

Rafał Dziadziuszko¹, Joanna Chorostowska-Wynimko², Dariusz Kowalski³, Rodryg Ramlau^{4, 5},
Maciej Krzakowski³

¹Katedra i Klinika Onkologii i Radioterapii, Gdański Uniwersytet Medyczny

²Zakład Genetyki i Immunologii Klinicznej, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

³Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

⁴Oddział Chemioterapii, Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego w Poznaniu

⁵Katedra i Klinika Onkologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Stanowisko polskich ekspertów dotyczące stosowania leku brygatynib w leczeniu chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją genu *ALK*

Polish experts' position statement on the use of brigatinib in the treatment of patients
with non-small cell lung cancer with *ALK* gene rearrangement

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. n. med. Rafał Dziadziuszko
Katedra i Klinika Onkologii i Radioterapii
Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. M. Skłodowskiej-Curie 3a
80–210 Gdańsk
e-mail: rafald@gumed.edu.pl

STRESZCZENIE

Brigatinib jest nowym inhibitorem kinazy ALK II generacji zarejestrowanym w 2018 roku w krajach Unii Europejskiej w leczeniu chorych z ALK+ niedrobnokomórkowym rakiem płuca, po wcześniejszym leczeniu kryzotynibem. W badaniu klinicznym II fazy u chorych z opornością na kryzotynib uzyskano dla zarejestrowanej dawki brigatynibu medianę czasu przeżycia wolnego od progresji wynoszącą 16,7 miesiąca, a medianę całkowitego czasu przeżycia — 34,1 miesiąca. Długotrwałe odpowiedzi na brigatynib zaobserwowano również w zakresie zmian w ośrodkowym układzie nerwowym. Mediana czasu do progresji wewnątrzczaszkowej u chorych z wcześniejszymi zmianami w mózgu wyniosła 18,4 miesiąca. W badaniu III fazy porównującym brigatynib z kryzotynibem wykazano zmniejszenie ryzyka progresji choroby lub zgonu o 51%, w tym u chorych z przerzutami w mózgu o 80%. Lek charakteryzuje się dobrym profilem tolerancji. Najczęściej występujące działania niepożądane to: biegunka, nudności, bezobjawowy wzrost aktywności kinazy kreatynowej, kaszel oraz osłabienie. Lek ten stanowi cenną opcję terapeutyczną u chorych z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z rearanżacją genu *ALK* po niepowodzeniu leczenia kryzotynibem, zarówno śródczaszkowej, jak i w obszarze innych ognisk choroby.

Słowa kluczowe: brigatinib, inhibitor kinazy ALK, niedrobnokomórkowy rak płuca

ABSTRACT

Brigatinib is a new second-generation anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitor registered in 2018 in European Union countries for the treatment of ALK-positive (ALK+) patients with non-small cell lung cancer after previous treatment with crizotinib. In a Phase II clinical trial in patients with crizotinib resistance, treatment with registered dose of brigatinib was associated with median progression-free survival of 16.7 months and the median total survival was 34.1 months. Long-term intracranial responses to brigatinib have also been observed. Median time to intracranial progression in patients with brain metastases was 18.4 months. In a Phase III study comparing brigatinib with crizotinib, a 51% reduction in the risk of disease progression or death was demonstrated, with 80% reduction in patients with brain metastases. The drug is characterized by a good toxicity profile. The most common side effects are: diarrhea, nausea, asymptomatic increases in

creatine kinase, cough and weakness. Brigatinib represents a valuable therapeutic option in patients with advanced non-small cell lung cancer with *ALK* gene rearrangement after failure of crizotinib treatment, with both intra- and extracranial lesions.

Key words: brigatinib, ALK inhibitor, non-small cell lung cancer

Copyright © 2019 Via Medica

ISSN 2450-1646

Onkol Prakt Klin Edu 2019; 5: 361-366

Wstęp

Konstitutywna aktywność chimerycznego białka będącego wynikiem fuzji genu *ALK*, najczęściej z genem *EML-4*, charakteryzuje się rozwojem szczególnego podtypu niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) występującego u około 3–5% chorych [1, 2]. Najczęściej nowotwór ten dotyczy młodych chorych z brakiem lub ograniczonym wywiadem nikotynowym. Charakterystyczne jest utkanie o typie raka gruczołowego oraz, z nielicznymi wyjątkami, brak onkogenego sygnału zależnego od obecności mutacji genów *EGFR* lub *KRAS* [1]. W 2011 roku w Stanach Zjednoczonych oraz w 2012 roku w krajach Unii Europejskiej zarejestrowano pierwszy inhibitor kinazy tyrozynowej *ALK* — kryzotynib. Terapia kryzotynibem pozwala na uzyskanie bardzo dobrych wyników zarówno u chorych z nowo rozpoznany nowotworem z obecnością rearanżacji *ALK*, jak i u chorych po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii. Z klinicznego punktu widzenia problemem pozostaje jednak progresja choroby wskutek rozwoju wtórnej oporności oraz progresja zmian w ośrodkowym układzie nerwowym związana z bardzo ograniczoną penetracją kryzotynibu przez barierę krew–mózg [3, 4]. U chorych z progresją po zastosowaniu kryzotynibu lub też alternatywnie do leczenia kryzotynibem należy zatem rozważyć inhibitory *ALK* drugiej generacji. Do tej grupy leków należy alektynib, cerytynib i brygatynib. Brygatynib, będący przedmiotem niniejszej publikacji, został zarejestrowany 26 listopada 2018 roku w Polsce oraz w innych krajach Unii Europejskiej.

Brygatynib jest inhibitorem kinazy tyrozynowej *ALK* o wysokiej selektywności. Z przebadanego panelu 289 kinaz komórkowych jego działanie hamujące przy akceptowalnej wartości IC_{50} zaobserwowano dodatkowo jedynie w przypadku genów *ROS1*, *FLT3*, *FER*, *FES*, *FAK/PTK2*, *PTK6*, *TSSK1*, *CHEK2* oraz *IGF-1R* [5, 6]. Jednocześnie w badaniach przedklinicznych wykazano skuteczne hamowanie przez brygatynib (w klinicznie możliwych do uzyskania stężeniach leku) wzrostu komórek Ba/F3 z obecnością 17 mutacji genu *ALK* warunkujących oporność nie tylko na kryzotynib, ale również na inhibitory *ALK* II generacji, w tym na cerytynib (T1151Tins, L1152R, L1152P, L1198F, G1202R) oraz na alektynib (T1151Tins, I1171N, V1180L, G1202R) [7]. Również w innym źródle wykazano szerokie działanie brygatynibu hamujące białko *ALK* powstające w wyniku

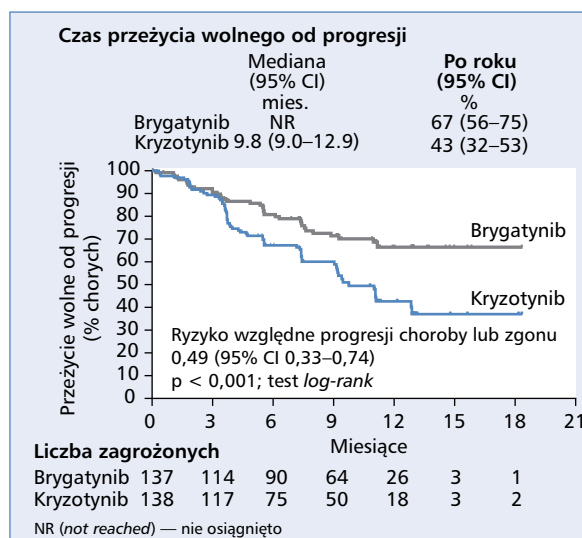
mutacji genu fuzyjnego *EML4-ALK*, w tym także w przypadku L1196M oraz G1202R [5]. Mając na uwadze fakt, że oporność na kryzotynib oraz inhibitory *ALK* drugiej generacji rozwija się w następstwie wtórnych mutacji jedynie u około 25% oraz 50% chorych [8], zwraca szczególną uwagę względnie wysoki odsetek odpowiedzi na brygatynib w badaniach I/II oraz II fazy [9, 10].

Wczesne badanie I/II fazy z określeniem rekomendowanej dawki leku i analizą eksploracyjną przeprowadzono w różnych podgrupach chorych z zaawansowanymi nowotworami (137 chorych), w tym u chorych z *ALK+* NDRP ($n = 79$) [11]. U chorych wcześniej leczonych kryzotynibem w przebiegu *ALK+* NDRP otrzymujących brygatynib w dobowej dawce 180 mg (z 7-dniowym wprowadzeniem w dawce 90 mg dziennie) (25 chorych) uzyskano potwierdzoną odpowiedź obiektywną (ORR, *overall response rate*) u 76% chorych (19/25 osób). Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, *progression-free survival*) wyniosła 16,3 miesiąca, natomiast mediana czasu przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) — 29,5 miesiąca. U chorych nieotrzymujących wcześniej kryzotynibu (liczba — 8, dla wszystkich dawek brygatynibu) ORR wyniósł 100%, mediana PFS — 34,2 miesiąca, a odsetek 2-letnich przeżyć sięgnął 100%. Mediana wewnątrzczaszkowego PFS (iPFS, *intracranial PFS*) (dla wszystkich dawek brygatynibu, liczba — 46) wyniosła 14,6 miesiąca. Do najczęstszych działań niepożądanych należały: nudności (45%), biegunka (34%) i osłabienie (29%). Działania niepożądane w stopniu 3. i wyższym najczęściej dotyczyły podwyższonej aktywności lipazy (10%) i amylazy (4%) oraz duszności (4%). U 13% chorych zmniejszono dawkę brygatynibu wskutek wystąpienia toksyczności, a u 11% z tego powodu zakończono leczenie. Wcześniej występujące działania niepożądane w płucach (EOPE, *early onset pulmonary events*) opisano u 8% chorych (11/137), zaobserwowano je w okresie 7 dni od rozpoczęcia stosowania brygatynibu, w większości przypadków w ciągu pierwszych 48 godzin. Wśród osób rozpoczynających leczenie od dawki 90 mg dziennie EOPE zaobserwowano tylko u 2% chorych. W przypadku ich wystąpienia stosowano redukcję dawki leku i zakończenie terapii oraz/lub empiryczne leczenie kortykosteroidami i/lub antybiotykami. U żadnego chorego rozpoczynającego leczenie od dawki 90 mg dziennie z następczym zwiększeniem dawki po 7 dniach do 180 mg dziennie nie zaobserwowano wystąpienia EOPE po

zwiększeniu dawki leku, co skutkowało wyprowadzeniem poniższego sposobu dawkowania brygatynibu do dalszych badań oraz do zarejestrowania leku w tym schemacie dawkowania.

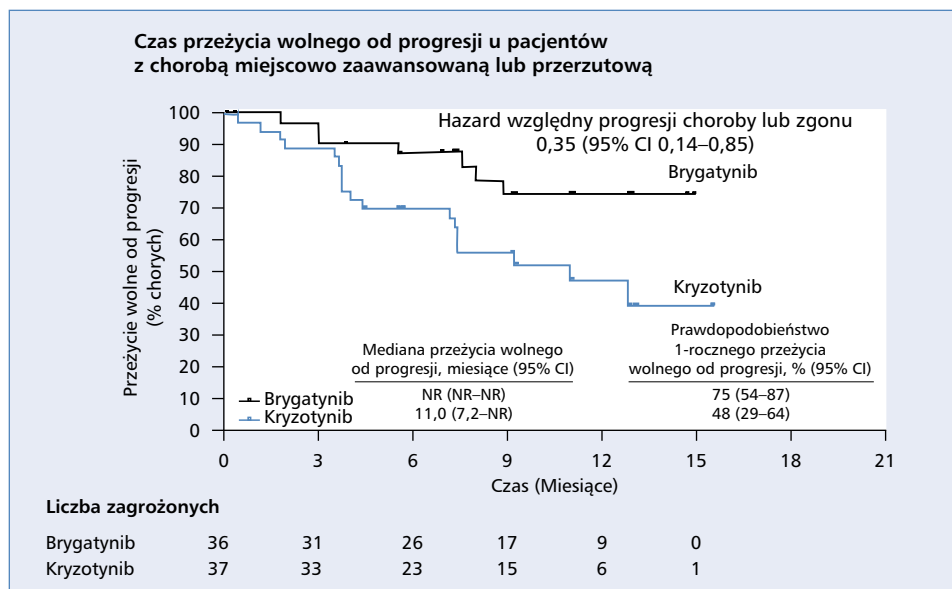
Do badania rejestracyjnego II fazy zakwalifikowano 222 chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym ALK+ NDRP z progresją po kryzotynie [12]. U 74% chorych zastosowano wcześniej chemioterapię, 69% miało przerzuty w mózgu w momencie kwalifikacji do badania. Porównano leczenie brygatynibem w dawce dobowej 90 mg (ramię A) oraz brygatynibem w dawce dobowej 180 mg z 7-dniowym wprowadzeniem w dawce 90 mg/d. (ramię B). Leczenie prowadzono do wystąpienia progresji wymagającej w ocenie badacza zakończenia terapii lub do nieakceptowalnej toksyczności. Obiektywną odpowiedź na leczenie w ocenie badacza (pierwszorzędowy punkt końcowy) uzyskano odpowiednio u 46% oraz 56% chorych [13]. Czas trwania odpowiedzi na leczenie wyniósł odpowiednio 16,4 miesiąca (ramię A) oraz 15,7 miesiąca (ramię B). W grupie z brygatynibem — stosowanym w dobowej dawce 180 mg — mediana czasu wolnego od progresji wyniosła 16,7 miesiąca (według Niezależnego Komitetu Oceniającego) wobec 9,2 miesiąca dla niższej dawki leku. Wydłużeniu PFS w ramieniu z wyższą dawką brygatynibu towarzyszył długi iPFS (mediana = 18,4 miesiąca) oraz OS (mediana = 34,1 miesiąca). Obiektywne odpowiedzi wewnątrzczaszkowe uzyskano u 67% chorych, których mediana czasu trwania wyniosła 16,6 miesiąca, a korzyść kliniczną zanotowano u 83% chorych w ramieniu z dawką dobową 180 mg. W ramieniu z niższą dawką leku wartości te wyniosły odpowiednio 50%, 9,4 miesiąca oraz 80%. Z powodu toksyczności leczenie brygatynibem trzeba było przerwać odpowiednio u 11% (dawka 180 mg/d.) oraz 4% (dawka 90 mg/d.). Najczęściej występowały: nudności, biegunka, bóle głowy, bezobjawowy wzrost aktywności fosfokinazy kreatynowej, kaszel oraz osłabienie. Wcześniej występujące działania niepożądane w płucach (EOPE) zaobserwowano u 6% chorych, mediana czasu do ich wystąpienia wyniosła 2 dni (zakres 1–9 dni), zdarzenia te nie występowały po eskalacji dawki leku do 180 mg dziennie. Pojawienie się EOPE było znamienne częstsze w przypadku krótkiej przerwy od zakończenia leczenia kryzotynibem (< 7 dni), co skutkowało w następnym badaniu 3 fazy przyjęciem 10-dniowego interwału czasowego od ostatniego podania kryzotynibu. Obserwowane wyższe ciśnienia nie występowały w 4. stopniu nasilenia według CTC i nie prowadziły do konieczności przerwania terapii.

W czerwcu 2018 roku opublikowano wyniki I analizy śródokresowej badania III fazy [14]. Z grupy 275 chorych 137 losowo przedzielono do leczenia brygatynibem w dobowej dawce 180 mg (z 7-dniowym okresem wprowadzenia w dawce 90 mg dziennie), a pozostali (138) otrzymywali kryzotynib w dawce 250 mg 2 razy dziennie.



Rycina 1. Przeżycie wolne od progresji w badaniu ALTA-1L [14]

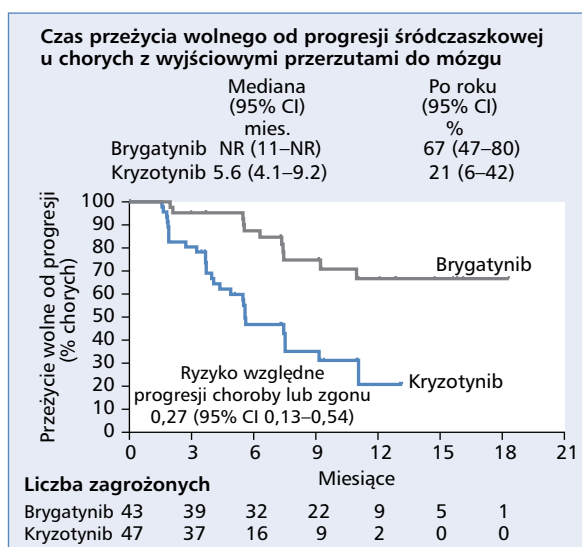
Chorzy nie otrzymywali uprzednio żadnego leczenia inhibitorem ALK, 27% chorych wcześniej otrzymywało chemioterapię. W momencie kwalifikacji do leczenia przerzuty w ośrodkowym układzie nerwowym opisano u 29% chorych. Leczenie kontynuowano do wystąpienia progresji lub nieakceptowalnej toksyczności. Czas wolny od progresji — zgodnie z nowymi wytycznymi Europejskiej Agencji Leków (EMA, *European Medicine Agency*) i Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) — jako pierwszorzędowy punkt końcowy oceniano z udziałem Niezależnego Komitetu Oceniającego, aby zmniejszyć wpływ związany z subiektywną oceną progresji przez badacza w przypadku otwartego badania klinicznego. Odsetek rocznych wskaźników przeżyć wolnych od progresji wyniósł 67% w grupie leczonej brygatynibem vs. 43% u chorych otrzymujących kryzotynib. Stosowanie brygatynibu zmniejszyło o 51% ryzyko progresji lub zgonu (HR = 0,49; 95% CI 0,33–0,74; p = 0,0007) (ryc. 1), a w grupie chorych otrzymujących wcześniejszą chemioterapię o 65% (HR = 0,35; 95% CI 0,14–0,85; p = 0,02) (ryc. 2). Przy stosunkowo krótkim okresie obserwacji w badaniu nie uzyskano mediany PFS w grupie z brygatynibem, a w grupie z kryzotynibem wyniosła ona 9,8 miesiąca. W analizie podgrup wykazano przewagę brygatynibu nad kryzotynibem niezależnie od wieku, płci, rasy, palenia tytoniu, stanu ogólnego oraz wcześniejszego stosowania chemioterapii. Zwraca uwagę 80-procentowa redukcja ryzyka progresji w przebiegu leczenia brygatynibem w stosunku do kryzotynibu u chorych z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego. Odsetek progresji choroby u osób bez przerzutów do mózgu przy włączeniu do badania wyniósł 29% w grupie z brygatynibem oraz 40% w grupie z kryzotynibem. Różnica ta jednak nie



Rycina 2. Przeżycie wolne od progresji w badaniu ALTA-1L u chorych otrzymujących uprzednio chemioterapię [14]

była znamienne statystycznie, co autorzy badania wiążą z mniejszym ryzykiem progresji we wczesnym okresie obserwacji u chorych z wyłącznie zmianami poza ośrodkowym układem nerwowym. Potwierdzone odpowiedzi obiektywne wystąpiły u 71% chorych w grupie z brygatynibem oraz u 60% chorych leczonych kryzotynibem. Potwierdzone obiektywne śródczaszkowe odpowiedzi na leczenie wyniosły odpowiednio 78% oraz 29% (ORR = 10,42; 95% CI 1,9–57,05, $p < 0,05$) (ryc. 3). Ryzyko progresji śródczaszkowej u chorych z wyjściowymi zmianami w mózgu otrzymujących brygatynib było o 73% niższe w porównaniu z kryzotynibem (HR = 0,27; 95% CI 0,13–0,54, $p < 0,0001$). Profil działań niepożądanych w przebiegu leczenia brygatynibem oraz kryzotynibem był podobny jak we wcześniejszych doniesieniach. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi w grupie z brygatynibem były: biegunka, podwyższone stężenie fosfokinazy kreatynowej (bez towarzyszącej mialgii), nudności, kaszel, zwyżka ciśnienia tętniczego. U chorych leczonych kryzotynibem najczęściej obserwowano biegunkę, nudności, wymioty, obrzęki obwodowe oraz podwyższoną aktywność aminotransferazy alaninowej. Zwraca uwagę niski odsetek EOPE (3%) u chorych otrzymujących brygatynib. Śródmiaższowe zmiany w płucach w okresie całej terapii wystąpiły u 4% chorych leczonych brygatynibem i 2% otrzymujących kryzotynib. Konieczność przerwania leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych wystąpiła odpowiednio u 12% oraz 9% chorych.

Nie ma obecnie danych bezpośrednio porównujących skuteczność leczenia brygatynibem z innymi inhibitorami ALK II generacji u chorych po niepowodzeniu terapii kryzotynibem. W zakresie porównania



Rycina 3. Przeżycie wolne od progresji śródczaszkowej w badaniu ALTA-1L u chorych z wyjściowymi przerzutami do mózgu [14]

pośredniego można zacytować analizę, którą przeprowadzili Reckamp i wsp. [15], z uwzględnieniem różnic w czynnikach prognostycznych chorych z wielu badań (MAIC, *matching-adjusted indirect comparison*). Leczenie brygatynibem, w porównaniu z alektynibem, pozwalało na uzyskanie dłuższego PFS (badanie NP28761: mediana PFS wyniosła 17,6 vs. 8,2 miesiąca, HR = 0,56 [0,36–0,86] na korzyść leczenia brygatynibem; w badaniu NP28673: odpowiednio mediana PFS wyniosła 17,6 vs. 8,9 miesiąca, HR = 0,61 [0,40–0,93]).

Ponadto, w porównaniu z badaniem NP28761 z alektynibem, wykazano znamienne niższe o 40% ryzyko zgonu w przypadku alternatywnego zastosowania brygatynibu (HR = 0,60 [0,37–0,97]). Podobnie, w porównaniu pośrednim z certynibem, zastosowanie brygatynibu pozwalało na znamienne statystycznie ponad 2-krotne wydłużenie PFS (ASCEND-1: mediana PFS 6,9 vs. 15,7 miesiąca, ASCEND-2: 7,2 vs. 18,3) oraz wydłużenie całkowitego przeżycia o ponad rok (ASCEND-2: 14,9 vs. 27,6 miesiąca; HR = 0,33 [0,17–0,63]) (dla badania ASCEND-1 brak danych w zakresie OS). Dane te należy jednak traktować z dużą ostrożnością ze względu na ich pośredni charakter.

Wnioski końcowe

1. Wprowadzenie w leczeniu chorych na NDRP kryzotybinu w 2011 roku i następnie inhibitorów ALK kolejnych generacji zmieniło zasadniczo rokowanie u chorych z rearanżacją genu *ALK*. Niestabilność genetyczna komórek nowotworowych, zwłaszcza w warunkach ekspozycji na lek, prowadzi do rozwoju wieloklonalnej oporności, mogącej przebiegać z różną kinetyką anatomiczną i w różnym czasie. Na poziomie oceny klinicznej manifestuje się to rozwojem oporności na zastosowane leczenie oraz akceleracją kolejnych nawrotów. W przypadku zaawansowanego ALK+ NDRP mediana PFS podczas stosowania kryzotybinu w leczeniu pierwszej linii nie przekracza roku i wiąże się z częstą progresją w ośrodkowym układzie nerwowym wynikającą ze słabej penetracji tego leku przez barierę krew–mózg.
2. Brygatynib jest nowym inhibitorem ALK II generacji o wysokiej selektywności względem kinazy tyrozynowej ALK, o szerokim spektrum działania w zakresie wtórnych mutacji występujących w przebiegu leczenia kryzotybinem oraz bardzo dobrej penetracji do ośrodkowego układu nerwowego.
3. W badaniu II fazy (ALTA) u chorych z progresją po leczeniu kryzotybinem wykazano możliwość uzyskania długotrwałych odpowiedzi na leczenie brygatynibem. W przypadku zarejestrowanego obecnie dawkowania leku (180 mg dziennie z 7-dniowym okresem wprowadzenia z dawką dobową 90 mg) zaobserwowano medianę PFS wynoszącą 16,7 miesiąca przy medianie OS 34,1 miesiąca. Również we wcześniejszym badaniu 1/2 fazy z brygatynibem mediana PFS u chorych z progresją po leczeniu kryzotybinem wyniosła 16,3 miesiąca. Zwraca uwagę długi czas wolny od progresji choroby w kontekście danych dla innych inhibitorów ALK.
4. W pierwszej analizie śródkresowej badania III fazy (ALTA-1L) wykazano przewagę brygatynibu wobec kryzotybinu u chorych nieotrzymujących wcześniej

inhibitora ALK. Odsetek chorych bez progresji po roku wyniósł odpowiednio 67% oraz 43%, a ryzyko względne progresji zmniejszyło się o 51%. Nie uzyskano mediany PFS w grupie z brygatynibem (krótki okres obserwacji). Należy jednak zwrócić uwagę, że brygatynib w tym wskazaniu nie jest obecnie zarejestrowany.

5. Wartością brygatynibu jest bardzo dobra penetracja przez barierę krew–mózg. Długotrwałe odpowiedzi na brygatynib prezentowane są również w zakresie zmian zlokalizowanych w ośrodkowym układzie nerwowym. Mediana iPFS u chorych ze zmianami w ośrodkowym układzie nerwowym w przebiegu leczenia kryzotybinem wyniosła 18,4 miesiąca po zmianie leczenia na brygatynib. W przypadku leczenia brygatynibem jako pierwszym inhibitorem kinazy ALK odsetek potwierdzonych obiektywnych odpowiedzi śródczaszkowych na leczenie wyniósł 78% vs. 29% dla kryzotybinu, a ryzyko względne progresji systemowej u chorych z wyjściowymi zmianami w mózgu zmniejszyło się o 80% w porównaniu z kryzotybinem.
6. Trzecią — oprócz skuteczności ogólnoustrojowej oraz skuteczności w ośrodkowym układzie nerwowym — wartością brygatynibu jest jego stosunkowo dobry profil tolerancji. Ryzyko śródmiąższowego zapalenia płuc jest znacząco akceptowalne w przypadku rozpoczęcia terapii od podawanej przez 7 dni dobowej dawki wprowadzającej wynoszącej 90 mg.
7. Długookresowy profil skuteczności oraz tolerancji leczenia brygatynibem wymaga dalszych obserwacji. Wydaje się jednak, że lek ten stanowi już obecnie cenną opcję terapeutyczną u chorych na zaawansowanego NDRP z rearanżacją genu *ALK* po niepowodzeniu leczenia kryzotybinem.

Piśmiennictwo

1. Gainor JF, Varghese AM, Ou SHI, et al. ALK rearrangements are mutually exclusive with mutations in EGFR or KRAS: an analysis of 1,683 patients with non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res.* 2013; 19(15): 4273–4281, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-13-0318](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-13-0318), indexed in Pubmed: [23729361](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23729361/).
2. Wong DWS, Leung ELH, So KKT, et al. University of Hong Kong Lung Cancer Study Group. The EML4-ALK fusion gene is involved in various histologic types of lung cancers from nonsmokers with wild-type EGFR and KRAS. *Cancer.* 2009; 115(8): 1723–1733, doi: [10.1002/cncr.24181](https://doi.org/10.1002/cncr.24181), indexed in Pubmed: [19170230](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19170230/).
3. Solomon BJ, Mok T, Kim DW, et al. PROFILE 1014 Investigators. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med.* 2014; 371(23): 2167–2177, doi: [10.1056/NEJMoa1408440](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1408440), indexed in Pubmed: [25470694](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25470694/).
4. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med.* 2013; 368(25): 2385–2394, doi: [10.1056/NEJMoa1214886](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1214886), indexed in Pubmed: [23724913](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23724913/).
5. Zhang S, Anjum R, Squillace R, et al. The Potent ALK Inhibitor Brigatinib (AP26113) Overcomes Mechanisms of Resistance to First- and Second-Generation ALK Inhibitors in Preclinical Models. *Clin Cancer Res.* 2016; 22(22): 5527–5538, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-16-0569](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-0569), indexed in Pubmed: [27780853](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27780853/).

6. Alunbrig — Charakterystyka Produktu Leczniczego https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180323140230/anx_140230_pl.pdf (dostęp: 29/01/2019).
7. Kim D-W, et al. *J Clin Oncol*. 2016; 34(suppl) [abstract 9007].
8. Gainor JF, Shaw AT, Sequist LV, et al. EGFR Mutations and ALK Rearrangements Are Associated with Low Response Rates to PD-1 Pathway Blockade in Non-Small Cell Lung Cancer: A Retrospective Analysis. *Clin Cancer Res*. 2016; 22(18): 4585–4593, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-15-3101](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-3101), indexed in Pubmed: [27225694](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27225694/).
9. Gettinger SN, et al. *J Clin Oncol*. 2016; 349(suppl) [abstract 9060].
10. Gettinger SN, Bazhenova LA, Langer CJ, et al. Activity and safety of brigatinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer and other malignancies: a single-arm, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol*. 2016; 17(12): 1683–1696, doi: [10.1016/S1470-2045\(16\)30392-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30392-8), indexed in Pubmed: [27836716](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27836716/).
11. Bazhenova L, et al. *Ann Oncol*. 2017; 28(suppl) [abstract 1344P].
12. Kim DW, Tiseo M, Ahn MJ, et al. Brigatinib in Patients With Crizotinib-Refractory Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: A Randomized, Multicenter Phase II Trial. *J Clin Oncol*. 2017; 35(22): 2490–2498, doi: [10.1200/JCO.2016.71.5904](https://doi.org/10.1200/JCO.2016.71.5904), indexed in Pubmed: [28475456](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28475456/).
13. Huber RM, et al. *J Clin Oncol*. 2018; 36(suppl) [abstract 384].
14. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, et al. Brigatinib versus Crizotinib in ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018; 379(21): 2027–2039, doi: [10.1056/NEJMoa1810171](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1810171), indexed in Pubmed: [30280657](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30280657/).
15. Reckamp K, Lin H, Huang J, et al. Comparative efficacy of brigatinib versus ceritinib and alectinib in patients with crizotinib-refractory anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer. *Current Medical Research and Opinion*. 2018; 35(4): 569–576, doi: [10.1080/03007995.2018.1520696](https://doi.org/10.1080/03007995.2018.1520696), indexed in Pubmed: [30286627](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30286627/).