

# 托泊替康的临床应用与药物利用评价

张凡<sup>1\*</sup>, 宰宝禅<sup>2</sup>, 张翠莲<sup>1#</sup> (1. 中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院药剂科, 北京 100730; 2. 北京市朝阳区十八里店社区卫生服务中心, 北京 100122)

中图分类号 R969.3;R979.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)38-3585-03  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.38.13

**摘要** 目的:评价某院妇科盐酸托泊替康的使用合理性。方法:对该院妇科2010年1月—2011年10月69例住院患者应用盐酸托泊替康的情况进行回顾性统计、分析,并参照国家食品药品监督管理局、美国食品与药物管理局(FDA)批准的适应证、药品说明书与美国国立综合癌症网络(NCCN)临床实践指南,对其使用的合理性进行评价。结果:69例住院患者中应用盐酸托泊替康符合国家食品药品监督管理局批准适应证者47例(68.12%);另22例住院患者中12例(17.39%)符合美国FDA说明书适应证与NCCN临床实践指南推荐,10例(14.49%)无说明书与指南支持。结论:该院妇科盐酸托泊替康的临床应用有85.51%的病例有说明书或指南支持,14.49%的病例仅有文献支持。

**关键词** 托泊替康;药物利用评价;合理性分析;非说明书适应证

## Drug Utilization Evaluation of Topotecan in the Clinic

ZHANG Fan<sup>1</sup>, ZAI Bao-chan<sup>1</sup>, ZHANG Cui-lian<sup>1</sup> (1. Dept. of Pharmacy, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China; 2. Beijing Chaoyang District Shibaldian Community Health Service Center, Beijing 100122, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To evaluate the rationality of topotecan hydrochloride in gynecology department of a hospital. **METHODS:** The use of topotecan hydrochloride in 69 inpatients from gynecology department of the hospital was analyzed statistically during the period of Jan. 2010—Oct. 2011. The rationality of drug use was evaluated according to package insert and National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines recommends. **RESULTS:** Among 69 inpatients, 47 patients met indications approved by SFDA (68.12%); among other 22 inpatients, 12 patients met the indications approved by FDA or NCCN guidelines recommends (17.39%), and other 10 patients were off-label use (14.49%). **CONCLUSIONS:** 85.51% of clinical use of topotecan hydrochloride in gynecology department in the hospital meet package insert or guidelines, and other 14.49% only have literatures support.

**KEY WORDS** Topotecan; Drug utilization evaluation; Analysis of rationality; Off-label indications

盐酸托泊替康(Topotecan hydrochloride, TPT)为细胞周期特异性半合成喜树碱衍生物,属拓扑异构酶I抑制剂,主要用于S期细胞。2000年经国家食品药品监督管理局(SFDA)批准该药用于初始化疗或序贯化疗失败的转移性卵巢癌患者以及对化疗敏感、一线化疗失败的小细胞肺癌患者。其主要不良反应为血液学毒性骨髓抑制,表现为白细胞和血小板减少。注射用盐酸托泊替康(和美新,4 mg/支)自2001年2月通过我院药事管理与药物治疗学委员会(以下简称药事会)批准开始使用,但因2006年卫生部部署未中标而停用。2008年11月,注射用盐酸托泊替康(金喜素)因用量少,经药事会讨论暂停。自2008年11月27日开始,妇科因临床需求申请临购和美新(1 mg/支),2009年共临时购买402支,2010年申请用量显著增长,尤其以妇科用药增长明显。为此,药事会于2011年10

月责成药剂科对此药的临床使用进行合理性分析。本文采用药物利用研究原理及回顾性调查方法,对我院妇科2010年1月—2011年10月期间所有使用过盐酸托泊替康的住院患者进行回顾性调查,对其应用现状予以分析,并参照药品说明书与美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)临床实践指南中盐酸托泊替康的临床适应证使用推荐,评价该药在我院妇科使用的合理性。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

选取我院妇科2010年1月—2011年10月期间所有使用过盐酸托泊替康的住院患者。

### 1.2 方法

通过医院信息管理系统(HIS),并结合查阅患者病历进行

[6] 李莹莹. 头孢呋辛钠在常用输液中的稳定性及配伍综述[J]. 医学信息, 2010, 23(2): 544.

\* 主管药师。研究方向: 医院药学、临床药学。电话: 010-69159215。E-mail: zhangfanpumch@gmail.com

# 通信作者: 主任药师。研究方向: 医院药学与药事管理。电话: 010-69156527。E-mail: cuilian\_zhang@hotmail.com

[7] 秦茵茵, 郑劲平. 吸入糖皮质激素和长效 $\beta_2$ 受体激动剂治疗支气管哮喘[J]. 国外医学呼吸系统分册, 2002, 22(5): 266.

[8] 陈新谦, 金有豫, 汤光. 新编药理学[M]. 17版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 611.

(收稿日期: 2013-06-08 修回日期: 2013-07-02)

回顾性调查,获取相关临床用药信息。具体调查项目包括:(1)患者年龄与诊断,包括病理分型、临床分期、手术情况、复发情况等;(2)托泊替康临床使用疾病的诊断、化疗方案等;(3)临床疗效、患者转归等。

### 1.3 评价标准

参照SFDA和美国食品与药物管理局(FDA)批准的适应证,NCCN发布的《卵巢癌临床实践指南(中国版)》<sup>[1]</sup>与《宫颈癌临床实践指南(中国版)》<sup>[1]</sup>中有关托泊替康的相关适应证,将上述调查信息进行归类统计与分析,总结托泊替康在我院妇科的用药现状与使用特点,并对其使用的合理性进行评价。

## 2 结果

### 2.1 患者基本情况

2010年1月—2011年10月期间,妇科使用盐酸托泊替康的住院患者共71例,实际查阅病历69例,另2例因系特殊患者无法查阅。患者年龄分布为18~74岁[(48.7±11.2)岁]。

### 2.2 盐酸托泊替康应用情况

2.2.1 2010年与2011年药品用量对比分析:在2010年1月—2011年10月期间,69名住院患者共使用盐酸托泊替康1986支。2010年与2011年1—10月盐酸托泊替康用量对比见表1。

表1 2010年与2011年1—10月盐酸托泊替康用量对比

Tab 1 Comparison of the amount of topotecan hydrochloride between 2010 and Jan. to Oct. 2011

年份	使用量,支	平均月用量,支
2010	1 180	98.33
2011年1—10月	806	80.60
合计	1 986	90.27

2.2.2 疾病分布与用量:我院妇科使用盐酸托泊替康的适应证涉及卵巢癌、宫颈癌与子宫内膜癌3类,对病例信息进行分类统计,疾病诊断与托泊替康(1 mg/支)用量统计见表2。47例卵巢癌患者均为转移性卵巢癌并复发史与铂类用药史,其中13人有铂类过敏史,顺铂、卡铂、草酸铂、奥沙利铂均有涉及。18例宫颈癌患者均为转移性宫颈癌,其中2例无相关手术史,3例为非复发性宫颈癌。子宫内膜癌患者4例,其中2例无相关手术史,1例无复发史,1例为非转移性癌。

表2 疾病诊断与托泊替康(1 mg/支)用量统计

Tab 2 Statistics of diagnosis and amount of topotecan (1 mg/bottle)

疾病诊断	组织学分类	病例数	比例,%	用量,支	比例,%
卵巢癌	上皮性肿瘤	46	66.7	1 647	82.9
	生殖细胞肿瘤	1	1.4	4	0.2
宫颈癌	鳞状细胞癌	17	24.6	197	9.9
	透明细胞腺癌	1	1.4	32	1.6
子宫内膜癌	浆液性腺癌	2	2.9	93	4.7
	透明细胞腺癌	2	2.9	13	0.7
合计		69	100	1 986	100

2.2.3 化疗方案:47例卵巢癌患者中23例选择托泊替康单药化疗方案,22例使用托泊替康联合紫杉醇方案,仅2例为联合奥沙利铂方案。18例宫颈癌患者中12例使用联合顺铂的方案,5例联合紫杉醇,1例先后使用联合顺铂或紫杉醇两种方案。子宫内膜癌患者中3例使用联合紫杉醇方案,1例为托泊替康单药化疗。托泊替康联合化疗药物统计见表3。

### 2.3 临床用药中说明书与非说明书适应证分布情况

SFDA批准该药用于初始化疗或序贯化疗失败的转移性卵巢癌患者。FDA批准用于初始化疗或序贯化疗失败的转移

表3 托泊替康联合化疗药物统计

Tab 3 Statistics of drug combination chemotherapy with topotecan

疾病诊断	组织学分类	单药化疗	联合奥沙利铂	联合顺铂	联合紫杉醇	合计
卵巢癌	上皮性肿瘤	23	1	0	22	46
	生殖细胞肿瘤	0	1	0	0	1
宫颈癌	鳞状细胞癌	0	0	12	5	17
	透明细胞腺癌	0	0	0	1	1
子宫内膜癌	浆液性腺癌	1	0	0	1	2
	透明细胞腺癌	0	0	0	2	2
合计		24	2	12	31	69

性卵巢癌患者;联合顺铂用于手术和/或放射治疗无效的及IVB期复发或进展性宫颈癌。NCCN《卵巢癌临床实践指南(中国版)》<sup>[1]</sup>推荐单药首选用于铂类耐药的复发性卵巢癌(上皮性卵巢癌/输卵管癌/原发性腹膜癌)。NCCN《宫颈癌临床实践指南(中国版)》<sup>[1]</sup>推荐联合顺铂作为复发或转移性宫颈癌的一线联合方案。

本文从说明书适应证(Label use)与非说明书适应证(Off-label use)两个方面来评价盐酸托泊替康在我院临床使用的合理性。其中非说明书适应证包括SFDA批准的说明书之外,但属于FDA批准的、国内外指南及非指南推荐的适应证。子宫内膜癌为非说明书适应证,且在NCCN临床实践指南中也没有相应的使用推荐,属于非说明书适应证。69例患者符合FDA、CFDA及NCCN指南推荐适应证的分布情况见表4。

表4 69例患者符合FDA、CFDA及NCCN指南推荐适应证的分布情况

Tab 4 Distribution of 69 patients according to indications recommended by FDA, SFDA and NCCN guidelines

疾病诊断	患者,例	SFDA,例	FDA,例	NCCN临床实践指南,例
卵巢癌	47	47	47	24
宫颈癌	18	0	12	12
子宫内膜癌	4	0	0	0
合计	69	47	59	36

69名患者中,47例为SFDA批准的说明书适应证,占全部病例的68.12%;其余22例为非说明书适应证,其中12例符合FDA说明书适应证与NCCN临床实践指南<sup>[3]</sup>推荐,占全部病例的17.39%;另10例既不符合SFDA与FDA说明书适应证又无NCCN临床实践指南<sup>[2-3]</sup>支持,占全部病例的14.49%。

## 3 讨论

### 3.1 用药合理性评价

SFDA与FDA对盐酸托泊替康用于卵巢癌的描述一致,均批准用于初始化疗或序贯化疗失败的转移性卵巢癌患者。我院妇科使用盐酸托泊替康的47例(68.12%)卵巢癌患者全部属于说明书适应证,宫颈癌患者中12例(17.39%)有FDA和NCCN临床实践指南支持,说明85.51%的患者使用合理。

### 3.2 关于非说明书适应证用药的思考

在宫颈癌的治疗方面,我国还未批准托泊替康用于该适应证,故此类患者的使用尚属非说明书适应证,但该类患者中符合FDA与2011年NCCN《宫颈癌临床实践指南(中国版)》<sup>[2]</sup>推荐的比例为66.7%(12/18)。鉴于在治疗晚期宫颈癌的多项研究中<sup>[2-3]</sup>盐酸托泊替康被证实与铂类联合较铂类单药可提高患者生存期,并于2006年获FDA批准与顺铂联合用于晚期宫颈癌,该方案也被NCCN《宫颈癌临床实践指南(中国版)》推荐

为复发或转移性宫颈癌的一线联合方案。且英国国家卫生和临床优化研究所(NICE)在2010年1月公布的新版指南中,推荐盐酸托泊替康与顺铂联合用药为过去未使用过顺铂的复发性或ⅣB期宫颈癌患者的首选方案;过去曾接受顺铂治疗、且目前正在应用盐酸托泊替康与顺铂联合治疗的复发性及ⅣB期宫颈癌妇女应继续治疗,直至患者及其临床医师认为可以停药。据此分析,我院18名宫颈癌患者采用联合化疗方案,有12例符合上述标准。对于该药用于6例宫颈癌和4例子宫内膜癌,则不属于SFDA、FDA适应证,也无指南推荐,仅有文献支持<sup>[4-5]</sup>。

鉴于药品说明书用法通常滞后于文献报道与医疗实践,不一定代表该药物目前最新的治疗信息。FDA也曾明确表示“不强迫医师必须完全遵守官方批准的药品说明书用法”。医师从患者利益出发,采用经过广泛研究、已经有大量文献报道的“说明书之外的用法”也是合理的<sup>[6]</sup>。由此可见,我院妇科超说明书使用的22例患者中依据文献支持的10例不失为临床医师的选择与尝试。

### 3.3 不断推进合理用药

在发展中国家,卵巢癌是妇科癌症死亡的第四大原因,而宫颈癌是45岁以下妇女妇科癌症死亡的第一原因<sup>[7]</sup>。目前,盐酸托泊替康用于治疗复发性卵巢癌,已经证明无论对铂类敏感或耐药患者均有临床疗效。盐酸托泊替康联合顺铂治疗晚期及复发子宫颈癌在反应率、总生存率和无进展生存期等方面均表现出临床受益,已被视为标准治疗<sup>[8]</sup>。

本文的病历回顾与分析表明,我院妇科对盐酸托泊替康的使用基本合理,而且紧跟国际趋势。2010年以来药品用量的增长为正值系由于国际上各类指南与参考对该药的认同和推荐,也与对该药物研究的不断深入和大量相关研究论文的发表有关。本文调研结果为我院药事会的决策提供了依据,并且本品于2012年5月正式通过了药事会批准,已进入我院用药目录,但还需要不断加强与推进其安全合理使用。

### 参考文献

- [1] National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guideline in oncology™[EB/OL]. (2013-02-02) [2013-06-14].<http://www.nccnchina.org.cn/nccn-guidelines-china.aspx>.
- [2] Paton F, Paulden M, Saramago P, et al. Topotecan for the treatment of recurrent and stage IV B carcinoma of the cervix [J]. *Health Technol Assess*, 2010, 14(4): 55.
- [3] Wadler S, Levy DE, Lincoln ST, et al. Topotecan is an active agent in the first-line treatment of metastatic or recurrent endometrial carcinoma: eastern cooperative oncology group study E3E93 [J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21(11): 2 110.
- [4] Papadimitriou CA, Fountzilias G, Bafaloukos D, et al. Paclitaxel, topotecan, and carboplatin in metastatic endometrial carcinoma: a hellenic co-operative oncology group (HeCOG) study [J]. *Gynecologic Oncology*, 2008, 111(1): 27.
- [5] Gupta D, Owers RL, Kim M, et al. A phase II study of weekly topotecan and docetaxel in heavily treated patients with recurrent uterine and ovarian cancers [J]. *Gynecologic Oncology*, 2009, 113(3): 327.
- [6] 张波, 茹硕琦, 梅丹. 国外药品说明书之外的用法在儿科中的应用 [J]. *实用药物与临床*, 2008, 11(5): 270.
- [7] Lorusso D, Pietragalla A, Mainenti S, et al. Review role of topotecan in gynaecological cancers: Current indications and perspectives [J]. *Critical Reviews in Oncology Hematology*, 2010, 74(3): 163.
- [8] Ackermann S, Beckmann MW, Thiel F, et al. Topotecan in cervical cancer [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2007, 17(6): 1 215.

(收稿日期:2013-02-03 修回日期:2013-06-21)

## 全国“新农合”工作座谈会在京召开

**本刊讯** 2013年8月21日,国家卫生和计划生育委员会在北京召开了全国“新农合”工作座谈会。内蒙古、江苏、安徽、山东、湖南、贵州等6个省(区)在会上作了交流发言,国家卫生和计划生育委员会副主任马晓伟出席会议并讲话。

马晓伟总结了2013年上半年“新农合”有关工作。他指出,2013年上半年,全国“新农合”总体运行平稳。截至6月底,全国参合人口为8.02亿人,参合率达99%,基金使用率约为49%,基金支出在可控范围内。上半年,参合农民累计受益达8.6亿人次,比2012年同期增长了16.2%。

马晓伟强调,2013年下半年,各地要从统筹全局的高度,认清形势,准确定位,切实做好“新农合”工作。一是要进一步提高“新农合”保障水平。政策范围内住院费用报销比例提高

到75%左右,最高支付限额提高到不低于8万元;严格控制报销目录外的药品、检查、耗材费用,逐步降低个人自负费用比例。二是开展“回头看”工作。各地要结合群众路线教育实践活动,查找“新农合”制度建设中的薄弱环节和突出问题,集中开展一次“新农合”制度建设“回头看”活动,进一步加强“新农合”管理,巩固“新农合”制度建设成果。三是全面落实“新农合”各项“医改”任务。“新农合”工作是推进“医改”的重要手段,各地要整体把握,综合推进,通过“新农合”撬动基层“医改”。

各省(区、市)卫生厅局相关负责人、国家卫生和计划生育委员会相关司局及有关专家出席了会议。