

# 恩沙替尼治疗间变性淋巴瘤激酶阳性的非小细胞肺癌的快速卫生技术评估<sup>△</sup>

花一鸣\*,邢晓璇,王可,王之舟,张晓彤,张兰,董宪喆<sup>#</sup>(首都医科大学宣武医院药学部,北京 100053)

中图分类号 R979.1 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2026)02-0204-05  
DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2026.02.015



**摘要** 目的:采用快速卫生技术评估(HTA)的方法,评估恩沙替尼与其他5种已上市的间变性淋巴瘤激酶酪氨酸激酶抑制剂(ALK-TKI)治疗间变性淋巴瘤激酶(ALK)阳性的非小细胞肺癌(NSCLC)的有效性、安全性和经济性差异。方法:计算机检索PubMed、Embase、the Cochrane Library、Web of Science、中国知网、万方数据库、中国生物医学文献服务系统等数据库,以及国际卫生技术评估机构协作网、加拿大药物卫生技术局等卫生技术评估机构官方数据库网站,查找恩沙替尼对比其他5种ALK-TKI(克唑替尼、塞瑞替尼、阿来替尼、布格替尼、洛拉替尼)治疗ALK阳性的NSCLC的HTA报告、系统评价/Meta分析、药物经济学研究,检索时间为建库至2024年9月14日。根据纳入与排除标准筛选文献后,提取资料并进行方法学质量评价,对有效性、安全性和经济性进行对比和描述性分析。结果:共纳入25篇文献,其中系统评价/Meta分析19篇,经济学研究6篇。有效性方面,恩沙替尼在延长中位无进展生存期、提高客观应答率和总生存率方面比第1代ALK-TKI克唑替尼有疗效优势,与其他4种ALK-TKI效果相近;恩沙替尼在未发生脑转移的患者、亚洲患者和不吸烟患者群体中的疗效相比其他ALK-TKI具有非劣性。安全性方面,恩沙替尼发生严重不良反应的概率不高于其他5种ALK-TKI,尤其是发生呼吸系统和皮肤系统的不良反应。经济性方面,在我国医疗卫生体系内,恩沙替尼比克唑替尼、阿来替尼和洛拉替尼更具经济性,与塞瑞替尼和布格替尼的经济性对比仍需更多研究结果支持。结论:恩沙替尼治疗ALK阳性的NSCLC的有效性和经济性均较好,但安全性较差,尤其需要注意呼吸系统和皮肤系统不良反应的发生。

**关键词** 恩沙替尼;间变性淋巴瘤激酶;非小细胞肺癌;快速卫生技术评估;间变性淋巴瘤激酶酪氨酸激酶抑制剂

## Rapid Health Technology Assessment of Ensartinib in the Treatment to Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer<sup>△</sup>

HUA Yiming, XING Xiaoxuan, WANG Ke, WANG Zhizhou, ZHANG Xiaotong, ZHANG Lan, DONG Xianzhe (Dept. of Pharmacy, Xuanwu Hospital Capital Medical University, Beijing 100053, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To evaluate the differences in efficacy, safety and economical efficiency between ensartinib and five marketed anaplastic lymphoma kinase tyrosine kinase inhibitors (ALK-TKI) in the treatment of anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) by using rapid health technology assessment (HTA) method. **METHODS:** PubMed, Embase, the Cochrane Library, Web of Science, CNKI, Wanfang Data, SinoMed and other databases, official HTA agency websites including the International Network of Agencies for Health Technology Assessment and the Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health were retrieved to collect HTA reports, systematic reviews/Meta-analysis and pharmacoeconomic studies of ensartinib and five ALK-TKI (crizotinib, ceritinib, alectinib, brigatinib and lorlatinib) in the treatment of ALK-positive NSCLC. The retrieval time was from database establishment to Sept. 14th, 2024. After literature screening according to inclusion and exclusion criteria, data were extracted for methodological quality assessment, comparative and descriptive analyses were performed on efficacy, safety and economical efficiency. **RESULTS:** A total of 25 studies were enrolled, including 19 systematic reviews/Meta-analysis and 6 economics studies. The efficacy results showed that ensartinib had an advantage over crizotinib in prolonging median progression-free survival, improving objective response rate and overall survival, and was comparable to other ALK-TKI; ensartinib showed non-inferior efficacy compared to other ALK-TKI in patients without brain metastases, Asian patients and non-smoking patients. In terms of safety, the possibilities of ensartinib causing severe adverse drug reactions were not lower than other ALK-TKI, especially in respiratory system and skin. The economic reports demonstrated under China's health system, ensartinib had better economical efficiency than crizotinib, alectinib and lorlatinib, while the comparisons with ceritinib and brigatinib required further research. **CONCLUSIONS:** Ensartinib has favorable efficacy and economical efficiency in the treatment of ALK-positive NSCLC, while the performances in safety are relatively inferior, it needs particular attention in respiratory and dermatological adverse drug reactions.

<sup>△</sup> 基金项目:北京市卫生健康委员会《基于药品临床综合评价建立医疗机构创新药遴选体系》项目(No.药械处2025年度+11);国家卫生健康委医院管理研究所重点项目(No. YLZLXZ24K010)

\* 药师,博士。研究方向:药品综合评价和真实世界研究。E-mail: huaym0408@163.com

<sup>#</sup> 通信作者:副主任药师,博士。研究方向:临床药学和药品综合评价。E-mail: dongxianzhe@xwhosp.org

肺癌是致死率较高的恶性肿瘤类型<sup>[1]</sup>。2022年,我国恶性肿瘤死亡人数约257.42万例,其中因肺癌死亡73.33万例,占比高达28.5%<sup>[2]</sup>。肺癌的病理学分型包括小细胞肺癌和非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC),其中NSCLC病例数约占肺癌总病例数的85%<sup>[3]</sup>。传统化疗对NSCLC的生存效益提升有限,同时不良反应较大<sup>[4]</sup>。随着分子诊疗和基因测序技术的不断研究发展,表皮生长因子受体(EGFR)、间变性淋巴瘤激酶(ALK)和ROS原癌基因1-受体酪氨酸激酶(ROS1)等NSCLC驱动基因被相继发现<sup>[5]</sup>。针对相应靶点采用靶向药物治疗比传统化疗具有更好的疗效和安全性<sup>[6]</sup>。其中,针对ALK阳性的NSCLC的靶向药物ALK-酪氨酸激酶抑制剂(TKI)目前已发展至第3代,第1代ALK-TKI克唑替尼上市时间最早,在临床上得到了广泛应用<sup>[7]</sup>,但不可避免地,患者逐渐出现耐药和疾病进展的问题。第2代ALK-TKI塞瑞替尼、阿来替尼、布格替尼、恩沙替尼和第3代ALK-TKI洛拉替尼陆续上市,为既往治疗效果不佳和对克唑替尼耐药的患者提供了更多选择<sup>[8]</sup>。第2代ALK-TKI中,恩沙替尼是我国自主研发的1类创新药,于2020年11月在我国获批上市,适应证为ALK阳性的局部晚期或转移性NSCLC<sup>[9]</sup>。目前,恩沙替尼已经上市5年,但其临床实践的循证证据仍然较为不足,尤其是缺乏对其临床应用安全性、有效性和经济性等多维度的全面临床评价。因此,本研究在前期循证研究的基础上,采用快速卫生技术评估(HTA)的方法,对恩沙替尼治疗ALK阳性的NSCLC患者的有效性、安全性和经济性进行评价,为药品的临床应用提供更多理论支持。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

(1)研究对象:成年(年龄 $\geq 18$ 岁)的ALK阳性的局部晚期或转移性NSCLC患者。(2)干预措施:使用恩沙替尼治疗的为干预组,使用其他5种ALK-TKI的为对照组,剂量为标准化疗方案的用量,疗程不限。(3)结局指标:根据《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)》<sup>[5]</sup>和相关文献<sup>[10]</sup>,有效性评价的结局指标为中位无进展生存期(PFS)、客观缓解率(ORR)、总生存率(OS);安全性评价的结局指标为严重不良反应(SAE,3—5级)发生率;经济性评价的指标为质量调整寿命年(QALY)、增量成本-效果比(ICER)。(4)研究类型:系统评价/Meta分析、药物经济学研究、HTA报告。(5)排除标准:①信息缺失、数据不完整或仅能获取到摘要的文献;②普通综述、会议纪要、个案报道等;③以基础实验和动物实验为研究结果的文献;④研究人群、干预措施、对照措施、研究类型或结局指标与纳入标准不符的文献;⑤非中文或英文的文献。

### 1.2 文献检索策略

计算机检索PubMed、Embase、the Cochrane Library、Web of Science、中国知网(CNKI)、万方数据库(Wanfang Data)、中国生物医学文献服务系统(SinoMed)等电子数据库,以及国际卫生技术评估机构协作网(INAHTA)、加拿大药物卫生技术局(CADTH)、美国医疗保健研究与质量局(AHRQ)等HTA官方

机构网站。中文检索式为“{[恩沙替尼 AND 克唑替尼 or 布格替尼 or (塞瑞替尼 or 色瑞替尼) or 阿来替尼 or (洛拉替尼 or 劳拉替尼)] AND [系统评价 or Meta分析 or 荟萃分析 or 网状Meta] or [成本 or 经济 or 费用]}”;英文检索式为“(ensartinib) AND (crizotinib or ceritinib or brigatinib or alectinib or lorlatinib) AND (systematic review or meta analysis or network or NMA) or (cost or economic)”。在各数据库和网站中进行全文或主题搜索,检索时限为建库至2024年9月14日,必要时手工检索相关参考文献。

### 1.3 文献筛选、数据提取和方法学质量评价

由2名研究者分别按照预先设定好的纳入与排除标准筛选文献,筛选完成后将文献中的结局指标和相关基线数据提取至电子表格中。由2名研究者分别采用国际卫生技术评估组织协会制定的报告清单对HTA报告进行方法学质量评价;采用系统评价方法学质量评价工具(AMSTAR2量表)对系统评价/Meta分析进行方法学质量评价;采用卫生经济学评价报告标准(CHEERS)量表对经济学报告进行方法学质量评价,将结果汇总至电子表格中。意见出现分歧时,经过讨论达成一致,或由第3名研究者决定。

### 1.4 数据分析与统计

对纳入的结局指标进行定性分析和描述。

## 2 结果

### 2.1 文献检索结果

经过文献检索和筛选,最终纳入25篇文献<sup>[11-35]</sup>,其中系统评价/Meta分析19篇<sup>[11-29]</sup>,经济学研究6篇<sup>[30-35]</sup>,见图1。

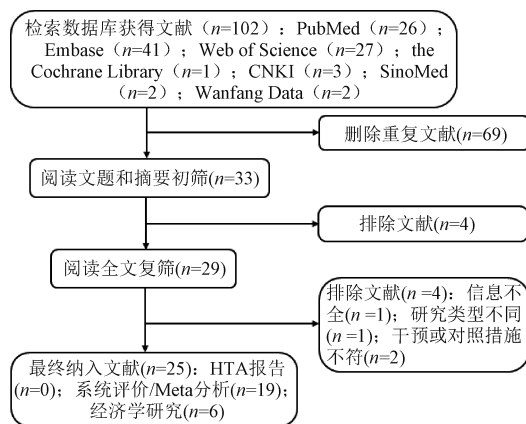


图1 文献筛选流程与结果

### 2.2 纳入文献的基本特征和质量评价结果

19篇系统评价/Meta分析中,4篇为低质量<sup>[19,22,27-28]</sup>,15篇为极低质量<sup>[11-18,20-21,23-26,29]</sup>,文献的基本特征和质量评价结果见表1;6篇经济学研究中,3篇为高质量<sup>[33-35]</sup>,2篇为中等质量<sup>[31-32]</sup>,文献的基本特征和质量评价结果见表2。

### 2.3 有效性评价

2.3.1 中位PFS:14篇文献<sup>[11-14,18-22,24-28]</sup>对恩沙替尼与其他国内已上市的ALK-TKI在标准化疗剂量下的中位PFS进行了比较。结果显示,恩沙替尼的中位PFS不劣于克唑替

表 1 19 篇系统评价/Meta 分析的基本特征和质量评价结果

文献	研究数/项	病例数	患者人群	药物治疗方案	结局指标	质量评价结果 (AMSTAR2 量表)
Ando 等(2023 年) <sup>[11]</sup>	9	2 173	ALK 阳性的 NSCLC 患者	(1)(2)(3)(4)(5)(6)	①④	极低
Chuang 等(2021 年) <sup>[12]</sup>	6	1 515	ALK 阳性的 NSCLC 患者	(1)(3)(4)(5)(6)	①②④	极低
Filetti 等(2023 年) <sup>[13]</sup>	9	2 443	ALK 阳性的 NSCLC 患者	(1)(2)(3)(4)(5)(6)	①③④	极低
Jiang 等(2022 年) <sup>[14]</sup>	12	3 048	ALK 阳性的 NSCLC 患者(有或没有转移)	(1)(2)(3)(4)(5)(6)	①②③④	极低
Li 等(2024 年) <sup>[15]</sup>	5	921	ALK 阳性的 NSCLC 患者	(1)(3)(4)(5)(6)	①②	极低
Lin 等(2022 年) <sup>[16]</sup>	9	2 484	ALK 阳性的 NSCLC 患者	(1)(2)(3)(4)(5)(6)	①	极低
Luo 等(2023 年) <sup>[17]</sup>	13	2 237	晚期 ALK 阳性的 NSCLC 患者	(1)(2)(3)(4)(5)(6)	④⑤	极低
Ma 等(2021 年) <sup>[18]</sup>	9	2 484	晚期 ALK 阳性的 NSCLC 患者	(1)(2)(3)(4)(5)(6)	①②③④⑤	极低
Peng 等(2021 年) <sup>[19]</sup>	9	2 484	晚期 ALK 阳性的 NSCLC 患者	(1)(2)(3)(4)(5)(6)	①③④	低
Peng 等(2023 年) <sup>[20]</sup>	12	3 169	Ⅲ或Ⅳ期 ALK 阳性的 NSCLC 患者	(1)(2)(3)(4)(5)(6)	①②③④	极低
Peng 等(2023 年) <sup>[21]</sup>	9	2 441	ALK 阳性的 NSCLC 患者	(1)(2)(3)(4)(5)(6)	①②③④	极低
Samacá-Samacá 等(2023 年) <sup>[22]</sup>	13	3 384	晚期或转移性 ALK 阳性的 NSCLC 患者	(1)(2)(3)(4)(5)(6)	①②③④⑤	低
Tao 等(2022 年) <sup>[23]</sup>	30	5 367	晚期 ALK 阳性的 NSCLC 患者	(1)(2)(3)(4)(5)(6)	④⑤	极低
Wen 等(2022 年) <sup>[24]</sup>	9	2 367	晚期 ALK 阳性的 NSCLC 患者	(1)(2)(3)(4)(5)(6)	①②③④⑤	极低
Wu 等(2021 年) <sup>[25]</sup>	6	922	晚期或转移性 ALK 阳性的 NSCLC 患者	(1)(3)(4)(5)(6)	①②	极低
Yu 等(2022 年) <sup>[26]</sup>	9	2 484	晚期或转移性 ALK 阳性的 NSCLC 患者	(1)(2)(3)(4)(5)(6)	①②③④	极低
Zhao 等(2024 年) <sup>[27]</sup>	14	3 474	晚期 ALK 阳性的 NSCLC 患者	(1)(2)(3)(4)(5)(6)	①②④⑤	低
Zheng 等(2023 年) <sup>[28]</sup>	12	3 169	Ⅲ或Ⅳ期 ALK 阳性的 NSCLC 患者	(1)(2)(3)(4)(5)(6)	①②③④	低
郑文婷等(2023 年) <sup>[29]</sup>	33	4 552	ALK 阳性的 NSCLC 患者	(1)(2)(3)(4)(5)(6)	⑤	极低

注:(1)克唑替尼,1日2次,1次250 mg;(2)塞瑞替尼,1日1次,1次750 mg;(3)阿来替尼,1日2次,1次600 mg;(4)布格替尼,1日1次,1次180 mg;(5)洛拉替尼,1日1次,1次100 mg;(6)恩沙替尼,1日1次,1次225 mg;①中位 PFS;②ORR;③OS;④SAE(3—5级);⑤不良反应(AE,任何等级)。

表 2 6 篇药物经济学研究的基本特征和质量评价结果

文献	背景	货币	患者人群	模型	干预措施	对照措施	CHEERS 量表得分/分
Chayab 等(2023 年) <sup>[30]</sup>	中国医疗卫生体系	美元	ALK 阳性的 NSCLC 患者	分区生存模型、马尔科夫模型	恩沙替尼 225 mg,1日1次	(1)(2)(3)(4)(5)	—
Luo 等(2022 年) <sup>[31]</sup>	中国医疗卫生体系	美元	晚期 ALK 阳性的 NSCLC 患者	马尔科夫模型	恩沙替尼 225 mg,1日1次	(1)(2)(3)(4)(5)	21
Zhang 等(2022 年) <sup>[32]</sup>	中国医疗卫生体系	美元	ALK 阳性的 NSCLC 患者	分区生存模型	恩沙替尼 225 mg,1日1次	(1)	20
Zhang 等(2024 年) <sup>[33]</sup>	中国医疗卫生体系	美元	ALK 阳性的 NSCLC 患者	马尔科夫模型	恩沙替尼 225 mg,1日1次	(1)(2)(3)(4)(5)	22
孙蕾等(2022 年) <sup>[34]</sup>	中国医疗卫生体系	人民币	晚期 ALK 阳性的 NSCLC 患者	分区生存模型	恩沙替尼 225 mg,1日1次	(1)	23
张旭东(2024 年) <sup>[35]</sup>	中国医疗卫生体系	人民币	晚期或转移性 ALK 阳性的 NSCLC 患者	分区生存模型	恩沙替尼 225 mg,1日1次	(1)	23

注:(1)克唑替尼,1日2次,1次250 mg;(2)塞瑞替尼,1日1次,1次750 mg;(3)阿来替尼,1日2次,1次600 mg;(4)布格替尼,1日1次,1次180 mg;(5)洛拉替尼,1日1次,1次100 mg;“—”表示不适用。

尼<sup>[11-14,18-22,24-25,27-28]</sup>、塞瑞替尼<sup>[11-12,18-22,24-25,27-28]</sup>和阿来替尼<sup>[11-12,18-22,24-25,27-28]</sup>,与布格替尼的差异无统计学意义( $P > 0.05$ )<sup>[11-12,18-22,24-28]</sup>。与洛拉替尼比较,大部分研究结果显示,二者中位 PFS 的差异无统计学意义( $P > 0.05$ )<sup>[18-19,21-22,24-25,27-28]</sup>;有 2 项研究结论为洛拉替尼的疗效显著优于恩沙替尼<sup>[11-12]</sup>,但 Peng 等<sup>[20]</sup>认为恩沙替尼的中位 PFS 显著优于洛拉替尼。

2.3.2 ORR:6 篇文献<sup>[12,18,20-21,26,28]</sup>对恩沙替尼与其他 ALT-TKI 在标准化疗剂量下的 ORR 进行了比较。结果显示,恩沙替尼的 ORR 不低于克唑替尼<sup>[12,18,20-21,28]</sup>,与塞瑞替尼<sup>[12,18,20-21,28]</sup>、阿来替尼<sup>[12,18,20-21,28]</sup>、布格替尼<sup>[12,18,20-21,26,28]</sup>和洛拉替尼<sup>[12,18,20-21,28]</sup>的差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

2.3.3 OS:8 篇文献<sup>[13,18,20-21,24,26-28]</sup>对恩沙替尼与其他 ALT-TKI 在标准化疗剂量下的 OS 进行了比较。结果显示,恩沙替尼的 OS 不低于克唑替尼<sup>[13,18,20,24,27-28]</sup>和塞瑞替尼<sup>[18,20,24,27-28]</sup>,与阿来替尼<sup>[18,20-21,24,26-28]</sup>、布格替尼<sup>[18,21,24,26-28]</sup>和洛拉替尼<sup>[18,21,24,27-28]</sup>的差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

2.3.4 亚组分析:12 篇文献<sup>[11,13,15-16,19-22,24,26-28]</sup>进一步对恩沙替尼与其他 ALT-TKI 的中位 PFS 进行了亚组分析。其中,涉及的人群为发生/未发生脑转移患者人群、亚洲/非亚洲患者人群和吸烟/不吸烟患者人群。(1)发生/未发生脑转移患者人群。在发生肿瘤脑转移的亚组中,恩沙替尼的中位 PFS 不劣于克唑替尼<sup>[11,13,19-22,28]</sup>和塞瑞替尼<sup>[11,19,21-22,27-28]</sup>,与阿来替尼<sup>[11,19-22,28]</sup>和布格替尼<sup>[11,19-22,26,28]</sup>的差异无统计学意义( $P >$

0.05),但不高于洛拉替尼<sup>[11,19-22,28]</sup>;在未发生肿瘤脑转移的亚组中,恩沙替尼的中位 PFS 同样不劣于克唑替尼<sup>[11,13,19-20,22,27-28]</sup>和塞瑞替尼<sup>[11,19-20,22,27-28]</sup>,与阿来替尼<sup>[11,19-22,28]</sup>、布格替尼<sup>[11,19-22,26,28]</sup>和洛拉替尼<sup>[22,27]</sup>的差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。(2)亚洲/非亚洲患者人群。在亚洲患者亚组中,恩沙替尼的中位 PFS 显著优于克唑替尼<sup>[11,15,24,27]</sup>,不劣于塞瑞替尼<sup>[11,24,27]</sup>,与布格替尼、阿来替尼和洛拉替尼的差异无统计学意义( $P > 0.05$ )<sup>[11,15,27]</sup>;在非亚洲患者亚组中,恩沙替尼的中位 PFS 与克唑替尼<sup>[11,24]</sup>、阿来替尼<sup>[11,15,27]</sup>、布格替尼<sup>[11,15,27]</sup>和塞瑞替尼<sup>[11,24]</sup>的差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),但不优于洛拉替尼<sup>[11]</sup>。(3)吸烟/不吸烟患者人群。仅 Lin 等<sup>[16]</sup>的研究以是否吸烟为变量进行了亚组分析,结果显示,在不吸烟患者亚组中,恩沙替尼的中位 PFS 整体不劣于其他 5 种 ALK-TKI;在吸烟患者亚组中,恩沙替尼的中位 PFS 与 4 种 ALK-TKI 的差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),但显著劣于阿来替尼。

## 2.4 安全性评价

2.4.1 SAE:12 篇文献<sup>[11,13-14,17-20,22,24,26-28]</sup>对恩沙替尼与其他 ALT-TKI 发生 SAE 的概率进行了比较。结果显示,恩沙替尼发生 SAE 的概率不高于塞瑞替尼<sup>[14,18-20,22,24,27-28]</sup>,但不低于克唑替尼、阿来替尼、布格替尼和洛拉替尼<sup>[14,18-20,22,24,27-28]</sup>。

2.4.2 亚组分析:3 篇文献进一步对恩沙替尼与其他 ALT-TKI 的安全性进行了亚组分析。Luo 等<sup>[17]</sup>的研究结果显示,使用恩沙替尼发生呼吸系统 AE 的概率显著高于克唑替尼、塞瑞替尼、布格替尼和洛拉替尼,发生皮肤系统 AE 的概率显著高于克唑

替尼和阿来替尼,发生新陈代谢系统和胃肠道 AE 的概率显著高于阿来替尼和洛拉替尼。郗文婷等<sup>[29]</sup>的研究发现,恩沙替尼的肝毒性显著低于塞瑞替尼。Tao 等<sup>[23]</sup>的研究结果表明,使用恩沙替尼发生皮疹的概率均显著高于其余 5 种 ATK-TKI。

## 2.5 经济性评价

6 篇文献<sup>[30-35]</sup>报告了恩沙替尼与其他 ALT-TKI 的经济性对比,研究背景均为中国医疗卫生体系。Zhang 等<sup>[32]</sup>的研究结果表明,恩沙替尼对克唑替尼的 ICER 为 19 810.55 美元/QALY,低于意愿支付(WTP)阈值(38 163.99 美元),是更具有经济性的治疗方案;张旭东<sup>[35]</sup>的研究结论与 Zhang 等<sup>[32]</sup>一致,恩沙替尼对克唑替尼的 ICER 为 126 101.53 元,小于 WTP 阈值(242 928 元),具有更好的经济性;孙蕾等<sup>[34]</sup>则认为,相比克唑替尼,恩沙替尼是具有绝对经济学优势的治疗方案。Luo 等<sup>[31]</sup>认为,相比其他几种 ALK-TKI,恩沙替尼最具经济性,其相比克唑替尼 ICER 为 27 553 美元,小于 WTP 阈值(37 654 美元);而洛拉替尼和阿来替尼相比恩沙替尼的 ICER 分别为 934 101 和 164 888 美元,远高于 WTP 阈值;恩沙替尼相比塞瑞替尼和布格替尼则是具有绝对经济学优势的治疗方案。Zhang 等<sup>[33]</sup>的研究同样表明,洛拉替尼和阿来替尼的经济性不如恩沙替尼,对后者的 ICER 分别为 69 594 和 85 900 美元,均高于 WTP 阈值(38 223 美元);塞瑞替尼和布格替尼对恩沙替尼的 ICER 分别为 11 079 和 29 689 美元,均低于 WTP 阈值,2 种药物的经济性优于恩沙替尼;恩沙替尼相比克唑替尼则是具有绝对经济学优势的治疗方案。Chayab 等<sup>[30]</sup>的研究结论为一线治疗时,恩沙替尼相比其他几种 ALK-TKI 的药物经济性最好。

## 3 讨论

NSCLC 病例数约占肺癌总病例数的 85%,根据驱动基因不同,又分为 EGFR 突变、ALK 阳性、ROS1 突变等亚型。其中,ALK 阳性亚型病例数占 NSCLC 病例数的 3%~5%<sup>[36]</sup>。随着近年来医学技术的不断发展,特异性针对 ALK 靶点的 ALK-TKI 陆续上市,革命性地改变了 ALK 阳性 NSCLC 的治疗模式,相比于传统化疗,ALK-TKI 显著提升了疗效和安全性,进一步提升了患者的生存状况。恩沙替尼是我国自主研发的第 2 代 ALK-TKI 创新药,自上市起便受到了医学界的重点关注,目前有关该药的临床循证研究尚较少,尤其是缺乏多维度、全面的综合评价。本研究通过快速 HTA 的方式,对前期的循证研究结果进行了定性合并,采用非劣性的结果呈现方式对比了恩沙替尼与其他上市的 5 种 ALK-TKI 之间的安全性、有效性和经济性,为恩沙替尼的临床应用提供了更多循证证据支持和参考。

有效性评价结果显示,恩沙替尼在中位 PFS、ORR 和 OS 多个结局指标下的疗效整体不劣于其余几种第 1、2 代 ALK-TKI;恩沙替尼与第 3 代 ALK-TKI 洛拉替尼的总体有效性需要更多的临床循证证据支持。恩沙替尼在未发生肿瘤脑转移的患者群体中的疗效不劣于其余 5 种 ALK-TKI,而在肿瘤脑转移患者中的疗效则不如洛拉替尼;在亚洲人群中,恩沙替尼的疗效具有一定优势,显著优于第 1 代 ALK-TKI 克唑替尼,同时不劣于其余几种 ALK-TKI,但在非亚洲人群中的疗效则不如洛拉替尼;恩沙替尼在不吸烟患者中的整体疗效不劣于其余 5 种 ALK-TKI,而在吸烟患者中则不如阿来替尼。总体而言,恩沙替尼在 6 种 ALK-TKI 中具有较好的疗效。

安全性方面,恩沙替尼表现较差,发生 SAE 的概率仅不高于塞瑞替尼,相比于克唑替尼、布格替尼、阿来替尼和洛拉替尼

均没有优势;尤其是皮肤系统和呼吸系统 AE,相较于其他几种 ALK-TKI 的概率更高,在临床应用时应格外注意。

经济学评价结果显示,在中国医疗卫生体系内,恩沙替尼相比于克唑替尼、阿来替尼和洛拉替尼是经济性更好的方案,但与塞瑞替尼和布格替尼的经济性对比目前尚未形成统一的结论。恩沙替尼于 2021 年已被纳入国家医保乙类,限此前接受克唑替尼治疗后进展的或者对克唑替尼不耐受的 ALK 阳性的局部晚期或转移性 NSCLC 患者的治疗。恩沙替尼为我国完全自主研发、生产的药品,与其他 5 种 ALK-TKI 相同,其也已经进入我国阳光采购平台的名录内,医疗机构采购该药的及性非常高。总体来说,恩沙替尼在 6 种 ALK-TKI 中经济性排名中上,是成本相对低廉的治疗方案。

综上所述,本研究得出结论,与其他 5 种 ALK-TKI 相比,恩沙替尼的总体有效性较好,在未发生肿瘤脑转移患者、亚洲患者和不吸烟患者群体中相比其他 ALK-TKI 具有非劣性;但是其安全性较差,使用过程中尤其需要注意皮肤系统和呼吸系统 AE 的发生;在中国医疗卫生体系内,恩沙替尼的经济性较好,也具有相当的及性。实际临床应用时,医师可根据患者的基线特征、生活习惯、病情、耐受能力和经济状况等多种因素,选择最合适的 ALK-TKI 类药物。

本研究尚存在一些局限性和问题:(1) ALK-TKI 在吸烟/不吸烟亚组中疗效仅有 1 项研究,其结果可能存在一定的偏倚。(2) 纳入的文献中,部分研究类型为网状 Meta 分析,但目前并无专门应用于网状 Meta 分析的方法学质量评价量表<sup>[37]</sup>,最终仍采用 AMSTAR2 量表进行方法学质量评价。(3) 部分系统评价/Meta 分析的 AMSTAR2 量表评分偏低,包括 15 篇极低质量文献,但文献纳入的研究均为大型随机对照试验,合并结果时采用的统计学方法恰当,合并效应总体上比较准确,可信度较高,其方法学质量评分低的原因与 AMSTAR2 量表的机制有关。(4) 截至本研究的文献检索时限,最新上市的 ALK-TKI 伊鲁阿克和伊奉阿克相关研究结果很少,因此未将该 2 种药物纳入与恩沙替尼对比的 ALK-TKI 种类中,可能对结论产生偏倚,后续应考虑开展包括伊鲁阿克和伊奉阿克在内的相关评价。(5) 纳入的经济学评价均为中国医疗卫生体系背景,缺少世界其他地区恩沙替尼的经济学研究,因此未能对国外应用恩沙替尼的经济性进行评价。

(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, JEMAL A. Cancer statistics, 2020 [J]. CA Cancer J Clin, 2020, 70(1): 7-30.
- [2] 郑荣寿,陈茹,韩冰峰,等. 2022 年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2024, 46(3): 221-231.
- [3] PLANCHARD D, POPAT S, KERR K, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol, 2018, 29(S4): iv192-iv237.
- [4] 王秋桐,吴爽,赵瑞. 阿来替尼靶向治疗晚期非小细胞肺癌的临床研究进展[J]. 中国新药与临床杂志, 2020, 39(11): 646-651.
- [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肿瘤内科学分会. 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] TAN A C, TAN D S W. Targeted therapies for lung cancer patients with oncogenic driver molecular alterations [J]. J Clin Oncol,

- 2022, 40(6): 611-625.
- [7] 李韞, 洪成雨, 郑建, 等. ALK 抑制剂治疗克唑替尼耐药非小细胞肺癌有效性的 Meta 分析[J]. 现代肿瘤医学, 2021, 29(16): 2826-2832.
  - [8] SHARMA G G, MOTA I, MOLOGNI L, et al. Tumor resistance against ALK targeted therapy-where it comes from and where it Goes [J]. *Cancers (Basel)*, 2018, 10(3): 62.
  - [9] 陆悦. 1 类创新药盐酸恩沙替尼获批上市 [EB/OL]. (2020-11-30) [2025-03-31]. <https://bk.cnpharm.com/zgyb/2020/11/30/312822.html>.
  - [10] 尚予淇, 郭浩, 王惠铎. 洛拉替尼治疗非小细胞肺癌的快速卫生技术评估[J]. 中国药房, 2024, 35(15): 1812-1817.
  - [11] ANDO K, MANABE R, KISHINO Y, et al. Comparative efficacy of ALK inhibitors for treatment-naïve ALK-positive advanced non-small cell lung cancer with central nervous system metastasis: a network meta-analysis[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(3): 2242.
  - [12] 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 (Basel)*, 2021, 13(8): 1966.
  - [13] FILETTI M, LOMBARDI P, FALCONE R, et al. Comparing efficacy and safety of upfront treatment strategies for anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer: a network meta-analysis[J]. *Explor Target Antitumor Ther*, 2023, 4(6): 1136-1144.
  - [14] JIANG J, ZHAO C, ZHANG F, et al. ALK inhibitors in ALK-rearranged non-small cell lung cancer with and without brain metastases: systematic review and network meta-analysis[J]. *BMJ Open*, 2022, 12(11): e060782.
  - [15] LI X C, XIA Y C, WANG C Y, et al. Efficacy of ALK inhibitors in Asian patients with ALK inhibitor-naïve advanced ALK-positive non-small cell lung cancer: a systematic review and network meta-analysis[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2024, 13(8): 2015-2022.
  - [16] LIN K H, LIN J, HUANG Z, et al. Impact of smoking on response to the first-line treatment of advanced ALK-positive non-small cell lung cancer: a Bayesian network meta-analysis [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 881493.
  - [17] LUO Y Y, ZHANG Z, GUO X Z, et al. Comparative safety of anaplastic lymphoma kinase tyrosine kinase inhibitors in advanced anaplastic lymphoma kinase-mutated non-small cell lung cancer: systematic review and network meta-analysis [J]. *Lung Cancer*, 2023, 184: 107319.
  - [18] MA H C, LIU Y H, DING K L, et al. Comparative efficacy and safety of first-line treatments for advanced non-small cell lung cancer with ALK-rearranged: a meta-analysis of clinical trials[J]. *BMC Cancer*, 2021, 21(1): 1278.
  - [19] PENG L, LU D F, XIA Y, et al. Efficacy and safety of first-line treatment strategies for anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer: a Bayesian network meta-analysis[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 754768.
  - [20] PENG T R, LIAO P F, WU T W. Efficacy and safety of anaplastic lymphoma kinase inhibitors for non-small cell lung cancer: a systematic review and network meta-analysis [J]. *Thorac Cancer*, 2023, 14(10): 929-939.
  - [21] PENG Y, ZHAO Q, LIAO Z Y, et al. Efficacy and safety of first-line treatments for patients with advanced anaplastic lymphoma kinase mutated, non-small cell cancer: a systematic review and network meta-analysis[J]. *Cancer*, 2023, 129(8): 1261-1275.
  - [22] SAMACÁ-SAMACÁ D, PRIETO-PINTO L, PERÉZ A Y, et al. Alectinib for treating patients with metastatic ALK-positive NSCLC: systematic review and network meta-analysis [J]. *Lung Cancer Manag*, 2023, 12(2): LMT59.
  - [23] TAO Y X, ZHOU Y, TANG L, et al. Toxicity profile of anaplastic lymphoma kinase tyrosine kinase inhibitors for patients with non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Invest New Drugs*, 2022, 40(4): 831-840.
  - [24] WEN Y K, JIANG T, WU X R, et al. Front-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer and ALK fusion: a network meta-analysis[J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2022, 14: 17588359221116607.
  - [25] WU K L, CHEN H L, TSAI Y M, et al. First-line anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitors for ALK-positive lung cancer in Asian populations: systematic review and network meta-analysis [J]. *J Clin Med*, 2021, 10(19): 4376.
  - [26] YU Y F, ZHU F F, ZHANG W X, et al. Comparison of efficacy and safety of brigatinib in first-line treatments for patients with anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung cancer: a systematic review and indirect treatment comparison [J]. *J Clin Med*, 2022, 11(11): 2963.
  - [27] ZHAO M Y, SHAO T H, SHAO H Q, et al. Identifying optimal ALK inhibitors in first- and second-line treatment of patients with advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer: a systematic review and network meta-analysis[J]. *BMC Cancer*, 2024, 24(1): 186.
  - [28] ZHENG B, JIANG H, YANG W J, et al. A Bayesian network meta-analysis of ALK inhibitor treatments in patients with ALK-positive non-small cell lung cancer [J]. *Cancer Med*, 2023, 12(15): 15983-15997.
  - [29] 郝文婷, 邹兵, 王琳琳. 间变性淋巴瘤激酶酪氨酸激酶受体抑制剂治疗肺癌所致肝脏毒性发生率的 Meta 分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2023, 30(16): 997-1004.
  - [30] CHAYAB L, KONSTANTELOS N, LEIGHL N B, et al. A systematic review of the cost-effectiveness analyses of anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitors in patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. *Pharmacoeconomics*, 2023, 41(8): 945-980.
  - [31] LUO X, ZHOU Z, ZENG X H, et al. Cost-effectiveness of ensartinib, crizotinib, ceritinib, alectinib, brigatinib and lorlatinib in patients with anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer in China[J]. *Front Public Health*, 2022, 10: 985834.
  - [32] ZHANG X D, FANG P P, SU G Q, et al. Cost-effectiveness of ensartinib for patients with anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung cancer in China [J]. *J Comp Eff Res*, 2022, 11(12): 871-878.
  - [33] ZHANG M L, ZHENG B, YANG W J, et al. Cost-effectiveness analysis of 6 tyrosine kinase inhibitors as first-line treatment for ALK-positive NSCLC in China [J]. *Clin Med Insights Oncol*, 2024, 18: 11795549241257234.
  - [34] 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.
  - [35] 张旭东. 恩沙替尼治疗中国 ALK 阳性非小细胞肺癌的经济学评价[D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2023.
  - [36] RIKOVA K, GUO A L, ZENG Q F, et al. Global survey of phosphotyrosine signaling identifies oncogenic kinases in lung cancer [J]. *Cell*, 2007, 131(6): 1190-1203.
  - [37] 唐芳, 张留平, 王越. 国内护理类网状 Meta 分析文献的质量评价[J]. 现代医学, 2020, 48(11): 1436-1439.

(收稿日期:2025-03-31 修回日期:2025-06-03)