



INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

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[†]

El carcinoma de pulmón representa un 13% de todos los cánceres diagnosticados en el mundo y constituye la primera causa de muerte por cáncer a nivel mundial (1).

La edad media de aparición del cáncer de pulmón oscila entre los 55 y los 75 años, siendo más frecuente en hombres que en mujeres (2).

En España, en el año 2012 se diagnosticaron 26.715 casos de cáncer de pulmón, lo que representa el 16,9% de los tumores entre los hombres y el 5,7% entre las mujeres (1). La tasa de incidencia ajustada para la población masculina en nuestro país es de 52,5 por cada 100.000 habitantes/año, y es superior a la tasa ajustada mundial (3,4). En el caso de las mujeres la tasa de incidencia ajustada (11,3 por cada 100.000 habitantes/año) se sitúa algo por debajo de la tasa ajustada mundial (13,5 por cada 100.000 habitantes/año). Sin embargo, mientras la incidencia parece estar disminuyendo en hombres, continúa aumentando en la población femenina en nuestro país (5).

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

El tabaco constituye el principal factor de riesgo de cáncer de pulmón. No obstante, se estima que alrededor del 25% de los casos de cáncer de pulmón en el mundo se dan en personas que nunca han fumado. Entre los factores de riesgo en no fumadores se incluyen la exposición (ambiental, ocupacional o doméstica) al tabaco, exposición a ciertos carcinógenos como asbestos o radón, factores hormonales, genéticos y la dieta (6,7).

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

Más de dos tercios de los pacientes son diagnosticados en un estadio avanzado o metastásico de la enfermedad (estadio IIIB y estadio IV), sin opciones de tratamiento potencialmente curativo, por

lo que su pronóstico es muy desfavorable, especialmente en la enfermedad metastásica, donde las tasas de supervivencia a 5 años no superan el 4% (9).

Los pacientes ante el diagnóstico de un cáncer de pulmón y posteriormente muestran frecuentemente al menos cierto grado de miedo, ira, dolor, ansiedad, depresión, soledad, etc.

El estándar de tratamiento en pacientes con CNMP localmente avanzado (IIIB) o metastásico (IV) ha consistido tradicionalmente en la combinación de agentes quimioterápicos basados en platino (cisplatino, carboplatino) con fármacos como, gemcitabina, vinorelbina, taxanos (paclitaxel, docetaxel), pemetrexed o bevacizumab. La incorporación de pembrolizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado frente al receptor de muerte programada 1 (PD-1), constituye una alternativa de tratamiento para pacientes cuyo tumor exprese fuertemente PD-L1 ($\geq 50\%$). En aquellos tumores que presentan mutación del receptor de crecimiento epidérmico (EGFR), fármacos como erlotinib, afatinib o gefitinib se han convertido en opciones de tratamiento preferentes.

Se han identificado mutaciones activadoras o translocaciones del gen que codifica la quinasa del linfoma anaplásico (ALK) en diferentes tumores, entre ellos el CNMP, donde está presente en alrededor del 2-7% de los casos (10). ALK es un receptor tirosina quinasa de la insulina, cuya función fisiológica aún está poco clara (11). La translocación de ALK determina la expresión de la proteína de fusión resultante y la consecuente señalización aberrante de ALK en el CNMP.

El reordenamiento de ALK parece ser más frecuente en pacientes jóvenes, no fumadores y con tumores de histología de adenocarcinoma y es, generalmente, excluyente del otro tipo de mutación en EGFR (12,13).

Hasta el momento los únicos fármacos autorizados por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) con actividad sobre ALK en pacientes que no han recibido tratamiento previo son crizotinib, ceritinib y alectinib.

CERITINIB (ZYKADIA®)

Ceritinib, en monoterapia, está indicado para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico avanzado, positivo para ALK.

También está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico avanzado, positivo para ALK, previamente tratados con crizotinib.

Ceritinib se presenta en cápsulas duras de 150mg.

La dosis recomendada de ceritinib es de 450mg, una vez al día, a la misma hora cada día, con comida.

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

Únicamente la indicación en primera línea será objeto de este informe.

Farmacología (14)

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

La translocación de ALK determina la expresión de la proteína de fusión resultante y la consecuente señalización aberrante de ALK en el CPNM. En la mayoría de los casos de CPNM, EML4 (proteína 4 asociada al microtúbulo de equinodermo) es la pareja de la

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

translocación de ALK; esto genera una proteína de fusión EML4 ALK que contiene el dominio de la proteína quinasa de ALK fusionado con la parte N-terminal de EML4.

Adicionalmente, inhibe las quinasas del receptor 1 del factor de crecimiento insulina-like (IGF-1R), del receptor de la insulina y de ROS1.

Ceritinib tiene un elevado potencial de interacciones; principalmente con los medicamentos que son sustratos, inhibidores o inductores de las enzimas CYP3A4, CYP2C9 y glicoproteína P.

Eficacia (15)

Los datos de eficacia en base a los que ceritinib ha sido autorizado en la indicación objeto de este informe proceden del ensayo clínico A2301 (ASCEND-4). Se trata de un ensayo fase III, controlado, aleatorizado, multicéntrico y abierto, en pacientes con CNMP avanzado (estadio IIIB) o metastásico (estadio IV), no escamoso, con reordenamiento de ALK (ALK-positivo) y que no habían recibido tratamiento anticanceroso previo (a excepción de tratamiento neoadyuvante o adyuvante y siempre y cuando la progresión/recaída no se hubiera producido durante los 12 meses posteriores a la finalización de dicho tratamiento y los pacientes se hubieran recuperado de la toxicidad secundaria al mismo, salvo que se tratara de alopecia, en cuyo caso sí podían participar en el estudio). Asimismo, los pacientes incluidos en el estudio debían presentar al menos una lesión medible según Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos versión 1.1 (RECIST 1.1) y un estado funcional de 0-2, de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Se excluyeron del estudio los pacientes con antecedentes de enfermedad pulmonar intersticial o neumonitis intersticial, pacientes con metástasis cerebrales sintomáticas y aquellos que hubieran recibido radioterapia pulmonar en las 4 semanas previas o radioterapia en otra localización en las 2 semanas previas o no se hubieran recuperado de la toxicidad relacionada con la misma. Sí se permitió la inclusión de pacientes que hubieran recibido radioterapia sobre lesiones óseas en las dos semanas previas al inicio del estudio.

La variable primaria de eficacia fue la supervivencia libre de progresión (SLP), evaluada por un comité de revisión independiente y ciego (BIRC, de sus siglas en inglés). Como variables secundarias de eficacia se incluyeron la supervivencia global (SG), la tasa de respuesta global (TRG), la duración de la respuesta (DR) y la tasa de control de la enfermedad (TCE), evaluadas por el BIRC y por el investigador. También se evaluó la tasa de respuesta global, tasa de control de la enfermedad y duración de la respuesta a nivel intracraneal (IORR, ITCE y IDR, de sus siglas en inglés), por un BIRC de neurorradiólogos según criterios RECIST 1.1 modificados. Otras variables secundarias fueron los resultados notificados por el paciente, evaluados mediante cuestionarios de calidad de vida y escalas de síntomas.

Un total de 376 pacientes fueron aleatorizados, entre agosto-2013 y mayo-2015, a recibir tratamiento con ceritinib (n=189) 750 mg/día, administrado en ayunas, en ciclos de 21 días o bien quimioterapia (n=187) con dobles de platino (cisplatino 75 mg/m² o carboplatino AUC 5-6 por vía intravenosa cada 21 días) y pemetrexed (500 mg/m² cada 21 días), seguido de pemetrexed de mantenimiento en pacientes que no hubieran presentado progresión de la enfermedad tras cuatro ciclos de quimioterapia. La aleatorización se estratificó por el estado funcional de la OMS (0 vs. 1-2), la presencia o ausencia de metástasis cerebrales y si los pacientes habían recibido o no tratamiento neoadyuvante o adyuvante previo.

Los pacientes continuaron en tratamiento hasta progresión de la enfermedad, según criterios RECIST 1.1, toxicidad inaceptable, embarazo, inicio de un nuevo tratamiento anticanceroso, muerte, pérdida de seguimiento o retirada del paciente del estudio.

Las características basales de los pacientes estuvieron balanceadas entre ambos grupos de tratamiento, a excepción del sexo (54% mujeres en el brazo de ceritinib vs. 61% mujeres en el de quimioterapia) y en el porcentaje de no fumadores, que fue superior en el brazo de quimioterapia (65% vs. 57%). La mediana de edad era de 54 años (22; 81) y el 22% tenían 65 años o más. La mayoría de los pacientes eran de raza caucásica (54%) o asiática (42%). El 93% de los pacientes tenían un estado funcional de la OMS de 0 (37%) o 1 (56%) y sólo un 6% de 2. La histología predominante fue adenocarcinoma (97%) y la mayoría presentaba enfermedad metastásica (96%), siendo las principales localizaciones de las metástasis a nivel óseo (42%), cerebral (32%) y hepático (19%). La mediana de tiempo desde el diagnóstico inicial hasta la aleatorización fue de 1,7 meses. Diez pacientes (5,3%) en el brazo de ceritinib y 9 pacientes (4,8%) en el de quimioterapia, habían recibido quimioterapia neoadyuvante o adyuvante previa (principalmente con cisplatino, gemcitabina, vinorelbina y carboplatino). Además, 77 (20,5%) pacientes habían recibido radioterapia previa y 87 (23%) habían sido intervenidos quirúrgicamente.

El análisis de eficacia fue por intención de tratar (ITT).

En la tabla 1 se recogen los principales resultados de eficacia del ensayo ASCEND-4.

De los 187 pacientes asignados al brazo de quimioterapia, 88 iniciaron tratamiento con carboplatino-pemetrexed y 87 con cisplatino-pemetrexed y hubo 12 pacientes que no recibieron tratamiento (7 por decisión del paciente, 2 por efectos adversos, 2 por decisión del médico y 1 por muerte). De los 175 que recibieron tratamiento con quimioterapia, 127 continuaron con pemetrexed de mantenimiento. En los 48 pacientes restantes el tratamiento se suspendió, principalmente por progresión de la enfermedad (52%). La mediana de SLP en los 127 pacientes que continuaron con pemetrexed fue de 11,1 meses comparado con 16,6 meses en el brazo de ceritinib (HR 0,68 [0,50; 0,92]).

Se permitió el cruce de pacientes al brazo experimental tras progresión de la enfermedad confirmada por BIRC.

Se realizó un análisis jerárquico, en el que la SG debía evaluarse e interpretarse estadísticamente solo si la SLP mostraba diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de tratamiento. Los datos de SG proceden de un análisis intermedio, coincidiendo con el análisis final de la SLP. En el momento del análisis 109 de los 175 pacientes asignados al brazo de quimioterapia recibieron tratamiento antineoplásico posterior a la misma. El 60% (n=105) recibieron un inhibidor de ALK [durante la fase de extensión 80 pacientes pasaron al brazo de ceritinib y los 25 restantes recibieron inhibidores de ALK como tratamiento tras la quimioterapia, que fueron crizotinib (n=23), alectinib (n=1) y ceritinib (n=1)]. Hubo además cuatro pacientes que recibieron otra línea de quimioterapia.

Los resultados de SLP en los diferentes subgrupos analizados (región geográfica, edad, sexo, raza, presencia de metástasis cerebrales, estado funcional de la OMS, quimioterapia adyuvante previa, carga de enfermedad y hábito tabáquico) fueron consistentes con los obtenidos en la población global, a excepción del subgrupo de pacientes que había recibido quimioterapia adyuvante previa, donde el beneficio se inclina a favor de la quimioterapia (HR 1,41). No obstante, dado el reducido número de sujetos (n=19) no es posible sacar conclusiones al respecto.

La calidad de vida se evaluó mediante el cuestionario QLQ-C30 de la *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC), el cuestionario específico de cáncer de pulmón (QLQ LC13), el cuestionario EuroQoL y la escala de síntomas de cáncer de pulmón (LCSS). Un 80% o más de los pacientes del estudio completaron dichos cuestionarios en la mayoría de los puntos de tiempo a lo largo del estudio. Se observó mejoría en la mayoría de los síntomas específicos de cáncer de pulmón en el brazo de ceritinib

comparado con el de quimioterapia. Ceritinib aumentó el tiempo hasta el deterioro, para la variable combinada de tos, dolor y disnea respecto a la quimioterapia en los cuestionarios LCSS [HR 0,61 (IC 95% 0,41; 0,90), mediana no alcanzada con ceritinib vs. 18,4 meses quimioterapia) y QLQ-LC13 [HR 0,48 (IC 95% 0,34; 0,69), 23,6 meses ceritinib vs. 12,6 meses quimioterapia). Globalmente, los pacientes que recibieron ceritinib presentaron mejoras estadísticamente significativas en la calidad de vida y en el estado de salud global respecto a la quimioterapia [LCSS ($p < 0,001$), QLQ-C30 ($p < 0,001$) y EuroQoL-5D-5L ($p < 0,001$), pero presentaron resultados menos favorables en las escalas de diarrea, náuseas y vómitos. No obstante, dado el diseño abierto del estudio, estos resultados deben ser interpretados con cautela.

Tabla 1. Resultados de eficacia del ensayo A2301 (ASCEND-4)

	Ceritinib n= 189	Quimioterapia n= 187
Supervivencia libre de progresión^a (SLP)		
Nº eventos (%)	89 (47,1)	113 (60,4)
Mediana, meses (IC 95%) ^b	16,6 (12,6; 27,2)	8,1 (5,8; 11,1)
Hazard ratio (HR), (IC 95%)	0,55 (0,42; 0,73)	
Valor p ^c	< 0,001	
Supervivencia global (SG)		
Nº eventos (%)	48 (25,4)	59 (31,6)
Mediana, meses (IC 95%) ^b	NE (29,3; NE)	26,2 (22,8; NE)
Hazard ratio (HR) (IC 95%)	0,73 (0,50; 1,08)	
Valor p ^c	0,056	
Tasa de SG a los 24 meses (IC 95%)	70,6 (62,2; 77,5)	58,2 (47,6; 67,5)
Tasa de respuesta global^{a,d} (TRG)		
n (%)	137 (72,5)	50 (26,7)
(IC 95%)	(65,5; 78,7)	(20,5; 33,7)
Tasa de control de la enfermedad^e (TCE)		
n (%)	160 (84,7)	138 (73,8)
(IC 95%)	(78,7; 89,5)	(66,9; 79,9)
Respuesta completa (RC), n (%)	1 (0,5)	0
Respuesta parcial (RP), n (%)	136 (72,0)	50 (26,7)
Enfermedad estable (EE), n (%)	20 (10,6)	79 (42,2)
Progresión de la enfermedad (PE), n (%)	19 (10,1)	26 (13,9)
Duración de la respuesta (DR)		
Mediana, meses (IC 95%) ^b	23,9 (16,6; NE)	11,1 (7,8; 16,4)
Tiempo hasta la respuesta (TTR)		
Mediana, semanas (rango) ^b	6,1 (5,1; 61,7)	13,4 (5,1; 90,1)
Tasa de respuesta global intracranial^f		
Enfermedad medible	n=22	n=22
% (IC 95%)	72,7 (49,8; 89,3)	27,3 (10,7; 50,2)
Enfermedad medible y no RT previa	n=13	n=18
% (IC 95%)	69,2 (38,6; 90,9)	27,8 (9,7; 53,5)
Enfermedad medible/no medible	n=54	n=52
% (IC 95%)	46,3 (32,6; 60,4)	21,2 (11,1; 34,7)
Enfermedad medible/no medible y no RT previa	n=32	n=31
% (IC 95%)	46,9 (29,1; 65,3)	29,0 (14,2; 48,0)
Duración de la respuesta intracranial^f		
Enfermedad medible	n=16	n=6
% (IC 95%)	16,6 (8,1; NE)	NE (1,5; NE)
Enfermedad medible y no RT previa	n=9	n=5
% (IC 95%)	16,6 (5,4; 16,6)	NE (1,5; NE)
Enfermedad medible/no medible	n=25	n=11
% (IC 95%)	16,6 (8,1; 21,3)	18,4 (1,5; 18,4)
Enfermedad medible/no medible y no RT previa	n=15	n=9
% (IC 95%)	12,4 (6,5; NE)	9,9 (1,5; 18,4)
Tasa de control de la enfermedad intracranial^f		
Enfermedad medible	n=22	n=22
% (IC 95%)	86,4 (65,1; 97,1)	90,9 (70,8; 98,9)
Enfermedad medible y no RT previa	n=13	n=18
% (IC 95%)	92,3 (64,0; 99,8)	94,4 (72,7; 99,9)
Enfermedad medible/no medible	n=54	n=52
% (IC 95%)	88,9 (77,4; 95,8)	92,3 (81,5; 97,9)
Enfermedad medible/no medible y no RT previa	n=32	n=31
% (IC 95%)	90,6 (75,0; 98,0)	96,8 (83,3; 99,9)

a. Evaluada por un comité de revisión independiente y ciego (BIRC) según RECIST 1.1.

b. Estimación utilizando el método de Kaplan-Meier

c. Basado en el ensayo log-rank estratificado

d. Proporción de pacientes que alcanzan RC ó RP

e. Proporción de pacientes que alcanzan RC, RP, EE o no-RC/no-RP por RECIST 1.1

f. La actividad intracranial se evaluó en los pacientes que disponían de al menos una evaluación adicional a la basal

Seguridad (15)

El perfil de seguridad de ceritinib en pacientes con CNMP ALK-positivo se basa en los resultados del ensayo pivotal fase III ASCEND-4 (n=364, de los que 189 recibieron ceritinib) y de los datos agregados de otros siete ensayos clínicos, entre los que se incluye este ensayo pivotal (estudios X2101, X1101, A2201, A2203, A2109, A2303 y A2301). La población agregada incluye un total de 925 pacientes que recibieron tratamiento con ceritinib a una dosis diaria de 750 mg en ayunas y entre la que se incluyen pacientes que habían recibido múltiples líneas de tratamiento (incluida quimioterapia y/o crizotinib).

En el momento del análisis (24 junio 2016), la mediana de seguimiento en el ensayo ASCEND-4 era de 19,7 meses, siendo la mediana de exposición a ceritinib y quimioterapia de 66 semanas y 27 semanas respectivamente.

De los 187 pacientes asignados al brazo control, sólo 175 recibieron tratamiento con quimioterapia. El 78,9% (138/175) recibieron cuatro ciclos de quimioterapia con dobles de platino, siendo la mediana de exposición de 12 semanas. De éstos, 127 continuaron con pemetrexed de mantenimiento, siendo la mediana de duración del tratamiento de 29 semanas.

En el momento del análisis el 50,3% de los pacientes del brazo de ceritinib y el 16% en el brazo de quimioterapia continuaban en tratamiento. La progresión de la enfermedad fue la principal causa de discontinuación del tratamiento en ambos brazos, siendo menor en el brazo de ceritinib que en el de quimioterapia (27% vs. 50%). Por otro lado, el porcentaje de pacientes que precisaron al menos una interrupción o ajuste de dosis fue superior en los pacientes que recibieron ceritinib (78% y 68%, respectivamente), comparado con los que recibieron quimioterapia con pemetrexed (45% y 14%), cisplatino (16% y 7%) o carboplatino (19% y 15%). En ambos grupos la mayoría de las interrupciones o ajustes de dosis fueron debidos a efectos adversos (EA). La elevación de las enzimas hepáticas y los EA gastrointestinales fueron las principales causas de interrupción o ajuste de dosis en el grupo de pacientes tratados con ceritinib y la toxicidad hematológica en los que recibieron quimioterapia.

En el ensayo ASCEND-4 el porcentaje de EA fue similar en los tratados con ceritinib y quimioterapia (100% y 97%, respectivamente). En el brazo de ceritinib, los EA más frecuentes (> 25% de los pacientes) fueron la diarrea (85%), las náuseas (69%), los vómitos (66%), la elevación de enzimas hepáticas (alanina aminotransferasa [ALT 60%], aspartato aminotransferasa [AST 53%], gamma glutamiltransferasa [GGT 37%] y fosfatasa alcalina en sangre 29%), la disminución del apetito (34%) y la fatiga (29%). El 78% de los EA en el brazo de ceritinib fueron de grado 3-4 frente al 62% con quimioterapia. Los principales EA grado 3-4 registrados con ceritinib fueron las elevaciones de enzimas hepáticas, ALT (31%), AST (17%) y GGT (29%). La mayoría de los EA observados en los brazos experimental y control se consideraron relacionados con el tratamiento (97% y 89% respectivamente).

El 37% de los tratados con ceritinib y el 35% de los que recibieron quimioterapia presentaron algún EA grave (EAG), de los que el 16% y el 15% se consideraron relacionados con el tratamiento experimental y control respectivamente. Los EAG más frecuentes ($\geq 2\%$) relacionados con el tratamiento en el brazo de ceritinib fueron las náuseas, los vómitos y la elevación de AST. Además, un paciente presentó una prolongación del intervalo QT, considerada EAG. La mayoría de estos EA fueron grado 3-4.

Entre los EA de especial interés relacionados con ceritinib en el ensayo ASCEND-4 destacan la hepatotoxicidad, la enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis, la prolongación del intervalo QTc, la hiperglucemia, la bradicardia, la toxicidad gastrointestinal (náuseas, vómitos y diarrea) y la pancreatitis.

La incidencia de hepatotoxicidad fue del 69%, siendo en el 49% de los casos grado 3-4. El EA grado ≥ 3 más frecuente fue la elevación de enzimas hepáticas. En la mayoría de los casos la elevación de enzimas se produjo en las primeras 6 semanas de tratamiento.

Se registraron tres casos de neumonitis (1,6%) y uno de infiltración pulmonar (0,5%) en los pacientes tratados con ceritinib, siendo uno de los casos de neumonitis grado ≥ 3 .

Se observó prolongación del intervalo QT en 21 pacientes (11%) tratados con ceritinib, el 2% de grado 3-4. La mayoría (10%) se consideraron relacionadas con el tratamiento. No se registró ningún caso de *torsade de pointes*, muerte súbita o muerte debido a prolongación del intervalo QT. Asimismo, en un 15% de los pacientes se produjo bradicardia, entre los que se incluían los 21 pacientes con prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma.

El número de eventos de hiperglucemia fue del 13%, mayoritariamente de grado 3-4 (8%). En cinco pacientes se consideró grave y seis precisaron ajustes de dosis o interrupción temporal del tratamiento. En ningún caso fue preciso suspender el tratamiento.

Uno de los principales EA de ceritinib es la toxicidad gastrointestinal (GI). En el ensayo ASCEND-4 el 93% de los pacientes presentaron toxicidad GI relacionada con el tratamiento con ceritinib. Fue preciso un ajuste de dosis o la interrupción del tratamiento en un 14% y 19% de los casos, respectivamente y en el 1,6% de los casos precisó la retirada del tratamiento. Además, se registraron EAG en 12 pacientes (6%).

Se registraron alteraciones en las pruebas de laboratorio relacionadas con la función pancreática en un 12% de pacientes (incrementos de lipasa y amilasa), en el 8% de los casos de grado 3-4.

No se registró en el ensayo ASCEND-4 ninguna muerte que pudiera estar relacionada con el tratamiento en ninguno de los dos brazos. En la población agregada de todos los estudios hubo tres muertes que el investigador consideró relacionadas con el tratamiento con ceritinib (un fallo multiorgánico, en el contexto de una infección y una hepatitis isquémica, una neumonía y una EPI).

Posteriormente se ha actualizado la posología de ceritinib en la Ficha Técnica. La nueva posología es de 450 mg administrados con comida una vez al día a la misma hora cada día. La evaluación de esta nueva dosis se realizó en el ensayo ASCEND-8 (14). Con la administración de ceritinib a la dosis de 450 mg con comida se observó una reducción de la incidencia y la gravedad de los EAs gastrointestinales (diarrea 56%, náusea 45%, vómitos 35%; el 1,1% notificados como EAs de grado 3-4) comparado con la dosis de 750 mg en ayunas (diarrea 76%, náusea 50%, vómitos 56%; el 12% notificados como EAs de grado 3-4).

DISCUSIÓN

La combinación de platinos con pemetrexed constituye una de las opciones de tratamiento en primera línea en pacientes con CNMP avanzado no escamoso (16). Pemetrexed asociado a cisplatino demostró una mayor eficacia, acompañado de una menor toxicidad en pacientes con CNMP de histología no escamosa cuando se comparó con cisplatino-gemcitabina (17).

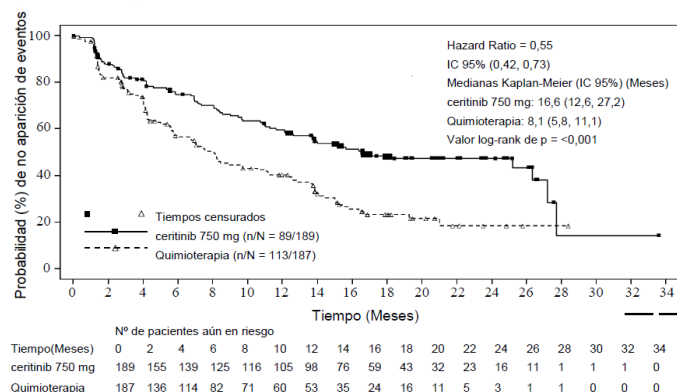
Otras opciones de tratamiento incluyen la combinación de platino con otros agentes como gemcitabina, vinorelbina o un taxano (paclitaxel o docetaxel), sin que hasta el momento haya sido posible determinar la superioridad de uno sobre otro. La adición de bevacizumab, un agente antiangiogénico, a paclitaxel-carboplatino demostró una mayor eficacia en términos de SG, SLP y tasa de respuesta. Por otro lado, bevacizumab asociado a cisplatino-gemcitabina también mejoró la SLP y la TRO, si bien en este caso no se observaron diferencias estadísticamente significativas en SG (18,19).

En cualquier caso, el estándar de tratamiento tradicional consiste en administrar 4-6 ciclos de quimioterapia que puede ir seguida de una terapia de mantenimiento con fármacos como pemetrexed o bevacizumab (16).

La identificación de ALK como una potencial diana terapéutica en el tratamiento del CNMP ha generado el desarrollo de fármacos dirigidos a inhibir su actividad, convirtiéndose estos también en una primera opción de tratamiento en aquellos pacientes con mutaciones activadoras de ALK.

Los resultados del ensayo ASCEND-4 ponen de manifiesto la superioridad de ceritinib sobre la quimioterapia con platino en términos de SLP, consiguiendo una ganancia de 8,5 meses en la mediana de tiempo hasta progresión de la enfermedad, con un HR de 0,55 (IC 95% 0,42; 0,73) (figura 1) (15). El beneficio de ceritinib sobre la quimioterapia se observa también en los pacientes que recibieron pemetrexed como tratamiento de mantenimiento, si bien la diferencia en este grupo es ligeramente inferior (HR 0,68 [IC 95% 0,5; 0,92]).

Figura 1. Curvas de Kaplan-Meier de SLP del ensayo A2301 (ASCEND-4)



Estos resultados vienen respaldados por los obtenidos en las variables secundarias. Ceritinib ha demostrado una mayor actividad antitumoral que el comparador, con una TRG del 72,5%, la mayoría respuestas parciales, frente al 26,7% con la quimioterapia. Además, las respuestas alcanzadas con ceritinib parecen más duraderas en el tiempo (24 meses vs. 11 meses) y se alcanzan en un periodo de tiempo más corto (6 semanas vs. 13 semanas) (15).

Por otro lado, si bien la supervivencia global de los pacientes tratados con ceritinib parece mayor que en los que recibieron quimioterapia (HR 0,73 [IC 95% 0,5; 1,08]), dichas diferencias no alcanzaron la significación estadística en el análisis intermedio realizado, preespecificada en un 0,0006 (15). Esto podría ser debido tanto al cruce de pacientes del brazo control al brazo experimental, así como por los tratamientos antineoplásicos recibidos tras la progresión de la enfermedad con la quimioterapia. De los 175 pacientes tratados con quimioterapia, 109 recibieron algún tratamiento posterior, la mayoría (60%) un inhibidor de ALK (ceritinib en 81, crizotinib en 23 pacientes y alectinib en 1 paciente).

Un aspecto de ceritinib a considerar es su actividad intracranial. El cáncer de pulmón se caracteriza por una elevada incidencia de metástasis cerebrales (20). En el ensayo ASCEND-4, un 32% de los pacientes incluidos tenía metástasis cerebrales al inicio del estudio (15). La actividad intracranial de ceritinib se evaluó en 106 de los 121 pacientes con metástasis a este nivel. La TRG intracranial alcanzada con ceritinib fue del 46,3%, el doble que en el brazo de quimioterapia (21,2%). Las respuestas fueron aún mejores en aquellos pacientes con enfermedad medible (n=44), con tasas de

respuesta del 72,7% en el brazo experimental frente el 27,3 en el brazo control. Asimismo, no parece que la radioterapia previa pueda afectar a los resultados obtenidos con ceritinib. Hay que tener en cuenta, no obstante, que estos resultados proceden de un número reducido de pacientes y que dichos pacientes presentaban metástasis cerebrales estables. Se desconoce en qué medida ceritinib podría retrasar la progresión de la enfermedad a este nivel, ya que no fue objeto de evaluación en este estudio. Existe un ensayo fase II en marcha (ASCEND-7) con ceritinib en pacientes con CNMP ALK-positivo con metástasis cerebrales y/o leptomeníngeas que podrá aportar más datos sobre la eficacia de ceritinib en estos pacientes.

Una limitación de este estudio podría ser su diseño abierto, algo que no es infrecuente en los ensayos en el ámbito de la oncología. No obstante, la presencia de un comité de revisión independiente y ciego permite reducir el riesgo de errores, confiriendo una mayor validez a los resultados obtenidos en el estudio. En cuanto al comparador seleccionado en el estudio ASCEND-4, este se considera adecuado teniendo en cuenta que en el momento de inicio del estudio, crizotinib aún no había sido autorizado en la presente indicación.

La población incluida en el estudio podría considerarse, en términos generales, representativa de una población con CNMP y translocación de ALK, esto es, pacientes jóvenes (mediana de edad 54 años), mayoritariamente mujeres (57%), que nunca había fumado (61%) y con histología adenocarcinoma (97%) (15). Merece la pena señalar, sin embargo, que no se incluyeron en el ensayo pacientes con enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis intersticial ni pacientes con un mal estado funcional (sólo un 6% tenían un estado funcional de 2).

En la actualidad crizotinib, ceritinib y alectinib están autorizados en el tratamiento de pacientes adultos con CNMP avanzado positivo para ALK, y que no han recibido tratamiento previo. No existen estudios comparativos entre ceritinib y los otros dos inhibidores de ALK.

Crizotinib fue autorizado en base a los resultados de un ensayo fase III (PROFILE 1014), abierto, comparado con quimioterapia (pemetrexed-cisplatino o pemetrexed-carboplatino) (21). Un total de 343 pacientes fueron aleatorizados en proporción 1:1 en ambos brazos de tratamiento. Cabe señalar que los pacientes asignados al brazo control recibieron un máximo de 6 ciclos de quimioterapia y, a diferencia del ensayo con ceritinib, no se permitió el tratamiento de mantenimiento con pemetrexed. En caso de progresión de la enfermedad también se permitió el cruce de pacientes del brazo control al brazo experimental. En el momento del análisis, un 70% de los pacientes del brazo de quimioterapia recibió crizotinib como tratamiento posterior.

La población incluida en el ensayo con crizotinib era, en términos generales, similar a la del estudio ASCEND-4, si bien en este estudio el porcentaje de pacientes mayores de 65 años fue ligeramente inferior (16% vs. 21,5%) y también el número de pacientes con metástasis cerebrales (26,8% vs. 32%).

Crizotinib demostró un mayor beneficio clínico que la quimioterapia en términos de SLP (variable primaria), con un HR de 0,45 (IC 95% 0,35; 0,6) y medianas de 10,9 meses y 7 meses respectivamente para los brazos experimental y control. La TRG fue del 74,4% en el brazo activo y del 45% en el brazo control ($p < 0,0001$). El tiempo hasta la respuesta (6,1 semanas vs. 12,1 semanas) y la duración de la respuesta (11,3 meses semanas vs. 5,3 meses) también sugieren un mayor beneficio con crizotinib. Los datos de SG eran aún inmaduros en el momento del análisis.

Por otro lado, si bien crizotinib parece disminuir el riesgo de progresión de la enfermedad a nivel cerebral, lo cierto es que las diferencias observadas respecto a quimioterapia no fueron estadísticamente significativas ni en los pacientes con metástasis cerebrales al inicio (HR de 0,45 [IC 95% 0,19; 1,07]) ni en los que no las presentaban (HR de 0,69 [IC 95% 0,33; 1,45]) (22). En cuanto

a la actividad intracraneal de crizotinib, el análisis retrospectivo de los resultados del estudio PROFILE 1014, en los pacientes con metástasis cerebrales basales tratadas ($n=79$), muestra una mayor tasa de control de la enfermedad (TCE=RC, RP y EE) en los tratados con crizotinib tanto a los 12 meses (85% vs. 45%; $p < 0,001$) como a los 24 meses (56% vs. 25%; $p < 0,006$) (23).

La autorización de alectinib se sustenta en un ensayo fase III (ALEX), abierto, controlado con crizotinib en el que se incluyeron 303 pacientes que fueron aleatorizados en proporción 1:1 en ambos brazos de tratamiento (24). Los pacientes recibieron tratamiento hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. No se permitió el cruce de pacientes entre los grupos de tratamiento. En el ensayo ALEX alectinib demostró superioridad a crizotinib en términos de SLP (variable primaria del estudio, evaluada por el investigador) con un HR de 0,47 (IC 95% 0,34-0,65), si bien la mediana de SLP no se había alcanzado en el brazo de alectinib y fue de 11,1 meses en el de crizotinib. Los resultados de SLP evaluados por un comité de revisión independiente (variable secundaria) fueron consistentes con los del análisis principal (HR 0,50 [IC 95% 0,36-0,70], con medianas de SLP de 25,7 meses y 10,4 meses en los brazos experimental y control, respectivamente. La TRO, evaluada por el investigador fue del 83% en el brazo de alectinib y del 76% en el de crizotinib, sin que se alcanzara la significación estadística ($p=0,0936$). En el momento del análisis los datos de SG eran aún inmaduros, con un 23% y 27% de eventos en los brazos de alectinib y crizotinib, respectivamente.

En el ensayo ALEX, un 40% de los pacientes presentaban metástasis cerebrales (24). Alectinib ha demostrado también actividad a nivel cerebral, con TRO en pacientes con metástasis cerebrales medibles al inicio del 81% (38% respuestas completas) comparado con el 50% (5% respuestas completas) alcanzado con crizotinib. Asimismo, alectinib demostró una reducción relativa del riesgo de diseminación del tumor y afectación del SNC del 84% (HR 0,16 [IC 95% 0,10-0,28]) comparado con crizotinib.

En un metaanálisis en red, de metodología bayesiana, que incluye los estudios ALEX, ASCEND-4 y PROFILE 1014, se ha evaluado la comparación indirecta alectinib vs. ceritinib (25). Aunque la mayoría de las características basales de las poblaciones incluidas en dichos ensayos son similares, hay que tener en cuenta que existen diferencias en los porcentajes de pacientes con metástasis en el SNC (factor pronóstico importante) entre los estudios incluidos. Otra limitación es que en el estudio ASCEND-4, se administraron cuatro ciclos de combinación de pemetrexed con cisplatino o carboplatino, seguido de mantenimiento con pemetrexed, mientras que en el estudio PROFILE 1014 se permitieron hasta seis ciclos del mismo esquema, y no se administró terapia de mantenimiento con pemetrexed. Dichas limitaciones deben ser tenidas en cuenta a la hora de interpretar los resultados. La SLP, variable principal de los estudios, resultó ser superior de forma estadísticamente significativa para alectinib frente a ceritinib en el metaanálisis en red, HR 0,41 (IC 95% 0,25-0,67) (25).

Desde el punto de vista de la seguridad, los principales EA observados con ceritinib fueron los gastrointestinales, seguidos de la elevación de enzimas hepáticas y la fatiga. En términos generales, el porcentaje de EA fue similar en los pacientes tratados con ceritinib y con quimioterapia, si bien se observó un mayor número de EA grado 3-4 con ceritinib (78% vs. 62%), la mayoría considerados relacionados con el tratamiento (65% vs. 40%) (15). Por otro lado, el número de pacientes que precisaron ajustes de dosis e interrupciones de tratamiento debido a algún EA fue superior en los tratados con ceritinib (58% ajuste de dosis y 69% interrupciones) frente los que recibieron quimioterapia (15% ajuste de dosis y 39% interrupción). La elevación de enzimas hepáticas y la toxicidad gastrointestinal fueron las principales causas. La incidencia de EA graves relacionados con el tratamiento fue similar en ambos brazos (16% vs. 15%).

Los datos de seguridad proceden del ensayo ASCEND-4, en el que ceritinib se administró a una dosis de 750 mg en ayunas una vez al día. Sin embargo, la posología recomendada actualmente en la Ficha Técnica de ceritinib es de 450 mg administrados con comida una vez al día (ensayo ASCEND-8). Con la nueva posología, sería esperable una menor toxicidad gastrointestinal. Por su parte, los EA más frecuentes con crizotinib fueron las alteraciones visuales, los gastrointestinales (diarrea, náuseas, vómitos, estreñimiento), la elevación de transaminasas y el edema (21). El porcentaje de EA relacionados con el tratamiento grado 3-4 en el ensayo de crizotinib fue del 35% y un 34% de los pacientes presentaron EA graves (10,5% relacionados con el tratamiento). La interrupción temporal del tratamiento o reducción de la dosis fue precisa en un 41% y 6,4% de los pacientes, principalmente (>5%) debido a elevación de transaminasas y neutropenia.

En el ensayo ALEX, alectinib mostró una menor incidencia de EA grado ≥ 3 (41% alectinib vs. 50% crizotinib), así como una menor frecuencia de interrupciones de tratamiento (19% vs. 25%) y reducciones de dosis (16% vs. 21%). No se observaron diferencias entre ambos grupos de tratamiento en el porcentaje de EA graves (28% alectinib vs. 29% crizotinib) ni en el número de pacientes que precisaron la discontinuación del tratamiento (11% vs. 13%). Con la excepción del estreñimiento, cuya incidencia fue similar en ambos brazos, la erupción cutánea, las artralgiyas y mialgias, la anemia y el aumento de bilirrubina fueron EA más frecuentes para alectinib.

Teniendo en cuenta todo esto, ceritinib presenta una toxicidad importante, aunque manejable y que parece peor a la de crizotinib o alectinib.

Se desconoce cuál es la mejor alternativa farmacológica tras la progresión al tratamiento con ceritinib.

CONCLUSIÓN

Ceritinib ha demostrado eficacia superior a la quimioterapia con dobletes de platino y pemetrexed en el tratamiento en primera línea del CNMP avanzado positivo para ALK, con medianas de SLP de 16,6 meses vs. 8,1 meses (HR 0,55 [IC 95% 0,42; 0,73]) y TRO de 72,5 vs. 26,2%, respectivamente. Los datos de SG son por el momento inmaduros (HR 0,73 [IC 95% 0,5; 1,08]).

Ceritinib también demostró una mayor actividad intracranial, con tasas de respuesta sobre metástasis medibles, del 72,7% vs. 27,3% con quimioterapia.

Ceritinib no ha sido evaluado en pacientes con metástasis cerebrales o leptomeníngeas sintomáticas, enfermedad pulmonar intersticial ni neumonitis intersticial. Asimismo, los datos son muy reducidos en pacientes con un estado funcional ≥ 2 según la OMS.

Desde el punto de vista de la seguridad, ceritinib presenta una toxicidad importante, con un 65% de EA grado 3-4. Destaca la toxicidad gastrointestinal y la elevación de enzimas hepáticas como las reacciones adversas más frecuentes.

Con todo ello, ceritinib representa una opción de tratamiento preferente a la quimioterapia en estos pacientes.

Aunque no existen comparaciones directas, la comparación indirecta de ceritinib con los otros inhibidores de ALK a partir de los datos disponibles hasta el momento, sugiere que alectinib podría ser una opción de tratamiento preferente a ceritinib en pacientes con CNMP avanzado positivo para ALK que no han recibido tratamiento previo. En este contexto, ceritinib podría ser una alternativa de tratamiento a crizotinib, si bien ceritinib parece presentar una mayor actividad intracranial.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

Tras la decisión de financiación y precio, el GCPT no considera necesario modificar el posicionamiento.

REFERENCIAS

1. Globocan 2012. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. <http://globocan.iarc.fr>. (Acceso febrero 2017).
2. 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.
3. Sánchez de Cos Escuin J. El cáncer de pulmón en España. Epidemiología, supervivencia y tratamiento actuales. *Arch Bronconeumol*. 2009;45(7):341-8.
4. Schiller JH, Harrington D, Belani CP et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346: 92–98.
5. Torre LA, Siegel RL, Ward EM, Jemal A. [International variation in lung cancer mortality rates and trends among women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014;23\(6\):1025-36.](#)
6. Yano T, Haro A, Shikada Y, Maruyama R, Maehara Y. Non-small cell lung cancer in never smokers as a representative 'non-smoking-associated lung cancer': epidemiology and clinical features. [Int J Clin Oncol](#). 2011;16(4):287-93.
7. 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.
8. Sos ML, Thomas RK. Genetic insight and therapeutic targets in squamous-cell lung cancer. *Oncogene*. 2012;31:4811-14.
9. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics 2017. *Ca Cancer J Clin*. 2017;67:7–30.
10. Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, Shaw AT, Solomon B et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. [N Engl J Med](#). 2010;28;363(18):1693-703.
11. Gómez JJ, de Castro J, Concha A, Felip E, Isla D et al. Recomendaciones para la determinación de biomarcadores en el carcinoma de pulmón no microcítico avanzado. Consenso nacional de la Sociedad Española de Anatomía Patológica y de la Sociedad Española de Oncología Médica. *Rev Esp Patol*. 2012;45(1):14-28.
12. Chapman AM, Sun KY, Ruestow P, Cowan DM, Madl AK. Lung cancer mutation profile of EGFR, ALK, and KRAS: Meta-analysis and comparison of never and ever smokers. [Lung Cancer](#). 2016 Dec;102:122-134.
13. Gainor JF, Varghese AM, Ou SH, Kabraji S, Awad MM, et al. ALK rearrangements are mutually exclusive with mutations in EGFR or KRAS: an analysis of 1,683 patients with non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2013 Aug 1;19(15):4273-81.
14. Ficha técnica de Zykadia® (ceritinib). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003819/WC500187504.pdf (Acceso junio 2018).
15. European Public Assessment Report de Zykadia® (ceritinib). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/003819/WC500233995.pdf (Acceso agosto 2017).
16. Novello S, Barlesi F, Califano R, Cufer T, Ekman S, et al. [Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016 Sep; 27\(suppl 5\):v1-v27.](#)



17. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J et al. [Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer](#). *J Clin Oncol*. 2008;26(21):3543-51.
18. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2006;355(24):2542-50.
19. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, Ramlau R, Gorbounova V et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAIL. *J Clin Oncol*. 2009 Mar 10;27(8):1227-34.
20. Lin J, Jandial R, Nesbit A, Badie B, Chen M. Current and emerging treatments for brain metastases. *Oncology (Williston Park)*. 2015 Apr;29(4):250-7.
21. European Public Assessment Report de Xalkori® (crizotinib). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002489/WC500200132.pdf. (Acceso agosto 2017).
22. Ficha técnica de Xalkori® (crizotinib). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002489/WC500134759.pdf. (Acceso agosto 2017).
23. Solomon BJ, Cappuzzo F, Felip E, Blackhall FH, Costa DB. Intracranial Efficacy of Crizotinib Versus Chemotherapy in Patients With Advanced ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: Results From PROFILE 1014. *J Clin Oncol*. 2016;34(24):2858-65.
24. 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. (Acceso marzo 2018).
25. Dental and Pharmaceutical Benefits Agency (TLV), Main Association of Austrian Social Security Institutions (HVB), Agency for Quality and Accreditation in Health Care and Social Welfare (AAZ). Rapid assessment on pharmaceutical technologies using the HTA Core Model for Rapid Relative Effectiveness Assessment. Alectinib as monotherapy for the first-line treatment of adult patients with ALK-positive advanced non-small cell lung cancer. EUnetHTA Project ID: PTJA03. 2017.

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Programa de Armonización Farmacoterapéutica del Servicio Catalán de la Salud

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

Servicio Aragonés de Salud

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

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