洛拉替尼一线治疗间变性淋巴瘤激酶突变阳性非小细胞肺癌患者的快速卫生技术评估

闫雨婷#，孙洁雨#，李　茜*
（南京医科大学附属第一医院药学部，江苏南京 210029）

摘要：目的 应用快速卫生技术评估（rapid health technology assessment，rHTA）对洛拉替尼一线治疗间变性淋巴瘤激酶（anaplastic lymphoma kinase，*ALK*）突变阳性非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer，NSCLC）患者的安全性、有效性及经济性进行评估，为临床决策者提供药品遴选循证依据。**方法** 检索国内外数据库及全球各大 HTA 官方网站，纳入洛拉替尼一线治疗 *ALK* 突变阳性 NSCLC 患者相关文献，并进行综合性分析。**结果** 共纳入 9 篇系统评价 /meta 分析、4 篇经济学研究。有效性结果显示，洛拉替尼客观缓解率和无进展生存期显著优于其他 ALK- 酪氨酸激酶抑制剂和化学药物，但总生存率无显著差异；安全性结果显示，洛拉替尼≥ 3 级不良反应事件发生率仅低于塞瑞替尼，但均可控；经济性结果未显示出显著成本 - 效果优势。**结论** 洛拉替尼一线治疗 *ALK* 突变阳性 NSCLC 患者具有有效性、安全性优势，但其经济性优势需进一步研究，未来有必要开展更直观的比较，并进行多亚组的安全性、有效性及经济性研究。

关键词：洛拉替尼；非小细胞肺癌；快速卫生技术评估
中图分类号：R734.2　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188（2024）03-0317-07
DOI：10.13683/j.wph.2024.03.013

Rapid health technology assessment of lorlatinib in the first-line treatment of anaplastic lymphoma kinase mutation-positive non-small cell lung cancer

YAN Yuting#, SUN Jieyu#, LI Qian*
（*Department of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China*）

Abstract: ***Objective*** To evaluate the safety, efficacy and economy of lorlatinib as the first-line treatment in patients with anaplastic lymphoma kinase（*ALK*）-positive non-small cell lung cancer（NSCLC） by rapid health technology assessment（rHTA）, and to provide evidence for clinical decision makers. ***Methods*** Domestic and foreign databases and other major official HTA websites were used, and the related literatures about lorlatinib as first-line treatment for *ALK* mutation-positive NSCLC patients were included and comprehensively analyzed. ***Results*** A total of 9 systematic/meta-analyses and 4 economic studies were included. Efficacy results showed that objective response rate and progression-free survival of lorlatinib were significantly better than other ALK-tyrosine kinase inhibitors and chemicals, but overall survival was not significantly different. Safety results showed that the incidence of adverse events of lorlatinib≥3 was only lower than ceritinib, but controllable. Economic results did not show a significant cost-effectiveness advantage. ***Conclusion*** Lorlatinib has efficacy and safety advantages in the first-line treatment of *ALK* mutation-positive NSCLC patients, but its economic advantages need to be further studied. More safety, effectiveness and economic studies focusing on intuitive comparison and multi-subgroup are necessary.

Key words: lorlatinib; non-small cell lung cancer; rapid health technology assessment

收稿日期：2023-08-04
作者简介：闫雨婷，主管药师，研究方向：抗肿瘤药物合理应用。
孙洁雨，主管药师，研究方向：循证药学。
通信作者：李茜，主管药师，研究方向：医院药学。

肺癌在全球死亡率位居所有恶性肿瘤之首，发病率仅次于乳腺癌，但在我国的死亡率和发病率均位居首位[1—2]。在初诊时，35% ～ 39% 的非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer，NSCLC）患者已为晚期，5 年总生存率仅为 7%。间变性淋巴瘤激酶（anaplastic lymphoma kinase，*ALK*）突变阳性 NSCLC 于 2007 年被首次发现，约占全部亚型的 4% ～ 5%[3]。第一、二代 ALK- 酪氨酸激酶抑制剂（tyrosine kinase inhibitor，TKI）克唑替尼、阿来替尼等被成功研发，可显著提高晚期 *ALK* 阳性 NSCLC 患者生存率，降低传统小分子细胞毒性药物的不良反应，但长期使用存在耐药问题[4]。

洛拉替尼是全球首个具有大环结构的第 3 代 ALK-TKI 药物，可有效穿透血脑屏障，抑制颅内病灶，减少 *ALK* 突变阳性 NSCLC 患者的耐药问题[5]。洛拉替尼于 2018 年 9 月经日本药品和医疗器械管理局批准首次上市，用于治疗既往接受 ALK-TKI 耐药的 *ALK* 突变阳性晚期和（或）复发的 NSCLC 患者，随后在美国、欧盟等相继获批。2022 年 4 月 29 日，中国国家药品监督管理局正式批准洛拉替尼上市，单药用于 *ALK* 突变阳性的局部晚期或转移性 NSCLC 患者的治疗，并于 2023 年 1 月 13 日作为协议期内谈判药品被纳入《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》。

快速卫生技术评估（rapid health technology assessment，rHTA）基于循证医学证据对卫生新技术的有效性、安全性及经济性进行系统性评价，为卫生政策决策者提供判断依据，近年来逐渐被用于医疗机构新药遴选[6]。洛拉替尼在国内上市时间较短，缺乏临床应用经验且价格较高，目前可影响卫生政策决策的判断依据较少。现拟对洛拉替尼行 rHTA，通过纳入现有系统评价 /meta 分析、药品经济学研究以及 HTA 报告，对洛拉替尼一线治疗 *ALK* 突变阳性的 NSCLC 患者的有效性、安全性及经济性进行全面评估，为医疗机构药品遴选和临床合理用药提供依据。

1 资料与方法

1.1 文献纳入和排除标准

纳入标准如下：①研究对象：基因检测为 *ALK* 突变阳性的 NSCLC 患者。②干预措施：试验组行洛拉替尼单药或联合化疗等其他方案一线治疗，给药方式、剂量及疗程不限。对照组行 1、2 代 ALK-TKI 药物、化学治疗、其它靶向治疗或联合用药治疗。③结局指标：有效性指标为总生存期（overall survival，OS）、无进展生存期（progression-free survival，PFS）、客观缓解率（objective response rate，ORR）及死亡率等；安全性指标为≥ 3 级不良反应事件（adverse event，AE）、治疗相关死亡事件及不良反应停药率等；经济性指标为质量调整生命年（quality-adjusted life year，QALY）和增量成本 - 效果比（incremental cost-effectiveness ratio，ICER）。④研究类型：国内外数据库公开发表的系统评价 /meta 分析、药品经济学研究及 HTA 报告。

排除标准如下：①洛拉替尼为二线及后线治疗的患者。②会议摘要、病例报告及临床研究等研究类型不符的文献。③重复发表及不可获取全文的文献。④非中、英文文献。

1.2 检索策略

计算机检索中国知网、万方、维普、PubMed、Embase 及 Cochrane Library 等相关网站。以洛拉替尼、劳拉替尼、系统评价、meta 分析、经济、成本、费用为中文检索词；以“lorlatinib”“systematic“review”“meta-analysis”“cost”“economic”为英文检索词。同时以“lorlatinib”为检索词在 HTA 国际联盟、国际 HTA 机构网络、德国卫生保健质量和疗效研究院、英国国家医疗卫生服务体系以及加拿大药物和卫生技术局等官方网站进行 HTA 报告检索。检索时限为建库起至 2023 年 6 月 30 日，语言限定为中文和英文。

1.3 文献筛选与数据提取

由 2 名研究者独立进行文献检索，通过阅读文献标题和摘要进行初筛，确定拟纳入的文献。经 2

名研究者讨论后，对拟纳入的文献进行 2 次复筛，排除重复发表、会议摘要等文献，优先选择发表年份近、样本量大的研究。采用预先设计好的表格对确定纳入的文献进行数据提取，具体提取内容包括研究名称、研究时间、研究地区、研究对象、样本量、试验 / 对照措施、研究结果、经济性学研究模型及研究视角等。过程中如 2 名研究者存在异议，可与第 3 名研究者共同商榷决定。

1.4 质量评价

由 2 名研究者独立对纳入的文献、HTA 报告进行质量评价。系统评价 /meta 分析采用 AMSTAR 2 量表进行质量评估，该系统共包含 16 个条目，其中 7 个条目为关键条目，0 或 1 个非关键条目不符合为高质量，1 个以上非关键条目不符合为中等质量，1 个关键条目不符合为低质量，1 个以上关键条目不符合为极低质量 [7]；药物经济学研究采用卫生经济学评价报告标准共识（Health Economic Evaluation Reporting Standards，CHEERS）量表评价其质量，该系统共包含 24 个条目，完全符合该条目记 1 分，部分符合该条目记 0.5 分，不符合该条目记 0 分，总计 24 分 [8]。

1.5 证据分析

采用描述性评价对纳入的系统评价 /meta 分析、经济学研究及 HTA 报告进行评估，对研究对象、干预措施及研究结果等内容进行分析总结。

2 结果

2.1 文献检索结果

各数据库初步检索得到文献 73 篇，排除重复文献后获得 55 篇，阅读题目和摘要后获得初筛文献 46 篇。排除适应证不符和治疗线数不符文献后，获得复筛文献 23 篇，排除洛拉替尼组数据难获取、试验组或对照组不符、非中英文文献以及未获得全文文献后，最终纳入快速评估的文献 13 篇，其中系统评价 /meta 分析 9 篇、经济学研究 4 篇、HTA 报告 0 篇。文献纳入及排除流程见图 1。

2.2 纳入文献质量评价

纳入的 9 篇系统评价 /meta 分析基本特征及评价见表 1，AMSTAR 2 量表评估关键条目均符合，故

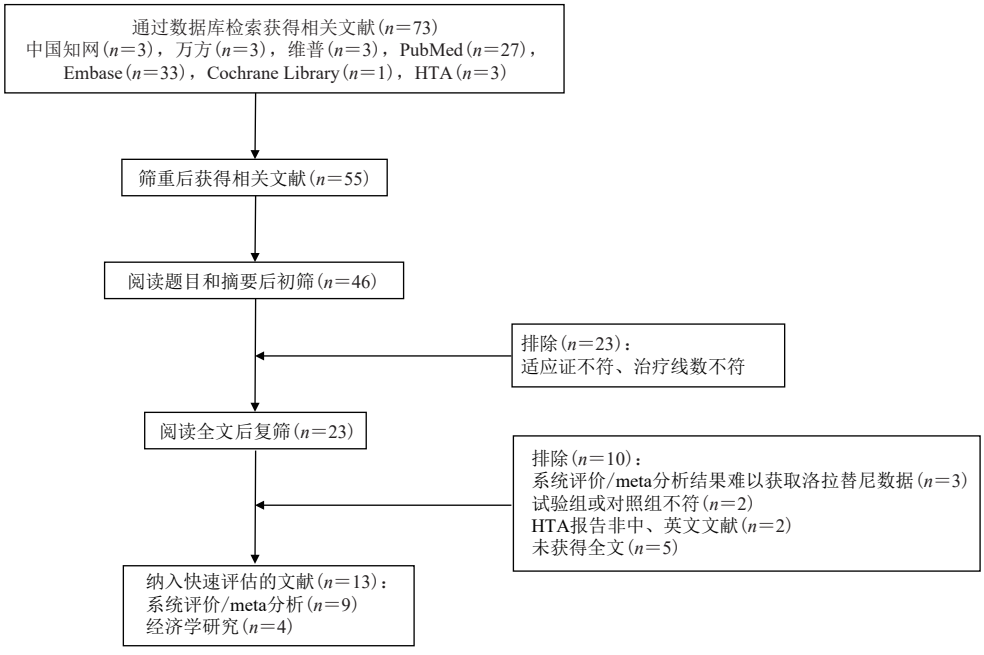


图 1 文献纳入及排除流程

Figure 1 Flow chart for inclusion and exclusion of document

质量均较高；纳入的4篇经济学研究基本特征及评价见表2，CHEERS量表评分均超过20分，故质量均较高。

2.3 有效性评价

纳入的9篇系统评价/meta分析中，共5项研究对ORR进行评估。王青等[9]研究表明，在*ALK*或C-Ros肉瘤致癌因子-受体酪氨酸激酶（recombinant C-Ros oncogene 1-receptor tyrosine kinase，*ROS1*）突变阳性NSCLC患者中，洛拉替尼ORR显著高于第2代ALK-TKI及非ALK-TKI药物［比值比（odds ratio，OR）＝2.31，95%置信区间（confidence interval，CI）：1.62～3.28，$P<0.000\ 01$］，差异有统计学意义。Peng等[10]研究表明，与克唑替尼相比，接受洛拉替尼治疗的*ALK*突变阳性NSCLC患者ORR获益更明显（OR＝0.43，95%CI：0.32～0.83），差异有统计学意义。Tao等[12]研究显示，在*ALK*突变阳性NSCLC患者治疗中，5种ALK-TKI药物（阿来替尼、布加替尼、塞瑞替尼、克唑替尼及洛拉替尼）两两比较，洛拉替尼ORR最高（OR＝13.39，95%CI：1.70～127.71），其次为阿来替尼（OR＝11.54，95%CI：2.40～68.88），差异有统计学意义。但在Ma等[13]研究中，洛拉替尼在*ALK*突变阳性晚期NSCLC患者中的ORR明显低于低剂量阿来替尼（300 mg），获得最佳ORR概率分别为21%、37%，差异有统计学意义。

纳入的9篇系统评价/meta分析中，共8项研究对PFS进行了评估。有6项研究显示，对于*ALK*突变阳性NSCLC患者，无论既往是否接受过ALK-TKI药物治疗，洛拉替尼的PFS均显著高于化学药物和第1代ALK-TKI克唑替尼，差异有统计学意义[10—15,17]。有5项研究显示，相较于第2代ALK-TKI布加替尼，洛拉替尼可显著提高*ALK*突变阳性NSCLC患者的PFS，差异有统计学意义[10—12,14,16]。但在Ando等[15]研究中，对于全身功能状态评分为0～1分的既往未接受ALK-TKI药物治疗的*ALK*突变阳性NSCLC患者，洛拉替尼和布加替尼的PFS未见差异［风险比（hazard ratio，HR）＝0.562，95%CI：0.310～1.025］。4项研究行*ALK*突变阳性NSCLC患者脑转移亚组分析，洛拉替尼的PFS显著高于其它ALK-TKI和化学药物[10,12,16—17]；但在Chuang等[14]研究中，洛拉替尼和低剂量阿来替尼（300 mg）的PFS未见差异（HR＝2.51，95%CI：0.28～22.37）。Ma等[13]对不同剂量阿来替尼和洛拉替尼进行比较，结果表明，在*ALK*突变阳性晚期NSCLC患者的治疗中，洛拉替尼PFS最高，其次分别为低剂量阿来替尼（300 mg）和高剂量阿来替尼（600 mg）。2项研究对不同种族*ALK*突变阳性晚期NSCLC患者进行比较，结果表明，在非亚洲患者中洛拉替尼PFS获益程度优于阿来替尼（HR¼＝0.39，P¼＝0.007），差异有统计学意义[15—16]。

纳入的9篇系统评价/meta分析中，共7项研究对OS进行评估，结果均表明，与其他ALK-TKI或化学药物相比，洛拉替尼的OS未见差异。

2.4 安全性评价

纳入的9篇系统评价/meta分析中，共7项研究对≥3级AE进行评估。其中3项研究表明，洛拉替尼≥3级AE发生率与其他ALK-TKI或化学药物相似[12,16—17]。4项研究均表明，洛拉替尼≥3级AE发生率较高，差异有统计学意义[10—11,14—15]。Ma等[13]对7种ALK-TKI［低剂量阿来替尼（300 mg）、高剂量阿来替尼（600 mg）、布加替尼、塞瑞替尼、克唑替尼、英沙替尼及洛拉替尼］及化学药物两两比较，结果表明，所有试验药物中，所洛拉替尼≥3级AE发生率仅低于塞瑞替尼。对于*ALK*突变阳性且既往未接受ALK-TKI治疗的晚期NSCLC患者，Ando等[15]对洛拉替尼与阿来替尼≥3级恶心、腹泻、肝功能异常及肺炎等不良反应的发生率进行比较［恶心：相对危险度（relative risk，RR）＝1.487，95%CI：0.097～22.690；腹泻：RR＝11.620，95%CI：0.482～275.70；肝功能异常：RR＝1.269，95%CI：0.254～6.300；肺炎：RR＝2.250，95%CI：0.029～177.2］，差异无统计学意义。

表 1　纳入的系统评价 /meta 分析基本特征及评价

Table 1　Basic characteristics and assessment of included systematic/meta-analyses

纳入研究（发表年份）	研究类型	患者人群	纳入研究数/患者总例数	干预措施		结局指标	AMSTAR 2评分
				试验组	对照组		
王青等[9]（2023）	meta	*ALK*或*ROS1*突变阳性NSCLC患者	5/622	洛拉替尼	第2代ALK-TKI及非ALK-TKI药物	ORR	1个非关键题目不符合
Peng等[10]（2023）	系统评价、网状meta	*ALK*突变阳性NSCLC患者	9/2 441	洛拉替尼	其他ALK-TKI及化学药物	PFS、OS、ORR≥3级AE	全部符合
Wen等[11]（2022）	网状meta	*ALK*突变阳性晚期NSCLC患者	9/2 367	洛拉替尼	其他ALK-TKI及化学药物	PFS、OS≥3级AE	全部符合
Tao等[12]（2022）	系统评价、网状meta	*ALK*突变阳性NSCLC患者	9/2 407	洛拉替尼	其他ALK-TKI及化学药物	PFS、OS、ORR≥3级AE	全部符合
Ma等[13]（2021）	meta	*ALK*突变阳性晚期NSCLC患者	9/2 484	洛拉替尼	其他ALK-TKI及化学药物	PFS、OS、ORR≥3级AE	全部符合
Chuang等[14]（2021）	系统评价、网状meta	*ALK*突变阳性且既往未接受ALK-TKI治疗的NSCLC患者	6/1 515	洛拉替尼	其他ALK-TKI药物	PFS、ORR≥3级AE	全部符合
Ando等[15]（2021）	系统评价、网状meta	*ALK*突变阳性且既往未接受ALK-TKI治疗的晚期NSCLC患者	8/2 194	洛拉替尼	其他ALK-TKI及化学药物	PFS、OS≥3级AE	全部符合
Wang等[16]（2022）	系统评价、网状meta	*ALK*突变阳性晚期NSCLC患者	5/1 111	洛拉替尼	其他ALK-TKI药物	PFS、OS	全部符合
Peng等[17]（2021）	网状meta	*ALK*突变阳性晚期NSCLC患者	9/2 484	洛拉替尼	其他ALK-TKI及化学药物	PFS、OS≥3级AE	全部符合

表 2　纳入的经济学研究基本特征及评价

Table 2　Basic characteristics and assessment of included economic studies

纳入研究（发表年份）	国家	研究视角	研究模型	患者人群	干预措施		评价指标	CHEERS评分/分
					试验组	对照组		
齐冉等[18]（2023）	中国	中国卫生体系	分区生存模型（partitioned survival model，PSM）	*ALK*突变阳性且既往未接受ALK-TKI治疗的晚期NSCLC患者	洛拉替尼	阿来替尼	QALY、ICER	23
孙蕾等[19]（2022）	中国	中国卫生体系	Markov模型、PSM	*ALK*突变阳性晚期NSCLC患者	洛拉替尼	克唑替尼	QALY、ICER	23
Luo等[20]（2022）	中国	中国卫生体系	Markov模型	*ALK*突变阳性晚期NSCLC患者	洛拉替尼	其他ALK-TKI	QALY、ICER	21
Li等[21]（2021）	美国	美国卫生保健部门	微观模拟模型	*ALK*突变阳性晚期NSCLC患者	洛拉替尼	克唑替尼	QALY、ICER	22

2.5 经济性评价

纳入的 4 篇经济学研究均对洛拉替尼行成本 - 效果分析，其中 3 篇研究从中国卫生体系角度依据中国成本数据进行评估[18—20]，1 篇从美国卫生保健部门角度依据美国成本数据进行评估[21]，纳入人群均为 *ALK* 突变阳性晚期 NSCLC 患者。齐冉等[18]以中国卫生体系视角构建 PSM 进行评估得，与阿来替尼相比，洛拉替尼 ICER 为 27 654 942.38 元 /QALY，远高于 2021 年我国 3 倍人均 GDP 的意愿支付阈值（80 976 ～ 242 928 元 /QALY），不具有成本 - 效果优势。孙蕾等[19]和 Luo 等[20]同样从中国卫生体系视角出发，分别对洛拉替尼、克唑替尼及不同 ALK-TKI 药物一线治疗行经济学比较，结果均表明，洛拉替尼不具有成本 - 效果优势。此外，孙蕾等[19]在研究中指出，洛拉替尼在每 100 mg 单价为 657.10 ～ 815.60 元时可能会具有成本 - 效果优势。Li 等[21]以美国卫生保健部门视角构建微观模拟模型进行评估得，与克唑替尼相比，洛拉替尼 ICER 为 409 667 美元 /QALY，高于意愿支付阈值 200 000 美元 /QALY，故不具有成本 - 效果优势。

3 讨论

ALK 基因突变具有很强的排他性，其发生概率在所有 NSCLC 亚型中位居第 2，故以洛拉替尼为代表的新型 ALK-TKI 一直是临床研究热点[22]。本研究纳入人群为 *ALK* 突变阳性晚期 NSCLC 患者，与洛拉替尼获批适应证人群一致。纳入的 9 项系统评价 /meta 分析和 4 项经济学研究总体质量较好，可全方位、多角度对洛拉替尼行有效性、安全性及经济性评估。

有效性方面，9 项系统评价 /meta 分析结果表明，洛拉替尼 ORR 和 PFS 显著优于第 1、2 代 ALK-TKI 及化学治疗药物，但其 OS 获益程度并无明显优势，该结果在脑转移和非亚裔患者中更为显著。与低剂量阿来替尼（300 mg）相比，洛拉替尼 ORR 和 PFS 均无显著改善。*ALK* 突变阳性晚期 NSCLC 患者的一线治疗方案中，洛拉替尼和阿来替尼同为《2023CSCO 非小细胞肺癌诊疗指南》、《ESMO 非小细胞肺癌指南》及《NCCN 非小细胞肺癌临床实践指南》首选推荐方案。基于本研究有效性评估结果，*ALK* 突变阳性晚期 NSCLC 伴脑转移患者可优先选择洛拉替尼。然而，本研究仅对脑转移和种族亚组进行分析，今后有必要对不同剂量洛拉替尼、不同年龄及不同性别患者等进行多亚组分析，以期获得更全面的有效性评估结果。

安全性方面，洛拉替尼的Ⅲ期研究结果表明，35% 的患者出现神经系统不良反应，其中认知障碍和情绪相关不良反应分别占 21% 和 16%，而该类不良反应≥ 3 级 AE 发生率均不超过 5%[23]。本研究纳入的系统评价 /meta 分析表明，与其它 ALK-TKI 及化学药物相比，洛拉替尼≥ 3 级 AE 发生率并无显著优势，但所有不良反应均可控。

经济性方面，纳入的 4 项经济学研究均表明，与第 1、2 代 ALK-TKI 药物相比，洛拉替尼在 *ALK* 突变阳性晚期 NSCLC 患者中的 ICER 均高于意愿支付阈值，不具有成本 - 效果优势，但洛拉替尼每 100 mg 单价为 657.10 ～ 815.60 元时可能会具有成本 - 效果优势。随着洛拉替尼被纳入《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》并下调价格，洛拉替尼可能会具有成本 - 效果优势，故本研究对其经济性研究不予评价，现有政策下不同地区、不同人群洛拉替尼的经济性优势还需真实世界临床数据行进一步验证。

4 结论

本研究通过应用 rHTA 技术，可更高效、客观地为决策者提供洛拉替尼遴选依据。但仍存在洛拉替尼与其他 ALK-TKI 药物直接比较结果较少、缺少年龄或性别等亚组分析结果以及相关经济学研究未基于最新医改政策等局限性。综上所述，相较于第 1、2 代 ALK-TKI 及其他化学治疗药物，洛拉替尼一线治疗 *ALK* 突变阳性晚期 NSCLC 患者具有良好的有效性和安全性，但其经济性还需进一步评估。

参考文献：

[1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, *et al.* Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.

[2] Zheng R, Zhang S, Zeng H, *et al.* Cancer incidence and mortality in China, 2016[J]. JNCC, 2022, 2(1): 1-9.

[3] Baba K, Goto Y. Lorlatinib as a treatment for *ALK*-positive lung cancer[J]. Future Oncol, 2022, 18(24): 2745-2766.

[4] Rothenstein JM, Chooback N. ALK inhibitors, resistance development, clinical trials[J]. Curr Oncol, 2018, 25(Suppl 1): S59-S67.

[5] Syed YY. Lorlatinib: first global approval[J]. Drugs, 2019, 79(1): 93-98.

[6] De Abreu Lourenco R, Williams S. Health technology assessment and health care utilisation in the management of early prostate cancer[J]. Eur Urol Focus, 2019, 5(2): 134-136.

[7] Shea BJ, Reeves BC, Wells G, *et al.* AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both[J]. BMJ, 2017, 358: j4008.

[8] Li N, Zheng H, Zheng B, *et al.* Economic evaluations of immune checkpoint inhibitors for patients with non-small cell lung cancer: a systematic review[J]. Cancer Manag Res, 2020, 12: 4503-4518.

[9] 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.

[10] Peng Y, Zhao Q, Liao Z, *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.

[11] Wen Y, Jiang T, Wu X, *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.

[12] Tao J, Zheng C, Zhang C, *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] 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.

[14] 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 (Basel), 2021, 13(8): 1966.

[15] 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 (Basel), 2021, 13(15): 3704.

[16] Wang L, Sheng Z, Zhang J, *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] Peng L, Lu D, 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.

[18] 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.

[19] 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.

[20] Luo X, Zhou Z, Zeng X, *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.

[21] Li S, Li J, Peng L, *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.

[22] Thumallapally N, Yu H, Farhan M, *et al.* Concomitant presence of *EGFR* and *ALK* fusion gene mutation in adenocarcinoma of lung: a case report and review of the literature[J]. J Pharm Pract, 2018, 31(2): 244-248.

[23] Solomon BJ, Bauer TM, Ignatius Ou SH, *et al.* Post hoc analysis of lorlatinib intracranial efficacy and safety in patients with *ALK*-positive advanced non-small-cell lung cancer from the phase III CROWN study[J]. J Clin Oncol, 2022, 40(31): 3593-3602.

（编辑：沈　盈）