洛拉替尼治疗非小细胞肺癌的快速卫生技术评估Δ

尚予淇[1*]，郭　浩[2#]，王惠铎[1]（1.内蒙古科技大学包头医学院药学院，内蒙古 包头　014040；2.内蒙古自治区人民医院药学处，呼和浩特　010017）

中图分类号　R979.1；R734.2　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2024）15-1812-06
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2024.15.03

摘　要　目的　评价洛拉替尼治疗非小细胞肺癌（NSCLC）的有效性、安全性和经济性，为医院新药引进和临床用药决策提供循证参考。**方法**　检索PubMed、Embase、Cochrane Library、Epistemonikos、中国知网、维普网、万方数据库、中国生物医学文献服务系统数据库以及国际卫生技术评估机构网络，经文献筛选、资料提取、质量评价后，对研究结果进行描述性分析。**结果**　共纳入19篇文献，包括13篇系统评价（SR）/Meta分析、6篇药物经济学研究。与使用其他间变性淋巴瘤激酶（ALK）-酪氨酸激酶抑制剂（TKI）（如克唑替尼、布格替尼、阿来替尼、恩沙替尼和色瑞替尼等）的患者相比，使用洛拉替尼的患者具有最佳的无进展生存期（PFS）。但在亚洲人群中，与恩沙替尼、低剂量阿来替尼和布格替尼相比，洛拉替尼在延长PFS方面并没有表现出显著优势。在客观缓解率方面，洛拉替尼和低剂量阿来替尼较其他ALK-TKI表现出较大优势；同时，阿来替尼具有最佳的总生存期获益。在安全性方面，洛拉替尼安全性较差，3级及以上不良事件发生率较高。现有经济学研究显示，洛拉替尼在一线治疗ALK阳性晚期NSCLC患者带来健康获益的同时，治疗成本也更高。**结论**　洛拉替尼治疗NSCLC有较好的有效性，但其安全性和经济性有待研究。

关键词　洛拉替尼；非小细胞肺癌；快速卫生技术评估；有效性；安全性；经济性

Rapid health technology assessment of lorlatinib in the treatment of non-small cell lung cancer

SHANG Yuqi[1], GUO Hao[2], WANG Huiduo[1] (1. School of Pharmacy, Baotou Medical College, Inner Mongolia University of Science and Technology, Inner Mongolia Baotou 014040, China; 2. Dept. of Pharmacy, Inner Mongolia Autonomous Region People's Hospital, Hohhot 010017, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE To evaluate the effectiveness, safety and economy of lorlatinib in the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC), and provide evidence-based reference for the introduction of new drugs in hospitals and clinical medication decisions. **METHODS** Retrieved from PubMed, Embase, Cochrane Library, Epistemonikos, CNKI, VIP, Wanfang data, SinoMed databases and The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA), the results of the included studies were descriptively analyzed after literature screening, data extraction and quality evaluation. **RESULTS** A total of 19 literature were included, involving 13 system assessment (SR)/meta-analyses and 6 pharmacoeconomic reviews. Compared with the patients who received other anaplastic lymphoma kinases (ALK)-tyrosine kinase inhibitor (TKI) (such as crizotinib, brigatinib, alectinib, ensartinib, and ceritinib), those using lorlatinib obtained best progression-free survival (PFS). However, in the Asian population, lorlatinib did not show a significant advantage in prolonging PFS, compared to ensartinib, low-dose alectinib, and brigatinib. In terms of objective remission rate, lorlatinib and low-dose alectinib showed significant advantages over other ALK-TKI. At the same time, alectinib had the best overall survival. In terms of safety, lorlatinib possessed a poor safety profile with a high incidence of grade 3 or higher adverse events. Existing economic studies showed that lorlatinib brought health benefits to first-line treatment of patients with ALK-positive advanced NSCLC at the same time as higher treatment costs. **CONCLUSIONS** Lorlatinib has good efficacy in the treatment of NSCLC, but its safety and economy need to be studied.

KEYWORDS　lorlatinib; non-small cell lung cancer; rapid health technology assessment; effectiveness; safety; economy

在全世界范围内，肺癌是十分常见且致命的恶性肿瘤之一。肺癌从组织学上分为小细胞肺癌和非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer，NSCLC），其中NSCLC约占肺癌的85%～90%[1-2]。NSCLC在分子水平上是一组异质性疾病。间变性淋巴瘤激酶（anaplastic lymphoma kinase，ALK）与5′-末端棘皮动物微管结合蛋白（echinoderm microtubule associated protein-like 4，EML4）重排形成的*EML4-ALK*融合基因是NSCLC的致癌驱动基因，也是ALK重排最常见的融合基因[3]。因此，*EML4-ALK*融合基因是NSCLC具有前景的治疗靶点。克唑替尼（crizotinib）为第一代ALK-酪氨酸激酶抑制剂（tyrosine kinase inhibitor，TKI），第二代ALK-TKI

Δ **基金项目** 内蒙古自治区自然科学基金项目（No.2018LH08011）；内蒙古自治区人民医院院内基金项目（No.2020YN23）

＊ **第一作者** 硕士研究生。研究方向：临床药学。E-mail：shangyuqi0815@163.com

通信作者 副主任药师，硕士生导师，博士。研究方向：药品卫生技术评估。E-mail：guohao19870323@yeah.net

包括色瑞替尼（ceritinib）、阿来替尼（alectinib）、恩沙替尼（ensartinib）和布格替尼（brigatinib）。尽管ALK-TKI最初有很强的疗效，但随着时间的推移，大多数患者不可避免地产生了获得性耐药突变和脑转移，进而出现肿瘤进展[4－6]，大部分患者无法长期获益。洛拉替尼（lorlatinib）是第三代ALK-TKI，与第一、二代ALK-TKI比，其在增加血-脑屏障通透性方面取得了极大的突破，且几乎对所有已知的ALK耐药单突变均有效[7－8]。洛拉替尼于2018年11月在美国获批上市，2022年4月在我国获批上市用于治疗ALK阳性局部晚期或转移性NSCLC。

目前并无洛拉替尼与其他第一、二代ALK-TKI之间“头对头”的比较，其有效性、安全性和经济性不明确，并且洛拉替尼在国内上市时间较短，临床应用经验十分有限，在进行卫生决策时缺乏相关依据。因此，本研究采用快速卫生技术评估（rapid health technology assessment，rHTA）的方法，对洛拉替尼治疗NSCLC的有效性、安全性和经济性进行评价，以期为医院新药引进和临床用药决策提供循证参考。

1　资料与方法

1.1　检索策略

计算机检索PubMed、Embase、Cochrane Library、Epistemonikos、中国知网（CNKI）、维普网、万方数据库、中国生物医学文献服务系统数据库以及国际卫生技术评估机构网络（The International Network of Agencies for Health Technology Assessment，INAHTA）。检索时限为建库至2023年3月31日。中文检索词包括“洛拉替尼”“劳拉替尼”“系统评价”“荟萃分析”“Meta分析”“经济”等。英文检索词包括“lorlatinib”“systematic review”“meta analysis”“cost”“economic”，检索采用主题词与自由词结合的方式，根据不同数据库适当调整检索式。

1.2　文献纳入与排除标准

本研究的纳入标准包括：（1）研究类型为系统评价（system assessment，SR）/Meta分析、药物经济学研究。（2）研究对象为符合NSCLC病理学、细胞学或组织学诊断标准的患者，其性别、年龄、种族、发病时间和来源不限。（3）干预组患者给予洛拉替尼；对照组患者给予安慰剂、其他ALK-TKI（如克唑替尼、布格替尼、阿来替尼、恩沙替尼、色瑞替尼等）或联合其他常规用药方案，剂量和疗程不限。（4）结局指标包括有效性指标和安全性指标，其中有效性指标为无进展生存期（progression-free survival，PFS）、客观缓解率（objective remission rate，ORR）、总生存期（overall survival，OS）；安全性指标为≥3级不良事件（adverse event，AE）发生情况。（5）经济性指标为增量成本-效果比（incremental cost-effectiveness ratio，ICER）。

本研究的排除标准包括：（1）患者适应证不符合。（2）重复发表的文献、会议摘要、数据缺乏或无法获取全文的文献。

1.3　文献筛选和数据提取

由2位评价者独立筛选文献并提取资料和数据，共同决定纳入的文献，如遇分歧通过讨论或咨询第3位评价者来解决。通过预先设计的项目提取资料和数据，内容包括纳入研究的基本特征及研究结果，如发表年份、研究人群、患者例数、干预措施和结局指标等。

1.4　文献质量评价

评价研究质量时，对SR/Meta分析采用系统评价评估测量工具（A Measurement Tool To Assess Systematic Reviews-2，AMSTAR-2）量表进行质量评价；对经济学研究采用卫生经济学评价报告标准（Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards，CHEERS）2013量表进行质量评价。

1.5　统计学方法

采用描述性分析法，结合有效性、安全性和经济性结局指标对研究结论进行分类汇总与分析。

2　结果

2.1　文献检索结果

初检共获得相关文献224篇；经逐层筛选后，最终纳入19篇文献，其中13篇为SR/Meta分析[9－21]，6篇为药物经济学研究[22－27]。文献筛选流程及结果见图1。

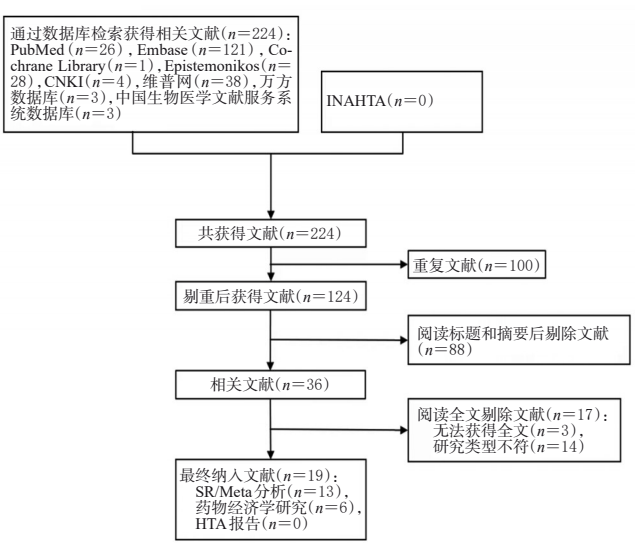


图1　文献筛选流程及结果

2.2　纳入文献的基本特征和文献质量

在纳入的13篇SR/Meta分析[9－21]中，5篇文献[10－11,13,16－17]只涉及了洛拉替尼的有效性，没有涉及安全性；13篇文献[9－21]中有2篇[10－11]只与第一代ALK-TKI克唑替尼进行了比较，3篇[13－14,16]只与第二代ALK-TKI阿来替尼和布格替尼进行了比较，剩下8篇[9,12,15,17－21]与第一、二代ALK-TKI都进行了比较，其基本特征见表1。纳入的6篇经济学研究[22－27]中，3篇[22－23,25]来自中国，其余来自希腊[24]、瑞典[26]、美国[27]，都采用了成本-效果分析法对洛拉替尼治疗NSCLC进行了经济学评价，其基本特征见表2。

表1　纳入SR/Meta分析的基本特征

第一作者及发表年份	患者例数	干预措施		纳入研究数	结局指标	
		试验组	对照组		有效性	安全性
Peng 2023[9]	2 441	洛拉替尼	化疗、色瑞替尼、克唑替尼、布格替尼	9	PFS、ORR、OS	≥3级AE发生情况
Ando 2023[10]	2 484	洛拉替尼	克唑替尼	9	PFS	
王青 2023[11]	622	洛拉替尼	克唑替尼	5	ORR	
Wen 2022[12]	2 367	洛拉替尼	化疗、克唑替尼、布格替尼、阿来替尼、恩沙替尼、色瑞替尼	9	PFS、ORR、OS	≥3级AE发生情况
Wang 2022[13]	1 111	洛拉替尼	布格替尼、阿来替尼	5	PFS、ORR、OS	
Tao 2022[14]	2 407	洛拉替尼	布格替尼、阿来替尼	9	PFS、ORR、OS	≥3级AE发生情况
Jiang 2022[15]	3 156	洛拉替尼	化疗、克唑替尼、布格替尼、阿来替尼、恩沙替尼、色瑞替尼	12	PFS、ORR、OS	≥3级AE发生情况
Zhao 2021[16]	2 687	洛拉替尼	阿来替尼、布格替尼	11	PFS、ORR、OS	
Wu 2021[17]	922	洛拉替尼	克唑替尼、布格替尼、阿来替尼、恩沙替尼、色瑞替尼	6	PFS、ORR	
Peng 2021[18]	2 484	洛拉替尼	化疗、克唑替尼、布格替尼、阿来替尼、恩沙替尼、色瑞替尼	7	PFS	≥3级AE发生情况
Ma 2021[19]	2 482	洛拉替尼	化疗、克唑替尼、布格替尼、阿来替尼、恩沙替尼、色瑞替尼	9	PFS、ORR、OS	≥3级AE发生情况
Chuang 2021[20]	1 515	洛拉替尼	克唑替尼、布格替尼、阿来替尼、恩沙替尼	6	PFS、ORR、OS	≥3级AE发生情况
Ando 2021[21]	2 484	洛拉替尼	布格替尼、化疗、阿来替尼、色瑞替尼、克唑替尼	8	PFS、OS	≥3级AE发生情况

表2　纳入药物经济学研究的基本特征

第一作者及发表年份	研究角度	疾病类型	干预措施		主要评价指标	国家
			试验组	对照组		
齐冉 2023[22]	中国卫生体系	ALK阳性NSCLC	洛拉替尼	阿来替尼	ICER	中国
Luo 2022[23]	医疗体系	ALK阳性NSCLC	洛拉替尼	色瑞替尼、阿来替尼、布格替尼	ICER	中国
Gourzoulidis 2022[24]	希腊支付者	NSCLC	洛拉替尼	培美曲塞与卡铂或顺铂联合	ICER	希腊
孙蕾 2022[25]	中国卫生体系	ALK阳性NSCLC	洛拉替尼	克唑替尼	ICER	中国
Nilsson 2021[26]	社会角度	接受过第一、二代ALK治疗的ALK阳性NSCLC	洛拉替尼	化疗	ICER	瑞典
Li 2021[27]	美国支付方	ALK阳性NSCLC	洛拉替尼	克唑替尼	ICER	美国

2.3　纳入文献质量评价结果

纳入SR/Meta分析的质量评价结果见表3。依据AMSTAR-2量表进行质量评价并根据量表推荐的关键项目进行分级，其中5篇[10,14,16,20-21]为高质量文献，2篇[11-12]为低质量文献，其余为中质量文献。

CHEERS 2013量表评价结果见表4。纳入的6篇经济学文献[22-27]皆为高质量文献，总体研究质量较好（高质量文献等级标准为满足全部项目的75%）。

2.4　有效性评价

2.4.1　PFS

9篇文献[9-10,12-14,16,19-21]表明，洛拉替尼在总体人群中具有最佳PFS。文献[14]通过对累积排序概率曲线下面积（surface under the cumulative ranking，SUCRA）曲线评级的双重评估，发现洛拉替尼达到最佳PFS获益的概率最大（84.36%）；文献[16]得到洛拉替尼提供了最佳PFS的结论（SUCRA＝97.6%）。

表3　纳入SR/Meta分析的质量评价结果

第一作者及发表年份	条目																文献质量等级
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	
Peng 2023[9]	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	是	是	是	是	是	中
Ando 2023[10]	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	高
王青 2023[11]	是	否	是	是	是	是	是	是	是	否	是	是	是	是	是	否	低
Wen 2022[12]	是	是	是	是	否	否	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否	低
Wang 2022[13]	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否	中
Tao 2022[14]	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	高
Jiang 2022[15]	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否	中
Zhao 2021[16]	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	高
Wu 2021[17]	是	是	是	是	是	否	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	中
Peng 2021[18]	是	否	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	中
Ma 2021[19]	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	是	是	是	是	是	中
Chuang 2021[20]	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	高
Ando 2021[21]	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	高

但在亚洲人群中，纳入研究并没有得出统一的结论[9,14,17,21]：文献[9]表明，低剂量阿来替尼（SUCRA＝83%）和恩沙替尼（SUCRA＝81%）显示出比洛拉替尼（SUCRA＝75%）更好的PFS获益；文献[17]表明，恩沙替尼在亚洲人群中显示出最佳的PFS获益，具有最高的SUCRA值（79.1%）；但文献[14]表明，布格替尼在亚洲人群中获得最佳PFS获益的概率最大（47%）；而文献[21]表明，根据SUCRA值在亚洲亚组的排序评估结果显示，经阿来替尼（SUCRA＝91.2%）治疗的患者PFS获益最大，而后为布格替尼（SUCRA＝78.1%）、洛拉替尼（SUCRA＝70.4%），但该文献的随机对照试验并未与恩沙替尼比较。所以这几篇文献并没有明确在亚洲人群中何种ALK-TKI具有最佳的PFS获益，还需要更多的在亚洲人群中开展的随机对照试验来验证。

在非亚洲人群中，文献[21]采用SUCRA值在非亚洲亚组中的排序评估结果显示，经洛拉替尼（SUCRA＝99.9%）治疗的患者PFS获益最大，而后为阿来替尼（SUCRA＝71.0%）、布格替尼（SUCRA＝65.1%）。

对于晚期NSCLC患者中发生中枢神经系统（central nervous system，CNS）转移，如脑转移的患者，4篇文献[9,14,16,18]显示洛拉替尼表现出最佳PFS获益。文献[9]表明，在治疗晚期NSCLC脑转移疗效方面，洛拉替尼的

表4　纳入药物经济学研究的质量评价结果

第一作者及发表年份	条目																								文献质量等级
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	
齐冉 2023[22]	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	是	否	高
Luo 2022[23]	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	是	是	高
Gourzoulidis 2022[24]	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	高
孙蕾 2022[25]	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	是	否	高
Nilsson 2021[26]	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	是	是	高
Li 2021[27]	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	高

PFS获益更大[最佳结果概率（probability of being the best，P_{best}）=70%，SUCRA=93%]；文献[14]表明，在亚组分析中，洛拉替尼在有或无基线脑转移（38%和80%）的患者中显示出最佳PFS获益的概率最大；文献[16]表明，在延长脑转移患者的PFS中，洛拉替尼有效的概率排在第1位（SUCRA=97.3%），然后是阿来替尼（SUCRA=77.5%）、布格替尼（SUCRA=72.7%）；文献[18]显示，对于ALK阳性晚期NSCLC患者，洛拉替尼表现出最佳PFS获益的概率（累计概率60%）最高。虽然文献[20]表明，在基线脑转移患者的亚组分析中，低剂量阿来替尼具有最佳PFS获益（SUCRA=87.3%，P_{best}=74.9%），其次是洛拉替尼（SUCRA=67.3%），但该研究中仅有一部分患者接受了ALK-TKI一线治疗，另一部分患者接受了以铂类为基础的化疗。因此，为了降低异质性和保证可比性，此研究基线脑转移亚组的生存数据不纳入本分析。

2.4.2 ORR

3篇文献[11,14,20]表明在总体人群中洛拉替尼表现出最佳ORR获益。文献[11]表明洛拉替尼组患者ORR明显高于对照组，差异具有统计学意义[比值比（odds ratio，OR）=2.31，95%置信区间（confidence interval，CI）为1.62～3.28，P<0.000 01]。高质量文献[14]表明，洛拉替尼可能在ORR方面是最佳的治疗方案（概率41%）。高质量文献[20]表明，虽然没有发现明显的优势效应，但洛拉替尼的ORR相对优于其他ALK-TKI（SUCRA=90.3%，P_{best}=71.3%）。中等质量文献[19]根据贝叶斯排序，表明阿来替尼300 mg具有最佳的ORR获益（概率37%），但优势差异无统计学意义（P>0.05）。2篇高质量文献[14,20]表明洛拉替尼在ORR方面更具优势。

文献[15]表明在脑转移患者的ORR方面，洛拉替尼在所有ALK-TKI中获益最大（SUCRA=78.7%）。

2.4.3 OS

3篇文献[9,12,19]表明，阿来替尼提供了更好的OS获益。文献[12]表示阿来替尼表现出最优的OS获益（SUCRA=91.2%）；文献[19]根据贝叶斯排序，表明阿来替尼600 mg得到最优OS获益的概率最大（35.9%）。但由于随访时间较短，大多数研究的OS数据仍不完善，这可能在一定程度上影响了本分析的结果。综上，目前得到的结论表明阿来替尼表现出最佳的OS获益。

2.5 安全性评价

7篇文献[9,12,15,18－21]表明阿来替尼在治疗NSCLC方面的安全性最高，3篇文献[18,20－21]表明洛拉替尼引起严重不良反应的风险最高。

文献[9]表明阿来替尼显示出最高的安全性，其次是克唑替尼，而色瑞替尼和洛拉替尼与≥3级AE相关。文献[12]表示在≥3级AE方面，阿来替尼比洛拉替尼（OR=0.30，95%CI为0.16～0.54）具有显著的结局优势。此外，色瑞替尼（OR=2.81，95%CI为1.84～4.32）和洛拉替尼（OR=2.01，95%CI为1.05～3.86）甚至比化疗具有更强的毒性作用。

文献[15]表明，≥3级AE发生风险的药物排名从高到低为：色瑞替尼（SUCRA=87%），洛拉替尼（SUCRA=79%），布格替尼（SUCRA=61%），恩沙替尼（SUCRA=60%），化疗药物（SUCRA=39%），克唑替尼（SUCRA=24%）和阿来替尼（SUCRA=1%）。文献[19]依据贝叶斯排序表明，在一线治疗的药物中，色瑞替尼预计发生≥3级AE的风险最高（60%），其次为洛拉替尼（18%）。

文献[18]表明洛拉替尼比阿来替尼增加了≥3级AE（OR=4.26，95%CI为1.22～15.53）的发生率。洛拉替尼最常见和最严重的不良反应为高脂血症、水肿和周围神经病变，特别值得注意的AE包括精神状态、情绪、言语和睡眠质量的改变等中枢神经系统效应[18]。高质量文献[20]表明，洛拉替尼的AE发生率在所有处理组中排在第1位的概率最高。低剂量阿来替尼具有最佳的安全性（SUCRA=99.4%，P_{best}=97.9%）。高质量文献[21]表明总体受试者中洛拉替尼≥3级AE的发生率显著高于阿来替尼[风险比（hazard ratio，HR）=1.918，95%CI为1.486～2.475]。使用SUCRA值对≥3级AE的发生率进行排序评估的结果显示，阿来替尼（SUCRA=100%）最安全，而后是克唑替尼（SUCRA=60.7%）、布格替尼（SUCRA=35.4%）和洛拉替尼（SUCRA=3.9%）。

2.6 经济性评价

2篇中国经济学研究[22,25]表明，洛拉替尼若以香港上市价格在内地上市则没有经济学优势。文献[22]比较了洛拉替尼与阿来替尼的经济性，分区生存模型基础分析结果显示，洛拉替尼方案的总成本为18 607 455.74元、效用值为4.05质量调整生命年（quality-adjusted life year，QALY），阿来替尼方案的总成本为908 292.62元、效用值为3.41 QALY，洛拉替尼的ICER为27 654 942.38元/QALY。概率敏感性分析结果显示，以2021年我国1～3倍人均国内生产总值为支付意愿（willingness to pay，WTP）阈值，洛拉替尼具有经济性的概率为0。文献[23]表明，对于中国ALK阳性晚期NSCLC患者而言，与克唑替尼相比，恩沙替尼是一个具有成本-效果优势的选择，是色瑞替尼和布格替尼的主要替代方案；洛拉替尼的ICER为934 101美元/QALY；虽然与恩沙替尼相比，洛拉替尼可延长患者生存期，但由于总成本过高，其成本-效果优势低于恩沙替尼[23]。文献[25]基于马尔科夫模型的基础分析结果显示，相较于克唑替尼组，洛拉替尼组人均成本增加了17 867 588.63元，人均效用增加了1.76 QALY，ICER为10 152 038.99元/QALY；基于分区生存模型的基础分析结果显示，相较于克唑替尼组，洛拉替尼组人均成本增加了18 009 592.54元，人均效用增加了1.74 QALY，ICER为10 350 340.54元/QALY；概率敏感性分析结果显示，以1～3倍2020年中国人均国内生产总值作为WTP阈值时，洛拉替尼具有经济性的概率为0。

美国经济学研究[27]使用洛拉替尼或克唑替尼作为一线治疗，平均成本分别为909 758美元和616 230美元（增量成本为293 528美元），平均获益分别为4.81 QALY和4.09 QALY（增量QALY为0.72）。分析结果表明，对于既往未经治疗的ALK阳性晚期NSCLC患者，在WTP阈值为20万美元/QALY的情况下，洛拉替尼与克唑替尼相比不具有经济性。

欧洲经济学研究表明，洛拉替尼在希腊和瑞典具有经济学优势。希腊经济学研究[24]显示，洛拉替尼比培美曲塞联合铂类化疗有更长的预期寿命和更长的质量调整预期寿命，洛拉替尼的ICER为46 102欧元/QALY。虽然希腊目前没有正式确定的WTP阈值，但洛拉替尼是在54 000欧元/QALY的预定阈值下的一种具有成本效益的治疗选择。瑞典经济学研究[26]显示，洛拉替尼的ICER在42.1万～38.4万瑞典克朗/QALY之间，小于瑞典高级别疾病经济有效治疗的界限值（98.8万瑞典克朗/QALY）。这表明对于ALK阳性NSCLC患者，二线或三线洛拉替尼是相对于化疗更经济、有效的治疗方案。

3 讨论

在有效性方面，相较于其他治疗NSCLC的ALK-TKI，洛拉替尼在总体人群中可获得最佳PFS获益。在亚洲人群中，阿来替尼、恩沙替尼和布格替尼都表现出比洛拉替尼更好的PFS获益；在非亚洲人群中，洛拉替尼治疗的患者PFS获益最大。在ALK阳性晚期NSCLC脑转移患者中，洛拉替尼显示出最佳的PFS获益。洛拉替尼具有最佳ORR获益，且有统计学意义。在OS方面，阿来替尼600 mg是提高OS的首选方案，但不同ALK-TKI之间以及ALK-TKI与化疗之间的差异均无统计学意义。本研究结果显示，洛拉替尼在ALK阳性NSCLC患者的治疗中表现出良好的临床疗效，且疗效超越了传统化疗方案和第一、二代ALK-TKI。尽管目前关于洛拉替尼和阿来替尼600 mg在延长OS方面的差异需要更多更长期的研究来证实，但是现有数据表明洛拉替尼在延长PFS和提高ORR方面具有显著优势，特别是在非亚洲人群和ALK阳性NSCLC的脑转移患者中。因此，在治疗ALK阳性晚期NSCLC伴脑转移的患者时，可优先考虑洛拉替尼。

在安全性方面，洛拉替尼的安全性较差，与≥3级AE的发生显著相关，使用该药后≥3级AE的发生率超过了70%[12]。洛拉替尼的不良反应主要涉及呼吸系统及心血管系统损害，此外，还可能导致约20%的患者出现高脂血症，导致10%的患者出现外周性水肿。洛拉替尼也与21%患者的认知副作用和16%患者的情绪变化有关[20]。但是鉴于第二代ALK-TKI和第三代ALK-TKI洛拉替尼之间缺乏“头对头”的比较，需要对洛拉替尼进行继续研究。

经济学方面，纳入的3篇中国经济学研究表明，以当时洛拉替尼在香港的上市价格349 900元/盒（100 mg×30片），其在内地并不具有经济学优势。但这3篇经济学研究结果并不适用于当前医疗环境。国家医保局2023年发布的医保药品目录收录的洛拉替尼的价格为15 804元/盒（100 mg×30片），每100 mg 526.8元。依据齐冉等[22]的研究，若以3倍2021年中国人均国内生产总值为WTP阈值，洛拉替尼每100 mg的价格为520元，ICER为240 747.60元/QALY，渐显经济性。2023年洛拉替尼纳入国家医保药品目录，显著降低了患者的经济负担。比较国内外经济学研究发现，中国经济学研究主要从中国卫生、医疗体系等研究角度进行评价，仅考虑直接医疗成本；而国外经济学研究从支付者和社会角度出发进行评价，不仅考虑了直接医疗成本，还将后续治疗费用、临终护理费用和患者接受治疗所产生的间接成本纳入并进行了研究。后续研究可考虑将后续治疗费用、临终护理费用和患者接受治疗所产生的间接成本等纳入考量。

综上所述，洛拉替尼治疗NSCLC具有良好的有效性，但其安全性和经济性还有待研究。由于本研究为rHTA，仅作定性分析，部分指标纳入文献较少，且目前有关洛拉替尼的研究也较少，因此结果存在局限性，还需开展洛拉替尼在中国的真实世界大型临床研究和中国医疗背景下的经济学研究，以进一步验证。

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] BRAY F，FERLAY J，SOERJOMATARAM I，et al. Global cancer statistics 2018：GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin，2018，68(6)：394-424.

[3] SODA M，CHOI Y L，ENOMOTO M，et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer[J]. Nature，2007，448(7153)：561-566.

[4] YU H，SUN S，HU X J，et al. Chinese perspectives on clinical efficacy and safety of alectinib in patients with ALK-positive advanced non-small cell lung cancer[J]. Onco Targets Ther，2019，12：6481-6495.

[5] SHAW A T，YEAP B Y，MINO-KENUDSON M，et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK[J]. J Clin Oncol，2009，27(26)：4247-4253.

[6] TOYOKAWA G，SETO T，TAKENOYAMA M，et al. Insights into brain metastasis in patients with ALK+ lung cancer：is the brain truly a sanctuary?[J]. Cancer Metastasis Rev，2015，34(4)：797-805.

[7] YODA S，LIN J J，LAWRENCE M S，et al. Sequential ALK inhibitors can select for lorlatinib-resistant compound ALK mutations in ALK-positive lung cancer[J]. Cancer Discov，2018，8(6)：714-729.

[8] SHAW A T，BAUER T M，MARINIS F D，et al. First-line lorlatinib or crizotinib in advanced ALK-positive lung cancer[J]. N Engl J Med，2020，383(21)：2018-2029.

[9] 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.

[10] 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.

[11] 王青, 赵璐, 吴尚, 等. 劳拉替尼治疗非小细胞肺癌临床疗效的Meta分析及其安全性评价[J]. 中国医院用药评价与分析, 2023, 23(2): 212-218.
WANG Q, ZHAO L, WU S, et al. Meta-analysis and safety evaluation on clinical efficacy of lorlatinib in the treatment of non-small cell lung cancer[J]. Eval Anal Drug Use Hosp China, 2023, 23(2): 212-218.

[12] 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.

[13] WANG L D, SHENG Z X, ZHANG J Y, 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.

[14] TAO J H, ZHENG C J, ZHANG C F, 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.

[15] 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.

[16] ZHAO B H, HAN Y, WANG Y D, 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.

[17] 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.

[18] 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.

[19] 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.

[20] 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.

[21] 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.

[22] 齐冉, 刘旭婷, 高胜男, 等. 劳拉替尼与阿来替尼一线治疗间变性淋巴瘤激酶阳性非小细胞肺癌的药物经济学评价[J]. 中国药业, 2023, 32(5): 115-119.
QI R, LIU X T, GAO S N, et al. Pharmacoeconomic evaluation of lorlatinib and alectinib in the first-line treatment of anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer[J]. China Pharm, 2023, 32(5): 115-119.

[23] 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.

[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] 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 P Y, MA A X. Pharmacoeconomic evaluation of loratinib in the first-line treatment of anaplastic lymphoma kinase-positive advanced non-small cell lung cancer[J]. China Pharm, 2022, 33(9): 1102-1108.

[26] NILSSON F O L, ASANIN S T, MASTERS E T, 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.

[27] LI S N, LI J H, PENG L B, 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.

（收稿日期：2024-01-05　修回日期：2024-05-27）
（编辑：刘明伟）