



INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de ceritinib (Zykadia®) en cáncer de pulmón no microcítico en segunda línea

IPT, 48/2018. V1

Fecha de publicación: 5 de noviembre de 2018[†]

El cáncer de pulmón constituye la primera causa de muerte por cáncer en el mundo y representa un 13% de todos los cánceres diagnosticados (1). La edad media de aparición se sitúa entre los 55 y los 75 años, siendo más frecuente en hombres que en mujeres (2).

En España, el número total de nuevos casos estimados de cáncer de pulmón en 2017 fue de 27.985 (3). Aproximadamente en un 60% de los casos el diagnóstico ocurre en enfermedad avanzada.

La tasa de incidencia ajustada para la población masculina en nuestro país es de 52,5 por cada 100.000 habitantes/año, y es superior a la tasa ajustada mundial (4,5). En el caso de las mujeres la tasa de incidencia ajustada (11,3 por cada 100.000 habitantes/año) se sitúa algo por debajo de la tasa ajustada mundial (13,5 por cada 100.000 habitantes/año). Sin embargo, mientras la incidencia parece estar disminuyendo en hombres, continúa aumentando en la población femenina en nuestro país (6).

Las cifras absolutas de mortalidad por cáncer de pulmón en España se han visto incrementadas año tras año desde la década de los 50 (4), aunque las tasas ajustadas en varones han disminuido. En el año 2012 se registraron 21.118 muertes a causa de cáncer de pulmón. La tasa de mortalidad ajustada en varones asciende a 40,3 por cada 100.000 habitantes/año, siendo menor en el caso de las mujeres 8 por cada 100.000 habitantes/año (1).

Los tumores pulmonares se clasifican en función de su histología en dos grandes grupos, carcinomas de pulmón microcíticos o de células pequeñas (representan aproximadamente un 15-20% de los cánceres de pulmón) y carcinomas de pulmón no microcíticos o de células no pequeñas (representan el 80-85% restante de los cánceres de pulmón). El cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) incluye, fundamentalmente, los siguientes tipos histológicos: epidermoide, adenocarcinoma y de células grandes.

La caracterización del tumor es crucial por sus implicaciones tanto en el pronóstico como en el tratamiento de la enfermedad (7). Cuando la enfermedad se diagnostica en estadios tempranos es frecuentemente curable mediante cirugía (tasa de supervivencia a los 5 años del 70%); por el contrario, los pacientes diagnosticados de CPNM que debutan con enfermedad en estadio avanzado tienen peor pronóstico, reflejado en sus menores tasas de supervivencia (tasa de supervivencia a los 5 años del 9-13%) o peor aún en estadio metastásico con medianas de supervivencia inferiores al año sin tratamiento, y que pueden superar los 18 meses con los tratamientos disponibles.

Las terapias de elección de pacientes con CPNM localmente avanzado (IIIB) o metastásico (IV) se han centrado tradicionalmente en la combinación de agentes quimioterápicos basados en platino. La co-administración de un platino con agentes tales como taxanos, gemcitabina, vinorelbina, pemetrexed, etopósido y vinblastina ha

demostrado aportar una ganancia en supervivencia global (SG), calidad de vida y control de síntomas en pacientes con buen estado funcional (PS 0-1).

Aproximadamente el 5% de los casos de CPNM poseen una translocación en el gen que codifica la quinasa asociada al linfoma anaplásico (ALK). La translocación de ALK determina la expresión de la proteína de fusión resultante y la consecuente señalización aberrante de ALK en el CPNM. El reordenamiento ALK es generalmente excluyente del otro tipo de mutación en el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) (8).

Los pacientes con reordenamiento ALK suelen ser jóvenes, no fumadores y con histología de adenocarcinoma, y el tratamiento con inhibidores del EGFR como los inhibidores de tirosina quinasa no es eficaz en estos casos (9).

Los fármacos autorizados por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) para el tratamiento del CPNM con actividad sobre ALK son crizotinib, ceritinib y alectinib.

CERITINIB (ZYKADIA®)

Ceritinib se ha autorizado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado, positivo para la quinasa del linfoma anaplásico (ALK), previamente tratado con crizotinib y a la fecha de actualización de este informe, ceritinib también se ha aprobado como tratamiento de primera línea (10).

Se presenta en cápsulas duras que contienen 150 mg de ceritinib.

La dosis recomendada de ceritinib es de 450 mg administrados por vía oral con comida, una vez al día, a la misma hora cada día. Se debe interrumpir el tratamiento en pacientes que no pueden tolerar dosis de 150 mg diarios administrados con comida (10).

Antes de iniciar el tratamiento con ceritinib se debe establecer la presencia del reordenamiento ALK. Esta evaluación se debe realizar en laboratorios con competencia demostrada en la tecnología específica que se está utilizando.

Farmacología (10)

Ceritinib es un inhibidor oral altamente selectivo y potente de ALK que inhibe la autofosforilación de ALK, la fosforilación mediada por ALK de las proteínas de la vía de señalización descendente y la proliferación de las células cancerosas dependientes de ALK in vitro e in vivo.

La translocación de ALK determina la expresión de la proteína de fusión resultante y la consecuente señalización aberrante de ALK en el CPNM. En la mayoría de los casos de CPNM, EML4 (proteína 4 asociada al microtúbulo de equinodermo) es la pareja de la translocación de ALK; esto genera una proteína de fusión EML4 ALK que contiene el dominio de la proteína quinasa de ALK fusionado con la parte N-terminal de EML4.

Adicionalmente, inhibe las quinasas del receptor 1 del factor de crecimiento insulina-like (IGF-1R), del receptor de la insulina y de ROS1. Ceritinib tiene un elevado potencial de interacciones; principalmente con los medicamentos que son sustratos, inhibidores o inductores de las enzimas CYP3A4, CYP2C9 y glicoproteína P.

Eficacia (11,12)

El desarrollo clínico que la compañía presentó en el dossier de registro incluyó 4 estudios en voluntarios sanos (A2101, A2104, A2105, A2106) y cuatro estudios en pacientes con CPNM ALK positivo (X1101, X2101-02, A2201 y A2203) (11).

El estudio X2101-02 fue el estudio pivotal y los estudios X1101 (búsqueda de dosis en 19 pacientes japoneses), A2201 y A2203 fueron estudios de soporte.

[†] Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 26 de junio de 2018.

Posteriormente, se presentaron los resultados del ensayo A2303 (ASCEND-5), un ensayo fase III con el que ceritinib recibió la autorización completa.

Estudio A2303 (ASCEND-5) (12)

El estudio A2303 es un ensayo fase III multicéntrico, aleatorizado, abierto comparado con quimioterapia (pemetrexed o docetaxel) en pacientes CPNM avanzado (estadio IIIB o IV), positivo para ALK y que habían sido tratados previamente con dobles de platino y crizotinib independientemente de la secuencia en que los hubieran recibido. Se incluyeron pacientes con un estado funcional de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 0-2. Salvo progresión de la enfermedad en un periodo de tiempo inferior, los pacientes debían haber recibido crizotinib durante un mínimo de 21 días y al menos dos ciclos de quimioterapia con platino. Los pacientes no podían haber recibido pemetrexed o docetaxel como tratamiento previo.

Se excluyeron del ensayo los pacientes con metástasis cerebrales sintomáticas, aquellos que hubieran recibido tratamiento previo con otro inhibidor de ALK distinto de crizotinib y pacientes con metástasis cerebral sintomática o meningitis carcinomatosa. Tampoco se permitió la inclusión de pacientes que presentaran enfermedad cardíaca inestable o que hubieran sufrido algún evento cardíaco en los 6 meses previos (infarto de miocardio, angina inestable, insuficiencia cardíaca congestiva [NYHA III-IV]). No se permitió el tratamiento concomitante con fármacos con riesgo de prolongación del intervalo QT o torsade de pointes, inductores/inhibidores potentes del CYP3A4/5 ni sustratos del CYP3A4/5 y/o del CYP2C9.

El análisis de eficacia se llevó a cabo por intención de tratar (ITT).

La variable primaria de eficacia fue la supervivencia libre de progresión (SLP), evaluada por un comité de revisión independiente y ciego (BIRC, de sus siglas en inglés) de acuerdo a los Criterios de Evaluación de la Respuesta en los Tumores Sólidos (RECIST) 1.1. Las variables secundarias fueron la tasa de respuesta global (TRG), duración de la respuesta (DR), tasa de control de la enfermedad (TCE), tiempo hasta la respuesta (TR), evaluadas por BIRC y el investigador según criterios RECIST 1.1, y la supervivencia global (SG). También se evaluó la TRG, DR y TCE a nivel cerebral (ITRG, IDR y ITCE), evaluadas por un BIRC neuroradiólogo por RECIST 1.1 modificado (es decir, hasta 5 lesiones en el cerebro). Otras variables secundarias incluyeron la SLP evaluada por el investigador y los resultados informados por los pacientes (PRO), síntomas relacionados con la enfermedad y la calidad de vida.

Un total de 231 pacientes fueron aleatorizados en proporción 1:1 a recibir tratamiento con ceritinib (n=115) a una dosis de 750 mg al día en ciclos de 21 días, o quimioterapia (n= 116) (pemetrexed 500 mg/m² (n= 40) o docetaxel 75 mg/m² (n=73), administrados en perfusión intravenosa cada 21 días). La aleatorización se estratificó por el estado funcional según la OMS (0 ó 1-2) y la presencia o ausencia de metástasis cerebrales. Los pacientes fueron tratados hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o cualquier otro criterio de discontinuación. Se permitió el cruce de pacientes del brazo control al brazo experimental tras progresión de la enfermedad confirmada por BIRC (fase de extensión).

Las características basales estuvieron equilibradas entre los dos grupos de tratamiento. La media de edad fue 54 años (rango: 28 a 84 años); 77,1% menores de 65 años y un 55,8% eran mujeres. En cuanto a la raza, 64,5% eran caucásicos, 29,4% asiáticos, 0,4% negros y 2,6% otras razas. La mayoría de los pacientes con adenocarcinoma (97%) y nunca habían fumado o eran ex fumadores (96,1%). El estado funcional ECOG fue de 0/1/2 en el 46,3% / 47,6% / 6,1% de los pacientes respectivamente, y el 58% tenían

metástasis cerebrales al inicio. Todos los pacientes fueron tratados con crizotinib previo para la enfermedad avanzada; el 11,3% de los pacientes en el brazo de ceritinib y el 12,1% en el brazo de quimioterapia fueron tratados con dos regímenes de quimioterapia previos y 81,8% recibieron crizotinib como último tratamiento (81,7% en el grupo de ceritinib, 81,9% en el grupo de quimioterapia). La mediana de duración del seguimiento fue de 16,5 meses.

El estudio cumplió su objetivo principal demostrando una mejora estadísticamente significativa en la SLP según el BIRC con una reducción del 51% de riesgo con ceritinib en comparación con quimioterapia [HR 0,49 (IC95%: 0,36-0,67)], estadísticamente significativa. La mediana de la SLP fue de 5,4 meses (IC95%: 4,1-6,9) y 1,6 meses (IC95%: 1,4-2,8) para ceritinib y quimioterapia, respectivamente (ver tabla 1 y figura 1).

En la tabla 1 se presentan los datos de eficacia del estudio A2303, y en las figuras 1 y 3 se muestran las curvas de Kaplan-Meier para la SLP y la SG, respectivamente.

Tabla 1: ASCEND-5 (Estudio A2303) – Resultados de eficacia en pacientes con CPNM metastásico/avanzado positivo para ALK previamente tratado

	Ceritinib (N=115)	Quimioterapia (N=116)
Duración del seguimiento		16,5
Mediana (meses) (min – max)		(2,8 – 30,9)
Supervivencia libre de progresión (basado en el BIRC)		
Número de acontecimientos, n (%)	83 (72,2%)	89 (76,7%)
Mediana, meses (IC 95%)	5,4 (4,1, 6,9)	1,6 (1,4, 2,8)
HR (IC 95%) ^a	0,49 (0,36, 0,67)	
valor de p ^b	<0,001	
Supervivencia global ^c		
Número de acontecimientos, n (%)	48 (41,7%)	50 (43,1%)
Mediana, meses (IC 95%)	18,1 (13,4, 23,9)	20,1 (11,9, 25,1)
HR (IC 95%) ^a	1,00 (0,67,1,49)	
Valor de p ^b	0,496	
Respuestas tumorales (basadas en el BIRC)		
Tasa de respuesta objetiva (IC 95%)	39,1% (30,2, 48,7)	6,9% (3,0, 13,1)
Duración de respuesta		
Número de respondedores	45	8
Mediana, meses ^d (IC 95%)	6,9 (5,4, 8,9)	8,3 (3,5, NE)
Estimación de probabilidad de no aparición de acontecimiento a 9 meses ^d (IC95%)	31,5% (16,7%, 47,3%)	45,7% (6,9%, 79,5%)

HR=hazard ratio; IC=intervalo de confianza; BIRC=Comité de Revisión Independiente Ciego, (de las siglas en inglés “Blinded Independent Review Committee”); NE=no estimable

^a Basado en el análisis de hazards proporcional Cox estratificado.

^b Basado en el ensayo log-rank estratificado.

^c El análisis de SG no se ajustó por el posible efecto de confusión por el cruce de grupos.

^d Estimación utilizando el método de Kaplan-Meier.

El beneficio de la SLP por la evaluación del investigador de ceritinib sobre la quimioterapia fue consistente en los subgrupos, edad, sexo, raza, clase de fumador, estado funcional ECOG y presencia de metástasis cerebrales o respuesta previa a crizotinib (ver figura 2). El beneficio en SLP se vio también apoyado por la valoración del investigador local, y el análisis de la TRG y la TCE.

Los datos de SG, con 48 eventos (41,7%) en el brazo de ceritinib y 50 eventos (43,1%) en el brazo de quimioterapia fue de 18 vs. 20,1 meses para ceritinib y quimioterapia respectivamente, si bien con diferencias no estadísticamente significativas [HR 1,00; (IC95%: 0,67-1,49)]. Se realizó un análisis de sensibilidad con el objetivo de corregir el cruzamiento y la HR fue similar [HR 0,97; (IC95%: 0,65-1,45)]. Un segundo análisis de los resultados de SG se presentará en 2019 (si bien el informe final se prevee que no esté disponible hasta 2022).

Figura 1: ASCEND-5 (Estudio A2303) - Gráfico Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión evaluado por el BIRC

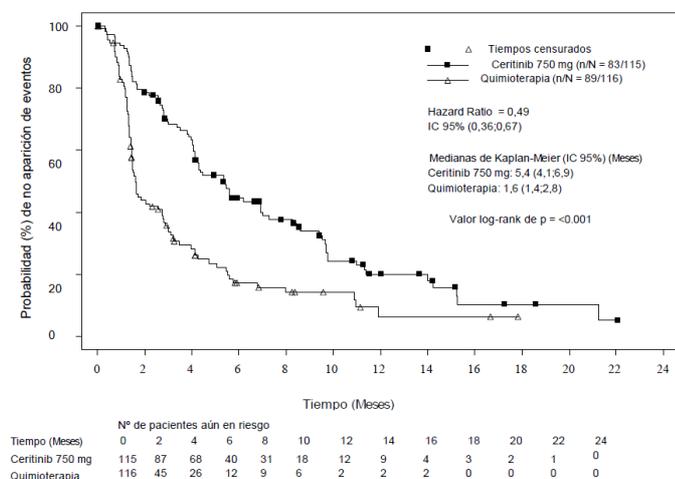


Figura 2: ASCEND-5 (Estudio A2303) – Forest Plot para la supervivencia libre de progresión según la evaluación BIRC por subgrupo (FAS)

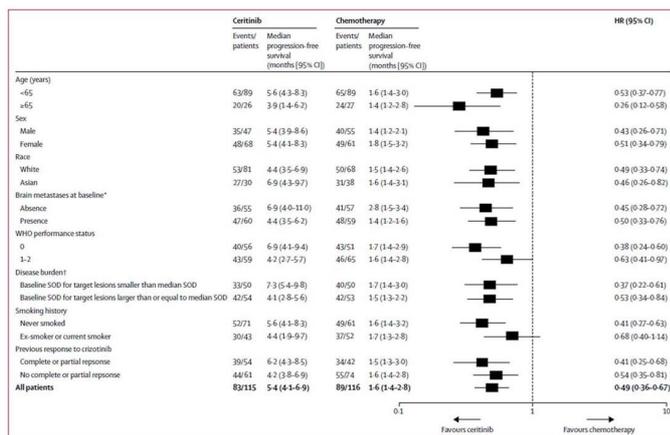
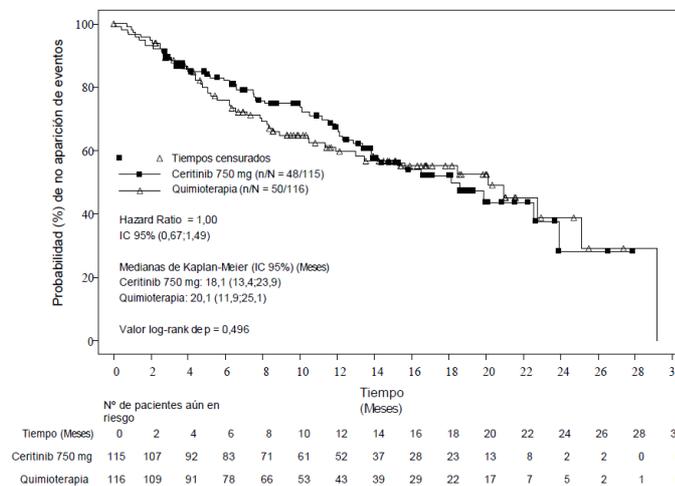


Figure 3: Progression-free survival by subgroup. HR=hazard ratio. SOD=sum of diameters. *Per masked independent review committee (IRC) assessment using RECIST 1.1. †There were 11 patients on ceritinib and 12 patients on chemotherapy who did not have target lesion measurement based on masked IRC assessment.

Figura 3: ASCEND-5 (Estudio A2303) - Gráfico de Kaplan-Meier de supervivencia global por brazo de tratamiento



Se recogieron los resultados de los cuestionarios notificados por los pacientes utilizando EORTC QLQ C30/LC13, LCSS (Lung Cancer Symptom Score) y EQ-5D-5L. El 75% o más de los pacientes en los brazos de ceritinib y de quimioterapia completaron los cuestionarios LCSS. Se notificaron mejorías significativas para la mayoría de los síntomas específicos del cáncer de pulmón para ceritinib comparado con quimioterapia (puntuación de síntomas LCSS 4 de 6 y QLQ-LC13, 10 de 12). Ceritinib prolongó de forma significativa el tiempo hasta el deterioro para los síntomas de interés específicos de cáncer de pulmón, tos, dolor y disnea (variable combinada LCSS: HR 0,40 (IC 95%: 0,25-0,65), mediana de tiempo hasta el deterioro [THD] 18,0 meses (IC95%: 13,4-NE) en el brazo de ceritinib frente a 4,4 meses (IC95%: 1,6-8,6) en el brazo de quimioterapia; LC13: HR 0,34 (IC95%: 0,22-0,52), mediana de THD 11,1 meses (IC95%: 7,1-14,2) en el brazo de ceritinib frente a 2,1 meses (IC95%: 1,0-5,6) en el brazo de quimioterapia). El cuestionario EQ-5D mostró una mejoría significativa en el estado de salud global para ceritinib en comparación con la quimioterapia.

Estudio X2101-02 (ASCEND -1) (11, 13)

El estudio X2101 fue un ensayo de fase I, no comparativo, que incluyó una fase de escalada de dosis y una fase de expansión, a la dosis recomendada de 750 mg. Todos los pacientes incluidos en el ensayo presentaban procesos malignos localmente avanzados o metastásicos con expresión de alteraciones genéticas en ALK y habían progresado a pesar de la terapia estándar.

En la fase de expansión, se incluyeron un total de 246 pacientes con CPNM ALK-positivo, de los cuales, 163 habían recibido tratamiento previo con un inhibidor de ALK (mayoritariamente crizotinib). De estos, 149 pacientes mostraron progresión durante o en las dos semanas posteriores a la finalización del último tratamiento con el inhibidor de ALK. También se incluyeron 83 pacientes sin exposición previa a un inhibidor de ALK. Los pacientes debían tener un estado funcional menor o igual a 2 según la escala ECOG y una expectativa de vida de al menos 12 semanas.

Las variables de eficacia primaria fueron la tasa de respuesta global (TRG) y la duración de la respuesta (DR). TRG definida como la proporción de pacientes con la mejor respuesta: respuesta completa (RC) o respuesta parcial (RP) confirmada por una valoración repetida realizada no menos de 4 semanas después de que el criterio de respuesta se alcanzara por primera vez. Evaluaciones adicionales incluyeron la supervivencia libre de progresión (SLP) mediante la valoración del investigador y de un comité de revisión independiente, y la supervivencia global (SG). Las evaluaciones del tumor se realizaron por parte del investigador según el Criterio de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST) 1.0. La SLP y la SG fueron variables secundarias.

En relación a las características basales de los pacientes previamente tratados con crizotinib, la mediana de edad se situó en 52 años, con un 46% de varones y un 66,3% de raza caucásica. Un 12,3% de los pacientes presentaba un ECOG 2. Las metástasis extratorácicas se localizaron fundamentalmente en cerebro (60,1%) hígado (41,7%) y hueso (42,3%). Un 16%, 27,6%, 21,5% y 35% de los pacientes habían recibido 1, 2, 3 o más de 3 esquemas de tratamientos previos respectivamente.

El análisis principal de eficacia se llevó a cabo en la población que había recibido la primera dosis de ceritinib al menos 18 semanas antes del cierre de la base de datos (población EAS; n=121 con tratamiento previo de crizotinib, fecha de corte 2 de agosto de 2013).

Los resultados en la población EAS previamente tratada con crizotinib mostraron una TRG del 55,4%, con un 1,7% de RC y un 53,7% de RP. La mediana de la duración de la respuesta fue de 7,4 meses. Los resultados fueron similares en aquellos pacientes con progresión durante el tratamiento previo con crizotinib (n=110; TRG

57,3%). En los pocos pacientes sin progresión durante el tratamiento con crizotinib (n=11) la tasa de respuesta fue del 36,4%. Los resultados basados en la población EAS pero analizada por un comité independiente (población CEAS) mostraron una TRG del 44,1%. Dentro de la población EAS pero sin tratamiento previo con crizotinib (n=59) los datos de TRG señalan un porcentaje de respuestas del 69,5% y del 64,4% según investigadores y comité independiente respectivamente.

Los datos de SLP indican una mediana de 6,9 meses para los pacientes previamente tratados con crizotinib (ver tabla 2). En la población no tratada con crizotinib la mediana de SLP no fue alcanzada en el momento del análisis.

Estos resultados fueron posteriormente actualizados con fecha de corte de 14 de abril de 2014. De los 163 pacientes tratados previamente con crizotinib, un 56,4% obtuvo respuesta (RC o RP) según la evaluación del investigador. La mediana de duración de la respuesta evaluada por el investigador fue de 8,3 meses. Los datos del comité independiente mostraron una TRG del 46%. En los pacientes no tratados previamente con crizotinib la TRG fue del 72,3% (n=83) y del 63,9% según criterio del investigador y del comité independiente respectivamente. Los datos actualizados de SLP no mostraron cambios en la mediana en los pacientes previamente expuestos a crizotinib (6,9 meses) si bien la mediana de SLP en la población sin tratamiento previo con crizotinib fue alcanzada (18,4 meses). En esta actualización se ofrecieron datos de SG, con una mediana de 16,7 meses para los pacientes con tratamiento previo con crizotinib. En este grupo un 67,2% de los pacientes continuaban vivos a los 12 meses. La mediana de SG en la población naïve a crizotinib no fue alcanzada, si bien el 83% de los pacientes continuaba con vida a los 12 meses.

El análisis de la TRG en función de las líneas previas de tratamiento en pacientes sin tratamiento previo con crizotinib, mostró unos resultados similares a los de toda la población, si bien el tamaño de la muestra en algunos subgrupos es muy limitado.

Los análisis de subgrupos en función de la región geográfica, edad, sexo, raza y ECOG, mostraron de manera general resultados similares a los de la población total del estudio, aunque el limitado número de pacientes en algunos subgrupos impide establecer conclusiones al respecto. En el subgrupo de pacientes sin respuesta previa a crizotinib (n=53) la TRG fue del 47,2% con una mediana de SLP de 6,9 meses.

Los principales resultados de eficacia del estudio X2101 se muestran en la tabla 2.

Tabla 2: Principales resultados de eficacia estudios X2101 y A2201 (10)

	Ensayo X2101 Ceritinib 750 mg N=163	Ensayo A2201 Ceritinib 750 mg N=140
Duración del seguimiento	10,2	14,1
Mediana (meses) (mín – máx)	(0,1 – 24,1)	(0,1 – 35,5)
Tasa de respuesta global		
Investigador (IC 95%)	56,4% (48,5, 64,2)	40,7% (32,5, 49,3)
BIRC (IC 95%)	46,0% (38,2, 54,0)	35,7% (27,8, 44,2)
Duración de la respuesta*		
Investigador (meses, IC 95%)	8,3 (6,8, 9,7)	10,6 (7,4, 14,7)
BIRC (meses, IC 95%)	8,8 (6,0, 13,1)	12,9 (9,3, 18,4)
Supervivencia libre de progresión		
Investigador (meses, IC 95%)	6,9 (5,6, 8,7)	5,8 (5,4, 7,6)
BIRC (meses, IC 95%)	7,0 (5,7, 8,7)	7,4 (5,6, 10,9)
Supervivencia global (meses, IC 95%)	16,7 (14,8, NE)	15,6 (13,6, 24,2)

NE = no estimable; IC = intervalo de confianza; BIRC = Comité de Revisión Independiente Ciego, (de las siglas en inglés “Blinded Independent Review Committee”).

Ensayo X2101: Respuestas evaluadas mediante RECIST 1.0.

Ensayo A2201: Respuestas evaluadas mediante RECIST 1.1.

*Incluye solo pacientes con CR, PR confirmadas.

Estudio A2201 (ASCEND-2) (11,14)

El estudio A2201 es un ensayo de un solo brazo, abierto, multicéntrico, fase II, no comparativo, diseñado para evaluar la eficacia y la seguridad de 750 mg de ceritinib en pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico y ALK positivo. Este estudio incluyó a 140 pacientes que habían sido previamente tratados con 1-3 líneas de quimioterapia citotóxica seguido de tratamiento con crizotinib, y que habían progresado con crizotinib. La mediana de edad fue de 51 años (rango: 29-80 años): el 87,1% de los pacientes tenía menos de 65 años. El 50% eran mujeres. La mayoría de los pacientes era de raza caucásica (60%) o asiáticos (37,9%), con adenocarcinoma (92,1%) y con presencia de metástasis cerebrales (71,4%). Un 14,3% tuvo un ECOG de 2 y todos los pacientes habían recibido al menos dos tratamientos previos.

Los datos de eficacia primarios del estudio están basados en la fecha de corte del 26 de febrero de 2014, lo cual se corresponde con 24 semanas después de que el último paciente recibiese la primera dosis de ceritinib, y han sido confirmados con el informe final del estudio a la fecha de corte del 29 de marzo de 2016, coincidiendo con la última visita del último paciente del estudio.

La variable principal de eficacia fue la TRG, siendo la SLP y la SG variables secundarias.

Los datos de tasa de respuesta en un total de 140 pacientes a fecha corte 26 de febrero de 2014 mostraron una TRG del 37,1% y del 34,3% según criterio del investigador y del comité independiente respectivamente. La mediana de la duración de la respuesta fue de 9,2 meses. La mayoría de las respuestas fueron RP (49 pacientes 35%). La mediana de SLP alcanzó los 5,7 meses (6,1 meses según comité independiente) con una mediana de SG de 14 meses (el 54,9% de los pacientes estaba vivo a los 12 meses). La mayoría de los pacientes (71,4%) seguían con vida en el momento del análisis.

A fecha de corte 29 de marzo de 2016 (fecha final del estudio), la mediana de duración del seguimiento fue de 14,1 meses (rango: 0,1 a 35,5 meses). El análisis final proporcionó un seguimiento medio adicional de 6,7 meses. En el momento del análisis final, había cinco adicionales respondedores (1 RC y 4 RP) por evaluación del investigador, con TRG de 40,7% (IC95%: 32,5-49,3) y de 35,7% (IC95%: 27,8-44,2) en la evaluación del comité independiente. La mediana del DR fue de 10,6 meses (IC95%: 7,4-14,7) según la evaluación del investigador y 12,9 meses (IC95%: 9,3-18,4) en la evaluación del comité independiente. La SLP según el investigador y el comité independiente fue de 5,8 meses y 7,4 meses, respectivamente. La mediana de SG fue de 15,6 meses (IC95% 13,6-24,2) según el investigador (ver tabla 2, resultados finales).

Desde el punto de vista de eficacia, los resultados del análisis final del estudio coinciden con los conocidos previamente del análisis primario, por tanto, los resultados de ceritinib en pacientes con tratamiento inhibidor de ALK previo tienen un valor clínico significativo.

Estudio A2203 (11)

Fue un estudio de un solo brazo, abierto, multicéntrico, fase II, llevado a cabo en 124 pacientes con CPNM ALK+ que no habían sido tratados previamente con crizotinib, si bien podían haber recibido hasta 3 líneas previas de quimioterapia.

La mediana de edad fue de 56 años, estando el 75,8% por debajo de los 65 años. El 38,7% de los pacientes fueron caucásicos y el 59,7% asiáticos. Solo el 7,3% de la población presentó un ECOG de 2. Las metástasis cerebrales estuvieron presentes en el 40,3% de los pacientes. Un 43,5% había recibido solo una línea previa de tratamiento, frente a un 25% que recibió más de 2 regímenes previos.

La TRG fue de 63,7% (58,9% según un comité independiente) si bien todas las respuestas fueron RP. La mediana de la duración de la respuesta fue de 9,3 meses. La mediana de la SLP alcanzó los 11,1 meses. La mediana de la SG no se alcanzó en la fecha de corte de los resultados (27 de junio de 2014) aunque en 81,5% de los pacientes continuaban vivos a los 12 meses.

El análisis de la TRG en función de las líneas previas de tratamiento mostró unos resultados similares a los de toda la población, si bien el tamaño de la muestra en algunos subgrupos fue muy reducido.

Pacientes con metástasis cerebrales

En el estudio A2303 (ASCEND 5), 133 pacientes con metástasis cerebrales al inicio (66 (49,6%) pacientes en el grupo de ceritinib y 67 (50,4%) pacientes en el grupo de quimioterapia) fueron evaluados para la respuesta intracraneal por un BIRC neuroradiológico mediante RECIST 1.1. modificado. Las características basales y de la enfermedad y los tratamientos antineoplásicos previos en esta subpoblación fueron consistentes con la población general y estuvieron bien balanceados entre los dos grupos de tratamiento. Aproximadamente el 56% de los pacientes en cada brazo de tratamiento habían recibido radiación previa en cerebro. La TRG intracraneal (ITRG) en pacientes con enfermedad medible en el cerebro al inicio y en al menos una valoración post-inicial fue superior en el brazo de ceritinib (35,3%, IC95%: 14,2-61,7) comparado con quimioterapia (5,0%, IC95%: 0,1-24,9). La mediana de SLP según el BIRC utilizando RECIST 1.1 fue mayor en el grupo de ceritinib comparado con quimioterapia en ambos subgrupos de pacientes con metástasis cerebrales y sin metástasis cerebrales (ver tabla 3). La mediana de SLP en pacientes con metástasis cerebrales fue de 4,4 meses (IC95%: 3,4-6,2) frente a 1,5 meses (IC95%: 1,3-1,8) en los brazos de ceritinib y de quimioterapia, respectivamente con HR 0,54 (IC95%: 0,36-0,80). La mediana de SLP en pacientes sin metástasis cerebrales fue de 8,3 meses (IC95%: 4,1-14,0) frente a 2,8 meses (IC 95%: 1,4-4,1) en los brazos de ceritinib y quimioterapia, respectivamente con HR 0,41 (IC95%: 0,24-0,69). En la tabla 3 se recogen los datos de SLP en pacientes con y sin metástasis.

Tabla 3: ASCEND-5 (Estudio A2303) – SLP con y sin metástasis cerebral

	BIRC		Investigador	
	Ceritinib	Quimioterapia	Ceritinib	Quimioterapia
Con metástasis cerebral	N=65	N=69	N=65	N=69
Supervivencia sin progresión				
Media, meses (IC95%)	4,4 (3,4, 6,2)	1,5 (1,3, 1,8)	5,4 (3,9, 7,0)	1,5 (1,3, 2,1)
HR (IC 95%)	0,54 (0,36, 0,80)		0,45 (0,31, 0,66)	
Sin metástasis cerebral	N=50	N=47	N=50	N=47
Supervivencia sin progresión				
Media, meses (IC95%)	8,3 (4,1, 14,0)	2,8 (1,4, 4,1)	8,3 (5,6, 13,4)	2,6 (1,4, 4,2)
HR (IC 95%)	0,41 (0,24, 0,69)		0,32 (0,19, 0,54)	

En términos de actividad antitumoral intracraneal según criterio del investigador, la TRG fue del 40%, 35%, 75% y 20% en los estudios X2101 (n=10), A2201 (n=20), X2101 (crizotinib naïve n=4) y A2203 (n=10) respectivamente.

En los estudios X2101 y A2201, se observaron metástasis cerebrales en un 60,1% y 71,4% de los pacientes, respectivamente. El análisis de la TRG, la DR y la SLP (realizado por el BIRC) en pacientes con metástasis cerebrales estuvo en consonancia con los datos obtenidos para la población total de estos estudios (11).

En los pacientes del estudio X2101 previamente tratados con crizotinib y con metástasis cerebrales (n=98) la TRG fue del 51%, con una mediana de duración de la respuesta de 6,9 meses y una mediana de SLP de 6,9 meses. En el mismo estudio pero en aquellos pacientes sin presencia de metástasis cerebrales (n=65) la TRG fue del 64,6% con una mediana de duración de la respuesta de 9,7 meses y una mediana de SLP de 8,7 meses. En el mismo estudio pero en pacientes sin tratamiento previo con crizotinib y con metástasis cerebrales (n=26) la TRG fue del 73,1%, con una mediana de duración de 12,6 meses y una mediana de SLP de 9,7 meses. En el grupo complementario sin metástasis cerebrales (n=57) la TRG fue del 71,9%. No se estimó la mediana de duración de la misma ni la SLP.

En el estudio A2201, a fecha de corte de 26 de febrero de 2014, los pacientes con metástasis cerebrales (n=100) presentaron una TRG del 33% con una mediana de la duración de la respuesta de 6,1 meses y una mediana de SLP de 5,4 meses. En aquellos sin metástasis cerebrales (n=40) la TRG fue del 47,5%. No se alcanzó la mediana en la duración de la respuesta ni la SLP (11). En la actualización a fecha de corte 29 de marzo de 2016, la ITRG (tasa respuesta a nivel cerebral) en pacientes con enfermedad medible en el cerebro al inicio del estudio por evaluación del investigador y por BIRC fueron 45,0% y 35,7% respectivamente (14).

Al inicio del estudio A2203, 10 de los 124 pacientes con CPNM ALK positivo presentaban metástasis cerebrales. En estos pacientes, la respuesta global de las lesiones intracraneales a la fecha de corte de datos 27 de junio de 2014 según la evaluación del investigador fue del 20% (IC95%: 2,5-55,6), incluidos 2 pacientes con RP confirmada de las lesiones cerebrales. Los pacientes con metástasis cerebrales (n=50) obtuvieron una TRG del 58%, con una duración de la respuesta de 9,1 meses y una mediana de SLP de 10,8 meses. En el subgrupo con ausencia de metástasis cerebrales (n=74) la TRG fue del 67,6% con una duración de 10,8 meses y una mediana de SLP de 11,1 meses.

En la tabla 4 se recogen los principales datos de eficacia relativos a los pacientes con metástasis cerebrales en el inicio de los tres estudios X2101, A2201 y A2203.

Tabla 4: Resumen de los datos de eficacia en pacientes con CPNM positivo para la ALK con metástasis cerebrales al inicio

	Pacientes sin antecedentes de tratamiento con inhibidores de la ALK		Pacientes con antecedentes de tratamiento con inhibidores de la ALK	
	Estudio X2101 ceritinib 750 mg N = 26	Estudio A2203 ceritinib 750 mg N = 50	Estudio X2101 ceritinib 750 mg N = 98	Estudio A2201 ceritinib 750 mg N = 100
Tasa de respuesta global (RC + RP), n (%)	19 (73,1)	29 (58,0)	50 (51,0)	33 (33,0)
(IC del 95%)	(52,2 - 88,4)	(43,2 - 71,8)	(40,7 - 61,3)	(23,9 - 43,1)
Duración de la respuesta*	12,6 (5,5 - NE)	9,1 (7,5 - NE)	6,9 (5,4 - 8,3)	6,1 (5,4 - NE)
Supervivencia sin progresión	9,7 (4,6 - NE)	10,8 (7,3 - NE)	6,9 (4,9 - 8,4)	5,4 (4,7 - 6,4)
Fecha de corte de datos	14-Abr-2014	27-Jun-2014	14-Abr-2014	26-Feb-2014

NE = No estimable

Estudio X2101: Respuestas evaluadas por los investigadores con arreglo a los criterios RECIST (versión 1.0).

Estudios A2203 y A2201: Respuestas evaluadas por los investigadores con arreglo a los criterios RECIST (versión 1.1).

RC y RP confirmadas con la repetición de las exploraciones al menos 4 semanas después de dictaminar que se daban los criterios.

* Sólo incluye a los pacientes con RC y RP confirmadas.

Seguridad (11,12,14)

La base de datos de seguridad se basa en un total de 925 pacientes con CPNM avanzado positivos para ALK tratados con la dosis de 750 mg en siete ensayos clínicos incluyendo dos estudios de fase III, aleatorizados, con control activo (estudios A2301 y A2303). La mediana de duración de exposición a ceritinib fue de 44,9 semanas (0,1 a 200,1 semanas).

Las reacciones adversas (RA) con una incidencia de $\geq 10\%$ en pacientes tratados ceritinib fueron diarrea, náusea, vómito, fatiga, parámetros hepáticos de laboratorio alterados, dolor abdominal, disminución del apetito, disminución de peso, estreñimiento, aumento de la creatinina en la sangre, erupción, anemia y alteración del esófago. Las RA grado 3-4 con una incidencia ≥ 5 fueron alteraciones en los parámetros hepáticos de laboratorio, fatiga, diarrea, náuseas e hiperglucemia. Un 38,3% de los pacientes de los estudios clínicos sufrieron RA graves, siendo la neumonía, convulsiones, disnea, neumonitis, hiperglucemia, e insuficiencia respiratoria los más frecuentes.

En menos del 1% de los pacientes de ensayo clínico tratados con ceritinib, se han observado elevaciones concurrentes de alanina aminotransferasa (ALT) superiores a 3 veces el límite superior de la normalidad (LSN) y de la bilirrubina total superiores a 2 veces el LSN sin incremento de la fosfatasa alcalina. En un 25% de los pacientes tratados con ceritinib, se apreciaron elevaciones de ALT de grado 3 o 4. Los acontecimientos de hepatotoxicidad se controlan principalmente mediante la interrupción del tratamiento o la reducción de la dosis. En menos de un 1% de los pacientes de los ensayos clínicos con ceritinib, se requirió la interrupción definitiva del tratamiento por esta causa. No se recomienda el uso de ceritinib en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave.

Se han comunicado tres casos de muertes relacionadas con el medicamento a juicio del investigador y que fueron causadas por neumonía, fallo multiorgánico y enfermedad pulmonar intersticial.

En el estudio A2303 (desde la aleatorización hasta la fecha de corte de datos 26-ene-2016), la duración media de la exposición a ceritinib fue de 30,3 semanas (0,3 a 122,9) la dosis inicial recomendada de ceritinib fue 750 mg/día. La mayoría de los pacientes tuvieron RA (99,8%), siendo las RA grado 3-4 un 73%. Casi la mitad de las RA estuvieron relacionadas con el tratamiento. Hubo mayor número de pacientes que suspendieron el tratamiento en el brazo de quimioterapia vs. ceritinib (93,1% vs. 71,3%, respectivamente). Las RA más frecuentes ($>0,5\%$) que llevaron a suspender el tratamiento fueron la neumonía (0,6%) y la insuficiencia respiratoria (0,6%). La interrupción del tratamiento por RA fue comparable entre ambos grupos de tratamiento (6,9% quimioterapia vs. 5,2% ceritinib). Se han comunicado casos de hepatotoxicidad, en 1,1% de los pacientes tratados con ceritinib, y en el 25% aumentos de la alanina aminotransferasa (ALT) más de 5 veces el límite superior normal (LSN). También se ha observado enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis severa (de pronóstico grave, mortal o con riesgo vital), aumento del intervalo QTc respecto del valor basal superior a 60 mseg (4%), QTc > 500 msec (1,3%), QTc aumentado del basal > 60 mseg (6,3%) y bradicardia (2%).

Los datos del estudio A2303 confirman que ceritinib prolonga el intervalo QT, aunque no se ha informado ningún caso de consecuencias clínicamente relevantes. Las RA más frecuentes (en $\geq 20\%$ de los pacientes) relacionados con el fármaco en el grupo de ceritinib incluyeron: diarrea (63,5%), náuseas (60,9%), vómitos (47,8%), aumento de transaminasas ALT (41,7%) y AST (35,7%) y disminución del apetito (33%). Las RA grado 3-4 $\geq 10\%$ con ceritinib incluyeron aumento de ALT (20,9%), aumento de GGT (20,9%) y aumento de AST (13,9%). Las RA grado 3-4 $\geq 5\%$ relacionados con ceritinib fueron anomalías de parámetros de

laboratorio, fatiga, vómitos, hiperglucemia, náuseas y diarrea. Un 12,5% y un 12% de los pacientes informaron RA gastrointestinales e hiperglucemia grado 3-4 respectivamente. En el grupo de ceritinib, los ajustes de dosis se debieron principalmente a la hepatotoxicidad y a los eventos gastrointestinales. Las RA graves $\geq 2\%$ relacionadas con ceritinib fueron náuseas (3,5%) y vómitos (2,6%). El perfil de seguridad de los pacientes que cruzaron a ceritinib en la fase de extensión fue similar al perfil de seguridad de los pacientes en el grupo de ceritinib en la fase de tratamiento.

El perfil de seguridad de ceritinib en pacientes con CPNM ALK positivo del estudio A2303, es consistente lo ya conocido, no se han identificado nuevas señales de seguridad preocupantes.

En la actualización final de los estudios A2201 y A2203, no se han identificado nuevas preocupaciones de seguridad.

No se han realizado estudios específicos a largo plazo, y existe información limitada sobre la exposición prolongada de los pacientes a ceritinib en ensayos clínicos.

Recientemente se han modificado las recomendaciones posológicas y de ajuste de dosis de ceritinib, siendo la dosis máxima recomendada con comida de 450 mg administrados por vía oral una vez al día. En pacientes tratados con 450 mg de ceritinib, administrado con comida, el 10% de los pacientes presentó un EA que requirió reducción de dosis y el 42% requirió al menos una interrupción por EA. La mediana de tiempo hasta la primera reducción de la dosis por cualquier causa fue de 8 semanas (10).

DISCUSIÓN

Ceritinib es un inhibidor de ALK autorizado en el tratamiento de pacientes adultos con CPNM avanzado, ALK positivo y previamente tratados con crizotinib, en base a los resultados de 5 estudios, dos de fase I, dos de fase II y uno de fase III. Los resultados de estos estudios muestran la actividad antitumoral de ceritinib en pacientes previamente expuestos a crizotinib y a varias líneas de tratamiento previo con quimioterapia. En tercera línea de tratamiento, la TRG se situaría en un 34% en el peor de los casos y con una duración de la respuesta de aproximadamente 8-9 meses; podría ser superior a lo conseguido por la quimioterapia en líneas incluso previas de tratamiento pero son datos por confirmar. Así, en el estudio comparativo de crizotinib vs quimioterapia (15) en una población positiva para ALK, el tratamiento con pemetrexed obtuvo una TRG del 29%, si bien se trataba de una población con una única terapia previa basada en platino, frente al mínimo de tres líneas que recibieron los pacientes del estudio A2201. Además y pese a los probables sesgos que lleven implícitos los datos de SLP y SG de los diversos estudios de ceritinib, llama la atención la SLP observada con ceritinib en al menos tercera línea de tratamiento con una mediana de SLP entre 6 y 7 meses. Según datos históricos, pemetrexed mostró una SLP de 4,2 meses en segunda línea, si bien hay que tener en cuenta las limitaciones de las comparaciones indirectas no ajustadas por la diferencia de los estudios y la imposibilidad de evaluar estadísticamente la posible diferencia.

Ceritinib ha sido también autorizado como tratamiento de primera línea en pacientes adultos con CPNM avanzado, positivo para la ALK. Además se han modificado las recomendaciones posológicas y de ajuste de dosis de ceritinib en ficha técnica, siendo la dosis máxima recomendada 450 mg por vía oral una vez al día administrada con comida (10).

Los resultados del estudio fase III A2303, que compara ceritinib con quimioterapia, en pacientes que habían sido tratados previamente con dobles de platino y crizotinib, muestran una mediana de la SLP de 5,4 meses y 1,6 meses para el grupo de ceritinib y quimioterapia, respectivamente con un 72% y 77% de

eventos respectivamente, según evaluación del comité de revisión BIRC (variable principal del estudio) [HR 0,49 (IC95%: 0,36-0,67) $p < 0,001$]; los casi 4 meses de retraso en la progresión del tumor o muerte se consideran relevantes para la práctica clínica. En el brazo de quimioterapia, la mediana de SLP evaluada por BIRC fue de 2,9 meses y 1,5 meses para pemetrexed y docetaxel, respectivamente. Los resultados de SLP por el investigador son consistentes con el análisis BIRC. El tratamiento con ceritinib se asoció con respuestas rápidas y duraderas, y una SLP más alta que las previas para una población muy pretratada que recibió hasta 3 líneas previas de quimioterapia y progresó con crizotinib (12).

En general, los resultados del ensayo fase III están en línea con los obtenidos de estudios previos, pero añaden la comparación con el efecto de la quimioterapia en pacientes con ALK+.

La actividad antitumoral, medida como variable secundaria en función de la tasa de respuesta global (TRG) también mostró un mejor resultado para ceritinib que para quimioterapia (40% vs 7%) en el estudio fase III, si bien no se observaron respuestas completas en ningún brazo. La DR fue de 6,9 meses con ceritinib y 8,3 meses con quimioterapia.

En cuanto a los resultados de SG en el estudio fase III, la mediana de SG fue de 18,1 meses y 20,1 meses para el grupo de ceritinib y quimioterapia respectivamente [HR 1,00 (IC95%: 0,67-1,49)], diferencias no estadísticamente significativas. El alto grado de cruzamiento desde el brazo control (65%) y el uso de posteriores terapias basadas en inhibidores de ALK, podrían tener un gran impacto en el análisis final del estudio en supervivencia (12).

Los datos de SG de ceritinib (15,6 meses en el estudio fase II A2201 y 18,1 meses en el estudio fase III A2303), exceden a lo esperable en pacientes con CPNM no escamoso (mayoritariamente adenocarcinoma), con valores históricos estimados en menos de 9 meses (15-17). En estudios más recientes, con docetaxel en segunda línea de tratamiento en adenocarcinoma se describió una mediana de SG de 9-10 meses (con TRG de apenas el 4%) (18-19), si bien su asociación con nintedanib logró aumentarla en 2 meses.

Esta actividad antitumoral de ceritinib se dio tanto en pacientes que mostraron respuesta previa al tratamiento con crizotinib (TRG 61,8%; $n=68$) como en aquellos que no obtuvieron respuesta alguna de crizotinib (TRG 47,2%; $n=53$) lo cual sugiere el valor del tratamiento en una población sin muchas opciones terapéuticas, en donde ceritinib proporciona respuestas en pacientes refractarios a crizotinib, probablemente siendo activo en mutaciones que confieran resistencia al mismo. No obstante, y según datos obtenidos en modelos *in vitro* y preclínicos (11), ceritinib podría no ser activo en algunas mutaciones como EML4-ALK C1156Y y la EML4-ALK G1202R, siendo esta última hallada en algunos pacientes que progresaron con ceritinib.

En el estudio de Shaw et al. (en el que se compara crizotinib frente a pemetrexed o docetaxel), no se detectan diferencias significativas en SG (15). Sin embargo, estos datos de SG no permiten establecer comparaciones dado el elevado cruce de pacientes que hubo de la rama de quimioterapia a crizotinib (64%) tras la progresión, lo que sin duda contribuyó a los valores obtenidos (mediana de SG para quimioterapia de 22,8 meses).

Cabe destacar la actividad antitumoral de ceritinib sobre las metástasis cerebrales. La incidencia de metástasis cerebrales es alta en pacientes con cáncer de pulmón (21). De hecho, el porcentaje de pacientes con metástasis cerebrales en los estudios de ceritinib, oscila entre el 40 y el 70%. La TRG de ceritinib en estos pacientes es alta, con porcentajes del 33% al 51%. La actividad antitumoral en las lesiones cerebrales también ha sido mostrada, con reducciones en el tamaño de las metástasis en el 40 y 35 % de los pacientes.

Poniendo en situación el lugar que ocuparía ceritinib en el tratamiento de los pacientes con CPNM avanzado, positivo para ALK y que ya han recibido tratamiento con crizotinib, una de las alternativas aprobadas en la misma indicación es alectinib (otro inhibidor de ALK de segunda generación), en base a los resultados de dos ensayos clínicos fase I/II no comparativos (estudio NP28761 y NP28673), en los que alectinib consiguió una TRO (variable primaria) del 52,2% y 50,8% respectivamente, con una mediana de duración de la respuesta parcial de 15 meses (22). La mediana de SLP fue de 8,2 y 8,9 meses y la de SG, 22,7 y 26,0 meses (ensayo NP28761 y NP28673, respectivamente). Estos resultados, ponen de manifiesto la actividad antitumoral de alectinib y, especialmente por la prolongada SG, podrían suponer un beneficio clínico relevante para la práctica clínica en una población de pacientes muy pretratada (23). En los pacientes que habían recibido tratamiento previo con quimioterapia (cerca del 79% en el ensayo NP28673), la TRO fue del 44,8%, ligeramente inferior a la de la población general, si bien también podría considerarse relevante (23). Una de las principales limitaciones de los estudios con alectinib es la ausencia de datos comparados en eficacia y seguridad respecto a los tratamientos empleados en la práctica habitual y tamaños de muestra no elevados.

Al igual que ceritinib, alectinib muestra actividad a nivel del SNC. El SNC constituye uno de los principales lugares de progresión de la enfermedad en los pacientes en tratamiento con crizotinib (23). Además se estima que el 30% de los pacientes con CPNM ALK-positivo presentan metástasis cerebrales al diagnóstico, pudiendo alcanzar el 50% al cabo de dos años (24, 25). Según datos agregados en los ensayos de alectinib la TRO cerebral alcanzada en la población con enfermedad medible fue del 64% (IC 95% 49,2-77,1), con un 22% de RC y una mediana de duración de la respuesta cerebral de 11,1 meses (IC 95% 7,6; NE) cuando se habían producido un 56,3% de eventos (22).

Las poblaciones de los ensayos de ceritinib fueron similares a las de los ensayos con alectinib. Pacientes jóvenes, con una mediana de edad de 52 años (alrededor del 13% ≥ 65 años), que nunca habían fumado (70%), la mayoría con un tumor de histología de adenocarcinoma, en un estadio IV de la enfermedad y altamente pretratados (alrededor del 56% habían recibido ≥ 3 regímenes previos) (23).

El estudio ALUR, es un estudio fase III, aleatorizado que compara alectinib con quimioterapia (pemetrexed o docetaxel) en 107 pacientes con CPNM avanzado ALK positivo en progresión a una primera línea de doblete de platino y crizotinib. Los resultados preliminares del estudio indican que alectinib reduce significativamente el riesgo de progresión de la enfermedad o muerte en un 85% en comparación con quimioterapia (HR 0,15; IC95%: 0,08-0,29, $p < 0,001$). La mediana de SLP evaluada por el investigador (variable primaria), fue de 9,6 meses con alectinib frente a 1,4 meses con quimioterapia. La mediana de SLP determinada por el comité de revisión independiente (CRI) (variable secundaria), fue de 7,1 meses con alectinib, frente a 1,6 meses con quimioterapia (HR 0,32, IC95%: 0,17-0,59; $p < 0,001$). La TRO fue 37,5% alectinib vs 2,9% quimioterapia (26). Los estudios fase III para ceritinib (ASCEND-5) y alectinib (ALUR) presentan un diseño semejante.

Teniendo en cuenta las limitaciones de las comparaciones indirectas no ajustadas, los resultados conseguidos con ceritinib, en lo que a TRO, SLP y SG se refiere, si bien parecen algo inferiores a los obtenidos con alectinib, no permiten suponer diferencias con los alcanzados con alectinib, si bien la supervivencia a largo plazo parece, aparentemente, superior con alectinib, aunque no se sabe en qué medida podría deberse a una diferente disponibilidad de tratamientos posteriores u otros factores diferenciales.

Desde el punto de vista de la seguridad, el perfil de ceritinib es el esperado para un inhibidor de ALK, con problemas de toxicidad relevantes, aunque en términos generales manejables y tolerables por los pacientes. La toxicidad y la tolerabilidad del tratamiento debe considerarse en el contexto de una población pretratada con un estado de salud comprometido.

A diferencia de otros agentes del mismo grupo, en los ensayos clínicos con alectinib no se registraron casos de prolongación del intervalo QT.

Otras opciones de tratamiento en este grupo de pacientes podrían ser la quimioterapia con agentes como docetaxel o pemetrexed, o la asociación de docetaxel a fármacos de más reciente aparición como ramucirumab o nintedanib, a los que habría que sumar los nuevos agentes inmunomoduladores entre los que se incluyen nivolumab y pembrolizumab (23).

La quimioterapia con pemetrexed o docetaxel en pacientes con CPNM positivo para ALK, que habían recibido tratamiento previo con quimioterapia basada en platino consiguió una mediana de SLP (variable primaria) de 3 meses (IC 95% 2,6-4,3), con TRO para pemetrexed y docetaxel respectivamente del 29% y 7% (15).

Por otra parte, en el ensayo clínico LUME-Lung 1, en el que se evaluó la combinación de nintedanib con docetaxel, se incluyeron pacientes con CPNM con histología de adenocarcinoma, que habían recibido una única primera línea de quimioterapia basada en platino. No se incluyeron en cambio pacientes previamente tratados con inhibidores de tirosina quinasa. No existe hasta el momento evidencia suficiente que avale el uso de nintedanib en aquellos pacientes ALK-positivos. Igualmente, se desconoce el papel de ramucirumab asociado a docetaxel en estos pacientes (23).

Nivolumab y pembrolizumab demostraron superioridad a docetaxel con medianas de SG de 12,18 meses y 10,4 meses (14,9 meses si PD-L1 \geq 50%) y TRO del 19% y 18% respectivamente. El número de pacientes incluidos en los ensayos con translocaciones de ALK era de tan solo 13 (4,5%) y 6 (1,8%) en los brazos de nivolumab y pembrolizumab respectivamente (23).

Si bien la indicación de ceritinib recoge su uso tras tratamiento previo con crizotinib, se ha descrito que algunos pacientes podrían seguir presentando un efecto beneficioso del tratamiento con crizotinib pese a la progresión de la enfermedad (20). Los pacientes con buen estado funcional en el momento de la progresión, con respuesta previa a crizotinib, asintomáticos y en ausencia de una rápida progresión, podrían ser candidatos a continuar el tratamiento con crizotinib. Sin embargo, estos datos todavía no han sido suficientemente confirmados y merecen cierta cautela.

Se conoce la actividad de ceritinib en pacientes previamente tratados con crizotinib, pero a la fecha de realización del informe, no es conocida la actividad de crizotinib en pacientes tratados con ceritinib, por lo que teóricamente podrían existir fenómenos de resistencia no conocidos que desaconsejaran la secuencia ceritinib-crizotinib frente a crizotinib-ceritinib.

En resumen, y en el contexto de pacientes con CPNM avanzado ALK positivo previamente tratado con crizotinib, alectinib aporta TRO situadas en torno al 40-50%, con SLP en torno a los 9 meses, y marcada actividad a nivel cerebral, lo que puede considerarse como un beneficio clínicamente relevante. No obstante, la evidencia disponible, procedente de estudios no comparativos, impide determinar la magnitud del efecto de alectinib respecto a ceritinib en población previamente tratado o intolerante a crizotinib.

Los datos relativos a SG sugieren un mayor beneficio del tratamiento con alectinib respecto a ceritinib. Sin embargo, la evidencia disponible hasta el momento con alectinib es limitada y será necesario disponer de más datos para poder establecer conclusiones al respecto.

CONCLUSIÓN

Ceritinib ha demostrado eficacia en el tratamiento del CPNM avanzado o metastásico, ALK positivo, tras tratamiento con crizotinib en un estudio fase III (A2303), con mediana de SG de 18,1 meses, mediana de SLP de 5,4 meses y tasas de respuesta objetiva del 39,1%. Los resultados de eficacia preliminares pueden considerarse relevantes, atendiendo especialmente a la elevada SG en pacientes muy pretratados y con mal pronóstico.

Los tumores presentes en SNC tratados con ceritinib presentaron una elevada respuesta (33-73%), aunque estos datos proceden de un número reducido de pacientes.

Desde el punto de vista de la seguridad, los datos disponibles hasta el momento muestran una toxicidad importante con un perfil de seguridad en línea con el de otros inhibidores de ALK: un 73% de pacientes que presentaron reacciones adversas de grado 3-4.

Los resultados de eficacia con ceritinib en CPNM parecen inferiores a los obtenidos con alectinib, pero la evidencia disponible, impide determinar la magnitud del efecto de alectinib respecto a ceritinib en población previamente tratada o intolerante a crizotinib. Por el momento se desconoce la mejor secuencia terapéutica en CPNM avanzado, ALK positivo, la evidencia disponible hasta el momento es limitada y será necesario disponer de más datos para poder establecer conclusiones al respecto.

Por tanto, ceritinib podría ser una opción de tratamiento en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico avanzado, positivo para la quinasa del linfoma anaplásico (ALK), que han presentado progresión o son intolerantes a crizotinib. Se desconoce el beneficio de continuar el tratamiento con ceritinib más allá de la progresión radiológica.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

Ceritinib ha sido financiado para el tratamiento de pacientes adultos con CPNM avanzado, positivo para la quinasa del linfoma anaplásico (ALK), previamente tratado con crizotinib.

REFERENCIAS

1. Globocan 2012. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. <http://globocan.iarc.fr> (acceso febrero 2017).
2. S. Peters I, A.A. Adjei, C. Gridelli, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 23 (Supplement 7): vii56–vii64, 2012.
3. Las cifras del Cáncer en España. Informe SEOM 2018. Disponible en: <https://congresoseom.org/dmccancer/las-cifras-del-cancer-en-espana-2018/> (acceso enero 2018).
4. Sánchez de Cos Escuin J. El cáncer de pulmón en España. Epidemiología, supervivencia y tratamiento actuales. *Arch Bronconeumol.* 2009;45(7):341-8.
5. Schiller JH, Harrington D, Belani CP et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346: 92–98.
6. Torre LA, Siegel RL, Ward EM, Jemal A. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24836468>. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014 Jun;23(6):1025-36.
7. Sos ML, Thomas RK. Genetic insight and therapeutic targets in squamous-cell lung cancer. *Oncogene.* 2012;31:4811-14.
8. Gainor JF, Varghese AM, Ou SH, Kabraji S, Awad MM, Katayama R., 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 Aug 1;19(15):4273-81.

9. Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M, Digumarthy SR, Costa DB, Heist RS, 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.
10. Ficha Técnica de Zykadia® (ceritinib). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003819/WC500187504.pdf. (acceso enero 2018).
11. Informe público de evaluación de Zykadia® (ceritinib). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003819/WC500187506.pdf. (acceso enero 2018).
12. Informe público de evaluación de Zykadia® (ceritinib) EPAR (European Public Assessment Report). Variación nº 10 de Zykadia® (ceritinib). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/003819/WC500233994.pdf. (acceso enero 2018).
13. Shaw AT, Kim DW, Mehra R, Tan DS, Felip E, Chow LQ, et al. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2014 Mar 27;370(13):1189-97.
14. Crinò L, Ahn M, De Marinis F, Groen H, Wakelee H et al. Multicenter Phase II Study of Whole-Body and Intracranial Activity With Ceritinib in Patients With ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Chemotherapy and Crizotinib: Results From ASCEND-2. *J Clin Oncol*. 2016; 34:2866-2873.
15. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, Seto T, Crinò L, Ahn MJ, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 2013 Jun 20;368(25):2385-94.
16. Caponi S, Vasile E, Ginocci L et al. Second-line treatment of non-small-cell lung cancer: once size does not fit all. *Clinical Lung Cancer* 2010; 11: 320-7.
17. Hanna N, 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; 22(9):1589-97.
18. Informe público de evaluación de nintedanib. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002569/WC500179970.pdf. (acceso Junio 2015).
19. Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O, Prabhaskar K, Syrigos KN, Goksel T., et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2014 Aug 23;384(9944):665-73.
20. Ou SH, Jänne PA, Bartlett CH, Tang Y, Kim DW, Otterson GA, et al. Clinical benefit of continuing ALK inhibition with crizotinib beyond initial disease progression in patients with advanced ALK-positive NSCLC. *Ann Oncol*. 2014 Feb;25(2):415-22.
21. Ba JL, Jandial R, Nesbit A, Badie B, Chen M. Current and emerging treatments for brain metastases. *Oncology (Williston Park)*. 2015 Apr;29(4):250-7.
22. European Public Assessment Report de Alecensa® (Alectinib). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004164/WC500225709.pdf. (acceso Enero 2018).
23. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Alecensa® (alectinib) en CPNM. IPT, 21/2018. V1. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-alectinib-Alecensa-cancer-pulmon.pdf>. (acceso junio 2018).
24. Lockney NA, Wu AJ. Alectinib for the management of ALK-positive non-small cell lung cancer brain metastases. *J Thorac Dis*. 2017;9(2):E152-E154.
25. Rangachari D, Yamaguchi N, VanderLaan PA, Folch E, Mahadevan A et al. Brain metastases in patients with EGFR-mutated or ALK-rearranged non-small-cell lung cancers. *Lung Cancer*. 2015;88(1):108-11.
26. Novello S, Mazieres J, Oh IJ, de Castro J, et al. Primary results from the phase III ALUR study of alectinib versus chemotherapy in previously treated ALK+ non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Ann Oncol* 2017; suppl 5, Abstr 12990PR.



GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.
Madrid.

Comunidad Autónoma de Andalucía

**Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Uso en el
Ámbito Hospitalario de Euskadi**

Todos los expertos han realizado una declaración de conflicto de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Oncología Médica, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria y el Grupo Español de Pacientes con Cáncer han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.