

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de lorlatinib (Lorviqua®) en cáncer de pulmón no microcítico ALK positivo

IPT, 6/2021. V1

Fecha de publicación: 8 de marzo de 2021¹

El cáncer de pulmón (CP) es uno de los tipos de cáncer más frecuente en los países desarrollados (1), siendo la primera causa de muerte por cáncer a nivel mundial (2). En 2018, el CP ha seguido siendo la principal causa de muerte por tumor a nivel europeo, aunque ha experimentado un descenso del 10,7% desde 2012. En el caso de las mujeres, en cambio, la mortalidad ha aumentado un 5,1%. En Europa, la incidencia estimada es de 470.000 casos (3).

En España, el CP es el cuarto tipo de cáncer más frecuente situándose por detrás del cáncer colorrectal, de próstata y de mama, con 29.503 casos esperables para 2019 (22.803 en hombres y 7.240 en mujeres) (4). La edad media de aparición del CP oscila entre los 55 y los 75 años, siendo más frecuente en hombres que en mujeres (5). El tabaco constituye el principal factor de riesgo en CP, responsable del 71% de las muertes (3, 6). No obstante, se estima que alrededor del 25% de los casos de CP en el mundo se dan en personas que nunca han fumado.

Los tumores pulmonares se clasifican en dos grandes grupos, carcinomas de pulmón microcíticos o de células pequeñas (CPM), que representan aproximadamente un 15-20% de los cánceres de pulmón, y carcinomas de pulmón no microcíticos o de células no pequeñas (CPNM), que representan el 80-85%. 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%).

Se han identificado mutaciones activadoras o translocaciones del gen que codifica la quinasa del linfoma anaplásico (ALK) en diferentes tumores, entre ellos el CPNM, donde está presente en alrededor del 2-7% de los casos (7) y su detección es considerada un factor pronóstico desfavorable (8). ALK es un receptor tirosina quinasa de la insulina, cuya función fisiológica aún está poco clara (9). El reordenamiento de ALK parece ser más frecuente en pacientes jóvenes (mediana de 50-60 años), no fumadores, con metástasis a distancia (principalmente metástasis cerebrales) y en tumores de histología de adenocarcinoma y es, generalmente, excluyente de la mutación en el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) (10, 11).

En el CPNM, la principal activación de ALK se produce por la formación de genes de fusión aunque también se han descrito mutaciones (12), y el gen que con más frecuencia realiza la fusión con ALK es EML4 (*Echinoderm Microtubule-Associated protein-like 4*), del que se han identificado más de trece variantes (13).

Las alteraciones moleculares de ALK se pueden identificar por hibridación *in situ* (ISH), por inmunohistoquímica (IHQ) y por RT-PCR. La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) permite cualquiera de las técnicas.

La identificación de alteraciones moleculares oncogénicas, como la mutación de EGFR y el reordenamiento de ALK supuso la primera revolución en el tratamiento de este subgrupo de pacientes, sustituyendo la quimioterapia convencional por terapias dirigidas más eficaces. Con la identificación de ALK como una potencial diana terapéutica en el tratamiento del CPNM se ha abierto camino al desarrollo de fármacos dirigidos a inhibir su actividad. En la actualidad, el estándar de tratamiento en pacientes con CPNM ALK positivo son los inhibidores de ALK (TKI-ALK). Hasta la fecha, cinco fármacos con actividad sobre ALK han sido autorizados por la EMA: crizotinib (TKI-ALK de primera generación), ceritinib, alectinib y brigatinib (TKI-ALK de segunda generación) y lorlatinib (TKI-ALK de tercera generación), que presentan diferente potencia, capacidad de penetración en el SNC, perfil de seguridad y actividad frente a mutaciones de resistencia adquiridas.

Los objetivos del abordaje del CPNM son: el incremento de la supervivencia global (SG), el manejo de síntomas y la mejora de la calidad de vida de los pacientes (14). A la hora de seleccionar una estrategia de tratamiento deben tenerse en cuenta factores como el estadio de la enfermedad, la histología del tumor, las alteraciones moleculares, los tratamientos previos recibidos, la edad, el estado funcional, las comorbilidades y las preferencias del paciente (15).

El CP se caracteriza por una elevada incidencia de metástasis cerebrales (16). 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 (17, 18) y a pesar de las respuestas clínicamente significativas de ALK con el uso de TKI, la mayoría tendrá progresión de la enfermedad en el plazo de un año y el SNC constituye uno de los principales lugares de progresión.

Al igual que en el resto de pacientes con cáncer, las intervenciones psicológicas constituyen una parte esencial de los cuidados de estos pacientes (19). Es frecuente, además, que el paciente se vea afectado emocionalmente (miedo, ira, dolor, ansiedad, depresión, soledad, etc.), requiriendo ser atendido psicológicamente (19).

LORLATINIB (LORVIQUA®)

Lorlatinib en monoterapia está autorizado para el tratamiento de pacientes adultos con CPNM avanzado positivo para la quinasa del linfoma anaplásico (ALK) cuya enfermedad ha progresado tras haber sido previamente tratados con alectinib o ceritinib como primer tratamiento con un TKI-ALK; o con crizotinib y al menos otro TKI-ALK.

Lorlatinib se presenta en comprimidos recubiertos con película de 25 mg y 100 mg.

La dosis recomendada de lorlatinib es de 100 mg por vía oral una vez al día, con o sin alimentos.

Antes de iniciar el tratamiento con lorlatinib se debe confirmar la presencia de reordenamientos en ALK mediante una técnica validada.

El tratamiento con lorlatinib se mantendrá mientras el paciente obtenga un beneficio clínico del tratamiento o hasta toxicidad inaceptable. Pueden ser necesarias reducciones de dosis, la interrupción temporal del tratamiento o incluso la discontinuación del mismo debido a efectos adversos, según la seguridad y tolerabilidad individual. En aquellos pacientes incapaces de tolerar la dosis de 50 mg por vía oral una vez al día, el tratamiento con lorlatinib deberá ser suspendido.

El uso concomitante de lorlatinib con inductores potentes del CYP3A4/5 está contraindicado.

Lorlatinib ha sido autorizado con carácter condicional.

¹ Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 22 de octubre de 2019.

Farmacología (20)

Lorlatinib es un inhibidor competitivo de la adenosina trifosfato (ATP) selectivo de las tirosinas quinasas ALK y oncogén c-ros 1 (ROS1).

En los estudios no clínicos, lorlatinib fue un inhibidor de las actividades catalíticas de la ALK no mutada y de quinasas mutantes de la ALK clínicamente relevantes en análisis con enzimas recombinantes y en células aisladas. Lorlatinib demostró una actividad antitumoral notable en ratones portadores de xenoinjertos tumorales que expresaban fusiones de EML4 con la variante 1 de la ALK (v1), incluidas las mutaciones de la ALK L1196M, G1269A, G1202R e I1171T. Se sabe que dos de estos mutantes de la ALK, G1202R e I1171T, confieren resistencia a alectinib, brigatinib, ceritinib y crizotinib. Lorlatinib también fue capaz de atravesar la barrera hematoencefálica y ha demostrado actividad en ratones con implantes ortotópicos de tumores cerebrales EML4-ALK o EML4-ALK^{L1196M}.

Eficacia (20, 21, 22)

Los datos de eficacia en base a los que lorlatinib ha recibido la autorización condicional proceden del ensayo clínico B7461001 de fase I/II, no aleatorizado, multicéntrico, abierto, de cohortes y sin comparador, en pacientes con CPNM avanzado ALK positivo o ROS1-positivo. Los resultados de eficacia del ensayo B7461001 se presentaron inicialmente a fecha de corte de datos de 15 de marzo de 2017 y fueron posteriormente actualizados con fecha 02 de febrero de 2018.

En la Fase 1 del ensayo clínico B7461001 de búsqueda de dosis, se incluyeron 54 pacientes con CPNM avanzado ALK (41 pacientes) / ROS1 (12 pacientes) positivo no tratados previamente o tratados previamente con al menos un TKI-ALK y quimioterapia. Un paciente no se incluyó en el análisis de seguridad y eficacia. Se determinó la dosis de 100 mg administrada una vez al día (QD) como la dosis recomendada para la Fase II (RP2D). De los 54 pacientes incluidos, 39 presentaban metástasis cerebrales y 17 recibieron la dosis de 100 mg QD. La duración media del tratamiento con lorlatinib en esta fase fue de 10,2 meses.

La Fase II del ensayo clínico B7461001 se diseñó para evaluar la actividad antitumoral de lorlatinib en monoterapia a la dosis establecida en la Fase 1 (RP2D). Se incluyeron un total de 276 pacientes adultos con CPNM metastásico (estadio IV según el sistema de estadificación *American Joint Committee on Cancer* [AJCC] versión 7.0), con reordenamiento ALK positivo o ROS1 positivo con o sin metástasis cerebrales, a los que se administró 100 mg de lorlatinib una vez al día en ciclos de 21 días, de estos 276 pacientes, uno falleció antes de iniciar tratamiento con lorlatinib. Los pacientes debían tener enfermedad medible según Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos versión 1.1 (RECIST 1.1) y un estado funcional ≤ 2 según la escala Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). Además se incluyeron pacientes con metástasis asintomáticas del SNC (incluidos pacientes en tratamiento con corticoesteroides hasta 2 semanas previas al ingreso en el estudio), con adecuada función renal, hepática y pancreática.

Se excluyeron del estudio pacientes que hubieran recibido radioterapia cerebral en las 4 semanas previas (con la excepción de los tratamientos paliativos), o radioterapia en otra localización en las 2 semanas previas o que no se hubieran recuperado de la toxicidad relacionada con la misma, con irradiación previa $>25\%$ de la médula ósea o si presentaban compresión medular. También se excluyeron pacientes que se hubieran sometido a cirugía mayor en las 4 semanas previas y pacientes con enfermedad cardiovascular clínicamente relevante, o con cualquier trastorno gastrointestinal que alterase la absorción oral de medicamentos, y los pacientes con infecciones

bacteriana, fúngica o vírica activa y clínicamente significativa. Otros criterios de exclusión fueron tratamiento previo con inhibidores de los puntos de control inmunológico (anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137 o anti-CTLA-4), quimioterapia a altas dosis que hubiese requerido rescate, pacientes con antecedentes de enfermedad pulmonar intersticial o neumonitis intersticial, o con cualquier otra neoplasia diagnosticada en los 3 años previos (excluyendo cáncer de piel no melanocítico y carcinoma cervical *in situ*, cáncer papilar de tiroides, carcinoma de mama ductal *in situ* o cáncer de próstata localizado).

Los pacientes que habían recibido tratamiento previo con crizotinib u otro TKI-ALK debían pasar por un periodo de lavado de al menos una semana desde la última dosis y presentar progresión de la enfermedad. Además, podían haber recibido quimioterapia previa. El tratamiento se administró hasta progresión de la enfermedad, muerte o retirada del ensayo por alguna otra razón. La duración media del tratamiento en esta fase fue de 16,33 meses.

Los pacientes en edad fértil y con riesgo de embarazo debían utilizar 2 métodos anticonceptivos altamente efectivos hasta 90 días posteriores a la última dosis de lorlatinib.

Se requirió el análisis de muestras de tejido de los pacientes para detectar la expresión positiva de la proteína ALK mediante el ensayo inmunohistoquímico (IHQ) anti-ALK (D5F3) de Ventana y la técnica de hibridación *in situ* por fluorescencia (FISH) previo a la aleatorización.

Los pacientes se asignaron a seis cohortes de expansión diferentes (EXP de 1 a 6) atendiendo al estado de ALK y ROS1 y al tipo y línea de tratamiento previo recibido:

- EXP-1 (N=30): pacientes con CPNM ALK positivo que no habían recibido tratamiento previo (es decir, no se administró quimioterapia previa en el contexto de la enfermedad metastásica y no se permitió una terapia previa con inhibidores de la ALK).
- EXP-2 (N=27): pacientes con CPNM ALK positivo que hubiesen recaído tras tratamiento con crizotinib en primera línea.
- EXP-3 (N=60): pacientes con CPNM ALK positivo que hubiesen recaído después del tratamiento con crizotinib y uno o dos regímenes de quimioterapia (EXP-3A, N=32) o pacientes que hubiesen recaído después de un tratamiento con inhibidores de la ALK que no fuera crizotinib con o sin regímenes de quimioterapia previos (EXP-3B, N=28).
- EXP-4 (N=65): pacientes con CPNM con ALK positivo que hubiesen recaído después de 2 tratamientos con inhibidores de ALK previos con o sin regímenes de quimioterapia previos. De estos, 61 pacientes recibieron crizotinib en primera línea y un TKI-ALK de segunda generación en segunda línea, 3 pacientes recibieron previamente un ALK de segunda generación en primera y segunda línea y un paciente recibió un ALK de segunda generación en primera línea y crizotinib en segunda línea.
- EXP-5 (N=46): pacientes con CPNM con ALK positivo que hubiesen recaído después de 3 tratamientos previos con inhibidores de ALK con o sin regímenes de quimioterapia previos.
- EXP-6 (N=47): pacientes con CPNM positivos para ROS1. Los pacientes con reordenamiento *ROS1* recibieron lorlatinib en cualquier línea. Esta cohorte no se incluyó en el análisis final de eficacia.

El tamaño de la muestra de cada cohorte se basó en un diseño de estimación sin test de hipótesis específico, lo que puede ser una limitación metodológica a la hora de extraer conclusiones sobre los diferentes grupos.

La variable principal de eficacia del estudio fue la tasa de respuesta objetiva (TRO) y la TRO intracraneal (TRO-IC), según revisión central independiente (CRI) de acuerdo con los criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos modificados (versión 1.1 RECIST modificada). Las variables secundarias incluyeron la duración de la respuesta (DR), la duración de la respuesta intracraneal (DR-IC), el tiempo hasta la respuesta tumoral (TTR, por sus siglas en inglés) y TTR intracraneal (TTR-IC), la supervivencia libre de progresión (SLP), la supervivencia global (SG), la tasa de control de la enfermedad (TCE), tiempo hasta progresión tumoral (TTP, por sus siglas en inglés) y tasa de supervivencia a los 12 y a los 18 meses. Otras variables fueron los resultados informados por los pacientes (PRO) evaluados mediante cuestionarios validados de calidad de vida y escalas de síntomas para CPNM, EORTC QLQ C30 (Versión 3.0) y QLQ LC13 y un análisis de biomarcadores.

Las características basales y demográficas de los pacientes incluidos en el estudio B7461001 se muestran en la tabla 1.

Los datos demográficos de los 139 pacientes con CPNM avanzado ALK positivo tras el tratamiento con al menos un TKI-ALK de segunda generación (EXP-3B, EXP-4 y EXP-5) fueron: 56% mujeres, 48% blancos, 38% asiáticos y la edad media fue de 53 años (rango: de 29 a 83 años) con un 16% de los pacientes ≥ 65 años. El estado funcional ECOG basal fue 0 o 1 en el 96% de los pacientes. Las metástasis cerebrales estaban presentes al inicio del estudio en el 69% de los pacientes. Un 20% de los pacientes había recibido un TKI-ALK previo (excepto crizotinib), el 47% recibió dos TKI-ALK previos (uno de ellos podía ser crizotinib o bien dos TKI-ALK de segunda generación) y el 33% recibió tres o más TKI-ALK previos (20).

El análisis de eficacia fue por intención de tratar (ITT, por sus siglas en inglés) e incluyó a todos los pacientes con reordenamiento del gen ALK documentado, que recibieron al menos una dosis de lorlatinib. Los resultados de las variables de eficacia global de los 139 pacientes que cumplieron los criterios de la indicación finalmente autorizada para lorlatinib y que corresponden a las cohortes: EXP-3B (N=28), EXP-4 (N=65) y EXP-5 (N=46), a fecha de corte de datos de 2 de febrero de 2018, tras una mediana de seguimiento de 9,9 meses, se muestran en la tabla 2.

Tabla 1. Características basales y demográficas de los pacientes del estudio B7461001 (22).

	Treatment naïve (EXP1; n=30)	Previous crizotinib with or without chemotherapy (EXP2-3A; n=59)	Previous non-crizotinib ALKTKI with or without chemotherapy (EXP3B; n=28)	≥ 2 previous ALKTKIs* with or without chemotherapy (EXP4-5; n=111)	Pooled activity group (EXP2-5; n=198)	ROSI+ positive patients (EXP6; n=47)	Pooled safety group (EXP1-6; n=275)
Age, years							
Median (IQR)	59.0 (48.0-68.0)	54.0 (46.0-66.0)	54.0 (46.5-64.0)	51.0 (43.0-59.0)	53.0 (44.0-62.0)	54.0 (44.0-61.0)	54.0 (45.0-62.0)
Mean (SD)	57.4 (12.1)	54.9 (12.5)	55.0 (11.6)	51.9 (11.5)	53.2 (11.9)	52.8 (12.9)	53.6 (12.1)
Range	27-75	30-85	33-77	29-83	29-85	19-77	19-85
Sex							
Female	13 (43%)	39 (66%)	16 (57%)	62 (56%)	117 (59%)	27 (57%)	157 (57%)
Male	17 (57%)	20 (34%)	12 (43%)	49 (44%)	81 (41%)	20 (43%)	118 (43%)
Race							
White	10 (33%)	31 (53%)	7 (25%)	59 (53%)	97 (49%)	25 (53%)	132 (48%)
Black	1 (3%)	0	1 (4%)	0	1 (1%)	1 (2%)	3 (1%)
Asian	17 (57%)	17 (29%)	16 (57%)	37 (33%)	70 (35%)	16 (34%)	103 (37%)
Other	1 (3%)	2 (3%)	1 (4%)	5 (5%)	8 (4%)	3 (6%)	12 (4%)
Unspecified†	1 (3%)	9 (15%)	3 (11%)	10 (9%)	22 (11%)	2 (4%)	25 (9%)
ECOG performance status							
0	13 (43%)	28 (47%)	15 (54%)	46 (41%)	89 (45%)	17 (36%)	119 (43%)
1	16 (53%)	30 (51%)	13 (46%)	59 (53%)	102 (52%)	28 (60%)	146 (53%)
2	1 (3%)	1 (2%)	0	6 (5%)	7 (4%)	2 (4%)	10 (4%)
Brain metastases present at baseline‡							
Number of brain metastases at baseline‡							
1-3	4 (50%)	13 (35%)	4 (31%)	34 (41%)	51 (38%)	10 (40%)	65 (39%)
4-6	2 (25%)	12 (32%)	6 (46%)	25 (30%)	43 (32%)	11 (44%)	56 (34%)
7-9	2 (25%)	7 (19%)	3 (23%)	14 (17%)	24 (18%)	2 (8%)	28 (17%)
≥ 10	0	5 (14%)	0	10 (12%)	15 (11%)	2 (8%)	17 (10%)
Median	3 (1-6)	5 (3-7)	6 (3-6)	4 (2-7)	5 (2-7)	4 (2-5)	5 (2-7)
Previous radiotherapy							
Previous radiotherapy	6 (20%)	30 (51%)	12 (43%)	83 (75%)	125 (63%)	23 (49%)	154 (56%)
Previous brain-directed radiotherapy	2 (7%)	19 (32%)	8 (29%)	59 (53%)	86 (43%)	15 (32%)	103 (37%)
Number of previous chemotherapy regimens							
0	29 (97%)	24 (41%)	15 (54%)	26 (23%)	65 (33%)	11 (23%)	105 (38%)
1	1 (3%)§	30 (51%)	10 (36%)	43 (39%)	83 (42%)	12 (26%)	96 (35%)§
2	0	2 (3%)	2 (7%)	26 (23%)	30 (15%)	13 (28%)	43 (16%)
3	0	3 (5%)	1 (4%)	8 (7%)	12 (6%)	10 (21%)	22 (8%)
≥ 4	0	0	0	8 (7%)	8 (4%)	1 (2%)	9 (3%)
Number of previous ALK or ROSI TKI regimens							
0	30 (100%)	0	0	0	0	13 (28%)	43 (16%)
1	0	59 (100%)	28 (100%)	0	87 (44%)	30 (64%)	117 (43%)
2	0	0	0	65 (59%)	65 (33%)	2 (4%)	67 (24%)
3	0	0	0	42 (38%)	42 (21%)	2 (4%)	44 (16%)
≥ 4	0	0	0	4 (4%)	4 (2%)	0	4 (1%)

Data are n (%) unless indicated otherwise. ALK-anaplastic lymphoma kinase. ECOG-Eastern Cooperative Oncology Group. EXP-expansion cohort. ROSI-c-ros oncogene 1. TKI-tyrosine kinase inhibitor. *Lines of therapy; if the same TKI was given twice, it was counted as two previous lines of treatment. †In France, information about race was not allowed to be collected per local regulations. ‡By independent central review; includes measurable and non-measurable CNS lesions at baseline. §One patient in EXP1 received previous adjuvant chemotherapy but no previous treatment for metastatic disease.

Tabla 2. Resultados de eficacia global en el estudio 1001 según el tratamiento previo (fecha corte 02-Feb-2018) ITT

Variable de eficacia	Un TKI ALK ^a previo con o sin quimioterapia previa (n = 28) EXP-3B	Dos o más TKI ALK previos con o sin quimioterapia previa (n = 111) EXP-4 (n=65) + EXP-5 (n=46)
TRO^b (IC del 95%) RC, n (%) RP, n (%)	12 (42,9%) (24,5 - 62,8) 1 (3,6%) 11 (39,3%)	44 (39,6%) (30,5 - 49,4) 2 (1,8%) 42 (37,8%)
DR Mediana, meses (IC del 95%)	5,6 (4,2 - NA)	9,9 (5,7 - 24,4)
TTR Mediana, meses (rango)	1,4 (1,2 - 3,0)	1,4 (1,2 - 16,2)
Nº eventos (%) SLP Mediana, meses (IC del 95%)	71,4% 5,5 (2,9 - 8,2)	69,4% 6,9 (5,4 - 9,5)
Probabilidad de estar libre de eventos de progresión y/o muerte a los 12 meses (IC del 95%)	27,3% (12,2 - 45,0)	33,3% (24,2 - 42,6)

Abreviaturas: ALK = quinasa del linfoma anaplásico; IC = intervalo de confianza; CRI = revisión central independiente; N/n = número de pacientes; NA = no alcanzado; TKI = inhibidor de tirosina quinasa; TRO = tasa de respuesta objetiva; RC = respuesta completa; RP = respuesta parcial; DR = duración de la respuesta; TTR = tiempo hasta la respuesta del tumor; SLP = supervivencia libre de progresión.

^a Alectinib, brigatinib o ceritinib.

^b Según la evaluación del CRI

Los resultados de la variable TCE a los 24 meses por evaluación del CRI fue del 50,8% (IC 95%: 37,5-64,1) en la cohorte EXP-3, del 41,5% (IC 95%: 29,4-54,4) en la cohorte EXP-4 y del 34,8% (IC 95%: 21,4-50,2) en la cohorte EXP-5. Los resultados de la variable TCE-IC (tasa de control de la enfermedad intracranial) a los 24 meses por evaluación del CRI fueron del 59,4% (IC 95%: 40,6-76,3) en la cohorte EXP-3, del 62,2% (IC 95%: 46,5-76,2) en la cohorte EXP-4 y del 50,0% (IC 95%: 33,4-66,6) en la cohorte EXP-5. Se debe tener en cuenta que en la cohorte EXP-3, había un grupo de pacientes que había recibido crizotinib (EXP-3A N=32) y otro grupo que no había recibido crizotinib previo (EXP-3B, N=28) y no se muestran los datos desglosados,

En cuanto a la SG, la mediana de duración del seguimiento fue de aproximadamente 20 meses para las cohortes EXP-3B, EXP-4 y EXP-5. En la cohorte EXP-3B, la mediana de SG fue de 21,1 meses (IC 95%: 12,3-NR). Un 50,0% (14/28) de los pacientes estaban vivos y en seguimiento a fecha de corte de datos. La probabilidad de supervivencia para la cohorte EXP-3B a los 12 meses fue de 69,8% (IC 95%: 48,5-83,6) y a los 18 meses del 61,6% (IC 95%: 40,2-77,2). En la cohorte combinada EXP-4:EXP-5, la mediana de SG para los 111 pacientes con CPNM ALK positivo fue de 19,2 meses (IC 95%: 15,4-NR), con un 49,5% de pacientes censurados. El 42,3% de los pacientes estaban vivos a la fecha de corte de datos. La probabilidad de supervivencia para la cohorte combinada EXP-4:EXP-5 a los 12 meses fue del 67,3% (IC 95%: 57,6-75,4) y a los 18 meses del 54,2% (IC 95%: 44,0-63,2).

La mediana del TTP basada en una evaluación independiente fue de 11 meses (IC 95%: 8,2-13,7) en la población global, de 9,0 meses para la cohorte EXP-3 (IC 95%: 5,5-NR), de 8,4 meses para la

cohorte EXP-4 (IC 95%: 5,6-13,7) y de 7,1 meses (IC 95%: 4,1-12,5) para la cohorte EXP-5.

Para los pacientes que recibieron tratamiento con inhibidores de ALK antes de lorlatinib, la mediana de TTP fue de 12,9 meses (IC 95%: 11,2-18,1) para la cohorte EXP-3, de 12,1 meses (IC 95%: 7,9-16,4) para la cohorte EXP-4 y de 3,7 meses (IC 95%: 2,1-6,6) para la cohorte EXP-5. Los correspondientes *hazard ratio* (lorlatinib versus tratamiento previo) fueron HR=0,572 (IC 95%: 0,324-1,010) para la cohorte EXP-3, HR=0,757 (IC 95%: 0,489-1,173) para la cohorte EXP-4 y HR=0,628 (IC 95%: 0,382-1,034) para la cohorte EXP-5. No se dieron datos desagregados para la cohorte EXP-3B (pacientes que habían recibido en primera línea un TKI-ALK salvo crizotinib).

Para los pacientes que recibieron un tratamiento sistémico distinto de TKI-ALK previo a lorlatinib, la mediana de TTP fue de 8,5 meses (IC 95%: 5,0-12,6) para la cohorte EXP-3, de 5,0 meses (95% CI: 3,1-10,8) para la cohorte EXP-4, y de 5,6 meses (IC 95%: 4,7-11,2) para la cohorte EXP-5. No se han proporcionado datos desagregados para la cohorte EXP-3B. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en términos de TTP entre lorlatinib y TKI-ALK previo.

Actividad en el Sistema Nervioso Central (SNC)

En el SNC, la TRO-IC por CRI también mostró una eficacia relevante, incluso en las últimas líneas de tratamiento con inhibidores de ALK. Solo unos pocos pacientes progresaron en el SNC con lorlatinib. Los resultados de las principales variables de eficacia intracranial del estudio se muestran en la tabla 3.

Tabla 3. Resultados de eficacia intracranial* en el estudio 1001 según el tratamiento previo

Variables de eficacia	Un TKI ALK ^a previo con o sin quimioterapia previa (n = 9) EXP-3B	Dos o más TKI ALK previos con o sin quimioterapia previa (n = 48) EXP-4 (n=24) + EXP-5 (N=24)
TRO-IC^b (IC del 95%) RC, n (%) RP, n (%)	6 (66,7%) (29,9 - 92,5) 2 (22,2%) 4 (44,4%)	25 (52,1%) (37,2 - 66,7) 10 (20,8%) 15 (31,3)
DR-IC Mediana, meses (IC del 95%)	NA (4,1 - NA)	12,4 (6,0 - NA)
TTR-IC Mediana, meses (rango)	1,4 (1,2 - 3,0)	1,4 (1,2 - 16,2)

Abreviaturas: ALK = quinasa del linfoma anaplásico; IC = intervalo de confianza; CRI= revisión central independiente; N/n = número de pacientes; NA = no alcanzado; TKI = inhibidor de tirosina quinasa; RC = respuesta completa; RP = respuesta parcial; TRO-IC = tasa de respuesta objetiva intracranial; DR-IC = duración de la respuesta intracranial; TTR-IC = tiempo hasta la respuesta del tumor intracranial

* En pacientes con al menos una metástasis cerebral cuantificable al inicio del estudio.

^a Alectinib, brigatinib o ceritinib.

^b Según CRI.

La mediana del TTP-IC por evaluación independiente, no se alcanzó (IC 95%: 6,9-NR) para la cohorte EXP-3, fue de 15,7 meses (IC 95%: 11,0-15,7) para la cohorte EXP-4 y tampoco se alcanzó (IC95%: 8,3-NR) en la cohorte EXP-5.

Análisis de subgrupos

El análisis de subgrupos para la variable TRO según sexo, edad y estado funcional ECOG no mostraron diferencias significativas, si bien se debe tener en cuenta el pequeño número de algunos subgrupos. Solo un 13,5% de los pacientes eran > 65 años, y sólo

hubo un paciente mayor de 85 años. En cuanto a la raza, hubo mayor número de respondedores en el subgrupo de asiáticos (TRO 54,3%) y de etnicidad no especificada (68,2%) en comparación con los no asiáticos (38,1%). Esta diferencia en la eficacia de lorlatinib por raza se abordará en el ensayo clínico B7461006, actualmente en marcha, en el que el origen étnico (asiático frente a no asiático) constituye un factor de estratificación. Los resultados del análisis de subgrupos se muestran en la tabla 4 y 5.

Tabla 4: Resultados de las variables primarias de eficacia TRO y TRO-IC por grupo de edad, sexo, raza y estado de funcional ECOG.

Baseline Characteristic	ORR		IC ORR	
	N	100-mg QD Pooled Group n (%) [CI]	N	100-mg QD Pooled Group n (%) [CI]
	215		149	
Sex				
Male	88	39 (44.3) [33.7, 55.3]	60	29 (48.3) [35.2, 61.6]
Female	127	60 (47.2) [38.3, 56.3]	89	50 (56.2) [45.3, 66.7]
Age				
<65 years	177	83 (46.9) [39.4, 54.5]	130	68 (52.3) [43.4, 61.1]
≥65 years	38	16 (42.1) [26.3, 59.2]	19	11 (57.9) [33.5, 79.7]
Race group				
Asian	74	39 (52.7) [40.7, 64.4]	44	25 (56.8) [41.0, 71.7]
Non-Asian	118	44 (37.3) [28.6, 46.7]	89	40 (44.9) [34.4, 55.9]
Unspecified	23	16 (69.6) [47.1, 86.8]	16	14 (87.5) [61.7, 98.4]
ECOG performance status				
0	95	43 (45.3) [35.0, 55.8]	68	32 (47.1) [34.8, 59.6]
1	112	53 (47.3) [37.8, 57.0]	75	44 (58.7) [46.7, 69.9]
2	8	3 (37.5) [8.5, 75.5]	6	3 (50.0) [11.8, 88.2]

Abreviaturas: IC= intervalo de confianza; ECOG= Eastern Cooperative Oncology Group; n= número; ORR= TRO tasa de respuesta objetiva; QD=una vez al día.

Tabla 5: Resultados de las variables primarias de eficacia TRO y TRO-IC por grupo de edad y raza en la población ITT de las cohortes EXP-3B:EXP-5 (Fase II) a fecha corte 02-Feb-2018.

Características basales	N	TRO N(%) [IC] ^a	N	TRO-IC ^b N(%) [IC] ^a
Raza				
Asiáticos	53	26 (49,1) [35,1-63,2]	22	12 (54,5) [32,2-75,6]
No asiáticos	73	23 (31,5) [21,1-43,4]	28	13 (46,4) [27,5-66,1]
Sin especificar	13	7 (53,8) [25,1-80,8]	7	6 (85,7) [42,1-99,6]
Edad				
< 65 años	117	46 (39,3) [30,4-48,8]	51	29 (56,9) [42,2-70,7]
≥ 65 años	22	10 (45,5) [24,4-67,8]	6	2 (33,3) [4,3-77,7]

Abreviaturas: IC= intervalo de confianza; ECOG= Eastern Cooperative Oncology Group; TRO-IC= tasa de respuesta objetiva intracranial; N= número; ORR= TRO tasa de respuesta objetiva;

a Método basado en una distribución binomial

b pacientes con al menos una lesión cerebral medible basal

Resultados informados por los pacientes (PRO)

En relación a la calidad de vida, hubo mejora (cambio medio respecto al valor basal $\geq 10\%$) en los ítems del EORTC QLQ-C30 y EORTC QLQ-LC13 (Estado Global de Salud, Función Emocional y Función Social, así como en las escalas de valoración de Fatiga, Dolor, Insomnio y pérdida de apetito). La mayoría de los pacientes tenían puntuaciones estables para el funcionamiento cognitivo con proporciones similares que mostraban mejoría (24,3%) y empeoramiento (23,9%). También la mayoría de los pacientes tuvieron puntuaciones mejoradas (42,7%) o estables (39,6%) en la calidad de vida global durante el tratamiento (incluidos todos los ciclos) con lorlatinib, pero, se observó un empeoramiento clínicamente significativo para la neuropatía periférica. Sin embargo, los datos disponibles son limitados para poder extraer conclusiones al respecto.

Seguridad (21)

Los datos de seguridad de lorlatinib a la dosis de 100 mg QD en pacientes adultos con CPNM con ALK-positivo proceden principalmente de 292 pacientes del estudio B7461001 de Fase I/II (17 pacientes de la Fase I y 275 de la Fase II) y de tres pacientes del estudio de fase II en población japonesa (LIC). Se debe tener en cuenta que solo los pacientes de las cohortes EXP-3B, EXP-4 y EXP-5 de la fase II del estudio B7461001, son objeto de la indicación autorizada.

En el momento del análisis (02-Feb-2018), la mediana de duración del tratamiento con lorlatinib 100 mg QD en la Fase I del ensayo B7461001 fue de 17,41 meses (n=17) y de 16,33 meses en la Fase II (n=275). Un 44,1% (n=130) de los pacientes de la fase II del estudio continuaban en tratamiento con lorlatinib.

En la población agrupada de seguridad (n=295), el 94,9% de los pacientes presentaron algún efecto adverso (EA) relacionado con el tratamiento, de los que en el 41,0% fueron EA grado 3-4 y en el 6,8% de los pacientes fueron EA graves (EAG), 4,4% fueron EAG de grado 3 y un 1,07% EAG de grado 4. No se notificó ninguna muerte relacionada con el tratamiento. Los EA relacionados con el tratamiento que llevaron a la suspensión temporal del mismo, reducción de la dosis o suspensión definitiva del tratamiento fueron del 30,2%, 21,0% y 2,4% respectivamente.

A fecha de corte de datos de 02-Feb-2018, el 57,1% de los pacientes continuaban en tratamiento (65% de la cohorte EXP-3, 47,7% de la cohorte EXP-4 y 43,5% de la cohorte EXP-5). La progresión de la enfermedad o recaída fue la principal causa de discontinuación del tratamiento (25,5% en la población agrupada, 23,3% en la cohorte EXP-3, 33,8% en EXP-4 y 32,6% en EXP-5), siendo en el 7,2% por EA (6,6% en la cohorte EXP-3, 4,6% en la cohorte EXP-4 y un 10,9% en cohorte EXP-5). Hubo 8 muertes, de las cuales 2 fueron en la cohorte EXP-3, 2 en EXP-4 y otras 2 en EXP-5, pero ninguna estuvo relacionada con el tratamiento.

Los EA relacionados con el tratamiento notificadas con más frecuencia (> 10%) en la población agrupada de seguridad fueron hipercolesterolemia (81,7% EA y 15,3% grado 3-4), hipertrigliceridemia (60,3% EA y 15,6% grado 3-4), edema (43,7% EA y 2,0% grado 3), neuropatía periférica (29,8% EA y 1,7% grado 3), efectos cognitivos (18,0% EA y 1,4% grado 3), efectos sobre el estado de ánimo (14,6% EA y 0,7% grado 3), cansancio/fatiga (13,2% EA y 0,3% grado 3), aumento de peso (18,3% EA y 2,0% grado 3), aumento de AST (10,5% EA y 0,3% grado 3), diarrea (10,2% EA y 0,3% grado 3) y artralgia (10,2% EA, sin EA grado 3).

Los EA de especial interés relacionados con lorlatinib notificados con mayor frecuencia fueron: hiperlipemia (86,8% EA, 22,7% grado 3 y 4,1% grado 4), edema (43,7% EA, 2,0% grado 3), neuropatía periférica (29,8% EA y 1,7% grado 3), efectos sobre el SNC (18,0% EA y 1,4% grado 3), alteraciones del humor (14,6% EA y 0,7% grado 3), trastornos del habla (8,5% EA y 0,3% grado 3), alteraciones visuales (7,1% EA y 0% grado 3), pancreatitis (0,3% (1/295 pacientes), bloqueo aurículo-ventricular, ganancia de peso, aumento en los resultados analíticos de pruebas hepáticas, prolongación del intervalo QTc y neumonitis o enfermedad pulmonar intersticial.

Un 76,3% de los pacientes de la población agrupada de seguridad, que recibió 100 mg QD de lorlatinib, precisó medicación hipolipemiente, y en un 19,0% y 38,4% de los pacientes con EA hipercolesterolemia o hipertrigliceridemia, respectivamente, no fue efectiva. Por ello, se deben monitorizar los niveles de colesterol y triglicéridos séricos antes del inicio del tratamiento con lorlatinib; 2, 4 y 8 semanas después de iniciar el tratamiento y regularmente a partir de entonces.

Las reacciones adversas del SNC fueron principalmente efectos cognitivos (28,8%), efectos sobre el estado de ánimo (22,7%) y efectos sobre el habla (9,8%), que fueron generalmente leves, transitorios y que revirtieron al retrasar y/o reducir la dosis. El efecto cognitivo de cualquier grado más frecuente fue el deterioro de la memoria (11,5%) y las reacciones de grado 3 o 4 más frecuentes con lorlatinib fueron el efecto cognitivo y el estado confusional (0,7% en ambos casos) y parecen tener un impacto en la calidad de vida del paciente con una mayor probabilidad de empeoramiento durante el seguimiento. La principal causa de EAG de grado 3 relacionados con el tratamiento fueron los efectos cognitivos en 3 pacientes.

El efecto sobre el estado de ánimo de cualquier grado más frecuente fue la irritabilidad (6,1%), que también fue la reacción de grado 3 o 4 más frecuente (1,0%). El efecto sobre el habla de cualquier grado más frecuente fue la disartria (4,1%). Fueron más frecuentes en la Fase I del estudio por lo que estos EA pueden estar relacionados con la dosis.

En cuanto a los trastornos visuales (efecto de clase de los inhibidores de la ALK) están en línea con los comunicados por otros TKI-ALK ya autorizados, y no hubo pacientes que suspendieran el tratamiento con lorlatinib por ello.

En un 5,4% de pacientes se produjo prolongación del intervalo QTc relacionado con lorlatinib, lo que hace que deba controlarse regularmente. Además se ha notificado disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) y bloqueo aurículo-ventricular (AV) relacionados con lorlatinib, por lo que se recomienda monitorización cardiaca en pacientes de riesgo.

En cuanto a las reacciones adversas pulmonares graves o potencialmente mortales compatibles con EPI/neumonitis con lorlatinib se notificaron en 4 pacientes, un EA de grado 3 de enfermedad pulmonar intersticial en un paciente (0,3%) y neumonitis en 3 pacientes (1,0%) (1 en cada grado 2, 3 y 4). Lorlatinib se suspendió permanentemente debido a un EA de grado 4 de neumonitis (relacionado con el tratamiento) en un paciente. La neumonitis es un efecto de clase de los inhibidores de ALK.

El 23,4% de los pacientes interrumpieron el tratamiento debido a reacciones adversas, y en el 3,1% se suspendió definitivamente el tratamiento, siendo el motivo más frecuente los efectos cognitivos. Las reacciones adversas más frecuentes que llevaron a reducir o ajustar la dosis fueron el edema y la neuropatía periférica.

En pacientes ≥ 65 años ($n=54/295$), la frecuencia de EA fue mayor que en los menores de 65 años para edema (64,8% vs. 48,1%), neuropatía periférica (46,3% vs. 43,2%). Efectos cognitivos (25,9% vs. 22,4%), disnea (27,8% vs. 22,4%), fatiga (29,6% vs. 21,6%), artralgias (25,9% vs. 18,3%), diarrea (22,2% vs. 16,6%), anemia (16,7% vs. 11,6%), dolor de espalda (22,2% vs. 9,5%), hiperglucemia (11,1% vs. 6,2%), insomnio (11,1% vs. 6,6%) y eritema (11,1% vs. 7,5%), principalmente, si bien se debe tener en cuenta el número limitado de pacientes (18,3%).

Los pacientes no asiáticos vs. asiáticos parecen tolerar peor el tratamiento, con más EA principalmente hipertrigliceridemia, edema, neuropatía periférica, efectos cognitivos y del estado de ánimo, aumento de peso, fatiga y anemia, que está en línea con los resultados de otros ensayos clínicos. En la Fase 2 del estudio B7461001, hubo mayor proporción de pacientes asiáticos (32,5% del total) en comparación con la Fase 1 (13%), aunque hubo una incidencia similar de reacciones adversas entre los pacientes asiáticos y no asiáticos (99,1% frente al 100%), los EA grados 3-4 o 5 se comunicaron respectivamente, en el 57,4% y 12,0% en el grupo asiático y 48,4% y 14,9% en el grupo no asiático. Se observaron mayores diferencias en la incidencia entre los dos grupos en los siguientes EA: fatiga (7,4% asiáticos vs. 36,6% no asiático) y anemia (6,5% asiáticos vs. 21,7% no asiáticos). Las alteraciones

hepáticas fueron más frecuentes en las cohortes EXP-4 (26,2%) y EXP-5 (32,6%) en comparación con el 16,7% en la cohorte EXP-1. Dado el diferente perfil de toxicidad entre las etnias y la dependencia de lorlatinib de la metabolización hepática, el titular de la autorización debe evaluar los datos de seguridad de lorlatinib en el estudio confirmatorio B7461006.

En general, el perfil de seguridad lorlatinib está en línea con el perfil observado con otros TKI-ALK, destaca la dislipemia y los efectos sobre el SNC que son clínicamente significativos y tienen impacto en la calidad de vida.

DISCUSIÓN

La identificación de ALK como una potencial diana terapéutica en el tratamiento del CPNM abrió el camino al desarrollo de fármacos dirigidos a inhibir su actividad. El estándar de tratamiento en primera línea, en pacientes con CPNM avanzado/metastásico ALK positivo son los TKI-ALK. El primerTKI-ALK autorizado fue crizotinib, autorizado tanto en pacientes no tratados previamente como en los que ya habían recibido algún tratamiento previo (23, 24, 25). Con los resultados del estudio de fase III PROFILE 1014 se estableció como tratamiento de elección en pacientes con traslocación ALK positiva. Crizotinib comparado con la quimioterapia, aumentó de forma estadísticamente significativa las respuestas (TRO, 74% vs. 45%) y la SLP (10,9 vs. 7,0 meses; HR=0,45; IC 95%: 0,35-0,60; $p < 0,001$), pero sin un beneficio en SG (no alcanzada vs. 47,5 meses, HR= 0,760; IC 95%: 0,548-1,053; $p = 0,0978$). En este estudio, un 84,2% de los fueron tratados con crizotinib tras la recaída con quimioterapia. Una actualización de datos del estudio PROFILE 1014 muestra una mediana de supervivencia superior a 46 meses para ambos grupos, con una probabilidad de supervivencia a los 4 años del 56,6% para los pacientes que iniciaron tratamiento con crizotinib y del 49,1% para los pacientes tratados en primera línea con quimioterapia (26). Entre un 26-35% de los pacientes no responden con crizotinib (27) y la mayoría de los pacientes progresan en un año. Los motivos principales del fracaso del tratamiento con crizotinib son el desarrollo de mutaciones resistentes, activación de vías alternativas, y baja actividad en el SNC (28), lo que hace que los pacientes progresen (29). Posteriormente, ceritinib y alectinib también han sido autorizados tanto en pacientes no tratados previamente como en los que ya habían recibido algún tratamiento previo y más recientemente brigatinib en pacientes tratados previamente. Al no disponer de comparaciones directas, se debe recurrir a las comparaciones indirectas no ajustadas para el posicionamiento terapéutico de lorlatinib frente a las alternativas, si bien a la hora de interpretarlas, hay que ser cauteloso, ya que se han evaluado en contextos diferentes de la enfermedad (terceras y cuartas líneas, que progresan a QT como a terapias dirigidas).

Ceritinib en un ensayo de fase III (ASCEND-4) fue superior a la quimioterapia con dobles de platino y pemetrexed, en pacientes que no habían recibido tratamiento previo, con medianas de SLP de 16,6 meses vs. 8,1 meses (HR= 0,55; IC 95%: 0,42-0,73) y TRO de 72,5% vs. 26,2%, respectivamente, y sin diferencias significativas en SG en un análisis intermedio de los datos (HR= 0,73; IC 95%: 0,5-1,08). Ceritinib también demostró una mayor actividad intracraneal, con tasas de respuesta sobre metástasis medibles del 72,7% vs. 27,3% con quimioterapia (30). Y alectinib en un ensayo clínico de fase III (ALEX) fue superior a crizotinib, con una ganancia en las medianas de SLP según evaluación del CRI de 15,3 meses y una reducción del riesgo de progresión o muerte del 50% (HR= 0,50; IC95%: 0,36-0,70), sin embargo, la ganancia obtenida en TRO no alcanzó significación estadística (HR= 1,62; IC 95%: 0,92-2,84) y tampoco se dispone aún de resultados definitivos de SG (28, 30). En cuanto al tiempo hasta la progresión en el SNC, alectinib demostró una sustancial mejora frente a crizotinib (HR= 0,16; IC 95%: 0,10-

0,28); $p < 0,0001$), reduciendo el riesgo de que el tumor crezca o se disemine al SNC comparado con crizotinib en un 84% (30). Desde el punto de vista de la seguridad, ceritinib presenta una toxicidad importante, con un 65% de EA grado 3-4, destaca la toxicidad gastrointestinal y la elevación de enzimas hepáticas como las reacciones adversas más frecuentes (31) y con alectinib los efectos adversos más frecuentes fueron: aumento de la bilirrubina en sangre, aumento de peso, anemia y mialgia (28).

Los mecanismos de resistencia dependientes de ALK, observados en aproximadamente el 30% de los pacientes (27), incluyen la adquisición de mutaciones secundarias en ALK que interfieren con la unión de crizotinib y/o la amplificación del gen de fusión ALK. También se han identificado mutaciones secundarias de ALK asociadas con resistencia clínica a los ALK de segunda generación, ceritinib y alectinib (27). Para esta población de pacientes se necesitan nuevas opciones terapéuticas que prolonguen la SLP, mejoren el control de la enfermedad a nivel del SNC y tengan un perfil de seguridad favorable.

Lorlatinib en segunda línea

Hasta la fecha los TKI-ALK autorizados en segunda línea (ceritinib, alectinib y brigatinib) eran en pacientes que progresan después de crizotinib o eran intolerantes al mismo, en tanto que lorlatinib ha recibido la autorización condicional en pacientes que han progresado tras haber sido previamente tratados con alectinib o ceritinib como primer tratamiento con un TKI-ALK, en base a los resultados de la cohorte EXP-3B (N=28) del ensayo clínico B7461001 de fase II. En esta cohorte, lorlatinib obtuvo una TRO por un CRI (variable primaria) del 42,9% (IC 95%: 24,5-62,8), una SLP de 5,5 meses y una DR de 5,6 meses y SLP a los 12 meses del 27,3% (21). Estos resultados se encuentran dentro del rango esperado de TRO para otros inhibidores de ALK que se encuentran alrededor del 50% en segunda línea de tratamiento. La mediana de SG fue de 21,1 meses (IC 95%: 12,3-NR) y la probabilidad de supervivencia para la cohorte a los 12 meses fue de 69,8% (IC 95%: 48,5-83,6) y del 61,6% (IC 95%: 40,2-77,2) a los 18 meses. Los resultados en SLP y DR pueden considerarse significativos en el contexto de una segunda línea, aunque son resultados aún inmaduros y con tamaño de muestra pequeño.

En cuanto a su actividad en el SNC, la TRO-IC por CRI fue del 66,7% en la cohorte EXP-3B, y la mediana de DR-IC no se había alcanzado en el momento del análisis de datos (fecha corte 02-Febrero-2018), lo que se podría considerar clínicamente relevante para la práctica clínica, en el contexto de una segunda línea, pero estos resultados son difíciles de interpretar en ausencia de un comparador, con tamaño muestral pequeño, con respuesta completa intracraneal en un solo paciente (3,6%) y respuestas parciales intracraneales en 4 pacientes (44,4%), además hubo altas tasas de discordancia entre la evaluación del CRI y del investigador para las respuestas intracraneales, si bien, hubo pocos pacientes que progresaran en el SNC con lorlatinib.

Poniendo en situación el lugar que ocuparía lorlatinib en el tratamiento de segunda línea de los pacientes con CPNM avanzado, positivo para ALK y que ya han recibido tratamiento previo con un TKI-ALK (alectinib o ceritinib), otros TKI-ALK aprobados en segunda línea tras crizotinib son ceritinib, alectinib y brigatinib.

Ceritinib en segunda línea ha demostrado eficacia en el tratamiento del CPNM avanzado o metastásico, ALK positivo, tras tratamiento con crizotinib en un estudio de fase III (ASCEND-5), con mediana de SG de 18,1 meses, mediana de SLP de 5,4 meses y tasas de respuesta objetiva del 39,1%. Los tumores presentes en SNC tratados con ceritinib presentaron una elevada respuesta (33-73%), aunque estos datos proceden de un número reducido de pacientes (32).

Alectinib, por su parte, ha obtenido medianas de SG de 22,7 y 26 meses, medianas de SLP de 8,2 y 8,9 meses y tasas de respuesta objetiva del 51% y 52% en dos estudios no comparativos, NP28761 y NP28673, respectivamente. Los tumores presentes en SNC tratados con alectinib presentaron una elevada respuesta (59-75%), aunque estos datos proceden de un número reducido de pacientes y la mayor parte de los datos proceden de pacientes pretratados con quimioterapia. 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 (33). Alectinib no ha sido evaluado en pacientes con metástasis cerebrales o leptomeníngeas sintomáticas.

En cuanto a brigatinib, su eficacia está respaldada por 2 ensayos clínicos, el estudio fase I/II (estudio 101) y el estudio pivotal fase II (ALTA), que tras una mediana de duración de seguimiento de 22,9 meses, se obtuvo una tasa de respuesta objetiva del 56,4%, SLP de 15,6 meses y SG de 34,1 meses con las dosis autorizada (90 mg una vez al día durante 7 días y después 180 mg una vez al día). Los pacientes con metástasis cerebrales medibles al inicio que fueron tratados con brigatinib presentaron una elevada respuesta (TRO 66,7%, DR 16,6 meses y SLP 18,4 meses), aunque estos datos también proceden de un número reducido de pacientes y deben interpretarse con cautela (27).

El incremento en SLP con inhibidores de segunda generación comparado con crizotinib es 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 SNC independientemente de la presencia previa o no de metástasis cerebrales o de si los pacientes habían recibido tratamiento previo con radioterapia (34, 35). En comparación con los inhibidores de segunda generación, lorlatinib fue diseñado específicamente para actuar en el SNC y superar las mutaciones de resistencia secundaria conocidas en el dominio ALK tirosina quinasa. Lorlatinib es el único TKI-ALK que ha mostrado eficacia en pacientes con CPNM ALK-positivo que albergan la mutación G1202R, que es la mutación ALK más común entre los pacientes que han progresado después del tratamiento con TKI-ALK de segunda generación (36).

Desde el punto de vista de la seguridad, el perfil de seguridad de lorlatinib, en general, se considera bien definido y en línea con el observado con otros TKI-ALK. El 94,9% de los pacientes presentaron algún EA relacionado con el tratamiento, de los que el 41,0% fueron EA grado 3-4 y el 6,8% EAG. Los EA de especial interés con lorlatinib, que son clínicamente significativos y con impacto en la calidad de vida, incluyen hiperlipidemia, edema, neuropatía periférica, efectos en el SNC, aumento de peso, trastornos de la visión. Dado que se desconoce el perfil de seguridad a largo plazo de lorlatinib, el titular de la autorización como parte de la autorización condicional, deberá presentar los resultados del ensayo clínico de fase III CROWN de lorlatinib vs. crizotinib en primera línea de tratamiento, si bien, no estarán disponibles hasta finales de 2021.

A diferencia de otros agentes del mismo grupo, en los ensayos clínicos con alectinib no se registraron casos de prolongación del intervalo QT aunque un 40% de pacientes presentaron reacciones adversas de grado 3-5. Con ceritinib, un 73% de pacientes presentaron reacciones adversas de grado 3-4 y en cuanto a brigatinib, se asocia frecuentemente con efectos gastrointestinales, tos, aumento de CPK, dolor de cabeza, fatiga, disnea e hipertensión, este último no asociado con otros inhibidores de la ALK. La incidencia elevada (6%) de eventos pulmonares de inicio temprano (enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis) durante la primera

semana de tratamiento con brigatinib, será objeto de seguimiento adicional en un estudio de seguridad posterior a la autorización (27).

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 como ramucirumab o nintedanib, o los nuevos agentes inmunomoduladores entre los que se incluyen nivolumab y pembrolizumab, y atezolizumab (33, 37), si bien, sería necesario realizar estudios en pacientes ALK positivos para caracterizar la evidencia.

La posibilidad de realizar un tratamiento secuencial impacta en la SG (38, 39). En el estudio PROFILE 1014 aquellos pacientes que iniciaron tratamiento con crizotinib y a la progresión recibieron otro 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 (36); de ahí que cualquier anti-ALK de segunda (ceritinib, alectinib, brigatinib) ó tercera generación (lorlatinib) es efectivo después de crizotinib.

Los pacientes con tumores refractarios a alectinib/brigatinib (40) y ceritinib (41) obtienen una eficacia muy limitada, con unas TRO del 20% y medianas de SLP en torno a los 4 meses, mientras que con lorlatinib en segunda línea tras otro TKI-ALK (ceritinib o alectinib), se han obtenido TRO del 42,9%, mediana de SLP de 5,5 meses y TRO-IC del 66,7% (21), lo que sugiere que los inhibidores de tercera generación serían opciones a considerar después del tratamiento con un TKI de segunda generación (alectinib, ceritinib o brigatinib). Las limitaciones de los resultados que respaldan el tratamiento en segunda línea residen principalmente, en el tamaño de muestra limitado de la cohorte EXP-3B (N = 28) y en los resultados aún provisionales en las variables principales de eficacia. Estas limitaciones serán abordadas en un estudio postautorización (PAES) prospectivo de un solo brazo, que investigue pacientes en ese mismo entorno, si bien los datos no estarán disponibles hasta junio de 2024.

Aún queda por establecer si la secuencialidad después de iniciar tratamiento con un inhibidor de segunda generación es posible y si esta estrategia claramente tiene un impacto en SG. 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, en ausencia de comparaciones directas que permitan determinar la magnitud del efecto y con las limitaciones de las comparaciones indirectas no ajustadas, lorlatinib se considera una alternativa terapéutica a las opciones de tratamiento actuales, 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 un primer tratamiento con un TKI-ALK de segunda generación. Se desconoce el beneficio de continuar el tratamiento con lorlatinib más allá de la progresión radiológica.

Para seleccionar a los pacientes con más probabilidades de beneficiarse del tratamiento, sería importante conocer los biomarcadores genéticos, y las mutaciones secundarias en el dominio de la quinasa ALK, pues podrían predecir la respuesta a los TKI-ALK o informar las opciones de tratamiento posteriores.

Lorlatinib en tercera línea y posteriores

Lorlatinib en monoterapia también está autorizado para el tratamiento de pacientes adultos con CPNM avanzado ALK positivo cuya enfermedad ha progresado tras haber sido previamente tratados con crizotinib y al menos otro TKI-ALK, en base a los resultados del ensayo clínico B7461001 de fase II, de la cohorte EXP-4 (N=65) en

pacientes que hubiesen recaído después de 2 tratamientos con inhibidores de ALK previos con o sin regímenes de quimioterapia previos y de la cohorte EXP-5 (N=46), pacientes que hubiesen recaído después de 3 tratamientos previos con inhibidores de ALK con o sin regímenes de quimioterapia previos (21). Para esta población de pacientes se necesitan nuevas opciones terapéuticas que prolonguen la SLP, mejoren el control de la enfermedad a nivel del SNC y tengan un perfil de seguridad favorable.

En la cohorte combinada EXP-4:EXP-5, lorlatinib obtuvo una TRO por un CRI (variable primaria) del 39,6% (IC 95%: 30,5-49,4), una SLP de 6,9 meses y una DR de 9,9 meses y la SLP a los 12 meses fue del 33,3% (21). Estos resultados se encuentran dentro del rango esperado de TRO para otros inhibidores de ALK, la TRO generalmente disminuye al aumentar el número de líneas de tratamiento previo recibidas. En esta cohorte combinada (N=111), la mediana de SG fue de 19,2 meses (IC 95%: 15,4-NR), con una probabilidad de supervivencia a los 12 meses del 67,3% y del 54,2% a los 18 meses. Los resultados en SLP y DR pueden considerarse significativos en el contexto de una tercera línea y posteriores.

Un aspecto que se debe considerar es la actividad a nivel cerebral de los inhibidores ALK. El SNC constituye uno de los principales lugares de progresión de la enfermedad en los pacientes en tratamiento con crizotinib (17). 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 (17, 18), lo que sugiere una penetración inadecuada de crizotinib en el cerebro como la principal causa de resistencia en estos pacientes, lo que se traduce en una menor supervivencia y peor calidad de vida (42). La supervivencia media de los pacientes con metástasis cerebrales no tratadas está entre 1 a 3 meses (27). Dado que el CPNM ALK positivo se disemina al cerebro en un alto porcentaje de pacientes, es importante disponer de opciones terapéuticas que sean claramente eficaces tanto a nivel cerebral como a nivel sistémico.

Por lo que se refiere a la actividad de lorlatinib en el SNC, la TRO-IC por el CRI (52,1% para las cohortes EXP-4:EXP-5) también mostró una eficacia clínicamente relevante para la práctica clínica, incluso en las últimas líneas de tratamiento con TKI-ALK, ya que hubo pocos pacientes que progresaron en el SNC y la estabilización de la enfermedad del SNC también se considera relevante en esta población de pacientes. Si bien, se debe tener en cuenta que hubo altas tasas de discordancia entre la evaluación del CRI y del investigador. La mediana de la DR-IC para las cohortes EXP-4:EXP-5 fue de 12,4 meses y el tiempo hasta la respuesta (TTR-IC) de 1,4 meses. Los resultados que fueron significativos para la segunda línea lo fueron también para la tercera y sucesivas líneas de tratamiento.

Como ya se ha mencionado, existen incertidumbres en cuanto al perfil de seguridad de lorlatinib a largo plazo. La toxicidad y la tolerabilidad del tratamiento con lorlatinib deben considerarse en el contexto de una población pretratada con un estado de salud comprometido.

En la actualidad no se dispone de tratamientos alternativos más allá de la quimioterapia con base en platino, con la que no se consiguen beneficios sustanciales en pacientes que han sido tratados previamente con dos o más TKI ALK. Debido a que no hay datos clínicos publicados disponibles sobre la actividad antitumoral de la quimioterapia en este contexto particular, la mejor aproximación de la eficacia de la quimioterapia serían los pacientes tratados previamente con un doblete de platino y crizotinib, si bien actualmente, no hay un tratamiento que se pueda considerar estándar para los pacientes en la tercera o última línea, ya que el tratamiento con quimioterapia tiene una eficacia muy modesta (TRO ~ 10%), además de una mala penetración en el SNC.

Si bien el balance beneficio-riesgo de lorlatinib en este contexto es positivo, se necesitan más datos para confirmar la eficacia y seguridad a largo plazo de lorlatinib, por lo que ha obtenido una autorización condicional. Para confirmar la eficacia de lorlatinib, y en línea con los requerimientos para una autorización condicional, el titular de la autorización debe presentar los resultados del ensayo clínico CROWN (1006) de Fase III de lorlatinib versus crizotinib en pacientes con CPNM avanzado ALK positivo en primera línea.

Por tanto, lorlatinib en pacientes que han progresado o son intolerantes a crizotinib y otros TKI-ALK, en tercera línea y posteriores, puede considerarse como opción preferente a la quimioterapia, si bien se debe considerar que aún está por determinar la mejor secuencia de tratamiento.

CONCLUSIÓN

Lorlatinib en segunda línea

Lorlatinib en monoterapia ha mostrado actividad antitumoral en pacientes con CPNM avanzado ALK positivo cuya enfermedad ha progresado tras haber recibido alectinib o ceritinib como primer tratamiento TKI-ALK, con TRO del 42,9% y DR de 5,6 meses, y los pacientes con metástasis cerebrales medibles presentaron una TRO-IC del 66,7%. Si bien, se debe tener en cuenta que estos resultados provisionales, proceden de un ensayo clínico de Fase I/II, no aleatorizado, abierto, de un solo brazo sin comparador, y con un número reducido de pacientes.

Desde el punto de vista de la seguridad, los datos disponibles hasta el momento muestran un perfil de seguridad en línea con el de otros inhibidores de ALK, si bien la dislipemia y los efectos sobre el SNC fueron más frecuentes con lorlatinib en una comparación indirecta no ajustada y con impacto en la calidad de vida. Se desconoce el perfil de seguridad a largo plazo, por lo que como parte de la autorización condicional, deberán ser actualizados con los estudios requeridos por el CHMP de la EMA.

Actualmente lorlatinib es la única alternativa terapéutica autorizada de las diferentes opciones de tratamiento en pacientes con CPNM avanzado ALK positivo, que han presentado progresión o son intolerantes a un primer tratamiento con un TKI-ALK diferente a crizotinib. Se desconoce el beneficio de continuar el tratamiento con lorlatinib más allá de la progresión radiológica y el impacto de lorlatinib en la terapia de siguiente línea, por lo que será necesario disponer de más datos para poder establecer conclusiones al respecto.

Lorlatinib en tercera línea y posteriores

Lorlatinib en monoterapia también ha mostrado actividad antitumoral en tercera línea y posteriores, tras tratamiento previo con crizotinib y al menos otro TKI-ALK en pacientes con CPNM avanzado ALK positivo, con TRO del 38,7% y DR 9,9 meses. Los pacientes con metástasis cerebrales medibles presentaron una TRO-IC del 52,1%.

Los resultados de eficacia preliminares que han dado la autorización condicional a lorlatinib, pueden considerarse relevantes en pacientes muy pretratados y con mal pronóstico, para los que actualmente las opciones terapéuticas disponibles no han mostrado beneficios. Por tanto, lorlatinib en pacientes que han progresado o son intolerantes a crizotinib y otros TKI-ALK, se considera una opción adecuada en tercera línea y posteriores con un perfil de seguridad distinto teniendo en cuenta que los resultados proceden de un estudio de fase I/II, no aleatorizado, abierto, de un solo brazo sin comparador, y con un número reducido de pacientes.

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. Este posicionamiento

deberá revisarse cuando se disponga de los resultados de los estudios solicitados por la EMA, de los estudios con las alternativas terapéuticas que actualmente están en fase de evaluación por las agencias reguladoras europeas y de datos que confirmen la mejor secuencia del tratamiento.

Debido a los datos limitados en pacientes ≥ 65 años no se puede hacer una recomendación posológica en este grupo de pacientes. No se recomienda en pacientes con insuficiencia renal grave ni en insuficiencia hepática moderada o grave.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia ha financiado Lorviqua® en el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado positivo para la quinasa del linfoma anaplásico (ALK) cuya enfermedad ha progresado tras recibir: alectinib o ceritinib como primer tratamiento con un inhibidor de la tirosina quinasa (TKI) ALK; o crizotinib y al menos otro TKI ALK.

REFERENCIAS

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013; 63: 11–30.
2. Reck M, Popat S, Reinmuth N, De Ruyscher D, Kerr KM, Peters S; ESMO Guidelines Working Group. *Ann Oncol*. 2014 Sep;25 Suppl 3:iii27-39. doi: 10.1093/annonc/mdu199. Epub 2014 Aug 11.
3. Globocan 2018. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. <http://globocan.iarc.fr>. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.3322/caac.21492>.
4. Las cifras del cáncer en España 2019. Sociedad Española de Oncología Médica. Disponible en: <https://seom.org/dmccancer/wp-content/uploads/Informe-SEOM-cifras-cancer-2019.pdf>
5. Peters S, Adjei AA, Gridelli C, Reck M, Kerr K et al. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2012;23 (Suppl 7): vii56–64.
6. Organización Mundial de la Salud. Datos y cifras sobre el cáncer. Disponible en: <http://www.who.int/cancer/about/facts/es/> (Acceso octubre 2018).
7. Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, Shaw AT, Solomon B et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2010;28;363(18):1693-703.
8. Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M, et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. *J Clin Oncol* 2009;27:4247-53
9. Gómez JJ, de Castro J, Concha A, Felip E, Isla D et al. Recomendaciones para la determinación de biomarcadores en el carcinoma de pulmón no microcítico avanzado. Consenso nacional de la Sociedad Española de Anatomía Patológica y de la Sociedad Española de Oncología Médica. *Rev Esp Patol*. 2012;45(1):14-28.
10. 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.
11. Gainor JF, Varghese AM, Ou SH, Kabraji S, Awad MM, 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.

12. Soda M, Choi YL, Enomoto M, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature* 2007; 448: 561-6.
13. Takeuchi K, Choi YL, Togashi Y, al. KIF5B-ALK, a novel fusion oncokinasé identified by an immunohistochemistry-based diagnostic system for ALK-positive lung cancer. *Clin Cancer Res.* 2009; 15: 3143-9.
14. American Cancer Society. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-pulmon-no-microcitico/acerca/que-es-cancer-de-pulmon-no-microcitico.html> (último acceso octubre 2018).
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. Ficha técnica de Lorviqua (lorlatinib). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lorviqua-epar-product-information_es.pdf.
21. Informe público de evaluación (EPAR, European Public Assessment Report) de Lorviqua® (lorlatinib). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/lorviqua-epar-public-assessment-report_en.pdf.
22. 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
23. Ficha técnica de Xalkori® (Crizotinib). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/002489/WC500134759.pdf.
24. 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.
25. 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.
26. Solomon BJ, Kim DW, Wu YL et al. Final overall survival analysis from a study comparing first-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-mutation-positive non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2018;36:2251-8. DOI:10.1200/JCO.2017.77.4794
27. Informe público de evaluación (EPAR, European Public Assessment Report) de Alunbrig® (brigatinib). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/alunbrig-epar-public-assessment-report_en.pdf
28. Informe público de evaluación (EPAR, 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.
29. Awad MM, Shaw AT. ALK inhibitors in non-small cell lung cancer: crizotinib and beyond. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2014;12(7):429-39.
30. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Alecensa® (Alectinib) en 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>.
31. Informe público de evaluación (EPAR, European Public Assessment Report) de Zykadia® (ceritinib). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/003819/WC500233995.pdf.
32. Informe público de evaluación (EPAR, European Public Assessment Report) de Zykadia® (ceritinib). Variación 10. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/003819/WC500233994.pdf.
33. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Alecensa® (Alectinib) en cáncer de pulmón no microcítico (IPT, 21/2018. V1. Fecha de publicación: 21 de junio de 2018). Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-alectinib-Alecensa-cancer-pulmon.pdf>.
34. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, et al. Brigatinib versus Crizotinib in ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018;379:2027-39. DOI:10.1056/NEJMoa1810171
35. Gadgeel S, Peters S, Mok T, et al. Alectinib versus crizotinib in treatment-naive 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
36. 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.
37. Ficha técnica de Tecentriq® (atezolizumab). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1171220001/FT_1171220001.pdf.
38. 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
39. Duruisseaux M, Besse B, Cadranet 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
40. 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
41. 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
42. Ettinger DS. NCCN Guidelines Insights: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 4.2016. Disponible en: <http://www.jnccn.org/content/14/3/255.short>.



GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

**Programa de Armonización Farmacoterapéutica del Servicio
Catalán de la Salud**

Los miembros del Consejo asesor y de la Comisión farmacoterapéutica en el ámbito hospitalario pueden consultarse en la página web www.gencat.cat/catsalut

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

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