

2017—2019年天津市肿瘤医院抗肿瘤分子靶向药物的使用情况分析

杨檬檬, 张洁, 缪玮, 陈正, 张超, 陆璐, 吴春暖, 高宁*

天津医科大学肿瘤医院 国家肿瘤临床医学研究中心 天津市“肿瘤防治”重点实验室 天津市恶性肿瘤临床医学研究中心, 天津 300060

摘要: **目的** 分析2017年1月—2019年12月天津市肿瘤医院(天津医科大学肿瘤医院)抗肿瘤分子靶向药使用情况,为临床合理用药及抗肿瘤新药研发提供参考。**方法** 收集天津市肿瘤医院2017年1月—2019年12月期间抗肿瘤分子靶向药品种/品规数、使用金额、在抗肿瘤药使用金额中的构成比,并对用药频度(DDDs)、限定日费用(DDC)及排序比(B/A)进行回顾性分析。**结果** 2017—2019年,本院抗肿瘤分子靶向药品由11种增至30余种;使用金额及在抗肿瘤药使用金额中的构成比呈逐年快速增长趋势,3年来使用金额由0.28亿元增长至3.65亿元,增加了12倍多,构成比从9.31%增至41.57%;各抗肿瘤分子靶向药DDDs也大幅增加,其中以贝伐珠单抗、曲妥珠单抗增幅居前列;而DDC逐年下降,降幅大于25%,随之,多数药物B/A值逐渐接近或大于1,使用金额与DDDs趋于一致。**结论** 本院抗肿瘤分子靶向药物使用与本院收治患者人群特征和指南治疗方案基本一致,使用基本合理;医改新政策出台,分子靶向药纳入医保,药品价格大幅下降,患者治疗费用降低,使得更多患者的治疗与国际接轨,提高了治疗的有效率,成为新医改政策的直接受益者。

关键词: 抗肿瘤分子靶向药; 药物利用; 用药金额; 用药频度; 限定日费用

中图分类号: R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2020)12-2459-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.12.035

Analysis of utilization of molecular targeted antineoplastic drugs in Tianjin Cancer Hospital from 2017 to 2019

YANG Meng-meng, ZHANG Jie, MIAO Wei, CHEN Zheng, ZHANG Chao, LU Lu, WU Chun-nuan, GAO Ning
National Clinical Research Center for Cancer, Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy, Tianjin's Clinical Research Center for Cancer, Tianjin Medical University Cancer Institute & Hospital, Tianjin 300060, China

Abstract: Objective To investigate the utilization of molecular targeted antineoplastic drugs in Tianjin Cancer Hospital from 2017 to 2019, and provide reference for rational clinical uses and antitumor drugs research and development. **Methods** By retrospective survey, the utilization of molecular targeted antineoplastic drugs in Tianjin Cancer Hospital during 2017—2019 was analyzed in terms of consumption sum, DDDs, DDC and sorting ratio (B/A). **Results** The categories of molecular targeted antineoplastic drugs increased significantly year by year, the categories increased from 11 varieties in 2017 to 30 varieties in 2019; and quantities increased from 0.28 billion in 2017 to 3.65 billion in 2019, rising nearly 12-fold from 2017 to 2019; as well as the proportions of that to antineoplastic drugs, it increased from 9.31% to 41.57%. The DDDs of molecular targeted antineoplastic drugs increased significantly, Bevacizumab, Sorafenib and Trastuzumab took up the top growth list; the B/A values of most drugs were well synchronized. And the DDC values of molecular targeted antineoplastic drugs were reduced after due to the health insurance, Imatinib, Cetuximab, Gefitinib etc. 9 categories reduced by more than 50%. **Conclusion** The applications of molecular targeted antineoplastic drugs are well synchronize with the characteristics of patients and guideline in Tianjin Cancer Hospital, the applications are basically rational; the prices of molecular targeted antineoplastic drugs are reduced due to the health insurance, molecular targeted antineoplastic drugs incorporated into Medical Insurance Policy, which is helpful to reduce the health care burdens of residents. The patients can follow the international first-line treatment, and become the direct beneficiary of health reform.

Key words: molecular targeted antineoplastic drugs; analysis of drug utilization; consumption sum; defined daily doses; defined daily cost

收稿日期: 2020-06-28

作者简介: 杨檬檬, 女, 药师, 硕士, 研究方向为临床药学。E-mail: yangmenglinyao@163.com

*通信作者 高宁, 女, 主管药师, 硕士, 研究方向为临床药理学和医院药学。E-mail: yueyuegn@hotmail.com

恶性肿瘤已成为我国城乡居民死亡的主要原因, 据统计我国每年新增肿瘤患者 392.9 万, 死亡约 233.8 万; 近 10 年, 恶性肿瘤发病率和死亡率在我国分别保持每年 3.9% 和 2.5% 的增幅, 成为我国重要的公共卫生问题之一^[1-3]。随着对肿瘤发生、发展及转移机制的深入研究, 抗肿瘤药物的研发与应用也得以迅速发展, 尤其是分子靶向药成为新药研究的热点^[4], 其可以精确靶向、高选择性地抑制或杀伤肿瘤细胞, 对正常细胞副作用小, 可有效控制肿瘤进展、延长患者生存期, 因此, 越来越获得临床医生和患者的认可, 成为多种恶性肿瘤的一线治疗方案。自 2017 年 7 月起, 先后有 40 余种高价分子靶向药进入《国家谈判药品目录》^[5] (以下简称“国谈”), 并纳入医保, 极大地提升了肿瘤患者的使用频率及治疗效果。天津市肿瘤医院是集医、教、研、防为一体的大型三级甲等肿瘤专科医院, 同时还是首批国家恶性肿瘤临床医学研究中心, 本院始终瞄准世界医学前沿, 积极开展恶性肿瘤的临床防治, 具有较丰富的抗肿瘤治疗药物的使用经验。本研究主要分析 2017 年 1 月—2019 年 12 月本院抗肿瘤分子靶向药物的使用情况及变化趋势, 为临床合理用药及抗肿瘤药物的研发提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

抗肿瘤分子靶向药物根据来源、作用机制大致可分为小分子蛋白激酶抑制剂和大分子单克隆抗体类 2 大类^[4]。小分子蛋白激酶抑制剂包括埃克替尼、吉非替尼、索拉非尼等; 单克隆抗体类包括曲妥珠单抗、贝伐珠单抗、利妥昔单抗等; 培门冬酶、西达本胺、血管内皮抑制素作用机制不同于上述 2 类, 则列入其他类。通过本院 HIS 系统查询并统计 2017—2019 年本院抗肿瘤分子靶向药物的使用信息, 包括药品名称、规格、使用数量及金额, 用 EXCEL 计算其用药频度 (DDDs)、限定日费用 (DDC) 和排序比 (B/A), 并对结果进行分析和评价。

1.2 统计分析方法

限定日剂量 (DDD) 指达到治疗目的的成人平均日剂量, 抗肿瘤药物通常是按照疗程以体表面积或体质量使用 (成人体质量按照 60 kg, 体表面积按照 1.7 m² 计算), 周期治疗药物的 DDD 值为周期内使用量/周期天数, 间歇治疗药物的 DDD 值为 1 次治疗量/间隔的天数^[6-7], 各药品 DDD 值依据《新编药理学》^[8]、临床指南及药品说明书用法用量确定。DDDs 即某种药品年度使用量/该药 DDD 值, 其值越大, 说明该药使用频率越高, 临床选择倾向越高。DDC 是某药品年使用金额/该药的 DDDs, 其代表药物价格水平, 值越高表明日均费用越高, 即患者的经济负担越重。B/A 为使用金额排序/DDDs 排序, 是反映使用金额与用药人数是否同步的指标, 比值越接近 1 表明同步性良好, 大于 1 表明同步好, 药品价格低, 利用度高, 小于 1 表明患者承担费用高^[6-7]。

2 结果

2.1 抗肿瘤分子靶向药总体使用情况

2.1.1 抗肿瘤分子靶向药品种/品规数变化情况
本院分子靶向药品种/品规数由 2017 年的 11 种/13 个, 到 2019 年增至 30 种/33 个。其中“国谈”药品种/品规数 2017 年有 10 种/11 个至 2019 年增至 27 种/30 个, 还有伊马替尼和吉非替尼 2 种原“国谈”品种分子靶向药参加“4+7”国家药品集中采购 (以下简称“4+7”) ^[9]; 抗肿瘤分子靶向药包括口服和注射用 2 种剂型, 口服剂型品种/品规数 2017 年有 4 种/5 个, 至 2019 年增至 21 种/23 个, 注射剂品种/品规数 2017 年有 7 种/8 个, 至 2019 年增至 9 种/10 个。

2.1.2 抗肿瘤分子靶向药使用金额及构成比
如表 1 所示, 2017—2019 年本院抗肿瘤药使用金额分别为 3.05、5.25、8.78 亿元, 抗肿瘤分子靶向药使用金额分别为 0.28、1.97、3.65 亿元, 呈逐年快速增长趋势; 分子靶向药在抗肿瘤药总体使用中的构成比亦呈逐年大幅增加趋势, 从 2017 年的 9.31% 增长至 2019 年的 41.57%。

表 1 2017—2019 年抗肿瘤分子靶向药使用金额及构成比

Table 1 Consumption sum, constituent ratio of molecular targeted antineoplastic drugs from 2017 to 2019

时间	抗肿瘤分子靶向药		抗肿瘤药		抗肿瘤分子靶向药
	金额/万元	增幅/%	金额/万元	增幅/%	构成比/%
2017 年	2 840.19	—	30 510.45	—	9.31
2018 年	19 732.25	594.75	52 461.05	84.94	37.61
2019 年	36 492.58	71.94	87 782.54	67.33	41.57

2.1.3 抗肿瘤分子靶向药各分类使用金额、构成比及增幅 如表 2 所示, 2017 年、2018 年各类抗肿瘤分子靶向药年使用金额呈快速增长, 蛋白激酶抑制剂和单克隆抗体类的使用金额从 2017 年的千万元左右, 至 2019 年达上亿元; 其中蛋白激酶抑制剂类增幅最大, 2019 年比 2017 年增加近 15 倍, 其在抗

肿瘤分子靶向药使用金额中的构成比从 31.19% 增加到 39.25%; 单克隆抗体类使用金额 2019 年比 2017 年增加近 11 倍, 构成比分别为 59.16%、66.94%、57.20%, 基本稳定; 其他类西达本胺、血管内皮生长抑制素等, 构成比从 9.66% 降至 3.55%, 用量有所减少。

表 2 2017—2019 年抗肿瘤分子靶向药各分类使用金额、构成比及增幅

Table 2 Consumption sum, constituent ratio and growth of molecular targeted antineoplastic drugs from 2017 to 2019

抗肿瘤分子靶向药分类	2017 年		2018 年			2019 年		
	金额/万元	构成比/%	金额/万元	构成比/%	增幅/%	金额/万元	构成比/%	增幅/%
蛋白激酶抑制剂	885.72	31.19	5 474.39	27.74	518.07	14 324.69	39.25	161.67
单克隆抗体	1 680.23	59.16	13 209.21	66.94	686.15	20 874.06	57.20	58.03
其他分子靶向药	274.24	9.66	1 048.66	5.31	282.39	1 293.83	3.55	23.38
合计	2 840.19	100.00	19 732.25	100.00	594.75	36 492.58	100.00	84.94

2.1.4 抗肿瘤分子靶向药各剂型使用金额及构成比 蛋白激酶抑制剂几乎全部为口服剂型, 单克隆抗体类全部为注射剂型, 2017—2019 年本院抗肿瘤分子靶向药口服剂型和注射剂使用金额及构成比变化趋

势如表 3 所示, 口服剂型使用金额 2019 年比 2017 年增加近 17 倍, 其构成比从 27% 左右增加到近 39%; 注射剂使用金额 2019 年比 2017 年增加近 9 倍, 构成比则从 72.69% 左右降至 61.38%。

表 3 2017—2019 年抗肿瘤分子靶向药各剂型使用金额及构成比

Table 3 Consumption sum and constituent ratio of different forms of molecular targeted antineoplastic drugs from 2017 to 2019

剂型	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/%
口服	775.61	27.31	5 309.28	26.91	14 092.56	38.62
注射剂	2 064.58	72.69	14 422.97	73.09	22 400.02	61.38
合计	2 840.19	100.00	19 732.25	100.00	36 492.58	100.00

2.2 抗肿瘤分子靶向药各品种使用金额、构成比和排序

3 年间, 抗肿瘤分子靶向药各品种使用金额均存在一定增幅, 其中曲妥珠单抗、利妥昔单抗和贝伐珠单抗使用金额增长居前列。2017 年使用金额过百万元仅 7 种, 2019 年 28 种抗肿瘤分子靶向药使用金额过百万元; 曲妥珠单抗、利妥昔单抗、贝伐珠单抗、奥希替尼、埃克替尼、安罗替尼及血管内皮抑制素 7 种超过千万; 2018 年、2019 年曲妥珠单抗取代利妥昔单抗跃居使用金额首位, 见表 4。

2.3 抗肿瘤分子靶向药各品种 DDDs 及排序

3 年间各抗肿瘤分子靶向药 DDDs 差异较大, 各年度间排序变化也较大, 但各抗肿瘤分子靶向药 DDDs 呈逐年快速增长趋势, 以曲妥珠单抗、埃克替尼、贝伐珠单抗 DDDs 增幅位列前 3 位。2018、

2019 年曲妥珠单抗取代吉非替尼 DDDs 位列首位, 埃克替尼、贝伐珠单抗、吉非替尼紧随其后。奥希替尼、安罗替尼 DDDs 排序位次前移明显, 而血管内皮抑制素、尼妥珠单抗、西妥昔单抗、硼替佐米等药 DDDs 排序位次后移较多, 吉非替尼、伊马替尼、利妥昔单抗、厄洛替尼的位次也略有后移, 见表 5。

2.4 抗肿瘤分子靶向药各品种 DDC 和 B/A 分析

3 年来, 先后有曲妥珠单抗、贝伐珠单抗及血管内皮抑制素等 40 余种高价抗肿瘤分子靶向药纳入“国谈”目录, 2019 年 3 月伊马替尼及吉非替尼纳入“4+7”带量采购, 随之各抗肿瘤分子靶向药 DDC 逐年下降, 降幅大于 25%。各抗肿瘤分子靶向药 B/A 逐渐接近或大于 1.00, 尤其是 2019 年有使用量的 30 种药品中, 除利妥昔单抗、西妥昔单抗、

表 4 2017—2019 年抗肿瘤分子靶向药各品种使用金额、构成比及排序

Table 4 Consumption sum, constituent ratio and ranking of each molecular targeted antineoplastic drug from 2017 to 2019

药品名称	2017 年			2018 年			2019 年		
	金额/万元	构成比/%	排序	金额/万元	构成比/%	排序	金额/万元	构成比/%	排序
曲妥珠单抗	616.57	21.71	2	7 632.11	38.68	1	10 430.00	28.58	1
利妥昔单抗	785.33	27.65	1	3 485.85	17.67	2	4 441.13	12.17	2
贝伐珠单抗	147.00	5.18	6	1 883.62	9.55	3	4 283.03	11.74	3
奥希替尼				186.56	0.95	12	2 926.89	8.02	4
埃克替尼				1 457.66	7.39	4	2 292.52	6.28	5
安罗替尼				95.45	0.48	14	1 154.97	3.16	6
血管内皮抑制素	274.24	9.66	4	758.96	3.85	8	1 030.49	2.82	7
伊马替尼	528.01	18.59	3	946.45	4.80	5	973.91	2.67	8
克唑替尼				78.73	0.40	17	973.47	2.67	9
索拉非尼	30.14	1.06	10	842.35	4.27	6	947.00	2.60	10
西妥昔单抗	76.11	2.68	8	114.46	0.58	13	666.54	1.83	11
瑞戈非尼				38.96	0.20	19	620.14	1.70	12
尼妥珠单抗	55.22	1.94	9	93.16	0.47	15	593.64	1.63	13
吉非替尼	212.90	7.50	5	791.68	4.01	7	589.81	1.62	14
拉帕替尼				313.10	1.59	10	554.34	1.52	15
伊布替尼				32.32	0.16	21	493.29	1.35	16
纳武利尤单抗							459.73	1.26	17
硼替佐米	110.11	3.88	7	450.93	2.29	9	448.34	1.23	18
阿昔替尼				32.46	0.16	20	395.29	1.08	19
舒尼替尼				8.34	0.04	26	349.37	0.96	20
塞瑞替尼							329.67	0.90	21
培唑帕尼				42.24	0.21	18	315.84	0.87	22
维莫非尼				19.53	0.10	23	240.22	0.66	23
西达本胺				285.82	1.45	11	216.22	0.59	24
伊沙佐米				5.92	0.03	27	193.87	0.53	25
厄洛替尼	4.55	0.16	11	80.81	0.41	16	173.92	0.48	26
阿帕替尼				25.40	0.13	22	154.50	0.42	27
阿法替尼				8.70	0.04	25	137.46	0.38	28
依维莫司				16.80	0.09	24	59.86	0.16	29
培门冬酶				3.87	0.02	28	47.12	0.13	30
合计	2 840.19	21.71		19 732.25	38.68		36 492.58	28.58	

纳武利尤单抗外,其他品种 B/A 大都接近或大于 1.00,其中,吉非替尼、埃克替尼、厄洛替尼、阿法替尼、拉帕替尼、伊马替尼 B/A 更是远大于 1.00,见表 6。

3 讨论

3.1 抗肿瘤分子靶向药使用金额、使用强度增加的分析

我国每年新增肿瘤患者 392.9 万,死亡 233.8

万;近 10 年,我国恶性肿瘤发病率和死亡率每年持续增高。随着肿瘤分子水平研究的逐步深入,一系列激活、增殖信号通路相继被发现,大批针对这些通路的特异性分子靶向药陆续被研发出来并获批用于临床。近几年,大量临床研究数据支持下分子靶向药的治疗地位不断提高,许多药物逐渐从恶性肿瘤三线治疗药物拓展到一线治疗药物。

表 5 2017—2019 年抗肿瘤分子靶向药各品种 DDDs 及排序
Table 5 DDDs and ranking of each molecular targeted antineoplastic drug from 2017 to 2019

药品名称	2017 年		2018 年		2019 年	
	DDD _s	排序	DDD _s	排序	DDD _s	排序
曲妥珠单抗	8 137.69	2	262 665.11	1	368 283.59	1
埃克替尼	3 957.33	5	75 860.33	2	119 307.67	2
贝伐珠单抗	1 136.00	7	38 156.00	3	88 572.00	3
吉非替尼	9 029.00	1	34 723.00	4	68 560.00	4
奥希替尼			3 658.00	13	57 390.00	5
安罗替尼			2 940.00	14	35 574.00	6
伊马替尼	5 170.00	4	16 780.00	7	28 960.00	7
血管内皮抑制素	5 862.35	3	21 259.41	5	28 865.29	8
利妥昔单抗	2 910.65	6	16 808.77	6	26 044.08	9
拉帕替尼			13 814.71	8	24 458.82	10
克唑替尼			1 514.00	16	18 720.50	11
索拉非尼	180.00	11	11 047.50	9	12 420.00	12
尼妥珠单抗	545.84	8	1 917.42	15	12 218.33	13
瑞戈非尼			662.67	18	10 546.67	14
厄洛替尼	99.00	12	4 434.00	11	9 543.00	15
西妥昔单抗	324.47	10	775.76	17	8 477.41	16
阿法替尼			429.00	22	6 749.75	17
伊布替尼			427.50	23	6 525.00	18
塞瑞替尼			150.00	27	5 550.00	19
培唑帕尼			660.00	19	4 935.00	20
硼替佐米	531.03	9	4 906.03	10	4 797.41	21
阿昔替尼			392.00	24	4 774.00	22
舒尼替尼			100.89	28	4 226.67	23
纳武利尤单抗					3 865.56	24
阿帕替尼			567.65	21	3 452.94	25
西达本胺			4 330.67	12	3 276.00	26
伊沙佐米			84.00	29	2 751.00	27
维莫非尼			218.00	25	2 681.00	28
培门冬酶			162.50	26	2 125.00	29
依维莫司			585.00	20	2 085.00	30

2017—2019 年，紧随国际抗肿瘤治疗前沿和国家新医改政策的落实，抗肿瘤分子靶向药品种逐年增多；由表 1、4 和 5 结果可见，抗肿瘤药尤其是抗肿瘤分子靶向药使用金额和 DDDs 逐年增加，这与我国恶性肿瘤发病率逐年上升及本院收治肿瘤患者人数逐年增加密切相关；分子靶向药占抗肿瘤药使用金额构成比逐年增加，符合抗肿瘤分子靶向药逐步扩大治疗应用范围、涉及治疗病种逐渐增多、拓

展到恶性肿瘤一线治疗的趋势，也是医改新政下抗肿瘤分子靶向药价格大幅降低，并纳入医保，使大批的肿瘤患者选择接受分子靶向药治疗的必然结果。由表 1 可见，2019 年本院“国谈”“4+7”目录内药品使用金额占分子靶向药总使用金额的近 96%。

总体来看，分子靶向药使用金额、使用强度呈“井喷”式增加，使用金额 2019 年比 2017 年增加了

表 6 2017—2019 年抗肿瘤分子靶向药品种 DDC 及 B/A
Table 6 DDC and B/A of each molecular targeted antineoplastic drug from 2017 to 2019

药品名称	2017 年		2018 年		2019 年	
	DDC/元	B/A	DDC/元	B/A	DDC/元	B/A
吉非替尼	235.80	5.00	228.00	1.75	86.03	3.50
埃克替尼			192.15	2.00	192.15	2.50
厄洛替尼	460.00	0.92	182.25	1.45	182.25	1.73
阿法替尼			202.74	1.14	203.65	1.65
拉帕替尼			226.64	1.25	226.64	1.50
伊马替尼	1 021.30	0.75	564.03	0.71	336.30	1.14
塞瑞替尼					594.00	1.11
培唑帕尼			640.00	0.95	640.00	1.10
阿帕替尼			447.45	1.05	447.45	1.08
培门冬酶			238.40	1.08	221.74	1.03
尼妥珠单抗	1 011.73	1.13	485.86	1.00	485.86	1.00
贝伐珠单抗	1 294.00	0.86	493.66	1.00	483.57	1.00
安罗替尼			324.67	1.00	324.67	1.00
曲妥珠单抗	757.67	1.00	290.56	1.00	283.21	1.00
依维莫司			287.12	1.20	287.12	0.97
伊沙佐米			704.71	0.93	704.71	0.93
西达本胺			660.00	0.92	660.00	0.92
伊布替尼			756.00	0.91	756.00	0.89
血管内皮抑制素	467.79	1.33	357.00	1.60	357.00	0.88
舒尼替尼			826.58	0.93	826.58	0.87
阿昔替尼			828.00	0.83	828.00	0.86
硼替佐米	2 073.48	0.78	919.14	0.90	934.55	0.86
瑞戈非尼			588.00	1.06	588.00	0.86
索拉非尼	1 674.47	0.91	762.48	0.67	762.48	0.83
维莫非尼			896.00	0.92	896.00	0.82
克唑替尼			520.00	1.06	520.00	0.82
奥希替尼			510.00	0.92	510.00	0.80
纳武利尤单抗					1 189.29	0.71
西妥昔单抗	2 345.65	0.80	1 475.42	0.76	786.25	0.69
利妥昔单抗	2 698.14	0.17	2 073.83	0.33	1 705.24	0.22

12 倍多，而使用强度 DDDs 的增幅超过了几十倍，相比较而言，DDDs 增加更明显。

由表 3 可见，抗肿瘤分子靶向药中，口服药使用金额及其占抗肿瘤分子靶向药使用金额比例显著增长。这与分子靶向药研发趋势相符，从 2017 年仅 4 种到 2019 年增加至 20 余种，口服抗肿瘤药分子靶向药相对安全、使用方便，单药治疗疗效肯定，显著提高了肿瘤患者的生活质量，使得肿瘤患者可

以居家维持治疗；同时，门诊即可满足该部分肿瘤患者的治疗需求，既方便患者，也利于形成良好的就医秩序^[10]。

3.2 使用金额及 DDDs 排名前列抗肿瘤分子靶向药使用情况分析

我国常见的恶性肿瘤主要分布在肺癌、胃癌、结直肠癌、肝癌和女性乳腺癌等；男性以肺癌每年新发病例约 52.0 万居首位，其他依次为胃癌、肝癌、

结直肠癌和食管癌等；女性以乳腺癌每年发病为 30.4 万居首位，其他依次为肺癌、结直肠癌、甲状腺癌和胃癌等^[1-3]。由表 4、5 可见，3 年间各分子靶向药使用金额及 DDDs 迅速增长的同时，尤以乳腺癌、肺癌、结直肠癌治疗的分子靶向药，如曲妥珠单抗、贝伐珠单抗、奥希替尼、埃克替尼及安罗替尼等药的使用金额及 DDDs 居前列，这与本院肿瘤专科医院收治病种相一致。归纳以上高使用金额、高 DDDs 分子靶向药的使用特点：(1) 高发单病种用药；(2) 广适应症用药。

3.2.1 高发单病种用药 乳腺癌、肺癌是我国的高发恶性肿瘤病种，其相关治疗药物用量大。

曲妥珠单抗作为 HER2 阳性的乳腺癌首选治疗用药^[3]，目前还获批用于转移性胃癌和胃食管交界癌，2018、2019 年连续 2 年使用金额及 DDDs 居本院分子靶向药使用首位，其中 95% 以上曲妥珠单抗用于乳腺癌治疗，这与我国女性 HER2 阳性乳腺癌发病率^[1-3]相一致。

而肺癌中，非小细胞肺癌 (NSCLC) 的发病率高，分子靶向治疗药物近些年研发迅速，新品种繁多。2017—2019 年，本院肺癌分子靶向药由 4 种增至 12 种。药物的作用靶点大致分为表皮生长因子受体酪氨酸激酶 (EGFR-TK)、多靶点受体酪氨酸激酶 (RTK) 以及间变性淋巴瘤激酶 (ALK) 3 种，通常根据患者的基因组学 (EGFR 突变、ALK 重排) 检测情况来选择药物。药物按照作用靶点大致分为表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂 (EGFR-TKIs)、间变性淋巴瘤激酶抑制剂 (ALKIs)，以及多靶点受体酪氨酸激酶抑制剂 (RTKIs)，相比较而言，肺癌患者中 EGFR 的突变率远高于 ALK 重排的发生率 5%，这也意味着 EGFR-TKIs 的使用量高于 ALKIs。

由表 4、5 可见，2017 年第 1 代 EGFR-TKI 吉非替尼的 DDDs 居首位，而后 2018、2019 年降至第 4 位，而第 3 代 EGFR-TKI 奥希替尼、埃克替尼、RTKI 安罗替尼的 DDDs 排序位次前移明显，2019 年逐渐占据分子靶向药使用金额和 DDDs 前列。这几种药物在 NSCLC 治疗中的适用人群、指南推荐及经济性等方面存在一定差异^[4,11-12]。

第 1 代 EGFR-TKI 吉非替尼、厄洛替尼、埃克替尼价格相对便宜，随着治疗周期的延长易产生获得性耐药；而第 3 代 EGFR-TKI 奥希替尼不可逆抑制 EGFR 19Del/T790M，临床研究显示，相对第 1、

2 代 EGFR-TKIs 患者生存显著改善，其具有较强的血脑屏障穿透性，对颅内转移控制率优，在欧美已推荐一线用于转移性 EGFR 突变的 NSCLC 患者，我国限定了 EGFR 外显子 19 缺失或外显子 21 置换突变的患者，用于局晚期或转移性 NSCLC 一线治疗或其他 EGFR-TKIs 治疗失败解救治疗。第 2 代的阿法替尼介于 1、2 代，对 EGFR 19Del/L858R 突变的耐药患者有效。

RTKI 安罗替尼用于接受相应的标准分子靶向药物治疗后进展，且至少接受过 2 种系统化疗后出现进展或复发的患者，因使用前无需进行基因检测，适用人群较广。

5% 的 NSCLC 患者存在 ALK 重排，第 1 代 ALKI 克唑替尼疗效显著，但多数患者在治疗 1 年内复发，随后研发的第 2 代 ALK-TKIs 塞瑞替尼、阿来替尼获批用于克唑替尼治疗失败或不耐受的 ALK 阳性 NSCLC 患者的治疗。此类药物因适用人群较窄，使用量相较于 EGFR-TKIs 较少。

3.2.2 广适应症用药 贝伐珠单抗是阻断肿瘤组织血管生成的代表药物，可特异结合血管内皮生长因子 (VEGF)，阻滞 VEGF 与内皮细胞表面 VEGF 受体相互作用，从而抑制肿瘤生长。因肿瘤 VEGF 靶点的广泛存在，且不需进行靶点检测，作为治疗的补充选择方案，适应范围广泛，目前其适应症包括结直肠癌、肺癌、乳腺癌、卵巢癌、宫颈癌的治疗。贝伐珠单抗 2018、2019 年连续 2 年使用金额及 DDDs 居本院分子靶向药使用第 3 位。

3.3 抗肿瘤分子靶向药 DDC 大幅降低及 B/A 的分析

自 2017 年 7 月起，先后有曲妥珠单抗、贝伐珠单抗及血管内皮抑制素等 40 余种高价分子靶向药纳入“国谈”目录；2019 年 3 月，伊马替尼及吉非替尼纳入“4+7”带量采购。“国谈”及“4+7”主要涉及肺癌、乳腺癌、肝癌、淋巴瘤等我国发病率较高的恶性肿瘤的治疗药物品种^[1,9]。

由表 6 可见，2017—2019 年本院各抗肿瘤分子靶向药 DDC 逐年下降，降幅大于 25%，医改新政出台，分子靶向药价格大幅下降，并纳入医保，这使得更多恶性肿瘤患者可以紧随国际一线治疗方案使用抗肿瘤分子靶向药，成为医改新政的直接受益者。

随着本院各抗肿瘤分子靶向药 DDC 的逐年下降，B/A 逐渐接近或大于 1.00，说明使用金额和 DDDs 的同步性较好，尤其是 2019 年吉非替尼、埃克替尼、厄洛替尼等药 B/A 更是远大于 1.00，提

示这些药价格优势比较明显, 利用度高。

3.4 小结

现代肿瘤治疗秉承相同治疗成本的前提下, 使患者获得更长的生存时间和更好的生活质量核心思想。分子靶向药由于治疗上较高的选择性和较低的不良反应发生率, 使得上述思想得以实现, 但是由于药品研发成本问题, 高昂的自费价格限制了其临床使用。医改新政从国家层面介入打破了分子靶向药价格的壁垒, 同时纳入医保报销目录, 使得奢侈的抗肿瘤靶向药治疗逐渐平民化。相信随着肿瘤研究的深入, 社会经济的发展和医保惠民政策的陆续出台, 会有更多疗效确切, 不良反应低, 同时价格适宜的抗肿瘤分子靶向药上市, 让更多的肿瘤患者获益。

参考文献

- [1] 国家卫生健康委员会. 中国卫生健康统计年鉴 2019 [M]. 北京:中国协和医科大学出版社, 2019: 281-306.
- [2] Freddie B, Jacques F, Isabelle S, *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA: A Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424.
- [3] 郑荣寿, 孙可欣, 张思维, 等. 2015 年中国恶性肿瘤流行情况分析 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2019,41(1): 19-28.
- [4] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 新型抗肿瘤药物应用指导原则 (2019 年版) [EB/OL]. 2019-12-20. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7659/201912/3922e93c3ef84c54879f36777db73568.shtml>
- [5] 人力资源社会保障部关于将 36 种药品纳入国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录乙类范围的通知 [EB/OL]. 2017-07-13. http://www.mohrss.gov.cn/SYrlzyhshbzb/shehuibaozhang/zcwj/201707/t20170718_274153.html.
- [6] 徐红, 曾杰, 陈昌玉, 等. 抗肿瘤药应用分析 [J]. *中国医院用药评价与分析*, 2011, 11(1): 12-14.
- [7] 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.
- [8] 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: 164-179.
- [9] 国务院办公厅关于印发国家组织药品集中采购和使用试点方案的通知 [EB/OL]. 2019-0-17. http://www.gov.cn/zhengce/content/2019-01/17/content_5358604.htm
- [10] 陈治水, 冷家骅, 高广颖, 等. 靶向药物纳入医保报销对医疗机构的影响评估: 以北京大学肿瘤医院为例 [J]. *中国卫生经济*, 2018, 37(10): 30-34.
- [11] NCCN, The NCCN clinical practice guidelines in Oncology: Non-Small Cell Lung Cancer (2020.V3) [EB/OL]. Washington: NCCN, 2020-02-11. <http://www.nccn.org>
- [12] 中国临床肿瘤学会. 中国临床肿瘤学会 (CSCO) 原发性肺癌诊疗指南 (2019 版) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2019.