

INFORME SEOM DE EVALUACIÓN DE FÁRMACOS

LORLATINIB PARA EL CÁNCER-NO MICROCÍTICO DE PULMÓN AVANZADO ALK+ EN PROGRESIÓN A ALECTINIB O CERITINIB EN PRIMERA LÍNEA O A CRIZOTINIB Y AL MENOS OTRO ALK-TKI

1. RESUMEN

- Lorlatinib (Lorviqua®) a dosis de 100 mg cada 24 h hasta progresión o toxicidad
- Pacientes con cáncer de pulmón-no microcítico de pulmón avanzado con reordenamiento de ALK (ALK+) cuya enfermedad ha progresado a:
 - o Alectinib o ceritinib como primera línea de tratamiento
 - o Crizotinib y al menos otra línea de tratamiento con ALK-TKI
- El paciente con cáncer de pulmón no-microcítico (CPNM) avanzado tras progresión a 1 o 2 líneas de tratamiento previo tiene una mal pronóstico, siendo hasta el tratamiento con quimioterapia uno de los de elección, con malos resultados. Lorlatinib ha demostrado resultados positivos en este contexto, con una alta tasa de respuestas y supervivencia libre de progresión

2. TÍTULO

LORLARTINIB PARA EL CÁNCER-NO MICROCÍTICO DE PULMÓN
AVANZADO ALK+ EN PROGRESIÓN A ALECTINIB O CERITINIB EN
PRIMERA LÍNEA O A CRIZOTINIB Y AL MENOS OTRO ALK-TKI

3. FECHA DE EVALUACIÓN: 20-06-2019

4. CONTENIDO:

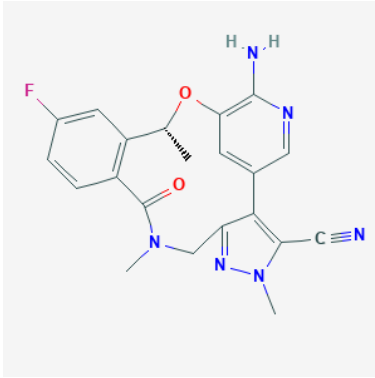
4.1. Identificación y descripción del fármaco

4.1.1. Nombre genérico: lorlatinib

4.1.2. Nombre comercial: Lorviqua®

4.1.3. Estructura química

Lorlatinib tiene la siguiente estructura química:



Cada comprimido contiene lorlatinib 25 mg o 100 mg, un inhibidor proteín-quinasa que inhibe la autofosforilación de ALK, la fosforilación mediada por ALK y la proliferación de células dependientes de ALK

4.1.4. Indicación clínica evaluada

Lorlatinib como tratamiento del cáncer-no microcítico de pulmón avanzado ALK+ en progresión a alectinib o ceritinib en primera línea o a crizotinib y al menos otro ALK-TKI

4.1.5. Laboratorio

Pfizer

4.1.6. Grupo terapéutico y código ATC

Agente antineoplásico inhibidor de la proteína tirosín-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.

Comprimidos que contienen 25 o 100 mg de lorlatinib. Precio aún no disponible

4.2. Área de acción farmacológica

4.2.1. Mecanismo de acción

Lorlatinib es un inhibidor de quinasas con actividad contra ALK y ROS-1, así como para TYK1, FER, FPS, TRKA, TRKA, TRKC, FAK, FAK2 y ACK. Tiene actividad contra diferentes formas mutantes de ALK, incluidas algunas mutaciones presentes tras progresión a tratamiento con crizotinib u otros inhibidores de ALK.

En ratones con tumores con fusión de EML4 con la variante 1 de ALK o mutaciones de AKL, incluyendo mutaciones G120R y I1171T detectadas tras progresión a inhibidores de ALK, la administración de lorlatinib presentó actividad antitumoral, demostrando también actividad en ratones con tumores cerebrales implantados EML4-ALK-dirigidos. La actividad de lorlatinib en modelos in-vivo fue dosis-dependiente y se correlacionó con la inhibición de la fosforilación de ALK.

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

European Medicines Agency, EMA (28/02/2019): lorlatinib en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con CPNM ALK+ avanzado cuya enfermedad ha progresado después de:

- Alectinib o ceritinib como primera línea de tratamiento TKI-ALK
- Crizotinib y al menos otro ALK-TKI

Food and Drug Administration, FDA (02-11-2018): lorlatinib está indicado para el tratamiento de CPNM ALK+ cuya enfermedad ha progresado a:

- Crizotinib y al menos otro inhibidor de ALK para enfermedad metastásica
- Alectinib como primera línea de un inhibidor de ALK para enfermedad metastásica
- Ceritinib como primera línea de un inhibidor de ALK para enfermedad metastásica

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

La dosis recomendada de lorlatinib es de 100 mg cada 24 horas y puede ser administrada con o sin ingesta alimentaria. Se recomienda mantenerlo hasta progresión o toxicidad inaceptable

4.2.4. Farmacocinética

4.2.4.1. Absorción: La mediana de $T_{m\acute{a}x}$ de lorlatinib fue 1.2 horas (0.5-4) tras una administración oral de 100 mg y de 2 horas (0.5-23) tras la administración continuada de 100 mg cada 24 horas. La biodisponibilidad absoluta (mediana) fue del 81% (90% CI 75.7%, 86.2%) tras la administración oral comparada con la administración intravenosa.

4.2.4.2. Distribución

In vitro, lorlatinib se unió en un 6% a proteínas a la concentración de $2.4\mu\text{M}$. La ratio sangre/plasma fue 0.99. La mediana de volumen de distribución en estado estacionario (V_{ss}) fue de 305L (28%) tras una administración única intravenosa

4.2.4.3. Metabolismo

Lorlatinib es metabolizado por CYP3A4 y UGT1A4, con menor contribución de CYP2C8, CYP2C19, CYP3A5 y UGT1A3. En plasma, se produce M8 (un metabolito ácido benzoico de lorlatinib) como resultado de la ruptura oxidativa de los enlaces tipo éter entre amida y el compuesto aromático, en un 21%. M8 es farmacológicamente inactivo.

4.2.4.4. Eliminación

La mediana de vida media en plasma ($t_{1/2}$) es de 24h (40%) después de una dosis de 100 mg oral. La mediana de aclaramiento oral (CL/F) fue de 11 L/h (35%) tras una sola dosis oral de 100 mg y se incrementó a 18 L/h (39%) con tratamiento mantenido, sugiriendo autoinducción.

4.3. Evaluación de la eficacia

4.3.1. Ensayos clínicos disponibles e informes de las agencias evaluadoras

Lorlatinib fue estudiado en un ensayo clínico no aleatorizado, multicohorte, multicéntrico (estudio B7461001; NCT01970865), en el que se demostró actividad en un subgrupo de pacientes con CPNM con reordenamiento de ALK tratados con uno o más inhibidores de ALK inicialmente en un estudio fase I(1), lo que se confirmó en un ensayo fase II posterior en el que se incluyeron un 70% de pacientes que recibieron dicho tratamiento en segunda línea o sucesivas

4.3.2. Resultados de ensayos clínicos

El estudio fase I incluyó 54 pacientes con CPNM ALK+ (41 pacientes) o ROS1 (12 pacientes; uno de los pacientes fue “indeterminado”) reclutados en 5 centros(1). El objetivo principal fue seguridad y tolerancia, siendo la supervivencia y la tasa de respuestas a nivel cerebral 2 de los principales objetivos secundarios. Solo el 11% de los pacientes no habían recibido un tratamiento dirigido a ALK previamente y el 52% de los pacientes habían recibido 2 o más TKIs previamente. Los principales efectos secundarios fueron hipercolesterolemia en el 72% de los pacientes, hipertrigliceridemia en el 39%, neuropatía periférica en el 39% y edema periférico también en el 39%.

La toxicidad limitante de dosis apareció con la dosis de 200 mg en forma de trastorno neurocognitivo grado 2, recomendándose la dosis de 100 mg/24 h. En los pacientes ALK+ el porcentaje de respuestas fue del 46% (95%CI 31-63%), la tasa de respuestas globales fue del 42% en aquellos pacientes que habían recibido ≥ 2 líneas previas con TKIs dirigidos a ALK y del 57% en los que habían recibido 1 línea solo. La tasa de respuestas completas en pacientes ALK+ fue del 7% y la mediana de duración de la respuesta fue de 12.4 meses (11.2 meses en aquellos pacientes que habían recibido 2 o más inhibidores de ALK previamente). Respecto a la actividad en sistema nervioso central (SNC), presente en 32 pacientes, lorlatinib alcanzó una tasa de respuestas del 31%. La actividad fue demostrada en todos los pacientes con mutaciones (figura 1)

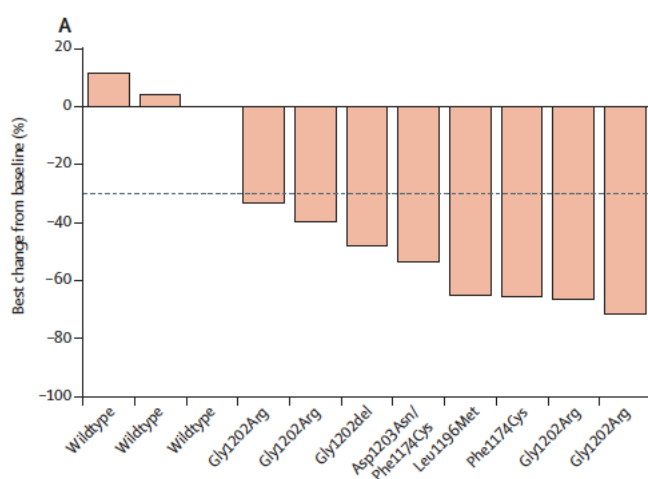


Figura 1

En el estudio fase 2 se incluyeron 276 pacientes ALK+ (228 pacientes) y ROS-1+ (47 pacientes) que recibieron lorlatinib a dosis de 100 mg/24 horas(2). De los pacientes ALK+, 30 pacientes no habían recibido tratamiento previamente.

El objetivo principal del estudio fue la tasa de respuestas y también la tasa de respuestas a nivel intracraneal (Tabla 1).

Las características de los pacientes en los diferentes subgrupos pueden verse en la figura 2, observándose un alto porcentaje de pacientes con presencia de metástasis a nivel de SNC y que 111 pacientes habían recibido tratamiento con 2 o más inhibidores de ALK

	Treatment naive (EXP1; n=30)	Previous crizotinib with or without chemotherapy (EXP2-3A; n=59)	Previous non-crizotinib ALK TKI with or without chemotherapy (EXP3B; n=28)	≥2 previous ALK TKIs* with or without chemotherapy (EXP4-5; n=111)	Pooled activity group (EXP2-5; n=198)	ROS1-positive patients (EXP6; n=47)	Pooled safety group (EXP1-6; n=275)
Age, years							
Median (IQR)	59.0 (48.0-68.0)	54.0 (46.0-66.0)	54.0 (46.5-64.0)	51.0 (43.0-59.0)	53.0 (44.0-62.0)	54.0 (44.0-61.0)	54.0 (45.0-62.0)
Mean (SD)	57.4 (12.1)	54.9 (12.5)	55.0 (11.6)	51.9 (11.5)	53.2 (11.9)	52.8 (12.9)	53.6 (12.1)
Range	27-75	30-85	33-77	29-83	29-85	19-77	19-85
Sex							
Female	13 (43%)	39 (66%)	16 (57%)	62 (56%)	117 (59%)	27 (57%)	157 (57%)
Male	17 (57%)	20 (34%)	12 (43%)	49 (44%)	81 (41%)	20 (43%)	118 (43%)
Race							
White	10 (33%)	31 (53%)	7 (25%)	59 (53%)	97 (49%)	25 (53%)	132 (48%)
Black	1 (3%)	0	1 (4%)	0	1 (1%)	1 (2%)	3 (1%)
Asian	17 (57%)	17 (29%)	16 (57%)	37 (33%)	70 (35%)	16 (34%)	103 (37%)
Other	1 (3%)	2 (3%)	1 (4%)	5 (5%)	8 (4%)	3 (6%)	12 (4%)
Unspecified†	1 (3%)	9 (15%)	3 (11%)	10 (9%)	22 (11%)	2 (4%)	25 (9%)
ECOG performance status							
0	13 (43%)	28 (47%)	15 (54%)	46 (41%)	89 (45%)	17 (36%)	119 (43%)
1	16 (53%)	30 (51%)	13 (46%)	59 (53%)	102 (52%)	28 (60%)	146 (53%)
2	1 (3%)	1 (2%)	0	6 (5%)	7 (4%)	2 (4%)	10 (4%)
Brain metastases present at baseline‡							
8 (27%)	37 (63%)	13 (46%)	83 (75%)	133 (67%)	25 (53%)	166 (60%)	
Number of brain metastases at baseline‡							
1-3	4 (50%)	13 (35%)	4 (31%)	34 (41%)	51 (38%)	10 (40%)	65 (39%)
4-6	2 (25%)	12 (32%)	6 (46%)	25 (30%)	43 (32%)	11 (44%)	56 (34%)
7-9	2 (25%)	7 (19%)	3 (23%)	14 (17%)	24 (18%)	2 (8%)	28 (17%)
≥10	0	5 (14%)	0	10 (12%)	15 (11%)	2 (8%)	17 (10%)
Median	3 (1-6)	5 (3-7)	6 (3-6)	4 (2-7)	5 (2-7)	4 (2-5)	5 (2-7)
Previous radiotherapy							
6 (20%)	30 (51%)	12 (43%)	83 (75%)	125 (63%)	23 (49%)	154 (56%)	
Previous brain-directed radiotherapy							
2 (7%)	19 (32%)	8 (29%)	59 (53%)	86 (43%)	15 (32%)	103 (37%)	
Number of previous chemotherapy regimens							
0	29 (97%)	24 (41%)	15 (54%)	26 (23%)	65 (33%)	11 (23%)	105 (38%)
1	1 (3%)	30 (51%)	10 (36%)	43 (39%)	83 (42%)	12 (26%)	96 (35%)
2	0	2 (3%)	2 (7%)	26 (23%)	30 (15%)	13 (28%)	43 (16%)
3	0	3 (5%)	1 (4%)	8 (7%)	12 (6%)	10 (21%)	22 (8%)
≥4	0	0	0	8 (7%)	8 (4%)	1 (2%)	9 (3%)
Number of previous ALK or ROS1 TKI regimens							
0	30 (100%)	0	0	0	0	13 (28%)	43 (16%)
1	0	59 (100%)	28 (100%)	0	87 (44%)	30 (64%)	117 (43%)
2	0	0	0	65 (59%)	65 (33%)	2 (4%)	67 (24%)
3	0	0	0	42 (38%)	42 (21%)	2 (4%)	44 (16%)
≥4	0	0	0	4 (4%)	4 (2%)	0	4 (1%)

Figura 2

El porcentaje de respuestas fue del 90% (95%CI73.5-97.9) en los 30 pacientes que no habían recibido tratamiento con inhibidor de ALK previamente y del 47% (95%CI39.9-54.2) en los otros subgrupos. En lo que hace referencia a los pacientes que habían recibido crizotinib como único TKI previamente, la tasa de respuestas fue del 70%, mientras que en los 111 pacientes que habían recibido 2 o más TKIs fue del 39% (95%CI 29.6-48.5), y en los 28 pacientes

que habían recibido un TKI que no fuese crizotinib el porcentaje de respuestas fue del 32% (95%CI 15.9-42.4).

En los 81 pacientes ALK+ con metástasis en SNC se observó una tasa de respuestas a nivel intracraneal del 63% en los pacientes que ya habían recibido al menos un TKI previo (95%CI 51.5-73.4). En la figura 3 podemos ver las diferentes tasas de respuesta en los diferentes subgrupos.

La mediana de duración de la respuesta fue de 12.5 meses (95%CI 8.4-23.7) y a nivel intracraneal de 14.5 meses (95% CI 12.4-NR).

	Treatment naive (EXP1)	Previous crizotinib with or without chemotherapy (EXP2-3A)	Previous non-crizotinib ALK TKI with or without chemotherapy (EXP3B)	≥2 previous ALK TKIs* with or without chemotherapy (EXP4-5)	≥1 previous ALK TKI with or without chemotherapy (pooled EXP2-5)
Overall responses					
Number of patients	30	59	28	111	198
Best overall response					
Complete response†	1 (3%)	1 (2%)	1 (4%)	2 (2%)	4 (2%)
Partial response†	26 (87%)	40 (68%)	8 (29%)	41 (37%)	89 (45%)
Stable disease	2 (7%)	10 (17%)	10 (36%)	38 (34%)	58 (29%)
Objective progression	1 (3%)	6 (10%)	7 (25%)	20 (18%)	33 (17%)
Indeterminate	0	2 (3%)	2 (7%)	10 (9%)	14 (7%)
Patients with confirmed objective response (%; 95% CI)‡	27 (90.0%; 73.5-97.9)	41 (69.5%; 56.1-80.8)	9 (32.1%; 15.9-52.4)	43 (38.7%; 29.6-48.5)	93 (47.0%; 39.9-54.2)
Median time to first tumour response, months (IQR)	1.4 (1.3-2.7)	1.4 (1.3-2.6)	1.4 (1.4-2.7)	1.4 (1.4-2.9)	1.4 (1.3-2.7)
Median duration of response, months (95% CI)§	NR (10.0-NR)	NR (11.1-NR)	NR (4.1-NR)	NR (5.5-NR)	NR (11.1-NR)
Median duration of follow-up for response, months (IQR)¶	6.9 (5.6-12.5)	6.9 (4.2-7.0)	7.0 (5.6-8.3)	7.2 (5.6-9.8)	6.9 (5.6-8.3)
Intracranial responses					
Number of patients	3	23	9	49	81
Best overall intracranial response					
Complete response†	0	5 (22%)	1 (11%)	10 (20%)	16 (20%)
Partial response†	2 (67%)	15 (65%)	4 (44%)	16 (33%)	35 (43%)
Stable disease	1 (33%)	3 (13%)	0	17 (35%)	20 (25%)
Objective progression	0	0	3 (33%)	4 (8%)	7 (9%)
Indeterminate	0	0	1 (11%)	2 (4%)	3 (4%)
Patients with confirmed intracranial objective response (%; 95% CI)‡	2 (66.7%; 9.4-99.2)	20 (87.0%; 66.4-97.2)	5 (55.6%; 21.2-86.3)	26 (53.1%; 38.3-67.5)	51 (63.0%; 51.5-73.4)
Median time to first intracranial response, months (IQR)	2.0 (1.2-2.7)	1.4 (1.3-1.4)	1.4 (1.4-2.6)	1.4 (1.3-3.1)	1.4 (1.3-2.7)
Median duration of intracranial response, months (95% CI)§	NR (NR-NR)	NR (8.4-NR)	NR (4.1-NR)	14.5 (6.9-14.5)	14.5 (8.4-14.5)

Figura 3

Tabla 1.
Resumen del diseño del estudio: Lorlatinib en pacientes ALK+ con CNMP: resultados del estudio fase II
Referencia: Solomon BJ, et al. *Ancet Oncol* 2018;19:195467

Resumen del ensayo:

Tipo de ensayo clínico
 Fase 2 no aleatorizado
 N° de pacientes: 276

Fármaco (s) en investigación: lorlatinib
 Duración del tratamiento: hasta progresión o toxicidad

- **Objetivos:**
- objetivo principal: tasa de respuestas global y a nivel intracraneal
 - objetivos secundarios: supervivencia libre de progresión; duración de la respuesta; tiempo a la respuesta; seguridad, PROs

- **Principales criterios de inclusión y de exclusión:** pacientes con CPNM ALK +; se permitían pacientes con afectación de SNC asintomática (tratados o no). La compresión medular era un criterio de exclusión

- **Análisis estadístico:** tamaño muestral basado en diseño de estimación sin tes específico de hipótesis; análisis de actividad y seguridad basado en el set de análisis de seguridad

- **Fortalezas y debilidades de los estudios con el fármaco:**

debilidad: fase II no aleatorizado

fortaleza: actividad en pacientes pretratados; actividad a nivel de SNC; perfil favorable de toxicidad

La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 7 meses (95%CI 4-9.5), la vemos desglosada por los diferentes subgrupos en la figura 4:

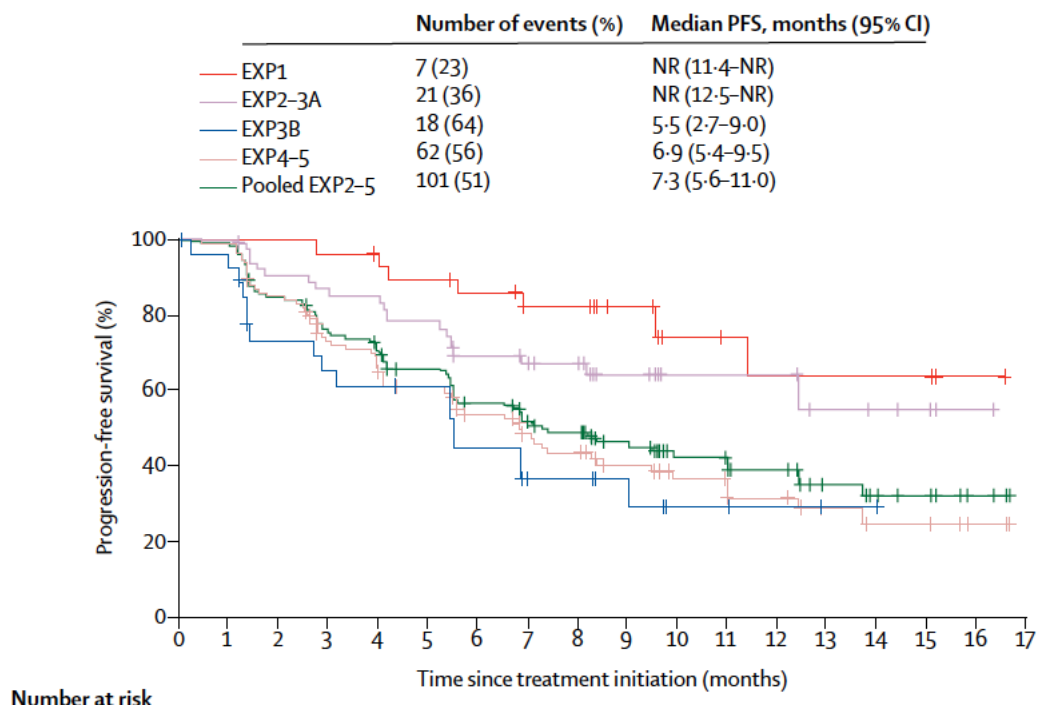


Figura 4

En lo que respecta a la toxicidad del fármaco, lorlatinib presenta un perfil favorable, siendo la hipercolesterolemia (81%), hipertrigliceridemia (60%, edema (43%) y neuropatía periférica (30%) los más frecuentes (figura 5). La mayoría de ellos con carácter leve. Las toxicidades grado 3-4 más frecuentes fueron la hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia (ambas 16%). La frecuencia total de efectos adversos severos fue de un 7% (el más frecuente: efectos neurocognitivos en un 1%)

	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4
Hypercholesterolaemia*	181 (66%)	39 (14%)	4 (1%)
Hypertriglyceridaemia*	123 (45%)	36 (13%)	7 (3%)
Oedema*	113 (41%)	6 (2%)	0
Peripheral neuropathy*	77 (28%)	5 (2%)	0
Weight increased	45 (16%)	5 (2%)	0
Cognitive effects*	46 (17%)	3 (1%)	0
Mood effects*	39 (14%)	2 (1%)	0
Fatigue*	35 (13%)	1 (<1%)	0
Diarrhoea	28 (10%)	1 (<1%)	0
Arthralgia	28 (10%)	0	0
AST increased	27 (10%)	1 (<1%)	0
Dizziness	23 (8%)	2 (1%)	0
ALT increased	22 (8%)	2 (1%)	0
Speech effects*	19 (7%)	1 (<1%)	0
Lipase increased	10 (4%)	7 (3%)	1 (<1%)
Anaemia	13 (5%)	2 (1%)	0
Amylase increased	12 (4%)	2 (1%)	0
Rash	13 (5%)	1 (<1%)	0
Vomiting	11 (4%)	1 (<1%)	0
Dyspnoea	8 (3%)	1 (<1%)	0
Hypertension	4 (1%)	4 (1%)	0
Ejection fraction decreased	5 (2%)	1 (<1%)	0
Hyperglycaemia	4 (1%)	2 (1%)	0
Localised oedema	4 (1%)	2 (1%)	0
Hallucination, auditory	4 (1%)	1 (<1%)	0
Abdominal pain	3 (1%)	1 (<1%)	0
Hypophosphataemia	2 (1%)	2 (1%)	0
Hypoxia	1 (<1%)	2 (1%)	0
Night sweats	2 (1%)	1 (<1%)	0

(Table 3 continues in next column)

	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4
(Continued from previous column)			
Pulmonary oedema	2 (1%)	1 (<1%)	0
Acute respiratory failure	0	1 (<1%)	1 (<1%)
Hyponatraemia	1 (<1%)	1 (<1%)	0
Presyncope	1 (<1%)	1 (<1%)	0
Respiratory failure	0	2 (1%)	0
Ascites	0	1 (<1%)	0
Blood potassium increased	0	0	1 (<1%)
Diabetes mellitus	0	1 (<1%)	0
Erysipelas	0	1 (<1%)	0
Gastritis	0	1 (<1%)	0
Glossitis	0	1 (<1%)	0
Hydrocephalus	0	1 (<1%)	0
Hypermagnesaemia	0	1 (<1%)	0
Interstitial lung disease	0	1 (<1%)	0
Leukocytosis	0	1 (<1%)	0
Mental status changes	0	1 (<1%)	0
Mucocutaneous candidiasis	0	1 (<1%)	0
Pancreatitis	0	1 (<1%)	0
Pneumonia	0	1 (<1%)	0
Pneumonitis	0	0	1 (<1%)
Thrombosis	0	1 (<1%)	0

Data are n (%). This table lists treatment-related adverse events reported in at least 10% of patients and all grade 3-4 treatment-related adverse events. No grade 5 treatment-related adverse events were reported. ALT-alanine aminotransferase. AST-aspartate aminotransferase. EXP-expansion cohort. *Cluster term comprising adverse events that represent similar clinical symptoms or syndromes.

Table 3: Treatment-related adverse events in patients treated with lorlatinib (all cohorts: EXP1-6)

Figura 5

4.3.3. Evaluación de la validez del ensayo y utilidad práctica de los resultados
Se trata de un ensayo fase I y uno fase II, por lo que no disponemos de estudios comparativos, a pesar de lo cual tiene una actividad en este contexto de pacientes favorable

4.3.4. Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones
No disponemos de revisiones sistemáticas en la actualidad

4.3.5. Guías de Práctica clínica y evaluación de otras fuentes secundarias
En las Guías ESMO publicadas en 2018, lorlatinib sale posicionado como uno de los tratamientos de elección tras la progresión a un ALK-TKI de segunda generación.(3)
En las guías SEOM se posiciona como tratamiento a tener en cuenta tras progresión a un TKI de segunda generación con un nivel de evidencia IIA.(4)

4.4. Características comparadas con otros medicamentos en la misma indicación

No hay fármacos que tengan exactamente la misma indicación

Alectinib está indicado en primera línea o tras tratamiento con crizotinib

Brigatinib tiene indicación tras progresión a crizotinib

Ceritinib tiene indicación en primera línea o tras progresión a crizotinib

Por tanto, los otros fármacos inhibidores de ALK no están situados en la misma indicación

En lo que respecta a la quimioterapia, docetaxel en 2ª o 3ª línea presenta un porcentaje de respuestas inferior al 10% con una supervivencia global de 7 meses.

4.5. Características comparadas con otros medicamentos en la misma indicación

No procede

4.6. Aplicabilidad y relevancia clínica

4.6.1. Posicionamiento según guías reguladoras internacionales

En las Guías ESMO publicadas en 2018, lorlatinib sale posicionado como uno de los tratamientos de elección tras la progresión a un ALK-TKI de segunda generación.(3)

En las guías SEOM se posiciona como tratamiento a tener en cuenta tras progresión a un TKI de segunda generación con un nivel de evidencia IIA.(4)

En las Guías NCCN se posiciona tanto en primera línea como sucesivas

En guías de agencias reguladoras:

European Medicines Agency, EMA (28/02/2019): lorlatinib en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con CPNM ALK+ avanzado cuya enfermedad ha progresado después de:

- Alectinib o ceritinib como primera línea de tratamiento TKI-ALK
- Crizotinib y al menos otro ALK-TKI

Food and Drug Administration, FDA (02-11-2018): lorlatinib está indicado para el tratamiento de CPNM ALK+ cuya enfermedad ha progresado a:

- Crizotinib y al menos otro inhibidor de ALK para enfermedad metastásica
- Alectinib como primera línea de un inhibidor de ALK para enfermedad metastásica
- Ceritinib como primera línea de un inhibidor de ALK para enfermedad metastásica

4.6.2. Categorización

El tratamiento con lorlatinib deberá dirigirse a pacientes con CPNM ALK+ en segunda línea y que han recibido en primera línea alectinib o ceritinib, o bien a la tercera línea tras crizotinib y otro inhibidor ALK (nivel de evidencia 2, grado de recomendación A(5))

4.6.3. Innovación

Lorlatinib es un inhibidor de alk con una alta capacidad inhibitoria, mostrando también actividad a nivel de sistema nervioso central

4.6.4. Presencia o no de biomarcador asociado

Solo pacientes con positividad para ALK confirmada por metodología reconocida pueden ser tratados con lorlatinib en cualquiera de sus indicaciones. La posibilidad de selección terapéutica por biomarcador permite un uso racional de tratamientos con impacto presupuestario relevante, un aumento de la eficacia y minimización de toxicidad. La determinación del estado de ALK es hoy un biomarcador de uso obligado y reconocido en las principales guías(6)

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 27.985 casos nuevos de cáncer de pulmón, representando el CPNM el 85% de ellos. Aproximadamente el 70% son diagnosticados en situación de enfermedad avanzada, representando la histología adenocarcinoma aproximadamente un 60% del global de estos pacientes. Al estar la traslocación ALK presente en el 3-5% de los pacientes, aproximadamente 500 pacientes serían susceptibles de recibir un tratamiento con un inhibidor de ALK en primera línea. Dado que a una segunda o tercera línea llegan un menor número de pacientes, esta cifra podría situarse en menos de 350 pacientes anuales, aunque no tenemos datos exactos de esta posibilidad.

4.6.7. Coste oportunidad desde una vertiente clínica

Los pacientes con CNMP ALK+ son pacientes que van a responder mejor a un tratamiento dirigido hacia esa alteración molecular. Tras 1 o 2 líneas de tratamiento previo, la alternativa podría ser la quimioterapia, con una menor eficacia y una mayor toxicidad. No hay un fase 3 que lo compare, pero los resultados descritos en los estudios superan ampliamente lo que cabría esperar si recibiesen quimioterapia.

4.7. Evaluación de la seguridad y tolerancia

4.7.1. Descripción de los efectos adversos más significativos por su frecuencia o gravedad

Los datos de toxicidad reflejan un perfil de toxicidad favorable a los inhibidores de ALK. En lo que respecta a la toxicidad del fármaco, lorlatinib presenta un perfil favorable, siendo la hipercolesterolemia (81%), hipertrigliceridemia (60%), edema (43%) y neuropatía periférica (30%) los más frecuentes (figura 5). La mayoría de ellos con carácter leve. Las toxicidades grado 3-4 más frecuentes fueron la hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia (ambas 16%). La frecuencia total de efectos adversos severos fue de un 7% (el más frecuente: efectos neurocognitivos en un 1%) (figura 5)

Respecto a los efectos sobre sistema nervioso central (crisis, alucinaciones, deterioro cognitivo...) se han descrito en el 54% de los casos. Las alteraciones cognitivas ocurrieron en el 29% de los pacientes, siendo severos en el 2.1%. Las alteraciones severas de la conducta ocurrieron en el 1.8% y alucinaciones en el 0.6%. Se ha descrito una incidencia del 3% de crisis comiciales.

Hay que reseñar que lorlatinib puede producir prolongación del intervalo PR y bloqueo auriculoventricular en un 1% de los pacientes, siendo severo en el 0.3%, lo que llevó a implantación de marcapasos, por lo que se recomienda un control previo.

También se ha descrito como toxicidad la neumonitis o enfermedad pulmonar intersticial en un 1.5% de los pacientes, siendo severa en un 0.3%, lo que llevó a la discontinuación del tratamiento.

Otra toxicidad descrita es la de hepatotoxicidad severa con el uso concomitante de inductores potentes de CYP3A, por lo que se recomienda no utilizarlos conjuntamente (ocurrió en 10 de 12 pacientes que estaban tomando rifampicina)

En lo que hace referencia a la calidad de vida, se han analizado los PROs (patient reported outcomes) demostrando una mejoría en la calidad de vida, con una mejoría en la esfera social, emocional y funcional como los datos que más mejoraron con lorlatinib(7)

4.7.2. Seguridad. Ensayos clínicos
Reseñados en la figura 5

5.- ESCALAS DE BENEFICIO CLÍNICO (ESMO)

ESCALA ESMO v1.1 de valoración de beneficio clínico

Según esta escala, habría que aplicar la el formulario 3(8), aplicable a tratamientos no curativos y y en estudios de brazo único para “enfermedades huérfanas” y para enfermedades con “necesidades no cubiertas” en ensayos cuyo objetivo primario es la supervivencia libre de progresión o la tasa de respuestas. Estaría englobado dentro del grado 3

6. CONCLUSIONES

Lorlatinib produce un alto porcentaje de respuestas en pacientes con CPNM ALK+ que han recibido tratamiento previo, con una mejoría en calidad de vida y con una alta tasa de respuestas a nivel de sistema nervioso central.

7. RECOMENDACIONES FINALES

Lorlatinib debería ser empleado de forma exclusiva en las indicaciones propuestas en pacientes con CPNM ALK +:

- Pacientes con cáncer de pulmón-no microcítico de pulmón avanzado con reordenamiento de ALK (ALK+) cuya enfermedad ha progresado a:
 - o Alectinib o ceritinib como primera línea de tratamiento
 - o Crizotinib y al menos otra línea de tratamiento con ALK-TKI

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Shaw AT, Felip E, Bauer TM, Besse B, Navarro A, Postel-Vinay S, et al. Lorlatinib in non-small-cell lung cancer with ALK or ROS1 rearrangement: an international, multicentre, open-label, single-arm first-in-man phase 1 trial. *Lancet Oncol*. 2017 Dec;18(12):1590–9.
2. Solomon BJ, Besse B, Bauer TM, Felip E, Soo RA, Camidge DR, et al. Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from a global phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2018 Dec;19(12):1654–67.
3. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol*. 2018 Oct 1;29(Supplement_4):iv192–237.
4. Majem M, Juan O, Insa A, Reguart N, Trigo JM, Carcereny E, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (2018). *Clin Transl Oncol*. 2019 Jan;21(1):3–17.
5. Dykewicz CA. Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients: Focus on community respiratory virus infections. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2001 Dec;7(12):19S-22S.
6. Felip E, Concha Á, de Castro J, Gómez-Román J, Garrido P, Ramírez 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 Off Publ Fed Span Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex*. 2015 Feb;17(2):103–12.
7. Peters S, Shaw AT, Besse B, Felip E, Solomon BJ, Soo RA, et al. Impact of Lorlatinib on Patient-Reported Outcomes (PROs) in Patients (Pts) With Advanced ALK+ or ROS1+ Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *Ann Oncol*. 2018 Oct 1;29(suppl_8):viii493-viii547.
8. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, Latino NJ, Pentheroudakis G, Douillard J-Y, et al. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Ann Oncol*. 2017 Oct 1;28(10):2340–66.

9. DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERESES

Consultant or advisory role: BMS, MSD, Takeda, Roche, Pfizer, Ipsen, Astra-Zéneca, Boehringer, Pierre-Fabré, Bayer
Speaking: Roche, Lilly, Ipsen, Astellas, Janssen, Novartis, Boehringer, Vifor
Travel support: MSD, Roche, Ipsen, Janssen, Pfizer, Astellas, Pierre-Fabré
Clinical Trials: Merck, Astellas, Pfizer, Ipsen, Roche