

2015—2017 年辽宁省肿瘤医院抗肿瘤分子靶向药物的使用情况分析

刘倩, 刘广宣, 裴晓峰

辽宁省肿瘤医院 药学部, 辽宁 沈阳 110042

摘要: **目的** 了解并分析 2015—2017 年辽宁省肿瘤医院抗肿瘤分子靶向药物的临床应用及用药趋势, 为靶向药物的规范管理和合理应用提供参考。**方法** 采用 WHO 推荐的限定日剂量 (DDD) 法对 2015—2017 年辽宁省肿瘤医院门诊麻醉药品的规格、销量、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** 门诊用药以小分子靶向药物为主, 治疗非小细胞肺癌的吉非替尼、厄洛替尼以及埃克替尼的用量和 DDDs 相对较高, 其他小分子靶向药物排名靠后。住院病房用药以抗体类靶向药物为主, 以贝伐珠单抗和曲妥珠单抗的 DDDs 最高。相对于小分子靶向药物, 抗体类靶向药物的 DDC 普遍偏高。利妥昔单抗 (500、100 mg)、西妥昔单抗的 B/A 连续 3 年 < 1.00。埃克替尼、厄洛替尼 (150 mg) 以及吉非替尼的 B/A 均大于 1.00。**结论** 随着对抗肿瘤分子靶向药物认识的逐渐深入, 辽宁省肿瘤医院靶向药物的使用情况将更加合理。

关键词: 抗肿瘤分子靶向药物; 销售金额; 用药频度; 日均费用; 排序比

中图分类号: R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2019)03-0838-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.03.057

Analysis on use of anti-tumor molecular targeted drugs of Liaoning Cancer Hospital from 2015 to 2017

LIU Qian, LIU Guang-xuan, PEI Xiao-feng

Department of Pharmacy, Liaoning Cancer Hospital, Shenyang 110042, China

Abstract: Objective To understand and analyze the clinical application and the trend of anti-tumor molecular targeted drugs of Liaoning Cancer Hospital from 2015 to 2017, and provide a reference for the standardized management and reasonable application of targeted drugs. **Methods** The specifications, sales volume, consumption sum, frequency of drug use (DDDs), defined daily cost (DDC), and drug sequence ratio (B/A) of anti-tumor molecular targeted drugs of Liaoning Cancer Hospital from 2015 to 2017 were analyzed statistically according to the WHO-recommended DDD (defined daily dose) method. **Results** Most of molecular targeted agents were used in outpatients. DDDs of gefitinib, erlotinib, and icotinib were higher than other molecular targeted agents. Most of monoclonal antibodies were used in inpatients, and DDDs of bevacizumab and trastuzumab were the highest. The DDC ordering of monoclonal antibodies were higher than molecular targeted agents. B/A of rituximab (500 and 100 mg) and cetuximab were lower than 1.00 for three consecutive years. While B/A of icotinib and erlotinib (150 mg) were more than 1.00. **Conclusion** With the gradual deepening understanding of targeted drugs, the use of targeted drugs in Liaoning Cancer Hospital is more and more reasonable.

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

恶性肿瘤严重危害人类健康, 其发病率和死亡率不断上升。《2014 中国肿瘤登记年报》指出 2010 年, 全国估计新发恶性肿瘤病例约 309 万, 死亡病例 196 万。目前临床上治疗恶性肿瘤主要以手术、化疗和放疗为主, 但是都很难达到满意的疗效, 而且传统的放化疗对人体有明显的毒副作用, 如骨髓抑制、胃肠道反应、皮疹和脱发等。近几年, 抗肿

瘤分子靶向治疗成为了研究热点, 它是以过度表达的肿瘤细胞分子为靶点, 从而抑制肿瘤细胞的过度增殖、浸润和远处转移, 对正常细胞损伤小而具有良好的特异性。抗肿瘤分子靶向药物广泛应用于白血病、非小细胞肺癌 (NSCLC)、结直肠癌和乳腺癌等的治疗, 也可以与传统的放化疗联合应用而提高其疗效。辽宁省肿瘤医院是辽宁省最大的肿瘤专

收稿日期: 2018-09-17

作者简介: 刘倩, 女, 研究方向为医院药学和临床药学。E-mail: blinky@163.com

科医院，具有较丰富的抗肿瘤治疗药物使用经验，黎苏等^[1]对 2012—2014 年辽宁省肿瘤医院抗肿瘤药物的使用情况进行分析，但缺乏靶向药物的数据，本文对 2015—2017 年抗肿瘤分子靶向药物的使用情况进行统计分析，以期为临床合理应用抗肿瘤药物的提供参考。

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、作用机制可分为小分子靶向药物和抗体类靶向药物两大类。目前，小分子靶向药物主要包括埃克替尼、吉非替尼、厄洛替尼、伊马替尼、索拉非尼、阿比特龙、依维莫司、硼替佐米等，抗体类靶向药物包括曲妥珠单抗、贝伐珠单抗、尼妥珠单抗、利妥昔单抗及西妥昔单抗等。从辽宁省肿瘤医院信息系统（HIS）中调取 2015—2017 年抗肿瘤分子靶向药物的使用信息，包括药品名称、规格、用药数量和使用金额。

1.2 方法

统计辽宁省肿瘤医院 2015—2017 年抗肿瘤分子靶向药物的主要品种、销售金额、用药频度等数据。采用世界卫生组织（WHO）推荐的用药频度（DDDs）分析法、以限定日剂量（DDD）、DDDs、限定日费用（DDC）及排序比等指标汇总排序。DDD 值参照《新编药理学》^[2]、《中国药典临床用药须知》^[3]、药品说明书等综合确定。DDDs 以 DDD 为单位的某药品消耗量，其值越大，说明该药的用药频度越高、

临床的选择倾向性越大。因注射用抗肿瘤药在使用上有特殊性，表现为按疗程、每周、间隔几天、间隔几周等给药方式，因此以该药的一次量除以时间，求得其 DDD 值^[4]。DDC 代表药物的价格水平，其值越大、日均费用越高。排序比为金额排序（B）与 DDDs 排序（A）的比值，是反映销售金额与用药人数是否同步的指标，比值接近 1.0，表明同步情况良好，该值反映药品的社会效应及应用合理性；≥1 表示用药金额与用药人次同步性良好、药品价格低、利用度高；<1 表示患者承担费用高。

$$\text{DDDs} = \text{某药品的年消耗量} / \text{该药的 DDD 值}$$

$$\text{DDC} = \text{某药品的年消耗金额} / \text{该药的 DDDs 值}$$

$$\text{B/A} = \text{销售金额排序} / \text{DDDs 排序}$$

2 结果

2.1 抗肿瘤分子靶向药物的销售金额

2015—2017 年抗肿瘤药物的销售金额逐年上升；而小分子靶向药物的销售金额却逐年下降，2017 年下降最为明显，达 27.0%。相比之下，抗体类靶向药物的用药金额要大于小分子靶向药物，二者总金额在 3 年来均有不同程度的降低，其中小分子靶向药物下降最多，平均每年的负增长率都在 20% 以上，而抗体类靶向药物在 2016 年的销售金额增长了 10.7%，在 2017 年又下降了 27.9%。这 3 年，门诊以小分子靶向药物为主，但小分子靶向药物在门诊的销售总金额在逐年下降，而抗体类靶向药物逐年升高。见表 1。

表 1 2015—2017 年抗肿瘤分子靶向药物的销售金额及构成比

Table 1 Consumption sum and constituent ratio of molecular targeted drugs from 2015 to 2017

药物	2015 年			2016 年			2017 年				
	总金额/万元	门诊/万元	住院/万元	总金额/万元	增长率/%	门诊/万元	住院/万元	总金额/万元	增长率/%	门诊/万元	住院/万元
小分子靶向药物	2 404.4	2 135.3	269.1	1 917.2	-20.6	1 666.7	250.5	1 434.4	-25.2	1 182.6	251.7
抗体类靶向药物	3 425.5	239.4	3 186.1	3 790.7	10.7	262.2	3 528.4	2 731.5	-27.9	586.0	2 145.5
分子靶向药物	5 829.9	2 374.7	3 455.2	5 707.9	-2.1	1 928.9	3 778.9	4 165.9	-27.0	1 768.6	2 397.2
抗肿瘤药物	8 850.3			11 970.7				19 696.8			

2.2 抗肿瘤分子靶向药物销售金额及排序

其中抗体类靶向药物贝伐珠单抗 3 年来销售金额总体排名第 1 位，小分子靶向药物吉非替尼的排名也相对稳定，3 年来也均在前 3 名。2016 年，除伊马替尼（国产）、吉非替尼外，其他小分子靶向药物的用量均有不同程度的下降；而抗体类靶向药物只有贝伐珠单抗和尼妥珠单抗用量降低，其他均有

升高。2017 上升最为明显的是曲妥珠单抗，主要用于治疗某些 HER-2 阳性乳癌，排名由 2016 年的第 9 位上升至 2017 年的第 2 位。虽然多数靶向药物用量有所增长，但销售金额大多呈下降趋势。抗肿瘤分子靶向药物使用金额及排序见表 2。

2.3 抗肿瘤分子靶向药物 DDDs 及排序

2015—2017 年 DDDs 超过 5 000 的共有 4 个品

种, 分别为吉非替尼、贝伐珠单抗、曲妥珠单抗、厄洛替尼 (150 mg)。吉非替尼的 DDDs 呈现逐年攀升, 并始终处于首位; 贝伐珠单抗的 DDDs 相对平稳, 基本保持在 9 000~10 000, 位列第 2 名; 厄洛替尼 (150 mg) 和曲妥珠单抗的 DDDs 也均在 5 000 以上, 在第 3、4 名徘徊, 见表 3。

表 2 2015—2017 年分子靶向药物用量及销售金额

Table 2 Consumption amount and sum of molecular targeted drugs from 2015 to 2017

药品名称	2015 年			2016 年			2017 年				
	用量/片、贴	金额/万元	排序	用量/片、贴	增长率/%	金额/万元	排序	用量/片、贴	增长率/%	金额/万元	排序
贝伐珠单抗	2 533	1 336.7	1	2 276	-10.1	1 201.0	1	2 419	6.3	989.0	1
曲妥珠单抗	237	570.8	6	309	30.4	744.2	9	438	41.7	623.4	2
吉非替尼	19 020	979.5	2	21 370	12.4	773.2	3	25 160	17.7	607.9	3
西妥昔单抗	1 346	592.8	4	2 116	57.2	931.9	2	1 027	-51.5	416.6	4
利妥昔单抗 (500 mg)	324	579.2	5	359	10.8	641.8	4	209	-41.8	373.6	5
索拉非尼	19 500	811.4	3	16 260	-16.6	676.6	5	9 540	-41.3	316.9	6
利妥昔单抗 (100 mg)	385	149.9	9	418	8.6	162.8	7	835	99.8	234.7	7
厄洛替尼 (150 mg)	6 475	423.3	7	5 817	-10.2	339.1	6	5 068	-12.9	203.5	8
阿比特龙		0.0						6 600		105.4	9
尼妥珠单抗	554	196.1	8	308	-44.4	109.0	8	408	32.5	94.3	10
伊马替尼 (进口)	1 680	33.6	11	420	-75.0	8.4	13	5 100	1 114.3	92.0	11
埃克替尼	8 715	122.5	10	5 271	-39.5	61.8	10	10 647	102.0	72.9	12
硼替佐米		0.0						14		11.2	13
厄洛替尼 (100 mg)	690	33.0	12	210	-69.6	10.0	11	390	85.7	10.4	14
依维莫司		0.0		1 830		45.3	12	480	-73.8	9.8	15
伊马替尼 (国产)	444	1.1	13	1 128	154.1	2.8	14	2 208	95.7	4.3	16

表 3 2015—2017 年分子靶向药物的 DDDs 及排序

Table 3 DDDs and sorting of molecular targeted drugs from 2015 to 2017

药品名称	DDD/mg	2015 年		2016 年		2017 年	
		DDD	排名	DDD	排名	DDD	排名
吉非替尼	250	19 020	1	21 370	1	25 160	1
贝伐珠单抗	25	10 132	2	9 104	2	9 676	2
曲妥珠单抗	20	5 214	4	6 798	3	9 636	3
厄洛替尼 (150 mg)	150	6 475	3	5 817	4	5 068	4
埃克替尼	375	2 905	6	1 757	8	3 549	5
索拉非尼	800	4 875	5	4 065	5	2 385	6
西妥昔单抗	61	2 207	7	3 469	6	1 684	7
阿比特龙	1 000					1 650	8
尼妥珠单抗	14	1 979	8	1 100	9	1 457	9
伊马替尼 (进口)	400	420	12	105	14	1 275	10
利妥昔单抗 (500 mg)	91	1 780	9	1 973	7	1 148	11
利妥昔单抗 (100 mg)	91	423	11	460	11	918	12
伊马替尼 (国产)	400	111	13	282	12	552	13
厄洛替尼 (100 mg)	150	460	10	140	13	260	14
依维莫司	10			915	10	240	15
硼替佐米	0.42					117	16

2.4 抗肿瘤分子靶向药物 DDC 和 B/A

抗体类靶向药物的 DDC 除尼妥珠单抗以外,其他药物都超过 1 000, 仅曲妥珠单抗在 2017 年降至 650 以下, 利妥昔单抗 (500、100 mg)、西妥昔单抗的 DDC 位居前 3 位, 且 B/A 连续 3 年 < 1.00, 表明这 3 种药物的金额与用药人次同步性不好, 患

者承担费用较高。小分子靶向药物的 DDC 值相对较低, 除索拉非尼外, 其他均小于 1 000。主要用于治疗肺癌的口服靶向药物埃克替尼、厄洛替尼 (150 mg) 以及吉非替尼的 B/A 均大于 1.00, 表明这些药物用药金额与用药人次同步性较好、药品价格相对较低、利用度高、使用合理。见表 4。

表 4 2015—2017 年抗肿瘤分子靶向药物 DDC 和 B/A
Table 4 DDC and B/A of molecular targeted drugs from 2015 to 2017

药品名称	2015 年		2016 年		2017 年	
	DDC	B/A	DDC	B/A	DDC	B/A
埃克替尼	421.9	1.67	352.0	1.25	205.4	2.40
厄洛替尼 (100 mg)	716.4	1.20	716.4	0.85	400.7	1.00
厄洛替尼 (150 mg)	653.7	2.33	583.0	1.50	401.6	2.00
吉非替尼	515.0	2.00	361.8	3.00	241.6	3.00
伊马替尼 (进口)	800.0	0.92	800.0	0.93	721.8	1.10
伊马替尼 (国产)	97.6	1.00	97.6	1.17	78.3	1.23
索拉非尼	1 664.3	0.60	1 664.3	1.00	1 328.9	1.00
依维莫司			494.9	1.20	407.9	1.00
阿比特龙					639.1	1.13
硼替佐米					958.5	0.81
曲妥珠单抗	1 094.7	1.50	1 094.7	3.00	646.9	0.67
贝伐珠单抗	1 319.3	0.50	1 319.3	0.50	1 022.1	0.50
尼妥珠单抗	991.2	1.00	991.2	0.89	647.1	1.11
利妥昔单抗 (500 mg)	3 253.6	0.56	3 253.6	0.57	3 253.6	0.45
利妥昔单抗 (100 mg)	3 543.5	0.82	3 543.5	0.64	2 557.3	0.58
西妥昔单抗	2 686.4	0.57	2 686.4	0.33	2 474.4	0.57

3 讨论

2015—2017 年辽宁省肿瘤医院抗肿瘤药物的销售金额逐年上升, 而分子靶向药物的销售金额却逐年下降, 其中 2017 年下降最为明显, 考虑原因有两个方面: (1) 医改政策的深化, 截止 2017 年 8 月 26 日实行药品“零加价”销售; (2) 2017 年国家人力资源和社会保障部经过与多家跨国制药公司的谈判, 所有靶向药物均有不同程度的降价, 有些药物甚至降价七成。

根据抗肿瘤靶向药物的来源及作用机制不同, 抗肿瘤分子靶向药物可分为小分子靶向药物和抗体类靶向药物两大类。门诊以小分子靶向药物为主, 因为该类药物为口服制剂, 具有较好的用药依从性。而抗体类靶向药物在门诊的销量也逐年升高, 考虑随着本院日间病房的建立, 越来越多的患者选择在门诊使用抗体类靶向药物有关。从 DDDs 排序可以发现药品的使用频度与临床适应症及上市时间密切

相关: (1) 适应症的发病率高的药物, 用药频度高。如吉非替尼、厄洛替尼和贝伐珠单抗均可用于非小细胞肺癌 (NSCLC), 该肿瘤发病率较高, 用药人群较大, 因此排名在前; 曲妥珠单抗针对的 HER2 阳性的乳腺癌, 发病率高于利妥昔单抗针对的非何杰金淋巴瘤 (NHL), 因此排名居前。(2) 上市时间越晚, 用药频率越低。埃克替尼上市较晚, 因此其 DDDs 明显比同样用于非小细胞肺癌 (NSCLC) 的小分子靶向药物吉非替尼和厄洛替尼低。在 2016 年以后才进入临床的依维莫司、阿比特龙和硼替佐米排名均相对靠后。

3.1 小分子靶向药物

3.1.1 蛋白酪氨酸激酶抑制剂 (TKI) 吉非替尼、厄洛替尼、埃克替尼均为可逆性的 TKIs, 是第 1 代 EGFR 拮抗剂^[5], 主要用于常规化疗药物失败后的晚期或转移性非小细胞肺癌 (NSCLC) 的治疗。2015—2017 年, 这 3 种药物的使用金额和 DDDs 均出现较大增

长,这与肺癌发病率逐年升高及本院收诊肿瘤患者人数逐年增高的趋势一致,同时,也证明了靶向治疗作为非小细胞肺癌患者的标准治疗手段之一,得到了越来越多的临床医生和患者的认可。相比之下,吉非替尼的 DDDs 值最高,厄洛替尼次之,埃克替尼最低,这可能与三者的上市时间和在临床的认可度有关。除了以上 3 种药物,伊马替尼也属于该类。它是 2001 年美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于临床治疗的 1 种小分子抑制剂,主要用于慢性粒细胞白血病(CML)、胃肠道间质瘤(GIST)和小细胞肺癌(SCLC)的治疗^[6]。目前在该院有两个厂家,德国拜耳和江苏恒瑞,通过统计可以看出,伊马替尼(进口)仍是临床上使用的主要药物,但在 2016 年出现下滑,咨询临床医师,称当年外购较多。

3.1.2 多靶点抑制剂 目前本院应用的多靶点抑制剂只有索拉非尼,是 2005 年 FDA 批准上市用于临床治疗的一种新型激酶信号转导抑制剂,具有双重抗肿瘤作用^[7]。临床上主要用于晚期肾细胞癌(RCC)、肝细胞癌等的治疗。该药在 2015 和 2016 年的销售金额和 DDDs 值相对稳定,而在 2017 年出现回落。在小分子靶向药物中,索拉非尼的 DDC 值最高,说明它的价格水平较高,给患者带来的经济负担较重,这也限制了它在临床上的应用。

3.1.3 其他小分子化合物 主要包括阿比特龙、依维莫司和硼替佐米。阿比特龙是 CYP17 的一种抑制剂,与泼尼松联用适用于曾接受既往含多烯紫杉醇化疗转移去势难治性前列腺癌(CRPC)患者的治疗。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^[8]。依维莫司是 2009 年由 FDA 批准用于临床治疗的一种 mTOR 抑制剂小分子类化合物,它抑制 mTOR 激酶激活,影响 mTOR 对下游效应物的调节作用。这 3 种药物上市时间较晚,在临床的应用情况也稍逊于其他靶向药物。

3.2 抗体类靶向药物

抗体类靶向药物也称单克隆抗体,目前本院应用的抗体类靶向药物主要有以下几种:西妥昔单抗的作用靶点是 EGFR,用于结直肠癌和头颈部肿瘤;曲妥珠单抗的作用靶点是 HER2,用于乳腺癌、胃癌;利妥昔单抗的作用靶点是 CD20,用于非霍奇金淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病;贝伐珠单抗的作用靶点是 VEGF,用于治疗结直肠癌、非小细胞肺

癌、恶性胶质瘤、肾癌等;尼妥珠单抗的作用靶点是 EGFR,用于神经胶质瘤、结直肠癌、肺癌、食管癌^[4]。在这些抗体类靶向药物中,以曲妥珠单抗和贝伐珠单抗的 DDDs 最高,说明本院医师对这两种药物的认可度最高,在临床中应用的最为广泛。值得一提的是,尼妥珠单抗是我国第 1 个用于治疗恶性肿瘤的功能性单抗药物,于 2008 年获准上市,首次打破了国外对靶向药物的垄断,是唯一一个 DDC 值小于 1 000 的抗体类靶向药物,其 B/A 比值接近 1.00,表明同步情况良好,该值反映药品的社会效应及应用合理性。

由于医改后药品零加价的全面实现,以及国家人力资源和社会保障部与多家跨国制药公司的谈判,靶向药物的价格不断降低,2015—2017 年,本院靶向药物的销售总额也在逐渐下降。随着分子生物学技术的开展和从细胞受体与增殖调控的分子水平对肿瘤发病机制认识的深入,分子靶向治疗已凭其特异性、针对性和有效性较强,患者耐受性较好,而毒副作用相对于细胞毒药物较低等特点,在肿瘤治疗中取得很大成功,逐步成为国内外肿瘤治疗领域的热点,并成为将癌症变为“慢性病”的生力军。目前分子靶向治疗药物的药品大多由国外药企开发,但国产制剂也在此类治疗药物中取得了一席之地,如尼妥珠单抗和埃克替尼,希望国内药企加快研发力度,占据抗肿瘤分子靶向治疗药物更大的市场空间。

参考文献

- [1] 黎 苏,陈 琴,项 婧,等. 2012—2014 年辽宁省肿瘤医院抗肿瘤药物的使用情况分析 [J]. 现代药物与临床, 2015, 30(9): 1150-1153.
- [2] 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.
- [3] 《中国药典临床用药须知》2010 版: 化学卷和生物制品卷 [S]. 2011: 936-52.
- [4] 吴 民,朱春梅. 我院 2011—2013 年抗肿瘤分子靶向药物应用分析 [J]. 中国药师, 2015, 18(6): 981-984
- [5] 孙佳颖,曲洪澜. 非小细胞肺癌靶向治疗的研究进展 [J]. 中外医学研究, 2018, 16(3): 186-188.
- [6] 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, 2013, 30(77): 526-528.
- [7] 余 萍,柳 斌,李 娟. 非小细胞肺癌分子靶向治疗的研究进展 [J]. 肿瘤防治研究, 2012, 39(12): 1507- 1513.
- [8] 李文克,李文倩,冯建明. 多发性骨髓瘤治疗的研究进展 [J]. 白血病淋巴瘤, 2010, 19(10): 637-640.