

RECOMENDACIÓN T.2

BÚSQUEDA Y SÍNTESIS DE EVIDENCIA DE EFECTOS DESEABLES E INDESEABLES

Guía de Práctica Clínica de Cáncer de Pulmón - 2018

A. PREGUNTA CLÍNICA

En personas mayores de 15 años con diagnóstico de cáncer pulmonar IIIB y IV con mutación de ALK / ROS -1 en primera línea ¿Se debe usar inhibidores de ALK (crizotinib, alectinib, ceritinib) en comparación a realizar quimioterapia?

Análisis y definición de los componentes de la pregunta en formato PICO

Población: Personas mayores de 15 años con diagnóstico de cáncer pulmonar IIIB y IV con mutación de ALK / ROS -1 en primera línea.

Intervención: Usar inhibidores de ALK (crizotinib, alectinib, ceritinib).

Comparación: Realizar quimioterapia.

Desenlace (outcome): Mortalidad, sobrevida libre de progresión, efectos adversos serios, calidad de vida.

B. BÚSQUEDA DE EVIDENCIA

Se realizó una búsqueda general de revisiones sistemáticas asociadas al tema de “Lung cancer”. Las bases de datos utilizadas fueron: Cochrane database of systematic reviews (CDSR); Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE); HTA Database; PubMed; LILACS; CINAHL; PsycINFO; EMBASE; EPPI-Centre Evidence Library; 3ie Systematic Reviews and Policy Briefs Campbell Library; Clinical Evidence; SUPPORT Summaries; WHO institutional Repository for information Sharing; NICE public health guidelines and systematic reviews; ACP Journal Club; Evidencias en Pediatría; y The JBI Database of Systematic Reviews and implementation Reports. No se aplicaron restricciones en base al idioma o estado de publicación. Dos revisores de manera independiente realizaron la selección de los títulos y los resúmenes, la evaluación del texto completo y la extracción de datos. Un investigador experimentado resolvió cualquier discrepancia entre los distintos revisores. En caso de considerarse necesario, se integraron estudios primarios.¹

Seleccionadas las revisiones sistemáticas o estudios primarios asociadas a la temática, se clasificaron en función de las potenciales preguntas a las que daban respuesta. Al momento de definir la pregunta la evidencia ya se encontraba previamente clasificada según intervenciones comparadas. Los resultados se encuentran alojados en la plataforma Living Overview of the Evidence (L-OVE), sistema que permite la actualización periódica de la evidencia.

¹ Para revisar la metodología, las estrategias y los resultados de la búsqueda, favor revisar el informe “Búsqueda sistemática de evidencia de los efectos deseables e indeseables” en la sección de método de la Guía de Práctica Clínica respectiva.

C. SÍNTESIS DE EVIDENCIA

Resumen de la evidencia identificada

Se identificaron 8 revisiones sistemáticas que incluyen 46 estudios primarios, de los cuales 11 corresponden a ensayos aleatorizados. Para más detalle ver “*Matriz de evidencia*”², en el siguiente enlace: [Inhibidores de ALK para cáncer de pulmón](#)

Tabla 1: Resumen de la evidencia seleccionada

Revisión Sistemática	8 [1-8]
Estudios primarios	11 ensayos aleatorizados [9-19] y 39 observacionales [20-58]

Estimador del efecto

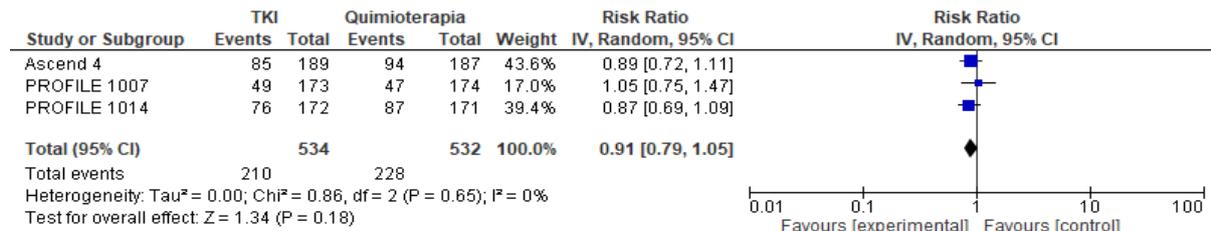
Se realizó un análisis de la matriz de evidencia, observando que ninguna revisión sistemática presentó datos suficientes para la construcción de tabla de resultados, por lo que se decidió extraer la información directamente desde los ensayos aleatorizados. De los 11 ensayos identificados, dos compararon alectinib contra crizotinib [9, 14], tres evaluaron segunda línea de tratamiento [10, 12, 15], uno es un ensayo de comparación de dosis de ceritinib [13] y uno evaluó indistintamente pacientes en primera o segunda línea sin separar los resultados [19]. Finalmente, 4 ensayos fueron considerados relevantes para la pregunta de interés [11, 16, 17, 18], los cuales fueron evaluados directamente para extraer los resultados necesarios para confeccionar la tabla de resumen de resultados. Además, se incorporó un reporte a más a largo plazo [55] de uno de los ensayos [10] para el desenlace mortalidad.

En relación a los desenlaces, se decidió incorporar sobrevida libre de progresión por solicitud del panel de expertos, pese a que constituye un desenlace sustituto de desenlaces ya reportados. Estimamos importante evaluar estos datos con cautela, ya que la evidencia existente no apoya que exista una buena correlación entre este desenlace sustituto [56-58] y los desenlaces críticos para la toma de decisión (mortalidad, calidad de vida, síntomas). Por esta razón, de acuerdo a lo definido en conjunto con el equipo metodológico de MINSAL, se decidió disminuir la certeza de la evidencia para este desenlace por considerarse indirecta (es decir, el desenlace SLP es una estimación indirecta de lo que podría ocurrir con mortalidad, calidad de vida, etc).

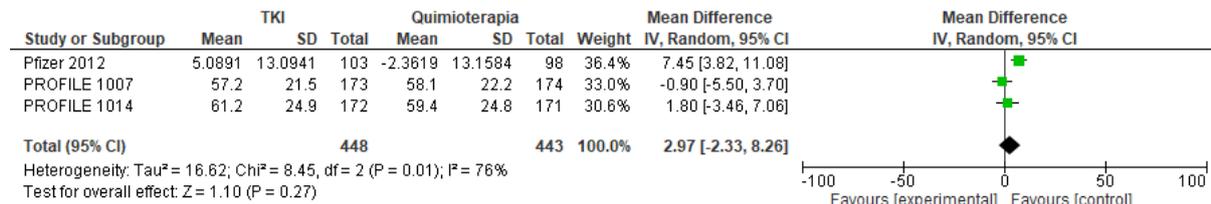
² **Matriz de Evidencia**, tabla dinámica que grafica el conjunto de evidencia existente para una pregunta (en este caso, la pregunta del presente informe). Las filas representan las revisiones sistemáticas y las columnas los estudios primarios que estas revisiones han identificado. Los recuadros en verde corresponden a los estudios incluidos en cada revisión. La matriz se actualiza periódicamente, incorporando nuevas revisiones sistemáticas pertinentes y los respectivos estudios primarios.

Metanálisis

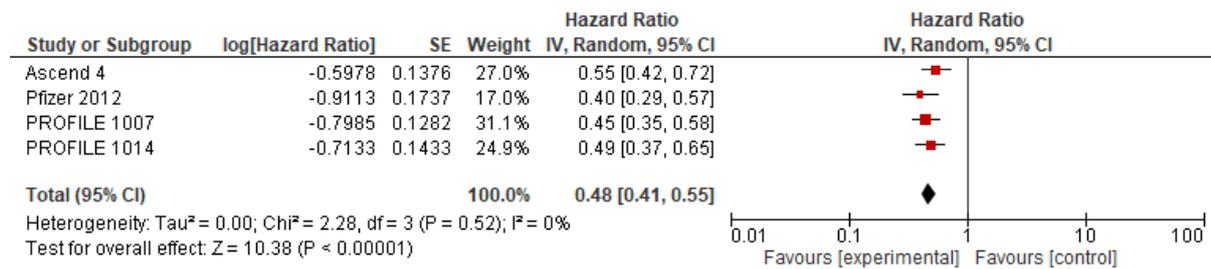
Mortalidad



Calidad de vida



Sobrevida libre de progresión



Efectos adversos serios

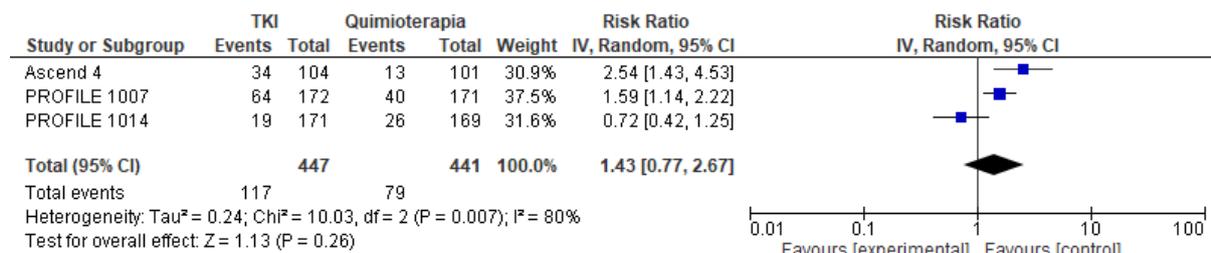


Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

INHIBIDORES DE ALK (CRIZOTINIB, ALECTINIB) EN CÁNCER DE PULMÓN						
Pacientes	Personas mayores de 15 años con diagnóstico de cáncer pulmonar IIIB y IV con mutación de ALK / ROS -1.					
Intervención	Inhibidores de ALK: Crizotinib, alectinib (ALK).					
Comparación	Quimioterapia (QMT).					
Desenlaces**	Efecto relativo (IC 95%) -- Estudios/ pacientes	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		QMT	ALK	Diferencia (IC 95%)		
Mortalidad	RR 0,91 (0,79 a 1,05) -- 3 ensayos/ 1066 pacientes [11, 17, 18]	429 por 1000	390 por 1000	Diferencia: 39 menos por 1000 (93 menos a 43 más)	⊕○○○ ^{1,2} Muy baja	Los Inhibidores de ALK comparado con quimioterapia en cáncer de pulmón con mutación de ALK / ROS podrían disminuir la mortalidad. Sin embargo, la estimación del efecto disponible no es confiable porque la certeza de la evidencia es muy baja.
Calidad de vida Medido en QLQ-C30 (global quality of life)***	-- 3 ensayos/ 891 pacientes [16-18]	La media de calidad de vida fue de 58,5 puntos.	La media de calidad de vida fue de 58,8 puntos.	DM: 0,297 puntos mejor (2,33 menos a 8,26 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta	El uso de Inhibidores de ALK comparado con quimioterapia en cáncer de pulmón con mutación de ALK / ROS no mejora la calidad de vida.
Progresión de la enfermedad	HR 0,48 (0,41 a 0,55) -- 4 ensayos/ 690 pacientes [11, 16, 17, 18]	200 por 1000	102 por 1000	Diferencia: 98 menos (85 a 113 menos)	⊕○○○ ^{1,4} Muy baja	El uso de Inhibidores de ALK comparado con quimioterapia en cáncer de pulmón con mutación de ALK / ROS podría aumentar la sobrevida libre de progresión. Sin embargo, la estimación del efecto disponible no es confiable porque la certeza de la evidencia es muy baja.
Efectos adversos serios (Grado 3 o 4)****	RR 1,43 (0,77 a 2,67) -- 3 ensayos / 888 pacientes [11, 17, 18]	179 por 1000	256 por 1000	Diferencia: 77 más (41 menos a 299 más)	⊕○○○ ^{1,2,3} Muy baja	El uso de Inhibidores de ALK comparado con quimioterapia en cáncer de pulmón con mutación de ALK / ROS podría aumentar el riesgo de efectos adversos serios. Sin embargo, la estimación del efecto disponible no es confiable porque la certeza de la evidencia es muy baja.

IC 95%: Intervalo de confianza del 95% // RR: Riesgo relativo // HR: Hazard Ratio // DM: Diferencia de media.
GRADE: Grados de evidencia Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation.
* El riesgo CON QMT está basado en el riesgo del grupo control en los estudios. El riesgo CON ALK (y su intervalo de confianza) está calculado a partir del efecto relativo (y su intervalo de confianza).
**Seguimiento entre 3 a 4 años.
***QLQ-C30 (Global Quality of life): Escala de puntaje 0-100, valores mayores se traducen en mejor calidad de vida. La diferencia mínima clínicamente importante varía si es para mejoría o deterioro y dependiendo de la categoría a considerar, sin embargo, en ninguno de ellos un cambio menor a 5 puntos es relevante para los pacientes [41-43].
****Efectos adversos severos tales como infección, alteraciones hematológicas, alteraciones hepato biliares que requieren alguna acción médica o suspensión de la terapia.
¹ Se disminuyó la certeza de evidencia por riesgo de sesgo, ya que los ensayos no son ciegos y tienen sesgo de reporte de resultados. No se disminuyó por este factor para el desenlace calidad de vida y efectos adversos serios, ya que la ausencia de sesgo habría reforzado la conclusión.
² Se disminuyó en dos niveles la certeza de la evidencia por imprecisión debido a intervalo de confianza es amplio, y las decisiones clínicas serían sustantivamente diferentes en ambos extremos del intervalo.
³ Se disminuyó en un nivel la certeza de la evidencia por inconsistencia, ya que los resultados de los estudios son inconsistentes (12 sobre 80%).
⁴ Se disminuyó en dos niveles la certeza de la evidencia por indirecto, ya que sobrevida libre de progresión corresponde a un desenlace sustituto. Además, en esta patología no se encuentra suficientemente validado como sustituto [55-57].
Fecha de elaboración de la tabla: Agosto, 2018

Referencias

1. Fan J, Fong T, Xia Z, Zhang J, Luo P. The efficacy and safety of ALK inhibitors in the treatment of ALK-positive non-small cell lung cancer: A network meta-analysis. *Cancer medicine*. 2018;7(10):4993-5005.
2. Fan J, Xia Z, Zhang X, Chen Y, Qian R, Liu S, You D, Zhang J, Luo P. The efficacy and safety of alectinib in the treatment of ALK+ NSCLC: a systematic review and meta-analysis. *OncoTargets and therapy*. 2018;11:1105-1115.
3. Hu H, Lin WQ, Zhu Q, Yang XW, Wang HD, Kuang YK. Is there a benefit of first- or second-line crizotinib in locally advanced or metastatic anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer? a meta-analysis. *Oncotarget*. 2016;7(49):81090-81098.
4. Li G, Dai WR, Shao FC. Effect of ALK-inhibitors in the treatment of non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *European review for medical and pharmacological sciences*. 2017;21(15):3496-3503.
5. O'Bryant CL, Wenger SD, Kim M, Thompson LA. Crizotinib: a new treatment option for ALK-positive non-small cell lung cancer. *The Annals of pharmacotherapy*. 2013;47(2):189-97.
6. Zhao X, Feng Z, Wang G, Pang H, Wang M. Ceritinib Alone for Crizotinib-naive Versus Crizotinib-pretreated for Management of Anaplastic Lymphoma Kinase-rearrangement Non-Small-cell Lung Cancer: A Systematic Review. *Clinical lung cancer*. 2018;19(6):e945-e956.
7. Zhu Q, Hu H, Jiang F, Guo CY, Yang XW, Liu X, Kuang YK. Meta-analysis of incidence and risk of severe adverse events and fatal adverse events with crizotinib monotherapy in patients with ALK-positive NSCLC. *Oncotarget*. 2017;8(43):75372-75380.
8. Qian H., Gao F., Wang H., Ma F.. The efficacy and safety of crizotinib in the treatment of anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer: A meta-analysis of clinical trials. *BMC Cancer*. 2014;14(1):683.
9. ALEX. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim DW, Ou SI, Pérol M, Dziadziuszko R, Rosell R, Zeaiter A, Mitry E, Golding S, Balas B, Noe J, Morcos PN, Mok T, ALEX Trial Investigators. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England journal of medicine*. 2017;377(9):829-838.
10. ALTA. Kim DW, Tiseo M, Ahn MJ, Reckamp KL, Hansen KH, Kim SW, Huber RM, West HL, Groen HJM, Hochmair MJ, Leighl NB, Gettinger SN, Langer CJ, Paz-Ares Rodríguez LG, Smit EF, Kim ES, Reichmann W, Haluska FG, Kerstein D, Camidge DR. Brigatinib in Patients With Crizotinib-Refractory Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: A Randomized, Multicenter Phase II Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2017;35(22):2490-2498.
11. ASCEND-4. Soria JC, Tan DSW, Chiari R, Wu YL, Paz-Ares L, Wolf J, Geater SL, Orlov S, Cortinovis D, Yu CJ, Hochmair M, Cortot AB, Tsai CM, Moro-Sibilot D, Campelo RG, McCulloch T, Sen P, Dugan M, Pantano S, Branle F, Massacesi C, de Castro G. 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. *Lancet (London, England)*. 2017;389(10072):917-929.
12. ASCEND-5. Shaw AT, Kim TM, Crinò L, Gridelli C, Kiura K, Liu G, Novello S, Bearz A, Gautschi O, Mok T, Nishio M, Scagliotti G, Spigel DR, Deudon S, Zheng C, Pantano S, Urban P, Massacesi C, Viraswami-Appanna K, Felip E. Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib

- (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *The Lancet. Oncology*. 2017;18(7):874-886.
13. ASCEND-8. Cho BC, Kim DW, Bearz A, Laurie SA, McKeage M, Borra G, Park K, Kim SW, Ghosn M, Ardizzoni A, Maiello E, Greystoke A, Yu R, Osborne K, Gu W, Scott JW, Passos VQ, Lau YY, Wrona A. ASCEND-8: A Randomized Phase 1 Study of Ceritinib, 450 mg or 600 mg, Taken with a Low-Fat Meal versus 750 mg in Fasted State in Patients with Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Rearranged Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2017;12(9):1357-1367.
 14. J-ALEX. Hida T, Nokihara H, Kondo M, Kim YH, Azuma K, Seto T, Takiguchi Y, Nishio M, Yoshioka H, Imamura F, Hotta K, Watanabe S, Goto K, Satouchi M, Kozuki T, Shukuya T, Nakagawa K, Mitsudomi T, Yamamoto N, Asakawa T, Asabe R, Tanaka T, Tamura T. Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet (London, England)*. 2017;390(10089):29-39.
 15. JP28927. Hida T, Nakagawa K, Seto T, Satouchi M, Nishio M, Hotta K, Takahashi T, Ohe Y, Takeda K, Tatsuno M, Asakawa T, Shimada T, Tanaka T, Tamura T. Pharmacologic study (JP28927) of alectinib in Japanese patients with ALK+ non-small-cell lung cancer with or without prior crizotinib therapy. *Cancer science*. 2016;107(11):1642-1646.
 16. Pfizer. A Study Of Crizotinib Versus Chemotherapy In Previously Untreated ALK Positive East Asian Non-Small Cell Lung Cancer Patients. *clinicaltrials.gov*. 2012.
 17. PROFILE 1014. Solomon BJ, Mok T, Kim DW, Wu YL, Nakagawa K, Mekhail T, Felip E, Cappuzzo F, Paolini J, Usari T, Iyer S, Reisman A, Wilner KD, Tursi J, Blackhall F, PROFILE 1014 Investigators. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *The New England journal of medicine*. 2014;371(23):2167-77.
 18. PROFILE 1007. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, Seto T, Crinó L, Ahn MJ, De Pas T, Besse B, Solomon BJ, Blackhall F, Wu YL, Thomas M, O'Byrne KJ, Moro-Sibilot D, Camidge DR, Mok T, Hirsh V, Riely GJ, Iyer S, Tassell V, Polli A, Wilner KD, Jänne PA. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *The New England journal of medicine*. 2013;368(25):2385-94.
 19. Zhao J, Zhang K, Zhang L, Wang H. [Clinical Efficacy of Crizotinib in Advanced ALK Positive Non-small Cell Lung Cancer]. *Zhongguo fei ai za zhi = Chinese journal of lung cancer*. 2015;18(10):616-20.
 20. AF-001JP study. Seto T, Kiura K, Nishio M, Nakagawa K, Maemondo M, Inoue A, Hida T, Yamamoto N, Yoshioka H, Harada M, Ohe Y, Nogami N, Takeuchi K, Shimada T, Tanaka T, Tamura T. CH5424802 (RO5424802) for patients with ALK-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (AF-001JP study): a single-arm, open-label, phase 1-2 study. *The Lancet. Oncology*. 2013;14(7):590-8.
 21. AF-002JG. Gadgeel SM, Gandhi L, Riely GJ, Chiappori AA, West HL, Azada MC, Morcos PN, Lee RM, Garcia L, Yu L, Boissier F, Di Laurenzio L, Golding S, Sato J, Yokoyama S, Tanaka T, Ou SH. Safety and activity of alectinib against systemic disease and brain metastases in patients with crizotinib-resistant ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (AF-002JG): results from the dose-finding portion of a phase 1/2 study. *The Lancet. Oncology*. 2014;15(10):1119-28.

22. Asao T, Honma Y, Suina K, Muraki K, Shukuya T, Ohashi R, Koyama R, Shimada N, Sakuraba S, Takahashi K. Efficacy And Toxicity Of Crizotinib For Patients With Alk-Positive Advanced Nscl. *Ann Oncol.* 2013;24.
23. ASCEND-1. Kim DW, Mehra R, Tan DSW, Felip E, Chow LQM, Camidge DR, Vansteenkiste J, Sharma S, De Pas T, Riely GJ, Solomon BJ, Wolf J, Thomas M, Schuler M, Liu G, Santoro A, Sutradhar S, Li S, Szczudlo T, Yovine A, Shaw AT. Activity and safety of ceritinib in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-1): updated results from the multicentre, open-label, phase 1 trial. *The Lancet. Oncology.* 2016;17(4):452-463.
24. ASCEND-2. Crinò L, Ahn MJ, De Marinis F, Groen HJ, Wakelee H, Hida T, Mok T, Spigel D, Felip E, Nishio M, Scagliotti G, Branle F, Emeremni C, Quadrigli M, Zhang J, Shaw AT. Multicenter Phase II Study of Whole-Body and Intracranial Activity With Ceritinib in Patients With ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Chemotherapy and Crizotinib: Results From ASCEND-2. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2016;34(24):2866-73.
25. ASCEND-3. Felip, E., Orlov, S., Park, K., Yu, C. J., Tsai, C. M., Nishio, M., ... & Scagliotti, G.. Phase 2 study of ceritinib in ALKi-naïve patients (pts) with ALK-rearranged (ALK+) non-small cell lung cancer (NSCLC): Whole body responses in the overall pt group and in pts with baseline brain metastases (BM). *Annals of Oncology.* 2016;27(suppl_6).
26. ASCEND-6. Zhang Q, Qin N, Wang J, Lv J, Yang X, Li X, Nong J, Zhang H, Zhang X, Wu Y, Zhang S. Crizotinib versus platinum-based double-agent chemotherapy as the first line treatment in advanced anaplastic lymphoma kinase-positive lung adenocarcinoma. *Thoracic cancer.* 2016;7(1):3-8.
27. Bang, E. L. Kwak, A. T. Shaw, D. R. Camidge, A. J. Iafrate, R. G. Maki, B. J. Solomon, S. I. Ou, R. Salgia, and J. W. Clinical activity of the oral ALK inhibitor PF-02341066 in ALK-positive patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). *Journal of Clinical Oncology.* 2010;28(18_suppl):3-3.
28. Brosnan EM, Weickhardt AJ, Lu X, Maxon DA, Barón AE, Chonchol M, Camidge DR. Drug-induced reduction in estimated glomerular filtration rate in patients with ALK-positive non-small cell lung cancer treated with the ALK inhibitor crizotinib. *Cancer.* 2014;120(5):664-74.
29. Cadranel, J., Cortot, A., Lena, H., Mennequier, B., Do, P., Dansin, E., ... & Barlesi, F. Ceritinib following crizotinib in ALK-positive (+) advanced NSCLC patients (pts): Results from the French Temporary Authorization for Use (ATU) experience. *European Journal of Cancer.* 2015;51:S616-S617.
30. Camidge DR, Bang YJ, Kwak EL, Iafrate AJ, Varella-Garcia M, Fox SB, Riely GJ, Solomon B, Ou SH, Kim DW, Salgia R, Fidias P, Engelman JA, Gandhi L, Jänne PA, Costa DB, Shapiro GI, Lorusso P, Ruffner K, Stephenson P, Tang Y, Wilner K, Clark JW, Shaw AT. Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated results from a phase 1 study. *The Lancet. Oncology.* 2012;13(10):1011-9.
31. Camidge DR, Kono SA, Lu X, Okuyama S, Barón AE, Oton AB, Davies AM, Varella-Garcia M, Franklin W, Doebele RC. Anaplastic lymphoma kinase gene rearrangements in non-small cell lung cancer are associated with prolonged progression-free survival on pemetrexed. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer.* 2011;6(4):774-80.
32. Cao Y, Xiao G, Qiu X, Ye S, Lin T. Efficacy and safety of crizotinib among Chinese EML4-ALK-positive, advanced-stage non-small cell lung cancer patients. *PloS one.* 2014;9(12):e114008.

33. Cui S, Zhao Y, Dong L, Gu A, Xiong L, Qian J, Zhang W, Niu Y, Pan F, Jiang L. Is there a progression-free survival benefit of first-line crizotinib versus standard chemotherapy and second-line crizotinib in ALK-positive advanced lung adenocarcinoma? A retrospective study of Chinese patients. *Cancer medicine*. 2016;5(6):1013-21.
34. Cui S, Zhao Y, Gu A, Ge X, Song Y, Zhang W, Lou Y, Dong L, Han B, Jiang L. Efficacy and tolerability of crizotinib in the treatment of ALK-positive, advanced non-small cell lung cancer in Chinese patients. *Medical oncology (Northwood, London, England)*. 2015;32(6):626.
35. Fujiwara Y, Hamada A, Mizugaki H, Aikawa H, Hata T, Horinouchi H, Kanda S, Goto Y, Itahashi K, Nokihara H, Yamamoto N, Ohe Y. Pharmacokinetic profiles of significant adverse events with crizotinib in Japanese patients with ABCB1 polymorphism. *Cancer science*. 2016;107(8):1117-23.
36. Gettinger SN, Bazhenova LA, Langer CJ, Salgia R, Gold KA, Rosell R, Shaw AT, Weiss GJ, Tugnait M, Narasimhan NI, Dorer DJ, Kerstein D, Rivera VM, Clackson T, Haluska FG, Camidge DR. 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. *The Lancet. Oncology*. 2016;17(12):1683-1696.
37. Hernandez B, Martinez M, Teijeira L, Guerrero D, Mata E, Gil I, Castillo A, Verdun J, Antonio Rivadeneira J, Ochoa P, Aznarez E, Morilla I, De La Cruz S. Crizotinib in advanced ALK-positive non-small cell lung cancer: Results of a retrospective cohort in Complejo Hospitalario de Navarra, Spain. *J Clin Oncol*. 2014;32.
38. Iwama E, Goto Y, Murakami H, Harada T, Tsumura S, Sakashita H, Mori Y, Nakagaki N, Fujita Y, Seike M, Bessho A, Ono M, Okazaki A, Akamatsu H, Morinaga R, Ushijima S, Shimose T, Tokunaga S, Hamada A, Yamamoto N, Nakanishi Y, Sugio K, Okamoto I. Alectinib for Patients with ALK Rearrangement-Positive Non-Small Cell Lung Cancer and a Poor Performance Status (Lung Oncology Group in Kyushu 1401). *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2017;12(7):1161-1166.
39. Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, Shaw AT, Solomon B, Maki RG, Ou SH, Dezube BJ, Jänne PA, Costa DB, Varella-Garcia M, Kim WH, Lynch TJ, Fidias P, Stubbs H, Engelman JA, Sequist LV, Tan W, Gandhi L, Mino-Kenudson M, Wei GC, Shreeve SM, Ratain MJ, Settleman J, Christensen JG, Haber DA, Wilner K, Salgia R, Shapiro GI, Clark JW, Iafrate AJ. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *The New England journal of medicine*. 2010;363(18):1693-703.
40. Lei YY, Yang JJ, Zhong WZ, Chen HJ, Yan HH, Han JF, Yang LL, Wu YL. Clinical efficacy of crizotinib in Chinese patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer with brain metastases. *Journal of thoracic disease*. 2015;7(7):1181-8.
41. Novartis Pharmaceuticals. Study of Safety and Preliminary Efficacy for LDK378 in Japanese Patients With Genetic Alterations in Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK). clinicaltrials.gov. 2012;
42. NP28673. Ou SH, Ahn JS, De Petris L, Govindan R, Yang JC, Hughes B, Lena H, Moro-Sibilot D, Bearz A, Ramirez SV, Mekhail T, Spira A, Bordogna W, Balas B, Morcos PN, Monnet A, Zeaiter A, Kim DW. Alectinib in Crizotinib-Refractory ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase II Global Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2016;34(7):661-8.

43. NP28761. Shaw AT, Gandhi L, Gadgeel S, Riely GJ, Cetnar J, West H, Camidge DR, Socinski MA, Chiappori A, Mekhail T, Chao BH, Borghaei H, Gold KA, Zeaiter A, Bordogna W, Balas B, Puig O, Henschel V, Ou SI, study investigators. Alectinib in ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: a single-group, multicentre, phase 2 trial. *The Lancet. Oncology*. 2016;17(2):234-242.
44. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *American journal of clinical oncology*. 1982;5(6):649-55.
45. Park SE, Lim SH, Choi HW, Lee SM, Kim DW, Yim EY, Kim KH, Yi SY. Evaluation on the first 2 years of the positive list system in South Korea. *Health policy (Amsterdam, Netherlands)*. 2012;104(1):32-9.
46. Perol M, Cadranet J, Planchard D, Dansin E, Bigay-Game L, Audigier-Valette C, Scherpereel A, Buturuga A, Moro-Sibilot D, Besse B. Safety and efficacy profile of crizotinib in the French Temporary Authorization for Use (ATU) of crizotinib in patients (pts) with ALK-positive (+) advanced NSCLC. *Eur J Cancer*. 2013;49:S799-S799.
47. Pfizer. A Study Of PF-06463922 An ALK/ROS1 Inhibitor In Patients With Advanced Non Small Cell Lung Cancer With Specific Molecular Alterations. *clinicaltrials.gov*. 2014;
48. Pfizer. A Study Of PF-06463922 An ALK/ROS1 Inhibitor In Patients With Advanced Non Small Cell Lung Cancer With Specific Molecular Alterations. *clinicaltrials.gov*. 2014;
49. Pfizer. An Investigational Drug, PF-02341066, Is Being Studied In Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer With A Specific Gene Profile Involving The Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Gene. *clinicaltrials.gov*. 2010;
50. PROFILE 1005. Blackhall F, Ross Camidge D, Shaw AT, Soria JC, Solomon BJ, Mok T, Hirsh V, Jänne PA, Shi Y, Yang PC, Pas T, Hida T, Carpeño JC, Lenz S, Polli A, Iyer S, Reisman A, Wilner KD, Kim DW. Final results of the large-scale multinational trial PROFILE 1005: efficacy and safety of crizotinib in previously treated patients with advanced/metastatic ALK-positive non-small-cell lung cancer. *ESMO open*. 2017;2(3):e000219.
51. Riely GJ, Evans TL, Salgia R, Ou SI, Gettinger SN, Otterson GA, Lenz S, Polli A, Shaw AT. Results of a global phase II study with crizotinib in advanced ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC). Paper presented at: the 2012 Chicago Multidisciplinary Symposium in Thoracic Oncology. 2012;
52. Shaw AT, Kim DW, Mehra R, Tan DS, Felip E, Chow LQ, Camidge DR, Vansteenkiste J, Sharma S, De Pas T, Riely GJ, Solomon BJ, Wolf J, Thomas M, Schuler M, Liu G, Santoro A, Lau YY, Goldwasser M, Boral AL, Engelman JA. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *The New England journal of medicine*. 2014;370(13):1189-97.
53. Shaw AT, Yeap BY, Solomon BJ, Riely GJ, Gainor J, Engelman JA, Shapiro GI, Costa DB, Ou SH, Butaney M, Salgia R, Maki RG, Varella-Garcia M, Doebele RC, Bang YJ, Kulig K, Selaru P, Tang Y, Wilner KD, Kwak EL, Clark JW, Iafrate AJ, Camidge DR. Effect of crizotinib on overall survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring ALK gene rearrangement: a retrospective analysis. *The Lancet. Oncology*. 2011;12(11):1004-12.
54. Wang Y, Zhang J, Gao G, Li X, Zhao C, He Y, Su C, Zhang S, Chen X, Zhang J, Li W, Li B, Zhao J, Hou L, Wu C, Ren S, Zhou C, Zhang J. EML4-ALK Fusion Detected by RT-PCR Confers Similar Response to Crizotinib as Detected by FISH in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2015;10(11):1546-52.

55. Wu. Crizotinib compared for ALKi-naïve non-small cell lung cancer [provisional name]. Information provided by a systematic review. 2015;
56. Xcovery Holding Company, LLC. Phase 1/2 Study of X-396, an Oral ALK Inhibitor, in Patients With ALK-positive Non-Small Cell Lung Cancer. clinicaltrials.gov. 2012;
57. Xing P, Wang S, Hao X, Zhang T, Li J. Clinical data from the real world: efficacy of Crizotinib in Chinese patients with advanced ALK-rearranged non-small cell lung cancer and brain metastases. *Oncotarget*. 2016;7(51):84666-84674.
58. Yoshida T, Oya Y, Tanaka K, Shimizu J, Horio Y, Kuroda H, Sakao Y, Hida T, Yatabe Y. Differential Crizotinib Response Duration Among ALK Fusion Variants in ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2016;34(28):3383-9. f
59. Solomon BJ, Kim DW, Wu YL, Nakagawa K, Mekhail T, Felip E, Cappuzzo F, Paolini J, Usari T, Tang Y, Wilner KD, Blackhall F, Mok TS. Final Overall Survival Analysis From a Study Comparing First-Line Crizotinib Versus Chemotherapy in ALK-Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2018 Aug 1;36(22):2251-2258.
60. Hashim M, Pfeiffer BM, Bartsch R, Postma M, Heeg B. Do Surrogate Endpoints Better Correlate with Overall Survival in Studies That Did Not Allow for Crossover or Reported Balanced Postprogression Treatments? An Application in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Value Health*. 2018 Jan;21(1):9-17
61. Laporte S, Squifflet P, Baroux N, Fossella F, Georgoulas V, Pujol JL, Douillard JY, Kudoh S, Pignon JP, Quinaux E, Buyse M. Prediction of survival benefits from progression-free survival benefits in advanced non-small-cell lung cancer: evidence from a meta-analysis of 2334 patients from 5 randomised trials. *BMJ Open*. 2013 Mar 13;3(3).
62. Bruno Kovic, Xuejing Jin, Lehana Thabane, Gordon Guyatt, Michael Donald Brundage, Feng Xie, and PFS-HRQoL Review Team *Journal of Clinical Oncology* 2017 35:15_suppl, 6574-6574