

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO PT 82-2022/V1/27102022

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

Fecha de publicación: 27 de octubre de 2022

INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón (CP) es la primera causa de muerte por cáncer a nivel mundial, con el 18% del total de muertes por cáncer en 2020 (1). En España, los tumores malignos de la tráquea, de los bronquios y del pulmón, fueron la primera causa de muerte por cáncer (21.918) en 2020, siendo también la principal causa de mortalidad en varones (16.615) y la segunda en mujeres (5.303) (2).

En España, el CP será el tercer tipo de cáncer más frecuente en 2022 en ambos sexos, detrás del cáncer colorrectal y de mama, y se estiman 30.948 nuevos casos de CP (22.316 en hombres y 8.632 mujeres) (2).

La edad media al diagnóstico del CP oscila entre los 55 y los 75 años, siendo más frecuente en hombres que en mujeres (3). El tabaco sigue siendo la principal causa de CP en la mayoría de los pacientes (71%) (4). No obstante, se estima que alrededor del 25% de los casos de CP se diagnostican 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 asbestos o radón, factores hormonales, genéticos y la dieta (5, 6).

Los tumores pulmonares se clasifican en función de su histología en dos grandes grupos, carcinomas de pulmón microcíticos o de células pequeñas (15-20%) y carcinomas de pulmón no microcíticos (CPNM) o de células no pequeñas (80-85%) (7). 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%) (8).

El CP subtipo adenocarcinoma se caracteriza por presentar alteraciones oncogénicas (EGFR, ALK, BRAF, HER2, ROS1, RET), especialmente en población no fumadora. Estas alteraciones oncogénicas se pueden revertir mediante tratamientos personalizados. Aproximadamente el 3-5% de los casos de CPNM poseen una translocación en el gen que codifica la quinasa asociada al linfoma anaplásico (ALK) (9). La translocación de ALK determina la expresión de la proteína de fusión resultante y la consecuente señalización aberrante de ALK en el CPNM. El reordenamiento ALK es generalmente excluyente de otro tipo de alteraciones oncogénicas como mutaciones en el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) (9). Los pacientes con reordenamiento ALK suelen ser jóvenes (mediana de edad de 50 años), no fumadores y con histología de adenocarcinoma (10). Se estima que las metástasis del sistema nervioso central (SNC) en el momento del

diagnóstico de la enfermedad ocurren en el 20-40% de los pacientes con CPNM ALK-positivo.

Los objetivos del abordaje del CPNM avanzado ALK-positivo son el incremento de la SG, el manejo de síntomas, retrasar la progresión cerebral y así mejorar la calidad de vida de los pacientes (4).

La elección del tratamiento debe tener en cuenta factores como la histología del tumor, las características moleculares, presencia de alteraciones moleculares para terapias dirigidas, edad, estado funcional, comorbilidades y las preferencias del paciente (4). Los fármacos autorizados por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) para el tratamiento del CPNM con actividad sobre ALK son crizotinib (inhibidor de primera generación), ceritinib, alectinib, brigatinib (inhibidores de segunda generación) y lorlatinib (inhibidor ALK de tercera generación). En España como tratamientos de primera línea se prescriben alectinib y brigatinib, ya que ambos han mostrado mejor eficacia en términos de respuestas y supervivencia libre de progresión que el inhibidor de primera generación crizotinib.

En la tabla 1 del anexo se muestran las alternativas similares.

LORLATINIB (LORVIQUA®)

Lorlatinib en monoterapia ha sido autorizado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado positivo para la quinasa del linfoma anaplásico (ALK) no tratado previamente con un inhibidor de ALK. También está autorizado en pacientes cuya enfermedad ha progresado tras recibir al menos un inhibidor de la tirosina quinasa ALK (ITK-ALK).

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

La dosis recomendada de lorlatinib es 100 mg por vía oral una vez al día.

El tratamiento con lorlatinib se debe continuar hasta la progresión de la enfermedad o hasta que se presente una toxicidad inaceptable.

Es posible que se requiera la interrupción o la reducción de la dosis según la seguridad y tolerabilidad individual. Lorlatinib se debe suspender de forma permanente si el paciente no puede tolerar la dosis de 50 mg una vez al día.

La detección del CPNM positivo para ALK es necesaria para la selección de pacientes candidatos a recibir lorlatinib ya

que estos son los únicos pacientes en los que se ha mostrado un beneficio (11).

Farmacología

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 la proteína 4 asociada al microtúbulo de equinodermo (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 estas mutaciones, la ALK G1202R e I1171T, confieren resistencia a alectinib, brigatinib, ceritinib y crizotinib. Lorlatinib también fue capaz de atravesar la barrera hematoencefálica (11).

Eficacia (11-14)

La eficacia de lorlatinib para el tratamiento de pacientes adultos con CPNM avanzado (estadio IIIB/IV según el sistema de estadificación *American Joint Committee on Cancer* [AJCC] versión 7.0) positivo para la ALK que no han recibido tratamiento sistémico previo, se basa en los resultados del ensayo clínico B7461006 (estudio CROWN) de fase 3, multicéntrico, aleatorizado (1:1), abierto y controlado con tratamiento activo (crizotinib). Los pacientes del grupo de lorlatinib recibieron 100 mg (4 comprimidos de 25 mg) por vía oral una vez al día y el grupo de crizotinib 250 mg por vía oral dos veces al día. La duración de cada ciclo fue de 28 días. El tratamiento en ambos grupos continuó hasta la progresión de la enfermedad, evaluada por revisión central independiente y ciega (BICR, por sus siglas en inglés), toxicidad inaceptable, muerte o retirada del ensayo por otros motivos, lo que ocurriera primero. No se permitió el cruce de pacientes entre los grupos.

Para la participación en el ensayo se requería que los pacientes con CPNM positivo para ALK determinado por la técnica VENTANA ALK (D5F3) CDx, tuvieran enfermedad medible según Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos versión 1.1 (RECIST 1.1) y un estado funcional ECOG ≤ 2 . Se incluyeron pacientes con metástasis en el SNC asintomáticas tratadas o no, incluidas las metástasis leptomenígeas y neurológicamente estables, con adecuada función renal, hepática o pancreática. Se excluyeron del estudio pacientes que hubieran recibido radioterapia cerebral en las 4 semanas previas, o radioterapia en otra localización en las 2 semanas previas o que no se hubieran recuperado de la toxicidad relacionada con la misma o si presentaban compresión medular y pacientes que se hubieran sometido a cirugía mayor en las 4 semanas previas. También se excluyeron pacientes con enfermedad cardiovascular clínicamente relevante, pacientes con antecedentes de fibrosis pulmonar, enfermedad pulmonar

intersticial o neumonitis. Los pacientes no debían haber recibido tratamiento sistémico previo con ITK-ALK, inhibidores de la angiogénesis, inmunoterapia o quimioterapia.

La aleatorización se estratificó por origen étnico (asiático frente a no asiático) y por la presencia o ausencia de metástasis en el SNC al inicio del estudio.

El análisis de eficacia se llevó a cabo en la población aleatorizada (FAS, por sus siglas en inglés, *full analysis set*).

La variable principal de eficacia fue la supervivencia libre de progresión (SLP) según lo determinado por BICR de acuerdo a los criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos RECIST 1.1. Otras variables de eficacia fueron la supervivencia global (SG), la SLP por evaluación del investigador (SLP-INV), la SLP tras el segundo tratamiento (SLP2), la tasa de respuesta global (TRG), la duración de la respuesta (DR) y el tiempo hasta la progresión intracraneal (TTP-IC). En pacientes con metástasis en el SNC al inicio del estudio, se evaluó la tasa de respuesta global intracraneal (TRG-IC) y la duración de la respuesta intracraneal (DR-IC) por la BICR. También se realizó análisis de biomarcadores y la evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud (CDVRS) por los resultados informados por los pacientes (PRO, por sus siglas en inglés) en síntomas relacionados con la enfermedad o el tratamiento y estado general de salud. Para la evaluación de la CDVRS se utilizaron los cuestionarios EORTC-QLQ-C30 (módulo correspondiente para el cáncer de pulmón QLQ-LC13) y el cuestionario EQ-5D-5L.

Se incluyeron 296 pacientes, 149 al grupo de lorlatinib y 147 al grupo de crizotinib. Las características demográficas basales de la población total del estudio estuvieron bien equilibradas entre ambos grupos de tratamiento y fueron: mediana de edad de 59 años (rango de 26 a 90 años), un 34,8% ≥ 65 años, 59,1% mujeres, 48,6% de raza blanca, 43,9% asiáticos y 0,3% de raza negra. El 41,9% de los pacientes presentaban estado funcional ECOG de 0, 54,1% ECOG 1 y 4,1% ECOG de 2. La mayoría de los pacientes tenían adenocarcinoma (94,6%), el 92,6% CPNM metastásico y un 7,4% CPNM localmente avanzado. El 59,1% de los pacientes nunca había fumado y un 33,1% eran exfumadores. El 40,2% presentaba metástasis óseas, 34,8% metástasis hepáticas y el 28,7% metástasis cerebrales. Las metástasis del SNC determinadas por los neuro-radiólogos de la BICR estaban presentes en el 26,4% (n = 78) de los pacientes; de estos, el 10,1% (n = 30) tenían lesiones medibles en el SNC. El 92,9% de los pacientes no había recibido tratamiento antineoplásico sistémico previo, el 6,1% había recibido tratamiento adyuvante y el 0,7% tratamiento neoadyuvante, el 13,5% había recibido radioterapia y el 16,9% cirugía previa.

El primer análisis intermedio (fecha de corte de datos de 20 de marzo de 2020) fue realizado después de 127 eventos de SLP (72% de los 177 eventos planificados para el análisis final de SLP), 41 (28%) en el grupo de lorlatinib y 86 (59%) en el grupo de crizotinib. La mediana de la duración del seguimiento de SLP fue 18,3 meses (IC 95%: 16,4, 20,1) en el grupo de lorlatinib y 14,8 meses (IC 95%: 12,8, 18,4) en

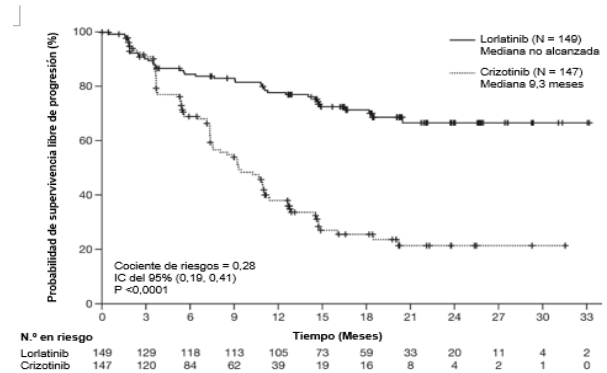
el grupo de crizotinib. La mediana de SLP evaluada por BICR con criterios RECIST 1.1, no se había alcanzado en el grupo de lorlatinib (IC 95%: no alcanzada) y fue de 9,3 meses (IC 95%: 7,6; 11,1) en el grupo de crizotinib, diferencia estadísticamente significativamente (HR=0,28; IC 95%: 0,19; 0,41), $p < 0,0001$) con una SLP al año del 78% y del 39%, respectivamente. La SLP evaluada por el investigador fue similar (HR=0,21; IC 95%: 0,14; 0,31, $p < 0,0001$).

La mediana de SG (variable secundaria) no se había alcanzado en ninguno de los grupos de tratamiento, con el 15% y 19% de eventos en los grupos de lorlatinib y crizotinib, respectivamente (HR=0,72; IC 95%: 0,41; 1,25). El segundo análisis intermedio de la SG se realizará cuando se informen 139 muertes (70% del total de eventos planificados para el análisis final de SG) y el análisis final con 198 muertes. Los resultados de SG y SLP2 no estaban maduros.

La tasa de respuesta global (TRG) por BICR según RECIST 1.1 fue del 76% (IC 95%: 68; 83) con lorlatinib y del 58% (IC 95%: 49; 66) con crizotinib. La TRG por evaluación del investigador fue del 80,5% (IC 95%: 73,3; 86,6) en el grupo de lorlatinib y del 61,9% (IC 95%: 53,5; 69,8) en el grupo de crizotinib ($p=0,0002$). La mediana de duración de la respuesta no se había alcanzado con lorlatinib y fue de 11 meses con crizotinib. La mediana de tiempo hasta la respuesta del tumor (TTR, por sus siglas en inglés) por BICR, en pacientes con respuesta confirmada fue de 1,8 meses (IC 95%: 1,7; 1,9) en ambos grupos de tratamiento.

En la tabla 2 del anexo se muestran los resultados de las principales variables de eficacia del primer análisis intermedio. En la figura 1 se muestra el gráfico de Kaplan-Meier de SLP por BICR (RECIST 1.1).

Figura 1. Gráfico de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión (SLP) mediante la revisión del BICR (RECIST 1.1) del estudio B7461006 (11)



Abreviaturas: BICR: revisión central independiente y ciega; IC = intervalo de confianza; N/n = número de pacientes.

Los datos actualizados del estudio B7461006 (CROWN) comparativo con crizotinib, tras una mediana de seguimiento para la SLP, evaluada por BICR, de 36,7 meses para lorlatinib y 29,3 meses para crizotinib, están pendientes de publicarse.

En relación al tratamiento posterior recibido por los pacientes, los ITK-ALK fue el tratamiento más frecuente (65,4% en el grupo de lorlatinib y 91,1% en el grupo de crizotinib) y la quimioterapia con o sin un agente angiogénico en el 30,8% vs. 3,5%, respectivamente, la inmunoterapia sólo la recibieron el 3,8% de los pacientes del grupo de lorlatinib y ningún paciente del grupo de crizotinib. El ITK-ALK más frecuente como tratamiento posterior fue alectinib (52,9% grupo de lorlatinib vs. 67,1% grupo de crizotinib), seguido de crizotinib (23,5% vs. 5,1%). Hay que considerar que hasta el momento, es un número muy pequeño de pacientes los que han hecho un tratamiento posterior a lorlatinib por lo que se necesita un análisis más amplio para poder sacar conclusiones a este respecto, más allá del hecho de que no existe una indicación aprobada a día de hoy de continuación de tratamiento tras un TKI-ALK de tercera generación como lorlatinib.

Evaluación de la respuesta intracraneal

Los datos de eficacia intracraneal del estudio pivotal B7461006 (CROWN), proceden de 78 pacientes con metástasis cerebrales identificadas por el BICR al inicio del estudio (38 en el grupo de lorlatinib y 40 del grupo de crizotinib). Los resultados de las principales variables de eficacia intracraneal del estudio se muestran en la tabla A. Las respuestas intracraneales fueron del 66% con lorlatinib vs 20% con crizotinib, incluyendo un 61% y 15%, respectivamente de respuestas intracraneales completas (12). Entre los 30 pacientes con enfermedad del SNC medible, el 83% vs 23% tuvieron respuesta intracraneal, incluyendo respuestas completas intracraneales en el 71% (12/17) y el 8% (1/13) respectivamente (12, 14).

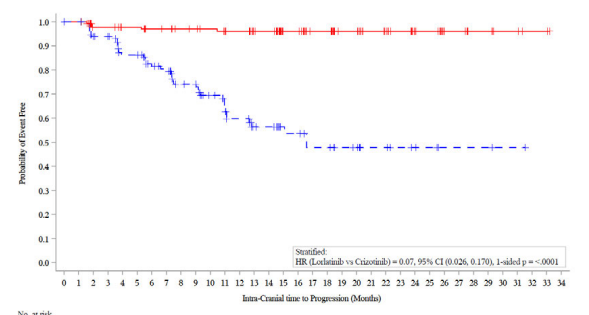
Tabla A. Resultados de eficacia intracranial por BICR (Tiempo de progresión intracranial) - Conjunto Completo de análisis (FAS) del estudio B7461006.

Variable TTP-IC	Pacientes con metástasis cerebrales basales	
	Lorlatinib (N=38)	Crizotinib (N=40)
Mediana TTP-IC (meses), (IC 95%)	NA (NA, NA)	7,3 (3,7, 9,3)
HR (IC 95%)	0,08 (0,026, 0,227)	
Valor de p	< 0,0001	
Variable TRG-IC(RC+RP)	Lorlatinib(N=38)	Crizotinib(N=40)
	TRG-IC, n(%) (IC 95%)	25 (65,8) (48,6, 80,4)
Odds ratio (IC 95%)	8,407 (2,586, 27,223)	
Valor p	< 0,0001	
Respuesta completa, n(%)	23 (60,5%)	6 (15%)
Respuesta parcial, n(%)	2 (5,3%)	2 (5%)
Enfermedad estable (EE)	1 (2,6)	5 (12,5)
Progresión de la enfermedad (PE)	2 (5,3)	7 (17,5)
No evaluable	0	3 (7,5)
Variable DR-IC por BICR (mRECIST 1.1)	Lorlatinib (N=25)	Crizotinib (N=8)
	Mediana DR-IC (meses), (IC 95%)	NA (NA, NA)

Abreviaturas: IC=intervalo de confianza; BICR=revisión central independiente y ciega; DR=duración de la respuesta; DR-IC=duración de la respuesta intracranial; TTP-IC=Tiempo hasta progresión intracranial; TRG=tasa de respuesta global; TRG-IC=tasa de respuesta global intracranial; NA= no alcanzada; RC=respuesta completa; RP=respuesta parcial

En la figura 2 se muestra las curvas de Kaplan-Meier del tiempo hasta la progresión intracranial basado en la evaluación BICR (RECIST v1.1)

Figura 2. Curvas de Kaplan-Meier del tiempo hasta la progresión intracranial basado en la evaluación BICR (RECIST 1.1) - Conjunto de análisis completo (FAS) (Estudio B7461006) (12)



No. at risk
Lorlatinib: 149 144 131 131 127 127 122 121 118 117 115 112 110 97 78 65 65 48 48 39 37 30 25 22 12 8 8 4 4 2 2 0
Crizotinib: 147 131 118 115 98 98 84 81 66 65 54 48 38 30 29 21 20 16 16 13 12 8 8 6 5 4 2 2 2 1 1 0 0 0

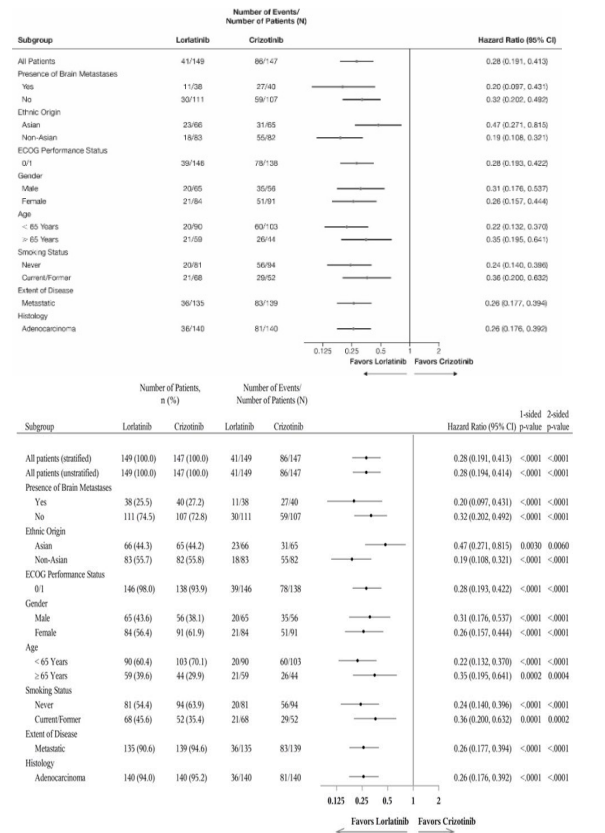
— Lorlatinib: (N=149, Events=5, Mediana=NE, 95% CI (NE, NE))
— Crizotinib: (N=147, Events=45, Mediana=16.6 Months, 95% CI (11.1, NE))

En los pacientes con metástasis cerebrales basales con respuesta completa (RC) o respuesta parcial (RP), las medianas TTR-IC fueron similares entre los grupos de tratamiento (1,9 meses (IC 95%: 1,8, 3,7) en el grupo de lorlatinib y 1,8 meses (IC 95%: 1,7, 2,7) en el de crizotinib). Recientemente se ha publicado un análisis *posthoc* tras un seguimiento de 3 años, que confirma la eficacia intracranial de lorlatinib en pacientes con y sin metástasis cerebrales (14)

Análisis de subgrupos

El beneficio del tratamiento con lorlatinib fue comparable entre los subgrupos de pacientes y las características de la enfermedad basal, incluidos los pacientes con metástasis en el SNC basal (n = 38, CR= 0,2, IC 95%: 0,10, 0,43) y los pacientes sin metástasis en el SNC basal (n = 111, CR= 0,32, IC 95%: 0,20, 0,49) y los pacientes de origen asiático frente a no asiáticos. Los resultados del análisis de subgrupos en SLP se muestran en la figura 3.

Figura 3. Forest-Plot de la supervivencia libre de progresión basado en la evaluación BICR (RECIST 1.1) por subgrupos en pacientes con y sin metástasis en el SNC basal - Conjunto completo de análisis (FAS) (Protocolo B7461006)- Estudio B7461006 (12)



Presence of Brain Metastases subgroup was based on mRECIST BICR baseline data.
Hazard ratios were not calculated due to insufficient numbers of events (<10 events on either treatment arm within the defined subset), as dictated by the Statistical Analysis Plan, for patients who had ECOG performance status of 2 (2 vs. 8), Extent of disease of Locally Advanced (5 vs. 3) or Histology of Non-Adenocarcinoma (5 vs. 5).
Stratified by presence of brain metastases (Yes/No) and ethnic origin (Asian/Non-Asian) at randomization from IRT stratification values.
Percentages were calculated based on the number of patients in the full analysis set in each treatment group. Plot presented on log scale (base=2).

Resultados informados por los pacientes (PRO)

Se seleccionaron los pacientes que contestaron al menos una pregunta de los cuestionarios EORTC-QLQ-C30, QLQ-LC13 y EQ-5D-5L ($\geq 96\%$ hasta el ciclo 18 en ambos grupos de tratamiento). No se observaron diferencias clínicamente significativas entre los grupos de tratamiento.

Otros estudios: Cohorte EXP-1 del estudio de fase 1/2 B7461001 (12)

Los resultados de la cohorte EXP-1 (n=30) del ensayo de fase 1/2 B7461001, no controlado, en pacientes con CPNM avanzado ALK positivo con o sin metástasis en el SNC, no tratados previamente, que recibieron 100 mg de lorlatinib una vez al día, mostraron una mediana de SLP de 16,6 meses (IC 95%: 11,8; 28,3), una TRG del 90% (IC 95%: 73,5, 97,9), mediana de DR de 17,2 meses (IC 95%: 12,5, 35,1), TRG intracraneal del 75% (IC 95%: 34,9, 96,8) y la mediana de la DR intracraneal no se había alcanzado en el momento del corte de datos (IC 95%: 8,3, NA).

Estos datos motivaron evaluar la eficacia de lorlatinib en un estudio fase III comparándolo con crizotinib, el estándar de tratamiento en ese momento.

Limitaciones, validez y utilidad práctica

La principal limitación del estudio pivotal es la inmadurez de la SG (<20% del total de eventos) y que los resultados finales de SG no estarán hasta 2025. Tampoco estaban maduros los resultados de SLP2 en el primer análisis de datos, no pudiendo confirmar en qué medida la administración de lorlatinib en primera línea influye en líneas posteriores y en la SG, y aunque el ensayo clínico de fase IV B7461027 donde se estudiará el uso de lorlatinib en segunda línea tras tratamiento en primera línea con inhibidores de ALK de segunda generación (alectinib y ceritinib), podrá aportar información acerca el papel del tratamiento secuencial en pacientes con cáncer de pulmón avanzado ALK-positivo. Los resultados de este estudio no estarán disponibles hasta junio de 2024.

En relación al diseño del estudio, se trata de un estudio abierto con riesgo de sesgo, no obstante, la evaluación por un comité radiológico independiente y ciego (BICR) puede reducir el riesgo de este tipo de diseño.

El comparador del estudio fue crizotinib, que en el momento de iniciarse el estudio era el estándar de tratamiento en primera línea del CPNM ALK positivo, si bien se sabe que tiene menor actividad en el SNC (15). Entre un 26-35% de los pacientes no responden con crizotinib (16) y la mayoría de los pacientes durante el primer año de tratamiento. Los principales mecanismos de resistencia en tumores ALK positivos tratados con inhibidores de ALK son las mutaciones de ALK en hasta un tercio de los casos (16). Algunas de estas mutaciones pueden revertirse con el tratamiento secuencial con otros inhibidores de ALK, y esto puede explicar por qué pacientes inicialmente tratados con crizotinib a pesar de tener una menor eficacia en el SNC

pueden alcanzar SG de 86-89 meses (17, 18), y que la presencia de metástasis cerebrales no es un factor pronóstico adverso (17) y que la posibilidad de realizar un tratamiento secuencial impacta en la SG (18). En el mismo tiempo que se desarrolló el estudio CROWN diferentes estudios fase III con inhibidores de segunda generación (alectinib –ALEX-; brigatinib -ALTA-1L-) demostraron mejores SLP y mayor eficacia intracraneal que crizotinib, pasando a ser el tratamiento estándar en primera línea, por lo que el comparador del estudio CROWN no sería el más adecuado en el contexto actual, pero sí en el momento que se realizó el estudio.

Evaluaciones por otros organismos

Hay una evaluación del *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) en curso, GID-TA10812, cuyos resultados están previstos para febrero de 2023 (19).

En marzo de 2021, la FDA autorizó lorlatinib para pacientes con CPNM metastásico cuyos tumores son positivos para ALK, detectados por una prueba aprobada por la FDA (ensayo Ventana ALK (D5F3) CDx (Ventana Medical Systems, Inc.) (20).

El CADTH canadiense emitió con fecha 4 de abril de 2022 la recomendación final de reembolso público para lorlatinib en monoterapia en el tratamiento de los pacientes adultos con CPNM ALK positivo localmente avanzado o metastásico que no han recibido tratamiento sistémico previo. El coste de lorlatinib no debe ser superior al coste del tratamiento con alectinib o brigatinib (21),

El SMC escocés, publicó el 4 de febrero de 2022 la aceptación de lorlatinib en su sistema de salud (NHSScotland) en la indicación autorizada. Lorlatinib ofrece una opción adicional de tratamiento dentro del grupo terapéutico de los inhibidores de la tirosina quinasa (22).

Seguridad (11-14)

Los datos de seguridad de lorlatinib en pacientes adultos con CPNM ALK-positivo que no han recibido tratamiento previo, proceden de 291 pacientes del primer análisis intermedio del estudio B7461006 de fase 3, en el que 149 pacientes recibieron lorlatinib 100 mg una vez al día y 142 crizotinib 250 mg dos veces al día. También se dispone de datos de seguridad actualizados del estudio B7461001 de fase 1/2, de 295 pacientes con CPNM avanzado ALK positivo o ROS1 positivo que no habían recibido tratamiento previo o que habían recibido uno o más ITK-ALK o ITK-ROS1 con o sin quimioterapia (fecha de corte de datos de 14 de mayo de 2019).

Se exponen los datos de seguridad de lorlatinib del estudio pivotal B7461006 (n=149). Los datos de la población agrupada de seguridad (n=476) que incluye pacientes con CPNM ALK positivo que recibieron lorlatinib 100 mg/día en primera línea en los estudios B7461006 y B7461001 están en línea con lo observado en el ensayo pivotal. La mediana de duración del tratamiento en el estudio B7461006 fue de

16,7 meses con lorlatinib y de 9,6 meses con crizotinib y de 16,3 meses en la población agrupada de seguridad. Las muertes fueron principalmente por progresión de la enfermedad en el estudio B7461006 (11,4%) y en la población agrupada de seguridad (30%). Se comunicaron 2 muertes (1,3%) relacionadas con lorlatinib en el estudio B7461006 por insuficiencia cardíaca e insuficiencia respiratoria.

En el estudio B7461006, el 75,8% (113 de 149) de los pacientes del grupo de lorlatinib y el 34,5% (49 de 142) del grupo de crizotinib recibieron tratamiento ≥ 12 meses y el 69,1% vs. 21,8%, respectivamente, seguían en tratamiento en el momento del corte de los datos. Un 96,6% de los pacientes del grupo de lorlatinib y el 93,7% del grupo de crizotinib tuvieron efectos adversos relacionados con el tratamiento (EART). Se observaron EART de grado 3-4 en más pacientes tratados con lorlatinib que con crizotinib (55,7% vs. 36,6%, respectivamente). Los EA graves (EAG) se observaron en un número similar de pacientes en ambos grupos de tratamiento (34,2% vs. 27,5%) y los EAG relacionados con el tratamiento se informaron en el 8,1% y 4,9% con lorlatinib y crizotinib, respectivamente. Siete pacientes (4,7%) en el grupo de lorlatinib y otros 7 (4,9%) en el grupo de crizotinib fallecieron por EA, sin embargo, sólo en dos pacientes (1,3%) del grupo de lorlatinib se relacionaron con el tratamiento. Un 1,3% vs. 0% de los pacientes del grupo de lorlatinib y crizotinib, respectivamente, abandonaron el estudio por EART, el 4,7% vs. 4,9%, respectivamente, suspendieron el tratamiento por EART, y en un 40,3% vs. 38%, respectivamente, se redujo la dosis o se suspendió temporalmente el fármaco del estudio por EART.

Los EA observados con mayor frecuencia con lorlatinib en comparación con crizotinib (diferencia $\geq 10\%$) en el estudio B7461006 fueron: hipercolesterolemia (70,5% vs. 3,5%); hipertrigliceridemia (63,8% vs. 5,6%); edema (55,0% vs. 39,4%); aumento de peso (38,3% vs. 12,7%); neuropatía periférica (33,6% vs. 14,8%); efectos cognitivos (21,5% vs. 5,6%); anemia (19,5% vs. 7,7%); hipertensión (18,1% vs. 2,1%); trastornos del ánimo (16,1% vs. 4,9%) e hiperlipidemia (10,7% vs. 0%). Los EA de grado 3 observados con mayor frecuencia con lorlatinib en comparación con crizotinib (diferencia $\geq 10\%$) fueron: hipercolesterolemia (15,4% vs. 0%); hipertrigliceridemia (12,8% vs. 0%); aumento de peso (16,8% vs. 2,1%) e hipertensión (10,1% vs. 0%). Los EA de grado 4 observados con mayor frecuencia con lorlatinib que con crizotinib fue la hipertrigliceridemia (7,4% vs. 0%). No hubo casos de la ley de Hy. Los EA graves en el estudio B7461006 fueron principalmente para lorlatinib vs. crizotinib: neumonía (4,7% vs. 3,5%), disnea (2,7% vs. 0%), pirexia (2% vs. 2,1%), efectos cognitivos (2% vs. 0%), neumonitis (1,3% vs. 1,4%), insuficiencia respiratoria (2,7% vs. 0%), derrame pericárdico (1,3% vs. 0,7%), derrame pleural (1,3% vs. 1,4%), embolismo pulmonar (0,7% vs. 1,4%) e infección del tracto urinario (0,7% vs. 0%).

Los EA que ocurrieron con más frecuencia en el grupo de crizotinib (diferencia $\geq 10\%$) para lorlatinib y crizotinib, respectivamente fueron: diarrea (21,5% vs. 52,1%), fatiga

(19,5% vs. 32,4%), trastornos de la visión (18,1% vs. 39,4%), aumento de ALT (14,1% vs. 27,5%), náuseas (14,8% vs. 52,1%), vómitos (12,8% vs. 38,7%), estreñimiento (17,4% vs. 29,6%); aumento de AST (17,4% vs. 33,8%), disminución del apetito, disgeusia y bradicardia. La toxicidad gastrointestinal observada con los ITK-ALK y frecuente con crizotinib, fue menor con lorlatinib, así como la toxicidad hematológica, sin embargo hubo mayor toxicidad clínicamente significativa con lorlatinib por dislipemia, edema, neuropatía, efectos cognitivos e hipertensión.

Los efectos adversos de especial interés (EAEI) con lorlatinib vs. crizotinib en el estudio B7461006 fueron: hipercolesterolemia (70,5% vs. 3,5%), hipertrigliceridemia (63,8% vs. 5,6%), edema (55% vs. 39,4%), aumento de peso (38,3% vs. 12,7%), efectos relacionados con el SNC, principalmente efectos cognitivos (21,5% vs. 5,6%) y efectos sobre el estado de ánimo (16,1% vs. 4,9%) que fueron generalmente leves, transitorios y que revirtieron al retrasar y/o reducir la dosis. Otros EAEI no específicos de lorlatinib fueron la neuropatía periférica (33,6% vs. 14,8%), elevación en las pruebas de función hepática (20,8% vs. 37,3%), trastornos visuales (18,1% vs. 39,4%) 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, pancreatitis (15,4% vs. 18,3%), prolongación del intervalo QT (3,4% vs. 5,6%) y neumonitis (1,3% vs. 2,8%). Los EAEI relacionados con el SNC estuvieron relacionados con el sueño (11,4% vs. 9,9%).

No se encontraron diferencias importantes entre los pacientes < 65 y ≥ 65 años, tampoco se observaron diferencias significativas respecto a los EA por género. Se observaron mayor EA de grado 4 en el subgrupo de pacientes asiáticos en comparación con no asiáticos con lorlatinib (19,7% vs. 9,6%) y crizotinib (12,5% vs. 5,1%), siendo la hipertrigliceridemia la más frecuentemente notificada en pacientes asiáticos que recibieron lorlatinib.

La suspensión del tratamiento por EA en el estudio B7461006 fue del 6,7% en el grupo de lorlatinib y del 9,2% en el de crizotinib y fueron EART en el 4,7% vs. 4,9%, respectivamente. La suspensión temporal del tratamiento por EA se notificó en el 49% con lorlatinib y 47,2% con crizotinib, con una diferencia $\geq 2\%$ entre los grupos de tratamiento en los siguientes: hipertrigliceridemia (7,4% vs. 0%), edema (5,4% vs. 1,4%), efectos cognitivos (4% vs. 0%), neumonía (4,7% vs. 3,5%), hipercolesterolemia (3,4% vs. 0%), hipertensión (2,7% vs. 0,7%). Las reducciones de dosis por EA ocurrieron en el 20,8% del grupo de lorlatinib y 15,5% del grupo de crizotinib, con diferencia $\geq 2\%$ entre los grupos de tratamiento en los siguientes: neuropatía periférica (3,4% vs. 0%), efectos cognitivos (2% vs. 0%), efectos sobre el estado de ánimo (2% vs. 0%) e hipertrigliceridemia (4% vs. 0%).

En un análisis *posthoc*, el 35% de los pacientes reportó un EA a nivel del SNC con lorlatinib. Aunque la mayoría fueron de grado 1, un 10% fueron grado 3 incluyendo cuadros psicóticos. Los EA en el SNC fueron más frecuentes en

pacientes con metástasis en el SNC, y entre los pacientes previamente tratados con RT cerebral (14).

Se comunicaron dos nuevas señales de seguridad para lorlatinib en el estudio B7461006, la hipertensión (efecto de clase conocido de otros inhibidores de ALK), 18,1% con lorlatinib vs. 2,1% con crizotinib (EART 2% vs. 0,7%, respectivamente), y la hiperglucemia 10,1% con lorlatinib vs. 3,5% con crizotinib (EART 5,4% vs. 1,4%, respectivamente).

En la población agrupada de seguridad (n=476), un 95,8% de los pacientes que recibieron lorlatinib presentaron EART, 50,2% EART de grado 3-4, 8% EART graves, principalmente efectos cognitivos y neumonitis. Un 2,1% de los pacientes abandonaron el estudio por EART, el 3,8%, suspendieron temporalmente el tratamiento por EART y en un 33,2% se redujo la dosis o suspendió temporalmente lorlatinib por EART. Los efectos cognitivos de grado 3 y la neuropatía periférica fueron los EA más frecuentes que llevaron a la interrupción del tratamiento, con 3 y 2 pacientes en cada grupo. Las muertes fueron principalmente por progresión de la enfermedad (30%). Los dos (0,4%) pacientes que fallecieron por EART fueron del estudio pivotal de fase 3. Las reacciones adversas más frecuentes fueron hipercolesterolemia (81,1%), hipertrigliceridemia (67,2%), edema (55,7%), neuropatía periférica (43,7%), aumento de peso (30,9%), efectos cognitivos (27,7%), fatiga (27,3%), artralgia (23,5%), diarrea (22,9%) y efectos en el estado de ánimo (21,0%). Los EA de la población agrupada de seguridad estuvieron en línea con los del estudio pivotal.

En general, el perfil de seguridad de 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. Destacar dos nuevas señales de seguridad, la hipertensión y la hiperglucemia.

Valoración del beneficio clínico

La escala ESMO de magnitud de beneficio clínico (ESMO-MCBS v.1.1) (23) aporta una orientación para considerar la relevancia del beneficio clínico de forma sistematizada, si bien su ajuste a cada situación concreta puede ser variable. En este caso, únicamente podríamos aplicarla para la valoración de lorlatinib frente a crizotinib, ya que carecemos de una comparación directa frente a alectinib, brigatinib o ceritinib.

De acuerdo con la escala ESMO-MCBS v1.1, el tratamiento con lorlatinib en pacientes con CPNM avanzado y translocación de ALK en pacientes no previamente tratados con un inhibidor de ALK se clasifica, dentro de los tratamientos sin potencial curativo con objetivo principal SLP y mediana de SLP con el tratamiento estándar > 6 meses (formulario 2b), y obtiene una puntuación de “4”, por $HR \leq 0,65$ para SLP y un aumento de mediana de SLP ≥ 3 meses (estimado a partir de HR, mediana no alcanzada con lorlatinib), considerando que proporciona una ganancia $\geq 10\%$ a los 24 meses con meseta en SLP (24). Esta puntuación es provisional, dado que si los análisis

posteriores con datos maduros confirman que no se obtiene beneficio en SG se reduciría un nivel en la escala, y si se obtuviese beneficio se emplearía el formulario 2a. Los niveles 4 y 5 de la escala de 5 puntos, corresponden a una magnitud sustancial del beneficio clínico. Se debe tener en cuenta que no se dispone de datos de SG.

Para alectinib, brigatinib y ceritinib en primera línea del CPNM ALK positivo también se obtiene una puntuación de 4 en la escala ESMO-MCBS v1.1 (24).

El tratamiento con lorlatinib mostró superioridad frente a crizotinib en SLP (variable principal de eficacia), en TRG, SLP-IC y TRG-IC (variables secundarias) en pacientes con CPNM avanzado ALK positivo en primera línea de tratamiento, con mayor incidencia de eventos adversos de grado 3-4, debido en gran parte a las dislipemias, aunque la interrupción de tratamiento por EA fue similar. No ha mostrado diferencias en la calidad de vida.

Evaluación económica

Se ha realizado una búsqueda de evaluaciones económicas publicadas en las bases de datos Medline, Embase y Cinahl a fecha 22 de febrero de 2022. Se han localizado solo dos evaluaciones económicas, una en formato comunicación y otra en formato publicación. El resumen de esta publicación se presenta en la tabla 4.

Para poder llevar a cabo la evaluación coste-efectividad, se han calculado los costes para cada una de las posibles alternativas a lorlatinib descritas en apartados anteriores. Estos costes se pueden ver en la tabla 5. Para el cálculo de la eficacia incremental de lorlatinib frente a crizotinib, se han utilizado los resultados de la variable principal del estudio CROWN, la supervivencia libre de progresión a los 12 meses.

En la tabla 6 se puede ver que lorlatinib es más eficaz y además tiene un coste por año menor, por lo que lorlatinib ejerce una situación de dominancia frente a crizotinib si solamente tenemos en cuenta los costes de los medicamentos. Si tenemos en cuenta los eventos adversos grado 3/4 y con una frecuencia superior al 5% recogidos en el estudio CROWN (tabla 7), lorlatinib pasa de ser dominante a tener una ratio coste-efectividad incremental de 2.027,28 €, lo que significa que, si se trata a los pacientes con lorlatinib en vez de con crizotinib durante 12 meses, costará 2.027,28 € que un paciente más esté libre de progresión a los 12 meses (tabla 8).

Impacto presupuestario

Se ha realizado un análisis de impacto presupuestario con una estimación de población susceptible de tratamiento con lorlatinib basado en las estimaciones poblacionales descritas en la introducción de este informe, asumiendo que cada año se van a tratar 442 pacientes. Se han asumido las distribuciones de los medicamentos en cada uno de los tres años del análisis tal y como muestra la tabla 9 para el escenario actual y el escenario potencial.

Con estos datos y los costes reflejados en la tabla 5, el resultado de incorporar lorlatinib al sistema produce un impacto de -915.310,61 € en tres años tal y como muestra la

tabla 10. Esto significa que la introducción de lorlatinib asumiendo las distribuciones de medicamentos en el escenario actual y potencial, así como los costes estimados, produciría una disminución del gasto.

DISCUSIÓN

Los pacientes con CPNM que debutan con enfermedad en estado avanzado tienen peor pronóstico, con menores tasas de supervivencia (tasa de supervivencia a los 5 años del 9-13%) (19). Crizotinib fue el primer ITK-ALK autorizado en pacientes con CPNM avanzado ALK positivo, que no habían recibido tratamiento previo con un inhibidor de ALK (15, 25, 26) y posteriormente ceritinib (27), alectinib (28), brigatinib (16) y más recientemente lorlatinib (12). Las guías recomiendan iniciar tratamiento con terapia dirigida con un inhibidor de ALK (29, 30). La mayoría de los pacientes con CPNM ALK positivo obtienen beneficio clínico con los ITK-ALK de segunda generación (ceritinib, alectinib y brigatinib) en primera línea de tratamiento, sin embargo, también se han identificado mutaciones secundarias de ALK asociadas con resistencia clínica a los ALK de segunda generación. 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. Aunque los inhibidores del 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 y los datos disponibles para la quimioterapia presentan una eficacia inferior, en términos de SLP y SG, en comparación con alectinib (31, 32) y ceritinib en este contexto (33).

La autorización de lorlatinib en el tratamiento de pacientes adultos con CPNM avanzado positivo para ALK no tratado previamente con un inhibidor de ALK se basa en los datos del estudio CROWN de fase 3, aleatorizado (1:1), abierto y con control activo (crizotinib). La SLP (variable principal) evaluada por BICR, no se había alcanzado y fue de 9,3 meses para los pacientes tratados con crizotinib en el primer análisis intermedio preespecificado (HR=0,28; IC 95%: 0,19, 0,41; $p < 0,0001$), si bien, los datos de SG aún eran inmaduros con solo un 17% de eventos. Las curvas de Kaplan-Meier de SLP se separaron después de 4 meses de tratamiento. La SLP evaluada por el investigador fue consistente con los resultados por BICR. Los análisis de sensibilidad de SLP estratificados por metástasis cerebrales y origen étnico y el estado funcional ECOG también fueron consistentes (HR=0,30) (12). No se identificaron diferencias importantes en los subgrupos analizados. Una mejora de más de 9 meses en SLP por BICR estadísticamente significativa, se puede considerar clínicamente significativa en un entorno de enfermedad no curable. También la TRG evaluada por BICR fue favorable a lorlatinib vs. crizotinib (75,8% vs. 57,8%), principalmente fueron respuestas parciales. La DR evaluada por BICR no se alcanzó en el grupo de lorlatinib y fue de 11 meses con crizotinib. En el 30% de los pacientes del grupo de lorlatinib la duración de la respuesta fue ≥ 18 meses. El tiempo hasta la respuesta fue inferior a 2 meses y

en línea con los resultados de otros ITK-ALK (12). Por el momento, no se dispone de datos de SLP2 con lorlatinib, pero es posible que los tratamientos posteriores al estudio influyan en la SG. En general, no se observaron diferencias relevantes en calidad de vida entre los grupos de tratamiento, si bien, proceden de un estudio abierto y los resultados deben interpretarse con precaución.

En el estudio B7461006 (CROWN) se evaluó la respuesta en el SNC. El tiempo de progresión intracraneal por BICR en la población por intención de tratar (ITT) fue favorable a lorlatinib (HR=0,07; IC 95%: 0,026; 0,170). La TRG intracraneal en pacientes con metástasis cerebrales al inicio (n=78) fue del 66% con lorlatinib vs. 20,0% con crizotinib incluyendo un 61% y 15%, respectivamente de respuestas intracraneales completas. La DR intracraneal (n=33) no se había alcanzado con lorlatinib y fue de 9,4 meses con crizotinib y el 72% de los pacientes (n=18) en el grupo de lorlatinib vs. 0% en el grupo de crizotinib tuvo una duración de la respuesta ≥ 12 meses (12). Hubo 17 pacientes en el grupo de lorlatinib y 13 en el grupo de crizotinib con lesiones medibles en el SNC, en estos pacientes, la TRG intracraneal, evaluada por BICR fue del 82% (IC 95%: 57, 96) en el grupo de lorlatinib y del 23% (IC 95%: 5, 54) en el grupo de crizotinib, incluyendo respuestas completas intracraneales en el 71% y el 8%, respectivamente (12, 14), esta diferencia sugiere que lorlatinib se asocia con un aumento de la actividad intracraneal en comparación con crizotinib (12).

En general, los criterios de inclusión y exclusión del estudio CROWN definen la población objetivo. Los cálculos del tamaño de muestra y los factores de estratificación para la aleatorización (metástasis cerebrales y origen étnico) se consideran apropiados. En cuanto al diseño del estudio, se trata de un estudio abierto con riesgo de sesgo, no obstante, la evaluación por un comité radiológico independiente y ciego puede reducir el riesgo de este tipo de diseño. Las desviaciones importantes del protocolo se distribuyeron por igual entre los grupos y las modificaciones del protocolo consecuencia de la situación pandémica por COVID-19, no se espera que hayan tenido impacto importante en los resultados. Los grupos de tratamiento estaban en general, equilibrados con respecto a las características basales de edad, raza, etnia y condición de fumador, si bien hubo mayor número de hombres que de mujeres en el grupo de lorlatinib que podría haber favorecido al grupo control, si bien, el género no fue un factor de estratificación. Los pacientes con afectación cerebral basal según revisión radiológica central independiente fueron similares entre los grupos de tratamiento (28,2% grupo de lorlatinib vs. 29,3% grupo de crizotinib), con menor número de pacientes con metástasis pleurales (43,0% vs. 53,1%) en el grupo de lorlatinib vs. crizotinib.

Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia $\geq 20\%$), con lorlatinib son edema, neuropatía periférica, aumento de peso, efectos cognitivos, fatiga, disnea, artralgia, diarrea, efectos en el estado de ánimo, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia y tos. Se comunicaron dos nuevas señales de seguridad para lorlatinib en el estudio pivotal, hipertensión e hiperglucemia y 2 muertes relacionadas con lorlatinib (insuficiencia cardíaca e insuficiencia

respiratoria). El perfil de seguridad de lorlatinib está en línea con el observado con otros ITK-ALK, destaca la dislipemia y los efectos sobre el SNC que son clínicamente significativos y tienen impacto en la calidad de vida (12).

Se pueden extraer conclusiones limitadas de los datos de calidad de vida de un estudio abierto y solo se dispone de resultados de los primeros 18 ciclos, lo que limita la interpretación de los resultados.

Los resultados finales de SG para lorlatinib del estudio CROWN postautorización (PAES) solicitado por la EMA para caracterizar mejor la eficacia y la seguridad de lorlatinib en pacientes con CPNM avanzado ALK positivo que no han recibido tratamiento previo no estarán disponibles hasta junio de 2025. El balance beneficio/riesgo en pacientes previamente tratados con inhibidores de ALK aún requiere confirmación y el informe del estudio clínico del estudio B7461027 se presentará antes del 30 de junio de 2024.

Tanto la quimioterapia como crizotinib (ITK-ALK 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 ITK-ALK de segunda y tercera generación. En el ensayo clínico PROFILE 1014 de fase 3, en pacientes con CPNM no escamoso ALK positivo sin tratamiento previo, crizotinib mostró beneficio clínico frente a quimioterapia en términos de SLP por un comité de revisión independiente (variable primaria), con una 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 (26). Los datos de SG eran aún inmaduros en el momento del análisis (34). Entre los respondedores, los mecanismos de resistencia dependientes de ALK se desarrollan en aproximadamente el 30% (35) e incluyen la adquisición de mutaciones puntuales secundarias en el dominio de quinasa de ALK que interfieren con la unión de crizotinib (36) y/o la amplificación del gen de fusión ALK (28). 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=0,45; IC 95%: 0,19, 1,07) ni en los que no las presentaban (HR=0,69; IC 95%: 0,33, 1,45) (25). En relación a la actividad intracraneal de crizotinib, el análisis retrospectivo de los resultados del estudio PROFILE 1014, en los pacientes con metástasis cerebrales basales tratadas ($n=79$), mostraron 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%; $p < 0,006$) (28, 37). Crizotinib presenta menor actividad en el SNC y el desarrollo de resistencias podría contribuir a la progresión de la enfermedad (38). Con crizotinib se ha comunicado hepatotoxicidad, enfermedad pulmonar intersticial (EPI) grave, prolongación del intervalo QT, bradicardia y discapacidad visual severa. Otros EA frecuentes incluyen toxicidad gastrointestinal (GI) y edema periférico (25).

Ceritinib no se ha comparado con crizotinib en primera línea. En el ensayo clínico de fase 3 ASCEND-4, ceritinib

mostró mejoras estadísticamente significativas en SLP frente a 4 ciclos de quimioterapia con platino seguido de mantenimiento con pemetrexed, en pacientes con CPNM ALK positivo estadio IIIb o metastásico en primera línea, mediana de 16,6 frente a 8,1 meses con una HR de 0,55 (IC 95%: 0,42, 0,73) (27, 39). Una comparación indirecta ajustada muestra que ceritinib podría ser superior en SLP a crizotinib (40). Los datos de SG proceden de un análisis intermedio inmaduro. La TRG fue del 72,5% (72% RP) vs. 26,7%. Con ceritinib también se obtuvieron mayores tasas de respuesta intracraneal y una mayor duración de la respuesta que la quimioterapia. Un 32% de los pacientes incluidos tenía metástasis cerebrales al inicio del estudio (27). La TRG intracraneal 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 náuseas, vómitos y diarrea; así como hepatotoxicidad con elevación de enzimas hepáticas e insuficiencia renal como reacciones adversas graves más frecuentes. Otras toxicidades importantes incluyen prolongación del intervalo QT, bradicardia, hiperglucemia, pancreatitis (aumento de amilasa y lipasa) y EPI/neumonitis (27).

En base a los resultados del estudio pivotal se desconoce en qué medida ceritinib podría retrasar la progresión de la enfermedad a nivel cerebral, ya que no fue objeto de evaluación, sin embargo, en el ensayo fase 2 ASCEND-7 ceritinib mostró actividad intracraneal en pacientes con CPNM ALK-positivo con metástasis cerebrales y/o leptomenígeas y que cruzaba la barrera hematoencefálica (41). En el ensayo ASCEND-7, los pacientes con metástasis cerebrales activas se asignaron a los grupos de tratamiento 1 a 4 en función de la exposición previa a un ITK-ALK y/o a la radiación cerebral previa (grupo 1: radioterapia previa/tratamiento previo con ITK-ALK; grupo 2: sin radioterapia/tratamiento previo con ITK-ALK; grupo 3: radioterapia previa/sin tratamiento previo con ITK-ALK; grupo 4: sin radioterapia/sin tratamiento previo con ITK-ALK) y el grupo 5 incluía pacientes con carcinomatosis leptomenígea. El criterio principal de eficacia fue la TRG evaluada por el investigador según RECIST v1.1. Los criterios de valoración secundarios incluyeron la tasa de control de la enfermedad (TCE) y las respuestas intracraneales/extracraneales. Según la evaluación del investigador, en los grupos de tratamiento 1 ($n=42$), 2 ($n=40$), 3 ($n=12$) y 4 ($n=44$), respectivamente, la TRG fue del 35,7%, 30,0%, 50,0% y 59,1%; la TCE fue del 66,7%, 82,5%, 66,7% y 70,5%; la TRG intracraneal fue del 39,3%, 27,6%, 28,6% y 51,5%. En el grupo 5 ($n=18$), la TRG fue de 16,7% (IC 95%: 3,6, 41,4) y la TCE fue del 66,7% (IC 95%: 41,0, 86,7) (41). Estos resultados confirmarían que ceritinib retrasa la progresión de la enfermedad a nivel cerebral.

En la comparación directa de alectinib frente a crizotinib en el estudio de fase 3 ALEX (28, 32) en primera línea de CPNM ALK positivo, alectinib mostró mayor actividad antitumoral que crizotinib. La mediana de SLP por evaluación del comité de revisión independiente fue de 25,7 meses para alectinib y de 10,4 meses con crizotinib (HR=0,50) (28), 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. 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) (31). Alectinib ha mostrado también un beneficio en SG, aunque son datos inmaduros (37% de eventos) con una HR=0,67; IC 95%: 0,46, 0,98; $p = 0,0376$) en la población ITT (medianas no alcanzadas), y 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) (31). La tasa de supervivencia a los 4 años (estimada por análisis de Kaplan-Meier) fue del 65,3% vs. 51,2%, con una diferencia del 14,1% (IC 95: 2,0, 26,2) a favor de alectinib (31). En términos de TRG, la proporción de respondedores según evaluación del investigador fue del 83% en el grupo de alectinib y del 76% en el 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). Las respuestas alcanzadas con alectinib parecen más duraderas en el tiempo y se alcanzan en un periodo de tiempo más corto que con crizotinib.

En el estudio ALEX (28) 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 TRG-IC por un comité de revisión independiente 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 (28). 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% en los pacientes tratados con alectinib y del 41,4% en los pacientes que recibieron crizotinib (28). 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.

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

Brigatinib en el estudio fase 3 ALTA-1L, aleatorizado (1:1) y abierto, controlado con crizotinib, en primera línea de tratamiento en pacientes con CPNM ALK positivo, tras una mediana de seguimiento de 24,9 meses (segundo análisis intermedio), mostró una mejora estadísticamente significativa en la SLP evaluada por BICR (variable primaria) en comparación con crizotinib (mediana de SLP de 24 vs. 11 meses, respectivamente en la población ITT; HR=0,49; IC 95%: 0,35, 0,68; $p<0,0001$) y en variables secundarias como tasas de respuesta confirmadas evaluadas por BICR (73,7% vs. 61,6%, respectivamente, $p= 0,0342$), la DR no se había alcanzado con brigatinib y fue de 13,8 meses con crizotinib (16). En el último corte de datos informado, 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 (16), 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. También los resultados de eficacia intracraneal fueron favorables a brigatinib, la mediana de SLP-IC evaluada por BICR fue de 24 meses con brigatinib frente a 5,69 meses con crizotinib (HR=0,31; IC 95%: 0,17, 0,56; $p=0,0001$) en pacientes con metástasis cerebrales al inicio, brigatinib obtuvo mayores tasas de respuesta intracraneal en la población ITT (66% vs. 16,3%) (16). Aunque el número de pacientes fue pequeño, la diferencia en la TRG-IC de brigatinib frente a crizotinib sugiere que brigatinib se asocia con un aumento de la actividad intracraneal en comparación con crizotinib. Un 77,8% de los pacientes con metástasis cerebrales medibles al inicio, tratados con brigatinib, presentaron respuesta a nivel intracraneal, mientras que con crizotinib fue del 26,1%. En los pacientes con metástasis cerebrales no medibles al inicio, el 58,6% de los pacientes del grupo de brigatinib presentaron una respuesta a nivel intracraneal, frente al 7,7% de los pacientes del grupo de crizotinib. La mediana de DR intracraneal no se había alcanzado en el brazo de brigatinib y fue de 9,2 meses en el brazo de crizotinib, en el momento del corte de datos, lo que parece indicar una mayor duración de la respuesta con brigatinib (16).

Los EART de grado 3 observados en el estudio ALTA-1L se comunicaron con mayor frecuencia en pacientes tratados con

brigatinib vs. crizotinib (46,3% vs. 25,5%) y el 12,5% vs. 8,8%, respectivamente, suspendieron el tratamiento por EA. Entre los EART con brigatinib cabe destacar los EA gastrointestinales, los trastornos oculares, bradicardia, hipertensión, edema y elevación de CPK, EPI y EA hepáticos. La incidencia de neumonitis de inicio temprano (EOPE, por sus siglas en inglés) 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 grupos de tratamiento (2,2% vs. 3,7% con crizotinib y brigatinib, respectivamente). Brigatinib fue mejor tolerado que crizotinib y con mejora de la calidad de vida de los pacientes respecto a crizotinib (16). Por el momento, no se dispone de resultados del estudio postautorización (PAES) solicitado por la EMA para caracterizar mejor la eficacia y la seguridad de brigatinib en este contexto.

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 SNC independientemente de la presencia previa o no de metástasis cerebrales o de si los pacientes han recibido tratamiento previo con radioterapia (42, 43).

Por el momento no se dispone de comparaciones directas entre las alternativas de tratamiento en pacientes con CPNM ALK positivo en primera línea, más allá de las comparaciones de lorlatinib, alectinib y brigatinib frente a crizotinib. Hay publicadas revisiones sistemáticas y metaanálisis en red, de comparaciones indirectas, que deben considerarse con la debida precaución dadas las limitaciones propias de las mismas.

En un metaanálisis en red (44), de metodología bayesiana, que incluyó los estudios ALEX (alectinib vs. crizotinib), PROFILE 1014 (crizotinib vs. platino) y ASCEND-4 (platino vs. ceritinib), se realizó 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 el número de pacientes con metástasis en el SNC (factor pronóstico importante). 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 (45), favoreciendo a alectinib en la comparación indirecta. Una limitación importante de este metaanálisis es que tanto el estudio PROFILE como ASCEND usan como comparador quimioterapia por lo que finalmente quedaría como comparación el ensayo ALEX en el que alectinib tiene resultados favorables. 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) (44).

En otra revisión sistemática y metaanálisis en red (46) 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 (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 (28) y J-ALEX (47), 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 (46). Además, en el estudio ALEX (28) 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.

Otra revisión sistemática y metaanálisis en red de ensayos controlados aleatorizados (ECA) (48) de inhibidores de ALK en pacientes con CPNM ALK positivo o ROS1 positivo, que recibieron cualquier inhibidor de ALK en comparación con placebo, otro inhibidor de ALK, o el mismo inhibidor de ALK en una dosis diferente, los ITK-ALK fueron superiores a la quimioterapia en términos de eficacia. Las muertes relacionadas con el tratamiento (variable principal) fueron raras, 10 muertes atribuidas a crizotinib (diferencia de riesgo frente a quimioterapia: 0,49; ICr 95%: -0,16 a 1,46; razón de probabilidad 2,58 (0,76, 11,37)). Alectinib y brigatinib mejoraron la SLP frente a crizotinib y ceritinib (alectinib frente a crizotinib HR=0,34 [ICr 95%: 0,17, 0,70]; alectinib frente a ceritinib HR=0,30 [ICr 95%: 0,14, 0,64]; brigatinib frente a crizotinib HR=0,49 [ICr 95%: 0,33, 0,73]; y brigatinib vs. ceritinib HR=0,43 [ICr 95%: 0,27, 0,70]). La SG mejoró con alectinib en comparación con crizotinib (HR=0,68 [ICr 95%: 0,48, 0,96]). Los resultados fueron generalmente consistentes en pacientes con y sin tratamiento previo. Los resultados sugieren que la SLP puede mejorar con alectinib y brigatinib en comparación con otros inhibidores de ALK; sin embargo, es probable que la evaluación de la SG se confunda por el cruce de tratamientos y la heterogeneidad de los estudios comparados, por lo que debe interpretarse con la debida precaución (48).

Los resultados de otra revisión sistemática y metaanálisis en red (49), que compara lorlatinib, brigatinib, alectinib, ceritinib, crizotinib y quimioterapia basada en platino, en pacientes asiáticos y no asiáticos, no se encontraron diferencias significativas entre lorlatinib y alectinib en la población global del estudio, tanto para la SLP (HR=0,742; ICr 95%: 0,466, 1,180) como para la SG (HR=1,180; ICr 95%: 0,590, 2,354). En el subgrupo de pacientes asiáticos no hubo diferencias significativas en la SLP entre lorlatinib y alectinib (HR=1,423; ICr 95%: 0,748, 2,708); sin embargo, en el subgrupo de pacientes no asiáticos, la SLP fue significativamente mejor con lorlatinib que con alectinib

(HR=0,388; ICr 95%: 0,195, 0,769). La incidencia de EA de grado 3 en la población global del estudio fue significativamente mayor con lorlatinib que con alectinib (cociente de riesgos=1,918; IC 95%: 1,486, 2,475). También se ha comparado lorlatinib, alectinib y brigatinib en pacientes con CPNM avanzado ALK positivo que no habían recibido tratamiento previo con ITK-ALK en otra revisión sistemática y metaanálisis en red (50), en la que lorlatinib obtuvo mejores resultados en SLP evaluada por un comité de revisión independiente que brigatinib (HR=0,57, p= 0,03) y alectinib (HR=0,59, p= 0,03) y con lorlatinib hubo una probabilidad más alta de alcanzar mejores TRG (probabilidad del 48%) y TRG-IC (probabilidad del 44%), aunque no se encontraron diferencias significativas en SG y ni en el perfil de EA (50). Si bien, estos resultados son favorables a lorlatinib, se precisan ECA comparativos para validar los resultados del estudio (49). Los ensayos en curso y los estudios adicionales de las propiedades biológicas y clínicas de estos agentes proporcionarían información sobre la estrategia terapéutica óptima y lograr el mejor beneficio de supervivencia (51).

Por el momento no se dispone de datos maduros de supervivencia con lorlatinib, alectinib y brigatinib, y ceritinib no se ha comparado con crizotinib en primera línea.

Una consideración importante es que en los estudios ALEX (28) y CROWN (12) no se permitió el cruce de pacientes de grupos de tratamiento, mientras que sí se permitió en el estudio ALTA-1L, con un 25,4% de pacientes que cruzaron de grupo de tratamiento (16).

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 (27). La eficacia del tratamiento secuencial está influenciada por los mecanismos de resistencia, siendo las mutaciones de ALK el principal mecanismo de resistencia. En pacientes con tumores alectinib-refractarios, brigatinib (52) y ceritinib (53) obtuvieron 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% (54), mostrando que los inhibidores de tercera generación serían los óptimos después de alectinib 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. El retratamiento secuencial con anti-ALK parece ser un factor crítico para la obtención de larga supervivencia en el CPNM ALK positivo, en este sentido, la posibilidad de realizar un tratamiento secuencial impacta en la SG, 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 o tercera generación es posible y si esta estrategia tiene un impacto real en la SG. Por otra parte, hay que señalar que, por el momento, no existe evidencia para conocer el posible beneficio de un uso secuencial de lorlatinib, alectinib y 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.

Poniendo en situación el lugar que ocuparía lorlatinib en el tratamiento de los pacientes con CPNM avanzado, ALK positivo sin tratamiento previo con inhibidores de ALK, alectinib, y más recientemente brigatinib, hasta el momento se han considerado tratamientos preferentes en este contexto frente a otros ITK-ALK autorizados en primera línea (crizotinib, ceritinib) ya que ambos han mostrado mejor eficacia en términos de respuestas y SLP que el inhibidor de primera generación crizotinib (32). Sin embargo es posible que la falta de cruzamiento en este estudio haya tenido influencia sobre la SG.

Lorlatinib, alectinib y brigatinib se han comparado frente a crizotinib pero no existen comparaciones directas entre ellos. Las comparaciones indirectas realizadas tienen como limitaciones importantes las diferencias en la proporción de pacientes con metástasis en el SNC (factor pronóstico importante) y el hecho de que algunos estudios permiten el cruce de pacientes entre brazos mientras que otros no, siendo el tratamiento secuencial un factor potencialmente importante en la SG.

En ausencia de una comparación directa y sin comparaciones indirectas ajustadas de forma adecuada, los resultados para SLP con lorlatinib en el ensayo CROWN (HR=0,28), de brigatinib en el ensayo ALTA-1L (HR=0,49) y los observados con alectinib en el ensayo ALEX (HR=0,50), no permiten establecer superioridad o inferioridad en la población global de pacientes, ni en pacientes con metástasis cerebrales al inicio. Sin embargo, la valoración de la variable principal de eficacia, SLP, fue por comité independiente en el estudio CROWN y ALTA-1L, mientras que fue por investigador en el estudio ALEX. En cuanto a ceritinib, no se ha comparado con crizotinib y sus resultados no permiten asegurar que alcance la eficacia de lorlatinib, alectinib o brigatinib. Además, el perfil de seguridad de ceritinib a las dosis recomendadas en el estudio ASCEND-4 limita que se puedan conseguir niveles de dosis adecuados a consecuencia de la toxicidad gastrointestinal. Con lorlatinib y 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 lorlatinib es el esperado para un inhibidor de ALK y, por tanto, con problemas de toxicidad relevantes. Cada inhibidor de ALK presenta un perfil de resistencia distinto con importantes consecuencias clínicas en la elección de la terapia posterior (55). Lorlatinib ha mostrado una mayor incidencia de EA de grado 3-4 que crizotinib, debido en gran parte a la aparición de hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia; brigatinib también mostró una mayor incidencia de EA 3-4 frente a crizotinib, mientras que con alectinib fueron algo menores que con crizotinib.

Los inhibidores de segunda y tercera generación retrasan el desarrollo de metástasis cerebrales, pero sería importante establecer no solo 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.

El conocimiento de los mecanismos de resistencia y su dinámica puede definir la mejor secuencia de tratamientos (18).

La evaluación económica realizada muestra que lorlatinib es una alternativa eficiente para el tratamiento en primera línea de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico ALK positivo. Este hecho se debe a que en la evaluación económica lorlatinib tiene un coste anual menor que crizotinib y ofrece una SLP a 12 meses superior a crizotinib. Tal y como se ha mencionado con anterioridad, no se disponen de los datos de la comparación directa entre los diferentes ITK-ALK y por tanto la evaluación económica no ha contemplado resultados económicos comparativos, en cualquier caso, si asumimos una eficacia similar entre estos, el menor precio de lorlatinib le permite ser una opción coste-efectiva.

Con este coste anual inferior, el impacto presupuestario acumulado a tres años produciría un descenso del gasto farmacéutico en este grupo de pacientes de 915.310 €.

CONCLUSIÓN

Lorlatinib 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 3, abierto, en la variable principal de eficacia, la SLP evaluada por BICR, no se había alcanzado y fue de 9,3 meses para los pacientes tratados con crizotinib (HR=0,28; IC 95%: 0,19, 0,41; $p<0,0001$). Este resultado se apoya en los datos de la variable secundaria TRG (75,8% vs. 57,8%) y DR no alcanzada con lorlatinib. No obstante, los datos de SG son inmaduros con solo un 17% de eventos. Además, lorlatinib previene la progresión intracraneal y produce respuestas intracraneales que se pueden considerar clínicamente relevantes y más prolongadas en pacientes con metástasis cerebrales al inicio del estudio en comparación con crizotinib. La TRG intracraneal en pacientes con metástasis cerebrales medibles en el SNC fue del 82% (IC 95%: 57, 96) en el grupo de lorlatinib y del 23% (IC 95%: 5, 54) en el grupo de crizotinib.

Con lorlatinib hubo 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, lorlatinib no se ha comparado con alectinib ni con brigatinib, fármacos que han mostrado superioridad a crizotinib en SLP, y en el caso de alectinib también en SG.

El perfil de toxicidad de lorlatinib es el esperado para un inhibidor de ALK, con efectos gastrointestinales, edema, neuropatía periférica, aumento de peso, efectos cognitivos, fatiga, disnea, artralgia, diarrea, efectos en el estado de ánimo, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia y tos. Se comunicaron dos nuevas señales de seguridad para lorlatinib en el estudio pivotal, hipertensión e hiperglucemia y 2 muertes relacionadas con lorlatinib (insuficiencia cardiaca e insuficiencia respiratoria). Se ha observado menor toxicidad gastrointestinal y mayor toxicidad clínicamente significativa por dislipemia, edema, neuropatía, efectos cognitivos e hipertensión con lorlatinib que con crizotinib.

En ausencia de comparaciones directas de eficacia y seguridad de lorlatinib con alectinib y brigatinib, 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 lorlatinib (aunque también para alectinib y brigatinib), impide, por el momento, conocer la magnitud del efecto.

Con los datos disponibles hasta el momento, lorlatinib 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 ITK-ALK, con buen estado funcional (ECOG 0-2). Alectinib, brigatinib y lorlatinib serían alternativas preferentes a crizotinib con similar beneficio esperado en el tratamiento del CPNM avanzado positivo para ALK no tratado previamente con un inhibidor de ALK. El tratamiento se administra hasta progresión o toxicidad inaceptable.

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 lorlatinib, la evidencia disponible hasta el momento es limitada y será necesario disponer de más datos para poder establecer conclusiones al respecto. A día de hoy hay mayor experiencia de tratamiento con lorlatinib tras fracaso a alectinib y brigatinib que tratamiento con alectinib o brigatinib tras fracaso a lorlatinib.

El coste anual de lorlatinib menor que el de los otros TK-ALK hace que el impacto presupuestario muestre un descenso en el gasto anual de tratar a estos pacientes con CPNM avanzado ALK positivo.

POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

A la vista de los datos expuestos, en ausencia de comparaciones directas, así como de comparaciones indirectas adecuadas, lorlatinib se considera una alternativa más a alectinib y brigatinib en el tratamiento para pacientes CPNM avanzado, positivo para la quinasa del linfoma anaplásico (ALK) que no han recibido tratamiento previo con un ITK-ALK, con ECOG 0-2. 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, sin embargo, a día de hoy hay mayor experiencia de tratamiento con lorlatinib tras fracaso a alectinib y brigatinib que tratamiento con alectinib o brigatinib tras fracaso a lorlatinib. No obstante, en el escenario actual y potencial estudiado en la evaluación económica, lorlatinib produciría una disminución del gasto. En base a los criterios de financiación, en la selección del tratamiento, se deberán considerar criterios de eficiencia.

REFERENCIAS

1. Globocan 2020 [Internet]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/15-Lung-fact-sheet.pdf> (Acceso: mayo 2021)
2. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España 2022. [Internet] Disponible en: https://seom.org/images/LAS_CIFRAS_DEL_CANCER_EN_ESPANA_2022.pdf (Acceso febrero 2022).
3. 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.
4. Metastatic NSCLC: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (septiembre 2020) [Internet]. Disponible en: www.esmo.org/guidelines (Acceso: mayo 2021)
5. Yano T, Haro A, Shikada Y, Maruyama R, Maehara Y. Non small cell lung cancer in never smokers as a representative 'nonsmoking-associated lung cancer': epidemiology and clinical features. *Int J ClinOncol.* 2011;16(4):287-93.
6. 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.
7. 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 Nov;68(6):394-424.
8. National Cancer Institute. Non-Small Cell Lung Cancer Treatment (PDQ®) – Health Professional Version. Disponible en https://www.cancer.gov/types/lung/hp/non-small-cell-lung-treatment-pdq#_4
9. 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.
10. Camidge D, Doebele RC. Treating ALK-positive lung cancer-early successes and future challenges. *Nat Rev ClinOncol.* 2012;9(5):268-77.
11. Ficha Técnica de Lorviqua® (lorlatinib). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lorviqua-epar-product-information_es.pdf. (Acceso febrero 2022).
12. European Public Assessment Report (EPAR) de Lorviqua® (lorlatinib). Procedure No. EMEA/H/C/004646/II/0015. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/lorviqua-h-c-4646-ii-0015-epar-public-assessment-report-variation_en.pdf. (Acceso febrero 2022).
13. Shaw AT, Bauer TM, de Marinis F, Felip E, Goto Y, Liu G et al. First-Line Lorlatinib or Crizotinib in Advanced ALK-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med* 2020;383:2018-2029. DOI: 10.1056/NEJMoa2027187
14. Solomon BJ, Bauer TM, Ou SI, Liu G, Hayashi H, Bearz A, Penkov K, Wu YL, Arrieta O, Jassem J, Calella AM, Peltz G, Polli A, Thurm H, Mok T. Post Hoc Analysis of Lorlatinib Intracranial Efficacy and Safety in Patients With ALK-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer From the Phase III CROWN Study. *J Clin Oncol.* 2022 May 23;JCO2102278. doi: 10.1200/JCO.21.02278. Epub ahead of print. PMID: 35605188.
15. 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.
16. Informe público de evaluación (EuropeanPublicAssessmentReport, 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-reportvariation_en.pdf.
17. 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.
18. 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
19. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Lorlatinib for untreated ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer [ID3896]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10812>. (Acceso febrero 2022).
20. Food and Drug Administration (FDA). FDA approves lorlatinib for metastatic ALK-positive NSCLC. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-lorlatinib-metastatic-alk-positive-nsclc>. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/210868s004lbl.pdf. (Acceso febrero 2022).

21. Canada's Drug and Health Technology Agency (CADTH). Reimbursement Reviews: lorlatinib. Disponible en: <https://www.cadth.ca/lorlatinib>
22. Scottish Medicines Consortium. Medicines advice: lorlatinib (Lorviqua). Disponible en: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/lorlatinib-lorviqua-abb-smc2415/>
23. Cherny N, Dafni U, Bogaerts J, Latino NJ, Pentheroudakis G, Douillard JY, et al. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Annals of Oncology*. 2017;28 (10): 2340–236. doi: 10.1093/annonc/mdx310
24. ESMO-MCBS scorecards. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard> (acceso febrero 2023).
25. Ficha técnica de Xalkori® (Crizotinib). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002489/WC500134759.pdf.
26. 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.
27. 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.
28. 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. 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>.
30. 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>.
31. Mok T, Camidge DR, Gadgeel SM, et al. Updated overall survival and final progression-free survival data for patients with treatment-naïve 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
32. 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>
33. 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>
34. 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;JCO201774794. DOI:10.1200/JCO.2017.77.4794.
35. 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.
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. DOI:10.1158/2159-8290.CD-16-0596
37. Ficha técnica Alecensa® (Alectinib). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004164/WC500225707.pdf.
38. Awad MM, Shaw AT. ALK inhibitors in non-small cell lung cancer: crizotinib and beyond. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2014;12(7):429-39.
39. 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.
40. 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
41. Chow LQM, Barlesi F; Bertino EM, van den Bent MJ, Wakelee HA, Wen PY; et al. ASCEND-7: Efficacy and Safety of Ceritinib Treatment in Patients with ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer Metastatic to the Brain and/or Leptomeninges. *Clin Cancer Res*. 2022 Jan 28;clincanres.1838.2021. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-21-1838. Epub ahead of print. PMID: 35091443.
42. 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

43. 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
44. 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.
45. 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
46. 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
47. 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.
48. Elliott J, Bai Z, Hsieh SC, Kelly SE, Chen L, Skidmore B, Yousef S, Zheng C, Stewart DJ, Wells GA. ALK inhibitors for non-small cell lung cancer: A systematic review and network meta-analysis. *PLoS One*. 2020 Feb 19;15(2):e0229179. doi: 10.1371/journal.pone.0229179. PMID: 32074131; PMCID: PMC7029857
49. Ando K, Manabe R, Kishino Y, Kusumoto S, Yamaoka T, Tanaka A, Ohmori T, Sagara H. Comparative Efficacy and Safety of Lorlatinib and Alectinib for ALK-Rearrangement Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer in Asian and Non-Asian Patients: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Cancers (Basel)*. 2021 Jul 23;13(15):3704. doi: 10.3390/cancers13153704. PMID: 34359604; PMCID: PMC8345181.
50. Wang L, Sheng Z, Zhang J, Song J, Teng L, Liu L, Li Q, Wang B, Li B. Comparison of lorlatinib, alectinib and brigatinib in ALK inhibitor-naive/untreated ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and network meta-analysis. *J Chemother*. 2021 Jun 17:1-10. doi: 10.1080/1120009X.2021.1937782. Epub ahead of print. PMID: 34139965.
51. Naito T, Shiraishi H, Fujiwara Y. Brigatinib and lorlatinib: their effect on ALK inhibitors in NSCLC focusing on resistant mutations and central nervous system metastases. *Jpn J Clin Oncol*. 2021 Jan 1;51(1):37-44. doi: 10.1093/jjco/hyaa192. PMID: 33147606.
52. 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
53. 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
54. 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
55. 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.

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia

Nodos de la red REvalMed: Nodo de Oncología. Subnodo de Pulmón.

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

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

ANEXO

Tabla 1. Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares.

Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares					
Nombre	Lorlatinib Lorviqua®	Brigatinib Alunbrig®	Alectinib Alecensa®	Ceritinib Zykadia®	Crizotinib Xalkori®
Presentación	Comprimidos recubiertos con película de 25 mg y 100 mg	Comprimidos recubiertos con película de 30 mg, 90 mg y 180 mg	Cápsulas duras de 150 mg	Cápsulas duras de 150 mg	Cápsulas duras de 200 mg y 250 mg
Posología	100 mg/día	90 mg/día los primeros siete días y a continuación, 180 mg/día	600 mg (cuatro cápsulas de 150 mg)/12 h	750 mg/24 h	250 mg dos veces al día (500 mg diarios)
Indicación aprobada en FT	-En monoterapia en adultos con CPNM avanzado positivo ALK no tratado previamente con un inhibidor de ALK -En monoterapia en adultos con CPNM avanzado positivo para ALK cuya enfermedad ha progresado tras recibir: alectinib o ceritinib como primer tratamiento con un inhibidor de la tirosina quinasa ITK-ALK; o crizotinib y al menos otro ITK-ALK.	-En monoterapia en adultos con CPNM avanzado, ALK positivo que no han sido tratados previamente con un inhibidor de ALK -En monoterapia en adultos con CPNM avanzado, positivo para ALK, que han sido tratados previamente con crizotinib.	-En monoterapia para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPNM avanzado, positivo para ALK. -En monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con CPNM avanzado positivo para ALK que han sido previamente tratados con crizotinib.	-En monoterapia, para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con CPNM avanzado, positivo para ALK. -En monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con CPNM avanzado, positivo ALK que han sido previamente tratados con crizotinib.	En monoterapia, en adultos: -para el tratamiento de primera línea de CPNM avanzado, positivo para ALK. - para el tratamiento del CPNM avanzado, positivo ALK que han sido previamente tratados. - para el tratamiento del CPNM avanzado, positivo para ROS1.
Efectos adversos	Hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, edema, erupción cutánea, neuropatía periférica, aumento de peso, efectos cognitivos, cansancio, artralgia, diarrea, estreñimiento, náuseas, efectos sobre el estado de ánimo, neumonitis, anemia, cefalea, trastornos de la visión, hipertensión arterial, artralgia, mialgia, aumento de lipasa y amilasa	Elevación de AST y ALT, elevación de CPK, elevación de lipasa y amilasa, hiperglucemia, hiperinsulinemia, elevación de amilasa, hipofosfatemia, hipomagnesemia, hipercalcemia, hipocalcemia, hiponatremia, fosfatasa alcalina elevada, erupción, TPPa elevado, mialgia, artralgia, cefalea, mareos, hipertensión, fiebre, disminución del recuento de leucocitos, neutrófilos y linfocitos,	Anemia, alteraciones visuales, bradicardia, diarrea, náuseas, vómitos, estreñimiento, alteración de parámetros de laboratorio relacionados con la función hepática (bilirrubina, AST, ALT), elevación de creatina fosfoquinasa sérica, rash, fotosensibilidad, y edema, erupción cutánea, mialgia,	Diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal, estreñimiento, alteración esofágica, fatiga, alteración de parámetros de laboratorio relacionados con la función hepática, dolor abdominal, pérdida de apetito, estreñimiento, erupción, elevación de los niveles de creatinina sérica,	Neutropenia, anemia, leucopenia, disminución del apetito, neuropatía, disgeusia, mareo, bradicardia, trastornos de la visión, vómitos, diarrea, náuseas, estreñimiento, dolor abdominal, elevación de las transaminasas, erupción cutánea, edema, cansancio



Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares					
Nombre	Lorlatinib Lorviqua®	Brigatinib Alunbrig®	Alectinib Alecensa®	Ceritinib Zykadia®	Crizotinib Xalkori®
		anemia, náuseas, fatiga, tos, disnea, diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, estomatitis, vómitos, neumonía, neumonitis, infección del TRS, apetito disminuido, neuropatía periférica, trastornos visuales, erupción cutánea, prurito	aumento de CPK, aumento de peso.	alteraciones esofágicas y anemia, disminución del apetito, disminución de peso, aumento de creatinina sérica.	
Utilización de recursos	Dispensación en Farmacia Hospitalaria.	Dispensación en Farmacia Hospitalaria.	Dispensación en Farmacia Hospitalaria.	Dispensación en Farmacia Hospitalaria.	Dispensación en Farmacia Hospitalaria.
Conveniencia	Administración oral	Administración oral	Administración oral	Administración oral	Administración oral
Otras características diferenciales	Contraindicado el uso concomitante de inductores potentes del CYP3A4/5 Lorlatinib se debe suspender de forma permanente si el paciente no puede tolerar la dosis de 50 mg por vía oral una vez al día.	Si el tratamiento con brigatinib se interrumpe durante 14 días o más por motivos que no estén relacionados con reacciones adversas, el tratamiento se debe reanudar a la dosis de 90 mg una vez al día durante siete días antes de aumentarla a la dosis previamente tolerada. Brigatinib se debe interrumpir de forma permanente si el paciente no puede tolerar la dosis de 60 mg una vez al día.	Alectinib se debe suspender de manera permanente si los pacientes no toleran la dosis diaria de 300 mg dos veces al día. Los pacientes con insuficiencia hepática grave subyacente (Child-Pugh C) deben recibir una dosis de inicio de 450 mg dos veces al día administra con las comidas (dosis diaria total de 900 mg).	Ceritinib se debe suspender en pacientes que no pueden tolerar dosis de 150 mg diarios administrados con comida.	Crizotinib se debe suspender de manera permanente si el paciente no puede tolerar la toma de 250 mg una vez al día
Abreviaturas: ALK= quinasa del linfoma anaplásico; CPK= creatina fosfoquinasa; CPNM=cáncer de pulmón no microcítico; ITK=inhibidor de la tirosina quinasa; ITK-ALK=inhibidor de la tirosina quinasa de la quinasa del linfoma anaplásico (ALK); TPPa= tiempo parcial de tromboplastina activado; TRS=tracto respiratorio superior					

Tabla 2. Resultados principales de eficacia del estudio B7461006 (CROWN).

Resultado principal	Tratamiento estudiado Lorlatinib N = 149	Tratamiento control Crizotinib N = 147	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto	HR (IC 95%)	P	NNT (IC95%)
Duración media del seguimiento, meses (IC del 95%) ^a	18 (16, 20)	15 (13, 18)				
Supervivencia libre de progresión por BICR(RECIST 1.1): variable principal						
Número de pacientes con acontecimientos, n (%)	41 (28%)	86 (59%)				
Enfermedad progresiva, n (%)	32 (22%)	82 (56%)				
Muerte, n (%)	9 (6%)	4 (3%)				
Mediana, meses (IC 95%) ^a	NA (NA, NA)	9 (8, 11)	-	0,28 (0,19; 0,41) ^b	< 0,0001*	-
VARIABLES SECUNDARIAS						
Supervivencia global						
Número de pacientes con acontecimientos, n (%)	23 (15,4%)	28 (19%)				
Mediana, meses (IC 95%) ^a	NA (NA, NA)	NA (NA, NA)	-	0,72 (0,41; 1,25) ^b		-
Supervivencia libre de progresión por INV						
Número de pacientes con acontecimientos, n (%)	40 (26,8%)	104 (70,7%)				
Enfermedad progresiva, n (%)	34 (23%)	99 (67%)				
Muerte, n (%)	6 (4%)	5 (3%)				
Mediana, meses (IC 95%) ^a	NA (NA, NA)	9,1 (7,4, 10,9)	-	0,21 (0,14; 0,31) ^b	< 0,0001*	-
Respuesta global por BICR (RECIST 1.1)						
Tasa respuesta global (RC+RP), n (%) (IC 95%) ^c	113 (75,8) (68, 83)	85 (57,8) (49, 66)	18 (17; 19)	Odds Ratio 2,25 (1,35; 3,89)	0,0005	6 (5-6)
Respuesta completa (RC), n (%)	4 (2,7)	0				
Respuesta parcial (RP), n (%)	109 (73,2)	85 (57,8)				
Respuesta global evaluada por INV						
Tasa respuesta global (RC+RP), n (%) (IC 95%)	120 (80,5) (73,3; 86,6)	91 (61,9) (53,5; 69,8)	18,6 (16,8; 19,80)	Odds Ratio 2,45 (1,48; 4,59)	0,0002	5 (5-6)
Duración de la respuesta por BICR (RECIST 1.1)						
Número de pacientes que respondieron	N=113	N=85				
Pacientes con acontecimientos, n(%)	18 (15,9)	45 (52,9)				
Mediana, meses (IC del 95%) ^a	NA (NA, NA)	11 (9, 12,9)	-			
* Valor p según la prueba del orden logarítmico estratificada unilateral.						
^a Basado en el método Brookmeyer-Crowley.						
^b Cociente de riesgos (Hazard ratio) basado en el modelo de riesgos proporcionales de Cox; bajo riesgos proporcionales, un cociente de riesgos < 1 indica una reducción en la tasa de riesgos a favor de lorlatinib.						
^c Utilizando el método exacto según la distribución binomial.						
Abreviaturas: BICR = revisión central independiente y ciega; IC=intervalo de confianza; INV = evaluación del investigador; HR=cociente de riesgos (Hazard ratio); N/n = número de pacientes; NA = no alcanzada; NE=no estimable; NNT=número necesario de pacientes a tratar; SNC = sistema nervioso central; SG=supervivencia global; SLP=supervivencia libre de progresión; TRG=tasa de respuesta global; RC=respuesta completa; RP=respuesta parcial; EE=enfermedad estable; PE=progresión de la enfermedad.						

Tabla 3. Resultados principales de eficacia intracraneal del estudio B7461006 (CROWN)

Resultado principal	Tratamiento estudiado Lorlatinib	Tratamiento control Crizotinib	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto	HR (IC 95%)	p	NNT (IC 95%)
Tiempo hasta progresión intracraneal	N = 149	N = 147				
Pacientes con acontecimientos, n(%)	5 (3,4)	45 (30,6)				
Mediana, meses (IC 95%)	NA (NA, NA)	16,6 (11; NA)	NE (NE, NE)	0,07 (0,03; 0,17)	< 0,0001	
Respuesta global intracraneal en pacientes con lesiones medibles en el SNC al inicio del estudio	N = 17	N = 13				
Pacientes con respuesta	N=14	N=3				
Tasa de respuesta intracraneal, n (%) (IC 95%)^c	14 (82%) (57, 96)	3 (23%) (5, 54)	59%			
Tasa de respuesta global	71%	8%	63%			
Duración de la respuesta(meses) Mediana, meses (IC del 95%) ^a	NA (NA, NA)	10 (9, 11)	NE (NE, NE)			
Respuesta global intracraneal en pacientes con cualquier lesión medible o no medible en el SNC al inicio del estudio por BICR-RECIST 1.1	N = 38	N = 40				
Pacientes con respuesta	N=25	N=8				
Tasa de respuesta intracraneal (RC+RP), n (%) (IC 95%)^c	25 (65,8%) (48,6, 80,4)	8 (20%) (9,1, 35,6)	45,8% (39,5; 44,8)	Odds Ratio 8,41 (2,59; 27,23)	< 0,0001	2 (2-3)
Respuesta completa, n(%)	23 (60,5)	6 (15)	35,5%			
Respuesta parcial, n(%)	2 (5,3)	2 (5)	0,3%			
Duración de la respuesta Mediana, meses (IC del 95%) ^a	N=25 NA (NA, NA)	N=8 9,4 (6, 11,1)	-			
Duración respuesta ≥ 12 meses, n(%)	18 (72)	0				
* Valor p según la prueba del orden logarítmico estratificada unilateral.						
^a Basado en el método Brookmeyer-Crowley.						
^b Cociente de riesgos (Hazard ratio) basado en el modelo de riesgos proporcionales de Cox; bajo riesgos proporcionales, un cociente de riesgos < 1 indica una reducción en la tasa de riesgos a favor de lorlatinib.						
^c Utilizando el método exacto según la distribución binomial.						
Abreviaturas: BICR = revisión central independiente y ciega; IC=intervalo de confianza; INV = evaluación del investigador; HR=cociente de riesgos (Hazard ratio); N/n = número de pacientes; NA = no alcanzada; NE=no estimable; NNT=número necesario de pacientes a tratar; SNC = sistema nervioso central; SG=supervivencia global; SLP=supervivencia libre de progresión; TRG=tasa de respuesta global; RC=respuesta completa; RP=respuesta parcial; EE=enfermedad estable; PE=progresión de la enfermedad.						

Tabla 4. Resumen de la evaluación económica localizada en la búsqueda

Extracción de datos de una evaluación económica publicada		
<p>Referencia: Li S, Li J, Peng L, Li Y, Wan X. Cost-Effectiveness of Lorlatinib as a First-Line Therapy for Untreated Advanced Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small Cell Lung Cancer. <i>Front Oncol.</i> 2021 May 28;11:684073. doi: 10.3389/fonc.2021.684073.</p>		
<p>- Tipo de estudio: Estudio coste-utilidad coste-efectividad</p> <p>- Fuente de datos: los parámetros utilizados en el modelo están extraídos del estudio CROWN, de otros estudios publicados y de bases de datos disponibles de EE. UU</p> <p>- Modelización: Modelo de microsimulación con cuatro estados de salud exclusivos: SLP, progresión, enfermedad terminal y muerte.</p> <p>- Perspectiva: Pagador del sistema sanitario de EE. UU</p> <p>- Población del escenario base: Pacientes con CPNM ALK positivos no tratados</p> <p>- Variables principales de resultado: coste por AVAC y AG ganado.</p> <p>- Horizonte temporal: 30 años</p> <p>- Costes incluidos en el estudio: solo se incluyeron costes sanitarios directos incluyendo el coste de los medicamentos, coste derivados de metástasis en el sistema nervioso central, coste de eventos adversos, costes de laboratorio, costes de TAC y costes de siguientes líneas para ambos brazos. Todos los costes fueron actualizados a \$ del 2020.</p> <p>- Fuente de costes unitarios (GRD, e-Salud, ...): Los costes se tomaron de bases de datos administrativas y de un estudio publicado.</p> <p>- Tasa de descuento aplicada en costes y en resultados de salud: 3%.</p> <p>- Valores de utilidad considerados: Dado que el estudio CROWN no recogió datos de QoL, estos se han tomado de otro estudio publicado.</p> <p>- Análisis de sensibilidad: Se realizó un análisis de sensibilidad determinístico con 22 variables. También se realizó un análisis de sensibilidad probabilístico utilizando simulaciones de Montecarlo de segundo orden con el que se obtuvo las curvas de aceptabilidad de coste-efectividad. Por último, se realizaron varios análisis de escenario.</p> <p>- Conflicto de intereses: No se declaró ningún conflicto de interés en relación a este trabajo.</p>		
	Coste en (€)	Coste incremental (€)
Loratinib	827.354	
Crizotinib	560.413	266.941
EFFECTOS	Utilidad	Utilidad incremental
Loratinib	4,81	
Crizotinib	4,09	0,72
RATIO DE COSTE UTILIDAD INCREMENTAL		RCUI*
Loratinib vs Crizotinib		370.751€/AVAC
<p>Los datos se presentan en euros. Para ello, se ha empleado el cambio de 0,909414 euros/dólar del día 15 de marzo de 2022. https://www.xe.com/es/currencyconverter/</p>		

Tabla 5. Análisis de costes de las alternativas disponibles

IL CPNM ALK +		Posología	Precio (€) (envase)	mg/caps	mg totales	CTD (€)	CTA (€)
Lorlatinib 100 mg	30 comp	100 mg/día	5.230 (1)	100	3000	174,33	63.631,67
Lorlatinib 25 mg	90 comp		5.230 (1)	25	2250	*	*
Brigatinib 90mg	28 comp	90 mg/día los primeros 7 días y después 180 mg/día	4.211 (2)	90	2.520	150,38	68.611,79
Brigatinib 180mg	28 comp		5.614 (2)	180	5.040	200,51	
Crizotinib 250	60 caps	250 mg dos veces al día	5.230,20 (3)	250	15000	174,34	63.634,10
Alectinib 150 mg	224 caps	600 mg (cuatro cápsulas de 150 mg)/12 h	5.614,34 (4)	150	33.600	200,51	73.182,50
Ceritinib 150 mg	150 caps	750 mg/24 h	5.588,80 (5)	150	22.500	186,29	67.997,07

* La dosis recomendada de lorlatinib es 100 mg por vía oral una vez al día. Es posible que se requiera la interrupción o la reducción de la dosis según la seguridad y tolerabilidad individual.

(1) El precio utilizado para lorlatinib es el precio notificado publicado en los acuerdos de la reunión de la comisión interministerial de precios de los medicamentos, sesión 208 de 17 de diciembre de 2020. Disponible en https://www.sanidad.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/Acuerdos_CIPM_208_de_17_de_DICIEMBRE_web.pdf

(2) El precio utilizado para brigatinib es el precio notificado publicado en los acuerdos de la reunión de la comisión interministerial de precios de los medicamentos, sesión 210 de 3 de marzo de 2021. Disponible en https://www.sanidad.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/ACUERDOS_CIPM_210_3_marzo_2021_web.pdf

(3) Informe SEOM de evaluación Crizotinib. Disponible en: https://seom.org/seomcms/images/stories/Informes_SEOM/INFORME_SEOM_DE_EVALUACION_Crizotinib.pdf

(4) El precio utilizado para alectinib está disponible en <https://ilaphar.org/wp-content/uploads/2021/03/ORG-Medicamentos-alto-impacto-economico.pdf>

(5) El precio utilizado para ceritinib está disponible en https://www.sozialversicherung.at/oeko/views/index.xhtml?jsessionid=ODJVYI1eJWA7XPdsdewfdAfAT-E_WW_nBbO1bpAm.esvp15app2b-webapps-01-webapps-01

Tabla 6. Resultado de la evaluación coste-efectividad incluyendo solo los costes de medicamentos

	Eficacia Loratinib	Eficacia Crizotinib	NNT (IC 95%)	Coste anual por paciente en Loratinib	Coste anual por paciente en Crizotinib	Coste incremental	RCEI
SLP (12 meses)	78%	39%	2,56 (2,02-3,48)	63.631,67 €	63.634,10 €	NA	DOMINANTE
Tasa de respuesta intracraneal en pacientes con lesiones medibles en el SNC al inicio del estudio	82%	23%	1,69 (1,47-2,02)	63.631,67 €	63.634,10 €	NA	DOMINANTE
Tasa de respuesta global en pacientes con lesiones medibles en el SNC al inicio del estudio	71%	8%	1,59 (1,4-1,84)	63.631,67 €	63.634,10 €	NA	DOMINANTE
Tasa de respuesta intracraneal en pacientes con cualquier lesión medible o no medible en el SNC al inicio del estudio por BICR-RECIST 1.1	66%	20%	2,18 (1,79-2,77)	63.631,67 €	63.634,10 €	NA	DOMINANTE

Tabla 7. Costes de los eventos adversos

AE grado 3/4 y frecuencia superior al 5% y excluyendo el aumento de peso	n pacientes con AE en Lorlatinib	n pacientes con AE en Crizotinib	Coste/pac/año	Coste Lorlatinib	Coste Crizotinib	Coste incremental	Fuente
Hipercolesterolemia	24	0	181,85 €	29,29 €	0	29,29 €	Precio promedio: atorvastatina 20 mg 28 comp y rousvastatina 20 mg 28 comp. Actualizado a 2022
Hipertrigliceridemia	30	0	181,85 €	36,61 €	0	36,61 €	Precio promedio: atorvastatina 20 mg 28 comp y rousvastatina 20 mg 28 comp. Actualizado a 2022
Hipertensión arterial	15	0	7.223,22 €	727,17 €	0	727,17 €	Promedio costes de la Hipertension gravedad 3 y 4. Precios públicos Euskadi 2020. Actualizado a 2022

Tabla 8. Resultado de la evaluación coste-efectividad incluyendo solo los costes de medicamentos

	Eficacia Loratinib	Eficacia Crizotinib	NNT (IC 95%)	Coste anual por paciente en Loratinib	Coste anual por paciente en Crizotinib	Coste incremental	RCEI
SLP (12 meses)	78%	39%	2,56 (2,02-3,48)	64.424,74 €	63.634,10 €	790,64 €	2.027,28 €
Tasa de respuesta intracraneal en pacientes con lesiones medibles en el SNC al inicio del estudio	82%	23%	1,69 (1,47-2,02)	64.424,74 €	63.634,10 €	790,64 €	1.340,07 €
Tasa de respuesta global en pacientes con lesiones medibles en el SNC al inicio del estudio	71%	8%	1,59 (1,4-1,84)	64.424,74 €	63.634,10 €	790,64 €	1.254,99 €
Tasa de respuesta intracraneal en pacientes con cualquier lesión medible o no medible en el SNC al inicio del estudio por BICR-RECIST 1.1	66%	20%	2,18 (1,79-2,77)	64.424,74 €	63.634,10 €	790,64 €	1.726,29 €

Tabla 9. Distribución del mercado en los escenarios actual y potencial

	Año 1	Año 2	Año 3
Escenario Actual			
Crizotinib	2%	2%	2%
Lorlatinib	0%	0%	0%
Brigatinib	15%	20%	20%
Ceritinib	0%	0%	0%
Alecetnib	83%	78%	78%
Escenario Potencial			
Crizotinib	2%	2%	2%
Lorlatinib	8%	18%	20%
Brigatinib	15%	15%	15%
Alecetnib	75%	65%	63%
Ceritinib	0%	0%	0%

Tabla 10. Resultados del impacto presupuestario

	Año 1	Año 2	Año 3
Escenario Actual			
Crizotinib	562.445,83 €	562.783,29 €	563.120,96 €
Lorlatinib	- €	- €	- €
Brigatinib	4.548.317,66 €	6.068.062,20 €	6.071.703,04 €
Ceritinib	- €	- €	- €
Alecetnib	24.941.873,14 €	23.453.414,28 €	23.467.486,32 €
Escenario Potencial			
Crizotinib	562.445,83 €	562.783,29 €	563.120,96 €
Lorlatinib	2.249.697,27 €	5.064.855,95 €	5.630.994,29 €
Brigatinib	4.548.317,66 €	4.551.046,65 €	4.553.777,28 €
Ceritinib	- €	- €	- €
Alecetnib	22.537.837,18 €	19.544.511,90 €	18.954.508,18 €
Impacto	-154.338,70 €	-361.061,98 €	-399.909,61 €