



HAL
open science

Modalités d'utilisation du ceritinib (Zykadia™), inhibiteur de ALK de 2e génération, dans le cancer bronchique non à petites cellules de stade avancé

Etienne Giroux Leprieur, Vincent Fallet, Marie Wislez

► To cite this version:

Etienne Giroux Leprieur, Vincent Fallet, Marie Wislez. Modalités d'utilisation du ceritinib (Zykadia™), inhibiteur de ALK de 2e génération, dans le cancer bronchique non à petites cellules de stade avancé. *Bulletin du Cancer*, 2015, 102 (12), pp.1053-1057. 10.1016/j.bulcan.2015.09.007. hal-01231450

HAL Id: hal-01231450

<https://hal.sorbonne-universite.fr/hal-01231450>

Submitted on 20 Nov 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Modalités d'utilisation du ceritinib (Zykadia™), inhibiteur de ALK de 2^{ème} génération, dans le cancer bronchique non à petites cellules de stade avancé

Modalities of use of ceritinib (Zykadia), a 2nd generation ALK-inhibitor, in advanced stage non-small cell lung cancer

Titre court : Ceritinib dans le cancer bronchique non à petites cellules

Etienne Giroux Leprieur^{1,2}, Vincent Fallet³, Marie Wislez^{4,5}

- 1- Service de Pneumologie et Oncologie thoracique, APHP – Hôpital Ambroise Paré, 9 avenue Charles de Gaulle, F-92100 Boulogne-Billancourt
- 2- Laboratoire EA4340, Biomarqueurs en Cancérologie et Onco-Hématologie, Université Versailles - Saint Quentin en Yvelines, 9 avenue Charles de Gaulle, F-92100 Boulogne-Billancourt
- 3- Service de Pneumologie, Groupe Hospitalier Paris - Saint Joseph, 185 rue Raymond Losserand, F-75014 Paris
- 4- Service de Pneumologie, APHP – Hôpital Tenon, 4 rue de la Chine, F-75020 Paris
- 5- Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, GRC n°04, Therascan, F-75252, Paris

Auteur correspondant : Pr Marie Wislez, Service de Pneumologie, APHP – Hôpital Tenon, 4 rue de la Chine, 75020 Paris. Tel: +33 (0)156016838. Fax: +33 (0)156017248. Email: marie.wislez@tnn.aphp.fr

Résumé

Environ 4% des cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) de stade avancé ont un réarrangement de ALK, avec une forte sensibilité aux inhibiteurs de ALK comme le crizotinib. Cependant, la grande majorité de ces tumeurs vont avoir une progression tumorale après plusieurs mois de traitement par crizotinib. Le ceritinib est un inhibiteur de ALK de 2^{ème} génération, qui a montré une efficacité notable dans le traitement des CBNPC avec réarrangement de ALK. Les résultats d'une phase I ont objectivé un taux de réponse de 58%, avec un taux similaire que les patients aient été traités ou non préalablement par le crizotinib. De plus, des réponses cérébrales ont été mises en évidence. Les résultats préliminaires de l'essai de phase II ont confirmé ces données. Ces résultats prometteurs ont permis l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) européenne du ceritinib dans le traitement des CBNPC de stade avancé avec réarrangement de ALK après échec ou intolérance du crizotinib.

Abstract

Around 4% of advanced non-small cell lung cancers (NSCLC) harbor a ALK-rearrangement, with high sensitivity to ALK inhibitor as crizotinib. However, the vast majority of these tumors ends with a tumor progression after several months of treatment with crizotinib. Ceritinib is a 2nd generation ALK inhibitor, which showed high efficiency in NSCLC with ALK-rearrangement. Results from phase I trial showed a response rate at 58% in these tumors, with a similar rate for previously crizotinib-treated patients or crizotinib-naïve patients. Moreover, cerebral responses were observed with ceritinib. Preliminary data from a phase 2 trial confirmed these results. These promising results allowed a European marketing authorization (Autorisation de Mise sur le Marché, AMM) since May 2015 for the treatment of advanced NSCLC with ALK-rearrangement and resistance or intolerance to crizotinib.

Mots-clés : cancer bronchique non à petites cellules ; réarrangement de ALK ; ceritinib

Key-words: non-small cell lung cancer; ALK rearrangement; ceritinib

Introduction

Le récent démantèlement moléculaire des adénocarcinomes bronchiques a permis de mettre en évidence une anomalie moléculaire dans près de la moitié des cas [1]. Dans 3 à 4% des CBNPC, il existe un réarrangement du gène *ALK* (*Anaplastic Lymphoma Kinase*) [1-4], responsable de la synthèse d'une protéine de fusion aux propriétés oncogéniques. En 2011, le crizotinib (inhibiteur de tyrosine kinase d'ALK) s'est imposé comme la thérapie ciblée de référence des CBNPC de stade avancé avec réarrangement de *ALK*, avec des taux de réponses de près de 60% à 8 semaines [4]. L'essai de phase III comparant le crizotinib et une chimiothérapie par platine/pemetrexed en 1^{ière} ligne des CBNPC de stade IV a mis en évidence des taux de réponse de 74% avec le crizotinib (versus 45% avec la chimiothérapie, $p < 0,0001$), et une survie sans progression (SSP) de 10,9 mois (versus 7,0 mois avec la chimiothérapie ; $p < 0,0001$) [5]. Cependant, la grande majorité des patients finit par avoir une progression tumorale sous ce traitement, après un délai parfois prolongé. Par ailleurs, 12% des patients traités par crizotinib dans la phase III ont dû interrompre leur traitement du fait de problème de tolérance [5]. Le ceritinib (LDK 378) est un inhibiteur d'ALK de 2^{ième} génération. Les résultats des données précliniques et des essais de phase I et II dans le CBNPC ont permis cette année l'Autorisation de Mise sur la Marché en France du ceritinib dans le traitement des CBNPC avec réarrangement de *ALK* de stade IV résistants ou intolérants au crizotinib. Dans cette revue, nous proposons de décrire le mode d'action du ceritinib et les principaux résultats des essais précliniques et cliniques.

Voie ALK et mécanismes de résistance au crizotinib

ALK est un récepteur membranaire à domaine tyrosine kinase. Les réarrangements *ALK* impliquent l'exon 20 qui code pour la région tyrosine kinase d'ALK induisant alors la

formation d'un gène de fusion et l'activation constitutive de la protéine ALK, avec stimulation des voies de signalisation d'aval (PI3K, STAT3, JAK2) [2]. Le gène partenaire du réarrangement est dans la très grande majorité des cas le gène *EML4* (*Echinoderm Microtubule associated protein Like 4*). D'autres partenaires ont été décrits, comme les gènes *TFG* (*TRK-fused gene*), *KIF5B* (*Kinesin Family member 5B*) et *KLC1* (*Kinesin Light Chain 1*). Dans les CBNPC, on retrouve un réarrangement de *ALK* de manière préférentielle chez les patients jeunes, non-fumeurs et dans les adénocarcinomes [3]. Ces adénocarcinomes avec réarrangement de *ALK* sont le plus souvent d'architecture solide ou acinaire, avec des massifs cribriformes et des cellules « en bague à chaton », et exprimant le TTF1 (*Thyroid Transcription Factor 1*) [3]. Jusqu'à présent, il était admis que le réarrangement *ALK* était exclusif des mutations d'*EGFR* et des mutations de *Kras*, même si des cas de présence conjointe de réarrangement de *ALK* et de mutation d'*EGFR* ou de *Kras* ont été rapportés récemment [6,7]. La recherche de réarrangement de *ALK* se fait par FISH (*Fluorescence In Situ Hybridation*). Récemment, se sont développées des techniques d'immunohistochimie pour la mise en évidence de réarrangement, avec des résultats intéressants, notamment en termes de valeur prédictive négative [8]. Certaines plateformes les utilisent donc pour du screening et ne confirment par FISH que les résultats positifs.

La présence d'un réarrangement de *ALK* rend la tumeur particulièrement sensible à certaines thérapies ciblées, comme le crizotinib, qui est le seul à avoir une AMM dans le traitement des patients ayant reçu au moins un traitement antérieur pour un CBNPC ALK-positif et avancé depuis 2012 [4,9]. Les taux de réponse sont importants (74%), et les réponses prolongées (SSP de 10,9 mois) [5]. Cependant, l'apparition à terme d'une résistance secondaire est la règle, avec une progression cérébrale dans près d'un cas sur deux. L'analyse des biopsies des CBNPC ayant acquis une résistance au crizotinib a permis de mettre en évidence plusieurs types d'anomalies moléculaires. Dans un tiers des cas, il existe une amplification du gène

ALK ou l'apparition d'une mutation de résistance au niveau du domaine tyrosine kinase d'*ALK* (notamment les mutations L1196M et G1269A) [10-12]. Dans un tiers des cas, le mécanisme de résistance secondaire est indépendant de *ALK* (activation des voies EGFR [10,12,13], IGFR [14] ou c-Kit [12], transition épithélio-mésenchymateuse [15], autophagie [16]). Dans un tiers des cas, aucune nouvelle anomalie moléculaire n'a été mise en évidence.

Mode d'action du ceritinib

Le ceritinib est un inhibiteur de *ALK*, 20 fois plus puissant que le crizotinib sur l'inhibition de l'activité tyrosine kinase de *ALK* sur des tests enzymatiques *in vitro* [17,18]. Contrairement au crizotinib, le ceritinib ne présente pas d'activité sur MET, ROS1 et RON. *In vitro*, son activité a été démontrée sur des modèles de cultures primaires issues de CBNPC résistants au crizotinib et porteurs des mutations L1196M ou G1269A, ainsi que sur des modèles de xénogreffes de cellules H2228 (transloquées *ALK*) rendus résistants au crizotinib [18]. Une phase I a montré secondairement des résultats très prometteurs [19].

Efficacité clinique

Shaw et al. ont publié en 2014 les résultats de la phase I [19]. Une phase d'escalade de dose a été faite sur 59 patients avec CBNPC de stade avancé porteurs d'un réarrangement *ALK* (mis en évidence par FISH). Les patients avec métastases cérébrales n'étaient pas exclus. Une phase d'extension a ensuite été menée sur 71 patients supplémentaires (130 patients au total). Cent vingt-deux patients (94%) avaient un CBNPC, les 8 patients restant avaient un autre type de cancer. Quarante-trois patients (68%) avaient été traités par crizotinib antérieurement. Sur les 114 patients qui ont reçu au moins 400mg/j de ceritinib, le taux de réponse objective

(RO) était de 58% (n=66), et le taux de stabilité tumorale de 22% (n=25). Chez les patients ayant été prétraités par crizotinib et ayant reçu au moins 400mg/j (n=80), le taux de RO était de 56%. De manière intéressante, des cas de réponse cérébrale ont été observés chez des patients en progression sous crizotinib. Le taux de RO des patients naïfs de crizotinib était de 62%. Avec une durée médiane de suivi de 9,5 mois, la médiane de SSP était de 7 mois pour les 114 patients ayant reçu au moins 400mg/j de ceritinib. Il n'y avait pas de différence significative de SSP entre les patients prétraités par crizotinib (n=80) et les autres patients (n=34) (6,9 versus 10,4 mois, respectivement). Le taux de survie globale à 12 mois était de 65%.

Ces résultats ont été mis à jour lors de l'ASCO 2014 [20]. L'analyse a porté sur 246 patients ayant un CBNPC avec réarrangement *ALK*, dont 163 prétraités par crizotinib. La durée médiane de suivi était de 7 mois. Le taux de RO était de 58,5% (54,6% pour les patients prétraités par crizotinib, et 66,3% pour les patients non prétraités par crizotinib). La SSP à 12 mois était de 39,1% (28,4% et 61,3%, respectivement).

Les résultats préliminaires d'un essai de phase II (essai ASCEND-2) ont été présentés lors de l'ASCO 2015 [21]. Cet essai mono-bras, multicentrique, ouvert, a testé le ceritinib en 3^{ème} ligne ou plus, après échec d'au moins une ligne de chimiothérapie chez des patients ayant une progression tumorale sous crizotinib. Les patients devaient être inclus dans les 30 jours suivant l'arrêt du crizotinib. Les métastases cérébrales étaient autorisées. Cent quarante patients ont été inclus, dont 38% de patients asiatiques, 71% de patients avec métastases cérébrales (dont 28% n'ayant pas reçu de radiothérapie cérébrale). Le taux de RO était de 38,6%, la SSP était de 7,2 mois et la survie globale de 14,9 mois. Le taux de réponse cérébrale était de 39,4% et le taux de contrôle cérébral de 84,8%.

Tolérance

La dose maximale tolérée (DMT) était de 750mg par jour per os. A la dose de 750mg, 62% des patients ont eu au moins une réduction de dose. Les effets secondaires dose-limitants observés durant la phase d'escalade de doses ont comporté : diarrhée (dose de 600mg/j ou plus), vomissements (750mg/j), nausées (750mg/j), déshydratation (600mg/j), élévation des ALAT (400mg/j) et hypophosphatémie (400mg/j). Les effets secondaires les plus fréquents dans la phase d'extension étaient les nausées (82%), la diarrhée (75%), les vomissements (65%), l'asthénie (47%) et l'élévation des ALAT (35%). Les effets secondaires de grade 3-4 les plus fréquents étaient l'élévation des ALAT (21%), l'élévation des ASAT (11%), la diarrhée (7%) et l'élévation de la lipase (7%). Il y a eu 4 cas de pneumopathie interstitielle, tous résolutifs à l'arrêt du traitement, et 3 cas d'augmentation du QTc.

Biomarqueurs prédictifs de réponse au ceritinib

Dix-neuf patients inclus dans la phase I et ayant progressé sous crizotinib ont eu une biopsie avant la mise en route du ceritinib [19]. Tous les prélèvements gardaient un réarrangement de *ALK*. Deux (11%) avaient une amplification de *ALK*, 5 (26%) avaient acquis une mutation de résistance (L1196M, G1269A, S1206Y), et aucune anomalie du gène *ALK* n'a été mise en évidence dans les 12 cas restants. L'efficacité du ceritinib était équivalente pour les 19 patients, quel que soit le statut moléculaire. De même, une autre étude rétrospective, mais de 23 patients seulement, ayant eu une rebiopsie après crizotinib avant mise sous ceritinib n'a pas trouvé de différence en termes de SSP en fonction de la présence ou pas de mutations d'*ALK* (5.8 vs. 6.5 mois, respectivement; $p = 0,51$) [22]. Aucun biomarqueur prédictif de réponse au ceritinib, hormis la présence d'un réarrangement *ALK*, n'a donc pour le moment été identifié.

Résistance secondaire au ceritinib

Comme ce qui est observé pour le crizotinib et pour les autres thérapies ciblées, malgré des réponses souvent importantes et prolongées, une progression tumorale finit par se développer sous ceritinib. L'acquisition de mutations du gène *ALK* semble être le principal mécanisme de résistance acquise sous ceritinib [18,23]. Ainsi, des mutations F1174C/V, G1202R et G1132S ont été décrites. D'autres mutations de résistance (C1156Y, 1151Tins et L1152R) ont également été mises en évidence *in vitro* [18]. Contrairement aux mécanismes de résistance secondaire au crizotinib, aucun mécanisme indépendant de la voie ALK n'a jusqu'à présent été mis en évidence pour la résistance au ceritinib.

Discussion

Le ceritinib est un inhibiteur de ALK particulièrement prometteur. Son efficacité a été démontrée sur les CBNPC avec réarrangement de *ALK*, qu'ils aient reçu ou non du crizotinib au préalable, avec des taux de RO et de SSP équivalents. De plus, son activité sur les lésions intracérébrales est un atout majeur. Le développement de cette molécule a subi un processus accéléré. La synthèse de la molécule a été communiquée en 2013 [17], les données précliniques publiées début 2014 [15], les résultats de la phase I publiés le même mois [19], et le ceritinib a été enregistré par la FDA (Food and Drug Administration) en avril 2014. En France, après une mise à disposition en Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) en 2014, le ceritinib a obtenu l'Autorisation de Mise sur le Marché en mai 2015 (Zykadia™, Novartis), avec comme indication le traitement du CBNPC avancé avec réarrangement du gène anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positif chez les patients adultes préalablement traités par crizotinib. On assiste ainsi depuis quelques années à une nette augmentation de la

vitesse de développement et de mise à disposition pour les populations cibles des thérapies ciblées. Pour le crizotinib, la cible moléculaire a été identifiée en 2007 [2], les résultats de la phase I ont été publiés en 2010, et le produit a été disponible en ATU en juillet 2011. Ici, une année s'est écoulée entre la synthèse de la molécule, la phase I, et l'ATU. Cette accélération est évidemment particulièrement profitable pour les patients porteurs de CBNPC avec addiction oncogénique, en attente de thérapie ciblée ou en progression après thérapie ciblée de 1^{ière} génération. L'identification de mécanismes de résistance secondaire au ceritinib [18] ouvre déjà la voie au développement d'éventuels inhibiteurs d'ALK de 3^{ième} génération.

Comme pour les inhibiteurs de tyrosine kinase de l'EGFR de 2^{ième} et 3^{ième} génération, la question de la stratégie d'utilisation du ceritinib n'est pas résolue. Son efficacité équivalente et son passage de la barrière hémato-méningée pourraient inciter à son utilisation d'emblée en 1^{ière} ligne. Cependant, les taux de SSP observés chez les patients prétraités par crizotinib équivalents à ceux des patients non prétraités peuvent faire espérer un effet cumulatif sur la survie du crizotinib et du ceritinib. De plus, l'apparition d'une résistance secondaire au ceritinib, non accessible actuellement à des inhibiteurs de 3^{ième} génération, plaide également pour l'utilisation de cette molécule lors de la progression sous crizotinib. Par ailleurs, les CBNPC avec réarrangement d'*ALK* sont particulièrement sensible au pemetrexed [24], et la question de la mise en route du ceritinib en 2^{ième} ligne après le crizotinib ou en 3^{ième} ligne après une 2^{ième} ligne par platine – pemetrexed reste ouverte. Enfin, le développement d'autres inhibiteurs de ALK de 2^{ième} génération, comme l'alectinib, qui semble tout aussi efficace que le ceritinib après échec du crizotinib mais avec un profil de tolérance différent, posera à terme la question du choix de la molécule de 2^{ième} génération [25].

En pratique

Le ceritinib est commercialisé par Novartis sous le nom commercial Zykadia, sous la forme de gélules de 150mg. Son indication est limitée au traitement du CBNPC avancé avec réarrangement du gène *anaplastic lymphoma kinase* (ALK)-positif chez les patients adultes préalablement traités par crizotinib.

Posologie : 750mg/ en prise unique (5 gélules à 150 mg), en dehors des repas. En cas d'intolérance, plusieurs paliers de doses sont possibles, sans descendre en dessous de 300mg/j.

Bilan pré-thérapeutique ou surveillance

- J1 : bilan biologique sanguin (NFS, ionogramme, créatinine, transaminases, bilirubine, glycémie), ECG, test de grossesse le cas échéant
- De manière mensuelle : NFS, ionogramme, transaminases, bilirubine
- Si indication pendant le traitement : ECG

Instauration du traitement si à J1 :

- ASAT/ALAT :
 - o ≤ 3 x normal en l'absence de métastases hépatiques,
 - o ≤ 5 x normal en présence de métastases hépatiques,
- Bilirubine totale $\leq 1,5$ x normal (sauf en cas d'obstruction biliaire documenté),
- Un taux de polynucléaires neutrophiles $> 1500/ml$,
- Un taux de plaquettes $> 75\ 000/ml$,
- Un taux d'hémoglobine $> 8,0$ g/dl.
- QTc normal (<450 ms)

Précautions d'emploi

- angor sévère ou instable dans les 6 mois précédents
- infarctus du myocarde récent datant de moins de 6 mois
- insuffisance cardiaque de classe III ou IV selon la classification NYHA
- hypertension non contrôlée (systolique ≥ 160 mmHg, diastolique ≥ 100 mmHg)
- dysrythmie cardiaque de grade NCI CTCAE ≥ 2
- intervalle QTc > 470 ms
- pneumopathie interstitielle

Effets indésirables possibles décrits

- Toxicité hépatique : cytolyse
- Toxicité digestive : nausées, vomissements, Diarrhées
- Toxicité cardiaque : allongement du QTc, bradycardie
- Toxicité pulmonaires : pneumopathie interstitielle (arrêt définitif)
- Toxicité endocrinologique : hyperglycémie, diabète

Interactions médicamenteuses : inhibiteurs du CYP3A (ritonavir, clarithromycine, kétoconazole, pamplemousse et jus de pamplemousse...), inducteur du CYP3A (carbamazépine, phénobarbital, rifampicine, corticostéroïdes...), substrats du CYP3A (dérivés de l'ergot de seigle, cisapride...) et du CYP2C9 (phénytoïne, warfarine), médicaments favorisant les torsades de pointe, médicaments à base de plante (millepertuis, ginseng, ginkgo-biloba... : arrêt 7 jours avant).

Conflit d'intérêt : aucun

Source de financement : aucune

Références

1. Barlesi F, Blons H, Beau-Faller M, et al. Biomarkers (BM) France: Results of routine EGFR, HER2, KRAS, BRAF, PI3KCA mutations detection and EML4-ALK gene fusion assessment on the first 10,000 non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (pts). *J Clin Oncol* 2013 ; suppl : abstr 8000.
2. Soda M, Choi YL, Enomoto M, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature* 2007 ; 448 : 561-6.
3. Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M, et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 4247-53.
4. Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010 ; 363 : 1693-703.
5. Solomon BJ, Mok T, Kim DW, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2014 ; 371 : 2167-77.
6. Won JK, Keam B, Koh J, et al. Concomitant ALK translocation and EGFR mutation in lung cancer: a comparison of direct sequencing and sensitive assays and the impact on responsiveness to tyrosine kinase inhibitor. *Ann Oncol* 2015 ; 26 : 348-54.
7. Anai S, Suzuki K, Ijichi K, et al. A Case of Crizotinib-Resistant Lung Adenocarcinoma Harboring a KRAS Mutation and an EML4-ALK Fusion Gene. *J Med Cases* 2014 ; 5 : 631-3.
8. McLeer-Florin A, Moro-Sibilot D, Melis A, et al. Dual IHC and FISH testing for ALK gene rearrangement in lung adenocarcinomas in a routine practice: a French study. *J Thorac Oncol* 2012 ; 7 : 348-54.
9. Fallet V, Toper C, Antoine M, et al. Crizotinib, modalités pratiques d'un traitement personnalisé. *Bull Cancer* 2012 ; 99 : 787-91.

10. Doebele RC, Pilling AB, Aisner DL, et al. Mechanisms of resistance to crizotinib in patients with ALK gene rearranged non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2012 ; 18 : 1472-82.
11. Gainor JF, Varghese AM, Ou SH, 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 : 4273-81.
12. Katayama R, Shaw AT, Khan TM, et al. Mechanisms of acquired crizotinib resistance in ALK-rearranged lung Cancers. *Sci Transl Med* 2012 ; 4 : 120ra17.
13. Sasaki T, Koivunen J, Ogino A, et al. A novel ALK secondary mutation and EGFR signaling cause resistance to ALK kinase inhibitors. *Cancer Res* 2011 ; 71 : 6051-60.
14. Lovly CM, McDonald NT, Chen H, et al. Rationale for co-targeting IGF-1R and ALK in ALK fusion-positive lung cancer. *Nat Med* 2014 ; 20 : 1027-34.
15. Kogita A, Togashi Y, Hayashi H, et al. Hypoxia induces resistance to ALK inhibitors in the H3122 non-small cell lung cancer cell line with an ALK rearrangement via epithelial-mesenchymal transition. *Int J Oncol* 2014 ; 45 : 1430-6.
16. Ji C, Zhang L, Cheng Y, et al. Induction of autophagy contributes to crizotinib resistance in ALK-positive lung cancer. *Cancer Biol Ther* 2014 ; 15 : 570-7.
17. Marsilje TH, Pei W, Chen B, et al. Synthesis, structure-activity relationships, and in vivo efficacy of the novel potent and selective anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitor 5-chloro-N2-(2-isopropoxy-5-methyl-4-(piperidin-4-yl)phenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)pyrimidine-2,4-diamine (LDK378) currently in phase 1 and phase 2 clinical trials. *J Med Chem* 2013 ; 56 : 5675-90.
18. Friboulet L, Li N, Katayama R, et al. The ALK Inhibitor Ceritinib Overcomes Crizotinib Resistance in Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancer Discov* 2014 ; 4 : 662-73.

19. Shaw AT, Kim DW, Mehra R, et al. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2014 ; 370 : 1189-97.
20. Kim DW, Mehra R, Tan DSW, et al. Ceritinib in advanced anaplastic lymphoma kinase (ALK+) non-small cell lung cancer (NSCLC): results of the ASCEND-1 trial. *J Clin Oncol* 2014 ; suppl : abstr 8003.
21. Mok T, Spigel D, Felip E, et al. ASCEND-2: A single-arm, open-label, multicenter phase II study of ceritinib in adult patients (pts) with ALK-rearranged (ALK+) non-small cell lung cancer (NSCLC) previously treated with chemotherapy and crizotinib (CRZ). *J Clin Oncol* 2015 ; suppl : abstr 8059.
22. Gainor JF, Tan DS, De Pas T, et al. Progression-Free and Overall Survival in ALK-Positive NSCLC Patients Treated with Sequential Crizotinib and Ceritinib. *Clin Cancer Res* 2015 ; 21 : 2745-52.
23. Toyokawa G, Inamasu E, Shimamatsu S, et al. Identification of a Novel ALK G1123S Mutation in a Patient with ALK-rearranged Non-small-cell Lung Cancer Exhibiting Resistance to Ceritinib. *J Thorac Oncol* 2015 ; 10 : e55-7.
24. Park S, Park TS, Choi CM, et al. Survival Benefit of Pemetrexed in Lung Adenocarcinoma Patients With Anaplastic Lymphoma Kinase Gene Rearrangements. *Clin Lung Cancer* 2015 ; 16 : e83-9.
25. Ou SHI, Ahn JS, De Petris L, et al. Efficacy and safety of the ALK inhibitor alectinib in ALK+ non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients who have failed prior crizotinib: an open-label, single-arm, global phase 2 study (NP28673). *J Clin Oncol* 2015 ; suppl : abstr 8008.