

## INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de brigatinib (Alunbrig®) en cáncer de pulmón no microcítico en segunda línea

IPT, 25/2021. V1

Fecha de publicación: 19 de mayo de 2021<sup>1</sup>

El cáncer de pulmón (CP) constituye la primera causa de muerte por cáncer en el mundo y representa un 18,4% de todos los cánceres diagnosticados (1). La edad media de aparición se sitúa entre los 55 y los 75 años, siendo más frecuente en hombres que en mujeres (2).

En España, el CP 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 de colorrectal y próstata (3). El número total de nuevos casos estimados de CP en 2018 es de 27.351 (10,42%) (3). Aproximadamente en un 60% de los casos el diagnóstico ocurre en enfermedad avanzada.

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. 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) (4, 5). Sin embargo, mientras la incidencia parece estar disminuyendo en hombres, continúa aumentando en las mujeres en nuestro país (6).

Las cifras absolutas de mortalidad por cáncer de pulmón en España se han visto incrementadas anualmente (4), aunque las tasas ajustadas en varones han disminuido. En el año 2018 se registraron en nuestro país 21.220 muertes por CP, la mayoría en varones (1).

El tabaco constituye el principal factor de riesgo de cáncer de pulmón, siendo el tabaco el responsable del 71% de las muertes (1, 7). No obstante, se estima que alrededor del 25% de los casos de CP 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, 8).

Los tumores pulmonares se clasifican en función de su histología en dos grandes grupos, carcinomas de pulmón microcíticos o de células pequeñas (representan aproximadamente un 15-20% de los cánceres de pulmón) y carcinomas de pulmón no microcíticos o de células no pequeñas (representan el 80-85% restante de los cánceres de pulmón). El cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) incluye, fundamentalmente, los siguientes tipos histológicos: epidermoide o de células escamosas (25-32%), adenocarcinoma (37-47%) y de células grandes (10-18%). La caracterización del tumor es crucial por sus implicaciones tanto en el pronóstico como en el tratamiento de la enfermedad (9). Cuando la enfermedad se diagnostica en estadios tempranos es frecuentemente curable mediante cirugía (tasa de supervivencia a los 5 años del 70%); por el contrario, los pacientes diagnosticados de CPNM que debutan con enfermedad en estado avanzado tienen peor pronóstico, reflejado en sus menores tasas de

supervivencia (tasa de supervivencia a los 5 años del 9-13%) o en estadio metastásico con medianas de supervivencia inferiores al año sin tratamiento, y que pueden superar los 18 meses con los tratamientos disponibles.

Es frecuente, además, que el paciente se vea afectado emocionalmente (miedo, ira, dolor, ansiedad, depresión, soledad, etc.), requiriendo ser atendido psicológicamente (10).

Las terapias de elección de pacientes con CPNM localmente avanzado (IIIB) o metastásico (IV) se han centrado tradicionalmente en la combinación de agentes quimioterápicos basados en platino. La co-administración de un platino con agentes tales como taxanos, gemcitabina, vinorelbina, pemetrexed, etopósido y vinblastina ha demostrado aportar una ganancia en supervivencia global (SG), calidad de vida y control de síntomas en pacientes con buen estado funcional (PS 0-1).

Aproximadamente el 5% de los casos de CPNM poseen una translocación en el gen que codifica la quinasa asociada al linfoma anaplásico (ALK). La translocación de ALK determina la expresión de la proteína de fusión resultante y la consecuente señalización aberrante de ALK en el CPNM. El reordenamiento ALK es generalmente excluyente del otro tipo de mutación en el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) (11).

Los pacientes con reordenamiento ALK suelen ser jóvenes, no fumadores y con histología de adenocarcinoma, y el tratamiento con inhibidores del EGFR como los inhibidores de tirosina quinasa no es eficaz en estos casos (12).

Los fármacos autorizados por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) para el tratamiento del CPNM con actividad sobre ALK son crizotinib, ceritinib, alectinib y brigatinib.

## BRIGATINIB (ALUNBRIG®)

Brigatinib está autorizado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado, positivo para la quinasa del linfoma anaplásico (ALK), previamente tratado con crizotinib (13).

Se presenta en comprimidos recubiertos con película que contienen 30 mg, 90 mg o 180 mg de brigatinib.

La dosis recomendada de brigatinib es de 90 mg los primeros 7 días y después 180 mg una vez al día. Si el tratamiento se suspende al menos 14 días por razones diferentes a eventos adversos, el tratamiento deberá iniciarse con 90 mg durante 7 días antes de aumentar a la dosis previamente tolerada.

El tratamiento con brigatinib puede continuar mientras se observe beneficio clínico. Pueden ser necesarias reducciones de dosis, la interrupción temporal del tratamiento o incluso la discontinuación del mismo debido a efectos adversos. En aquellos pacientes incapaces de tolerar 60 mg/día el tratamiento con brigatinib deberá ser suspendido.

En pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) se recomienda una dosis inicial de 60 mg una vez al día durante los primeros 7 días y luego 120 mg una vez al día. Esta misma pauta posológica es la recomendada para pacientes con insuficiencia renal grave, GFR < 30 ml/min

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

## Farmacología (13)

Brigatinib es un inhibidor oral de ALK, que inhibe la autofosforilación de ALK y la fosforilación mediada por ALK de las proteínas de la vía de señalización STAT3 *in vitro* e *in vivo*.

<sup>1</sup> Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 7 de mayo de 2019.

La translocación de ALK determina la expresión de la proteína de fusión resultante y la consecuente señalización aberrante de ALK en el CPNM. En la mayoría de los casos de CPNM, EML4 (proteína 4 asociada al microtúbulo) es la pareja de la translocación de ALK; esto genera una proteína de fusión EML4 ALK que contiene el dominio de la proteína quinasa de ALK fusionado con la parte N-terminal de EML4.

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

Brigatinib inhibió *in vitro* la proliferación de líneas celulares que expresan proteínas de fusión EML4 ALK y NPM ALK y demostró una inhibición dosis-dependiente de EML4-ALK positivo en xenoinjerto en ratones. Brigatinib inhibió la viabilidad *in vitro* e *in vivo* de las células que expresan formas mutantes de EML4-ALK asociada con la resistencia a los inhibidores de ALK, incluidos G1202R y L1196M.

### Eficacia (14)

La eficacia de brigatinib en CPNM avanzado ALK positivo tratado previamente con crizotinib está respaldada por 2 ensayos clínicos, el estudio fase I/II AP26113-11-101 (estudio 101) y el estudio pivotal fase II AP26113-13-201 (estudio 201, ALTA) y por los resultados preliminares de un estudio de fase III AP 26113-13-301 (estudio 301, ALTA-1L) de brigatinib en primera línea.

#### *Ensayo clínico fase I/II (AP26113-11-101)*

Se trata de un estudio abierto no comparativo, que incluyó una fase I de escalada de dosis y una fase II de expansión.

Se incluyeron pacientes adultos mayores de 18 años, con neoplasias malignas avanzadas, estado funcional ECOG 0 o 1 y refractarios a las terapias disponibles. Se ensayaron dosis diarias de brigatinib de 30 mg a 300 mg por vía oral. La fase de expansión incluyó principalmente pacientes con CPNM avanzado ALK positivo, y se evaluaron 3 regímenes de dosificación: 1) 90 mg una vez al día (90 mg QD); 2) 180 mg una vez al día (180 mg QD) y 3) 180 mg QD después de una dosis inicial de 90 mg QD los 7 días previos (90/180 mg QD). En base a la seguridad observada entre ellos eventos pulmonares de inicio temprano (EPIT), la dosis de 180 mg QD no se siguió evaluando y se continuó con las otras dosis, 90 mg QD y 90/180 mg QD (90 mg durante 7 días y después se aumenta a 180 mg QD).

La variable primaria de eficacia fue la tasa de respuesta global (TRG) evaluada por el investigador según criterios RECIST v1.1.

En total se incluyeron 137 pacientes; 79 con CPNM localmente avanzado o metastásico ALK positivo, de estos 79 pacientes, 71 recibieron tratamiento previo con crizotinib. De los pacientes con CPNM y ALK positivo, 50 presentaban metástasis cerebrales al inicio.

La mediana de duración del tratamiento fue de 20 meses en los pacientes con CPNM y ALK positivo.

En cuanto a las características basales, los pacientes incluidos tenían una mediana de edad de 54 años, 49% mujeres, 34% con estado funcional ECOG de 0 y 65% ECOG de 1, y un 94% presentaban tumor de histología de adenocarcinoma.

El brazo de 90/180 mg QD (pauta posológica recomendada para brigatinib), incluyó 25 pacientes con CPNM ALK positivo previamente tratados con crizotinib y 19/25 pacientes (76%, IC95%: 54,9% - 90,6%) tuvieron una respuesta objetiva confirmada, y en 3/25 pacientes (12,0%; IC95%: 2,5% - 31,2%) hubo respuestas completas (RC). La mediana de tiempo hasta la respuesta fue de 1,9 meses (1,2 - 6,0). La mediana de la duración de la respuesta (DR) (n = 19) fue de 26,1 meses (IC95%: 7,9 - 26,1) y la mediana de la

supervivencia libre de progresión (SLP) fue de 16,3 meses (IC95%: 9,2 - no alcanzada). No se alcanzó la mediana de supervivencia global (SG).

En el grupo de 90/180 mg QD con CPNM avanzado ALK positivo, hubo 18 pacientes con metástasis cerebrales al inicio (todos tratados previamente con crizotinib), de los cuales 8 (44,4%; IC95%: 21,5% - 69,2%) tuvieron respuesta confirmada por un comité de revisión independiente (CRI). La mediana de la duración de la respuesta intracraneal fue de 11,4 meses (IC95%: 5,6 - 11,4) y la mediana de la SLP intracraneal no se alcanzó.

#### *Ensayo clínico fase II (AP26113-13-201). Estudio pivotal ALTA. (14, 15)*

Se trata de un ensayo clínico de fase II, abierto, aleatorizado (1:1), multicéntrico, internacional, sin grupo placebo ni brazo de control activo, en el que se evaluó la eficacia y seguridad de brigatinib en 2 regímenes de tratamiento (90 mg QD vs. 90/180 mg QD), en 222 pacientes con CPNM avanzado ALK positivo tratados previamente con crizotinib, hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable, si bien el tratamiento podía continuar después de la progresión a criterio del investigador. En los pacientes asignados al grupo de 90 mg QD si progresaban podían aumentar la dosis a 180 mg QD.

Se incluyeron pacientes  $\geq$  18 años, con al menos una lesión medible según criterios RECIST v1.1 y un estado funcional ECOG  $\leq$  2. Se excluyeron pacientes previamente tratados con un inhibidor de ALK distinto de crizotinib y pacientes con metástasis en el SNC inestables o que requerían dosis crecientes de corticosteroides, pacientes con compresión de la médula espinal y pacientes con antecedentes de enfermedad intersticial pulmonar o neumonitis relacionada con fármacos.

Los pacientes se estratificaron por metástasis cerebrales al inicio (presente vs. ausente) y la mejor respuesta al tratamiento previo con crizotinib (RC o RP vs. cualquier otra respuesta o respuesta desconocida).

En cuanto a las características basales en la población por intención de tratar, la mediana de edad fue de 54 años (18-82), el 19%  $\geq$  65 años, la mayoría eran mujeres (57%), raza blanca (67%), 31% asiáticos, el 60,4% nunca había fumado (63,4% 90 mg vs. 57,3% 90/180 mg), 34,7% ex fumadores (30,4% 90 mg vs. 39,1% 90/180 mg) y 4,5% fumadores (5,4% 90 mg vs. 3,6% 90/180 mg). El 35,6% de los pacientes presentaban ECOG 0 (30,4% 90 mg vs. 40,9% 90/180 mg), 57,2% ECOG 1 (63,4% 90 mg vs. 50,9% 90/180 mg) y 7,2% ECOG 2 (6,3% 90 mg vs. 8,2% 90/180 mg), no estando equilibradas entre ambos brazos de tratamiento. El 96,8% de los tumores eran de histología de adenocarcinoma, un 98% en estadio IV. El 88,7% de los pacientes eran ALK positivo. En el 95,9% de los pacientes el último tratamiento recibido antes de entrar en el estudio fue crizotinib (3,2% RC y 60,8% RP) y en el 4,1% fue quimioterapia. El 38,3% de los pacientes habían recibido 3 o más regímenes de tratamiento previos, el 56,8% había recibido quimioterapia y de estos, un 73,4% fue con derivados del platino y un 56,8% radioterapia. El 69,4% (154/222) de los pacientes presentaban metástasis cerebrales y de estos, en el 70,8% (109/154) eran metástasis cerebrales activas.

El análisis de eficacia se llevó a cabo en la población por intención de tratar (ITT).

La variable principal del estudio fue la tasa de respuesta objetiva (TRO) evaluada por el investigador según criterios RECIST v1.1. Las variables secundarias fueron la TRO evaluada por un comité de revisión independiente (CRI), duración de la respuesta (DR), SLP y SG evaluadas por investigador y CRI, TRO intracraneal (TROi), SLP intracraneal (SLPi) y duración de la respuesta intracraneal (DRI)

evaluadas por un CRI. Las variables secundarias, síntomas informados por el paciente y la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) se evaluaron con el cuestionario EORTC QLQ-C30 (v3.0).

Un total de 222 pacientes fueron aleatorizados (1:1), 112 a brigatinib 90 mg QD (en adelante 90 mg) y 110 a brigatinib 90/180 mg QD (en adelante, 90/180 mg).

A fecha de corte de datos (29-Sept-2017), el 26,6% de los pacientes continuaban en tratamiento, con una mediana de tiempo de seguimiento de 22,9 meses.

En la tabla 1 se muestran los resultados de eficacia del estudio ALTA en la población por intención de tratar (ITT).

**Tabla 1. Resultados de eficacia del estudio ALTA (población ITT).**

	Evaluación por investigador <sup>b</sup>		Evaluación por CRI <sup>c</sup>	
	Brazo A 90 mg QD* (N=112)	Brazo B 90/180 mg QD† (N=110)	Brazo A 90 mg QD* (N=112)	Brazo B 90/180 mg QD† (N=110)
TRO, n (%)	51 (45,5%)	62 (56,4%)	57 (50,9%)	62 (56,4%)
IC95%/97,5% <sup>a</sup>	(34,8-56,5)	(45,2-67,0)	(41,3-60,5)	(46,6-65,8)
RC, n (%)	2 (1,8)	5 (4,5)	6 (5,4)	6 (5,5)
RP, n (%)	49 (43,8)	57 (51,8)	51 (45,5)	56 (50,9)
Mediana DR (IC95%)	12 meses (9,2-17,7)	13,8 meses (10,2-19,3)	16,4 meses (7,4-24,9)	15,7 meses (12,8-21,8)
Mediana TR Rango	1,8 meses 1,7-7,3	1,9 meses 1,0-11,0	-	-
Mediana SLP (IC95%)	9,2 meses (7,4-11,1)	15,6 meses (11,1-21,0)	9,2 meses (7,4-12,8)	16,7 meses (11,6-21,4)
	HR 0,64 (0,45-0,91)		HR 0,69 (0,47-1,02)	
Mediana SG (IC95%)	29,5 meses (18,2-NR)	34,1 meses (27,7-NR)	-	-
	HR 0,67 (0,42-1,06)		-	
SG a 1 año (IC 97,5%)	70,3% (60,5-78,1)	80,1% (71,1-86,6)	NA	NA

CRI: comité de revisión independiente; CI: intervalo de confianza; TRO: tasa de respuesta objetiva confirmada; DR: duración de la respuesta; TR: tiempo hasta respuesta; SLP: supervivencia libre de progresión; SG: supervivencia global; NA: no alcanzada; HR: hazard ratio; QD: una vez al día; RC: respuestas completas; RP: respuestas parciales. \*90 mg una vez al día

†180 mg una vez al día con 90 mg una vez al día los 7 primeros días

<sup>a</sup> IC 97,5% para la TRO evaluada por el investigador (variable primaria) e IC 95% para la TRO evaluada por el CRI. La TRO evaluada por el investigador es la variable principal del estudio.

<sup>b</sup> Fecha corte datos = 29-Sep-2017

<sup>c</sup> Fecha del último escáner por CRI = 9-Sep-2017

Los datos actualizados de la SLP evaluados por el CRI se consideran maduros con 73/112 (65%) y 55/110 (50%) de eventos observados en el grupo de 90 mg y de 90/180 mg, respectivamente. Los resultados de las variables de eficacia no se modifican sustancialmente con un seguimiento adicional, si bien por las características del estudio no es posible determinar el beneficio absoluto frente a placebo en términos de ganancia en SLP.

En el último corte de datos (29-Sep-2017), la mediana de la SG fue de 29,5 meses en el grupo de brigatinib 90 mg y de 34,1 meses en el grupo de brigatinib 90/180 mg, con el 44,6% y 36,4% de eventos respectivamente, lo cual respalda la dosis propuesta. La probabilidad de supervivencia a los 12 y 24 meses fue del 70,3% y 54,6% respectivamente en los pacientes del brazo de brigatinib 90 mg y del 80,1% y 66,1% respectivamente en el brazo de brigatinib 90/180 mg. Estos datos de SG no son maduros, por lo que se necesita un mayor seguimiento para estimar el beneficio en supervivencia, aunque al tratarse de un estudio fase II y sin grupo comparador será difícil estimar la magnitud del efecto.

#### Pacientes con metástasis cerebrales

Los datos de eficacia intracraneal del estudio 201 actualizados a fecha de corte 29-Sep-2017, en la población por ITT (n = 222), 155 pacientes tuvieron metástasis cerebrales identificadas por el CRI al inicio del estudio. Sin embargo, este grupo se dividió en pacientes con

lesiones medibles (n = 44) y lesiones no medibles al inicio del estudio (n = 111, de estos 56 pacientes en el brazo brigatinib 90/180 mg). La diferencia entre TRO intracraneales (TROi) entre los grupos de metástasis cerebrales basal no medible y metástasis cerebral basal medible en el brazo de 90/180 mg (17,9% vs. 66,7%) se debe a que la respuesta en lesiones no medibles solo puede ser RC para que cuente en las tasas de respuesta generales.

Los resultados de eficacia intracraneal evaluadas por el CRI en los pacientes con metástasis cerebrales medibles al inicio ( $\geq 10$  mm en el diámetro más largo) y no medibles del estudio ALTA se muestran en la tabla 2.

**Tabla 2. Eficacia intracraneal en pacientes con metástasis cerebrales al inicio en el estudio en ALTA por evaluación del CRI**

	Metástasis cerebrales basal Medibles			Metástasis cerebrales basal No medibles		
	Brazo A 90 mg QD* (N=26)	Brazo B 90/180 mg QD† (N=18)	Total (N = 44)	Brazo A 90 mg QD* (N=55)	Brazo B 90/180 mg QD† (N=56)	Total (N=111)
<b>TROi = Tasa de respuesta objetiva intracraneal por CRI, N (%), IC 95%<sup>a</sup></b>						
N	13	12	25	5	10	15
%	(50%) (29,9-70,1)	(66,7%) (41,0-86,7)	(56,8%) (41-71,7)	(9,1%) (3-20)	(17,9%) (8,9-30,4)	(13,5%) (7,8-21,3)
<b>Mejor respuesta confirmada, N (%)</b>						
R	2	0	2	5	10	15
C	(7,7%)		(4,5%)	(9,1%)	(17,9%)	(13,5%)
R	11	12	23	NE	NE	NE
P	(42,3%)	(66,7%)	(52,3%)			
<b>DRi ‡ = Duración de la respuesta intracraneal, Mediana (meses), IC95%<sup>b</sup></b>						
	NA (3,7-NA)	16,6 meses (3,7-16,6)	-	-	-	-
<b>SLPi = Supervivencia libre de progresión confirmada por CRI criterios RECIST v1.1 (meses), IC95% (en pacientes que tienen metástasis cerebrales activas al inicio del estudio) en la población ITT</b>						
	11,1 meses (5,6-23,7)	18,5 meses (4,9-NA)	-	-	-	-

CI = Intervalo de confianza; TROi = Tasa de respuesta objetiva confirmada intracraneal; DRi = Duración de la respuesta intracraneal; NA = No alcanzada; QD = una vez al día; RC = Respuestas completas; RP = Respuestas parciales; CRI = Comité de revisión independiente; ITT = Población por intención de tratar

\*90 mg una vez al día

†180 mg una vez al día con 90 mg una vez al día los 7 primeros días

‡ Los eventos incluyen progresión de la enfermedad intracraneal (lesiones nuevas, crecimiento del diámetro de la lesión diana intracraneal  $\geq 20\%$  del nadir, o progresión inequívoca de lesiones intracraneales no diana) o muerte.

<sup>a</sup> Fecha corte datos = 29-Sep-2017

<sup>b</sup> Fecha corte datos = 28-Feb-2017

<sup>c</sup> Fecha del último escáner por CRI = 7-Sep-2017

#### Análisis de subgrupos

En general, los resultados de la TRO para los subgrupos están en línea con el resultado general, aunque se debe tener en cuenta que el tamaño muestral de algunos de los subgrupos es muy pequeño como para poder sacar conclusiones al respecto.

Con respecto a las metástasis cerebrales al inicio del estudio, parecen no haber influido en los resultados de la TRO.

Hubo una diferencia estadísticamente significativa en la TRO para el grupo de 90/180 mg de acuerdo con la mejor respuesta al tratamiento previo con crizotinib, favoreciendo a aquellos con mejor respuesta RC/RP: TRO 65,8% vs. 32,4%.

En los pacientes que nunca habían fumado y en los que eran ex fumadores no hubo impacto clínico significativo en la TRO, sin embargo, el número de pacientes es limitado para sacar conclusiones al respecto, y de los 10 pacientes que eran fumadores actuales, ninguno tuvo una respuesta objetiva al tratamiento, este hecho está pendiente de una posible explicación, por lo que el titular de la autorización de comercialización se ha comprometido a analizar esta

subpoblación de pacientes (fumadores actuales) en los estudios actualmente en curso.

#### *Resultados informados por los pacientes*

Se pueden extraer conclusiones limitadas de los datos de calidad de vida de un estudio abierto sin placebo y sin brazo de control activo y con un tamaño muestral limitado. En general, las puntuaciones medias ajustadas para la escala de estado de salud/calidad de vida transformada aumentaron con el tiempo hasta el ciclo 7, y se redujeron ligeramente a partir de entonces, aunque en el ciclo 18, las medias se mantuvieron por encima de los niveles de referencia. No se observaron diferencias entre los grupos de tratamiento.

#### *Estudio de soporte: Ensayo clínico fase III AP 26113-13-301 (ALTA 1-L)*

Se trata de un estudio de fase III, aleatorizado (1:1), abierto, comparativo, multicéntrico, internacional en pacientes con CPNM avanzado ALK positivo que no han recibido tratamiento previo con un inhibidor de la ALK, o cualquier otro TKI, o más de un régimen de terapia sistémica previa para la enfermedad avanzada. Se excluyeron pacientes con metástasis cerebrales sintomáticas. Se aleatorizaron 275 pacientes (población ITT) a brigatinib 90 mg/180 mg QD, N = 137 o crizotinib 250 mg BID, N = 138.

Entre los pacientes con CPNM positivo para ALK que no habían recibido previamente un inhibidor de ALK, la SLP fue significativamente más prolongada entre los pacientes que recibieron brigatinib que entre los que recibieron crizotinib, con una supervivencia estimada libre de progresión a 12 meses, del 67% [IC95%: 56 a 75] frente al 43% [IC95%: 32 a 53]; cociente de riesgo para progresión de la enfermedad o muerte, HR 0,49 [IC95%, 0,33 a 0,74]; P <0,001 por la prueba de log-rank, estadísticamente significativa, y superior a crizotinib como tratamiento de primera línea de pacientes con CPNM ALK +. La TRO evaluada por el CRI ciego fue de 70,8% (IC95%: 62 a 78) para brigatinib vs. 60,1% (IC 95%, 51 a 68) para crizotinib (p = 0,0678), RC 3,6% brigatinib vs. 5,1% crizotinib.

Los resultados de eficacia intracraneal correspondientes al ensayo clínico de fase III ALTA 1-L muestran que brigatinib mejora la SLPi y TROi frente al estándar de tratamiento actual, crizotinib, en pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico con reordenamiento del gen ALK (quinasa de linfoma anaplásico) que no han recibido previamente un inhibidor de ALK.

Si bien el número de pacientes es pequeño, la diferencia en la TRO intracraneal sugiere que brigatinib se asocia con un aumento de la actividad intracraneal en comparación con el crizotinib. También se observa que el número de eventos con brigatinib fue la mitad que con crizotinib (25,6% frente a 59,6%), lo que indica que brigatinib tiene una mayor eficacia a nivel del SNC, lo que apoya los resultados del ensayo clínico fase II.

#### **Seguridad (14)**

El perfil de seguridad de brigatinib en CPNM con ALK positivo se basa en los resultados de dos ensayos clínicos, un ensayo fase I/II (estudio 101), de escalada de dosis en pacientes con neoplasias malignas avanzadas (n = 28 pacientes con CPNM ALK+ a la dosis recomendada y 25 pacientes brigatinib tras crizotinib) y un ensayo fase II (estudio 201, ALTA) (n= 219 pacientes con CPNM ALK positivo y tratamiento previo con crizotinib, 110 pacientes a la dosis recomendada 90/180 mg), que proporciona la base principal para la evaluación de seguridad de brigatinib en pacientes con CPNM ALK positivo previamente tratado con crizotinib. No se disponen de datos de seguridad a largo plazo.

El estudio fase III ALTA 1-L de brigatinib en primera línea (aún en curso), aporta información actualizada de seguridad (n=136) después de una mediana de duración de la exposición de 9,22 meses, los resultados preliminares fueron consistentes con los ya conocidos y no se identificaron nuevas categorías de riesgo.

En total 138 pacientes del estudio fase II y 136 pacientes del estudio fase III con CPNM ALK+ han sido expuestos a brigatinib a la dosis propuesta de 90 mg QD durante 7 días, y después 180 mg QD. De estos, sólo los pacientes del estudio fase II habían estado expuestos previamente a crizotinib y, por lo tanto, reflejan la población objetivo.

En el estudio fase II (estudio 201), los datos de seguridad actualizados de 29-Sep-2017 son comparables a los previamente presentados y consistentes con los que se esperaba de un seguimiento adicional. En el brazo de 90/180 mg, los EA más frecuentes fueron náuseas (50%), diarrea (45,5%), tos (40,9%), aumento de creatina fosfocinasa (CPK) en sangre (35,5%), cefalea (39,1%), fatiga (34,5%), vómitos (34,5%), disnea (27,3%) e hipertensión (28,2%). La hipertensión se produjo con mayor frecuencia en el brazo de 90/180 mg en comparación con el brazo de 90 mg, no habiéndose comunicado para otros inhibidores de ALK. Los EA de tos también ocurrieron con mayor frecuencia en el brazo de 90/180 mg, aunque la incidencia de disnea fue comparable. Otros eventos que ocurrieron con mayor frecuencia en el brazo de 90/180 mg en comparación con el de 90 mg incluyeron diarrea, aumento de CPK en sangre, espasmos musculares, erupción cutánea, aumento de AST y aumento de lipasa. Los EA grado 3 informados con mayor frecuencia en el brazo de 90/180 mg (aparte de la progresión de neoplasias) fueron aumento de CPK en sangre (14,5%), hipertensión (10%) y neumonía (5,5%). En cuanto a los EA graves, en el brazo de 90/180 mg, los EA pulmonares (enfermedad pulmonar intersticial (ILD)/neumonitis) ocurrieron en el 9,1% de los pacientes y un 6,4% de los pacientes experimentaron eventos pulmonares de inicio tempranos (EPIT) de cualquier grado, dentro de los 9 días del inicio del tratamiento con brigatinib (mediana de 2 días). Un 2,7% de los EPIT fueron de grado 3 a 4 y podrían estar relacionados con brigatinib, si bien al carecer el estudio de brazo placebo, es difícil confirmarlo.

Probablemente los eventos pulmonares de inicio temprano (EPIT) relacionados con brigatinib pueden haber contribuido a la muerte de 4 pacientes, de los cuales 3 fueron del estudio 101 y recibieron dosis más altas que las propuestas (90/180 mg), aunque debido a la naturaleza de la enfermedad subyacente, es difícil asignar una causalidad a las muertes respiratorias, por lo que se debe prestar especial atención para detectar posibles casos de enfermedad pulmonar intersticial (ILD)/neumonitis.

Excluyendo a los pacientes con causas de muerte relacionadas con el cáncer de pulmón, en el estudio 201 hubo 12 muertes de pacientes en los 30 días posteriores a la última dosis y en el estudio 101, hubo 10 muertes, de estas, una de las 12 muertes del estudio 201 y 5 de las 10 muertes del estudio 101 parecen posiblemente relacionadas con brigatinib.

Hubo 9 muertes durante el período de seguimiento en la base de datos de ensayos clínicos agrupados, para los que se desconoce la causa real de la muerte y ocurrieron > 30 días después de la última dosis de brigatinib.

En el estudio 201 a la dosis 90/180 mg, el 100% de los pacientes presentaron algún EA, el 50,9% presentaron EA graves, en el 65,5% los EA fueron de grado 3-5. En un 10,9% (12/110) de los casos se precisó la retirada del tratamiento, en un 30% (33/110) la reducción de la dosis y en un 59,1% (65/110) la interrupción del mismo.

Entre los EA de especial interés con brigatinib destacan como ya se ha comentado, los eventos pulmonares de inicio temprano (EPIT),

ILD/neumonitis y la neumonitis de inicio tardío. Los pacientes con antecedentes de EPI o neumonitis inducida por medicamentos fueron excluidos en el ensayo pivotal. Se produjeron 14 casos (6,4%) de EPIT con brigatinib en el estudio 201 y 11 casos (8,0%) en el estudio 101 y 4 casos (2,9%) en el estudio 301. Los EPIT se han identificado como riesgos importantes con brigatinib, ya que los pacientes fallecieron después de este EA. La compañía se comprometió durante la evaluación a realizar un seguimiento estrecho de este EA en los estudios en curso y a realizar un estudio posautorización de seguridad. La neumonitis es una reacción adversa conocida de los TKI, con brigatinib los EA graves de neumonitis fueron más frecuentes en pacientes mayores, aunque debido al limitado número de pacientes, no se puede extraer una conclusión definitiva. Se identificaron cinco eventos (2,3%) de neumonitis en el estudio 201, cuatro en el grupo de 90/180 mg de aparición tardía (que ocurrieron más de 14 días después del comienzo de brigatinib) y sólo un caso requirió la interrupción, en el estudio 101, se identificó un evento de neumonitis, que requirió la interrupción. En los análisis de seguridad actualizados del estudio 201 y 301, no se produjeron nuevos episodios de EPIT o neumonitis de aparición tardía. En los nuevos datos de seguridad del estudio 301, hubo un 2,9% (4/136) de pacientes con brigatinib con EPIT (ILD/neumonitis), un paciente adicional (0,7%) experimentó neumonitis de inicio tardío.

La edad avanzada y un intervalo de tiempo más corto (inferior a siete días) entre la última dosis de crizotinib y la primera dosis de brigatinib se asociaron de forma independiente con una mayor tasa de reacciones pulmonares adversas.

En cuanto a otros EA de especial interés, EA hepáticos, aumento de CPK en sangre, eventos pancreáticos, neuropatía periférica, deterioro de la visión, ocurrieron en el 24,5%, 35,5%, 25,5% (16% aumento de amilasa y 14,3% aumento de lipasa), 33,3% y 20,9% de los pacientes del brazo 90/180 mg del estudio 201, respectivamente y los EA grado  $\geq 3$  ocurrieron en el 5,5%, 7,3%, 14,5%, 3,6% y 2,7% respectivamente. Sin embargo, el aumento de CPK no se correlacionó con aumento de problemas musculares, ni el aumento de amilasa y lipasa se tradujo en el desarrollo de pancreatitis sintomática.

Como podría esperarse, brigatinib fue peor tolerado por los pacientes que recibieron la dosis de 90/180 mg en comparación con los pacientes que recibieron 90 mg en el estudio 201, hubo más interrupciones de dosis, reducciones y discontinuaciones. Los EA que llevaron a la interrupción de brigatinib se produjeron en un 10,9% vs. 3,7%, respectivamente y los EA que más frecuentemente condujeron a la interrupción de la dosis fueron neumonitis (3 pacientes, 2,7%) y neumonía (2 pacientes, 1,8%). La tasa de interrupción puede considerarse relativamente baja si se tiene en cuenta que los pacientes mayoritariamente habían recibido dos o más líneas de tratamiento previas y es más baja que la observada con otros inhibidores de ALK, como crizotinib y ceritinib.

En el estudio 301, con fecha de corte 12-Febrero-2018, 10 pacientes presentaban progresión con crizotinib evaluada por el CRI y cruzaron a recibir brigatinib, la duración media de la exposición fue de 1,2 meses (rango: 0 - 7 meses), en los que el 80% experimentaron algún EA, los EA que ocurrieron en  $> 1\%$  de los pacientes fueron cefalea, hipertensión aumento de la CPK en sangre y aumento de la lipasa (20% cada uno, 2/10 pacientes), en 2/10 (20%) EA graves (10% (1/10) neumonitis y 10% (1/10) neumotórax). Además, en este estudio hubo menos EA con brigatinib que con crizotinib, pero mayor proporción de EA grado 3 relacionados con brigatinib, EA graves relacionado con el tratamiento (principalmente ILD/neumonitis), reducciones e interrupciones de la dosis. El aumento de EA grado 3 se debió principalmente al aumento de la CPK en sangre, la lipasa y la

hipertensión. Hubo 5 pacientes que experimentaron EPIT de inicio temprano con 90/180 mg QD, por lo que la preocupación clínica continúa, si bien por el momento no se han registrado casos de muerte temprana. El perfil de seguridad de brigatinib no se ha modificado con la actualización de datos del estudio 301 en primera línea.

En este estudio fase III, las discontinuaciones del tratamiento por eventos adversos (EA) fue más frecuente en el brazo de brigatinib (7,3% vs. 3,6%), lo cual está en línea con los resultados del estudio fase II (10,9% con el régimen de dosificación propuesto 90/180 mg).

En una actualización del estudio 201, el perfil de seguridad de brigatinib es consistente con el previo y el esperado para un iALK y un mayor periodo de seguimiento no ha proporcionado nuevos EA o nuevas preocupaciones de seguridad. Brigatinib se asocia frecuentemente con efectos gastrointestinales, tos, aumento de CPK en la sangre, cefalea, fatiga, disnea e hipertensión. La mayoría de las toxicidades parecen ser manejables, aunque los efectos gastrointestinales, la fatiga y la neuropatía probablemente afecten la calidad de vida.

En general, el perfil de seguridad de brigatinib se considera bien definido y prácticamente sin cambios con los datos de seguridad de los estudios fase II y fase III actualizados. Respecto al perfil observado con otros iALK, destaca la aparición de hipertensión y los eventos adversos a nivel pulmonar.

## DISCUSIÓN

La identificación de ALK como una potencial diana terapéutica en el tratamiento del CPNM abrió el camino al desarrollo de fármacos dirigidos a inhibir su actividad. El primero autorizado con dicho mecanismo de acción fue crizotinib, autorizado tanto en pacientes no tratados previamente como en los que ya habían recibido algún tratamiento previo (16, 17, 18). 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 (19).

Entre un 26-35% de los pacientes no responden con crizotinib (14) y la mayoría de los pacientes progresa en un año. Los mecanismos de resistencia dependientes de ALK, observados en aproximadamente el 30% de los pacientes (14), incluyen la adquisición de mutaciones secundarias en ALK que interfieren con la unión de crizotinib y/o la amplificación del gen de fusión ALK. También se han identificado mutaciones secundarias de ALK asociadas con resistencia clínica a los ALK de segunda generación, ceritinib y alectinib (14). Para esta población de pacientes se necesitan nuevas opciones terapéuticas que prolonguen la SLP, mejoren el control de la enfermedad a nivel del SNC y tengan un perfil de seguridad favorable.

En pacientes que progresan después de crizotinib, se recomienda el tratamiento con inhibidores de la ALK de segunda generación (20). Ceritinib, alectinib y brigatinib están autorizados en la UE en pacientes con CPNM ALK positivo que progresan tras crizotinib o son intolerantes al mismo.

La evidencia que sustenta la autorización de brigatinib en pacientes con CPNM avanzado ALK positivo previamente tratados con crizotinib, son dos ensayos clínicos, uno fase I/II y otro fase II no comparativos y un estudio fase III en primera línea, actualmente en marcha. La población en la que por el momento se ha estudiado brigatinib es la habitual en pacientes con translocación de ALK: pacientes jóvenes (mediana de edad: 54 años), no fumadores (60,4%), que han recibido quimioterapia previa (73,9%) y con tumor de histología de adenocarcinoma (96,8%), estadio IV (97,7%) (14).

En el estudio pivotal (estudio ALTA), fase II sin control con placebo, brigatinib a la dosis recomendada de 90 mg QD durante 7

días y después 180 mg QD (90/180 mg), obtuvo una TRO (variable primaria) del 56,4%, con una mediana de duración de la respuesta de 13,8 meses, SLP de 15,6 meses y SG 34,1 meses y una probabilidad de supervivencia a 12 meses del 80,1%. Estos resultados ponen de manifiesto la actividad antitumoral de brigatinib, una prolongada SLP y SG que podrían suponer beneficio clínico relevante, si bien estos datos, como ya se ha comentado, proceden de un ensayo clínico de fase II, abierto, sin grupo placebo ni brazo de control activo. De aquí, las principales limitaciones, ausencia de datos comparados en eficacia y seguridad respecto a los tratamientos empleados en la práctica habitual y tamaños de muestra no elevados.

Un aspecto que se debe considerar es la actividad a nivel cerebral de los inhibidores ALK. 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), lo que sugiere una penetración inadecuada de crizotinib en el cerebro como la principal causa de resistencia en estos pacientes y se traduce una menor supervivencia y calidad de vida (23). La supervivencia media de los pacientes con metástasis cerebrales no tratadas es de 1 a 3 meses (14). Dado que el CPNM ALK+ se disemina al cerebro en un alto porcentaje de pacientes, es importante disponer de opciones terapéuticas que sean claramente eficaces tanto a nivel cerebral como a nivel sistémico.

Brigatinib ha manifestado actividad a nivel del SNC. En el estudio ALTA, los pacientes con metástasis cerebrales medibles al inicio del estudio, la duración media de la respuesta en el brazo de brigatinib 90/180 mg fue superior a 16 meses, esta respuesta se considera duradera ya que más de la mitad de los respondedores mantuvieron la respuesta durante al menos 12 meses. En cuanto a la TRO intracraneal en el brazo 90/180 mg, en pacientes con metástasis cerebrales medibles al inicio fue del 66,7% (0% de RC) y la SLP intracraneal de 18,5 meses (14). El ensayo ALTA muestra que el tratamiento con brigatinib retrasa significativamente la progresión de la enfermedad en el cerebro, este hecho se ha visto respaldado tras publicarse los resultados preliminares del estudio fase III ALTA 1-L en primera línea.

Alrededor de dos tercios de los pacientes que progresan después del tratamiento con crizotinib tienen metástasis cerebrales. Es probable que la TRO intracraneal observada con brigatinib y la DR se traduzcan en un efecto relevante para la práctica clínica. Estos resultados proporcionan evidencia de la actividad de brigatinib en el SNC, pero dado el pequeño tamaño muestral, estos resultados se deben tener en cuenta con la debida cautela.

En los pacientes con metástasis cerebrales medibles al inicio del estudio, las tasas de respuesta no se ven afectadas por la irradiación previa del SNC y en pacientes con sólo metástasis cerebrales no medibles al inicio del estudio, las tasas de respuesta intracraneal fueron menores que en pacientes con irradiación previa del SNC.

Poniendo en situación el lugar que ocuparía brigatinib en el tratamiento de los pacientes con CPNM avanzado, positivo para ALK y que ya han recibido tratamiento previo con crizotinib, las alternativas actuales a tener en cuenta serían alectinib y ceritinib.

Ceritinib ha demostrado eficacia en el tratamiento del CPNM avanzado o metastásico, ALK positivo, tras tratamiento con crizotinib en un estudio fase III en comparación con quimioterapia (docetaxel o pemetrexed) (A2303, ASCEND-5), con mediana de SG de 18,1 meses, mediana de SLP de 5,4 meses y tasas de respuesta objetiva del 39,1%. El tratamiento con ceritinib se asoció con respuestas rápidas y duraderas, y una SLP más alta que las previas para una población muy pretratada que recibió hasta 3 líneas previas de quimioterapia y progresó con crizotinib (24). En general, los resultados del ensayo fase III están en línea con los obtenidos en

estudios previos, SG de 15,6 meses en el estudio fase II A2201, ASCEND-2 (24).

La actividad antitumoral de ceritinib, medida como variable secundaria en función de la tasa de respuesta global (TRG) fue del 40% en el estudio fase III, si bien no se observaron RC, la DR fue de 6,9 meses (24). Esta actividad antitumoral de ceritinib se dio tanto en pacientes que mostraron respuesta previa al tratamiento con crizotinib (TRG 61,8%; n=68) como en aquellos que no obtuvieron respuesta alguna de crizotinib (TRG 47,2%; n=53) lo cual sugiere el valor del tratamiento en una población sin muchas opciones terapéuticas, en donde ceritinib proporciona respuestas en pacientes refractarios a crizotinib, probablemente siendo activo en mutaciones que confieren resistencia al mismo, aunque estos datos proceden de un número reducido de pacientes. No obstante, y según datos obtenidos en modelos *in vitro* y preclínicos (24), ceritinib podría no ser activo en algunas mutaciones como EML4-ALK C1156Y y la EML4-ALK G1202R, siendo esta última hallada en algunos pacientes que progresaron con ceritinib.

Desde el punto de vista de la seguridad de ceritinib, los datos disponibles hasta el momento muestran una toxicidad importante aunque tolerable y con un perfil de seguridad en línea con el de otros inhibidores de ALK: un 73% de pacientes que presentaron reacciones adversas de grado 3-4 (24).

Alectinib ha demostrado eficacia en el tratamiento del CPNM avanzado o metastásico, ALK positivo, tras tratamiento con crizotinib en dos ensayos clínicos fase I/II no comparativos (NP28761 y NP28673), con medianas de SG de 22,7 y 26 meses, medianas de SLP de 8,2 y 8,9 meses y TRO (variable primaria) del 52,2% y 50,8% respectivamente, con una mediana de duración de la respuesta parcial de 15 meses (25). 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. Estos resultados, ponen de manifiesto la actividad antitumoral de alectinib en una población de pacientes muy pretratada. Se desconoce el beneficio de continuar el tratamiento con alectinib más allá de la progresión radiológica (25). En cuanto a la actividad de alectinib a nivel del SNC, 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, si bien hay que tener en cuenta que los pacientes con metástasis cerebrales o leptomeníngeas sintomáticas fueron excluidos de los estudios (25).

Desde el punto de vista de la seguridad, los datos disponibles de alectinib hasta el momento muestran una toxicidad importante aunque tolerable y con un perfil de seguridad que estaría en línea con el de otros inhibidores de ALK: un 40% de pacientes que presentaron reacciones adversas de grado 3-5 (25).

No se dispone de comparaciones directas de eficacia y seguridad entre ceritinib, alectinib y brigatinib, si bien los resultados de eficacia preliminares obtenidos con brigatinib parecen mejores que los obtenidos con ceritinib y alectinib, sin embargo, la evidencia disponible hasta el momento es limitada y será necesario disponer de más datos para poder establecer conclusiones firmes al respecto. Ceritinib es el único iALK que por el momento ha presentado un ensayo fase III en esta segunda línea.

La compañía ha realizado un estudio comparativo Matching-Adjusted Indirect Comparisons (MAIC) de brigatinib frente a ceritinib y alectinib (14), para el que se utilizaron los resultados de un estudio con brigatinib, de 2 estudios con ceritinib y 2 estudios con alectinib. El diseño del estudio 201 con brigatinib es similar a los dos estudios de ceritinib (ASCEND 1, ASCEND 2) y alectinib (NP28673, NP28761) incluidos en el MAIC. Las únicas diferencias notables son para los criterios de elegibilidad de ASCEND-1 y

ASCEND-2, si bien, en general, es poco probable que las diferencias en los criterios de elegibilidad tengan un impacto importante en los resultados del MAIC. Las poblaciones de los ensayos con brigatinib fueron similares a las de los ensayos con ceritinib y alectinib, pacientes jóvenes, que nunca habían fumado, la mayoría con un tumor de histología de adenocarcinoma, en un estadio IV de la enfermedad y altamente pretratados.

Los resultados del MAIC (14) parecen proporcionar evidencia de una ventaja de eficacia para brigatinib en comparación con ceritinib y alectinib, particularmente con respecto a la SLP pero aun siendo clínicamente significativas, están sujetas a la incertidumbre del método MAIC, y que no hay un brazo de comparación común con el que comparar los ensayos.

En cuanto a la actividad sobre el SNC, la TRO a nivel de SNC con brigatinib fue del 50%, mientras que alectinib consiguió una TRO del 58,8% y 75% y con ceritinib del 33% al 51%. La SLP intracraneal en pacientes con metástasis cerebrales medibles al inicio del estudio fue de 18,5 meses con brigatinib 90/180 mg, aunque los intervalos de confianza son amplios. Con alectinib la TRG intracraneal en pacientes con lesiones medibles del SNC al inicio del estudio fue de 58,8% y del 75%. La mediana de duración de la respuesta del SNC en pacientes con lesiones medibles del SNC al inicio con brigatinib fue de 16,6 meses y de 11,1 meses con alectinib.

Los resultados de eficacia preliminares con brigatinib pueden considerarse relevantes, atendiendo especialmente a la elevada SG en pacientes pretratados y con mal pronóstico. Si bien se debe tener en cuenta las limitaciones de las comparaciones indirectas no ajustadas por la diferencia de los estudios y la imposibilidad de evaluar estadísticamente la posible diferencia.

Con posterioridad a la realización del MAIC, se publicaron los resultados del estudio ALUR (26) que comparan alectinib con quimioterapia y del estudio ASCEND-5 (27) que compara ceritinib con quimioterapia en una población post-crizotinib. Las medianas de SLP de estos 2 ensayos son consistentes con los correspondientes de un solo brazo y las medianas de la SLP para la quimioterapia de estos ensayos son coherentes entre sí.

La quimioterapia hasta hace poco era el tratamiento estándar para pacientes con CPNM con progresión de la enfermedad con crizotinib, incluida la quimioterapia de combinación basada en platino en pacientes que no habían recibido quimioterapia (18) hasta la autorización de los inhibidores de ALK. Así, docetaxel y pemetrexed son regímenes de quimioterapia era el tratamiento de elección en pacientes con CPNM en el entorno de segunda línea (14). El tiempo medio de SG observado para el tratamiento de primera línea con quimioterapia de combinación basada en platino en estudios anteriores, que incluía pacientes con CPNM independientemente de la histología, variaba de aproximadamente 8 a 11 meses con tasas de respuesta del 15% al 32% (14).

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 (no financiado) o nintedanib, a los que habría que sumar los nuevos agentes inmunomoduladores entre los que se incluyen nivolumab, pembrolizumab y atezolizumab (24). Ni el nivolumab ni el pembrolizumab se han estudiado exhaustivamente en la población con CPNM ALK+, y los pacientes con CPNM ALK+ deben tener una progresión de la enfermedad con un inhibidor de ALK antes de recibir pembrolizumab o nivolumab.

El estudio ALUR, de fase III, aleatorizado compara alectinib con quimioterapia (pemetrexed o docetaxel) en 107 pacientes con CPNM avanzado ALK positivo en progresión a una primera línea de doblete de platino y crizotinib. Los resultados preliminares del estudio

indican que alectinib reduce significativamente el riesgo de progresión de la enfermedad o muerte en un 85% en comparación con quimioterapia (HR 0,15; IC95%: 0,08-0,29,  $p < 0,001$ ). La mediana de SLP evaluada por el investigador (variable primaria), fue de 9,6 meses con alectinib frente a 1,4 meses con quimioterapia. La mediana de SLP determinada por el comité de revisión independiente (CRI) (variable secundaria), fue de 7,1 meses con alectinib, frente a 1,6 meses con quimioterapia (HR 0,32, IC95%: 0,17-0,59;  $p < 0,001$ ). La TRO fue 37,5% alectinib vs 2,9% quimioterapia (26).

En el estudio ASCEND-5, ceritinib se asocia a una mayor SLP (HR 0,49 [IC 95% 0,36-0,67],  $P < 0,0001$ ); medianas de SLP 5,4 y 1,6 meses; 72% y 77% de eventos; ceritinib y quimioterapia (pemetrexed o docetaxel) respectivamente. La actividad antitumoral, medida como variable secundaria en función de la TRG también mostró un mejor resultado para ceritinib (40% vs 7%) (27). 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.

En el ensayo PROFILE 1007, 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%, muy inferior a la conseguida con crizotinib, que produjo una SLP de 7,7 meses y una TRO del 65% (17).

No existe hasta el momento evidencia suficiente que avale el uso de nintedanib en aquellos pacientes ALK-positivos. Igualmente, se desconoce el papel de ramucirumab asociado a docetaxel en estos pacientes (25). En cuanto a nivolumab y pembrolizumab, han demostrado 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, aunque el número de pacientes incluidos en los ensayos con translocaciones de ALK era de tan solo del 4,5% y 1,8% respectivamente (25,28,29). Atezolizumab también ha demostrado superioridad frente a docetaxel en dos estudios en pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico después de quimioterapia previa, en uno de los estudios se obtuvo una mediana de SG de 13,8 meses para atezolizumab y de 9,6 meses para docetaxel (HR de 0,74 [IC 95%: 0,63, 0,87]) y en otro de 12,6 meses para el atezolizumab y de 9,7 meses para docetaxel (HR de 0,69 [IC 95%: 0,52, 0,92]) (30).

Sin embargo, en estos ensayos que compararon docetaxel con inmunoterapia tras progresión a una primera línea basada en platino, los pacientes con mutaciones de EGFR o ALK son los que menos se beneficiaron de la inmunoterapia en relación a los pacientes no mutados.

Para seleccionar a los pacientes con más probabilidades de beneficiarse del tratamiento, importantes fundamental conocer los biomarcadores genéticos, y las mutaciones secundarias en el dominio de la quinasa ALK, pues podrían predecir la respuesta a brigatinib (o informar las opciones de tratamiento posteriores).

Los datos relativos a SLP y SG sugieren un mayor beneficio clínicamente relevante de brigatinib respecto a alectinib y ceritinib en segunda línea tras progresión con crizotinib, si bien los datos proceden de estudios fase II, abiertos, sin comparador y con tamaños muestrales no elevados. En ausencia de comparaciones directas que permitan determinar la magnitud del efecto y con las limitaciones de las comparaciones indirectas no ajustadas, brigatinib podría ser una opción de tratamiento en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico avanzado, positivo para la quinasa del linfoma

anaplásico (ALK), que han presentado progresión o son intolerantes a crizotinib, si bien deberá revisarse cuando se disponga de los datos definitivos de los estudios en curso y del estudio fase III de brigatinib en primera línea.

Por el momento se desconoce la mejor secuencia terapéutica en CPNM avanzado, ALK positivo, la evidencia disponible hasta el momento es limitada y será necesario disponer de más datos para poder establecer conclusiones al respecto.

No hay datos del uso secuencial de los inhibidores ALK, ni de eficacia de brigatinib tras el uso de otro ALK distinto a crizotinib.

La toxicidad y la tolerabilidad del tratamiento debe considerarse en el contexto de una población pretratada con un estado de salud comprometido.

## CONCLUSIÓN

Brigatinib ha demostrado eficacia en el tratamiento del CPNM avanzado, ALK positivo, tras tratamiento con crizotinib en un estudio fase II, abierto, no comparativo, con una mediana de duración de seguimiento de 22,9 meses, tasas de respuesta objetiva del 56,4%, SLP de 15,6 meses y SG de 34,1 meses con las dosis propuestas (90 mg una vez al día durante 7 días y después 180 mg una vez al día).

Los pacientes con metástasis cerebrales estables medibles al inicio tratados con brigatinib presentaron una elevada respuesta (TRO 66,7%, DR 16,6 meses y SLP 18,4 meses), aunque estos datos proceden de un número reducido de pacientes y deben interpretarse con cautela.

El perfil de seguridad de brigatinib es el esperado para los inhibidores de la ALK, si bien no hay datos de seguridad a largo plazo. Brigatinib se asocia frecuentemente con efectos gastrointestinales, tos, aumento de CPK, dolor de cabeza, fatiga, disnea e hipertensión, este último no asociado con otros inhibidores de la ALK. La incidencia elevada (6%) de eventos pulmonares de inicio temprano (enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis) durante la primera semana de tratamiento, que parece que se produce sólo con brigatinib, de entre los inhibidores de ALK, será objeto de seguimiento adicional en un estudio de seguridad posterior a la autorización.

En ausencia de comparaciones directas que permitan determinar la magnitud del efecto, y con las limitaciones de las comparaciones indirectas no ajustadas, brigatinib sería otra alternativa terapéutica en pacientes con CPNM avanzado ALK-positivos que han presentado progresión o son intolerantes a crizotinib, si bien deberá revisarse cuando se disponga de los datos definitivos de los estudios en curso.

Por el momento se desconoce la mejor secuencia de tratamiento en CPNM avanzado ALK positivo, la evidencia disponible hasta el momento es limitada y será necesario disponer de más datos para poder establecer conclusiones al respecto.

## CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

*La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia ha emitido resolución de no financiación para la indicación de ALUNBRIG® (brigatinib) en el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado, positivo para quinasa de linfoma anaplásico (ALK), que han sido tratados previamente con crizotinib.*

## REFERENCIAS

1. Globocan 2018. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. <http://globocan.iarc.fr>. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.3322/caac.21492>.

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. Las cifras del Cáncer en España. Informe SEOM 2018. Disponible en <https://congresoseom.org/dmccancer/las-cifras-del-cancer-en-espana-2018/> (acceso enero 2018).
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. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24836468>. *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. Organización Mundial de la Salud. Datos y cifras sobre el cáncer. Disponible en: <http://www.who.int/cancer/about/facts/es/> (Acceso octubre 2018).
8. 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.
9. Sos ML, Thomas RK. Genetic insight and therapeutic targets in squamous-cell lung cancer. *Oncogene*. 2012;31:4811-14.
10. 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.
11. Gainor JF, Varghese AM, Ou SH, Kabraji S, Awad MM, Katayama R., et al. ALK rearrangements are mutually exclusive with mutations in EGFR or KRAS: an analysis of 1,683 patients with non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2013 Aug 1;19(15):4273-81.
12. Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M, Digumarthy SR, Costa DB, Heist RS, et al. Clinical features and outcome of patients with non-small cell lung cancer who harbor EML4-ALK. *J Clin Oncol* 2009;27:4247–53.
13. Ficha Técnica de Alunbrig® (brigatinib). Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/alunbrig-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/alunbrig-epar-product-information_es.pdf)
14. Informe público de evaluación (EPAR) de Alunbrig® (brigatinib). Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/alunbrig-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/alunbrig-epar-public-assessment-report_en.pdf).
15. Kim DW, Tiseo M, Ahn MJ, Reckamp KL, Hansen KH, Kim SW, et al. Brigatinib in Patients With Crizotinib-Refractory Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: A Randomized, Multicenter Phase II Trial. *J Clin Oncol* 2017; 35:2490-2498.
16. Ficha técnica de Xalkori® (Crizotinib). Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/002489/WC500134759.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/002489/WC500134759.pdf).
17. 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.
18. 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.





19. Awad MM, Shaw AT. ALK inhibitors in non-small cell lung cancer: crizotinib and beyond. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2014;12(7):429-39.
20. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2018. 29 (Supplement 4): iv192–iv237. doi:10.1093/annonc/mdy275.
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. Ettinger DS. NCCN Guidelines Insights: Non–Small Cell Lung Cancer, Version 4.2016. Disponible en: <http://www.jnccn.org/content/14/3/255.short>.
24. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Zykadia® (ceritinib) en cáncer de pulmón no microcítico. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-ceritinib-Zykadia-cancer-pulmon-NM-SL.pdf>.
25. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Alecensa® (Alectinib) en cáncer de pulmón no microcítico. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-alectinib-Alecensa-cancer-pulmon.pdf>.
26. Novello S, Mazieres J, Oh IJ, de Castro J, et al. Alectinib versus chemotherapy in crizotinib-pretreated anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small-cell lung cancer: results from the phase III ALUR study. *Ann Oncol* 2018; Jun 1;29(6):1409-1416. doi: 10.1093/annonc/mdy121.
27. Shaw AT, Kim TM, Crinò L, Gridelli C, Kiura K, Liu G, et al. Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017 Jul;18(7):874-886. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30339-X. Epub 2017 Jun 9.
28. Ficha técnica de Opdivo® (nivolumab). Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1151014001/FT\\_1151014001.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1151014001/FT_1151014001.pdf).
29. Ficha técnica de Keytruda® (pembrolizumab). Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1151024002/FT\\_1151024002.html.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1151024002/FT_1151024002.html.pdf).
30. Ficha técnica de Tecentriq® (atezolizumab). Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1171220001/FT\\_1171220001.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1171220001/FT_1171220001.pdf).

## GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

**Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.**

**Grupo de Evaluación de Novedades Terapéuticas en Oncología de la Comunidad de Madrid.**

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Oncología Médica, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, Alianza General de Pacientes, 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 GC REvalMed SNS.