

## INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de brigatinib (Alunbrig®) en cáncer de pulmón no microcítico avanzado en primera línea

IPT, 24/2021. V1

Fecha de publicación: 19 de mayo de 2021<sup>1</sup>

El cáncer de pulmón (CP) constituye la primera causa de muerte por cáncer en el mundo y representa un 18,4% de todos los cánceres diagnosticados (1), siendo el tabaco el principal factor de riesgo de CP y el responsable del 71% de las muertes (2). No obstante, se estima que alrededor del 25% de los casos de CP se dan en personas que nunca han fumado. Entre los factores de riesgo en no fumadores se incluyen la exposición (ambiental, ocupacional o doméstica) al tabaco, exposición a ciertos carcinógenos como asbesto o radón, factores hormonales, genéticos y la dieta (3,4). La edad media de aparición del CP se sitúa entre los 55 y los 75 años, siendo más frecuente en hombres que en mujeres (2). El cáncer de pulmón se caracteriza por una elevada incidencia de metástasis cerebrales (5).

En España, el CP es el cuarto tipo de cáncer más frecuente, situándose por detrás del cáncer colorrectal, de próstata y de mama. Para 2020 se estiman 29.638 nuevos casos de CP en España (21.847 en hombres y 7.791 en mujeres) (6).

La tasa de incidencia ajustada por edad en Europa es de 53,5 por cada 100.000 habitantes/año (2). Mientras la incidencia parece estar disminuyendo en hombres, continúa aumentando en la población femenina en nuestro país (7). En el año 2018 se registraron en nuestro país 21.220 muertes por CP, la mayoría en varones (1).

Los tumores pulmonares se clasifican en dos grandes grupos atendiendo a su histología: carcinomas de pulmón microcítico o de células pequeñas (CPM), que representan aproximadamente un 15-20% de los cánceres de pulmón, y carcinomas de pulmón no microcítico o de células no pequeñas (CPNM), los cuales representan el 80-85% de los cánceres de pulmón. Dentro de los CPNM se distinguen a su vez distintos subtipos histológicos, siendo los más prevalentes: adenocarcinoma (37-47%), carcinoma epidermoide o de células escamosas (25-32%) y carcinoma de células grandes (10-18%). La caracterización histológica y molecular del tumor es crucial por sus implicaciones tanto en el pronóstico como en el tratamiento de la enfermedad (8).

Aproximadamente un 2-4% de los casos de CPNM albergan el gen de fusión EML4 ALK como resultado de una inversión cromosómica en 2p21 y 2p23 (9). El reordenamiento ALK es generalmente excluyente del otro tipo de mutación en el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) (10, 11).

Los pacientes con tumores ALK positivos tienden a presentar características clínicas específicas, que incluyen: no fumadores, ser mujer, edades más jóvenes, histología de adenocarcinoma y sensibilidad al tratamiento con inhibidores de ALK (12).

Los pacientes con CPNM ALK positivos pueden desarrollar resistencia y progresión de la enfermedad, particularmente en el sistema nervioso central (SNC), lo que da como resultado un mal pronóstico e impacto negativo en calidad de vida (9). 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 (13, 14) y a pesar de las respuestas clínicamente significativas de ALK con el uso de inhibidores de la tirosina quinasa, la mayoría tendrá progresión de la enfermedad en el plazo de un año.

Más de dos tercios de los pacientes son diagnosticados en un estadio localmente avanzado o metastásico de la enfermedad (estadio IIIB y estadio IV), sin opciones de tratamiento potencialmente curativo, por lo que su pronóstico es muy desfavorable, especialmente en la enfermedad metastásica, donde las tasas de supervivencia a 5 años no superan el 4% (15).

Las características clínicas asociadas con el pronóstico son la afectación ganglionar, el tamaño del tumor primario, la función pulmonar basal, el sexo, la presencia o ausencia de pérdida de peso significativa y el estado funcional (16).

Para pacientes con CPNM ALK positivo, existen terapias específicas dirigidas que actúan inhibiendo la enzima ALK. En pacientes con reordenamientos de ALK, el tratamiento de elección es la terapia dirigida con un ALK-TKI (2, 17).

La indicación recientemente autorizada para brigatinib es en primera línea del CPNM ALK positivo y es el objeto de este informe de posicionamiento. Brigatinib también está autorizado en segunda línea del CPNM ALK positivo, con un informe de posicionamiento ya publicado.

Hasta el momento, los fármacos autorizados por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) en el CPNM avanzado o metastásico con actividad sobre ALK en primera línea de tratamiento son crizotinib, ceritinib, alectinib y, recientemente, brigatinib. Al igual que en el resto de pacientes con cáncer, las intervenciones psicológicas constituyen una parte esencial de los cuidados de estos pacientes (18), así como otras terapias de soporte como tratamiento paliativo o tratamiento con radioterapia en caso de progresión local. Es frecuente, además, que el paciente se vea afectado emocionalmente (miedo, ira, dolor, ansiedad, depresión, soledad, etc.), requiriendo ser atendido psicológicamente (18).

## BRIGATINIB (ALUNBRIG®)

Brigatinib en monoterapia ha sido autorizado en pacientes adultos para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado, positivo para la quinasa del linfoma anaplásico (ALK+), que no han recibido tratamiento previo con un inhibidor de ALK. Brigatinib además tiene indicación en segunda línea, en pacientes previamente tratados con crizotinib (19).

Se presenta en comprimidos recubiertos con película que contienen 30 mg, 90 mg o 180 mg de brigatinib.

La dosis recomendada de brigatinib es de 90 mg una vez al día durante los primeros 7 días y después 180 mg una vez al día. Si el tratamiento se suspende al menos 14 días por razones diferentes a eventos adversos, el tratamiento deberá iniciarse con 90 mg durante 7 días antes de aumentar a la dosis previamente tolerada (19).

El tratamiento con brigatinib puede continuar mientras se observe beneficio clínico. Pueden ser necesarias reducciones de dosis, la interrupción temporal del tratamiento o incluso la suspensión del mismo debido a efectos adversos. Las reducciones se realizarán a 60 y 120 mg

<sup>1</sup> Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 22 de septiembre de 2020

en función del momento del tratamiento en el que se encuentre el paciente. En aquellos pacientes incapaces de tolerar 60 mg/día, el tratamiento con brigatinib deberá suspenderse (19).

En pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) se recomienda una dosis inicial de 60 mg una vez al día durante los primeros 7 días y luego 120 mg una vez al día. En pacientes con insuficiencia renal grave, GFR < 30 ml/min, se recomienda una dosis inicial de 60 mg una vez al día durante los primeros 7 días y luego 90 mg una vez al día (19).

Antes de iniciar el tratamiento con brigatinib se debe confirmar la presencia de CPNM ALK positivo mediante un método validado de determinación de ALK.

### Farmacología

Brigatinib es un inhibidor oral de ALK, que inhibe la autofosforilación de ALK y la fosforilación mediada por ALK de las proteínas de la vía de señalización STAT3 *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) 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, brigatinib inhibe las quinasas del receptor 1 del factor de crecimiento insulina-like (IGF-1R), del receptor de la insulina y de ROS1.

Brigatinib inhibió *in vitro* la proliferación de líneas celulares que expresan proteínas de fusión EML4 ALK y NPM ALK y demostró una inhibición dosis-dependiente de EML4-ALK positivo en xenoinjerto en ratones. Brigatinib inhibió la viabilidad *in vitro* e *in vivo* de las células que expresan formas mutantes de EML4-ALK asociada con la resistencia a los inhibidores de ALK, incluidos G1202R y L1196M.

### Eficacia (16, 19)

Brigatinib ha sido autorizado en pacientes con CPNM avanzado ALK positivo no tratado previamente con un inhibidor de ALK basándose en los resultados del ensayo clínico de fase de III AP26113-13-301 (estudio 301, ALTA-1L).

#### *Ensayo clínico fase III AP26113-13-301 (Estudio 301, ALTA-1L)*

El ensayo 301 es un estudio de fase III, aleatorizado (1:1), abierto, controlado con crizotinib, multicéntrico, internacional, en pacientes con CPNM estadio IIIB localmente avanzado o recurrente, ALK positivo que no han recibido tratamiento previo con un inhibidor de ALK, o cualquier otro TKI, o más de un régimen de terapia sistémica previa para la enfermedad avanzada. Brigatinib se administró hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable, si bien el tratamiento podía continuar después de la progresión a criterio del investigador. Se incluyeron pacientes  $\geq 18$  años, con CPNM en estadio IIIB (localmente avanzado o recurrente) o en estadio IV, ALK positivo por un método validado, con al menos una lesión medible según Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos versión 1.1 (RECIST 1.1) y con estado funcional ECOG de 0-2. Se incluyeron pacientes neurológicamente estables con metástasis del SNC tratadas o no tratadas, incluidas las metástasis leptomeníngeas. Se excluyeron pacientes con metástasis cerebrales o leptomeníngeas sintomáticas o enfermedad asintomática que requiriese dosis crecientes de corticosteroides para el control de los síntomas en los 7 días previos a la aleatorización, pacientes que hubieran recibido tratamiento antineoplásico previo para la enfermedad o con un TKI, incluido un inhibidor de ALK, o más de un régimen de terapia anticancerígena sistémica previo para enfermedad localmente avanzada o metastásica, cirugía mayor en los 30 días de la primera

dosis del fármaco del estudio. También se excluyeron del estudio pacientes con antecedentes de enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis relacionada con medicamentos o neumonitis por radiación.

El análisis de las muestras para detectar la expresión positiva de la proteína ALK se llevó a cabo bien mediante sonda de hibridación fluorescente *in situ* (FISH) o un ensayo inmunohistoquímico (IHQ) Ventana ALK (D5F3) o por una prueba aprobada por la U.S. Food and Drug Administration (FDA).

En el brazo de brigatinib se administró 90 mg los primeros 7 días y después 180 mg una vez al día (QD) por vía oral y en el brazo de crizotinib se administró 250 mg dos veces al día (BID) por vía oral. Se permitió el cruce de pacientes del brazo de crizotinib al brazo de brigatinib.

La variable principal del estudio fue la supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada por un comité de revisión independiente enmascarado (CRIE) según criterios RECIST v1.1 en la población por intención de tratar (ITT) en pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico ALK positivo que no había recibido tratamiento previo. Un evento de SLP en el análisis primario se definió como muerte, progresión por criterios RECIST determinada por RCIE o recibir radioterapia para metástasis del SNC. Las variables secundarias principales fueron probadas jerárquicamente y fueron la tasa de respuesta objetiva (TRO) confirmada (definida según criterios RECIST 1.1 como el total de respuestas parciales (RP) y respuestas completas (RC), así como la TRO intracraneal (TROi), la SLP intracraneal (SLPi) ambas en pacientes con metástasis intracraneales al inicio, y la supervivencia global (SG). Otras variables secundarias utilizadas fueron la duración de la respuesta (DR), la tasa de control de la enfermedad (TCE) y el tiempo de respuesta, que fueron también evaluadas por el CRIE. Finalmente, otras variables secundarias medidas fueron la seguridad y tolerabilidad, y los resultados informados por los pacientes (PRO, por sus siglas en inglés, Patient Reported Outcomes) en la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) desde el inicio, evaluados mediante los cuestionarios de la European Organization for Research and Treatment of Cancer EORTC QLQ-C30 (v3.0) y el tiempo hasta el deterioro de la disnea evaluada con el cuestionario EORTC QLQ-LC13 (v3.0). Entre las variables exploratorias del estudio, la TRO y la SLP en pacientes que cruzaron a brigatinib del brazo de crizotinib, ambas evaluadas por el RCIE según criterios RECIST v1.1 y determinación de biomarcadores moleculares de eficacia y seguridad de brigatinib y crizotinib. Los exámenes radiológicos para la evaluación de la progresión de la enfermedad y la respuesta tumoral se programaron para realizarse cada 8 semanas, y los exámenes no programados podrían realizarse en otros momentos. Las imágenes por tomografía computarizada o resonancia magnética continuaron hasta el final del tratamiento.

Los pacientes se estratificaron por metástasis cerebrales al inicio (presentes vs. ausentes) y el tratamiento previo con quimioterapia para la enfermedad localmente avanzada o metastásica (sí vs. no).

El análisis de eficacia se llevó a cabo en la población por intención de tratar (ITT). Se planificaron dos análisis provisionales después de que se hubieran observado aproximadamente el 50% y el 75% del total de eventos esperados (progresión o muerte).

Se aleatorizaron (esquema 1:1) 275 pacientes (población ITT), 137 pacientes a recibir brigatinib a la dosis propuesta (90 mg/180 mg QD) y 138 a crizotinib 250 mg BID. Los pacientes recibieron tratamiento hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable, muerte o retirada del ensayo. Los pacientes que progresan con crizotinib se podían cruzar al brazo de brigatinib.

Las características demográficas y de la enfermedad basales reflejan las de la población con CPNM ALK positivo, no habiendo desequilibrios clínicamente importantes entre los brazos de

tratamiento: mediana de edad 59 años (27-89), el 31,6%  $\geq$  65 años y el 10,9%  $\geq$  75 años, predominantemente mujeres (54,5%), no fumadores (57,8%), 38,2% exfumadores y 4% fumadores y con histología de adenocarcinoma (95,6%). Además, hubo un 58,9% de raza blanca y un 39,3% asiáticos. El 42,9% de los pacientes presentaban ECOG 0, 52,7% ECOG 1 y 4,4% ECOG 2. Un 7,3% de los pacientes presentaban CPNM estadio IIIB y un 92,7% estadio IV. El 30,1% de los pacientes presentaba metástasis cerebrales al inicio del estudio y un 13,5% de los pacientes había recibido radioterapia craneal y un 26,5% una línea de quimioterapia previa. Las metástasis también estaban presentes en cerebro (30,1%), hueso (30,9%) e hígado (20%). La mediana de la intensidad relativa de la dosis fue del 97% para brigatinib y del 99% para crizotinib.

Los resultados de un segundo análisis intermedio especificado por protocolo de la variable principal (SLP) con fecha 28-Junio-2019, tras una mediana de seguimiento de 24,9 meses en el brazo de brigatinib se muestran en la tabla 1 y en la figura 1 se muestra la gráfica de Kaplan-Meier para la SLP (18). Los datos actualizados muestran que la mediana de SLP evaluada por CRIE mejoró de 11,0 a 24,0 meses (IC 95%: 18,5-NA) con un HR de 0,489 con el 46% de eventos con brigatinib y un 63% con crizotinib. La mejora de 13 meses es estadísticamente significativa.

**Tabla 1: Resultados de eficacia de la variable principal SLP por RCIE del estudio ALTA-1L (Población ITT). Fecha corte datos 28-Junio-2019 (16, 19)**

Parámetros de eficacia	Brigatinib N = 137	Crizotinib N = 138
Mediana duración del seguimiento (meses) (rango)	24,9 (0-34,1)	15,2 (0,1-36)
<b>Variable principal de eficacia</b>		
<b>Supervivencia libre de progresión (CRIE)</b>		
Número de pacientes con eventos, n (%)	63 (46%)	87 (63%)
Progresión de la enfermedad, n (%)	56 (40,9%) <sup>a</sup>	82 (59,4%) <sup>b</sup>
Muertes, n (%)	7 (5,1%)	5 (3,6%)
Mediana (en meses) (IC 95%)	24 (18,5-NA)	11 (9,2-12,9)
Hazard ratio (IC 95%)	0,49 (0,35-0,68)	
Log-rank p-valor <sup>c</sup>	<0,0001	
<b>KM estimada, % (IC 95%)</b>		
6 meses	80,1 (72-86)	67,3 (58-75)
12 meses	69,3 (60-77)	45,5 (36-54)
24 meses	48,2 (39-57)	26,0 (18-35)

CRIE: comité de revisión independiente enmascarado; IC: intervalo de confianza; NA = No alcanzada; SLP: supervivencia libre de progresión; KM: Kaplan-Meier; ITT: por intención de tratar

<sup>a</sup> Incluye 2 pacientes con radioterapia paliativa para el cerebro

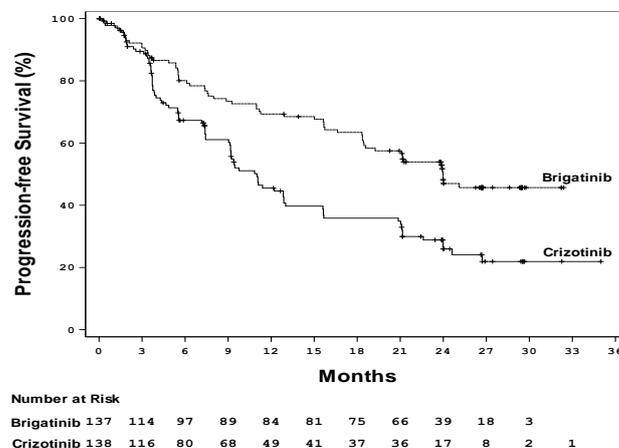
<sup>b</sup> Incluye 8 pacientes con radioterapia paliativa para el cerebro

<sup>c</sup> Estratificado por la presencia de metástasis intracraneales al inicio y quimioterapia previa para la enfermedad localmente avanzada o metastásica para la prueba de log-rank y la prueba Cochran Mantel-Haenszel, respectivamente

Fecha corte datos = 28-Junio-2019

Valores p de una prueba de log-rank estratificada por la presencia de metástasis cerebrales iCNS y quimioterapia previa para enfermedad localmente avanzada o metastásica al ingreso al estudio. La HR y el valor p asociado se obtuvieron utilizando un modelo de riesgos proporcionales de Cox con factores de estratificación de aleatorización como covariables.

**Figura 1: Curva de Kaplan-Meier de Supervivencia libre de progresión evaluada por CRIE en el estudio ALTA-1L. Fecha corte datos 28-Junio-2019 (19)**



Los resultados actualizados de SLP por evaluación del investigador (SLP-INV) fueron consistentes con los datos evaluados por RCIE y se observó un número similar de eventos en los brazos de tratamiento.

Los resultados de las principales variables secundarias de eficacia del estudio ALTA 1L del segundo análisis intermedio, fecha de corte de datos 28-Junio-2019, se muestran en la tabla 2.

**Tabla 2: Resultados de variables secundarias de eficacia del estudio ALTA 1L (Población ITT). Segundo análisis intermedio. Fecha corte datos 28-Junio-2019 (16, 19)**

Parámetros de eficacia	Por CRIE	
	Brigatinib N = 137	Crizotinib N = 138
Mediana duración del seguimiento (meses)	24,9 (rango: 0-34,1)	15,2 (rango: 0,1-36)
<b>Variables secundarias de eficacia</b>		
<b>Tasa de respuesta objetiva confirmada (CRIE)</b>		
Respondedores, n (%) (IC 95%)	101 (73,7%) (65,5-80,9)	85 (61,6%) (52,9-69,7)
p-valor <sup>a,b</sup>	0,0342	
Respuesta Completa, %	14,6%	8,7%
Respuesta Parcial %	59,1%	52,9%
Progresión de la enfermedad	5,1%	6,5%
<b>Duración de la respuesta confirmada (CRIE)</b>		
Mediana (meses) (IC 95%)	NA (19,4-NA)	13,8 (9,3-20,8)
<b>Supervivencia global</b>		
Número de eventos, n (%)	33 (24,1)	37 (26,8)
Mediana (meses) (IC 95%)	NA (NA-NA)	NA (NA, NA)
Hazard ratio (IC 95%)	0,92 (0,57-1,47)	
Log-rank p-valor <sup>d</sup>	0,7710	
<b>KM estimada, % (IC 95%)</b>		
6 meses	94,0 (88-97)	90,5 (84-94)
12 meses	85,3 (79-90)	86,8 (80-91)
24 meses	75,8 (67-82)	73,8 (65-80)

CRIE: comité de revisión independiente enmascarado; CI: intervalo de confianza; NA: No alcanzada; SLP: supervivencia libre de progresión; KM: Kaplan-Meier; TRO: tasa de respuesta objetiva confirmada; DR: duración de la respuesta; SG: supervivencia global; NA: no alcanzada; HR: hazard ratio; QD: una vez al día; RC: respuestas completas; RP: respuestas parciales.

<sup>a</sup> Estratificado por la presencia de metástasis intracraneales al inicio y quimioterapia previa para la enfermedad localmente avanzada o metastásica para la prueba de log-rank y la prueba Cochran Mantel-Haenszel, respectivamente; <sup>b</sup> Test Cochran Mantel-Haenszel

La TRO confirmada (criterio de valoración secundario) mejoró aproximadamente un 10% con brigatinib respecto a crizotinib (73,7% (IC 95%: 65,52-80,87) con brigatinib vs. 61,6% (IC 95%: 52,94-69,74) con crizotinib). Hubo más pacientes con RC confirmada con brigatinib que con crizotinib (14,6% vs. 8,7%), y se observaron tasas similares de control de la enfermedad en ambos brazos (~ 83 %).

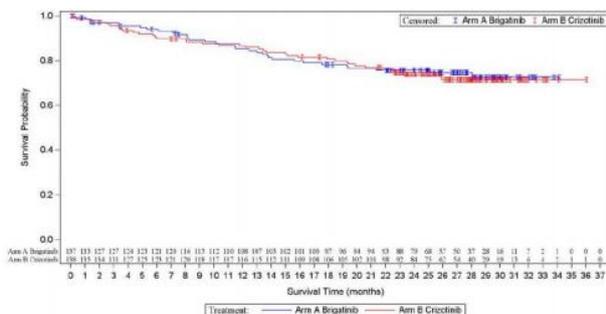
El tiempo de respuesta fue similar entre los brazos de tratamiento y la mediana fue de aproximadamente 1,8 meses, lo que es consistente con los datos previos con brigatinib y otros ALK-TKI. No se alcanzó la mediana para DR por el CRIE para brigatinib (IC 95%: 19,38-NA) y fue de 13,8 meses (IC 95%: 9,30-20,8) para crizotinib.

La TRO evaluada por el investigador fue de 72,3% (IC 95%: 63,97-79,57) para brigatinib vs. 60,9% (IC 95%: 52,2-69,06) para crizotinib ( $p = 0,0487$ ), RC 3,6% brigatinib vs. 7,2% crizotinib y RP 68,6% brigatinib vs. 53,6% crizotinib. La mediana de DR confirmada por evaluación del investigador no se había alcanzado (IC 95%: 24,94-NA) en el brazo de brigatinib y fue de 11,0 meses (IC 95%: 9,0-13,9) con crizotinib; los datos actualizados se consideran maduros.

Los datos de SG por el CRIE, con 70 muertes (segundo análisis intermedio a fecha de corte de datos de 28 junio 2019), muestran que aún no se había alcanzado la mediana de SG en ninguno de los dos brazos de tratamiento (IC 95%: NA-NA en ambos brazos), HR 0,916 (IC95%: 0,57-1,47),  $p=0,7134$  (ver figura 2). La tasa de eventos fue del 24,1% en el brazo de brigatinib y del 26,8% en el brazo de crizotinib. Los datos de SG aún no se consideran maduros, por lo que se necesita mayor seguimiento para estimar la magnitud del efecto. Los resultados del análisis final de SLP y SG se proporcionarán antes del 30 de junio de 2021.

Debido a los errores identificados y corregidos en el segundo análisis intermedio (IA2) que afectaron a resultados relevantes del primer análisis intermedio (IA1), en agosto de 2019, se realizó un análisis de sensibilidad al objeto de determinar el impacto de las correcciones de datos. Un total de 7 pacientes tuvieron su evento de SLP después del análisis IA1 original (4 pacientes en el brazo de crizotinib y 3 pacientes en el brazo de brigatinib). El número total de pacientes con eventos de SLP por CRIE no cambió en ninguno de los brazos y permaneció en 99 eventos para el análisis de sensibilidad del primer análisis intermedio (IA1). En general, la TRO confirmada por el CRIE se actualizó de 70,8% vs. 60,1% a 71,5% vs. 60,9% para el brazo de brigatinib y crizotinib, respectivamente. Solo 2 pacientes tuvieron una mejor respuesta confirmada desde el primer análisis intermedio (IA1) al análisis IA1 actualizado, un paciente en cada brazo de tratamiento.

**Figura 2. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia global en el estudio ALTA-1L. Segundo análisis intermedio (Fecha corte de datos: 28-Junio-2019) (16).**



*Pacientes con metástasis cerebrales*

Los datos de eficacia intracranial del estudio ALTA-1L actualizados a fecha de corte 28-Junio-2019, en pacientes con cualquier metástasis cerebral y en pacientes con metástasis cerebrales medibles al inicio ( $\geq 10$  mm en el diámetro más largo) identificadas por el CRIE según RECIST v1.1 se muestran en la tabla 3.

**Tabla 3. Eficacia intracranial en pacientes con metástasis cerebrales al inicio en el estudio ALTA-1L por evaluación del CRIE. Fecha corte datos 28-Junio-2019 (16, 19)**

Parámetros de eficacia	Pacientes con metástasis cerebrales medibles al inicio	
	Brigatinib N = 18	Crizotinib N = 23
<b>Tasa de respuesta intracranial (TROi) confirmada</b>		
Respondedores, n (%) (IC 95%)	14 (77,8%) (52,4-93,6)	6 (26,1%) (10,2-48,4)
p-valor <sup>a,b</sup>	0,0014	
Respuesta Completa (RC) %	27,8%	0
Respuesta Parcial %	50%	26,1%
<b>Duración de la respuesta intracranial (DRi) confirmada</b>		
Mediana (meses) (IC 95%)	NA (5,7-NA)	9,2 (3,9-9,2)
<b>Pacientes con metástasis cerebrales no medibles al inicio</b>		
	Brigatinib N = 29	Crizotinib N = 26
<b>Tasa de respuesta intracranial (TROi) confirmada</b>		
Respondedores, n (%) (IC 95%)	17 (58,6%) (38,94-76,48)	2 (7,7%) (0,95-25,13)
p-valor <sup>a,b</sup>	0,0001	
Respuesta Completa (RC) %	55,2%	7,7%
Respuesta Parcial (RP) %	3,4%	0
<b>Pacientes con metástasis cerebrales al inicio del estudio</b>		
	Brigatinib N = 47	Crizotinib N = 49
<b>Tasa de respuesta intracranial (TROi) confirmada</b>		
Respondedores, n (%) (IC 95%)	31 (66%) (50,7-79,1)	8 (16,3%) (7,32-29,7)
p-valor <sup>a,b</sup>	< 0,0001	
Respuesta Completa (RC) (%)	44,7%	4,1%
Respuesta Parcial (RP) %	21,3%	12,2%
<b>Duración de la respuesta intracranial (DRi) confirmada</b>		
Mediana (meses) (IC 95%)	24 (16,9-NA)	9,2 (3,9-NA)
<b>Supervivencia libre de progresión intracranial (SLPi)<sup>d</sup></b>		
Número de pacientes con evento, n (%)	21 (44,7%)	32 (65,3%)
Progresión de la enfermedad, n (%)	21 (44,7%) <sup>e</sup>	29 (59,2%) <sup>f</sup>
Muertes, n (%)	0	3 (6,1%)
Mediana (meses) (IC 95%)	24 (13-NE)	5,6 (3,7-7,5)
Hazard ratio (IC 95%)	0,31 (0,17-0,56)	
Log-rank p-valor	< 0,0001	

CI = Intervalo de confianza; TROi = Tasa de respuesta objetiva confirmada intracranial; DRi = Duración de la respuesta intracranial; NA = No alcanzada; QD = una vez al día; RC = Respuestas completas; RP = Respuestas parciales; CRI = Comité de revisión independiente; ITT = Población por intención de tratar

<sup>a</sup> Estratificado por la presencia de metástasis intracraniales al inicio y quimioterapia previa para la enfermedad localmente avanzada o metastásica para la prueba de log-rank y la prueba Cochran Mantel-Haenszel, respectivamente

<sup>b</sup> Test Cochran Mantel-Haenszel

<sup>c</sup> medido desde la fecha de la primera respuesta intracranial confirmada hasta la fecha de progresión de la enfermedad intracranial (nuevas lesiones intracraniales, crecimiento del diámetro de la lesión objetivo intracranial  $\geq 20\%$  del nadir, o progresión inequívoca de lesiones intracraniales no diana) o muerte o censura

<sup>d</sup> medido desde la fecha de asignación al azar hasta la fecha de progresión de la enfermedad intracranial (nuevas lesiones intracraniales, crecimiento del diámetro de la lesión intracranial objetivo  $\geq 20\%$  del nadir, o progresión inequívoca de lesiones intracraniales no diana) o muerte o censura

<sup>e</sup> incluye 1 paciente con radioterapia paliativa para el cerebro

<sup>f</sup> incluye 2 pacientes con radioterapia paliativa para el cerebro

Los resultados de eficacia intracraneal muestran que brigatinib mejora la SLPi y TROi frente a crizotinib.

En pacientes sin metástasis cerebrales (90 en el brazo de brigatinib y 89 en el de crizotinib) la mediana de SLPi a fecha de corte 28-Junio-2019 fue de 32,3 meses (IC 95%: NA – NA) en brazo de brigatinib frente a NA (IC 95%: 24,6 – NA) en el brazo de crizotinib con un HR de 0,78 (IC 95%: 0,41 – 1,48;  $p = 0,4447$ ).

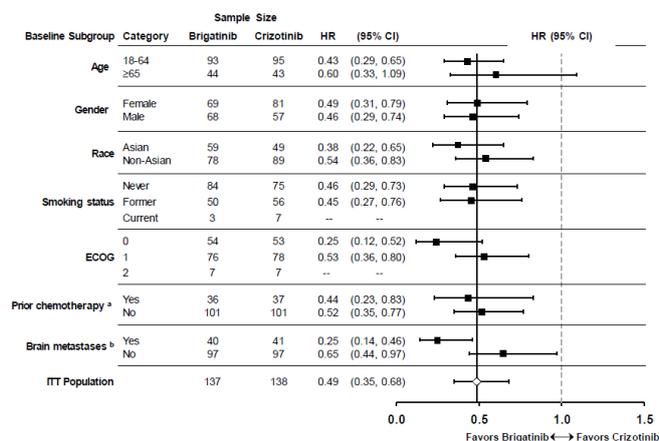
*Resultados informados por los pacientes (PRO, por sus siglas en inglés, patient reported outcomes).*

El estado de salud global/calidad de vida (QoL) y otros dominios de CVRS se evaluaron como cambio en la puntuación del cuestionario EORTC QLQ C30 (versión 3.0). El cambio en los síntomas del cáncer de pulmón se evaluó como el tiempo de deterioro de la disnea con el módulo de cáncer de pulmón EORTC, QLQ-LC13 (versión 3.0) no alcanzándose la mediana en el brazo de brigatinib (NA; IC 95%: NA – NA) ni en el de crizotinib (NA; IC 95%: 17,08 – NA) con un HR de 0,54 (IC 95%: 0,28-1,04;  $p = 0,0658$ ).

#### Análisis de subgrupos

En la figura 3 se muestran los resultados de subgrupos para SLP del segundo análisis intermedio (fecha corte datos 29-Junio-2019) en la población ITT.

**Figura 3: Análisis de subgrupos de SLP por CRIE (población ITT, segundo análisis intermedio). Fecha corte datos 28-Junio-2019 (16)**



Source: IA2 Figure 15.2.1.1.5.1 and 15.2.1.1.5.2 (data cutoff: 28 June 2019).

BIRC: blinded independent review committee; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: hazard ratio; ITT: intent to treat; PFS: progression-free survival.

-- indicates insufficient data to complete the analysis due to small sample size.

<sup>a</sup> Chemotherapy for locally advanced or metastatic disease.

<sup>b</sup> Presence of baseline metastases as determined by the investigator.

En general, los del análisis de subgrupos de la SLP están en línea con el resultado general y favorecen a brigatinib, especialmente si las metástasis cerebrales estaban presentes al inicio del estudio, que son consistentes con los mejores resultados de eficacia intracraneal con brigatinib. Se observan más progresiones del sistema nervioso central con crizotinib que con brigatinib (eventos del 26,1% frente al 16,1%), lo que también apoya una mayor eficacia intracraneal con brigatinib. No se observaron efectos diferenciales con respecto a la edad avanzada ( $\geq 65$  años), el sexo, la raza, el tabaquismo o el estado funcional ECOG. No se disponen datos específicos de SLP de los 10 pacientes que eran fumadores actuales, el titular de la autorización de comercialización analizará esta subpoblación de pacientes en los estudios actualmente en curso. El análisis de subgrupos actualizados de la SLP evaluada por CRIE para los pacientes que recibieron quimioterapia previa se muestran a favor del tratamiento con brigatinib y los resultados son consistentes con los de la población con ITT.

#### Seguridad (16, 19)

El perfil de seguridad de brigatinib en CPNM con ALK positivo en primera línea, se basó inicialmente en los datos del estudio 301 (ALTA-1L) de fase III (fecha de corte de datos: 19 de febrero de 2018), de 273 pacientes que recibieron  $\geq 1$  dosis del fármaco del estudio: 136 brigatinib y 137 crizotinib, posteriormente fueron actualizados con fecha de corte de datos de 28 de junio de 2019. También se proporcionaron datos del estudio 201 de fase II en pacientes que habían progresado con crizotinib (219 pacientes recibieron  $\geq 1$  dosis de brigatinib, de los cuales 110 pacientes recibieron la dosis recomendada de brigatinib y con fecha de corte de datos de 29 de septiembre de 2017). La mediana de exposición de los datos actualizados de brigatinib fue de 24,3 meses (0,1-34,6) en el estudio 301 en comparación con 17,2 meses en el estudio 201. Para crizotinib la mediana de exposición en el estudio 301 fue de 8,4 meses (0,1-36). La exposición de casi 2 años permite una evaluación suficiente del perfil de seguridad de brigatinib en el entorno sin inhibidores de ALK.

En el estudio 301 (ALTA-1L), los datos de seguridad actualizados a fecha de 28-Junio-2019 (segundo análisis intermedio pre-especificado) son comparables a los previamente presentados. Un 99,3% de los pacientes del brazo de brigatinib y el 100% en el brazo de crizotinib tuvieron efectos adversos (EA) (91,2% vs. 95,6% EA relacionados con el tratamiento). Se observaron más EA de grado 3-4 relacionados con el tratamiento en pacientes tratados con brigatinib que con crizotinib (55,9% vs. 35%, respectivamente). En el 11,8% vs. 3,6% fueron EA graves relacionados con el tratamiento, respectivamente). Nueve pacientes (6,6%) en el brazo de brigatinib y once (8%) en el brazo de crizotinib fallecieron en los 30 días posteriores a la última dosis, y no se informaron muertes relacionadas con el tratamiento. Un 12,5% vs. 8,8% de los pacientes del brazo de brigatinib y crizotinib, respectivamente, suspendieron el tratamiento por EA, en un 38,2% vs. 24,8% se redujo la dosis y en un 66,2% vs. 46,7% se suspendió alguna dosis por EA, respectivamente.

En el estudio 201 a la dosis recomendada de brigatinib (90/180 mg), el 100% de los pacientes presentaron algún EA, en el 70,9% fueron EA de grado 3-5 de los que un 45,5% estuvieron relacionados con el tratamiento. En un 10,9% (12/110) de los casos se suspendió el tratamiento, en un 29% (32/110) se redujo la dosis y en un 61,8% (68/110) requirió la interrupción (16).

Los EA relacionados con el tratamiento más frecuentes (más del 15%) en el estudio 301 (brigatinib frente a crizotinib) incluyeron diarrea (52,2% vs. 52,6%), elevación de la creatina fosfoquinasa (CPK) sérica (46,3% vs. 16,8%), tos (34,6% vs. 19,7%), hipertensión (31,6% vs. 8%), náuseas (30,1% vs. 58,4%), elevación de aspartato aminotransferasa (AST) (25,7% vs. 26,3%), de la lipasa (22,8% vs. 15,3%) y de la alanina aminotransferasa (ALT) (21,3% vs. 35%), dolor de espalda (21,3% vs. 16,8%), dolor de cabeza (21,3% vs. 16,8%), vómitos (20,6% vs. 43,8%), disnea (20,6% vs. 20,4%), fatiga (19,1% vs. 22,6%), estreñimiento (18,4% vs. 41,6%), prurito (18,4% vs. 5,1%), elevación de amilasa (17,6% vs. 8,8%) y astenia (15,4% vs. 19%) (16).

Los EA relacionados con el tratamiento de grado  $\geq 3$  por lo general fueron más comunes con brigatinib, especialmente en relación con la elevación de CPK (23,5% vs. 0,7%), elevación de la lipasa (12,5% vs. 3,6%), hipertensión (7,4% vs. 0%), elevación de la amilasa (5,9% vs. 0,7%), elevación de AST (2,2% vs. 5,1%), elevación de ALT (1,5% vs. 8,0%), y disminución del recuento de neutrófilos (0% vs. 5,1%).

Los EA de especial interés con un impacto clínicamente significativo observado con brigatinib o crizotinib incluyeron neumonitis de inicio temprano (EOPE, por sus siglas en inglés, enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis) y la neumonitis

de inicio tardío, bradicardia, hipertensión, eventos gastrointestinales, eventos pancreáticos, hiperglucemia y/o elevación de insulina, eventos hepáticos, elevación de CPK y deterioro de la visión. Se produjeron 4 casos (2,9%) de EOPEs con brigatinib en el estudio 301, mientras que no se comunicó en el brazo de crizotinib. Todos los EOPEs se informaron como EPI o neumonitis, y todos ocurrieron mientras el paciente estaba tomando 90 mg QD de brigatinib (es decir, antes del aumento a 180 mg QD). La incidencia de EOPEs fue menor en el entorno de primera línea en comparación con el estudio 201 en segunda línea tras crizotinib (2,9% frente a 6,4%), y se observaron dentro de los 8 primeros días y antes del aumento de la dosis. La tasa general de EPI/neumonitis en cualquier momento (inicio temprano y tardío) fue comparable entre los brazos de brigatinib y crizotinib (3,7% vs. 2,2%, respectivamente). Uno de los 136 pacientes (0,7%) en el brazo de brigatinib y 3 de los 137 pacientes (2,2%) en el brazo de crizotinib tuvieron neumonitis de inicio tardío. La incidencia de eventos de neumonitis de inicio tardío en pacientes tratados con brigatinib fue menor en el estudio 301 en comparación con el brazo de brigatinib 90 mg QD→180 mg QD en el estudio 201 (0,7% vs. 2,7%). La tasa de otros eventos de neumonitis fue similar entre los brazos de tratamiento. Los EA de grado 3-4 ocurrieron en un 2,2% en el brazo de brigatinib y no hubo EPI/neumonitis fatales (19).

La bradicardia fue menos frecuente en el brazo de brigatinib (11,8%) en comparación con el brazo de crizotinib (23,4%), y fue grado  $\geq 3$  en un paciente (0,7%). La hipertensión fue frecuente en el brazo de brigatinib (32,4%) en comparación con el brazo de crizotinib (8%) y fue de grado  $\geq 3$  en el 11,8% de los pacientes con brigatinib y en el 2,9% con crizotinib. Se observó mayor toxicidad gastrointestinal con crizotinib, especialmente náuseas (30,1% brigatinib vs. 58,4% crizotinib), vómitos (20,6% vs. 43,8%) y estreñimiento (18,4% vs. 41,6%) y una incidencia similar de diarrea (52,2% vs. 56,2%) en ambos brazos de tratamiento, si bien pocos pacientes suspendieron el tratamiento por toxicidad gastrointestinal. Los acontecimientos pancreáticos ocurrieron con más frecuencia en el brazo de brigatinib (26,5%) que en el de crizotinib (19,0%), así como los EA de grado  $\geq 3$  (16,2% vs. 5,1%, respectivamente). En relación a la elevación de insulina y/o hiperglicemia fue más frecuente en el brazo de brigatinib frente al de crizotinib (14% vs. 5,8%). En cuanto a los acontecimientos hepáticos, fueron más frecuentes en el brazo de crizotinib (33,8% brigatinib y 43,8% crizotinib), los EA de grado  $\geq 3$  que ocurrieron en más de un paciente en los brazos de brigatinib o crizotinib fueron: aumento de fosfatasa alcalina (2,9% vs. 0,7%), aumento de ALT (3,7% vs. 10,2%), aumento de AST (3,7% vs. 6,6%), y elevación de gamma-glutamiltanspeptidasa (1,5% vs. 2,2%) y no hubo hepatotoxicidad clínicamente sintomática y ningún paciente cumplió con los criterios de la Ley Hy.

El aumento de CPK fue frecuente con brigatinib (46,3%) en comparación con crizotinib (17,5%), y los EA de grado  $\geq 3$  fueron marcadamente más frecuentes con brigatinib (24,3%) en comparación con crizotinib (1,5%). Sin embargo, el número de pacientes con síntomas clínicos como mialgia o dolor musculoesquelético fue similar entre los brazos de tratamiento. El deterioro de la visión se produjo en un número notablemente menor de pacientes tratados con brigatinib (14,0%) en comparación con crizotinib (54,7%), aunque los EA de grado  $\geq 3$  sólo ocurrieron en un paciente en el brazo de crizotinib (fotopsia).

En cuanto a los EA graves relacionados con el tratamiento, ocurrieron en 16 pacientes (11,8%) en el brazo de brigatinib y en 5 pacientes (3,6%) en el brazo de crizotinib, y los que se informaron en más de un paciente en el brazo de brigatinib fueron neumonitis (1,5%) y EPI (2,2%).

De los 9 pacientes (6,6%) que fallecieron en el brazo de brigatinib, 2 fueron por neumonía, 5 por progresión de la neoplasia, un paciente por accidente cerebrovascular y un paciente por fallo multiorgánico.

La alteración de los parámetros sanguíneos y bioquímicos fueron más frecuentes en el brazo de crizotinib que en el de brigatinib (aumento de ALT, potasio, creatinina y disminución de albúmina y calcio), sin embargo, la toxicidad de grado 3-4 fue baja, excepto por el aumento de ALT (12,4%).

Las suspensiones del tratamiento por EA fueron más frecuentes en el brazo de brigatinib que en el de crizotinib (12,5% vs. 8,8%), en línea con los resultados del estudio de fase II en segunda línea (10,9% con el régimen de dosificación propuesto 90/180 mg). Las suspensiones del tratamiento se debieron principalmente a EPI/neumonitis (3,7%) y neumonía (2,2%). Las interrupciones de la dosis debido a EA también ocurrieron con mayor frecuencia con brigatinib (66,2% vs. 46,7%), debidas principalmente al aumento de CPK (25%), lipasa (13,2%), amilasa (6,6%) e hipertensión (5,9%). Las interrupciones de la dosis de crizotinib se debieron principalmente al aumento de ALT (12,4%), AST (5,8%) y disminución de neutrófilos (5,1%), náuseas (5,8%) y vómitos (3,6%). Las reducciones de dosis también fueron más frecuentes con brigatinib y también fueron por aumento de CPK, amilasa y lipasa, mientras que los principales EA que llevaron a reducir la dosis de crizotinib fueron náuseas y vómitos.

Atendiendo al subgrupo de pacientes con y sin quimioterapia previa con resultados del primer análisis intermedio (fecha corte datos 19-febrero-2018), los EA se produjeron en una proporción similar en pacientes con y sin quimioterapia previa (100% [36/36] y 96% [96/100], respectivamente). Los EA grado  $\geq 3$ , se notificaron en el 72,2% (26/36) de los pacientes que habían recibido quimioterapia previa y en el 57% (57/100) de los pacientes sin quimioterapia previa. En general los EA fueron más frecuentes en la población  $\geq 65$  años.

El perfil de seguridad de brigatinib en primera línea del CPNM, ALK positivo es, en general, consistente con el perfil de seguridad conocido en segunda línea. La nueva reacción adversa relacionada con el tratamiento identificada para brigatinib fue el aumento del colesterol en sangre (frecuencia del 8,0%).

## DISCUSIÓN

La identificación de ALK como una potencial diana terapéutica en el tratamiento del CPNM ha abierto camino al desarrollo en los últimos años de fármacos dirigidos a inhibir su actividad. El primero autorizado con dicho mecanismo de acción en pacientes con CPNM avanzado, positivo para ALK y que no habían recibido tratamiento previo fue crizotinib (20-22). Posteriormente, se han autorizado ceritinib (23), alectinib (9) y más recientemente brigatinib (16).

Los resultados de eficacia del estudio pivotal de fase III ALTA-IL (16), aleatorizado (1:1) y abierto de brigatinib vs. crizotinib en pacientes que no habían recibido tratamiento previo con inhibidores de ALK, tras una mediana de seguimiento de 24,9 meses (segundo análisis intermedio con fecha de corte de 28 de junio de 2019), con un 46% de eventos con brigatinib y 63% con crizotinib, mostraron una mejora estadísticamente significativa en la SLP evaluada por CRIE (variable primaria) para brigatinib en comparación con crizotinib (mediana de SLP de 24 vs. 11 meses, respectivamente; HR 0,49; IC 95%: 0,35-0,68;  $p < 0,0001$ ) y en variables secundarias como TRO confirmadas evaluadas por CRIE (73,7% vs. 61,6%, respectivamente,  $p = 0,0342$ ), la DR confirmada no se había alcanzado con brigatinib y fue de 13,8 meses con crizotinib. En cuanto a las variables de eficacia a nivel del SNC, también fueron favorables a brigatinib, así la TROi en pacientes con metástasis cerebrales al inicio del estudio ( $n = 90$ ) fue del 66% con brigatinib frente a 16,3% con crizotinib, la SLPi en pacientes con metástasis cerebrales al inicio del estudio mostró una mediana de 24 meses con brigatinib frente a 5,69 meses con crizotinib. En el último corte de datos, se habían informado 70 muertes y la mediana de la SG todavía no se había alcanzado en ninguno de los brazos (HR 0,916), con tasas de eventos del 24,1% en el brazo de brigatinib y del 26,8% en el

brazo de crizotinib, si bien, con un seguimiento más a largo plazo, tampoco podrá estimarse la magnitud del efecto debido al cruce permitido de pacientes del brazo de brigatinib al de crizotinib en el momento de la progresión y los tratamientos posteriores recibidos. Una mejora de 13 meses en SLP por RCIE estadísticamente significativa de brigatinib respecto a crizotinib en el estudio ALTA-1L (16), se puede considerar clínicamente significativa en un entorno de enfermedad no curable. También los resultados de eficacia intracraneal son favorables a brigatinib en SLPi y clínicamente relevantes. Aunque el número de pacientes es pequeño, la diferencia en la TROi de brigatinib frente a crizotinib sugiere que brigatinib se asocia con un aumento de la actividad intracraneal en comparación con crizotinib. El número de eventos con brigatinib fue la mitad que con crizotinib (25,6% frente a 59,6%), lo que puede indicar que brigatinib presenta mayor eficacia a nivel del SNC, en línea con los resultados del ensayo clínico fase II en segunda línea. Estos resultados proporcionan evidencia de la actividad de brigatinib en el SNC, pero dado el pequeño tamaño muestral, deben tenerse en cuenta con la debida cautela. Un 77,8% (IC 95%: 52-94) de los pacientes con metástasis cerebrales medibles al inicio, tratados con brigatinib, presentaron respuesta objetiva confirmada a nivel intracraneal, mientras que con crizotinib fue del 26,1% (IC 95%: 11-52). En los pacientes con metástasis cerebrales no medibles al inicio, el 58,6% de los pacientes del grupo de brigatinib presentaron una respuesta objetiva confirmada a nivel intracraneal, frente al 7,7% de los pacientes del grupo de crizotinib. Las características basales de los pacientes incluidos tales como: el porcentaje de pacientes con metástasis cerebrales de inicio, el número medio de metástasis cerebrales y el porcentaje de pacientes que habían recibido previamente radioterapia, incluido el tipo de radioterapia, eran similares en ambos grupos de tratamiento. La mediana de DR intracraneal no se alcanzó en el brazo de brigatinib y fue de 9,2 meses en el brazo de crizotinib, lo que parece indicar una mayor duración de la respuesta con brigatinib. La población incluida en el estudio pivotal ALTA-1L podría considerarse, en términos generales, representativa de una población con CPNM y translocación de ALK. Habría que resaltar que solo el 4,4% de los pacientes tienen un ECOG de 2, mientras que el resto de pacientes tenían ECOG 0-1. El análisis final de la SLP y SG se espera que esté disponible en junio de 2021 (16).

Los PRO no detectaron un efecto beneficioso ni perjudicial de brigatinib. Menor número de pacientes en el brazo de brigatinib informaron empeoramiento de la disnea (escala EORTC QLQ-LC13) en comparación con crizotinib, (17,5% vs. 29,5%, respectivamente). Estos datos deben interpretarse con precaución, ya que no hubo cegamiento del tratamiento del estudio y no se puede descartar el sesgo. Además, el error tipo I no se controló para los puntos finales secundarios múltiples ni los síntomas múltiples que se evaluaron con las herramientas PRO. Por tanto, se pueden extraer conclusiones limitadas de los datos de calidad de vida del estudio ALTA-1L. El comparador (crizotinib) del estudio ALTA-1L se considera adecuado, ya que en el momento de iniciar el estudio no se disponía de otros tratamientos autorizados en primera línea diferentes de crizotinib y quimioterapia, y crizotinib era el estándar de tratamiento en estos pacientes y también fue el comparador en el estudio pivotal de alectinib en primera línea (16). Como el estudio fue abierto, hubo un CRIE que evaluó las principales variables de eficacia para minimizar el sesgo de los investigadores. Las variables del estudio se consideran adecuadas, ya que la respuesta al tratamiento tanto sistémica como intracraneal son puntos finales clínicamente relevantes debido al alto riesgo de metástasis cerebrales en pacientes con CPNM ALK positivo. Se llevaron a cabo análisis de sensibilidad cuyos resultados estuvieron en línea con el primer análisis intermedio (16). En el estudio ALTA-1L se permitió una línea de quimioterapia previa al tratamiento con TKI-ALK y en el análisis de subgrupos de SLP por CRIE, en pacientes que recibieron quimioterapia previa son favorables a brigatinib y consistentes con los de la población con ITT (16). En general, el

análisis de subgrupos de la SLP está en línea con el resultado general y favorecen a brigatinib, especialmente si las metástasis cerebrales estaban presentes al inicio, en línea con los mejores resultados de eficacia intracraneal con brigatinib.

Para seleccionar a los pacientes con más probabilidades de beneficiarse del tratamiento, sería importante conocer los biomarcadores genéticos, así como las mutaciones secundarias en el dominio de la quinasa ALK, los cuales podrían predecir la respuesta a los inhibidores de ALK y orientar la elección de tratamientos posteriores. Se han comunicado datos sobre mutaciones de resistencia antes y después de brigatinib, éstos son todavía muy limitados y es pronto para orientar el uso clínico de los mismos.

En relación al perfil de seguridad de brigatinib en el estudio ALTA-1L (16), casi todos los pacientes tuvieron al menos un EA (99,3% brigatinib vs. 100% crizotinib), 66,2% vs. 53,3% EA de grado 3-4 con brigatinib y crizotinib respectivamente, de los cuales 55,9% y 35% relacionados con el tratamiento, 33,1% vs. 37,2% EA graves, respectivamente. Los EA de grado 3 se observaron con mayor frecuencia en pacientes tratados con brigatinib (72,8% vs. 61,3%); y esto también se observó para los EA de grado 3 relacionados con el tratamiento (46,3% vs. 25,5%). Un 12,5% frente a 8,8% suspendieron el tratamiento por EA, respectivamente. En cuanto a los EA relacionados con el tratamiento de brigatinib vs. crizotinib, caben destacar los EA gastrointestinales (EA: 76,5% vs. 88,3%; EA de grado  $\geq 3$ : 8,8% vs. 15,3%), los trastornos oculares (EA 16,2% vs. 54,7%; EA de grado  $\geq 3$ : 0% vs. 0,7%), bradicardia (11,8% vs. 23,4%), hipertensión (32,4% vs. 8%), edema (6,6% vs. 44,5%) y elevación de CPK (46,5% vs. 17,5%). Los EA más frecuentes (brigatinib vs. crizotinib) incluyeron disminución del apetito (8,8% vs. 19%), disgeusia (2,9% vs. 13,9%), mareos (14,7% vs. 20,4%), discapacidad visual (0 vs. 16,8%), fotopsia (0,7% vs. 20,4%), bradicardia (8,1% vs. 15,3%), hipertensión (31,6 vs. 8%), diarrea (52,2% vs. 56,2%), náuseas (30,1% vs. 58,4%), vómitos (20,6% vs. 43,8%), estreñimiento (18,4% vs. 41,6%), fatiga (19,1% vs. 22,6%) y edema periférico (6,6% vs. 44,5%). Los EA de especial interés incluyeron enfermedad pulmonar intersticial, bradicardia, hipertensión, EA gastrointestinales y hepáticos, elevación de CPK y deterioro de la visión. La incidencia de EOPE fue del 2,9% y se observó dentro de los primeros 8 días de tratamiento con brigatinib y antes del aumento de la dosis. La incidencia de EPI/neumonitis (de inicio temprano y tardío) fue comparable en ambos brazos con el 2,2% vs. 3,7% para crizotinib y brigatinib respectivamente. Los EA graves fueron más frecuentes con crizotinib (37,2% vs. 33,1%), sin embargo, las suspensiones del tratamiento por EA se dieron con más frecuencia con brigatinib (12,5% vs. 8,8%), y se debieron principalmente a EPI/neumonitis y neumonía. La tasa de estos EOPEs en el entorno sin inhibidores de ALK (3%) parece ser menor que en el entorno refractario a crizotinib en el estudio 201 (6%). La tasa de EOPEs en el estudio ALTA-1L en pacientes cruzaron de crizotinib a brigatinib fue del 6,6% (4/61 pacientes).

La EMA ha solicitado un estudio posautorización (PAES) para caracterizar mejor la eficacia y la seguridad de brigatinib en el tratamiento de pacientes con CPNM ALK positivo (16).

Tanto la quimioterapia como crizotinib (ALK-TKI de primera generación) están aprobados en primera línea en CPNM ALK positivo, pero presentan una eficacia inferior, en términos de SLP y SG, en comparación con alectinib (24) y ceritinib en este contexto (25, 26). Una comparación indirecta ajustada muestra que ceritinib podría ser superior en SLP a crizotinib (27). Además, crizotinib presenta menor actividad en el SNC y el desarrollo de resistencias podría contribuir a la progresión de la enfermedad (28). Aunque los inhibidores de punto de control inmunitario también se pueden usar en primera línea de CPNM en combinación con quimioterapia basada en platino, no se dispone de datos en pacientes con ALK mutado.

El ensayo clínico PROFILE 1014 de fase III, en pacientes con CPNM no escamoso ALK positivo sin tratamiento previo, crizotinib mostró beneficio clínico frente a quimioterapia en términos de SLP-CRI (variable primaria), con un HR de 0,45 (IC 95%: 0,35-0,60;  $p < 0,001$ ) y medianas de 10,9 meses y 7 meses para crizotinib y quimioterapia respectivamente, en términos de tasa de respuesta (74% frente a 45%) y calidad de vida (22). Los datos de SG eran aún inmaduros en el momento del análisis (29). Entre los respondedores, los mecanismos de resistencia dependientes de ALK se desarrollan en aproximadamente el 30% (30) e incluyen la adquisición de mutaciones puntuales secundarias en el dominio de quinasa de ALK que interfieren con la unión de crizotinib (31) y/o la amplificación del gen de fusión ALK (16). En cuanto a la disminución del riesgo de progresión de la enfermedad a nivel cerebral, las diferencias observadas respecto a quimioterapia no fueron estadísticamente significativas ni en los pacientes con metástasis cerebrales al inicio (27% de la población incluida) (HR de 0,45; IC 95%: 0,19-1,07) ni en los que no las presentaban (HR de 0,69; IC 95%: 0,33-1,45) (20). En cuanto a la actividad intracraneal de crizotinib, el análisis retrospectivo de los resultados del estudio PROFILE 1014, en los pacientes con metástasis cerebrales basales tratadas ( $n=79$ ), muestra una mayor tasa de control de la enfermedad (TCE = RC, RP y EE) en los tratados con crizotinib tanto a los 12 meses (85% vs. 45%;  $p < 0,001$ ) como a los 24 meses (56% vs. 25%;  $p < 0,006$ ) (32). Con crizotinib se ha comunicado hepatotoxicidad, EPI grave, prolongación del intervalo QT, bradicardia y discapacidad visual severa. Otros eventos adversos comunes (EA) incluyen toxicidad gastrointestinal (GI) y edema periférico (16).

Posteriormente ceritinib en el ensayo clínico de fase III ASCEND-4, mostró mejoras estadísticamente significativas en SLP frente a quimioterapia con platino (mediana de 16,6 frente a 8,1 meses con HR 0,55 (IC 95%: 0,42-0,73) (26, 33, 34). Los datos de SG proceden de un análisis intermedio aún inmaduro (La tasa de respuesta global (TRG) fue del 72,5% (72% RP) vs. 26,7%. Un aspecto de ceritinib a considerar es su actividad intracraneal. En el ensayo ASCEND-4, un 32% de los pacientes incluidos tenía metástasis cerebrales al inicio del estudio (23). La TRG intracraneal alcanzada con ceritinib fue del 46,3% vs. 21,2% en el grupo de quimioterapia, ascendiendo a un 72,7% vs. 27,3% en pacientes con enfermedad medible, la duración de la respuesta intracraneal fue de 16,6 meses vs. no estimable y tasa de control de la enfermedad intracraneal de 86,4% vs. 68,2%, respectivamente. Desde el punto de vista de la seguridad, ceritinib frente a la quimioterapia presenta una toxicidad importante, con un 78% de EA grado 3-4 vs. 62%, respectivamente. Destaca la toxicidad gastrointestinal y la elevación de enzimas hepáticas como reacciones adversas más frecuentes. Se desconoce en qué medida ceritinib podría retrasar la progresión de la enfermedad a nivel cerebral, ya que no fue objeto de evaluación en el estudio ASCEND-4. Existe un ensayo fase II en marcha (ASCEND-7) con ceritinib en pacientes con CPNM ALK-positivo con metástasis cerebrales y/o leptomeníngicas que podrá aportar más datos sobre la eficacia de ceritinib en estos pacientes.

En la comparación directa de alectinib frente a crizotinib en el estudio ALEX (9, 25) en primera línea de CPNM ALK positivo, los resultados son más favorables para alectinib, con mayor actividad antitumoral que crizotinib, mejores resultados en SLP y las respuestas alcanzadas con alectinib parecen más duraderas en el tiempo y se alcanzan en un periodo de tiempo más corto que con crizotinib. Con alectinib, se han observado mejoras significativas y relevantes en la SLP en el contexto de primera línea en pacientes con CPNM ALK positivo en comparación con crizotinib en el estudio pivotal de fase III ALEX, con una mediana de SLP por evaluación del comité de revisión independiente (CRI) de 25,7 meses versus 10,4 meses, respectivamente (HR 0,50) (9) y de 27,7 meses frente a 7,4 meses (HR 0,35; IC 95%: 0,22-0,56) en pacientes con metástasis cerebrales basales, y de 34,8 meses frente a 14,7 meses, respectivamente (HR 0,47; IC 95%: 0,32-0,71) en pacientes sin metástasis cerebrales; mientras que brigatinib

en el estudio ALTA-1L reportó una mediana de SLP evaluada por el comité de revisión independiente (CRIE) de 24 meses frente a 11 meses con crizotinib en la población por intención de tratar (HR 0,49; IC 95%: 0,35-0,68;  $p = 0,0001$ ) y de 24 meses frente a 5,6 meses (HR 0,31; IC 95%: 0,17-0,56;  $p = 0,0001$ ) en pacientes con metástasis cerebrales al inicio. El incremento de la SLP con inhibidores de segunda generación con respecto a crizotinib parece debido a una mayor actividad de éstos a nivel del SNC, aportando una mayor respuesta intracraneal en pacientes con metástasis cerebrales basales y retrasando significativamente el riesgo de progresión en el sistema nervioso central independientemente de la presencia previa o no de metástasis cerebrales o de si los pacientes han recibido tratamiento previo con radioterapia (35,36). Además, un análisis actualizado (24) ha mostrado también un beneficio en SG con alectinib (si bien todavía son datos inmaduros, 37% de eventos), con HR 0,67; IC 95%: 0,46-0,98;  $p = 0,0376$ , consistente -sin interacción entre subgrupos- tanto en pacientes con metástasis en SNC (HR 0,58; IC 95%: 0,34-1,00) como sin ellas (HR 0,76; IC 95%: 0,45-1,26)]. Las curvas de supervivencia empiezan a separarse a partir de los 18 meses; las medianas no fueron alcanzadas. Se observó una tasa de supervivencia a los 4 años (estimada por análisis de Kaplan-Meier) de 65,3% vs. 51,2%, con una diferencia del 14,1% (IC 95%: 2,0% a 26,2%) a favor de alectinib (24). Los datos actualizados de SLP evaluada por el investigador mostraron una mediana de 34,8 meses con alectinib vs. 10,9 meses con crizotinib (HR 0,43; IC 95%: 0,32-0,58), siendo la mediana de la duración del tratamiento mayor con alectinib (28,1 vs. 10,8 meses) (24).

Por el momento no se dispone de datos maduros de supervivencia ni con alectinib ni con brigatinib, y ceritinib no se ha comparado con crizotinib en primera línea. Una consideración importante es que el estudio ALEX (9) no permitía el cruce de pacientes de brazo de tratamiento, mientras que sí se permitió en el estudio ALTA-1L, con un 25,4% de pacientes que cruzaron de brazo de tratamiento (16). En términos de TRO, la proporción de respondedores según evaluación del investigador fue del 83% en el brazo de alectinib y del 76% en el brazo de crizotinib, sin diferencias significativas ( $p=0,0936$ ). La duración de la respuesta fue mayor para alectinib vs. crizotinib (HR 0,36, IC 95%: 0,24-0,53).

En el estudio ALEX (9), alectinib mostró diferencias estadísticamente significativas en la reducción del riesgo de que los tumores se diseminen y afecten al SNC en un 84% (HR 0,16; IC 95%: 0,10-0,28;  $p < 0,001$ ), en comparación con crizotinib. La TROi por CRI alcanzada en pacientes con lesiones medibles en el SNC al inicio fue del 81% (IC 95%: 58,1-94,6) con alectinib y del 50% (IC 95%: 28,2-71,8) con crizotinib, y el 38% de los pacientes lograron RC con alectinib mientras que con crizotinib fue del 5%, cuando se habían producido un 29% y 87% de eventos respectivamente (9). También se observó un beneficio a favor de alectinib con respecto a la duración de la respuesta en el SNC con una mediana de 17,3 meses con alectinib en comparación con 5,5 meses para crizotinib en este subgrupo, si bien estos resultados no alcanzaron significación estadística dado el bajo número de eventos (9 y 6, respectivamente) y no pueden extraerse conclusiones sólidas. La tasa acumulada de progresión en el SNC al cabo de 12 meses en pacientes con o sin metástasis en el SNC al inicio del estudio fue del 9,4% (IC 95%: 5,4-14,7%) en los pacientes tratados con alectinib y del 41,4% (IC 95%: 33,2-49,4%) en los pacientes que recibieron crizotinib (9). La incidencia acumulada de progresión en el SNC fue consistentemente menor a lo largo del tiempo en el grupo de alectinib en comparación con crizotinib. Estos resultados a nivel de SNC resultan de relevancia clínica, ya que las metástasis cerebrales y la progresión afectan tanto a los síntomas, como a la calidad de vida, y al pronóstico de los pacientes, no obstante, hay que tener en cuenta que los pacientes con metástasis cerebrales o leptomeníngicas sintomáticas fueron excluidos de los estudios.

A pesar de la menor eficacia de crizotinib a nivel del SNC comparado con alectinib y brigatinib en los estudios fase III, diferentes series han demostrado que la SG en pacientes ALK positivos tratados inicialmente con crizotinib es de 86-89 meses (37, 38), que la presencia de metástasis cerebrales no es un factor pronóstico adverso (37) y que la posibilidad de realizar un tratamiento secuencial impacta en la SG (38). En el estudio PROFILE 1014 aquellos pacientes que iniciaron tratamiento con crizotinib y a la progresión recibieron otro fármaco anti-ALK tuvieron mejor SG que aquellos que no recibieron un tratamiento secuencial (26). La eficacia del tratamiento secuencial está influenciada por los mecanismos de resistencia, siendo las mutaciones de ALK el principal mecanismo de resistencia. Sin embargo, el riesgo de desarrollar mutaciones de ALK es mayor y de mayor complejidad con inhibidores de segunda generación que con inhibidores de primera generación (28); de ahí que cualquier fármaco anti-ALK de segunda (ceritinib, alectinib, brigatinib) ó tercera generación (lorlatinib) es efectivo después de crizotinib, pero las posibilidades de tratamiento secuencial después de alectinib o brigatinib son escasas. En pacientes con tumores alectinib-refractarios, brigatinib (39) y ceritinib (40) obtienen una eficacia muy limitada con unas RR en torno al 20% y SLP en torno a 4 meses, mientras que con lorlatinib se han informado RR del 32%, SLP 5,5 meses y una actividad intracraneal del 55% (41), indicando que los inhibidores de tercera generación serían los óptimos después de crizotinib o brigatinib. La limitación de la secuencialidad puede ser un punto limitante, ya que la secuencialidad es el único factor asociado hasta el momento con el beneficio en SG y queda por definir si el uso del mejor fármaco primero impacta en la SG. Aunque los datos actualizados del beneficio de alectinib en SG así lo sugieren, la falta de cruzamiento en el estudio impide saber si la ventaja se produjo al no permitirse el tratamiento secuencial en la rama de crizotinib. En definitiva, no es posible conocer si la ventaja en SG habría existido si los pacientes cuyos tumores sufrieron progresión con crizotinib hubieran tenido acceso a alectinib en la línea siguiente. Por otra parte, hay que señalar que, por el momento, no existe evidencia para conocer el posible beneficio de un uso secuencial de alectinib y brigatinib.

En el estudio ALEX, los EA de grado 3-5 fueron menos frecuentes en el grupo tratado con alectinib (41%) que en el grupo que recibió crizotinib (50%), aunque los EA graves ocurrieron con una frecuencia similar en ambos grupos de tratamiento (29% de pacientes con crizotinib y 28% de alectinib). Los EA de grado 3-5 más frecuentes con alectinib fueron la elevación de las enzimas hepáticas (5%) y la anemia (5%). Alectinib parece tener un perfil de seguridad más favorable que crizotinib en relación a los EA no graves, como náuseas, diarrea y vómitos, con una menor frecuencia de interrupciones de tratamiento y reducciones de dosis, si bien la frecuencia de otros EA como aumento de bilirrubina en sangre, aumento de peso, mialgia y anemia fue mayor que con crizotinib. A diferencia de otros agentes del mismo grupo, en los ensayos clínicos con alectinib no se registraron casos de prolongación del intervalo QT.

En un metaanálisis en red (42), de metodología bayesiana, que incluye los estudios ALEX (alectinib vs. crizotinib), PROFILE 1014 (crizotinib vs. platino) y ASCEND-4 (platino vs. ceritinib), se ha evaluado la comparación indirecta alectinib vs. ceritinib. Aunque la mayoría de las características basales de las poblaciones incluidas en dichos ensayos son similares, hay que tener en cuenta que existen diferencias en los porcentajes de pacientes con metástasis en el SNC (factor pronóstico importante) entre los estudios incluidos. Otra limitación es que en el estudio ASCEND-4, se administraron cuatro ciclos de pemetrexed además de la terapia con cisplatino o carboplatino, seguido de mantenimiento con pemetrexed, mientras que en el estudio PROFILE 1014 (crizotinib vs. quimioterapia con platino) se permitieron hasta seis ciclos del mismo esquema, y no se administró terapia de mantenimiento con pemetrexed; esto último supone un efecto ligeramente menor de la quimioterapia en SLP y SG

(43), favoreciendo a alectinib en la comparación indirecta. Una limitación importante de este metaanálisis es que tanto el estudio PROFILE como ASCEND usan como comparador QT por lo que finalmente quedaría como comparación el ensayo ALEX en el que alectinib tiene resultados favorables. No hay comparación ni directa ni indirecta entre alectinib y brigatinib. Dichas limitaciones deben ser tenidas en cuenta a la hora de interpretar los resultados. La SLP, variable principal de los estudios, resultó superior para alectinib frente a ceritinib en el metaanálisis en red, HR 0,41 (intervalo de confianza de credibilidad (ICr) 95%: 0,25-0,67) (42).

Hasta la fecha, no se dispone de comparaciones directas de brigatinib frente a otros TKI-ALK diferentes de crizotinib en primera línea del CPNM avanzado ALK positivo y en cuanto a comparaciones indirectas, recientemente se ha publicado una revisión sistemática y metaanálisis en red (44) de brigatinib y alectinib con crizotinib como comparador común, utilizando un modelo bayesiano en pacientes con CPNM avanzado ALK positivo con o sin metástasis cerebrales. No se observaron diferencias significativas entre brigatinib y alectinib en SLP, con HR 1,171 (ICr 95%: 0,702-1,841). Entre las limitaciones del estudio, hay que señalar que la dosis de alectinib difiere en los estudios ALEX (9) y J-ALEX (45), y este último se llevó a cabo sólo en población japonesa; la eficacia comparada se llevó a cabo en todas las lesiones evaluables (incluidas las metástasis cerebrales) y el perfil de seguridad comparado no se realizó en el subgrupo de pacientes con metástasis cerebrales (44). Además, en el estudio ALEX (9) no se permitió quimioterapia previa ni cruzamiento desde el brazo de crizotinib y en el estudio ALTA-1L sí (16). Los estudios analizados en este metaanálisis son muy heterogéneos, siendo el resultado poco preciso y falta una comparación en SG, por lo que no es posible sacar conclusiones válidas del mismo. Se precisan ensayos clínicos comparativos que confirmen estos resultados.

Poniendo en situación el lugar que ocuparía brigatinib en el tratamiento de los pacientes con CPNM avanzado, positivo para ALK que no han recibido TKI-ALK, alectinib, por el momento, se considera tratamiento preferente en este contexto (25) frente a otros TKI-ALK autorizados en primera línea (crizotinib y ceritinib) (25). Falta confirmación del beneficio en SG de brigatinib sobre crizotinib con un análisis más maduro en esta variable. Por su parte, aunque alectinib ha mostrado superioridad en SG sobre crizotinib en un análisis más maduro, es posible que en ello tenga también influencia la falta de cruzamiento en este estudio. En ausencia de una comparación directa y sin comparaciones indirectas ajustadas de forma adecuada, los resultados del ensayo ALTA-1L para SLP (HR 0,49) y los observados con alectinib en el ensayo ALEX del mismo diseño (HR 0,50), no permiten establecer superioridad o inferioridad en la población global de pacientes, ni en pacientes con metástasis cerebrales al inicio. En cuanto a ceritinib, no se ha comparado con crizotinib y sus resultados no permiten asegurar que alcance la eficacia de alectinib o brigatinib. Con brigatinib hubo un claro beneficio en todos los subgrupos de pacientes preespecificados, e independientemente de la presencia o ausencia de metástasis cerebrales al inicio del estudio. Los resultados de SG, aún inmaduros impiden, por el momento, conocer la magnitud del efecto. Desde el punto de vista de la seguridad, el perfil de brigatinib es el esperado para un inhibidor de ALK y, por tanto, con problemas de toxicidad relevantes, aunque en términos generales manejables y tolerables por los pacientes. Cada inhibidor de ALK presenta un perfil de resistencia distinto con importantes consecuencias clínicas en la elección de la terapia posterior (46).

Aunque en el estudio pivotal ALTA-1L se permitió un tratamiento de quimioterapia previo y los pacientes que lo recibieron se beneficiaron del tratamiento posterior con brigatinib, las guías recomiendan iniciar tratamiento con terapia dirigida con un inhibidor de ALK cuando esté disponible (2, 47).

Cada inhibidor de ALK presenta un perfil de resistencia distinto con importantes consecuencias clínicas en la elección de la terapia posterior (46).

A la hora de seleccionar una estrategia de tratamiento del CPNM localmente avanzado o metastásico deben tenerse en cuenta factores como la histología del tumor, alteraciones moleculares, edad, estado funcional, comorbilidades y las preferencias del paciente (48).

Los inhibidores de segunda generación retrasan el desarrollo de metástasis cerebrales, pero quizás sería importante establecer no sólo criterios radiológicos, sino conocer si estos fármacos retrasan las metástasis cerebrales sintomáticas y si retrasan el tratamiento específico y dirigido a estas metástasis (cirugía y radioterapia) comparado con crizotinib.

El conocimiento de los mecanismos de resistencia y su dinámica puede definir la mejor secuencia de tratamientos y permitir en algunos casos el retratamiento con ALK-TKI administrados previamente si se observan alteraciones genómicas sensibles a fármacos administrados con anterioridad (38).

Hay otros TKI-ALK en fases iniciales de desarrollo clínico en el contexto de primera línea (lorlatinib, ensartinib).

El retratamiento secuencial con anti-ALK parece ser un factor crítico para la obtención de larga supervivencia en el CPNM ALK+, en este sentido, la posibilidad de realizar un tratamiento secuencial impacta en la SG (37, 38), si bien aún está por determinar qué subgrupos de pacientes pueden beneficiarse de los diferentes anti-ALK y si la secuencialidad después de iniciar con un inhibidor de segunda generación es posible y si esta estrategia tiene un impacto en la SG.

## CONCLUSIÓN

Brigatinib ha mostrado eficacia superior a crizotinib en el tratamiento del CPNM avanzado, ALK positivo, en pacientes que no han recibido tratamiento previo con un inhibidor de ALK, en un ensayo clínico de fase III, abierto, con una ganancia en la mediana de SLP según evaluación del comité de revisión independiente, de 13 meses (24 vs. 11 meses) y una reducción del riesgo de progresión o muerte del 51% (HR 0,49; IC 95%: 0,35-0,68,  $p=0,0001$ ). Este resultado se apoya en los resultados de la variable secundaria TRO (73,7% vs. 61,6%; HR 1,73;  $p=0,0342$ ). No obstante, no se dispone aún de resultados maduros de SG. En pacientes con metástasis cerebrales medibles al inicio del estudio, las variables secundarias TROi (77,8% vs. 26,1%) y SLPi (24 vs. 5,6 meses) también fueron favorables a brigatinib respecto a crizotinib. Con brigatinib hubo un claro beneficio en todos los subgrupos de pacientes preespecificados, e independientemente de la presencia o ausencia de metástasis cerebrales al inicio del estudio, este beneficio, especialmente teniendo en cuenta el efecto sobre las metástasis cerebrales y en espera de resultados maduros de SG, resulta relevante para la práctica clínica. Sin embargo, brigatinib no se ha comparado con alectinib, considerado hasta el momento tratamiento preferente en primera línea, cuyos beneficios sobre crizotinib pueden considerarse similares.

Desde el punto de vista de la seguridad, el perfil de toxicidad de brigatinib es el esperado para un inhibidor de ALK, con efectos gastrointestinales, alteraciones visuales, bradicardia, edema, aumento de CPK y enzimas hepáticas, fatiga, disnea e hipertensión, este último no asociado con otros inhibidores de la ALK, como principales reacciones adversas. Se observaron más EA de grado 3-4 en pacientes tratados con brigatinib que con crizotinib (66,2% vs. 53,3%, respectivamente), EA de grado 3-4 relacionados con el tratamiento (55,9% vs. 35%, respectivamente) y suspensiones del tratamiento por EA (12,5% vs. 8,8%, respectivamente). Preocupan los eventos pulmonares de inicio temprano (enfermedad pulmonar

intersticial/neumonitis), que será objeto de seguimiento adicional en un estudio posterior a la autorización.

Los pacientes con metástasis cerebrales o leptomíngicas sintomáticas o enfermedad hepática y  $\geq 85$  años, no han sido evaluados y los datos procedentes de pacientes con ECOG 2 y estadio IIIB son limitados.

En ausencia de comparaciones directas de eficacia y seguridad de brigatinib y alectinib, así como de comparaciones indirectas adecuadas, los resultados disponibles para cada uno de ellos no permiten establecer superioridad o inferioridad de uno sobre otro en la población global de pacientes ni en pacientes con metástasis cerebrales al inicio, y no se puede asegurar que ceritinib alcance el mismo nivel de eficacia en SLP. Los resultados de SG aún inmaduros para brigatinib y el cruce de pacientes entre los brazos de tratamiento, impide, por el momento, conocer la magnitud del efecto y efectuar una comparación con alectinib, que ha mostrado beneficio en SG en un análisis más prolongado (aunque todavía inmaduro) y sin cruzamiento de pacientes, lo cual no refleja la secuenciación posible en la práctica clínica entre estos fármacos.

Con los datos disponibles hasta el momento, brigatinib se puede considerar una opción adecuada de tratamiento para pacientes CPNM avanzado, positivo para la quinasa del linfoma anaplásico (ALK) que no han recibido tratamiento previo con un TKI-ALK, con estado funcional ECOG de 0-2. El tratamiento se administra hasta progresión o toxicidad inaceptable. En esta situación, alectinib y brigatinib serían alternativas preferentes con similar beneficio esperado.

Por el momento se desconoce la mejor secuencia de tratamiento en CPNM avanzado, ALK positivo, y por tanto, cuál es la mejor alternativa tras la progresión al tratamiento con brigatinib, la evidencia disponible hasta el momento es limitada y será necesario disponer de más datos para poder establecer conclusiones al respecto.

## CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

*La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia ha financiado ALUNBRIG® (brigatinib) para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado, positivo para la quinasa del linfoma anaplásico (ALK+), que no han recibido tratamiento previo con un inhibidor de ALK*

*La elección entre ALUNBRIG® y las alternativas existentes, deberá basarse en criterios de eficiencia.*

## REFERENCIAS

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018. <http://globocan.iarc.fr>. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.3322/caac.21492>.
2. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, et al. Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* (2018) 29 (suppl 4): iv192–iv237. Disponible en: <https://www.esmo.org/Guidelines/Lung-and-Chest-Tumours/Metastatic-Non-Small-Cell-Lung-Cancer>.
3. Yano T, Haro A, Shikada Y, Maruyama R, Maehara Y. Nonsmall cell lung cancer in never smokers as a representative 'nonsmoking-associated lung cancer': epidemiology and clinical features. *Int J Clin Oncol*. 2011;16(4):287-93.

4. Couraud S, Zalcman G, Milleron B, Morin F, Souquet PJ. Lung cancer in never smokers-A review. *Eur J Cancer*. 2012;48(9):1299-311.
5. Lin J, Jandial R, Nesbit A, Badie B, Chen M. Current and emerging treatments for brain metastases. *Oncology (Williston Park)*. 2015 Apr;29(4):250-7.
6. Sociedad Española de Oncología Médica. Las cifras del cáncer en España 2020. Disponible en: [https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Cifras\\_del\\_cancer\\_2020.pdf](https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Cifras_del_cancer_2020.pdf).
7. Torre LA, Siegel RL, Ward EM, Jemal A. International variation in lung cancer mortality rates and trends among women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014 Jun;23(6):1025-36.
8. Sos ML, Thomas RK. Genetic insight and therapeutic targets in squamous-cell lung cancer. *Oncogene*. 2012;31:4811-14.
9. European Public Assessment Report de Alecensa® (Alectinib). Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/004164/WC500241099.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/004164/WC500241099.pdf)
10. 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.
11. Chapman AM, Sun KY, Ruestow P, Cowan DM, Madl AK. Lung cancer mutation profile of EGFR, ALK, and KRAS: Metaanalysis and comparison of never and ever smokers. *Lung Cancer*. 2016 Dec;102:122-134.
12. 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.
13. Lockney NA, Wu AJ. Alectinib for the management of ALKpositive non-small cell lung cancer brain metastases. *J Thorac Dis*. 2017;9(2):E152-E154.
14. Rangachari D, Yamaguchi N, VanderLaan PA, Folch E, Mahadevan A et al. Brain metastases in patients with EGFRmutated or ALK-rearranged non-small-cell lung cancers. *Lung Cancer*. 2015;88(1):108-11.
15. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics 2017. *Ca Cancer J Clin*. 2017;67:7-30.
16. Informe público de evaluación (European Public Assessment Report, EPAR) de Alunbrig® (brigatinib). Procedimiento: EMEA/H/C/004248/II/0003. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/alunbrig-h-c-4248-ii-0003-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/alunbrig-h-c-4248-ii-0003-epar-assessment-report-variation_en.pdf).
17. NCCN: National Comprehensive Cancer Network. Non-small cell lung Cancer. Version 5.2020. May27. Disponible en: [www.NCCN.org](http://www.NCCN.org)
18. Barre PV, Padmaja G, Rana S, Tiamongla. Stress and quality of life in cancer patients: medical and psychological intervention. *Indian J Psychol Med*. 2018 May-Jun;40(3):232-238
19. Ficha Técnica de Alunbrig® (brigatinib). Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/alunbrig-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/alunbrig-epar-product-information_es.pdf). (Actualización 11/06/2020)
20. Ficha técnica de Xalkori® (crizotinib). Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002489/WC500134759.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002489/WC500134759.pdf).
21. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, Seto T, Crinó L et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 2013;368(25):2385-94.
22. Solomon BJ, Mok T, Kim DW et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 2014; 371: 2167-2177.
23. Informe público de evaluación (European Public Assessment Report, EPAR) de Zykadia® (ceritinib). Procedimiento: EMEA/H/C/003819/II/0012. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/zykadia-h-c-3819-ii-0012-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/zykadia-h-c-3819-ii-0012-epar-assessment-report-variation_en.pdf).
24. Mok T, Camidge DR, Gadgeel SM, et al. Updated overall survival and final progression-free survival data for patients with treatment-naive advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer in the ALEX study [published online ahead of print, 2020 May 11]. *Ann Oncol*. 2020;S0923-7534(20)39796-9. doi:10.1016/j.annonc.2020.04.478
25. Informe de Posicionamiento Terapéutico de alectinib (Alecensa®) en el tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico en primera línea IPT, 33/2018.V1. Fecha de publicación: 3 de agosto de 2018. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-alectinib-Alecensa-cancer-pulmon-NM-PL.pdf?x43027>
26. Informe de Posicionamiento Terapéutico de ceritinib (Zykadia®) en el tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico en primera línea IPT, 35/2018.V1. Fecha de publicación: 3 de agosto de 2018. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-ceritinib-Zykadia-cancer-pulmon-NM-PL.pdf?x18026>
27. Li J, Knoll S, Bocharova I, Tang W, Signorovitch J. Comparative efficacy of first-line ceritinib and crizotinib in advanced or metastatic anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer: an adjusted indirect comparison with external controls. *Curr Med Res Opin*. 2019;35(1):105-111. doi:10.1080/03007995.2018.1541443
28. Awad MM, Shaw AT. ALK inhibitors in non-small cell lung cancer: crizotinib and beyond. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2014;12(7):429-39.
29. Solomon BJ, Kim DW, Wu YL, et al. Final Overall Survival Analysis From a Study Comparing First-Line Crizotinib With Chemotherapy: Results From PROFILE 1014. *J Clin Oncol* 2018;JCO2017774794. DOI:10.1200/JCO.2017.77.4794
30. Katayama R, Lovly CM, Shaw AT. Therapeutic targeting of anaplastic lymphoma kinase in lung cancer: a paradigm for precision cancer medicine. *Clin Cancer Res* 2015;21(10):2227-35.
31. Gainor JF, Dardaei L, Yoda S, Friboulet L, Leshchiner I, Katayama R, et al. Molecular Mechanisms of Resistance to First- and Second-Generation ALK Inhibitors in ALK Rearranged Lung Cancer. *Cancer Discov* 2016;6(10):1118-33. DOI:10.1158/2159-8290.CD-16-0596
32. Ficha técnica Alecensa® (Alectinib). Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004164/WC500225707.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004164/WC500225707.pdf).
33. European Public Assessment Report de Xalkori® (crizotinib). Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/)

- [EPAR Public assessment report/human/002489/WC500134761.pdf](#).
34. Soria JC, Tan DSW, Chiara R, et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *The Lancet* 2017;389:917-29.
  35. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, Yang JCH, Han JY, et al. Brigatinib versus Crizotinib in ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018;379:2027-39. DOI:10.1056/NEJMoa1810171
  36. Gadgeel S, Peters S, Mok T, et al. Alectinib versus crizotinib in treatment-naïve anaplastic lymphoma kinase-positive (ALK+) non-small-cell lung cancer: CNS efficacy results from the ALEX study. *Ann Oncol* 2018;29:2214-22. DOI:10.1093/annonc/mdy405
  37. Pacheco JM, Gao D, Smith D, et al. Natural history and factors associated with overall survival in stage IV ALK rearranged non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2018. DOI:10.1016/j.jtho.2018.12.014
  38. Duruisseaux M, Besse B, Cadranel J, et al. Overall survival with crizotinib and next-generation ALK inhibitors in ALK-positive non-small-cell lung cancer (IFCT-1302 CLINALK): a French nationwide cohort retrospective study. *Oncotarget* 2017;8:21903-17. DOI:10.18632/oncotarget.15746
  39. Lin JJ, Zhu VW, Schoenfeld AJ, et al. Brigatinib in Patients With Alectinib-Refractory ALK-Positive NSCLC. *J Thorac Oncol* 2018;13:1530-8. DOI:10.1016/j.jtho.2018.06.005
  40. Hida T, Seto T, Horinouchi H, et al. Phase II study of ceritinib in alectinib-pretreated patients with anaplastic lymphoma kinase-rearranged metastatic non-small-cell lung cancer in Japan: ASCEND-9. *Cancer Sci* 2018;109:2863-72. DOI:10.1111/cas.13721
  41. Solomon BJ, Besse B, Bauer TM, et al. Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from a global phase 2 study. *Lancet Oncol* 2018;19:1654-67. DOI:10.1016/S1470-2045(18)30649-1
  42. Dental and Pharmaceutical Benefits Agency (TLV), Main Association of Austrian Social Security Institutions (HVB), Agency for Quality and Accreditation in Health Care and Social Welfare (AAZ). Rapid assessment on pharmaceutical technologies using the HTA Core Model for Rapid Relative Effectiveness Assessment. Alectinib as monotherapy for the first-line treatment of adult patients with ALK-positive advanced non-small cell lung cancer. EUnetHTA Project ID: PTJA03. 2017.
  43. Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet*. 2009;374(9699):1432-1440. doi:10.1016/S0140-6736(09)61497-5
  44. Koichi Ando, Kaho Akimoto, Hiroki Sato, Ryo Manabe, Yasunari Kishino, Tetsuya Homma, et al. Brigatinib and Alectinib for ALK Rearrangement-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer with or without Central Nervous System Metastasis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Cancers* 2020, 12, 942; doi:10.3390/cancers12040942
  45. Takiguchi Y et al. Updated efficacy and safety of the jalex study comparing alectinib (ALC) with crizotinib (CRZ) in ALK-inhibitor naïve ALK fusion positive non-small cell lung cancer (ALK+ NSCLC). *Journal of Clinical Oncology* 35, no. 15\_suppl (May 20 2017) 9064-9064. DOI: 10.1200/JCO.2017.35.15\_suppl.9064.
  46. Mazza V, Dazzi C. Targeting ALK-positive non-small-cell lung cancer—novel inhibitors beyond crizotinib. *Cancer Rep Rev*, 2018 2(6): 1-9. doi: 10.15761/CRR.1000168.
  47. Majem M, Juan O, Insa A, Reguart N, Trigo JM, Carcereny E, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (2018). *Clinical and Translational Oncology* (2019) 21:3–17. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12094-018-1978-1>.
  48. Novello S, Barlesi F, Califano R, Cufer T, Ekman S, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016 Sep; 27(suppl 5):v1-v27.



## **GRUPO DE EXPERTOS**

(por orden alfabético)

**Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios**

**Comunidad Autónoma de Andalucía**

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Oncología Médica, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Asociación Española de Afectados de Cáncer de Pulmón, el Grupo Español de Cáncer de Pulmón, el Foro Español de Pacientes, Alianza General de Pacientes, la Plataforma de Organizaciones de Pacientes 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 GC REvalMed SNS.