

4. NSCLC stadie IV

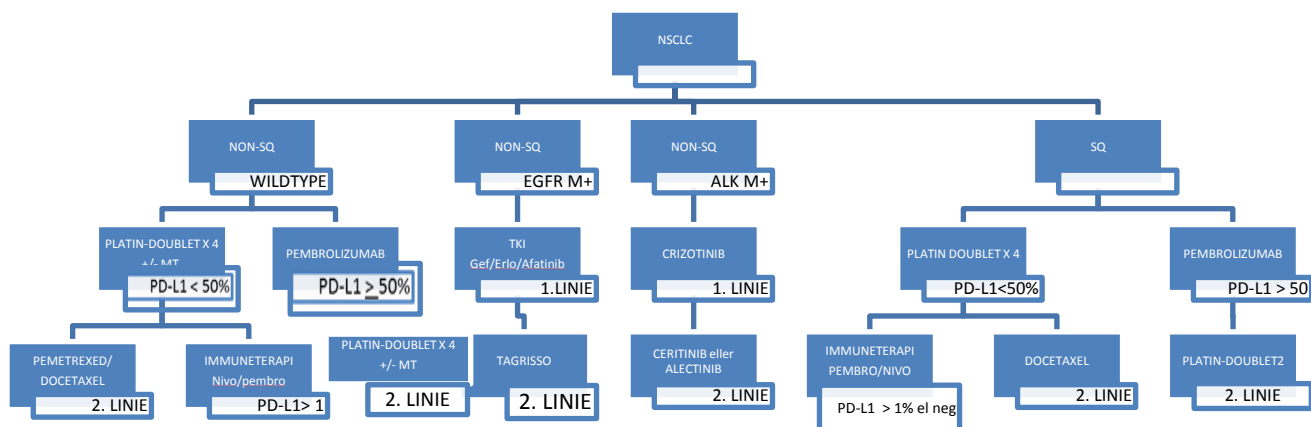
Stadium IV NSCLC er en ikke-kurabel sygdom, hvor behandlingsmålet er pallierende dvs. med henblik symptomlindring og levetidsforlængelse. Vanligvis er behandlingen af metastatisk sygdom systemisk behandling i form af kemoterapi, immunterapi eller targeteret behandling. Det samme gælder til patienter i lavere stadier, hvis kurativt intenderet behandling ikke er gennemførlig pga f.eks. komorbiditet, dårlig performance status (PS) eller utilstrækkelig organfunktion. Den medicinske lungekræft behandling kombineres ofte med pallierende strålebehandling på et for patienten passende tidspunkt. I nogle tilfælde kan patienter med oligometastatisk sygdom opereres eller behandles med stereotaktisk strålebehandling, hvor målet med behandlingen sigter efter langtidsoverlevelse, men med større risiko for recidiv pga højt TNM stadie. Behandling af oligometastatisk sygdom besluttet som anden lungekræftbehandling efter drøftelse på MDT konference.

Tidligere bestod den systemiske behandling udelukkende af kemoterapi, men der er over de seneste mere end 10 år indført først targeteret behandling som standard behandling for patienter med påvist EGFR mutation og siden til patienter med ALK mutation. Senest er behandlingsalgoritmen ændret væsentligt med godkendelsen af immunterapi til brug som først 2 linje behandling og nu til udvalgte patienter i 1. linje. Da der er godkendte stoffer i 1. linje rettet mod EGFR og ALK muterede patienter og da immunterapien er godkendt til patienter med PD-L1 ekspresion med TPS $\geq 50\%$ udføres der refleks test for EGFR og ALK mutation ligesom PD-L1 udtryk bestemmes ved den primære diagnose. Resultatet af disse undersøgelser er afgørende for valg af det systemiske behandlingstilbud. For patienter uden aktiverede mutationer (wildtype) skelnes mellem planocellulært karcinom og ikke-planocellulært karcinom af hensyn til valg af kemoterapi.

Med indførelsen af immunterapi forventes at vi de kommende år vil se en bedring af overlevelsen i denne patientgruppe, der ellers har haft en yderst dårlig prognose, da kun ganske få (eller ingen) bliver langtidsoverlevende på kemoterapi.

Behandlingsalgoritmen i DK er i DOLGs referenceprogram styret af evidens og hermed af hvad der foreligger af evidensbaserede behandlinger. Godkendelse af nye lægemidler i KRIS/Medicinerrådet er nu et krav for at det kan indføres som standard behandling i DK, og RADS processen har tilsvarende sat sit præg på behandlingsalgoritmen i DK, da økonomien her får en afgørende rolle med valg af billigste lægemiddel, hvor der ikke ligger en sikker forskel i effekt. Det er dog langt fra alle lægemidler til samme indikation der er undersøgt overfor hinanden.

BEHANDLINGSALGORITMEN I DK PR 01.05.17:



1. linjebehandling ved planocellulært karcinom

Alle patienter undersøges for PD-L1 ekspresion ved primære diagnostik.

For patienter med PD-L1 TPI $\geq 50\%$ og PS 0-1 er standardbehandlingen såfremt patienten er egnet til immunterapi pembrolizumab på baggrund af randomiseret fase III studie, hvor pembrolizumab 200mg flat dose hver 3. uge er undersøgt overfor kemoterapi (1) ved metastatisk NSCLC og høj PD-L1 expression ($>50\%$). Pembrolizumab forbedrede signifikant det primære endepunkt (PFS) fra 6.0 mdr i kemoterapi armen til 10.3 mdr i pembrolizumab armen med hazard ratio [HR] 0.50. Der var ligeledes signifikant forbedret sekundært endepunkt (OS) med 80% af patienterne i pembrolizumab armen i live ved 6 mdr mod 72% i kemoterapi armen (HR=0.60).

Er patienten ikke egnet til immunterapi eller er PD-L1 TPI $< 50\%$ er standardbehandling til patienter i PS 0-2 4(-6) serier carboplatin i kombination med enten vinorelbine, gemcitabin eller et taxan (paclitaxel). Herved opnås levetidsforlængelse og livskvalitetsforbedring, men ikke helbredelse (2, 3). Den hyppigst anvendte kombination i DK er carboplatin og vinorelbine per oralt. Den mediane overlevelse på kemoterapi er omkring 10 måneder. Patienter i PS 3-4 har ikke gavn af behandlingen.

Det er sjældent at disse patienter har aktiverende EGFR-mutation eller ALK-EML4 translokation. Derfor undersøges ikke rutinemæssigt for disse tumormarkører. Der er aktuelt ingen andre aktiverende mutationer eller andre tumormarkører end PD-L1, der bruges i behandlingsvalget.

2. linjebehandling og senere ved planocellulært karcinom:

For patienter der er egnede til, men som ikke har modtaget immunterapi i 1. linie er behandling med check-point inhibitorer mere effektiv og mindre toksisk end docetaxel, der har været standard behandling i 2. linie.

Nivolumab har i et randomiseret fase III studie vist bedre responsrate (9% vs 20%), PFS (2.8 mdr vs 3.5 mdr) og OS (6.0 mdr vs 9.2 mdr med 1 års ovl bedret fra 24% til 42%) sammenlignet med docetaxel givet som 2. linjebehandling til patienter i PS 0-1 med planocellulært lungekarcinom. PD-L1 udtryk var hverken prognostisk eller prædiktivt markør i studiet, og nivolumab blev godkendt uafhængig af PD-L1 udtryk i 2. linie til planocellulær NSCLC (4).

Pembrolizumab er tilsvarende godkendt til brug i 2. linie ved PD-L1 TPS ≥ 1 på baggrund af randomiseret fase III studie (5), hvor man undersøgte 2 dosisniveauer af pembrolizumab (hhv 2 og 10 mg) overfor docetaxel. I studiet indgik en valideringskohorte med PD-L1 TPS $> 50\%$. OS var signifikant længere for pembrolizumab end for docetaxel, men ingen forskel imellem de 2 dosisniveauer af pembrolizumab med OS på hhv 10.4, 12.7 og 8.5 mdr for hhv 2 mg, 10 mg og docetaxel. For patienter med PD-L1 TPS $\geq 50\%$ var OS ligeledes signifikant længere for pembrolizumab end for docetaxel, men ingen forskel imellem de 2 dosisniveauer af pembrolizumab med OS hhv 14.9, 17.3 og 8.2 måneder for hhv 2 mg, 10 mg og docetaxel. For PD-L1 TPS $> 50\%$ var PFS var signifikant længere for pembrolizumab end for docetaxel men ingen forskel imellem de 2 dosisniveauer af pembrolizumab med PFS hhv 5.0, 5.2 og 4.1 mdr måneder for hhv 2 mg, 10 mg og docetaxel, mens man ikke så forskel i armene ved PD-L1 positivitet med cut-point på 1%. Blandt alle patienter behandlet med pembrolizumab var ORR 19.4% og for gruppen med PD-L1 TPS $> 50\%$ var RR 45.2%

Således er pembrolizumab godkendt til NSCLC i 2.L ved PD-L1 TPS ≥ 1 og nivolumab er godkendt uafhængig af PD-L1 status. Stofferne gives hhv hver 3. (pembro) og 2. (nivo) uge med forskellig infusionstid. Der foreligger ikke head to head undersøgelser af stofferne, og de er endnu ikke vurderet i RADS, hvorfor de enkelte centre vælger hvilken af de to behandlinger der anvendes.

For patienter (PD-L1 TPS $> 50\%$), der har modtaget pembrolizumab i 1. L er foretrukne 2L behandling platin-doublet, der typisk omfatter carboplatin og vinorelbine.

For patienter, der har modtaget kemoterapi i 1.L og som ikke er egnede til immunterapi er 2L behandling som standard docetaxel ligesom reinduktion med 1. L-regimet kan overvejes ved god effekt af primærbehandlingen og langt behandlingsfrit interval (> 6 mdr).

Docetaxel og gemcitabin kan i udvalgte tilfælde have effekt ved anvendelse i senere linjer samt til patienter, der ikke er egnede til immunterapi (6)

Behandling af ikke-planocellulært karcinom:

Alle patienter bør undersøges for PD-L1 ekspresion samt aktiverende EGFR mutationer og EML4-ALK-translokation før 1. linjebehandling.

Patienter uden aktiverende mutationer:

For patienter med PD-L1 TPI > 50% og PS 0-1 er standardbehandlingen såfremt patienten er egnet til immunterapi pembrolizumab på baggrund af randomiseret fase III studie, hvor pembrolizumab 200mg flat dose hver 3. uge er undersøgt overfor kemoterapi (1). Median PFS var 10.3 og 6.0 mdr i hhv pembrolizumab og kemoterapi gruppen. HR for sygdomsprogression eller død var 0,50.

Standardbehandling til patienter der ikke skal behandles med immunterapi (PD-L1 TPI < 50%, PS \geq 2 eller kontraindikationer for immunterapi) er to-stofs kombinationer med enten cisplatin eller carboplatin sammen med vinorelbine, pemetrexed eller sjældent et taxan (paclitaxel). Herved opnås levetidsforlængelse og livskvalitetsforbedring, men ikke helbredelse. Den mediane overlevelse er omkring 12 måneder. Patienter i PS 3-4 har ikke gavn af behandlingen.

Den cisplatinbaserede kombination forventes mere effektiv, idet man i metaanalyse har set mindre overlevelsesgevinst ved non-squamous NSCLC, men cisplatin er også mere toksisk end carboplatinbaseret behandling (7), hvorfor cisplatin-baseret behandling kun anbefales til patienter i god almentilstand, PS 0-1 og som i øvrigt vurderes at være cisplatin-egnede.

Platin-doublet gives som 4(-6) serier afhængig af effekt og toxicitet. I DK anvendes almindeligvis platin med enten vinorelbine eller pemetrexed. Pemetrexed er godkendt til brug sammen med cisplatin, men anvendes ofte i kombination med carboplatin. I RADS rekommandationen er 4 serier cisplatin og vinorelbine standard behandling ved PS 0-1 med efterfølgende pemetrexed maintenance til progression eller uacceptabel toxicitet, mens patienter i PS 2 anbefales behandlet med 4 serier carboplatin og vinorelbine uden maintenance.

Vedligeholdelsesbehandling (behandling inden progression på 1. linjebehandling): En mulighed kan være kontinuerlig vedligeholdelsesbehandling med forenklet regime typisk efter 4 serier induktionsbehandling (*continuation maintenance* (8)), og en anden mulighed er skift til vedligeholdelsesbehandling/tidlig 2. linjebehandling med andet stof (*switch maintenance* (9)). Vedligeholdelsesbehandling med pemetrexed har vist positiv effekt på den progressionsfri overlevelse og samlet overlevelse både anvendt som *continuation* og *switch maintenance* (8+9).

Tillæg af det antiangiogenetiske antistof bevacizumab til platin-baseret tostofs-kemoterapi har vist bedre effekt end kemoterapi alene i to randomiserede undersøgelser, hvor det er givet til progression (men er ikke sammenlignet med regime uden bevacizumab vedligeholdelsesbehandling) (10+11). Nøje patientsektion er nødvendig pga bevacizumabs bivirkningsprofil. Bevacizumab anvendes kun yderst sjældent i DK efter at RADS har valgt at lade det udgå som en del af standard behandlingen i DK.

2. linjebehandling(2L) og senere ved ikke-planocellulært karcinom uden EGFR-aktiverende mutationer eller EML-ALK4 translokation :

Valg af behandling afhænger af hvad der er anvendt i 1L. For patienter der er egnede til, men som ikke har modtaget immunterapi i 1L er behandling med check-point inhibitorer mere effektiv og mindre toksisk end docetaxel, der har været standard behandling i 2L, og som har været anvendt som komparator i de studier der har dannet grundlag for godkendelsen af hhv pembrolizumab og nivolumab i 2L.

KRIS godkendte juni 2016 nivolumab som standardbehandling til patienter, der tidligere har modtaget 1 tidligere behandling (kemoterapi), og som har en positiv PD-L1 ekspresion > 1% . Godkendelsen var på baggrund af randomiseret fase III undersøgelse af nivolumab overfor docetaxel i 2L non-squamous NSCLC patienter, der tidligere var behandlet med platin-doublet i 1L og som var i PS = 0-1 (12). Nivolumab forbedrede det primære endepunkt OS fra 9.4 til 12.2 mdr (HR 0.73) og 1-års OS var forbedret fra 39% i

docetaxel armen til 51% i nivolumab armen. Til trods for at median PFS ikke var forbedret på nivolumab behandling fandt man en forbedret 1 års PFS fra 8% i docetaxel armen til 19% ved behandling med nivolumab. KRIS lagde i afgørelsen vægt på at 78% kunne karakteriseres for PD-L1 ekspresion, og at data indikerer at effekten af nivolumab er forbundet med graden af PD-L1 ekspresion. Således konkluderede man at man ikke forventede effekt af nivolumab ved negativt PD-L1 udtryk, og derfor blev kravet minimum 1% udtryk af PD-L1. KRIS bemærkede, at der ikke er nivolumab data, der understøtter 3. linje behandling, patienter med CNS metastaser (tidligere behandlet) og patienter med EGFR mutation-positiv status.

KRIS godkendte sept 2016 pembrolizumab som standardbehandling til NSCLC i 2L ved PD-L1 TPS ≥ 1 på baggrund af randomiseret fase III studie (5), hvor man undersøgte 2 dosisniveauer af pembrolizumab (hhv 2 og 10 mg) overfor docetaxel. Effektdata er beskrevet under 2L og senere ved planocellulært karcinom.

Således er både pembrolizumab og nivolumab godkendt til non-squamous NSCLC i 2.L ved PD-L1 TPS ≥ 1 . Nivolumab er ikke KRIS godkendt til brug senere end 2L, mens pembrolizumab er godkendt til brug i 2L eller senere. Stofferne gives hhv hver 3. (pembro) og 2. (nivo) uge med forskellig infusionstid. Der foreligger ikke head to head undersøgelser af stofferne, og de er endnu ikke vurderet i RADS, hvorfor de enkelte centre vælger hvilken af de to behandlinger der anvendes.

For patienter der er uegnede til immunterapi:

Patienterne vurderes med henblik på 2L kemoterapi og valg af regime afhænger af hvad der er anvendt i 1L incl maintenance. Både pemetrexed, vinorelbine, docetaxel og erlotinib kan have effekt og kan anvendes til patienter i PS 0-2.

Immunterapien har ikke været undersøgt overfor pemetrexed i 2L, men i DK hvor pemetrexed pga RADSs behandlingsvejling anvendes i mindre omfang end tidligere i 1L incl maintenance er pemetrexed ligeledes et godt bud på 2L behandling, såfremt patienten er uegnet til immunterapi og ikke tidligere har modtaget pemetrexed (13).

For patienter der tidligere har modtaget pemetrexed i 1L og/eller som maintenance vurderes patienten med henblik på docetaxel (ifølge RADS) eller enkeltstof vinorelbine. Erlotinib anvendes fortrinsvis til patienter med kendte EGFR-aktiverede mutationer (i 1L), da effekten er drevet af mutationerne, men erlotinib er dog godkendt til brug i 2.-3. linje i den uselekerede patientpopulation (14). Reinduktion med 1. linjeregimet kan overvejes ved god effekt af primærbehandlingen.

Også gemcitabin, vinorelbine og paclitaxel kan have effekt og kan anvendes i udvalgte tilfælde i senere linjer (14-16).

Patienter med aktiverende mutationer

Patienter med EGFR-aktiverende mutationer: Patienter med aktiverende EGFR-mutation (fraset exon 20 insertion) tilbydes 1. linjebehandling med tyrosinkinasehæmmer (gefitinib, erlotinib eller afatinib), som har vist bedre effekt og som sædvanligvis tolereres bedre end kemoterapi ved denne patientgruppe. Behandlingen fortsættes indtil progression eller intolerable bivirkninger (17-21).

Osimertinib er et 3. generations TKI med effekt rettet mod resistensmutationen T790M, der udvikles hos > 50% af patienterne under TKI behandling ellers som sjældent kan være til stede som resistensmutation allerede ved diagnosen NSCLC. Osimertinib anbefales som standardbehandling af lokalavanceret eller metastatisk ikke-småcellet lungekræft (NSCLC) med aktiverende mutation i EGFR-genet, efter svigt af tidligere behandling med EGFR-TKI og tilkomst af T790M-mutation, eller som primær behandling ved aktiverende mutation i EGFR-genet og samtidig T790-mutation (22). Patienter der progredierer på godkendte TKI'er i hhv 1. og 2. linje tilbydes typisk efterfølgende kemoterapi jvf retningslinjen for wild-type non-squamous NSCLC. Principielt kan patienterne tilbydes immunterapi ved positivt PD-L1 udtryk.

EML4-ALK-translokation:

KRIS godkendt marts 2016 Tyrosinkinasehæmmeren Crizotinib som 1L behandling til patienter med EML4-ALK-translokation på baggrund af randomiseret fase III undersøgelse (profile 1014) (23), hvor crizotinib

overfor kemoterapi viste forbedring af median PFS fra 7.0 mdr til 10.9 mdr (HR 0.45). 18-mdrs PFS var tilsvarende forbedret fra 5% i kemoterapi armen til 31% i crizotinib armen.

Behandlingen gives indtil progression eller intolerable bivirkninger. Behandlingen med ALK hæmmere crizotinib har været brugt til denne patientgruppe siden KRIS godkendelsen 04.04.13 hvor crizotinib blev godkendt som national standardbehandling i 2. L eller senere efter platin dublet hos ALK positiv NSCLC på baggrund af fase II data (profile 1005) og fase III (profile 1007) (24) hvor crizotinib i 2L viste signifikant forbedret PFS fra 3.0 til 7.7 mdr (HR 0.49) sammenholdt med kemoterapi (pemetrexed eller docetaxel).

Efter progression på crizotinib vurderes patienten med henblik på 2L ALK hæmmer(15), hvor ceritinib blev KRIS godkendt 9. sept 2015 som 2L behandling efter progression på crizotinib på baggrund af fase II studie (25), hvor man undersøgte PFS og OS ved sequentiell crizotinib og ceritinib og fandt en samlet PFS på 17 mdr. Den kliniske erfaring med anvendelse af ceritinib som post-crizotinib behandling giver udfordringer i forhold til særligt levertoxicitet, hvorfor behandlingen ofte gives i reduceret dosis.

Der er flere ALK hæmmere på vej og senest er alectinib KRIS godkendt april 2017 til brug i 2L på baggrund af fase II studie (26).

Der er således 2 godkendte stoffer til brug i 2L. Der foreligger ikke sammenlignende undersøgelser af ceritinib overfor alectinib, og der er endnu ikke lavet vurdering i RADS, hvorfor den behandlende læge beslutter hvad der tjener patienten bedst.

Patienter der progredierer på godkendte ALK hæmmere i hhv 1. og 2. linje tilbydes typisk efterfølgende kemoterapi jvf retningslinjen for wild-type non-squamous NSCLC. Principielt kan patienterne tilbydes immunterapi ved positivt PD-L1 udtryk.

Supplerende behandling ved knogledissemineret NSCLC

Zoledronsyre reducerer skeletrelaterede hændelser (patologiske frakturer, behov for stråleterapi på knogler, og metastatisk spinalt tryk). Det kan anvendes ved stadie IV NSCLC med knoglemetastaser og administreres i.v. som en 10-minutters infusion hver 3.-4. uge. Denosumab har i en randomiseret undersøgelse vist sig at være ligeværdigt i forhold til zoledronsyre, og med tendens imod bedre resultat mht skeletrelaterede hændelser og overlevelse (27). Denosumab administreres subkutant og kan med fordel anvendes ved patienter med nedsat nyrefunktion. . Opdaterede vejledninger findes på Regionens hjemmeside under RADS dokumenterne.

Referencer:

1. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2016 Nov 10;375(19):1823-18
2. Schiller JH, Harrington D, Belani CP et al. Comparison of Four Chemotherapy Regimens for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *New Eng J Med* 2002; 346: 92-8.
3. Helbekkmo N, Sundstrøm SH, Aasebø U et al. Vinorelbine/carboplatin vs gemcitabine/carboplatin in advanced NSCLC shows similar efficacy, but different impact of toxicity. *Br J Cancer* 2007;97: 283-9.
4. Brahmer J, Reckamp KL; Baas P et al. Nivolumab versus Docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 123-35 2015.
5. Garon EB1, Rizvi NA, Hui R et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2015 May 21;372(21):2018-28.
6. Garassino MC, Martelli O, Brogгинi M et al. Erlotinib versus docetaxel as second-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer and wild-type EGFR tumours (TAILOR): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 981-8.

7. Ardizzoni A, Boni L, Tiseo L et al. Cisplatin- Versus Carboplatin-Based Chemotherapy in First-Line Treatment of Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: An Individual Patient Data Meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 847-57.
8. Paz-Ares LG, de Marinis F, Dediu M et al. PARAMOUNT: Final Overall Survival Results of the Phase III Study of Maintenance Pemetrexed Versus Placebo Immediately After Induction Treatment With Pemetrexed Plus Cisplatin for Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31: 2895-902.
9. Ciuleanu T1, Brodowicz T, Zielinski C et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet*. 2009 Oct 24;374(9699):1432-40.
10. Sandler A, Gray R, Perry MC et al. Paclitaxel-Carboplatin Alone or with Bevacizumab for Non-Small-Cell Lung Cancer. *New Eng J Med* 2006; 355: 2542-50.
11. Reck M, von Pawel J, Zatloukal et al. Overall survival with cisplatin-gemcitabine and bevacizumab or placebo as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: results from a randomised phase III trial (AVAiL). *Ann Oncol* 2010; 21: 1804-9.
12. Borghaei H1, Paz-Ares L, Horn L et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015 Oct 22;373(17):1627-39.
13. Hanna N1, Shepherd FA, Fossella FV et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2004 May 1;22(9):1589-97.
14. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 18: 2095-2103, 2000.
15. Scagliotti GV et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy naive patients with advanced non-small-cell-lung-cancer. *J Clin Oncol* 26: 3543-51, 2006.
16. Shepherd FA, Pereira JR, Ciuleanu T et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 353: 123-32, 2005
17. Meamondo M, Inoue A, Kobayashi K et al. Gefitinib or Chemotherapy for Non-Small-Cell Lung Cancer with Mutated EGFR. *New Engl J Med* 2010;362: 2380-8.
18. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y et al. Gefitinib versus Cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 121-8.
19. Zhou C, Wu Y-L, Chen G et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2011; 12: 735-42.
20. Rosell R, Carcereny E, Gervais R et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 239-46.
21. Sequist LV, Yang JC-H, Yamamoto N et al. Phase III Study of Afatinib or Cisplatin Plus Pemetrexed in Patients With Metastatic Lung Adenocarcinoma With EGFR Mutations. *J Clin Oncol* 2013;31:3327-34.

22. Jänne PA1, Yang JC, Kim DW et al. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015 Apr 30;372(18)
23. Solomon BJ1, Mok T, Kim DW et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 2014 Dec 4;371(23):2167-77.
24. Shaw AT1, Kim DW, Nakagawa K N et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *Engl J Med*. 2013 Jun 20;368(25):2385-94.
25. Gainor JF1, Tan DS2, De Pas et Al. Progression-Free and Overall Survival in ALK-Positive NSCLC Patients Treated with Sequential Crizotinib and Ceritinib. *Clin Cancer Res*. 2015 Jun 15;21(12):2745-52.
26. Shaw AT1, Gandhi L2, Gadgeel S3 et al. Alectinib in ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: a single-group, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016 Feb;17(2):234-42.
27. Henry DH et al. Randomized, double blind study of denusomab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol* 29: 1125-1132, 2011.