

## 2017—2019年苏州九龙医院抗肿瘤靶向药物使用情况分析

石柳柳, 朱芹汶, 鲁继光, 刘鑫炎

上海交通大学医学院附属苏州九龙医院, 江苏 苏州 215021

**摘要:**目的 统计上海交通大学医学院附属苏州九龙医院(简称苏州九龙医院)近3年抗肿瘤靶向药物的使用情况,分析用药趋势,为抗肿瘤靶向药物的合理使用提供参考。**方法** 采用限定日剂量(DDD),对2017—2019年苏州九龙医院抗肿瘤靶向药物的品种、规格、销售数量、销售金额、用药频度(DDDs)、日均费用(DDC)和排序比(B/A)等进行统计分析。**结果** 苏州九龙医院近3年抗肿瘤靶向药物使用数量和使用金额逐年增长,奥希替尼在所有抗肿瘤靶向药物中增长最为迅速,DDDs已升至第一位。大分子抗体药物增速较快,DDC也普遍偏高,销售金额将赶超小分子激酶抑制剂。埃克替尼的B/A连续3年 $\geq 2.00$ ,利妥昔单抗的B/A综合最低。**结论** 随着医疗政策的倾斜、药品降价,抗肿瘤靶向药物将使更多的患者获益。

**关键词:** 抗肿瘤靶向药物; 用药频度; 日均费用; 排序比; 奥希替尼; 埃克替尼

**中图分类号:** R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2020)09-1909-05

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.09.038

## Analysis on use of anti-tumor targeted drugs of Suzhou Kowloon Hospital from 2017 to 2019

SHI Liu-liu, ZHU Qin-wen, LU Ji-guang, LIU Xin-yan

Suzhou Kowloon Hospital Affiliated to School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Suzhou 215021, China

**Abstract: Objective** To count the use of anti-tumor targeted drugs in Suzhou Kowloon Hospital in recent 3 years, analyze the trend of drug use, and provide reference for the rational use of anti-tumor targeted drugs. **Methods** The variety, specification, quantity of sales, amount of sales, frequency of drug use (DDDs), defined daily cost (DDC), and drug sequence ratio (B/A) of anti-tumor targeted drugs of Suzhou Kowloon Hospital from 2017—2019 were analyzed by defined daily dose(DDD). **Results** In recent 3 years, the quantity and amount of anti-tumor targeted drugs increased year by year. Osimertinib was the fastest growing of all anti-tumor targeted drugs, and DDDs had risen to the first place. The growth rate of macromolecular antibody drugs was fast, and DDC was generally on the high side. The sales amount will catch up with and surpass that of small molecule kinase inhibitors. While B/A of Icotinib was  $\geq 2.00$  for 3 consecutive years, B/A of rituximab was the lowest. **Conclusion** With the inclination of medical policy and drug price reduction, more and more patients will benefit from anti-tumor targeted drugs.

**Key words:** anti-tumor targeted drugs; defined daily dose; defined daily cost; drug sequence ratio; osimertinib; icotinib

自1997年第1个抗肿瘤靶向药物利妥昔单抗经FDA批准上市以来,抗肿瘤治疗从传统的手术、化疗进入到了靶向治疗的新时代<sup>[1]</sup>。靶向药物在细胞分子水平上,以已经明确的致癌位点为靶点进行特异性地结合而发挥治疗作用,具有靶位精准、疗效确切、不良反应小等特点,目前已广泛应用于非小细胞肺癌(NSCLC)、结直肠癌、乳腺癌等多种肿瘤疾病的治疗。上海交通大学医学院附属苏州九龙医院(简称苏州九龙医院)是由香港九龙集团

投资兴建,与上海交通大学医学院合作管理的三级甲等综合医院。该院肿瘤科是市级临床重点专科,具备国家药理临床试验肿瘤专业研究资质,临床用药具有一定的地区代表性。本研究旨在对苏州九龙医院2017—2019年抗肿瘤靶向药物的使用情况进行分析,以为抗肿瘤靶向药物的合理使用提供参考。

### 1 资料与方法

数据采集于苏州九龙医院医院信息系统(HIS),

收稿日期: 2020-03-22

作者简介: 石柳柳,男,硕士,主管药师,研究方向为医院药学和临床药学。E-mail: 552444383@qq.com

利用 Excel 表统计分析该院 2017—2019 年抗肿瘤靶向药物的使用品种、使用规格、销售数量、销售金额、用药频度 (DDD<sub>s</sub>)、日均费用 (DDC) 和排序比 (B/A) 等指标。限定日剂量 (DDD) 值参照药品说明书、《中国药典临床用药须知》<sup>[2]</sup>、《新编药理学》<sup>[3]</sup> 等综合确定。DDD<sub>s</sub> = 药品年消耗量 / DDD, 其定义为以 DDD 为单位的某个药品消耗量, DDD<sub>s</sub> 越大, 临床使用频度越高。DDC = 药品年消耗金额 / DDD<sub>s</sub> 值, 其代表药物的价格水平, DDC 越大, 日均费用越高。B/A = 销售金额排序 (B) / DDD<sub>s</sub> 排序 (A), 该值反映销售金额与药品消耗是否同步, ≥1 表明同步性良好, 药品价格低、利用度高; <1 表明患者用药费用高。

## 2 结果

### 2.1 抗肿瘤药物分类及销售金额占比

抗肿瘤靶向药物一般可分为大分子抗体药物和

小分子激酶抑制剂<sup>[4]</sup>, 前者作用机制主要表现在阻止信号分子和受体的结合, 包括贝伐珠单抗、西妥昔单抗、帕妥珠单抗、曲妥珠单抗、利妥昔单抗等; 后者作用机制主要表现在抑制激酶的催化过程, 包括伊马替尼、埃克替尼、奥希替尼、厄洛替尼、吉非替尼等。苏州九龙医院 2017—2019 年抗肿瘤药物销售总额分别为 1 609、1 912、2 303 万元, 其中, 抗肿瘤靶向药物销售金额构成比分别为 26.1%、24.1%、35.8%。见表 1。

### 2.2 抗肿瘤靶向药物销售金额与排序

2017—2019 年, 大分子抗体类药物和小分子激酶抑制剂类药物均呈增长趋势, 且大分子抗体类药物增长更为快速, 2017—2019 年两者销售金额比值分别为 0.76 : 1、0.62 : 1、0.97 : 1。年销售金额突破 100 万元的有奥希替尼、贝伐珠单抗, 见表 2。

表 1 2017—2019 年抗肿瘤药物的销售金额及构成比

Table 1 Sales amount and composition ratio of anti-tumor drugs from 2017 to 2019

药物分类	2017年		2018年		2019年	
	金额/万元	构成比/%	金额/万元	构成比/%	金额/万元	构成比/%
大分子抗体类靶向药物	181.4	11.3	175.4	9.2	406.3	17.64
小分子激酶抑制剂类靶向药物	237.9	14.8	284.5	14.9	417.7	18.14
其他抗肿瘤药物	1 189.7	73.9	1 452.1	75.9	1 479.0	64.22
合计	1 609.0	100.0	1 912.0	100.0	2 303.0	100.00

表 2 2017—2019 年抗肿瘤靶向药物用量、销售金额及增长率

Table 2 Consumption, sales amount and growth rate of anti-tumor targeted drugs from 2017 to 2019

药品名称	2017年			2018年				2019年			
	用量/ 片或支	金额/ 万元	排序	用量/ 片或支	增长率/%	金额/ 万元	排序	用量/ 片或支	增长率/%	金额/ 万元	排序
奥希替尼	120	20.4	7	510	325.0	67.7	2	3 120	511.8	159.1	1
贝伐珠单抗	378	134.3	1	536	41.8	106.6	1	637	18.8	123.2	2
西妥昔单抗	57	26.8	6	16	-71.9	2.1	13	539	3 268.8	69.8	3
信迪利单抗								88		69.0	4
索拉非尼	660	13.4	9	2 040	209.1	40.3	5	3 360	64.7	64.0	5
利妥昔单抗 (100 mg)	60	19.6	8	124	106.7	29.7	7	253	104.0	58.0	6
瑞戈非尼								2 520		49.4	7
埃克替尼	4 935	34.0	4	8 547	73.2	56.6	4	6 972	-18.4	44.7	8
阿帕替尼 (250 mg)	4 540	87.1	2	4 680	3.1	63.5	3	2 620	-44.0	34.5	9
曲妥珠单抗	1	0.8	12	49	4 800.0	37.0	6	47	-4.1	34.2	10
卡瑞利珠单抗								14		27.7	11
帕妥珠单抗								13		24.4	12
吉非替尼	1 700	40.8	3	710	-58.2	16.7	8	660	-7.0	15.0	13
依维莫司	1 500	31.1	5	750	-50.0	11.1	10	1 020	36.0	14.6	14

续表 2

药品名称	2017年			2018年				2019年			
	用量/ 片或支	金额/ 万元	排序	用量/ 片或支	增长率/%	金额/ 万元	排序	用量/ 片或支	增长率/%	金额/ 万元	排序
厄洛替尼 (150 mg)	301	9.5	10	693	130.2	13.4	9	392	-43.4	7.1	15
拉帕替尼								840		5.6	16
培唑帕尼				180		8.3	11	330	83.3	5.3	17
安罗替尼 (8 mg)								140		5.0	18
安罗替尼 (12 mg)								77		3.7	19
阿法替尼				70		1.4	14	217	210.0	3.5	20
硼替佐米 (1 mg)								23		3.5	21
伊马替尼	600	1.5	11	2 520	320.0	5.4	12	1620	-35.7	2.6	22

### 2.3 抗肿瘤靶向药物 DDDs、DDC 和 B/A

2017—2019年 DDDs 超过 1 500 的有 4 个品种, 分别为奥希替尼、贝伐珠单抗、埃克替尼、吉非替尼。奥希替尼近 3 年用药量快速增长, 2019 年 DDDs 升至第一位。2017—2019 年, 贝伐珠单抗累计销售金额排序第 1 位, 埃克替尼累计 DDDs 排序第 1 位。吉非替尼用量下降明显, DDDs 从第 1 位下降到第 9 位。

DDC 超过 1 000 的有 5 个品种, 分别为利妥昔

单抗、卡瑞利珠单抗、西妥昔单抗、培唑帕尼、奥希替尼。利妥昔单抗在所有靶向药物中日均费用最高, 卡瑞利珠单抗排序第 2, 另外 3 个品种在 2018 年底因国家谈判降价后日均费用出现了较大降幅。

小分子激酶抑制剂埃克替尼、吉非替尼、厄洛替尼销售金额与用药人数同步性良好, B/A 连续 3 年 > 1.0, 用药价格低。而西妥昔单抗、利妥昔单抗 B/A 连续 3 年 < 1, 表明患者用药费用高, 利用率低。见表 3。

表 3 2017—2019 年抗肿瘤靶向药物的 DDDs、DDC 及 B/A

Table 3 DDDs, DDC and B/A of anti-tumor targeted drugs from 2017 to 2019

药品名称	DDD/mg	2017年			2018年			2019年		
		DDD <sub>s</sub>	DDC	B/A	DDD <sub>s</sub>	DDC	B/A	DDD <sub>s</sub>	DDC	B/A
奥希替尼	80.00	120	1 703	0.8	510	1 328	0.3	3 120	510	1.0
贝伐珠单抗	25.00	1 512	888	0.3	2 144	497	0.5	2 548	483	1.0
埃克替尼	375.00	1 645	207	2.0	2 849	199	4.0	2 324	192	2.7
曲妥珠单抗	21.00	21	363	1.0	1 027	361	1.5	985	347	2.5
西妥昔单抗	57.00	100	2 678	0.6	28	738	0.9	946	738	0.6
信迪利单抗	9.50							926	745	0.7
索拉非尼	800.00	165	812	1.3	510	790	0.6	840	762	0.7
阿帕替尼 (250 mg)	850.00	1 335	653	0.5	1 376	461	1.0	771	447	1.1
吉非替尼	250.00	1 700	240	3.0	710	235	1.6	660	228	1.4
瑞戈非尼	160.00							630	784	0.7
依维莫司	10.00	750	414	1.0	375	295	1.0	510	287	1.3
伊马替尼	400.00	150	99	1.4	630	86	1.7	405	64	1.8
厄洛替尼 (150 mg)	150.00	301	317	1.7	693	193	1.5	392	182	1.2
利妥昔单抗 (100 mg)	86.00	70	2 805	0.7	144	2 060	0.6	294	1 973	0.4
帕妥珠单抗	20.00							273	895	0.8
卡瑞利珠单抗	14.30							196	1 416	0.7
拉帕替尼	1 250.00							168	333	0.9
阿法替尼	40.00				53	271	1.2	163	214	1.1
安罗替尼 (8 mg)	12.00							93	536	0.9
培唑帕尼	800.00				45	1 840	0.8	83	640	0.9
安罗替尼 (12 mg)	12.00							77	487	0.9
硼替佐米 (1 mg)	0.42							55	631	1.0

### 3 讨论

2017—2019 年,苏州九龙医院使用的抗肿瘤靶向药物达 22 个品规,其中大分子抗体药物 7 个,小分子激酶抑制剂 15 个。大分子抗体药物虽品规少,且有 3 个为 2019 年引进,但上升势头强劲,总体销售金额将赶超小分子激酶抑制剂。

从 DDDs 排序来看,抗肿瘤靶向药物的使用频度与肿瘤发病率有关,发病率越高,相关治疗药物使用越多。如用于 NSCLC 的奥希替尼、埃克替尼、吉非替尼,用于结直肠癌的贝伐珠单抗、西妥昔单抗,用于乳腺癌的曲妥珠单抗。

#### 3.1 小分子激酶抑制剂

**3.1.1 酪氨酸激酶抑制剂(TKI)** 据统计,NSCLC 占肺癌总数的 80%~85%<sup>[5]</sup>,且东亚地区 NSCLC 患者突变类型中表皮生长因子受体(EGFR)的基因突变率可达 40%~55%。奥希替尼作为第 3 代 EGFR-TKI 具有疗效显著、安全性高的优点而销售势头迅猛,且在第 1 代 EGFR-TKI 耐药后仍可有效作用于 T790M 突变的患者;埃克替尼为第 1 代 EGFR-TKI,凭借更佳的安全性,用药量高于厄洛替尼和吉非替尼;阿法替尼为第 2 代 EGFR-TKI,因其上市时间较晚,目前用药频率最低。

伊马替尼是于 2001 年获 FDA 批准上市的 TKI,是治疗 BCR-ABL 融合基因阳性 CML 的一线选择药物<sup>[6]</sup>。因价格、院内审批等多种原因未引进德国拜耳生产的伊马替尼,而使用江苏豪森生产的伊马替尼,2018 年用量增长较为明显,2019 年有所下降。

**3.1.2 多靶点抑制剂** 索拉非尼是一种多激酶抑制剂,可抑制血管内皮生长因子受体(VEGFR)和血小板源性生长因子受体-β(PDGFR-β)、c-KIT 等多种酪氨酸激酶,此外可通过 RAF/MEK/ERK 信号通路抑制肿瘤细胞的生长和增殖<sup>[7]</sup>,临床上主要用于晚期肾癌、肝癌的治疗。近年来,索拉非尼使用量增长较快,但是由于价格较高,患者经济负担较重。

阿帕替尼的多靶点在于可高度选择性地竞争细胞内 VEGFR-2 的 ATP 结合位点,以 c-Kit、RET 基因和 c-Src 基因为靶点阻断下游的信号转导,从而发挥抗肿瘤组织血管新生的作用<sup>[8]</sup>,主要用于晚期胃癌的治疗。从近几年阿帕替尼在国内销售情况来看,上升趋势良好,该药 2019 年使用量下降明显,与临床沟通可能与该类就诊患者减少有关。

瑞戈非尼可以抑制 VEGFR-1/2/3、PDGFR-β、c-Kit、RAF、RET 等的活性<sup>[9]</sup>,用于接受标准治疗

后仍进展的转移性结直肠癌患者。自 2017 年获国家药品监督管理局(NMPA)批准上市后,由于价格较贵,且非一线治疗药物,限制了其在临床的应用。

培唑帕尼是一种作用于 VEGFR-1/2/3、PDGFR-α/β、成纤维细胞生长因子受体(FGFR-1/2/3)和 c-Kit 等多个靶点的肾癌治疗药物<sup>[10]</sup>。相比于索拉非尼和舒尼替尼,在起效时间和安全性上做出了平衡,但销量远不及索拉非尼。安罗替尼的作用靶点与培唑帕尼相似<sup>[11]</sup>,目前批准用于 NSCLC 的治疗,随着进入国家谈判目录,用量将获得提升。

拉帕替尼是一种口服的小分子 EGFR/HER-2 双受体 TKI,用于乳腺癌的治疗,用量较少。

#### 3.1.3 其他小分子激酶抑制剂

依维莫司是一种雷帕霉素靶蛋白(mTOR)的选择性抑制剂<sup>[12]</sup>,NCCN 指南推荐依维莫司可作为治疗转移性肾癌、复发转移性乳腺癌的治疗。由于 mTOR 抑制剂会引起血糖升高,限制了糖尿病患者的使用。硼替佐米是一种小分子蛋白酶体抑制剂,临床上用于多发性骨髓瘤的治疗<sup>[13]</sup>,由于该类患者较少,用量不多。

#### 3.2 大分子抗体药物

血管生成是肿瘤转移的基础,VEGF 及其受体(VEGFR)是肿瘤血管形成过程中的重要调节因子<sup>[14]</sup>。贝伐珠单抗是抑制 VEGFR-2 的单克隆抗体,用于转移性结直肠癌、非小细胞肺癌等的治疗。3 年总销售额为 364 万,在所有抗肿瘤靶向药物中排序第 1 位,临床认可度非常高,使用量持续上涨。

西妥昔单抗是抑制 EGFR 的单克隆抗体,用于结直肠癌的治疗。与 EGFR-TKI 不同的是,前者作用于 EGFR 细胞外部分,后者作用于 EGFR 细胞内部分。西妥昔单抗在 2018 年末国家谈判降价后,使用量大幅增加,但是仍然偏高的日均费用拉开了与贝伐珠单抗的销量差距。

15%~20%的乳腺癌患者可检测到 HER-2 基因过表达,曲妥珠单抗与帕妥珠单抗作用于 HER-2 而发挥抗肿瘤作用,两者分别与 HER-2 的胞外子结构域 IV、II 结合,研究证实,曲妥珠单抗与帕妥珠单抗合用可显著提高疗效<sup>[15]</sup>。曲妥珠单抗于 2002 年批准在国内上市,具有良好的市场口碑,临床利用度也非常高。帕妥珠单抗由于上市时间晚且价格贵,用量不及曲妥珠单抗。

利妥昔单抗是作用于 CD20 的单克隆抗体,用于非霍奇金淋巴瘤、白血病的治疗,在所有抗肿瘤靶向

药物中日均费用最高,且由于患者少,利用度极低。

程序性细胞死亡受体 1 (PD-1) 抑制剂是目前研究最多、临床发展最快的一种免疫靶向药物。信迪利单抗与卡瑞利珠单抗由国内研发,在中国创新药研发史上具有重要意义。由于信迪利单抗日均费用低于卡瑞利珠单抗,在销量上占有优势,且随着进入国家医保目录,销量将会有进一步的增长。

近年来,抗肿瘤靶向药物的应用越来越广泛,在基因检测的指导下实现了靶向打击、精准治疗。靶向药物高效低毒的优点使其成为肿瘤治疗的新趋势,但是相较于传统化疗药物,更为高昂的费用仍在一定程度上限制了其在临床上的应用。随着国家医改的推进,药品“零差价”、医保谈判降价、“4+7”带量采购等一系列政策的实施,将使更多的肿瘤患者获益。

#### 参考文献

- [1] 叶佳丹,余克富,朱斌,等. 肿瘤靶向药物的分类与研究进展 [J]. 药学进展, 2018, 42(5): 351-358.
- [2] 《中国药典临床用药须知》2010 版: 化学卷和生物制品卷 [S]. 2011: 936-952.
- [3] 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, 2010: 721-773.
- [4] 王雅杰,王宁. 肿瘤分子靶向药物分类及作用机制 [J]. 中国实用外科杂志, 2010, 30(7): 526-529.
- [5] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424.
- [6] Federico R, Filippo M, Enrico O. Past, present, and future of Bcr-Abl inhibitors: From chemical development to clinical efficacy [J]. *J Hematol Oncol*, 2018, 1(1): 84.
- [7] Bhullar K S, Lagarón N O, McGowan E M, et al. Kinase-targeted cancer therapies: progress, challenges and future directions [J]. *Mol Cancer*, 2018, 17(1): 48-67.
- [8] 鲁丁瑜,李娜,李志平. 多靶点抗肿瘤新药阿帕替尼的研究进展 [J]. 华西药理学杂志, 2017, 32(1): 104-108.
- [9] 王明森,刘正平,侯良玉,等. 小分子抑制剂瑞戈非尼的药理和临床概述 [J]. 药学研究, 2015, 34(10): 617-620.
- [10] 王雨生,双卫兵. 转移性肾细胞癌靶向治疗进展 [J]. 海南医学院学报, 2019, 25(19): 1512-1515.
- [11] 王睿晴,张艳华. 抗肿瘤分子靶向药物安罗替尼的临床研究进展 [J]. 中国新药杂志, 2018, 27(23): 2770-2774.
- [12] 袁冰,李晓蕊,谭焯英. mTOR 抑制剂依维莫司在肿瘤临床中的应用进展 [J]. 中日友好医院学报, 2020, 34(2): 101-103.
- [13] 常香香,韦中玲,郑幸媛,等. 多发性骨髓瘤的治疗进展 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2020, 25(1): 107-116.
- [14] 耿海云,陈映霞. VEGF/VEGFR 信号通路抑制剂疗效预测的研究进展 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2013, 18(9): 842-849.
- [15] Gianni L, Pienkowski T, Im Y H, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2012, doi: 10.1016/s1470-2045(11)70336-9.