

ALK-TKIs 类药物应用于晚期非小细胞肺癌的临床综合评价

陆 璐, 张 超, 陈 正, 缪 玮, 吴春暖, 张 洁*

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

摘要: **目的** 对现有间变性淋巴瘤激酶-酪氨酸激酶抑制剂 (ALK-TKIs) 类药物用于晚期非小细胞肺癌进行量化的临床综合评价, 以期遴选此类药物提供参考依据。**方法** 基于《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、经济性和其他属性 5 个方面对 ALK-TKIs 进行评估和评分。**结果** 超过 70 分的药物从高到低依次为阿来替尼、洛拉替尼、克唑替尼、布格替尼和塞瑞替尼, 其中阿来替尼超过 80 分。恩沙替尼、伊鲁阿克和依奉阿克得分在 60~70 分。**结论** 阿来替尼、洛拉替尼、克唑替尼、布格替尼和塞瑞替尼为强烈推荐, 恩沙替尼、伊鲁阿克和依奉阿克为弱推荐或暂时保留, 此外还需依照医疗机构实际情况遴选合适的药物。

关键词: 克唑替尼; 阿来替尼; 恩沙替尼; 布格替尼; 塞瑞替尼; 洛拉替尼; 伊鲁阿克; 依奉阿克; 药品遴选; 临床综合评价

中图分类号: R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2025)11-3283-10

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2025.11.020

Comprehensive clinical evaluation of ALK-TKIs in advanced non-small cell lung cancer

LU Lu, ZHANG Chao, CHEN Zheng, MIAO Wei, WU Chunnuan, ZHANG Jie

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

Abstract: **Objective** To conduct a quantitative and comprehensive clinical evaluation of the existing class of anaplastic lymphoma kinase tyrosine kinase inhibitors (ALK-TKIs) for advanced non-small-cell lung cancer, with the aim of providing a reference basis for the selection of such drugs. **Methods** Based on “the Rapid Guide for Drug Evaluation and Selection in Chinese Medical Institutions (Second Edition)”, ALK-TKIs were evaluated and scored in terms of five aspects, namely, pharmacological properties, efficacy, safety, economy and other attributes. **Results** The drugs with a score over 70, from high to low, are alectinib, loratinib, crizotinib, brigatinb and ceritinib, among which alectinib has a score over 80. Ensatinib, iruplinalkib and envonalkib scored between 60 and 70 points. **Conclusion** Alectinib, loratinib, crizotinib, brigatinb and ceritinib are strongly recommended, while ensatinib, iruplinalkib and envonalkib are weakly recommended or temporarily retained. In addition, the appropriate drugs should be selected based on the actual situation of the medical institution.

Key words: crizotinib; alectinib; ensartinib; brigatinb; ceritinib; loratinib; iruplinalkib; envonalkib; drug selection; comprehensive clinical evaluation

在我国, 肺癌发病率和死亡率均居恶性肿瘤首位^[1], 其中非小细胞肺癌 (NSCLC) 占肺癌的 80% 以上^[2-3], 间变性淋巴瘤激酶 (ALK) 基因重排 (也称融合) 的发生率为 3%~7%, 被称为钻石突变^[4]。随着酪氨酸激酶抑制剂 (TKI) 药物的开发和在临床应用, 大大改善了携带相应驱动基因的 NSCLC 患者的预后^[5-6]。第 3 代 ALK-TKIs (包括克唑替尼、阿来替尼、布格替尼、塞瑞替尼、恩沙替尼、洛拉

替尼、伊鲁阿克和依奉阿克) 的有效性、安全性、经济性和可及性等特征都不尽相同, 而肿瘤专科医院的药品品种有限, 随着疾病诊断相关分组/病种分值付费 (DRG/DIP) 制度的不断推进, 遴选适宜的药物非常重要。为全面、科学的评估 ALK-TKIs 的临床价值, 采用《中国医疗机构药品评价与遴选快速指南》(第二版) 进行量化的临床综合性评价^[7], 以期为医院内部的药物优化提供科学依据。

收稿日期: 2025-04-29

基金项目: 吴阶平医学基金会药物治疗专项 (320.6750.2025-18-65)

作者简介: 陆 璐, 主管药师, 研究方向为临床药学、药品评价。E-mail: quanquan303@163.com

*通信作者: 张 洁, 主任药师, 研究方向为医院药学、药事管理。E-mail: jiezhang1224@163.com

1 资料与方法

1.1 评估方法

本研究采用《中国医疗机构药品评价与遴选快速指南（第二版）》，通过查阅最新药品说明书，检索中国学术期刊全文数据库（CNKI）、PubMed 等中外文数据库，国家药品监督管理局（NMPA）、天津市医药采购应用平台等政府官网，药智网等药品大数据服务平台，中国临床肿瘤学会（CSCO）、美国国立综合癌症网络（NCCN）等国内外学术组织网站等，分别从药学特性、有效性、安全性、经济性和其他属性 5 个方面进行评价。

1.2 纳入评价药物

截至 2025 年 3 月，已经被 NMPA 批准上市的 ALK-TKIs 有克唑替尼[辉瑞投资有限公司；国药准字：HJ20171012(200 mg)、HJ20171014(250 mg)]，阿来替尼[罗氏制药有限公司；国药准字：HJ20180047(150 mg)]，恩沙替尼[贝达药业股份有限公司；国药准字：H20200009(5 mg)、H20200010(100 mg)]，布格替尼[武田（中国）国际贸易有限公司；国药准字：HJ20220019(30 mg)、HJ20220020(90 mg)、HJ20220021(180 mg)]，塞瑞替尼[诺华制药有限公司；国药准字：HJ20180025(150 mg)]，洛拉替尼[辉瑞投资有限公司；国药准字：HJ20220040(25 mg)、HJ20220041(100 mg)]，伊鲁阿克[齐鲁制药有限公司；国药准字：HJ20230015(30 mg)、HJ20230016(60 mg)]，依奉阿克[正大天晴药业集团股份有限公司；国药准字：H20240021(100 mg)、H20240022(125 mg)、H20240023(150 mg)]。

1.3 评分人员及推荐建议

评分由 2 位具备药品评价经验的药师独立完成，如有分歧则邀请第 3 位副高级及以上职称的药师进行判定确定最终得分。将最终药品的量化得分进行不同分级的推荐，其中，70 分及以上：强烈推荐，60~70 分弱推荐或暂时保留，60 分以下为不推荐，建议调出目录。

2 结果

2.1 药学特征

药理作用方面，8 种药物均作用机制明确，在特定浓度条件下对相应位点呈现较好的抑制作用，临床疗效确切。第 1 代 ALK-TKIs 克唑替尼相较于传统化疗有较好的临床获益^[8]，但对血脑屏障（BBB）透过率较低，多数患者在应用 1~2 年后发生耐药^[9-10]。随着第 2 代 ALK-TKIs 阿来替尼^[11]、布格替尼^[12]、塞瑞替尼^[13]先后研发上市，使得脑转移的患者有更好获益的同时，对一些耐药突变也表现出了较好的效果。国产 I 类新药恩沙替尼^[14]、伊鲁阿克^[15]、依奉阿克^[16]同样作为第 2 代 ALK-TKIs，为我国患者提供了更多的选择。而第 3 代 ALK-TKIs 洛拉替尼通过进一步的构型改造，立体空间更为紧密，相对分子质量最小，BBB 透过率有了进一步提高，对 ALK 和 c-ros 肉瘤致瘤因子-受体酪氨酸激酶（ROS1）具有高度选择性，同时有研究表明洛拉替尼对绝大多数 ALK 耐药突变均有效^[17]。因此，给予洛拉替尼 5 分，其余药物 4 分。

体内过程方面，8 种药物的体内过程明确，吸收、分布、代谢、消除等相关药动学参数完整，给予 5 分。见表 1。

表 1 ALK-TKIs 药动学参数（标准给药剂量，稳态条件下）

Table 1 Pharmacokinetic parameters of ALK-TKIs (Standard administered dose, steady state conditions)

药物	吸收		分布		代谢	消除		排泄
	t_{max}/h	F/%	AUC/(ng·h·mL ⁻¹)	Vss/L PPBR/%		CL/F	$t_{1/2}/h$	
克唑替尼	4~6	43.0		1722.00 91	CYP3A	60.00 42.00		粪便 63%、尿液 22%
阿来替尼	4~6	36.9	7 430.00	475.00 >99	CYP3A4	81.90 32.50		粪便 97.8%
恩沙替尼	3.00		6 950.00	1700.00 >90	CYP3A4	41.80 28.80		粪便 91%、尿液 10.21%
布格替尼	1~4		20 267.00	307.00 91	CYP2C8 CYP3A4	8.90 25.00		粪便 65%、尿液 25%
塞瑞替尼	4~6	尚未确定	与剂量成线性 (50~750 mg)	4230.00 97	CYP3A	33.20 31~41		粪便 91%、尿液 1.3%
伊鲁阿克	1.5~3.3		6 718.00	545.27 76	CYP3A4	26.79 14.11		粪便 68.93%、尿液 20.23%
依奉阿克	5.43		2 418.07	3005.32 >90	CYP3A4	264.41 32.00		粪便 78.71%、尿液 15.23%
洛拉替尼	2.00	81.0	5 650.00	305.00 66	CYP3A4 UGT1A4	11.00 24.00		粪便 41%、尿液 48%

t_{max} -达峰时间；F-绝对生物利用度；AUC-药时曲线下面积；Vss-平均表观分布容积；PPBR-血浆蛋白结合率；CL-清除率； $t_{1/2}$ -半衰期。

t_{max} -peak time; F-absolute bioavailability; AUC-area under drug time curve; Vss-average apparent distribution volume; PPBR-Plasma protein binding rate; CL-clearance rate; $t_{1/2}$ -half life.

药剂学和使用方法方面,除恩沙替尼的辅料不明确给予 1 分以外,其他药物均有明确的主要成分和辅料,得 2 分。8 种药物均为口服剂型,使用方便可自行给药。其中,布格替尼和伊鲁阿克需要在用药 7 d 之后调整剂量;克唑替尼、阿来替尼、依奉阿克每日服药 2 次;恩沙替尼的日剂量为 225 mg,需要配备 25 mg、100 mg 2 种规格的药品才能保证较好的经济性,因此上述药物没有得到满分。贮藏条件方面,阿来替尼、恩沙替尼和依奉阿克需要避光或遮光贮存,给予 3 分,其他药品得 4 分。药品有效期方面,阿来替尼有效期最长得分最高,恩沙替尼、塞瑞替尼、伊鲁阿克和依奉阿克得分最低。见表 2。

表 2 ALK-TKIs 药剂学和使用方法、贮藏条件和药品有效期

Table 2 Pharmacology and methods of use, storage conditions and drug expiration dates of ALK-TKIs

药物	主要成分 与辅料	规格与包装	剂型	给药剂量, 频次	调整方案(第 1、2 次)	使用方便(可自行给药)	贮藏条件	有效期/ 月	总分
克唑替尼	均明确	200、250 mg; HDPE 瓶装、PVC 铝塑泡罩装	胶囊	250 mg 每天 2 次	200 mg 每天 2 次; 250 mg 每天 1 次	是	30 ℃ 以下保存	36	17.0
阿来替尼	均明确	150 mg; 双铝泡罩包装	胶囊	600 mg 每天 2 次	450 mg 每天 2 次; 300 mg 每天 2 次	是	避光, 密闭, 30 ℃ 以下保存	60	16.5
恩沙替尼	辅料不明确	25、100 mg; HDPE/PP 瓶盖系统包装	胶囊	225 mg 每天 1 次	200 mg 每天 1 次; 150 mg 每天 1 次	无需辅助可自行给药	遮光, 密闭, 25 ℃ 以下保存	24	15.0
布格替尼	均明确	30、90、180 mg; 铝塑泡罩包装	片剂	前 7 d 90 mg; 后 180 mg	每天 1 次	无需辅助可自行给药	不超过 30 ℃ 保存	36	17.0
塞瑞替尼	均明确	150 mg; PCTFE/PVC 泡罩包装	胶囊	450 mg	每天 1 次	无需辅助可自行给药	贮存温度不得高于 25 ℃	24	17.0
伊鲁阿克	均明确	30、60 mg; 口服固体药用 HDPE 瓶	片剂	前 7 d 60 mg, 若以耐受, 从第 8 天起 180 mg	每天 1 次	无需辅助可自行给药	密封, 不超过 30 ℃ 保存	24	16.5
依奉阿克	均明确	100、125、150 mg; 药用铝箔	胶囊	600 mg	每天 2 次	无需辅助可自行给药	遮光, 密封, 不超过 30 ℃ 保存	24	15.0
洛拉替尼	均明确	25、100 mg; 口服固体药用塑料瓶, PA/Al/PVC 冷冲压成型, 药用铝箔	片剂	100 mg	每天 1 次	无需辅助可自行给药	30 ℃ 以下保存	36	17.5

HDPE-高密度聚乙烯; PVC-聚氯乙烯; PP-聚丙烯; PCTFE-聚三氟氯乙烯; PA-聚酰胺; Al-铝箔。
HDPE-high density polyethylene; PVC-polyvinyl chloride; PP-polypropylene; PCTFE-polytrifluorochloroethylene; PA-polyamide; Al-aluminum foil.

2.2 有效性

适应证方面,8 种药物均获 NMPA 批准一线治疗 ALK 阳性的局部晚期或转移性 NSCLC 患者的治疗,疗效确切、有充分的证据支持,均给予 5 分,见表 3。

指南推荐方面,国家卫生健康委员会出台的《原发性肺癌诊疗指南》^[18]中阿来替尼、塞瑞替尼和克唑替尼都为优先推荐,得 12 分。除阿来替尼、塞瑞替尼外,布格替尼、洛拉替尼在 CSCO 指南^[19]和 NCCN 指南^[20]中获一线治疗优先推荐(I 级推荐

A 类证据),得 12 分。作为国产创新药,恩沙替尼除在 CSCO 指南中获一线推荐外,在 NCCN 指南(2025.V2 版)中获一类优先推荐,用于一线治疗和后续治疗方案;伊鲁阿克、依奉阿克也在近 2 年被纳入 CSCO 指南的一线治疗推荐(I 级推荐 B 类证据),给予 11 分。见表 4。

临床疗效方面,主要评价指标为无进展生存期(PFS),次要疗效指标包括客观缓解率(ORR)、中枢神经系统 ORR(CNS ORR)、总生存期(OS)等。目前暂时没有 8 种药物直接对比的相关研究,但相

表 3 ALK-TKIs 在中国、美国和欧洲获批一线、二线适应证和术后辅助适应证的时间

Table 3 Time to approval of ALK-TKIs for first- and second-line indications and postoperative adjuvant indications in China, United States, and Europe

药品名称	一线适应证			二线适应证			术后辅助治疗适应证		
	中国	美国	欧洲	中国	美国	欧洲	中国	美国	欧洲
克唑替尼	2013 年 1 月	2011 年 8 月	2012 年 1 月						
阿来替尼	2018 年 8 月	2017 年 11 月	2017 年 12 月	2018 年 8 月	2015 年 12 月		2024 年 6 月	2024 年 4 月	2024 年 6 月
恩沙替尼	2022 年 3 月	2024 年 12 月	尚未批准	2020 年 11 月					
布格替尼	2022 年 3 月	2017 年 4 月	2020 年 4 月	2022 年 3 月	2017 年 4 月	2018 年 9 月			
塞瑞替尼	2020 年 5 月	2017 年 5 月	2017 年	2018 年 5 月	2014 年 4 月				
洛拉替尼	2022 年 4 月	2021 年 3 月	2022 年 1 月		2018 年 11 月	2019 年 3 月			
伊鲁阿克	2024 年 1 月			2023 年 6 月					
依奉阿克	2024 年 6 月								

表 4 ALK-TKIs 在诊疗规范、指南中的相关推荐

Table 4 Recommendations related to ALK-TKIs in diagnostic and treatment specifications and guidelines

诊疗规范、指南、专家共识	机构	推荐药品	推荐内容
原发性肺癌诊疗指南	国家卫生健康委员会	阿来替尼、塞瑞替尼、克唑替尼	一线治疗
		塞瑞替尼、阿来替尼	一线接受克唑替尼治疗后进展
CSCO 指南 2025	中国临床肿瘤学会	洛拉替尼、阿来替尼、布格替尼、恩沙替尼、塞瑞替尼、伊鲁阿克、依奉阿克、克唑替尼	IV 期 ALK 阳性 NSCLC 一线治疗
		阿来替尼、塞瑞替尼[①2A 类②3 类]	IV 期 ALK 阳性 NSCLC 靶向后线治疗：①寡进展或 CNS 进展（限一线克唑替尼后）②广泛进展：一代 TKI 一线治疗失败
		洛拉替尼	IV 期 ALK 阳性 NSCLC 靶向后线治疗：广泛进展：一线治疗或一代/二代 TKI 治疗均失败
NCCN 指南 2025.3	美国国家综合癌症网络	阿来替尼、布格替尼、恩沙替尼、洛拉替尼[1 类]	一线治疗前发现 ALK 重排
		克唑替尼、塞瑞替尼（特定条件下）[1 类]	
		停止当前治疗并开启阿来替尼、布格替尼、恩沙替尼、洛拉替尼、塞瑞替尼[优先推荐]	一线治疗期间发现 ALK 重排
		克唑替尼	
		继续使用原治疗药物或换用洛拉替尼	应用阿来替尼、布格替尼、塞瑞替尼、恩沙替尼、洛拉替尼后疾病进展①无症状②有症状：脑内/全身性（局限进展）
		既往没用使用洛拉替尼的患者，可换用洛拉替尼	应用阿来替尼、布格替尼、塞瑞替尼后出现有症状的、全身性、多发性进展
		继续使用克唑替尼，或换用阿来替尼、布格替尼、塞瑞替尼、恩沙替尼、洛拉替尼	应用克唑替尼后疾病进展①无症状②有症状：全身性（有限进展）
		换用阿来替尼、布格替尼、塞瑞替尼、恩沙替尼、洛拉替尼	应用克唑替尼后疾病进展 有症状：脑内/全身性（多发进展）；对克唑替尼不耐受的患者
《中华医学会肺癌临床诊疗指南 2024》 ^[19]	中华医学会肿瘤学分会、中华医学会杂志社	洛拉替尼、恩沙替尼、阿来替尼、塞瑞替尼、布格替尼、伊鲁阿克、克唑替尼[1 类]	IV 期 ALK 融合 NSCLC 一线治疗
		洛拉替尼、阿来替尼、塞瑞替尼、恩沙替尼、布格替尼、伊鲁阿克	一线克唑替尼治疗出现快速进展

关文献应用匹配调整的方法间接比较第 3 代药物与克唑替尼的 III 期试验数据, 得出洛拉替尼在 PFS、OR 和 CNS 进展时间 (CNS TTP) 上均优于阿来替尼和布格替尼的结论^[22]。不论是在临床研究, 尤其是亚洲人群的亚组分析中^[23], 还是我国真实世界相关研究的数据中^[24], 阿来替尼都显著提升了中位无进展生存期 (mPFS)。而同为二代药物的塞瑞替尼^[25]、

布格替尼^[26]、依奉阿克^[16]都在脑转移患者中得到了较好的 PFS。此外, 新一代药物中仅有阿来替尼实现了 5 年 OS 获益, 塞瑞替尼、恩沙替尼、布格替尼均未能实现, 洛拉替尼、伊鲁阿克和依奉阿克数据尚不成熟。综上, 洛拉替尼、阿来替尼得 9 分, 塞瑞替尼、布格替尼、恩沙替尼、伊鲁阿克、依奉阿克得 7 分, 克唑替尼得 4 分。见表 5。

表 5 ALK-TKIs 在 III 期临床研究中的疗效评价指标
Table 5 Indicators for evaluating efficacy of ALK-TKIs in phase III clinical studies

治疗	研究名称	mPFS/月	ORR	mOS	CNS ORR	脑转移组 mPFS/月
克唑替尼 vs 化疗	PROFILE 1014 ^[8]	10.9 vs 7.0	74% vs 45%	NR vs 47.5%		9.0 vs 4.0 (意向性治疗人群)
	PROFILE 1029 ^[27] (东亚人群)	11.1 vs 6.8	87.5% vs 45.6%		33% vs 18%	
阿来替尼 vs 克唑替尼	ALEX ^[28]	34.8 vs 10.9	82.9% vs 75.5%	62.5% vs 45.5% (5 年)	78.6% vs 40%	24.5 vs 7.4
	ALESIA (亚洲人群) ^[23]	41.6 vs 11.1	91.2% vs 77.4%	66.4% vs 56.1%	73% vs 22%	42.3 vs 9.2
塞瑞替尼 vs 化疗	ASCEND-4 ^[25, 29]	16.6 vs 8.1		NR vs 26.2	72.5% vs 26%	10.7 vs 5.6
塞瑞替尼 450 mg vs 750 mg	ASCEND-8 (亚洲人群) ^[30]	NR vs 8.2	78.1% vs 75.7%	93.1% vs 70.9% (3 年)	76.9% vs 71.4%	
恩沙替尼 vs 克唑替尼	eXalt3 ^[14]	25.8 vs 12.7	74% vs 67%		63.6% vs 21.1%	11.8 vs 7.5
布格替尼 vs 克唑替尼	ALTA-1L ^[26]	24.0 vs 11.1	74% vs 62%		78% vs 26%	24.0 vs 5.6
洛拉替尼 vs 克唑替尼	CROWN ^[31]	NR vs 9.2	81% vs 59%		92% vs 20%	NR vs 7.2
伊鲁阿克 vs 克唑替尼	INSPIRE III 期 ^[15]	27.7 vs 14.6	93.0% vs 89.3%	81.3% vs 75.8% (3 年)	90.9% vs 60%	26.3 vs 11.0
依奉阿克 vs 克唑替尼	NCT04009317 ^[16]	24.87 vs 11.60	81.68% vs 70.68%	90.6% vs 89.4% (1 年)	78.95% vs 23.81%	

NR-未达到。
NR-not reached.

2.3 安全性

不良反应方面, 克唑替尼对比化疗的临床研究中造成中断给药或剂量减少最常见的不良反应是中粒细胞减少和天冬氨酸氨基转移酶/丙氨酸氨基转移酶转氨酶 (AST/ALT) 升高, 间质性肺病 (ILD) 是造成永久停药最常见的不良反应^[27]。ALESIA 研究中, 阿来替尼组 ≥ 3 级不良事件 (AE) 发生率及严重程度均低于克唑替尼组, 主要包括体质量增加、血磷酸激酶 (CKP) 升高等, 均为临床可控的 AEs。ASCEND-4 研究中^[29], 空腹服用塞瑞替尼 750 mg

组, 患者呕吐等胃肠道 AEs 的发生率超过了克唑替尼组, 因而 ASCEND-8 研究中^[30], 将塞瑞替尼下调为 450 mg 后, 毒性反应大大降低, 没有患者需要调整剂量, 只有 1 例患者因胃肠道毒性 (腹泻) 而需要中断给药。恩沙替尼^[14]相关临床研究中 AEs 略大于克唑替尼, 导致减量的 AEs 为皮疹、瘙痒等, 转氨酶升高、血胆红素升高、非感染性肺炎是导致永久停药的 AEs。在相关临床研究中, 布格替尼对比克唑替尼 AEs 发生率升高, 33% 接受布格替尼治疗的患者发生严重 AEs, 其中 2.9% 发生致死性 AEs^[26]。

与克唑替尼相比洛拉替尼的 3/4 级 AEs 发生率比较高^[31],主要表现为高三酰甘油血症 (HTG)、高胆固醇血症和高血压。INSPIRE 研究的所有患者都来自中国^[15],对比克唑替尼,患者使用伊鲁阿克出现肌

肉疼痛、水肿、便秘的发生率更低;同时发生 QTc 间期延长和高血糖的风险也大大降低。依奉阿克^[16]在相关研究中严重 AEs 发生率和≥3 级 AEs 均高于克唑替尼。见表 6。

表 6 ALK-TKIs 在Ⅲ期临床研究中报告的不同程度 AEs 类型及发生率
Table 6 Different degrees of AEs types and incidences reported by ALK-TKIs in Phase III clinical studies

药物	最常见 AEs	与导致中断给药有关的最常见 AEs	与导致减少剂量有关的最常见 AEs	与永久中断给药有关的全因果关系最常见 AEs
克唑替尼	视觉异常、恶心、腹泻、呕吐、水肿等	中性粒细胞减少症(11%)、AST/ALT (7%) 升高、呕吐 (5%)	AST/ALT 升高 (4%)、中性粒细胞减少症 (3%)	ILD (1%)、AST/ALT 升高 (1%)
阿来替尼	便秘、肌痛、水肿、胆红素升高等	ILD/非感染性肺炎(0.9%)、AST/ALT 升高 (2.3%、3.6%)	AST/ALT 升高 (1.7%、1.5%)、胆红素升高 (7.7%)、肌痛 (1.7%)	
恩沙替尼	皮疹、瘙痒、AST/ALT 升高、恶心等	其中≥1%的有皮疹、瘙痒症、水肿等	其中≥1%的有皮疹、瘙痒症等	其中≥1%的有 AST/ALT 升高、胆红素升高、非感染性肺炎等
布格替尼	CKP 升高、ALT 升高、脂肪酶升高、高血糖等	感染性肺炎(4.4%)、ILD/非感染性肺炎 (3.7%) 等	CPK (15%)、脂肪酶升高 (6.6%) 等	ILD/非感染性肺炎 (3.7%) 和感染性肺炎 (2.2%) 等
塞瑞替尼	恶心、呕吐、肝脏实验室异常、疲劳等	3/4 级 AEs: AST/ALT 升高 (25%、12.6%)、γ 谷氨酰转氨酶升高 (15.2%)、疲劳 (7.7%) 等		感染性肺炎、呼吸衰竭
洛拉替尼	水肿、周围神经病、体质量增加、认知影响等	HTG (7.0%)、水肿 (5.0%)、肺炎 (4.7%) 等	水肿(5.0%)、HTG(4.0%) 和周围神经病(3.4%)等	认知影响 (1.3%) 等
伊鲁阿克	AST/ALT 升高、CPK 升高、高胆固醇血症等	AST/ALT 升高 (2.7%/2.4%)、高脂血症 (1.2%) 等	AST/ALT 升高 (2.7%)、皮疹 (3.2%)、心动过缓 (0.7%) 等	AST/ALT 升高 (0.2%/0.5%)、皮疹 (0.5%)、ILD (0.2%) 等
依奉阿克	腹泻、呕吐、恶心、AST 升高等	特定 AEs 及其≥3 级的发生率: 腹泻 (7.2%)、呕吐 (5.8%)、恶心 (2.4%)、AST/ALT 升高 (8.5%/4.4%)、QT 间期延长 (7.8%) 等		

特殊人群用药方面,基于 ADVL0912 研究^[32],克唑替尼是唯一被 FDA/NMPA 批准的用于一岁及以上儿童 ALK 阳性间变性大细胞淋巴瘤 (ALCL) 的 ALK-TKIs,给 1.6 分,其他 0 分。8 种药物在老年人群用药未见与年轻患者的总体差异,因此无需调整剂量,均得 1 分。8 种药物均明确表明,妊娠期妇女用药可能会对胎儿带来伤害,应避免使用,得 0 分;除塞瑞替尼需要权衡利弊使用,得 0.5 分外,其余药物均不推荐在哺乳期使用得 0 分。克唑替尼、阿来替尼、布格替尼分别在中、重度肝、肾功能损害患者中有调整剂量方案,得 6 分;塞瑞替尼对重度肝损害患者有剂量调整方案,但在重度肾损害患者应用中尚无依据,得 5 分;洛拉替尼对重度肾损害患者有剂量调整方案,但在中、重度肝损

害患者应用中尚无依据,得 4 分。而恩沙替尼、伊鲁阿克和依奉阿克均不能确定中、重度肝、肾功能不全患者给药的安全性,得 2 分。克唑替尼、布格替尼、塞瑞替尼在与 CPY3A 强抑制剂联用时需要调整剂量,伊鲁阿克尚未完成与 CYP3A4 诱导剂与抑制剂相互作用的研究需谨慎使用,洛拉替尼、依奉阿克应避免与强效、中效 CYP3A4 诱导剂与抑制剂联用。见表 7。

2.4 经济性

同通用名药品方面,几种药物均为原研药,均得 3 分。主要适应证可替代药品方面,均选用维持期标准的给药剂量和纳入医保的最具经济性的规格计算日均费用,经计算,依奉阿克最具经济性,得 7 分,阿来替尼和洛拉替尼分数最低,见表 8。

表 7 ALK-TKIs 在特殊人群、药物相关作用及其他方面得分

Table 7 Scores of ALK-TKIs in special populations, drug-related effects and other aspects

	儿童	老年人	妊娠期	哺乳期	肝功能异常	肾功能异常	药物相互作用	其他
克唑替尼	1.6	1	0	0	3	3	2	1
阿来替尼	0	1	0	0	3	3	3	1
恩沙替尼	0	1	0	0	1	1	2	1
布格替尼	0	1	0	0	3	3	2	1
塞瑞替尼	0	1	0	0.5	3	2	2	1
洛拉替尼	0	1	0	0	1	3	1	1
伊鲁阿克	0	1	0	0	1	1	2	1
依奉阿克	0	1	0	0	1	1	1	1

表 8 ALK-TKIs 的日均费用

Table 8 Average daily cost of ALK-TKIs

药品名称	规格	单价/元	日均治疗费用/元	得分
克唑替尼	250 mg, 每瓶 60 粒	10 296.00	343.20	6.1
阿来替尼	150 mg, 每瓶 224 粒	12 299.84	439.28	4.8
恩沙替尼	100 mg, 每瓶 14 粒	1 988.00	333.13	6.3
	25 mg, 每瓶 7 粒	343.91		
布格替尼	180 mg, 每盒 28 片	9 492.00	339.00	6.2
塞瑞替尼	150 mg, 每盒 150 粒	16 230.00	324.60	6.4
洛拉替尼	100 mg, 每盒 30 片	12 990.90	433.03	4.8
伊鲁阿克	60 mg, 每盒 90 片	11 745.00	391.50	5.3
依奉阿克	150 mg, 每瓶 28 粒	1 046.36	298.96	7.0

2.5 其他属性

其他属性方面,8 种药物均属于国家医保乙类,有支付限制,均未纳入国家基本药物。生产企业方面,除恩沙替尼得 0.6 分、布格替尼得 0.8 分外,均得 1 分。恩沙替尼于 2024 年 12 月获得 FDA 批准

上市,但在欧洲、日本未上市,得 0.5 分;伊鲁阿克、依奉阿克均仅在国内上市,得 0 分;其他药物均得 1 分。

2.6 总体得分

8 种药物 5 个维度的各自评分及总分见表 9。

表 9 ALK-TKIs 的五维度各自评分及总分

Table 9 Respective scores of five dimensions of ALK-TKIs and total score

药品名称	药学特性 (28)	有效性 (27)	安全性 (25)	经济性 (10)	其他属性 (10)	合计
克唑替尼	26.0	21	14.6	9.1	6.5	77.2
阿来替尼	25.5	26	15.0	7.8	6.5	80.8
恩沙替尼	24.0	23	9.0	9.3	4.6	69.9
布格替尼	26.0	24	12.0	9.2	5.3	76.5
塞瑞替尼	26.0	24	11.5	9.4	5.5	76.4
伊鲁阿克	25.5	23	8.0	8.3	4.5	69.3
依奉阿克	24.0	23	7.0	10.0	4.0	68.0
洛拉替尼	27.5	27	9.0	7.8	6.5	77.8

3 讨论

根据总体得分,阿来替尼、洛拉替尼、克唑替尼、布格替尼和塞瑞替尼为强烈推荐,恩沙替尼、

伊鲁阿克和依奉阿克为弱推荐或暂时保留。

本评估细则既反映药物特性、治疗相关数据和经济学信息的核心属性(有效性、药学特性、安全

性、经济性),又包括关乎百姓民生、反映国家对药品支持力度的政策属性(医保、基本药物情况)和体现药品国际公认度及厂家综合实力的附加属性(一致性评价情况、全球使用情况、生产企业状况)。

随着肿瘤药物研发的不断深入,越来越多的新药供医院选择,一方面面临着 DRG/DIP 政策的落地,专科医药药品品种的局限;另一方面需要满足患者治疗的需求,紧跟国内外前沿的脚步,量化遴选评估为医疗机构药品的准入和选择提供了很好的依据^[33]。

从评价结果来看,阿来替尼在 3 代药物中得分最高,主要源于在相关临床研究中,阿来替尼是唯一对比克唑替尼 ≥ 3 级 AEs 发生率有所降低的 ALK-TKIs,保证疗效的同时,安全性有所提升。此外,随着 ALINA 研究的结果不断推出^[34],阿来替尼在 ALK 阳性早期 NSCLC 患者的术后辅助治疗中的推荐级别逐年上升^[19],开辟了 ALK-TKIs 在早期肺癌治疗的新领域。得分排名第 2 位的是第 3 代药物洛拉替尼,2024 年公布的最新 CROWN 研究的 5 年随访数据表明洛拉替尼一线治疗晚期 ALK 阳性 NSCLC 患者的 mPFS 突破 60 个月,成就单药靶向治疗在晚期 NSCLC 以及整个转移性实体瘤领域最长 PFS,同时洛拉替尼在颅内进展的控制和一线治疗耐药后的序贯治疗的疗效上都有异于其他 ALK-TKIs 的良好效果^[31],但是目前售价相对较高,经济学效应较差,期待以后更多相关医保政策的落地能够使得患者的使用更加的普及。2024 年,恩沙替尼在 FDA 批准上市随之写入 NCCN 指南,是国产创新药在国际医药领域的又一突破,而同为国产药物的伊鲁阿克和依奉阿克得分相对较低,源于临床试验的数据尚不够完善,AEs 发生率较高,但需要注意的是,在相关临床研究中大多纳入中国患者,对我国患者更具实际应用的参考价值,以此看出,临床量化表格可以在评价临床研究人群及数据方面进一步完善以适合中国国情和国内医疗机构的实际情况。

ALK 融合是重要的肺癌驱动基因之一,ALK 融合基因阳性肺癌患者接受 ALK-TKIs 靶向治疗后 PFS 通常较长,大部分患者均需要长期使用 ALK-TKIs。ALK-TKIs 种类繁多,研究进展迅速,复瑞替尼^[35]、TGRX-326^[36]等一些国内外新药在临床研究中都取得了良好的结果,上市审批正在进行中。而在临床实践过程中,患者个体差异大,ALK-TKIs 一线治疗和克唑替尼耐药后治疗的前瞻性研究较

多,而对于新一代 ALK-TKIs 耐药后治疗的研究较少,真实世界研究数据较少。利用临床综合评价可以多维度的收集药品相关信息,是为药品遴选决策提供支持的重要工具。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Xia C F, Dong X S, Li H, et al. Cancer statistics in China and United States, 2022: Profiles, trends, and determinants [J]. Chin Med J, 2022, 135(5): 584-590.
- [2] 张景暄,付庭吕,李宁,等.《肺癌的全球负担:当前状态和未来趋势》要点解读 [J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2024, 31(1): 17-23.
Zhang J X, Fu T L, Li N, et al. Interpretation of the global burden of lung cancer: Current status and future trends [J]. Chin J Thorac Cardiovasc Surg, 2024, 31(1): 17-23.
- [3] 赵林林,孔凡铭,杨仕蕊,等. 987 例晚期非小细胞肺癌化疗患者的生存分析 [J]. 中草药, 2024, 55(8): 2651-2666.
Zhao L L, Kong F M, Yang S R, et al. Survival analysis of 987 patients with advanced non small cell lung cancer treated with chemotherapy [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2024, 55(8): 2651-2666.
- [4] Kong F M, Wang C R, Zhao L L, et al. Traditional Chinese medicines for non-small cell lung cancer: Therapies and mechanisms [J]. Chin Herb Med, 2023, 15(4): 509-515.
- [5] Jordan E J, Kim H R, Arcila M E, et al. Prospective comprehensive molecular characterization of lung adenocarcinomas for efficient patient matching to approved and emerging therapies [J]. Cancer Discov, 2017, 7(6): 596-609.
- [6] Chuang C H, Chen H L, Chang H M, et al. Systematic review and network Meta-analysis of anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitors for treatment-Naïve ALK-positive lung cancer [J]. Cancers, 2021, 13(8): 1966.
- [7] 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.
Zhao Z G, Dong Z J, Liu J P. A Quick Guideline for Drug Evaluation and Selection in Chinese Medical Institutions (the Second Edition) [J]. Herald Med, 2023, 42(4): 447-456.
- [8] Solomon B J, Mok T, Kim D W, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer [J]. N Engl J Med, 2014, 371(23): 2167-2177.
- [9] Perez C A, Velez M, Racz L E, et al. Overcoming the resistance to Crizotinib in patients with Non-Small Cell

- Lung Cancer harboring EML4/ALK translocation [J]. Lung Cancer, 2014, 84(2): 110-115.
- [10] Iams W T, Lovly C M. Anaplastic lymphoma kinase as a therapeutic target in non-small cell lung cancer [J]. Cancer J, 2015, 21(5): 378-382.
- [11] Kodama T, Tsukaguchi T, Yoshida M, et al. Selective ALK inhibitor alectinib with potent antitumor activity in models of crizotinib resistance [J]. Cancer Lett, 2014, 351(2): 215-221.
- [12] Popat S, Liu G, Lu S, et al. Brigatinib versus alectinib in crizotinib-resistant advanced anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung cancer (ALTA-3) [J]. Future Oncol, 2021, 17(32): 4237-4247.
- [13] Katayama R, Friboulet L, Koike S, et al. Two novel ALK mutations mediate acquired resistance to the next-generation ALK inhibitor alectinib [J]. Clin Cancer Res, 2014, 20(22): 5686-5696.
- [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.
- [15] Shi Y K, Chen J H, Yang R X, et al. Iruplinalkib (WX-0593) versus crizotinib in ALK TKI-naïve locally advanced or metastatic ALK-positive NSCLC: Interim analysis of a randomized, open-label, phase 3 study (INSPIRE) [J]. J Thorac Oncol, 2024, 19(6): 912-927.
- [16] Yang Y P, Min J, Yang N, et al. Envonalkib versus crizotinib for treatment-naïve ALK-positive non-small cell lung cancer: A randomized, multicenter, open-label, phase III trial [J]. Sig Transduct Target Ther, 2023, 8: 301.
- [17] Elleraas J, Ewanicki J, Johnson T W, et al. Conformational studies and atropisomerism kinetics of the ALK clinical candidate lorlatinib (PF-06463922) and desmethyl congeners [J]. Angew Chem Int Ed, 2016, 55(11): 3590-3595.
- [18] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 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.
National Health Commission of the People's Republic of China. Guidelines for diagnosis and treatment of primary lung cancer (2022 edition) [J]. Chin J Rational Drug Use, 2022;19(9): 1-28.
- [19] 中国临床肿瘤学会. CSCO 非小细胞肺癌诊疗指南 2025 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2025: 102-109.
Chinese Society of Clinical Oncology. CSCO Guidelines for Diagnosis and Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer 2025 [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2025:102-109.
- [20] National Comprehensive Cancer Network. Non-Small Lung Cancer (Version 3.2025)
- [21] 中华医学会肿瘤学分会. 中华医学会肺癌临床诊疗指南患者版 (2024 版) [J]. 中华肿瘤杂志, 2025, 47(1): 26-38.
Oncology Branch of Chinese Medical Association. Chinese Medical Association lung cancer clinical diagnosis and treatment guidelines-patient version (2024 edition) [J]. Chin J Oncol, 2025, 47(1): 26-38.
- [22] Garcia C, Abrahami D, Polli A, et al. Comparative efficacy and safety of lorlatinib versus alectinib and lorlatinib versus brigatinib for ALK-positive advanced/metastatic NSCLC: Matching-adjusted indirect comparisons [J]. Clin Lung Cancer, 2024, 25(7): 634-642.
- [23] Zhou C C, Kim S W, Reungwetwattana T, et al. Alectinib versus crizotinib in untreated Asian patients with anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung cancer (ALESIA): A randomised phase 3 study [J]. Lancet Respir Med, 2019, 7(5): 437-446.
- [24] Zhang H R, Wu Z Z, Zhang D M, et al. Alectinib versus crizotinib as first-line treatment in patients with advanced ALK-mutated non-small cell lung cancer: A Chinese, real-world cohort study [J]. Eur Resp J, 2024: 64(Sup68), 4.
- [25] Chow L Q M, Barlesi F, Bertino E M, et al. ASCEND-7: Efficacy and safety of ceritinib treatment in patients with ALK-positive non-small cell lung cancer metastatic to the brain and/or leptomeninges [J]. Clin Cancer Res, 2022, 28(12): 2506-2516.
- [26] Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, et al. Brigatinib Versus Crizotinib in ALK Inhibitor-Naïve Advanced ALK-Positive NSCLC: Final Results of Phase 3 ALTA-1L Trial. J Thorac Oncol. 2021 Dec;16(12):2091-2108.
- [27] Wu Y L, Lu S, Lu Y, et al. Results of PROFILE 1029, a phase III comparison of first-line crizotinib versus chemotherapy in East Asian patients with ALK-positive advanced non-small cell lung cancer [J]. J Thorac Oncol, 2018, 13(10): 1539-1548.
- [28] Mok T, Camidge D R, Gadgeel S M, et al. Updated overall survival and final progression-free survival data for patients with treatment-naïve advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer in the ALEX study. [J]. Ann Oncol, 2020, 31(8): 1056-1064.
- [29] Soria J C, Tan D S W, Chiari R, et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): A randomised, open-label, phase 3 study [J]. Lancet, 2017, 389(10072): 917-929.
- [30] Cho B C, Kim D W, Bearz A, et al. ASCEND-8: A

- Randomized Phase 1 Study of Ceritinib, 450 mg or 600 mg, Taken with a Low-Fat Meal versus 750 mg in Fasted State in Patients with Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Rearranged Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [J]. *J Thorac Oncol*, 2017, 12(9): 1357-1367.
- [31] Solomon B J, Liu G, Felip E, et al. Lorlatinib versus crizotinib in patients with advanced ALK-positive non-small cell lung cancer: 5-year outcomes from the phase III CROWN study [J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(29): 3400-3409.
- [32] Foster J H, Voss S D, Hall D C, et al. Activity of crizotinib in patients with ALK-aberrant relapsed/refractory neuroblastoma: A children's oncology group study (ADV0912) [J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(13): 3543-3548.
- [33] 乔元, 马方怡, 韩雨倍, 等. 我国药品临床综合评价相关案例评价机制及方法学探析 [J]. *中国药房*, 2025, 36(2): 146-153.
- Qiao Y, Ma F Y, Han Y B, et al. Analysis of the evaluation mechanism and methodology of clinical comprehensive evaluation cases of drugs in China [J]. *China Pharm*, 2025, 36(2): 146-153.
- [34] Wu Y L, Dziadziuszko R, Ahn J S, et al. Alectinib in Resected ALK-positive non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2024, 390(14): 1265-1276.
- [35] Xiong A, Yang N, Dong X, et al. OA09.03 randomized, open-label, phase III study of SAF-189s versus crizotinib in first-line ALK-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. *J Thorac Oncol*, 2024, 19(10): S27-S28.
- [36] Zhao S, Zhou H Q, Yang N, et al. Safety, efficacy, and biomarker analysis of deolorlatinib (TGRX-326) in anaplastic lymphoma kinase-positive NSCLC: A multicenter, open-label, phase 1/1b trial [J]. *J Thorac Oncol*, 2025, 20(6): 750-762.

[责任编辑 齐静雯]