

• 临床研究 •

间变性淋巴瘤激酶抑制剂的遴选量化评估

李 萍 庄 捷 孙 红 冯彩萍 魏晓霞 蔡加琴

【摘要】 目的 通过对克唑替尼、塞瑞替尼、阿来替尼、布格替尼、恩沙替尼和洛拉替尼进行量化评估，为医疗机构遴选间变性淋巴瘤激酶抑制剂（ALK-TKIs）提供依据。**方法** 应用《中国医疗机构药品评价与遴选快速指南》的评价维度、评价细则及评价方法，对克唑替尼、塞瑞替尼、阿来替尼、布格替尼、恩沙替尼和洛拉替尼进行药品评价。**结果** 克唑替尼、塞瑞替尼、阿来替尼、布格替尼、恩沙替尼和洛拉替尼的遴选量化评估总分分别为 79.12、80.50、79.99、82.00、70.14、79.31 分。**结论** 根据评分结果，医疗机构在引入 ALK-TKIs 时，建议遴选的顺序依次为布格替尼、塞瑞替尼、阿来替尼、洛拉替尼、克唑替尼、恩沙替尼。

【关键词】 克唑替尼；塞瑞替尼；阿来替尼；布格替尼；恩沙替尼；洛拉替尼；药品遴选

【中图分类号】 R979.1 **【文献标识码】** B **【文章编号】** 1002-2600(2025)01-0001-05

Selection and quantitative evaluation of anaplastic lymphoma kinase inhibitors

LI Ping, ZHUANG Jie, SUN Hong, FENG Caiping, WEI Xiaoxia, CAI Jiaqin

Department of Pharmacy, Fuzhou University Affiliated Provincial Hospital, Fuzhou, Fujian 350001, China

【Abstract】 Objective To perform quantitative evaluation for crizotinib, ceritinib, alectinib, brigatinib, ensartinib and lorlatinib, so as to provide a basis for selecting anaplastic lymphoma kinase inhibitors (ALK-TKIs) for medical institutions. **Methods** The drug evaluation of crizotinib, ceritinib, alectinib, brigatinib, ensartinib and lorlatinib was carried out by using the evaluation dimensions, evaluation rules and evaluation methods of the "Quick Guidelines for Drug Evaluation and Selection in Chinese Medical Institutions". **Results** The overall score of crizotinib, ceritinib, alectinib, brigatinib, ensartinib and lorlatinib was 79.12, 80.50, 79.99, 82.00, 70.14, 79.31. **Conclusion** According to the score results, when introducing ALK-TKIs in medical institutions, the recommended selection order is brigatinib, ceritinib, alectinib, lorlatinib, crizotinib, and ensartinib.

【Key words】 crizotinib; ceritinib; alectinib; brigatinib; ensartinib; lorlatinib; drug selection

肺癌是常见的恶性肿瘤之一，非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer, NSCLC）占所有肺癌病例的 85% 以上，间变性淋巴瘤激酶融合是 NSCLC 常见的致癌驱动因子，有“钻石突变”之称^[1]。间变性淋巴瘤激酶抑制剂（anaplastic lymphoma kinase, ALK-TKIs）是治疗 ALK 阳性 NSCLC 的靶向药物，包括克唑替尼、塞瑞替尼、阿来替尼、布格替尼、恩沙替尼和洛拉替尼。这些药物具有不同的分子结构，因此其药动学/药效学参数、临床疗效及安全性均存在差异。如何科学地评价与遴选 ALK-TKIs，为患者提供更为合适的 ALK-TKIs 是药事管理需解决的问题。本研究将应用《中国医疗机构药品评价与遴选快速指南（第二版）》评价 ALK-TKIs^[2]，希望能为医疗机构遴选

ALK-TKIs 提供参考。

1 资料与方法

由 2 名药师和 3 名副主任药师组成小组，通过查阅药品说明书、临床指南及中国知网、维普、PubMed 等数据库相关权威文献，对克唑替尼、塞瑞替尼、阿来替尼、布格替尼、恩沙替尼和洛拉替尼 6 种评价药品进行量化评分。在评价体系分数权重不变的情况下，本研究对有效性体系中临床疗效项制订了更具体的评价细则，当与标准治疗药物对照优效于对照药时得 10 分，非劣效于对照药得 5 分。根据评分用于新品种引进时，有 3 种推荐建议：70 分以上建议为强推荐；60~70 分根据临床是否有替代治疗药物，建议为弱推荐或不推荐；60 分以下建议为不推荐。用于药品调出时，有 3 种推

作者单位：福州大学附属省立医院药学部，福州 350001

DOI: 10.20148/j.fmj.2025.01.001

荐建议：60 分以下，建议为调出；60~70 分，根据临床是否有替代治疗药物，建议为暂时保留或调出；70 分以上，建议为保留^[2]。

2 结果

2.1 药学特性评价

2.1.1 药理作用

ALK-TKIs 通过抑制 ALK 自身以及 ALK 介

导的下游信号蛋白的磷酸化，继而抑制癌细胞的增殖，延长患者生存期^[3]。6 种药品都是 ALK-TKIs，临床疗效确切，作用机制明确，评分为 5 分。

2.1.2 体内过程

6 种药品给药途径均为口服，体内过程明确，药动学参数完整，详见表 1^[4-8]，评分为 5 分。

表 1 6 种药品药动学参数

药品名称	达峰时间/h	表观分布容积/L	代谢酶	半衰期/h	清除率 (L·h ⁻¹)	主要排泄途径
克唑替尼	4~6	1 772	CYP3A	42.0	100.0	粪便
塞瑞替尼	4~6	4 230	CYP3A	41.0	33.2	粪便
阿来替尼	4~6	475	CYP3A4	33.0	81.9	粪便
布格替尼	1~4	307	CYP2C8、CYP3A4	25.0	8.9	粪便
恩沙替尼	3	1 700	CYP3A4	28.8	41.8	粪便
洛拉替尼	0.5~4	305	CYP3A4、UGT1A4	24.0	11.0	尿液、粪便

2.1.3 药剂学和使用方法

依据药品说明书，6 种药品均为口服制剂，主要成分结构明确，除恩沙替尼外，其他药品均有列出辅料成分。规格和包装适宜临床使用，给药方便，除布格替尼需剂量递增外，其他药品剂量固定。给药频次方面，除克唑替尼、阿来替尼为 bid，其他药品均为 qd。综上，克唑替尼、阿来替尼和布格替尼评分为 11.5 分，恩沙替尼评分为 11.0 分，塞瑞替尼和洛拉替尼评分为 12.0 分。

2.1.4 贮藏条件

6 种药品均可在常温下储藏，其中阿来替尼和恩沙替尼要求遮光。因此，克唑替尼、塞瑞替尼、布格替尼、洛拉替尼评分为 4 分，阿来替尼和恩沙替尼评分为 3 分。

2.1.5 药品有效期

克唑替尼、阿来替尼、布格替尼、洛拉替尼为 36 个月，评分为 1.5 分；塞瑞替尼、恩沙替尼为 24 个月，评分为 1.0 分。

综上，克唑替尼、塞瑞替尼、阿来替尼、布格替尼、恩沙替尼、洛拉替尼的药学特性评分分别为 27.0、27.0、26.0、27.0、25.0 和 27.5 分。

2.2 有效性评价

2.2.1 适应证

依据药品说明书，6 种均被批准用于 ALK 阳性局部晚期或转移性 NSCLC 患者的治疗。相关权威指南优先推荐阿来替尼、布格替尼和洛拉替尼作为 ALK 融合 NSCLC 的一线治疗^[9-10]。因此，阿来替尼、布格替尼和洛拉替尼评分为 5 分，克唑替

尼、恩沙替尼和塞瑞替尼评分为 3 分。

2.2.2 指南推荐

《CSCO 非小细胞肺癌指南》（2024 版）推荐阿来替尼、布格替尼、洛拉替尼、恩沙替尼、塞瑞替尼和克唑替尼用于Ⅳ期 ALK 融合 NSCLC 的一线治疗（Ⅰ级，A 类证据）^[10]；《NCCN 非小细胞肺癌临床实践指南》（2024 版）推荐阿来替尼、布格替尼、洛拉替尼、塞瑞替尼和克唑替尼治疗 ALK 阳性 NSCLC 的患者（Ⅰ级，A 类证据）^[9]。综合指南推荐，阿来替尼、布格替尼和洛拉替尼、克唑替尼、塞瑞替尼的评分为 12 分，恩沙替尼的评分为 11 分。

2.2.3 临床疗效

由各项临床试验可知，6 种药品在 ALK 阳性 NSCLC 治疗中与标准治疗药物对照，显著改善患者的无进展生存期（PFS）和客观缓解率（ORR）（表 2）^[11-16]。目前暂无头对头试验可以比较这 6 个药之间的有效性。系统评价和网络 meta 分析结果显示，与克唑替尼相比，二代 ALK-TKIs（塞瑞替尼、阿来替尼、布格替尼和恩沙替尼）显著改善晚期一线患者的总生存期（OS）和任何脑部病变患者的颅内反应转移瘤，三代 ALK-TKI 洛拉替尼对脑部病变患者具有更好的疗效。后线治疗中，二、三代 ALK-TKIs 可用于克唑替尼一线治疗失败的患者，洛拉替尼可用于一、二代 ALK-TKIs 治疗失败的患者^[17]。综上，洛拉替尼的评分为 10 分，塞瑞替尼、阿来替尼、布格替尼和恩沙替尼的评分为 9 分，克唑替尼的评分为 8 分。

表 2 6 种药品用于 ALK 阳性非小细胞肺癌的相关研究

临床研究	试验组	对照组	mPFS/月 (试验组/对照组)	ORR (%) (试验组/对照组)
NCT01154140	克唑替尼 250 mg, bid	培美曲塞 500 mg/m ² + 顺铂 75 mg/m ² 或卡铂 (AUC 为 5 或 6 mg · min/mL)	10.9/7.0	74/45
NCT01828099	塞瑞替尼 750 mg, qd	培美曲塞 500 mg/m ² + 顺铂 75 mg/m ² 或卡铂 (AUC 为 5 或 6 mg · min/mL)	16.6/8.1	73/27
NCT02075840	阿来替尼 600 mg, bid	克唑替尼 250 mg, bid	34.8/10.9	81.2/76.8
NCT02737501	布格替尼 180 mg, qd	克唑替尼 250 mg, bid	24.0/11.1	74/62
NCT02767804	恩沙替尼 225 mg, qd	克唑替尼 250 mg, bid	25.8/12.7	74.13/66.67
NCT03052608	洛拉替尼 100 mg, qd	克唑替尼 250 mg, bid	36.7/29.3	76/58

注: mPFS, 中位无进展生存期; ORR, 客观缓解率; AUC: 血药浓度曲线下面积。

综上, 克唑替尼、塞瑞替尼、阿来替尼、布格替尼、恩沙替尼、洛拉替尼的有效性评分分别为 23、24、26、26、23、27 分。

2.3 安全性评价

2.3.1 不良反应

恶心、呕吐、腹泻、贫血、肝功能不全、中性粒细胞减少、肺炎等不良反应是这 6 种评价药品常见的不良反应, 这些不良反应大多数为轻、中度不良反应, 由药品说明书可知发生率在 1%~<10%, 6 种药物中度不良反应的评分为 2 分。6 种药物均有发生重度不良反应的可能, 使用不同 ALK-TKIs 的患者发生这些不良事件的可能性存在差异, 中性粒细胞减少症主要发生于克唑替尼, 肝功能不全主要发生于塞瑞替尼, 间质性肺炎更可能发生在阿来替尼和布格替尼, 恩沙替尼主要是全身性皮疹, 而高胆固醇血症和高三酰甘油血症是洛拉替尼常见的重度不良反应^[18]。由药品说明书可知 6 种药物重度不良反应发生率在 1%~<10%, 6 种药物重度不良反应的得分均为 2 分。

2.3.2 特殊人群

由药品说明书可知 6 种药品老年患者均可用, 得分为 1 分; 暂无儿童、孕妇、哺乳期妇女使用的研究, 因此在儿童、孕妇、哺乳期妇女患者的安全性目前不明确, 评分均为 0 分。在肝功能异常方面: 克唑替尼、塞瑞替尼、阿来替尼和布格替尼在重度肝功能不全患者中可通过剂量调整继续给药, 评分 3 分; 轻度肝功能不全时恩沙替尼和洛拉替尼可用, 评分为 1 分。在肾功能异常方面: 恩沙替尼在轻度肾功能不全时不需要调整剂量, 评分 1 分; 其他 5 种药品重度肾功能不全时仍可调整剂量后使用^[19-24], 评分 3 分。

2.3.3 药物相互作用所致不良反应

6 种药品均主要通过肝脏 CYP3A 酶代谢, 当

与该酶的强诱导剂或抑制剂如苯妥英钠或伊曲康唑等合用时, 除了阿来替尼影响不大、无需调整剂量, 其他 5 种药品均需调整剂量^[4,25-28]。因此, 阿来替尼评分为 3 分, 其他药品评分为 2 分。

2.3.4 其他

6 种药品均可能因不良反应而需调整剂量或停药, 动物实验结果显示, 这 6 种药品有胚胎毒性, 目前尚未进行致癌性试验, 无特别用药警示, 评分均为 1 分。

综上, 克唑替尼、塞瑞替尼、阿来替尼、布格替尼、恩沙替尼、洛拉替尼的安全性评分分别为 14、14、15、14、10 和 12 分。

2.4 经济性

本次研究药品价格来源于福建省医疗保障局药品和医用耗材招采管理系统, 系统中挂网销售的 ALK-TKIs 有克唑替尼 (辉瑞公司)、塞瑞替尼 (诺华公司)、阿来替尼 (罗氏公司)、布格替尼 (武田公司)、恩沙替尼 (贝达药业) 和洛拉替尼 (辉瑞公司), 药品日均治疗费用见表 3。6 个药品均为原研药, 同通用名药品评分均为 3 分。其中塞瑞替尼的日均治疗费用最低, 6 个药品主要适应证可替代药品评分为: 塞瑞替尼 7.00 分, 布格替尼 6.70 分, 克唑替尼 6.62 分, 恩沙替尼 5.14 分, 阿来替尼 4.49 分, 洛拉替尼 4.31 分。综上, 6 个药品的经济性评分为: 克唑替尼 9.62 分, 塞瑞替尼 10.00 分, 阿来替尼 7.49 分, 布格替尼 9.70 分, 恩沙替尼 8.14 分, 洛拉替尼 7.31 分。

2.5 其他属性

(1) 国家医保: 6 个药品均为国家谈判药品, 属于国家医保乙类, 其中克唑替尼限 ALK 阳性局部晚期或转移性 NSCLC 或 c-ros 原癌基因 1 (c-ros oncogene 1, ROS1) 阳性 NSCLC, 塞瑞替尼、阿来替尼、布格替尼、恩沙替尼和洛拉替尼限 ALK

阳性局部晚期或转移性 NSCLC, 6 种药品评分均为 1.5 分。(2) 基本药物: 6 个药品均不在国家基本药物目录, 评分均为 1 分。(3) 国家集中采购药品/原研/参比/一致性评价、6 个药品均为原研药品, 不属于国家集中采购药品, 评分均为 1 分。(4) 生产企业情况: 2024 年《制药经理人》发布的全球制药企业前 50 名中, 克唑替尼、洛拉替尼生产企业辉瑞, 塞瑞替尼生产企业诺华均排在前 10 名, 评

分为 1.0 分; 布格替尼生产企业武田第 13 名, 评分为 0.8 分; 恩沙替尼生产企业贝达药业暂无排名, 评分 0 分。(5) 全球使用情况: 克唑替尼、塞瑞替尼、阿来替尼、布格替尼、洛拉替尼均已在美国、欧洲、日本上市, 评分为 1.0 分; 恩沙替尼在国内外均有销售, 评分为 0.5 分。综上, 克唑替尼、塞瑞替尼、阿来替尼和洛拉替尼的其他属性评分均为 5.5 分, 布格替尼 5.3 分, 恩沙替尼 4.0 分。

表 3 6 种药品的日均治疗费用表

药品名称	规格	生产厂家	价格 (元/盒)	用法用量	日治疗费用 (元)
克唑替尼	0.25 g×60 粒	辉瑞公司	10 296.00	250 mg, bid	343.20
塞瑞替尼	0.15 g×150 粒	诺华公司	16 230.00	450 mg, qd	324.60
阿来替尼	150 mg×224 粒	罗氏公司	14 165.76	600 mg, bid	505.92
布格替尼	180 mg×28 粒	武田公司	9 492.00	180 mg, qd	339.00
恩沙替尼	25 mg×7 粒	贝达药业	343.91	225 mg, qd	442.17
洛拉替尼	100 mg×30 粒	辉瑞公司	15 804.00	100 mg, qd	526.80

2.6 结论

克唑替尼、塞瑞替尼、阿来替尼、布格替尼、恩沙替尼、洛拉替尼的评价总分分别为 79.12、80.50、79.99、82.00、70.14、79.31 分。6 个药品的评估总分均>70 分, 在引入这 6 种药品时, 意见均为强推荐, 建议医疗机构药品遴选的顺序依次为布格替尼、塞瑞替尼、阿来替尼、洛拉替尼、克唑替尼、恩沙替尼, 在药品调出时可根据本机构情况酌情调出。

3 讨论

手术切除、化学疗法和放射疗法仍是 NSCLC 传统的治疗方式, 但化学疗法和放射疗法由于缺乏特异性, 取得一定疗效的同时也给患者带来骨髓抑制、胃肠道反应和局部炎症等不良反应。随着分子生物学技术的发展, 靶向治疗逐渐成为重要的治疗手段^[29]。与传统治疗相比, 靶向治疗显著提升突变阳性 NSCLC 的 ORR 和 PFS。评价结果显示 6 个药品药理作用明确, 药动学数据基本完整, 安全性可接受, 均有一定的临床价值。目前暂无其他研究对这 6 个药品进行系统化的评价。一项经济学评价结果显示, 在中国治疗国情下, ALK-TKIs 较化疗、二/三代 ALK-TKIs 较克唑替尼不具有卫生经济性^[30]。下一步我们可以将传统化疗与靶向治疗做一个综合性的药品评价, 不断优化各指标涵盖的范围和权重, 增强评价结果的实用性和可操作性。

本研究的不足和局限性: (1) 药品的有效性和安全性不能根据有限的研究和指南进行评估, 还应

该结合大量的临床数据予以评估; (2) 指南/专家共识、药品价格、医保情况和基本药物目录、生产企业排名等, 这些评分体系并不是一成不变的, 随着其更新, 评估结果也会发生变化; (3) 由于一些评价细则不够明确, 评分因评价人主观意识的不同而存在一定的差异。

参考文献

- [1] Duma N, Santana-Davila R, Molina J R. Non-small cell lung cancer: epidemiology, screening, diagnosis, and treatment [J]. Mayo Clin Proc, 2019, 94 (8): 1623-1640.
- [2] 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.
- [3] 徐子钧, 胡继繁, 刘子玲. ALK 阳性非小细胞肺癌靶向治疗耐药机制及治疗管理的研究进展 [J]. 中国肿瘤临床, 2022, 49 (5): 254-258.
- [4] Zhao D, Chen J, Chu M, et al. Pharmacokinetic-based drug-drug interactions with anaplastic lymphoma kinase inhibitors: a review [J]. Drug Des Devel Ther, 2020, 14: 1663-1681.
- [5] Gupta N, Wang X, Offman E, et al. Population pharmacokinetics of brigatinib in healthy volunteers and patients with cancer [J]. Clin Pharmacokinet, 2021, 60 (2): 235-247.
- [6] Horn L, Infante J R, Reckamp K L, et al. Ensartinib (X-396) in ALK-positive non-small cell lung cancer: results from a first-in-human phase I/II, multicenter study [J]. Clin Cancer Res, 2018, 24 (12): 2771-2779.
- [7] Ma Y, Pan H, Liu Y, et al. Ensartinib in advanced ALK-positive non-small cell lung cancer: a multicenter, open-label, two-staged, phase 1 trial [J]. J Thorac Dis, 2022, 14 (12): 4751-4762.
- [8] Chen J, O'Gorman M T, James L P, et al. Pharmacokinetics of

- lorlatinib after single and multiple dosing in patients with anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small cell lung cancer: results from a global phase I/II Study [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2021, 60 (10): 1313-1324.
- [9] Riely G J, Wood D E, Ettinger D S, et al. Non-small cell lung cancer, version 4. 2024, NCCN clinical practice guidelines in oncology [J]. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 2024, 22 (4): 249-274.
- [10] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. CSCO 非小细胞肺癌诊疗指南 2024 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2024: 95-99.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] 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.
- [14] Camidge D R, Kim H R, Ahn M J, et al. Brigatinib versus crizotinib in ALK inhibitor-naïve advanced ALK-positive NSCLC: Final results of phase 3 ALTA-1L trial [J]. *J Thorac Oncol*, 2021, 16 (12): 2091-2108.
- [15] Horn L, Wang Z, 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): 1617-1625.
- [16] Solomon B J, Bauer T M, Mok T S K, 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.
- [17] 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.
- [18] Tao Y, 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.
- [19] Gupta N, Hanley M J, Kerstein D, et al. Effect of severe renal impairment on the pharmacokinetics of brigatinib [J]. *Invest New Drugs*, 2021, 39 (5): 1306-1314.
- [20] Hanley M J, Kerstein D, Tugnait M, et al. Brigatinib pharmacokinetics in patients with chronic hepatic impairment [J]. *Invest New Drugs*, 2023, 41 (3): 402-410.
- [21] Morcos P N, Cleary Y, Sturm-Pellanda C, et al. Effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics of alectinib [J]. *J Clin Pharmacol*, 2018, 58 (12): 1618-1628.
- [22] Lin S, Gong J, Canas G C, et al. A phase I study to evaluate the pharmacokinetics and safety of lorlatinib in adults with mild, moderate, and severe renal impairment [J]. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 2022, 47 (2): 235-245.
- [23] Team R. Lorlatinib (Lorbrena) [J]. *Can J Health Technol*, 2022, 2 (4): 1-21.
- [24] Zhao D, Chen J, Long X, et al. Dose adjustment for tyrosine kinase inhibitors in nonsmall cell lung cancer patients with hepatic or renal function impairment (Review) [J]. *Oncol Rep*, 2021, 45 (2): 413-426.
- [25] Tugnait M, Gupta N, Hanley M J, et al. Effects of strong CYP2C8 or CYP3A inhibition and CYP3A induction on the pharmacokinetics of brigatinib, an oral anaplastic lymphoma kinase inhibitor, in healthy volunteers [J]. *Clin Pharmacol Drug Dev*, 2020, 9 (2): 214-223.
- [26] Patel M, Chen J, McGrory S, et al. The effect of itraconazole on the pharmacokinetics of lorlatinib: results of a phase I, open-label, crossover study in healthy participants [J]. *Invest New Drugs*, 2020, 38 (1): 131-139.
- [27] Chen J, Xu H, Pawlak S, et al. The effect of rifampin on the pharmacokinetics and safety of lorlatinib: results of a phase one, open-label, crossover study in healthy participants [J]. *Adv Ther*, 2020, 37 (2): 745-758.
- [28] Morcos P N, Cleary Y, Guerini E, et al. Clinical drug-drug interactions through cytochrome P450 3A (CYP3A) for the selective ALK inhibitor alectinib [J]. *Clin Pharmacol Drug Dev*, 2017, 6 (3): 280-291.
- [29] 申越, 王睿, 高婧, 等. 非小细胞肺癌小分子的靶向治疗研究进展 [J]. *世界肿瘤研究*, 2022, 12 (2): 90-98.
- [30] 许佳艺, 代展菁, 卢钰琼, 等. ALK-TKIs 治疗 ALK 阳性非小细胞肺癌药物经济学的系统评价 [J]. *中国循证医学杂志*, 2022, 22 (12): 1428-1435.