugs in 21 hospitals in Chengdu area from 2011 to 2016 were comprehensively analyzed. **Results** Consumption sums of anti-tumor targeted drugs had larger fluctuation in 21 hospitals in Chengdu area from 2011 to 2016. Consumption sums in 2013 were the largest, while those in 2015 decreased to the lowest. Consumption sums of trastuzumab, gefitinib, and sorafenib were sharply decreased, while consumption sum of imatinib had an increasing trend. DDDs of trastuzumab, gefitinib, and erlotinib were sharply decreased, while DDDs of imatinib were sharply increased. DDC of anti-tumor targeted drugs had less fluctuation on the whole. DDC of metuximab was the biggest, and then was cetuximab. **Conclusion** The utilization of anti-tumor targeted drugs in 21 hospitals in Chengdu area is reasonable, according with the principle of safety, effectiveness, economy and convenience.

Key words: anti-tumor targeted drugs; consumption sum; defined daily dose; average daily cost

恶性肿瘤严重危害人们的健康, 近年来其发病率和病死率持续增长。据《2015 中国肿瘤登记年报》记录, 中国每分钟就有 6 人被诊断为恶性肿瘤, 有 5 人死于癌症。肿瘤的治疗主要是手术、放疗和药物治疗 3 种, 长期以来的细胞毒性化疗药物占据主导地位, 其特异性较低, 取得疗效的同时给患者带来

了如骨髓抑制等巨大的毒副作用。随着分子生物学和基因组学的发展, 人们能够鉴定出肿瘤细胞中突变表达的蛋白, 基于抑制剂可精确打击肿瘤细胞而正常细胞不受影响的设想, 越来越多的靶向药物问世。靶向药物根据其靶标可分为分子靶向、细胞靶向、血管靶向以及免疫靶向等, 也可根据其来源、

收稿日期: 2018-02-12

作者简介: 孙嘉婧, 女, 研究方向为临床药学。E-mail: 178804608@qq.com

作用机制等分为小分子靶向和抗体靶向两大类。本团队的前期研究已对成都地区 21 家医院的所有抗肿瘤药物^[1]、抗肿瘤铂类药物^[2]进行了统计分析,本文对 2011—2016 年抗肿瘤靶向药物的使用情况进行统计分析,了解这类药物的临床应用变化趋势,以期临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

成都地区 21 家医院 2011—2016 年抗肿瘤靶向药物的使用数据来自长江流域医院用药信息网。以四川大学华西医院为代表的三级医院 8 家,以浦江县人民医院为代表的二级医院 13 家。

1.2 方法

运用 Excel 软件对 2011—2016 年成都地区 21 家医院的抗肿瘤靶向药物消耗数据进行统计,以用药金额、用药频度(DDDs)、日均费用(DDC)等指标分析评价抗肿瘤靶向药物的使用情况。

本研究涉及的药物中单克隆抗体和硼替佐米为注射剂,其余的均为口服剂型。本研究涉及的分子靶向药物有曲妥珠单抗、西妥昔单抗、伊马替尼、吉非替尼、厄洛替尼、尼洛替尼、阿帕替尼、达沙替尼;细胞靶向药物有硼替佐米;血管靶向药物有贝伐珠单抗、索拉非尼、舒尼替尼;免疫靶向药物有利妥昔单抗;其他为美妥昔单抗。

DDD 值是指为达到主要治疗目的用于成人的平均日剂量,抗肿瘤药物通常以体表面积或千克体质量按疗程使用,故本文以《中华人民共和国药典·临床用药须知》(2010 年版)^[3]、《新编药理学》(第 17 版)^[4]及《药物临床信息参考》(2004 年版)^[5]确定的一个疗程使用总量除以时间,求得 DDD 值,即 $DDD = \text{一个疗程的总用量 (mg)} / \text{疗程天数}$ (成人按 60 kg 体质量计算,体表面积为 1.7 m²);未收录的以药品说明书规定的日剂量为准。同一药物不同剂型因 DDD 值不同,需分别计算 DDDs 后,所得 DDDs 相加,即为该药的总 DDDs^[6]。

$DDD_s = \text{该药的年销售总量} / \text{该药的 DDD}$

$DDC = \text{该药年销售总金额} / \text{该药的 DDDs}$

2 结果

2.1 抗肿瘤靶向药物的总使用金额

2011—2016 年成都地区 21 家医院抗肿瘤药物的使用金额总体呈上升趋势,而靶向药物的使用金额波动较大,2013 年使用金额最大,2015 年降至最低。抗肿瘤靶向药物的使用金额见表 1。

表 1 2011—2016 年抗肿瘤靶向药物的总使用金额

Table 1 Total consumption sum of anti-tumor targeted drugs from 2011 to 2016

时间	抗肿瘤药物/万元	靶向药物/万元	占比/%
2011 年	44 251.51	6 814.41	15.54
2012 年	52 401.02	9 521.99	18.18
2013 年	67 884.03	14 578.26	21.56
2014 年	69 401.60	9 912.37	14.42
2015 年	61 857.41	5 388.66	8.83
2016 年	69 001.25	6 756.66	9.79

2.2 具体抗肿瘤靶向药物的使用金额

2011—2016 年,成都地区 21 家医院每年都用到的抗肿瘤靶向药物有曲妥珠单抗、西妥昔单抗、美妥昔单抗、伊马替尼、吉非替尼、厄洛替尼、索拉非尼以及硼替佐米,其中硼替佐米的使用金额最低为 385.80 万元。曲妥珠单抗、吉非替尼和索拉非尼的使用金额大幅降低,其构成比均从 2011 年的 10%以上降低到 2016 年的小于 1%;伊马替尼的使用金额呈不断增加趋势,其构成比从 2011 年 12.71% 升高至 2016 年的 77.86%,见表 2。

2.3 具体抗肿瘤靶向药物的 DDDs 及构成比

2013 年抗肿瘤靶向药物的 DDDs 达到最高,2015 年最低。2011—2016 年,曲妥珠单抗、吉非替尼和厄洛替尼的 DDDs 大幅降低,其中吉非替尼和厄洛替尼 DDDs 的构成比均从 2011 年的 30%以上降低到 2016 年的 1%左右;伊马替尼的 DDDs 急剧增加,其构成比从 2011 年的 8.35%升高至 2016 年的 84.01%,见表 3。

2.4 具体抗肿瘤靶向药物的 DDC

2011—2016 年,抗肿瘤靶向药物的 DDC 整体波动较小,美妥昔单抗的 DDC 最高,其次为西妥昔单抗。2015 年开始使用的达沙替尼的 DDC 最低。伊马替尼自 2013 起,DDC 呈下降趋势,可能与医保目录的调整有关。厄洛替尼的 DDC 在 2011—2013 年呈上升趋势,2013 后较平稳。见表 4。

3 讨论

3.1 抗肿瘤靶向药物的使用金额

2011—2016 年成都地区 21 家医院抗肿瘤药物的使用金额总体呈上升趋势,而靶向药物的使用金额波动较大。2013—2015 年,抗肿瘤靶向药物的使用金额呈逐年下降趋势,这可能与国家发展和改革委员会对部分抗肿瘤药物最高零售价的调整以及药

表2 2011—2016年具体抗肿瘤靶向药物的使用金额及构成比

Table 2 Consumption sums and ratios of specific anti-tumor targeted drugs from 2011 to 2016

药品名称	2011年		2012年		2013年		2014年		2015年		2016年	
	金额/万元	构成比/%	金额/万元	构成比/%	金额/万元	构成比/%	金额/万元	构成比/%	金额/万元	构成比/%	金额/万元	构成比/%
曲妥珠单抗	1 080.47	15.71	1 548.86	16.26	1 494.36	10.21	1 010.35	10.10	19.57	0.36	36.96	0.55
贝伐珠单抗			27.58	0.29	1 093.65	7.47	766.42	7.66	163.58	2.99	329.85	4.88
西妥昔单抗	1 088.07	15.82	815.23	8.56	1 512.21	10.33	1 462.62	14.62	545.00	9.98	21.18	0.31
利妥昔单抗			1 557.55	16.35	1 794.65	12.26						
美妥昔单抗	191.30	2.78	174.67	1.83	180.21	1.23	121.99	1.22	74.86	1.37	83.17	1.23
伊马替尼	874.13	12.71	1 179.76	12.38	3 006.95	20.54	2 455.22	24.53	3 932.21	71.99	5 260.62	77.86
吉非替尼	1 877.42	27.30	2 289.99	24.04	2 481.35	16.95	1 832.65	18.31	240.51	4.40	15.21	0.23
厄洛替尼	480.49	6.99	553.64	5.81	697.68	4.77	592.64	5.92	72.52	1.33	100.61	1.49
索拉非尼	697.50	10.14	958.50	10.06	1 145.32	7.82	810.00	8.09	53.95	0.99	9.81	0.15
舒尼替尼	525.03	7.63	413.73	4.34	604.85	4.13	383.37	3.83				
埃克替尼			2.48	0.03	567.03	3.87	477.11	4.77	123.69	2.26		
尼洛替尼									83.99	1.54	402.64	5.96
阿帕替尼									18.07	0.33	44.10	0.65
达沙替尼									60.71	1.11	361.54	5.35
硼替佐米	62.34	0.91	5.05	0.05	59.38	0.41	94.76	0.95	73.28	1.34	90.97	1.35
合计	6 876.76	100.00	9 527.03	100.00	14 637.65	100.00	10 007.13	100	5 461.94	100.00	6 756.66	100.00

表3 2011—2016年具体抗肿瘤靶向药物的DDDs及构成比

Table 3 DDDs and ratios of anti-tumor specific targeted drugs from 2011 to 2016

药品名称	2011年		2012年		2013年		2014年		2015年		2016年	
	DDDs	构成比/%	DDDs	构成比/%	DDDs	构成比/%	DDDs	构成比/%	DDDs	构成比/%	DDDs	构成比/%
曲妥珠单抗	12 705	11.37	18 249	14.02	17 787	9.87	12 474	9.41	231	0.28	436	0.29
贝伐珠单抗			261	0.20	10 444	5.80	7 331	5.53	1 461	1.78	2 949	1.98
西妥昔单抗	4198	3.76	3 233	2.48	5 990	3.33	5 672	4.28	2 026	2.47	76	0.05
利妥昔单抗			14 916	11.46	17 264	9.58						
美妥昔单抗	69	0.06	63	0.05	65	0.04	44	0.03	27	0.03	30	0.02
伊马替尼	9 324	8.35	12 576	9.67	32 304	17.93	33 708	25.43	64 265	78.44	125 006	84.01
吉非替尼	41 050	36.75	50 020	38.42	54 100	30.03	39 930	30.13	5 120	6.25	360	0.24
厄洛替尼	34 420	30.81	20 533	15.77	12 586	6.99	10 626	8.02	1 218	1.49	1 876	1.26
索拉非尼	4 650	4.16	6 390	4.91	7 635	4.24	5 400	4.07	330	0.40	60	0.04
舒尼替尼	4 904	4.39	3 864	2.97	5 649	3.14	3 581	2.70				
埃克替尼			70	0.05	15 939	8.85	13 139	9.91	3 038	3.71		
尼洛替尼									690	0.84	3 750	2.52
阿帕替尼									247	0.30	603	0.41
达沙替尼									2 796	3.41	13 056	8.77
硼替佐米	392	0.35	33	0.03	391	0.22	624	0.47	482	0.59	599	0.40
合计	111 712	100.00	130 209	100.00	180 155	100.00	132 529	100.00	81 930	100.00	148 801	100.00

表 4 2011—2016 年具体抗肿瘤靶向药物的 DDC
Table 4 DDC of specific anti-tumor targeted drugs from 2011 to 2016

药品名称	DDC					
	2011 年	2012 年	2013 年	2014 年	2015 年	2016 年
曲妥珠单抗	850.43	848.74	840.14	809.96	847.08	847.09
贝伐珠单抗		1 055.27	1 047.16	1 045.41	1 119.88	
西妥昔单抗	2 591.66	2 521.45	2 524.40	2 578.45	2 690.17	2 795.43
利妥昔单抗		1 044.23	1 039.51			
美妥昔单抗	27 724.90	27 724.90	27 724.90	27 724.91	27 724.90	27 724.90
伊马替尼	937.50	938.10	930.83	728.38	611.88	420.83
吉非替尼	457.35	457.81	458.66	458.97	469.75	422.45
厄洛替尼	139.60	269.64	554.33	557.72	595.39	536.28
索拉非尼	1 500.00	1 500.00	1 500.09	1 500.01	1 634.99	1 634.99
舒尼替尼	1 070.72	1 070.72	1 070.72	1 070.72		
埃克替尼		353.88	355.75	363.12	407.14	
尼洛替尼					1 217.24	1 073.70
阿帕替尼					731.34	731.34
达沙替尼					217.15	276.91
硼替佐米	1 590.55	1 519.54	1 519.64	1 519.63	1 519.64	1 519.64

品零加成机制的全面铺开有关。

2011—2016 年,抗肿瘤靶向药物的使用金额以伊马替尼最高,其次为西妥昔单抗。甲磺酸伊马替尼是第 1 代酪氨酸激酶抑制剂,自其问世,慢性髓性白血病(CML)患者的生存时间和生活质量得到极大改善。很多指南推荐将其作为 CML 慢性期的一线治疗药物,研究结果显示接受瑞士诺华公司生产的甲磺酸伊马替尼治疗 CML 慢性期的患者,在只考虑 CML 相关死亡的前提下,其 8 年生存率达 93%^[7-8]。2013 年 6 月,中国的甲磺酸伊马替尼仿制药伊马替尼及胶囊可正式由国家食品药品监督管理总局批准上市,有研究报道其疗效与甲磺酸伊马替尼相似,不良反应更小^[9],预期将会减轻患者的经济负担;西妥昔单抗通过与表皮生长因子受体(EGFR)竞争性地结合 EGFR 胞外配体,阻止 EGFR 发生自身磷酸化,起到抑制肿瘤细胞的增殖的作用。说明书适应症为单用或与伊立替康联用于 EGFR 过度表达的,对伊立替康为基础的化疗方案耐药的转移性直肠癌的治疗,而临床中在胃癌、非小细胞肺癌、鼻咽癌、食管癌方面都有应用^[10-13]。2011—2016 年每年都有使用的硼替佐米,其使用金额最低。硼替佐米为小分子蛋白酶抑制剂,说明书仅批准其用于多发性骨髓瘤,且要求已至少接受过两种治疗方

式的患者,根据中国肿瘤登记年报,多发性骨髓瘤的发病率较低,而硼替佐米在临床实际应用中超说明书现象也不多,因此硼替佐米的使用金额较低。

3.2 抗肿瘤靶向药物的 DDDs 及构成比

伊马替尼的 DDDs 急剧增加,其构成比从 2011 年的 8.35%升高至 2016 年的 84.01%,随着中国伊马替尼的上市和白血病患者增多,伊马替尼的使用频度还将进一步攀升;DDD 仅次于伊马替尼的吉非替尼于 2003 年由 FDA 批准上市,通过与底物竞争三磷酸腺苷(ATP),抑制酪氨酸激酶的自身磷酸化,从而阻断肿瘤细胞增殖。主要用于常规化疗药物失败后的晚期(IIIB 期)或转移性非小细胞肺癌的治疗^[14-15]。2011—2016 年,每年都使用到的美妥昔单抗在所涉及的抗肿瘤靶向药物中 DDDs 最低,碘^[131]I 美妥昔单抗注射液主要用于不能手术切除或术后复发的原发性肝癌,以及不适合做动脉导管化学栓塞(TACE)或经 TACE 治疗无效和复发的晚期肝癌患者,其使用较局限,且价格昂贵,因此临床使用较少,医生及患者的选择倾向小。

3.3 具体抗肿瘤靶向药物的 DDC

美妥昔单抗的 DDC 最高,表明其价格最为昂贵,这也是限制其临床使用的原因之一。2015 年开始使用的达沙替尼的 DDC 最低,达沙替尼为第 2

代酪氨酸激酶抑制剂,它于2006年由FDA批准上市,主要用于既往治疗失败或不耐受的成人CML,还可以用于对既往治疗药物耐药或无法耐受的Ph阳性的急性淋巴细胞白血病患者,能明显延长伊马替尼耐药或不耐受的CML患者的无疾病进展生存期(PFS)^[16]。研究显示达沙替尼疗效超过高剂量的伊马替尼,且未发现耐药^[17]。但其不良反应如发热、胸膜积液、中性粒细胞减少等不容忽视,2011年10月FDA还警示其可能引起肺动脉高压,因此达沙替尼的不良反应可能是限制其使用的原因之一。厄洛替尼在2011—2013年的DDC呈上升趋势,2013后较平稳。厄洛替尼治疗非小细胞肺癌脑转移患者的不良反应超过吉非替尼,且自2013年起,厄洛替尼的日均价格超过吉非替尼,因此厄洛替尼的使用频度较吉非替尼低很多。

成都市恶性肿瘤死因排名前5位的分别为肺癌、肝癌、胃癌、食管癌和肠癌,前5位的死亡率占恶性肿瘤总死亡率的72.7%^[18]。成都地区21家医院使用金额前3位分别为伊马替尼、西妥昔单抗、曲妥单抗,使用频度前3位分别为伊马替尼、吉非替尼、厄洛替尼。总体来看,抗肿瘤靶向药物的使用金额和DDDs变化趋势基本符合成都地区的发病情况及地区医保政策,靶向药物治疗恶性肿瘤效果明显,其价格大多昂贵,作为肿瘤精准治疗的主要武器,靶向药物的发展前景巨大,靶向药物的合理使用将使越来越多的肿瘤患者收益。

参考文献

- [1] 李小梅,郑咏池. 2010—2014年成都地区21家医院抗肿瘤药物使用情况分析[J]. 中国医院药学杂志, 2016, 36(15): 1319-1321.
- [2] 周明勇,郑咏池. 2011年—2014年成都地区21家医院铂类抗肿瘤药物使用情况分析[J]. 华西医学, 2017, 32(8): 1247-1250.
- [3] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典·临床用药须知[M]. 北京: 化学工业出版社, 2011: 603-755.
- [4] 陈新谦,金有豫,汤光. 新编药理学[M]. 第17版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 721-722.
- [5] 张象麟,武志昂,张志军,等. 药物临床信息参考[M]. 成都: 四川科学技术出版社, 2004: 472-665.
- [6] 邹豪,邵元福,朱才娟,等. 医院药品DDD数排序分析的原理及利用[J]. 中国药房, 1996, 7(5): 215-217.
- [7] Hughes T P, Hochhaus A, Branford S, *et al.* Long-term prognostic significance of early molecular response to imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia: an analysis from the International Randomized Study of Interferon and STI571(IRIS) [J]. *Blood*, 2010, 116(19): 3758-3765.
- [8] Milojkovic D, Apperley J. Mechanisms of resistance to imatinib and second-generation tyrosine inhibitors in chronic myeloid leukemia [J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(24): 7519-7527.
- [9] 张江召,赵哲,黎维明,等. 国产伊马替尼与原研伊马替尼治疗初诊慢性髓性白血病慢性期的临床疗效及用药安全性对比分析[J]. 临床血液学杂志, 2017, 30(7): 527-530.
- [10] 孟威. 西妥昔单抗联合5-氟尿嘧啶和伊立替康治疗HER2阳性晚期胃癌的临床研究[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2015, 23(10): 731-735.
- [11] 肖悦,任春丽,缪李丽. 西妥昔单抗辅助化疗治疗进展期非小细胞肺癌效率和安全性的Meta分析[J]. 中国药房, 2015, 26(27): 3812-3814.
- [12] 顾佳佳,尹丽,吴婧,等. 西妥昔单抗体外协同增加顺铂对人鼻咽癌细胞株的抗肿瘤作用[J]. 中国肿瘤, 2016, 25(4): 303-306.
- [13] 鲁志刚. 西妥昔单抗在中晚期食管癌化疗中的辅助作用研究[J]. 广西医学, 2017, 39(7): 1015-1017.
- [14] Maemondo M, Minegishi Y, Inoue A, *et al.* First-line gefitinib in patients aged 75 or older with advanced non-small cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations: NEJ 003 study [J]. *J Thoracic Oncol*, 2012, 7(9): 1417-1422.
- [15] Oizumi S, Kobayashi K, Inoue A, *et al.* Quality of life with gefitinib in patients with EGFR-mutated non-small cell lung cancer: quality of life analysis of North East Japan study group 002 trial [J]. *Oncologist*, 2012, 17(6): 863-870.
- [16] Rosti G, Castagnetti F, Gugliotta G, *et al.* Dasatinib and nilotinib in imatinib-resistant philadelphia-positive chronic myelogenous leukemia: a 'head-to-head comparison' [J]. *Leuk Lymphoma*, 2010, 51(4): 583-591.
- [17] 朱雨,潘良琴,钱思轩,等. 达沙替尼治疗伊马替尼耐药的BCR/ABL阳性白血病的临床研究[J]. 中国实验血液学杂志, 2013, 21(3): 581-586.
- [18] 王亮,夏劲节,何燕,等. 2011—2015年成都市恶性肿瘤死亡流行特征及变化趋势分析[J]. 中华疾病控制杂志, 2017, 21(5): 531-533.