

• 医院药学 •

2017—2020年天津市肿瘤医院门诊药房蛋白激酶抑制剂的使用情况分析

文彦丽, 吴春暖, 张洁*

天津医科大学肿瘤医院 药学部, 国家肿瘤临床医学研究中心, 天津市“肿瘤防治”重点实验室, 天津市恶性肿瘤临床医学研究中心, 天津 300060

摘要: **目的** 分析 2017—2020 年天津市肿瘤医院门诊药房蛋白激酶抑制剂的临床应用及用药趋势, 为其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 2017—2020 年天津市肿瘤医院门诊药房蛋白激酶抑制剂品种、规格、销售数量、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** 天津市肿瘤医院门诊药房蛋白激酶抑制剂品种从 2017 年的 4 种/4 个品规增长至 2020 年的 22 种/27 个品规; 销售金额从 2017 年的 716.90 万元增长至 2020 年的 17 149.21 万元; 奥希替尼在所有蛋白激酶抑制剂类药物中增长最为迅速, 2020 年 DDDs 值已升至第 1 位; 吉非替尼 DDC 下降最为明显, 且 B/A 值连续两年 ≥ 4.0 , 其药品价格与利用率最佳; 瑞戈非尼与奥希替尼的 B/A 值最低, 仅 0.5。**结论** 随着新医改政策的实施, 本院门诊药房蛋白激酶抑制剂类药物药品价格下降较明显, 临床可使用品种日趋广泛, 符合临床个体化治疗的科学发展方向。

关键词: 蛋白激酶抑制剂; 销售金额; 用药频度; 日均费用; 排序比; 奥希替尼; 吉非替尼

中图分类号: R979.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2021)03-0590-09

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.03.036

Analysis on utilization of protein kinase inhibitors in outpatient pharmacies of Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital from 2017 to 2020

WEN Yan-li, WU Chun-nuan, ZHANG Jie

Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, National Clinical Research Center for Cancer, Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy, Tianjin's Clinical Research Center for Cancer, Tianjin 300060, China

Abstract: Objective To understand and analyze the clinical application and drug trend of protein kinase inhibitors in the outpatient pharmacy of Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital from 2017 to 2020, and provide references for its standardized management and rational application. **Methods** The defined daily dose (DDD) method recommended by WHO was used to statistically analyze the types, specifications, sales volume, sales amount, frequency of medication (DDDs), average daily cost (DDC), average daily cost (DDC) and sorting ratio (B/A) of protein kinase inhibitors in outpatient clinics of Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital from 2017 to 2020. **Results** The types of protein kinase inhibitors in the outpatient pharmacy of Tianjin medical University Cancer Institute and Hospital increased from 4 types/4 specifications in 2017 to 22 types/27 specifications in 2020. The sales amount increased from 7 169 000 yuan in 2017 to 17 149 210 yuan in 2020. Osimertinib has the fastest growth among all protein kinase inhibitor drugs, and the DDDs value has risen to the first place in 2020. The DDC of gefitinib has fallen most significantly, and the B/A value has been two consecutive years ≥ 4.0 , its drug price and utilization are the best. Regorafenib and osimertinib have the lowest B/A value, only 0.5. **Conclusion** With the implementation of the new medical reform policy, the price of protein kinase inhibitor drugs in the outpatient pharmacy of Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital has dropped significantly, and the clinically available varieties have become more extensive, which is in line with the scientific development direction of clinical individualized treatment.

Key words: protein kinase inhibitor; sales amount; medication frequency; average daily cost; ranking ratio; osimertinib; gefitinib

收稿日期: 2021-01-05

基金项目: 国家自然科学基金项目资助 (81703454)

作者简介: 文彦丽, 女, 药师, 硕士, 研究方向为药物代谢动力学及医院药学。E-mail: mayday_88@163.com

*通信作者: 张洁, 女, 副主任药师, 研究方向为临床药理学及医院药学。E-mail: zhangjie@medmail.com.cn

恶性肿瘤是严重威胁人类健康和生命安全的重大公共健康问题,根据国家癌症中心研究报告,近 10 年来恶性肿瘤的发病率和死亡率呈逐年上升趋势,其中发病率每年上升 3.9%,死亡率每年上升 2.5%^[1]。治疗恶性肿瘤的方法包括单独或联合应用手术、放射治疗和化学治疗等^[2],而这些疗法通常会给患者身体带来较为严重的损害。相对于以上传统疗法,近年来抗肿瘤分子靶向药物逐渐走进人们的视野,它可以精确定位并杀死肿瘤细胞,在提高疗效的同时也减少了对机体正常细胞的损伤,具备良好的应用前景。

抗肿瘤分子靶向药物一般可分为大分子抗体药物和小分子激酶抑制剂^[3],前者作用机制主要表现在阻止信号分子和受体的结合;后者作用机制主要表现在抑制激酶的催化过程,其中蛋白激酶抑制剂占绝大部分。目前美国食品药品监督管理局(FDA)已批准了 59 个蛋白激酶抑制剂类药物,同时还有大量的同类药物处于临床研究阶段^[4]。近年我国也自主研发并上市了多个蛋白激酶抑制剂类药物,随着国家谈判集中采购工作的开展,截止 2020 年 12 月,已经有数十个蛋白激酶抑制剂类药物纳入医保目录,在提高肿瘤患者生存率的同时,也极大减轻了患者用药经济负担。

天津市肿瘤医院是三级甲等肿瘤专科医院,是我国最大的肿瘤防治研究基地之一,年门诊量近 120 余万人次,居国内肿瘤专科医院前列,因此本院的抗肿瘤药物使用情况可以反映肿瘤治疗前沿问题与新型抗肿瘤药物的用药特点。本研究通过本院在新医改政策实施前后蛋白激酶抑制剂类药物用药数量与金额变化趋势,初步了解国家政策对患者、

医疗机构整体变化的影响,并为未来医院目录、国家医保目录优化调整和药品遴选提供依据,也为临床合理使用蛋白激酶抑制剂类药物提供参考。

1 资料与方法

采用回顾性研究方法,从 HIS 系统提取 2017—2020 年天津市肿瘤医院门诊药房蛋白激酶抑制剂类药物的使用数据,包括药品名称、规格、厂家、使用数量、金额。依据《新编药理学》(17 版)确定日均剂量(DDD)^[5],未收录的按药品说明书中相关适应证剂量范围的中间值确定,间歇治疗药物取单次剂量除以间歇天数。用药频度(DDDs)=药品年消耗量/DDD,其定义为以 DDD 为单位的某个药品消耗量,DDDs 越大,临床使用频度越高。限定日费用(DDC)=药品年消耗金额/DDDs 值,其代表药物的价格水平,DDC 越大,日均费用越高。排序比(B/A)=销售金额排序(B)/DDDs 排序(A),该值反映销售金额与药品消耗是否同步, ≥ 1.0 表明同步性良好,药品价格低、利用度高; < 1.0 表明患者用药费用高。

2 结果

2.1 抗肿瘤药物总用药金额与蛋白激酶抑制剂类药物的占比

截至 2020 年 12 月 31 日,本院门诊药房抗肿瘤药物销售金额上升明显,蛋白激酶抑制剂类药物所占比也逐年递增,其中 2017—2020 年抗肿瘤药物总销售金额分别为 3 399.19、4 536.16、24 523.93、30 290.03 万元,呈跨越式增长,增长率分别为 33.45%、440.63%、23.51%。2017—2020 年蛋白激酶抑制剂销售金额占整体抗肿瘤药物比例为 21.09%、24.69%、46.27%、56.62%。见表 1。

表 1 2017—2020 年蛋白激酶抑制剂类药物使用金额及构成比

Table 1 Consumption sum, constituent ratio of small molecule protein kinase inhibitors drugs from 2017 to 2020

药物分类	2017 年		2018 年		2019 年		2020 年	
	金额/万元	构成比/%	金额/万元	构成比/%	金额/万元	构成比/%	金额/万元	构成比/%
蛋白激酶抑制剂类药物	716.90	21.09	1 120.04	24.69	11 347.36	46.27	17 149.21	56.62
其他抗肿瘤药物	2 682.29	78.91	3 416.12	75.31	13 176.57	53.73	13 140.84	43.38
合计	3 399.19	100.00	4 536.16	100.00	24 523.93	100.00	30 290.05	100.00

2.2 蛋白激酶抑制剂类药物销售金额、增长率与排序

随着抗肿瘤药物的快速发展和国家新医改政策的实施,本院门诊药房蛋白激酶抑制剂类药物从

2017 年的 4 种/4 个品规增长至 2020 年的 22 种/27 个品规,增长近 7 倍;销售总金额也从 2017 年的 716.90 万元增长至 2020 年的 17 149.21 万元,呈“爆发”式增长态势。2017 年仅有伊马替尼与吉非替尼

销售额突破 100 万元, 而 2020 年奥希替尼、埃克替尼、阿来替尼、吡咯替尼 (80 mg) 销售额均突破 1 000 万元, 其中奥希替尼自 2018 年 10 月纳入

国家医保目录后, 在本院销售金额连续排名第 1 位, 而伊马替尼销售额从 2017 年的第 1 位降至 2020 年的第 6 位。见表 2。

表 2 2017—2020 年蛋白激酶抑制剂类药物用量、销售金额及增长率

Table 2 Consumption, sales amount and growth rate of small molecule protein kinase inhibitors drugs from 2017 to 2020

药品名称	2017 年			2018 年			2019 年			2020 年		
	金额/ 万元	用量/片或支	排序	金额/ 万元	用量/片或支	排序	金额/ 万元	用量/片或支	排序	金额/ 万元	用量/片或支	排序
奥希替尼							2 567.34	50 340	1	4 489.02	88 020	1
埃克替尼				43.18	6 741	2	1 909.43	298 116	2	2 342.27	365 694	2
阿来替尼										1 475.98	217 056	3
吡咯替尼 (80 mg)										1 085.04	126 168	4
瑞戈非尼				12.62	644	7	501.69	25 592	7	962.60	49 112	5
伊马替尼	521.91	29 220	1	927.37	102 180	1	941.27	169 800	3	895.56	190 860	6
克唑替尼				24.96	960	5	773.76	29 760	6	873.60	33 600	7
安罗替尼 (12 mg)				23.18	476	6	833.16	17 108	5	857.70	17 612	8
阿昔替尼 (5 mg)				4.06	196	13	380.80	18 396	10	663.06	32 032	9
索拉非尼	17.58	420	3	25.16	1 320	4	834.92	43 800	4	500.46	52 680	10
培唑帕尼				7.68	480	8	296.64	18 540	12	445.44	27 840	11
伊布替尼				6.80	360	9	394.63	20 880	9	438.86	23 220	12
舒尼替尼				4.77	308	11	336.35	21 700	11	421.41	27 188	13
吉非替尼	173.55	7 360	2	25.54	1 120	3	480.43	62 040	8	381.70	69 780	14
维莫非尼				5.02	448	10	215.76	19 264	15	257.78	23 016	15
吡咯替尼 (160 mg)										194.45	13 300	16
拉帕替尼							282.31	42 350	14	171.72	25 760	17
塞瑞替尼				2.97	150	14	285.12	14 400	13	124.74	6 300	18
阿法替尼 (40 mg)				1.82	91	15	90.30	4 515	17	110.18	5 509	19
呋喹替尼 (5 mg)										93.67	2 478	20
阿帕替尼				0.26	20	17	46.32	3 520	18	82.00	7 130	21
安罗替尼 (10 mg)										79.17	1 869	22
厄洛替尼	3.86	84	4	4.08	224	12	151.30	8 302	16	73.09	9 023	23
阿法替尼 (30 mg)				0.56	35	16	25.84	1 610	19	47.64	2 968	24
安罗替尼 (8 mg)										45.73	1 281	25
阿昔替尼 (1 mg)										21.65	3 584	26
呋喹替尼 (1 mg)										14.69	518	27

2.3 蛋白激酶抑制剂类药物的 DDDs 增长率与排序

2017 年, 本院门诊蛋白激酶抑制剂类药物的 DDDs 呈明显“两极分化”态势, 其中伊马替尼与吉非替尼 DDDs 双双突破 7 000, 远超过索拉非尼与厄洛替尼; 整体上看, 除 2018 年吉非替尼、2020 年拉帕替尼与赛瑞替尼的 DDDs 有所下降外, 其余

蛋白激酶抑制剂类药物 DDDs 均呈逐年快速增长趋势, 涨幅最大值为 2019 年阿帕尼替, DDDs 同比增长 17 506.97%。埃克替尼自 2019 年在本院销售后, DDDs 连续排名第 1 位, 2020 年 DDDs 达 121 898.00。吉非替尼 DDDs 从 2017 年的第 1 位下降到 2020 年第 3 位。见表 3。

表 3 2017—2020 年蛋白激酶抑制剂类药物的 DDDs 及排序

Table 3 DDDs and ranking of each small molecule protein kinase inhibitors drug from 2017 to 2020

药品名称	2017 年		2018 年			2019 年			2020 年		
	DDD _s	排序	DDD _s	增长率/%	排序	DDD _s	增长率/%	排序	DDD _s	增长率/%	排序
埃克替尼			2 247.00		2	99 372.00	4 322.43	1	121 898.00	22.67	1
奥希替尼						50 340.00		3	88 020.00	74.85	2
吉非替尼	7 360.00	1	1 120.00	-84.78	3	62 040.00	5 439.29	2	69 780.00	12.48	3
伊马替尼	7 305.00	2	25 545.00	249.69	1	42 450.00	66.18	4	47 715.00	12.40	4
阿来替尼									27 132.00		5
吡咯替尼 (80 mg)									25 233.60		6
克唑替尼			626.63		4	19 425.59	3 000.01	5	21 932.11	12.90	7
安罗替尼 (12 mg)			476.00		5	17 108.00	3 494.12	6	17 612.00	2.95	8
阿昔替尼 (5 mg)			98.00		10	9 198.00	9 285.71	8	16 016.00	74.12	9
索拉非尼	105.00	3	330.00	214.29	6	10 950.00	3 218.18	7	13 170.00	20.27	10
瑞戈非尼			161.00		8	6 398.00	3 873.91	11	12 278.00	91.90	11
厄洛替尼	84.00	4	224.00	166.67	7	8 302.00	3 606.25	10	9 023.00	8.68	12
培唑帕尼			120.00		9	4 635.00	3 762.50	15	6 960.00	50.16	13
舒尼替尼			77.00		13	5 425.00	6 945.45	12	6 797.00	25.29	14
伊布替尼			90.00		12	5 220.00	5 700.00	13	5 805.00	11.21	15
阿法替尼 (40 mg)			91.00		11	4 515.00	4 861.54	16	5 509.00	22.02	16
吡咯替尼 (160 mg)									5 320.00		17
拉帕替尼						8 470.00		9	5 152.00	-39.17	18
维莫非尼			56.00		14	2 408.00	4 200.00	17	2 877.00	19.48	19
呋喹替尼 (5 mg)									2 478.00		20
阿法替尼 (30 mg)			26.25		16	1 207.50	4 500.00	18	2 226.00	84.35	21
塞瑞替尼			50.00		15	4 800.00	9 500.00	14	2 100.00	-56.25	22
阿帕替尼			5.88		17	1 035.29	17 506.97	19	2 097.06	102.56	23
安罗替尼 (10 mg)									1 557.50		24
安罗替尼 (8 mg)									854.00		25
阿昔替尼 (1 mg)									358.40		26
呋喹替尼 (1 mg)							4 322.43		103.60	22.67	27

2.4 蛋白激酶抑制剂类药物的 DDC 与 B/A 排序

在 2018 年国家谈判降价后,蛋白激酶抑制剂类药物的 DDC 均呈逐年下降趋势,降幅最大的为索拉非尼,其 DDC 从 2017 年的 1 674.47 元下降至 2020 年的 380 元,伊马替尼、厄洛替尼和吉非替尼 DDC 也出现了较大的降幅。2020 年度,蛋白激酶抑制剂类药物有半数以上的药物 B/A $\geq$ 1.0,同步性较好。除瑞戈非尼、塞瑞替尼、阿昔替尼 (5 mg)、克唑替尼和拉帕替尼 B/A 值有所降低以外,其余蛋白激酶抑制剂类药物 B/A 均保持不变或上升趋势,说明患者在此类用药费用整体降低,利用率升高。见表 4。

3 讨论

恶性肿瘤严重危害着人类的健康,全球众多的科研人员积极投身于抗肿瘤治疗药物的研究,获得了许多突破性的进展。目前利用分子靶向药物逐步替代对人体正常细胞损害大且毒性较强的细胞毒性药物是较为热门的一种抗肿瘤药物研发策略。根据国家癌症中心公布的数据显示^[1],截至 2015 年,我国恶性肿瘤发病率每年保持约 3.9% 的增幅,死亡率每年保持约 2.5% 的增幅,但恶性肿瘤的生存率却呈现逐渐上升趋势,这与肿瘤诊疗技术的提高与众多新型抗肿瘤药物的应用密不可分。美国国立综合癌

表 4 2017—2020 年蛋白激酶抑制剂类药物的 DDC 及 B/A

Table 4 DDC and B/A of each small molecule protein kinase inhibitors drug from 2017 to 2020

药品名称	2017 年		2018 年		2019 年		2020 年	
	DDC/元	B/A	DDC/元	B/A	DDC/元	B/A	DDC/元	B/A
呋喹替尼 (1 mg)							1 417.50	1.0
维莫非尼			896.00	0.7	896.00	0.9	896.00	0.8
瑞戈非尼			784.00	0.9	784.14	0.6	784.00	0.5
伊布替尼			756.00	0.8	756.00	0.7	756.00	0.8
培唑帕尼			640.00	0.9	640.00	0.8	640.00	0.8
舒尼替尼			620.00	0.8	620.00	0.9	620.00	0.9
阿昔替尼 (1 mg)							604.00	1.0
塞瑞替尼			594.00	0.9	594.00	0.9	594.00	0.8
阿来替尼							544.00	0.6
安罗替尼 (8 mg)							535.50	1.0
奥希替尼					510.00	0.3	510.00	0.5
安罗替尼 (10 mg)							508.32	0.9
安罗替尼 (12 mg)			487.00	1.2	487.00	0.8	487.00	1.0
吡咯替尼 (80 mg)							430.00	0.7
阿昔替尼 (5 mg)			414.00	1.3	414.00	1.3	414.00	1.0
克唑替尼			398.32	1.3	398.32	1.2	398.32	1.0
阿帕替尼			447.44	1.0	447.45	0.9	391.00	0.9
索拉非尼	1 674.47	1.0	762.48	0.7	762.48	0.6	380.00	1.0
呋喹替尼 (5 mg)							378.00	1.0
吡咯替尼 (160 mg)							365.50	0.9
拉帕替尼					333.30	1.6	333.30	0.9
阿法替尼 (30 mg)			213.98	1.0	214.00	1.1	214.00	1.1
阿法替尼 (40 mg)			200.00	1.4	200.00	1.1	200.00	1.2
埃克替尼			192.15	1.0	192.15	2.0	192.15	2.0
伊马替尼	714.46	0.5	363.03	1.0	221.74	0.8	187.69	1.5
厄洛替尼	460.00	1.0	182.25	1.7	182.25	1.6	81.00	1.9
吉非替尼	235.80	2.0	228.00	1.0	77.44	4.0	54.70	4.7

症网络 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 以及中国临床肿瘤学会 (Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO) 等国内外指南、专家共识和诊疗规范都明确将新型抗肿瘤靶向药物作为多种肿瘤治疗的一线推荐药物。

3.1 蛋白激酶抑制剂类药物销售金额增加情况分析

作为抗肿瘤靶向药物中的重要组成部分, 2001 年第一个蛋白激酶抑制剂类药物伊马替尼上市后, 凭借其专一性强、副作用小等优点, 为指导其他肿瘤的靶向治疗提供了重要思路, 也迅速掀起了蛋白激酶抑制剂治疗肿瘤的研发热潮。在此后长达 20

年的时间里, 涌现出了大量蛋白激酶抑制剂类药物。2020 年 12 月 28 日, 国家医保局发布最新的《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》^[6], 共收录 29 种蛋白激酶抑制剂类药物; 此外 2019 年, 伊马替尼与吉非替尼率先进入“4+7”国家药品集中采购目录^[7], 有力地促进了蛋白激酶抑制剂类药物在肿瘤患者中的普及使用。

2017 年, 本院门诊仅有 4 种/4 个品规的蛋白激酶抑制剂类药物, 随着国家新医改政策的落实, 本院蛋白激酶抑制剂类药物在品种数量及在整体抗肿瘤药物销售金额比例均呈快速增长, 主要原因有以

下几点:①2017年,蛋白激酶抑制剂类药物正式进入国家医保目录,极大减轻了患者的经济负担,也使得更多患者愿意接受此类药物;②随着临床研究的不断深入,蛋白激酶抑制剂类药物适应证在逐步增加,涵盖了多个临床常见癌种,也直接促进了蛋白激酶抑制剂类药物的临床使用;③经过多年发展,本院对各种肿瘤疾病的诊疗水平已处于全国领先地位,常年接收重症、疑难患者,部分患者愿意尝试新型蛋白激酶抑制剂类药物,在提高了生活质量后,形成了良好的示范效应。

3.2 蛋白激酶抑制剂类药物使用情况分析

据学者统计,2015年我市恶性肿瘤发病率第一位是肺癌,其次是结直肠癌、乳腺癌、甲状腺癌和肝癌;男性恶性肿瘤发病第一位是肺癌,其次是结直肠癌、肝癌、胃癌和淋巴瘤;女性恶性肿瘤发病第一位是肺癌,其次是乳腺癌、甲状腺癌、结直肠癌和子宫颈癌^[8],与全国恶性肿瘤发病数据排序基本一致^[1]。本研究分析数据表明,2020年DDD排名靠前的埃克替尼、奥希替尼和吉非替尼均属于治疗肺癌的靶向药物,与我市肺癌发病率排名一致。

3.2.1 肺癌靶向蛋白激酶抑制剂类药物使用情况分析 目前,治疗肺癌的蛋白激酶抑制剂类药物主要包括以下几类:①表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂类(epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors, EGFR-TKIs),代表药物有埃克替尼、奥希替尼、吉非替尼等;②间变性淋巴瘤激酶酪氨酸激酶抑制剂(anaplastic lymphoma kinase tyrosine kinase inhibitors, ALK-TKIs),代表药物有克唑替尼、塞瑞替尼;③多靶点受体酪氨酸激酶抑制剂(multi-targeted inhibitors of receptor tyrosine kinase),如安罗替尼等。

2017年,本院肺癌靶向蛋白激酶抑制剂类药物较少,只有厄洛替尼与吉非替尼,随着2018年医保目录的更新,奥希替尼、埃克替尼和吉非替尼DDD连续排名前3位。分析其原因,笔者认为:①亚洲人群中,EGFR突变是非小细胞肺癌中最为常见突变类型,约占30%^[9];而ALK突变在非小细胞肺癌中发生概率较低^[10],因此临床上EGFR-TKIs的应用率要高于ALK-TKIs;②奥希替尼作为第3代EGFR-TKIs,疗效显著、安全性高,且在第1代EGFR-TKIs如吉非替尼、厄洛替尼耐药后仍可有效作用于T790M突变的患者,已经成为晚期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)首选治

疗药物^[11];③埃克替尼是继吉非替尼之后,在我国第2个获得一线治疗EGFR基因突变晚期NSCLC适应症的EGFR-TKIs^[12],且临床试验结果表明埃克替尼可以获得4.57个月的无进展生存期(progression-free-survival, PFS),而吉非替尼PFS为3.4个月,表明埃克替尼疗效明显优于吉非替尼^[13];④吉非替尼是最早应用于治疗NSCLC的靶向药物之一,通过多年的临床应用,其对EGFR基因突变型患者的疗效得到了广泛肯定,患者在无进展生存期、缓解率及生活质量等方面较化疗有显著获益^[14-16]。且吉非替尼DDC在所有蛋白激酶抑制剂类药物中最低,B/A值更是高达4.7,显示出良好的经济性与利用率。

除了以上3个针对EGFR突变的药物外,本院使用量较大的还有针对ALK突变的蛋白激酶抑制剂类药物阿来替尼、克唑替尼和塞瑞替尼。阿来替尼属于第2代ALK-TKIs,根据一项“头对头”随机、多中心的临床研究显示,阿来替尼治疗ALK+NSCLC患者PFS达到34.8个月,相比克唑替尼PFS为10.9个月具有显著优势,同时对脑转移的发生和进展具有明显的延缓效果^[17]。在2019年,我国临床肿瘤学会将阿来替尼推荐为ALK+NSCLC一线治疗药物^[18],因此其临床应用广泛,2020年DDD排名第5,但值得注意的是,其DDC较高,B/A值仅为0.6,说明患者经济负担较重。克唑替尼是第1代ALK-TKIs,相较于第2代ALK-TKIs塞瑞替尼,其DDD高且DDC低,但在用药10~12个月容易产生获得性耐药^[19],限制了其临床应用。塞瑞替尼的临床效价为克唑替尼的20倍,可以克服克唑替尼常见的耐药突变,美国FDA和2019版NCCN指南已将塞瑞替尼作为治疗ALK+NSCLC的一线药物^[20],但其胃肠道不良反应发生频率与严重程度要高于克唑替尼,在一定程度上也限制了塞瑞替尼的临床应用,但值得注意的是,相较于阿来替尼,临床使用塞瑞替尼作为ALK+NSCLC的一线治疗药物可能更具有经济性^[21]。

安罗替尼作为一种新型小分子多靶点TKI,除了批准为晚期NSCLC的三线治疗外,其在多项实体肿瘤临床试验中也展现除了令人可喜的有效性与安全性,主要包括软组织肉瘤^[22]、小细胞肺癌^[23]、甲状腺癌^[24]、肾癌^[25]等。目前,安罗替尼已经成为国内首个获批的软组织肉瘤(soft tissue sarcoma, STS)的一线治疗药物与晚期小细胞肺癌(small cell

lung cancer, SCLC)的三线治疗药物,应用前景广阔。

3.2.2 结直肠癌靶向蛋白激酶抑制剂类药物使用情况分析 目前治疗结直肠癌的靶向药物较少,除贝伐珠单抗与西妥昔单抗外,蛋白激酶抑制剂类药物主要有瑞戈非尼和呋喹替尼。瑞戈非尼可以靶向阻断或抑制肿瘤血管生成和肿瘤细胞增殖的多个蛋白激酶^[26],具有广泛的抗肿瘤活性,目前主要用于结直肠癌、胃肠道间质肿瘤、肝细胞癌的治疗,因此 DDDs 排名也较为靠前,在 2020 年排名 11 位,美中不足的是其 DDC 较高,且 B/A 值仅为 0.5,经济性与利用率较差;呋喹替尼作为一款 2018 年获批新药,主要机制为选择性抑制肿瘤血管生成相关的血管内皮生长因子受体-1 (vascular endothelial growth factor receptor-1, VEGFR-1)、VEGFR-2 和 VEGFR-3,通过阻断受体磷酸化及下游信号转导,从而达到抑制肿瘤新生血管的生成,阻碍肿瘤的生长。与瑞戈非尼相比,呋喹替尼对 VEGFR 的选择性更高,对转移性结直肠癌的效果也更明确^[27],随着临床试验的不断深入,学者发现呋喹替尼在肺癌、胃癌或胃食管结合部腺癌的治疗中也具有较好的疗效^[28],其 5 mg 规格 DDC 适中, B/A 值为 1.0,药物用量有望进一步提升。

3.2.3 乳腺癌靶向蛋白激酶抑制剂类药物使用情况分析 近年来,我国乳腺癌的发病率呈逐年上升趋势^[29],在女性恶性肿瘤的死亡率中排名第 5 位^[1]。早期乳腺癌一般通过手术和药物辅助结合的模式进行治疗,但部分乳腺癌复发和晚期患者已经失去了手术时机,一般只能通过新型靶向药物来延长患者的生存时间。乳腺癌是一种高度异质性的肿瘤,在遗传及基因表型方面具有显著的多样性,目前乳腺癌主要分为四个亚型: Luminal A 型、Luminal B 型、基底型及 HER-2 阳性型^[30]。HER-2 属于酪氨酸激酶受体家族,研究发现约有 20%~30%的乳腺癌患者出现 HER-2 信号通路异常激活^[31]。针对 HER-2 通路,目前有曲妥珠单抗、帕妥珠单抗等单克隆抗体药物,也有吡咯替尼、拉帕替尼等蛋白激酶抑制剂类药物。

针对 HER-2 阳性乳腺癌患者使用曲妥珠单抗产生耐药性的问题^[32],吡咯替尼联合卡培他滨治疗 HER-2 阳性的乳腺癌患者产生了良好的临床疗效。吡咯替尼是我国自主研发的新型 EGFR 家族不可逆酪氨酸激酶抑制剂,同时具有抗 EGFR/HER-1、HER-2 以及 HER-4 的活性,自 2018 年底获批上市

后,2020 年开始在本院使用,使用金额及 DDDs 居乳腺癌靶向蛋白激酶抑制剂类药物首位。

拉帕替尼主要作用于 HER-1 和 HER-2,于 2013 年在我国获批,主要联合卡培他滨用于曲妥珠单抗治疗失败的 HER-2 阳性转移性乳腺癌患者,但长期使用拉帕替尼可能会发生获得性耐药^[33],且一项临床研究显示,单独应用曲妥珠单抗与拉帕替尼联合曲妥珠单抗相比,拉帕替尼组的疗效相对较差,且在无病生存期 (disease-free survival, DFS) 和总生存期 (overall survival, OS) 方面无显著性差异^[34],因此 DDDs 低于吡咯替尼。

3.2.4 其他系统靶向蛋白激酶抑制剂类药物使用情况分析 血液系统肿瘤用药中,伊马替尼是全球首个靶向融合蛋白的酪氨酸激酶抑制剂类药物,它通过竞争性抑制 ATP 及底物蛋白与 P210 酪氨酸激酶催化中心区域的结合,抑制 BCR-ABL 酪氨酸激酶活性^[35]来治疗慢性粒细胞白血病 (chronic myelogenous leukemia, CML)。在 2017~2018 年,伊马替尼一直位列本院门诊药房 DDDs 首位,自 2019 年开始,排名降至第 4 位,DDC 较低,且 B/A 值为 1.5,同步性良好,因此临床认可度高,仍然为治疗 CML 的主要药物。伊布替尼是第一代布鲁顿酪氨酸激酶 (Bruton's tyrosine kinase, BTK) 抑制剂,是治疗慢性淋巴细胞白血病一线推荐药物^[36],但其 DDC 值较高, B/A 小于 1.0,同步性较差,可能是限制其用量的因素。

泌尿系统肿瘤用药中,阿昔替尼、索拉非尼、培唑帕尼和舒尼替尼的 DDDs 依次降低,舒尼替尼与培唑帕尼的 B/A 值小于 1.0,且 DDC 位列第 1、2 位,说明其同步性较差且用药费用较高;阿昔替尼与索拉非尼的 DDC 较低,因此临床用量也较大。舒尼替尼与培唑帕尼均属于多靶点受体酪氨酸激酶抑制剂,可用于晚期肾癌的一线 and 二线治疗;培唑帕尼对 VEGFR-2 的亲合力更高,对 III 型受体酪氨酸激酶 (fms like tyrosine kinase-3, Fit-3) 的亲合力较低,其血液毒性低于舒尼替尼^[37]。阿昔替尼是新一代用于治疗晚期转移性肾癌的酪氨酸激酶抑制剂,相较于舒尼替尼,其针对性更强、亲合力更高,可以显著延缓肿瘤进展^[38],具有良好的安全性与临床疗效^[39],因此是晚期肾癌的一线 and 二线治疗方案^[40]。

传统的化疗药物作为抗肿瘤的主要手段,虽然其临床应用时间长、范围广,但治疗效果已很难继续提高,同时其较为强烈的毒副反应也限制了其进

一步的临床应用。经过多年的临床实用与观察,蛋白激酶抑制剂类药物凭借其确切的疗效、较少的不良反应和口服给药的便利等特点,突破了传统化疗药物的瓶颈,已经成为多种肿瘤治疗中不可或缺的治疗手段。

本研究结果发现,随着国家新医改政策的实施与医保谈判工作的开展,原先价格高昂的蛋白激酶抑制剂类药物降价明显,普遍地扩大了其临床应用规模,对于针对同一靶点且药物品种丰富、可替代药物多且疗效与安全性差异较大的蛋白激酶抑制剂类药物,部分药物用量增加明显;但用药品种较少、可替代药物不多的蛋白激酶抑制剂类药物,价格降低导致的用量变化并不明显。随着蛋白激酶抑制剂类药物的不断发展,其在临床上必将受到更多推广与使用,预计未来使用率会进一步提升。综合来看,本院门诊药房蛋白激酶抑制剂类药物的使用品种日趋广泛,符合临床个体化治疗的科学发展方向。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 郑荣寿, 孙可欣, 张思维, 等. 2015 年中国恶性肿瘤流行情况分析 [J]. 中华肿瘤杂志, 2019, 41(1): 19-28.
- [2] 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, 2010, 30(7): 526-529.
- [3] 龙春庭, 邵 敏, 陆小云. 激酶小分子抑制剂研究进展 [J]. 药学报, 2020, 56(2): 414-431.
- [4] World Health Organization. *Cancer Control: Knowledge Into Action. WHO Guide for Effective Programmes: Prevention* [M]. World Health Organization, 2007.
- [5] 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, 2011.
- [6] 国家医保局与人力资源社会保障部. 关于印发《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录(2020 年)》的通知: 医保发(2020)53 号 [EB/OL]. 2020-12-28. http://www.nhsa.gov.cn/art/2020/12/28/art_37_4220.html.
- [7] 国务院办公厅关于印发国家组织药品集中采购和使用试点方案的通知 [EB/OL]. 2019-01-17. http://www.gov.cn/zhengce/content/2019-01/17/content_5358604.htm.
- [8] 孙 坤, 王 冲, 沈成凤, 等. 2015 年天津市恶性肿瘤流行情况分析 [J]. 实用肿瘤学杂志, 2020, 34(2): 114-119.
- [9] Shames D S, Wistuba I I. The evolving genomic classification of lung cancer [J]. *J Pathol*, 2014, 232(2): 121-133.
- [10] Shaw A T, Friboulet L, Leshchiner I, et al. Resensitization to crizotinib by the lorlatinib ALK resistance mutation L1198F [J]. *New Engl J Med*, 2016, 374(1): 54-61.
- [11] Proto C, Imbimbo M, Gallucci R, et al. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors for the treatment of central nervous system metastases from non-small cell lung cancer: the present and the future [J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2016, 5(6): 563-578.
- [12] 石远凯, 孙 燕, 丁翠敏, 等. 中国埃克替尼治疗非小细胞肺癌专家共识 (2016 年版) [J]. 中国肺癌杂志, 2016, 19(7): 489-493.
- [13] Sun Y, Shi Y, Zhang L, et al. A randomized, double-blind phase III study of icotinib versus gefitinib in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) previously treated with chemotherapy (ICOGN) [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(15_suppl): 7522-7522.
- [14] Bautista L E, Vera L M, Arenas I A, et al. Independent association between inflammatory markers (C-reactive protein, interleukin-6, and TNF- α) and essential hypertension [J]. *J Human Hypert*, 2005, 19(2): 149-154.
- [15] Feng X, Chen W, Xiao L, et al. Artesunate inhibits type I interferon-induced production of macrophage migration inhibitory factor in patients with systemic lupus erythematosus [J]. *Lupus*, 2017, 26(1): 62-72.
- [16] 郭力源. 吉非替尼与重组人血管内皮抑制素注射液联合治疗非小细胞肺癌的临床疗效及安全性观察 [J]. 药物评价研究, 2018, 41(6): 1118-1121.
- [17] Camidge D R, Dziadziuszko R, Peters S, et al. Updated efficacy and safety data and impact of the EML4-ALK fusion variant on the efficacy of alectinib in untreated ALK-positive advanced Non-Small cell lung cancer in the global phase III ALEX study [J]. *J Thoracic Oncol*, 2019, 14(7): 1233-1243.
- [18] 中国临床肿瘤学会(CSCO). 原发性肺癌诊疗指南 (2019) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2019.
- [19] 张 瑜, 彭 枫. 克唑替尼治疗晚期非小细胞肺癌研究进展 [J]. 肿瘤防治研究, 2017, 44(11): 774-778.
- [20] NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-Small Cell Lung Cancer (Version 5. 2019)[EB/OL]. 2019-06-07. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf.
- [21] 张龙凤, 黄棋舒, 邱玲玲, 等. 塞瑞替尼与阿来替尼一线治疗 ALK 阳性晚期非小细胞肺癌的成本效用分析 [J]. 海峡药学, 2019, 31(8): 86-89.
- [22] Chi Y, Sun Y, Cai J, et al. Phase II study of anlotinib for treatment of advanced soft tissues sarcomas [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(15_suppl): 11005.
- [23] Cheng Y, Wang Q, Li K, et al. Anlotinib as third-line or further-line treatment in relapsed SCLC: A multicentre, randomized, double-blind phase 2 trial: OA13. 03 [J]. *J*

- Thoracic Oncol*, 2018, 13(10): S351-S352.
- [24] Shi X L, Dong Q M, Yu Y, *et al.* Antitumor effects of anlotinib in thyroid cancer [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2019, 26(1):153-164.
- [25] Zhou A P, Bai Y, Song Y, *et al.* Anlotinib in metastatic renal cell carcinoma (mRCC) with a previous anti-VEGFR TKI: Preliminary results from a multicenter, phase II trial [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(15_suppl): e16082-e16082.
- [26] Wilhelm S M, Dumas J, Adnane L, *et al.* Regorafenib (BAY 73 - 4506): a new oral multikinase inhibitor of angiogenic, stromal and oncogenic receptor tyrosine kinases with potent preclinical antitumor activity [J]. *Int J Cancer*, 2011, 129(1): 245-255.
- [27] Sun Q, Zhou J, Zhang Z, *et al.* Discovery of fruquintinib, a potent and highly selective small molecule inhibitor of VEGFR 1, 2, 3 tyrosine kinases for cancer therapy [J]. *Cancer Biol Ther*, 2014, 15(12): 1635-1645.
- [28] 房文通, 索翠萍. 治疗转移性结直肠癌新药: 呋喹替尼 [J]. 中国新药与临床杂志, 2019,38(9): 522-526.
- [29] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, *et al.* Cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424.
- [30] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范 (2019 年版) [J]. 中国癌症杂志, 2019, 29, 238(8): 56-127.
- [31] Zhang K, Hong R, Kaping L, *et al.* CDK4/6 inhibitor palbociclib enhances the effect of pyrotinib in HER2-positive breast cancer [J]. *Cancer Lett*, 2019, 447(1): 130-140.
- [32] Derakhshani A, Rezaei Z, Safarpour H, *et al.* Overcoming trastuzumab resistance in HER2 - positive breast cancer using combination therapy [J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(4): 3142-3156.
- [33] Zhu X, Wu L, Qiao H, *et al.* Autophagy stimulates apoptosis in HER 2 - overexpressing breast cancers treated by lapatinib [J]. *J Cell Biochem*, 2013, 114(12): 2643-2653.
- [34] Piccart-Gebhart M, Holmes E, Baselga J, *et al.* Adjuvant lapatinib and trastuzumab for early human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: results from the randomized phase III adjuvant lapatinib and/or trastuzumab treatment optimization trial [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(10): 1034-1042.
- [35] Rossari F, Minutolo F, Orciuolo E. Past, present, and future of Bcr-Abl inhibitors: from chemical development to clinical efficacy [J]. *J Hematol Oncol*, 2018, 11(1): 1-14.
- [36] 中华人民共和国国家健康委员会. 成人慢性粒细胞白血病诊疗规范(2018 年版) [EB/OL]. 2018-12-21. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7659/201812/b21802b199814ab7b1219b87de0cae51.shtml>.
- [37] Motzer R J, Hutson T E, Cella D, *et al.* Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma [J]. *New Engl J Med*, 2013, 369(8): 722-731.
- [38] Rini B I, Escudier B, Tomczak P, *et al.* Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2011, 378(9807): 1931-1939.
- [39] 张浩然, 张兴明, 朱旭东, 等. 阿昔替尼剂量滴定在治疗晚期转移性肾癌中的临床应用及疗效评价 [J]. 四川大学学报: 医学版, 2019, 50(3): 409-414.
- [40] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Kidney Cancer [EB/OL]. 2019-04-25. <https://www.nccn.org/professionals/default.aspx>.

[责任编辑 刘东博]