

Alectinib en el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico.

Eficacia y seguridad.

Alfaro Lara, Eva Rocío

Alectinib en el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico. Eficacia y seguridad. Eva Rocío Alfaro Lara, Ruth Ubago Pérez. – Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, 2017.

34 p; 24 cm. (Serie: Síntesis de evidencia: medicamentos)

ISBN: 978-84-946228-6-1

1. Neoplasias pulmonares / Farmacoterapia. 2. Inhibidores de Proteínas Quinasas 3. Síntesis de la evidencia I. Ubago Pérez, Ruth II. Andalucía. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía

www.aetsa.org

Avda. de la Innovación, s/n. Edificio Arena 1. Planta baja.

41020, Sevilla

España – Spain

ISBN: 978-84-946228-6-1

Cita sugerida: Alfaro Lara ER, Ubago Pérez R. Alectinib en el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico. Eficacia y seguridad. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA); 2017.

Autoría

Eva Rocío Alfaro Lara. *Doctora en Farmacia. Especialista en Farmacia Hospitalaria. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía.*

Ruth Ubago Pérez. *Doctora en Farmacia. Especialista en Farmacia Hospitalaria. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía.*

Contribución de los autores:

ERAL ha llevado a cabo el planteamiento de la pregunta de investigación y la búsqueda bibliográfica.

ERAL y RUP han realizado la selección de estudios, la valoración de la calidad metodológica de los estudios incluidos, la extracción de datos y la síntesis e interpretación de los resultados.

Finalmente ERAL ha establecido los puntos claves del informe.

Los autores han revisado y aprobado el informe final.

Conflicto de interés:

Los autores declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

Índice

1. Medicamento/Descripción/ Indicación autorizada	5
2. Descripción de la enfermedad	6
3. Tratamiento de referencia de la patología	7
4. Evaluación de la eficacia y seguridad.....	9
4.1. Metodología.....	9
4.2. Resultados de eficacia y seguridad.....	10
5. Puntos clave.....	31
6. Referencias	32
7. Anexos	34

Los informes “síntesis de evidencia: medicamentos” proporcionan una revisión rápida de la evidencia sobre determinados fármacos que han recibido recientemente la autorización de comercialización en nuestro país. También, sobre fármacos comercializados con anterioridad para los que se aprueban nuevas indicaciones de uso. Se enfocan principalmente a medicamentos de ámbito hospitalario y tienen como objetivo servir como herramienta de ayuda a profesionales y grupos implicados en la evaluación y posicionamiento terapéuticos de estos fármacos.

1. Medicamento/Descripción/ Indicación autorizada

En abril de 2017, alectinib (Alecensa[®]) ha sido autorizado por la *European Medicines Agency (EMA)*¹ para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado, positivo para la quinasa del linfoma anaplásico (ALK), que han sido tratados previamente con crizotinib.

Tabla 1. Características del medicamento evaluado².

Nombre genérico (nombre comercial). Código ATC.	Alectinib (Alecensa [®]). L01XE36.
Mecanismo de acción	Alectinib es un inhibidor muy selectivo y potente de la 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 (apoptosis). Alectinib demostró <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> actividad contra las formas mutadas de la enzima ALK, incluidas las mutaciones responsables de resistencia a crizotinib. El principal metabolito de alectinib (M4) ha demostrado una potencia y actividad <i>in vitro</i> similar. Según los datos preclínicos, alectinib no es un sustrato de la glicoproteína-P ni de la BCRP, que se consideran transportadores de membrana en la barrera hematoencefálica y, por tanto, se puede distribuir y retener dentro del sistema nervioso central.
Indicaciones aprobadas (Nombre de la agencia reguladora, fecha autorización)	Tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico avanzado, positivo para la quinasa del linfoma anaplásico, que han sido tratados previamente con crizotinib. (<i>European Medicines Agency</i> , 16/2/2017) ¹
Posología recomendada	600 mg (cuatro cápsulas de 150 mg) dos veces al día administrada con las comidas (dosis diaria total de 1 200 mg).
Vía de administración	Vía oral.
Presentación	Cápsulas duras de 150 mg.
Titular de la autorización de comercialización	Roche Registration Limited.

2. Descripción de la enfermedad

El cáncer de pulmón es una enfermedad de elevada morbimortalidad, siendo el cuarto tumor más frecuente en Europa (11,9 %) en 2012. En hombres es el más frecuente y en mujeres es el tercero más frecuente. Con una incidencia estimada de 353 000 muertes (un quinto del total) fue la principal causa de muerte por cáncer en Europa en 2012³. El cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) representa el 85 - 90 % de los cánceres de pulmón, mientras que el cáncer de pulmón de células pequeñas 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 aumentando⁴.

Algunos CPNM se asocian con alteraciones cromosómicas, como la del gen de fusión de linfoma quinasa anaplásica (ALK). Una translocación en el gen de ALK puede ocurrir en cualquier histología del CPNM, aunque se cree que es más común en los tumores con histología de adenocarcinoma y es poco común en el carcinoma de células escamosas. Afecta al 4 % de los CPNM⁵. Es poco probable que las personas con CPNM que tengan una mutación del gen de fusión de ALK tengan mutaciones del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR)⁶.

El tabaquismo sigue siendo la principal causa de cáncer de pulmón en la mayoría de los pacientes, y los patrones geográficos y temporales de la enfermedad reflejan en gran medida el consumo de tabaco de décadas anteriores. Tanto la prevención del tabaquismo como el abandono del hábito de fumar pueden conllevar a una disminución considerable del cáncer. Se han descrito algunos otros factores como la exposición al amianto, arsénico, radón e hidrocarburos aromáticos no policíclicos no relacionados con el tabaco. La evidencia de una predisposición genética al cáncer de pulmón es difícil de establecer, por confusión con las exposiciones ambientales, pero hay datos emergentes que sugieren que polimorfismos en los genes de ciertos loci [15q24-25 (CHRNA3, CHRNA5, CHRNAB4), 6p21,33, 5p15,23] tienen alguna asociación con el riesgo de cáncer de pulmón⁴.

3. Tratamiento de referencia de la patología

Se realizó una búsqueda (20 de marzo de 2017) de guías de práctica clínica publicadas en los últimos tres años en las siguientes bases de datos: *National Guideline Clearinghouse*, *Guidelines International Network (GIN)*, así como en las siguientes sociedades científicas de ámbito nacional e internacional. Se utilizaron términos libres:

- Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM): (<http://www.seom.org/>).
- *European Society for Medical Oncology (ESMO)*: (<http://www.esmo.org/>).
- *American Society of Clinical Oncology (ASCO)*: (<http://www.asco.org/>).
- *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*: (<https://www.nccn.org/>).

Para los pacientes con CPNM, el manejo inicial está determinado por diferentes factores como edad, histología, estado funcional... y en gran medida, por el estadio de la enfermedad. Para los pacientes con enfermedad en estadios iniciales, la resección quirúrgica ofrece posibilidades para la curación, mientras que la quimiorradioterapia concurrente es la opción preferida para aquellos con enfermedad intratorácica más extensa. A diferencia de esto, en los pacientes con enfermedad avanzada se administra terapia sistémica y/o modalidades locales con fines paliativos. En pacientes con estadio III, el papel de la cirugía después de la quimiorradioterapia está actualmente en investigación. En los de estadio IV, una selección adecuada de quimioterapia, terapia molecular dirigida y / o inmunoterapia, pueden prolongar la supervivencia del paciente sin comprometer la calidad de vida. El tratamiento en este caso debe seleccionarse según la presencia de mutación en el tumor, siempre que sea posible. La radioterapia y la cirugía también pueden ser útiles para la paliación de los síntomas en algunos pacientes. Pacientes con presencia de metástasis aislada (cerebro, suprarrenal) pueden beneficiarse de la resección de la metástasis, así como de un tratamiento agresivo del tumor primario⁷.

Más de dos tercios de los pacientes son diagnosticados en un estadio avanzado o metastásico de la enfermedad (estadio IIIB y estadio IV), sin opciones de tratamiento potencialmente curativo, por lo que su pronóstico es muy desfavorable, con medianas de supervivencia de 9 - 10 meses y tasa de supervivencia a 5 años del 9 - 13 %⁸.

En pacientes sin mutaciones en EGFR, el tratamiento estándar en primera línea en pacientes con CPNM avanzado o metastásico es un doblete de platino (cisplatino o carboplatino con uno de los siguientes agentes: paclitaxel, docetaxel, gemcitabina, etopósido, vinblastina, vinorelbina o pemetrexed) asociado o no a anticuerpos monoclonales. Debido a la toxicidad de los esquemas que contienen platino, también se utilizan en esta población otros esquemas de quimioterapia como gemcitabina asociada a docetaxel, paclitaxel, vinorelbina o pemetrexed o esquemas con paclitaxel y vinorelbina⁹. Las alternativas tras progresión a una primera línea de tratamiento incluyen agentes en monoterapia como docetaxel como terapia estándar, junto con pemetrexed, erlotinib y afatinib como otras alternativas disponibles, y también asociaciones como docetaxel asociado a nintedanib o ramucirumab. Los fármacos antiPD-L1 también pueden ser una opción en segunda línea. En pacientes con mutaciones en EGFR, los inhibidores de la tirosin quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico (gefitinib, erlotinib, afatinib) suelen ser la primera línea de tratamiento.

A continuación se especifica el tratamiento propuesto para CPNM avanzado o metastásico en pacientes con ALK positivo según cada una de las guías localizadas:

- ***National Comprehensive Cancer Network (NCCN): Guideline Non-small cell lung***

cancer, versión 5 (2017)¹⁰: si el estado de ALK positivo es conocido previamente, se recomienda crizotinib o ceritinib para *performance status* 0-4 (categoría 1)*. Mientras que si se conoce durante la primera línea de quimioterapia, se recomienda finalizar el tratamiento, incluyendo el mantenimiento, o bien interrumpirlo para administrar crizotinib o ceritinib. En segunda línea tras progresión: si es asintomático, recomienda, valorar terapia local y continuar con crizotinib o ceritinib (salvo progresión rápida o posibilidad de daño de órgano) o iniciar ceritinib (si no se ha dado previamente) o alectinib (categoría 2A)*. En pacientes sintomáticos, si la progresión es a nivel cerebral, seguir las recomendaciones anteriores; si la progresión es sistémica, para lesiones aisladas: considerar tratamiento local y seguir con crizotinib o ceritinib; para múltiples lesiones: ceritinib (si no se ha dado previamente) o alectinib (categoría 2A)*. En caso de progresión a estas opciones, recomienda la quimioterapia de primera línea recomendada para adenocarcinoma o carcinoma de células escamosas, o en caso de expresión de PD-L1 ≥ 50 %, pembrolizumab (categoría 2A)*.

**Categoría 1: consenso general de que la intervención debe ser aplicada basado en evidencia de calidad alta. *Categoría 2A: consenso general de que la intervención debe ser aplicada basado en evidencia de calidad baja.*

- **European Society for Medical Oncology (ESMO): Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (2016)⁴**: en pacientes con CPNM, estadio IIIB-IV y ALK positivo, en primera línea, recomienda crizotinib (categoría IA)*. Y en caso de progresión, valorar tratamiento local (radioterapia o cirugía) previo a tratamiento sistémico. Como tratamiento sistémico, recomienda ceritinib (categoría IIIA)* o alectinib (categoría IIIA)*.

**Categoría IA: nivel de evidencia: al menos un ECA bien diseñado, con bajo riesgo de sesgo o metanálisis bien diseñados sin heterogeneidad. Grado de recomendación: fuerte. *Categoría IIIA: nivel de evidencia: estudios de cohortes prospectivos. Grado de recomendación: fuerte.*

- **American Society of Clinical Oncology (ASCO), 2015¹¹**: en pacientes con CPNM, estadio IV y ALK positivo, en primera línea, recomienda crizotinib (evidencia de alta calidad, grado de recomendación fuerte). En segunda línea, tras progresión a crizotinib, recomienda quimioterapia (evidencia de alta calidad, grado de recomendación fuerte) o ceritinib (evidencia de calidad intermedia, grado de recomendación moderada).
- **Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), 2015⁵**: en pacientes con CPNM, estadio IV y ALK positivo, en primera línea, recomienda crizotinib (categoría IA)*, pudiendo darse de segunda línea si no se administró de primera. En caso de progresión a crizotinib, ceritinib (categoría IIB)* o quimioterapia basada en platino (categoría IA)*. Alectinib se contempla como fármaco prometedor en estado de investigación.

**Categoría IA: nivel de evidencia: al menos un ECA bien diseñado. Buena evidencia apoya la recomendación. *Categoría IIB: nivel de evidencia: al menos un EC bien diseñado, no aleatorizado; estudios de cohortes o caso-control; series de casos; o estudios no experimentales. Evidencia moderada apoya la recomendación.*

4. Evaluación de la eficacia y seguridad

4.1. Metodología

Para identificar la evidencia disponible sobre eficacia y seguridad de alectinib, se realizó una búsqueda manual en agencias reguladoras como la EMA, para localización del *European Public Assessment Report* (EPAR) o la *Food and Drug Administration* (FDA), en su defecto; y en agencias de evaluación de tecnologías sanitarias como el *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) y la *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), Agencia Catalana de Calidad y Evaluación Sanitarias de Cataluña (AQuAS), *French National Authority for Health* (HAS), *Ludwig Boltzmann Institut* (LBI), *Institute for Quality and Efficiency in Health Care* (IQWiG), *National Health Care Institute* (ZIN), *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care* (SBU), *Norwegian Knowledge Center for the Health Services* (NIPHNO), *European Network for Health Technology Assessment* (EUnetHTA) y *Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ). También se explotaron los buscadores de la Red Internacional de Agencias de ETS (*International Network of Agencies for HTA*, INAHTA). Se revisaron los documentos publicados en el último año.

Posteriormente se realizó una búsqueda bibliográfica en las siguientes bases de datos: *The Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) *HTA Database*, *International Information Network on New and Emerging Health Technologies* (*EuroScan International Network*) y MEDLINE (a través de Pubmed), limitando a ensayos clínicos. Se revisaron los documentos publicados en los últimos dos años. Se utilizaron términos libres: *alectinib AND non-small cell lung cancer*.

Igualmente, se buscó en los registros de estudios en desarrollo en las bases de datos de EudraCT, *EU Clinical Trials Register* (disponible en: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/>) y del *U.S. National Institutes of Health* (disponible en: <http://clinicaltrial.gov/>).

Dos evaluadores realizaron la selección de los artículos, y llevaron a cabo la lectura crítica, extracción y análisis de los resultados.

Para evaluar la calidad metodológica del informe adaptado, se valoró la revisión sistemática realizada en el mismo con la herramienta AMSTAR¹².

En la siguiente tabla se especifican la población, el medicamento a evaluar, los comparadores óptimos, las variables de resultados y los diseños a considerar.

Tabla 2. Pregunta de investigación mediante la utilización del modelo PICO (D) (*Population, Intervention, Comparator, Outcomes, Study Design*).

Población	Pacientes adultos con CPNM ALK+ previamente tratados con crizotinib.
Intervención	Alectinib
Comparadores más apropiados	<ul style="list-style-type: none"> • Quimioterapia basada en platino (si se ha usado crizotinib en primera línea). • Docetaxel, pemetrexed (si se ha usado crizotinib en segunda línea). • Ceritinib.
Resultados de eficacia y seguridad	<u>Eficacia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia global (SG).

	<ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia libre de progresión (SLP). • Calidad de vida. • Tasa de respuesta. <p><u>Seguridad:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Eventos adversos (EA) asociados al tratamiento. • Interrupción del tratamiento debido al tratamiento.
Diseño	Informes de evaluación de tecnologías sanitarias, metanálisis en red, metanálisis tradicionales, revisiones sistemáticas y ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA) o ensayos de intervención no aleatorizados (EINA), en su defecto.

Comentarios sobre el comparador:

Crizotinib está autorizado en CPNM ALK+ tanto en primera línea como en pacientes que ya han sido tratados con una quimioterapia previa. Puesto que la indicación autorizada de alectinib es tras tratamiento con crizotinib, este podrá usarse de segunda o de tercera línea. De aquí que como comparadores puedan contemplarse tanto la quimioterapia basada en platino (al emplearse de segunda línea en CPNM ALK+ tras crizotinib), como la quimioterapia estándar de segunda línea en CPNM, docetaxel (al emplearse de tercera línea en CPNM ALK+ tras quimioterapia basada en platino y crizotinib) o pemetrexed, usado en segunda línea en cáncer no escamoso. Ceritinib, autorizado por la EMA con la misma indicación que alectinib, aún no está comercializado en España, pero dado que su indicación es exactamente la misma que la de alectinib, sería deseable disponer de datos de eficacia y seguridad comparada entre ambos.

4.2. Resultados de eficacia y seguridad

Se han localizado diferentes informes de evaluación de tecnologías sanitarias (fecha de búsqueda: 20 de marzo de 2017) que plantean la pregunta de investigación para la evaluación de eficacia y seguridad de alectinib en CPNM ALK positivo y/o identifican los ensayos en marcha que lo evalúan, procedentes de distintas organizaciones (*National Institute for Health Research*, NICE y *EuroScan International Network*). Sin embargo, ninguno de ellos presentaba aún resultados de dicha evaluación, por lo que no se han incluido en este informe. Por otra parte se ha localizado un informe sobre alectinib en pacientes con CPNM elaborado por la CADTH mediante el proceso de *pan-Canadian Oncology Drug Review* (pCODR)¹³. El objetivo fue, en gran parte, el mismo que el de este informe, ya que la pregunta de investigación se centró en la evaluación de la eficacia y seguridad de alectinib en pacientes con CPNM avanzado o metastásico ALK positivo, tratados con crizotinib y con metástasis cerebrales.

Debido a su reciente publicación y a la coincidencia en la pregunta de investigación planteada en dicho informe con respecto a la de este trabajo, se decidió evaluar la posibilidad de adaptar este trabajo mediante el uso de la herramienta creada por EUnetHTA para tal efecto: *HTA adaptation Toolkit*¹⁴. Como resultado del empleo de esta herramienta, se comprobó que el informe seleccionado era susceptible de adaptación, ya que su contenido resultó relevante, fiable y transferible a nuestro contexto local:

- **Relevante:** la pregunta de investigación era lo suficientemente similar a la propuesta del presente trabajo como para garantizar la adaptación de la información contenida en él.
- **Fiable:** la valoración de la calidad del informe realizada mediante la herramienta AMSTAR¹² para revisiones sistemáticas demostró que se trata de un trabajo de alta calidad metodológica (disponible en Anexo I).

- **Transferible:** el propio informe aportaba información sobre la aplicabilidad de sus resultados y las potenciales implicaciones para la toma de decisiones. Todas ellas indicaban que su transferencia al ámbito del Sistema Nacional de Salud (SNS) o del Sistema Sanitario Público Andaluz (SSPA) era factible.

Debido a la actual fecha de publicación (3 de marzo de 2017) y al hecho de que no es objetivo de los informes de síntesis evaluar las implicaciones organizacionales, sociales y legales de los medicamentos (además de que estos apartados no se han contemplado en el informe de CADTH), se consideró la adopción del informe de CADTH sin necesidad de adaptarlo. Para ello se han traducido al idioma castellano las partes de dicho documento que se han decidido adoptar (las correspondientes al apartado 6 “*Systematic Review*”). A continuación se describen.

Nota: existe cierta información proporcionada por el laboratorio y empleada en el informe que el laboratorio ha solicitado que no sea mostrada. Esta información se hará pública en marzo de 2018 o cuando el laboratorio así lo indique, lo que suceda antes. En el presente informe, estos casos se señalarán como “Información censurada”.

La posterior búsqueda de estudios (20 de marzo de 2017; actualizada 2 de mayo de 2017) en el resto de bases de datos, bajo los criterios de selección establecidos, sólo identificó los dos ensayos clínicos pivotaes, ya incluidos en el informe canadiense, por lo que no se han incluido más estudios.

Es necesario tener en cuenta que la indicación de alectinib aprobada por la FDA, y por tanto, evaluada en el informe canadiense, es el “tratamiento del CPNM ALK positivo metastásico en pacientes que han progresado o son intolerantes a crizotinib”. Mientras que la indicación autorizada por la EMA es: “Tratamiento del CPNM ALK positivo avanzado, que han sido tratados previamente con crizotinib”.

Pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR) Initial Clinical Report. Alectinib (Alecasar) for non-small cell lung cancer (informe de la CADTH)¹³

Revisión sistemática

1. Objetivo

Evaluar la eficacia y seguridad de alectinib en monoterapia para el tratamiento de pacientes con CPNM avanzado o metastásico que han progresado o son intolerantes a crizotinib y tienen metástasis en sistema nervioso central (SNC).

2. Métodos

2.1. Revisión del protocolo y criterios de selección de los estudios

El protocolo de la revisión sistemática fue desarrollado conjuntamente por el *Clinical Guidance Panel* (GCP) y la metodología del pCODR. Los estudios se seleccionaron en base a los criterios establecidos en la siguiente Tabla.

Tabla 3. Criterios de selección de los estudios

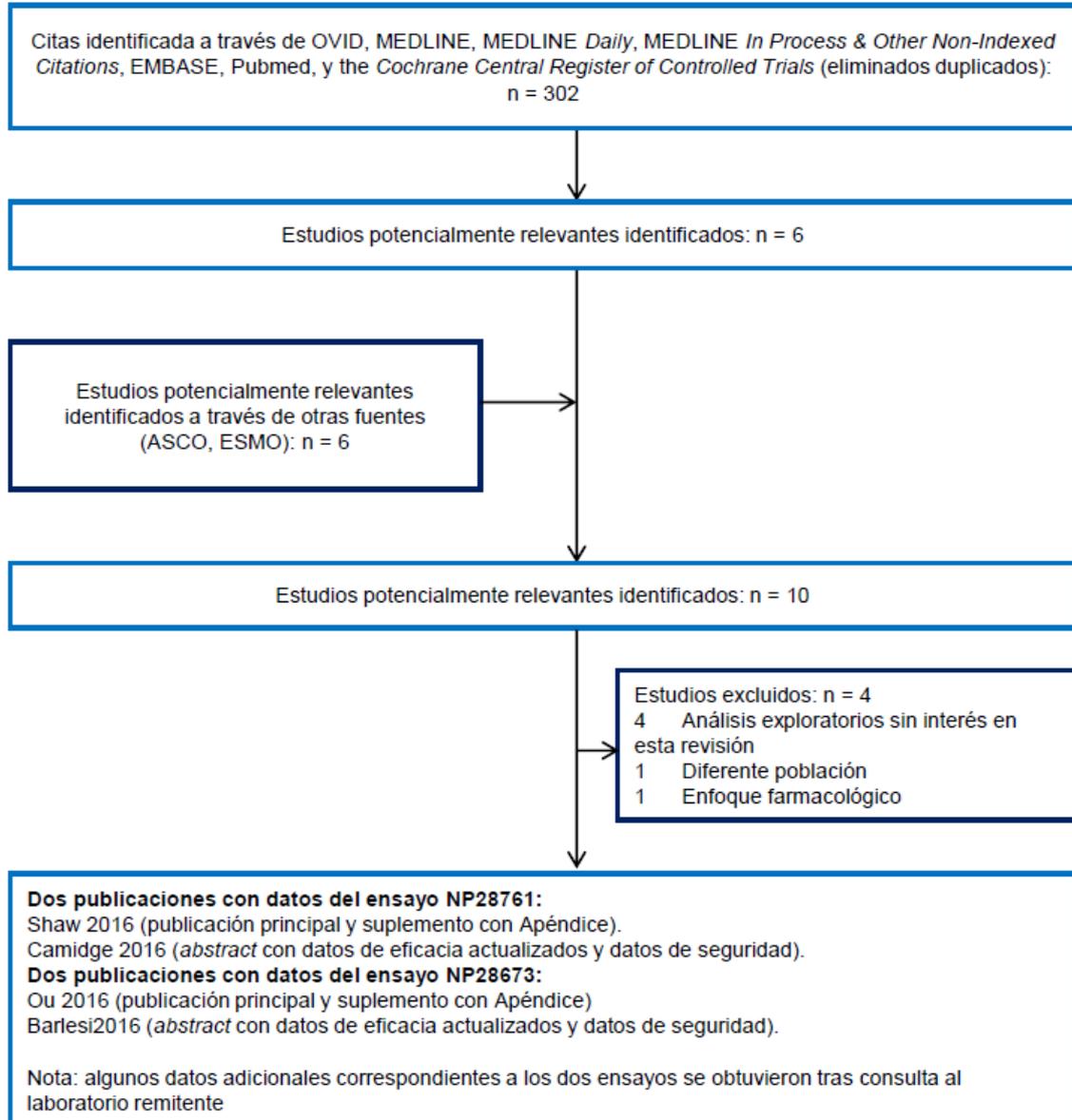
Diseño	Población	Intervención	Comparadores adecuados*	Variables
ECA publicados o no. En ausencia de ECA, EC no comparativos completamente publicados que evalúen alectinib**.	Pacientes con CPNM avanzado o metastásico que han progresado o son intolerantes a crizotinib y tienen metástasis en SNC. <u>Subgrupos de interés:</u> -Sin metástasis en SNC. -Con metástasis en SNC y tratados previamente con crizotinib. -Desarrollo de metástasis en SNC durante el tratamiento solo con crizotinib. -Metástasis en SNC y que recibieron crizotinib en 1ª línea seguido de quimioterapia o inmunoterapia.	Alectinib en monoterapia a dosis de 600 mg vía oral dos veces al día.	-Quimioterapia basada en platino y pemetrexed. -Ceritinib. -Radioterapia a nivel cerebral***. -Mejor terapia de soporte.	<u>Primarias:</u> -SLP. -SG. -Calidad de vida. -Seguridad. <u>Secundarias:</u> -Tasa de respuesta objetiva. -Duración de la respuesta. -Tasa de respuesta objetiva a nivel SNC. -Control de la enfermedad.
*Terapia estándar y/o relevante en Canadá (incluyendo fármacos o no). **Los ensayos de escalada de dosis fueron excluidos, pero los de diseño mixto (ensayos con una fase de escalada de dosis seguida de una fase determinante de eficacia en la que la intervención se administra a la misma dosis y esquema a todos los pacientes) fueron incluidos si los datos de dichas fases se reportaron de forma separada. ***Actualmente indicado para pacientes con CPNM ALK positivo que presentan metástasis en SNC en progresión.				

3. Resultados

3.1. Resultados de la búsqueda bibliográfica

De diez estudios identificados como potencialmente relevantes, cuatro estudios correspondientes a dos ensayos clínicos fueron incluidos y seis fueron excluidos. Los estudios se excluyeron por: realizar análisis exploratorios de los datos del ensayo, sin interés en esta revisión (4), incluir una población diferente (1) o tener un enfoque farmacológico (1).

Figura 1. Diagrama de flujo QUORUM para inclusión y exclusión de los estudios.



3.2. Resumen de los estudios incluidos

Se han identificado dos ensayos clínicos, fase 2, de un solo brazo, que cumplieron los criterios de selección de esta revisión. Tanto el ensayo NP28761, como el ensayo NP28673 han evaluado alectinib en pacientes con CPNM avanzado o metastásico, ALK positivo, que han progresado o fueron intolerantes a crizotinib. En las siguientes tablas se describen sus principales características, así como aspectos específicos de su calidad.

3.2.1. Características de los ensayos

Tabla 4. Resumen de las características de los ensayos incluidos

Diseño del ensayo	Criterios de inclusión	Intervención	Variables
<p>Shaw 2016 (NP28761)</p> <p>Ensayo fase 2, de un solo brazo, abierto. N tratados = 87, 26 centros en EEUU y 1 centro en Canadá</p> <p>Fechas de reclutamiento: 4 de septiembre de 2013 al 4 de agosto de 2014.</p> <p>Fecha de corte del primer análisis: 24 de octubre de 2014.</p> <p>Fecha de corte del análisis actualizado: 27 de abril de 2015 y 22 de enero de 2016.</p> <p>Financiado por F. Hoffman-La Roche.</p>	<p><u>Criterios de inclusión:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -Edad \geq 18 años. -ECOG 0-2. -Estadio IIB-IV localmente avanzado o metastásico y ALK positivo según test de hibridación <i>in situ</i> con fluorescencia (FISH), aprobado por FDA. - Haber progresado tras tratamiento con crizotinib, con un mínimo de 1 semana de periodo de lavado. -Quimioterapia previa permitida. -Metástasis cerebral o leptomeníngea, tratadas o no, siempre que fuesen asintomáticas y estables. -Enfermedad medible (según RECIST versión 1.1) en el momento basal -Función hematológica, hepática y renal adecuadas. <p><u>Criterios de exclusión:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -Tratamiento previo con otro inhibidor diferente a crizotinib. -Haber recibido quimioterapia las 4 semanas o radioterapia las 2 semanas previas al inicio del ensayo. -Historia de infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca crónica, angina inestable o arritmia. 	<p>Alectinib en monoterapia a dosis de 600 mg vía oral dos veces al día en ciclos de 21 días hasta progresión de la enfermedad, abandono o muerte.</p>	<p><u>Principal:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -Tasa de respuesta objetiva según comité radiológico independiente (TRO-CRI). <p><u>Secundarias claves:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -TRO según investigador. -Duración de la respuesta. -Calidad de vida (EORTC QLQ-C30 y QLQ-LC13). -Supervivencia libre de progresión (SLP). -Supervivencia global (SG). -TRO a nivel SNC. -Duración de la respuesta a nivel de SNC. -Progresión a nivel de SNC. -Seguridad.
<p>Ou 2016 (NP28673)</p> <p>Ensayo fase 2, de un solo brazo, abierto. N tratados = 138. 56 centros en 16 países</p>	<p><u>Criterios de inclusión:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -Edad \geq 18 años. -ECOG 0-2. -Estadio IIIB localmente avanzado o metastásico histológicamente 	<p>Alectinib en monoterapia a dosis de 600 mg vía oral dos veces al día en ciclos de 28 días hasta progresión de la enfermedad, toxicidad</p>	<p><u>Primarias:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -TRO-CRI. -TRO-CRI en el subgrupo de pacientes previamente tratados con quimioterapia. <p><u>Secundarias:</u></p>

<p>Fechas de reclutamiento: junio 2013 – abril 2014. Fecha de corte del primer análisis: 18 de agosto de 2014. Fecha de corte del análisis actualizado: 8 de enero de 2015 y 1 de febrero de 2016. Financiado por F. Hoffman-La Roche.</p>	<p>confirmado y ALK positivo según test de FISH, aprobado por FDA. -Haber progresado durante el tratamiento con crizotinib (según RECIST versión 1.1), con un mínimo de 1 semana de lavado. -Esperanza de vida de como mínimo 12 semanas. -<i>Naïve</i> a quimioterapia o haber recibido quimioterapia previa para la enfermedad avanzada / metastásica. -Metástasis cerebral o leptomeníngea previamente tratadas pero estables (≥ 2 semanas) o sin tratar y asintomáticas (≥ 2 semanas). -Enfermedad medible (según RECIST versión 1.1). -Función hematológica, hepática y renal adecuada. <u>Criterios de exclusión:</u> -Tratamiento previo con otro inhibidor diferente a crizotinib. -Haber recibido quimioterapia las 4 semanas o radioterapia las 2 semanas previas al inicio del ensayo. -Historia de infarto de miocardio, insuficiencia cardiaca crónica, angina inestable o arritmia.</p>	<p>inaceptable o abandono del consentimiento.</p>	<p>-TRO según investigador. -Duración de la respuesta. -SLP. -SG. -TRO a nivel SNC. -Duración de la respuesta a nivel de SNC. -Progresión a nivel de SNC. -Seguridad.</p>
---	---	---	--

Tabla 5. Características de la calidad de los ensayos incluidos

Estudio	Tratamiento vs. comparador	Variable principal	Tamaño de muestra requerido	Tamaño de muestra	Método de aleatorización	Ocultamiento de la asignación	Ciego	Análisis ITT	Análisis final	Terminación temprana	Aprobación ética
Shaw 2016 (NP28761)	Alectinib Sin comparador	TRO-CRI	Se necesitan 85 pacientes para rechazar (potencia 80 %) una hipótesis nula de TRO = 35 % ^a y detectar un incremento del 15 % en TRO, del 35 % al 50 %, usando test de dos colas y $\alpha = 0,05$ ^b	87	NA	NA	NA	No ^c	No	No	Sí
Ou 2016 (NP28673)	Alectinib Sin comparador	TRO-CRI	Se necesitan 130 pacientes para rechazar (potencia 93 %) una hipótesis nula de TRO = 35 % y detectar un incremento del 15 % en TRO, del 35 % al 50 %, usando test de dos colas y $\alpha = 0,05$ ^d	138	NA	NA	NA	No ^e	No	No	Sí

^a Basado en la asunción de que una TRO de 35 % era clínicamente relevante. Con 85 pacientes, una proporción esperada de pacientes que consiguen TRO del 46 % (39 respuestas) tendría un límite inferior de confianza del 35 %.

^b El análisis principal se llevaría a cabo cuando todos los pacientes cumplieren un mínimo de 12 semanas de seguimiento. Un análisis intermedio de TRO (según el investigador) se llevaría a cabo tras la inclusión de los primeros 30 pacientes. Si la TRO no superaba al menos el 30 % (9/30 respuestas), finalizaría el ensayo.

^c El análisis de la variable principal (TRO-CRI) no se llevó a cabo en la población ITT. Debido a la discordancia entre la valoración del CRI y del investigador de la enfermedad medible a nivel basal, el análisis principal se llevó a cabo en la población con respuesta evaluable (RE), consistente en aquellos pacientes con enfermedad medible en el momento basal según el CRI y habían recibido al menos una dosis del fármaco.

^d Basado en la asunción de que una TRO de 35 % era clínicamente relevante. El cálculo del tamaño de muestra ($n = 130$) incluyó pacientes con una suficiente potencia como para demostrar el efecto del fármaco en el subgrupo de pacientes previamente tratados con quimioterapia ($n = 85$). El resto de pacientes era *naïve* a quimioterapia ($n = 45$). Los test se hicieron jerárquicamente de forma que el análisis primario se hizo en todos los pacientes y si parecía clínicamente relevante, entonces se testaba el subgrupo de pacientes pretratados con quimioterapia.

^e El análisis de la variable primaria (TRO-CRI) no se hizo según ITT. Dieciséis pacientes no tenían enfermedad medible según RECIST y según el CRI, por lo que no se incluyeron en el análisis de eficacia. Así, la población del análisis fue definida como población con RE, que incluyó pacientes con enfermedad medible en el momento basal según el CRI y que habían recibido al menos una dosis de fármaco.

a) Ensayos

Los ensayos NP28761 y NP28673 fueron ensayos clínicos no comparativos, abiertos, multicéntricos y fase 2. El ensayo NP28761 fue llevado a cabo en Norteamérica, incluyendo 26 centros de EEUU y uno de Canadá; mientras que el NP28673 fue un estudio internacional que implicó 56 centros de 16 países diferentes. Ambos ensayos evaluaron alectinib a dosis de 600 mg dos veces al día, en pacientes con CPNM avanzado o metastásico, ALK positivo, con o sin metástasis en SNC, que progresaron o fueron intolerantes a crizotinib. Los dos ensayos, que fueron muy similares en su diseño, aplicaron los siguientes criterios de selección de pacientes:

- Diagnóstico confirmado de CPNM ALK positivo, determinado por un proceso de FISH, aprobado por FDA y estadio IIIB-IV.
- Progresión de la enfermedad (según RECIST) tras tratamiento con crizotinib (con un periodo de lavado de una semana).
- *Performance status* ECOG 0-2.
- Se permitió la quimioterapia previa para la enfermedad avanzada o metastásica.
- Enfermedad medible en el momento basal (según RECIST).
- Se permitió la presencia de metástasis cerebrales o leptomeníngicas, tratadas o sin tratar, en tanto fuesen asintomáticas y estables.
- No se permitió tratamiento previo con un inhibidor de ALK diferente a crizotinib ni quimioterapia en las cuatro semanas previas o radioterapia en las dos semanas anteriores (NP28761) al comienzo del estudio.

El promotor, F. Hoffman - La Roche, financió ambos ensayos y supervisó su realización, incluyendo su diseño, recogida de datos, análisis e interpretación de resultados y colaboró con los autores en la publicación final de los ensayos, según informaron (NP28761) o confirmaron al pCODR (NP28763).

La variable principal en cada ensayo fue tasa de respuesta objetiva (TRO) valorada por un comité de revisión independiente (CRI), según criterios RECIST versión 1.1 en todos los pacientes. En el ensayo NP28673 hubo dos variables principales: TRO-CRI en todos los pacientes y TRO-CRI en el subgrupo de pacientes pretratados con quimioterapia. El ensayo tuvo la potencia suficiente para demostrar el efecto del tratamiento en todos los pacientes, así como en los subgrupos de pacientes pretratados y *naïve* a quimioterapia (Tabla 5). En las publicaciones de los ensayos no se especifican claramente las variables claves secundarias de interés (frente a aquellas consideradas exploratorias). Según los protocolos y la información aportada al pCODR, las variables secundarias consideradas claves fueron:

- TRO a criterio del investigador.
- Duración de la respuesta (DR) según CRI y a criterio del investigador.
- Supervivencia libre de progresión (SLP) según CRI y a criterio del investigador.
- Supervivencia global (SG).
- TRO a nivel SNC en pacientes con enfermedad medible en el momento basal.
- DR a nivel SNC según CRI.
- Tasa de progresión a nivel SNC según CRI.
- Calidad de vida medida según el cuestionario EORTC QLQ-C30 y según EORTC QLQ-LC13 en el ensayo NP28761.
- Seguridad.

Las siguientes variables se consideraron exploratorias:

- Tasa de control de la enfermedad según CRI.
- TRO a nivel SNC según CRI en pacientes con metástasis medibles o no en el momento basal.

En el ensayo NP28763, a todos los pacientes se les hizo basalmente una tomografía computarizada (TAC) de tórax y abdomen y TAC o resonancia magnética cerebral. El resto de pruebas de imagen se hizo cada 8 semanas durante el tratamiento. En el ensayo NP28761 se hizo igual, exceptuando que durante los ciclos 1 - 6 del tratamiento, las pruebas de imagen se hicieron cada 6 semanas y luego cada 9 semanas. En ambos ensayos, el CRI y los investigadores valoraron la enfermedad sistémica y del SNC en el momento basal y en visitas posteriores según criterios RECIST; además otro CRI, formado por neuroradiólogos, valoraron de forma independiente la enfermedad a nivel del SNC en el momento basal, así como la respuesta y la progresión a este nivel, según criterios RECIST y criterios de *Response Assessment in Neuro-Oncology* (RANO). El análisis de los resultados de eficacia a nivel del SNC por criterios RANO no ha sido presentado en ninguno de los ensayos. Las valoraciones de los investigadores guiaron todas las decisiones de tratamiento.

Otros aspectos de los ensayos, como el tamaño de muestra, están recogidos en la Tabla 5. Ningún ensayo valoró la variable principal (TRO-CRI) según análisis por intención de tratar (ITT), incluyendo todos los pacientes que habían tomado al menos una dosis. Puesto que el CRI consideró que un porcentaje de pacientes, 21 % (n = 18) en el ensayo NP28761 y 12 % (n = 16) en el ensayo NP28763, no tuvo enfermedad medible, las variables principal y secundarias claves fueron evaluadas en población con respuesta evaluable (RE). Las variables *time-to-event* SLP y SG, así como la seguridad sí fueron analizadas por ITT.

Los protocolos de los ensayos incluyeron análisis de subgrupos pre-especificados (para TRO-CRI) en pacientes pretratados y *naïve* a quimioterapia. Sin embargo, el laboratorio confirmó que los análisis de subgrupos llevados a cabo con factores adicionales, incluyendo edad (< 65 y ≥ 65), género, raza (blanco, asiático u otra), ECOG (0, 1 y 2) y metástasis en SNC (sí / no) también fueron pre-planeados. Los resultados de estos análisis de subgrupos no han sido descritos en las publicaciones de los ensayos.

b) Poblaciones

Los ensayos NP28761 y NP28673 incluyeron 87 y 138 pacientes, respectivamente; de los cuales, 69 y 122, respectivamente, constituyeron la población con RE. Las características basales de los pacientes incluidos se resumen en la Tabla 6. Las distribuciones de las características demográficas fueron similares entre los dos ensayos (NP28761 vs. NP28673), con una mayoría de pacientes mujeres (55 % vs. 56 %), de raza blanca (84 % vs. 67 %), y que nunca habían fumado (62 % vs. 70 %). La mediana de edad fue aproximadamente 53 años (54 años vs. 52 años). La mayoría de pacientes tenía enfermedad metastásica (99 % en ambos ensayos) y un ECOG de 0 ó 1 (90 % vs. 91 %). Los sitios más frecuentes de metástasis fueron pulmón (84 % vs. 86 %) y SNC (60 % vs. 61 %). Ningún paciente tuvo metástasis leptomeníngea. Las metástasis en SNC fueron medibles en el 18 % (n = 16) de los pacientes del ensayo NP28761 y en el 25 % (n = 35) del ensayo NP28673. De los pacientes con metástasis en SNC (medible o no), el 65 % (NP28761) y 73 % (NP28673) recibió radioterapia dirigida al cerebro previa, con un 47 % y un 64 %, respectivamente, que completó más de 6 meses de radioterapia previa a la inclusión en el ensayo. (*Información censurada*). Ambos ensayos incluyeron pacientes que había recibido crizotinib durante un año, aproximadamente. La mayoría de pacientes también fueron tratados previamente con quimioterapia (74 % en NP28761 vs. 80 % en NP28673). Pacientes que recibieron alectinib post progresión en ambos ensayos (*Información censurada*).

Tabla 6. Características basales de los pacientes de los ensayos.

Ensayo	Shaw 2016 (NP28761)	Ou 2016 (NP28673)
Número de pacientes incluidos	87	138
Características basales, n (%) salvo otra especificación		
Edad mediana	54	52
Sexo		
Hombre	39 (45)	61 (44)
Mujer	48 (55)	77 (56)
Etnia		
Blanca	73 (84)	93 (67)
Asiática	7 (8)	36 (26)
Otra ^a	7 (8)	9 (7)
ECOG PS		
0	30 (35)	44 (32)
1	48 (55)	81 (59)
2	9 (10)	13 (9)
Estadio de la enfermedad		
IIIB	1 (1)	2 (1) ^b
IV	86 (99)	136 (99) ^b
Histología		
Adenocarcinoma ^c	82 (94)	133 (96)
Otro	5 (6)	5 (4)
Metástasis SNC basal		
Sí	52 (60)	84 (61)
Medible	16 (18)	35 (25)
No medible	36 (41)	49 (36)
No	35 (40)	54 (39)
Tratamiento previo		
Quimioterapia	64 (74)	110 (80)
Radioterapia		
Cerebro	36 (41)	69 (50)
Hueso	11 (13)	30 (22)
Pulmón	8 (9)	17 (12)
Crizotinib previo		
Tiempo con crizotinib, mediana (rango) en días	366 (16 – 1622)	364 (1 – 1428)
Tiempo desde la última dosis, mediana (rango) en días	15 (7 – 733)	15 (7 – 676)
TRO con crizotinib	29 (33)	75 (54)
Enfermedad progresiva con crizotinib	27 (31)	27 (20)
Fumador		
Nunca	54 (62)	96 (70)
Exfumador	33 (38)	39 (28)
Fumador actual	ND	2 (2)
ECOG: <i>European Cooperative Oncology Group</i> ; PS: <i>performance status</i> ; SNC: sistema nervioso central; ND: no disponible		
^a Otros incluye negro o afroamericano (n = 3) y múltiples u otros orígenes étnicos (n = 4).		
^b Fuente: Alencensa (alectinib) FDA <i>Statistical Review</i> .		
^c Incluye carcinoma de células grandes (n = 1), carcinoma de células escamosas (n = 1), adenoma carcinoescamoso (n = 3) y carcinoma pobremente diferenciado (n = 1).		

c) Intervenciones

El tratamiento con alectinib fue administrado a dosis de 600 mg vía oral dos veces al día en ambos ensayos, en ciclos de 21 días en el ensayo NP28761 y en ciclos de 28 días en el NP28673. En ambos ensayos, los pacientes continuaron el tratamiento hasta progresión de la

enfermedad, toxicidad inaceptable o abandono del consentimiento. A todos los pacientes se les ofreció continuar con alectinib post-progresión si el investigador consideraba que el tratamiento aún podía resultar clínicamente beneficioso. Los protocolos de los ensayos permitieron la reducción de dosis de alectinib por eventos adversos (EA) en no más de dos niveles (150 mg cada toma), con pautas específicas para reducir la dosis ante determinados EA. Si se requería una mayor reducción de dosis, se consideraba la retirada del estudio. La duración mediana del tratamiento fue 20 semanas en el ensayo NP28761 y 27,1 semanas en el NP28673. Un 83 % (NP28761) y un 89 % (NP28673) de los pacientes recibieron al menos un tratamiento concomitante (incluyendo medicación para tratar los EA) durante el ensayo, siendo los más frecuentes laxantes, ablandadores de heces, corticoesteroides y analgésicos opioides. Se prohibió el uso de inductores e inhibidores potentes del CYP3A en ambos ensayos, así como inmunosupresores sistémicos u otras terapias anticancerosas (quimioterapia, radioterapia). En el análisis primario, hubo un 36 % (n = 31) y un 16 % (n = 14) de interrupciones y reducciones de dosis, respectivamente, en el ensayo NP28761, y en el ensayo NP28673, interrupciones / reducciones tuvieron lugar en un 21 % (n = 29) de los pacientes.

d) **Flujo de los pacientes**

El flujo de pacientes en cada ensayo está resumido en la Tabla 7. Como se ha indicado, el análisis principal y secundario de eficacia fue llevado a cabo en la población con RE, excepto para SLP y SG. En el momento del análisis primario de eficacia de ambos ensayos, el 36 % de los pacientes había abandonado el estudio y el 64 % permanecía vivo y en tratamiento. La causa principal de abandono de ambos ensayos fue respuesta terapéutica insuficiente (enfermedad progresiva). En la última actualización del análisis, el 66 % de pacientes del ensayo NP28673 y el 69 % del ensayo NP28761 había abandonado el tratamiento en estudio, con un 34 % y un 31 % de pacientes, respectivamente, que aún seguían vivos y en tratamiento.

Tabla 7. Flujo de los pacientes de los ensayos

Ensayo	Shaw 2016 (NP28761)	Ou 2016 (NP28673)
Número de pacientes, n (%)		
Fecha del análisis primario	24 de octubre de 2014	18 de agosto de 2014
Examinados	125	176
Incluidos / tratados	87 (100)	138 (100)
Incluidos en el análisis primario de eficacia (población con RE)	69 (79)	122 (88)
Discontinuaciones de tratamiento	31 (36)	49 (36)
Evento adverso	2 (2)	11 (8)
Muerte	3 (3)	3 (2)
Decisión médica	0	1 (< 1)
Respuesta terapéutica insuficiente (enfermedad progresiva)	22 (25)	33 (24)
Otro	2 (2)	1 (< 1)
Abandono por el paciente	2 (2)	1 (< 1)
Vivo en tratamiento	56 (64)	89 (64)
Fecha del último análisis actualizado	22 de enero de 2016	1 de febrero de 2016
Discontinuaciones de tratamiento "Información censurada"	60 (69)	91 (66)
Vivo en tratamiento	27 (31)	47 (34)

e) **Limitaciones / fuentes de sesgo**

En la Tabla 5 se puede consultar un resumen sobre las características relacionadas con la calidad de los ensayos.

En general, los resultados de los dos ensayos con alectinib están limitados por el nivel de evidencia y la ausencia de datos comparativos de eficacia de alectinib respecto a un comparador adecuado (ceritinib, quimioterapia). Además los dos ensayos fueron abiertos, y por tanto, son susceptibles de contener ciertos sesgos (en la selección de pacientes y de realización) que pueden afectar a la validez interna del ensayo. Los investigadores, el personal del ensayo y los pacientes eran conscientes del fármaco administrado, lo que potencialmente puede sesgar la valoración de resultados a favor de alectinib si los evaluadores (investigadores o pacientes) creían que el fármaco en estudio podía producir beneficio. Sin embargo, en ambos ensayos se intentó minimizar dicho sesgo mediante la valoración de la respuesta por un CRI y mediante criterios estandarizados.

Se aconseja ser cauteloso en la interpretación de resultados de eficacia de los ensayos NP28761 y NP28673, y comparación con los resultados obtenidos de otros inhibidores de ALK (ceritinib). Estas comparaciones tienen un alto riesgo de sesgo puesto que los regímenes no han sido comparados de forma directa mediante un ensayo clínico. Aunque los dos ensayos fueron muy similares en su diseño y metodología estadística.

El análisis de eficacia de la variable principal, TRO-CRI, así como de otras variables secundarias, debería haberse realizado según ITT, tal y como se especificó en los protocolos, y no en la población con RE. La FDA reanalizó los datos de eficacia por ITT y encontró que el análisis principal de la variable principal (ensayo NP28761) fue estadísticamente no significativa (TRO-CRI = 38 %, IC 95 %, 27,7 % - 49 %), ya que el límite inferior del IC no excedió el umbral de la hipótesis nula para la significación estadística (35 %). En el ensayo NP28673, la variable principal fue estadísticamente relevante de forma marginal (TRO-CRI = 44 %, IC 95 %, 35,8 - 52,9 %). En el momento de la revisión por la FDA, aún no estaban disponibles los datos de eficacia actualizados.

Los datos de eficacia en la población de pacientes con CPNM ALK positivo con metástasis a nivel del SNC están limitados en los ensayos de alectinib, puesto que el número de pacientes con enfermedad medible a nivel del SNC basal fue bajo [16 pacientes (18 %) en el ensayo NP28761; y 35 (25 %) en el NP28673], y los datos de eficacia del subgrupo de pacientes con metástasis a nivel del SNC, incluyendo medible o no, proceden de análisis exploratorios no planeados en ambos ensayos. Por tanto, estos resultados deben ser interpretados con cautela.

La calidad de vida en el ensayo NP28761 es difícil de interpretar dada la ausencia de grupo control y el diseño abierto del ensayo. Además, el cumplimiento de los cuestionarios de calidad de vida por los pacientes fue pobre. Tanto los datos publicados como los no publicados disponibles para el pCODR fueron limitados, por información incompleta y limitaciones en el seguimiento, respectivamente. Dado estos factores, los hallazgos en calidad de vida son muy limitados y deben interpretarse con precaución.

3.2.2. Resultados

Tanto los ensayos NP28761 como NP28673 están en marcha, por lo que aún deben publicarse nuevos datos actualizados de eficacia a diferentes seguimientos, principalmente en forma de *abstracts*.

En el ensayo NP28761, la mediana de seguimiento del análisis primario fue 4,8 meses (fecha de corte: 14 de octubre de 2014); y los datos se actualizaron tras una mediana

de seguimiento de 9,9 meses (fecha de corte: 27 de abril de 2015) y 17 meses (fecha de corte: 22 de enero de 2016).

En el ensayo NP28673, la mediana de seguimiento del análisis primario fue 7,5 meses (fecha de corte: 18 de agosto de 2014); y los datos se actualizaron tras una mediana de seguimiento de 11,8 meses (fecha de corte: 8 de enero de 2015) y 21 meses (fecha de corte: 1 de febrero de 2016).

En ambos ensayos, los resultados de eficacia presentados variaron entre las publicaciones de los ensayos y los documentos provistos por el laboratorio remitente al pCODR (sobre todo en cuanto a variables secundarias). Para completar los datos publicados, pCODR pidió al remitente datos adicionales sobre algunas variables, en el subgrupo de pacientes con CPNM ALK positivo que progresaron a crizotinib y presentaban metástasis a nivel del SNC basal, medible o no. Los análisis de eficacia llevados a cabo en este subgrupo fueron no especificados y exploratorios, y deberían interpretarse en este contexto; dichos resultados, presentados más adelante, proceden de los análisis de eficacia más recientes. Los resultados de eficacia clave de ambos ensayos se resumen en la Tabla 8.

Resultados de eficacia

Eficacia global

TRO-CRI

Todos los pacientes

La TRO se definió en ambos ensayos como la proporción de pacientes que consiguen una mejor respuesta global (respuesta completa o parcial) en la población con RE según el CRI y criterios RECIST. El análisis de eficacia primario se llevó a cabo cuando todos los pacientes se habían seguido durante un mínimo de 12 semanas en el ensayo NP28761 y, de 16 semanas en el NP28673.

En el análisis principal (según la población con RE) ambos ensayos presentaron una TRO-CRI clínicamente relevante, puesto que el límite inferior del IC 95 % de la TRO excedía el 35 %.

En el ensayo NP28761, la TRO-CRI fue 48 % (IC 95 %, 36 – 60 %) siendo todas respuestas parciales. En los análisis de eficacia más recientes, la TRO-CRI fue 52 % (IC 95 %, 40 – 65 %).

En el ensayo NP28673, la TRO-CRI fue 49 % (IC 95 %, 40 – 58 %) siendo todas respuestas parciales. En los análisis de eficacia más recientes, la TRO-CRI fue 51 % (IC 95 %, 42 – 60 %). En el subgrupo de pacientes pretratados con quimioterapia (n = 96), la TRO-CRI fue 44 % (IC 95 %, 34 – 54 %) en el análisis principal y, del 45 % (IC 95 %, 35 – 55 %) en los datos actualizados más recientes. Estos análisis no cumplieron el umbral preespecificado de relevancia clínica. En pacientes *naïve* a quimioterapia (n = 26), la TRO-CRI fue 69 % (IC 95 %, 48 – 86 %, fecha de corte 8 de enero de 2015).

Para ambos ensayos las TRO obtenidas a criterio del investigador en la población con RE fueron similares a las TRO obtenidas por el CRI (Tabla 8).

La información de los resultados de los demás subgrupos planificados aparece como “*Información censurada*”. En el ensayo NP28761 se observó relevancia clínica para los

pacientes menores de 65 años, mujeres, de raza blanca y con ECOG de 0. En el ensayo NP28673 se mostró relevancia clínica para los pacientes menores de 65 años, hombres, de raza blanca o asiática y con ECOG de 0.

Subgrupo de pacientes con metástasis SNC (medible o no)

“Información censurada”.

Duración de la respuesta, SLP, SG

Todos los pacientes

En ambos ensayos, los datos de variables *time-to-event* fueron inmaduros en el momento del análisis primario; sin embargo, se estimaron DR y SLP. La SG fue presentada en los análisis actualizados más recientes de ambos ensayos. Los resultados descritos a continuación se centran en los análisis más recientes (mediana de seguimiento de 17 y 21 meses en los ensayos de NP28761 y NP28673, respectivamente).

La DR fue descrita para los pacientes que consiguieron TRO (respuesta parcial) en cada ensayo. En el NP28761, la DR-CRI mediana fue 14,9 meses (IC 95 %, 6,9 – NE) en los 35 respondedores parciales. En el ensayo NP28673, la DR-CRI mediana fue 15,2 meses (IC 95 %, 11,2 – 15 ,9) en los 62 respondedores

En ambos ensayos, la SLP y la SG se valoraron en la población ITT. En el ensayo NP28761 (n = 87), la mediana de SLP fue 8,4 meses y la de SG 22,7 meses. En el NP28673 (n = 138), la mediana de SLP fue 8,9 meses y la de SG, 26 meses.

Subgrupo de pacientes con metástasis a nivel SNC (medible o no)

“Información censurada”.

Tasa de control de la enfermedad

Todos los pacientes

La tasa de control de la enfermedad por CRI fue una variable exploratoria en ambos ensayos, y se definió como el porcentaje de pacientes con una mejor respuesta global (respuesta completa, respuesta parcial, o enfermedad estable en al menos las últimas 12 semanas, en el ensayo NP28761, o 16 semanas, en el NP28673). En el NP28761, la tasa de control de enfermedad fue del 80 % (IC 95 %, 68 – 88 %) en el análisis primario y, del 79 % (67 – 88 %) en los datos más recientes. En el ensayo NP28673 la tasa de control de la enfermedad fue 64 % (IC 95 %, 55 – 72 %) en el análisis primario y, del 79 % (70 – 86 %) en los datos más recientes.

Subgrupo de pacientes con metástasis a nivel SNC (medible o no)

“Información censurada”.

Eficacia a nivel del SNC

Las siguientes variables de eficacia a nivel del SNC fueron consideradas clave secundarias en ambos ensayos: TRO a nivel del SNC, DR a nivel del SNC y tasa de progresión a nivel del SNC. Todos los análisis se basaron en la valoración por el CRI.

En el ensayo NP28761, 16 pacientes (18 %) tuvieron metástasis medible a nivel SNC en el momento basal, siendo 11 pacientes los previamente tratados con radioterapia a nivel cerebral. La TRO a nivel SNC para este subgrupo de pacientes fue 69 % (IC 95 %, 41 – 89 %)

en el análisis principal y, 75 % (48 – 93 %) en las actualizaciones. En el análisis actualizado, cuatro respuestas completas y ocho respuestas parciales contribuyeron a la TRO a nivel SNC. La DR mediana en este subgrupo según los últimos datos actualizados fue 11 ,1 meses (IC 95 %, 5,5 – NE).

En el ensayo NP28673, 35 pacientes (25 %) tuvieron metástasis medible a nivel SNC en el momento basal, siendo 23 pacientes los previamente tratados con radioterapia a nivel cerebral. La TRO a nivel SNC para este subgrupo de pacientes fue 56 % (IC 95 %, 38 – 73 %) en el análisis principal, 57 % (39 – 74 %) a fecha 8 de enero de 2015 y 59 % (48 – 93 %) a 1 de febrero de 2016. En ambos análisis actualizados, siete respuestas completas y 13 respuestas parciales contribuyeron a la TRO a nivel SNC. La DR mediana en este subgrupo según los últimos datos actualizados fue 11 ,1 meses (IC 95 %, 7,1 – NE).

Los datos correspondientes a progresión en el SNC aparecen como “*Información censurada*”.

Subgrupo de pacientes con metástasis a nivel SNC (medible o no)

En el ensayo NP28761, la TRO a nivel SNC fue 40 % (IC 95 %, 27 – 55 %) en 52 pacientes con metástasis a nivel SNC, medible o no, con 13 respuestas completas y 8 respuestas parciales. La duración mediana de dicha respuesta fue 15 ,5 meses (IC 95 %, 11,1 – 21,5).

En el ensayo NP28673, la TRO a nivel SNC fue 46 % (IC 95 %, 36 – 58 %) en 84 pacientes, con 26 respuestas completas y 45 respuestas parciales (o enfermedad estable). La duración mediana de dicha respuesta fue 11,2 meses (IC 95 %, 9,1 – NE).

Tabla 8. Resultados de eficacia.

Ensayo	Shaw 2016 (NP28761)			Ou 2016 (NP28673)		
	Análisis principal	Análisis actualizado		Análisis principal	Análisis actualizado	
Fecha de corte	24/10/2014	27/04/2015	22/01/2016	18/08/2014	8/01/2015	1/02/2016
Mediana de seguimiento (meses)	4,8	9,9	17,0	7,5	11,8	21,0
Variables principales						
n	n = 69 ^A	n = 67 ^B	n = 67	n = 122	n = 122	n = 122
TRO-CRI, n (% , IC 95 %)	33 (48, 36 – 60)	35 (52, 40 – 65)	35 (52, 40 – 65)	60 (49, 40 – 58)	61 (50, 41 – 59)	62 (51, 42 – 60)
RC, n (%)	0		0	0	0	ND
RP, n (%)	33 (48)		35 (52)	60 (49)	61 (50)	ND
EE, n (%)	22 (32)		18 (27)	37 (30)	35 (29)	ND
EP, n (%)	11 (16)		11 (16)	20 (16)	22 (18)	ND
n				n = 96	n = 96	n = 96
TRO-CRI en pacientes tratados con quimioterapia, n (% , IC 95 %)	NA	NA	NA	42 (44, 34 – 54)	43 (45, 34 – 55)	43 (45, 35 – 55)
RC, n (%)	NA	NA	NA	0	0	0
RP, n (%)	NA	NA	NA	42 (44)	43 (45)	43 (45)
EE, n (%)	NA	NA	NA	33 (34)	31 (32)	31 (32)
EP, n (%)	NA	NA	NA	17 (18)	18 (19)	ND
Variables secundarias						
n	n = 33 ^A	n = 35 ^B	n = 35	n = 60	n = 61	n = 62
DR-CRI, mediana	7,5 (4,9 –	13,5 (6,7 –	14,9 (6,9 –	9,2 (NE)	11,2 (9,6 –	15,2 (11,2 –

(meses) (IC95 %)	NE)	NE) ^C	NE)		NE)	24,9)
n	n = 69 ^A	n = 67 ^B	n = 67			
Tasa de control de la enfermedad-CRI, n (%; IC 95 %)	55 (80, 68 – 88)	53 (79, 67 – 65)	53 (79, 67 – 58)	78 (64, 55 – 72)	96 (79, 70 – 86)	96 (79, 70 – 86)
n	n = 87	n = 87	n = 87	n = 138	n = 138	n = 138
TRO-investigador, n (%; IC 95 %)	40 (46, 35 – 57)	44 (51, 40 – 61)		66 (48, 39 – 57)	69 (50, 41 – 59)	
DR-investigador, mediana (meses)	ND	ND				
SLP-CRI, mediana (meses) (IC 95 %)	6,3 (5,5 – NE)	8,1 (6,2 – 12,6) ^D	8,2 (6,3 – 12,6)	7,5 (5,9 – 11,2)	8,9 (5,6 – 11,3)	8,9 (5,6 – 12,8)
SLP-investigador, mediana (meses) (IC 95 %)	ND	ND		ND	ND	
SG, mediana (meses) (IC 95 %)	ND	NE	22 ,7 (17,2 – NE)	ND	NE	26,0 (21 ,5 – NE)
Variables secundarias SNC						
Metástasis medible, n	n = 16 ^E	n = 16 ^E	n = 16 ^E	n = 34	n = 35	n = 34
TRO-CRI SNC, n (%; IC 95 %)	11 (69, 41 – 89)	12 (75, 48 – 93)	12 (75, 48 – 93)	19 (56, 38 – 73)	20 (57, 39 – 74)	20 (59, 41 – 75)
RC, n (%)		4 (25)	4 (25)		7 (20)	7 (21)
RP, n (%)		8 (50)	8 (50)		13 (37)	13 (38)
EE, n (%)		4 (25)	4 (25)		10 (29)	9 (27)
DR SNC, mediana (meses) (IC95 %)	ND	11,1 (5,8 – 11,1)	11,1 (5,5 – NE)	11,1 (5,8 – NE)	9,1 (5,8 – NE)	11,1 (7,1 – NE)
Tasa de control de la enfermedad SNC, n (%; IC95 %)	16 (100, 79 – 100)	16 (100, 79 – 100)	16 (100, 79 – 100)	29 (85, 69 – 95)	30 (86, 70 – 95)	(85, 68,9 – 95,1)
SLP-CRI, mediana (meses) (IC 95 %)	ND			ND	ND	
SG, mediana (meses) (IC 95 %)	ND	NE	NE	ND	ND	
Metástasis medible o no, n	n = 52	n = 52	n = 52	n = 83	n = 84	n = 84
TRO-CRI SNC ^D , n (%; IC 95 %)	20 (39, 25 – 53)	21 (40, 27 – 55)	21 (40, 27 – 55)		36 (43, 32 – 54)	39 (46, 36 – 58)
RC, n (%)		13 (25)	13 (25)		23 (27)	26 (31)
RP, n (%)		ND	8 (15,4)		13 (16)	13 (16)
EE, n (%)		ND	25 (48)		34 (41)	32 (38)
DR SNC, mediana (meses) (IC95 %)	ND	11 1, (10,8 – ND)	15,5 (11,1 – 21,5)		10,3 (7,6 – 11,2)	11,2 (9,1 – NE)
Tasa de control de la enfermedad SNC, n (%; IC95 %)	46 (89, 77 – 96)	46 (89, 77 – 96)	46 (89, 77 – 96)		70 (83, 74 – 91)	71 (85, 78 – 91,5)
SLP-CRI, mediana (meses) (IC 95 %)	ND			ND	ND	
SG, mediana (meses) (IC 95 %)	ND			ND	ND	
CRI: comité radiológico independiente; DR: duración de la respuesta; EE: enfermedad estable; EP: enfermedad progresiva; NA: no aplicable; ND: no disponible; NE: no estimable; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión; TRO: tasa de respuesta global.						
^A Población con respuesta evaluable, lo que incluye pacientes con enfermedad medible en el momento basal según el CRI. Se desconoce la respuesta de 3 pacientes (4 %) debido a pérdida o imposibilidad de valoración de los escáneres de re-estadiaje.						

^B El análisis principal fue actualizado para conseguir estimaciones *time to event* más estables, y escáneres de re-estadaje adicionales estuvieron disponibles para el CRI para el análisis actualizado. El número de pacientes en el análisis principal y en el actualizado es diferente ya que las valoraciones adicionales requirieron adjudicación entre las lecturas de los escáneres y a veces, el uso de una valoración diferente a la basal.

^C La valoración de la DR incluye los 35 pacientes que consiguieron TRO; los datos de 21 de estos pacientes (60 %) estaban censurados en la fecha de corte.

^D Los datos de 38 pacientes (44 %) estaban censurados en la fecha de corte.

^E TRO a nivel del SNC según RECIST.

^F Once de los 16 pacientes con enfermedad en SNC medible fue previamente tratado con radioterapia dirigida al cerebro.

Calidad de vida

La calidad de vida valorada por el paciente fue evaluada en el ensayo NP28761 y se midió usando el cuestionario EORT QLQ-C30 y el QLQ-LC13. El cuestionario QLQ-C30 mide calidad de vida global y diferentes aspectos de la funcionalidad del paciente. Incluye cinco escalas funcionales (física, emocional, cognitiva, social y de rol), tres escalas de síntomas (fatiga, dolor, y náuseas / vómitos), una escala del estado global de salud y seis ítems independientes (disnea, pérdida de apetito, insomnio, estreñimiento, diarrea y dificultades económicas). El cuestionario QLQ-LC13 es específico para el cáncer de pulmón y valora su sintomatología (tos, hemoptisis, disnea, y dolor en el pecho, brazo u hombro, u otro) y eventos adversos del tratamiento (pérdida de pelo, neuropatía, dolor en boca, y disfagia). Se hicieron las valoraciones con ambas herramientas en el momento basal y posteriormente, cada seis semanas hasta la semana 66 (última visita). Se considera que un cambio medio respecto al valor basal del 10 % o superior (para variables continuas) es la mínima diferencia clínicamente relevante, puntuaciones más bajas serían indicativas de mejora en sintomatología y efectos adversos.

Todos los pacientes

La publicación del ensayo NP28761 presentó datos muy limitados de calidad de vida, correspondientes a cambios medios respecto al valor basal solo en cuanto al estado global de salud y la fatiga. Los datos se presentaron mediante gráficas que empezaban en la semana 6 y llegaban hasta la última visita (semana 66). Los valores medios basales no se reflejaron, ni para estas escalas (estado global de salud y fatiga), ni para el resto de escalas incluidas en el QLQ-C30, tampoco para las incluidas en el QLQ-LC-13. En cuanto al estado global de salud según QLQ-C30, el ensayo presentó una mínima diferencia clínicamente relevante en la primera valoración (semana seis), que se mantuvo al menos en dos visitas consecutivas, y generalmente se mantuvo hasta el fin de tratamiento. El cumplimiento por parte de los pacientes de ambos cuestionarios fue aproximadamente del 93 % en la semana seis, pero fue disminuyendo a 74 %, 57 %, 48 %, 25 % y 4 % en las semanas 12, 24, 36, 48 y 60, respectivamente, y se incrementó al 100 % en la semana 66 (última visita).

Los resultados completos de calidad de vida aparecen como "*Información censurada*".

Seguridad

Eventos adversos grado 3 ó 4

Ambos ensayos basaron su análisis de eventos adversos (EA) en la población de seguridad, incluyendo todos los pacientes tratados con, al menos, una dosis del fármaco en estudio. Un resumen de todos los EA detectados en el análisis principal en ambos ensayos aparece en la Tabla 9.

La duración mediana del tratamiento fue 20 semanas en el ensayo NP28761 y 27,1 semanas en el NP28673. En general, alectinib fue bien tolerado en ambos ensayos. La mayoría de EA fueron de grado bajo, siendo los más frecuentes (NP28761 vs. NP28673) estreñimiento grado 1-2 (36 % vs. 33 %), fatiga (33 % vs. 26 %), edema periférico (23 % vs. 24 %) y mialgia (24 % vs. 22 %). La incidencia de EA grado 3-4 fue inferior al 5 % en todos los EA de ambos ensayos, salvo el aumento de la creatina fosfoquinasa (8 %), alanino aminotrasferasa (6 %), y aspartato aminotrasferasa (5 %) en el ensayo NP28761. Se reportaron EA graves en un 15 % de pacientes en el ensayo NP28761 y de un 16 % en el NP28673. El número de pacientes que abandonó el tratamiento por EA fue del 2 % y 8 %, respectivamente.

Según los datos de EA de las actualizaciones, en el ensayo NP28761, se describieron EA grado ≥ 3 en un 41 % de pacientes, y EA que conllevaron a modificación o interrupción de dosis, reducción o abandono del estudio en un 28 %, 18 % y 2 % de pacientes, respectivamente. En el NP28673, la incidencia de EA grado ≥ 3 no fue presentada. EA que conllevaron a modificación o interrupción de dosis, reducción o abandono del estudio ocurrieron en un 25 %, 11 % y 9 % de pacientes, respectivamente.

Muertes

“Información censurada”.

Tabla 9. Resultados de seguridad

EA por todas las causas, n (%)	Shaw 2016 (NP28761) n = 87		Ou 2016 (NP28673)	
	Grado 1 – 2 ^A	Grado 3 – 4	Grado 1 - 2 ^A	Grado 3 – 4
Cualquier EA	87 (100)		134 (97) ^B	
Aumento de la creatina fosfoquinasa sanguínea	12 (14)	7 (8)		
Aumento de AST	14 (16)	4 (5)	14 (10)	2 (1)
Aumento de ALT	11 (13)	5 (6)	12 (9)	2 (1)
Estreñimiento	31 (36)	0	45 (33)	0
Fatiga	29 (33)	0	34 (26)	0
Mialgia	21 (24)	0	30 (22)	1 (1)
Nauseas	19 (22)	0	16 (12)	0
Edema periférico	20 (23)	0	33 (24)	1 (1)
Astenia	ND	ND	24 (17)	1 (1)
Dolor de cabeza	18 (21)	0	20 (15)	2 (1)
Diarrea	18 (21)	0	13 (9)	1 (1)
<i>Rash</i>	ND	ND	16 (12)	0
Anemia	15 (17)	1 (1)*	ND	ND
Tos	15 (17)	0	19 (14)	0
Aumento de peso	14 (16)	0	ND	ND
Disnea	13 (15)	3 (3)	13 (10)	4 (3)**
Aumento de la fosfatasa alcalina sanguínea	11 (13)	0	ND	ND
Vómitos	10 (11)	0	14 (10)	1 (1)
Insomnio	10 (11)	0	ND	ND
Dolor de espalda	9 (10)	0	ND	ND
Mareo	9 (10)	0	ND	ND
Infección del tracto respiratorio superior	9 (10)	0	ND	ND
Fotosensibilidad	9 (10)	0	ND	ND
Aumento de la bilirrubina sanguínea	6 (7)	1 (1)	ND	ND
Hipokaliemia	6 (7)	2 (2)	ND	ND
Hipertrigliceridemia	5 (6)	2 (2)	ND	ND
Hipoalbuminemia	4 (5)	1 (1)	ND	ND
Tiempo de tromboplastina parcial activada aumentado	4 (5)	1 (1)	ND	ND
Neutropenia	3 (3)	1 (1)	ND	ND
Hiponatremia	2 (2)	1 (1)*	ND	ND
Hipofosfatemia	2 (2)	2 (2)	ND	ND
Hipocalcemia	2 (2)	1 (1)	ND	ND
Convulsiones	2 (2)	1 (1)	ND	ND
Linfopenia	1 (1)	1 (1)	ND	ND
Hemiparesia	1 (1)	1 (1)	ND	ND
Infección pulmonar	1 (1)	1 (1)	ND	ND
Prolongación intervalo QT	0	1 (1)	ND	ND
Edema generalizado	0	1 (1)	ND	ND
Obstrucción intestinal	0	1 (1)	ND	ND
Edema cerebral	0	1 (1)*	ND	ND
Dilatación ventrículos cerebrales	0	1 (1)	ND	ND

Accidente cerebrovascular	0	1 (1)	ND	ND
Ictus embólico	0	1 (1)*	ND	ND
Obstrucción de vías respiratorias	0	1 (1)	ND	ND
Gripe	0	1 (1)	ND	ND
Sepsis estafilocócica	0	1 (1)	ND	ND
Intolerancia a la glucosa	0	1 (1)	ND	ND
Hiperamonemia	0	1 (1)	ND	ND
Malnutrición	0	1 (1)	ND	ND
Estado confusional	0	1 (1)	ND	ND
Daño hepático por medicamentos	0	1 (1)	ND	ND
EA graves	13 (15)		22 (16)	
EA: eventos adversos; ALT: alanino aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; ND: no disponible				
^A Eventos adversos grado 1 – 2 que tuvieron lugar en ≥ 10 % de los pacientes.				
^B Fuente: <i>Health Canada Summary of Clinical Safety. Section 2.7.4.</i>				
*Sólo grado 4				
**Un paciente tuvo un evento grado 5 no relacionado con el tratamiento.				

3.3. Ensayos en desarrollo.

Se localizó un ensayo en desarrollo de alectinib en pacientes con CPNM avanzado o metastásico, ALK positivo. El ECA fase 3 compara alectinib con docetaxel o pemetrexed en pacientes que han recibido dos líneas previas de tratamiento sistémico incluyendo quimioterapia basada en platino y crizotinib. La fecha estimada de obtención completa de los datos es abril de 2019.

Diseño del ensayo	Criterios de inclusión	Intervención y comparador	Variables
NCT02604342 Fase 3, aleatorizado, abierto. Reclutamiento estimado: 120 pacientes. 54 centros en 15 países. Fecha de inicio del ensayo: noviembre 2015. Fecha prevista de fin: abril 2019. Promotor: Hoffmann – La Roche.	<u>Criterios de inclusión:</u> -CPNM estadios IIIB o IV histológicamente confirmados y ALK positivo según test FISH o ICH. -Haber recibido dos líneas sistémicas previas, incluyendo una línea de quimioterapia basada en platino y una línea de crizotinib. -Metástasis en SNC o leptomeníngicas previas están permitidas si son asintomáticas; las sintomáticas se permiten si la radioterapia no es una opción. -Enfermedad medible según RECIST (versión 1.1). <u>Criterios de exclusión:</u>	Alectinib a dosis de 600 mg vía oral dos veces al día en ciclos de 21 días hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable, retirada del consentimiento o muerte vs. Pemetrexed 500 mg o docetaxel 75 mg cada 3 semanas, hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable, retirada del consentimiento o muerte.	<u>Primaria:</u> -SLP. <u>Secundarias:</u> -TRO (RP+RC). -Control de la enfermedad (RC + RP + EE al menos 5 semanas). -Duración de la respuesta. -SG. -Tiempo hasta progresión en SNC. -Calidad de vida (EORTC QLQ-C30 y QLQ-LC13, EQ-5D-5L). -Seguridad.

	<p>-Tratamiento previo con otro inhibidor de ALK diferente a crizotinib.</p> <p>-Neoplasia en los últimos tres años (excepto carcinoma de células basales de la piel, cáncer gastrointestinal precoz o carcinoma de cérvix <i>in situ</i>, tratados con intención curativa).</p> <p>-Alteración gastrointestinal que afecte a la absorción de fármacos orales.</p>		
--	--	--	--

Otra información procedente del EPAR¹

Según los datos agregados de alectinib para estudio de la seguridad procedentes del EPAR¹, en el momento del análisis, el 33 % (83/253) de los pacientes seguían en tratamiento, mientras que poco más del 40 % (105/253) habían fallecido, siendo la principal causa la progresión de la enfermedad (37,5 %). El resto de causas de muerte fueron: hemorragia (2 pacientes), disnea (1), endocarditis (1), perforación intestinal (1), embolia pulmonar (1) y de origen desconocido (1). A juicio del investigador, dos de ellas, relacionadas con alectinib (una hemorragia y el caso de perforación intestinal)^{15,16}.

5. Puntos clave

Alectinib en pacientes con CPNM avanzado o metastásico, ALK positivo, que han progresado tras tratamiento con crizotinib se ha evaluado en dos ensayos clínicos sin grupo control. Ha demostrado ser eficaz, en términos de TRO (51 y 52 %), alcanzando la respuesta conseguida una duración mediana de aproximadamente 15 meses. La mediana de SLP ha sido de 8,2 y 8,9 meses y la de SG, 22,7 y 26,0 meses (ensayo NP28761 y NP28673, respectivamente), lo que puede considerarse significativo en la práctica clínica. Se permitió administrar alectinib tras progresión, pero actualmente no se conoce la relevancia de este hecho.

En los pacientes que han sido tratados previamente con quimioterapia (70 – 80 % de los pacientes), la TRO alcanzado ha sido algo menor (45 %). En el subgrupo de pacientes con metástasis medible a nivel del SNC basal, la TRO-SNC ha sido del orden 59 – 75 %, incluyendo más del 20 % de respuestas completas. Sin embargo, estos últimos datos proceden de un número de bajo pacientes, por lo que los resultados deben interpretarse con cautela.

No se disponen de datos de eficacia y seguridad comparados con tratamientos considerados de referencia como la quimioterapia con docetaxel o pemetrexed, aunque sí hay un ECA fase III en curso. Tampoco se ha localizado ningún estudio de comparación directa con ceritinib. Alectinib no se ha evaluado en pacientes con metástasis en SNC o leptomeníngas activas, ni con capacidad funcional disminuida (ECOG > 2).

Respecto al perfil de seguridad, los EA han sido los correspondientes a los inhibidores de la tirosin quinasa. Los EA de grado 1-2 más frecuentes fueron: estreñimiento, fatiga, edema periférico, mialgia y diarrea. La incidencia de EA grado 3 - 5 ha alcanzado el 40 % de pacientes en los datos actualizados. El porcentaje de pacientes que abandonó el tratamiento por EA fue del 2 % y 9 %, en cada uno de los ensayos. Dos muertes (por hemorragia y perforación intestinal) han sido relacionadas con el tratamiento por el investigador.

6. Referencias

1. European Medicines Agency (EMA). Assessment Report. Alecensa® [Internet]. Procedure Number: EMEA/H/C/004164/0000 Londres: EMA; dic 2016 [consultado 18.04.2017]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPARPublic_assessment_report/human/004164/WC500225709.pdf
2. European Medicine Agency (EMA). Alecensa®. Anexo 1. Ficha técnica o resumen de las características del producto. [Internet]. Londres: EMA; mar 2015 [consultado 18.04.2017] URL: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/004164/WC500225707.pdf
3. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, *et al.* Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136:E359-86.
4. Novello S, Barlesi F, Califano R, Cufer T, Ekman S, Giaj M, *et al.* Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016;27:1-27.
5. García-Campelo R, Bernabé R, Cobo M, Corral J, Coves J, Dómine M, *et al.* SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC) 2015. *Clin Transl Oncol*. 2015;17:1020–9.
6. Scagliotti G, Stahel RA, Rosell R, Thatcher N, Soria JC. ALK translocation and crizotinib in non-small cell lung cancer: An evolving paradigm in oncology drug development. *European Journal of Cancer*. 2012;48:961-73.
7. Midthun D. Overview of the initial evaluation, treatment and prognosis of lung cancer. [Internet]. Waltham (MA): UpToDate; 2017 [consultado 19.04.2017]. URL: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-initial-evaluation-treatment-and-prognosis-of-lung-cancer?source=search_result&search=non%20small%20cell%20lung&selectedTitle=3~150#H16
8. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Informe de Posicionamiento Terapéutico de pembrolizumab (Keytruda®) en el tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico. Informe de Posicionamiento Terapéutico 1/2017. V1. [Internet]. Madrid. AEMPS; 2017. [consultado 19.04.2017] URL: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPTpembrolizumab-Keytruda-cancer-pulmon.pdf>
9. Castillo-Muñoz MA, Abdel-Kader-Martín L, Beltrán-Calvo C, Isabel-Gómez R, Romero-Tabares A, Molina-López T. Erlotinib y gefitinib en primera línea de cáncer de pulmón no microcítico en estadio avanzado o metastásico, con mutación activadora del EGFR. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; 2013.
10. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Non Small Cell Lung Cancer. Version 5.2017. [Internet]. Fort Washington: NCCN; 2017 [consultado 19.04.2017]. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf

11. Masters GA, Temin S, Azzoli CG, Giaccone G, Baker S Jr, Brahmer JR, *et al.* Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2015;33:3488-515.
12. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, *et al.* Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol.* 2007;7:10.
13. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Pan Canadian Oncology Drug Review. Initial Clinical Guidance Report. Alectinib (Alecensaro) for Non-Small Cell Lung. [Internet]. Ottawa: CADTH; mar 2017 [consultado 20.03.2017]. URL: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_alectinib_alecensaro_nslc_in_cgr.pdf
14. European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA). EUnetHTA HTA Adaptation Toolkit & Glossary. Final versión. [Internet]. Copenhagen: EUnetHTA; October 2011. [consultado 20.03.2017]. URL http://www.eunetha.eu/sites/5026.fedimbo.belgium.be/files/EUnetHTA_adptation_toolkit_2011%20version%205.pdf
15. Shaw AT, Gandhi L, Gadgeel S, Riely GJ, Cetnar J, West H, *et al.* Alectinib in ALK-positive crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: a single group multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17:234-42.
16. Ou SH, Ahn JS, De Petris L, Govindan R, Yang JC, Hughes B, *et al.* Alectinib in crizotinib-refractory ALK-rearranged, non-small-cell lung cancer: A Phase II, Global Study. *J Clin Oncol.* 2016;34:661-8.

7. Anexos

Anexo I. Evaluación de la calidad metodológica de los estudios.

Listado de comprobación para evaluar la calidad metodológica de revisiones sistemáticas: AMSTAR¹²

1. ¿Se brindó un diseño apriori?	X Sí
2. ¿Hubo selección de estudios y extracción de datos por duplicado?	X No lo sé
3. ¿Se llevó a cabo una búsqueda exhaustiva de la literatura?	X Sí
4. ¿Se usó el estado de publicación (ej. literatura gris) como un criterio de inclusión?	X Sí
5. ¿Se proporcionó una lista de estudios (incluidos y excluidos)?	X Sí
6. ¿Fueron suministradas las características de los estudios incluidos?	X Sí
7. ¿Fue valorada y documentada la calidad científica de los estudios incluidos?	X Sí
8. ¿Fue usada apropiadamente la calidad científica de los estudios incluidos para formular las conclusiones?	X Sí
9. ¿Fueron apropiados los métodos utilizados para combinar los resultados de los estudios?	X Sí
10. ¿Fue valorada la probabilidad de sesgo de publicación?	X Sí
11. ¿Fue incluido el conflicto de intereses?	X No