

Informe de evaluación SEOM de lorlatinib en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado con translocaciones de ALK como tratamiento de primera línea

1. RESUMEN DEL POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO.

- a. Nombre del fármaco genérico (comercial): Lorlatinib (Lorviqua ®)
- b. Indicación: Lorlatinib está indicado como tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado con translocaciones de ALK que no han recibido un inhibidor de ALK previamente.
- c. Dosificación: Lorlatinib se administra de forma oral a una dosis de 100 mg/día de forma continua. (comprimidos de 100 mg y de 25 mg). Puede tomarse con y sin alimentos, siempre a la misma hora.
- d. Destacar si hay biomarcador predictivo para la selección de paciente: Lorlatinib sólo está indicado para pacientes con CPNM ALK-positivo.
- e. Aprobación EMA. Lorlatinib ha sido aprobado por la EMA el 28 de enero de 2022, siendo el primer y único fármaco de tercera generación aprobado en la UE para dicha indicación. (Nivel de evidencia: IA; ESCAT: IA; Escala de beneficio clínico de la ESMO -Formulario 2b-: 4 [puntuación inicial de 3 + 1 punto extra por beneficio a largo plazo de la supervivencia libre de progresión). Así mismo, lorlatinib ha sido aprobado por la FDA en la misma indicación el 3 de marzo de 2021. Previamente a la aprobación de lorlatinib, los fármacos aprobados y mayormente aceptados como tratamiento de primera línea en la UE eran los inhibidores de ALK de segunda generación: alectinib y brigatinib.

2. FECHA DE PRESENTACIÓN DEL INFORME: 14 de Julio de 2022

3. INTRODUCCIÓN

Aproximadamente el 60% de los pacientes con CPNM se diagnostican en estadios avanzados, y la mitad de estos pacientes tienen un cáncer de pulmón tipo adenocarcinoma. Actualmente en estos pacientes se deber evaluar la mejor estrategia terapéutica en función de los biomarcadores predictivos, como son la expresión de PD-L1 y el perfil genómico del tumor. Un 3-5% de los pacientes con CPNM presentan una translocación de ALK, siendo esta más frecuentes en pacientes jóvenes (mediana de edad de 50 años), no fumadores y principalmente en adenocarcinomas.¹ Además, un 20-

40% de los pacientes con CPNM ALK-positivo pueden tener metástasis cerebrales al debut de la enfermedad, ² impactando negativamente en la calidad de vida de los pacientes.³

Ante cualquier paciente con un CPNM avanzado portador de una alteración oncogénica que permite un tratamiento personalizado de entrada, éste se debe priorizar frente otras estrategias terapéuticas, ya que esta estrategia personalizada impacta de forma favorable en el pronóstico de los pacientes.⁴⁻⁶ En este sentido, se han descrito cohortes retrospectivas de pacientes con CPNM ALK-positivos que han reportado supervivencias superiores a los 7 años en pacientes que recibieron diferentes tratamientos secuenciales anti-ALK.^{7,8}

El tratamiento inicial en estos tumores durante varios años fue crizotinib, inhibidor de primera generación de ALK, al demostrar en el estudio fase III PROFILE 1014 que aumentaba de forma significativa las RR y la supervivencia libre de progresión (SLP) respecto a un tratamiento de primera línea de quimioterapia basada en un doblete de platino con pemetrexed. Sin embargo, crizotinib no aumentó la supervivencia global (SG) debido a que el 84% de los pacientes de la rama control hicieron de crossover a la progresión.^{9,10} Posteriormente, en el estudio fase III ASCEND-4, ceritinib, un inhibidor de segunda generación demostró de nuevo beneficio en RR y SLP respecto a platino-pemetrexed, con eficacia en pacientes con y sin metástasis cerebrales. Sin embargo, la tolerabilidad digestiva del fármaco limitó su aceptación en la práctica clínica habitual.¹¹ En otros dos estudios fase III en primera línea, el estudio ALEX ^{12,13} y el estudio ALTA-1L,¹⁴ dos nuevos inhibidores de segunda generación, alectinib y brigatinib, se compararon con el estándar de tratamiento en primera línea en ese momento, crizotinib. Ambos inhibidores de segunda generación alcanzaron el objetivo primario del estudio, ya que tanto alectinib como brigatinib aumentaron de forma estadísticamente significativa la SLP (Hazard Ratio, HR: 0.47 en ALEX trial evaluado por investigador y HR: 0.48, en ALTA-1L evaluada por comité independiente) respecto a crizotinib, sobre todo a expensas de un mayor control de la enfermedad intracraneal, retardando la progresión a nivel del sistema nervioso central (SNC) y con una mayor eficacia en aquellos pacientes con metástasis cerebrales en comparación con crizotinib. Destacar que el estudio ALEX mostró un beneficio en SG a los 5 años a favor de alectinib respecto a crizotinib (63% vs 46%), pero en este estudio no se permitía el crossover.¹³ Por el contrario, en el estudio ALTA-1L, no se observaron diferencias en SG a los 4 años entre ambas ramas de tratamiento (66% con brigatinib vs. 60% con crizotinib), ya que este estudio permitía el crossover, y un 47% de los pacientes de la rama control recibieron brigatinib a la progresión.¹⁴ Ante estos hallazgos, ambos inhibidores se han posicionado como el tratamiento estándar en primera línea en pacientes con CPNM avanzado ALK-positivo. Existe un cuarto inhibidor de segunda generación, ensartinib, que también ha mostrado en el estudio fase 3 EXALT mejorar de forma estadísticamente significativa la SLP respecto a crizotinib (HR 0.45) y de nuevo con mayor eficacia intracraneal,¹⁵ pero ensartinib no se encuentra todavía aprobado ni por las autoridades europeas (EMA) ni por las autoridades americanas (FDA) como tratamiento de primera línea.

En un tercio de los casos, las mutaciones de ALK son el mecanismo de resistencia a los inhibidores de ALK de primera y segunda generación.¹⁶ Aunque en algunas ocasiones determinados subtipos de mutaciones de ALK pueden revertirse con tratamientos secuenciales con otros inhibidores de ALK, existen mutaciones altamente resistentes como la mutación G1202R. Esta mutación confiere resistencia a todos los inhibidores de ALK, a excepción de lorlatinib, inhibidor de tercera generación. Lorlatinib ha mostrado eficacia intracraneal y extracraneal en pacientes con CPNM ALK-positivo con progresión previa a inhibidores de ALK^{17,18}, y la eficacia de lorlatinib es independiente del número de tratamientos previos con inhibidores ALK y del mecanismo de resistencia, incluyendo la

mutación G1202R.^{18,19} Por dicho motivo, lorlatinib ha sido considerado uno de los tratamientos secuenciales más óptimos en CPNM ALK-positivo, especialmente después de la progresión a un inhibidor de segunda generación. Ante la eficacia de lorlatinib como tratamiento secuencial era importante evaluar su eficacia como tratamiento de primera línea. Un estudio fase II incluyó una cohorte de 30 pacientes con CPNM avanzado y ALK-positivo. En esta población, lorlatinib mostró unas RR del 90%, un a SLP no alcanzada y una respuesta intracraneal del 67% con una duración de respuesta intracraneal no alcanzada.¹⁷ Estos resultados tan prometedores favorecieron el desarrollo de un estudio fase III para evaluar la eficacia de lorlatinib en pacientes con CPNM avanzado y ALK-positivo como tratamiento de primera línea comparado con el estándar de tratamiento en ese momento, crizotinib.

4. EFICACIA

El estudio fase III CROWN (NCT03052608) es un estudio en primera línea que incluyó pacientes con CPNM avanzado ALK-positivo que no habían recibido tratamientos previos, y que comparó (1:1) lorlatinib (100 mg/día) versus crizotinib (250 mg/12h) hasta progresión o toxicidad (Figura 1). El estudio no permitía el *crossover* a la progresión. Se permitió la inclusión de pacientes con metástasis cerebrales asintomáticas tratadas o pacientes con metástasis cerebrales no tratadas. El objetivo primario fue SLP evaluado por un comité independiente, y como objetivos secundarios se incluyeron: la SG, las RR, las RR intracraneales, y la seguridad. Los criterios de estratificación fueron: raza (asiática vs no asiática) y las metástasis cerebrales (presentes vs ausentes). Destacar que la resonancia magnética cerebral basal y durante el seguimiento se realizaba en todos los pacientes con independencia de si había o no metástasis cerebrales en el momento de la inclusión.

Se incluyeron 296 pacientes (149 en la rama de lorlatinib, y 147 en la rama de crizotinib), un ~25% con metástasis cerebrales, un ~60% mujeres con una edad media de 55 años. El 44% de los pacientes incluidos eran de raza asiática. En el primer análisis interino,²⁰ la SLP evaluada en toda la población favoreció a lorlatinib versus crizotinib. La mediana de SLP no se había alcanzado en la rama de lorlatinib y fue de 9.3 meses en la rama de crizotinib, (HR=0,28; IC 95%: 0,19- 0,41), $p < 0,0001$), con una SLP al año del 78% y del 39%, respectivamente. El beneficio en SLP con lorlatinib se observó en todos los subgrupos pre-especificados (estado de metástasis cerebrales, raza, edad, sexo, y estado tabáquico. Figura 2). Estos resultados se han confirmado después de un seguimiento de 3 años con una SLP media no alcanzada con lorlatinib vs 9.3 meses con crizotinib (HR=0,27; IC 95%: 0,18- 0,38) y con una SLP a los 3 años del 64% y del 19%, respectivamente. Destacar que este beneficio en SLP fue similar con independencia de si los pacientes no tenían metástasis cerebrales al debut (HR 0.29; 95% IC: 0.18-0.42) como en los pacientes con metástasis cerebrales iniciales (HR 0.21; 95% IC: 0.09-0.44, Figura 3).²¹ Cuando se analizó el impacto de las líneas sucesivas en el beneficio en SLP en el global del estudio, se observó que la SLP2 continuaba beneficiando a lorlatinib respecto a crizotinib (HR 0.45; 95% IC: 0.29-0.67) a pesar que el 22% de los pacientes de la rama de lorlatinib y el 70% de los pacientes de la rama de crizotinib recibieron un tratamiento sistémico a la progresión. Los inhibidores de ALK fueron la primera línea de tratamiento en ambas ramas del estudio a la progresión (64% en la rama de lorlatinib vs 93%, en la rama de crizotinib) y alectinib el inhibidor de ALK más utilizado a la progresión en ambas ramas. La quimioterapia como primera estrategia de tratamiento a la progresión se

prescribió en el 33.3% de los pacientes en la rama de lorlatinib y en el 2.9% en la rama de crizotinib.²¹

El porcentaje de pacientes con una respuesta objetiva por criterios RECIST por comité independiente con lorlatinib fue del 76% respecto al 58% con crizotinib, incluyendo un 3% de respuestas completas con lorlatinib y ninguna con crizotinib. Ambos fármacos tuvieron una eficacia precoz con un tiempo medio a la respuesta de 1.8 meses.²⁰

Un cuarto de los pacientes incluidos en el estudio (76/296) tenían enfermedad cerebral (medible y no medible). Las RR intracraneales por comité independiente fueron del 65% con lorlatinib y 18% con crizotinib, incluyendo un 60% y 13% de respuestas completas respectivamente. Entre los 31 pacientes (18 en la rama de lorlatinib y 13 en la rama de crizotinib) las RR intracraneales fueron del 83% con lorlatinib (72% de las cuales fueron respuestas completas) y del 23% con crizotinib (8% respuestas completas).²² Destacar que en el conjunto del estudio, el tiempo a la progresión intracraneal fue más prolongado con lorlatinib que con crizotinib (no alcanzado vs. 16.6 meses, HR 0.08), con un 92% de pacientes en la rama de lorlatinib sin progresión intracraneal a los 3 años respecto el 38% con crizotinib. Este beneficio a los 3 años con lorlatinib versus crizotinib se observó tanto en los pacientes sin metástasis cerebrales al inicio del tratamiento (N=220; 99% vs. 49.8%) como entre los pacientes con metástasis cerebrales al debut del tratamiento (N=76; 72.8% vs. 0%).²² Lorlatinib previene la progresión cerebral en la mayoría de los pacientes ya que la incidencia acumulada de progresión cerebral al año en pacientes tratados con lorlatinib con o sin metástasis cerebrales al debut es del 7% y del 1%, respectivamente; mientras que con crizotinib es del 72% y del 13%, respectivamente (Figura 4).²³

En el momento del análisis primario, los datos de SG son todavía inmaduros y sin diferencias entre ambas ramas de tratamiento (HR 0.72; 95% IC: 0.41-1.25).²⁰

5. SEGURIDAD

La incidencia de efectos adversos grado 3-4 ha fueron del 72% con lorlatinib y del 56% con crizotinib. Sin embargo, el perfil de seguridad de lorlatinib tiene algunas particularidades ya que la hipercolesterolemia, la hipertrigliceridemia y el aumento de peso son los principales causantes de la toxicidad en un 70%, 64% y 38% de los casos, siendo de grado ≥ 3 en un 16%, 20% y 17% de los casos, respectivamente.²⁰ Las alteraciones cognitivas (pérdida de memoria, alteraciones del estado de ánimo -ansiedad, depresión, labilidad afectiva-) aparecieron en un 21% de los casos en la rama de lorlatinib, la mayoría grado 1, siendo de grado 3 en el 8% de los casos.²⁰

En un 5% de los casos los efectos adversos fueron fatales en ambos grupos. Los efectos adversos condujeron a la interrupción o suspensión de dosis en un 29% y 21% de los pacientes en la rama de lorlatinib y en un 47% y 15% de los pacientes en la rama de crizotinib.²⁰ Un 7.4% de los pacientes con lorlatinib y un 9.9% de los pacientes con crizotinib dejaron el tratamiento a consecuencia de los efectos adversos.²²

En las escalas de calidad de vida, los pacientes en la rama de lorlatinib tuvieron mejoría significativa en la escala global de calidad de vida respecto a los pacientes de la rama de crizotinib.

En un análisis *posthoc* se ha analizado la seguridad intracraneal de lorlatinib. El 35% (35/149) de los pacientes tratados con lorlatinib reportó un efecto adverso a nivel del sistema nervioso central (SNC) comparado con el 11% (15/142) de los pacientes tratados con crizotinib. La mayoría de estos efectos adversos en el SNC fueron grado 1 en ambas ramas del estudio, aunque en un 10% fueron grado 3 en la rama de lorlatinib, incluyendo

cuadros psicóticos. Los efectos adversos del SNC con lorlatinib aparecieron de forma precoz con una media de 57 días desde el inicio del fármaco. Los efectos adversos en el SNC fueron más frecuentes en pacientes con metástasis en el SNC (42% vs 32% entre los que no tenían metástasis cerebrales), y entre los pacientes previamente tratados con RT cerebral (56% vs. 34% entre los que no habían recibido radioterapia previa). Sin embargo, son números muy limitados para poder obtener conclusiones definitivas.²³ Aunque en el 62% de los casos los efectos adversos del SNC de lorlatinib no requirieron ningún tratamiento específico, en el 23% se requirió modificaciones de dosis y en el 2% de los pacientes estos efectos adversos fueron la causa de suspensión definitiva del fármaco.²³

6. VALORACIÓN DEL BENEFICIO CLÍNICO:

Lorlatinib ha sido aprobado por la EMA el 28 de enero de 2022, siendo el primer y único fármaco de tercera generación aprobado en la UE para dicha indicación. (Nivel de evidencia: IA; ESCAT: IA; Escala de beneficio clínico de la ESMO -Formulario 2b-: 4 [puntuación inicial de 3 + 1 punto extra por beneficio a largo plazo de la supervivencia libre de progresión]). Así mismo, lorlatinib ha sido aprobado por la FDA en la misma indicación el 3 de marzo de 2021.

Lorlatinib al ser un inhibidor de tercera generación ha conseguido aumentar de forma estadísticamente significativa la SLP respecto a crizotinib, con una magnitud de beneficio mediante comparaciones indirectas que es mayor a la reportada con los inhibidores de segunda generación actualmente aprobados en primera línea. Este beneficio es sobre todo a expensas de una mayor eficacia intracraneal. Sin embargo, en el estudio CROWN las resonancias magnéticas cerebrales se realizaban a nivel basal y cada 8 semanas incluyendo lesiones diana cerebrales aquellas con un diámetro ≥ 5 mm.

Es importante destacar el beneficio en SLP se prolonga en el tiempo, incluso una vez se han tenido en cuenta las líneas de tratamiento a la progresión. Sin embargo, es importante destacar que el crossover no estaba permitido en este estudio.

El beneficio en SLP con lorlatinib es clínicamente relevante en toda la población y con una magnitud de beneficio similar con independencia de si los pacientes tienen o no metástasis cerebrales al debut de la enfermedad. Además, lorlatinib protege de una forma eficaz y prolongada sobre el desarrollo de metástasis cerebrales en este subgrupo de pacientes con cáncer de pulmón con mayor riesgo de desarrollo de lesiones en el SNC. Esto hecho es clínicamente relevante, ya que, las metástasis cerebrales impactan negativamente en la calidad de vida del paciente y son una causa de consumo de recursos socio-sanitarios muy importante. El perfil de seguridad del fármaco es manejable y no impacta negativamente en la calidad de vida del paciente. Sin embargo, se desconoce por el momento el impacto a nivel cardiovascular que puede tener la toxicidad por alteración del perfil lipídico causada por el lorlatinib. Además, dado que los efectos adversos a nivel del SNC son precoces, sería recomendable que durante los dos primeros meses se haga una valoración estrecha y continuada de la toxicidad, especialmente de la toxicidad cognitiva, para poder aplicar medidas correctoras lo más rápidamente posible.^{20,22,23} Con los datos actuales, lorlatinib es una nueva estrategia en el subgrupo de pacientes con CPNM avanzado con translocación de ALK.

7. DISCUSIÓN

Los pacientes con CPNCP avanzado y translocación de ALK se benefician del tratamiento dirigido con inhibidores de ALK como primera estrategia terapéutica. En la actualidad alectinib y brigatinib (ambos inhibidores de segunda generación de ALK) son dos opciones válidas como tratamiento de primera línea, ya que ambos fármacos han demostrado conseguir de forma estadísticamente significativa una mejor SLP y eficacia intracraneal que crizotinib.^{12,14} De forma similar, lorlatinib (inhibidor de tercera generación de ALK) ha conseguido aumentar la SLP y la eficacia intracraneal respecto a crizotinib.^{20,22} Además, lorlatinib ha mostrado un beneficio de la SLP a largo plazo, 3 años,²² y este beneficio a favor de lorlatinib se mantiene a pesar que el 66% (68/103) de los pacientes con un tratamiento a la progresión a crizotinib recibiera un inhibidor de ALK de segunda o tercera generación.²¹ Estos datos, posicionan a lorlatinib como una nueva estrategia de tratamiento en primera línea en pacientes con CPNM avanzado ALK-positivo.

Actualmente no existen estudios que comparen la eficacia de los inhibidores de segunda generación con los de tercera generación, por lo que sólo pueden realizarse comparaciones indirectas con todas las limitaciones metodológicas que conllevan. En la población global, la magnitud de beneficio de lorlatinib en SLP respecto a crizotinib (HR:0.27)²² es mayor que la reportada con alectinib (HR: 0.50)¹² o brigatinib (HR: 0.48)¹⁴ respecto a crizotinib. Sin embargo, es importante destacar que a diferencia del estudio ALTA-1L (brigatinib), ni el estudio CROWN ni el estudio ALEX (alectinib) permitían el crossover a la progresión^{12,14,20}. El beneficio de lorlatinib en SLP respecto a crizotinib es especialmente relevante en pacientes sin metástasis cerebrales al inicio del tratamiento (lorlatinib HR: 0.29; Alectinib HR: 0.46; brigatinib HR: 0.62)^{13,14,22}, pero similar a la reportada en pacientes con metástasis cerebrales al debut de la enfermedad (lorlatinib HR: 0.21; Alectinib HR: 0.37; brigatinib HR: 0.25)^{13,14,22}. Es importante el beneficio en SLP a largo plazo, y en este sentido la SLP a los 3 años con lorlatinib es un ~20% superior a la reportada con alectinib o brigatinib (63% versus 46% versus 43%, respectivamente).^{13,14,22}

De forma similar un mayor porcentaje de pacientes con metástasis cerebrales medibles obtienen una respuesta completa a nivel del SNC con lorlatinib, siendo del 72%²² respecto al 38% con alectinib¹² y del 28% con brigatinib¹⁴. También la SLP intracraneal a largo plazo (3 años) parece favorecer a lorlatinib respecto a brigatinib en el global de la población (92% vs 56%) y entre los pacientes con metástasis cerebrales (73% vs 31% con brigatinib).^{14,22}

Aunque estos datos sugieren un beneficio a favor de lorlatinib y una mayor eficacia en el conjunto de la población para la protección cerebral comparado con los inhibidores de segunda generación actualmente disponibles, en ausencia de una comparación directa los datos disponibles no permiten establecer superioridad o inferioridad en la población global de pacientes, ni en pacientes con metástasis cerebrales al inicio. Además, se encuentran pendientes los datos de SG que ayuden a evaluar si iniciar el tratamiento con el inhibidor de ALK más ponente impacta no sólo en SLP sino también en SG. Este punto es especialmente relevante en el contexto clínico actual, ya que se desconoce la mejor secuencia de tratamiento en pacientes con CPNM avanzado ALK positivo, y por tanto, cuál es la mejor alternativa tras la progresión al tratamiento con lorlatinib. La evidencia disponible hasta el momento es limitada y no existe una estrategia personalizada, más allá de la quimioterapia con un doblete de platino, a la progresión a lorlatinib. Por ello, será necesario disponer de más datos para poder establecer conclusiones al respecto.

Cada inhibidor de ALK presenta un perfil de seguridad distinto. En el caso de lorlatinib, el perfil de lorlatinib es el esperado para un inhibidor de ALK con las particularidades de alteración del perfil lipídico sin que se conozcan actualmente las consecuencias a largo plazo a nivel cardiovasculares de esta toxicidad; el aumento de peso y las alteraciones cognitivas. Estas últimas, aunque son en la mayor parte de los casos leves (grado 1) y sólo en un 25% requieren modificaciones de dosis, requieren una especial atención sobre

todo durante los dos primeros meses después del inicio del tratamiento para poderlas identificar y aplicar medidas correctoras que eviten suspender un tratamiento eficaz. Del mismo modo, es importante establecer una pauta adecuada de la mediación hipolipemiente que no interactúe con el metabolismo del lorlatinib. A pesar de esta toxicidad específica, las escalas globales de calidad de vida de los pacientes mejoraron con el tratamiento con lorlatinib en comparación con crizotinib.²⁰

Con los datos disponibles hasta el momento, lorlatinib se puede considerar una opción adecuada de tratamiento para pacientes CPNM avanzado, positivo para la quinasa del linfoma anaplásico (ALK) que no han recibido tratamiento previo con un ITK-ALK, con buen estado funcional (ECOG 0-2) y con independencia de si el paciente tiene o no metástasis cerebrales. El tratamiento debe administrarse hasta la progresión o toxicidad inaceptable.

Conclusión

Dada la eficacia en SLP, eficacia a nivel intracraneal y el perfil de seguridad manejable sin impacto negativo en la calidad de vida del paciente, lorlatinib debería valorarse como tratamiento de primera línea en pacientes con CPNCP avanzado y translocación de ALK.

Conflictos de interés

Consultant / advisory role: Boehringer Ingelheim, Astra-Zeneca, Sanofi, Janssen, Takeda, Ose-Immunotherapeutics, MSD, BMS, Pfizer.

Talk in a company's organized public event: MSD, Boehringer Ingelheim, Astra-Zeneca, Roche.

Figura 1. Esquema del estudio CROWN.²²

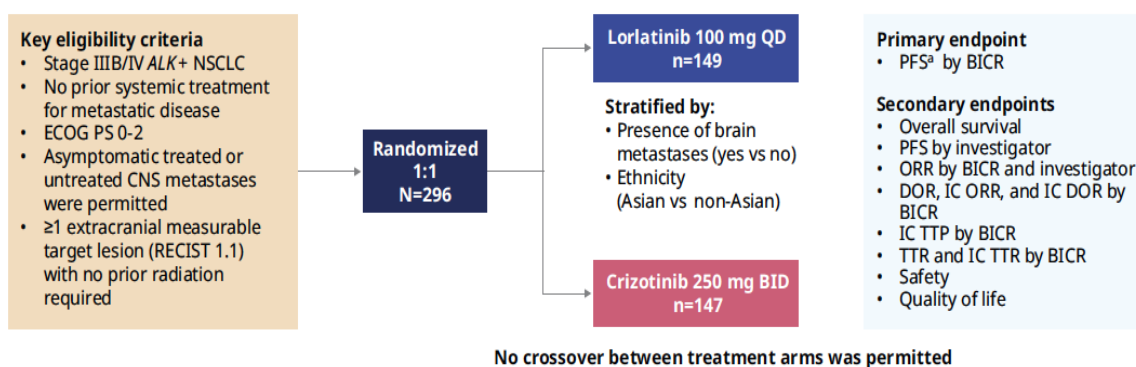


Figura 2. Supervivencia libre de progresión evaluada por comité independiente en diferentes subgrupos pre-especificados.²⁰

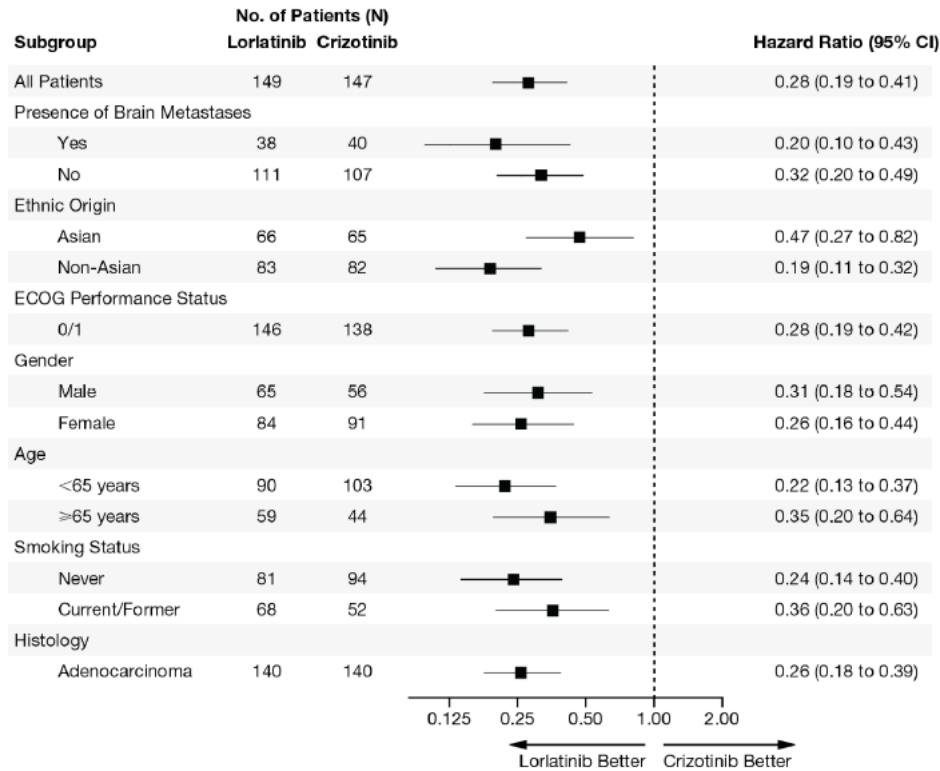


Figura 3. Supervivencia libre de progresión del estudio CROWN después de un seguimiento de 3 años.²²

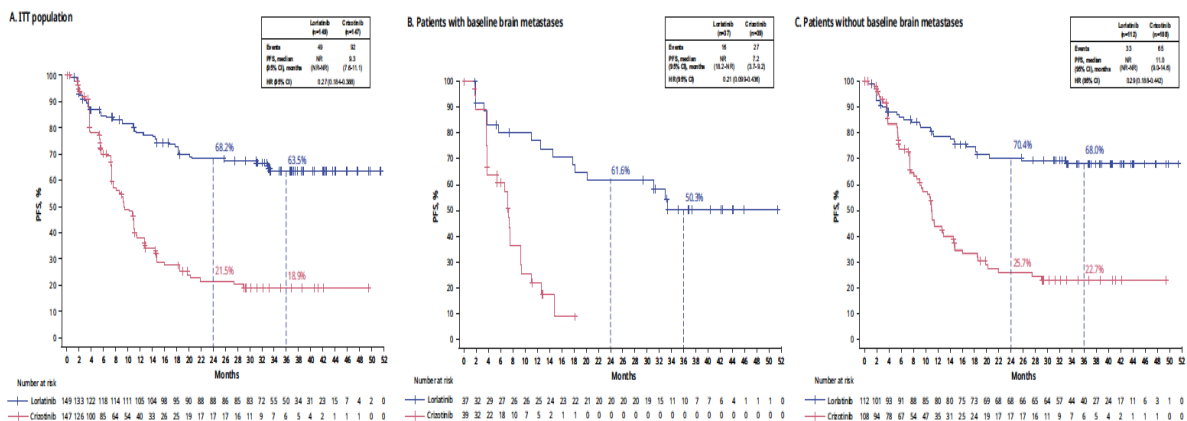
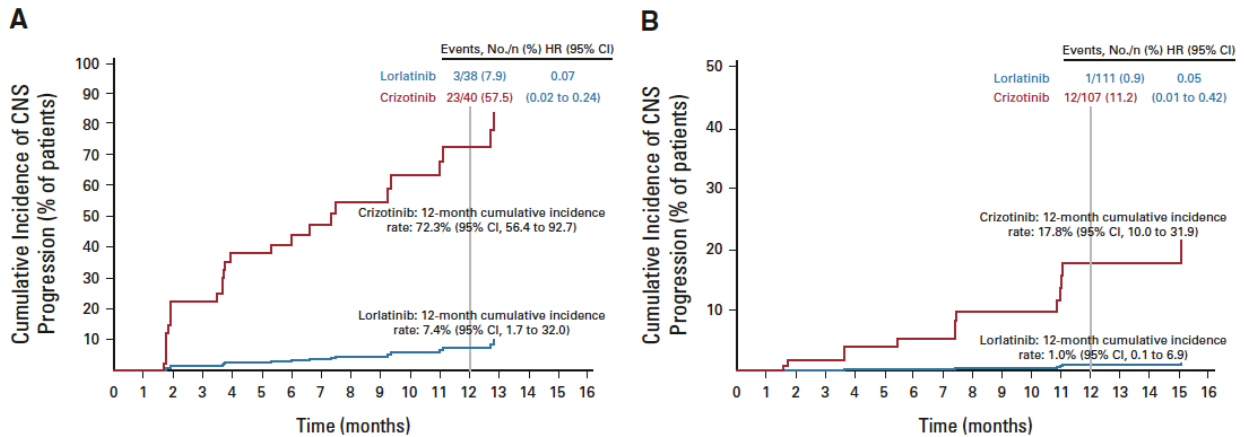


Figura 4. Incidencia acumulada de metástasis cerebrales en el estudio CROWN, en pacientes con metástasis cerebrales al inicio del tratamiento (A) y en pacientes sin metástasis cerebrales al inicio del tratamiento (B)



Referencias

- Camidge DR, Doebele RC. Treating ALK-positive lung cancer--early successes and future challenges. *Nat Rev Clin Oncol.* 2012;9(5):268-277. doi:10.1038/nrclinonc.2012.43
- Patil T, Smith DE, Bunn PA, et al. The Incidence of Brain Metastases in Stage IV ROS1-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer and Rate of Central Nervous System Progression on Crizotinib. *J Thorac Oncol.* 2018;13(11):1717-1726. doi:10.1016/j.jtho.2018.07.001
- Peters S, Bexelius C, Munk V, Leigh N. The impact of brain metastasis on quality of life, resource utilization and survival in patients with non-small-cell lung cancer. *Cancer Treat Rev.* 2016;45:139-162. doi:10.1016/j.ctrv.2016.03.009
- Planchard D, Popat S, Kerr K, et al. Correction to: "Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up." *Ann Oncol.* 2019;30(5):863-870. doi:10.1093/annonc/mdy474
- Tan AC, Tan DSW. Targeted Therapies for Lung Cancer Patients With Oncogenic Driver Molecular Alterations. *J Clin Oncol.* 2022;40(6):611-625. doi:10.1200/JCO.21.01626
- Barlesi F, Mazieres J, Merlio JP, et al. Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). *Lancet.* 2016;387(10026):1415-1426. doi:10.1016/S0140-6736(16)00004-0
- Duruiseaux M, Besse B, Cadranet J, et al. Overall survival with crizotinib and next-generation ALK inhibitors in ALK-positive non-small-cell lung cancer (IFCT-1302

- CLINALK): a French nationwide cohort retrospective study. *Oncotarget*. 2017;8(13):21903-21917. doi:10.18632/oncotarget.15746
8. Pacheco JM, Gao D, Smith D, et al. Natural History and Factors Associated with Overall Survival in Stage IV ALK-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2019;14(4):691-700. doi:10.1016/j.jtho.2018.12.014
 9. Solomon BJ, Mok T, Kim DW, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 2014;371(23):2167-2177. doi:10.1056/NEJMoa1408440
 10. Solomon BJ, Kim DW, Wu YL, et al. 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;36(22):2251-2258. doi:10.1200/JCO.2017.77.4794
 11. Soria JC, Tan DSW, 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. *Lancet*. 2017;389(10072):917-929. doi:10.1016/S0140-6736(17)30123-X
 12. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017;377(9):829-838. doi:10.1056/NEJMoa1704795
 13. Mok T, Camidge DR, Gadgeel SM, et al. Updated overall survival and final progression-free survival data for patients with treatment-naive advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer in the ALEX study. *Ann Oncol*. 2020;31(8):1056-1064. doi:10.1016/j.annonc.2020.04.478
 14. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, et al. Brigatinib Versus Crizotinib in ALK Inhibitor-Naive Advanced ALK-Positive NSCLC: Final Results of Phase 3 ALTA-1L Trial. *J Thorac Oncol*. 2021;16(12):2091-2108. doi:10.1016/j.jtho.2021.07.035
 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. *JAMA Oncol*. 2021;7(11):1617-1625. doi:10.1001/jamaoncol.2021.3523
 16. Gainor JF, Dardaei L, Yoda S, et al. Molecular Mechanisms of Resistance to First- and Second-Generation ALK Inhibitors in ALK-Rearranged Lung Cancer. *Cancer Discov*. 2016;6(10):1118-1133. doi:10.1158/2159-8290.CD-16-0596
 17. Solomon BJ, Besse B, Bauer TM, et al. Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from a global phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2018;19(12):1654-1667. doi:10.1016/S1470-2045(18)30649-1
 18. Felip E, Shaw AT, Bearz A, et al. Intracranial and extracranial efficacy of lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer previously treated with second-generation ALK TKIs. *Ann Oncol*. 2021;32(5):620-630. doi:10.1016/j.annonc.2021.02.012
 19. Shaw AT, Solomon BJ, Besse B, et al. ALK Resistance Mutations and Efficacy of Lorlatinib in Advanced Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2019;37(16):1370-1379. doi:10.1200/JCO.18.02236
 20. Shaw AT, Bauer TM, de Marinis F, et al. First-Line Lorlatinib or Crizotinib in Advanced ALK-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2020;383(21):2018-2029. doi:10.1056/NEJMoa2027187
 21. Solomon BJ, Bauer TM, Felip E, et al. Progression-free survival with subsequent anticancer therapies from a phase 3 trial of lorlatinib in treatment-naive patients (pts) with ALK+ advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *JCO*. 2022;40(16_suppl):9069-9069. doi:10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.9069
 22. Solomon B, Bauer T, Mok T, et al. Updated efficacy and safety from the phase 3 CROWN study of first-line lorlatinib vs crizotinib in advanced anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small cell lung cancer (NSCLC). *Cancer Research*.

2022;82(12_Supplement):CT223-CT223. doi:10.1158/1538-7445.AM2022-CT223
23. Solomon BJ, Bauer TM, Ou SHI, 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 Clin Oncol*. Published online May 23, 2022;JCO2102278. doi:10.1200/JCO.21.02278