

· 药物与临床 ·

2009~2015年浙江省11家医院肺癌患者表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂使用调查

方罗 辛文秀 陈凌亚 童莹慧 郑小卫 丁海樱 黄萍 (浙江省肿瘤医院药剂科 杭州310022)

摘要 目的:了解2009~2015年浙江省11家医院肺癌患者表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)的利用现状,分析其用药合理性。方法:抽取2009~2015年浙江省11家医院每年40天的医嘱数据,对肺癌患者使用EGFR-TKI的用药金额、用药频度(DDDs)、限定日费用(DDC)以及药物利用指数(DUI)进行统计分析。结果:埃克替尼、厄洛替尼和吉非替尼是目前最主要的3种EGFR-TKI,其中埃克替尼2013年之后才开始使用。EGFR-TKI的用药总金额总体呈上升趋势,2015年的销售总金额是2009年的4.67倍;厄洛替尼的DDDs总体呈降低趋势,吉非替尼和埃克替尼的DDDs逐年升高;DDC排序最高的是厄洛替尼,吉非替尼次之,埃克替尼最低;3种靶向药物的DUI值均在1左右。结论:浙江省11家医院EGFR-TKI的用量逐年升高,但使用相对合理。

关键词 表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂;肺癌患者;用药金额;用药频度;限定日费用;药物利用指数

中图分类号:F407.7 文献标识码:A 文章编号:1008-049X(2017)06-1049-03

Utilization Investigation of EGFR-TKI in the Patients with Lung Cancer in 11 Hospitals of Zhejiang Province during 2009 and 2015

Fang Luo, Xin Wenxiu, Chen Lingya, Tong Yinghui, Zheng Xiaowei, Ding Haiying, Huang Ping (Department of Pharmacy, Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310022, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the utilization status of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) in 11 hospitals of Zhejiang province from 2009 to 2015, and to analyze the use rationality. **Methods:** The doctor's advice in 40 days annually was collected in 11 hospitals of Zhejiang province from 2009 to 2015, and the drug consumption, frequency of utilization (DDDs), defined daily cost (DDC) and drug utilization index (DUI) were analyzed for the patients with lung cancer treated with EGFR-TKI. **Results:** Icotinib, erlotinib and gefitinib were the three prevalent EGFR-TKIs used in Zhejiang province, and icotinib started to be used in clinics in 2013. The overall cost of EGFR-TKIs increased year by year during 2009 and 2015, and the total amount of sales increased by 4.67 times in 2015 when compared with that in 2009. Generally, the DDDs value of erlotinib showed a decreasing trend, however, that of icotinib and gefitinib rose year by year during 2009 and 2015. Erlotinib had the highest DDC followed by gefitinib and icotinib. The mean value of DUI of the three targeted drugs was about 1. **Conclusion:** The utilization of EGFR-TKI is reasonable in 11 hospitals of Zhejiang province with increasing consumption.

KEY WORDS Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor; Patients with lung cancer; Consumption sum; DDDs; DDC; DUI

肺癌是全球常见的恶性肿瘤,发病率及死亡率均逐年上升^[1,2]。非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)是肺癌中最常见的类型,多数患者在就诊时已处于中晚期,失去了手术治疗的机会,5年生存率较低^[3,4]。靶向治疗已成为NSCLC的主要治疗手段,特别是以埃克替尼(凯美纳)、吉非替尼(易瑞沙)和厄洛替尼(特罗凯)为代表的表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)实现了NSCLC治疗的突破^[5]。为了更好地了解浙江省EGFR-TKI的使用情况,本文对浙江省2009~2015年EGFR-TKI的使用情况进行调查分析,探讨其临床应用特点及用药趋势,为其临床应用提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源

依托《医院处方分析合作项目》,抽取2009~2015年浙江省11家医院(8所三级甲等综合医院、1所三级甲等专科医院、2所二级甲等综合医院)信息系统肺癌患者的用药数据,包括用药时间、医院及级别、处方编号、科室名称、疾病诊断、报销类别、药品商品名、通用名、药品规格、给药途径、取药数量、用药金额、药物用法、患者性别及年龄等。根据《医院处方分析合作项目》的规定进行资料抽取,抽取方法为:按季度进行抽取,抽样时间为每个季度随机抽取两周的工作日共10天,每年四个季度,共抽取40天。使用Microsoft Excel

基金项目:浙江省卫生创新人才培养对象项目(编号:浙卫发[2016]63号),浙江省“151人才工程”第二层次培养对象项目(编号:浙人社发[2016]118号)

通讯作者:黄萍 Tel:(0571)88122440 E-mail:huangpwly@sina.com

2010 对所有抽取资料进行分类计算及统计分析。

1.2 统计方法

以 WHO 推荐的限定日剂量 (defined daily dose, DDD) 分析法为基础, 对药物的临床利用进行评价, DDD 值以《中华人民共和国药典》(2015 年版) 和《新编药物学》(第 17 版) 规定的限定日剂量为标准, 未载药药物以药品说明书推荐的成人常规剂量为准。根据药物的 DDD 值确定该药的用药频度 (DDDs), $DDDs = \text{某段时间某药用药总量} / \text{该药的 DDD 值}$, DDDs 越大说明该药品的使用频率越高。进一步确定药物的限定日费用 (defined daily cost, DDC), $DDC = \text{某药的销售总金额} / \text{该药 DDDs}$, DDC 值反映患者每天使用该药的平均费用。计算药物利用指数 (drug utilization index, DUI), $DUI = \text{某药 DDDs} / \text{用药天数}$, $\text{用药天数} = \text{用药数量} / (\text{用药频率} \times \text{单次用量})$, DUI 越接近 1 表明用药剂量越合理, $DUI > 1$ 表明此药的日处方量 $> DDD$, $DUI < 1$ 表明此药日处方量 $< DDD$ 。

2 结果与分析

2.1 肺癌患者使用 EGFR-TKI 的金额

本次共抽样处方 5 705 张, 2009 ~ 2015 年抽样医嘱中, 浙江省 11 家医院使用 EGFR-TKI 的总金额先下降后上升, 其中 2015 年的销售总金额是 2009 年的 4.67 倍。2009 ~

表 1 2009 ~ 2015 年浙江省 11 家医院使用 EGFR-TKI 的金额 (元) 及增长率 (%)

药品	2009 年		2010 年		2011 年		2012 年		2013 年		2014 年		2015 年	
	金额 (元)	增长率 (%)	金额 (元)	增长率 (%)	金额 (元)	增长率 (%)	金额 (元)	增长率 (%)	金额 (元)	增长率 (%)	金额 (元)	增长率 (%)	金额 (元)	增长率 (%)
埃克替尼	-	-	-	-	-	-	-	-	1262768	-	6370100	404.5	8369004	31.4
厄洛替尼	1238052	954727	-22.8	316494	-66.7	345322	9.1	382122	10.7	333697	-12.6	104527	-68.6	
吉非替尼	864600	1219350	41.0	1290416	5.8	1124820	-12.7	501639	-55.3	1055514	110.4	1395603	32.2	
总计	2102652	2174077	3.4	1606909	-26.0	1470142	-8.4	2146529	46.0	7759311	261.5	9869134	27.2	

表 2 EGFR-TKI 的 DDDs 及构成比 (%)

药品	2009 年		2010 年		2011 年		2012 年		2013 年		2014 年		2015 年	
	DDDs	构成比 (%)												
埃克替尼	-	-	-	-	-	-	-	-	3214	66.87	16452	86.26	21633	87.89
厄洛替尼	1884	54.51	1453	39.59	516	17.01	563	20.42	623	12.96	548	2.87	172	0.70
吉非替尼	1572	45.49	2217	60.41	2517	82.99	2194	79.58	969	20.16	2073	10.87	2808	11.41
总计	3456	-	3670	-	3033	-	2757	-	4806	-	19073	-	24613	-

表 3 EGFR-TKI 的 DDC (元) 及排序

药品	2009 年		2010 年		2011 年		2012 年		2013 年		2014 年		2015 年	
	DDC	排序												
埃克替尼	-	-	-	-	-	-	-	-	392.90	3	387.20	3	386.86	3
厄洛替尼	657.14	1	657.07	1	613.36	1	613.36	1	613.36	1	608.94	1	607.72	1
吉非替尼	550.00	2	550.00	2	512.68	2	512.68	2	517.69	2	509.17	2	497.01	2
总计	1207.14	-	1207.07	-	1126.04	-	1126.04	-	1523.94	-	1505.31	-	1491.58	-

表 4 2009 ~ 2015 年浙江省 11 家医院的

EGFR-TKI 的 DUI

药品	2009 年	2010 年	2011 年	2012 年	2013 年	2014 年	2015 年
埃克替尼	-	-	-	-	1.35	0.88	0.92
厄洛替尼	1.01	0.99	1.00	1.00	0.99	1.00	1.02
吉非替尼	1.02	1.00	1.00	1.00	1.01	1.00	1.02

3 讨论

随着肿瘤精准治疗时代的到来, 靶向治疗成为肿瘤的最

2015 年, 厄洛替尼的使用金额总体呈下降趋势, 吉非替尼的使用金额总体呈上升趋势。2013 ~ 2015 年, 埃克替尼自开始使用以来, 用药金额逐年上升。见表 1。

2.2 各年 EGFR-TKI 的 DDDs 及构成比分析

2009 ~ 2015 年抽样医嘱中, 浙江省 11 家医院肺癌患者使用 EGFR-TKI 的 DDDs 变化较大。七年来厄洛替尼的 DDDs 明显下降, 吉非替尼的 DDDs 先升再降后升, 2015 年厄洛替尼的 DDDs 仅是 2009 年的 9.1%, 2015 年吉非替尼的 DDDs 是 2009 年的 1.79 倍; 2013 ~ 2015 年埃克替尼的 DDDs 逐年大幅度上升, 2015 年的 DDDs 是 2013 年的 6.73 倍。见表 2。

2.3 各年 EGFR-TKI 的 DDC 及排序

2009 ~ 2015 年抽样医嘱中, 浙江省 11 家医院肺癌患者 EGFR-TKI 使用的 DDC 值基本稳定, 其中 DDC 值最高的是厄洛替尼, 吉非替尼次之, 埃克替尼最低。见表 3。

2.4 各年 EGFR-TKI 的 DUI

2009 ~ 2015 年抽样医嘱中, 浙江省 11 家医院肺癌患者使用 EGFR-TKI 的 DUI 值基本稳定, 厄洛替尼和吉非替尼的 DUI 值均在 (1.00 ± 0.02) 范围内, 2013 年埃克替尼的 DUI 稍大于 1, 2014 年和 2015 年略小于 1。由此可见, 3 种肺癌 EGFR-TKI 的使用基本合理。见表 4。

主要疗法之一。正是以吉非替尼为代表的 EGFR-TKI 在 NSCLC 治疗过程中取得了临床疗效和基因诊断的突破, 叩开了肿瘤精准治疗的大门^[6]。基于驱动基因的分子靶向治疗也正成为肿瘤尤其是 NSCLC 治疗的标准模式, 也奠定了 EGFR-TKI 在 EGFR 突变型肺癌患者中的一线治疗地位。以吉非替尼、厄洛替尼和埃克替尼为代表的第三代 EGFR-TKIs 靶向药物是目前最主要的 NSCLC 靶向治疗药物。吉非替尼是全球首个 NSCLC 靶向治疗药物, 于 2003 年 5 月由美国食

品和药品监督管理局(FDA)批准,适用于治疗既往接受过化疗失败或不适于化疗的局部晚期或转移性 NSCLC 患者。厄洛替尼和埃克替尼分别于 2006 年和 2011 年在我国上市,用于 NSCLC 的治疗。有研究表明,埃克替尼对于含铂类/紫杉醇的化疗方案失败的 NSCLC 患者有确切疗效^[7]。厄洛替尼的结构及作用机制与埃克替尼相似,2004 年 11 月被 FDA 批准,2006 年 NCCN 将其列为晚期 NSCLC 的二线和三线治疗。埃克替尼分子结构类似于吉非替尼和厄洛替尼,是继吉非替尼、厄洛替尼后第 3 个在临床用于晚期 NSCLC 治疗的单靶点 EGFR-TKI,且为我国第一个具有自主知识产权的小分子靶向治疗药物,多中心 III 期临床试验(ICOGEN)研究显示埃克替尼与吉非替尼相比,两者疗效相当^[8]。

本研究通过对 2009~2015 年浙江省 11 家医院 EGFR-TKI 的使用数据进行抽样调查,以了解 7 年来 EGFR-TKI 的销售金额、DDD_s、DDC 及 DUI 等情况。2009~2015 年抽样调查显示,EGFR-TKI 的用药总金额大幅度上升,肺癌靶向药物正“加速”走向临床,正是肺癌治疗由“化疗时代”历经“靶向时代”进入“精准时代”的一个缩影。首先,以厄洛替尼为例,在 2006 年上市之初适应证为三线治疗,分别于 2009 年、2011 年、2013 年获批为二线、维持治疗、一线突变治疗的适应证。在另一方面,随着有效性相关的关键基因突变的明确,对于上述 TKIs 精准获益人群的有效分层,使得 TKI 的临床应用不再依赖于经验,明确的获益人群也大大促进了 TKI 应用。除了适应证由三线向一线的提升,液态活检技术尤其是 ctDNA 检测技术及其临床价值的认可和推广,解决了活检技术的局限性、取样的时空异质性,为 TKI 应用提供了技术支持。上述因素都大大推进了基于驱动基因的肺癌精准治疗的进程,提升了 EGFR-TKI 的临床用量。

在药物选择上,以埃克替尼为主,其使用金额的增高也较明显,埃克替尼使用金额 2015 年相对增幅 40% 以上,DDD_s 分别是厄洛替尼和吉非替尼的 125.8 倍和 7.7 倍,提示目前埃克替尼为浙江省肺癌患者分子靶向治疗的首选药。究其原因,最主要的原因是与埃克替尼快速进入指南治疗体系相关:医学信息管理系统(Medical Information Management System, MIMS)恶性肿瘤用药指南、《中国原发性肺癌诊疗规范(2015 年版)》和《中国晚期原发性肺癌诊治专家共识(2016 年版)》均推荐埃克替尼作为 EGFR 基因敏感突变晚期 NSCLC 患者的一线治疗药物。当然这也与埃克替尼相对吉非替尼和厄洛替尼 DDC 更低有关,在药物经济学上具有一定的优势。更为关键的是,早在 2013 年 2 月,埃克替尼进入浙江省在职职工和城镇居民医保目录,成为三者中唯一的医

保药品。而吉非替尼则在 2015 年 1 月底方进入浙江省大病医保目录,厄洛替尼更是尚未进入医保目录。因此,在浙江省内埃克替尼的用量一直较高。吉非替尼在年增长趋势上,也充分提示了医保政策对于用量的影响:2014 年由于埃克替尼进入医保目录,吉非替尼的用量减少了 55.3%,但是到了 2015 年随着吉非替尼进入医保政策,当年的用量也较 2014 年增加了 110.4%。而厄洛替尼由于一直没有进入医保,且 DDC 最高,随着吉非替尼进入医保目录,2015 年和 2016 年厄洛替尼的用量分别减少 12.6% 和 68.6%。由此可见,由于 TKI 的治疗费用极其昂贵。在三者药物适应证和机制类似的情况下,医保政策和药物经济学指数对于临床用量的影响非常大。此外,3 种药物的 DUI 均接近于 1,提示浙江省 11 家医院 EGFR-TKI 的使用均较合理。该类药品作为抗肿瘤药品,一方面适应证明确滥用的空间小,另一方面,具有一定的不良反应也防止不合理应用的产生。

综上所述,2009~2015 年浙江省 11 家医院 EGFR-TKI 的使用逐年增加,药物在选择方面综合考虑患者的具体病情、药物的有效性及安全性等特点,并在使用中兼顾了药物经济学方面的因素,药物使用剂量基本合理。

参 考 文 献

- 1 Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. *Ca-Cancer J Clin*, 2016, 66 (2): 115-132
- 2 Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012[J]. *Ca-Cancer J Clin*, 2012, 60 (1): 10-29
- 3 Cufu T, Ovaricek T, O'Brien ME. Systemic therapy of advanced non-small cell lung cancer: major-developments of the last 5-years [J]. *Euro J Cancer*, 2013, 49 (6): 1216-1225
- 4 Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer[J]. *New Engl J Med*, 2002, 346 (2): 92-98
- 5 Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib[J]. *New Engl J Med*, 2004, 350 (350): 2129-2139
- 6 Gazdar AF. Personalized medicine and inhibition of EGFR signaling in lung cancer[J]. *New Engl J Med*, 2009, 361 (10): 1018-1020
- 7 Fukuoka M, Kris M, Giaccone G, et al. P-615 Phase II trials of gefitinib ('Iressa', ZD1839): rapid and durable objective responses in patients with advanced non-small-cell lung cancer (IDEAL 1 and IDEAL 2)[J]. *Lung Cancer*, 2003, 41 (3): S247-S248
- 8 Tan FL, Li Z, Zhao Q, et al. Pharmacology and clinical evaluation of icotinib hydrochloride[J]. *Chin J New Drugs*, 2009, 18 (18): 1691-1694

(2017-01-19 收稿 2017-03-08 修回)