

间变性淋巴瘤激酶酪氨酸激酶抑制剂治疗间变性淋巴瘤激酶阳性晚期非小细胞肺癌的药物遴选量化评估[△]

杨晓媛*, 褚明娟, 刘克勤, 莘志钊, 汤建华[#](河北北方学院附属第一医院药学部, 河北 张家口 075000)

中图分类号 R979.1 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2026)03-0338-05
DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2026.03.018



摘要 目的:综合评估间变性淋巴瘤激酶酪氨酸激酶抑制剂(ALK-TKI)克唑替尼、阿来替尼、恩沙替尼、伊鲁阿克治疗间变性淋巴瘤激酶(ALK)阳性晚期非小细胞肺癌的情况,为医院药品的遴选、药事管理与药物治疗学委员会对药品目录进行调整以及临床合理用药提供依据。方法:参考《中国医疗机构药品评价与遴选快速指南(第二版)》,从药学特性、有效性、安全性、经济性以及其他属性5个维度,对克唑替尼、阿来替尼、恩沙替尼、伊鲁阿克进行量化综合评价,并依据评分结果推荐各种药品的引进级别。结果:4种ALK-TKI的遴选量化评估最终评分均在70~80分,分别为克唑替尼74.09分,阿来替尼78.72分,恩沙替尼73.80分,伊鲁阿克74.16分。结论:根据评分结果,医疗机构在引入ALK-TKI治疗ALK阳性晚期非小细胞肺癌时,建议遴选顺序为阿来替尼>伊鲁阿克>克唑替尼>恩沙替尼。

关键词 非小细胞肺癌;克唑替尼;阿来替尼;恩沙替尼;伊鲁阿克;药品临床综合评价

Quantitative Evaluation on Drug Selection of Anaplastic Lymphoma Kinase Tyrosine Kinase Inhibitor in the Treatment of Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer[△]

YANG Xiaoyuan, CHU Mingjuan, LIU Keqin, SHEN Zhichuan, TANG Jianhua (Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Hebei North University, Hebei Zhangjiakou 075000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To comprehensively evaluate anaplastic lymphoma kinase tyrosine kinase inhibitors (ALK-TKI) of crizotinib, alectinib, ensartinib and iruplinalkib in the treatment of ALK-positive advanced non-small cell lung cancer, and to provide references for the drug selection, adjustment of drug catalog by the Pharmaceutical Affairs Management and Therapeutics Committee, and the clinical rational medication. **METHODS:** With reference to *A Quick Guideline for Drug Evaluation and Selection in Chinese Medical Institutions (the Second Edition)*, quantitative evaluation was performed on crizotinib, alectinib, ensartinib and iruplinalkib from five dimensions including pharmaceutical properties, efficacy, safety, economical efficiency and other attributes. Based on the scoring results, the introduction levels for each drug were recommended. **RESULTS:** The final quantitative evaluation scores for the selection of four ALK-TKI ranged from 70 to 80 points, respectively were 74.09 points for crizotinib, 78.72 points for alectinib, 73.80 points for ensartinib and 74.16 points for iruplinalkib. **CONCLUSIONS:** Based on the scoring results, when introducing ALK-TKI for the treatment of ALK-positive advanced non-small cell lung cancer, medical institutions are advised to prioritize the following selection order: alectinib > iruplinalkib > crizotinib > ensartinib.

KEYWORDS Non-small cell lung cancer; Crizotinib; Alectinib; Ensartinib; Iruplinalkib; Clinical comprehensive drug evaluation

肺癌作为全球发病率和死亡率均较高的恶性肿瘤之一,已成为危害人类生命健康的重大疾病威胁。在所有恶性肿瘤类型中,肺癌的发病与死亡人数均居前列^[1]。肺癌按组织病理学分为非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC, 占85%)和小细胞肺癌(占15%);在NSCLC患者中,间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)阳性患者占比为

3%~7%,且预后较差,因此,积极治疗ALK阳性NSCLC患者非常迫切^[2-3]。药品遴选量化评估是一种符合我国国情的科学、量化、快速的评估手段,可以顺应疾病诊断相关分组(DRG)/按病种分值(DIP)付费方式改革并促进临床合理用药,是医疗机构药品供应目录制定与合理采购的重要方法^[4]。ALK融合是NSCLC的关键驱动基因之一,ALK酪氨酸激酶抑制剂(ALK tyrosine kinase inhibitor, ALK-TKI)在ALK阳性NSCLC患者的治疗中展现出显著的临床疗效^[5]。本研究运用量化评分体系,对4种ALK-TKI(克唑替尼、阿来替尼、恩沙替尼、伊鲁阿克)治疗ALK阳性晚期NSCLC展开综合评估,以期

[△]基金项目:河北省医学科学研究指令性课题计划(No. 20250149)

*主管药师。研究方向:医院药学。E-mail: xiaoyuan.531@163.com
[#]通信作者:主任药师,医学博士研究生,硕士生导师。研究方向:医院药学、药事管理。E-mail: 358506651@qq.com

保障临床药物治疗的先进性和合理性、降低患者的医疗成本,提高临床疗效,为医院药品的遴选、药事管理与药物治疗学委员会对药品目录进行调整以及临床合理用药提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源

本研究评价的药品包括克唑替尼、阿来替尼、恩沙替尼和伊鲁阿克。信息来源包含多个维度:药品说明书、注册资料;《马丁代尔药物大典》(第41版)、《中华人民共和国药典(二部)》(2025年版)、《陈新谦新编药理学》(第18版)、《中华人民共和国药典·临床用药须知》(2020年版)和《中国国家处方集》等权威出版物;国家卫生行政机构发布的指南、临床路径、诊疗规范;在PubMed、Embase等英文数据库,中国生物医学文献数据库、中国知网、维普数据库、万方数据库等中文数据库中发表的系统综述、随机对照试验等;世界卫生组织、美国食品药品监督管理局、国家药监局等政府网站发布的安全性信息;药品价格信息查阅国家医保统一信息平台 and 医用耗材招采管理子系统(河北省);生产企业状况参考指标包括工业和信息化部每年发布的医药工业百强榜和《制药经理人》世界销量前50制药企业排名;《国家基本药物目录(2018年版)》和《国家基本医疗保险、生育保险和工伤保险药品目录(2024年)》等。

1.2 方法

依据《中国医疗机构药品评价与遴选快速指南(第二版)》^[6],从药学特性、有效性、安全性、经济性以及其他属性5个维度,对克唑替尼、阿来替尼、恩沙替尼和伊鲁阿克进行遴选量化评估。评分为百分制:(1)药学特性评分,共28分,包括药理作用(5分)、体内过程(5分)、药剂学和使用方法(12分)、贮藏条件(4分)、药品有效期(2分);(2)有效性评分,共27分,包括适应证(5分)、指南推荐(12分)、临床疗效(10分);(3)安全性评分,共25分,包括不良反应(8分)、特殊人群(可多选,11分)、药物相互作用所致不良反应(3分)、其他(可多选,3分);(4)经济性评分,共10分,包括同通用名

药品(3分)、主要适应证可替代药品(7分);(5)其他属性评分,共10分,包括国家医保目录药品(3分)、基本药物(3分)、集中带量采购药品(1分)、原研/参比/一致性评价(1分)、生产企业状况(1分)、全球使用情况(1分)。

2 结果

2.1 药学特性

2.1.1 药理作用:克唑替尼、阿来替尼、恩沙替尼、伊鲁阿克均为ALK-TKI。ALK融合蛋白形成能够激活并干扰基因表达与信号传导,从而促进肿瘤细胞的转移和增殖。克唑替尼可作用于ALK、原癌基因酪氨酸蛋白激酶1(ROS1)等多个靶点,抑制ALK磷酸化,抑制肿瘤增殖^[7]。阿来替尼具有高选择性,对ALK阳性肿瘤细胞的抑制性强于克唑替尼。临床研究证实,阿来替尼在体内外均显示出强大的抗肿瘤活性,可以有效对抗一些克唑替尼耐药突变,但不能对抗间质上皮转化因子(MET)、ROS1等耐药突变^[8]。恩沙替尼对Ephrin A2激酶(EPHA2)、MET受体酪氨酸激酶(C-MET)亦可见抑制作用,不仅可抑制恶性肿瘤细胞磷酸化,同时抑制相应下游信号分子的磷酸化。伊鲁阿克不仅能抑制ALK野生型激酶活性,还对包括L1196M和G1202R在内的ALK耐药突变具有广泛的抑制活性;伊鲁阿克以双苯胺嘧啶为主要骨架,在结构上进行了优化,提高了对ALK/ROS1激酶的抑制能力和选择性,对ALK以外的其他激酶无明显抑制活性,使得药物抗肿瘤活性更强、安全性更高。综上,克唑替尼得4.0分,阿来替尼得4.5分,恩沙替尼得4.5分,伊鲁阿克得5.0分。

2.1.2 体内过程:4种药品的药动学参数见表1。伊鲁阿克和恩沙替尼吸收快、起效迅速;克唑替尼、恩沙替尼分布容积大,组织亲和力和选择性更好;克唑替尼的半衰期最长。综上,克唑替尼得5.0分,阿来替尼得4.0分,恩沙替尼得4.5分,伊鲁阿克得4.0分。

2.1.3 药剂学和使用方法、贮藏条件、药品有效期:克唑替尼得17.0分,阿来替尼得15.5分,恩沙替尼得14.8分,伊鲁阿克得17.5分,见表2。

表1 4种药品的药动学参数

药品名称	达峰时间/h	血浆蛋白结合率/%	分布容积/L	半衰期/h	表观清除率/(L/h)	主要代谢途径或代谢酶	排泄
克唑替尼	4~6	91	1 772	42.00	100.0	CYP3A 酶	粪便:63%;尿液:22%
阿来替尼	4~6	>99	475	32.50	81.9	CYP3A4 酶	粪便:97.8%;尿液:0.46%
恩沙替尼	3	>90	1 700	28.80	32.4	CYP3A4 酶	粪便:91.0%;尿液:10.21%
伊鲁阿克	2	76	294	15.89	12 818.0	CYP3A4 酶	粪便:68.63%;尿液:20.23%

表2 4种药品在药剂学和使用方法、贮藏条件、药品有效期方面的评分(分)

药品名称	主要成分与辅料	规格与包装	剂型	给药剂量	给药频次	使用方便	贮藏条件	药品有效期	总分
克唑替尼	均明确(2.0)	适宜(2.0)	胶囊剂(2.0)	固定(2.0)	1日2次(1.5)	自行给药(2.0)	30℃以下保存(4.0)	36个月(1.5)	17.0
阿来替尼	均明确(2.0)	适宜(2.0)	胶囊剂(2.0)	固定(2.0)	1日2次(1.5)	自行给药但应随餐服用(1.5)	30℃以下避光保存(3.0)	36个月(1.5)	15.5
恩沙替尼	辅料不明确(1.0)	适宜(2.0)	胶囊剂(2.0)	固定(2.0)	1日1次(2.0)	自行给药(2.0)	25℃以下避光保存(2.8)	24个月(1.0)	14.8
伊鲁阿克	均明确(2.0)	适宜(2.0)	片剂(2.0)	固定(2.0)	1日1次(2.0)	自行给药(2.0)	30℃以下保存(4.0)	36个月(1.5)	17.5

2.2 有效性

2.2.1 适应证:克唑替尼为我国最早上市的第1代ALK-TKI,可用于ALK阳性的局部晚期或转移性NSCLC患者的治疗,还可用于ROS1阳性的晚期NSCLC患者;但是,随着用药时间的延长,不可避免出现耐药,同时疾病进展也限制了该药的使用。第2代ALK抑制剂(阿来替尼、恩沙替尼、伊鲁阿克等)的血脑屏障通透性更高、对脑转移灶的抑制能力强,给患者带来了更

多的治疗选择^[9]。其中阿来替尼和恩沙替尼的适应证为ALK阳性的局部晚期或者转移性NSCLC。阿来替尼较第1代ALK-TKI有着更高的耐受性和有效性^[10]。恩沙替尼由于对ALK阳性晚期NSCLC的有效性和安全性,已成为一线治疗药物。伊鲁阿克适用于接受过克唑替尼治疗后疾病依旧进展或者对克唑替尼不耐受的患者的治疗。上述4种药品均为ALK阳性局部晚期或转移性NSCLC患者的一线治疗药物,但优先推荐阿来替

尼、伊鲁阿克、恩沙替尼^[5]。虽然克唑替尼的适应证更广,但由于耐药性的产生,在一定程度上限制了其使用。而伊鲁阿克目前获批的适应证有局限性。综上,克唑替尼(临床必需,次选)得4.5分,阿来替尼(临床必需,首选)得5.0分,恩沙替尼(临床

必需,首选)得5.0分,伊鲁阿克(临床必需,次选)得4.0分。
2.2.2 指南推荐:根据推荐情况及证据级别,克唑替尼得11.0分,阿来替尼得12.0分,恩沙替尼得11.0分,伊鲁阿克得10.0分,见表3。

表3 4种药品的指南推荐情况

诊疗规范、指南、专家共识	制定组织	推荐内容
《中国临床肿瘤学会(CSCO)非小细胞肺癌诊疗指南(2024年)》	CSCO	IV期ALK融合NSCLC的一线治疗;阿来替尼优先,克唑替尼、恩沙替尼、伊鲁阿克(I级推荐)
《美国国立综合癌症网络(NCCN)非小细胞肺癌临床诊治指南(2022年V4版)》	NCCN	ALK重排阳性NSCLC的一线治疗;首选阿来替尼,待情况使用克唑替尼(I级推荐);ROS1重排阳性NSCLC的一线治疗;克唑替尼
《间变性淋巴瘤激酶酪氨酸激酶抑制剂治疗晚期非小细胞肺癌中国专家建议(2024版)》	中国医师协会肿瘤医师分会,中国医疗保健国际交流促进会肿瘤内科学分会	ALK阳性的局部晚期或转移性NSCLC的一线治疗;克唑替尼、恩沙替尼、阿来替尼、伊鲁阿克;并且优先推荐的是恩沙替尼、阿来替尼、伊鲁阿克
《IV期原发性肺癌中国治疗指南(2023年版)》	中国医师协会肿瘤医师分会,中国医疗保健国际交流促进会肿瘤内科学分会	对于ALK融合基因阳性的IV期NSCLC患者的一线治疗,推荐ALK-TKI治疗,包括克唑替尼、阿来替尼、恩沙替尼;对于ROS1融合基因阳性的IV期NSCLC患者,推荐克唑替尼

2.2.3 临床疗效:由于目前文献资料缺乏对克唑替尼、阿来替尼、恩沙替尼、伊鲁阿克之间的“头对头”临床研究,就数值而言,阿来替尼、恩沙替尼和伊鲁阿克临床试验结果均显示与克唑替尼相比具有更好的中位无进展生存期(mPFS)。对于脑转移病灶,阿来替尼、恩沙替尼、伊鲁阿克的颅内客观缓解率(ORR)均明显高于克唑替尼,展现了良好的脑转移控制

能力^[11-16]。但数据显示,目前上述4种药品中,实现总生存(OS)获益的仅有阿来替尼;恩沙替尼和克唑替尼均未能实现OS获益;伊鲁阿克由于数据不成熟尚不能确定^[5]。综上,克唑替尼得5.0分,阿来替尼得10.0分,恩沙替尼得8.0分,伊鲁阿克得8.0分。4种药品用于晚期NSCLC的相关研究见表4。

表4 4种药品用于晚期NSCLC的相关研究

临床研究	研究组干预措施	对照组干预措施	ORR/%	mPFS/月
PROFILE 1014研究	克唑替尼	培美曲塞联合铂类药物	—	10.9 vs. 7.0
ALEX研究	阿来替尼	克唑替尼	81.0 vs. 50.0	34.8 vs. 10.9
eXalt3研究	恩沙替尼	克唑替尼	63.6 vs. 21.1	31.3 vs. 12.7
INSPIRE研究	伊鲁阿克	克唑替尼	90.9 vs. 60.0	27.7 vs. 14.6

注:“—”表示无相关数据。

2.3 安全性

2.3.1 不良反应:ALK-TKI的常见不良反应包括胃肠道反应(便秘、恶心、呕吐、腹泻)、水肿、皮疹、高脂血症、肾毒性等。较少见的不良反应为肝损伤、间质性肺炎和心脏问题,这些可能造成严重后果。绝大多数不良反应是可控的,暂停用药和多学科综合治疗后不良反应可缓解。(1)在1—2级不良反应中,克唑替尼的胃肠道反应、水肿发生率最高,高达40%;阿来替尼的安全性较高,但溶血性贫血发生率为20%,溶血性贫血在其他几种ALK-TKI中极少发生,可能是阿来替尼的特异性不良事件^[17];与其他ALK-TKI相比,恩沙替尼的安全性更好,但皮疹发生率最高,有研究发现皮肤中的恩沙替尼浓度比血浆中的浓度高9.0倍,这可能恩沙替尼更易出现皮疹的原因^[18];伊鲁阿克在代谢方面的不良反应发生率较其他ALK-TKI高。(2)在≥3级不良反应中,克唑替尼引起丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)升高的风险较大,ALK-TKI在肝脏中主要通过肝细胞色素P450酶(CYP),尤其是CYP3A酶系进行代谢,因此CYP3A抑制剂或诱导剂可能会影响ALK-TKI的血药浓度,应避免联合应用强效CYP3A抑制剂或诱导剂,以防发生严重肝损伤;恩沙替尼的皮疹发生率高达10.4%。综上,克唑替尼得2.0分,阿来替尼得3.5分,恩沙替尼得3.0分,伊鲁阿克得3.5分。4种药品在药品说明书正常剂量下的主要不良反应发生率见表5。

2.3.2 特殊人群:目前,尚无儿童以及妊娠期妇女使用ALK-TKI的安全性和有效性的试验数据,且对胎儿可能存在的风险不详,故儿童、妊娠期妇女禁用。老年患者无需调整起始剂量。哺乳期妇女用药时应停止哺乳,克唑替尼末次给药后

45 d内停止哺乳,恩沙替尼、伊拉克末次给药后3个月内停止哺乳,而阿来替尼停止哺乳时间不明确。由于克唑替尼停止哺乳时间较短,在哺乳期妇女用药方面,克唑替尼评分略高。在肝功能异常方面,对于轻度异常患者,4种药品均无需调整剂量;对于中度异常患者,阿来替尼无需调整剂量,克唑替尼、恩沙替尼、伊鲁阿克需调整剂量;对于重度异常患者,4种药品均需调整剂量,且ALT或AST>3倍正常值上限(ULN)伴总胆红素升高>2倍ULN者应停用恩沙替尼、伊鲁阿克。对于肾功能异常患者,阿来替尼无需调整剂量;对于轻中度肾功能异常患者,克唑替尼无需调整剂量,重度异常患者需调整剂量;对于轻度肾功能异常患者,恩沙替尼和伊鲁阿克无需调整剂量;对于中重度肾功能异常患者,恩沙替尼的安全性不明确,应在医师指导下谨慎使用;3级肾功能受损患者暂停使用伊鲁阿克,4级肾功能受损患者永久停用伊鲁阿克。综上,克唑替尼得6.8分,阿来替尼得7.1分,恩沙替尼得5.5分,伊鲁阿克得5.3分,见表6。

2.3.3 药物相互作用所致不良反应:4种药品主要经肝药酶CYP3A途径代谢,与强效CYP3A4抑制剂合用会导致血药浓度升高,与强效CYP3A4诱导剂合用会导致血药浓度降低,因此联合用药时应谨慎,得分均为2分。

2.3.4 其他:依据文献及药品说明书,4种药品相关不良反应可逆性的评分均为0分;依据动物实验结果,分别给予4种药品后大鼠均产生胚胎-幼崽的毒性反应,致畸致癌性评分均为0.5分;4种药品的药品说明书中均无特别用药警示,评分均为1分。因此,4种药品在该项的总评分均为1.5分。

2.4 经济性

通过比较同通用名药品价格、主要适应证可替代药品的日

表 5 4 种药品在药品说明书正常剂量下的主要不良反应发生率 (%)

累及器官/系统	症状	所有级别不良反应				≥3 级不良反应			
		克唑替尼	阿来替尼	恩沙替尼	伊鲁阿克	克唑替尼	阿来替尼	恩沙替尼	伊鲁阿克
胃肠道	便秘	43.0	36.0	17.0	—	2.0	—	—	—
	恶心	55.0	22.0	18.0	19.6	1.0	0.7	0.2	—
	腹泻	61.0	18.0	5.0	16.4	2.0	1.2	0.2	0.5
	呕吐	46.0	13.0	13.5	62.0	2.0	0.4	0.4	0.2
全身	水肿	49.0	34.0	17.8	—	1.0	0.8	2.2	—
	肌肉骨骼	24.0	31.0	6.7	5.6	—	1.2	0.4	0.2
	血肌酸磷酸激酶升高	14.0	13.0	3.7	—	4.0	3.6	—	—
皮肤	皮疹	11.0	20.0	61.5	18.8	—	0.7	10.4	2.9
	肝胆	胆红素升高	—	21.0	6.5	42.5	—	3.3	1.5
	AST 升高	29.0	27.0	30.2	48.2	15.0	5.3	1.5	3.9
	ALT 升高	37.0	15.0	35.7	37.0	8.0	4.6	2/6	—
血液系统	贫血	—	20.0	9.4	9.5	—	4.6	—	0.2
心脏	心脏异常	10.0	11.0	5.9	15.2	3.0	—	0.2	0.2
肾脏	血肌酐升高	13.0	7.9	13.7	15.6	2.0	1.3	—	2.9
肺	间质性肺疾病	4.1	1.3	0.2	—	—	0.4	0.2	—
代谢	高胆固醇血症	—	—	—	33.7	—	—	—	1.0
	高三酰甘油血症	—	—	—	27.1	—	—	—	3.9
	高尿酸血症	—	—	3.5	14.9	—	—	—	1.7
	低蛋白血症	16.0	—	4.1	6.1	1.0	—	0.2	—

注：“—”表示无相关数据。

表 6 4 种药品在特殊人群方面的评分

评分细则	克唑替尼		阿来替尼		恩沙替尼		伊鲁阿克	
	相关说明	评分/分	相关说明	评分/分	相关说明	评分/分	相关说明	评分/分
儿童用药(2分)	安全性、有效性尚未确立	0	安全性、有效性尚未确立	0	安全性、有效性尚未确立	0	安全性、有效性尚未确立	0
老年患者用药(1分)	可用	1.0	可用	1.0	可用	1.0	可用	1.0
妊娠期妇女用药(1分)	不推荐使用	0	不推荐使用	0	不推荐使用	0	不推荐使用	0
哺乳期妇女用药(1分)	可用,停止哺乳;末次给药后 45 d 内停止哺乳	0.5	可用,停止哺乳	0.3	可用,停止哺乳;末次给药后 3 个月内停止哺乳	0.3	可用,停止哺乳;末次给药后 3 个月内停止哺乳	0.3
肝功能异常用药(3分)	轻度;无需调整剂量;中度:1次 200 mg,1日 2次;重度:1次 250 mg,1日 1次	2.5	轻中度;无需调整剂量;重度:1次 450 mg,1日 2次	2.8	轻度;无需调整剂量;中重度;调整剂量,ALT 或 AST>3 倍 ULN 伴总胆红素升高>2 倍 ULN 时停用	2.2	轻度;无需调整剂量;中重度;调整剂量,ALT 或 AST>3 倍 ULN 伴总胆红素升高>2 倍 ULN 时停用	2.2
肾功能异常用药(3分)	轻中度;无需调整剂量;重度:1次 250 mg,1日 1次	2.8	无需调整剂量	3.0	轻度;无需调整剂量;中重度;安全性不明确,在医师指导下谨慎使用	2.0	轻度;无需调整剂量;3 级肾功能受损者暂停使用,4 级肾功能受损者永久停用	1.8
合计		6.8		7.1		5.5		5.3

表 7 4 种药品的经济性评价相关信息

项目	克唑替尼	阿来替尼	恩沙替尼	伊鲁阿克
生产企业	德国 Pfizer 公司	德国 Exella 公司	贝达药业股份有限公司	齐鲁制药有限公司
剂型	胶囊剂	胶囊剂	胶囊剂	片剂
规格	250 mg	150 mg	100 mg, 25 mg	60 mg
包装	60 粒	224 粒	14 粒, 7 粒	90 片
用法用量	500 mg/d; 1 次 1 粒, 1 日 2 次	1 200 mg/d; 1 次 4 粒, 1 日 2 次	225 mg/d; 1 次 2 粒(规格: 100 mg)、1 次 1 粒(规格: 25 mg), 1 日 1 次	1 次 1 粒, 口服 7 d; 后续 1 次 3 粒, 1 日 1 次
每盒价格/元	10 296.00	12 745.60	1 988.00, 343.91	13 050.00
月治疗费用/元	10 296.00	13 656.00	9 993.90	13 050.00
日均治疗费用/元	343.20	455.20	333.13	435.00

注:伊鲁阿克的月治疗费用按 1 日 180 mg 进行计算。

均治疗费用来评价药物的经济性,本次评价主要参考河北省药品集中采购平台中价格,见表 7。(1)4 种药品均为独家单一品种,在同通用名药品项均得 3 分。(2)在主要适应证可替代药品的评价体系中,采用以下方法计算药品经济性评分:将日均治疗费用最便宜的药品设定为基准,赋予 7 分;其他待评价药品评分 = 最低日均治疗费用/该待评价药品的日均治疗费用×7 分;恩沙替尼为 7 分,克唑替尼评分 = 333.13 元/343.20 元×7 分 = 6.79 分;阿来替尼得分 333.13 元/455.20 元×7 分 = 5.12 分;伊鲁阿克得分 333.13 元/435.00 元×7 分 = 5.36 分。综上,经济性评分方面,克唑替尼得 9.79 分,阿来替尼得 8.12 分,恩沙替

尼得 10.00 分,伊鲁阿克得 8.36 分。

2.5 其他属性

4 种药品的其他属性评分见表 8。

2.6 综合评分

汇总各项评分结果,阿来替尼、克唑替尼、伊鲁阿克、恩沙替尼的综合评分均在 70~80 分,见表 9。

3 讨论

利用循证技术评估手段进行药品综合量化评价,可提取同类药品中分数高的,或者某项指标中分数高的药品用于药事决策^[19]。量化综合评价,能够清晰地比较不同药物在临床应用

表 8 4 种药品的其他属性评分

药品名称	国家医保目录药品(分)	基本药物(分)	集中带量采购药品(分)	原研/参比一致性评价(分)	生产企业状况(分)	全球使用情况(分)	总评分/分
克唑替尼	国家医保乙类,有支付限制条件(1.5)	不在基本药物目录(1.0)	非集中带量采购药品(0)	原研药品(1.0)	世界销量第1名(1.0)	在中国、日本、美国、欧洲均上市(1.0)	5.5
阿来替尼	国家医保乙类,有支付限制条件(1.5)	不在基本药物目录(1.0)	非集中带量采购药品(0)	原研药品(1.0)	世界销量第5名(1.0)	在中国、日本、美国、欧洲均上市(1.0)	5.5
恩沙替尼	国家医保乙类,有支付限制条件(1.5)	不在基本药物目录(1.0)	非集中带量采购药品(0)	原研药品(1.0)	未在工业和信息化部医药工业百强榜(0)	在中国上市(0.5)	4.0
伊鲁阿克	国家医保乙类,有支付限制条件(1.5)	不在基本药物目录(1.0)	非集中带量采购药品(0)	原研药品(1.0)	工业和信息化部医药工业百强榜第5名(1.0)	在中国上市(0.5)	5.0

表 9 4 种药品的综合评分(分)

药品名称	药学特性	有效性	安全性	经济性	其他属性	综合评分
克唑替尼	26.00	20.50	12.30	9.79	5.50	74.09
阿来替尼	24.00	27.00	14.10	8.12	5.50	78.72
恩沙替尼	23.80	24.00	12.00	10.00	4.00	73.80
伊鲁阿克	26.50	22.00	12.30	8.36	5.00	74.16

中的效用差异,为医疗机构药品目录调整和临床合理用药提供科学参考。

本研究中,4种 ALK-TKI 的评分在 70~80 分。根据指南,遴选评分>70 分的药品建议为强推荐。阿来替尼评分最高,为 78.72 分,可优先采购;克唑替尼、恩沙替尼、伊鲁阿克评分接近。阿来替尼在有效性、安全性方面有显著优势,证实了阿来替尼治疗 ALK 阳性晚期 NSCLC 的临床疗效较好以及安全性较高;伊鲁阿克在药学特性中药剂学和使用方法方面评分较高,肯定了伊鲁阿克的患者用药依从性较好;恩沙替尼的经济性评分最高,使用该药既能切实降低患者的经济负担,又能节约医保费用的支出。对药品进行多准则量化评价,充分体现该药的优势与劣势,可为医疗机构调整用药目录提供循证依据,供相关决策者参考。

但是,本次评价也具有一定的局限性,仅纳入了 4 种 ALK-TKI,对已经上市的塞瑞替尼、布格替尼、洛拉替尼未进行量化评价。药品遴选评价是有比较地对一类药品进行的量化分析,纳入的药品不同,其有效性中的临床疗效,药学特性中的药理作用、体内过程、药剂学特性,药品的经济属性以及安全属性的评分都有可能发生相应的变化,因此,在参考本评价结果时,同时一定要结合临床实际情况对评分进行相应调整。并且,随着药品说明书的重新修订、循证证据的丰富、医保目录的调整、药品价格的变动等,ALK-TKI 的评分也应随之进行动态调整。因此,药品遴选评价是一项动态的、持久的工作。

参考文献

[1] 王洁,赫捷,国家肿瘤质控中心肺癌质控专家委员会,等.原发性肺癌化疗规范化应用中国指南(2024版)[J].中国肿瘤临床与康复,2024,31(9):525-548.

[2] 国家卫生健康委.原发性肺癌诊疗指南(2022年版)[J].中国合理用药探索,2022,19(9):1-28.

[3] 中国医师协会肿瘤多学科诊疗专业委员会,国家肿瘤质控中心肺癌质控专家委员会,王洁,等.原发性肺癌罕见靶点靶向治疗中国临床诊疗指南(2024版)[J].中国肿瘤临床与康复,2024,31(5):265-295.

[4] 付裕豪,邱学佳,李宵,等.第三代 EGFR-TKIs 在晚期非小细胞肺癌中的遴选量化评估[J].中国医院药学杂志,2023,43(1):21-27.

[5] 中国医师协会肿瘤医师分会,中国医疗保健国际交流促进会肺

瘤内科学分会.间变性淋巴瘤激酶酪氨酸激酶抑制剂治疗晚期非小细胞肺癌中国专家建议(2024版)[J].中华医学杂志,2024,104(7):473-485.

[6] 赵志刚,董占军,刘建平.中国医疗机构药品评价与遴选快速指南(第二版)[J].医药导报,2023,42(4):447-456.

[7] 徐明翠,王剑,阳韬.晚期非小细胞肺癌靶向治疗进展[J].临床肺科杂志,2023,28(1):108-116.

[8] 赵英玲,罗玲,叶春桃,等.间变性淋巴瘤激酶抑制剂治疗肺癌研究回顾[J].中医药临床杂志,2020,32(9):1610-1614.

[9] 孙蕾,周大创,陈平钰,等.恩沙替尼一线治疗间变性淋巴瘤激酶阳性晚期非小细胞肺癌的药物经济学评价[J].中国药房,2022,33(12):1479-1484.

[10] 吴宇培,闵清.阿来替尼不良反应及其药学监护的研究进展[J].湖北科技学院学报(医学版),2023,37(3):250-254.

[11] SOLOMON B J, KIM D W, WU Y L, et al. Final overall survival analysis from a study comparing first-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-mutation-positive non-small-cell lung cancer[J].J Clin Oncol, 2018, 36(22):2251-2258.

[12] PETERS S, CAMIDGE D R, SHAW A T, et al. Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer[J].N Engl J Med, 2017, 377(9):829-838.

[13] MOK T, CAMIDGE D R, GADGEEL S M, et al. Updated overall survival and final progression-free survival data for patients with treatment-naive advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer in the ALEX study[J].Ann Oncol, 2020, 31(8):1056-1064.

[14] HORN L, WANG Z P, WU G, et al. Ensartinib vs crizotinib for patients with anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer: a randomized clinical trial[J].JAMA Oncol, 2021, 7(11):1617-1625.

[15] SELVAGGI G, WU Y, WANG Z, et al. FP14.12 quality of life and subgroup analysis in a phase 3 randomized study of ensartinib vs crizotinib in ALK-positive NSCLC patients: eXalt3[J].J Thorac Oncol, 2021, 16(3):S232-S233.

[16] SHI Y, CHEN J, YANG R, et al. OA03.05 a randomized, phase 3 study of iruplinalkib (WX-0593) vs crizotinib in locally advanced or metastatic ALK+ non-small cell lung cancer (NSCLC)[J].J Thorac Oncol, 2023, 18(11S):S49-S50.

[17] 张婧靓,胡燕,彭云云,等.基于真实世界数据的 ALK 抑制剂药物不良事件信号挖掘与分析[J].实用药物与临床,2023,26(11):979-984.

[18] 汪洋,袁晓玢,熊佳艳,等.盐酸恩沙替尼胶囊的药学与临床评价[J].中国肺癌杂志,2020,23(8):719-729.

[19] 李宵,丁琮洋,任炳楠,等.国家医保谈判药品新型 GLP-1RA 司美格鲁肽注射液数字化遴选评价[J].中国现代应用药学,2022,39(22):2981-2990.

(收稿日期:2025-06-19 修回日期:2025-10-21)