

南京地区 25 家医院 2012—2014 年分子靶向抗肿瘤药应用分析

王羽¹, 刘慧¹, 戴惠珍² (1. 南京大学医学院附属鼓楼医院药学部, 南京 210008; 2. 江苏省医药情报研究所, 南京 210029)

中图分类号 R979.1; R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)14-1899-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.14.08

摘要 目的: 为分子靶向抗肿瘤药的临床合理使用提供参考。方法: 采用回顾性调查方法, 对南京地区 25 家医院 2012—2014 年分子靶向抗肿瘤药的销售金额、用药频度(DDDs)、日均费用(DDC)及排序比(B/A)进行分析。结果: 南京地区 25 家医院分子靶向抗肿瘤药销售金额由 2012 年的 6 169.29 万元增加至 2013 年的 8 813.38 万元, 增长了 42.86%, 2014 年下降至 8 082.23 万元, 降低了 8.3%。其中, 单分子抗体药的销售金额构成比逐年下降, 小分子酪氨酸激酶抑制剂的销售金额构成比逐年增长。利妥昔单抗、曲妥珠单抗各年度销售金额均排名前列。曲妥珠单抗、吉非替尼和厄洛替尼连续 3 年 DDDs 排名前 3, 利用频度较高。大部分药物 DDC 相对稳定, B/A ≥ 1, 销售金额与用药频度同步性总体较好。结论: 南京地区分子靶向抗肿瘤药的临床应用合理, 价格因素对该类药物的应用影响较大。

关键词 分子靶向药物; 抗肿瘤药; 销售金额; 用药频度; 应用分析; 南京地区

Analysis of the Utilization of Molecular Targeted Anti-tumor Drugs in Nanjing Area from 2012 to 2014

WANG Yu¹, LIU Hui¹, DAI Huizhen² (1. Dept. of Pharmacy, Drum Tower Hospital Affiliated to Nanjing University School of Medicine, Nanjing 210008, China; 2. Jiangsu Medicine Information Institute, Nanjing 210029, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To provide reference for rational use of molecular targeted anti-tumor drugs in the clinic. METHODS: In retrospective survey, the utilization of molecular targeted anti-tumor drugs were statistically analyzed in 25 hospitals from Nanjing area during 2012-2014 in terms of consumption sum, DDDs, DDC and B/A. RESULTS: The consumption sum of molecular targeted anti-tumor drugs increased from 6 169.29 ten thousand yuan in 2012 to 8 813.38 ten thousand yuan, increasing by 42.86%; and then decreased to 8 082.3 ten thousand yuan, decreasing by 8.3%. The consumption sum ratio of single-molecule antibody agent decreased year by year, while that of small-molecule tyrosine kinase inhibitor increased year by year. Rituximab and trastuzumab took up the front in the list of annual consumption sum. Trastuzumab, gefitinib and erlotinib remained the top 3 places in the list of DDDs and were used frequently. DDC of most of molecular targeted anti-tumor drugs kept stable relatively, and the B/A value were more than 1; their consumption sum was well synchronized with DDDs. CONCLUSIONS: The utilization of molecular targeted anti-tumor drugs is reasonable in Nanjing area. The price of drugs greatly influence their utilization.

KEYWORDS Molecular targeted drugs; Anti-tumor drugs; Consumption sum; DDDs; Analysis of drug utilization; Nanjing area

分子靶向抗肿瘤药以肿瘤细胞独特的分子变化(即基因、蛋白质发生变异和分子路径遭到破坏)为目标, 特异性地作用于特定肿瘤细胞, 阻断其生长、转移或诱导其凋亡, 达到抑制或杀死肿瘤细胞的目的。这种分子变化可以将肿瘤细胞与正常的细胞区分开来, 有选择性地针对肿瘤特定的分子异常变化, 从而提高治疗效果, 降低毒副作用^[1]。目前, 分子靶向抗肿瘤药已在临床治疗领域发挥越来越重要的作用, 但此类抗肿瘤药品种不多, 上市时间不长, 且大多数为进口药品, 价格昂贵^[2]。2013 年, 江苏医保部门在全国首创以省为单位, 与医药企业谈判, 陆续将曲妥珠单抗(赫赛汀)、伊马替尼(格列卫)、厄洛替尼(达希纳)三种分子靶向抗肿瘤药纳入医保基金支付范围, 减轻了患者的经济负担, 使更多患者受益。本文中, 笔者分析了南京地区 25 家医院 2012—2014 年分子靶向抗肿瘤药的应用情况, 以探讨该类药物的使用现状及发展前景。

1 资料与方法

1.1 资料来源

本文有关数据来源于江苏省医药情报研究所提供的南京

* 主管药师, 硕士。研究方向: 临床药学。电话: 025-83106666。
E-mail: glyy.wangyu@aliyun.com

地区 25 家医院 2012—2014 年分子靶向抗肿瘤药的购药数据, 包括药品名称、用量、销售金额等。其中, 三级医院 16 家, 二级医院 9 家。

1.2 方法^[3]

1.2.1 销售金额分析 对南京地区 25 家医院 2012—2014 年分子靶向抗肿瘤药的主要品种、销售金额及其排序和构成比、分子靶向抗肿瘤药在所有抗肿瘤药中的占比等进行分析与讨论。

1.2.2 限定日剂量(DDD)分析 DDD 是指药物应用于成人主要适应证的每人每天平均剂量, 参照《中国药典·临床用药须知(西药卷)》(2010 年版)、《新编药理学》(17 版)、药品说明书及临床常用剂量综合确定。

1.2.3 用药频度(DDDs)分析 DDDs = 药品年消耗总量/该药的 DDD 值。DDDs 分析可用于评价药物在临床治疗中的地位, 判断药品的实际消耗量及其变化趋势; 同时, 是对销售金额分析的补充, 用估计的用药人次来评价药物在临床的地位。

1.2.4 排序比(B/A)分析 B/A = 销售金额排序(B)/DDDs 排序(A)。B/A = 1, 表示销售金额趋向合理、与用药人次同步性好; B/A > 1, 表明药品价格低、使用率高; B/A < 1, 表明药品价

格较高、使用率低。

1.2.5 日均费用(DDC)分析 DDC=销售金额/DDD_s。DDC表示应用该药的平均日费用,以此作为用药费用的参考指标。

2 结果与分析

2.1 南京地区25家医院2012—2014年分子靶向抗肿瘤药销售金额

南京地区25家医院2012—2014年分子靶向抗肿瘤药的销售金额及占比见表1。由表1可见,分子靶向抗肿瘤药的销售金额在2013年有个飞跃,相比于2012年增幅达42.86%,占所有抗肿瘤药的比例也增加18.46%。2014年的销售金额比2013年下降8.30%,占所有抗肿瘤药的比例与2012年基本持平。

表1 南京地区25家医院2012—2014年分子靶向抗肿瘤药的销售金额及占比

Tab 1 Consumption sum and constituent ratio of molecular targeted anti-tumor drugs of 25 hospitals in Nanjing area from 2012-2014

项目	2012年	2013年	2014年
分子靶向抗肿瘤药总销售金额,万元	6 169.29	8 813.38	8 082.23
抗肿瘤药总销售金额,万元	93 385.38	112 531.72	126 025.07
分子靶向抗肿瘤药销售金额占比,%	6.61	7.83	6.41

南京地区25家医院2012—2014年各类分子靶向抗肿瘤药的销售金额及构成比见表2。由表2可见,单分子抗体药(Mab)的构成比逐年下降,小分子酪氨酸激酶抑制剂(TKI)的构成比逐年增长。2013年分子靶向抗肿瘤药的销售金额出现

表3 南京地区25家医院2012—2014年各分子靶向抗肿瘤药的销售金额及排序

Tab 3 Consumption sum and ranking of molecular targeted anti-tumor drugs of 25 hospitals in Nanjing area from 2012-2014

分类	药品名称	2012年			2013年			2014年		
		销售金额,万元	构成比,%	排序(B)	销售金额,万元	构成比,%	排序(B)	销售金额,万元	构成比,%	排序(B)
Mab	利妥昔单抗(Rituximab)	1 718.48	27.86	1	2 406.45	31.09	1	2 686.60	33.30	1
	曲妥珠单抗(Trastuzumab)	1 199.20	19.44	2	1 924.95	24.87	2	901.77	11.18	3
	西妥昔单抗(Cetuximab)	469.23	7.61	5	251.27	3.25	8	122.29	1.52	12
	尼妥珠单抗(Nimotuzumab)	400.52	6.49	7	573.92	7.42	7	573.24	7.11	5
	贝伐珠单抗(Bevacizumab)	208.73	3.38	9	217.53	2.81	10	176.59	2.19	11
TKI	伊马替尼(Imatinib)	258.16	4.18	8	771.00	9.96	3	637.53	7.90	4
	吉非替尼(Gefitinib)	694.11	11.25	3	761.43	9.84	4	905.52	11.22	2
	厄洛替尼(Erlotinib)	574.33	9.31	4	690.52	8.92	5	563.24	6.98	6
	索拉非尼(Sorafenib)	417.50	6.77	6	597.50	7.72	6	417.50	5.17	8
	舒尼替尼(Sunitinib)	27.35	0.44	12	37.77	0.49	13	28.66	0.36	13
	尼洛替尼(Nilotinib)	89.87	1.46	11	206.12	2.66	11	367.20	4.55	9
	埃克替尼(Ecotinib)	18.93	0.31	13				1.20	0.01	14
	达沙替尼(Dasatinib)				239.78	3.10	9	479.07	5.94	7
其他	硼替佐米(Bortezomib)	92.86	1.51	10	135.14	1.75	12	221.82	2.75	10

2.2 南京地区25家医院2012—2014年各分子靶向抗肿瘤药的DDD_s及排序

南京地区25家医院2012—2014年各分子靶向抗肿瘤药的DDD_s及排序见表4。由表4可见,DDD_s排名靠前的有曲妥珠单抗、吉非替尼、厄洛替尼、利妥昔单抗、尼妥珠单抗和伊马替尼等,说明这些药物的临床利用频度较高。其中,利妥昔单抗和吉非替尼的DDD_s逐年增加;Mab的DDD_s值在2013年突增后,2014年比2012年还略有下降;而TKI的DDD_s值则呈现出上升趋势,与销售金额的构成比增长相一致,说明该类药物越来越得到临床上的认可。

2.3 南京地区25家医院2012—2014年各分子靶向抗肿瘤药的DDC及B/A

南京地区25家医院2012—2014年各分子靶向抗肿瘤药

大幅增长,可能与江苏省医保部门首次将曲妥珠单抗、伊马替尼、尼洛替尼3种分子靶向抗肿瘤药纳入医保基金支付范围有关。上述3种药物2013年销售金额的增长量占该年所有分子靶向抗肿瘤药销售金额增长量的一半。

表2 南京地区25家医院2012—2014年分子靶向抗肿瘤药的销售金额及构成比

Tab 2 Consumption sum and constituent ratio of molecular targeted anti-tumor drugs of 25 hospitals in Nanjing area from 2012-2014

分类	2012年		2013年		2014年	
	销售金额,万元	构成比,%	销售金额,万元	构成比,%	销售金额,万元	构成比,%
单分子抗体药(Mab)	3 996.17	64.78	5 374.12	60.98	4 460.50	55.29
小分子酪氨酸激酶抑制剂(TKI)	2 080.26	33.72	3 310.43	37.56	3 385.38	41.96
其他类(硼替佐米)	92.86	1.50	128.83	1.46	221.82	2.75
合计,万元	6 169.29	100	8 813.38	100	8 082.23	100

分子靶向抗肿瘤药在此次数据统计中共有14个品种,21个品规,其销售金额及排序见表3。由表3可见,销售金额排名靠前的是利妥昔单抗、曲妥珠单抗、吉非替尼、伊马替尼和厄洛替尼等。利妥昔单抗和吉非替尼销售金额逐年递增,利妥昔单抗更是连续3年排名第1;曲妥珠单抗和厄洛替尼销售金额在2013年大幅增加后,到2014年都大幅下降;伊马替尼的销售金额从2012年的第8位一下跃居2013年的第3位,可能与其纳入医保基金支付有关。

的DDC及B/A见表5。由表5可见,所有品种连续3年DDC基本稳定,其中仅曲妥珠单抗、尼妥珠单抗、吉非替尼、厄洛替尼和埃克替尼的DDC<1 000元。DDC排名前4位的药物,其B/A为0.25~1.00。DDC最高的利妥昔单抗,其B/A连续3年<1,而DDD_s却排名第4,并且逐年递增,说明该药临床倾向于使用,但价格过高;西妥昔单抗的B/A逐年趋向于1,表明销售金额与DDD_s同步性趋于合理;硼替佐米和索拉非尼的B/A在0.80~1.00,销售金额与DDD_s同步性基本合理;伊马替尼的B/A从2013年开始<1,销售金额与DDD_s同步性变差,可能因为其纳入医保基金支付范围,销售金额增长较大;其他药物的B/A≥1,总体来说,销售金额与用药人次同步性较好。

3 讨论

综上所述,分子靶向抗肿瘤药是一类高值抗肿瘤药,上市

表4 南京地区25家医院2012—2014年各分子靶向抗肿瘤药的DDD_s及排序

Tab 4 DDDs and ranking of molecular targeted anti-tumor drugs of 25 hospitals in Nanjing area from 2012-2014

分类	药品名称	2012年		2013年		2014年	
		DDD _s	排序(A)	DDD _s	排序(A)	DDD _s	排序(A)
Mab	利妥昔单抗(Rituximab)	5 767.38	4	8 057.95	4	8 651.67	4
	曲妥珠单抗(Trastuzumab)	14 013.88	1	20 815.49	1	10 523.25	2
	西妥昔单抗(Cetuximab)	1 833.56	9	982.71	11	478.71	12
	尼妥珠单抗(Nimotuzumab)	4 122.92	5	5 907.88	6	5 904.38	5
	贝伐珠单抗(Bevacizumab)	1 931.96	8	2 025.29	8	1 628.63	10
TKI	伊马替尼(Imatinib)	2 170.00	7	6 490.00	5	5 750.00	6
	吉非替尼(Gefitinib)	13 610.00	2	14 930.00	2	17 760.00	1
	厄洛替尼(Erlotinib)	9 468.00	3	11 441.00	3	9 328.00	3
	索拉非尼(Sorafenib)	2 505.00	6	3 585.00	7	2 505.00	9
	舒尼替尼(Sunitinib)	220.50	13	304.50	13	231.00	13
	尼洛替尼(Nilotinib)	644.00	10	1 596.00	9	3 060.00	8
	埃克替尼(Icotinib)	441.00	11			28.00	14
达沙替尼(Dasatinib)			1 128.00	10	4 891.50	7	
其他	硼替佐米(Bortezomib)	434.90	12	650.17	12	1 069.44	11

表5 南京地区25家医院2012—2014年各分子靶向抗肿瘤药的DDC及B/A

Tab 5 DDC and B/A of molecular targeted anti-tumor drugs of 25 hospitals in Nanjing area from 2012-2014

分类	药品名称	2012年			2013年			2014年		
		DDC,元	排序	B/A	DDC,元	排序	B/A	DDC,元	排序	B/A
Mab	利妥昔单抗(Rituximab)	2 979.65	1	0.25	2 986.43	1	0.25	3 105.30	1	0.25
	曲妥珠单抗(Trastuzumab)	855.73	10	2.00	924.77	11	2.00	856.93	11	1.50
	西妥昔单抗(Cetuximab)	2 559.12	2	0.56	2 556.95	2	0.73	2 554.57	2	1.00
	尼妥珠单抗(Nimotuzumab)	971.45	9	1.40	971.45	10	1.17	970.87	10	1.00
	贝伐珠单抗(Bevacizumab)	1 080.40	8	1.13	1 074.05	9	1.25	1 084.28	8	1.10
TKI	伊马替尼(Imatinib)	1 189.68	7	1.14	1 187.98	8	0.60	1 108.75	7	0.67
	吉非替尼(Gefitinib)	510.00	12	1.50	510.00	13	2.00	509.86	13	2.00
	厄洛替尼(Erlotinib)	606.60	11	1.33	603.55	12	1.67	603.82	12	2.00
	索拉非尼(Sorafenib)	1 666.67	4	1.00	1 666.67	5	0.86	1 666.67	4	0.89
	舒尼替尼(Sunitinib)	1 240.35	6	0.92	1 240.46	7	1.00	1 240.68	5	1.00
	尼洛替尼(Nilotinib)	1 395.50	5	1.10	1 291.49	6	1.22	1 200.00	6	1.13
	埃克替尼(Icotinib)	429.25	13	1.18				428.57	14	1.00
达沙替尼(Dasatinib)				2 125.68	3	0.90	979.39	9	1.00	
其他	硼替佐米(Bortezomib)	2 135.20	3	0.83	2 078.54	4	1.00	2 074.16	3	0.91

的品种不多,时间不长,但销售金额却占一定的比例。除了西妥昔单抗和埃克替尼的DDD_s逐年下降,其他药物DDD_s基本稳定或呈上升趋势。说明该类药物在临床上发挥了越来越重要的治疗作用,临床逐步倾向选用此类高值抗肿瘤药。

南京地区25家医院2012—2014年临床上主要使用的品种为曲妥珠单抗、吉非替尼、厄洛替尼、利妥昔单抗和伊马替尼等。这些品种都是国际上认可的,疗效确切、毒副作用低、作为临床一线治疗的药物。甲磺酸伊马替尼作为第一个上市的TKI,在慢性髓细胞白血病(Chronic myelocytic leukemia, CML)治疗上取得突破性进展^[4]。曲妥珠单抗是一种重组的人源化单克隆抗体,于1998年9月被美国FDA批准上市,用于治疗人表皮生长因子受体2(HER2)阳性的乳腺癌患者。曲妥珠单抗联合化疗已成为HER2阳性晚期乳腺癌患者的一线标准治疗方案^[5]。吉非替尼和厄洛替尼均为口服的、选择性的作用于表皮生长因子受体(Epidermal growth factor receptor, EGFR)

的TKI,具有诱导细胞周期停滞、促进凋亡和抗血管生成作用。目前,厄洛替尼和吉非替尼主要用于EGFR突变的局部晚期或转移性非小细胞肺癌(Non-small-cell carcinoma, NSCLC)的一线、二线或三线治疗^[6]。厄洛替尼和吉非替尼疗效确切、口服方便、价格较低,越来越被临床所接受。利妥昔单抗是第一个应用于临床的单克隆抗体,美国FDA已批准其用于一线治疗CD20阳性的弥漫大B细胞性非霍奇金淋巴瘤(Non-Hodgkinlymphoma, NHL)和滤泡性NHL^[7]。但其B/A连续3年仅为0.25,DDC最高,虽然DDD_s逐年增加,但价格过高,给患者带来较大的经济负担。

从以上的数据分析看出,该类药物的临床使用情况除了受药物的药效及适应证的影响^[8],相比于传统的抗肿瘤药,价格因素对其使用情况的影响极大。比如,西妥昔单抗和硼替佐米,即使B/A趋向于1,也不能说明该药价格合理,只能说明用药人次与销售金额同步性较好,当价格偏高时,临床上使用受限,DDD_s就会下降。同样的,当伊马替尼和索拉非尼DDD_s值上升,DDD_s增大时,其销售金额的增加显著高于用药人次,体现在B/A<1,同样说明药品价格偏高。因此,该类药物的价格对临床的使用影响极大,2013年江苏省医保政策的利好对其使用率的影响就是一个有力的证明。

希望随着社会进步、药学研究的不断发展,更多高效、低毒、价格合理的靶向抗肿瘤药上市,政府部门也应给予一定的政策调控,不断提高肿瘤患者的生存率和生活质量,降低用药成本。

参考文献

- [1] Schilsky RL, Allen J, Benner J, et al. Commentary: tackling the challenges of developing targeted therapies for cancer[J]. *The Oncologist*, 2010, 15(5):484.
- [2] 张文婷,桂玲,刘东.2009—2011年武汉地区抗肿瘤分子靶向治疗药物应用分析[J]. *药物流行病学杂志*, 2013, 22(1):32.
- [3] 杨厚赐,徐领域,黄育文.我院2010—2012年靶向抗肿瘤药利用分析[J]. *中国药房*, 2014, 25(6):512.
- [4] 张虹,杨志敏.小分子靶向抗肿瘤药评价的整体考虑[J]. *中国新药杂志*, 2014, 23(3):265.
- [5] 詹琼.肿瘤分子靶向治疗药物的应用进展[J]. *上海医药*, 2011, 32(12):577.
- [6] 张国祥,黄淑清,苏标,等.肿瘤分子靶向治疗药物及临床应用研究新进展[J]. *中国现代药物应用*, 2014, 8(14):241.
- [7] Coiffier B, Thieblemont C, van den Neste E, et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d' Etudes des Lymphomes de l' Adulte[J]. *Blood*, 2010, 116(12):2 040.
- [8] 李想,戴惠珍,陶琳,等.南京地区33家医院2010—2012年分子靶向抗肿瘤药利用分析[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2014, 14(7):606.

(收稿日期:2015-06-05 修回日期:2015-07-20)

(编辑:晏妮)