

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
IPT-370/V1/10062025

Informe de Posicionamiento Terapéutico de alectinib (Alecensa®) en monoterapia para el tratamiento adyuvante tras la resección completa del tumor de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) positivo para ALK, con alto riesgo de recidiva

Fecha de publicación: 10 de junio de 2025

Índice

Introducción	1
Alectinib (Alecensa®)	2
Farmacología	3
Eficacia	3
Seguridad	5
Discusión	7
Conclusión	12
Grupo de expertos	13
Anexo	14
Referencias	22

Introducción

El cáncer de pulmón (CP) es uno de los cánceres más frecuentes en el planeta. Su incidencia global fue aproximadamente fue 2,5 millones de personas en 2022 y mortalidad de 1,8 millones (1). En Europa, la incidencia varía entre 30,6-49 en hombres y 11,9-26,8 en mujeres por cada 100.000 personas (1). La Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN) ha estimado que el número de cánceres diagnosticados en 2024 alcanzará los 286.664 casos, de los que más de 32.768 serán de CP de nuevo diagnóstico. El índice de mortalidad publicado en 2022, fue de 22.727 personas (16.760 en hombres y 5.967 en mujeres) (2). La edad media al diagnóstico oscila entre los 55 y los 75 años (3,4). Respecto a la etiología, el tabaco sigue siendo la principal causa de CP en la mayoría de los pacientes, aunque el CP de no fumadores está teniendo cada vez más relevancia (71%) (5).

El cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) representa el 85% de todos los CP, siendo los subtipos histológicos más frecuentes en orden de frecuencia: adenocarcinoma, carcinoma escamoso y carcinoma de células grandes (6).

En el momento del diagnóstico, aproximadamente el 19% de los pacientes con CPNM tienen enfermedad localizada (estadio I), el 22% enfermedad localmente avanzada o regional (estadios II y III) y el 55% enfermedad metastásica (estadio IV). Según el estadio, la supervivencia a 5 años es del 61,2% en CPNM localizado, del 33,5% en el regional y del

7% en la enfermedad a distancia (7). En el diagnóstico del CP, la clasificación molecular es básica para establecer modelos pronósticos y predictivos destinados al enfoque terapéutico. Se han descrito varios oncogenes que representan factores predictivos y dianas para terapia dirigida. Hasta la fecha, los biomarcadores relevantes para CPNM son mutaciones del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), reordenamientos de ALK y ROS1, mutaciones de KRAS G12C, BRAF V600, HER2, MET exón 14, fusión de NTRK1 y fusión en RET (8).

En el CPNM en estadio temprano, la cirugía es la estrategia terapéutica básica y primordialmente radical, y el uso de tratamientos complementarios adyuvantes, indicados según el estadio, son básicos para aumentar la supervivencia libre de enfermedad (SLE) y supervivencia global (SG). La quimioterapia basada en platino x 4 ciclos es la terapia estándar en estadios II y III y se puede considerar en pacientes con CPNM reseccionado en estadio IB y un tumor primario mayor de 4 cm. Con la administración de quimioterapia adyuvante se ha observado un beneficio en SG a 5 años del 5% en estadios tempranos respecto a cirugía sola (9). La quimioterapia adyuvante se ha considerado la estrategia de tratamiento estándar incluido en pacientes portadores de alteraciones genéticas driver, incluido la translocación de ALK.

El CPNM tiene una alta tasa de recidivas locales y a distancia, incluso en estadios tempranos y con resección completa. El porcentaje de pacientes que tienen recurrencia de la enfermedad o que mueren después de la cirugía sigue siendo alto, desde aproximadamente el 35% entre los pacientes con enfermedad en estadio IB hasta el 65% entre aquellos con enfermedad en estadio III tras un seguimiento de aproximadamente 5 años. Para mejorar estos resultados, se han desarrollado varias estrategias (10). Por un lado, se ha aprobado tras completar la quimioterapia adyuvante, terapia dirigida con osimertinib durante 3 años en caso de tener mutación de EGFR (11), o bien inmunoterapia con inhibidores de punto de control inmunológico (ICI), en caso de no tener alteraciones genéticas conductoras en EGFR o ALK. Atezolizumab para el tratamiento adyuvante tras resección completa y quimioterapia basada en platino para pacientes adultos con CPNM con alto riesgo de recidiva, cuyos tumores expresen PD-L1 $\geq$ 50% en células tumorales (12), y pembrolizumab en pacientes con cualquier nivel de expresión de PD-L1 (13).

Además, están surgiendo nuevos avances y perspectivas en el enfoque del CPNM en fase temprana. Los puntos destacados incluyen la importancia crítica de un enfoque multidisciplinario para la evaluación de pacientes con CPNM, las pruebas de biomarcadores necesarias, la preferencia por la quimio-inmunoterapia neoadyuvante para el estadio III, el equilibrio con respecto al manejo óptimo de los pacientes en estadio II entre la cirugía inicial seguida de terapia adyuvante y estrategias neoadyuvantes o perioperatorias; y la sólida preferencia por la terapia dirigida adyuvante para pacientes con CPCNP y alteraciones tumorales sensibilizantes de EGFR y ALK (14-16).

Alectinib (Alecensa®)

Alectinib en monoterapia está indicado como tratamiento adyuvante tras la resección completa del tumor en pacientes adultos con CPNM positivo para ALK, con alto riesgo de recidiva.

Los siguientes criterios de selección definen a los pacientes con alto riesgo de recurrencia que están incluidos en la indicación terapéutica y reflejan la población de pacientes con CPNM en estadio IB (tumores $\geq$ 4 cm) - IIIA según los criterios de estadificación de la 7.ª edición de UICC/AJCC:

Tamaño del tumor $\geq$ 4 cm; o tumores de cualquier tamaño que estén acompañados de un estadio N1 o N2; o tumores que invaden las estructuras torácicas (invaden directamente pleura parietal, pared torácica, diafragma, nervio frénico, pleura mediastínica, pericardio parietal, mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, nervio laríngeo recurrente, esófago, cuerpo vertebral, carina); o tumores que afectan al bronquio principal $<$ 2 cm distal a la carina pero sin afectación de la carina; o tumores asociados con atelectasia o neumonitis obstructiva de todo el pulmón; o tumores con nódulos separados en el mismo lóbulo o en un lóbulo ipsilateral diferente al primario.

En relación a la duración del tratamiento, para esta indicación en tratamiento adyuvante de CPNM reseado, el tratamiento con alectinib debe mantenerse hasta la recidiva de la enfermedad, toxicidad inaceptable o durante 2 años de tratamiento.

Otras indicaciones: alectinib fue aprobado por primera vez en Japón para el tratamiento del CPNM no reseable, recurrente o avanzado con ALK positivo, y posteriormente a nivel mundial para pacientes con CPNM no reseable con ALK positivo que han progresado o son intolerantes a la terapia con crizotinib (17). Posteriormente, alectinib también fue aprobado a nivel mundial en el contexto del CPNM ALK positivo localmente avanzado o metastásico de primera línea (18).

La presentación de alectinib es 150 mg cápsulas duras. Cada cápsula dura contiene clorhidrato de alectinib equivalente a 150 mg de alectinib. Cada cápsula dura contiene 33,7 mg de lactosa (como monohidrato) y 6 mg de sodio (como laurilsulfato de sodio). La dosis recomendada de alectinib es de 600 mg (cuatro cápsulas de 150 mg) dos veces al día administrada con las comidas (dosis diaria total de 1200 mg). Los pacientes con insuficiencia hepática grave subyacente (Child-Pugh C) deben recibir una dosis de inicio de 450 mg dos veces al día administrada con las comidas (dosis diaria total de 900 mg).

Los estudios metabólicos in vitro mostraron que CYP3A4 es la principal isoenzima CYP que media entre alectinib y su principal metabolito M4, y se estima que contribuye entre el 40 y el 50% al metabolismo de alectinib. Los resultados del estudio de balance de masas en humanos demostraron que alectinib y M4 fueron las principales fracciones circulantes en plasma con un 76% de la radioactividad total del plasma. La media geométrica del índice metabolito/molécula original en el estado estacionario es 0,399. El metabolito M1b se detectó como un metabolito menor in vitro y en plasma humano de sujetos sanos. La formación del metabolito M1b y su menor isómero M1a es probable que sea catalizada por una combinación de isoenzimas CYP (incluyendo isoenzimas distintas de CYP3A) y de la enzima aldehído deshidrogenasa (ALDH). Los estudios in vitro indican que ni alectinib ni su metabolito activo mayoritario (M4) inhiben CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 o CYP2D6 en concentraciones clínicamente relevantes. Alectinib no inhibió OATP1B1/OATP1B3, OAT1, OAT3 u OCT2 en concentraciones clínicamente relevantes in vitro.

Farmacología

Alectinib (Alecensa®) es un inhibidor de la tirosina quinasa (TKI) que se dirige a la quinasa del linfoma anaplásico (ALK), inhibiendo así las vías de señalización intracelular implicadas en la proliferación y supervivencia de las células tumorales. Alectinib promueve la muerte de las células cancerosas al restaurar la apoptosis e inhibir el crecimiento y la proliferación de las células tumorales.

Eficacia

ALINA fue un estudio de fase III, global, multicéntrico, abierto y aleatorizado diseñado para investigar la eficacia y seguridad de alectinib en comparación con la quimioterapia basada en platino en el contexto adyuvante en pacientes con CPNM ALK-positivo en estadio IB-IIIa completamente reseado. Los criterios de valoración de eficacia primarios y secundarios del estudio fueron supervivencia libre de enfermedad (SLE) y supervivencia global (SG) respectivamente.

Se incluyeron pacientes con CPNM ALK positivo en estadio IB-IIIa completamente reseado. Los criterios de inclusión clave fueron: edad ≥ 18 años; resección completa de CPNM con estadio IB (tumor ≥ 4 cm) a estadio IIIa confirmado histológicamente (según UICC/AJCC, 7.ª edición); enfermedad con ALK positivo realizada localmente o centralmente mediante una técnica aprobada por la FDA o con marcado CE, o centralmente mediante la técnica de inmunohistoquímica (IHC) Ventana ALK (D5F3) (los resultados locales eran confirmados retrospectivamente en el laboratorio central); estado funcional de grado 0 o 1 según el Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG); función hematológica y renal adecuada según lo definido por el protocolo. Los criterios de exclusión claves, fueron: mujeres

embarazadas o en período de lactancia; exposición previa a terapia sistémica contra el cáncer; exposición previa a inhibidores de ALK; pacientes en estadio IIIA N2 que, en opinión del investigador, deberían recibir radioterapia postoperatoria; enfermedad hepática según lo definido por el protocolo; pacientes con bradicardia sintomática; antecedentes de trasplante de órganos positividad conocida del VIH o enfermedad relacionada con SIDA.

Las evaluaciones basales incluyeron: Tomografía computarizada (TC) de tórax y de abdomen incluidos el hígado y las glándulas suprarrenales y resonancia magnética (RM) del cerebro. Los pacientes que presentaban signos clínicos, síntomas, anomalías bioquímicas (incluidas, entre otras, fosfatasa alcalina, LDH, etc.) o imágenes radiológicas que pudieran sugerir metástasis óseas al inicio del estudio, debían someterse a test radiológicos adicionales para excluir la presencia de metástasis óseas al ingresar al estudio (PET y gammagrafía ósea).

Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) a recibir alectinib o quimioterapia basada en platino tras la resección tumoral. La aleatorización se estratificó según la raza (asiática y no asiática) y el estadio de la enfermedad (IB, II y IIIA). Los pacientes del grupo experimental recibieron alectinib a 600 mg por vía oral dos veces al día con alimentos durante 24 meses. Los pacientes del grupo de control recibieron uno de los regímenes de quimioterapia a base de platino especificados en el protocolo, 4 ciclos repetidos cada 21 días. Cisplatino 75 mg/m² el día 1 más vinorelbina 25 mg/m² los días 1 y 8; Cisplatino 75 mg/m² el día 1 más gemcitabina 1250 mg/m² los días 1 y 8; Cisplatino 75 mg/m² el día 1 más pemetrexed 500 mg/m² el día 1. En caso de intolerancia a una pauta basada en cisplatino, se administró carboplatino en lugar de cisplatino en las combinaciones mencionadas anteriormente, a una dosis de 5 mg/ml/min de área bajo la curva (AUC) de concentración plasmática libre de carboplatino frente al tiempo o de 6 mg/ml/min de AUC. El fármaco del estudio (alectinib o quimioterapia basada en platino) se administró hasta la finalización del período de tratamiento (24 meses para alectinib y 4 ciclos para quimioterapia), progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable, revocación del consentimiento o fallecimiento por otras razones. Todos los pacientes fueron controlados hasta la recurrencia de la enfermedad. Después de la recurrencia de la enfermedad, los pacientes fueron tratados a criterio del investigador de acuerdo con la práctica clínica local. No se permitió el cruce de tratamientos adyuvantes entre los dos grupos.

La variable principal de eficacia fue la supervivencia libre de enfermedad (SLE) por intención de tratar (ITT) evaluada por el investigador. La SLE se definió como el tiempo transcurrido desde la fecha de la aleatorización hasta la fecha de aparición de cualquiera de los siguientes eventos: primera recidiva documentada de la enfermedad, nuevo CPNM primario, o la muerte por cualquier causa, lo que antes ocurriera. Las variables secundarias y exploratorias de eficacia fueron la supervivencia global (SG) y el tiempo transcurrido hasta la recidiva en el SNC o la muerte (SLE-SNC) respectivamente. Las evaluaciones de eficacia primaria y secundaria se realizaron para todos los pacientes aleatorizados (población ITT) y para la subpoblación con estadio II-IIIa.

Se estudiaron un total de 257 pacientes: 130 fueron aleatorizados al brazo de alectinib y 127 al de quimioterapia. El número de pacientes en estadio Ib se limitó al 25 % para garantizar que al menos el 75 % de todos los pacientes asignados al azar tuvieran enfermedad en estadio II-IIIa. La población por intención de tratar (ITT) resultante de todos los pacientes asignados al azar incluiría un mínimo de 191 pacientes en la subpoblación de estadio II-IIIa. El tamaño de la muestra y el número de eventos necesarios para demostrar la eficacia con respecto al criterio de valoración principal de eficacia, SLE en el análisis principal se basaron en los siguientes supuestos: un 80 % de potencia para detectar un cociente de riesgo (HR) de 0,55, que corresponde a una mejora en la mediana de la SLE de 30 a 55 meses para los pacientes que recibieron alectinib en comparación con la quimioterapia en la subpoblación de estadio II-IIIa y un 80 % de potencia para detectar un HR de 0,58 que corresponde a una mejora en la mediana de la SLE de 36 a 62 meses en la población ITT. Se utilizó un nivel de significación bilateral de 0,05 con un análisis provisional para la SLE cuando se había producido aproximadamente el 67 % del total de eventos, con el uso de la aproximación Lan-DeMets a los límites de O'Brien-Fleming. Sobre la base de estos supuestos, el análisis primario de SLE se debía realizar después de que se hubieran observado aproximadamente 89 eventos en la subpoblación de estadio II-IIIa.

En el global de los pacientes, la mediana de edad fue de 56 años (rango: 26 a 87 años), y el 24% tenían ≥ 65 años, el 52% eran mujeres, el 56% eran asiáticos, el 60% nunca habían fumado, el 53% tenían un ECOG de 0; 10% de los pacientes tenían estadio IB, el 36% tenían estadio II y el 54% tenían estadio IIIA de la enfermedad. La duración media del seguimiento de supervivencia fue de 27,8 meses (27,8 meses en el grupo de alectinib y 28,4 meses en el grupo de quimioterapia). En la fecha de corte de los datos, habían transcurrido aproximadamente 18 meses desde que el último paciente fue aleatorizado. Un total de 231 pacientes tenían enfermedad en estadio II o IIIA: 116 en el grupo de alectinib y 115 en el grupo de quimioterapia. De estos, 59 pacientes presentaron recurrencia de la enfermedad o habían fallecido en la fecha de corte de los datos: 14 en el grupo de alectinib y 45 en el grupo de quimioterapia.

Se evaluó primero la SLE en la subpoblación con estadios II-IIIa, y dado que se observó un efecto estadísticamente significativo, se procedió a evaluar la SLE en la población ITT (estadio IB (tumor ≥ 4 cm) – IIIa). La SLE entre los pacientes con enfermedad en estadio II o IIIa a los 2 años fue del 93,8 % en el grupo de alectinib y del 63,0 % en el grupo de quimioterapia; los valores a los 3 años fueron del 88,3 % y el 53,3 %, respectivamente. La “Hazard ratio” de recurrencia de la enfermedad o muerte fue 0,24 (intervalo de confianza [IC] del 95 %, 0,13 a 0,45; $P < 0,001$), lo que corresponde a una disminución del riesgo de 76 % con alectinib adyuvante respecto a quimioterapia, con una separación temprana en las curvas (figura A1 del Anexo). La población por intención de tratar incluyó a 257 pacientes: 130 en el grupo de alectinib y 127 en el grupo de quimioterapia. De estos, 65 pacientes, presentaron recurrencia de la enfermedad o muerte: 15 en el grupo de alectinib y 50 en el grupo de quimioterapia. La SLE en la población por intención de tratar a los 2 años fue del 93,6 % en el grupo de alectinib y del 63,7 % en el grupo de quimioterapia; Los valores a los 3 años fueron 88,7% y 54,0%, respectivamente. El cociente de riesgo de recurrencia de la enfermedad o muerte en el grupo de alectinib en comparación con el grupo de quimioterapia en la población con intención de tratar fue 0,24 (IC del 95%, 0,13 a 0,43; $P < 0,001$) (Tabla A2 del Anexo), (figura A2 del Anexo). El beneficio de SLE de alectinib adyuvante en comparación con la quimioterapia fue generalmente consistente en todos los subgrupos, incluidos grupos definidos como según el estadio de la enfermedad, raza, sexo y estado de tabaquismo. Se observó recurrencia de la enfermedad en 15 pacientes (11,5%) en el grupo de alectinib y 49 (38,6%) en el grupo de quimioterapia (figura A3 del Anexo). El sitio más común de recurrencia fue el cerebro, descrito en 4 pacientes en el grupo de alectinib y 14 en el grupo de quimioterapia. El HR para la SLE en el SNC fue de 0,22 (IC del 95%, 0,08 a 0,58) a favor de alectinib. En la fecha de corte de los datos, los datos de SG eran inmaduros, se registraron seis eventos (muertes) en el análisis de supervivencia general: dos en el grupo de alectinib y cuatro en el grupo de quimioterapia (figura A4 del Anexo).

Seguridad

Los datos de seguridad clave se derivan del análisis primario del estudio BO40336 (ALINA) en pacientes con CPNM ALK-positivo, con fecha de corte de datos el 26 de junio de 2023. La evaluación se basa en datos de seguridad de 128 pacientes expuestos a una dosis inicial de alectinib 600 mg por vía oral, dos veces al día (BID). Un total de 248 pacientes (128 pacientes en el grupo de alectinib y 120 pacientes en el grupo de quimioterapia) recibieron al menos un tratamiento del estudio y fueron considerados para la población evaluable en términos de seguridad.

Se incluyeron los datos de seguridad agrupados de los estudios BO28984, NP28761 y NP28673 realizados en pacientes con CPNM avanzado que recibieron alectinib 600 mg BID (N = 405) para proporcionar un punto de referencia sobre el perfil de seguridad de alectinib como monoterapia. Respecto a definiciones de duración del tratamiento: es la fecha de la última administración del fármaco del estudio menos la fecha de la primera administración del fármaco del estudio más un día. La intensidad de la dosis es la cantidad del fármaco del estudio realmente recibido dividida por la cantidad esperada hasta el momento de la última dosis administrada.

La proporción de pacientes con eventos adversos (EA) que se sospecha que están relacionados con el tratamiento del estudio fue comparable entre el grupo de alectinib (93,8 %) y el grupo de quimioterapia (89,2 %). Se observaron las siguientes frecuencias de EA relacionados con el tratamiento en el grupo de alectinib en el ensayo ALINA: aumento de

AST (41,4 %), aumento de CPK (43,0 %), aumento de ALT (33,6 %), aumento de bilirrubina (33,6 %), aumento de creatinina (14,8 %), aumento de peso (14,8 %), mialgia (28,1 %), exantema (14,1 %), disgeusia (10,2 %) y bradicardia (7,8 %) (Figura B1 del Anexo).

No se produjeron muertes durante el tratamiento con alectinib en el estudio ALINA. Dos pacientes (1,6 %) murieron debido a la recurrencia de la enfermedad durante el período de seguimiento (uno dentro de los 30 días posteriores a la última administración del fármaco del estudio).

Los EA por grupos con diferencias notables ($\geq 15\%$) entre pacientes de < 65 años y ≥ 65 años en el grupo de alectinib fueron (pacientes < 65 años y pacientes ≥ 65 años, respectivamente): aumento de creatinina (10,9% y 29,6%), estreñimiento (38,6% y 55,6%), aumento de peso (16,8% y 0), aumento de ALT (21,8% y 37,0%).

Los EA con diferencias notables ($\geq 20\%$) entre pacientes asiáticos y no asiáticos en el grupo de alectinib fueron (pacientes asiáticos y no asiáticos, respectivamente): aumento de AST (55,7% y 24,1%), aumento de ALT (42,9% y 22,4%), aumento de bilirrubina (44,3% y 20,7%) y aumento de peso (22,9% y 1,7%).

Los EA con diferencias notables ($> 15\%$) entre pacientes masculinos y femeninos fueron anemia y aumento de AST en sangre. En comparación con los pacientes masculinos, las mujeres experimentaron con mayor frecuencia anemia (33,8 % frente a 9,3 %) y aumento de AST (48,6 % frente a 31,5 %).

Los EA con diferencias notables entre pacientes con diferentes estadios de CPNM en el grupo de alectinib fueron (estadio IB, estadio II y estadio IIIA, respectivamente): aumento de AST (17,6 %, 47,6 % y 43,5 %); anemia (0, 26,2 % y 27,5 %); La CPK en sangre (23,5 %, 40,5 % y 49,3 %);

Respecto a la seguridad en poblaciones especiales, sólo se incluyeron tres pacientes con insuficiencia renal moderada en el estudio ALINA. La modificación o interrupción de la dosis debido a EA aconteció con mayor frecuencia entre los pacientes con insuficiencia renal leve en comparación con los pacientes con función renal normal. Sin embargo, no se observó una diferencia significativa en el perfil de seguridad de alectinib entre los pacientes con función renal normal y los pacientes con insuficiencia renal leve. No se incluyeron pacientes con insuficiencia hepática en el estudio ALINA y, por lo tanto, no hay datos de seguridad disponibles en esta población especial.

Los EA más frecuentemente notificados (con una incidencia de $> 2\%$) que requirieron una reducción de la dosis de alectinib fueron aumento de la CPK en sangre (6,3 %) y aumento de la bilirrubina en sangre (3,9 %).

Además de ALINA, se analizaron datos de seguridad agrupados para las siguientes poblaciones para respaldar la evaluación de seguridad de alectinib: Población de CPCNP m (N = 405): pacientes tratados con alectinib en los estudios NP28761 y NP28673 (N = 253 combinados) y BO28984 (N = 152). Población de seguridad agrupada general (N=533): pacientes tratados con alectinib en los estudios ALINA, NP28761, NP28673 y BO28984.

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis: En los ensayos clínicos, se produjo EPI/neumonitis en el 1,3 % de los pacientes tratados con alectinib, el 0,4 % de estos casos fueron de grado 3 y se produjeron interrupciones del tratamiento debido a EPI/neumonitis en el 0,9 % de los pacientes.

Hepatotoxicidad: En los ensayos clínicos, tres pacientes presentaron toxicidad hepática documentada inducida por fármacos (un paciente con un aumento de AST y ALT de Grado 4 y además, documentada con biopsia hepática). Se describieron aumento de los niveles de AST y ALT (22,7 % y 20,1 %, respectivamente), la mayoría de estos eventos fueron de intensidad de Grado 1 y 2, y se notificaron eventos de Grado ≥ 3 en el 3,0 % y el 3,2 % de los pacientes por aumento de los niveles de AST y ALT, respectivamente. Los eventos generalmente ocurrieron durante los primeros 3 meses de tratamiento, fueron habitualmente transitorios y se resolvieron tras la interrupción temporal del tratamiento con alectinib (2,3 % y el 3,6 % de los pacientes, respectivamente) o la reducción de la dosis (1,7 % y 1,5 %, respectivamente). En el 1,1% y el 1,3% de los pacientes, las elevaciones de AST y ALT, respectivamente, llevaron a la retirada del tratamiento con alectinib. Se notificaron elevaciones de bilirrubina en el 25,1% de los pacientes, la mayoría de intensidad de grado 1 y 2; y

los grado ≥ 3 en el 3,4% de los pacientes. Los eventos ocurrieron generalmente durante los primeros 3 meses de tratamiento, fueron habitualmente transitorios y la mayoría se resolvieron con la modificación de la dosis. En el 7,7% de los pacientes, las elevaciones de bilirrubina llevaron a modificaciones de la dosis y en el 1,5% de los pacientes, las elevaciones de bilirrubina llevaron a la retirada del tratamiento con alectinib.

Bradicardia: Se han notificado casos de bradicardia (11,1 %) de grado 1 ó 2 en pacientes. Ningún paciente tuvo eventos de grado $\geq$ gravedad. Se describieron 102 de 521 pacientes (19,6 %) tratados con alectinib, para quienes se disponía de ECG seriados, que tuvieron valores de frecuencia cardíaca posteriores a la dosis por debajo de 50 latidos por minuto (lpm).

Mialgia grave y elevaciones de CPK: Se describieron casos de artromialgias (34,9 %), incluidos eventos de mialgia (24,0 %), artralgia (16,1 %) y dolor musculoesquelético (0,9 %). La mayoría de los eventos fueron de grado 1 ó 2 y cinco pacientes (0,9 %) tuvieron un evento de grado 3. Se requirieron modificaciones de la dosis del tratamiento con alectinib debido a estos eventos adversos para nueve pacientes (1,7 %); El tratamiento con alectinib no se suspendió debido a estos eventos. Se produjeron elevaciones de CPK en el 55,6 % de los pacientes. La incidencia de elevaciones de CPK de grado ≥ 3 fue del 5,5 %. La mediana de tiempo hasta la elevación de CPK de grado ≥ 3 fue de 15 días. Se produjeron modificaciones de dosis por elevación de CPK en el 5,3 % de los pacientes; no se produjo la suspensión del tratamiento con alectinib debido a elevaciones de CPK.

Efectos gastrointestinales: estreñimiento (38,6 %), náuseas (17,4 %), diarrea (17,4 %) y vómitos (12,0 %) fueron las reacciones gastrointestinales (GI) notificadas con mayor frecuencia. La mayoría de estos eventos fueron de gravedad leve o moderada; se notificaron eventos de grado 3 para diarrea (0,9 %), náuseas (0,4 %), vómitos (0,2 %) y estreñimiento (0,4 %). Estos eventos no llevaron a la retirada del tratamiento de alectinib. La mediana de tiempo hasta la aparición de eventos de estreñimiento, náuseas, diarrea y/o vómitos en los ensayos clínicos fue de 21 días. La frecuencia de los eventos disminuyó después del primer mes de tratamiento.

Discusión

El estudio ALINA fue un estudio de fase III, abierto y aleatorizado para evaluar la eficacia y seguridad de alectinib adyuvante frente a la quimioterapia adyuvante basada en platino en pacientes con CPNM ALK positivos en estadio IB, II y IIIA. El cálculo del tamaño de la muestra se basó en un cociente de riesgo (HR) esperado de 0,55 y 0,58 en la población de estadio II-IIIa y en la población ITT respectivamente. La subpoblación de estadio IB se limitaría al 25 % del tamaño total de la muestra para proporcionar la potencia adecuada para el análisis del subgrupo de estadio II-IIIa. La proporción real de pacientes en el subgrupo de estadio IB fue de alrededor del 10 %. La aleatorización se estratificó por raza (asiáticos frente a no asiáticos) y estadio de la enfermedad (estadio IB frente a estadio II frente a estadio III).

En el primer análisis intermedio de junio de 2023, el estudio ALINA alcanzó su objetivo principal, demostrando una mejora en la SLE con alectinib en comparación con la quimioterapia en dos poblaciones pre-especificadas: la subpoblación en estadio II-IIIa y la población ITT (CPNM con ALK positivo en estadio IB-IIIa después de la resección quirúrgica). Los datos de SG eran inmaduros en el momento de la evaluación.

El beneficio clínico en el entorno adyuvante depende de la tasa de curación, es decir, que un efecto no transitorio en la SLE sea evidente en la meseta de las curvas. La duración mínima del seguimiento fue de aproximadamente 18,5 meses, y la máxima de aproximadamente 58 meses. La duración media del seguimiento de supervivencia fue de 27,8 meses en el grupo de alectinib y de 28,4 meses en el grupo de quimioterapia. Alrededor del 66% de los pacientes del grupo de alectinib habían completado el tratamiento con alectinib, el 20% seguían en tratamiento y el 14% lo habían interrumpido debido a progresión de la enfermedad, eventos adversos, desviación del protocolo o abandono por parte del sujeto. En vista de la duración del seguimiento y la tasa de finalización de la terapia, los resultados de eficacia obtenidos se consideran suficientes para la aprobación. Sin embargo, para confirmar la durabilidad del efecto del tratamiento con alectinib una vez que se ha interrumpido el tratamiento, el titular de la autorización de comercialización se ha

comprometido a presentar un análisis actualizado de la SLE antes del tercer trimestre de 2025. Además, debido a la inmadurez de los datos de la SG en el momento del análisis primario, los resultados finales de la SG también se proporcionarán antes del tercer trimestre de 2027. Se indicaron los criterios de selección para el alto riesgo de recurrencia, incluido el tamaño del tumor (estadio IB (≥ 4 cm) - IIIA).

Se realizaron análisis exploratorios en la que se describe una prolongación clínicamente significativa de la SLE del SNC (HR estratificado = 0,22; IC del 95 %: 0,08, 0,58). Cabe destacar que una proporción significativa de recurrencias distantes fueron recurrencias en el SNC: se registraron 5 (3,8 %) y 27 (21,3 %) recurrencias distantes para los grupos de alectinib y quimioterapia, respectivamente, y concretamente en SNC, en 4 (3,1 %) y 14 (11 %) casos.

En el ensayo clínico ALINA, se logró el objetivo principal de la SLE con alectinib frente a la quimioterapia estándar en el CPNM resecao estadio II-III ALK positivo. El objetivo principal también se logró en la población con intención de tratar que incluyó el estadio IB, un subgrupo que podría beneficiarse del alectinib adyuvante ya que el reordenamiento de ALK en el CPNM en estadio I se asocia significativamente con un mal pronóstico en comparación con los pacientes ALK negativos (19). Una limitación de este estudio fue la inclusión de pacientes en estadio IB con tumores mayores de 4 cm sin tener en cuenta otros factores de riesgo de recurrencia de la enfermedad. Actualmente, la propagación a través de los espacios aéreos (STAS) tal como se ha recomendado introducir en la 9ª edición de la clasificación TNM, en el CPCNP en estadio I es un factor de riesgo significativamente asociado con un mal pronóstico tanto para la SG y SLE, independientemente del tamaño del tumor, y la STAS se observa con frecuencia en el CPCNP con ALK positivo (20). La invasión pleural visceral (VPI) también es un factor de pronóstico negativo significativo en el CPNM en estadio IB. Sería apropiado valorar que los pacientes con un tumor de CPNM en estadio IB ALK-positivo menor de 4 cm y factores de riesgo concomitantes como STAS y VPI también podrían beneficiarse del tratamiento adyuvante con alectinib.

Las características de los pacientes estaban generalmente bien equilibradas entre los dos grupos de estudio, aunque el grupo alectinib tenía una mayor proporción de mujeres (58% vs 46%) y de no fumadores (65% vs 55%), al no ser factores de estratificación, lo que podría haber influido en el resultado al aumentar el beneficio atribuido al alectinib sobre la quimioterapia. Aleensa mostró una mejora estadística y clínicamente significativa de la SLE evaluada por el investigador con un HR=0,24; (0,13-0,43 $p<0,001$) en la población ITT siendo este beneficio en SLE con alectinib adyuvante generalmente consistente en todos los subgrupos. Esta consistencia se observó en todos los subgrupos definidos según el estadio de la enfermedad, raza, sexo y condición de fumador. La SLE es un criterio de valoración de eficacia bien establecido en estudios de terapia adyuvante en CPNM resecao. Datos recientes de osimertinib adyuvante en CPNM resecao EGFR-positivo y del estudio de atezolizumab en adyuvancia en CPNM resecao en pacientes con alto riesgo de recaída (IMpower010) mostraron el hecho que un amplio beneficio de SLE con un TKI altamente efectivo o una inmunoterapia anti PD-L1, resulta en un beneficio de SG en el entorno adyuvante. Los pacientes con CPNM ALK-positivo tienen un alto riesgo de enfermedad intracraneal, que se asocia con un mal pronóstico. El uso adyuvante de alectinib puede prevenir o retrasar la recurrencia en el sistema nervioso central, según los resultados del estudio ALINA, y estos hallazgos son consistentes con la eficacia intracraneal del alectinib en el CPNM avanzado. Los resultados del estudio ALINA plantean preguntas sobre el uso de agentes dirigidos como terapia adyuvante.

En primer lugar, el ensayo ALINA no aborda la posibilidad de añadir quimioterapia al alectinib, un enfoque que puede permitir la intensificación de la terapia en grupos seleccionados de pacientes. Esto es a pesar del hecho de que ADAURA mostró un beneficio en la SLE a favor de osimertinib sobre el placebo con o sin quimioterapia adyuvante, independientemente del estadio de la enfermedad (11). En este sentido es positivo que en el diseño se haya comparado alectinib con la quimioterapia, que es el estándar de tratamiento actual en este contexto. Los regímenes sin quimioterapia tienen ventajas potenciales teniendo en cuenta el perfil de eventos adversos, y permitiendo reservar la quimioterapia como opción de tratamiento tras la recidiva de la enfermedad en etapas más avanzadas cuando se agoten otras opciones de tratamientos dirigidos, pudiendo ser también la preferencia de los pacientes y sus familias. En segundo lugar, aún no se han establecido el momento y la duración más eficaces de la terapia dirigida adyuvante

en el CPNM resecable. En ese sentido, la duración del tratamiento analizada con otros inhibidores tirosina quinasa (gefitinib o erlotinib) en estudios en CPNM EGFR+ en estadios iniciales ha sido históricamente de 2 años (estudios RADIANT, SELECT, ADJUVANT...), siendo osimertinib el primer inhibidor de EGFR aprobado que evaluó extender la duración de tratamiento a 3 años. El ensayo TARGET evaluará la eficacia y la seguridad de 5 años de osimertinib adyuvante en pacientes con CPCNP en estadio II-IIIb totalmente resecado y positivo para EGFR (21). Adaptar la duración del tratamiento adyuvante, con o sin quimioterapia, según el riesgo de recurrencia de la enfermedad puede requerir más investigación. En el futuro, la enfermedad mínima residual (EMR) detectada con ADN tumoral circulante (ctDNA) en el entorno perioperatorio podría tener valor tanto pronóstico como predictivo para la elección del tratamiento. Los datos preliminares en el CPNM podrían respaldar el uso del perfil de ctDNA como método para medir el riesgo de progresión posoperatoria y durante el tratamiento.

En tercer lugar, una consecuencia práctica importante de ALINA y ADAURA es que analizar el perfil molecular mediante secuenciación de próxima generación (NGS) es útil para diseñar la estrategia terapéutica en el momento del diagnóstico para tumores potencialmente resecables que requieren terapia sistémica adyuvante o neoadyuvante adicional. El beneficio significativo de alectinib adyuvante ha hecho que la identificación temprana de tumores con fusiones de ALK sea aún más importante para evitar tratamientos de quimioinmunoterapia neoadyuvantes. La extensión de la NGS a todos los pacientes con CPNM resecable podría ampliar la aplicación de terapias dirigidas a todas las alteraciones genéticas procesables. A modo de ejemplo, en pacientes con CPNM con fusión RET positiva en estadio IB-IIIa tratados previamente con terapia estándar, el estudio de fase III en curso LIBRETTO-432 está evaluando seliperatinib adyuvante versus placebo (22).

En cuarto lugar, los datos de ALINA son inmaduros para definir la estrategia de tratamiento posterior en casos de recurrencia de la enfermedad. En el brazo experimental, solo 15 pacientes experimentaron recurrencia de la enfermedad, y los tratamientos posteriores fueron determinados por el investigador. Los tratamientos posteriores incluyeron ALK-TKI para 7 pacientes (alectinib o brigatinib), quimioterapia para 6 pacientes, inmunoterapia para un paciente y otra terapia para un paciente. La estrategia terapéutica podría teóricamente diferenciarse según el momento de la recurrencia, y una biopsia del sitio de la recurrencia sería útil para definir el mecanismo de resistencia y el tratamiento posterior más apropiado. Si la recaída ocurre durante los 2 años de terapia adyuvante, puede ser secundaria al desarrollo de mecanismos de resistencia a alectinib. Lorlatinib tiene los datos más sólidos en contexto de resistencia a alectinib y es la mejor opción en este caso. En el caso de resistencia, la elección debe recaer en la quimioterapia dual con platino o quimioterapia con pemetrexed o en la inclusión en un ensayo clínico (23). Si se produce una recaída tras finalizar la terapia adyuvante, también se debe considerar la reexposición con alectinib, ya que la recaída podría deberse a la reactivación de células persistentes tolerantes al fármaco.

Respecto a la seguridad, alectinib como monoterapia fue aprobado en 2017 para el tratamiento de pacientes adultos con CPNM avanzado ALK-positivo. Los eventos adversos más comunes de alectinib incluyeron: anemia, bradicardia, trastornos gastrointestinales, exantema, trastornos hepatobiliares (como aumento de AST, ALT, bilirrubina y fosfatasa alcalina), mialgia, aumento de creatinina en sangre y aumento de peso. Dada la baja frecuencia de CPNM ALK-positivo (4-5%), la base de datos de seguridad proveniente del estudio ALINA (128 pacientes en el grupo de alectinib y 120 pacientes en el grupo de quimioterapia) se considera de una magnitud aceptable.

Los pacientes del grupo experimental recibieron 600 mg de alectinib por vía oral dos veces al día (la posología aprobada en población occidental), durante una mediana de alrededor de 24 meses (rango: 0-25 meses). La intensidad de la dosis media de alectinib fue del 99,4 % (rango: 47 %-100 %). La mayoría de los pacientes, 112 (87,5 %) recibieron alectinib $\geq$ 18 meses. Alrededor del 22 % recibieron alectinib $\geq$ 24 meses. Los pacientes del grupo de control recibieron uno de los regímenes de quimioterapia a base de platino especificados en el protocolo, que se administraron durante 4 ciclos, con una duración de 21 días cada ciclo. La exposición media a la quimioterapia fue de 2,1 meses. La intensidad de la dosis media fue del 100 %, y el 90,0 % de los pacientes completaron 4 ciclos de quimioterapia a base de platino.

Se notificaron EA durante el tratamiento y hasta 28 días después de la última dosis de alectinib o 28 días después del final del último ciclo de quimioterapia. La proporción de pacientes que experimentaron al menos un EA en el grupo de alectinib fue comparable a la del grupo de quimioterapia (98,4 % y 93,3 %, respectivamente). Los EA de grado 3 a 5 son comparables entre los grupos del estudio (29,7 % y 30,8 %, respectivamente). No se notificaron EA con desenlace fatal en ninguno de los grupos. Los EA que llevaron a la retirada del tratamiento fueron más comunes en el grupo de quimioterapia (11,7 %) que en el grupo de alectinib (5,5 %). Sin embargo, los EA que llevaron a la modificación/interrupción de la dosis se notificaron con mayor frecuencia en el grupo de alectinib en comparación con el grupo de control (43,0 % y 22,5 %, respectivamente).

Los eventos adversos que acontecieron en mayor proporción de pacientes tratados con alectinib (diferencia relativa entre grupos >10 %) incluyeron aumento de AST (+36,4 %), aumento de CPK en sangre (+42,2 %), aumento de ALT (+24,4 %), aumento de bilirrubina en sangre (+32,8 %), estreñimiento (+17,2 %), aumento de peso (+12,5 %), mialgia (+26,4 %) y tos (+11,5 %). Estos eventos adversos están en línea con el perfil de seguridad conocido de alectinib.

La proporción de pacientes que notificaron algún evento adverso seleccionado fue del 94,5 % en el grupo de alectinib y del 89,2 % en el grupo de quimioterapia. Estos fueron más a menudo de grado >3 en el grupo de quimioterapia (27,5 %) que en el grupo de alectinib (17,2 %). En el grupo de alectinib, el 2,3 % de estos eventos adversos seleccionados se consideraron graves en comparación con el 5,8 % en el grupo de quimioterapia. Algunos eventos adversos provocaron la interrupción del tratamiento con mayor frecuencia en el grupo de quimioterapia (8,3 %) que en el grupo de alectinib (4,7 %). Sin embargo, las reducciones o interrupciones de la dosis fueron más frecuentes en el grupo de alectinib (36,7 % frente a 20,0 %).

Los siguientes eventos adversos seleccionados se notificaron con mayor frecuencia en el grupo de alectinib en comparación con el grupo de quimioterapia: EA musculares (incluida la elevación de CPK, 71,9 % frente a 10,0 %), toxicidad hepatobiliar (EA de daño hepatocelular, colestásico o pruebas de función hepática anormales, 60,9 % y 13,3 %), trastornos cutáneos (39,1 % frente a 18,3 %), función renal anormal (21,1 % frente a 14,2 %), disgeusia (13,3 % frente a 3,3 %), edema (15,6 % frente a 1,7 %), bradicardia (11,7 % frente a 0 %), trastornos de la visión (9,4 % frente a 2,5 %) y enfermedad pulmonar intersticial (3,1 % frente a 0 %). Estos EA están en consonancia con el perfil de seguridad conocido de alectinib.

La proporción de pacientes que notificaron al menos un EA relacionado con anomalías hematológicas fue del 26,6 % en el grupo de alectinib y del 46,7 % en el grupo de quimioterapia. El EA hematológico más frecuente fue anemia (23,4 % en el brazo de alectinib frente a 25,8 % en el brazo de quimioterapia).

En términos de gravedad, la proporción de pacientes que experimentaron al menos un EA de grado 3-5 en el grupo de alectinib fue comparable al grupo de quimioterapia (29,7 % y 30,8 %, respectivamente). Los EA de grado >3 más frecuentes en el grupo de alectinib fueron aumento de CPK en sangre (6,3 %) y apendicitis (3,1 %).

EA graves: Los EA graves se notificaron con mayor frecuencia en el grupo de alectinib (13,3 %) en comparación con el grupo de comparación (8,3 %). Los EA graves notificados con mayor frecuencia (>3 pacientes) fueron apendicitis (3,1 %) y neumonía (2,3 %). La mayoría de los eventos adversos graves fueron de grado 3 ó menos y reversibles. La frecuencia de interrupciones del tratamiento debido a eventos adversos graves fue baja tanto en el grupo de alectinib (0,8 %) como en el grupo de quimioterapia (3,3 %). Al igual que la frecuencia de modificaciones de dosis debido a eventos adversos graves (5,5 % y 3,3 % en el grupo de alectinib y el grupo de quimioterapia, respectivamente). Los eventos adversos graves llevaron a la retirada del tratamiento en un paciente del grupo de alectinib (0,8 %) y en 4 pacientes (3,3 %) del grupo de quimioterapia. Los eventos adversos graves llevaron a la modificación o interrupción de la dosis en el 5,5 % de los pacientes del grupo de alectinib y en el 3,3 % de los pacientes del grupo de quimioterapia. Los eventos adversos graves relacionados con el tratamiento se notificaron con mayor frecuencia en el grupo de quimioterapia (6,7 % frente a 1,6 %).

Factores intrínsecos:

Edad: El número total de eventos adversos y eventos adversos relacionados durante el tratamiento con alectinib no difirió con la edad. Sin embargo, se observó una diferencia en la proporción de eventos adversos de grado >3 (27,7 % frente a 37,0 %) y eventos adversos graves (11,9 % frente a 18,5 %), siendo los pacientes > 65 años más propensos a estos eventos en comparación con los pacientes < 65 años. Los pacientes < 65 años experimentan con menos frecuencia eventos adversos que conducen a la interrupción del tratamiento (2 % en comparación con el 18 % de los pacientes > 65 años). Cabe destacar que la gran mayoría (78,9 %) de los pacientes tratados con alectinib tenían < 65 años.

Raza: La incidencia de eventos adversos graves fue comparable entre los pacientes asiáticos (14,3 %) y no asiáticos (12,1 %). Los pacientes asiáticos experimentaron con mayor frecuencia EA que llevaron a modificaciones o interrupciones de la dosis en comparación con los pacientes no asiáticos (48,6 % frente a 36,2 %). Los pacientes no asiáticos experimentaron con mayor frecuencia EA que llevaron al retiro del tratamiento en comparación con los pacientes asiáticos (8,6 % frente a 2,9 %).

Sexo: la proporción de pacientes que experimentaron EA (100 % frente a 96,3 %) y eventos adversos graves (13,5 % frente a 13,0 %) fue comparable entre mujeres y hombres. Los EA que llevaron a modificaciones o interrupciones de la dosis fueron más comunes entre los participantes masculinos (7,4 %) en comparación con las mujeres (4,1 %), mientras que las mujeres experimentaron con mayor frecuencia EA que llevaron al retiro del tratamiento (6,8 % frente a 3,7 %).

Estadio de la enfermedad: en el grupo de alectinib, la proporción de pacientes que experimentaron EA de grado 3 a 5 fue menor en los pacientes con estadio II (23,9 %) en comparación con los pacientes con estadio IB (35,7 %) y estadio IIIA (32,4 %). La proporción de pacientes que experimentaron eventos adversos graves fue comparable en los estadios IB y IIIA de la enfermedad (estadio IB: 14,3 % y estadio IIIA: 14,7 %) y ligeramente menor en el estadio II (10,9 %). La proporción de pacientes que experimentaron eventos adversos que llevaron a la retirada del tratamiento y eventos adversos que llevaron a la modificación o interrupción de la dosis fue mayor en los pacientes con estadio IB (57,1 %) en comparación con los pacientes con estadio II (32,6 %) y estadio IIIA (47,1 %).

No obstante, debido al pequeño tamaño muestral (estadio IB: 14 pacientes, estadio II: 46 pacientes, estadio IIIA: 68 pacientes), no se pueden sacar conclusiones definitivas.

Comorbilidades. Sólo se incluyeron tres pacientes con insuficiencia renal moderada en el estudio ALINA y no se pueden sacar conclusiones de este subgrupo. No se incluyeron pacientes con insuficiencia hepática en el estudio ALINA y, por lo tanto, no hay datos de seguridad disponibles en esta población especial.

Interrupción debido a EA:

los EA que llevaron a la interrupción del tratamiento del estudio se notificaron con menos frecuencia en el grupo de alectinib (5,5 %) en comparación con el grupo de quimioterapia (11,7 %). Esta frecuencia se considera baja. En el grupo de alectinib, el EA más notificado que llevó a la interrupción del tratamiento fue la neumonitis (2,3 %). La proporción de pacientes que experimentaron al menos un EA que llevó a la reducción o interrupción de la dosis del tratamiento en el grupo de alectinib (25,8 % y 27,3 %, respectivamente) fue mayor que en el grupo de quimioterapia (10,0 % y 18,3 %, respectivamente). La razón de este hallazgo se debe probablemente a la mayor duración del tratamiento en pacientes que reciben alectinib (Figuras B2-4 del Anexo).

Comparación del perfil de seguridad de alectinib en el contexto adyuvante (ALINA) frente a CPNM avanzado:

La incidencia de la mayoría de los EA fue comparable o superior en la población de CPNM avanzado en comparación con el grupo de alectinib de ALINA, excepto los siguientes que se describieron con mayor frecuencia en el estudio ALINA: aumento de AST (41,4 % frente a 16,8 %), aumento de ALT (33,6 % frente a 15,8 %), aumento de bilirrubina en sangre (33,6 % frente a 16,3 %), aumento de CPK en sangre (43,0 % frente a 11,6 %), aumento de creatinina en sangre (14,8 % frente a 8,1 %) y disgeusia (10,2 % frente a 3,2 %). La toxicidad hepatobiliar rara vez fue de grado > 3 en el estudio ALINA (0,8-1,6 %), pero ocurrió con mayor frecuencia en la población adyuvante. El aumento de CPK en sangre fue más

frecuente en el estudio ALINA de grado > 3 en comparación con la población con CPCNP (6,3 % frente a 3,7 %). La incidencia de trastorno renal (aumento de creatinina) fue mayor entre los pacientes que recibieron alectinib en el contexto adyuvante en comparación con la población avanzada.

Interrupciones del tratamiento: en términos de interrupciones del tratamiento, el grupo de alectinib de ALINA fue comparable a la población de CPNM (27,3 % y 30,4 %, respectivamente). Sin embargo, las razones de las interrupciones difirieron entre las dos poblaciones tratadas con alectinib, y los siguientes EA condujeron con mayor frecuencia a la interrupción en la cohorte adyuvante de ALINA: aumento de AST (4,7 % frente a 1,5 %), aumento de CPK (5,5 % frente a 2,2 %), ALT (5,5 % frente a 3,0 %). La proporción de pacientes que experimentaron EA que llevaron a una reducción de la dosis de alectinib fue mayor en la población de pacientes adyuvantes (25,8 %) en comparación con la población avanzada (16,0 %). El aumento de CPK fue la razón más común para la reducción de dosis en el grupo de alectinib de ALINA (6,3 %).

La modificación o interrupción de la dosis debido a EA se notificó con mayor frecuencia en la cohorte de alectinib adyuvante en comparación con la población de avanzado (43,0 % y 35,8 %, respectivamente).

Conclusión

El ensayo ALINA es el primer estudio que ha demostrado una mejora significativa de la SLE con alectinib adyuvante en CPNM ALK-positivo tras resección completa en la población estudiada (estadio IB, tamaño tumoral ≥ 4 cm - IIIA). Según los resultados del primer análisis intermedio, el estudio ALINA alcanzó su objetivo principal, demostrando una mejora en la SLE con alectinib en comparación con la quimioterapia en dos poblaciones pre-especificadas: la subpoblación en estadio II-IIIa y la población ITT (CPNM con ALK positivo en estadio IB-IIIa después de la resección quirúrgica). Mostró una prolongación clínicamente significativa de la SLE en el SNC con alectinib. Los datos de SG son inmaduros en el momento de la evaluación.

En cuanto a la seguridad, los eventos adversos más comunes establecidas previamente para el alectinib (aprobado en 2017 para el tratamiento de pacientes adultos con CPNM avanzado ALK-positivo) incluyen anemia, bradicardia, trastornos gastrointestinales, exantema, trastornos hepato biliares (como aumento de AST, ALT, bilirrubina y fosfatasa alcalina), mialgia, aumento de creatinina en sangre y aumento de peso. Los eventos adversos observados en los pacientes tratados con alectinib en el ensayo clínico ALINA están en línea con el perfil de seguridad previamente conocido de este medicamento.

Se siguen investigando duraciones de tratamiento más amplias con las terapias dirigidas y el valor de añadir quimioterapia adyuvante en el CPNM resecable, que puede ser diferente según factores como el perfil molecular de los tumores o la presencia de enfermedad residual mínima. El estudio ALINA es el único estudio fase III en adyuvancia que aporta resultados estadísticamente significativos y clínicamente relevantes en pacientes que no han recibido quimioterapia.

Con base en la revisión de los datos presentados, y según los datos conocidos de beneficio de quimioterapia adyuvante tras la resección quirúrgica de pacientes con cáncer de pulmón con translocación ALK, alectinib se considera la opción preferente frente a quimioterapia tras la resección quirúrgica de pacientes con cáncer de pulmón con translocación ALK estadio IB > 4 cm a IIIA.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Manuel Ángel Cobo Dols. Servicio de Oncología. Hospital Regional Universitario de Málaga

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

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el laboratorio titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), el Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPC), la Alianza General de Pacientes (AGP), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), la Asociación Española de Afectados de Cáncer de Pulmón (AEACaP), la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC) y el Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Figura A1. SLE en pacientes estadio II-III.

	Alectinib	Chemotherapy
Primary Efficacy Endpoint		
	N = 116	N = 115
Patients with event (%)	14 (12.1%)	45 (39.1%)
Median DFS (95% CI), months	NE (NE, NE)	44.4 (27.8, NE)
Stratified HR (95% CI)	0.24 (0.13, 0.45)	
p-value (stratified log-rank)	< 0.0001	
24 Month event free rate (%) (95% CI)	93.8 (89.36, 98.25)	63.0 (53.33, 72.68)
Patients remaining at risk	67	48
36 Month event free rate (%) (95% CI)	88.3 (80.83, 95.83)	53.3 (42.34, 64.16)
Patients remaining at risk	35	23

DFS = disease-free survival; HR = hazard ratio; ITT = intent-to-treat; NE = not estimable.

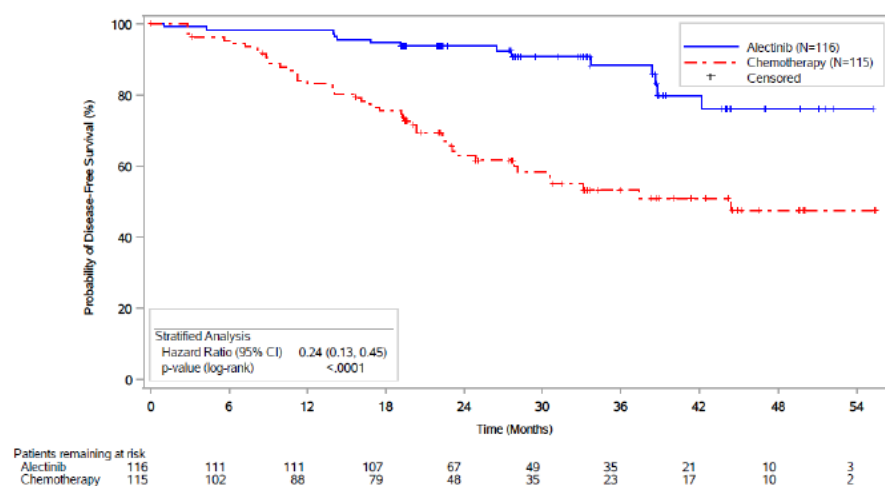


Figure 12: Kaplan-Meier Plot of disease-free survival, stage II-IIIa patients (DCO 26 Jun 2023)

Figura A2. SLE en pacientes estadio IB-IIIa. ITT

	Alectinib	Chemotherapy
DFS in ITT (Stage IB-IIIa)	N = 130	N = 127
Patients with event (%)	15 (11.5%)	50 (39.4%)
Median DFS (95% CI), months	NE (NE, NE)	41.3 (28.5, NE)
Stratified HR (95% CI)	0.24 (0.13, 0.43)	
p-value (stratified log-rank)	< 0.0001	
24 Month event free rate (%) (95% CI)	93.6 (89.38, 97.91)	63.7 (54.59, 72.90)
Patients remaining at risk	74	55
36 Month event free rate (%) (95% CI)	88.7 (81.76, 95.63)	54.0 (43.73, 64.21)
Patients remaining at risk	39	27

DFS = disease-free survival; HR = hazard ratio; ITT = intent-to-treat; NE = not estimable.

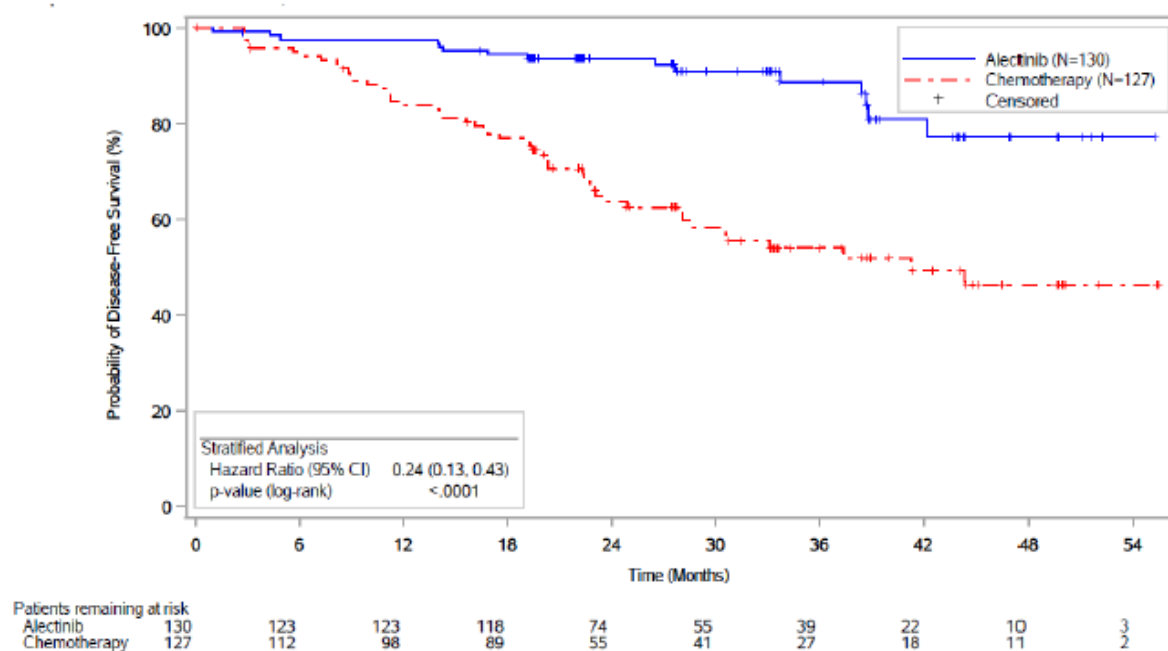


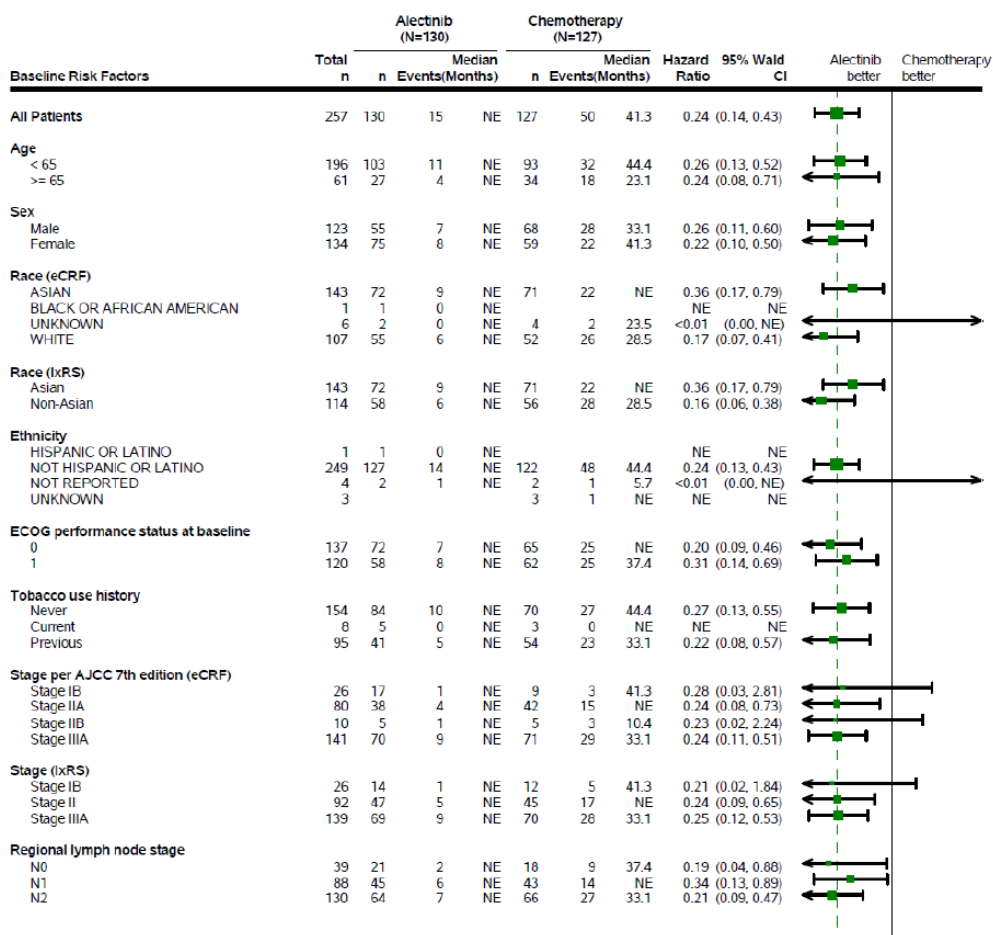
Figura A3. SLE en pacientes estadio IB-IIIa. (ITT). Forest plot por subgrupos

Figura A4. SG en pacientes estadio IB-IIIa. (ITT)

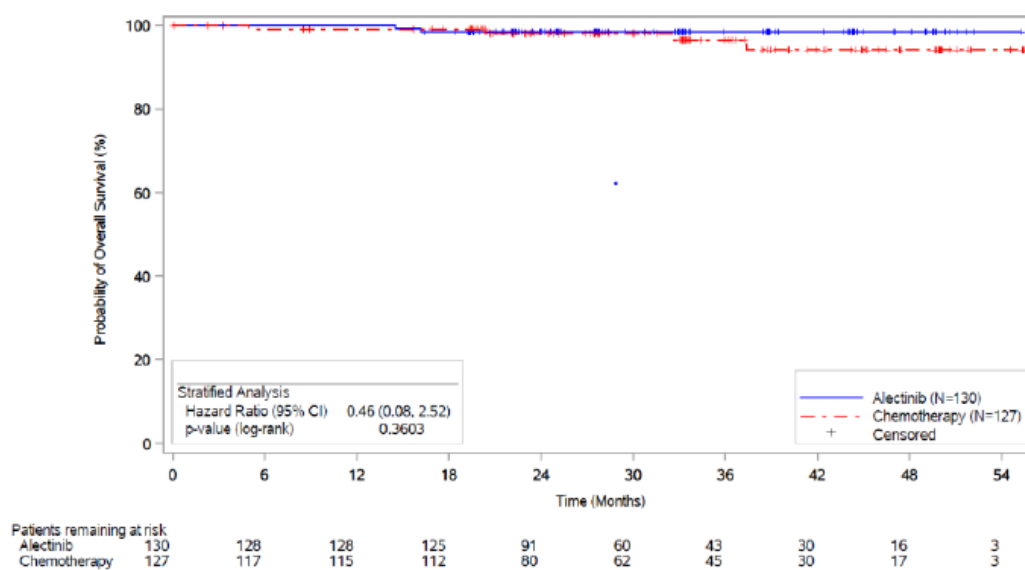


Figura B1. Toxicidades descritas en al menos un 10%, por brazo de tratamiento

Adverse Event	Alectinib (N=128)		Chemotherapy (N=120)	
	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4
	<i>number of patients (percent)</i>			
Any adverse event	126 (98.4)	38 (29.7)	112 (93.3)	37 (30.8)
Nausea	10 (7.8)	0	87 (72.5)	5 (4.2)
Creatine kinase increased	55 (43.0)	8 (6.2)	1 (0.8)	1 (0.8)
Constipation	54 (42.2)	1 (0.8)	30 (25.0)	1 (0.8)
Aspartate aminotransferase increased	53 (41.4)	1 (0.8)	6 (5.0)	0
Alanine aminotransferase increased	43 (33.6)	2 (1.6)	11 (9.2)	0
Blood bilirubin increased	43 (33.6)	2 (1.6)	1 (0.8)	0
Decreased appetite	7 (5.5)	0	35 (29.2)	1 (0.8)
Covid-19	37 (28.9)	0	1 (0.8)	0
Myalgia	36 (28.1)	1 (0.8)	2 (1.7)	0
Anemia	30 (23.4)	0	31 (25.8)	1 (0.8)
Vomiting	9 (7.0)	0	30 (25.0)	2 (1.7)
Alkaline phosphatase increased	32 (25.0)	0	4 (3.3)	0
White-cell count decreased	2 (1.6)	0	23 (19.2)	4 (3.3)
Neutrophil count decreased	3 (2.3)	0	21 (17.5)	12 (10.0)
Asthenia	14 (10.9)	0	19 (15.8)	3 (2.5)
Neutropenia	2 (1.6)	0	19 (15.8)	10 (8.3)
Creatinine increased	19 (14.8)	1 (0.8)	6 (5.0)	0
Cough	19 (14.8)	1 (0.8)	4 (3.3)	0
Fatigue	18 (14.1)	1 (0.8)	16 (13.3)	2 (1.7)
Rash	18 (14.1)	1 (0.8)	7 (5.8)	0
Malaise	6 (4.7)	0	16 (13.3)	0
Weight increased	17 (13.3)	1 (0.8)	1 (0.8)	0
Diarrhea	16 (12.5)	1 (0.8)	10 (8.3)	1 (0.8)
Headache	14 (10.9)	0	8 (6.7)	0
Dyspnea	13 (10.2)	1 (0.8)	3 (2.5)	0
Dysgeusia	13 (10.2)	0	3 (2.5)	0
Edema, peripheral	13 (10.2)	0	1 (0.8)	0

Figura B2. Toxicidades que conducen a discontinuación en el ensayo ALINA

	Alectinib (N=128)	Chemotherapy (N=120)
AEs by SOC (≥ 2% of patients in either arm)		
Investigations	3 (2.3%)	3 (2.5%)
General disorders and administration site conditions	0	5 (4.2%)
Gastrointestinal disorders	0	4 (3.3%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	3 (2.3%)	1 (0.8%)
Ear and labyrinth disorders	0	3 (2.5%)
AEs by PT (≥ 1% of patients in either arm)		
Nausea	0	4 (3.3%)
Asthenia	0	3 (2.5%)
Pneumonitis	3 (2.3%)	0
Blood creatinine increased	1 (0.8%)	2 (1.7%)
Fatigue	0	2 (1.7%)
vomiting	0	2 (1.7%)
tinnitus	0	2 (1.7%)

Figura B3. Toxicidades que conducen a interrupción de dosis en el ensayo ALINA

	Alectinib (N=128)	Chemotherapy (N=120)
AEs by SOC (≥ 3% of patients in either arm)		
Investigations	16 (12.5%)	8 (6.7%)
Infections and infestations	12 (9.4%)	2 (1.7%)
Gastrointestinal disorders	8 (6.3%)	3 (2.5%)
Blood and lymphatic system disorders	1 (0.8%)	8 (6.7%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	5 (3.9%)	0
General disorders and administration site conditions	4 (3.1%)	0
AEs by PT (≥ 3% of patients in either arm)		
ALT increased	7 (5.5%)	0
Blood CPK increased	7 (5.5%)	0
Neutrophil count decreased	0	6 (5.0%)
Neutropenia	0	6 (5.0%)
AST increased	6 (4.7%)	0
COVID-19	6 (4.7%)	1 (0.8%)
Blood bilirubin increased	5 (3.9%)	0

Figura B4. Toxicidades que conducen a ajuste de dosis en el ensayo ALINA

	Alectinib (N=128)	Chemotherapy (N=120)
AEs by SOC (≥ 3% of patients in either arm)		
Investigations	16 (12.5%)	4 (3.3%)
Gastrointestinal disorders	2 (1.6%)	4 (3.3%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	5 (3.9%)	0
Blood and lymphatic system disorders	0	4 (3.3%)
AEs by PT (≥ 3% of patients in either arm)		
Blood CPK increased	8 (6.3%)	0
Blood bilirubin increased	5 (3.9%)	0
Nausea	0	4 (3.3%)

Tabla A1. Características diferenciales entre los comparadores relevantes.

Nombre	Alectinib	Quimioterapia basada en platino
Presentación	Oral	Intravenoso
Posología	600 mg oral cada 12 horas diaria. Durante dos años	Según esquema. Pauta cada 21 días 4 ciclos
Indicación autorizada	Tratamiento adyuvante tras resección quirúrgica cáncer de pulmón no microcítico estadio IB-IIIa	Tratamiento adyuvante tras resección quirúrgica cáncer de pulmón no microcítico estadio IB-IIIa [
Eventos adversos	Muy frecuentes: elevación enzima muscular CK, estreñimiento, elevación transaminasas GOT, y GPT, elevación FA, hiperbilirrubinemia, mialgia, anemia, Frecuentes: náuseas, vómitos, astenia, elevación de creatinina, tos, rash cutáneo, ganancia de peso, diarrea, dolor de cabeza, disnea, disgeusia, edema periférico.	Muy frecuentes: Náuseas, vómitos, estreñimiento, disminución del apetito, anemia, neutropenia, astenia, Frecuentes: elevación transaminasas GOT, y GPT, mialgias, diarrea, dolor de cabezas
Otras características diferenciales	Vía oral. 2 tomas diarias. En relación con comidas. Toma domiciliaria. Duración de tratamiento: dos años. Controles de seguridad cada 2-3 meses con analíticas, salvo toxicidades bioquímicas, en los que los plazos se deben acortar	Vía intravenosa. Estancia en hospital de día, entre 4-6 horas en ciclos repetidos cada 21 días. Necesidad premedicación con setrones y corticoides. Pero solo 4 ciclos (duración 3 meses). Control de toxicidad infecciosa y hematológica cada 21 días

Tabla A2. SLE y SG en población estadio II-IIIa.

Título diferencial				
Resultado principal, probabilidades acumuladas	Alectinib (nº 116 pac)	Quimioterapia (nº 115 pac)	HR (IC 95%)	p
Pts con evento SLE (%)	14 (12,1%)	45 (39,1%)		
Mediana SLE	NE	44.4	0,24 (IC95: 0,13 a 0,45)	<0,0001
Mediana SG	NA	NA	-	---

Referencias

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024 May-Jun;74(3):229-263.
2. Informe SEOM: Las cifras del Cáncer en España 2024 [Internet]. Disponible en: https://www.seom.org/images/LAS_CIFRAS_2024.pdf 553
3. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, et al. ESMO Guidelines. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO 554 Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Originally published in 2018. *Ann Oncol* 2018; 29(Suppl 4): iv192-555 iv237 D. Updated version published 15 September 2020 by the ESMO Guidelines
4. Remon J, Soria JC, Peters S; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer: an update of the ESMO Clinical Practice Guidelines focusing on diagnosis, staging, systemic and local therapy. *Ann Oncol.* 2021 Dec;32(12):1637-1642
5. 4. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2022. *CA: A Cancer Journal for Clinicians.* 2022. Jan;72(1):7-33. <https://www.aemps.gob.es/>
6. .National Cancer Institute. SEER Cancer Statistics Review 1975-2017: cancer of the lung and bronchus (invasive). Bethesda (MD): 559 National Cancer Institute (NCI); 2020. 560
7. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (NCI). Cancer stat facts: 561 lung and bronchus cancer; [cited 2021 Sep 20]; [about 18 screens]. Disponible en: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html>
8. Mosele MF, Westphalen CB, Stenzinger A, Barlesi F, Bayle A, Bièche I, et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with advanced cancer in 2024: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol.* 2024 Jul;35(7):588-606.
9. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, Douillard JY, Shepherd FA, Stephens RJ, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol.* 2008 Jul 20;26(21):3552-9.
10. Lavaud P, Bortolot M, Zullo L, O'Reilly D, Naidoo J, Mountzios G, et al. Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer: New Challenges with Immune Checkpoint Blockers and Targeted Therapies. *Cancers (Basel).* 2024 Aug 6;16(16):2779.
11. John T, Grohé C, Goldman JW, Shepherd FA, de Marinis F, Kato T, et al. Three-Year Safety, Tolerability, and Health-Related Quality of Life Outcomes of Adjuvant Osimertinib in Patients With Resected Stage IB to IIIA EGFR-Mutated NSCLC: Updated Analysis From the Phase 3 ADAURA Trial. *J Thorac Oncol.* 2023 Sep;18(9):1209-122.
12. European Medicines Agency. EMA approves atezolizumab monotherapy for adjuvant treatment following complete resection and platinum-based chemotherapy for adult patients with NSCLC. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tecentriq>. Accessed December 20, 2023.
13. European Medicines Agency. EMA approves pembrolizumab monotherapy for adjuvant treatment following complete resection and platinum-based chemotherapy for adult patients with NSCLC. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/keytruda>. Accessed December 20, 2023.
14. Spicer JD, Cascone T, Wynes MW, Ahn MJ, Dacic S, Felipe E, et al. Neoadjuvant and Adjuvant Treatments for Early Stage Resectable NSCLC: Consensus Recommendations From the International Association for the Study of Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2024 Oct;19(10):1373-1414.
15. Collazo-Lorduy A, Blanco M, Calvo V, Provencio M. Integrated management of stage III in nonsmall cell lung cancer: where do perioperative chemotherapy and immunotherapy fit? *Curr Opin Pulm Med.* 2024 Jul 1;30(4):346-351.
16. European Medicines Agency. EMA approves nivolumab with platinum-based chemotherapy for the neoadjuvant treatment of resectable NSCLC. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/opdivo#ema-inpage-item-assessment-history>. Accessed December 20, 2023.
17. Informe de Posicionamiento Terapéutico de alectinib (Alecensa®) en el tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico IPT, 21/2018. V1 Fecha de publicación: 21 de junio de 2018. <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-alectinib-Alecensa-cancer-pulmon.pdf>
18. 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†. <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-alectinib-Alecensa-cancer-pulmon-NM-PL.pdf>

19. Fujibayashi Y, Tane S, Kitazume M, Kuroda S, Kimura K, Kitamura Y, et al. Resected stage I anaplastic lymphoma kinase-positive lung adenocarcinoma has a negative impact on recurrence-free survival. *Thorac. Cancer* 2022, 13, 1109–1116.
20. Travis WD, Eisele M, Nishimura KK, Aly R, Bertoglio P, Chou, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Recommendation to Introduce Spread through Air Spaces (STAS) as a Histologic Descriptor in the 9th Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. Analysis of 4061 Pathologic Stage I Non-Small cell Lung Carcinomas. *J. Thorac. Oncol.* 2024, 19, 1028–1051.
21. Soo RA, de Marinis F, Han JY, Ho JCM, Martin E, Servidio L, et al. TARGET: A Phase II, Open-Label, Single-Arm Study of 5-Year Adjuvant Osimertinib in Completely Resected EGFR-Mutated Stage II to IIIB NSCLC Post Complete Surgical Resection. *Clin. Lung Cancer* 2024, 25, 80–84.
22. Tsuboi M, Goldman JW, Wu YL, Johnson ML, Paz-Ares L, Yang JCH, et al. LIBRETTO-432, a phase III study of adjuvant selipercatinib or placebo in stage IB-IIIA RET fusion-positive non-small-cell lung cancer. *Future Oncol.* 2022, 18, 3133–3141.
23. Schneider JL, Lin JJ and Shaw AT. ALK-positive lung cancer: A moving target. *Nat. Cancer* 2023, 4, 330–343.