

[文章编号] 1007-7669(2024)09-0696-08

[DOI号] 10.14109/j.cnki.xyylc.2024.09.12

洛拉替尼治疗 ALK 阳性非小细胞肺癌的快速卫生技术评估

王华玉, 杜 芃, 王荣环

(天津医科大学第二医院 药学部, 天津 300211)

[关键词] 洛拉替尼; 间变性淋巴瘤激酶; 非小细胞肺癌; 卫生技术评估

[摘要] 目的 评价洛拉替尼治疗间变性淋巴瘤激酶 (ALK) 阳性非小细胞肺癌 (NSCLC) 的有效性、安全性和经济性, 为临床治疗提供循证依据。方法 检索 PubMed、Cochrane Library、中国知网、万方数据、维普网等数据库及卫生技术评估 (HTA) 相关网站, 收集洛拉替尼治疗 ALK 阳性 NSCLC 的 HTA 报告、系统评价/Meta 分析及药物经济学评价。按纳入与排除标准筛选文献、提取资料并评估文献质量后, 对文献结果进行描述性分析。结果 共纳入 16 篇文献, 包括 11 篇系统评价/Meta 分析和 5 篇药物经济学评价。有效性方面, 对于一线治疗, 与其他 ALK-酪氨酸激酶抑制剂 (TKI) 及化疗相比, 洛拉替尼显著延长了 ALK 阳性 NSCLC 患者的无进展生存期 (PFS); 对于二线及后线治疗, 与化疗相比, 洛拉替尼显著延长了 PFS 和总生存期。安全性方面, 对于 ≥ 3 级不良事件 (AEs), 各 ALK-TKI 及化疗间无显著差异, 但洛拉替尼的发生率偏高; 而严重 AEs 和导致停药的 AEs 发生率, 洛拉替尼均最低。经济性方面, 与恩沙替尼、克唑替尼一线治疗相比, 洛拉替尼在中国不具有经济性; 与化疗相比, 在希腊和瑞典使用洛拉替尼作为二、三线治疗方案具有经济性。结论 洛拉替尼对于 ALK 阳性 NSCLC 具有良好的有效性和安全性, 但其在我国降价后的经济性有待进一步评估。

[中图分类号] R979.1

[文献标志码] A

Lorlatinib for treatment of ALK positive non-small cell lung cancer: a rapid health technology assessment

WANG Hua-yu, DU Peng, WANG Rong-huan

(Department of Pharmacy, the Second Hospital of Tianjin Medical University, TIANJIN 300211, China)

[KEY WORDS] lorlatinib; anaplastic lymphoma kinase; non-small cell lung cancer; health technology assessment

[ABSTRACT] AIM To evaluate the effectiveness, safety and economy of lorlatinib in anaplastic lymphoma kinase (ALK) positive non-small cell lung cancer (NSCLC) patients, and provide evidence for clinical treatment. METHODS Databases such as PubMed, Cochrane Library, CNKI, Wanfang Data, and VIP and Health Technology Assessment (HTA) related websites were searched to collect HTA reports, systematic evaluation/meta-analysis and pharmacoeconomic evaluation of lorlatinib for ALK positive NSCLC. Select the literature according to the inclusion and exclusion criteria, extract the data, and evaluate the literature quality. Qualitative description was performed. RESULTS A total of 16 literatures were included, involving 11 systematic review/meta-analysis and 5 pharmacoeconomic evaluation.

[收稿日期] 2023-03-31 [接受日期] 2024-07-30

[基金项目] 天津医科大学第二医院青年科研基金项目 (2023ydey30)

[作者简介] 王华玉, 女, 主管药师, 硕士, 主要从事临床药学方面的研究, E-mail: wanghuayu001@126.com。王荣环, 女, 副主任药师, 学士, 主要从事药物临床试验方面的研究, E-mail: wrh1964@126.com

[责任作者] 王荣环

In terms of effectiveness, compared with other ALK-tyrosine kinase inhibitors (TKIs) and chemotherapy as first-line treatment, lorlatinib significantly prolonged the progression free survival (PFS) in ALK positive NSCLC patients. Compared with chemotherapy as a second- or third-line treatment, lorlatinib significantly prolonged PFS and overall survival. In terms of safety, there was no statistical difference among the ALK-TKIs and chemotherapy in the incidence of adverse events (AEs) of grade ≥ 3 , but the incidence of lorlatinib was relatively high. In regards to the serious AEs and AEs leading to treatment discontinuation, lorlatinib was the lowest. In terms of economy, lorlatinib was not cost-effectiveness compared to ensartinib and crizotinib in China, but lorlatinib was cost-effectiveness compared to chemotherapy as a second- or third-line treatment in Greece and Sweden. CONCLUSION Lorlatinib shows good efficacy and safety for ALK positive NSCLC, but its cost-effectiveness after price reduction in China needs further evaluation.

原发性肺癌(下文简称“肺癌”)是我国最常见的恶性肿瘤之一,据估计,我国 2022 年新增肺癌确诊病例 870 982 例,死亡 766 898 例^[1]。我国肺癌患者中,非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)约占 80%~85%^[2],相关研究表明,大约 3%~5% 的 NSCLC 患者存在间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)基因融合^[3]。

目前,针对 ALK 阳性 NSCLC 的靶向药物已经研究到了四代,四代靶向药物代表药物分别是第 1 代的克唑替尼,第 2 代的塞瑞替尼、阿来替尼、布格替尼、恩沙替尼,第 3 代的洛拉替尼,以及第 4 代的 TPX-0131、NUV-655 等,诸多药物的不断更新为患者提供了多种选择。洛拉替尼作为第 3 代 ALK-酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI),对患者应用第 1、2 代 ALK-TKI 治疗期间检出的 ALK 耐药突变仍有活性,是 1、2 代 ALK-TKI 耐药后的有效选择^[4];并且其还可穿透血脑屏障,在中枢神经系统(central nervous system, CNS)也有较高的暴露量,可用于伴有 CNS 转移的患者^[5]。基于上述优势,洛拉替尼分别于 2018 年 11 月和 2022 年 4 月获美国食品和药物管理局(FDA)和我国国家药品监督管理局批准上市,用于 ALK 阳性的局部晚期或转移性 NSCLC。洛拉替尼的 III 期随机对照试验 CROWN 研究对比了洛拉替尼和克唑替尼一线治疗晚期 ALK 阳性 NSCLC 的情况,结果显示,与克唑替尼相比,洛拉替尼可使疾病进展或死亡风险下降 73% [风险比(HR)=0.27, 95%CI: 0.18~0.39], CNS 进展风险下降 92% (HR=0.08, 95%CI: 0.04~0.17)^[6]。但是,洛拉替尼治疗相关的不良事件(AEs)发生率为 96.6%, 3、4 级 AEs 发生率为 55.7%, 而克唑替尼分别为 93.7% 和 36.6%。由此可见,与克唑替尼相比,洛拉替尼的临床疗效具有优势,但安全性略差;同时,洛拉替尼与其他 ALK-TKI 相比的临床疗效、安全性和经济性方面的差异目前仍不明确。

卫生技术评估(health technology assessment, HTA)是指应用循证医学、卫生经济学等的原理和方法,对卫生技术的技术特性、有效性、安全性、经济性和社会适应性进行全面评价的一种技术。与传统 HTA 相比,快速卫生技术评估(rapid health technology assessment, rHTA)能够简化评估流程,缩短评估时间,从而能为决策者快速提供证据支持^[7]。

本研究旨在利用 rHTA 的方法,评价洛拉替尼治疗 ALK 阳性 NSCLC 的有效性、安全性和经济性,以期为临床治疗提供依据。

资料与方法

文献检索 在 PubMed、Cochrane Library、中国知网、万方数据和维普网等中英文数据库,HTA 机构的官方网站[如国际卫生技术评估协会(International Society of Technology Assessment in Health Care, ISTAHC)、国际卫生技术评估机构网络(International Network of Agencies for Health Technology Assessment, INAHTA)、加拿大药物和卫生技术局(Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH)],以及英国国家卫生服务部卫生经济评价数据库(the U.K. National Health Service Economic Evaluation Database, NHS EED)等 HTA 相关网站进行证据检索;同时,手工检索纳入研究的参考文献作为补充。其中,在 PubMed 中,以“(lorlatinib) AND (systematic review OR meta-analysis OR cost OR economic)”为检索式进行检索;在 Cochrane Library、ISTAHC、INAHTA、CADTH 和 NHS EED 中直接以“lorlatinib”进行检索;在中文文献数据库中以“(洛拉替尼 OR 劳拉替尼) and (系统评价 OR Meta 分析 OR 荟萃分析 OR 成本 OR 经济 OR 费用)”为主题词进行检索。检索时限均从建库至 2023 年 2 月 28 日。语种仅限中、英文。

纳入与排除标准 文献纳入标准包括:(1) 研究人群为诊断为 ALK 阳性的 NSCLC 患者,种族、性别、年

龄和发病时间等不限。(2) 干预措施为洛拉替尼单药治疗, 剂量和疗程不限。(3) 对照措施为安慰剂、第 1 代或第 2 代 ALK-TKI 单药治疗、化疗或联合用药, 剂量和疗程不限。(4) 结局指标包括有效性指标、安全性指标和经济性指标。其中, 有效性指标包括无进展生存期 (progression-free survival, PFS)、总生存期 (overall survival, OS)、客观缓解率 (objective response rate, ORR)、疾病控制率 (disease control rate, DCR); 安全性指标指 AEs 发生率; 经济性指标包括质量调整生命年 (quality-adjusted life year, QALY) 和增量成本-效果比 (incremental cost-effectiveness ratio, ICER)。(5) 研究类型包括既往发表的 HTA 报告、系统评价 / Meta 分析及药物经济学评价。

文献排除标准包括:(1) 会议摘要;(2) 无法获得全文的文献;(3) 重复发表的文献;(4) 若文献纳入了相同的原始研究, 只纳入质量更好、信息更全面的文献。

文献筛选、数据提取和质量评价 由 2 位评价者独立筛选文献、提取数据, 并进行文献质量评价。任一环节出现分歧, 通过讨论或与第 3 位评价者协商解决。提取资料包括纳入研究的基本特征和研究结果。HTA 报告的基本特征包括评估机构、国家、评估时间、患者人群、干预与对照措施等; 系统评价 / Meta 分析的基本特征包括患者人群、干预与对照措施、纳入原始研究数、原始研究的患者总例数及结局指标等; 药物经济学评价的基本特征包括国家、年份、研究方法、研究角度、研究时限、患者人群、干预与对照措施等。分别采用 INAHTA 制定的 HTA 清单 (2007 版)^[8]、系统评价方法学质量评价工具 (a Measurement Tool to Assess Systematic Reviews, AMSTAR) 量表 (2007 版)^[9] 和卫生经济学评价报告标准 2022 版 (Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022, CHEERS 2022) 量表^[10] 对纳入的 HTA 研究、系统评价 / Meta 分析和药物经济学评价进行文献质量评价。

数据分析 采用描述性分析方法对纳入研究的结果进行分类汇总、分析。

结 果

文献检索结果 初步检索获得文献 55 篇, 经去除重复、初筛和复筛, 最终纳入文献 16 篇, 包括系统评价 / Meta 分析 11 篇^[11-21] (均为英文文献), 药物经济学评价 5 篇^[22-26] (4 篇英文文献, 1 篇中文文献), 无 HTA 报告。文献筛选流程及结果见图 1。

纳入文献的基本特征和质量评价结果 采用 AMSTAR

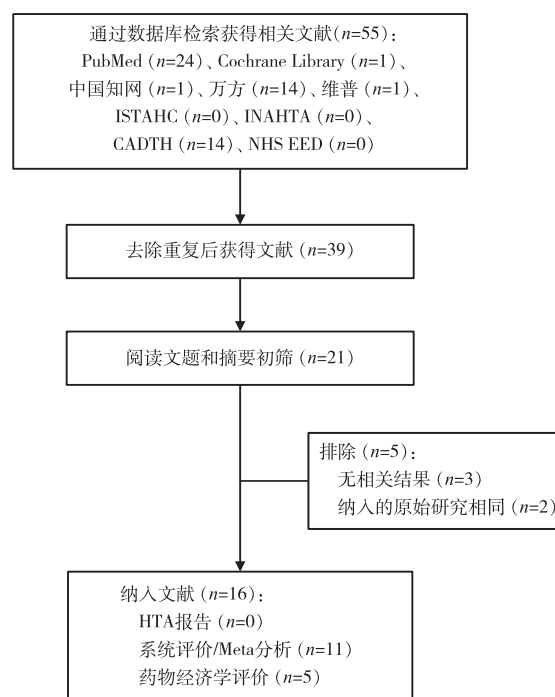


图 1 文献筛选流程图

量表评价 11 篇系统评价 / Meta 分析的质量, 结果显示, 纳入研究的整体质量较好, 评分为 8~10 分, 主要缺陷是没有提供排除文献清单。有 8 篇^[12-14, 16-20] 为网状 Meta 分析, 通过累积排序概率曲线下面积 (surface under the cumulative ranking, SUCRA) 和秩次排序概率等方法比较了洛拉替尼与其他 ALK-TKI 及化疗方案一线治疗 ALK 阳性 NSCLC 的有效性和安全性; 1 篇^[11] 采用匹配调整间接比较 (matching-adjusted indirect comparisons, MAICs) 法比较了洛拉替尼与化疗用于 ALK 阳性 NSCLC 患者二线及后线治疗的疗效; 其余 2 篇^[15, 21] 则系统评价了不同 ALK-TKI 治疗 ALK 阳性 NSCLC 患者的毒性特征。11 篇系统评价 / Meta 分析的基本特征及文献质量评价结果见表 1。

采用 CHEERS 2022 量表评价 5 篇药物经济学评价的质量, 结果显示, 纳入的药物经济学评价整体质量较高, 多数条目 (22~24 个) 符合报告规范要求。5 篇药物经济学评价均采用成本-效果分析 (cost-effectiveness analysis, CEA) 法, 评价指标为 QALY 和 ICER, 研究时限为 10 年至患者终身。5 篇药物经济学评价的基本特征及质量评价结果见表 2。

有效性评价结果

1 PFS 共有 7 篇网状 Meta 分析^[12, 14, 16-20] 报道了不同药物作为 ALK 阳性 NSCLC 一线治疗方案的 PFS。结果显示, 与其他药物相比, 洛拉替尼显著延长了 PFS^[16], 在所有治疗药物 (包括洛拉替尼、克唑替尼、塞瑞替尼、恩沙替尼、阿来替尼、布格替尼和

表 1 洛拉替尼治疗 ALK 阳性 NSCLC 患者的系统评价 /Meta 分析的基本特征及质量评价结果

研究	治疗线数	对照措施	纳入研究数 (洛拉替尼研究数)	患者总数	结局指标	主要结果	AMSTAR 得分
SMITH 2023 ^[11]	二线及后线	化疗	6 (2)	418	PFS、OS	洛拉替尼可显著延长 PFS 和 OS	8
TAO 2022 ^[12]	一线	化疗、克唑替尼、阿来替尼、塞瑞替尼、布格替尼、恩沙替尼	9 (1)	2 407	PFS、OS、ORR、 ≥ 3 级 AEs 发生率	洛拉替尼获得最佳 PFS、ORR 的概率均最大; 获得最佳 OS 的概率排第二, 仅次于阿来替尼; 获得最佳 ORR 的概率最大; ≥ 3 级 AEs 的发生率, 各治疗方案间无差异	10
JIANG 2022 ^[13]	一线	化疗、克唑替尼、阿来替尼、塞瑞替尼、布格替尼、恩沙替尼	12 (1)	3 156	颅内 ORR、 ≥ 3 级 AEs 发生率	对于脑转移患者, 洛拉替尼的 ORR 排第二, 仅次于布格替尼; 对于伴有可测量病灶 (直径 ≥ 10 mm) 的脑转移瘤患者, 洛拉替尼的颅内 ORR 获益最大。 ≥ 3 级 AEs 的发生率, 洛拉替尼仅低于塞瑞替尼	10
WEN 2022 ^[14]	一线	化疗、克唑替尼、阿来替尼、塞瑞替尼、布格替尼、恩沙替尼	9 (1)	2 367	PFS、OS、ORR、DCR、 ≥ 3 级 AEs 发生率	在 PFS、ORR 和 DCR 方面, 洛拉替尼的 SUCRA 值均最高; 在延长 OS 方面, 洛拉替尼排名第二的可能性最大, 次于阿来替尼; ≥ 3 级 AEs 的发生率, 洛拉替尼仅低于塞瑞替尼	9
TAO 2022 ^[15]	不限	克唑替尼、阿来替尼、塞瑞替尼、布格替尼、恩沙替尼	30 (2)	5 353	≥ 3 级 AEs、严重 AEs、导致患者剂量减少的 AEs、导致停药的 AEs 发生率	≥ 3 级 AEs 的发生率, 洛拉替尼仅低于布格替尼; 导致患者剂量减少的 AEs 发生率, 洛拉替尼排名居中; 严重 AEs 以及导致停药的 AEs 发生率, 洛拉替尼均最低	10
WANG 2022 ^[16]	一线	阿来替尼、布格替尼、克唑替尼	5 (1)	1 111	PFS、OS、ORR、AEs 发生率	在延长 PFS 方面, 洛拉替尼最优, 其余依次为阿来替尼、布格替尼、克唑替尼; 洛拉替尼达到最佳 ORR 的概率最高; 在 OS 和 AEs 方面, 各药物间无差异	9
ZHAO 2021 ^[17]	一线	化疗、克唑替尼、阿来替尼、塞瑞替尼、布格替尼	11 (1)	2 687	PFS、OS、ORR	在延长 PFS 方面, 洛拉替尼最优; 在延长 OS 方面, 洛拉替尼排第二, 仅次于阿来替尼; 对于伴脑转移的患者, 洛拉替尼改善 PFS 的作用居首位, ORR 排第二, 仅次于布格替尼	10
MA 2021 ^[18]	一线	化疗、克唑替尼、阿来替尼、塞瑞替尼、布格替尼、恩沙替尼	9 (1)	2 484	PFS、OS、ORR、 ≥ 3 级 AEs 发生率	洛拉替尼获得最佳 PFS 的概率最大, 获得最佳 OS 和 ORR 的概率均排第二, 分别仅次于高剂量和低剂量阿来替尼; ≥ 3 级 AEs 的发生率, 塞瑞替尼最高, 其次为洛拉替尼	9
ANDO 2021 ^[19]	一线	化疗、克唑替尼、阿来替尼、塞瑞替尼、布格替尼	8 (1)	2 194	PFS、OS、 ≥ 3 级 AEs 发生率	在 PFS 方面, 洛拉替尼最优; 在 OS 方面, 洛拉替尼排第二, SUCRA 值小于阿来替尼; ≥ 3 级 AEs 的发生率从低到高依次为阿来替尼、克唑替尼、布格替尼和洛拉替尼	9
CHUANG 2021 ^[20]	一线	克唑替尼、阿来替尼、布格替尼、恩沙替尼	6 (1)	1 515	PFS、ORR、 ≥ 3 级 AEs 发生率	在延长 PFS 方面, 洛拉替尼最优; 对于没有脑转移的患者, 洛拉替尼仍为最优; 而对于基线脑转移患者, 洛拉替尼排第二, 仅次于低剂量阿来替尼。ORR 方面, 尽管与其他药物比较无显著差异, 但洛拉替尼相对更好, 排名第一。 ≥ 3 级 AEs 的发生率, 洛拉替尼最高	9
PELLEGRINO 2018 ^[21]	不限	克唑替尼、阿来替尼、塞瑞替尼、布格替尼、恩沙替尼	47 (2)	4 943	肺毒性发生率	肺毒性发生率由高到低排序为: 布格替尼、阿来替尼、克唑替尼、洛拉替尼、塞瑞替尼、恩沙替尼	9

NSCLC: 非小细胞肺癌, PFS: 无进展生存期, OS: 总生存期, ORR: 客观缓解率。 ≥ 3 级 AEs 包括高胆固醇血症、高甘油三酯血症、高血压和体重增加

表 2 洛拉替尼治疗 ALK 阳性 NSCLC 患者的药物经济学评价的基本特征及质量评价结果

研究	研究开展国家及年份	研究方法	研究角度	研究时限	治疗线数	对照措施	主要结果	符合 CHEERS 2022 的条目数
LUO 2022 ^[22]	中国, 2021	CEA	卫生体系	10 年	一线	恩沙替尼	基于 Markov 模型, 与恩沙替尼相比, 洛拉替尼的 ICER 为 934 101 美元 / QALY, 高于 37 654 美元 / QALY 的 WTP, 洛拉替尼不具有经济性	23
孙 蕾 2022 ^[23]	中国, 2020	CEA	卫生体系	10 年	一线	克唑替尼	基于 Markov 模型和分区生存模型, 与克唑替尼相比, 洛拉替尼的 ICER 分别为 10 152 038.99 元 / QALY 和 10 350 340.54 元 / QALY, 均高于 217 341 元 / QALY 的 WTP, 洛拉替尼不具有经济性	22
GOURZOULIDIS 2022 ^[24]	希腊, 2020	CEA	支付者	终身	二、三线	化疗	基于分区生存模型, 与化疗相比, 洛拉替尼的 ICER 为 46 102 欧元 / QALY, 低于 54 000 欧元 / QALY 的 WTP, 洛拉替尼具有经济性	24
NILSSON 2021 ^[25]	瑞典, 2019	CEA	全社会	20 年	二、三线	化疗	基于分区生存模型, 用于二、三线治疗时, 与化疗相比, 洛拉替尼的 ICER 分别为 566 278、603 934 瑞典克朗 / QALY, 均低于 988 000 瑞典克朗 / QALY 的 WTP, 洛拉替尼具有经济性	23
LI 2020 ^[26]	美国, 2020	CEA	医保支付者	终身	一线	克唑替尼	基于微观模拟模型, 与克唑替尼相比, 洛拉替尼的 ICER 为 409 667 美元 / QALY, 高于 200 000 美元 / QALY 的 WTP, 洛拉替尼不具有经济性	24

CHEERS: 卫生经济学评估报告, CEA: 成本-效果分析, NSCLC: 非小细胞肺癌, QALY: 质量调整生命年, WTP: 意愿支付阈值

化疗)中,洛拉替尼获得最佳 PFS 的概率最大,为 89%,SUCRA 为 84.36%^[12]。与克唑替尼、塞瑞替尼、阿来替尼、布格替尼及化疗相比,洛拉替尼改善 PFS 的作用居首位,SUCRA 值为 97.6%;且对于伴有脑转移的患者,洛拉替尼改善 PFS 的作用亦居首位,其 SUCRA 值最高,为 97.3%^[17]。与阿来替尼、布格替尼和克唑替尼相比,洛拉替尼获得最佳 PFS 的概率最大,为 63.3%^[16]。CHUANG 等^[20]的研究也显示,对于初治 ALK 阳性的 NSCLC 患者,与其他 ALK-TKI (包括克唑替尼、阿来替尼、布格替尼、恩沙替尼)相比,在 PFS 方面,洛拉替尼的 SUCRA 最高,为 93.3%;排名最佳的概率最高,为 71.8%。对于没有脑转移的患者,洛拉替尼仍排第一,成为最佳方案的概率为 66.6%,SUCRA 为 89.4%;而对于基线脑转移的患者,洛拉替尼排第二,SUCRA 为 67.3%,仅次于低剂量阿来替尼。

SMITH 等^[11]比较了洛拉替尼与化疗用于 ALK 阳性 NSCLC 的二线及后线治疗的 PFS,结果显示,与接受多西他赛或培美曲塞的化疗方案相比,洛拉替尼能显著延长 PFS (HR=0.22,95%CI:0.15~0.31,P<0.000 1);与铂类化疗药物相比,洛拉替尼亦能显著延长 PFS (HR=0.40,95%CI:0.29~0.55,P<0.000 1)。

2 OS 共有 6 篇网状 Meta 分析^[12, 14, 16-19]报道了不同药物一线治疗 ALK 阳性 NSCLC 的 OS。结果显示,各治疗方案(包括克唑替尼、塞瑞替尼、恩沙替尼、阿来替尼、布格替尼、洛拉替尼和化疗)间无显著差异,根据贝叶斯排名,洛拉替尼获得最佳 OS 的概率排第二,为 27%,仅次于概率为 57% 的阿来替尼^[12];洛拉替尼的 SUCRA 为 71.5%,阿来替尼的 SUCRA 为 87.9%^[19]。

SMITH 等^[11]比较了洛拉替尼与化疗用于 ALK 阳性 NSCLC 的二线及后线治疗的 OS,结果显示,洛拉替尼治疗可使死亡风险显著降低,OS 明显延长 (HR=0.16,95%CI:0.05~0.36,P=0.002)。

3 ORR 共有 7 篇网状 Meta 分析^[12-14, 16-18, 20]报道了不同药物一线治疗 ALK 阳性 NSCLC 的 ORR。结果显示,各治疗方案(包括洛拉替尼、克唑替尼、塞瑞替尼、恩沙替尼、阿来替尼、布格替尼和化疗)间无显著差异,根据贝叶斯排名,洛拉替尼获益最大,获得最佳 ORR 的概率为 41%^[12];SUCRA 值也最高,为 86.36%^[14]。尽管与其他 ALK-TKI (包括克唑替尼、阿来替尼、布格替尼、恩沙替尼)相比,ORR 无显著差异,但洛拉替尼的 SUCRA 值最高,为 90.3%;排名第一的概率最高,为 71.3%^[20]。与克唑替尼、塞瑞

替尼、恩沙替尼、阿来替尼、布格替尼和化疗相比, 对于伴有脑转移的患者, 洛拉替尼的 ORR 排第二, SUCRA 为 77.6%, 低于布格替尼的 83.6%; 对于伴有可测量病灶 (直径 ≥ 10 mm) 的脑转移瘤患者, 洛拉替尼的颅内 ORR 获益最大, SUCRA 为 78.7%^[13]。

4 DCR WEN 等^[14]采用网状 Meta 分析了不同药物 (洛拉替尼、塞瑞替尼、克唑替尼、恩沙替尼、阿来替尼、布格替尼、化疗) 一线治疗 ALK 阳性 NSCLC 患者的 DCR, 结果显示, 洛拉替尼的 SUCRA 值最高, 为 80.46%。

安全性评价结果 共有 9 篇研究^[12-16, 18-21]报道了洛拉替尼的安全性。WANG 等^[16]研究发现, 总的 AEs 方面, 洛拉替尼、阿来替尼、克唑替尼与布格替尼间无显著差异。对于 ≥ 3 级 AEs 的发生率, 各治疗方案 (包括克唑替尼、塞瑞替尼、恩沙替尼、阿来替尼、布格替尼、洛拉替尼和化疗) 间无显著差异^[12, 14], 但洛拉替尼排名为倒数第二, SUCRA 为 19.43%, 仅高于塞瑞替尼的 4.90%^[14]; ANDO 等^[19]比较了 4 种 ALK-TKI 的安全性, 结果显示, 阿来替尼最安全, SUCRA 为 100%, 其余依次是克唑替尼 60.7%、布格替尼 35.4%、洛拉替尼 3.9%。TAO 等^[15]全面评估了 6 种 ALK-TKI 的毒性特征, 结果显示, ≥ 3 级 AEs 的发生率由低到高依次为恩沙替尼、阿来替尼、克唑替尼、塞瑞替尼、洛拉替尼和布格替尼; 导致患者剂量减少的 AEs 发生率由低到高依次为塞瑞替尼、布格替尼、洛拉替尼、克唑替尼、恩沙替尼和阿来替尼; 严重 AEs 以及导致患者停药的 AEs 发生率, 洛拉替尼均最低, 分别为 14.6% 和 3.8%。肺毒性是 ALK-TKI 少见但严重的 AEs, PELLEGRINO 等^[21]汇总了 4 943 例 NSCLC 患者使用 ALK-TKI 治疗的肺毒性观察结果, 其中有 105 例 (2.1%) 发生了肺毒性, 不同药物的发生率由高到低依次为布格替尼 7.0%、阿来替尼 2.6%、克唑替尼 1.8%、洛拉替尼 1.8%、塞瑞替尼 1.1%、恩沙替尼 0。

经济性评价结果 纳入的 5 篇药物经济学评价中, 基于中国卫生体系角度的 2 篇研究^[22, 23]分别评价了洛拉替尼与恩沙替尼、克唑替尼一线治疗 ALK 阳性 NSCLC 的经济性, 其余 3 篇分别是基于希腊、瑞典和美国的情况开展的研究^[24-26]。

LUO 等^[22]使用 Markov 模型, 从中国卫生体系的角度比较了洛拉替尼和恩沙替尼一线治疗晚期 ALK 阳性 NSCLC 的经济性。结果显示, 与恩沙替尼相比, 洛拉替尼的 ICER 为 934 101 美元/QALY, 高于 37 654 美元/QALY 的 WTP [3 倍 2021 年中国人均国内生产总

值 (gross domestic product, GDP)], 因此, 洛拉替尼不具有经济性。

孙蕾等^[23]从中国卫生体系角度出发, 评价了洛拉替尼和克唑替尼一线治疗 ALK 阳性晚期 NSCLC 患者的经济性, 结果显示, 与克唑替尼组相比, 基于 Markov 模型和分区生存模型的洛拉替尼方案成本分别增加了 17 867 588.63 元和 18 009 592.54 元, 生存获益分别增加了 1.76 QALYs 和 1.74 QALYs, ICER 分别为 10 152 038.99 元/QALY 和 10 350 340.54 元/QALY, 均高于 217 341 元/QALY 的 WTP (3 倍 2020 年中国人均 GDP), 因此, 洛拉替尼不具有经济性。

LI 等^[26]使用微观模拟模型, 从美国医保支付方的角度, 对洛拉替尼和克唑替尼一线治疗 ALK 阳性晚期 NSCLC 患者的经济性进行了评估。结果显示, 与克唑替尼组相比, 洛拉替尼组的患者额外花费了 148 973 美元, ICER 为 409 667 美元/QALY, 高于 200 000 美元/QALY 的 WTP, 因此, 洛拉替尼不具有经济性。

GOURZOULIDIS 等^[24]和 NILSSON 等^[25]分别从希腊支付者和瑞典全社会角度评估了洛拉替尼对比化疗作为二、三线方案治疗 ALK 阳性 NSCLC 患者的经济性, 结果显示, 与化疗相比, 使用洛拉替尼具有经济性。

讨 论

美国国立综合癌症网络 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 指南推荐将洛拉替尼作为 ALK 阳性局部晚期或转移性 NSCLC 患者的一线治疗选择; 如果在给予一线全身治疗之前发现 ALK 重排, 一线治疗可首选阿来替尼、布格替尼和洛拉替尼 (I 类证据); 如果在一线全身治疗期间发现 ALK 重排, 阿来替尼、布格替尼和洛拉替尼依然是首选治疗药物; 对于 ALK-TKI 治疗后疾病进展的患者, 推荐可使用洛拉替尼进行后续治疗^[27]。《中国临床肿瘤学会 (CSCO) 非小细胞肺癌诊疗指南》^[28]推荐, ALK 阳性 NSCLC 患者的一线治疗包括: 阿来替尼、克唑替尼和塞瑞替尼 (I 级推荐), 含铂双药化疗联合或不联合贝伐珠单抗 (II 级推荐), 以及布格替尼和洛拉替尼 (III 级推荐); 对于广泛进展的 ALK 阳性 NSCLC 患者, 如果二代 TKI 一线治疗或一、二代 TKI 治疗均失败时, 可选洛拉替尼 (III 级推荐, 3 类证据)。

本研究结果显示, 对于 ALK 阳性 NSCLC 的一线治疗, 与其他 ALK-TKI 及化疗相比, 洛拉替尼显著延长了 PFS; 在 ORR 和 DCR 方面, 各方案之间虽

无显著差异,但洛拉替尼获益最大的概率最高;而在 OS 方面,各治疗方案间也无显著差异,洛拉替尼获得最佳 OS 的概率排第二,仅次于阿来替尼。对于 ALK 阳性 NSCLC 的二线及后线治疗,与化疗相比,洛拉替尼均可显著延长 PFS 和 OS。由此可见,洛拉替尼的有效性更优。

安全性方面,洛拉替尼、阿来替尼、克唑替尼与布格替尼的总 AEs 的发生率无显著差异;对于 ≥ 3 级 AEs 的发生率,各 ALK-TKI 及化疗方案间均没有统计学差异,但洛拉替尼的发生率偏高;严重 AEs 以及导致患者停药的 AEs 发生率,洛拉替尼均为最低。由此可见,洛拉替尼的耐受性较好。对于 ALK-TKI 常见的 AEs 如胃肠道反应(包括恶心、呕吐、腹泻和便秘等)、转氨酶水平升高、贫血和疲劳等,洛拉替尼的发生率低于其他药物^[15],其发生率比较高的 AEs 包括高胆固醇血症、高甘油三酯血症、水肿、体重增加、CNS 反应和周围神经病变等。其中,高脂血症是洛拉替尼最常见且比较独特的不良反应,在该药 ≥ 3 级的 AEs 中占比也最高^[29]。一般来说,洛拉替尼相关 AEs 多为轻至中度,通过减量和对症支持治疗可以使患者在很大程度上得到缓解^[30]。

经济性方面,与恩沙替尼或克唑替尼相比,基于中国卫生体系角度,洛拉替尼作为 ALK 阳性 NSCLC 的一线治疗方案不具有经济性;与化疗相比,在希腊和瑞典使用洛拉替尼作为二、三线治疗方案具有经济性,但国内尚没有洛拉替尼作为后线治疗方案或与化疗进行比较的研究。此外,洛拉替尼于 2022 年 6 月 15 日开始在国内销售,并于 2023 年纳入国家基本医疗保险目录,价格已大幅下降,但同时,其他 ALK-TKI 和化疗药的价格也明显下降,因此,其经济性评价结果可能会受影响,有待后来学者进一步评估。

综上所述,洛拉替尼对于 ALK 阳性 NSCLC 具有良好的有效性和安全性,其经济性有待进一步研究。由于本研究为 rHTA,对纳入的研究仅作了描述性分析,纳入文献仅限中文和英文文献,且多为网状 Meta 分析,缺乏大样本的头对头比较的直接证据,因此本研究结果可能具有一定的局限性。此外,该药在我国上市时间较短,临床应用经验有限,因此仍需进一步观察其在真实世界的临床效果及耐受性,并进一步系统检索随机对照研究,从而进行全面的 HTA。

[参考文献]

- [1] XIA CF, DONG XS, 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] 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. Guidelines for the diagnosis and treatment of primary lung cancer: 2022 edition [J]. *Chin J Ration Drug Use*, 2022, 19 (9): 1–28.
- [3] COGNIGNI V, PECCI F, LUPI A, *et al*. The landscape of ALK-rearranged non-small cell lung cancer: a comprehensive review of clinicopathologic, genomic characteristics, and therapeutic perspectives [J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14 (19): 4765.
- [4] DARSA HE, ABDEL-RAHMAN O, SANGHA R. Pharmacological and clinical properties of lorlatinib in the treatment of ALK-rearranged advanced non-small cell lung cancer [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2020, 21 (13): 1547–1554.
- [5] SHAW AT, FELIP E, BAUER TM, *et al*. Lorlatinib in non-small-cell lung cancer with ALK or ROS1 rearrangement: an international, multicentre, open-label, single-arm first-in-man phase 1 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18 (12): 1590–1599.
- [6] SOLOMON BJ, BAUER TM, MOK TSK, *et al*. Efficacy and safety of first-line lorlatinib versus crizotinib in patients with advanced, ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated analysis of data from the phase 3, randomised, open-label CROWN study [J]. *Lancet Respir Med*, 2023, 11 (4): 354–366.
- [7] 唐惠林, 门 鹏, 翟所迪. 药物快速卫生技术评估方法及应用 [J]. *临床药物治疗杂志*, 2016, 14 (2): 1–4. TANG HL, MEN P, ZHAI SD. Introducing and exploring the method of rapid review on drugs [J]. *Clin Med J*, 2016, 14 (2): 1–4.
- [8] 嵇承栋, 朱琳懿, 万悦竹, 等. 国际卫生技术评估机构协作网卫生技术评估报告清单解读 [J]. *中国循证医学杂志*, 2016, 16 (3): 369–372. JI CD, ZHU LY, WAN YZ, *et al*. An introduction of reporting checklist of health technology assessment developed by the international network of agencies for health technology assessment [J]. *Chin J Evid Based Med*, 2016, 16 (3): 369–372.
- [9] 熊 俊, 陈日新. 系统评价/Meta 分析方法学质量的评价工具 AMSTAR [J]. *中国循证医学杂志*, 2011, 11 (9): 1084–1089. XIONG J, CHEN RX. An introduction to a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews/meta-analysis: AMSTAR [J]. *Chin J Evid Based Med*, 2011, 11 (9): 1084–1089.
- [10] HUSEREAU D, DRUMMOND M, AUGUSTOVSKI F, *et al*. Consolidated health economic evaluation reporting standards 2022 (CHEERS 2022) statement: updated reporting guidance for health economic evaluations [J]. *Value Health*, 2022, 25 (1): 3–9.
- [11] SMITH S, ALBUQUERQUE de ALMEIDA F, INES M, *et al*. Matching-adjusted indirect comparisons of lorlatinib versus chemotherapy for patients with second-line or later anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer [J]. *Value Health*, 2023, 26 (1): 64–70.

[1] XIA CF, DONG XS, LI H, *et al*. Cancer statistics in China and United States, 2022: profiles, trends, and determinants [J]. *Chin*

- [12] TAO JH, ZHENG CJ, ZHANG CF, *et al.* First-line treatments for patients with advanced ALK gene rearrangements in NSCLC: a systematic review and network meta-analysis [J] . J Int Med Res, 2022, 50 (11) : 3000605221132703.
- [13] 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 (9) : e060782.
- [14] WEN YK, JIANG T, WU XR, *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.
- [15] TAO YX, 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.
- [16] WANG LD, SHENG ZX, ZHANG JY, *et al.* Comparison of lorlatinib, alectinib and brigatinib in ALK inhibitor-naive/untreated ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and network meta-analysis [J] . J Chemother, 2022, 34 (2) : 87–96.
- [17] ZHAO BH, HAN Y, WANG YD, *et al.* A Bayesian network meta-analysis regarding the comparative efficacy of therapeutics for ALK-positive, brain metastatic non-small cell lung cancer [J] . Pharmacol Res, 2021, 174 : 105931.
- [18] MA HC, LIU YH, DING KL, *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) : 1278–1289.
- [19] ANDO K, MANABE R, KISHINO Y, *et al.* Comparative efficacy and safety of lorlatinib and alectinib for ALK-rearrangement positive advanced non-small cell lung cancer in Asian and non-asian patients: a systematic review and network meta-analysis [J] . Cancers, 2021, 13 (15) : 3704.
- [20] CHUANG CH, CHEN HL, CHANG HM, *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.
- [21] PELLEGRINO B, FACCHINETTI F, BORDI P, *et al.* Lung toxicity in non-small-cell lung cancer patients exposed to ALK inhibitors: report of a peculiar case and systematic review of the literature [J] . Clin Lung Cancer, 2018, 19 (2) : e151–e161.
- [22] LUO X, ZHOU Z, ZENG XH, *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.
- [23] 孙 蕾, 陈平钰, 马爱霞. 劳拉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 (9) : 1102–1108. SUN L, CHEN PY, MA AX. Pharmacoeconomic evaluation of lorlatinib in the first-line treatment of anaplastic lymphoma kinase-positive advanced non-small cell lung cancer [J] . China Pharm, 2022, 33 (9) : 1102–1108.
- [24] GOURZOULIDIS G, ZISIMOPOULOU O, BOUBOUCHAIROPOULOU N, *et al.* Cost-effectiveness analysis of lorlatinib in patients previously treated with anaplastic lymphoma kinase inhibitors for non-small cell lung cancer in Greece [J] . J Health Econ Outcomes Res, 2022, 9 (1) : 50–57.
- [25] NILSSON FOL, ASANIN ST, MASTERS ET, *et al.* The cost-effectiveness of lorlatinib versus chemotherapy as a second- or third-line treatment in anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small-cell lung cancer in Sweden [J] . Pharmacoeconomics, 2021, 39 (8) : 941–952.
- [26] LI SN, LI JH, PENG LB, *et al.* Cost-effectiveness of lorlatinib as a first-line therapy for untreated advanced anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer [J] . Front Oncol, 2021, 11: 684073.
- [27] ETTINGER DS, WOOD DE, AISNER DL, *et al.* Non-small cell lung cancer, version 3.2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology [J] . J Natl Compr Canc Netw, 2022, 20 (5) : 497–530.
- [28] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会 (CSCO) 非小细胞肺癌诊疗指南 2022 [M] . 北京: 人民卫生出版社, 2022 : 103–111.
- [29] SHAW AT, BAUER TM, MARINIS FD, *et al.* First-line lorlatinib or crizotinib in advanced ALK-positive lung cancer [J] . N Engl J Med, 2020, 383 (21) : 2018–2029.
- [30] 周 清, 陆 舜, 李 勇, 等. 洛拉替尼特殊不良反应管理中国专家共识 [J] . 中国肺癌杂志, 2022, 25 (8) : 555–566. ZHOU Q, LU S, LI Y, *et al.* Chinese expert consensus on management of special adverse effects associated with lorlatinib [J] . Chin J Lung Cancer, 2022, 25 (8) : 555–566.