



INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de alectinib (Alecensa®) en el tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico

IPT, 21/2018. V1

Fecha de publicación: 21 de junio de 2018¹

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).

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 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 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 dos únicos fármacos autorizados por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) con actividad sobre ALK son crizotinib y ceritinib.

ALECTINIB (ALECENSA®) (14)

Alectinib en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con CNMP avanzado, positivo para ALK, que han sido tratados previamente con crizotinib.

Alectinib se presenta en cápsulas duras de 150 mg.

La dosis recomendada de alectinib es de 600 mg (cuatro cápsulas de 150 mg) administrados 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 CNMP 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.

Alectinib ha sido autorizado con carácter condicional por la EMA.

Farmacología (14)

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 la célula tumoral.

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 similares.

¹ Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 6 de junio de 2017.

De acuerdo a datos preclínicos, alectinib no es sustrato de la glicoproteína-p ni BCRP, ambos transportadores de eflujo en la barrera hematoencefálica, por lo que es capaz de distribuirse y ser retenido dentro del sistema nervioso central.

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 (15)

Los datos de eficacia en base a los que alectinib ha sido autorizado proceden de dos ensayos clínicos fase I/II, en los que alectinib ha sido evaluado en pacientes con CNMP ALK-positivo que habían progresado al tratamiento con crizotinib (estudio NP28761 y NP28673). Se han presentado también como estudios de soporte el ensayo AF-001JP y el JO28928 (J-ALEX), éste último aún en marcha.

En una primera fase del ensayo NP28761, en la que se incluyeron 47 pacientes, se determinó la dosis de 600 mg administrada dos veces al día como la recomendada para la fase II y fue también la utilizada para la fase II del ensayo NP28673. Los pacientes de la fase I del ensayo NP28673 se incluyeron en la fase II.

Estudio pivotal NP28761

Se trata de un ensayo clínico de un solo brazo, abierto, multicéntrico, en el que se incluyeron pacientes ≥ 18 años, con CNMP localmente avanzado o metastásico, ALK-positivo, que habían recibido tratamiento previo con crizotinib (periodo de lavado de al menos una semana desde la última dosis) y habían presentado progresión de la enfermedad. Además, los pacientes debían tener enfermedad medible según criterios RECIST versión 1.1 y un estado funcional ≤ 2 según la escala *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG). Los pacientes podían haber recibido también quimioterapia previa.

Se excluyeron del ensayo pacientes que hubieran recibido tratamiento previo con un inhibidor de ALK distinto de crizotinib, radioterapia en los 14 días previos, quimioterapia en las 4 semanas previas (o 5 semividas del tratamiento previo, lo que fuera menor), fármacos inductores/inhibidores potentes del CYP3A4 en los 14 días previos (o 5 semividas, lo que fuera más largo) o fármacos que puedan prolongar el intervalo QT (también en los 14 días previos). Otros criterios de exclusión fueron: metástasis cerebrales o leptomeningea sintomáticas o que precisaran tratamiento (se permitió su inclusión si las metástasis, tratadas o no, eran asintomáticas y estables), infarto de miocardio o ictus en los seis meses previos, insuficiencia cardíaca congestiva clase ≥ 2 de la *New York Heart Association* (NYHA), angina inestable, infección activa por el VIH, virus de hepatitis B o C, intervalo QT corregido > 470 ms, bradicardia basal sintomática (< 45 latidos por minuto) o cirugía mayor en las 4 semanas previas al inicio del estudio (2 semanas si era cirugía de metástasis cerebrales).

La variable primaria del estudio fue la tasa de respuesta objetiva (TRO) [proporción de pacientes que alcanzan respuesta completa o parcial confirmadas], evaluada por un comité de revisión independiente (CRI) según criterios RECIST 1.1. Como variables secundarias se evaluaron la TRO a criterio del investigador, la duración de la respuesta, la calidad de vida (según el cuestionario de calidad de vida de la *European Organization for Research and Treatment of Cancer* [EORTC]QLQ-C30 y la subescala LC13), la tasa de control de la enfermedad (TCE, proporción de pacientes que alcanzan respuesta completa [RC], respuesta parcial [RP] o enfermedad estable [EE] durante ≥ 12 semanas), la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG). Asimismo, se evaluó la TRO, duración de la respuesta y tasa de progresión a nivel de sistema nervioso central (SNC) (a los 3, 6, 9 y 12 meses) en

los pacientes con enfermedad medible, evaluadas todas ellas por un CRI separado que realizó las valoraciones de SNC de forma independiente a las sistémicas, según criterios RECIST 1.1 y criterios RANO (*Response Assessment in Neuro-Oncology*).

Se incluyeron un total de 87 pacientes en el estudio a los que se administró una dosis de 600 mg de alectinib dos veces al día en ciclos de 21 días. Los pacientes recibieron tratamiento hasta progresión de la enfermedad, muerte o retirada del ensayo por alguna otra razón. A los pacientes que presentaron progresión, pero en los que la continuación del tratamiento pudiese resultar beneficiosa a criterio del investigador, se les ofreció la posibilidad de continuar con alectinib. La evaluación radiológica se realizó cada 6 semanas desde el día 1 del ciclo 1 en los ciclos 2, 4 y 6 entre los días 14 y 21 y luego cada 9 semanas.

En cuanto a las características basales, los pacientes incluidos tenían una mediana de edad de 54 años (29-79), el 18% ≥ 65 años, la mayoría era de raza blanca (84%) y algo más de la mitad eran mujeres (55%). El 90% presentaban un estado funcional ECOG de 0-1 (35% de 0 y 55% de 1) y hubo 9 pacientes (10%) con un ECOG de 2. La mayoría de los pacientes nunca habían fumado (62%), presentaban tumor de histología de adenocarcinoma (94%) y un estadio IV de la enfermedad (97%). El 74% de los pacientes había recibido quimioterapia previa y el 60% presentaba metástasis en SNC (medible en el 18% y no medible en el 41% de los pacientes).

En el análisis de la variable primaria por el CRI, 18 pacientes fueron excluidos del mismo por no tener, de acuerdo al CRI, enfermedad medible al inicio del estudio, por lo que el análisis de los datos no fue según intención de tratar (ITT), sino en población con respuesta evaluable (RE), formada por aquellos pacientes con enfermedad medible en el momento basal y que habían tomado al menos una dosis de alectinib. Las variables SLP y SG, si se analizaron según ITT.

De los 87 pacientes incluidos, 69 fueron los pacientes con enfermedad medible. En el momento del análisis primario de eficacia, 31 pacientes (36%) habían discontinuado el tratamiento, principalmente por respuesta terapéutica insuficiente ($n=22$; 25%). En la actualización de los datos en enero de 2016, 60 pacientes habían discontinuado (69%).

En la tabla 1 se recogen los resultados de eficacia del análisis primario, con una mediana de seguimiento de 21 semanas (24 de octubre de 2014) y de una actualización posterior (22 de enero de 2016) con una mediana de seguimiento de 17 meses (1-29).

En relación a la calidad de vida, hubo mejora (cambio medio respecto al valor basal $\geq 10\%$) en los ítems del EORTC QLQ-C30 Estado Global de Salud, Función Emocional y Función Social, así como en la escala de valoración de Fatiga y Dolor. Sin embargo, los datos disponibles son limitados para poder extraer conclusiones al respecto.

Estudio pivotal NP28673

Se trata de un ensayo clínico abierto, multicéntrico y de un solo brazo. Los criterios de inclusión y exclusión fueron, en general, similares al ensayo NP28761, aunque incluyendo como criterio de selección una expectativa de vida de al menos 3 meses. No figuran como criterios de exclusión el infarto de miocardio o ictus en los seis meses previos, insuficiencia cardíaca congestiva clase ≥ 2 de la NYHA o angina inestable.

Tabla 1. Resultados de eficacia del ensayo NP28761

	Alectinib 600 mg BID	
	24 octubre 2014	22 enero 2016
Tasa de respuesta objetiva		
Comité independiente	(n=69)	(n=67)
n (%)	33 (47,8)	35 (52,2)
(IC 95%)	(35,6; 60,2)	(39,7; 64,6)
Respuesta completa		
n (%)	0	
(IC 95%)	(0,00; 5,21)	
Respuesta parcial		
n (%)	33 (47,8)	
(IC 95%)	(35,65; 60,20)	
Tasa control enfermedad	44	
n (%)	44 (63,8)	
(IC 95%)	(51,3; 75,0)	
Investigador^c	(n=87)	(n=87)
n (%)	40 (46,0)	46 (52,9)
(IC 95%)	(35,2; 57,0)	(41,9; 63,7)
Duración de la respuesta^a		
Mediana, meses (IC 95%)	7,5 (4,9; ne)	14,9 (6,9; ne)
Supervivencia libre de progresión^a	(n=87)	(n=87)
Eventos (%)	35 (40)	58 (67)
Mediana, meses (IC 95%)	6,3 (5,5; ne)	8,2 (6,3; 12,6)
Supervivencia global (SG)	(n=87)	(n=87)
Eventos (%)	12 (14)	36 (41)
Mediana, meses (IC 95%)	ne (10,1; ne)	22,7 (17,2; ne)
Tasa de respuesta objetiva^a SNC	(n=16)	(n=16)
n (%)	11 (68,8)	12 (75,0)
(IC 95%)	(41,3; 89,0)	(47,6; 92,7)
Duración de la respuesta^a SNC		
Mediana, meses (IC 95%)	ne (ne; ne)	11,1 (5,8; ne)

^aEvaluado por un comité independiente según criterios RECIST 1.1. ^bPorcentaje de pacientes con RC, RP o enfermedad estable durante al menos 12 semanas tras la primera dosis de alectinib. ^cEvaluado por el investigador según criterios RECIST 1.1. Abreviaturas: BID= dos veces al día; SNC= Sistema Nervioso Central; ne= no estimable.

Se incluyeron un total de 138 pacientes a los que se administró alectinib a una dosis de 600 mg dos veces al día, durante 5 ciclos de 28 días de manera continuada hasta progresión, toxicidad inaceptable o retirada. Los pacientes que experimentaran progresión de la enfermedad podían, a criterio del investigador, pasar a una segunda fase para continuar tratamiento con alectinib en monoterapia o bien asociado a erlotinib (si presentaban mutaciones activadoras EGFR). Ninguno de los pacientes recibió tratamiento combinado con erlotinib.

Los pacientes fueron evaluados al inicio y cada 8 semanas durante el primer año, cada 12 semanas durante el segundo y cada 16 semanas los posteriores hasta progresión de la enfermedad.

En cuanto a las características basales de los pacientes incluidos, la mediana de edad fue de 52 años (22-79), el 10,1% \geq 65 años, la mayoría eran mujeres (55,8%) y de raza blanca (67,4%). El 31,9%, 58,7% y 9,4% presentaban un estado funcional ECOG de 0, 1 y 2, respectivamente, y la mayoría nunca había fumado (69,6%). El 96,4% de los tumores eran de histología de adenocarcinoma y sólo tres eran positivos para EGFR. El 80% de los pacientes había recibido quimioterapia previa y el 42% de los pacientes habían recibido 3 o más regímenes previos. El 61% presentaba metástasis en SNC (medible en el 25% y no medible en el 36% de los pacientes).

Las variables primarias de eficacia fueron la TRO evaluada por un CRI según criterios RECIST 1.1 en la población total y en el subgrupo de pacientes que habían recibido quimioterapia previa.

Como variables secundarias se incluyeron la TRO evaluada por el CRI según criterios RECIST 1.1 en pacientes que no habían estado expuestos previamente a quimioterapia, la tasa de control de la enfermedad (proporción de pacientes que alcanzan RC, RP o EE durante al menos 16 semanas), la duración de la respuesta, SLP y SG, evaluadas todas ellas por el CRI y por el investigador, según criterios RECIST 1.1. También se evaluó la TRO, duración de la respuesta y tasa de progresión a nivel de SNC en los pacientes con enfermedad medible, evaluadas todas ellas por un CRI separado que realizó las valoraciones de SNC de forma independiente a las sistémicas, según criterios RECIST 1.1 y RANO.

En el análisis de la variable primaria por el CRI, 16 pacientes fueron excluidos del mismo por no tener, de acuerdo al CRI, enfermedad medible al inicio del estudio, por lo que el análisis de los datos no fue según intención de tratar (ITT), si no en población con RE, formada por aquellos pacientes con enfermedad medible en el momento basal y que habían tomado al menos una dosis de alectinib. Las variables SLP y SG, sí se analizaron según ITT.

De los 138 pacientes incluidos, 122 fueron los pacientes con enfermedad medible. En el momento del análisis primario de eficacia, 49 pacientes (36%) habían discontinuado el tratamiento, principalmente por respuesta terapéutica insuficiente (n=33; 24%). En la actualización de los datos en febrero de 2016, 91 pacientes habían discontinuado (66%).

En la tabla 2 se recogen los resultados de eficacia del análisis primario, con una mediana de seguimiento de 30 semanas (18 de agosto de 2014) y de una actualización posterior (1 de febrero de 2016) con una mediana de seguimiento de 21 meses (1-30).

Los resultados del análisis de subgrupos (edad, sexo, raza, estado funcional ECOG, metástasis cerebrales en condiciones basales y tratamiento previo con quimioterapia) fueron consistentes con los resultados del análisis global, si bien hay que tener en cuenta el reducido número de pacientes en los subgrupos analizados.

Tabla 2. Resultados de eficacia del ensayo NP28673

	Alectinib 600 mg BID			
	18 agosto 2014		01 febrero 2016	
	Población total	Pretratados con quimioterapia	Población total	Pretratados con quimioterapia
Tasa de respuesta objetiva				
Comité independiente^a	(n=122)	(n=96)	(n=122)	(n=96)
n (%)	60 (49,2)	42 (43,8)	62 (50,8)	43 (44,8)
(IC 95%)	(40,0; 59,4)	(33,6; 54,3)	(41,6; 59,9)	(34,6; 55,3)
Respuesta completa	0	0		
n (%)	0	0		
(IC 95%)	(0,00; 2,98)	(0,00; 3,77)		
Respuesta parcial	60 (49,2)	42 (43,8)		
n (%)	60 (49,2)	42 (43,8)		
(IC 95%)	(40,0; 58,4)	(33,6; 54,3)		
Tasa control enfermedad^b	78 (63,9)	59 (61,5)		
n (%)	78 (63,9)	59 (61,5)		
(IC 95%)	(54,8; 72,4)	(51,0; 71,2)		
Investigador^c	(n=138)		(n=138)	(n=110)
n (%)	66 (47,8)		71 (51,4)	55 (50)
(IC 95%)	(39,3; 56,5)		(42,8; 80,0)	(40,3; 59,7)
Duración de la respuesta^a				
Mediana, meses	9,2	9,2	15,2	
(IC 95%)				
(IC 95%)	(ne)	(ne)	(11,2; 24,9)	
Supervivencia libre de progresión^a				
Mediana, meses	8,9*		8,9	
(IC 95%)	(5,6; 11,3)		(5,6; 12,8)	
Supervivencia global				
Mediana, meses	ne*		26	
(IC 95%)	(14,6; ne)		(21,5; ne)	
Tasa de respuesta objetiva^a SNC				
n (%)	19 (55,9)		20 (58,8)	-
(IC 95%)	(37,9; 72,8)		(40,7; 75,4)	
Tasa de control de la enfermedad^b SNC				
n (%)	29 (85,3)			
(IC 95%)	(68,9; 95,0)			
Duración de la respuesta^a SNC, n				
Mediana, meses	7,6		11,1	
(IC 95%)	(5,8; 7,6)		(7,1; ne)	

^aEvaluado por un comité de revisión independiente (CRI) según criterios RECIST 1.1. ^bPorcentaje de pacientes con RC, RP o enfermedad estable durante al menos 16 semanas. ^cEvaluado por el investigador según criterios RECIST 1.1. *Datos actualizados 8 enero 2015. Abreviaturas: BID= dos veces al día; SNC= Sistema Nervioso Central; ne= no estimable.

Un total de 44 pacientes continuaron tratamiento con alectinib en monoterapia más allá de la progresión. En el momento del análisis (1 febrero 2016) 33 pacientes habían suspendido el tratamiento, 26 de ellos por falta de beneficio clínico.

Todos los pacientes incluidos en ambos estudios (n=225) habían recibido tratamiento previo con crizotinib, siendo la mediana de tiempo de tratamiento de 12 meses (1 día - 4,5 años) y la mediana de tiempo transcurrido desde la última dosis de 15 días (7 días - 2 años). En el ensayo NP28761 el 32,2% de los pacientes habían presentado RP al tratamiento con crizotinib y sólo uno consiguió RC. En el ensayo NP28673 ningún paciente alcanzó RC con el tratamiento previo con crizotinib y el 54,3% obtuvieron una RP.

Estudio de soporte AF-001JP

Se trata de un ensayo clínico fase I/II, multicéntrico, abierto en pacientes con CNMP positivo para ALK, realizado en Japón entre el 28 de agosto de 2010 y el 18 de abril de 2013.

Se incluyeron en la fase II un total de 46 pacientes para recibir tratamiento con alectinib a una dosis de 300 mg (dosis establecida en la fase I) administrados dos veces al día. Los pacientes debían haber recibido al menos una línea previa de quimioterapia. Se excluyeron pacientes que hubieran recibido tratamiento previo con un inhibidor de ALK.

En cuanto a las características basales de los pacientes, la mediana de edad era de 49,5 años (26-75), la mayoría menores de 65 años (42/46) y no fumadores (59%). El 52% eran mujeres y todos presentaban un estado funcional ECOG de 0 ó 1. Todos los tumores tenían histología de adenocarcinoma y un 67% (31/46) se encontraban en un estadio IV.

La TRO evaluada por un CRI fue del 93,5% (IC 95% 82,1-98,6). Siete pacientes alcanzaron RC y 36 RP. Las tasas de SLP y SG al año fueron respectivamente del 83% (IC 95% 68-92) y 93% (IC 95% 81-98).

Estudio de soporte JO28928 (J-ALEX)

Ensayo clínico fase III, aleatorizado, abierto y controlado con crizotinib en el que se incluyeron pacientes con CNMP positivo para ALK, que no hubieran recibido tratamiento previo con un inhibidor de ALK. Los pacientes podían haber recibido hasta un régimen previo de quimioterapia. La variable principal es la SLP.

En este estudio, que se está llevando a cabo en Japón, la dosis administrada de alectinib es de 300 mg dos veces al día.

Recientemente se han publicados resultados procedentes de un segundo análisis intermedio, tras un periodo de seguimiento de 12 meses, en el que alectinib demostró superioridad a crizotinib en términos de SLP (HR 0,34 [IC 99,7% 0,17-0,71]; $p < 0,0001$; mediana de SLP no alcanzada en el brazo de alectinib y 10,2 meses en el brazo de crizotinib; 25 y 58 eventos con alectinib y crizotinib respectivamente) (16). La TRO (variable secundaria) también fue superior con alectinib (92% vs 79%). Los datos de SG (variable secundaria) son aún muy inmaduros (2% y 7% alectinib y crizotinib respectivamente) por lo que no se pueden sacar conclusiones sobre el efecto de alectinib en SG.

Seguridad (15)

El perfil de seguridad de alectinib en el tratamiento del CNMP ALK-positivo, utilizado a una dosis de 600 mg dos veces al día, se basa en los datos de 253 pacientes procedentes de los ensayos clínicos NP28761 (fases I y II [n=87]) y NP28673 (fase II [n=138]) y de un subestudio en el que se evaluó la interacción con midazolam [n=28]) en los cortes a fecha 22 de enero y 1 de febrero de 2016 respectivamente.

La mediana de la duración de la exposición a alectinib fue de 11 meses.

En el momento del análisis, el 33% (83/253) de los pacientes seguían en tratamiento, mientras que poco más del 40% (105/253) habían fallecido, siendo la principal causa la progresión de la enfermedad (37,5%). El resto de causas de muerte fueron: hemorragia (2 pacientes), disnea (1), endocarditis (1), perforación intestinal (1), embolia pulmonar (1) y de origen desconocido (1). A juicio del investigador, dos de ellas, relacionadas con alectinib (una hemorragia y el caso de perforación intestinal).

En términos generales, aproximadamente el 99% de los pacientes presentaron algún efecto adverso (EA), el 39,5% de los cuales fueron de grado 3-5. En un 6% (15/253) de los casos se precisó la retirada del tratamiento y en un 33% (83/253) la reducción de dosis o interrupción del mismo. El porcentaje de pacientes que precisaron suspender el tratamiento fue del 14% (5/36) en la población ≥ 65 años.

Como EA de especial interés, los más frecuentes fueron: estreñimiento (36%), edema (34%), mialgia (31%), náuseas (22%),

erupción cutánea (20%) y diarrea (18%). Entre los de grado 3-4, destacan la elevación de CPK (3,6%), ALT (3,2%), bilirrubina (3,2%), AST (2,8%) y anemia (2%).

Otros EA menos frecuentes, pero de especial interés fueron: la aparición de alteraciones visuales (12%), bradicardia (8%) y enfermedad pulmonar intersticial o neumonitis (1 paciente, grado 3).

Un total de 51 pacientes (21,7%) presentaron algún EA grave. Los EA graves que tuvieron lugar en al menos dos pacientes fueron: neumonía, infecciones pulmonares, gripe, embolismo pulmonar, disnea y hemoptisis.

En el ensayo clínico de soporte J-ALEX, el 88,3% (91/103) de los pacientes en el brazo de alectinib presentaron algún EA relacionado con el tratamiento de los que en el 8,7% fue precisa la retirada del tratamiento. Los EA más frecuentes fueron: mialgia y elevación de CPK (35%), alteraciones hepáticas (21,4%), fotosensibilidad (18,4%), edema (10,7%) y leucopenia (10,7%). No se registraron muertes relacionadas con algún EA. Debe tenerse en cuenta que la dosis de alectinib administrada en el ensayo J-ALEX en población japonesa fue de 300 mg dos veces al día.

DISCUSIÓN

La identificación de ALK como una potencial diana terapéutica en el tratamiento del CNMP ha abierto camino al desarrollo en los últimos años de fármacos dirigidos a inhibir su actividad. El primero autorizado con dicho mecanismo de acción ha sido crizotinib, autorizado tanto en pacientes no tratados previamente como en los que ya habían recibido algún tratamiento previo (17,18,19). Su menor actividad en el SNC y el desarrollo de resistencias podrían contribuir a la progresión de la enfermedad a pesar del tratamiento con crizotinib (20).

La evidencia que sustenta la autorización de alectinib son dos ensayos clínicos fase I/II no comparativos. De aquí, las principales limitaciones de los mismos: ausencia de datos comparados en eficacia y seguridad respecto a los tratamientos empleados en la práctica habitual y tamaños de muestra no elevados.

Por otro lado, la población en la que por el momento se ha estudiado alectinib son pacientes jóvenes (mediana de edad: 52 años), no fumadores (70%), que han recibido quimioterapia previa (80%) y con tumor de histología de adenocarcinoma (96%), todos ellos con translocación ALK (15).

En los ensayos clínicos NP28761 y NP28673 alectinib consiguió TRO (variable primaria) del 52,2% y 50,8% respectivamente, con una mediana de duración de la respuesta parcial de 15 meses (15). La mediana de SLP ha sido de 8,2 y 8,9 meses y la de SG, 22,7 y 26,0 meses (ensayo NP28761 y NP28673, respectivamente). Estos resultados, ponen de manifiesto la actividad antitumoral de alectinib y, especialmente por la prolongada SG, podrían suponer un beneficio clínico relevante para la práctica clínica en una población de pacientes muy pretratada. En los pacientes que habían recibido tratamiento previo con quimioterapia (cerca del 79% en el ensayo NP28673), la TRO fue del 44,8%, ligeramente inferior a la de la población general, si bien también podría considerarse relevante.

Un aspecto interesante de alectinib podría ser su actividad a nivel del SNC. El SNC constituye uno de los principales lugares de progresión de la enfermedad en los pacientes en tratamiento con crizotinib (21). Además, se estima que el 30% de los pacientes con CNMP ALK-positivo presentan metástasis cerebrales al diagnóstico, pudiendo alcanzar el 50% al cabo de dos años (21,22). Según datos agregados, en los ensayos de alectinib 136 pacientes (60%) tenían metástasis cerebrales al inicio del estudio, de los que en 50 dichas metástasis eran medibles. La TRO cerebral alcanzada en la

población con enfermedad medible fue del 64% (IC 95% 49,2 - 77,1), con un 22% de RC y una mediana de duración de la respuesta cerebral de 11,1 meses (IC 95% 7,6; ne) cuando se habían producido un 56,3% de eventos (15). Estos resultados resultan *a priori* prometedores, teniendo en cuenta las limitadas opciones de tratamiento en este grupo de pacientes. No obstante hay que tener en cuenta que los pacientes con metástasis cerebrales o leptomeningea sintomáticas fueron excluidos de los estudios.

Poniendo en situación el lugar que ocuparía alectinib en el tratamiento de los pacientes con CNMP avanzado, positivo para ALK y que ya han recibido tratamiento con crizotinib, una de las principales alternativas a tener en cuenta sería ceritinib. Ceritinib es otro inhibidor de ALK de segunda generación autorizado en el tratamiento de pacientes adultos con CNMP avanzado, ALK positivo y previamente tratados con crizotinib, en base a los resultados de un ensayo clínico fase I (X2101, ASCEND-1) y de un ensayo clínico fase II de soporte (A2201, ASCEND-2). Ambos fueron ensayos de un solo brazo, abiertos y multicéntricos en los que ceritinib consiguió una TRO (variable primaria) del 46% (75/163) y 35,7% (50/140) respectivamente, con una duración de la respuesta de 9 meses y 13 meses respectivamente (medianas de seguimiento de 10 y 14 meses). Por otro lado alcanzó medianas de SLP de 7 meses y 7,4 meses y 16,7 y 15,6 en SG (23). La TRO a nivel de SNC evaluada por el investigador en 20 pacientes con lesiones medibles según criterios RECIST 1.1 fue del 45% (IC 95% 23,1-68,5%) (23).

Las poblaciones de los ensayos de ceritinib fueron similares a las de los ensayos con alectinib. Pacientes jóvenes, con una mediana de edad de 52 años (alrededor del 13% \geq 65 años), que nunca habían fumado (70%), la mayoría con un tumor de histología de adenocarcinoma, en un estadio IV de la enfermedad y altamente pretratados (alrededor del 56% habían recibido \geq 3 regímenes previos) (24).

Recientemente han sido conocidos los resultados del estudio fase III abierto A2303 (ASCEND-5) en el que pacientes ALK+ previamente tratados con crizotinib y quimioterapia fueron randomizados a recibir ceritinib (115) o quimioterapia (pemetrexed o docetaxel; 116) (25). En términos de eficacia y según los resultados de la variable principal (SLP según comité ciego independiente) el uso de ceritinib se asocia a una mayor supervivencia libre de progresión (HR 0,49 [IC 95% 0,36-0,67]; medianas de SLP 5,4 y 1,6 meses; 72% y 77% de eventos; ceritinib y quimioterapia respectivamente). La actividad antitumoral, medida como variable secundaria en función de la tasa de respuesta global (TRG) también mostró un mejor resultado para ceritinib (40% vs 7%). Los resultados de SG son aún inmaduros y no se puede concluir sobre el efecto de ceritinib en la SG (HR 1,00 [IC 95% 0,67-1,49]), si bien, el alto grado de cruzamiento desde el brazo control (65%) y el uso de posteriores terapias basadas en inhibidores de ALK, podrían tener un gran impacto en el análisis final del estudio en supervivencia. Teniendo en cuenta las limitaciones de las comparaciones indirectas no ajustadas los resultados conseguidos con alectinib, en lo que a TRO y SLP se refiere, no permiten suponer diferencias con los alcanzados con su predecesor ceritinib, si bien la supervivencia a largo plazo parece, aparentemente, superior con alectinib, aunque se sabe en qué medida podría deberse a una diferente disponibilidad de tratamientos posteriores u otros factores diferenciales.

Otras opciones de tratamiento en este grupo de pacientes podrían ser la quimioterapia con agentes como docetaxel o pemetrexed, o la asociación de docetaxel a fármacos de más reciente aparición como ramucirumab o nintedanib, a los que habría que sumar los nuevos agentes inmunomoduladores entre los que se incluyen nivolumab y pembrolizumab.

La quimioterapia con pemetrexed o docetaxel en pacientes con CNMP positivo para ALK, que habían recibido tratamiento previo con quimioterapia basada en platino consiguió una mediana de SLP (variable primaria) de 3 meses (IC 95% 2,6-4,3), con TRO para pemetrexed y docetaxel respectivamente del 29% y 7% (18).

Por otra parte, en el ensayo clínico LUME-Lung 1, en el que se evaluó la combinación de nintedanib con docetaxel, se incluyeron pacientes con CNMP con histología de adenocarcinoma, que habían recibido una única primera línea de quimioterapia basada en platino. No se incluyeron en cambio pacientes previamente tratados con inhibidores de tirosina quinasa. No existe hasta el momento evidencia suficiente que avale el uso de nintedanib en aquellos pacientes ALK-positivos (26,27). Igualmente, se desconoce el papel de ramucirumab asociado a docetaxel en estos pacientes (28).

Nivolumab y pembrolizumab demostraron superioridad a docetaxel con medianas de SG de 12,18 meses y 10,4 meses (14,9 meses si PD-L1 \geq 50%) y TRO del 19% y 18% respectivamente. El número de pacientes incluidos en los ensayos con translocaciones de ALK era de tan solo 13 [4,5%] y 6 [1,8%] en los brazos de nivolumab y pembrolizumab respectivamente (29,30).

Desde el punto de vista de la seguridad, el perfil de alectinib es el esperado para un inhibidor de ALK y por tanto, con problemas de toxicidad relevantes, aunque en términos generales manejables y tolerables por los pacientes. A diferencia de otros agentes del mismo grupo, en los ensayos clínicos con alectinib no se registraron casos de prolongación del intervalo QT.

Los resultados del ensayo BO28984 (ALEX), un ensayo clínico fase III, aleatorizado, comparado con crizotinib en pacientes con CNMP avanzado positivo para ALK y no tratados previamente, así como los del ensayo NCT02604342 (ALUR), un ensayo fase III abierto en pacientes con CNMP avanzado o metastásico, ALK positivo, que compara alectinib con docetaxel o pemetrexed en pacientes que han recibido dos líneas previas de tratamiento sistémico, incluyendo quimioterapia basada en platino y crizotinib, podrán aportar datos de eficacia y seguridad comparados con otros tratamientos empleados en pacientes con CNMP avanzado o metastásico, ALK positivo.

CONCLUSIÓN

Alectinib ha demostrado eficacia en el tratamiento del CNMP avanzado o metastásico, ALK positivo, tras tratamiento con crizotinib en dos estudios no comparativos, con medianas de SG de 22,7 y 26 meses, medianas de SLP de 8,2 y 8,9 meses y tasas de respuesta objetiva del 51% y 52%. No se dispone de datos comparativos de eficacia y seguridad; a pesar de ello, los resultados de eficacia preliminares pueden considerarse relevantes, atendiendo especialmente a la elevada SG en pacientes muy pretratados y con mal pronóstico.

Los tumores presentes en SNC tratados con alectinib presentaron una elevada respuesta (59-75%), aunque estos datos proceden de un número reducido de pacientes.

Alectinib no ha sido evaluado en pacientes con metástasis cerebrales o leptomeníngicas sintomáticas, y los datos son muy reducidos o nulos en pacientes con capacidad funcional disminuida (ECOG \geq 2).

Desde el punto de vista de la seguridad, los datos disponibles hasta el momento muestran una toxicidad importante con un perfil de seguridad estaría en línea con el de otros inhibidores de ALK: un 40% de pacientes que presentaron reacciones adversas de grado 3-5.

Alectinib podría considerarse una opción de tratamiento en pacientes ALK-positivos que han presentado progresión al

tratamiento con crizotinib. La mayor parte de los datos proceden de pacientes pretratados con quimioterapia.

Los datos relativos a SG sugieren un mayor beneficio del tratamiento con alectinib respecto a ceritinib. Sin embargo, la evidencia disponible hasta el momento con alectinib es limitada y será necesario disponer de más datos para poder establecer conclusiones al respecto.

Se desconoce el beneficio de continuar el tratamiento con alectinib más allá de la progresión radiológica.

La autorización de alectinib ha sido condicionada, por lo que el posicionamiento deberá revisarse cuando se disponga de los resultados de los estudios fase III.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

Tras la valoración de los datos económicos, el GCPT no considera necesario modificar el posicionamiento terapéutico del medicamento. Alectinib se administrará hasta progresión radiológica, clínica o toxicidad inaceptable, lo que suceda antes.

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 Escuín 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 Jun;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 Alecensa[®] (Alectinib). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004164/WC500225707.pdf.
15. European Public Assessment Report de Alecensa[®] (Alectinib). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004164/WC500225709.pdf.
16. Hida T, Nokihara H, Kondo M, Kim YH, Azuma K et al. Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2017; May 10. pii: S0140-6736(17)30565-2.
17. 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).
18. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, Seto T, Crinó L et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 2013;368(25):2385-94.
19. 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.
20. Awad MM, Shaw AT. ALK inhibitors in non-small cell lung cancer: crizotinib and beyond. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2014;12(7):429-39.
21. 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.
22. 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.
23. European Public Assessment Report de Zykadia[®] (Ceritinib). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003819/WC500187506.pdf. (Acceso marzo 2017).
24. Crinó L, Ahn M, De Marinis F, Groen H, Wakelee H et al. Multicenter Phase II Study of Whole-Body and Intracranial Activity With Ceritinib in Patients With ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Chemotherapy and Crizotinib: Results From ASCEND-2. *J Clin Oncol*. 2016; 34:2866-2873.
25. Scagliotti G, Kim T.M, Crinó L, Liu G, Gridelli C, et al. Ceritinib vs chemotherapy (CT) in patients (pts) with advanced anaplastic lymphoma kinase (ALK)-rearranged (ALK+) non-small cell lung cancer (NSCLC) previously treated with CT and crizotinib (CRZ): results from the confirmatory phase 3 ASCEND-5 study. Abstract LBA42_PR. October 2016.
26. European Public Assessment Report de Vargatef[®] (Nintedanib). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002569/WC500179972.pdf. (Acceso marzo 2017).
27. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Vargatef[®] (Nintedanib) en cáncer de pulmón no microcítico. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-nintedanib-Vargatef.pdf>. (Acceso marzo 2017).
28. European Public Assessment Report de Cyramza[®] (Ramucirumab). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002829/WC500203169.pdf. (Acceso marzo 2017).
29. European Public Assessment Report de Opdivo[®] (Nivolumab). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/003985/WC500205973.pdf. (Acceso marzo 2017).
30. European Public Assessment Report de Keytruda[®] (Pembrolizumab). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/003820/WC500212039.pdf. (Acceso marzo 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 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.