

【 临床评价 】

治疗 ROS1 阳性非小细胞肺癌的酪氨酸激酶抑制剂类药物综合评价

魏 宁, 刘若菡[#], 张梦竹, 亓 超, 刘飞宇*

烟台毓璜顶医院 药学部, 山东 烟台 264000

摘要: 目的 以《中国医疗机构药品评价与遴选快速指南(第三版)》为基准构建评估体系, 对治疗 ROS 原癌基因 1 受体酪氨酸激酶基因(ROS1)阳性非小细胞肺癌(NSCLC)的 5 种酪氨酸激酶抑制剂(TKI, 克唑替尼、恩曲替尼、瑞普替尼、安奈克替尼、他雷替尼)开展多维度综合评价, 旨在为临床合理用药及医疗机构药品遴选提供循证依据。**方法** 全面纳入参评药品的真实世界研究、Meta 分析等多源证据, 结合治疗 ROS1 阳性 NSCLC 药物的临床特性, 以评价指南为准则进行药理学特性、有效性、安全性、经济性、其他属性 5 个维度的量化评估。**结果** 5 种 ROS1-TKI 类药物均表现出较为优秀的性能, 其中瑞普替尼在安全性和经济性方面均表现最佳, 但在药理学特性和有效性方面稍有欠缺; 有效性表现最佳的是他雷替尼和恩曲替尼, 但日均治疗费用较高。**结论** 在治疗 ROS1 阳性 NSCLC 的 5 种 TKI 中, 瑞普替尼临床综合价值更高, 可为临床治疗提供参考依据。

关键词: 克唑替尼; 恩曲替尼; 瑞普替尼; 安奈克替尼; 他雷替尼; ROS1 阳性非小细胞肺癌; 药品综合评价; 酪氨酸激酶抑制剂

中图分类号: R974 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2026)08-2778-09

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2026.08.014

Comprehensive evaluation of tyrosine kinase inhibitors for treatment of ROS1-positive non-small cell lung cancer

WEI Ning, LIU Ruohan, ZHANG Mengzhu, QI Chao, LIU Feiyu

Department of Pharmacy, Yantai Yuhuangding Hospital, Yantai 264000, China

Abstract: Objective Based on the Rapid Guide for Drug Evaluation and Selection in Chinese Medical Institutions (third Edition), an assessment system was constructed to conduct a multi-dimensional comprehensive evaluation of five tyrosine kinase inhibitors (TKI, including crizotinib, entanercept, repotilast, anaprenyl, and ticagrelor) for the treatment of ROS1-positive non-small cell lung cancer (NSCLC), aiming to provide evidence-based support for rational clinical drug use and drug selection in medical institutions. **Methods** Comprehensively incorporating multi-source evidence such as real-world studies and Meta-analyses of the evaluated drugs, and combining the clinical characteristics of drugs for the treatment of ROS1-positive NSCLC, a quantitative evaluation is conducted across five dimensions: Pharmaceutical properties, efficacy, safety, cost-effectiveness, and other attributes, based on evaluation guidelines. **Results** All five ROS1-TKI drugs have demonstrated excellent performance. Among them, rupertinib excels in both safety and cost-effectiveness, although it has some shortcomings in pharmaceutical properties and efficacy. The drugs with the best efficacy are ticagrelor and entanercept, but their daily average treatment costs are relatively high. **Conclusion** Among the five tyrosine kinase inhibitors used for the treatment of ROS1-positive NSCLC, rupertinib has a higher clinical comprehensive value and can provide reference for clinical treatment.

Key words: crizotinib; entanercept; repotilast; anaprenyl; ticagrelor; ROS1-NSCLC; comprehensive evaluation; tyrosine kinase inhibitors

在全球范围内, 肺癌是第 2 常见的癌症, 也是癌症死亡的主要原因^[1]。80%肺癌病例是非小细胞肺癌(NSCLC)^[2]。NSCLC 是一组异质性肺癌, 其

中包含各种基因突变, 这些突变可用来指导治疗。近年来, 由于针对具有不同分子特征的肺癌的治疗手段快速发展, NSCLC 的治疗前景有所改善。

收稿日期: 2025-12-23

作者简介: 魏 宁, 女, 硕士研究生, 初级药师, 临床药学方向。E-mail: 1139862875@qq.com

[#]共同第一作者: 刘若菡, 女, 硕士研究生, 主管药师, 临床药学方向。E-mail: lrhahh@163.com

*通信作者: 刘飞宇, 女, 硕士研究生, 副主任药师, 临床药学方向。E-mail: feiyulau@163.com

NSCLC 中致癌 ROS 原癌基因 1 受体酪氨酸激酶基因(ROS1)的染色体重排是肺癌的既定治疗靶点^[3]。ROS1 重排发生在约 1% 的 NSCLC 患者中^[4], 其更常见于从未吸烟或有轻度吸烟史且具有腺癌组织学特征的患者^[5]。近年来, 随着靶向治疗进入精准医疗时代, ROS1-酪氨酸激酶抑制剂(TKI)类药物的快速更迭显著改变了患者的预后。

然而, 面对临床上多种获批的 TKI 类药物(如克唑替尼、恩曲替尼、瑞普替尼等), 如何在保证疗效的同时, 平衡药物安全性及可及性, 已成为医疗机构药物遴选及临床决策的重点与难点。传统的药品评估多聚焦于单一的疗效指标, 缺乏从药学特性、药物警戒、药物经济性等多维度的系统对比。本研究严格遵循《中国医疗机构药品评价与遴选快速指南(第三版)》^[6]的方法学要求, 根据中华医学会肺癌临床诊疗指南(2025 版)^[7]针对 ROS1 重排

阳性患者的推荐, 通过整合克唑替尼胶囊、恩曲替尼胶囊、瑞普替尼片、富马酸安奈克替尼胶囊、己二酸他雷替尼胶囊的临床实验数据与真实世界数据, 构建标准化的量化评估模型。旨在通过客观数据分析, 明确各药物的临床应用定位, 为规范医疗机构药品采购及优化个体化治疗方案提供科学参考依据。

1 资料与方法

1.1 评价指标来源

基于《中国医疗机构药品评价与遴选快速指南(第三版)》药品快速综合评价量化表确定评价指标, 包含药学特性、有效性、安全性、经济性及其他属性 5 方面的药品评价体系。

1.2 纳入评价药物

主要评价药物为克唑替尼胶囊、恩曲替尼胶囊、瑞普替尼片、富马酸安奈克替尼胶囊、己二酸他雷替尼胶囊, 具体信息见表 1。

表 1 纳入评价的 ROS1-TKI 类小分子靶向制剂
Table 1 Small-molecule targeted agents of ROS1-TKI included in evaluation

药品	规格	生产厂家	国药准字
克唑替尼胶囊(赛克瑞)	200、250 mg	美国辉瑞制药有限公司	HJ20171008、HJ20171009、 HJ20171011、HJ20171012、 HJ20171013、HJ20171014
恩曲替尼胶囊(罗圣全)	100、200 mg	上海罗氏制药有限公司	HJ20220068、HJ20220069
瑞普替尼片(奥凯乐)	40 mg	美国百时美施贵宝公司	HJ20240018
富马酸安奈克替尼胶囊(安柏尼)	0.100、0.125 g	正大天晴药业集团	H20240010、H20240011
己二酸他雷替尼胶囊(达伯乐)	0.200 g	凯莱英生命科学技术(天津)有限公司	H20240044

1.3 证据收集

包括 ROS1 阳性 NSCLC 的生物制剂相关真实世界研究、随机对照试验、Meta 分析/系统综述、权威机构 5 年内颁布的高质量指南、专家共识及药品说明书, 以及药智网(<https://db.yaozh.com>)药智数据药品中标价格、国家医保信息数据库(<http://code.nhsa.gov.cn>)、国家食品药品监督管理局药品审评中心(<http://www.cde.org.cn>)、美国食品药品监督管理局(<http://www.fda.gov>)、欧洲药品管理局(<http://www.europa.eu>)等权威医疗机构信息查询平台。

1.4 分析评价方法

以收集的证据为基础, 对纳入评价的药物根据指南对评价准则赋予评分。由 2 名药师独立评价, 当 2 人评价结果差异较大时(>3 分), 通过邀请相关领域专家(第 3 人)讨论确定。最终将评价结果

转化用于医疗机构药品遴选、临床用药方案决策。

1.4.1 药学特性(27 分) 主要从药理作用(5 分)、体内过程(5 分)、药剂学与使用方法(12 分)、贮藏条件(3 分)以及药品有效期(2 分)5 大方面考察待遴选药品药学特性。

1.4.2 有效性(28 分) 重点考察待遴选药品的适应证(8 分), 考察其在诊疗规范、临床指南(10 分)、专家共识等相关权威专业资料中给出的推荐级别及临床科室使用的实际治疗效果(10 分)。

1.4.3 安全性(27 分) 主要从药品的不良反应分级或不良事件通用术语标准-中文(CTCAE-V5.0)分级(9 分)、特殊人群(13 分)、药物相互作用(3 分)和其他(2 分)共 4 个方面进行考察。

1.4.4 经济性(10 分) 考察待遴选药品与同通用名药物(3 分)及主要适应证可替代药品(7 分)的日均治疗费用差异。

1.4.5 其他属性（8 分） 药品被《国家医保目录》（3 分）、《国家基本药物目录》（1 分）收录的情况；是否国家集中采购中标（1 分）；是否为原研药、参比制剂或是否通过一致性评价（1 分）；生产企业状况（1 分）以及全球使用情况（1 分）。

2 结果

2.1 药学特性

2.1.1 药理作用 5 种药物均为 TKI，疗效确切，

作用机制明确，作用机制或作用靶点具有创新性。评分均为 5 分。

2.1.2 体内过程 5 种 TKI 相关参数较为完整，评分均为 5 分。见表 2。

2.1.3 药剂学、使用方法和贮藏条件 克唑替尼、恩曲替尼、他雷替尼和安奈克替尼固定给药剂量，瑞普替尼使用过程中需要调整用药剂量。具体内容见表 3。

表 2 ROS1-TKI 类药物药动学参数

Table 2 Pharmacokinetic parameters of ROS1-TKI drugs

药品名称	前体药物	给药途径	<i>F</i> /%	<i>t</i> _{max} /h	<i>V</i> _d /L	PPBR/%	<i>t</i> _{1/2} /h	CL/(L·h ⁻¹)	代谢酶	肾脏清除/%
克唑替尼	否	口服	43.0	4~6	1 772	91.0	42	60/100	CYP3A	22.00
恩曲替尼	否	口服	—	4~6	600	>99.0	20	19.6	CYP3A	3.00
瑞普替尼	否	口服	45.7	2~3	432	95.4	50.6/35.4	15.9	CYP3A4	4.84
他雷替尼	否	口服	—	2~6	6 560	92.6~96.5	93.9	47.8	CYP3A	11.10
安奈克替尼	是	口服	—	0.98	4 194	96.4	1.63~4.12	88/123	CES2、CES1	22.00

F-绝对生物利用度；*V*_d-表观分布容积；*t*_{max}-达峰时间；PPBR-血浆蛋白结合率；*t*_{1/2}-半衰期；CL-清除率；CYP3A-细胞色素 P450 3A 酶；CES2-羧酸酯酶 2。数据来源为国家权威机构发行的具有法律效用的药品说明书。

F-absolute bioavailability；*V*_d-volume of distribution；*t*_{max}-time to peak；PPBR-plasma protein binding rate；*t*_{1/2}-plasma half life；CL-clearance；CYP3A-cytochrome P450 3A enzyme；CES2-carboxylesterase 2. Data source is a legal effective drug specification issued by the national authority.

表 3 ROS1-TKI 类药物药剂学、使用方法和贮藏条件评分细则

Table 3 Scoring criteria for pharmacology, administration methods, and storage conditions of ROS1-TKI drugs

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	评分
克唑替尼	主要成分：克唑替尼 辅料：二氧化硅、微晶纤维素、无水磷酸氢钙等 (2分)	均适宜临床应用/剂量调整 (2分)	口服 (2分)	固定剂量 (2分)	每天2次 (1.5分)	无需辅助、可自行给药 (2分)	30 ℃ 以下保存 (3分)	36个月 (1.5分)	16.0
恩曲替尼	主要成分：恩曲替尼 辅料：无水乳糖，酒石酸，羟丙甲纤维素等 (2分)	均适宜临床应用/剂量调整 (2分)	口服 (2分)	固定剂量 (2分)	每天1次 (2分)	无需辅助、可自行给药 (2分)	密封，不超过 30 ℃ 保存 (2分)	36个月 (1.5分)	15.5
瑞普替尼	主要成分：瑞普替尼 辅料：微晶纤维素、十ニ烷基硫酸钠、交联羧甲纤维素钠等 (2分)	均适宜临床应用/剂量调整 (2分)	口服 (2分)	使用过程中需调整用药剂量 (1.5分)	每天1次/每天2次 (1.7分)	无需辅助、可自行给药 (2分)	密封，不超过 25 ℃ 保存 (2分)	36个月 (1.5分)	14.7
他雷替尼	主要成分：他雷替尼 辅料：甘露醇、预胶化淀粉、低取代羟丙纤维素等 (2分)	均适宜临床应用/剂量调整 (2分)	口服 (2分)	固定剂量 (2分)	每天1次 (2分)	无需辅助、可自行给药 (2分)	密封，不超过 30 ℃ 保存 (2分)	24个月 (1分)	15.0
安奈克替尼	主要成分：安奈克替尼 辅料：微晶纤维素、无水磷酸氢钙、交联羧甲基纤维素钠等 (2分)	均适宜临床应用/剂量调整 (2分)	口服 (2分)	固定剂量 (2分)	每天2次 (1.5分)	无需辅助、可自行给药 (2分)	遮光，密封，不超过25 ℃ 保存 (2分)	18个月 (0.5分)	14.0

药 学 特 性 评 分 分 别 为 克 唑 替 尼 26 分、恩 曲 替 尼 25.5 分、瑞 普 替 尼 24.7 分、他 雷 替 尼 25 分、安 奈 克 替 尼 24 分。

2.2 有效性

2.2.1 适应证 肺癌是全球第 2 大癌症，也是癌症死亡的重要原因，晚期 NSCLC 极大地危及患者生命，因此疾病严重程度为 3 分。根据 VEN 分析法^[8]，

5 种 ROS1-TKI 类药物对拯救生命至关重要，被分为 V 类，属于临床必需药品，因此均为 5 分。

2.2.2 指南推荐情况 对于 ROS1 融合基因阳性患者，可选用 ROS1-TKI 类药物进行治疗。其中克唑替尼获得 10 分，恩曲替尼 9 分，瑞普替尼和安奈克替尼 8 分，他雷替尼上市时间较短，已有指南尚无较多推荐，故调整评分为 7 分。见表 4。

表 4 ROS1-TKI 类药物指南推荐情况
Table 4 Recommendation of ROS1-TKI type drugs guidelines

指南	推荐内容	推荐等级
中华医学会肺癌临床诊疗指南（2025 版） ^[7]	ROS1 融合基因阳性的患者：推荐选择克唑替尼、恩曲替尼、安奈克替尼、瑞普替尼、他雷替尼	1 类推荐
IV 期原发性肺癌中国治疗指南（2024 版） ^[9]	对于 ROS1 融合基因阳性的 IV 期 NSCLC 患者，推荐克唑替尼、恩曲替尼、瑞普替尼、安奈克替尼	2A 类推荐
中华医学会肿瘤学分会肺癌临床诊疗指南（2021 版） ^[10]	ROS1 融合基因阳性患者，推荐克唑替尼	1 类推荐
肺癌小分子靶向药物临床合理用药专家共识 ^[11]	ROS1 融合基因阳性的患者，可选择恩曲替尼、克唑替尼、瑞普替尼、安奈克替尼治疗	恩曲替尼 1 类推荐、克唑替尼 2 类推荐、瑞普替尼 3 类推荐
2022 中国肿瘤整合诊治指南（CACA）-NSCLC ^[12]	ROS1 阳性一线治疗推荐使用克唑替尼；可考虑使用恩曲替尼	克唑替尼 1 类推荐、恩曲替尼 2 类推荐

2.2.3 临床疗效 根据《中国医疗机构药品评价与遴选快速指南（第三版）》对有效性的评价要求，本研究系统汇总了 5 种 ROS1-TKI 的临床证据。克唑替尼作为第一代药物，本研究引用了 1 项针对真实世界证据的 Meta 分析。结果显示，其在真实世界中的客观缓解率（ORR）为 70.6%，中位无进展生存期（PFS）为 14.5 个月。然而，克唑替尼由于血脑屏障穿透力有限，其在次要指标—中枢神经系统（CNS）缓解方面表现欠佳。

相比之下，新一代 ROS1-TKI 展现出更深层的分子缓解和更持久的生存获益。他雷替尼在 II 期临床研究中展现出极佳的疗效，其在 TKI 初治患者中的 ORR 高达 88.8%，中位 PFS 达到了前所未有的 45.6 个月，且对 ROS1 G2032R 耐药突变有效。瑞普替尼在 TRIDENT-1 研究中同样表现卓越，中位 PFS 为 35.7 个月，针对 G2032R 耐药突变亦具有明确活性。恩曲替尼与安奈克替尼表现相近，ORR 均维持在 70%以上。

基于上述证据，采用《指南》赋分标准，他雷替尼因其在主要指标（ORR 和 PFS）和次要指标[CNS 活性、缓解持续时间（DoR）]上的显著优势，在有效性维度获得最高评分（10 分）；瑞普

替尼紧随其后 9.5 分；恩曲替尼与安奈克替尼 8 分；克唑替尼虽有大样本真实世界研究支持，但受限于跨代药物的疗效差异，在临床有效性量化评分中处于次选地位，为 6.5 分。见表 5。

2.3 安全性

2.3.1 不良反应 依据相应药品说明书具体不良反应发生率见表 6。参评药物中除富马酸安奈克替尼胶囊外，其余药物不良反应发生率均大于 20%，其中瑞普替尼片无严重不良反应。结合以上内容，不良反应安全性评分为瑞普替尼片 6 分、富马酸安奈克替尼胶囊 4 分、克唑替尼胶囊 3 分、恩曲替尼胶囊 3 分、己二酸他雷替尼胶囊 3 分。

2.3.2 特殊人群 参评药物在妊娠及哺乳期均未推荐使用，儿童用药除恩曲替尼胶囊无需调整剂量外，其余均不推荐使用，其余评分细则见表 7。

2.3.3 药物相互作用及其他安全性 在药物相互作用方面，所有参评药物均有药物相互作用。此外，克唑替尼胶囊有导致食管炎、血睾酮下降药物警告。所有参评药物均在不良反应可逆性、致畸性、致癌性方面均未开展研究。其余评分细则见表 8。

安全性评价评分最高的为瑞普替尼片 13 分，主要优势为无严重不良反应，其次是恩曲替尼胶囊

表 5 ROS1-TKI 类药物临床疗效
Table 5 Clinical efficacy of ROS1-TKI drugs

参考 文献	研究 类型	研究 药物	样本/ <i>n</i>	主要结局指标			次要结局指标				能提供临床 疗效证据	总分
				ORR/%	PFS/月	评分	OS/月	DoR/月	其他	评分		
Nadal E, 2024 ^[13]	Meta 分析	克唑 替尼	875	70.6	14.5	2.5	40.2	—	缺乏 CNS 活性	2.0	2 分	6.5
Drilon A, 2020 ^[14]	汇总 分析	恩曲 替尼	53	77.0	19.0	3.0	—	24.6	具 CNS 活性，颅内 ORR 55%	3.0	2 分	8.0
Drilon A, 2024 ^[15]	注册临 床研究	瑞普 替尼	71	79.0	35.7	4.5	—	34.1	对 ROS1 G2032R 耐药突变有效，ORR 为 59%	3.0	2 分	9.5
Pérol M, 2025 ^[16]	II期临床	他雷 替尼	160	88.8	45.6	5.0	—	44.2	对 ROS1 G2032R 耐药突变有效，ORR 为 61.5%	3.0	2 分	10.0
Lu S, 2023 ^[17]	II期临床	安奈克 替尼	111	80.2	16.5	3.5	—	20.3	国内自主研发，填补一线空白	2.5	2 分	8.0

表 6 不良反应发生率
Table 6 Incidence of adverse reactions

药品名称	不良反应发生率	评分
克唑替尼胶囊	转氨酶升高 (52.8%)、视觉异常 (46.5%)、恶心 (40.9%)、腹泻 (37.0%) 和呕吐 (32.3%) 严重不良反应: 导致接受克唑替尼胶囊治疗的患者永久停止治疗的最常见不良反应为转氨酶升高 (1.2%)、肝毒性 (1.2%) 和间质性肺病 (ILD, 1.2%)	3
恩曲替尼胶囊	最常见的不良反应 (≥20%) 为疲乏、便秘、腹泻、头晕、味觉倒错、水肿、体质量增加、贫血、血肌酐升高、恶心、感觉迟钝、疼痛、呕吐、发热、关节痛、天冬氨酸氨基转移酶 (AST) 升高和呼吸困难、认知障碍、咳嗽和丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 升高 最常见的严重不良反应 (≥2%) 为肺部感染 (5.3%)、骨折 (4.1%)、呼吸困难 (3.6%)、认知障碍 (2.9%)、胸腔积液 (2.5%) 和发热 (2.5%)	3
瑞普替尼片	最常见的不良反应 (≥20%) 为头晕、味觉障碍、周围神经病变、便秘、呼吸困难、共济失调、疲劳、认知障碍和肌无力。神经系统包括头晕、眩晕、姿势性头晕、位置性眩晕、味觉障碍等	6
富马酸安奈克替尼胶囊	常见的 (≥5%) 不良反应为胃肠道系统疾病 (呕吐 57.9%、腹泻 37.2%、恶心 3.6%、便秘 30.6%、腹痛 7.9%)、代谢及营养类疾病 (低白蛋白血症 21.7%、食欲减退 18.4%、高三酰甘油血症 7.9%、低钙血症 6.6%、高胆固醇血症 5.6%)、心脏器官疾病 (窦性心动过缓 32.2%)、贫血 23.7%、水肿 20.7%、视觉异常 16.8%、疲劳 17.4%、味觉障碍 10.5%、头晕 10.2% 严重不良反应: 无发生率≥1%导致永久停药的不良事件	4
己二酸他雷替尼胶囊	发生的最常见不良反应 (≥20%) 为 AST 或 ALT 升高、腹泻、呕吐、恶心和贫血。最常见的严重不良反应为肺部感染 (4.5%) 严重不良反应: 因不良反应永久停药的患者 2.3%	3

11 分, 主要优势为特殊人群用药安全, 己二酸他雷替尼胶囊 11 分, 克唑替尼胶囊 8 分, 富马酸安奈克替尼胶囊, 最低为 7 分, 主要原因为富马酸安奈克替尼胶囊特殊人群用药安全性较低。

2.4 经济性

在药物经济学评估中, 瑞普替尼胶囊以满分 10 分位列经济性评分榜首, 而已二酸他雷替尼胶囊则以每天 1 320 元的治疗成本成为经济负担最重的药物。见表 9。

2.5 其他属性

参评药物均按照《遴选指南》中修改后的其他属性赋值原则进行评价。表 10 中给出了具体的评价内容与结果。

2.6 综合评分

综合各项评估结果, 所有参评药物得分均在 60 分以上, 最终评分见表 11。

3 讨论

NSCLC 是肺癌的主要亚型, ROS1 属于受体酪

表 7 特殊人群用药		
Table 7 Medication for special populations		
药品名称	特殊人群用药要求	评分
克唑替尼 胶囊	孕妇及哺乳期：可能伤害胎儿 (0 分)	4
	儿童用药：尚不明确 (0 分)	
	老年用药：尚不明确 (0 分)	
	肾功能不全患者：重度可用 (4 分)	
	肝功能不全患者：肝损害患者慎用 (0 分)	
恩曲替尼 胶囊	孕妇及哺乳期：尚不清楚 (0 分)	6
	儿童用药：儿童可用 (2 分)	
	老年用药：无需调整剂量 (1 分)	
	肾功能不全患者：轻、中度可用 (3 分)	
	肝功能不全患者：尚不清楚 (0 分)	
瑞普替尼 片	孕妇及哺乳期：潜在风险 (0 分)	5
	儿童用药：尚不清楚 (0 分)	
	老年用药：无需调整剂量 (1 分)	
	肾功能不全患者：轻度可用 (2 分)	
	肝功能不全患者：轻度可用 (2 分)	
富马酸安 奈克替 尼胶囊	孕妇及哺乳期：尚不清楚 (0 分)	1
	儿童用药：尚不清楚 (0 分)	
	老年用药：65 岁以上无需调整剂量 (1 分)	
	肾功能不全患者：尚不清楚 (0 分)	
	肝功能不全患者：尚不清楚 (0 分)	
己二酸他 雷替尼 胶囊	孕妇及哺乳期：尚不清楚 (0 分)	6
	儿童用药：尚不清楚 (0 分)	
	老年用药：65 岁以上无需调整剂量 (1 分)	
	肾功能不全患者：轻度及中度患者无需调 整剂量 (3 分)	
	肝功能不全患者：轻度可用 (2 分)	

表 8 药物相互作用及其他安全性						
Table 8 Drug interactions and other safety issues						
药品名称	药物相互作用	药物警戒	不良反应可逆性	致畸性	致癌性	评分
克唑替尼胶囊	避免混合使用 CYP3A (1 分)	致食管炎、血 酮下降(0 分)	尚不清楚 (0 分)	尚未开展(0 分)	尚未开展 (0 分)	1
恩曲替尼胶囊	不得与奈玛特韦同用 (1 分)	无 (1 分)	尚不清楚 (0 分)	尚未开展 (0 分)	尚未开展 (0 分)	2
瑞普替尼片	不得与 CYP3A 强抑制剂和 诱导剂联合使用 (1 分)	无 (1 分)	尚不清楚 (0 分)	尚未开展 (0 分)	尚未开展 (0 分)	2
富马酸安奈 克替尼胶囊	不得与 CYP3A 强抑制剂和 诱导剂联合使用 (1 分)	无 (1 分)	尚不清楚 (0 分)	尚未开展 (0 分)	尚未开展 (0 分)	2
己二酸他雷 替尼胶囊	不得与 CYP3A 强抑制剂和 诱导剂联合使用 (1 分)	无 (1 分)	尚不清楚 (0 分)	尚未开展 (0 分)	尚未开展 (0 分)	2

安全性、经济性、其他属性 5 个维度进行量化评估，从而形成完整的临床综合评价。

根据《遴选指南》建立的评估体系，瑞普替尼在治疗 ROS1 阳性的晚期 NSCLC 中有效性、安全性、经济性效果均突出，其无严重不良反应且日均治疗费用最低；恩曲替尼和他雷替尼在药物特性及有效性方面值得肯定，但可能会发生严重不良反

应，且经济获益不高，但恩曲替尼是所有参评药物中唯一可以用应于儿童的，推荐临床使用；克唑替尼和安奈克替尼安全性数据较差，特殊人群用药和药物相互作用数据欠缺，不推荐临床使用；在所有参评药物中他雷替尼日均费用最高，不推荐临床首推使用。综合来看，瑞普替尼最适用于 ROS1 阳性晚期 NSCLC 患者，恩曲替尼适用于儿童患者。

氨酸激酶中胰岛素受体家族，与多种恶性肿瘤的发生发展相关^[18]。近几年 ROS1 阳性 NSCLC 的治疗药物不断研发，相对分子质量更小的 TKI 类药物被发现可以更好的控制脑部病灶^[19]。对于 ROS1 阳性 NSCLC 的治疗选择合适的 TKI 药物非常重要。但治疗过程中可能产生的耐药性，给医务人员带来了挑战，因此需要进行有效的综合评价以此应对药品风险。

第 1 代间变性淋巴瘤激酶（ALK）抑制剂是治疗 ROS1 阳性 NSCLC-TKI,代表药物如克唑替尼无法穿透血脑屏障，对脑转移患者治疗不佳，加之耐药问题的出现，新一代 TKI 也进入研究阶段。色瑞替尼是第 2 代 ALK 抑制剂，其临床活性还需更多数据证明。第 3 代 ALK-TKI 劳拉替尼 3 期临床试验长期随访正在进行中。第 4 代 ALK-TKI 洛普替尼的临床试验正在进行中。由于 ROS1 阳性 NSCLC 生存期较长，这就相对增加了 ROS1 阳性 NSCLC 患者出现脑转移的情况，相对分子质量大的药物难通过血脑屏障，因此相对分子质量更小的 TKI 类药物研究成为当前研究的热点。

本研究纳入 TKI 类药物：克唑替尼、恩曲替尼、瑞普替尼、富马酸安奈克替尼、己二酸他雷替尼进行分析，以评价指南为准则从药学特性、有效性、

表 9 ROS1-TKI 类药物经济性评分
Table 9 Drug ROS1-TKI economic score

药品名称	日均治疗费用/元 ^①	同通用名药品评分 ^②	主要适应证可替代药品评分 ^③	经济性评分
克唑替尼胶囊 200 mg	361.63	3	3.80	6.80
克唑替尼胶囊 250 mg	343.20	3	4.01	7.01
恩曲替尼胶囊 100 mg	592.92	3	2.32	5.32
恩曲替尼胶囊 200 mg	504.00	3	2.73	5.73
瑞普替尼胶囊 0.04 g	196.48	3	7.00	10.00
己二酸他雷替尼胶囊	1 320.00	3	1.04	4.04
富马酸安奈克替尼胶囊	360.60	3	3.81	6.81

①-表中所列的日均治疗费用均参照各药物的推荐初始剂量核算；②-同通用名药品评分细则：无相同通用名药品，该项评 3.00 分；③-在可替代药品的经济性评价体系中，评分标准设定如下：以日均治疗费用最低的药品作为基准（7 分），其余药品的得分按公式“（最低日均费用/该药品日均费用）×7”计算得出。

①-The average daily treatment costs listed in the table are calculated based on the recommended initial dosage of each drug; ②-Regarding the scoring criteria for drugs with the same generic name: if there are no drugs with the same generic name, this item is scored 3; ③-In the economic evaluation system for alternative drugs, the scoring criteria are set as follows: the drug with the lowest average daily treatment cost is taken as the benchmark (7 points), and the scores for other drugs are calculated using the formula “(lowest average daily cost/average daily cost of the drug) × 7”.

表 10 ROS1-TKI 类药物其他属性评分细则
Table 10 Scoring criteria for other attributes of ROS1-TKI drugs

药品名称	生产企业	医保	基本药物	国家集中采购药品	原研/参比/一致性评价	生产企业状况	全球使用情况	评分
克唑替尼	美国辉瑞制药有限公司	乙类，有支付限制条件 (1.5 分)	不在国家基本药物目录 (0 分)	否 (0 分)	原研药 (1 分)	全球 50 强第 6 名 (1 分)	中国、美国、欧洲、日本均已上市 (1 分)	4.5
恩曲替尼	上海罗氏制药有限公司	乙类，有支付限制条件 (1.5 分)	不在国家基本药物目录 (0 分)	否 (0 分)	原研药 (1 分)	无排名 (0 分)	中国、美国、欧洲、日本均已上市 (1 分)	3.5
瑞普替尼	美国百时美施贵宝公司	乙类，有支付限制条件 (1.5 分)	不在国家基本药物目录 (0 分)	否 (0 分)	原研药 (1 分)	无排名 (0 分)	中国、美国、欧洲、日本均已上市 (1 分)	3.5
他雷替尼	凯莱英生命科学（天津）有限公司	不在国家医保目录 (1 分)	不在国家基本药物目录 (0 分)	否 (0 分)	原研药 (1 分)	百强榜第 54 名 (0.6 分)	中国、美国、日本均已上市 (0.5 分)	3.1
安奈克替尼	正大天晴药业集团	乙类，有支付限制条件 (1.5 分)	不在国家基本药物目录 (0 分)	否 (0 分)	原研药 (1 分)	百强榜第 9 名 (1 分)	中国已上市 (0.5 分)	4.0

表 11 ROS1-TKI 类药物综合评分
Table 11 Comprehensive score of ROS1-TKI drugs

药品	药学特性	有效性	安全性	经济性	其他属性	总评分
克唑替尼胶囊 200 mg	26.0	24.5	8	6.80	4.5	69.80
克唑替尼胶囊 250 mg	26.0	24.5	8	7.01	4.5	70.01
恩曲替尼胶囊 100 mg	25.5	25.0	11	5.32	3.5	70.32
恩曲替尼胶囊 200 mg	25.5	25.0	11	5.73	3.5	70.73
瑞普替尼胶囊 0.04 g	24.7	25.5	13	10.00	3.5	76.70
己二酸他雷替尼胶囊 0.2 g	25.0	26.0	11	4.04	3.1	69.14
富马酸安奈克替尼胶囊 0.1 g	24.0	23.0	7	6.81	4.0	64.81

在本研究的有效性评价过程中,证据来源的异质性是影响量化评分客观性的主要局限因素。首先,克唑替尼的评价依据主要来源于1项纳入了875例样本的真实世界系统评价与Meta分析,其得出的中位PFS(14.5个月)反映了该药在广泛临床实践中的平均水平,相比之下,瑞普替尼、他雷替尼、恩曲替尼及安奈克替尼的数据均来源于受控状态下的关键临床试验,这种证据层级的差异导致了明显的选择偏倚。其次,随访周期与统计终点的成熟度亦不统一,克唑替尼作为上市多年的药物,其Meta分析涵盖了长期的生存随访,数据已趋于稳定成熟,而他雷替尼等下一代TKI目前公布的多为早期中位随访数据,这种统计学上的非同步性可能导致对新药远期获益的预估偏高,而对老牌药物的评价受限于其已知的疗效瓶颈。因此,根据《中国医疗机构药品评价与遴选快速指南(第三版)》的评价原则,本研究在赋分时虽针对疗效数值进行了量化,但也充分考量了证据属性的差异。未来仍需更多头对头研究或基于相同外部对照的真实世界研究,以进一步校正因研究设计不同而产生的评价偏倚,确保遴选结论的严谨性。

本研究创新性地整合多维度证据,为临床ROS1型晚期NSCLC实践提供了重要参考。不仅为个体化治疗决策提供了依据,也为医保政策调整和同类研究提供了方法学参考。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Siegel R L, Miller K D, Wagle N S, et al. Cancer statistics, 2023 [J]. CA A Cancer J Clin, 2023, 73(1): 17-48.
- [2] Islami F, Baeker Bispo J, Lee H, et al. American Cancer Society's report on the status of cancer disparities in the United States, 2023 [J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(2): 136-166.
- [3] Solomon B. Validating ROS1 rearrangements as a therapeutic target in non-small-cell lung cancer [J]. J Clin Oncol, 2015, 33(9): 972-974.
- [4] Gainor J F, Shaw A T. Novel targets in non-small cell lung cancer: ROS1 and RET fusions [J]. Oncologist, 2013, 18(7): 865-875.
- [5] Bergethon K, Shaw A T, Ignatius Ou S H, et al. ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers [J]. J Clin Oncol, 2012, 30(8): 863-870.
- [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(第三版) [J]. 医药导报, 2026, 45(1): 1-9.
- [7] Zhao Z G, Dong Z J, Liu J P. A quick guideline for drug evaluation and selection in Chinese medical institutions (the third edition) [J]. Her Med, 2026, 45(1): 1-9.
- [8] 中华医学会肿瘤学分会. 中华医学会肺癌临床诊疗指南(2025)版 [J]. 中华肿瘤杂志, 2025, 47: 769-810.
- [9] Society of Oncology, Chinese Medical Association. Chinese Medical Association Guideline for Clinical Diagnosis and Treatment of Lung Cancer (2025 edition) [J]. Chin J Oncol, 2025, 47: 769-810.
- [10] 安静, 董占军, 邱志宏. 基于ABC-VEN分析法的医院药品管理 [J]. 中国药房, 2015, 26(4): 503-506.
- [11] An J, Dong Z J, Qiu Z H. Hospital drug management based on ABC-VEN analysis method [J]. China Pharm, 2015, 26(4): 503-506.
- [12] 中国医疗保健国际交流促进会肿瘤内科学分会, 中国医师协会肿瘤医师分会. IV期原发性肺癌中国治疗指南(2026版) [J]. 中华肿瘤杂志, 2026, 48(1): 1-43.
- [13] Society of Medical Oncology, China International Exchange and Promotive Association for Medical and Health Care, and Society of Oncologists, Chinese Medical Doctor Association. China clinical practice guideline for stage IV primary lung cancer (2026 edition) [J]. Chin J Oncol, 2026, 48(1): 1-43.
- [14] 中华医学会肿瘤学分会, 中华医学会杂志社. 中华医学会肿瘤学分会肺癌临床诊疗指南(2021版) [J]. 中华医学杂志, 2021, 101(23): 1725-1757.
- [15] Society of Oncology, Chinese Medical Association, and Chinese Medical Association Publishing House. Guidelines for clinical diagnosis and treatment of lung cancer by oncology branch of Chinese medical association (2021 edition) [J]. Natl Med J China, 2021, 101(23): 1725-1757.
- [16] 赵丽岩, 唐可京. 肺癌小分子靶向药物临床合理用药专家共识 [J]. 中国肺癌杂志, 2025, 28(4): 245-255.
- [17] Zhao L Y, Tang K J. Expert consensus on rational use and monitoring of small molecule targeted drugs for lung cancer [J]. Chin J Lung Cancer, 2025, 28(4): 245-255.
- [18] 中国抗癌协会. 《中国肿瘤整合诊治指南(CACA)-非小细胞肺癌》(2022版) [S]. 2022.
- [19] China Anti-Cancer Association. China Cancer Integrated Diagnosis and Treatment Guideline (CACA)-Non-Small Cell Lung Cancer (2022 edition) [S]. 2022.
- [20] Nadal E, Rifi N, Kane S, et al. Efficacy and safety of crizotinib in the treatment of advanced non-small cell lung cancer with ROS1 gene fusion: A systematic literature review and Meta-analysis of real-world evidence [J]. Lung Cancer, 2024, 192: 107816.

- [14] Drilon A, Siena S, Dziadziuszko R, et al. Entrectinib in ROS1 fusion-positive non-small-cell lung cancer: integrated analysis of three phase 1-2 trials [J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(2): 261-270.
- [15] Drilon A, Camidge D R, Lin J J, et al. Repotrectinib in ROS1 fusion-positive non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2024, 390(2): 118-131.
- [16] Pérol M, Li W, Pennell N A, et al. Taletrectinib in ROS1+ non-small cell lung cancer: TRUST [J]. *J Clin Oncol*, 2025, 43(16): 1920-1929
- [17] Lu S, Pan H M, Wu L, et al. Efficacy, safety and pharmacokinetics of Unecritinib (TQ-B3101) for patients with ROS1 positive advanced non-small cell lung cancer: A phase I/II trial [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8: 249.
- [18] Odintsov I, Somwar R, Davare M A. A blast from the past: ROS1 on the brain [J]. *Oncotarget*, 2019, 10(18): 1664-1666.
- [19] 张瑞锋, 张奇, 刘林林. ROS1 阳性的非小细胞肺癌的检测及靶向治疗进展 [J]. *现代肿瘤医学*, 2021, 29(21): 3851-3854.
- Zhang R F, Zhang Q, Liu L L. Detection and targeted therapies of ROS1-positive non-small cell lung cancer [J]. *J Mod Oncol*, 2021, 29(21): 3851-3854.

[责任编辑 齐静雯]