

## INFORME SEOM DE EVALUACIÓN DE FÁRMACOS

### Brigatinib (Alunbrig®) en el tratamiento del carcinoma de pulmón no microcítico (CPNM) ALK+

#### 1. RESUMEN

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

Los tumores pulmonares se clasifican en función de su histología en dos grandes grupos, carcinomas de pulmón microcíticos o de células pequeñas (representan aproximadamente un 15-20% de los cánceres de pulmón) y carcinomas de pulmón no microcíticos o de células no pequeñas (CPNM) (representan el 80-85% restante de los cánceres de pulmón).

El CPNM incluye, fundamentalmente, los siguientes tipos histológicos: epidermoide o de células escamosas (25-32%), adenocarcinoma (37-47%) y de células grandes (10-18%). La caracterización del tumor es crucial por sus implicaciones tanto en el pronóstico como en el tratamiento de la enfermedad.

Las terapias de elección de pacientes con CPNM localmente avanzado o metastático se han centrado tradicionalmente en la combinación de agentes quimioterápicos basados en platino. Los dobletes de platino con agentes tales como taxanos, gemcitabina, vinorelbina o pemetrexed han demostrado aportar una ganancia en supervivencia global (SG), calidad de vida y control de síntomas en pacientes con buen estado funcional (PS 0-1).

Los CPNM con histología no escamosa poseen en algunos casos alteraciones moleculares tales como EGFR, ALK, ROS-1 o BRAF. Aproximadamente el 2-4% de los casos de CPNM poseen una translocación en el gen que codifica la quinasa asociada al linfoma anaplásico (ALK).

La translocación de ALK determina la expresión de la proteína de fusión resultante y la consecuente señalización aberrante de ALK en el CPNM. El reordenamiento ALK es generalmente excluyente del otro tipo de mutación en el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). Los pacientes con reordenamiento ALK suelen ser jóvenes, no fumadores y con histología de adenocarcinoma.

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

Brigatinib fue aprobado por la EMA el 22 de noviembre del 2018 en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado, positivo para la quinasa del linfoma anaplásico (ALK), previamente tratado con crizotinib.

La seguridad y eficacia de brigatinib se evaluó en un ensayo aleatorizado (1:1), abierto y multicéntrico (ALTA) en 222 pacientes adultos con CPNM localmente avanzado o metastásico ALK positivo que habían progresado al tratamiento con crizotinib. Los criterios de selección permitieron incluir pacientes con un reordenamiento de ALK documentado en base a una prueba validada, con un estado funcional ECOG de 0-2, y un tratamiento previo de quimioterapia. Adicionalmente, se incluyeron pacientes con metástasis en el sistema nervioso central (SNC), siempre que fueran neurológicamente estables y no requirieran un incremento de la dosis de corticosteroides. Se excluyó a los pacientes con historial de enfermedad pulmonar intersticial o neumonitis relacionada con medicamentos.

Los pacientes se distribuyeron de forma aleatoria en una proporción 1:1 para administrarles 90 mg de Brigatinib una vez al día (pauta posológica de 90 mg, n = 112) o 180 mg de Brigatinib una vez al día con un periodo inicial de siete días a la dosis de 90 mg una vez al día (pauta posológica de 180 mg, n = 110). La mediana de duración de seguimiento fue de 22,9 meses. La aleatorización se estratificó en función de la metástasis cerebral (presente o ausente) y la mejor respuesta previa al tratamiento con crizotinib (respuesta completa o parcial vs cualquier otra respuesta/desconocida).

La variable principal del estudio fue la tasa de respuesta objetiva (TRO) evaluada por el investigador según criterios RECIST v1.1. Las variables secundarias fueron la TRO evaluada por un comité de revisión independiente (CRI), duración de la respuesta (DR), SLP y SG, TRO intracraneal evaluada por un CRI (TROi), duración de la respuesta intracraneal (DRi) y SLP intracraneal (SLPi). Las variables secundarias, síntomas informados por el paciente y la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) se evaluaron con el cuestionario EORTC QLQ-C30 (v3.0).

Este estudio pivotal (estudio ALTA), fase II sin control con placebo, Brigatinib a la dosis recomendada de 90 mg QD durante 7 días y después 180 mg QD (90/180 mg), obtuvo una TRO (variable primaria) del 55%, con una mediana de duración de la respuesta de 13,8 meses, SLP de 15,6 meses y SG 27,6 meses y una probabilidad de supervivencia a 12 meses del 80,1%. Estos resultados ponen de manifiesto la actividad antitumoral de Brigatinib, una prolongada SLP y SG. Los resultados de eficacia obtenidos del análisis del ensayo ALTA se resumen en la Tabla 1.

**Tabla 1: Resultados de eficacia del ensayo ALTA (población del ITT)**

Parámetro de eficacia	Evaluación del investigador		Evaluación del CRI	
	Pauta de 90 mg* N = 112	Pauta de 180 mg† N = 110	Pauta de 90 mg* N = 112	Pauta de 180 mg† N = 110
<b>Tasa de respuesta objetiva</b>				
(%)	46 %	56 %	51 %	56 %
IC‡	(35, 57)	(45, 67)	(41, 61)	(47, 66)
<b>Tiempo de respuesta</b>				
Mediana (meses)	1,8	1,9	1,8	1,9
<b>Duración de la respuesta</b>				
Mediana (meses)	12,0	13,8	16,4	15,7
IC del 95 %	(9,2; 17,7)	(10,2; 19,3)	(7,4; 24,9)	(12,8; 21,8)
<b>Supervivencia libre de progresión</b>				
Mediana (meses)	9,2	15,6	9,2	16,7
IC del 95 %	(7,4; 11,1)	(11,1; 21)	(7,4; 12,8)	(11,6; 21,4)
<b>Supervivencia global</b>				
Mediana (meses)	29,5	34,1	N/A	N/A
IC del 95 %	(18,2; NE)	(27,7; NE)	N/A	N/A
Probabilidad de supervivencia a 12 meses (%)	70,3 %	80,1 %	N/A	N/A

IC = Intervalo de confianza; NE = No estimable; N/A = No aplicable

\*Pauta posológica de 90 mg una vez al día

†180 mg una vez al día con un periodo de inicio de siete días a la dosis de 90 mg una vez al día

‡El intervalo de confianza de la TRO evaluada por el investigador fue 97,5 %, y un 95 % de TRO evaluada por el CRI

Un aspecto que se debe considerar es la actividad a nivel cerebral de los inhibidores ALK. El SNC constituye uno de los principales lugares de progresión de la enfermedad en los pacientes en tratamiento con crizotinib. Además, se estima que el 30% de los pacientes con CNMP ALK-positivo presentan metástasis cerebrales al diagnóstico, pudiendo alcanzar el 50% al cabo de dos años, lo que sugiere una penetración inadecuada de crizotinib en el cerebro como la principal causa de resistencia en estos pacientes y se traduce una menor supervivencia y calidad de vida. La supervivencia media de los pacientes con metástasis cerebrales no tratadas es de 1 a 3 meses. Dado que el CPNM ALK+ se disemina al cerebro en un alto porcentaje de pacientes, es importante disponer de opciones terapéuticas que sean claramente eficaces tanto a nivel cerebral como a nivel sistémico.

Brigatinib ha manifestado actividad a nivel del SNC. En el estudio ALTA, los pacientes con metástasis cerebrales medibles al inicio del estudio, la duración media de la respuesta en el brazo de Brigatinib 90/180 mg fue superior a 16 meses, esta respuesta se considera duradera ya que más de la mitad de los respondedores mantuvieron la respuesta durante al menos 12 meses. En cuanto a la TRO intracraneal en el brazo 90/80 mg, en pacientes con metástasis cerebrales medibles al inicio fue del 66,7% (0% de RC) y la SLP intracraneal de 18,5 meses. El ensayo ALTA muestra que el tratamiento con Brigatinib retrasa significativamente la progresión de la enfermedad en el cerebro.

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

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

Brigatinib se presenta en comprimidos recubiertos con película que contienen 30 mg, 90 mg y 180 mg de Brigatinib.

## 2. TÍTULO:

Brigatinib (Alunbrig®) en el tratamiento del carcinoma de pulmón no microcítico (CPNM) ALK+

## 3. FECHA DE EVALUACIÓN:

Febrero 2020

## 4. FICHA TÉCNICA DEL FÁRMACO

### 4.1. IDENTIFICACIÓN Y DESCRIPCIÓN DEL FÁRMACO

#### 4.1.1. Nombre genérico

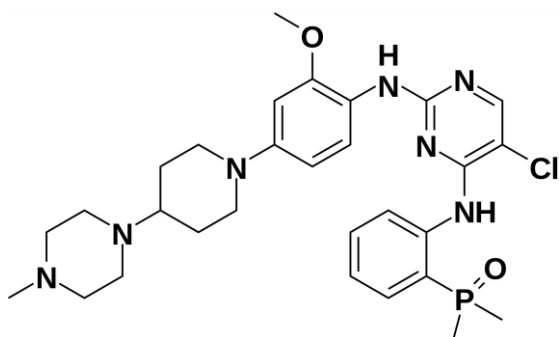
Brigatinib

#### 4.1.2. Nombre comercial

Alunbrig®

#### 4.1.3. Estructura química

Brigatinib tiene la siguiente estructura química:



5-chloro-4-N-(2-dimethylphosphorylphenyl)-2-N-[2-methoxy-4-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)piperidin-1-yl]phenyl]pyrimidine-2,4-diamine.

#### **4.1.4. Indicación clínica evaluada**

Tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado, positivo para quinasa de linfoma anaplásico (ALK), que han sido tratados previamente con crizotinib.

#### **4.1.5. Laboratorio**

Takeda Pharma A/S

#### **4.1.6. Grupo terapéutico y código ATC**

Agente antineoplásico, inhibidores de la proteínquinasa, código ATC: L01XE43

#### **4.1.7. Vía de administración**

Brigatinib se administra por vía oral. Los comprimidos se deben tragar enteros y con agua. Brigatinib se puede tomar con o sin alimentos.

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

Uso hospitalario, bajo la supervisión de un médico experimentado en el tratamiento del cáncer.

#### **4.1.9. Presentaciones y precios.**

Brigatinib se presenta en comprimidos de 30 mg, 90 mg y 180 mg recubiertos con película.

### **4.2. ÁREA DE ACCIÓN FRAMACOLÓGICA**

#### **4.2.1. Mecanismo de acción**

Es un inhibidor de las tirosinquinasa dirigido a ALK, el oncogén C-ROS 1 (ROS1) y el receptor 1 del factor insulínico de crecimiento (IGF-1R, por sus siglas en inglés). Brigatinib en ensayos *in vitro* e *in vivo* inhibe la autofosforilación de ALK y la fosforilación mediada por ALK de las proteínas de la vía de señalización descendente STAT3.

Brigatinib inhibe la proliferación *in vitro* de líneas celulares que expresan EML4-ALK y de proteínas de fusión NPM-ALK, y demostró inhibición dosis-dependiente de CPNM-positivo en EML-4ALK en el crecimiento de xenoinjertos en ratones. Brigatinib inhibe la viabilidad *in vivo* e *in vitro* de células que expresan mutaciones de EML4-ALK asociadas con la resistencia a los inhibidores de ALK, incluidos G1202R y L1196M.

#### **4.2.2. Posología**

##### **Posología**

La dosis inicial recomendada de Brigatinib es de 90 mg una vez al día durante los primeros siete días y a continuación, 180 mg una vez al día.

Si el tratamiento con Brigatinib se interrumpe durante 14 días o más por motivos que no estén relacionados con reacciones adversas, el tratamiento se debe reanudar a la dosis de 90 mg una vez al día durante siete días antes de aumentarla a la dosis previamente tolerada.

Si se olvida una dosis o si vomita tras la toma de la dosis, no se debe administrar una dosis adicional y la siguiente dosis se debe tomar a la hora programada.

El tratamiento se debe continuar siempre que se observe beneficio clínico.

### **Modificaciones y retrasos de la dosis**

Puede ser necesario interrumpir las dosis y/ o reducirlas en función de la tolerabilidad y seguridad de cada paciente. La Tabla 2 resume los niveles de modificación de dosis de Brigatinib.

**Tabla 2: Niveles recomendados de reducción de dosis de Brigatinib**

Dosis	Niveles de reducción de dosis		
	Primero	Segundo	Tercero
90 mg una vez al día (los primeros siete días)	reducir a 60 mg una vez al día	interrumpir de forma permanente	no procede
180 mg una vez al día	reducir a 120 mg una vez al día	reducir a 90 mg una vez al día	reducir a 60 mg una vez al día

El tratamiento con Brigatinib se debe interrumpir de forma permanente si el paciente no puede tolerar la dosis de 60 mg una vez al día.

### ***Insuficiencia hepática***

No se requiere ajuste de dosis de Brigatinib en pacientes con insuficiencia hepática leve (escala Child-Pugh clase A) o moderada (escala Child-Pugh clase B). Se recomienda utilizar una dosis inicial reducida de 60 mg una vez al día durante los primeros siete días y posteriormente, 120 mg una vez al día para los pacientes con insuficiencia hepática grave (escala Child-Pugh clase C).

### ***Insuficiencia renal***

No se requiere un ajuste dosis de Brigatinib en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (filtración glomerular estimada o FGe  $\geq 30$  ml/min). Se recomienda utilizar una dosis inicial reducida de 60 mg una vez al día durante los primeros siete días y posteriormente, 90 mg una vez al día para los pacientes con insuficiencia renal grave (FGe  $< 30$  ml/min). Se debe controlar de forma cuidadosa a los pacientes con insuficiencia renal grave en busca de la aparición o empeoramiento de síntomas respiratorios que puedan indicar EPI/neumonitis (p. ej., disnea, tos, etc.), en particular en la primera semana.

## **Forma de administración**

Brigatinib se administra por vía oral. Los comprimidos se deben tragar enteros y con agua. Brigatinib se puede tomar con o sin alimentos. El pomelo o el zumo de pomelo pueden aumentar la concentración plasmática de Brigatinib, por lo que se debe evitar.

## **4.2.3. Farmacocinética**

### **4.2.3.1. Absorción**

Después de la administración de una dosis única oral de Brigatinib (30-240 mg), la mediana de tiempo hasta alcanzar la concentración máxima (T<sub>max</sub>) fue de 1-4 horas. Después de la administración de una dosis única y en estado estacionario, la exposición sistémica fue proporcional a la dosis en el rango de dosificación de 60-240 mg una vez al día. Se observó una leve acumulación tras la administración de dosis repetidas (media geométrica del índice de acumulación: de 1,9 a 2,4). La media geométrica de la C<sub>max</sub> en estado estacionario de Brigatinib a la dosis de 90 mg y 180 mg una vez al día fue de 552 y 1.452 ng/ml, respectivamente, y los niveles de AUC<sub>0-τ</sub> fueron de 8.165 y 20.276 h ng/ml, respectivamente.

### **4.2.3.2. Distribución**

Brigatinib se une de forma moderada (91 %) a proteínas plasmáticas humanas y la unión es independiente de la concentración. La tasa de concentración sangre- plasma es de 0,69. En los pacientes tratados con 180 mg de Brigatinib una vez al día, la media geométrica relativa al volumen aparente de distribución (V<sub>z</sub>/F) de Brigatinib en el estado estacionario fue de 153 l, lo que indica una distribución moderada en tejidos.

### **4.2.3.3. Metabolismo**

En los ensayos *in vitro* se demostró que Brigatinib se metaboliza principalmente por CYP2C8 y CYP3A4, en menor medida por CYP3A5.

Después de la administración oral de una dosis única de 180 mg de [14C] Brigatinib en voluntarios sanos, la N-desmetilación y la conjugación con cisteína fueron las dos vías de aclaramiento metabólico principales. El 48 %, el 27 % y el 9,1 % de la dosis radioactiva se excretó en forma de Brigatinib inalterado, N-desmetilbrigatinib (AP26123) y conjugado de cisteína-Brigatinib, respectivamente, a través de orina y heces.

### **4.2.3.4. Eliminación**

En los pacientes tratados con 180 mg de Brigatinib, la media geométrica del aclaramiento oral aparente (CL/F) de Brigatinib en el estado estacionario fue de 13 l/h y la mediana de semivida de eliminación en plasma fue de 24 h.

La principal vía de excreción de Brigatinib son las heces. En seis voluntarios sanos de sexo masculino tratados con una dosis única oral de 180 mg de [14C] Brigatinib, el 65 % de la dosis administrada se recuperó en las heces y el 25 % en la orina. El Brigatinib inalterado representó el 41 % y el 86 % del total de radioactividad en las heces y en la orina, respectivamente, siendo el resto metabolitos.

#### **4.2.3.5. Interacciones farmacocinéticas con otros medicamentos**

Se debe evitar el uso concomitante de Brigatinib con inhibidores potentes de CYP3A. Si no se puede evitar el uso concomitante de Brigatinib con inhibidores potentes de CYP3A, se debe reducir la dosis de Brigatinib de 180 mg a 90 mg o de 90 mg a 60 mg.

Después de la interrupción del inhibidor potente de CYP3A, se reanudará el tratamiento con la dosis de Brigatinib que se toleraba antes de iniciar con el inhibidor potente de CYP3A.

Se debe evitar el uso concomitante de Brigatinib con inductores potentes y moderados de CYP3A.

### **4.3. EVALUACIÓN DE LA EFICACIA**

La eficacia de brigatinib en CPNM avanzado ALK positivo tratado previamente con crizotinib está respaldada por 2 ensayos clínicos, el estudio fase I/II AP26113-11-101 (estudio 101) y el estudio pivotal fase II AP26113-13-201 (estudio 201, ALTA).

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

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

Se incluyeron pacientes adultos mayores de 18 años, con neoplasias malignas avanzadas, estado funcional ECOG 0 o 1 y refractarios a las terapias disponibles. Se ensayaron dosis diarias de Brigatinib de 30 mg a 300 mg por vía oral. La fase de expansión incluyó principalmente pacientes con CPNM avanzado ALK positivo, y se evaluaron 3 regímenes de dosificación:

- 1) 90 mg una vez al día (90 mg QD);
- 2) 180 mg una vez al día (180 mg QD) y
- 3) 180 mg QD después de una dosis inicial de 90 mg QD los 7 días previos (90/180 mg QD). Debido a la aparición de eventos pulmonares de inicio temprano (EPIT), la dosis inicialmente recomendada 180 mg QD se descartó y en su lugar se recomendó iniciar con 90 mg QD durante 7 días y después subir a 180 mg QD (90/180 mg QD).

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

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

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

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

El brazo de 90/180 mg QD (pauta posológica recomendada para Brigatinib), incluyó 25 pacientes con CPNM ALK positivo previamente tratados con crizotinib y 19/25 pacientes (76%, IC95%: 54,9% - 90,6%) tuvieron una respuesta objetiva confirmada, y en 3/25



pacientes (12,0%; IC95%: 2,5% - 31,2%) hubo respuestas completas (RC). La mediana de tiempo hasta la respuesta fue de 1,9 meses (1,2 – 6,0). La mediana de la duración de la respuesta (DR) (n = 19) fue de 26,1 meses (IC95%: 7,9 - 26,1) y la mediana de la supervivencia libre de progresión (SLP) fue de 16,3 meses (IC95%: 9,2 - no alcanzada). No se alcanzó la mediana de supervivencia global (SG).

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

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

La seguridad y eficacia de Brigatinib se evaluaron en un ensayo aleatorizado (1:1), abierto y multicéntrico (ALTA) en 222 pacientes adultos con CPNM localmente avanzado o metastásico ALK positivo que habían progresado al tratamiento con crizotinib. Los criterios de selección permitieron incluir pacientes con un reordenamiento de ALK documentado en base a una prueba validada, con un estado funcional ECOG de 0-2, y un tratamiento previo de quimioterapia. Adicionalmente, se incluyeron pacientes con metástasis en el sistema nervioso central (SNC), siempre que fueran neurológicamente estables y no requirieran un incremento de la dosis de corticosteroides. Se excluyó a los pacientes con historial de EPI intersticial o neumonitis relacionada con medicamentos.

Los pacientes se distribuyeron de forma aleatoria en una proporción 1:1 para administrarles 90 mg de Brigatinib una vez al día (pauta posológica de 90 mg, N = 112) o 180 mg de Brigatinib una vez al día con un periodo inicial de siete días a la dosis de 90 mg una vez al día (pauta posológica de 180 mg, N = 110). La mediana de duración de seguimiento fue de 22,9 meses. La aleatorización se estratificó en función de la metástasis cerebral (presente o ausente) y la mejor respuesta previa al tratamiento con crizotinib (respuesta completa o parcial, cualquier otra respuesta/desconocida).

La variable primaria fue la tasa de respuesta objetiva (TRO) confirmada según los Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST, por sus siglas en inglés, versión 1.1), evaluada por el investigador. Otras variables medidas incluyeron la TRO confirmada según la evaluación realizada por un comité de revisión independiente (CRI); el tiempo de respuesta; la supervivencia libre de progresión (SLP); la duración de la respuesta (DR); la supervivencia global; la tasa de respuesta objetiva intracraneal (TRO) y duración de la respuesta intracraneal (DR) según la evaluación realizada por un IRC.

Las características de la enfermedad y los datos demográficos basales del ensayo ALTA fueron mediana de edad de 54 años (intervalo de 18 hasta 82 años, con un 23 % de 65 años y mayores), 67 % caucásicos y 31 % asiáticos, 57 % mujeres, 36 % con ECOG 0 y 57 % con ECOG 1, 7 % con ECOG 2, el 60 % no había fumado nunca, 35 % exfumadores, 5 % fumadores actuales, 98 % estadio IV, 97 % adenocarcinoma y 74 % con quimioterapia previa. Las localizaciones más frecuentes de metástasis extratorácicas incluyeron 69 % de metástasis cerebrales (de los cuales el 62 % había recibido un tratamiento previo de radiación cerebral), 39 % óseo y 26 % hepático.

Los resultados de eficacia obtenidos del análisis del ensayo ALTA se resumen en la Tabla 3.

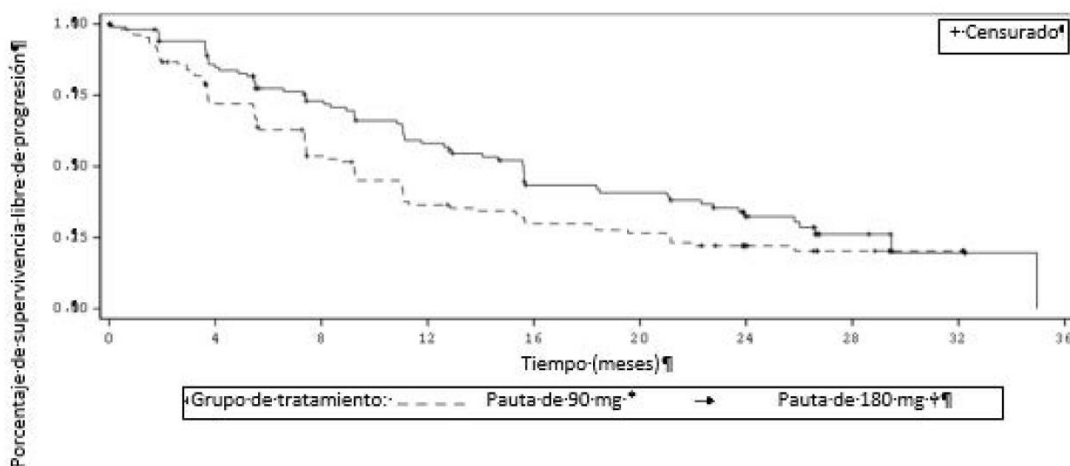
**TABLA 3. Resultados de eficacia del ensayo ALTA (población del ITT)**

Parámetro de eficacia	Evaluación del investigador		Evaluación del CRI	
	Pauta de 90 mg* N = 112	Pauta de 180 mg† N = 110	Pauta de 90 mg* N = 112	Pauta de 180 mg† N = 110
<b>Tasa de respuesta objetiva</b>				
(%)	46 %	56 %	51 %	56 %
IC‡	(35, 57)	(45, 67)	(41, 61)	(47, 66)
<b>Tiempo de respuesta</b>				
Mediana (meses)	1,8	1,9	1,8	1,9
<b>Duración de la respuesta</b>				
Mediana (meses)	12,0	13,8	16,4	15,7
IC del 95 %	(9,2; 17,7)	(10,2; 19,3)	(7,4; 24,9)	(12,8; 21,8)
<b>Supervivencia libre de progresión</b>				
Mediana (meses)	9,2	15,6	9,2	16,7
IC del 95 %	(7,4; 11,1)	(11,1; 21)	(7,4; 12,8)	(11,6; 21,4)
<b>Supervivencia global</b>				
Mediana (meses)	29,5	34,1	N/A	N/A
IC del 95 %	(18,2; NE)	(27,7; NE)	N/A	N/A
Probabilidad de supervivencia a 12 meses (%)	70,3 %	80,1 %	N/A	N/A

IC = Intervalo de confianza; NE = No estimable; N/A = No aplicable

La Figura 1 muestra la curva del método Kaplan-Meier relativa a la SLP evaluada por el investigador.

**Figura 1: Supervivencia libre de progresión evaluada por el investigador: población ITT por brazo de tratamiento (ALTA)**



Las evaluaciones del CRI con respecto a la TRO intracraneal y la duración de la respuesta intracraneal de los pacientes del ensayo ALTA con metástasis cerebrales medibles ( $\geq 10$  mm en la medida del diámetro mayor) al inicio se resumen en la Tabla 4.

**Tabla 4: Eficacia intracraneal en pacientes con metástasis cerebrales medibles al inicio en el ensayo ALTA**

Parámetro de eficacia evaluado por el CRI	Pacientes con metástasis cerebrales medibles al inicio	
	Pauta de 90 mg* (N = 26)	Pauta de 180 mg† (N = 18)
<b>Tasa de respuesta objetiva intracraneal</b>		
(%)	50 %	67 %
IC del 95 %	(30, 70)	(41, 87)
<b>Tasa de control de la enfermedad intracraneal</b>		
(%)	85 %	83 %
IC del 95 %	(65, 96)	(59, 96)
<b>Duración de la respuesta intracraneal‡</b>		
Mediana (meses)	9,4	16,6
IC del 95 %	(3,7; 24,9)	(3,7; NE)

IC en % = Intervalo de confianza; NE = No estimable

Los pacientes con metástasis cerebrales al inicio presentaban una tasa de control de la enfermedad intracraneal del 77,8 % (IC del 95 %, 67,2-86,3) en el grupo de 90 mg (N = 81) y del 85,1 % (IC del 95 %, 75-92,3) en el grupo de 180 mg (N = 74).

#### **4.4. Características comparadas con otros medicamentos en la misma indicación**

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

Ceritinib ha demostrado eficacia en el tratamiento del CPNM avanzado o metastásico, ALK positivo, tras tratamiento con crizotinib en un estudio fase III en comparación con quimioterapia (docetaxel o pemetrexed) (ASCEND-5), con mediana de SG de 18,1 meses, mediana de SLP de 5,4 meses y tasas de respuesta objetiva del 39,1%. El tratamiento con ceritinib se asoció con respuestas rápidas y duraderas, y una SLP más alta que las previas para una población muy pretratada que recibió hasta 3 líneas previas de quimioterapia y progresó con crizotinib. En general, los resultados del ensayo fase III están en línea con los obtenidos en estudios previos, SG de 15,6 meses en el estudio fase II, ASCEND-2.

La actividad antitumoral de ceritinib, medida como variable secundaria en función de la tasa de respuesta global (TRG) fue del 40% en el estudio fase III, si bien no se observaron RC, la DR fue de 6,9 meses (24). Esta actividad antitumoral de ceritinib se dio tanto en pacientes que mostraron respuesta previa al tratamiento con crizotinib (TRG 61,8%; n=68) como en aquellos que no obtuvieron respuesta alguna de crizotinib (TRG

47,2%; n=53) lo cual sugiere el valor del tratamiento en una población sin muchas opciones terapéuticas, en donde ceritinib proporciona respuestas en pacientes refractarios a crizotinib, probablemente siendo activo en mutaciones que confieran resistencia al mismo, aunque estos datos proceden de un número reducido de pacientes. No obstante, y según datos obtenidos en modelos *in vitro* y preclínicos, ceritinib podría no ser activo en algunas mutaciones como EML4-ALK C1156Y y la EML4-ALK G1202R, siendo esta última hallada en algunos pacientes que progresaron con ceritinib.

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

Alectinib ha demostrado eficacia en el tratamiento del CPNM avanzado o metastásico, ALK positivo, tras tratamiento con crizotinib en dos ensayos clínicos fase I/II no comparativos (NP28761 y NP28673), con medianas de SG de 22,7 y 26 meses, medianas de SLP de 8,2 y 8,9 meses y TRO (variable primaria) del 52,2% y 50,8% respectivamente, con una mediana de duración de la respuesta parcial de 15 meses. En los pacientes que habían recibido tratamiento previo con quimioterapia (cerca del 79% en el ensayo NP28673), la TRO fue del 44,8%, ligeramente inferior a la de la población general. Estos resultados, ponen de manifiesto la actividad antitumoral de alectinib en una población de pacientes muy pretratada. Se desconoce el beneficio de continuar el tratamiento con alectinib más allá de la progresión radiológica. En cuanto a la actividad de alectinib a nivel del SNC, la TRO cerebral alcanzada en la población con enfermedad medible fue del 64% (IC 95% 49,2 - 77,1), con un 22% de RC y una mediana de duración de la respuesta cerebral de 11,1 meses (IC 95% 7,6; NE) cuando se habían producido un 56,3% de eventos, si bien hay que tener en cuenta que los pacientes con metástasis cerebrales o leptomeníngeas sintomáticas fueron excluidos de los estudios.

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

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

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

elegibilidad tengan un impacto importante en los resultados del MAIC. Las poblaciones de los ensayos con Brigatinib fueron similares a las de los ensayos con ceritinib y alectinib, pacientes jóvenes, que nunca habían fumado, la mayoría con un tumor de histología de adenocarcinoma, en un estadio IV de la enfermedad y altamente pretratados.

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

En cuanto a la actividad sobre el SNC, la TRO a nivel de SNC con Brigatinib fue del 50%, mientras que alectinib consiguió una TRO del 58,8% y 75% y con ceritinib del 33% al 51%. La SLP intracraneal en pacientes con metástasis cerebrales medibles al inicio del estudio fue de 18.5 meses con Brigatinib 90/180 mg, aunque los intervalos de confianza son amplios. Con alectinib la TRG intracraneal en pacientes con lesiones medibles del SNC al inicio del estudio fue de 58,8% y del 75%. La mediana de duración de la respuesta del SNC en pacientes con lesiones medibles del SNC al inicio con Brigatinib fue de 16,6 meses y de 11,1 meses con alectinib.

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

#### **4.5. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD Y TOLERANCIA**

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

En el estudio fase II (estudio 201), los datos de seguridad actualizados de 29-Sep-2017 son comparables a los previamente presentados y consistentes con los que se esperaría de un seguimiento adicional. En el bazo de 90/180 mg, los EA más frecuentes fueron náuseas (50%), diarrea (45,5%), tos (40,9%), aumento de creatina fosfocinasa (CPK) en sangre (35,5%), cefalea (39,1%), fatiga (34,5%), vómitos (34,5%), disnea (45,5%) e hipertensión (28,2%). La hipertensión se produjo con mayor frecuencia en el brazo de 90/180 mg en comparación con el brazo de 90 mg, no habiéndose comunicado para otros inhibidores de ALK. Los EA de tos también ocurrieron con mayor frecuencia en el brazo de 90/180 mg, aunque la incidencia de disnea fue comparable. Otros eventos que ocurrieron con mayor frecuencia en el brazo de 90/180 mg en comparación con el de 90 mg incluyeron diarrea, aumento de CPK en sangre, espasmos musculares, erupción cutánea, aumento de AST y aumento de lipasa. Los EA grado 3 informados con mayor

frecuencia en el brazo de 90/180 mg fueron aumento de CPK en sangre (14,5%), hipertensión (10%) y neumonía (5,5%). En cuanto al EA grave enfermedad pulmonar intersticial (ILD)/neumonitis ocurrió en el 9,1% de los pacientes del grupo 90/180 mg, las cuales fueron de inicio temprano, dentro de los 9 días del inicio del tratamiento con Brigatinib (mediana de 2 días), en un 6,4% de los pacientes del brazo de 90/180 mg y los EA grado 3 a 4 ocurrieron en un 2,7%, y podrían estar relacionados con Brigatinib, si bien al carecer el estudio de brazo placebo, es difícil confirmarlo.

Excluyendo a los pacientes con causas de muerte relacionadas con el cáncer de pulmón, En el estudio 201 hubo 12 muertes de pacientes en los 30 días posteriores a la última dosis y en el estudio 101, hubo 10 muertes, de estas, una de las 12 muertes del estudio 201 y 5 de las 10 muertes del estudio 101 parecen posiblemente relacionadas con Brigatinib. Probablemente los eventos pulmonares de inicio temprano (EPIT) relacionados con Brigatinib pueden haber contribuido a la muerte de 4 pacientes, de los cuales 3 fueron del estudio 101 y recibieron dosis más altas que las propuestas (90/180 mg), aunque debido a la naturaleza de la enfermedad subyacente, es difícil asignar una causalidad a las muertes respiratorias, por lo que se debe prestar especial atención para detectar posibles casos de enfermedad pulmonar intersticial (ILD)/neumonitis. Hubo 9 muertes durante el período de seguimiento a largo plazo (> 30 días después de la última dosis de Brigatinib) en la base de datos de ensayos clínicos agrupados, para los que se desconoce la causa real de la muerte.

En el estudio 201 a la dosis 90/180 mg, el 100% de los pacientes presentaron algún EA, el 50,9% presentaron EA graves, en el 65,5% fueron de grado 3-5, en un 41,8% EA graves. En un 10,9% (12/110) de los casos se precisó la retirada del tratamiento, en un 30% (33/110) la reducción de la dosis y en un 59,1% (65/110) la interrupción del mismo.

Entre los EA de especial interés con Brigatinib destacan los eventos pulmonares de inicio temprano (EPIT), ILD/neumonitis y la neumonitis de inicio tardío. Se produjeron 14 casos (6,4%) de EPIT con Brigatinib en el estudio 201 y 11 casos (8,0%) en el estudio 101. Los EPIT se consideran un importante problema de seguridad con Brigatinib, ya que los pacientes fallecieron después de este EA. La compañía se comprometió durante la evaluación a realizar un seguimiento estrecho de este EA en los estudios en curso y a realizar un estudio post-autorización de seguridad. La neumonitis es una reacción adversa conocida de los TKI, con Brigatinib los EA graves de neumonitis fueron más frecuentes en pacientes mayores, aunque debido al limitado número de pacientes, no se puede extraer una conclusión definitiva. Se identificaron cinco eventos (2,3%) de neumonitis en el estudio 201, cuatro en el grupo de 90/180 mg de aparición tardía (que ocurrieron más de 14 días después del comienzo de Brigatinib) y sólo un caso requirió la interrupción, en el estudio 101, se identificó un evento de neumonitis, que requirió la interrupción.

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

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

En general, el perfil de seguridad de Brigatinib se considera bien definido y, respecto al perfil observado con otros iALK, destaca la aparición de hipertensión y los eventos adversos a nivel pulmonar.

Estos datos de seguridad han sido recientemente confirmados en el estudio ALTA-1L, que compara crizotinib con Brigatinib en primera línea, demostrando resultados superiores en SLP.

## **5. RELEVANCIA CLÍNICA Y APLICABILIDAD**

### **5.1. ESCALA ESMO (v 1.1) de valoración de beneficio clínico.**

De acuerdo a la versión 1.1 de la escala ESMO de magnitud de beneficio clínico (ESMO-MCBS), el tratamiento con brigatinib tras la progresión a crizotinib en pacientes con CPNM y mutación de ALK se clasifica, dentro de los tratamientos sin potencial curativo, como **score 3**.

### **5.2. Valoración crítica de la metodología y resultados de los ensayos y de otros estudios disponibles:**

- a. Evaluación de la metodología y de la validez de los ensayos (endpoints, diseño, poblaciones, líneas posteriores, utilidad clínica)

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

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

b. Evaluación de los resultados de calidad de vida

En el estudio ALTA, la calidad de vida relacionada con la salud fue un objetivo secundario y se evaluó con el cuestionario EORTC QLQ-C30 (v3.0). Aunque se pueden extraer conclusiones limitadas de los datos de calidad de vida de un estudio abierto sin placebo y sin brazo de control activo y con un tamaño muestral limitado, en general, las puntuaciones medias ajustadas para la escala de estado de salud/calidad de vida transformada aumentaron con el tiempo hasta el ciclo 7, y se redujeron ligeramente a partir de entonces, aunque en el ciclo 18, las medias se mantuvieron por encima de los niveles de referencia. No se observaron diferencias entre los grupos de dosis.

### 5.3. Biomarcadores

Antes de iniciar el tratamiento con Brigatinib se debe confirmar el estado de CPNM positivo para ALK. Para la selección de los pacientes con CPNM positivos para ALK es necesario un método validado de determinación de ALK. La determinación de CPNM ALK positivo se debe realizar en laboratorios con competencia demostrada en la tecnología específica que se está utilizando.

Aún se desconoce la secuencia óptima de inhibidores de ALK en el tratamiento del CPNM y si esta secuencia debe ser guiada por el desarrollo de mutaciones de resistencia a los inhibidores de ALK previamente utilizados.

### 5.4. Posicionamiento según agencias reguladoras y guías internacionales.

#### EMA:

- 22 de noviembre de 2018, para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado, positivo para quinasa de linfoma anaplásico (ALK), que han sido tratados previamente con crizotinib.

#### FDA:

- 28 de abril de 2017, para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado, positivo para quinasa de linfoma anaplásico (ALK), que han progresado o son intolerantes al tratamiento previo con crizotinib.

**NICE (Reino Unido):** el 20 de marzo de 2019, para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado, positivo para quinasa de linfoma anaplásico (ALK), que han recibido previamente tratamiento con crizotinib.

**SEOM:** recomienda brigatinib en CPNM positivo para ALK tras progresión a crizotinib (nivel de evidencia II,A)



## 6. CONCLUSIONES

Brigatinib ha demostrado eficacia en el tratamiento del CPNM avanzado, ALK positivo, tras tratamiento con crizotinib en estudios fase II, no comparativos, con una duración media de seguimiento de 17,9 meses, tasas de respuesta objetiva del 56,4%, SLP de 15,6 meses y SG de 34,1 meses a la dosis aprobada (90 mg una vez al día durante 7 días y después 180 mg una vez al día).

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

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

Los datos relativos a SLP y SG sugieren un aparente mayor beneficio de Brigatinib respecto a alectinib y ceritinib en segunda línea tras progresión con crizotinib, si bien los datos proceden de estudios fase II, abiertos, sin comparador y con tamaños muestrales pequeños. En ausencia de comparaciones directas que permitan determinar la magnitud del efecto y con las limitaciones de las comparaciones indirectas no ajustadas, Brigatinib es otra alternativa terapéutica dentro de los inhibidores de ALK actualmente autorizados en el tratamiento de pacientes con CPNM avanzado ALK-positivos que han presentado progresión tras tratamiento con crizotinib.

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

## 7. RECOMENDACIONES FINALES

Brigatinib en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con CPNM avanzado, positivo para quinasa de linfoma anaplásico (ALK), que han sido tratados previamente con crizotinib.

## 8. BIBLIOGRAFÍA

1. Huang WS, Liu S, Zou D, et al. Discovery of brigatinib (AP26113), a phosphine oxide-containing potent, orally active inhibitor of anaplastic lymphoma kinase. *J Med Chem* 2016;59:4948-4964.
2. Zhang S, Anjum R, Squillace R, et al. The potent ALK inhibitor brigatinib (AP26113) overcomes mechanisms of resistance to first- and second-generation ALK inhibitors in preclinical models. *Clin Cancer Res* 2016;22:5527-5538.

3. Gettinger SN, Bazhenova LA, Langer CJ, et al. Activity and safety of brigatinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer and other malignancies: a single-arm, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1683-1696.
4. Kim DW, Tiseo M, Ahn MJ, et al: Brigatinib in patients with crizotinib-refractory anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung cancer: A randomized, multicenter phase II trial. *J Clin Oncol* 2017;35:2490-2498.
5. Huber RM, Hansen KH, Paz-Ares Rodríguez L, et al. Brigatinib in Crizotinib-Refractory ALK+ NSCLC: 2-Year Follow-up on Systemic and Intracranial Outcomes in the Phase 2 ALTA Trial. *J Thorac Oncol* 2020;15:404-415.
6. Bazhenova L, Hodgson JG, Langer CJ, et al. Activity of Brigatinib in Crizotinib-Resistant ALK+ NSCLC Patients According to ALK Plasma Mutation Status. Presented at the 53rd Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, Chicago, Illinois, June 2–6, 2017. Poster 9065
7. Camidge DR, Kim DW, Tiseo M, et al. Exploratory analysis of brigatinib activity in patients with anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung cancer and brain metastases in two clinical. *J Clin Oncol*, 2018 36:2693-2701
8. Camidge DR, Kim HR, M.-J. Ahn, et al. Brigatinib versus crizotinib in ALK-positive non–small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018;379:2027-2039.
9. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, et al. Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer. *New Engl J Med*. 2017;377:829-838.
10. Reckamp K, Lin HM, Huang J, et al. Comparative efficacy of brigatinib versus ceritinib and alectinib in patients with crizotinib-refractory anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer. *Curr Med Res Opin* 2019;35-569-576.
11. Beardslee T and Lawson J. Alectinib and brigatinib: new second-generation ALK inhibitors for the treatment of non–small cell lung cancer. *J Adv Pract Oncol* 2018;9:94-101.
12. Doménech M, Jové M, Aso S, et al. Successful treatment with brigatinib in a patient with ALK-rearranged lung adenocarcinoma who developed crizotinib-induced interstitial lung disease. *Lung Cancer* 2018;119 99-102.
13. Geraud A, Mezquita L, Bigot F, et al. Long leptomeningeal responses with brigatinib in two heavily pre-treated ALK rearranged non-small cell lung cancer patients. *J Thorac Oncol* 2018;13:e215-e217.
14. Deng L, Sharma J, Ravera E, et al. Hypersensitivity in ALK-positive lung cancers exposed to ALK inhibitors: a case of successful switch to an alternative ALK inhibitor and systematic review of the literature. *Lung Cancer (Auckl)*. 2018;9:73-77.
15. Sehgal K, Linton B. Peters, VanderLaan P, et al. Activity of brigatinib in the setting of alectinib resistance mediated by ALK-I1171S in ALK rearranged lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2019;14:e1-e3.
16. Uchibori K, Inase N, Araki M, et al. Brigatinib combined with anti-EGFR antibody overcomes osimertinib resistance in EGFR-mutated non-small-cell lung cancer. *Nat Commun* 2017;8:14768.
17. Zhao J, Ming Zou, Jinyan L, et al. Effective treatment of pulmonary adenocarcinoma harboring triple EGFR mutations of L858R, T790M, and cis-

- C797Sby osimertinib, bevacizumab, and brigatinib combination therapy: a case report. *Onco Targets Ther.* 2018;11:5545-5550.
18. Mezquita L, Planchard D, et al. The role of brigatinib in crizotinib-resistant non-small cell lung cancer. *Cancer Management and Research* 2018;10:123-130
  19. Markham A, et al. Brigatinib: First Global Approval. *Drugs* 2017;77:1131-1135.
  20. Crinò L, Ahn MJ, De Marinis F, et al. Multicenter phase II study of whole-body and intracranial activity with ceritinib in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy and crizotinib: Results from ASCEND-2. *J Clin Oncol* 2016;34:2866-2873.
  21. Shaw AT, Kim TM, Crinò L, et al. Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:874-886.
  22. Yang JC, Ou SI, De Petris L, et al. Pooled systemic efficacy and safety data from the pivotal phase II studies (NP28673 and NP28761) of alectinib in ALK-positive non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2017;12:1552-1560.
  23. Ou SH, Ahn JS, De Petris L, et al. Alectinib in crizotinib-refractory ALK-rearranged non-small-cell lung cancer: A phase ii global study. *J Clin Oncol* 2016;34:661-668.
  24. Ficha técnica de Alunbrig® (brigatinib). Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1181264011/FT\\_1181264011.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1181264011/FT_1181264011.html)
  25. Planchard D, Popat S, Kerr K, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018;29(Suppl 4):iv192-iv237.
  26. Majem M, Juan O, Insa A, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (2018). *Clin Transl Oncol.* 2019;21:3-17.

## 9. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

- Advisory role: Boehringer, MSD, BMS, Takeda, Merck, GSK
- Speaker: AstraZeneca, BMS, Boehringer, Merck
- Travel grant: MSD, AstraZeneca, BMS