



DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

**Gemeinsamer Bundesausschuss**

Gutenbergstraße 13

10623 Berlin

22. Juni 2022

**Stellungnahme zur  
Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V**

**Lorlatinib (neues Anwendungsgebiet, Erstlinie)**

**veröffentlicht am 1. Juni 2022**

**Vorgangsnummer 2022-02-01-D-792**

**IQWiG Bericht Nr. 1365**

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Lorlatinib (Lorviqua®)
  4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
  4. 2. Studien
  4. 3. Endpunkte
    4. 3. 1. Mortalität
    4. 3. 2. Morbidität
      4. 3. 2. 1. Progressionsfreie Überlebenszeit
      4. 3. 2. 2. Remissionsrate/Symptomatik
      4. 3. 2. 3. ZNS Metastasen
      4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen
      4. 3. 2. 5. Lebensqualität
  4. 4. Bericht des IQWiG
5. Ausmaß des Zusatznutzens
6. Literatur

## 1. Zusammenfassung

Mit Lorlatinib (Lorviqua®) wird bereits das fünfte neue Arzneimittel für die Erstlinientherapie von Patient\*innen mit fortgeschrittenem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und Nachweis einer *ALK* Genfusion bewertet. Der G-BA hat Alectinib oder Brigatinib als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt, und das IQWiG mit der Dossierbewertung beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

**Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG**

Subgruppen / Subpopulationen	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
keine	Alectinib oder Brigatinib	beträchtlich	Hinweis	nicht belegt	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Die zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht den aktuellen Empfehlungen.
- Basis der frühen Nutzenbewertung sind die Daten von CROWN, einer internationalen, multizentrischen, randomisierten Phase-III-Studie mit 296 Patient\*innen mit *ALK*-positivem, bisher nicht systemisch behandeltem NSCLC.
- Lorlatinib führte in CROWN gegenüber Crizotinib zur signifikanten Erhöhung der Remissionsrate und zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens. Die Gesamtüberlebenszeit wurde nicht signifikant verlängert, allerdings bei einer niedrigen Zahl von Ereignissen.
- Bei Patient\*innen mit ZNS-Metastasen zeigt sich eine viel höhere Wirksamkeit im Lorlatinib-Arm als im Crizotinib-Arm.
- Im indirekten Vergleich von Lorlatinib gegenüber Brigatinib zeigt sich eine ähnliche Wirksamkeit in Bezug auf Remissionsrate, progressionsfreies und Gesamtüberleben. Hinweise auf eine überlegene Wirksamkeit von Lorlatinib gegenüber Brigatinib bei ZNS-Metastasen beurteilen wir kritisch, weil hier RECIST- und nicht die besser geeigneten RANO-Kriterien angewendet wurden.
- Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse ist unter Lorlatinib erhöht, im Vordergrund stehen Laborparameter des Fettstoffwechsels sowie arterielle Hypertonie.
- In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Lorlatinib den Grad 4 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)).

Mit Lorlatinib steht ein weiterer *ALK*-Inhibitor mit hoher Wirksamkeit auch bei ZNS-Metastasen zur Verfügung. Das unterschiedliche Nebenwirkungsspektrum der zugelassenen *ALK*-Inhibitoren erlaubt eine wirksame Behandlung dieser Patient\*innen auch bei Auftreten unerwünschter Ereignisse.

## 2. Einleitung

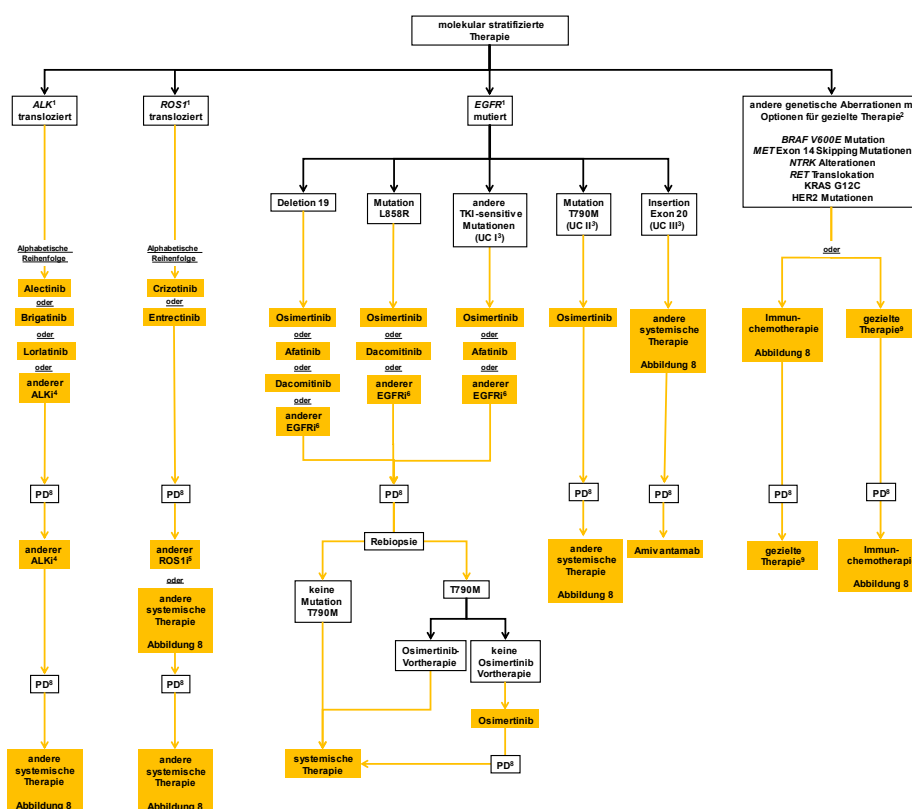
Das Lungenkarzinom ist bei Frauen der dritt-, bei Männern der zweithäufigste maligne Tumor in den deutschsprachigen Ländern. Das mediane Erkrankungsalter liegt zwischen 68 und 70 Jahren. Haupttrisikofaktor ist Rauchen. Für die große Mehrzahl von Patient\*innen im Stadium IIIB/IV ist die Therapie nicht kurativ. In den letzten Jahren hat die Integration von Immuncheckpoint- und Kinase-Inhibitoren im

Zusammenhang mit prädiktiven Biomarkern die Prognose vieler Patient\*innen deutlich verbessert. Weiterhin stehen Zytostatika, Angiogenese-Inhibitoren und unterstützende Maßnahmen zur Verfügung [1-4].

### 3. Stand des Wissens

Basis für die Stratifikation der medikamentösen Therapie beim fortgeschrittenen NSCLC ist heute die gezielte molekulargenetische und immunhistochemische Diagnostik auf prädiktive Mutationen bzw. Proteinüberexpression [1-4]. Unsere aktuellen Empfehlungen sind in Abbildung 1 dargestellt [1].

**Abbildung 1: Therapie des fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms bei Patient\*innen mit prädiktiven Mutationen**



Legende: <sup>1</sup>ALK – Anaplastic Lymphoma Kinase; ROS1 – Tyrosinproteinkinase ROS; EGFR – Gen des Epidermal Growth Factor Receptor; BRAF V600E – andere BRAF Punktmutationen sind nicht eingeschlossen; NTRK Alterationen – Genfusionen unter Beteiligung der NTRK-Gene (NTRK1, NTRK2, NTRK3); RET Alterationen – Genfusionen unter Beteiligung von RET; weitere Alterationen: z. B. HER2 Amplifikationen und Mutationen, KRAS G12C Mutationen, c-MET Exon Alterationen – c-MET 14 Skipping Mutation oder MET Amplifikation; <sup>2</sup> siehe die aktuell gültigen Zulassungsinformationen; <sup>3</sup>UC – uncommon mutations, UC I – Punktmutationen oder Duplikationen in den Exonen 18-21; UCII – Mutation T790M im Exon 20 allein oder in Kombination mit anderen Mutationen; UC III – Exon 20 Insertionen; <sup>4</sup>ALKi – ALK-Inhibitor: Alectinib, Brigatinib, Ceritinib, Crizotinib, Lorlatinib, siehe die aktuell gültigen Zulassungsinformationen; <sup>5</sup>vor allem bei ZNS-Metastasen; <sup>6</sup>ROSi – ROS1-Inhibitor: Ceritinib, Crizotinib, Cabozantinib, Lorlatinib siehe die aktuell gültigen Zulassungsinformationen; <sup>7</sup>EGFR-TKI – Afatinib, Dacomitinib, Erlotinib in Kombination mit Bevacizumab bzw. Ramucirumab, Osimertinib; <sup>8</sup>CR – komplette Remission, PR – partielle Remission, SD – stabile Erkrankung, PD – progrediente Erkrankung; <sup>9</sup>BRAF<sub>i</sub> – BRAF Inhibitor, NTRK<sub>i</sub> – NTRK Inhibitor, RET<sub>i</sub> – RET Inhibitor;

Bei 4-5% aller Patient\*innen mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom ist genetisch in den Tumorzellen ein Rearrangement (Gentranslokation oder -inversion) mit Beteiligung des *ALK* Gens nachweisbar. Häufigster Translokationspartner ist *EML4*. Diese erworbene genetische Veränderung führt zur Überexpression von ALK (Anaplastische Lymphom-Kinase). ALK ist eine Tyrosinkinase, die im normalen Lungengewebe nicht aktiv ist. Durch die ständige ALK-Aktivierung kann es unter Beteiligung komplexer

Signaltransduktionswege zu unkontrollierter Zellteilung kommen. Der Nachweis von ALK Translokationen ist assoziiert mit Nicht-Rauchen, Adenokarzinom, jüngerem Lebensalter und dem fehlenden Nachweis anderer, zielgerichtet therapiebarer Marker.

Daten zu den gezielten ALK-Inhibitoren sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

**Tabelle 2: Randomisierte Studien zu gezielten Inhibitoren in der Erstlinientherapie von Patient\*innen mit ALK+ NSCLC**

Erstautor / Jahr	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	RR <sup>2</sup>	PFÜ <sup>3</sup> (HR <sup>4</sup> )	ÜLZ <sup>5</sup> (HR <sup>4</sup> )
Solomon, 2014 [5]	Erstlinie	Pemetrexed/ Cisplatin  oder Pemetrexed/ Carboplatin	Crizotinib	343	45 vs 74 <sup>6</sup> p < 0,0001	7,0 vs 10,9 0,454 <sup>7</sup> p < 0,0001	n.e. vs n.e. <sup>8</sup>  n. s.
Soria, 2017 [6]	Erstlinie	Platin-basierte Kombination, gefolgt von Pemetrexed Erhaltung	Ceritinib	376	26,7 vs 72,5 p < 0,0001	8,1 vs 16,1 0,55 p < 0,00001	26,2 vs n.e. 0,73 p = 0,056
Hida, 2017 [7] Nakagawa, 2020 [8]	Erstlinie	Crizotinib	Alectinib	133		10,2 vs 42,4 0,37 <sup>7</sup> p < 0,0001	43,7 vs n.e. 0,80 n.s. <sup>9</sup>
Peters, 2017 [9] Mok, 2020 [10]	Erstlinie	Crizotinib	Alectinib	303	76 vs 83 <sup>5</sup> p = 0,09	10,9 vs 34,8 0,43 <sup>7</sup> p < 0,0001	57,4. vs n.e. (0,46-0,98) n.s. <sup>9</sup>
Camidge, [11], Dossier	Erstlinie	Crizotinib	Brigatinib	275	61,6 vs 73,7 p = 0,0342	11 vs 24 0,47 <sup>7</sup> p < 0,0001	n.e. vs n.e. 0,91 n.s. <sup>9</sup>
Shaw, [12], Dossier	Erstlinie	Crizotinib	Lorlatinib	296	58 vs 76	9,3 vs n.e. 0,28 <sup>7</sup> p < 0,0001	n.e. vs n.e. 0,72 n.s. <sup>9</sup>

<sup>1</sup> N - Anzahl Patient\*innen; <sup>2</sup> RR - Remissionsrate in %; <sup>3</sup> PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit in Monaten; <sup>4</sup> HR - Hazard Ratio; <sup>5</sup> ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; <sup>6</sup> Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; <sup>7</sup> Hazard Ratio in grüner Farbe - Vorteil für Neue Therapie; <sup>8</sup> n. e. – Median nicht erreicht; <sup>9</sup> n. s. - nicht signifikant;

Lorlatinib ist ein oraler, selektiver Inhibitor der ALK- und ROS1-Kinase. Die Hemmung der Kinaseaktivität erfolgt durch die reversible Bindung von Lorlatinib an die ATP-Bindungsstelle der Rezeptor-Tyrosinkinase.

Lorlatinib wurde von der FDA im März 2021, und von der EMA für die EU im Januar 2022 in der Erstlinientherapie zugelassen.

#### 4. Dossier und Bewertung von Lorlatinib

##### 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie in der Erstlinientherapie von Patient\*innen mit ALK+ NSCLC aufgrund der bisherigen Zulassungen und der Festlegungen der frühen Nutzenbewertung nach dem AMNOG sind

- Alectinib oder
- Brigatinib

Aufgrund der überlegenen Wirksamkeit dieser beiden ALK-Inhibitoren gegenüber Crizotinib, insbesondere bei ZNS Metastasen, halten wir sie für die Medikamente der ersten Wahl, siehe Abbildung 1.

#### **4. 2. Studien**

Grundlage der jetzigen Nutzenbewertung ist die internationale, multizentrische, randomisierte Phase-III-Studie CROWN bei Patient\*innen ohne vorherige systemische Therapie. Eingeschlossen wurden Patient\*innen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem ALK+ NSCLC im ECOG Status  $\leq 2$ . Eine Vorbehandlung mit Chemotherapie war kein Ausschlusskriterium. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Die Ergebnisse der Zulassungsstudie wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [10].

Der letzte Datenschnitt erfolgte am 20. März 2020.

Für den Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie wählt der pU Brigatinib und die Zulassungsstudie ALTA-1L [11].

#### **4. 3. Endpunkte**

##### **4. 3. 1. Überlebenszeit**

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Studienparameter bei Patient\*innen mit fortgeschrittenem NSCLC. Sie war einer der sekundären Endpunkte der Zulassungsstudie. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 20. März 2022 waren im Lorlatinib-Arm 15,4%, im Crizotinib-Arm 19,0% der Patient\*innen verstorben. Der Median der Überlebenszeit wurde in beiden Armen nicht erreicht, die Unterschiede sind nicht statistisch signifikant.

In der CROWN-Studie war ein Crossover nicht erlaubt, jedoch konnten Patienten nach Progress unter der Studienmedikation auf einen anderen ALK-TKI wechseln. Von den 86 Patienten im Crizotinib-Arm, die nach der Studienmedikation mindestens eine weitere Krebsbehandlung in Anspruch genommen haben, wurde 79 Patienten nach Crizotinib ein weiterer ALK-TKI verabreicht ( $79/147 = 53,7\%$ ). Dadurch kann der Einfluss von Lorlatinib auf die Gesamtüberlebenszeit unterschätzt werden. Das Dossier enthält keine Berechnungen zum möglichen Einfluss dieses Therapiewechsels.

##### **4. 3. 2. Morbidität / Lebensqualität / Patient-Reported Outcome**

Morbidität ist aufgrund der belastenden Symptomatik bei dem fortgeschrittenen Krankheitsbild ein besonders wichtiger Endpunkt bei Patient\*innen mit NSCLC. Ein spezielles Problem beim ALK+ NSCLC ist die hohe und morbiditätsträchtige Rate von ZNS Metastasen. Sekundäre Endpunkte von CROWN mit Bezug zu ZNS Metastasen waren

- Zeit bis zum ZNS Progress
- Ansprechrate
- Dauer des Ansprechens.

##### **4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben**

Das progressionsfreie Überleben war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts lag der Median des progressionsfreien Überlebens unter Lorlatinib bei 24 Monaten versus 11 Monaten unter Crizotinib (HR 0,48).

#### 4. 3. 2. 2. Remissionsrate

Die Remissionsrate war sekundärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Die Remissionsraten sind in beiden Studienarmen hoch (76 vs 58%). Der Unterschied ist statistisch signifikant.

#### 4. 3. 2. 3. ZNS-Metastasen

Intrakranielle objektive Ansprechrate sowie Zeit bis zur intrakraniellen Progression waren sekundärer Endpunkte von CROWN. Insgesamt 30 Patient\*innen hatten ZNS-Metastasen zum Zeitpunkt des Studienbeginns. Die Ansprechrate war höher unter Lorlatinib als unter Crizotinib (82 vs 23%). Auch die Zeit bis zum ZNS Progress war unter Lorlatinib länger als unter Crizotinib (HR 0,059; p<0,0001).

Die Bewertung des Ansprechens erfolgte nach RECIST-Kriterien.

#### 4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen

Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad  $\geq 3$  traten in der Zulassungsstudie bei 72% der Patient\*innen unter Lorlatinib versus 56% unter Crizotinib auf. Nebenwirkungen im CTCAE Grad  $\geq 3$ , die unter Lorlatinib häufiger als unter Crizotinib auftraten, waren Erhöhung der Triglyceride (20%), Gewichtszunahme (17%), erhöhtes Cholesterin (16%) und arterielle Hypertonie (10%).

Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse, die zum Studienabbruch führte, war unter Lorlatinib etwas höher als unter Crizotinib (21 vs 15%), aber nicht statistisch signifikant.

#### 4. 3. 2. 5. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Symptomatik und Lebensqualität wurden mittels der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 erfasst. Seltener unter Lorlatinib traten Übelkeit/ Erbrechen, Appetitlosigkeit, Obstipation und Diarrhoe auf. Bei den lungenkrebspezifischen Symptomen zeigte sich ein Unterschied zugunsten von Lorlatinib bei der Dysphagie.

#### 4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht ist ausführlich. Allerdings wird die Gesamtheit der Daten zur Morbidität als nicht verwertbar angesehen.

### 5. Klinische Bewertung des Nutzens

Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patient\*innen-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Lorlatinib anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [14, 15].

ESMO-MCBS v1.1 Lorlatinib 4

### 6. Ausmaß des Zusatznutzens

Lorlatinib ist ein weiterer, hochwirksamer ALK-Inhibitor. Dieser Effekt war bereits in der Zweitlinientherapie erkennbar und zeigt sich jetzt auch in der Erstlinientherapie. In der Bewertung und in der Versorgung stehen für uns folgende Themen im Vordergrund:

#### Zweckmäßige Vergleichstherapie und indirekter Vergleich

In ONKOPEDIA empfehlen wir Alectinib oder Brigatinib an erster Stelle. Hintergrund ist vor allem die hohe Wirksamkeit sowohl in primären Effektivitätspunkten als auch in der Verhinderung von ZNS-Metastasen. Da zerebrale Metastasen eine häufige Komplikation des ALK+ NSCLC sind und dann zu einer sehr belastenden Einschränkung der Lebensqualität führen, haben ZNS-wirksame Arzneimittel einen hohen Stellenwert.

Beide Arzneimittel sind für einen indirekten Vergleich angemessen.

#### ZNS Metastasen

Insgesamt ist Lorlatinib deutlich wirksamer als Crizotinib. Der pU sieht auch einen Vorteil gegenüber Brigatinib im indirekten Vergleich.

Hier können wir uns bedingt anschließen. Hauptkritikpunkt unsererseits ist (wie auch in vorherigen Verfahren) die Beurteilung des Ansprechens der ZNS-Metastasen in CROWN nach RECIST-Kriterien. Das ist nicht (mehr) der optimale Standard. Wir empfehlen die Verwendung von RANO-Kriterien. Deshalb halten wir die Anerkennung eines Zusatznutzens auf dieser Basis für methodisch nicht ausreichend.

#### Der beste ALK Inhibitor

Erfreulicherweise haben wir jetzt mehrere hochwirksame ALK-Inhibitoren zur Verfügung. Alle drei neueren ALK-Inhibitoren Alectinib, Brigatinib und jetzt Lorlatinib wurden gegenüber Crizotinib getestet. Eine akute Metaanalyse zeigt vorsichtig Unterschiede zugunsten von Alectinib und Lorlatinib auf [10], diese ersetzen jedoch keinen direkten Vergleich.

#### Wechsel der Erstlinientherapie bei klinisch relevanten Nebenwirkungen

Das Nebenwirkungsspektrum von Lorlatinib ist relevant, insbesondere bei Patient\*innen mit vorbestehenden Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen. Das zeigt auch die Therapieabbruchrate von etwa 20%. Bei ähnlichen Daten für die anderen, zugelassenen TKIs beim ALK+ NSCLC haben wir hier für die betroffenen Patient\*innen eine erfreuliche Differentialtherapie zur Verfügung.

Mit Lorlatinib haben wir jetzt einen weiteren ALK-Inhibitor mit hoher Liquorgängigkeit und einer hohen Wirksamkeit bei ZNS-Metastasen zur Verfügung. Das unterschiedliche Nebenwirkungsspektrum der zugelassenen ALK-Inhibitoren erlaubt eine wirksame Behandlung dieser Patient\*innen auch bei Auftreten unerwünschter Ereignisse.

## **7. Literatur**

1. Griesinger F et al.: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC). Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Juli 2021. <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc>
2. Interdisziplinäre S3-Leitlinie: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, 020-007, 2018, <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-007OL.html>
3. Reck M, Popat S, Reinmuth N et al.: Metastatic non-small-cell lung cancer NSCLC: ESMO clinical

- practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 25 Suppl3:iii27-39, 2014. DOI: [10.1093/annonc/mdu199](https://doi.org/10.1093/annonc/mdu199)
4. Non-small lung cancer, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, 2022. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nscl.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf)
  5. Solomon BJ, Mok T, Kim DW et al.: First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 371:2167-2177, 2014. DOI: [10.1056/NEJMoa1408440](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1408440)
  6. Soria JC, Tan TSW, 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* 389:917-929, 2017. DOI: [10.1016/S0140-6736\(17\)30123-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30123-X)
  7. Hida T, Nokihara H, Kondo M et al.: Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet* 390:29-39, 2017. DOI: [10.1016/S0140-6736\(17\)30565-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30565-2)
  8. Nakagawa K, Hida T, Nokihara H et al.: Final progression-free survival results from the J-ALEX study of alectinib versus crizotinib in ALK-positive non-small-cell lung cancer. DOI: [10.1016/j.lungcan.2019.11.025](https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2019.11.025)
  9. 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 Jun 6. DOI: [10.1056/NEJMoa1704795](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1704795)
  10. Mok T, Camidge DR, Gadgeel SM 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. *Ann Oncol* Aug 31, 2020. DOI: [10.1016/j.annonc.2020.04.478](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.04.478)
  11. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ et al.: Brigatinib versus Crizotinib in ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 379:2027-2039, 2018. DOI: [10.1056/NEJMoa1810171](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1810171)
  12. Shaw AT, Bauer TM, de Marinis F et al.: First-Line Lorlatinib or Crizotinib in Advanced ALK-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med* 383:2018-2029, 2020. DOI: [10.1056/NEJMoa2027187](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2027187)
  13. Ma CH, Liu YH, Ding KL et al.: BMC Cancer 21:1278, 2021. Comparative efficacy and safety of first-line treatments for advanced non-small cell lung cancer with ALK-rearranged: a meta-analysis of clinical trials. DOI: [10.1186/s12885-021-08977-0](https://doi.org/10.1186/s12885-021-08977-0)
  14. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U et al.: A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Ann Oncol* 26:1547-1573, 2015. DOI: [10.1093/annonc/mdv249](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv249)
  15. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J et al.: ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version1.1. *Ann Oncol* 28:2340-2366, 2017. DOI: [10.1093/annonc/mdx310](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx310)