

INFORME SEOM DE EVALUACIÓN DE FÁRMACOS

ALECTINIB (ALECENSA®) EN CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO PARA 1ª Y 2ª LÍNEA

Indicación de Alectinib (Alecensa) para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado con traslocación EML4-ALK positiva en primera línea de tratamiento y tras fracaso o intolerancia a Crizotinib.

1. RESUMEN

El cáncer de pulmón (CP), continúa siendo una de las principales causas de mortalidad por cáncer a nivel mundial. Datos recientemente publicados en el informe de las cifras del cáncer en España 2018 por la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), indican que en el año 2017, el cáncer de pulmón se ha mantenido como la principal causa de muerte por tumores a nivel europeo (tasa de 33,3/100.000; 183.400 fallecimientos; 24 % de las muertes en varones), aunque ha experimentado un descenso de -10,7 desde 2012, mientras que en mujeres la tasa fue de 14,6/100.000 habitantes, correspondiendo a 92.300 fallecimientos (15% de muertes en mujeres), lo cual refleja una elevación del 5,1 % desde 2012¹.

En España, según la misma fuente, el número total de nuevos casos estimados de CP en 2017 fue de 27.985¹. Aproximadamente en un 60% de los casos el diagnóstico ocurre en enfermedad avanzada, lo que sin duda tiene un claro impacto en la supervivencia y en las diferentes opciones terapéuticas²

El cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) representa aproximadamente el 85% de los CP, mientras que el cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP) ha ido disminuyendo en frecuencia. La distribución de los tipos histológicos de CPNM en Europa ha cambiado,

disminuyendo en frecuencia el carcinoma de células escamosas y aumentando el adenocarcinoma en hombres, mientras que en mujeres ambos tipos están aumentando. Los avances tecnológicos de los últimos años, incluyendo nuevas metodologías de secuenciación masiva, han permitido la identificación de alteraciones genéticas, de forma que una enfermedad considerada única como el CNMP, constituye hoy distintas entidades desde el punto de vista genético con diferentes alternativas terapéuticas englobadas en el concepto de medicina de precisión. Estos avances, sin duda, son especialmente relevantes en pacientes con subtipo histológico adenocarcinoma, en el que múltiples alteraciones oncogénicas “driver” (mutaciones, reordenamientos, amplificaciones..) han sido identificadas³. La presencia de estas alteraciones conduce a la activación de diferentes cascadas de señalización implicadas en la tumorigénesis. El descubrimiento de estas alteraciones moleculares, y el uso de terapias dirigidas en subgrupos específicos de población ha revolucionado el tratamiento de los pacientes con CNMP portadores de dichas alteraciones genéticas. La era de la medicina personalizada en CP, se inicia con el descubrimiento de las mutaciones en el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) en el año 2004⁴, seguido del descubrimiento de los reordenamientos del gen ALK (quinasa del linfoma anaplásico) en el año 2007⁵. Los reordenamientos de ALK, definen un subgrupo de pacientes con CNMP, con una frecuencia variable que oscila entre el 3% y el 5% de todos los pacientes con CNMP, y se han descrito más frecuentemente en población con moderado-bajo consumo tabáquico, así como en pacientes jóvenes⁶, y subtipo histológico adenocarcinoma, aunque en la práctica clínica se recomienda la detección sistemática de la traslocación de ALK, con independencia de las características clínicas mencionadas.

Distintos métodos diagnósticos para la determinación del reordenamiento de ALK tienen validez reconocida, abarcando desde el FISH (hibridación in situ fluorescente), RT-PCR (reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa) y más recientemente la IHQ (inmunohistoquímica) que está siendo ampliamente incorporada en el diagnóstico anatómo-patológico de rutina del paciente con CNMP^{7,8}. Crizotinib fue el primer inhibidor TKI de ALK/ Ros/ MET aprobado por la FDA en el año 2011 para el tratamiento de pacientes con CNMP avanzado ALK positivo demostrando tasas de respuesta (TRO) en torno al 60-70%, supervivencia libre de progresión (SLP) en torno a los 8-11 meses y mejoras significativas en calidad de vida con respecto a tratamientos convencionales de acuerdo a los resultados de los principales estudios fase III, PROFILE 1007 y PROFILE

1014^{9,10}. Pero a pesar de que la mayoría de los pacientes ALK positivo responden a crizotinib, los tumores inevitablemente progresan, frecuentemente tras 1-2 años de tratamiento tras adquirir distintos mecanismos de resistencia, siendo el sistema nervioso central (SNC) una de las localizaciones más frecuente en el momento de la recaída. Los mecanismos de resistencia a crizotinib, clásicamente pueden dividirse en 3 categorías: 1) desarrollo de mutaciones de resistencia secundarias en el dominio tirosin-quinasa de ALK, 2) activación de vías de señalización alternativas y 3) penetrancia limitada en localizaciones consideradas “santuario”, en particular el SNC^{11,12}. Nuevos inhibidores de ALK, con mayor actividad preclínica inhibitoria que crizotinib están siendo desarrollados y evaluados en CNMP avanzado, tales como inhibidores de segunda generación (ceritinib, alectinib y brigatinib) o inhibidores de tercera generación como lorlatinib. En Europa, ceritinib y alectinib han sido aprobados en paciente con CNMP avanzado ALK positivo en progresión o intolerancia a crizotinib; el siguiente escenario clínico en el que estos nuevos fármacos han sido y están siendo evaluados, dada su potente actividad preclínica, los datos de eficacia en población previamente tratada y la eficacia intracraneal, es en CNMP avanzado ALK positivo en primera línea de tratamiento.

Alectinib ha sido evaluado y comparado en estudios fase III, comparando en población no previamente tratada, crizotinib vs alectinib. Los resultados positivos de estos estudios han llevado a la aprobación de alectinib en pacientes con CNMP avanzado ALK positivo en primera línea de tratamiento por las principales autoridades reguladoras.

El siguiente informe, tiene como objetivo el análisis de la nueva indicación de alectinib en primera línea de tratamiento, así como la revisión de la aprobación previa del uso de alectinib en pacientes con CNMP avanzado ALK positivo que en progresión o intolerantes al tratamiento con crizotinib.

2. TÍTULO: Alecensa en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CNMP) avanzado, positivo para la quinasa del linfoma anaplásico (ALK).

3. FECHA DE EVALUACIÓN: Sociedad Española de Oncología Médica, actualizado Enero 2018

4. CONTENIDO:

4.1. Identificación y descripción del fármaco^{13,14}

4.1.1. Nombre genérico

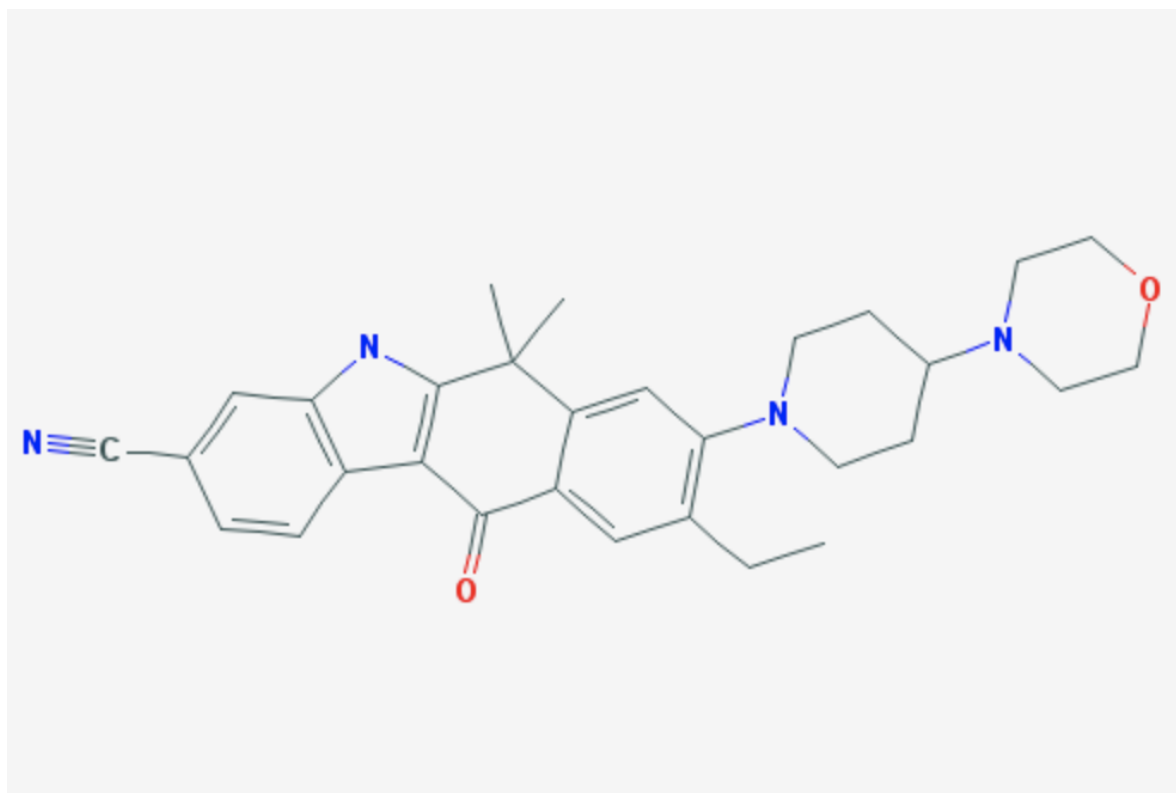
Alectinib

4.1.2. Nombre comercial

Alecensa ®

4.1.3. Estructura química

Alectinib tiene la siguiente fórmula estructural:



El principio activo es alectinib. Cada cápsula dura contiene clorhidrato de alectinib equivalente a 150 mg de alectinib. Los demás componentes son: *Contenido de la cápsula:* lactosa monohidrato, hidroxipropilcelulosa, laurilsulfato de sodio,

estearato de magnesio y carmelosa cálcica. *Cubierta de la cápsula:* hipromelosa, carragenano, cloruro potásico, dióxido de titanio (E171), fécula de maíz y cera de carnauba. *Tinta de impresión:* óxido de hierro rojo (E172), óxido de hierro amarillo (E172), laca de aluminio carmín índigo (E132), cera de carnauba, laca blanca y monooleato de glicerilo.

4.1.4. Indicación clínica evaluada

Nueva indicación: alectinib en monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CNMP avanzado, positivo para ALK.

Indicación ya autorizada: alectinib en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con CNMP avanzado positivo para ALK que han sido previamente tratados o que presentan intolerancia a crizotinib.

4.1.5. Laboratorio

Roche Pharma AG

4.1.6. Grupo terapéutico y código ATC

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos, inhibidor de la proteína tirosina-quinasa; código ATC: L01XE36.

4.1.7. Vía de administración

Oral

4.1.8. Tipo de dispensación (hospitalaria/oficinas de farmacia)

Hospitalaria

4.1.9. Presentaciones y precios.

Cada cápsula dura contiene clorhidrato de alectinib equivalente a 150 mg de alectinib. Precio aún no disponible

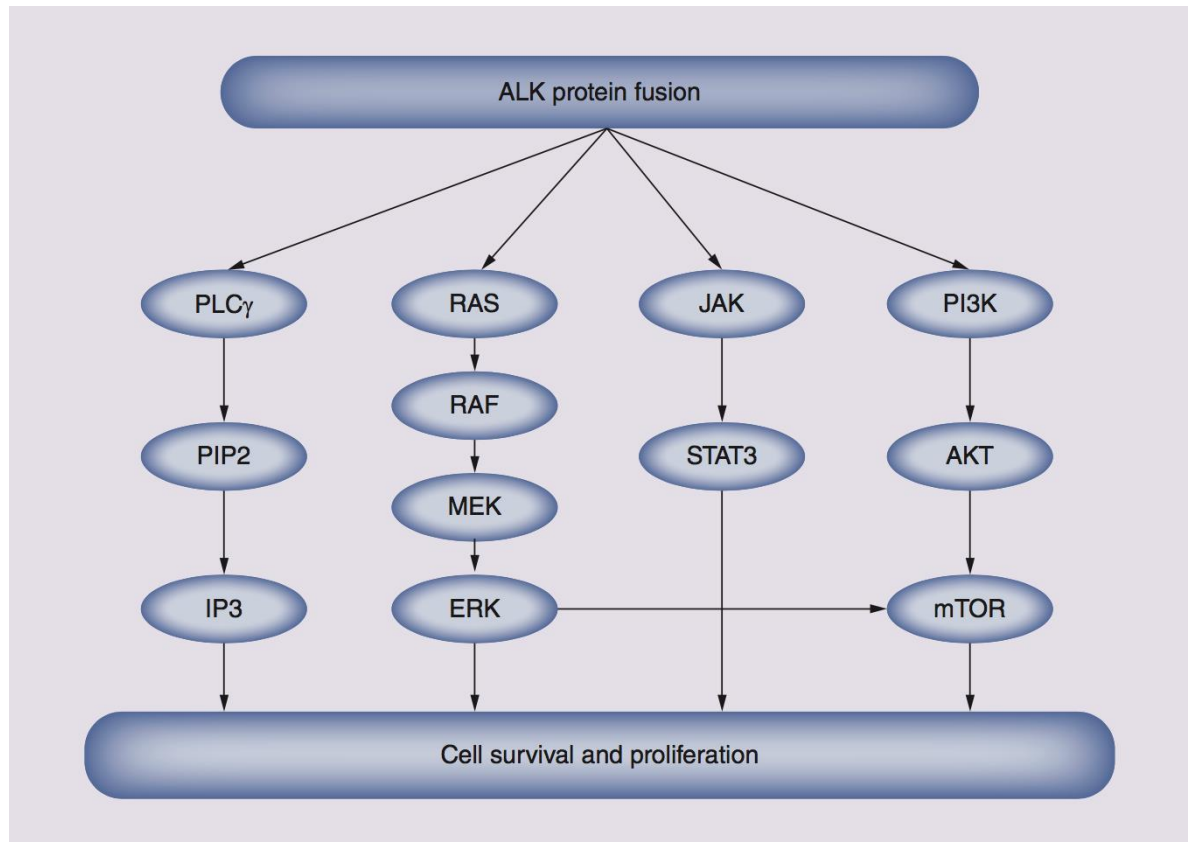
4.2. Área de acción farmacológica

4.2.1. Mecanismo de acción

Alectinib es un inhibidor selectivo tirosina quinasa ALK y RET. En estudios

preclínicos, la inhibición de la actividad de la tirosina quinasa ALK produjo un bloqueo de las vías de señalización, incluidas STAT 3 y PI3K/AKT, y la inducción de la muerte de células tumorales (figura 1)

FIGURA 1: Vía de señalización de ALK¹⁵



4.2.2. Indicaciones clínicas aprobadas por Agencias Regulatoras y fecha de aprobación.

Food and Drug Administration, FDA (06/11/2017): Alectinib en monoterapia está aprobado para pacientes con CNMP avanzado, positivo para ALK determinado por un test aprobado por la FDA

European Medicines Agency, EMA (12/10/2017): Alectinib en monoterapia para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con CNMP avanzado ALK positivo

FDA (11/12/2015): Alectinib está indicado en el tratamiento de pacientes con CNMP metastásico positivo para ALK, tras progresión o intolerancia a crizotinib

EMA (16/02/2017): Alectinib en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con CNMP avanzado, ALK positivo, que han sido tratados previamente con crizotinib.

4.2.3. Posología, forma de preparación y forma de administración (incluido premedicación)

La dosis recomendada de alectinib es de 600 mg (cuatro cápsulas de 150 mg) dos veces al día administrada con las comidas (dosis diaria total de 1.200 mg). Se recomienda mantener el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Si se omite una dosis planificada, los pacientes podrán tomar esa dosis, a menos que la próxima dosis se deba tomar dentro de las 6 horas siguientes. Los pacientes no deben tomar dos dosis al mismo tiempo para compensar la dosis olvidada. Si se producen vómitos tras una dosis de alectinib, los pacientes deben tomar la dosis siguiente a la hora programada. Si se requiere reducción de la dosis, se debe realizar en fracciones de 150 mg en cada una de las dosis diarias en función de la tolerabilidad. El tratamiento con alectinib se debe suspender de manera permanente si los pacientes no toleran la dosis diaria de 300 mg dos veces al día

4.2.4. Farmacocinética

4.2.4.1. Absorción

Tras la administración oral de 600 mg dos veces al día con las comidas en pacientes con CPNM ALK positivo, alectinib se absorbió alcanzando el T_{max} después de 4 a 6 horas aproximadamente. El estado estacionario de alectinib se alcanzó a los 7 días con una dosis continua de 600 mg dos veces al día. El índice de acumulación para el régimen de 600 mg dos veces al día fue de aproximadamente 6 veces. El análisis farmacocinético de la población indica una proporcionalidad de la dosis de alectinib en el rango de dosificación de 300 a 900 mg con alimentos. La biodisponibilidad absoluta de las cápsulas de alectinib fue del 36,9% (IC del 90%: 33,9% - 40,3%) con alimentos en sujetos sanos. Tras una administración oral única de 600 mg con comida rica en grasas y altamente calórica, la exposición de alectinib y M4 se incrementó en aproximadamente 3

veces en comparación con la ingesta en ayunas

4.2.4.2. Distribución

Alectinib y su principal metabolito M4 presentan una alta unión a las proteínas plasmáticas humanas (>99%), independientemente de la concentración de la sustancia activa. Los índices de concentración media *in vitro* de sangre a plasma en humanos de alectinib y M4 son 2,64 y 2,50 respectivamente, en concentraciones clínicamente relevantes. La media geométrica del volumen de distribución en estado estacionario (V_{SS}) de alectinib tras la administración intravenosa fue de 475 l, lo que indica una amplia distribución en los tejidos. Basándose en los datos *in vitro*, alectinib no es un sustrato de gp-P. Alectinib y M4 no son sustratos de BCRP o de polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATP) 1B1/B3

4.2.4.3. Metabolismo

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

4.2.4.4. Eliminación

Tras la administración por vía oral de una única dosis de alectinib marcada con C a sujetos sanos, la mayor parte de la radioactividad se excretó en las heces (recuperación media del 97,8%), con una excreción mínima en la orina

(recuperación media de 0,46%). En las heces se excretó un 84% y un 5,8% de la dosis como alectinib o M4 inalterados, respectivamente. Según el análisis farmacocinético de la población, el aclaramiento aparente (Cl/F) de alectinib fue de 81,9 l/hora. La media geométrica de la estimación de la semivida de eliminación individual de alectinib fue de 32,5 horas. Los valores correspondientes para M4 fueron 217 l/hora y 30,7 horas, respectivamente.

4.3. Evaluación de la eficacia

4.3.1. Ensayos clínicos disponibles e informes de las agencias evaluadoras

En octubre del año 2017, la EMA concede la solicitud de comercialización para alectinib en CNMP ALK positivo en primera línea de tratamiento. Esta solicitud de autorización se basa en los resultados positivo en términos de SLP alcanzados en el estudio ALEX. El estudio **ALEX** (NCT02075840/B028984)¹⁶ es un estudio fase III abierto, multicéntrico, y aleatorizado que compara la eficacia y seguridad de alectinib versus crizotinib en pacientes con CPNM ALK positivo que no han recibido terapia sistémica para enfermedad metastásica y cuyos tumores fueron determinados como ALK positivo, a través de la prueba de inmunohistoquímica (IHC) VENTANA ALK (D5F3) CDx, desarrollada por Roche Diagnostics.

Previamente en febrero del año 2017, en base a los estudios clínicos fase I/II (**NP28761 y NP28673**)^{17,18} que evaluaron la seguridad y eficacia de alectinib en pacientes con CNMP ALK positivo previamente tratados con crizotinib, la EMA concedió la aprobación para esta indicación.

4.3.2. Resultados de ensayos clínicos

ALECTINIB EN PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO DE CNMP AVANZADO ALK POSITIVO

En el estudio **ALEX**, los pacientes recibieron aleatoriamente (1:1) alectinib o crizotinib. La principal medida del resultado de eficacia del estudio ALEX es la SLP según RECIST v1.1, determinado por la evaluación del investigador. Las medidas adicionales incluyen: SLP

determinada por un Comité de Revisión Independiente (CRI), tiempo hasta la progresión en SNC por un CRI basado en Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST) v1.1, tasa de respuesta objetiva (TRO), duración de la respuesta (DR) y supervivencia global (SG). Las medidas adicionales de resultados exploratorios fueron TRO-SNC y DR-SNC por un CRI en pacientes con metástasis medibles en el SNC al inicio del estudio. El estudio multicéntrico se realizó en 303 pacientes en 161 centros de 31 países. Del total de 303 pacientes, 151 fueron randomizados a recibir crizotinib, mientras que 152 recibieron alectinib a la dosis recomendada de 600mg dos veces al día. ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) (0/1 vs 2), raza (asiático vs no asiático) y metástasis en SNC (presentes/ ausentes) se consideraron factores de estratificación en el momento de la randomización. En cuanto a las características demográficas de la población incluida en el estudio (tabla 2), la edad media para el grupo de pacientes que recibieron alectinib fue de 58 años (54 años para los pacientes que recibieron crizotinib), el 55% población femenina (58% para crizotinib), 55% no asiáticos (54% crizotinib), 61% no fumadores (65% para crizotinib), 93% ECOG 0-1 (93% para crizotinib), 97% estadio IV (96% para crizotinib), 90% con subtipo histológico adenocarcinoma (94% para crizotinib), 40% metástasis en SNC en momento basal (38% para crizotinib) y un 17% de los pacientes habían recibido radioterapia previa en SNC (14% para crizotinib).

La SLP determinada por el investigador (figura 2), resultó estadísticamente superior para el grupo de pacientes tratados con alectinib comparado con el grupo de pacientes que recibieron crizotinib (NA vs 11.1 meses, HR 0.47, $p < 0.0001$), y todos los subgrupos de pacientes obtuvieron beneficio (figura 3). También dicha SLP resultó estadísticamente superior evaluada por CRI (25.7 meses para los pacientes tratados con alectinib vs 10.4 meses para los pacientes que recibieron crizotinib, HR 0.5 $p < 0.001$). En pacientes sin metástasis cerebrales, la SLP no se había alcanzado con alectinib comparado con 14.8 meses para los pacientes que recibieron crizotinib (HR: 0.51, $p = 0.0024$); en los 122 pacientes que participaron en el estudio portadores de metástasis cerebrales, la SLP no se había alcanzado comparado con una SLP de 7.4 meses obtenida en los pacientes tratados con crizotinib. Estos resultados en enfermedad sistémica se acompañaron de unas tasas de respuesta en SNC sin precedentes, donde el 45% de los pacientes del brazo de Alectinib alcanzaron respuesta completa en el SNC, comparado con el 9% de los pacientes del brazo de Crizotinib.

Alectinib, también mostró un efecto protector a nivel cerebral (figura 4), al reducir el riesgo de aparición de enfermedad en SNC en un 84% (HR=0,16, 95% CI: 0,10–0,28, $p < 0,0001$),

y la tasa de progresión a los 12 meses en SNC fue sólo del 9,4% en los pacientes tratados con Alectinib comparado con el 41,4% en los pacientes tratados con crizotinib.

Tabla 1. Resumen del diseño del estudio ALEX ¹⁶

Resumen del ensayo: Estudio que tiene como objetivo valorar la eficacia y seguridad de alectinib comparado con crizotinib en pacientes con CNMP avanzado ALK positivo en población que no ha sido tratada previamente.

Tipo de ensayo clínico: estudio fase III, randomizado, abierto, aleatorizado, mundial, multicéntrico, que compara en pacientes con CNMP ALK positivo, no tratados previamente la administración de alectinib 600mg dos veces al día, con crizotinib 250mg 2 veces al día.

Nº de pacientes: Un total 303 pacientes con CNMP avanzado no tratado previamente con positividad para ALK determinada mediante IHQ (test VENTANA ALK D5F3) confirmada a nivel de laboratorio central (HistoGeneX Belgium EU, Labcorp/ Dianon US, Q2 Solutions Singapore APAC, Q2 Solutions Beijing China fueron incluidos.

Los pacientes fueron randomizados en una proporción 1:1 mediante sistemas interactivos, y se estratificaron de acuerdo al ECOG (0 o 1 vs 2), raza (asiática vs no asiática), y la presencia o ausencia de enfermedad en SNC en el momento basal. Por protocolo, el crossover no estaba permitido

Fármaco (s) en investigación y fármaco(s) control.

Alectinib fue administrado a una dosis de 600mg dos veces al día

Crizotinib fue administrado a una dosis de 250mg 2 veces al día

Duración del tratamiento

El tratamiento fue continuado hasta progresión de enfermedad, efectos adversos inaceptables, retirada de consentimiento informado o muerte. Los pacientes con progresión aislada asintomática en SNC, podían recibir a criterio del investigador tratamiento local seguido del tratamiento asignado en el ensayo clínico hasta progresión de la enfermedad sistémica, progresión de la enfermedad cerebral o ambas.

Objetivos:**- objetivo principal:**

El objetivo principal del estudio fue la SLP en base a criterios RECIST v1.1 determinada por el investigador en pacientes con CNMP avanzado ALK positivo que recibieron alectinib en primera línea en comparación con crizotinib

- objetivos secundarios:

Los objetivos secundarios incluían: la SLP determinada por CRI, tiempo a la progresión en SNC determinado por CRI, TRO determinada por el investigador, SG, duración de la respuesta determinada por el investigador, TRO en SNC en pacientes con enfermedad cerebral medible, TRO en SNC en pacientes con enfermedad cerebral medible y no medible determinada por el CRI, seguridad

La evaluación tumoral, incluyendo imagen radiológica cerebral sistemática se realizó cada 8 semanas.

Criterios de inclusión y exclusión: Pacientes mayores de 18 años, con ECOG 0-2, no previamente tratados, con enfermedad medible de acuerdo a criterios RECIST 1.1, adecuado función hepática, renal y hematológica fueron incluidos en el estudio. Pacientes con enfermedad metastásica cerebral o leptomeníngea asintomática eran elegibles para el estudio, y la radioterapia previa en SNC era permitida si se completaba en los 14 días previos a la inclusión en el estudio.

Análisis estadístico

Para detectar diferencias entre ambas pautas en las curvas de SLP, asumiendo una distribución exponencial en la curva de Kaplan-Meier, con un error alfa=0,05 unilateral y una potencia del 80%, serán necesarios 170 eventos para detectar una HR 0.65 (incremento en SLP de 10.9 meses para crizotinib hasta 16.8 meses para alectinib).

Fortalezas y debilidades de los estudios con el fármaco: El estudio ALEX es un estudio randomizado fase III, global, que muestra una reducción del riesgo de progresión o muerte del 53% favorable a alectinib (HR 0.47), datos confirmados por CRI lo que aumenta la solidez del mismo. Los datos de SLP con crizotinib, reproducen y son consistentes con los resultados de SLP del principal estudio de crizotinib llevado a cabo en población no previamente tratada, PROFILE 1014 (10.9 meses). Los datos de actividad cerebral, también superiores al tratamiento con crizotinib, confirman la eficacia de alectinib en pacientes portadores de

enfermedad metastásica a nivel basal, pero también la capacidad de retrasar los eventos cerebrales, en los pacientes que reciben el tratamiento experimental comparado con crizotinib. El perfil de toxicidad también resultó favorable de alectinib comparado con crizotinib, a pesar de un mayor tiempo de exposición al fármaco (17.9 meses vs 10.7 meses), menor incidencia de efectos adversos (EA) gr 3-5, menor incidencia de EA que provocan interrupción, retraso, o discontinuación del tratamiento. Los resultados de SG (figura 5), actualmente inmaduros, podrían intentar clarificar el valor de la mejor secuencia de tratamiento en pacientes con CNMP avanzado ALK positivo, sin embargo al no estar contemplado el cross over en el diseño del estudio, las dudas con respecto a la mejor secuencia terapéutica van a continuar probablemente siendo objeto de debate.

TABLA 2: características demográficas de los pacientes incluidos en el estudio ALEX

Table 1. Baseline Patient Characteristics in the Intention-to-Treat Population.*		
Characteristic	Crizotinib (N = 151)	Alectinib (N = 152)
Age — yr		
Mean	53.8±13.5	56.3±12.0
Median	54.0	58.0
Range	18–91	25–88
Sex — no. (%)		
Male	64 (42)	68 (45)
Female	87 (58)	84 (55)
Race — no. (%) †‡		
Asian	69 (46)	69 (45)
Non-Asian	82 (54)	83 (55)
ECOG performance status — no. (%) †		
0 or 1	141 (93)	142 (93)
2	10 (7)	10 (7)
Smoking status — no. (%)		
Active smoker	5 (3)	12 (8)
Former smoker	48 (32)	48 (32)
Nonsmoker	98 (65)	92 (61)
Current stage of disease — no. (%)		
IIIB	6 (4)	4 (3)
IV	145 (96)	148 (97)
Histologic type — no. (%)		
Adenocarcinoma	142 (94)	137 (90)
Large-cell carcinoma	3 (2)	0
Mixed with predominantly adeno- carcinoma component	1 (1)	0
Squamous-cell carcinoma	2 (1)	5 (3)
Undifferentiated	0	4 (3)
Other	3 (2)	6 (4)
CNS metastases — no. (%) †§		
Yes	58 (38)	64 (42)
No	93 (62)	88 (58)
Treatment for CNS metastases — no./total no. (%)		
Brain surgery	1/22 (5)	1/27 (4)
Radiosurgery	4/22 (18)	5/27 (19)
Whole-brain radiotherapy	16/22 (73)	17/27 (63)
Other¶	1/22 (5)	4/27 (15)
Previous brain radiation — no. (%)		
Yes	21 (14)	26 (17)
No	130 (86)	126 (83)

TABLA 3: Resultados de eficacia del estudio ALEX

Tomada de: Committee for Medicinal Products for Human Use. European Medicines Agency. Alecensa. Assessment report ¹³

Tabla 2. Resultados de eficacia del estudio ALEX¹⁶

Variable	Alectinib N=152	Crizotinib N=151	p	HR
Mediana tiempo de seguimiento (meses)	18.6 (rango 0.5-29)	17.6 (rango 0.3-27)		
Variable principal				
SLP (Investigador)				
Número de pacientes con eventos (%)	62 (41%)	102 (68%)		
Mediana (meses)	NA	11.1 meses	<0.0001	0.47 IC95%= 0.34,0.65
Variables secundarias				
SLP (CRI)				
Número de pacientes con eventos (%)	63 (41%)	92 (61%)		
Mediana	25.7 meses	10.4 meses	<0.0001	0.50 IC95%= 0.36, 0.70
Tiempo a progresión SNC (BRI)				
Número de pacientes con eventos (%)	18 (12%)	68 (45%)	<0.0001	0.16 IC95%=0.10; 0.28
Incidencia acumulada a 12 meses de progresión en SNC	9.4%	41.4%		
TRO				
Nº respondedores (%)	126 (82.9%)	114 (75%)		
IC95%	76.0; 88.5	67-8;82.1		
SG				
Número de pacientes con	35 (23%)	40 (27%)		0.76

eventos (%)				IC95%=0.48; 1.20
Mediana (meses) IC95%	NE	NE		
DOR (investigador)				
Mediana (meses) IC95%	NE IC95%= NE;NE	11.1 IC 95%=7.9;13		
TRO en SNC en pacientes con metástasis cerebrales evaluables	N=21	N=22		
Nº respondedores n (%)	17 (81.0%)	11 (50%)		
IC 95%	(58.1; 94.6)	(28.2;71.8)		
RC en SNC n (%)	8 (38%)	1 (5%)		
DOR en SNC, mediana (meses). IC 95%	17.3 (14.8, NE)	5.5 (2.1;17.3)		
TRO en pacientes con metástasis cerebrales medibles y no medibles a nivel basal	N=64	N=58		
Nº respondedores n (%)	38 (59.4%)	15 (25.9%)		
IC 95%	(46.4; 71.5)	(15.3;39.0)		
RC en SNC n (%)	29 (45%)	5 (9%)		
DOR en SNC, mediana (meses) IC95%	NE (17.3,NE)	3.7 (3.2;6.8)		

IC=intervalo de confianza; SNC= sistema nervioso central. RC= respuesta completa. DRO=duración de la respuesta objetiva; CRI=comité de revisión independiente. NE = no estimable. NA=no alcanzada. TRO=tasa de respuesta objetiva. SLP=supervivencia libre de progresión; RE=respuesta evaluable

FIGURA 2: SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN EN ESTUDIO ALEX

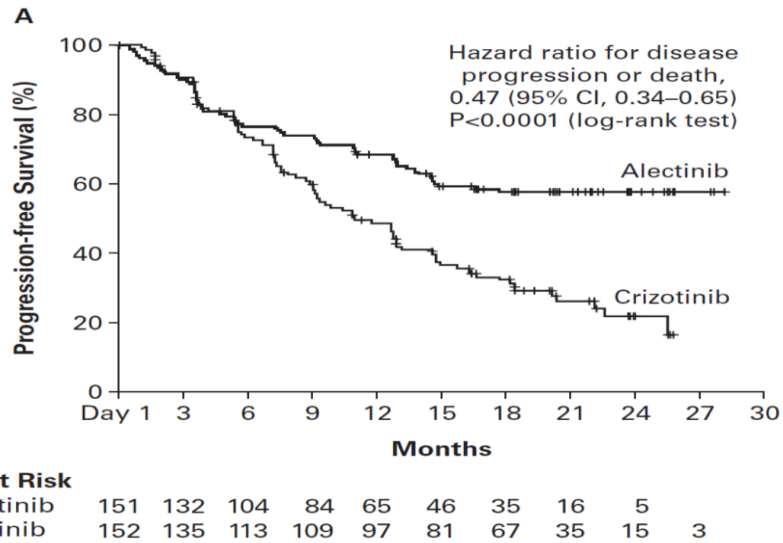


FIGURA 3: Análisis de subgrupos para SLP en todos los pacientes

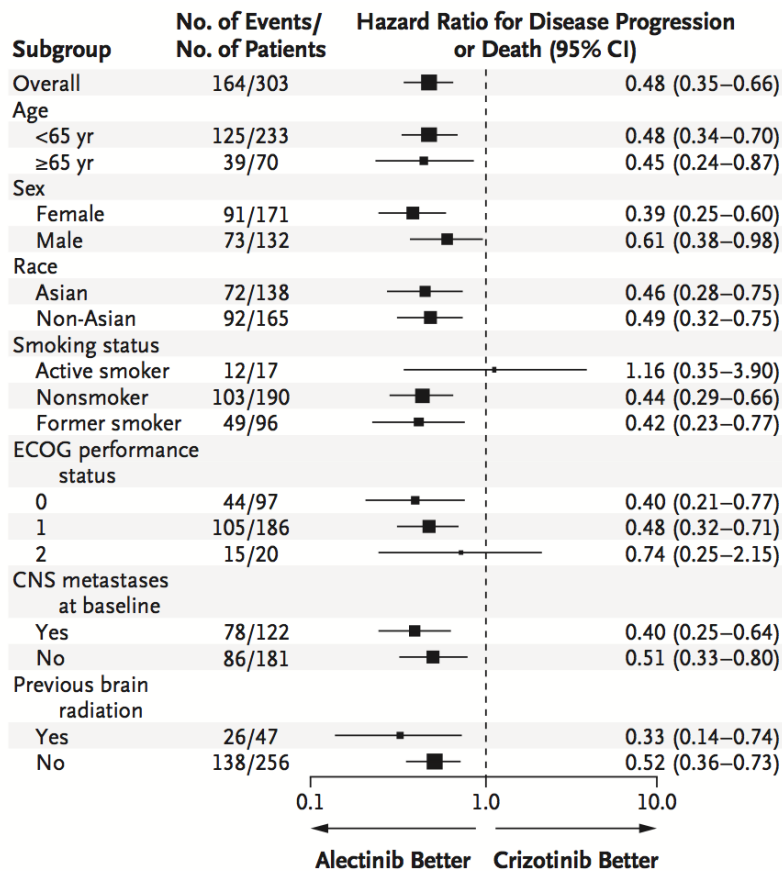


FIGURA 4: tiempo a la progresión en SNC

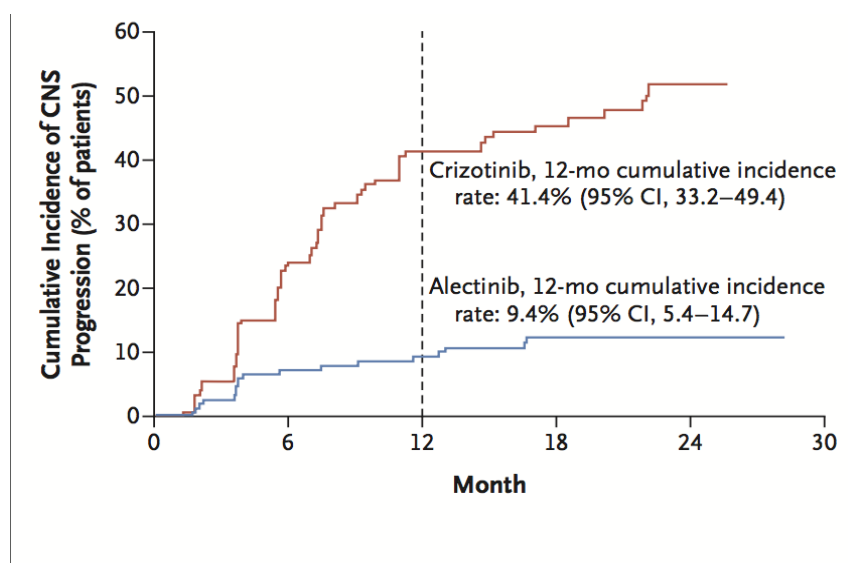
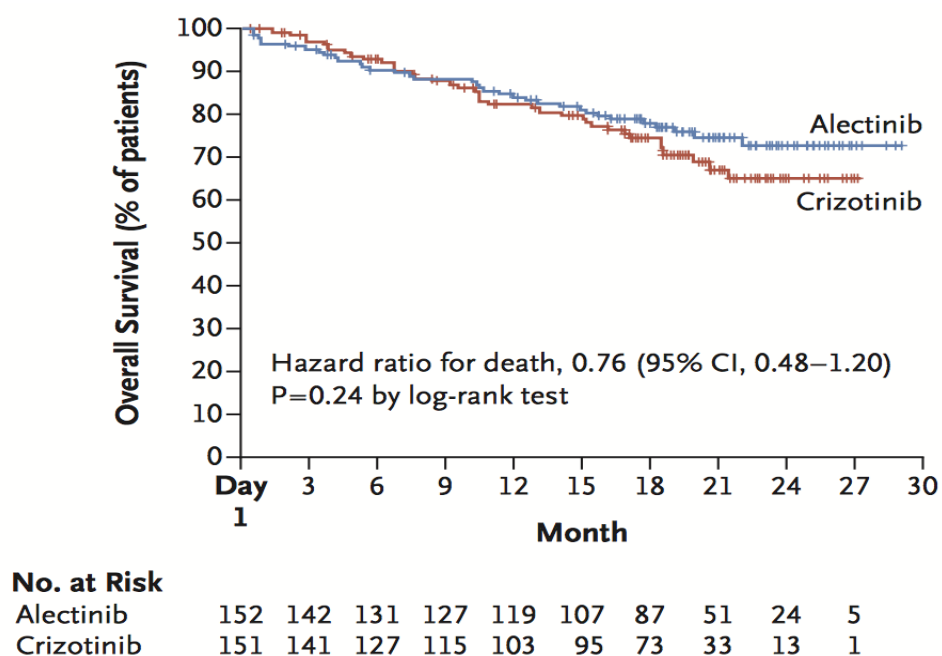


FIGURA 5: SUPERVIVENCIA GLOBAL estudio ALEX



El estudio **J-ALEX**¹⁹, llevado a cabo exclusivamente en Japón, incluyó 207 pacientes ALK positivo, determinado por FISH e IHQ o RT-PCR, fueron randomizados 1:1 a recibir

alectinib 300mg 2 veces al día comparado con crizotinib a dosis y esquema de administración convencional. Los pacientes podían haber recibido 0-1 líneas de quimioterapia previa, pero no inhibidor de ALK previo. La SLP, objetivo primario del estudio, determinada por los investigadores, fue estadísticamente superior para el grupo de pacientes que recibieron alectinib comparado con el grupo de pacientes tratados con crizotinib (HR 0.34, $p < 0.0001$). Dicha superioridad fue consistente en todos los subgrupos de pacientes analizados, incluyendo pacientes portadores de metástasis cerebrales desde en el momento de la inclusión. Alectinib, asimismo, demostró retraso significativo en el tiempo a la progresión en SNC: 12% de los pacientes tratados con alectinib comparado con un 45% de los pacientes que recibieron crizotinib (HR 0.16, $p < 0.0001$). La tasa acumulativa a los 12 meses de la progresión en SNC para estos pacientes fue del 9.4% (95% CI: 1.5-10.6%) en aquellos pacientes tratados con alectinib y del 41.4% en los pacientes tratados con crizotinib. Los resultados de SG son inmaduros, y en su análisis habrá que considerar el cross over que al contrario que en estudio ALEX, en este caso estaba permitido. Los efectos adversos gastrointestinales ocurrieron más frecuentemente en el grupo de pacientes que recibieron crizotinib, sin embargo los pacientes que recibieron alectinib presentaron mayor toxicidad (mialgia, anemia y ganancia de peso), y menor incidencia de efectos adversos gr 3 o 4 (26% vs 52%). Dado que este estudio se llevó a cabo exclusivamente en Japón, y que la dosis utilizada (300mg 2 veces al día) no es la dosis convencional debido a restricciones en la formulación del fármaco aplicadas en Japón, la aplicabilidad del mismo resulta más limitada. Otro aspecto diferencial, incluye la metodología diagnóstica de la traslocación de ALK, en este caso, incluyendo positividad por RT-PCR o por IHQ y FISH (con requerimiento de positividad para estas dos técnicas concomitantemente), lo cual podría suponer un sesgo con selección de pacientes que podrían obtener mayor beneficio derivado de la mayor capacidad inhibitoria de alectinib. También controvertido sería el desbalance entre pacientes con metástasis cerebrales en el momento basal entre los brazos del tratamiento (27.9% de los pacientes en el brazo de crizotinib presentaban metástasis cerebrales comparado con un 13.6% en el brazo de alectinib). Sin embargo, y a pesar de las diferencias expuestas, los resultados del estudio J-ALEX son altamente concordantes con el estudio global ALEX.

4.3.3. Evaluación de la validez del ensayo y utilidad práctica de los resultados

En el estudio PROFILE 1014⁹, crizotinib mostró superioridad con respecto a quimioterapia convencional, consolidando su papel como estándar de tratamiento

en primera línea de pacientes con CNMP ALK positivo en términos de SLP. El estudio ALEX, es un estudio global, fase III, comparando alectinib con crizotinib en pacientes con CNMP avanzado, ALK positivo no previamente tratados. Los pacientes seleccionados, con características clínicas bien balanceadas en ambos brazos de tratamiento, con asignación aleatoria centralizada y con estratificación por estadio funcional, raza y presencia o no de metástasis cerebrales, así como la evaluación por CRI confirmando los resultados de eficacia en objetivos primario y secundarios, confirman la solidez de los resultados y su aplicabilidad en la práctica clínica asistencial. La magnitud del beneficio en términos de SLP es claramente positiva a favor de alectinib, con una ganancia numérica de 15.3 meses con respecto al brazo control. Dicha magnitud de beneficio, inusual en oncología, resalta además teniendo en cuenta que la comparación es entre fármacos de “misma clase”, y no es a expensas de mayor toxicidad, que nuevamente resulta favorable a alectinib comparado con crizotinib. También llamativa, sobre todo teniendo en cuenta la frecuencia y la complejidad derivada de la alta incidencia de metástasis cerebrales en este subgrupo de pacientes ALK positivo, resulta la TRO a nivel cerebral y el efecto protector a nivel cerebral que se deriva de la administración de alectinib. La concordancia de resultados en términos de SLP entre el estudio ALEX y el J-ALEX contribuye también a la solidez y validez de la indicación en primera línea

4.3.4. Revisiones sistemáticas y metanálisis publicados y sus conclusiones

No hay metaanálisis publicados que agreguen información de cara a la toma de decisiones terapéuticas en la nueva indicación analizada de alectinib en tratamiento de 1ª línea para pacientes con CNMP avanzado ALK positivo

4.3.5. Guías de Práctica clínica y evaluación de otras fuentes secundarias

Como se ha comentado previamente, las agencias reguladoras han dado la aprobación de alectinib en pacientes con CNMP avanzado ALK positivo en primera línea de tratamiento.

La FDA aprobó la indicación de alectinib en primera línea el 06/11/2017 en monoterapia para pacientes con CNMP avanzado, positivo para ALK determinado por un test aprobado por la FDA.

Con anterioridad, el 12/10/2017, la EMA autorizó el uso de alectinib

en monoterapia para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con CNMP avanzado ALK positivo

Entre las principales guías de práctica clínica, y dada la reciente aprobación en la indicación de primera línea, las guías NCCN han sido las primeras en incorporar esta indicación con grado de recomendación evidencia 1²⁰.

4.4. Características comparadas con otros medicamentos en la misma indicación

El estudio PROFILE 1014⁹, comparando crizotinib vs doblete de quimioterapia en 1ª línea de tratamiento de pacientes con CNMP avanzado ALK positivo, supuso un cambio de paradigma y la estandarización de crizotinib como tratamiento de elección en primera línea de tratamiento. En este estudio, la SLP para crizotinib fue de 10.9 meses comparado con 7.0 meses para los pacientes tratados con doblete de quimioterapia (HR 0.45, $p < 0.001$). La TRO fue también favorable para los pacientes que recibieron crizotinib (74% vs 45%, $p < 0.001$); la duración de respuesta también fue superior en el grupo asignado a recibir crizotinib (11.3 vs 5.3 meses). No se detectaron diferencias significativas en SG, probablemente por la alta tasa de crossover (70%) en el grupo de pacientes que recibió quimioterapia. Recientemente se han actualizado los datos de SG a 4 años en el estudio PROFILE 1014²¹, alcanzando el 56.6% para el grupo de pacientes tratado con crizotinib vs 49.1% para los pacientes que recibieron quimioterapia (HR 0.76; $p = 0.0978$); en el análisis del potencial impacto de tratamientos posteriores en este mismo estudio, cuando los pacientes continúan tratamiento con un nuevo inhibidor de ALK en el momento de la progresión a crizotinib, la SG no se alcanza, cuando tras crizotinib reciben otro tratamiento que no incluye inhibidor de ALK, la SG es de 49.5 meses, cuando los pacientes que iniciaron tratamiento con quimioterapia continúan con inhibidor de ALK, la supervivencia es de 20 meses y desciende a 12 cuando los pacientes que iniciaron tratamiento con quimioterapia continúan con otro tratamiento que incluye inhibidor de ALK. El lugar de fracaso terapéutico más frecuente en pacientes que reciben crizotinib es el SNC, hecho que puede ser parcialmente explicado por la penetrancia limitada del fármaco a través de la barrera hematoencefálica.

Teniendo en cuenta los datos de actividad preclínica, así como los datos de actividad sistémica y en SNC de los nuevos inhibidores de ALK, existe un interés creciente en explorar y validar estos fármacos en pacientes en primera línea de tratamiento.

Ceritinib, en el estudio fase III, ASCEND-4²², demostró superioridad con respecto al doblete de platino-pemetrexed, con una TRO de 72% comparado con el 27.3% en pacientes que recibieron quimioterapia convencional. La SLP determinada por CRI fue de 16.6 meses para los pacientes que recibieron ceritinib vs 8.1 para los pacientes tratados con quimioterapia (HR 0.55, $p < 0.00001$). La SLP en pacientes sin metástasis cerebrales en el momento basal alcanzó 26.3 meses para los pacientes que recibieron ceritinib comparado con 8.3 meses para los pacientes que recibieron quimioterapia (HR 0.48). En cambio, para los pacientes con metástasis cerebrales en el momento basal, la SLP fue de 10.7 meses para los pacientes tratados con ceritinib vs 6.7 meses para los pacientes que recibieron quimioterapia (HR 0.70). Ceritinib recibió la aprobación por la FDA en mayo 2017, en primera línea para pacientes con CNMP avanzado ALK positivo, aunque la comparación directa con crizotinib en este contexto, no ha sido evaluada.

En el momento actual, tres ensayos clínicos fase III, están evaluando el valor de brigatinib (ALTA-1L, NCT02737501), lorlatinib (CROWN, NCT03052608) y ensartinib (Xalt3, NCT02767804) en comparación con crizotinib en pacientes con CNMP avanzado ALK positivo.

Las tablas 4 y 5 resumen los principales resultados de los estudios fase III disponible en el momento actual con inhibidores de ALK en primera línea de tratamiento. Es importante resaltar que las comparaciones indirectas, fuera de ensayos aleatorizados head to head tienen un valor meramente orientativo.

TABLA 4: datos de eficacia de inhibidores de ALK en estudios fase III en CNMP avanzado
ALK positivo en primera línea de tratamiento

ESTUDIO Fármaco	ALEX ¹⁶ Alectinib	J-ALEX ¹⁹ Alectinib	ASCEND-4 ²² Ceritinib	ALEX/J-ALEX ^{16,19} Crizotinib	PROFILE 1014 ¹⁰ Crizotinib
SLP (meses)	25.7	25.9	16.6	10.7-10.2	10.9
HR SLP	0.5	0.31	0.55	-	0.45
TRO (%)	83	92	72.5	76-79	74%
mDOR (meses)	NA	NA	24	11.1-11-2	

TABLA 5: datos de eficacia de inhibidores de ALK en SNC en estudios fase III en CNMP
avanzado ALK positivo en primera línea de tratamiento

ESTUDIO Fármaco	ALEX ¹⁶ Alectinib	J-ALEX ¹⁹ Alectinib	ASCEND-4 ²² Ceritinib	ALEX/ J-ALEX ^{16,19} Crizotinib
SLP SNC	NA (> 27)	NA (>21)	10.7	7.4-10.2
TRO SNC	81%	---	72.7%	50%
DOR SNC	17.3	---	16.6	5.5

ALECTINIB EN PACIENTES PREVIAMENTE TRATADOS CON CRIZOTINIB, resultados de ensayos clínicos

La seguridad y eficacia de alectinib en pacientes con CPNM ALK positivo previamente tratados con crizotinib se estudió en dos ensayos clínicos de fase I/II (NP28673 y NP28761) y en un estudio fase III (ALUR)

NP28673¹⁷

El estudio NP28673 es un estudio de fase I/II, multicéntrico, de un único brazo que fue llevado a cabo en pacientes con CPNM avanzado ALK positivo, que previamente habían progresado al tratamiento con crizotinib. Además de crizotinib, los pacientes podían haber recibido tratamiento previo con quimioterapia. Se incluyeron un total de 138 pacientes en la fase II del estudio y se les administró alectinib por vía oral, siguiendo la dosis recomendada de 600 mg dos veces al día.

La variable principal fue la evaluación de la eficacia de alectinib mediante TRO mediante la evaluación del CRI empleando criterios RECIST v1.1 en la población global (con y sin exposición previa a tratamientos de quimioterapia citotóxica). La variable co-primaria fue la evaluación de la TRO conforme a la evaluación del CRI empleando los criterios RECIST 1.1 en pacientes con exposición previa a tratamientos de quimioterapia citotóxica. Un límite inferior de confianza de la TRO estimada por encima del umbral pre-especificado de 35% sería lograr un resultado estadísticamente significativo. Los datos demográficos de los pacientes fueron consistentes con los de la población con CPNM ALK positivo. Las características demográficas de la población global del estudio fueron: 67% caucásicos, 26% asiáticos, 56% mujeres y una mediana de edad de 52 años. La mayoría de los pacientes eran no fumadores (70%). El estado funcional ECOG de los pacientes al inicio del estudio era de 0 o 1 en el 90,6% de los pacientes y 2 en el 9,4% de los pacientes. En el momento de su entrada en el estudio, el 99% de los pacientes presentaba enfermedad en estadio IV, un 61% presentaba metástasis cerebral y en el 96% de los pacientes los tumores estaban clasificados como adenocarcinoma. Entre los pacientes incluidos en el estudio, el 20% había progresado previamente al tratamiento exclusivo con crizotinib y el 80% había progresado previamente con crizotinib y al menos un tratamiento de quimioterapia.

Estudio NP28761¹⁶

El estudio NP28761 es un estudio de fase I/II, multicéntrico, de un único brazo que fue llevado a cabo en pacientes con CPNM avanzado ALK positivo que previamente habían progresado al tratamiento con crizotinib. Además de crizotinib, los pacientes podían haber recibido tratamiento previo con quimioterapia. Se incluyeron un total de 87 pacientes en la fase II del estudio y se les administró alectinib por vía oral siguiendo la dosis recomendada de 600 mg dos veces al día.

La variable principal fue la evaluación de la eficacia de alectinib mediante la TRO conforme a la evaluación del CRI empleando los criterios RECIST v1.1. Un límite inferior de confianza de la TRO estimada por encima del umbral pre-especificado de 35% sería lograr un resultado estadísticamente significativo.

Los datos demográficos de los pacientes fueron consistentes con los de la población con CPNM ALK positivo. Las características demográficas de la población global del estudio fueron: 84% caucásicos, 8% asiáticos, 55% mujeres (tabla 6). La mediana de edad era de

54 años y la mayoría de los pacientes eran no fumadores (62%). El estado funcional ECOG al inicio del estudio era de 0 o 1 en el 89,7% de los pacientes y 2 en el 10,3% de los pacientes. En el momento de su entrada en el estudio, el 99% de los pacientes presentaba la enfermedad en estadio IV, un 60% presentaba metástasis cerebrales y en el 94% de los pacientes los tumores estaban clasificados como adenocarcinoma. Entre los pacientes incluidos en el estudio, el 26% había progresado previamente al tratamiento exclusivo de crizotinib y el 74% había progresado previamente a crizotinib y al menos un tratamiento de quimioterapia. Los datos principales de eficacia de estos dos estudios están resumidos en la tabla 7. Recientemente ha sido publicado un análisis conjunto de estos dos estudios, incluyendo un total de 225 pacientes²³. La TRO determinada por CRI en la población evaluable que incluye 189 pacientes, fue de un 51.3%, la tasa de control de enfermedad de un 78.8%, y la duración media de la respuesta de 14.9 meses. La SLP determinada por el CRI fue de 8.3 meses y la SG de 16 meses (figura 6).

TABLA 6: Resumen características basales de ambos estudios

	NP28761 (n=87)	NP28673(n=138)
Edad (mediana, años)	54 (29-79)	52 (22-79)
Género n (%)		
Hombre	39 (45)	61 (44)
Mujer	48 (55)	77 (56)
Raza n (%)		
Nativos América/Alaska	0	1 (1)
Asiática	7 (8)	36 (26)
Negra/afroamericana	3 (3)	1 (1)
Blanca	73 (84)	93 (67)
Otra	3 (3)	4 (3)
Múltiple	1 (1)	0
Desconocida	0	3(2)
ECOG PS n (%)		
0	30 (35)	44 (32)
1	48 (55)	81 (59)
2	9 (10)	13 (9)
Hábito tabáquico n (%)		
Fumador activo	0	3 (2)
Exfumador	33 (38)	39 (28)
No fumador	54 (62)	96 (70)
Metástasis en SNC al inicio n (%)		
Sí	52 (60)	84 (61)
No	35 (40)	54 (39)
Quimioterapia previa n (%)		
Sí	64 (74)	110 (80)
No	23 (26)	28 (20)

TABLA 7: RESUMEN RESULTADOS

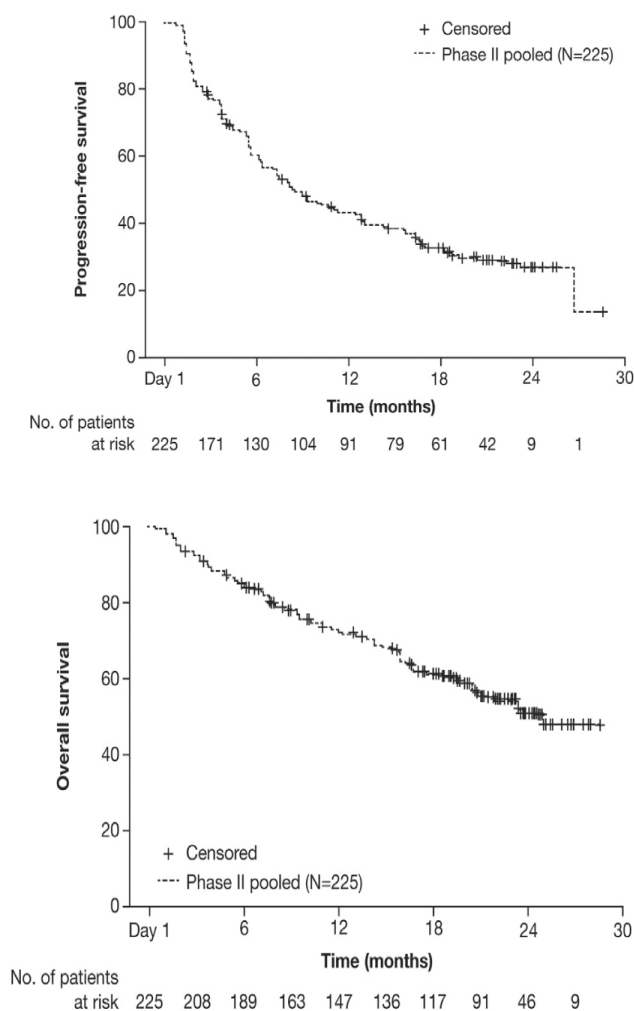
	NP28673	NP28761
Mediana de tiempo de seguimiento (meses)	21 (rango 1 – 30)	17 (rango 1 – 29)
Variables primarias de eficacia		
TRO (CRI) en población con respuesta evaluable	N = 122 ^a	N = 67 ^b
Nº de respondedores (%) [IC 95%]	62 (50,8%) [41,6%, 60,0%]	35 (52,2%) [39,7%, 64,6%]
TRO (CRI) en pacientes pretratados con quimioterapia	N = 96	
Nº de respondedores (%) [IC 95%]	43 (44,8%) [34,6%, 55,3%]	
Variables secundarias de eficacia		
DRO (CRI)	N = 62	N = 35
Número de pacientes con eventos (%)	36 (58,1%)	20 (57,1%)
Mediana (meses) [IC 95%]	15,2 [11,2, 24,9]	14,9 [6,9, NE]
SLP (CRI)	N = 138	N = 87
Número de pacientes con eventos (%)	98 (71,0%)	58 (66,7%)
Mediana de duración (meses) [IC 95%]	8,9 [5,6, 12,8]	8,2 [6,3, 12,6]

IC=intervalo de confianza; DRO=duración de la respuesta objetiva; CRI=comité de revisión independiente; NE = no estimable; TRO=tasa de respuesta objetiva; SLP=supervivencia libre de progresión; RE=respuesta evaluable

^a 16 pacientes no presentaron enfermedad medible al inicio del estudio de acuerdo con el CRI y no fueron incluidos en las respuestas evaluables de la población según el CRI

^b 20 pacientes no presentaron enfermedad medible al inicio del estudio de acuerdo con el CRI y no fueron incluidos en las respuestas evaluables de la población según el CRI

FIGURA 6: SLP y SG en población global del análisis conjunto de NP28673 y NP28761 determinada por CRI

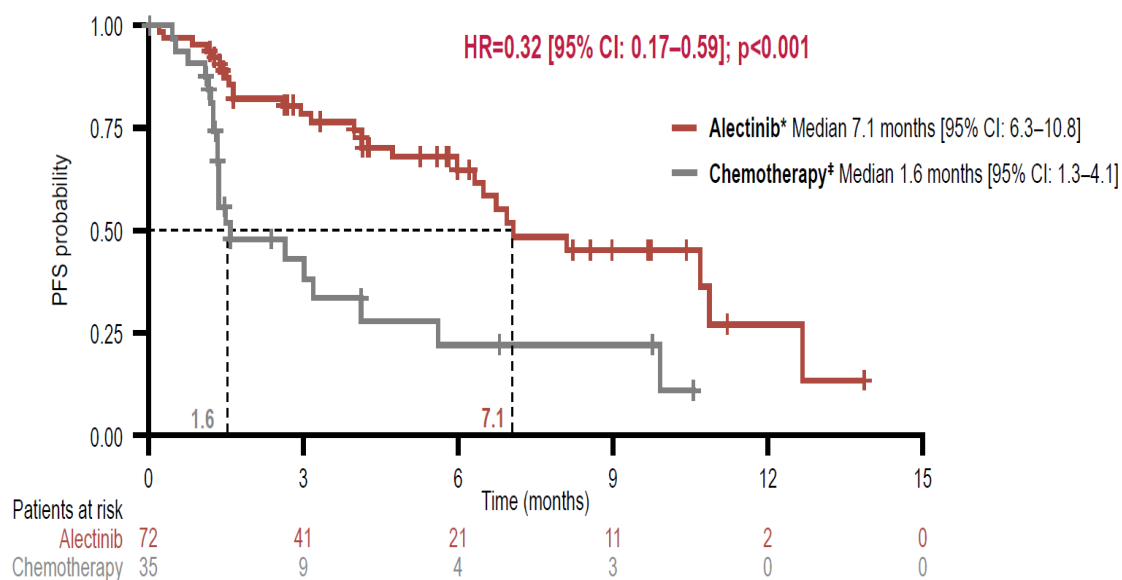


ESTUDIO FASE III (ALUR)²⁴

Recientemente, se han comunicado los resultados del estudio ALUR, un estudio fase III randomizado comparando alectinib vs quimioterapia (pemetrexed o docetaxel) en 107 pacientes con CNMP avanzado ALK positivo en progresión a una primera línea de doblete de platino y crizotinib. El estudio **ALUR** reveló que alectinib reduce significativamente el riesgo de progresión de la enfermedad o muerte en un 85% en comparación con quimioterapia en pacientes con CPNM ALK positivo que habían progresado después del

tratamiento con quimioterapia basada en platino y crizotinib (HR=0,15, 95% CI: 0,08-0,29, $p<0,001$). La mediana de SLP evaluada por los investigadores, objetivo primario del estudio, fue de 9,6 meses en los pacientes tratados con alectinib (95% CI: 6,9-12,2) frente a 1,4 meses (95% CI: 1,3-1,6) en aquellos que recibieron quimioterapia (figura 7). La mediana de SLP determinada por CRI, objetivo secundario del estudio, fue de 7,1 meses para los pacientes que recibieron alectinib, frente a 1,6 meses en aquellos que fueron tratados con quimioterapia (HR=0,32, 95% CI 0,17–0,59; $p<0,001$). La TRO fue 37.5% para los pacientes que recibieron alectinib vs 2.9% para el grupo de pacientes que recibieron quimioterapia. Entre los pacientes con enfermedad cerebral medible en el momento basal, la TRO fue de un 54.2% para los pacientes tratados con alectinib vs 0% para el grupo de pacientes que recibieron quimioterapia convencional. El perfil de seguridad de alectinib fue consistente con el observado en estudios previos y favorable en comparación con la quimioterapia (tabla 11)

FIGURA 7: SLP evaluado por CRI en estudio ALUR



4.5. Características comparadas con otros medicamentos en la misma indicación

Ceritinib fue el primer inhibidor de ALK de segunda generación autorizado en la Unión Europea para el tratamiento de pacientes con CPNM avanzado, ALK positivo, tratados previamente con crizotinib. Ceritinib fue aprobado condicionalmente mediante un procedimiento acelerado en base a los resultados procedentes de ensayos fase I y II^{25,26}

no comparativos, en los que mostró su actividad en pacientes resistentes a crizotinib. En el estudio fase II, ASCEND-2²⁶ en población ALK positiva, previamente tratada con quimioterapia y crizotinib, la SLP fue de 5.7 meses en 140 pacientes. Más recientemente, el estudio ASCEND-5²⁷ es un estudio fase III, con un diseño semejante al estudio ALUR comparó ceritinib vs quimioterapia (pemetrexed o docetaxel) en 231 pacientes que progresaron a crizotinib. La SLP, objetivo primario del estudio, resultó estadísticamente superior para el grupo de pacientes que recibió ceritinib (5.4 vs 1.6 meses, HR 0.49, $p < 0.001$). En el análisis por subgrupos todos los pacientes obtuvieron beneficio, independientemente de la edad, sexo, raza, ECOG, presencia de metástasis cerebrales, historia tabáquica o respuesta previa a crizotinib. La TRO fue de 39% vs 6.9%. No se detectaron diferencias significativas en SG, probablemente debido al crossover de pacientes a ceritinib.

Ceritinib y alectinib son las únicas opciones terapéuticas contempladas en el algoritmo de tratamiento propuesto por la *European Society for Medical Oncology* (ESMO)²⁸, en pacientes con CPNM ALK-positivo tras fracaso a crizotinib.

En dicha indicación, la FDA y las guías de la NCCN²¹ consideran además brigatinib, un inhibidor de 2ª generación con potente actividad preclínica contra al menos 17 mutaciones adquiridas de ALK. El estudio inicial fase I/II²⁹ con brigatinib, mostró una TRO de un 72% en población previamente tratada con crizotinib, una TRO en SNC del 53%, y una SLP de 13.4 meses. En el estudio fase II randomizado ALTA^{30,31}, analizando 2 niveles de dosis de brigatinib (90mg- Brazo A vs 180mg- Brazo B cada 24 horas), la TRO fue de un 45% para pacientes tratados con dosis de 90 mg y 54% para los pacientes que recibieron 180 mg. La SLP fue de 9.2. y 12.9 meses para los pacientes que recibieron 90mg y 180 mg respectivamente. Con respecto a la actividad cerebral, la TRO fue de un 42% para los pacientes del brazo A, comparado con un 67% para los pacientes del brazo B. Datos de SLP (9.2- 15.6 meses) y actividad cerebral, han sido actualizados recientemente en el 18th *World Conference on Lung Cancer* (WCLC) en Jokohama, Japón.

Otros inhibidores con actividad en población pretratada con crizotinib, son lorlatinib, entrectinib y ensartinib, con distintos estudios fase I y II, mostrando actividad prometedora^{32,33}. Lorlatinib recibió la aprobación acelerada de la FDA en Abril 2017 para pacientes previamente tratados con uno o más inhibidores de ALK.

En nuestro país, tanto ceritinib como alectinib se encuentran aún pendientes de decisión de financiación y precio, y sólo es posible el acceso a ellos a través de la plataforma de medicamentos en situaciones especiales de la AEMPS. Brigatinib aún no ha sido autorizado en nuestro medio, por lo que el acceso a dicho fármaco está sujeto a las condiciones establecidas en el Real Decreto 1015/2009, sobre disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales.

En resumen, y en el contexto de pacientes con CNMP avanzado ALK positivo previamente tratado con crizotinib, alectinib aporta TRO situadas en torno al 40-50%, con SLP en torno a los 9 meses, y marcada actividad a nivel cerebral, lo que puede considerarse como un beneficio clínicamente relevante, constituyendo una opción terapéutica válida y reconocida para población con CNMP avanzado ALK positivo en progresión a crizotinib. No obstante, la evidencia disponible, procedente de estudios no comparativos, impide determinar la magnitud del efecto de alectinib respecto al resto de inhibidores de segunda y tercera generación en población previamente tratado o intolerante a crizotinib.

La tabla 8 y tabla 9 resumen los principales resultados de distintos inhibidores de ALK en población previamente tratada. Es importante resaltar que las comparaciones indirectas, fuera de ensayos aleatorizados head to head tienen un valor meramente orientativo.

TABLA 8: actividad de inhibidores de ALK en población previamente tratada

Fármaco	Estudio	TRO (%)	SLP (meses)
Ceritinib ^{25,26,27}	Fase I ASCEND-1	56%	6.9
	Fase II ASCEND-2	38.6%	5.7
	Fase III ASCEND-5	39.1%	5.4
Alectinib ^{16,17,24}	Fase II NP28761	52%	8.2
	Fase II NP28673	50%	8.9
	Fase III ALUR	37.5%	9.6
Brigatinib ²⁹	Fase I/II	55%	15.6
Brigatinib ^{30,31}	Fase II ALTA	45-54%	9.2-15.6
Lorlatinib ^{32,33}	Fase I	42-46%	9.2-13.5
	Fase II	69%	NA

TABLA 9: actividad en inhibidores de ALK en SNC en población previamente tratada

Fármaco ESTUDIO	TRO en pacientes con enfermedad medible cerebral	SLP CNS (meses)
Ceritinib Fase III ASCEND 5 ²⁷	35%	mSLP 4.4m
Alectinib Fase III ALUR ²⁴	54%	mSLP 9.6 m
Brigatinib ³¹ Fase II ALTA 90->180mg	50-67%	mSLP 12.8-18.4m
Lorlatinib ³³ Fase II (múltiples inhibidores ALK previos permitidos)	48% (2-3 inhibidores previos en pretratados con crizotinib)	NR

4.6. Aplicabilidad y relevancia clínica

4.6.1. Posicionamiento según guías reguladoras internacionales

Las agencias reguladoras FDA y EMA han aprobado alectinib en pacientes con CNMP avanzado ALK positivo no previamente tratados, sumándose a la aprobación previa de alectinib en pacientes previamente tratados con crizotinib.

Entre las guías de práctica clínica, en la última actualización de las guías NCCN (v2.2018)²¹ se recomienda con nivel máximo de evidencia, categoría 1, el tratamiento de primera línea con alectinib en pacientes con CNMP avanzado ALK positivo. Otros dos inhibidores de ALK, crizotinib y ceritinib aparecen recomendados para esta misma indicación en las guías NCCN (categoría 1), basados en los resultados de los estudios fase III comparando dichos inhibidores con quimioterapia convencional (figura 7). En población previamente tratada con crizotinib, las guías NCCN contemplan el uso de alectinib, ceritinib y brigatinib (figura 9)

FIGURA 8: Recomendación de las guías NCCN como tratamiento de primera línea

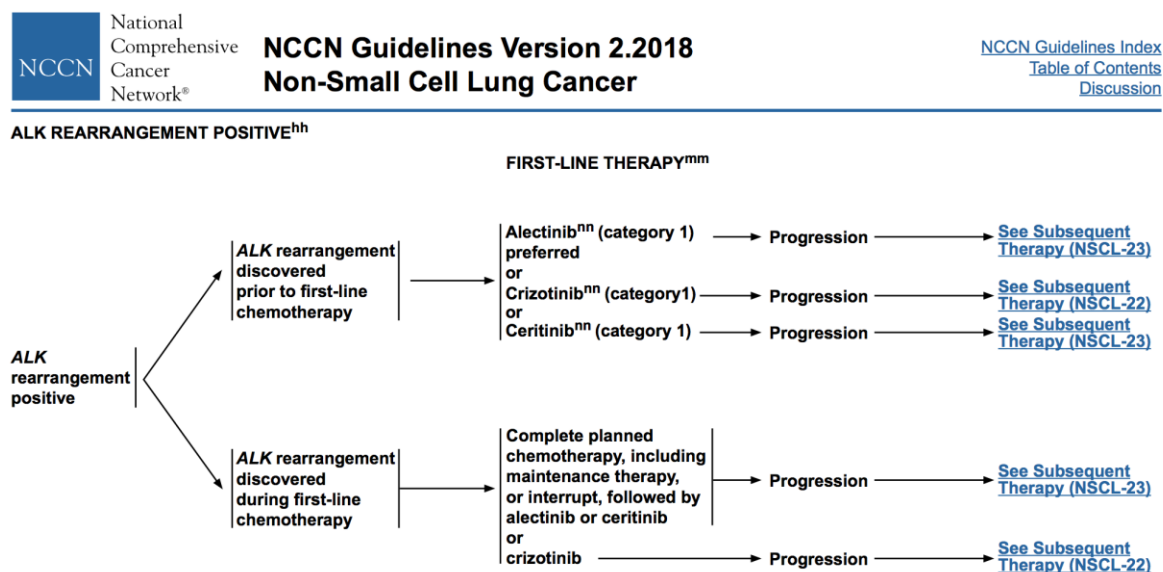
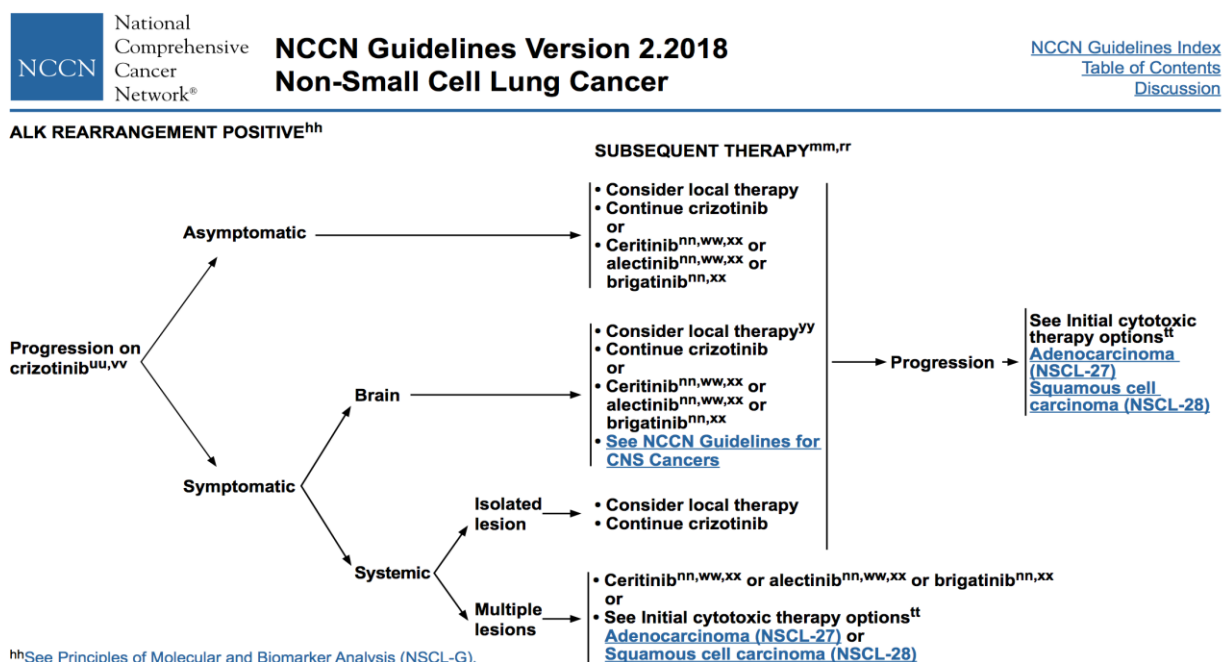


FIGURA 9: Recomendación de las guías NCCN en pacientes previamente tratados con crizotinib



Las guías ESMO 2016²⁸, no incluyen la indicación en 1ª línea de alectinib, pero sí en población previamente tratada con crizotinib (nivel de evidencia: III; grado de recomendación A).

Las guías SEOM 2015³⁴, publicadas antes de que muchos de los datos aportados en este informe fuesen publicados, recomiendan la administración de crizotinib en el tratamiento de primera línea de pacientes con CPNM estadio IV, con reordenamiento ALK (nivel de evidencia: I; grado de recomendación A); así como en el tratamiento de segunda línea de aquellos pacientes que no lo hayan recibido previamente (nivel de evidencia: I; grado de recomendación A). Tras fracaso a crizotinib, se recomienda la administración de quimioterapia combinada basada en platino (nivel de evidencia: I; grado de recomendación: A), o bien ceritinib (nivel de evidencia: II; grado de recomendación: B), destacando la ausencia de estudios comparativos de este último frente a quimioterapia. Por último, se hace referencia a la existencia de otros inhibidores de ALK en fase de desarrollo (en el momento de publicación de la guía), como alectinib, brigatinib y lorlatinib no recogen ni la indicación más reciente de alectinib en primera línea ni la previa en población previamente tratada.

4.6.2. Categorización

El tratamiento con alectinib deberá dirigirse a pacientes con CPNM ALK positivo, en primera línea. El estudio ALEX, comparando alectinib vs crizotinib, es un estudio claramente positivo en su objetivo primario, la categoría para la recomendación de este tratamiento sería I.

El tratamiento con alectinib deberá dirigirse a pacientes con CPNM ALK-positivo, que han sido tratados previamente con crizotinib.

4.6.3. Innovación

Alectinib es un inhibidor potente de ALK de segunda generación, con una actividad inhibitoria altamente selectiva. Análisis cristalográficos han mostrado que esta interacción competitiva se produce mediante un puente de hidrógeno único con el radical NH de la met1199 del ALK, lo que proporciona a alectinib una potencia de inhibición 5 veces superior a la observada con crizotinib, y la capacidad para inhibir

la mayoría de las mutaciones conocidas de ALK que producen resistencia adquirida a crizotinib³⁵.

Asimismo, alectinib induce la regresión tumoral en modelos murinos, con actividad antitumoral en el cerebro, prolongando la supervivencia en modelos animales de tumores intracraneales. Alectinib muestra también actividad en metástasis cerebrales, ya que es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica (BHE). Según los datos preclínicos, alectinib no es un sustrato de la glicoproteína-P ni del transportador BCRP (Breast Cancer Resistant Protein), que se consideran transportadores de membrana en la BHE y, por tanto, se puede distribuir y retener dentro del sistema nervioso central (SNC)³⁶.

4.6.4. Presencia o no de biomarcador asociado

Sólo pacientes con CNMP avanzado con positividad para ALK confirmada por metodología reconocida pueden ser tratados con alectinib en cualquiera de sus indicaciones, primera línea o pacientes previamente tratados con crizotinib. Sin duda, la posibilidad de selección terapéutica basada en biomarcador permite un uso racional de tratamientos con impacto presupuestario relevante, un aumento de la eficacia y minimización de toxicidad. La determinación del status de ALK es hoy un biomarcador de uso obligado y reconocido por la principales guías nacionales e internacionales de diagnóstico en CP^{37,38}.

4.6.5. Impacto desde el punto de vista médico. Estimación de nº de pacientes candidatos a tratamiento

En España, se estima que en el año 2017 se diagnosticaron aproximadamente 27.985 nuevos casos de cáncer de pulmón, siendo el CNMP el grupo mayoritario (85%) Aproximadamente el 70% de los casos son diagnosticados en estadios avanzados, la histología adenocarcinoma constituye el 60% del global de pacientes con CPNM, y la incidencia de traslocación de ALK, estaría en torno al 3-5%, lo que supondría en torno a 500 pacientes portadores de la traslocación susceptibles de recibir alectinib en primera línea.

4.7. Evaluación de la seguridad y tolerancia

4.7.1. Descripción de los efectos adversos más significativos por su frecuencia o gravedad (tabla 10)¹³

Los datos de seguridad en los pacientes que recibieron Alectinib tanto en el estudio fase III ALEX (BO28984)¹⁶ y en los dos estudios fase II en población previamente tratada con crizotinib (NP28761, NP 28673)^{17,18} aparecen reflejados en la tabla. Estos 405 pacientes fueron tratados con la dosis recomendada de 600mg dos veces al día. En los estudios fase II, incluyendo 253 pacientes, el tiempo de exposición medio a alectinib fue de 11 meses, mientras que los 152 pacientes del estudio ALEX, el tiempo de exposición fue de 17.9 meses para alectinib comparado con 10.7 meses para crizotinib.

Los efectos adversos (EA) más comunes, (>20%), fueron el estreñimiento (35%), edema (30%), incluyendo edema periférico, periorbitario, edema generalizado, edema facial, y mialgias (28%), incluyendo mialgias y dolor músculo esquelético

TABLA 10: EA con Alectinib en los ensayos clínicos NP28761, NP28673, BO28984 y durante la post-comercialización¹¹

System organ class ADRs (MedDRA)	Alecensa N=405		
	All grades (%)	Frequency category (all grades)	Grades 3-4 (%)
Blood and lymphatic system disorders			
Anaemia ¹⁾	17	Very common	3.0
Nervous system disorders			
Dysgeusia ²⁾	5.2	Common	0.2
Eye disorders			
Vision disorders ³⁾	8.6	Common	0
Cardiac disorders			
Bradycardia ⁴⁾	8.9	Common	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders			
Interstitial lung disease / pneumonitis	0.7	Uncommon	0.2
Gastrointestinal disorders			
Constipation	35	Very common	0
Nausea	19	Very common	0.5
Diarrhoea	16	Very common	0.7
Vomiting	11	Very common	0.2
Stomatitis ⁵⁾	3.0	Common	0
Hepatobiliary disorders			
Increased bilirubin ⁶⁾	18	Very common	3.2
Increased AST	15	Very common	3.7
Increased ALT	14	Very common	3.7
Increased alkaline phosphatase**	6.2	Common	0.2
Drug-induced liver injury ⁷⁾	0.7	Uncommon	0.7
Skin and subcutaneous tissue disorders			
Rash ⁸⁾	18	Very common	0.5
Photosensitivity	9.1	Common	0.2
Musculoskeletal and connective tissues disorders			
Myalgia ⁹⁾	28	Very common	0.7
Increased blood creatine phosphokinase	10	Very common	3.2
Renal and urinary disorders			
Blood creatinine increased	7.2	Common	0.7*
Acute kidney injury	1.0	Common	1.0*
General disorders and administration site conditions			
Oedema ¹⁰⁾	30	Very common	0.7

4.7.2. Seguridad. Ensayos clínicos comparativos

El análisis comparativo de seguridad en el estudio ALEX (figura 10)¹⁶, mostró diferencias en cuanto al perfil de efectos adversos de ambos fármacos, siendo este favorable a alectinib, con tasas menores de reducciones de dosis e interrupciones de tratamiento debidas a efectos adversos (EA gr 3.5 en el 41% de los pacientes tratados con alectinib vs 50% de los que recibieron crizotinib). Con

respecto a alectinib en relación a crizotinib, se objetivaron mayor incidencia de anemia (20% vs 5%), mialgias (16% vs 2%), aumento de bilirrubina (15% vs 1%), aumento de peso (10% vs 0%), dolor músculo esquelético (7% vs 0%) y reacciones de fotosensibilidad (5% vs 0%). En comparación, los pacientes que recibieron crizotinib en comparación con los que recibieron alectinib, experimentaron mayor incidencia de náuseas (14% vs 14% con alectinib), diarrea (48 vs 14% con alectinib), y vómitos (38% vs 7%). De especial relevancia fue la incidencia más baja de elevaciones de enzimas hepáticas con alectinib respecto a crizotinib.

Figura 10: EA alectinib vs crizotinib en estudio ALEX¹⁶

Event	Crizotinib (N=151)		Alectinib (N=152)	
	Any Grade	Grade 3–5 <i>number of patients (percent)</i>	Any Grade	Grade 3–5
Adverse event	146 (97)	76 (50)	147 (97)	63 (41)
Serious adverse event	—	44 (29)	—	43 (28)
Fatal adverse event†	—	7 (5)	—	5 (3)
Adverse event leading to treatment discontinuation	19 (13)	—	17 (11)	—
Adverse event leading to dose reduction	31 (21)	—	24 (16)	—
Adverse event leading to dose interruption	38 (25)	—	29 (19)	—
Adverse events that differed by ≥5 percentage points in frequency between groups				
Nausea	72 (48)	5 (3)	21 (14)	1 (1)
Diarrhea	68 (45)	3 (2)	18 (12)	0
Vomiting	58 (38)	5 (3)	11 (7)	0
ALT increased	45 (30)	22 (15)	23 (15)	7 (5)
AST increased	37 (25)	16 (11)	21 (14)	8 (5)
Blood bilirubin increased	2 (1)	0	23 (15)	3 (2)
Weight increased	0	0	15 (10)	1 (1)
γ-Glutamyltransferase increased	10 (7)	2 (1)	1 (1)	1 (1)
Peripheral edema	42 (28)	1 (1)	26 (17)	0
Dizziness	21 (14)	0	12 (8)	0
Dysgeusia	29 (19)	0	4 (3)	0
Visual impairment	18 (12)	0	2 (1)	0
Vision blurred	11 (7)	0	3 (2)	0
Photopsia	9 (6)	0	0	0
Myalgia	3 (2)	0	24 (16)	0
Musculoskeletal pain	3 (2)	0	11 (7)	0
Anemia	7 (5)	1 (1)	30 (20)	7 (5)
Alopecia	11 (7)	0	1 (1)	0
Photosensitivity reaction	0	0	8 (5)	1 (1)

TABLA 11: EA estudio ALUR alectinib vs quimioterapia²⁸

n, (%)	Alectinib (n=70)	Quimioterapia (n=34)
Todos los grados	54 (77.1)	29 (85.3)
EA graves	13 (18.6)	5 (14.7)
EA gr 3-5	19 (27.1)	14 (41.2)
EA fatales	0 (0)	1 (2.9)
EA que provocan discontinuación	4 (5.7)	3 (8.8)
EA que provocan reducción de dosis	3 (4.3)	4 (11.8)
EA que provocan interrupción de dosis	13 (18.6)	3 (8.8)

Dada la carencia de estudios comparativos directos entre distintos inhibidores de segunda y tercera generación, el perfil de toxicidad de cada uno de los fármacos puede llegar a constituir un factor más en la toma de decisiones terapéuticas. En un análisis conjunto recientemente publicado, centrado en el análisis diferencial de perfil de toxicidad entre distintos inhibidores, 17 ensayos clínicos publicados entre 2011 y 2016, incluyendo 1826 pacientes con 1000 pacientes válidos para análisis, fueron incluidos (figura 11). 1000 pacientes en 10 ensayos recibieron crizotinib, 601 en 5 ensayos recibieron ceritinib, y 225 pacientes en 2 ensayos recibieron alectinib. La frecuencia de EA severos fue mayor en los pacientes que recibieron ceritinib comparado con crizotinib o alectinib, especialmente toxicidad hepática, fatiga y síntomas gastrointestinales³⁹.

FIGURA 11: EA crizotinib/certinib/alectinib³⁷

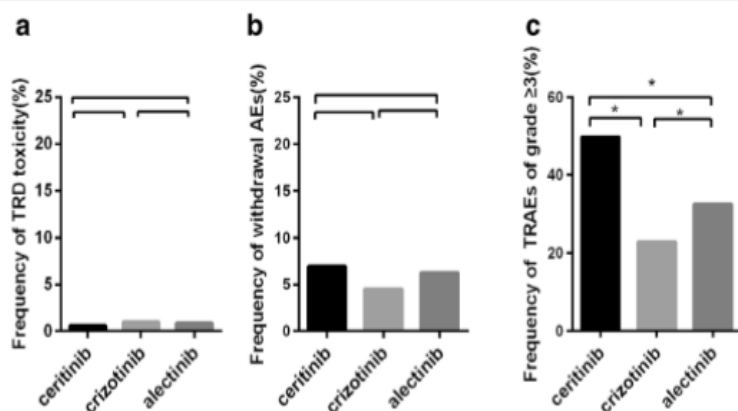


Fig. 2 Frequency of grade ≥ 3 AEs, including TRD (a), withdrawal toxicities (b) and overall frequency (c), according to ALK-TKIs type. TRD, treatment-related death and AEs, adverse events. Asterisks indicate statistically significant differences

4.7.3. Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática: como la eliminación de alectinib es mayoritariamente a través del metabolismo hepático, la insuficiencia hepática puede aumentar la concentración plasmática de alectinib y/o su principal metabolito M4. Según los análisis realizados, las exposiciones a alectinib y M4 fueron similares en pacientes con insuficiencia hepática leve y en pacientes con función hepática normal, por lo que no se requiere modificación de dosis en pacientes con disfunción hepática leve. Alectinib no ha sido evaluado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa, por lo que no se recomienda su uso.

Insuficiencia renal: dada la baja eliminación de alectinib y del metabolito M4 urinaria (<0.2% de la dosis) y según el análisis farmacocinético de la población, las exposiciones a alectinib y M4 fueron similares en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. El perfil farmacocinético de alectinib no ha sido evaluado en pacientes con insuficiencia renal severa.

Edad, peso, raza y sexo: Tanto la edad, como el peso, la raza y el sexo no tuvieron un efecto significativo en la exposición sistémica a alectinib y M4. El rango de pesos El rango de pesos corporales para pacientes reclutados en los estudios clínicos es de 36,9-123 kg. No se dispone de datos en pacientes con peso corporal extremo (>130 kg). Los datos limitados de seguridad y eficacia en pacientes mayores de 65 años, no sugieren que se requieran ajustes de dosis en población

anciana. No hay datos disponibles en pacientes mayores de 80 años

5. CONCLUSIONES

El desarrollo y aprobación de nuevos inhibidores de ALK ha contribuido a mejorar las opciones terapéuticas de los pacientes con CNMP avanzado ALK positivo. Crizotinib fue el primer agente aprobado para el tratamiento de primera línea, pero sin duda, los resultados del estudio ALEX y J-ALEX comparando alectinib vs crizotinib, en primera línea de tratamiento, con marcada y consistente magnitud de beneficio en términos de SLP (reduce en más de la mitad (HR: 0,47) el riesgo de progresión de la enfermedad respecto a Crizotinib), alta actividad a nivel cerebral, potencial efecto protector de desarrollo de metástasis cerebrales de alectinib y perfil de toxicidad favorable en comparación con crizotinib, convierten la indicación de alectinib en primera línea en una nueva alternativa de tratamiento en población no previamente tratada.

En cuanto a la indicación previa de alectinib en pacientes con CPNM avanzado o metastásico ALK positivo, que han progresado tras tratamiento con crizotinib los resultados de los dos ensayos clínicos sin grupo control, mostrando una eficacia en términos de TRO en torno al 52%, una SLP de aproximadamente 15 meses y una SG superior a 20 meses, sin duda resultan altamente significativos en la práctica clínica. Los datos comparativos de alectinib vs quimioterapia (docetaxel o pemetrexed) en población previamente tratada, confirman y refrendan la superioridad de alectinib con claros beneficios en términos de TRO y SLP. Especialmente relevante resulta la actividad de alectinib en SNC demostrada tanto en los dos estudios fase II, como en el estudio ALUR. No se dispone de estudios comparativos de alectinib con respecto a otros inhibidores de segunda generación como ceritinib o brigatinib, por lo que en el momento actual, la mejor secuencia terapéutica permanece sin definir. Es probable que los distintos perfiles de mutaciones adquiridas, así como el perfil de toxicidad, sean elementos clave para definir la estrategia terapéutica. Es por ello que resulta y será fundamental potenciar la investigación y conocer en profundidad la presencia y potencial valor predictivo de beneficio con los distintos inhibidores de ALK ante los distintos mecanismos de resistencia.

6. RECOMENDACIONES FINALES

Alectinib es un inhibidor potente y selectivo perteneciente a la segunda generación de inhibidores de ALK, con un manejable perfil de toxicidad. En febrero de 2017 fue

autorizado por la EMA para el tratamiento de pacientes adultos con CNMP ALK positivo, que han sido tratados previamente con crizotinib, y más recientemente, en octubre 2017, la indicación ha sido ampliada a 1ª línea de tratamiento en pacientes con CNMP avanzado ALK positivo.

SEOM recomienda el tratamiento con Alectinib a dosis de 600mg dos veces al día hasta progresión o toxicidad inaceptable en pacientes con CNMP avanzado ALK positivo en población no previamente tratada y en población que ha recibido previamente crizotinib.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Las cifras del Cáncer en España. Informe SEOM 2018. Disponible en <https://congresoseom.org/dmccancer/las-cifras-del-cancer-en-espana-2018/> [acceso 29 enero 2018]
2. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. J Thorac Oncol 2016;11(1):39-51.
3. Pao W, Girard N. New driver mutations in non-small-cell lung cancer. Lancet Oncol 2011; 12, 175–180.
4. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. N Engl J Med. 2004;350: 2129–2139
5. Soda M, Choi YL, Enomoto M et al. Identification of the transforming EML4– ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. Nature 2007; 448: 561–566.
6. Kang, H.J., et al., Comparison of clinical characteristics between patients with ALK-positive and EGFR-positive lung adenocarcinoma. Respir Med 2014;108(2): p. 388-94
7. Kris MG, Johnson BE, Berry LD et al. Using multiplexed assays of oncogenic drivers in lung cancers to select targeted drugs. JAMA 2014; 311:1998–2006
8. Mino-Kenudson M, Chirieac LR, Law K et al. A novel, highly sensitive antibody allows for the routine detection of ALK-rearranged lung adenocarcinomas by standard immunohistochemistry. Clin Cancer Res 2010;16:1561–1571
9. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced

- ALK-positive lung cancer. N Engl J Med 2013;368:2385–2394.
10. Solomon BJ, Kim DW, Nakagawa K et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. N. Engl. J. Med. 2014; 371: 2167–2177
 11. Doebele RC, Pilling AB, Aisner DL et al. Mechanisms of resistance to crizotinib in patients with ALK gene rearranged non-small cell lung cancer. Clin Cancer Res 2012; 18:1472–1482
 12. Costa DB, Kobayashi S, Pandya SS et al. CSF concentration of the anaplastic lymphoma kinase inhibitor crizotinib. J. Clin. Oncol. 2011;29, e443–e445.
 13. European Medicines Agency (EMA). Assessment Report. Alecensa[®] [Internet] [consultado 25 enero 2018] URL: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/004164/WC500225707.pdf.
 14. European Medicine Agency (EMA). Alecensa[®]. Anexo 1. Ficha técnica o resumen de las características del producto. [Internet]. Londres: EMA; mar 2015 [consultado 10.01.2018] URL: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/004164/WC500225707.pdf
 15. Virginie Avrillon & Maurice Perol. Alectinib for treatment of ALK-positive non-small-cell lung cancer. Future Oncol 2016
 16. Peters S, Camidge R, Shaw A, et al. Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive Non-Small-Cell Lung Cancer. N Eng J Med 2017; 377:829-38.
 17. Shaw AT, Gandhi L, Gadgeel S et al. Alectinib in ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: a single-group, multicentre, Phase 2 trial. Lancet Oncol. 17, 234–242 (2016).
 18. Ou SH, Ahn JS, De Petris L et al. Alectinib in crizotinib-refractory alk-rearranged non-small-cell lung cancer: a Phase II global study. J. Clin. Oncol. 34, 661–668 (2016).
 19. Hida T, Nokihara H, Kondo M, 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; 1;390(10089):29-39
 20. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Practice Guidelines in Oncology. Non-small cell lung cancer Version 2.2018. Disponible:https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf
 21. Mok T, Kim DW, Nakagawa K, et al. Overall survival (OS) for first-line crizotinib versus chemotherapy in ALK+ lung cancer: Updated results from PROFILE 1014. Ann Oncol

2017; 28 suppl 5 LBA50

22. Soria JC, Tan DS, Chiari R, et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2017; 389:917 – 929
23. Yang J, Ou I, De Petris L, et al. Pooled Systemic Efficacy and Safety Data from the Pivotal Phase II Studies (NP28673 and NP28761) of Alectinib in ALK-positive Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2017; 10: 1552-1560
24. Novello S, Mazieres J, Oh IJ, de Castro J, et al. Primary results from the phase III ALUR study of alectinib versus chemotherapy in previously treated ALK+ non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Ann Oncol* 2017; suppl 5, Abstr 12990PR
25. Kim DW, Mehra R, Tan DS et al. Activity and safety of ceritinib in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-1): updated results from the multicentre, open-label, Phase 1 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17:452–463 (2016).
26. Crinò L, Ahn MJ, De Marinis F et al. ASCEND-2: 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(24):2866-73
27. Shaw AT, Kim TM, Crino L, 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; 18:874–886.
28. Novello S, Barlesi F, Califano R, et al. Metastatic non-small- cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow- up. *Ann Oncol.* 2016; 27:1-27.
29. Gettinger SN, Azhenova LA, Langer CK. Et al. Activity and safety of brigatinib in ALK-rearranged non-small cell lung cancer and other malignancies: a single-arm, open label, phase I/II. *Lancet* 2016; 17:1683-96
30. Kim DW, Tiseo M, Ahn MJ, 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.
31. Ahn M, Camidge Dr, Tiseo M, et al. Brigatinib in crizotinib-refractory ALK+ NSCLC: updated efficacy and safety results from ALTA, a randomized phase II trial. *Proceeding of the IASLC 18th World Conference on Lung Cancer* 2017; October 15-18; Yokohama, Japan. Abstr 05.05

32. Solomon BJ, Bauer TM, Felip E, et al. Safety and efficacy of lorlatinib (PF- & 06463922) from the dose-escalation component of a study in patients with advanced ALK+ or ROS1+ non small cell lung cancer (NSCLC). J Clin Oncol 2016; 34(15 Suppl): Abst 9099
33. Solomon BJ, Shan A, Ignatius Ou S-H, et al. Phase 2 study of lorlatinib in patients with advanced ALK+/ROS+ non-small-cell lung cancer. Proceeding of the IASLC 18th World Conference on Lung Cancer 2017; October 15-18; Yokohama, Japan. Abstract 8573
34. García-Campelo R, Bernabé R, Cobo M, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC) 2015. Clin Transl Oncol. 2015; 17:1020–9
35. Sakamoto H, Tsukaguchi T, Hiroshima S, et al. CH5424802, a selective ALK inhibitor capable of blocking the resistant gatekeeper mutant. Cancer Cell 2011;19(5):679-90
36. 21. Kodama T, Tsukaguchi T, Yoshida M, et al. Selective ALK inhibitor alectinib with potent antitumor activity in models of crizotinib resistance. Cancer Lett. 2014; 351:215–221.
37. Felip, E, Concha A, de Castro J, et al. Biomarker testing in advanced non-small-cell lung cancer: A National Consensus of the Spanish Society of Pathology and the Spanish Society of Medical Oncology. Clin Transl Oncol, 2015; 17(2):103-12.
38. Lindeman NI, Cagle PT, Aisner DL. Updated Molecular Testing Guideline for the Selection of Lung Cancer Patients for Treatment with Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors: Guideline From the College of American Pathologists, the International Associations for the Study of Lung Cancer, and the Association for Molecular Pathology. Arch Pathol Lab Med 2018; Jan 22 [Epub ahead of print].
39. Zhu Q, Hu H, Weng D-S, et al. Pooled safety analyses of ALK-TKI inhibitor in ALK-positive NSCLC. BMC Cancer 2017; 17:412

8. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

Asesor científico, participación en ensayos clínicos como investigador principal y/o financiación de cursos y congresos con las siguientes empresas: ROCHE, NOVARTIS, PFIZER, TAKEDA

9. ALEGACIONES

10. ANEXOS