

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

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[†]

El cáncer de pulmón es la primera causa de muerte por cáncer a nivel mundial, siendo el tabaco el responsable del 71% de las muertes (1). 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 asbesto o radón, factores hormonales, genéticos y la dieta (2, 3).

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 (4). El cáncer de pulmón se caracteriza por una elevada incidencia de metástasis cerebrales (5).

En España, el cáncer de pulmón es el tercer tipo de cáncer más frecuente, con 28.347 casos diagnosticados en el año 2015 (22.430 en hombres y 5.917 en mujeres), situándose por detrás del cáncer colorrectal y de próstata (6). 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 (7, 8). 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 (9).

El cáncer de pulmón se asocia con una elevada tasa de mortalidad. Las cifras absolutas de mortalidad por cáncer de pulmón en España vienen aumentando desde la década de los años 50 (7), aunque las tasas ajustadas en varones han disminuido. En el año 2014 se registraron en nuestro país 21.220 muertes por cáncer de pulmón, la mayoría en varones (10). En mujeres, el aumento del consumo de tabaco iniciado hace décadas, ha conducido a un aumento en el número de muertes, hasta llegar prácticamente a duplicarse (1). 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).

Los tumores pulmonares se clasifican en dos grandes grupos, carcinomas de pulmón microcíticos o de células pequeñas (CPM), que representan aproximadamente un 15-20% de los cánceres de pulmón, y carcinomas de pulmón no microcíticos o de células no pequeñas (CPNM), los cuales representan el 80-85% de los cánceres de pulmón. Dentro de los CPNM se distinguen a su vez distintos subtipos histológicos, siendo los más prevalentes: adenocarcinoma (37-47%), carcinoma epidermoide o de células escamosas (25-32%) y carcinoma de células grandes (10-18%). Aproximadamente un 5% de los casos de CPNM albergan el gen de fusión EML4 ALK como resultado de una

inversión cromosómica en 2p21 y 2p23 (11). La caracterización histológica y molecular del tumor es un elemento esencial por sus implicaciones en el pronóstico y el tratamiento de la enfermedad (12).

Más de dos tercios de los pacientes son diagnosticados en un estadio localmente avanzado o metastásico de la enfermedad (estadio IIIB y estadio IV), sin opciones de tratamiento potencialmente curativo, por lo que su pronóstico es muy desfavorable, especialmente en la enfermedad metastásica, donde las tasas de supervivencia a 5 años no superan el 4% (13).

A la hora de seleccionar una estrategia de tratamiento del CPNM localmente avanzado o metastásico deben tenerse en cuenta factores como la histología del tumor, alteraciones moleculares, edad, estado funcional, comorbilidades y las preferencias del paciente (14).

El estándar de tratamiento en pacientes con CPNM 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 el 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 hasta la fecha 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 CPNM, donde está presente en alrededor del 2-5% de los casos y en un 3-7% de los adenocarcinomas (15-17). ALK es un receptor tirosina quinasa de la insulina, cuya función fisiológica aún está poco clara (18). La translocación de ALK determina la expresión de la proteína de fusión resultante y la consecuente señalización aberrante de ALK en el CPNM. Con la identificación de ALK como una potencial diana terapéutica en el tratamiento del CPNM se ha abierto camino al desarrollo en los últimos años de fármacos dirigidos a inhibir su actividad. El primero autorizado con dicho mecanismo de acción fue crizotinib, y con posterioridad ceritinib, tanto en pacientes no tratados previamente como en los que ya han recibido algún tratamiento previo para la enfermedad (19, 20).

El reordenamiento de ALK es, generalmente, excluyente del otro tipo de mutación en EGFR (21, 22).

Los pacientes con tumores ALK positivos tienden a presentar características clínicas específicas, que incluyen: no fumadores, ser mujer, edades más jóvenes, histología de adenocarcinoma y sensibilidad al tratamiento con inhibidores de ALK. Los pacientes con CPNM ALK positivos pueden desarrollar resistencia y progresión de la enfermedad, particularmente en el sistema nervioso central (SNC), lo que da como resultado un mal pronóstico e impacto negativo en calidad de vida (11). Al igual que en el resto de pacientes con cáncer, las intervenciones psicológicas constituyen una parte esencial de los cuidados de estos pacientes (23). Se estima que el 30% de los pacientes con CPNM ALK-positivo presentan metástasis cerebrales al diagnóstico, pudiendo alcanzar el 50% al cabo de dos años (24, 25) y a pesar de las respuestas clínicamente significativas de ALK con el uso de inhibidores de la tirosina quinasa, la mayoría tendrá progresión de la enfermedad en el plazo de un año y el SNC constituye uno de los principales lugares de progresión de la enfermedad.

Hasta el momento, los fármacos autorizados por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) en el CPNM avanzado o metastásico con actividad sobre ALK en primera línea de tratamiento son crizotinib, ceritinib y alectinib.

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

ALECTINIB (ALECENSA®)

Alectinib en monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPNM avanzado, ALK positivo y también en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con CPNM avanzado positivo para ALK que han sido previamente tratados con crizotinib.

La indicación en primera línea es el objeto de este informe.

Alectinib se presenta en cápsulas duras de 150 mg.

La dosis recomendada de alectinib es de 600 mg (cuatro cápsulas de 150 mg) administradas por vía oral dos veces al día (dosis diaria total 1200 mg). Las cápsulas de alectinib se deben administrar con comida.

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

El tratamiento con alectinib se mantendrá hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Pueden ser necesarias reducciones de dosis, la interrupción temporal del tratamiento o incluso la discontinuación del mismo debido a efectos adversos. Las reducciones de dosis se harán en pasos de 150 mg dos veces al día en función de la tolerabilidad. En aquellos pacientes incapaces de tolerar 300 mg dos veces al día el tratamiento con alectinib deberá ser suspendido.

Farmacología (26)

Alectinib es un inhibidor de tirosina quinasa potente y altamente selectivo de ALK y RET. En estudios preclínicos se observó que la inhibición de la actividad ALK de la tirosina quinasa conlleva el bloqueo de las vías de señalización consecutivas, incluidas STAT 3 y PI3K/AKT y la inducción de la muerte de células tumorales (apoptosis).

Alectinib ha demostrado, tanto *in vitro* como *in vivo*, actividad frente a las formas mutadas de la enzima ALK, incluidas mutaciones responsables de la resistencia a crizotinib. El principal metabolito de alectinib (M4) ha demostrado *in vitro* una potencia y actividad similar.

De acuerdo a datos preclínicos, alectinib no es sustrato de la glicoproteína-p ni de la BCRP, ambos transportadores de membrana en la barrera hematoencefálica, y por tanto, se puede distribuir y retener dentro del SNC.

Estudios *in vitro* muestran que la principal isoenzima implicada en el metabolismo de alectinib y su metabolito M4 es el CYP3A4, que se estima contribuye en un 40-50% al metabolismo de alectinib.

Eficacia (11)

Los datos de eficacia en base a los que alectinib ha sido autorizado en el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPNM avanzado, positivo para ALK, proceden principalmente de un ensayo clínico abierto fase III BO28984 (ALEX). Como estudio de soporte, se disponen de datos procedentes del JO28928 (J-ALEX).

Estudio pivotal BO28984 (ALEX)

Se trata de un ensayo clínico fase III, aleatorizado, abierto, multicéntrico, controlado con crizotinib, en el que se incluyeron pacientes ≥ 18 años, con CPNM localmente avanzado o metastásico, ALK-positivo, que no habían recibido tratamiento antineoplásico previo para la enfermedad y con una expectativa de vida de al menos 12 semanas. Antes de realizar la aleatorización del estudio se requirió el análisis de muestras de tejido de todos los pacientes para detectar la expresión positiva de la proteína ALK mediante el ensayo inmunohistoquímico (IHQ) anti-ALK (D5F3) de Ventana. Además, los pacientes debían tener enfermedad medible según Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos versión 1.1 (RECIST

1.1) y un estado funcional ≤ 2 según la escala *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG).

Se excluyeron del ensayo pacientes que hubieran recibido tratamiento antineoplásico previo para la enfermedad, radioterapia en los 14 días previos, que hubieran tenido otra enfermedad maligna en los tres años anteriores, trasplantados, o que hubieran tenido toxicidad grado ≥ 3 a cualquier terapia previa como la radioterapia (excluida la alopecia). Otros criterios de exclusión fueron: metástasis cerebrales o leptomeningeas sintomáticas, cualquier trastorno gastrointestinal que alterase la absorción oral de medicamentos, infección activa por el VIH, intervalo QT corregido >470 ms o bradicardia sintomática. Tampoco se incluyeron pacientes con enfermedad hepática (hepatitis agudas, aumento de transaminasas ≥ 3 x LSN o alteración de la función sintética o excretora del hígado).

El objetivo primario del estudio fue demostrar la superioridad de alectinib frente a crizotinib en términos de supervivencia libre de progresión (SLP) según la evaluación del investigador utilizando los criterios RECIST 1.1.

Como variables secundarias se evaluaron la tasa de respuesta objetiva (TRO, definida según criterios RECIST y definida como tasa de respuesta parcial más tasa de respuesta completa), la duración de la respuesta (DR), la SLP evaluada por un comité de revisión independiente (CRI) y la supervivencia global (SG).

Otras variables secundarias fueron a nivel de sistema nervioso central (SNC) en los pacientes con metástasis cerebrales y enfermedad medible al inicio: la tasa de respuesta objetiva en el SNC (SNC-TRO), duración de la respuesta en SNC (SNC-DR) y tasa de progresión en SNC (SNC-TP) a los 6, 12, 18 y 24 meses. Estas variables, junto con el tiempo hasta la progresión a nivel del SNC, fueron evaluadas por un CRI separado que realizó las valoraciones en el SNC de forma independiente a las sistémicas, según los criterios RECIST versión 1.1 y criterios RANO (*Response Assessment in Neuro-Oncology*).

Otras variables, de carácter exploratorio, fueron los resultados informados por los pacientes (PRO, por sus siglas en inglés, *Patient Reported Outcomes*) valorados mediante los cuestionarios de la *European Organization for Research and Treatment of Cancer* EORTC QLQ-C30 y EORTC QLQ-LC13.

Se aleatorizaron (esquema 1:1) 303 pacientes; 152 a alectinib 600 mg dos veces al día (dosis propuesta en función de los resultados derivados de la primera fase del ensayo NP28761) y 151 a crizotinib 250 mg dos veces al día. Los pacientes recibieron tratamiento hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable, muerte o retirada del ensayo. Se estratificó en función del estado funcional ECOG (0/1 vs. 2), la raza (asiática vs. no asiática) y metástasis cerebrales al inicio (sí vs. no). Por protocolo, el cruce de pacientes entre los grupos no estuvo permitido.

En cuanto a las características basales, estaban balanceadas en los dos brazos de tratamiento, la mediana de edad fue similar en los dos brazos, 58 años (25-88) alectinib y 54 años (18-91) crizotinib, en los que un 24% y 22% fueron ≥ 65 años con alectinib y crizotinib respectivamente; apenas se dispone de datos en pacientes > 80 años. La mayoría de los pacientes fueron de raza no asiática (55% alectinib, y 54% crizotinib) y algo más de la mitad eran mujeres (55% alectinib y 58% crizotinib). El 93% de los pacientes tenían un estado funcional ECOG de 0-1 y un 7% ECOG de 2 (en cada brazo de tratamiento). La mayoría de los pacientes incluidos en el estudio nunca habían fumado (61% alectinib y 65% crizotinib), aproximadamente un tercio de los sujetos eran exfumadores (32% en cada brazo) y un 8% (grupo de alectinib) y 3% (grupo de crizotinib) eran fumadores activos. En cuanto a las características de la enfermedad, casi la totalidad de los pacientes presentaron CPNM estadio IV al inicio del estudio (97% alectinib y 96% crizotinib),

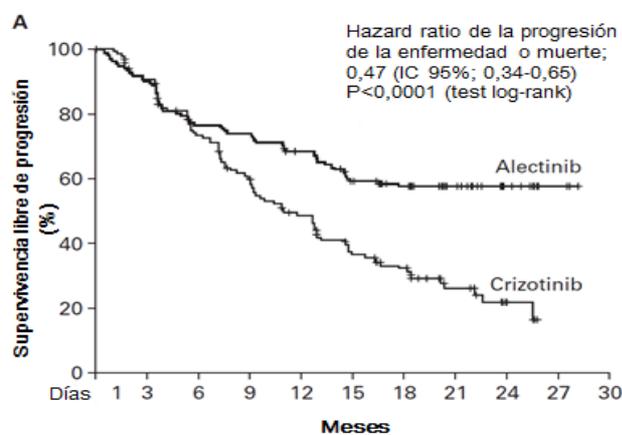
mayoritariamente de histología de adenocarcinoma (90% alectinib y 94% crizotinib). El 42% de los pacientes en el brazo de alectinib y 38% en el de crizotinib, presentaban metástasis cerebrales al inicio del estudio según criterio del investigador, medibles (14% alectinib y 15% crizotinib) y no medibles (28% alectinib y 24% crizotinib). Para las metástasis cerebrales, el 17% de los pacientes en el brazo de alectinib y 14% en el de crizotinib recibieron radiación previa.

El análisis de eficacia fue por intención de tratar (ITT) (todos los pacientes de la población ITT fueron incluidos en el análisis de tiempo hasta la progresión en el SNC, independientemente del estado basal de metástasis cerebrales). El de seguridad incluyó a todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de tratamiento. Con fecha de corte febrero de 2017, un total de 62 pacientes (40,8%) en el brazo de alectinib y 102 pacientes (67,5%) en el brazo de crizotinib habían mostrado progresión del tumor o muerte. El ensayo alcanzó el objetivo primario, demostrando una mejora estadísticamente significativa en la SLP evaluada por el investigador a favor de alectinib, la SLP no se había alcanzado en el brazo de alectinib y fue de 11,1 meses con crizotinib (HR 0,47; IC 95%: 0,34-0,65, $p < 0,0001$), mientras que para la variable secundaria SLP evaluada por CRI fue de 25,7 meses y 10,4 meses respectivamente (HR 0,50; IC 95%: 0,36-0,70).

La mediana de tiempo de seguimiento en el brazo de alectinib fue de 18,6 meses (rango 0,5-29,0) y en el de crizotinib de 17,6 meses (rango 0,3-27,0).

En la tabla 1 se recogen los datos de eficacia y en la figura 1, la gráfica de Kaplan-Meier para la SLP evaluada por el investigador (fecha de corte de datos: 09 de febrero de 2017).

Figura 1: Gráfica de Kaplan-Meier SLP evaluada por el investigador en el estudio BO28984 (ALEX)



Nº de Pacientes de Riesgo	
Crizotinib	151 132 104 84 65 46 35 16 5
Alectinib	152 135 113 109 97 81 67 35 15 3

En la tabla 2 se muestran los resultados de eficacia en el SNC evaluada por CRI RECIST 1.1 en la población por intención de tratar (ITT) del análisis primario, (fecha de corte de datos: 09 de febrero de 2017).

En cuanto a la tasa de progresión de las metástasis del SNC, en el grupo de alectinib fue de un 12% y en el de crizotinib 45% (HR 0,16; IC 95%: 0,10-0,28), a los 12 meses la incidencia acumulada de progresión en el SNC fue de 9,4% y 41,4% respectivamente.

El beneficio de la SLP fue consistente para los pacientes con metástasis del SNC al inicio del estudio [(HR 0,40; IC 95%: 0,25-0,64; mediana SLP para alectinib NE (IC 95%: 9,2-NE); mediana SLP para crizotinib de 7,4 meses (IC 95%: 6,6-9,6)] y sin metástasis del SNC al inicio del estudio [(HR 0,51 IC 95%: 0,33-0,80); mediana SLP para alectinib NE (IC 95%: NE, NE), mediana SLP para crizotinib de 14,8 meses (IC 95%: 10,8-20,3)], lo que indica un beneficio de alectinib sobre crizotinib en ambos subgrupos.

Los resultados del análisis en el resto de subgrupos (edad, sexo, raza, estado fumador, estado funcional ECOG y tratamiento radioterápico previo) fueron consistentes con los resultados del análisis global (figura 2).

Los resultados del análisis de sensibilidad preespecificado del tiempo hasta el evento en la población con ITT, fueron consistentes con el análisis de eficacia primario, demostrando superioridad de alectinib sobre crizotinib en la reducción del riesgo de progresión de la enfermedad o muerte (SLP evaluada por el investigador) en un 60% (HR 0,40 IC 95%: 0,28-0,58; $p < 0,0001$).

En cuanto al análisis de supervivencia global, este presenta aún datos muy inmaduros (se han producido aproximadamente una cuarta parte de los eventos (23% de los pacientes en el grupo de alectinib y el 27% de los pacientes con crizotinib) por lo que no se pueden extraer conclusiones en términos de SG y carece de poder estadístico para mostrar beneficio en esta variable. La tasa de supervivencia al año fue del 84,3 % y 82,5 %, respectivamente, HR: 0,76 (IC95 %: 0,48 - 1,20, $p = 0,2$).

Tabla 1. Resultados de eficacia del estudio BO28984 (ALEX).

Fecha de corte de datos: 09 de febrero de 2017	Alectinib (n=152)	Crizotinib (n=151)
Variable primaria de eficacia		
Supervivencia libre de progresión SLP (INV)		
Número pacientes con eventos n (%)	62 (40,8%)	102 (67,5%)
Mediana (meses), [IC 95%]	NE, [17,7; NE]	11,1, [9,1; 13,1]
Tasa de riesgo (HR) [IC 95%] Valor-p*	0,47 [0,34, 0,65] $p < 0,0001$	
Variables secundarias de eficacia**		
Supervivencia libre de progresión SLP (CRI RECIST)**		
Número de eventos (%)	63 (41,4)	92 (60,9%)
Mediana (IC 95%) meses	25,7 (19,9; NE)	10,4 (7,7; 14,6)
Tasa de riesgo (HR) (IC 95%) Valor-p*	0,50 (0,36; 0,70) $p < 0,0001$	
Tasa de respuesta objetiva TRO (INV)***		
Nº de respuestas objetivas (%)	126 (82,9%)	114 (75,5%)
[IC 95%]	[75,95; 88,51]	[67,84; 82,12]
Diferencia en TRO	7,40 (-1,71; 16,50)	
Tasa de riesgo (HR) [IC 95%]	1,62 [0,92; 2,84]	
Valor-p del test Mantel-Haenszel	0,0936	
Respuesta completa (RC) [IC 95%]	6 (3,9%) [1,46; 8,39]	2 (1,3%) [0,16; 4,7]
Respuesta parcial (RP) [IC 95%]	120 (78,9%) [71,60; 85,13]	112 (74,2%) [66,43; 80,94]
Enfermedad Estable (EE)	9 (5,9%) [2,74; 10,94]	24 (15,9%) [10,46; 22,72]
Progresión de la enfermedad (PE)	8 (5,3%) [2,30; 10,11]	10 (6,6%) [3,22; 11,84]
Duración de la respuesta DR (INV)		
Número de eventos (%)	40 (31,7%)	73 (64%)
DR Mediana meses, [IC 95%]	NE, [NE; NE]	11,1, [7,9; 13,0]
Tasa de riesgo (HR) [IC 95%] Valor-p	0,36 [0,24; 0,53] $p < 0,0001$	
Supervivencia Global (SG)*		
Número de eventos (%)	35 (23%)	40 (26,5%)
Mediana [IC 95%] meses	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]
Tasa de riesgo (HR) [IC 95%] Valor-p	0,76 [0,48; 1,20] $p = 0,2405$	

IC: intervalo de confianza; SNC: sistema nervioso central; RC: respuesta completa; DR: duración de la respuesta; HR: hazard ratio; CRI: Comité de Revisión Independiente; INV: investigador; NE: no estimable; TRO: tasa de respuesta objetiva; SLP: supervivencia libre de progresión; SG: supervivencia global;

*Valor-p del test Mantel-Haenszel

**Las variables secundarias principales forman parte del análisis jerárquico.

*** 2 pacientes en el brazo de crizotinib y 6 pacientes en el de alectinib tuvieron RC.

Tabla 2: Resultados de eficacia en el SNC del estudio BO28984 (ALEX)

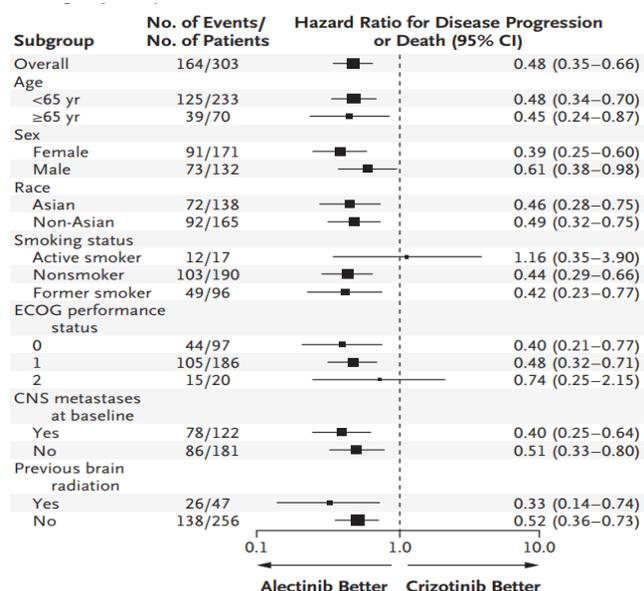
	Alectinib (n=152)	Crizotinib (n=151)
Tiempo hasta la progresión en el SNC (CRI RECIST)*,**		
Progresión en el SNC sin progresión sistémica previa		
Número de eventos (%)	18 (12%)	68 (45%)
Tasa de riesgo (Hazard ratio) [IC 95%] Valor-p*	0,16 [0,10; 0,28] p<0,0001	
Incidencia acumulada de progresión en el SNC a los 12 meses (CRI) [IC 95%]	9,4% [5,4; 14,7]	41,4% [33,2; 49,4]
Sin progresión en SNC y sin progresión sistémica previa		
Número de eventos (%)	36 (24%)	33 (22%)
Tasa de riesgo (Hazard ratio) (IC 95%) Valor-p*	0,81 (0,49; 1,31) p=0,3832	
Muertes en pacientes sin progresión sistémica previa o sin progresión en el SNC		
Número de eventos (%)	11 (7%)	9 (6%)
Tasa de riesgo (Hazard ratio) (IC 95%) Valor-p*	0,68 (0,26; 1,77) p=0,4307	
Tasa respuesta objetiva SNC (TRO-SNC) en pacientes con metástasis del SNC medibles y no medibles al inicio (CRI RECIST)***		
	n=64	n=58
SNC Respondedores n (%)	38 (59,4%)	15 (25,9%)
Tasa de riesgo (Odds Ratio) [IC 95%] Valor-p	4,05 (1,89; 8,7) p=0,0002	
Respuesta completa (SNC-RC) n (%)	29 (45,3%)	5 (8,6%)
Respuesta parcial (SNC-RP) n (%)	9 (14,1)	10 (17,2)
Enfermedad estable (SNC-EE) n (%)	16 (25%)	32 (55,2%)
Progresión de la enfermedad (SNC-PE) n (%)	4 (6,3%)	6 (10,3%)
Tasa respuesta objetiva SNC (TRO-SNC) en pacientes con metástasis del SNC medibles al inicio (CRI RECIST)***		
	N=21	N=22
SNC respondedores n (%) [IC 95%]	17 (81%) [58,1; 94,6]	11 (50%) [28,2; 71,8]
Tasa de riesgo (Odds ratio) [IC 95%] Valor-p	4,34 (1,10; 17,17) p=0,0306	
Respuesta completa (SNC-RC) n (%)	8 (38,13%)	1 (4,5%)
Respuesta parcial (SNC-RP) n (%)	9 (42,9)	10 (45,5)
Enfermedad estable (SNC-EE) n (%)	1 (4,8%)	7 (31,8%)
Progresión de la enfermedad (SNC-PE) n (%)	2 (9,5%)	3 (13,6%)
Duración de la respuesta SNC (SNC-DR) en pacientes con metástasis del SNC medibles y no medibles al inicio (CRI RECIST)***		
Número de eventos (%)	11 (28,9%)	13 (86,7%)
SNC-DR Mediana meses [IC 95%]	NE [17,3; NE]	3,7 [3,2; 6,8]
Tasa de riesgo (Hazard ratio) [IC 95%] Valor-p	0,23 (0,10; 0,53) p=0,0002	
Duración de la respuesta SNC (SNC-DR) en pacientes con metástasis del SNC medibles al inicio (CRI y RECIST)		
Número de eventos (%)	9 (81,8%)	6 (35,3%)
SNC-DR Mediana meses [IC 95%]	17,3 [14,8; NE]	5,5 [2,1; 17,3]
Tasa de riesgo (Hazard ratio) [IC 95%] Valor-p	0,41 (0,14; 1,19) p=0,0921	

* Las variables secundarias principales forman parte del análisis jerárquico

** Comprende análisis de riesgos de la progresión en el SNC, la progresión sistémica y la muerte como eventos que acontecen

*** Variables exploratorias

Figura 2. Análisis de subgrupos para la SLP, evaluación por el investigador en la población ITT (27).



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

El cumplimiento de los cuestionarios sobre calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) en ambos brazos de tratamiento en la población por intención de tratar fue moderado, aproximadamente el 65% (similar en ambos brazos).

En promedio, los pacientes del grupo de alectinib informaron de una mejoría clínicamente significativa en la CVRS más temprana (semana 8 vs. semana 12) y durante un periodo de tiempo más prolongado (hasta la semana 88 vs. semana 68) que los pacientes del brazo de crizotinib respectivamente.

En el grupo de pacientes con metástasis cerebrales al inicio, una proporción menor (≥10% de diferencia) de pacientes en el brazo con alectinib informó empeoramiento clínicamente significativo en la CVRS en comparación con crizotinib, comenzando en la semana 12 (4% de alectinib vs. 16% de crizotinib) y persistiendo para la mayoría de las evaluaciones hasta la semana 84 (0% alectinib vs. 17% crizotinib). Aunque se observaron diferencias limitadas entre los brazos de tratamiento en el funcionamiento cognitivo en la población evaluable por PRO, se mostró un beneficio con alectinib dentro del subgrupo preespecificado de pacientes con metástasis en el SNC al inicio del estudio. Menor número de pacientes en el brazo de alectinib informaron empeoramiento clínicamente significativo del funcionamiento cognitivo en comparación con crizotinib, comenzando en la semana 4 (8% alectinib vs. 27% crizotinib) y continuando hasta la semana 84 (10% alectinib vs. a 33% crizotinib).

Estudio de soporte JO28928 (J-ALEX)

Ensayo clínico fase III, aleatorizado, abierto y controlado con crizotinib en el que se incluyeron pacientes con CPNM positivo para ALK, que no hubieran recibido tratamiento previo con un inhibidor de ALK. Sin embargo, los pacientes podían haber recibido hasta un régimen previo de quimioterapia. La variable principal fue la SLP evaluada por CRI.

Se aleatorizaron (esquema 1:1) un total de 207 pacientes (103 con alectinib y 104 con crizotinib), la dosis administrada de alectinib fue de 300 mg dos veces al día y de crizotinib 250 mg dos veces al día. El estudio se realizó únicamente en población japonesa. Se estratificó a los pacientes en función del estado funcional ECOG (0-1 vs. 2), línea de tratamiento (1ª línea vs. 2ª línea) y estadio de la enfermedad (IIIB/IV vs. recurrencia). El análisis de eficacia fue por intención de tratar. El de seguridad incluyó a todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de tratamiento.

Las características basales de la población de estudio son las esperadas para una población con CPNM ALK positivo: edad media 60 años, predominantemente mujeres (60%), no fumadores (57%) y con histología de adenocarcinoma (98%). Estuvieron bien balanceadas entre los grupos, salvo en cuanto a la presencia de metástasis cerebrales basal (28% en el grupo de crizotinib vs. 14% en el de alectinib).

Hay que tener en cuenta que la población incluida en este estudio podía recibir alectinib/crizotinib en primera (64% de los pacientes) o segunda línea tras tratamiento previo con quimioterapia (36%) de tratamiento y que la dosis de alectinib fue la mitad de la dosis autorizada.

Los resultados procedentes de un segundo análisis intermedio (fecha de corte diciembre 2015) en el que se informaron 83 eventos (40% de los eventos requeridos para la variable principal SLP evaluada por CRI), hizo que el Comité Independiente de Monitorización de Datos Clínicos recomendara la finalización temprana del estudio al haberse alcanzado el objetivo principal de superioridad de alectinib vs. crizotinib en SLP (HR 0,34; IC 99,7% 0,17-0,71; p<0,0001). Para los pacientes que recibieron tratamiento como primera línea (sin quimioterapia previa), la SLP obtuvo un HR

de 0,32 (IC 95%: 0,17-0,57). La mediana de duración del seguimiento hasta el momento del análisis intermedio fue de 12 meses (rango de 1 a 23 meses para alectinib y rango de 0 a 20 meses para crizotinib).

Los datos de SG se consideran aún inmaduros con 9 eventos reportados (dos en el grupo de crizotinib y siete en el de alectinib).

Seguridad

El perfil de seguridad de alectinib en el tratamiento en primera línea del CPNM ALK-positivo, con dosis de 600 mg dos veces al día, se basa en los datos de 152 pacientes procedentes del ensayo clínico ALEX.

En el estudio ALEX, la mediana de la duración de la exposición a alectinib fue de 18 meses, mientras que con crizotinib fue de 11 meses. En el momento del análisis, el 66% y 45% de los pacientes habían completado >12 meses de tratamiento para alectinib y crizotinib respectivamente y 49% y 27% completaron >18 meses de tratamiento respectivamente. La intensidad de dosis media fue comparable entre los grupos de tratamiento (96% para alectinib y 92% para crizotinib). En términos generales, el 97% de los pacientes en los dos brazos de tratamiento presentaron algún evento adverso (EA), el 41% y 50% de los cuales fueron de grado 3-5 en el grupo de alectinib y crizotinib respectivamente. Los EA graves ocurrieron en un 28% (grupo alectinib) y 29% (grupo crizotinib) de pacientes y los EA relacionados con el tratamiento en un 77% y 89%, respectivamente. Los EA que condujeron a la interrupción del tratamiento, reducción de la dosis o discontinuación del tratamiento fueron menores en el brazo de alectinib en comparación con el brazo de crizotinib (19%, 16% y 11% respectivamente en el brazo de alectinib vs. 25%, 21% y 13% respectivamente en el de crizotinib). Se describieron 5 (3%) y 7 (5%) EA fatales (grado 5) en los grupos de alectinib y crizotinib, respectivamente; a criterio del investigador, ninguno de ellos se relacionó con el tratamiento en el grupo de alectinib y sí dos en el grupo de crizotinib (neumonitis y parada cardíaca).

Con la excepción del estreñimiento que fue similar entre los dos brazos, el rash, la artralgia, la mialgia, la anemia y el aumento de bilirrubina sanguínea fueron los EA más comúnmente informados para alectinib, mientras que los trastornos gastrointestinales se informaron con mayor frecuencia en el brazo de crizotinib y anomalías en las enzimas hepáticas.

Los EA que ocurrieron con mayor frecuencia en el grupo de alectinib que en el de crizotinib ($\geq 10\%$ de diferencia absoluta) fueron: aumento de la bilirrubina en sangre (15% vs. 1%), aumento de peso (10% vs. 0%), anemia (20% vs. 5%) y mialgia (16% vs. 2%). Los EA más comunes con crizotinib que con alectinib incluyeron náuseas (48% vs. 14%), diarrea (45% vs. 12%) y vómitos (38% vs. 7%).

En general para alectinib, el género no tiene influencia en relación con los EA. Las náuseas y los vómitos, así como el aumento de las enzimas hepáticas (ALT y AST) y el estreñimiento fueron más frecuentes en la población <65 años, mientras que fatiga, disminución del apetito, diarrea e incremento de bilirrubina se dio con más frecuencia en los pacientes de ≥ 65 años, si bien no se pueden sacar conclusiones al respecto debido al tamaño reducido de la muestra de pacientes ≥ 65 años (n=37). En cuanto a la raza, los EA del grupo de alectinib con mayor diferencia absoluta entre caucásicos y asiáticos fueron: estreñimiento (29% vs. 41%), edema periférico (25% vs. 7%), y aumento de las enzimas hepáticas (9% vs. 21%), respectivamente.

El perfil de seguridad de alectinib en primera línea del CPNM, ALK positivo es, en general, consistente con el perfil de seguridad conocido en segunda línea. Las nuevas reacciones adversas relacionadas con el tratamiento (ADR) identificadas para alectinib son el aumento de peso, insuficiencia renal aguda, disgeusia y estomatitis.

DISCUSIÓN

En la actualidad alectinib, crizotinib y ceritinib están autorizados en el tratamiento de los pacientes con CPNM avanzado, positivo para ALK y que no han recibido tratamiento previo. Hasta la fecha, el estándar de tratamiento consistía en administrar 4-6 ciclos de quimioterapia (combinación de platinos con pemetrexed) que podía ir seguida de una terapia de mantenimiento con fármacos como pemetrexed o bevacizumab en pacientes sin mutaciones activadoras (14) y en pacientes con CPNM avanzado no escamoso, positivo para ALK, crizotinib.

La autorización de crizotinib en primera línea se basó en los resultados del estudio PROFILE 1014, un estudio fase III, abierto, comparado con quimioterapia (hasta 6 ciclos de pemetrexed-cisplatino o carboplatino-pemetrexed, sin mantenimiento con pemetrexed) en pacientes no tratados previamente, con CPNM no escamoso ALK positivo, que demostró el beneficio clínico de crizotinib frente a la quimioterapia en términos de SLP-CRI (variable primaria), con un HR de 0,45 (IC 95%: 0,35-0,60; $p < 0,001$) y medianas de 10,9 meses y 7 meses para crizotinib y quimioterapia respectivamente, con una ganancia en dicha mediana de 3,9 meses (28). Los datos de SG eran aún inmaduros en el momento del análisis. Recientemente se han publicado los datos de SG del estudio PROFILE 1014 (29), la probabilidad de supervivencia a 4 años fue de un 56,6% para crizotinib (IC 95%: 48,3% a 64,1%) comparado con 49,1% para quimioterapia (IC 95%: 40,5% a 57,1%).

En cuanto a la disminución del riesgo de progresión de la enfermedad a nivel cerebral, las diferencias observadas respecto a quimioterapia no fueron estadísticamente significativas ni en los pacientes con metástasis cerebrales al inicio (27 % de la población incluida) (HR de 0,45; IC 95%: 0,19-1,07) ni en los que no las presentaban (HR de 0,69; IC 95%: 0,33-1,45) (19). En cuanto a la actividad intracranial 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%; $p < 0,006$) (26). En un subanálisis de los estudios PROFILE 1005 y 1007 crizotinib informó una tasa de control de la enfermedad intracranial de 56% a las 12 semanas en pacientes no tratados.

Los motivos principales del fracaso del tratamiento con crizotinib son el desarrollo de mutaciones resistentes, activación de vías alternativas, y recaída en el SNC (11). El SNC es el sitio primario de progresión hasta en el 46% de los pacientes con CPNM ALK positivo tratados con crizotinib. La presencia de metástasis cerebrales se asocia o conlleva una morbilidad significativa dado que compromete la función cerebral y supone tratamientos adicionales para el control de la enfermedad (corticoides, cirugía y radiación). La presencia de metástasis en el SNC también ha demostrado tener un pronóstico precario y una supervivencia más corta en pacientes con CPNM (11).

Ceritinib, otro inhibidor oral altamente selectivo y potente de ALK, fue autorizado en el tratamiento de pacientes adultos con CPNM avanzado, ALK positivo que no habían recibido tratamiento previo, en base a los resultados del ensayo ASCEND-4 (fase III, controlado, aleatorizado, multicéntrico y abierto), en el que se puso de manifiesto la superioridad de ceritinib sobre la quimioterapia con platino (4 ciclos de cisplatino o carboplatino más pemetrexed, seguido de mantenimiento con pemetrexed) en términos de SLP-CRI (variable principal), consiguiendo una ganancia de 8,5 meses en la mediana de tiempo hasta progresión de la enfermedad o muerte, con un HR de 0,55 (IC 95%: 0,42-0,73) y medianas de 16,6 meses y 8,1 meses, respectivamente (30). Los datos de SG proceden de un

análisis intermedio, coincidiendo con el análisis final de la SLP, en el que solo habían ocurrido un 42% de los eventos requeridos. La mediana del grupo de ceritinib no se había alcanzado y fue de 26,2 meses en el grupo de quimioterapia, con un HR de 0,73 (IC 95%: 0,50-1,08; $p=0,056$). La tasa estimada de SG a los 24 meses en el grupo de ceritinib fue del 70,6% vs. 58,2% en el grupo de quimioterapia. TRG del 72,5%, la mayoría respuestas parciales (72%) vs. 26,7 %. Las respuestas alcanzadas con ceritinib parecen más duraderas en el tiempo que con la quimioterapia (23,9 vs. 11,1 meses) y se alcanzan en un periodo de tiempo de 6,1 semanas vs. 13,4 semanas, respectivamente.

Un aspecto de ceritinib a considerar es su actividad intracranial. En el ensayo ASCEND-4, un 32% de los pacientes incluidos tenía metástasis cerebrales al inicio del estudio (54 pacientes en el grupo de ceritinib y 52 en el grupo de quimioterapia) (31). La tasa de respuesta global (TRG) intracranial alcanzada con ceritinib fue del 46,3% vs. 21,2% en el grupo de quimioterapia, ascendiendo a un 72,7% vs. 27,3% en pacientes con enfermedad medible, la duración de la respuesta intracranial fue de 16,6 meses vs. no estimable y tasa de control de la enfermedad intracranial de 86,4% vs. 68,2%, respectivamente. 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 CPNM ALK-positivo con metástasis cerebrales y/o leptomeníngicas que podrá aportar más datos sobre la eficacia de ceritinib en estos pacientes.

Desde el punto de vista de la seguridad, ceritinib frente a la quimioterapia presenta una toxicidad importante, con un 78% de EA grado 3-4 vs. 62%, respectivamente. Destaca la toxicidad gastrointestinal y la elevación de enzimas hepáticas como las reacciones adversas más frecuentes.

La evidencia que sustenta la autorización de alectinib en primera línea del CPNM ALK positivo es el ensayo fase III ALEX (estudio pivotal), siendo la selección del comparador, otro inhibidor de ALK, adecuada, ya que actualmente se considera el estándar de tratamiento (crizotinib). La población incluida en el estudio pivotal ALEX podría considerarse, en términos generales, representativa de una población con CPNM y translocación de ALK, esto es, pacientes jóvenes (mediana de 58 años), mayoritariamente mujeres (55%), que nunca había fumado (61%), con histología de adenocarcinoma (91%) (31) y en general con buen estado funcional (sólo un 7% tenían un ECOG de 2). En este estudio, alectinib redujo el riesgo de progresión de la enfermedad o muerte en un 53% en comparación con crizotinib (HR 0,47; IC 95%: 0,34-0,65; $p < 0,0001$), siendo la mediana de la SLP evaluada por el investigador (SLP INV variable primaria) de 11 meses en el brazo de crizotinib mientras aún no se había alcanzado con alectinib. La mediana de la SLP evaluada por un CRI (variable secundaria) fue consistente con la SLP INV (HR 0,50 (IC 95%: 0,36-0,70; $p < 0,0001$) y fue de 10,4 meses en el brazo de crizotinib y de 25,7 meses en el brazo de alectinib, lo que supone una ganancia en dicha mediana de 15,3 meses (11). Recientemente se han presentado datos actualizados de SLP determinados por el investigador (variable secundaria), 34,8 meses para alectinib comparado con 10,9 meses para crizotinib (HR 0,43; IC 95%: 0,32-0,58) (32). En el estudio pivotal ALEX, en términos de TRO, la proporción de respondedores según evaluación del investigador fue del 83% en el brazo de alectinib y del 76% en el brazo de crizotinib. La ganancia en TRO fue de 7,4% (IC 95%: -1,71, 16,50) a favor de alectinib, sin embargo dicha diferencia no fue estadísticamente

significativa ($p < 0,0936$). La duración de la respuesta fue mayor para alectinib vs. crizotinib (HR=0,36, IC95%: 0,24-0,53) con una media de duración aún no alcanzada para alectinib y de 11,1 meses (IC95%: 7,9-13,0 meses) para crizotinib. Los datos de SG aún no estaban maduros, con un 23% y 27% de eventos ocurridos en los grupos de alectinib y crizotinib respectivamente (análisis que fue planeado para una tasa de eventos del 50%) por lo que no se pueden extraer conclusiones en términos de SG.

En el estudio ALEX, alectinib mostró diferencias estadísticamente significativas en la reducción del riesgo que los tumores se diseminen y afecten al SNC en un 84% (HR 0,16; [IC 95%: 0,10-0,28; $p < 0,001$), en comparación con crizotinib. La SNC-TRO (CRI) alcanzada en pacientes con lesiones medibles en el SNC al inicio fue del 81% (IC 95%: 58,1-94,6) con alectinib y 50% (IC 95%: 28,2-71,8) con crizotinib, y el 38% de los pacientes lograron RC con alectinib mientras que con crizotinib fue del 5%, cuando se habían producido un 29% y 87% de eventos respectivamente (11). También se observó un beneficio a favor de alectinib con respecto a la duración de la respuesta en el SNC con una mediana de 17,3 meses con alectinib en comparación con 5,5 meses para crizotinib en este subgrupo, si bien estos resultados no alcanzaron significación estadística dado el bajo número de eventos (9 y 6, respectivamente) y no pueden extraerse conclusiones sólidas.

La tasa acumulada de progresión en el SNC al cabo de 12 meses en pacientes con o sin metástasis en el SNC al inicio del estudio fue del 9,4% (IC 95%: 5,4-14,7%) en los pacientes tratados con alectinib y del 41,4% (IC 95%: 33,2-49,4%) en los pacientes que recibieron crizotinib (11). La incidencia acumulada de progresión en el SNC fue consistentemente menor a lo largo del tiempo en el grupo de alectinib en comparación con crizotinib.

Estos resultados a nivel de SNC resultan de relevancia clínica, ya que las metástasis cerebrales y la progresión afectan tanto a los síntomas, como a la calidad de vida, y al pronóstico de los pacientes, no obstante hay que tener en cuenta que los pacientes con metástasis cerebrales o leptomeníngicas sintomáticas fueron excluidos de los estudios.

Aunque los resultados de eficacia en pacientes con afectación del SNC son prometedores, los datos son todavía inmaduros como para sacar conclusiones, si bien la actualización de los datos de eficacia respalda los resultados del análisis primario. Así, los pacientes con metástasis cerebrales tratados con alectinib continúan teniendo un menor riesgo de progresión de metástasis del SNC. En pacientes sin metástasis en el SNC al inicio del estudio, alectinib continúa mostrando un claro beneficio. Teniendo en cuenta que estos pacientes con cáncer de pulmón a menudo recaen debido a metástasis en el SNC, alectinib parece proporcionar una ventaja en términos de SLP.

Los resultados de eficacia del ensayo J-ALEX, en población japonesa, con dosis bajas de alectinib y procedentes de un análisis intermedio (fecha de corte diciembre 2015), muestran superioridad de alectinib sobre crizotinib en términos de SLP (en primera línea de tratamiento HR 0,32 (IC 99,7%: 0,17-0,57). Los resultados de un análisis posterior (fecha de corte septiembre de 2016) con 116 eventos para SLP, 42 (40,8%) en el brazo alectinib y 74 (71,2%) en el de crizotinib, no muestran diferencias respecto a los resultados del análisis anterior, la SLP obtuvo un HR 0,33 (IC 95%: 0,2-0,54), para los pacientes que recibieron tratamiento como primera línea (sin quimioterapia previa) (33). Los datos de SG son aún muy inmaduros (11).

Si bien, está pendiente que el laboratorio envíe el análisis final de SG del estudio ALEX, estos resultados, ponen de manifiesto la actividad antitumoral de alectinib, lo cual podría suponer un beneficio clínico relevante para la práctica clínica en pacientes con metástasis cerebrales. La menor actividad de crizotinib en el SNC y el desarrollo de resistencias podrían contribuir a la progresión de la enfermedad a pesar del tratamiento con crizotinib (34).

Los eventos adversos (EA) de grado 3-5 fueron menos frecuentes en el grupo tratado con alectinib (41%) que en el grupo que recibió crizotinib (50%), aunque los EA graves ocurrieron con una frecuencia similar en ambos grupos de tratamiento (29 % de pacientes con crizotinib y 28 % de alectinib). En el grupo tratado con alectinib, los EA de grado 3-5 más frecuentes fueron la elevación de las enzimas hepáticas (5%) y anemia (5%). Los EA que obligaron a retirar la medicación fueron prácticamente similares entre los grupos de alectinib y crizotinib (11% y 13%, respectivamente), con mayor diferencia a favor de alectinib en cuanto reducciones (16% y 21%) y suspensiones de dosis (19% y 25%). La mayor duración del tratamiento con alectinib en comparación con crizotinib también se debe tener en cuenta al considerar estas tasas (mediana de 18 meses con alectinib y 11 meses con crizotinib).

Alectinib parece tener un perfil de seguridad más favorable que crizotinib en relación a los EA no graves, como náuseas, diarrea y vómitos, con una menor frecuencia de interrupciones de tratamiento y reducciones de dosis, si bien la frecuencia de otros EA como aumento de bilirrubina en sangre, aumento de peso, mialgia y anemia fue mayor que con crizotinib.

En la comparación directa de alectinib frente a crizotinib en el estudio ALEX en primera línea de CPNM ALK positivo, los resultados son más favorables para alectinib, con mayor actividad antitumoral que crizotinib, mejores resultados en SLP y las respuestas alcanzadas con alectinib parecen más duraderas en el tiempo y se alcanzan en un periodo de tiempo más corto que con crizotinib.

En un metaanálisis en red (35), de metodología bayesiana, que incluye los estudios ALEX, ASCEND-4 y PROFILE 1014, se ha evaluado la comparación indirecta alectinib vs. ceritinib. Aunque la mayoría de características basales de las poblaciones incluidas en dichos ensayos es similar, hay que tener en cuenta que existen diferencias en los porcentajes de pacientes con metástasis en el SNC (factor pronóstico importante) entre los estudios incluidos. Otra limitación es que en el estudio ASCEND-4, se administraron cuatro ciclos de pemetrexed además de la terapia con cisplatino o carboplatino, seguido de mantenimiento con pemetrexed, mientras que en el estudio PROFILE 1014 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 superior de forma estadísticamente significativa para alectinib frente a ceritinib en el metaanálisis en red, HR 0,41 (IC 95%: 0,25-0,67) (35).

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

CONCLUSIÓN

Alectinib ha demostrado una eficacia superior a crizotinib en el tratamiento del CPNM avanzado o metastásico, ALK positivo, en pacientes que no han recibido tratamiento previo, con una ganancia en la medianas de SLP según evaluación del comité de revisión independiente de 15,3 meses y una reducción del riesgo de progresión o muerte del 50% (HR 0,50; IC95%: 0,36-0,70). Sin embargo, la ganancia obtenida en TRO no alcanzó significación estadística (HR 1,62 IC 95%: 0,92-2,84) y no se dispone aún de resultados maduros de SG.

Dicho beneficio en SLP es consistente en los diferentes subgrupos estudiados, incluyendo los pacientes con y sin metástasis cerebrales al inicio del tratamiento.

En cuanto al tiempo hasta la progresión en el SNC, alectinib ha demostrado una sustancial mejora frente a crizotinib (HR 0,16; IC

95%: 0,10-0,28); $p < 0,0001$), reduciendo el riesgo de que el tumor crezca o se disemine al SNC comparado con crizotinib en un 84%. Aproximadamente un 45% de los pacientes con lesiones cerebrales asintomáticas al inicio del tratamiento presentan respuesta completa de dichas lesiones. Por todo esto, se considera que el beneficio mostrado en eficacia resulta relevante para la práctica clínica.

Los pacientes con metástasis cerebrales o leptomíngas sintomáticas o enfermedad hepática, entre otros, no han sido evaluados y los datos procedentes de pacientes con ECOG 2 y estadio IIIB son limitados.

En ausencia de comparaciones directas de eficacia y seguridad de ceritinib y alectinib, la comparación indirecta ajustada sugiere la superioridad de alectinib vs. ceritinib.

Desde el punto de vista de la seguridad, el perfil de alectinib es el esperado para un inhibidor de ALK, con un porcentaje de EA graves similar a crizotinib y puede considerarse favorable frente a este en cuanto a EA no graves como náuseas, diarrea y vómitos. Los efectos adversos más frecuentes en el grupo de alectinib en comparación con crizotinib, fueron: aumento de la bilirrubina en sangre, aumento de peso, anemia y mialgia.

Con los datos disponibles hasta el momento, alectinib se puede considerar como tratamiento preferente para pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado, positivo para la quinasa del linfoma anaplásico (ALK) que no han recibido tratamiento previo, presentan PS (ECOG) 0-2 y una expectativa de supervivencia de al menos 3 meses. El tratamiento se administra hasta progresión o toxicidad inaceptable.

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. 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.
3. 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.
4. 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.
5. Lin J, Jandial R, Nesbit A, Badie B, Chen M. Current and emerging treatments for brain metastases. *Oncology (Williston Park)*. 2015 Apr;29(4):250-7.
6. Sociedad Española de Oncología Médica. Las cifras del cáncer en España 2017. Disponible en: https://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las_cifras_del_cancer_en_Esp_2017.pdf. (Acceso octubre 2017).
7. Sánchez de Cos Escuin J. El cáncer de pulmón en España. Epidemiología, supervivencia y tratamiento actuales. *Arch Bronconeumol*. 2009;45(7):341-8.
8. 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.

9. Torre LA, Siegel RL, Ward EM, Jemal A. [International variation in lung cancer mortality rates and trends among women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014 Jun;23\(6\):1025-36.](#)
10. Servicios Científicos-Técnicos proporcionados por el Instituto de Salud Carlos III. Mortalidad de cáncer en España (1992-2014). Disponible en: <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-epidemiologia-ambiental-y-cancer/mortalidad-cancer-en-espana.shtml>. (Acceso octubre 2017).
11. 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.
12. Sos ML, Thomas RK. Genetic insight and therapeutic targets in squamous-cell lung cancer. *Oncogene.* 2012;31:4811-14.
13. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics 2017. *Ca Cancer J Clin.* 2017;67:7-30.
14. Novello S, Barlesi F, Califano R, Cufè 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.
15. Dearden S, Stevens J, Wu YL, et al. Mutation incidence and coincidence in non small-cell lung cancer: meta-analyses by ethnicity and histology (mutMap). *Ann Oncol.* 2013;24(9):2371-6.
16. Gerber DE, Gandhi L, Costa DB. Management and future directions in non-small cell lung cancer with known activating mutations. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2014:e353-65.
17. Iacono D, Chiari R, Metro G, et al. Future options for ALK-positive non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2015;87(3):211-9.
18. 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.
19. 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 marzo 2017).
20. Ficha técnica de Zykadia (ceritinib). Disponible en https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/115999001/FT_115999001.pdf. (Acceso enero 2018).
21. 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.
22. 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.
23. Barre PV, Padmaja G, Rana S, Tiamongla. Stress and quality of life in cancer patients: medical and psychological intervention. *Indian J Psychol Med.* 2018 May-Jun;40(3):232-238.
24. Lockney NA, Wu AJ. Alectinib for the management of ALK-positive non-small cell lung cancer brain metastases. *J Thorac Dis.* 2017;9(2):E152-E154.
25. Rangachari D, Yamaguchi N, VanderLaan PA, Folch E, Mahadevan A et al. Brain metastases in patients with EGFR-mutated or ALK-rearranged non-small-cell lung cancers. *Lung Cancer.* 2015;88(1):108-11.
26. Ficha técnica Alecensa® (Alectinib). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004164/WC500225707.pdf.
27. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim DW, Ou SI, Pérol M, Dziadziuszko R, Rosell R, Zeaiter A, Mitry E, Golding S, Balas B, Noe J, Morcos PN, Mok T; ALEX Trial Investigators. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2017 Aug 31;377(9):829-838. doi: 10.1056/NEJMoa1704795.
28. Solomon BJ, Mok T, Kim DW et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med.* 2014; 371: 2167-2177.
29. Solomon BJ et al. Final Overall Survival Analysis From a Study Comparing First-Line Crizotinib Versus Chemotherapy in ALK-Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 36. 2018 May 16; doi: 10.1200/JCO.2017.77.4794.PMID: 29768118.
30. European Public Assessment Report de Xalkori (crizotinib). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002489/WC500134761.pdf.
31. 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).
32. Camidge R, et al. Updated efficacy and safety data from the global phase III ALEX study of alectinib vs. crizotinib in untreated advanced ALK+ NSCLC. 2018 ASCO Annual Meeting. Abstract 9043. *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl; abstr 9043).
33. Takiguchi Y et al. Updated efficacy and safety of the j-alex study comparing alectinib (ALC) with crizotinib (CRZ) in ALK-inhibitor naïve ALK fusion positive non-small cell lung cancer (ALK+ NSCLC). *Journal of Clinical Oncology* 35, no. 15_suppl (May 20 2017) 9064-9064. DOI: 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.9064.
34. Awad MM, Shaw AT. ALK inhibitors in non-small cell lung cancer: crizotinib and beyond. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2014;12(7):429-39.
35. 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

Comunidad Autónoma de Andalucía

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

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