

## 2020—2022 年辽宁省肿瘤医院单抗类靶向治疗药物使用情况分析

黄丹雪, 王艳\*

中国医科大学肿瘤医院 辽宁省肿瘤医院 药学部, 辽宁 沈阳 110042

**摘要:**目的 分析辽宁省肿瘤医院 2020—2022 年单抗类靶向药物的使用情况以及变化趋势, 为临床抗肿瘤药安全合理经济用药提供参考依据。方法 收集 2020—2022 年辽宁省肿瘤医院单抗类靶向药物使用数据, 分析销售金额、用药频度 (DDDs)、限定日费用 (DDC) 以及排序比 (B/A)。结果 2020—2022 年单抗类靶向药物销售金额逐年增长。贝伐珠单抗和曲妥珠单抗连续 3 年销售金额排名前 2 位。帕妥珠单抗由 2020 年的第 5 位增长到 2022 年的第 3 位。曲妥珠单抗 DDDs 连续 3 年均排在第 1 位。2022 年新增品种 (维迪西妥单抗、维布妥昔单抗、达雷妥尤单抗等) 销售金额和 DDDs 排名均相对靠后, 但其 DDC 值较高。地舒单抗、曲妥珠单抗、帕妥珠单抗、伊尼妥单抗等的 DDC 值较低, 且  $B/A > 1$ , 利妥昔单抗、贝伐珠单抗的  $B/A < 1$ 。结论 2020—2022 年辽宁省肿瘤医院单抗类靶向药物的结构总体上较为合理, 能满足患者的医疗需求, 保障患者用药的安全、有效和经济。

**关键词:** 单抗类靶向药物; 限定日剂量; 用药频度; 限定日费用; 排序比; 贝伐珠单抗; 曲妥珠单抗

**中图分类号:** R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2023)10-2584-05

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.10.035

## Analysis on usage of monoclonal antibody targeting drugs in Liaoning Cancer Hospital & Institute from 2020 to 2022

HUANG Dan-xue, WANG Yan

Department of Pharmacy, Cancer Hospital of China Medical University, Liaoning Cancer Hospital & Institute, Shenyang 110042, China

**Abstract: Objective** To analyze the usage and variation tendency of monoclonal antibody targeting drugs in Liaoning Cancer Hospital & Institute from 2020 to 2022, and provide references for standardizing the management and rational application. **Methods** Consumption sum, DDDs, DDC, and drug sequence ratio of monoclonal antibody targeting drugs in Liaoning Cancer Hospital & Institute from 2020 to 2022 were analyzed statistically. **Results** From 2020 to 2022, the sales amount of monoclonal antibody targeting drugs increased year by year. Bevacizumab and trastuzumab ranked top 2 in consumption sum for 3 consecutive years. Pertuzumab increased from 5th place in 2020 to 3rd place in 2022. Trastuzumab DDDs ranked the first place for 3 consecutive years. The consumption sum and DDDs of the new varieties (disitamab vedotin, brentuximab vedotin, daratumumab, etc.) in 2022 were relatively lower, but their DDC value was higher. The DDC values of denosumab, trastuzumab, pertuzumab, and inebetumab were low, and the sequencing ratio was  $> 1$ , while the sequencing ratio of rituximab and bevacizumab was  $< 1$ . **Conclusion** From 2020 to 2022, the use of monoclonal antibody targeting drugs in Liaoning Cancer Hospital & Institute is generally reasonable. It can meet the medical needs of patients and guarantee the safety, effectiveness and economy of medication for patients.

**Key words:** monoclonal antibody targeting drugs; defined daily dose system; frequency of drug use; defined daily cost; sequence ratio; bevacizumab; trastuzumab

自 1975 年单克隆抗体技术出现以来, 已经在生物科学领域取得了广泛的应用。1997 年美国食

品药品监督管理局 (FDA) 首次批准了单克隆抗体药物用于肿瘤的治疗。近年来, 随着分子生物学技

收稿日期: 2023-05-11

基金项目: 辽宁省肿瘤医院质谱课题项目 (ZP202019)

作者简介: 黄丹雪, 女, 主管药师, 硕士, 研究方向为临床药学。E-mail: huangdanxue@163.com

\*通信作者: 王艳, 女, 主任药师, 硕士, 研究方向为医院药学、临床药学。E-mail: Shy\_wych@163.com

术的不断进步和对肿瘤生物学行为认识的不断深入, 肿瘤的分子靶向治疗在短短数年中取得了迅速发展。其中多种单克隆抗体类药物(如贝伐珠单抗、曲妥珠单抗、利妥昔单抗、西妥昔单抗等)被证实治疗结直肠癌、肺癌、乳腺癌、淋巴瘤等恶性肿瘤中具有显著疗效<sup>[1-4]</sup>。辽宁省肿瘤医院是辽宁地区唯一的一所三级甲等肿瘤专科医院, 是集肿瘤防治、科研、教学为一体的省级肿瘤防治中心。在恶性肿瘤的诊断与治疗上达到国内领先或先进水平。本研究通过分析辽宁省肿瘤医院 2020—2022 年单抗类靶向药物的使用情况, 为临床安全合理经济用药提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

本文原始数据来源于辽宁省肿瘤医院 2020 年 1 月—2022 年 12 月单抗类靶向药物销售及使用情况, 包括药品的名称、规格、销售金额和数量等。

### 1.2 方法

统计单抗类靶向药物的销售金额和使用量, 分析其近 3 年来的用药趋势。限定日剂量(DDD)按照说明书推荐的每日常用剂量及《中华人民共和国药典·临床用药须知》(2015 年版)<sup>[5]</sup>、《新编药理学》(第 18 版)<sup>[6]</sup>确定药品的限定日剂量。用药频度(DDDs) = 某药品的年消耗量/该药的 DDD 值, 用来衡量用药频度, 其数值越大, 表示该药品的用药频度越大。药品限定日费用(DDC) = 某药品的年消耗金额/该药的 DDDs 值, 用来衡量药物的经济性。排序比值(B/A = 年消耗金额排序/DDDs 排序)

越接近 1, 表明费用与 DDDs 的同步性较好, 费用较合理。

## 2 结果

### 2.1 单抗类靶向药物的整体使用情况

2020—2022 年, 辽宁省肿瘤医院药品销售总金额逐年增长, 单抗类靶向药物销售金额也逐年增长, 尤其是 2021 年较上 1 年增长 30.60%。2022 年增长较为平稳。相比 2020 年, 2021 年单抗类靶向药物构成比有所增长, 2022 年略有下降, 见表 1。

表 1 2020—2022 年单抗类靶向药物的使用金额

Table 1 Consumption sum of monoclonal antibody targeting drugs from 2020 to 2022

年份	药品总金额/单抗类靶向药物		构成比/%	增长率/%
	万元	使用金额/万元		
2020	92 891.07	8 854.63	9.53	—
2021	101 007.37	11 564.55	11.45	30.60
2022	106 660.90	11 944.92	11.20	3.29

### 2.2 单抗类靶向药物的用药金额及排序

2020—2022 年单抗类靶向药物的品种数逐年增多, 分别为 6、9、13 种。其中贝伐珠单抗和曲妥珠单抗连续 3 年销量排名前 2 位。帕妥珠单抗由 2020 年的第 5 位增长到 2022 年的第 3 位, 销售金额占比也从 2020 年的 7.16% 增长到 2022 年的 16.46%。利妥昔单抗和西妥昔单抗销售金额占比和排名近 3 年基本维持不变。2022 年新增品种(维迪西妥单抗、维布妥昔单抗、达雷妥尤单抗等)销售金额排名相对靠后, 见表 2。

表 2 2020—2022 年单抗类靶向药物的用药金额及排序

Table 2 Consumption sums and sequences of monoclonal antibody targeting drugs from 2020 to 2022

药品名称	2020 年			2021 年			2022 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
贝伐珠单抗	2 686.24	30.34	2	3 525.76	30.49	2	3 700.89	30.98	1
曲妥珠单抗	3 091.00	34.91	1	3 714.22	32.12	1	3 314.41	27.75	2
帕妥珠单抗	634.24	7.16	5	1 842.76	15.93	3	1 965.65	16.46	3
利妥昔单抗	1 230.28	13.89	3	1 113.72	9.63	4	1 097.33	9.19	4
西妥昔单抗	1 041.96	11.77	4	1 074.29	9.29	5	1 034.37	8.66	5
尼妥珠单抗	170.91	1.93	6	152.54	1.32	6	199.47	1.67	6
伊尼妥单抗	—	—	—	122.96	1.06	7	188.45	1.58	7
奥妥珠单抗	—	—	—	—	—	—	115.24	0.96	8
恩美曲妥珠单抗	—	—	—	14.91	0.13	8	96.72	0.81	9
达雷妥尤单抗	—	—	—	—	—	—	80.95	0.68	10
地舒单抗	—	—	—	3.39	0.03	9	52.79	0.44	11
维布妥昔单抗	—	—	—	—	—	—	51.55	0.43	12
维迪西妥单抗	—	—	—	—	—	—	47.12	0.39	13

—表示未引进

— indicates that it is not imported

### 2.3 单抗类靶向药物的 DDDs 及排序

曲妥珠单抗、帕妥珠单抗和贝伐珠单抗的 DDDs 近 3 年稳居前 3 位，其中曲妥珠单抗 DDDs 连续 3 年均排在第 1 位。西妥昔单抗和利妥昔单抗 3 年 DDDs 较为稳定。2021 年新增品种伊尼妥单抗排名第 6 位。2022 年新增品种（维迪西妥单抗、维布妥昔单抗、达雷妥尤单抗等）DDD 排名靠后，见表 3。

表 3 2020—2022 年单抗类靶向药物的 DDDs 及排序  
Table 3 DDDs and sequences of monoclonal antibody targeting drugs from 2020 to 2022

药品名称	2020 年		2021 年		2022 年	
	DDD	排序	DDD	排序	DDD	排序
曲妥珠单抗	123 640.00	1	149 848.50	1	135 741.00	1
帕妥珠单抗	26 838.00	3	78 099.00	2	83 307.00	2
贝伐珠单抗	50 216.00	2	73 525.33	3	79 346.67	3
西妥昔单抗	13 236.70	4	14 509.97	4	14 615.38	4
地舒单抗	—	—	895.10	8	13 930.07	5
伊尼妥单抗	—	—	5 167.50	6	7 965.00	6
利妥昔单抗	7 922.48	5	7 763.26	5	7 900.52	7
尼妥珠单抗	4 167.25	6	3 712.39	7	4 849.55	8
奥妥珠单抗	—	—	—	—	2 582.95	9
恩美曲妥珠单抗	—	—	70.00	9	818.33	10
维迪西妥单抗	—	—	—	—	600.00	11
达雷妥尤单抗	—	—	—	—	413.75	12
维布妥昔单抗	—	—	—	—	275.00	13

—表示未引进  
— indicates that it is not imported

### 2.4 单抗类靶向药物的 DDC 和 B/A

新增品种的达雷妥尤单抗、维布妥昔单抗、恩美曲妥珠单抗、维迪西妥单抗等的 DDC 值偏高。地舒单抗、曲妥珠单抗、帕妥珠单抗、伊尼妥单抗等的 DDC 值较低。从 B/A 可以看出，2022 年曲妥珠单抗、伊尼妥单抗、帕妥珠单抗、地舒单抗的排序比 > 1，利妥昔单抗、贝伐珠单抗的 B/A < 1，见表 4。

## 3 讨论

### 3.1 单抗类靶向药物的用药金额及排名

乳腺癌是全球女性发病率和死亡率最高的恶性肿瘤之一，且呈逐年上升的趋势。至 2020 年，全球女性乳腺癌新发病例约 226 万例、死亡病例约 68 万例。1 项来自 19 个中国代表性临床中心的数据显示，人类表皮生长因子受体 2 (HER2) 阳性约占全部乳腺癌的 24.7%<sup>[7]</sup>。其具有侵袭性强、生长快、易扩散等特点。其发病机制主要与 HER2 过度表达或激活突变而引发的过度信号传导有关<sup>[8]</sup>。曲妥珠单抗是一种人源化单克隆抗体，是首个治疗 HER2 阳性乳腺癌的一线靶向治疗药物，已获批用于 HER2 阳性早期乳腺癌的新辅助和辅助治疗和 HER2 阳性转移性乳腺癌的晚期治疗。其与 HER2 胞外亚结构域 IV 的 3 个不同区域相结合，通过直接和间接的方式有效抑制 HER2 的同源二聚体激活进而阻断下游信号，抑制肿瘤细胞增殖和激活<sup>[9]</sup>。而帕妥珠单抗

表 4 2020—2022 年单抗类靶向药物的 DDC 和排序比

Table 4 DDC and B/A of monoclonal antibody targeting drugs from 2020 to 2022

药品名称	2020 年			2021 年			2022 年		
	DDC/元	排序	B/A	DDC/元	排序	B/A	DDC/元	排序	B/A
达雷妥尤单抗	—	—	—	—	—	—	1 956.54	1	0.83
维布妥昔单抗	—	—	—	—	—	—	1 874.40	2	0.92
利妥昔单抗	1 552.90	1	0.60	1 434.61	2	0.80	1 388.94	3	0.57
恩美曲妥珠单抗	—	—	—	2 129.89	1	0.89	1 181.93	4	0.90
维迪西妥单抗	—	—	—	—	—	—	785.33	5	1.18
西妥昔单抗	787.17	2	1.00	740.38	3	1.25	707.73	6	1.25
贝伐珠单抗	534.94	3	1.00	479.53	4	0.67	466.42	7	0.33
奥妥珠单抗	—	—	—	—	—	—	446.15	8	0.89
尼妥珠单抗	410.12	4	1.00	410.90	5	0.86	411.31	9	0.75
曲妥珠单抗	250.00	5	1.00	247.86	6	1.00	244.17	10	2.00
伊尼妥单抗	—	—	—	237.94	7	1.17	236.59	11	1.17
帕妥珠单抗	236.32	6	1.67	235.95	8	1.50	235.95	12	1.50
地舒单抗	—	—	—	37.90	9	1.13	37.90	13	2.20

—表示未引进  
— indicates that it is not imported

其作用机制与曲妥珠单抗互补,可与 HER2 胞外结构域 II 区相结合,与曲妥珠单抗结合的 IV 区处于对侧,抑制 HER2 二聚体的形成。2012 年,美国食品药品监督管理局 (FDA) 基于 CLEOPATRA 试验批准此三药联合方案 (帕妥珠单抗+曲妥珠单抗+多烯紫杉醇) 用于 HER2 阳性转移性乳腺癌的一线治疗<sup>[10-11]</sup>。2014 年, FDA 基于 NEOSPHERE 试验批准帕妥珠单抗用于早期乳腺癌的新辅助治疗<sup>[12]</sup>。因此,曲妥珠单抗连续 3 年销量排名在前 2 位。帕妥珠单抗也由 2020 年的第 5 位增长到 2022 年的第 3 位,销售金额占比也增长一倍多。贝伐珠单抗是首个经 FDA 批准上市的应用于治疗转移性结直肠癌的重组人源化单克隆免疫球蛋白 G1 (IgG1) 抗体。其通过与血管内皮生长因子 (VEGF) 结合,抑制其酪氨酸激酶活性,从而达到抑制肿瘤血管生长的目的<sup>[13]</sup>。2010 年,贝伐珠单抗在中国被国家药品监督管理局 (NMPA) 批准上市,贝伐珠单抗的适应证主要包括转移性结肠癌,晚期、转移性或复发性非小细胞肺癌,不可切除的肝细胞癌,宫颈癌,卵巢癌 (包括输卵管癌和原发性腹膜癌),复发性胶质母细胞瘤等<sup>[14]</sup>。由于其适应证十分广泛,使其销售金额连续 3 年稳居前 3 位。

### 3.2 单抗类靶向药物的 DDDs 及排序

曲妥珠单抗、帕妥珠单抗、贝伐珠单抗的 DDDs 与销售金额同步,近 3 年稳居前 3 位。2021 年新增品种伊尼妥单抗 2021 年和 2022 年 DDDs 均排名第 6 位。伊尼妥单抗是我国首个自主研发、经 Fc 段修饰和生产工艺优化的抗 HER-2 单克隆抗体,具有更强的抗体依赖的细胞毒作用 (ADCC 效应)。中国多中心随机对照 III 期临床研究已证实伊尼妥单抗联合长春瑞滨治疗 HER2 阳性晚期乳腺癌具有显著有效性和良好的安全性。结果表明,与对照组相比,伊尼妥单抗联合长春瑞滨组使 PFS 显著延长。基于此研究,2020 年伊尼妥单抗获批上市,用于治疗 HER-2 阳性转移性乳腺癌,给中国的 HER2 阳性乳腺癌患者提供更多的靶向治疗的机会<sup>[15]</sup>。

### 3.3 单抗类靶向药物的 DDC 和 B/A

新增品种的达雷妥尤单抗、维布妥昔单抗、恩美曲妥珠单抗、维迪西妥单抗等的 DDC 值偏高。其中达雷妥尤单抗,是一种全人源化的 CD38 单克隆抗体,与骨髓瘤细胞表面的 CD38 结合,通过 ADCC 效应和补体依赖的细胞毒作用 (CDC) 特异性杀伤骨髓瘤细胞。其适应证是不适合移植的新诊

断多发性骨髓瘤患者或复发难治多发性骨髓瘤患者<sup>[16]</sup>。在 MAIA 研究中,达雷妥尤单抗组的无进展生存期 (PFS) 明显延长<sup>[17]</sup>。在 ALCYONE 研究中,达雷妥尤单抗组 PFS 也明显延长<sup>[18]</sup>。维布妥昔单抗是一种抗体-药物偶联物,是由靶向 CD30 的单克隆抗体本妥昔单抗和单甲基奥瑞他汀 E 通过一种蛋白酶敏感的连接剂偶联而成,进入体内后经内吞进入表达 CD30 的细胞后,可以释放单甲基奥瑞他汀 E,其作为一种微管破坏剂杀死靶细胞。其已被国内批准用于 CD30 阳性的复发或难治性皮肤间变性大细胞淋巴瘤、系统性间变性大细胞淋巴瘤以及经典霍奇金淋巴瘤的治疗<sup>[19]</sup>。恩美曲妥珠单抗是由曲妥珠单抗与一种强效的抗微管抑制剂美登素的衍生物组成。2013 年, FDA 批准恩美曲妥珠单抗用于 HER-2 阳性晚期乳腺癌患者的治疗。目前其已成为国际标准中治疗经曲妥珠单抗治疗失败的 HER-2 阳性乳腺癌患者的二线方案<sup>[20]</sup>。维迪西妥单抗作为我国首个原创性抗体偶联药物 (ADC) 获批上市,适用于至少接受过 2 种系统化疗的 HER2 过表达局部晚期或转移性胃癌 (包括胃食管结合部腺癌) 患者的治疗。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参考文献

- [1] Adams G P, Weiner L M. Monoclonal antibody therapy of cancer [J]. *Nat Biotechnol*, 2005, 23(9): 1147-1457.
- [2] Scott A M, Wolchok J D, Old L J. Antibody therapy of cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2012, 12(4): 278-287.
- [3] 罗世书, 屈杰, 周楠, 等. 289 例单克隆抗体抗肿瘤药品不良反应报告分析 [J]. *中国药物警戒*, 2023, 20(4): 444-448.
- [4] 陈闪闪, 冯奉仪. 靶向治疗的不良反应及处理 [J]. *中国实用外科杂志*, 2010, 30(7): 531-534.
- [5] 中国药典 (临床用药须知: 化学药和生物制品卷) [S]. 2015.
- [6] 陈新谦, 金有豫, 汤光, 等. 新编药理学 [M]. 第 18 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 24-121.
- [7] Shui R H, Liang X Z, Li X M, et al. Hormone receptor and human epidermal growth factor receptor 2 detection in invasive breast carcinoma: A retrospective study of 12, 467 patients from 19 Chinese representative clinical centers [J]. *Clin Breast Cancer*, 2020, 20(1): e65-e74.
- [8] 朱鋆芳, 聂旭阳, 高敬林, 等. 抗 HER2 阳性乳腺癌靶向治疗药物耐药策略的临床前研究进展 [J]. *中国药理学杂志*, 2023, 58(7): 553-559.
- [9] 沈利霞, 文俊杰, 陈玲玲. 曲妥珠单抗和帕妥珠单抗双

- 靶向治疗用于 HER2 阳性乳腺癌的疗效及安全性分析 [J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2023, 26(2): 133-137.
- [10] Ishii K, Morii N, Yamashiro H. Pertuzumab in the treatment of HER2-positive breast cancer: An evidence-based review of its safety, efficacy, and place in therapy [J]. *Core Evid*, 2019, 14: 51-70.
- [11] Swain S M, Miles D, Kim S B, *et al*. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): End-of-study results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study [J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(4): 519-530.
- [12] Gianni L, Pienkowski T, Im Y H, *et al*. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (Neo Sphere): A multicentre, open-label, phase 2 randomised trial [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(6): 791-800.
- [13] Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: Basic science and clinical progress [J]. *Endocr Rev*, 2004, 25(4): 581-611.
- [14] 王美飒, 高靛. 2019—2021 年天津市人民医院贝伐珠单抗临床应用合理性分析 [J]. 现代药物与临床, 2022, 37(8): 1866-1871.
- [15] 边莉, 徐兵河, 邸立军, 等. 重组抗 HER2 人源化单克隆抗体联合长春瑞滨治疗 HER2 阳性转移性乳腺癌随机对照 III 期临床研究 [J]. 中华医学杂志, 2020, 100(30): 2351-2357.
- [16] 季嘉敏, 赵万红. 多发性骨髓瘤免疫治疗进展[J]. 临床血液学杂志, 2023, 36(9): 680-687.
- [17] Facon T, Kumar S, Plesner T, *et al*. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone for untreated myeloma [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(22): 2104-2115.
- [18] Mateos M V, Cavo M, Blade J, *et al*. Overall survival with daratumumab, bortezomib, melphalan, and prednisone in newly diagnosed multiple myeloma (ALCYONE): A randomised, open-label, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2020, 395(10218): 132-141.
- [19] 李洁, 张勇, 张越, 等. 维布妥昔单抗治疗淋巴瘤的研究进展 [J]. 中国癌症防治杂志, 2022, 14(6): 693-697.
- [20] 杨丹妮, 于佳, 阮婧华, 等. 注射用恩美曲妥珠单抗治疗 HER-2 阳性晚期乳腺癌的系统评价 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2023, 23(3): 346-351.

[责任编辑 高源]