

间变性淋巴瘤激酶酪氨酸激酶抑制剂布格替尼的药理作用与临床评价

杨雪, 倪倩, 裴艺芳, 封宇飞*

(北京医院 药学部 国家老年医学中心 药物临床风险与个体化应用评价北京市重点实验室, 北京 100730)

【摘要】 布格替尼 (brigatinib) 是第2代间变性淋巴瘤激酶 (ALK) 酪氨酸激酶抑制剂, 通过抑制 ALK 自身磷酸化和 ALK-介导的下游信号蛋白 STAT3、AKT、ERK1/2, 以及 S6 在体外和体内的磷酸化, 而表现出对4种 EML4-ALK 的突变体形式的体内抗肿瘤活性。对间变性淋巴瘤激酶转移性非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者有显著疗效。美国食品与药品管理局于2017年4月批准布格替尼上市, 本文以布格替尼为关键词进行文献检索, 并对其作用机制、药理学、临床评价、用法用量、药物相互作用及安全性等进行综述。

【关键词】 布格替尼; 间变性淋巴瘤激酶酪氨酸激酶抑制剂; 非小细胞肺癌; 转移性; 药理作用; 临床评价

【中图分类号】 R979.1

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2018)06-0032-05

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2018.06.008

Pharmacological and clinical evaluation of brigatinib——an anaplastic lymphoma kinase tyrosine kinase inhibitor

YANG Xue, NI Qian, PEI Yi-fang, FENG Yu-fei *

(Department of Pharmacy, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Assessment of Clinical Drugs Risk and Individual Application Key Laboratory, Beijing 100730, China)

【Abstract】 Brigatinib is a second-generation anaplastic lymphoma kinase (ALK) tyrosine kinase inhibitor (TKI). It shows anti-tumor activity of 4 kinds of EML4-ALK mutant forms by inhibiting the phosphorylation of ALK and ALK-mediated downstream signaling proteins, STAT3, AKT, ERK1/2, also by inhibiting the phosphorylation of S6 in vitro and in vivo. It shows a significant curative effect of the anaplastic lymphoma kinase (ALK +) metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) patients. FDA approved brigatinib in April 2017. After literature search for brigatinib with keywords, the mechanism of action, pharmacokinetics, clinical evaluation, dosage, drug interactions, and safety of brigatinib were reviewed.

【Key words】 brigatinib; anaplastic lymphoma kinase tyrosine kinase inhibitor (ALK-TKI); non-small cell lung cancer (NSCLC); metastatic; pharmacological; clinical evaluation

原发性肺癌 (简称肺癌) 是我国最常见的恶性肿瘤之一。根据世界卫生组织 (WHO) 癌症 Globocan 数据库, 2012 年我国新发肺癌患者达 65.28 万, 居所有恶性肿瘤之首^[1], 约占全球 1/3, 其中 80% 以上为非小细胞肺癌 (NSCLC)^[2]。间变性淋巴瘤激酶 (ALK) 基因阳性 (ALK+) 的 NSCLC 患者应用间变性淋巴瘤激酶酪氨酸激酶抑制剂 (anaplastic lymphoma kinase tyrosine kinase inhibitor, ALK-TKI) 治疗较常规化疗可显著获益^[3]。布格替尼 (brigatinib, 商品名 ALUNBRIG) 是第二代 ALK-

TKI, 由武田有限公司研发, 于 2017 年 4 月 28 日获得美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准。本品适用于曾接受克唑替尼治疗恶化或不能耐受的 ALK+ 转移性非小细胞肺癌^[4-5]。本文就其药理作用、药理学、临床评价、药物相互作用、安全性及用法用量等进行综述, 旨在为临床应用提供参考。

1 药理作用

ALK 是一种酪氨酸激酶受体, 其化学结构式见图 1。EML4 的 N-末端部分转化并融合到 ALK 的细

[收稿日期] 2018-02-26

[作者简介] 杨雪, 女, 药师, 研究方向: 医院药学; Tel: (010)85133922; E-mail: yxnana85@aliyun.com

[通讯作者] * 封宇飞, 男, 主任药师, 研究方向: 循证药学与药物经济学; Tel: (010)851323923; E-mail: fengyufei@126.com

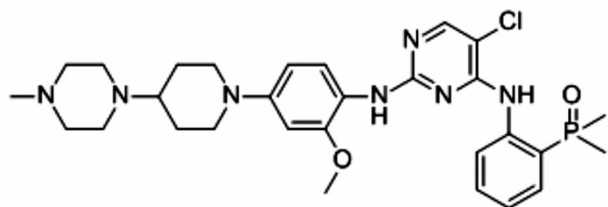


图1 布格替尼的化学结构式

胞内区域, 形成最常见的 ALK 重组。ALK 中的断点是相对保守的, 接近于 exon 20 的 5' 端。EML4 中的融合断点是可变的。典型的是, 细胞外域和跨膜螺旋体被排除在产生的嵌合蛋白上, 只包含含有酪氨酸激酶域的 ALK 的细胞质部分。由于 ALK 属于胰岛素受体超家族, 其酪氨酸激酶域显示与胰岛素样生长因子-1 受体 (insulin-like growth factor 1 receptor, IGF-1R) 同源, 这些受体具有重叠的生长路径依赖关系。ALK 可以通过 RAS-MAPK、PI3K-mTOR、PLC γ 、RAP1、JAK-STAT 及 JUN 通道来传递信号, 从而引起细胞增殖和存活^[6]。

布格替尼是一种酪氨酸激酶抑制剂。在体外, 临床最大浓度下, 本品对多种激酶, 包括 ALK、ROS1、IGF-1R 和 FMS 样的酪氨酸激酶 3 (fms-like tyrosinekinase, FLT-3) 以及表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 的缺失和点突变有抑制活性。体内外试验结果显示, 本品可抑制 ALK 自身磷酸化和 ALK-介导的下游信号蛋白 STAT3、AKT、ERK1/2 及 S6 的磷酸化。在体外, 布格替尼还抑制表达 EML4-ALK 和 NPM-ALK 融合蛋白细胞系的增殖; 并且, 在小鼠试验中, 本品抑制 EML4-ALK + NSCLC 异种移植物生长的作用呈剂量依赖性。

在体外, 临床最大浓度下 (≤ 500 nm), 布格替尼可抑制表达 EML4-ALK 细胞和 17 突变体的存活率, 包括克唑替尼及 EGFR-Del (E746-A750)、ROS1-L2026M、FLT3-F691L 及 FLT3-D835Y 等, 而这些突变体与 ALK 抑制剂的耐药性相关。在体内试验中, 布格替尼对 4 种 EML4-ALK 突变体也显示出了抗肿瘤活性, 包括经克唑替尼治疗后恶化的 NSCLC 患者血浆中分离出来的 G1202R 及 L1196M 突变体。本品还可以降低小鼠颅内植入带有 ALK 驱动肿瘤细胞系的肿瘤负荷, 并延长小鼠的存活期^[5]。

布格替尼还是一种强效的选择性 ALK/EGFR 双重抑制剂, 对 ALK 激酶的 IC_{50} 仅为 0.62 nmol \cdot

L^{-1} , 对已知的 ALK-TKIs 耐药的 ALK 二次突变也有效, 还能对抗难治性耐药突变 G1202R^[7]。

2 药效学

在体外激酶试验中, 布格替尼对 ALK 显示了较强的抑制作用 (IC_{50} 为 0.6 nmol \cdot L^{-1}), 对 ALK 突变体也有较强的抑制作用, 如 c1156y (0.6 nmol \cdot L^{-1})、f1174l (1.4 nmol \cdot L^{-1}), L1196M (1.7 nmol \cdot L^{-1}), g1202r (4.9 nmol \cdot L^{-1}) 和 r1275q (6.6 nmol \cdot L^{-1})。本品对 ROS1、FLT3、FLT3 突变的变种 (D835Y) 及 EGFR (L858R) 也有抑制作用 (IC_{50} 为 $1.5 \sim 2.1$ nmol \cdot L^{-1})。对携带 T790M 耐药突变体的 EGFR (L858R / T790M)、原生 EGFR、IGF-R1 及胰岛素受体 (INSR) 抑制作用较弱, IC_{50} 为 $29 \sim 160$ nmol \cdot L^{-1} ^[7]。

布格替尼可抑制各种间变性大细胞淋巴瘤 (ALCL) 和 NSCLC 细胞系表达 NPM-ALK 或 EML4-ALK 融合细胞的增殖 (GI_{50} 为 $4 \sim 31$ nmol \cdot L^{-1})。在这些细胞系中, 抑制 ALK 磷酸化的 IC_{50} 为 $1.5 \sim 12$ nmol \cdot L^{-1} , 而布格替尼对 3 株 ALK-ALCL 和 NSCLC 细胞的 GI_{50} 为 $503 \sim 2\,387$ nmol \cdot L^{-1} ^[7]。

在体外, 布格替尼对一组 17 株 ALK 突变体仍有充分的抑制活性, 这些突变体对克唑替尼、舍瑞替尼和艾乐替尼耐药, IC_{50} 为 $9 \sim 184$ nmol \cdot L^{-1} 。除 L1198F 突变体之外, 布格替尼抑制活性比克唑替尼所有突变体高 $2.2 \sim 77$ 倍。布格替尼抑制活性比舍瑞替尼的 L1152R/P、C1156Y、L1198F 及 G1269A 突变体高 3 倍以上; 也比艾乐替尼的 L1152R, I1171N, V1180L、L1196M、G1202R 及 G1269A 突变体的抑制活性高 3 倍以上。

直接给小鼠颅内注射 NSCLCALK + H2228 细胞, 建立原位脑瘤模型, 然后, 给这些小鼠口服布格替尼 (25 或 50 mg \cdot kg^{-1})、克唑替尼 (100 mg \cdot kg^{-1}) 或安慰剂, 每日 1 次。结果。口服两种剂量布格替尼、克唑替尼及安慰剂的小鼠的中位存活期分别为 62 、 64 、 47.5 及 28 d^[7]。

3 药代动力学^[5]

口服本品, 每次 90 或 180 mg, 每日 1 次。最大血药浓度 (C_{max}) 分别为 552 及 $1\,452$ ng \cdot mL^{-1} , AUC 分别为 $8\,165$ 及 $20\,276$ ng \cdot h \cdot mL^{-1} 。单次口服布格替尼 $30 \sim 240$ mg 后, 中位达峰时间为 $1 \sim 4$ h。

与空腹相比, 高脂饮食可使本品 C_{\max} 减少 13%, 但对 AUC 没有影响。布格替尼血浆蛋白结合率 66%, 全血/血浆浓度比为 0.69。每日口服本品 180 mg, 稳态表观分布容积 (V_z/F) 为 153 L, 稳态表观口服清除率 (CL/F) 为 $12.7 \text{ L} \cdot \text{h}^{-1}$, 平均消除半衰期为 25h。布格替尼主要由 CYP2C8 和 CYP3A4 代谢, 主要代谢途径包括 N-去甲基化作用和半胱氨酸结合作用。代谢产物分别由粪便排泄 (65%) 和肾脏排泄 (25%)。

4 临床评价

一项随机、多中心、开放的 II 期临床试验 (ALTA 试验), 纳入 222 例对克唑替尼耐药的局部恶化或转移的 ALK + NSCLC 患者^[5,6,8-9]。这些患者年龄 18 岁以上, 按照 RECIST v1.1 标准, 至少有一个可测量的病灶, 有丰富的器官和血液功能, 美国东部肿瘤协作组表现情况 (ECOG performance status) ≤ 2 。患者在首次布格替尼治疗前, 3d 内未曾服用过克唑替尼之外的 ALK 抑制剂, 14d 内未曾接受过细胞毒药物化疗、放疗, 30d 内未曾单抗治疗; 曾患肺间质疾病、药物性肺炎或有中枢神经系统转移者剔除。患者随机分组, A 组患者口服每次本品 90mg、每日 1 次 ($n=112$), B 组患者头 7d 每日口服本品 90mg, 之后调整为每次 180mg、每日 1 次 ($n=110$)。评价指标包括客观缓解率 (ORR)、完全缓解率 (CR)、部分缓解率 (PR)、无进展缓解期 (PFS)、缓解期 (DOR) 及总生存期 (OS) 等。

研究者评估的结果, A 组和 B 组 ORR 分别为 45% 和 54%; 其中, 分别有 1 例和 4 例 CR。之前曾接受化疗的患者 ORR 分别为 42% 和 54%; 未曾化疗的患者 ORR 均为 52%。B 组 1 例 G1202R 突变的患者出现 PR。A 组和 B 组中位缓解时间 (TTR) 分别为 1.8 个月和 1.9 个月。到数据统计时, 两组中位 DOR 分别为 13.8 个月和 11.1 个月; PFS 分别为 9.2 个月和 12.9 个月。据初步估计, A 组和 B 组分别有 71% 和 80% OS 能达 1 年。

独立评审委员会 (IRC) 整体评估结果, A 组和 B 组 ORR 分别为 48% 和 53%, 其中, 分别有 4 例 (3.6%) 和 5 例 (4.5%) CR; PR 分别有 50 例 (45%) 和 53 例 (48%); 中位 DOR 均为 13.8 个月; 中位 PFS 分别为 9.2 个月和 15.6 个月。

独立评审委员会评估了患者颅内的疗效。结

果, 222 例患者中, 217 例完成了脑磁共振影像的基线评价, 其中, 153 例有脑转移, 44 例有可测量的病灶, A 组和 B 组 ORR 分别为 42% 和 67%。每一组内, 所有基线有可测量的脑转移和有活动性脑转移的患者, 包括之前未进行放疗的病灶或研究者评估之前放疗后又恶化的患者, 缓解率均相似。对于脑转移而又未进行基线测量的患者, A 组和 B 组颅内完全缓解率分别为 7% 和 18%; 颅内中位 DoR 分别为 3.7 个月和 5.6 个月; 颅内中位 PFS 分别为 15.6 个月和 12.8 个月。

另一项多中心、单组、开放无对照的 I/II 期临床试验 (NCT01449461), 评估了布格替尼治疗 ALK + NSCLC 患者的有效剂量, 同时还评估了该药的疗效及安全性^[10-12]。I 期试验是剂量递增试验, 主要确定随后 II 期试验的推荐剂量。共入选 137 例恶性肿瘤患者, 其中 79 例 (58%) 为 ALK + NSCLC 患者, 71 例曾接受过克唑替尼治疗后疾病恶化 (69 例, 98%) 或停药 (2 例)。患者共分 10 个剂量组随机口服本品 $30 \sim 300 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 每日 1 次或每日 2 次, 28 d 为一个疗程。最终确定 3 组无限制毒性反应 (DLT) 给药方案: A 为 $90 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$; B 为 $180 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$, C 为 $90 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 治疗 1 周后, 剂量调整为 $180 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 。

71 例对克唑替尼耐药的 ALK + NSCLC 患者继续参与 II 试验。患者被分为 5 个试验组: 第 1 组, 有 ALK 重排和未经 ALK 治疗 NSCLC ($n=4$), 剂量 B 或 C 各 2 例; 第 2 组, 有 ALK 重排和对克唑替尼耐药 NSCLC ($n=42$), 8 例选择剂量 A, 9 例选择剂量 B, 24 例选择剂量 C, 另有 1 例口服本品每次 90mg, 每日 2 次; 第 3 组, EGFR T790M 突变及对 EGFR 抑制剂耐药 NSCLC ($n=1$), 选择剂量 C; 第 4 组, ALK 或 ROS1 异常的 NSCLC ($n=18$), 15 例口服剂量 B, 3 例口服剂量 C; 第 5 组, 未经克唑替尼治疗及对克唑替尼耐药的 ALK + NSCLC 患者 (颅内有活动性 CNS 转移, $n=6$), 口服剂量 A、B 和 C 各 2 例。主要评价指标为第 1~4 组为 ORR, 第 5 组为 CNS 缓解率; 次要指标包括 PFS、最佳靶病变区缓解情况 (best target lesion response)、疾病进展 (PD)、疾病进展时间 (TTP)、OS、安全性等。结果, ORR: 第 1 组为 100% (4/4); 第 2 组为 73.8% (31/42); 第 3 组为 0; 第 4 组为 16.7% (3/18); 第 5 组为 83.3% (5/6)。中位 PFS: 第 1

组为未达到 (NR); 第2组为14.5个月; 第3组仅1例于7.4个月疾病进展; 第4组为1.8个月; 第5组6例患者均无进展或死亡报告。1年 OS: 第1组~第5组分别为100%、83%、100%、53%及100%。

汇总分析 I 和 II 期临床试验所有 ALK + NSCLC 患者 ($n = 79$)。其中, 经克唑替尼治疗 ($n = 71$) 和未经治疗 ($n = 8$), ORR 分别为 74.7% (59/79)、71.8% (51/71) 及 100% (8/8); CR 分别为 8.9% (7/79)、5.6% (4/71) 及 37.5% (3/8); PR 分别为 65.8%、66.2% 及 62.5%。最后扣除 7 例仅有部分缓解后, 确定最后的 ORR (confirmed objective response) 分别为 65.8% (52/79)、62.0% (44/71) 和 100%, CR 分别为 8.9%、5.6% 和 37.5%; PR 分别为 57.0%、56.3% 及 62.5%。3 组患者 SD 分别为 13.9%、15.5% 和 0%; PD 分别为 7.6%、8.5% 和 0%; 扫描前已停止治疗的占比分别为 3.8%、4.2% 和 0%; 中位 PFS 分别为未达到、13.2 个月和未达到。

在所有参与试验的患者中, 46 例患者试验前就出现了颅内活动性 CNS 转移。其中, 可测量的 15 例, 不可测量的 31 例。到试验截止时, 肿瘤可测量患者与不可测量患者的 ORR 分别为 53% (8/15) 和 35% (11/31); 其中, CR 分别为 7% 和 35%, PR 分别为 47% 和 NA; SD 分别为 33% 和 58%; PD 分别为 13% 和 6%。

5 用法与用量

推荐剂量: 每次 90mg, 每日 1 次, 口服; 7d 后, 如能耐受, 剂量可增加至每次 180mg, 每日 1 次。直至疾病进展或出现不能耐受的不良反应。如果因故中断 14d 或更长时间, 再次服用本品时, 应从每日 90mg 开始, 7d 后, 如能耐受, 剂量可增加至每次 180mg, 每日 1 次。漏服本品后, 在预定时间服用下一剂量即可。

发生不良反应时, 如果正在口服本品 $90\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 第 1 次可减为 $60\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 每天 1 次; 再发生不良反应, 就需永久停药。如果正在口服 $180\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 第 1 次减量到 $120\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 第 2 次减量到 $90\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 第 3 次减量为 $60\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 因不良反应减低剂量, 随后不能随意增加剂量。如不能耐受 $60\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 需永久停药。

6 药物相互作用

本品由 CYP3A 代谢。强 CYP3A 抑制剂 (如伊曲康唑、茚地那韦、洛匹那韦、伊曲康唑、酮康唑等) 可增加布格替尼血浆浓度, 从而可能导致不良反应发生。因此, 本品应避免与强 CYP3A 抑制剂同时使用。同样, 强 CYP3A 诱导剂 (如利福平、卡马西平、苯妥英和圣约翰草等) 可能会减低布格替尼血浆浓度, 导致药效降低。因此, 也应避免与强 CYP3A 诱导剂同时使用。

7 安全性评价

ALTA 试验中, 90mg 和 90mg→180mg 组严重不良事件发生率分别为 40% 和 38%。最常见的严重不良反应有肺炎 (总体 5.5%, 90mg 组 3.7%, 90mg→180mg 组 7.3%) 和间质性肺疾病 (ILD)/肺炎 (总体 4.6%, 90mg 组 1.8%, 90mg→180mg 组 7.3%)。致命不良反应发生率为 3.7%, 包括肺炎 (2 例)、猝死、呼吸困难、呼吸衰竭、肺栓塞、细菌性脑膜炎、泌尿道感染 (各 1 例)。在 ALTA 试验中, 90mg 组和 90mg→180mg 组分别有 2.8% 和 8.2% 的患者因不良反应永久停药; 导致停药的最常见不良反应为 ILD/肺炎 (两组分别为 0.9% 和 1.8%)。另外, 14% 的患者因不良反应减量, 其中, 90mg 组和 90mg→180mg 组分别有 7.3% 和 20%; 导致减剂的最常见的不良反应是肌酸磷酸激酶增加 (两组发生率分别为 1.8% 和 4.5%)。

其他常见不良事件 (整体 $\geq 10\%$) 或 3~4 级不良事件 ($\geq 2\%$) 还包括胃肠道疾病 (恶心、腹泻、呕吐、便秘、腹痛等)、一般状况 (虚弱、发烧)、呼吸系统疾病 (咳嗽、呼吸困难、缺氧)、神经系统疾病 (头痛、周围神经病变)、皮肤组织 (皮疹)、心血管疾病 (高血压)、组织和肌肉骨骼疾病 (肌痉挛、背部疼痛、肌痛、关节痛、肢体疼痛)、代谢和营养障碍 (食欲降低)、视觉障碍、失眠等。常见实验室检查异常 (整体 $\geq 20\%$) 包括 AST 升高、高血糖、肌酸磷酸激酶增加、脂肪酶增加、ALT 升高、淀粉酶升高、碱性磷酸酶升高、血磷降低、凝血酶时间延长、贫血、淋巴细胞减少等^[5,8]。

8 小结

布格替尼是一种非常有选择性的高效、高耐受性的 ALK-TKI, 特别适于 ALK + 的转移性 NSCLC,

疗效显著。作为一类新药,可替代克唑替尼因无法到达CNS而发挥其治疗作用,相对于其他细胞毒素的化疗药更有优势。目前,布格替尼的Ⅲ期试验正在进行,预计至2019年下半年完成。布格替尼的上市为ALK-TKI非小细胞肺癌的治疗提供了新的选择。

【参考文献】

- [1] WHO.Globocan 2012:Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012[EB/OL].(2015-07-06)[2018-04-29].<http://globocan.iarc.fr/Pages/online.aspx>
- [2] 张绪超, 陆舜, 张力, 等.中国间变性淋巴瘤激酶(ALK)阳性非小细胞肺癌诊疗指南[J].中华病理学杂志, 2015, 44(10): 696-703
- [3] 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.
- [4] Jian W, Susu B, Yaoyao C, et al.A reliable and stable method for determination of brigatinib in rat plasma by UPLC-MS/MS: Application to a pharmacokinetic study[J].J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2017(1068-1069):84-89
- [5] FDA.Brigatinib[EB/OL].(2017-04-28)[2018-01-29].http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/2087721bl.pdf
- [6] Sabari J K, Santini F C, Schram A M, et al.The activity, safety, and evolving role of brigatinib in patients with ALK-rearranged non-small cell lung cancers[J].Onco Targets Ther, 2017(10): 1983-1992
- [7] Zhang S, Anjum R, Squillace R, et al.The potent ALK inhibitor brigatinib (AP26113) overcomes mechanisms of resistance to first-and second-generation ALK inhibitors in preclinical models[J].Clin Cancer Res, 2016, 22(22):5527-5538.
- [8] Kim D W, Tiseo M, Ahn M J, et al.Brigatinib in Patients With Crizotinib-Refractory Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer:A Randomized, Multicenter Phase II Trial[J].J Clin Oncol, 2017, 35(22):2490-2498
- [9] Das M.Brigatinib effective in ALK-positive non-small-cell lung cancer[J].Lancet Oncol, 2017, 18(6):e310
- [10] Gettinger S N, Bazhenova L A, Langer C J, et al.Activity and safety of brigatinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer and other malignancies:a single-arm, open-label, phase 1/2 trial[J].Lancet Oncol, 2016, 17(12):1683-1696
- [11] Rosell R, Gettinger S N, Bazhenova L A, et al.Brigatinib efficacy and safety in patients (Pts) with anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive (ALK+) non-small cell lung cancer (NSCLC) in a phase 1/2 trial[J].J Thorac Oncol, 2016, 11(Suppl.):S114
- [12] Markham A.Brigatinib:First Global Approval[J].Drugs, 2017, 77(10):1131-1135.