

## INFORME SEOM DE EVALUACIÓN DE FÁRMACOS

### **Brigatinib (Alunbrig®) para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado, ALK positivo que no han sido tratados previamente con un inhibidor de 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.

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.

La indicación recientemente autorizada para brigatinib es en primera línea del CPNM ALK positivo y es el objeto de este informe. Brigatinib también está autorizado en segunda línea del CPNM ALK positivo previamente tratado con crizotinib. En febrero del 2020 la EMA ha aprobado la extensión de la indicación terapéutica de brigatinib para pacientes adultos con CPNM avanzado ALK positivo que no han sido tratados previamente con un inhibidor de ALK, basándose en los resultados positivos del estudio fase 3 ALTA-1L que comparó brigatinib con crizotinib en primera línea de tratamiento. En este estudio brigatinib demostró superioridad sobre crizotinib en supervivencia libre de progresión (SLP): mediana, 24.0 v 11.0 meses, hazard ratio [HR] 0.49 [95% CI, 0.35-0.68]; P < 0.0001. Así mismo, brigatinib demostró una mejor tolerabilidad y un mayor aumento en la calidad de vida.

## **2. TÍTULO:**

Brigatinib (Alunbrig<sup>®</sup>) para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado, ALK positivo que no han sido tratados previamente con un inhibidor de ALK.

## **3. FECHA DE EVALUACIÓN:**

Febrero 2021

## **4. FICHA TÉCNICA DEL FÁRMACO**

### **4.1. IDENTIFICACIÓN Y DESCRIPCIÓN DEL FÁRMACO**

#### **4.1.1. Nombre genérico**

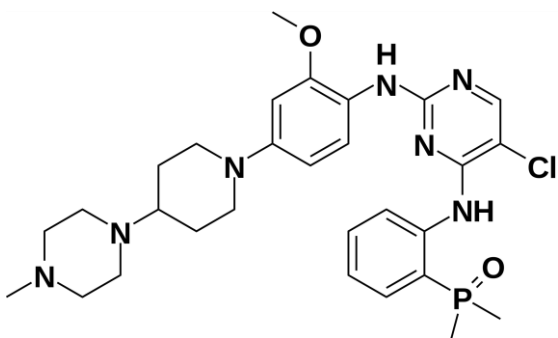
Brigatinib

#### **4.1.2. Nombre comercial**

Alunbrig<sup>®</sup>

#### **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 no han recibido tratamiento previo con un inhibidor de ALK.

#### 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 1. 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 ( $V_z/F$ ) 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 que no han recibido un tratamiento previo con un inhibidor de ALK está respaldada por un ensayo clínico fase III que compara brigatinib con crizotinib (estudio ALTA-1L).

El ensayo ALTA-1L es un estudio de fase III, aleatorizado (1:1), abierto, controlado con crizotinib, multicéntrico, internacional, en pacientes con CPNM estadio localmente avanzado o metastásico ALK positivo que no han recibido tratamiento previo con un inhibidor de ALK, o más de un régimen de terapia sistémica previa para la enfermedad avanzada. Brigatinib se administró hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Se incluyeron pacientes  $\geq 18$  años, con CPNM en estadio IIIB (localmente avanzado o recurrente) o en estadio IV, ALK positivo por un método validado, con al menos una lesión medible según Criterios RECIST 1.1 y con estado funcional ECOG 0-2. Se incluyeron pacientes neurológicamente estables con metástasis del SNC tratadas o no tratadas, incluidas las metástasis leptomeníngeas. En el brazo de brigatinib se administró una dosis de 90 mg una vez al día (QD) los primeros 7 días y después 180 mg una (QD) por vía oral, y en el brazo de crizotinib se administró 250 mg dos veces al día (BID) por vía oral. Se permitió el cruce de pacientes del brazo de crizotinib al brazo de brigatinib a la progresión.

La variable principal del estudio fue la supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada por un comité de revisión independiente enmascarado (CRIC). Las variables secundarias principales fueron la tasa de respuesta objetiva (TRO), así como la TRO intracraneal (TROi), la SLP intracraneal (SLPi) ambas en pacientes con metástasis intracraneales al inicio, y la supervivencia global (SG). Otras variables secundarias utilizadas fueron la duración de la respuesta (DR), la tasa de control de la enfermedad (TCE) y el tiempo de respuesta. Finalmente, otras variables secundarias medidas fueron la seguridad y tolerabilidad, y los resultados informados por los pacientes (PRO, por sus siglas en inglés, Patient Reported Outcomes) en la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) desde el inicio, evaluados mediante los cuestionarios de la European Organization for Research and Treatment of Cancer EORTC QLQ-C30 (v3.0) y el tiempo hasta el deterioro de la disnea evaluada con el cuestionario EORTC QLQ-LC13 (v3.0). Los pacientes se estratificaron por metástasis cerebrales al inicio (presentes vs ausentes) y el tratamiento previo con quimioterapia para la enfermedad localmente avanzada o metastásica (sí vs no).

Se aleatorizaron (esquema 1:1) 275 pacientes (población ITT), 137 pacientes a recibir brigatinib a la dosis propuesta (90 mg/180 mg QD) y 138 a crizotinib 250 mg BID. Las características demográficas y de la enfermedad basales reflejan las de la población con CPNM ALK positivo, no habiendo desequilibrios clínicamente importantes entre los brazos de tratamiento: mediana de edad 59 años (27-89), el 31,6%  $\geq 65$  años y el 10,9%  $\geq 75$  años, predominantemente mujeres (54,5%), no fumadores (57,8%), 38,2% exfumadores y 4% fumadores y con histología de adenocarcinoma (95,6%). Además, hubo un 58,9% de raza blanca y un 39,3% asiáticos. El 42,9% de los pacientes presentaban ECOG 0, 52,7% ECOG 1 y 4,4%

ECOG 2. Un 7,3% de los pacientes presentaban CPNM estadio IIIB y un 92,7% estadio IV. El 30,1% de los pacientes presentaba metástasis cerebrales al inicio del estudio y un 13,5% de los pacientes había recibido radioterapia craneal y un 26,5% una línea de quimioterapia previa). La mediana de la intensidad relativa de la dosis fue del 97% para brigatinib y del 99% para crizotinib.

## **Eficacia**

En el primer análisis, realizado con una mediana de duración de seguimiento de 11 meses en el grupo de brigatinib, el estudio ALTA 1L alcanzó su variable primaria, lo que demostró una mejora estadísticamente significativa en la SLP según el CRIC. Los resultados de un segundo análisis intermedio especificado por protocolo de la variable principal (SLP) con fecha 28 de junio de 2019, tras una mediana de seguimiento de 24,9 meses en el brazo de brigatinib se muestran en la Tabla 2 y en la Figura 1 se muestra la gráfica de Kaplan-Meier para la SLP. Los datos actualizados muestran que la mediana de SLP evaluada por CRIC mejoró de 11,0 meses con crizotinib a 24,0 meses con brigatinib, hazard ratio [HR], 0.49 [95% CI, 0.35-0.68]; log-rank  $P < 0.0001$ . La SLP según valorada por el investigador fue también significativa, con una mediana de 29,4 vs 9.2 meses, HR 0.43 (95% CI, 0.31-0.61) (Figura 2).

### **Tabla 2. Resultados de eficacia del ensayo ALTA-IL (Población del ITT)**



Parámetros de eficacia	Alunbrig N = 137	Crizotinib N = 138
Mediana de la duración del seguimiento (meses)	24,9 (intervalo: 0–34,1)	15,2 (intervalo: 0,1–36)
<b>Parámetros principales de eficacia</b>		
<b>SLP (CRIC)</b>		
Número de pacientes con eventos, n (%)	63 (46 %)	87 (63 %)
Progresión de la enfermedad, n (%)	56 (40,9 %) <sup>a</sup>	82 (59,4 %) <sup>b</sup>
Muerte, n (%)	7 (5,1 %)	5 (3,6 %)
Mediana (en meses) (IC del 95 %)	24 (18,5, NE)	11 (9,2, 12,9)
Cociente de riesgos (IC del 95 %)	0,49 (0,35, 0,68)	
Valor de p de orden logarítmico <sup>c</sup>	< 0,0001	
<b>Parámetros secundarios de eficacia</b>		
<b>Tasa de respuesta objetiva confirmada (CRIC)</b>		
Respondedores, n (%) (IC del 95 %)	101 (73,7 %) (65,5, 80,9)	85 (61,6 %) (52,9, 69,7)
Valor de p <sup>c,d</sup>	0,0342	
Respuesta completa, %	14,6 %	8,7 %
Respuesta parcial, %	59,1 %	52,9 %
<b>Duración de la respuesta confirmada (CRIC)</b>		
Mediana (meses) (IC del 95 %)	NE (19,4, NE)	13,8 (9,3, 20,8)
<b>Supervivencia global</b>		
Número de eventos, n (%)	33 (24,1)	37 (26,8)
Mediana (en meses) (IC del 95 %)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Cociente de riesgos (IC del 95 %)	0,92 (0,57, 1,47)	
Valor de p de orden logarítmico <sup>d</sup>	0,7710	

CRIC = Comité de revisión independiente ciego; NE = No estimable; IC = Intervalo de confianza

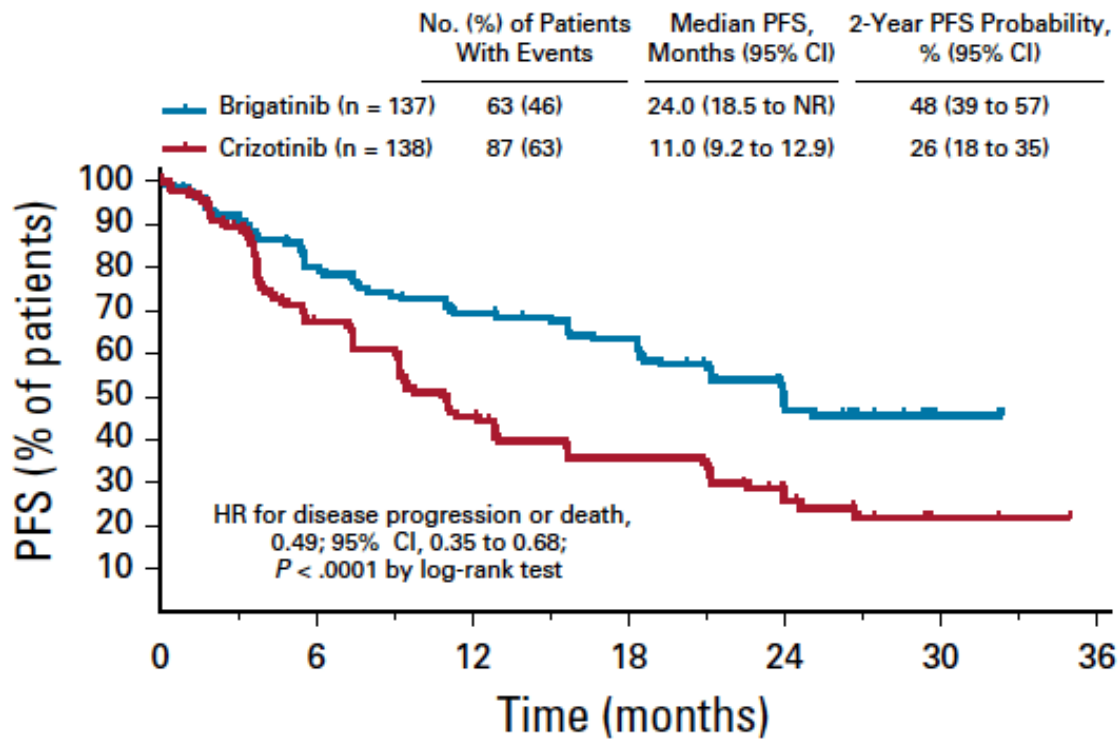
<sup>a</sup> Incluye dos pacientes con radioterapia paliativa en el cerebro

<sup>b</sup> Incluye ocho pacientes con radioterapia paliativa en el cerebro

<sup>c</sup> Estratificado por presencia de metástasis en el SNCa y quimioterapia previa para enfermedad metastásica o localmente avanzada para la prueba de orden logarítmico y la prueba de Cochran Mantel-Haenszel, respectivamente

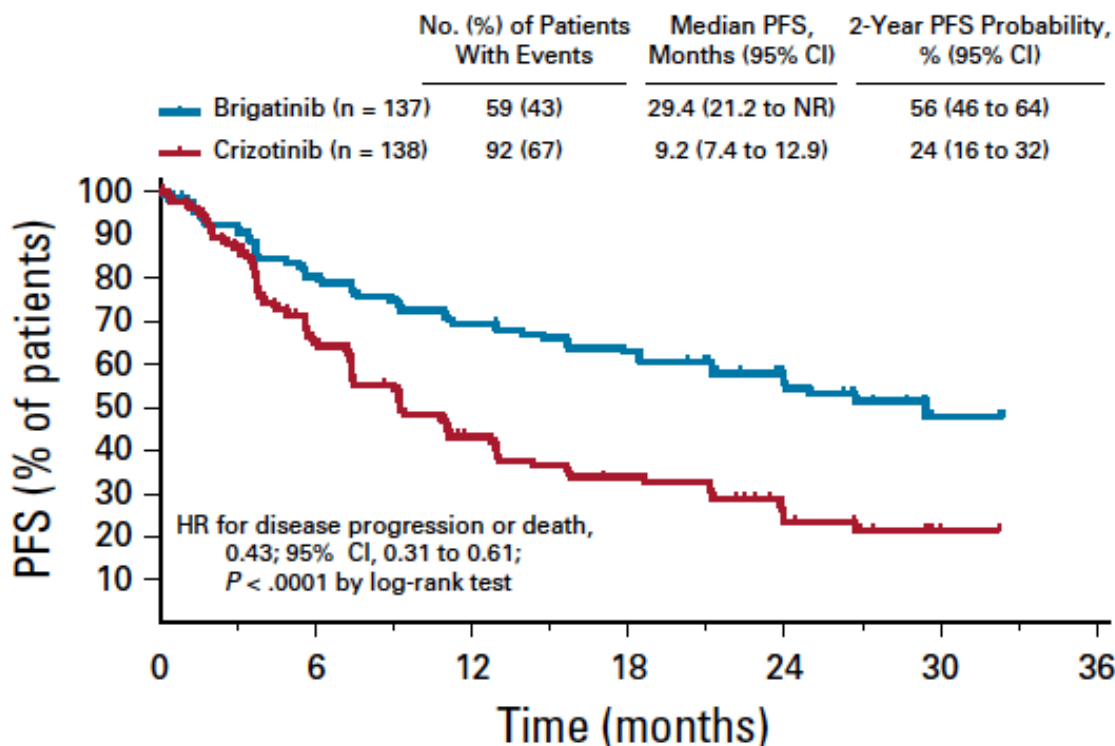
<sup>d</sup> De una prueba de Cochran Mantel-Haenszel

**Figura 1. Gráfico de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión por el CRIC en el ensayo ALTA-1L**



No. at risk:							
Brigatinib	137	97	84	75	39	3	0
Crizotinib	138	80	49	37	17	2	0

Figura 2. Gráfico de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión por el investigador en el ensayo ALTA-1L



No. at risk:

Brigatinib	137	102	88	78	46	4	0
Crizotinib	138	82	46	35	14	1	0

La TRO confirmada (criterio de valoración secundario) mejoró aproximadamente un 10% con brigatinib respecto a crizotinib (73,7% (IC 95%: 65,52-80,87) con brigatinib vs 61,6% (IC 95%: 52,94-69,74) con crizotinib) (Tabla 2). Hubo más pacientes con RC confirmada con brigatinib que con crizotinib (14,6% vs 8,7%), y se observaron tasas similares de control de la enfermedad en ambos brazos (~83%).

El tiempo de respuesta fue similar entre los brazos de tratamiento y la mediana fue de aproximadamente 1,8 meses, lo que es consistente con los datos previos con brigatinib y otros ALK-TKI. No se alcanzó la mediana para DR por el CRIC para brigatinib (IC 95%: 19,38-NA) y fue de 13,8 meses (IC 95%: 9,30-20,8) para crizotinib.

La TRO evaluada por el investigador fue de 72,3% (IC 95%: 63,97-79,57) para brigatinib vs 60,9% (IC 95%: 52,2-69,06) para crizotinib ( $P = 0,0487$ ), RC 3,6% brigatinib vs 7,2% crizotinib y RP 68,6% brigatinib vs 53,6% crizotinib. La mediana de DR confirmada por evaluación del investigador no se había alcanzado (IC 95%: 24,94-NA) en el brazo de brigatinib y fue de 11,0 meses (IC 95%: 9,0-13,9) con crizotinib; los datos actualizados se consideran maduros.

Los datos de SG con 70 muertes (segundo análisis intermedio a fecha de corte de datos de 28 junio 2019), muestran que aún no se había alcanzado la mediana de SG en ninguno de los dos brazos de tratamiento (IC 95%: NA-NA en ambos brazos), HR 0,916 (IC95%: 0,57-1,47), P = 0,713. La tasa de eventos fue del 24,1% en el brazo de brigatinib y del 26,8% en el brazo de crizotinib. Los datos de SG aún no se consideran maduros, por lo que se necesita mayor seguimiento para estimar la magnitud del efecto.

### **Pacientes con metástasis cerebrales**

Los datos de eficacia intracraneal del estudio ALTA-1L actualizados en pacientes con cualquier metástasis cerebral y en pacientes con metástasis cerebrales medibles al inicio ( $\geq 10$  mm en el diámetro más largo) identificadas por el CRIE según RECIST v1.1 se muestran en la Tabla 3. Los resultados de eficacia intracraneal muestran que brigatinib mejora la SLPI y TROi frente a crizotinib. En pacientes sin metástasis cerebrales (90 en el brazo de brigatinib y 89 en el de crizotinib) la mediana de SLPI fue de 32,3 meses (IC 95%: NA-NA) en brazo de brigatinib frente a NA (IC 95%: 24,6-NA) en el brazo de crizotinib con un HR de 0,78 (IC 95%: 0,41-1,48; P = 0,4447).

### **Tabla 3. Eficacia intracraneal evaluada por el CRIE en los pacientes del ensayo ALTA-1L**

Parámetros de eficacia	Pacientes con metástasis cerebrales medibles al inicio	
	Alunbrig N = 18	Crizotinib N = 23
<b>Tasa de respuesta objetiva intracraneal confirmada</b>		
Respondedores, n (%) (IC del 95 %)	14 (77,8 %) (52,4, 93,6)	6 (26,1 %) (10,2, 48,4)
Valor de p <sup>a,b</sup>	0,0014	
Respuesta completa %	27,8 %	0
Respuesta parcial %	50 %	26,1 %
<b>Duración de la respuesta intracraneal confirmada<sup>c</sup></b>		
Mediana (meses) (IC del 95 %)	NE (5,7, NE)	9,2 (3,9, 9,2)
	Pacientes con alguna metástasis cerebral al inicio	
	Alunbrig N = 47	Crizotinib N = 49
<b>Tasa de respuesta objetiva intracraneal confirmada</b>		
Respondedores, n (%) (IC del 95 %)	31 (66 %) (50,7, 79,1)	8 (16,3 %) (7,32, 29,7)
Valor de p <sup>a,b</sup>	< 0,0001	
Respuesta completa (%)	44,7 %	4,1 %
Respuesta parcial (%)	21,3 %	12,2 %
<b>Duración de la respuesta intracraneal confirmada<sup>c</sup></b>		
Mediana (meses) (IC del 95 %)	24 (16,9, NE)	9,2 (3,9, NE)
<b>SLP intracraneal<sup>d</sup></b>		
Número de pacientes con eventos, n (%)	21 (44,7 %)	32 (65,3 %)
Progresión de la enfermedad, n (%)	21 (44,7 %) <sup>e</sup>	29 (59,2 %) <sup>f</sup>
Muerte, n (%)	0	3 (6,1 %)
Mediana (en meses) (IC del 95 %)	24 (13, NE)	5,6 (3,7, 7,5)
Cociente de riesgos (IC del 95 %)	0,31 (0,17, 0,56)	
Valor de p de orden logarítmico	< 0,0001	

IC = Intervalo de confianza; NE = No estimable

<sup>a</sup> Estratificado por presencia de quimioterapia previa para enfermedad metastásica o localmente avanzada para la prueba de orden logarítmico y la prueba de Cochran Mantel-Haenszel, respectivamente

<sup>b</sup> A partir de una prueba de Cochran Mantel-Haenszel

<sup>c</sup> Medido desde la fecha de la primera respuesta intracraneal confirmada hasta la fecha de la progresión de la enfermedad intracraneal (nuevas lesiones intracraneales, crecimiento del diámetro de la lesión diana intracraneal  $\geq 20\%$  a partir del nadir o progresión inequívoca de las lesiones intracraneales no dianas) o muerte o censura estadística

<sup>d</sup> Medido desde la fecha de aleatorización hasta la fecha de la progresión de la enfermedad intracraneal (nuevas lesiones intracraneales, crecimiento del diámetro de la lesión diana intracraneal  $\geq 20\%$  a partir del nadir o progresión inequívoca de las lesiones intracraneales no dianas) o muerte o censura estadística

<sup>e</sup> Incluye un paciente con radioterapia paliativa en el cerebro

<sup>f</sup> Incluye dos pacientes con radioterapia paliativa en el cerebro

## Calidad de vida

En los resultados informados por los pacientes (PRO, por sus siglas en inglés, patient reported outcomes), el estado de salud global/calidad de vida (QoL) y otros dominios de CVRS se evaluaron como cambio en la puntuación del cuestionario EORTC QLQ C30 (versión 3.0). El cambio en los síntomas del cáncer de pulmón se evaluó como el tiempo de deterioro de la disnea con el módulo de cáncer de pulmón EORTC, QLQ-LC13 (versión 3.0) no alcanzándose la mediana en el brazo

de brigatinib (NA; IC 95%: NA-NA) ni en el de crizotinib (NA; IC 95%: 17,08-NA) con un HR de 0,54 (IC 95%: 0,28-1,04; P = 0,0658).

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

Tanto la quimioterapia como crizotinib están aprobados en primera línea en CPNM ALK positivo, pero presentan una eficacia inferior, en términos de SLP y SG, en comparación con alectinib y ceritinib en este contexto. Una comparación indirecta ajustada muestra que ceritinib podría ser superior en SLP a crizotinib. Además, crizotinib presenta menor actividad en el SNC y el desarrollo de resistencias podría contribuir a la progresión de la enfermedad. Aunque los inhibidores de punto de control inmunitario también se pueden usar en primera línea de CPNM en combinación con quimioterapia basada en platino, no se dispone de datos en pacientes con ALK mutado.

El ensayo clínico PROFILE 1014 de fase III, en pacientes con CPNM no escamoso ALK positivo sin tratamiento previo, crizotinib mostró beneficio clínico frente a quimioterapia en términos de SLP (variable primaria), con un HR de 0,45 (IC 95%: 0,35-0,60; P < 0,001) y medianas de 10,9 meses y 7 meses para crizotinib y quimioterapia, respectivamente, en términos de tasa de respuesta (74% frente a 45%) y calidad de vida. Entre los respondedores, los mecanismos de resistencia dependientes de ALK se desarrollan en aproximadamente el 30%, e incluyen la adquisición de mutaciones puntuales secundarias en el dominio de quinasa de ALK que interfieren con la unión de crizotinib y/o la amplificación del gen de fusión ALK. En cuanto a la disminución del riesgo de progresión de la enfermedad a nivel cerebral, las diferencias observadas respecto a quimioterapia no fueron estadísticamente significativas ni en los pacientes con metástasis cerebrales al inicio (27% de la población incluida) (HR de 0,45; IC 95%: 0,19-1,07) ni en los que no las presentaban (HR de 0,69; IC 95%: 0,33-1,45). En cuanto a la actividad intracraneal de crizotinib, el análisis retrospectivo de los resultados del estudio PROFILE 1014, en los pacientes con metástasis cerebrales basales tratadas (n=79), muestra una mayor tasa de control de la enfermedad (TCE = RC, RP y EE) en los tratados con crizotinib tanto a los 12 meses (85% vs 45%; P < 0,001) como a los 24 meses (56% vs 25%; P < 0,006).

Posteriormente, ceritinib en el ensayo clínico de fase III ASCEND-4, mostró mejoras estadísticamente significativas en SLP frente a quimioterapia con platino (mediana de 16,6 frente a 8,1 meses con HR 0,55 (IC 95%: 0,42-0,73). La tasa de respuesta global (TRG) fue del 72,5% vs 26,7%. Un aspecto de ceritinib a considerar es su actividad intracraneal. En el ensayo ASCEND-4, un 32% de los pacientes incluidos tenía metástasis cerebrales al inicio del estudio. La TRG intracraneal alcanzada con ceritinib fue del 46,3% vs 21,2% en el grupo de quimioterapia, ascendiendo a un 72,7% vs 27,3% en pacientes con enfermedad medible, la duración de la respuesta intracraneal fue de 16,6 meses vs no estimable y tasa de control de la enfermedad intracraneal de 86,4% vs 68,2%, respectivamente. Desde el punto de vista de la seguridad, ceritinib frente a la quimioterapia presenta una toxicidad importante, con un 78% de EA grado 3-4 vs 62%, respectivamente. Destaca la toxicidad gastrointestinal y la elevación de enzimas hepáticas como reacciones adversas más frecuentes. Se desconoce en qué medida ceritinib podría retrasar la progresión de la

enfermedad a nivel cerebral, ya que no fue objeto de evaluación en el estudio ASCEND-4. Existe un ensayo fase II en marcha (ASCEND-7) con ceritinib en pacientes con CPNM ALK-positivo con metástasis cerebrales y/o leptomeníngeas que podrá aportar más datos sobre la eficacia de ceritinib en estos pacientes.

En la comparación directa de alectinib frente a crizotinib en el estudio ALEX en primera línea de CPNM ALK positivo, los resultados son más favorables para alectinib, con mayor actividad antitumoral que crizotinib, mejores resultados en SLP y las respuestas alcanzadas con alectinib parecen más duraderas en el tiempo y se alcanzan en un periodo de tiempo más corto que con crizotinib. En el estudio pivotal fase III ALEX, con una mediana de SLP por evaluación del comité de revisión independiente (CRI) de 25,7 meses vs 10,4 meses, respectivamente (HR 0,50) y de 27,7 meses frente a 7,4 meses (HR 0,35; IC 95%: 0,22–0,56) en pacientes con metástasis cerebrales basales, y de 34,8 meses frente a 14,7 meses, respectivamente (HR 0,47; IC 95%: 0,32-0,71) en pacientes sin metástasis cerebrales; mientras que brigatinib en el estudio ALTA-1L reportó una mediana de SLP evaluada por el comité de revisión independiente (CRIE) de 24 meses frente a 11 meses con crizotinib en la población por intención de tratar (HR 0,49; IC 95%: 0,35-0,68;  $P < 0,0001$ ) y de 24 meses frente a 5,6 meses (HR 0,25; IC 95%: 0,14-0,46;  $P < 0,0001$ ) en pacientes con metástasis cerebrales al inicio. El incremento de la SLP con inhibidores de segunda generación con respecto a crizotinib parece debido a una mayor actividad de éstos a nivel del SNC, aportando una mayor respuesta intracraneal en pacientes con metástasis cerebrales basales y retrasando significativamente el riesgo de progresión en el sistema nervioso central independientemente de la presencia previa o no de metástasis cerebrales o de si los pacientes han recibido tratamiento previo con radioterapia. Además, un análisis actualizado del estudio ALEX ha mostrado también un beneficio en SG con alectinib (si bien todavía son datos inmaduros, 37% de eventos), con HR 0,67; IC 95%: 0,46–0,98;  $P = 0,0376$ , consistente –sin interacción entre subgrupos–, tanto en pacientes con metástasis en SNC (HR 0,58; IC 95%: 0,34-1,00) como sin ellas (HR 0,76; IC 95%: 0,45-1,26)]. Las curvas de supervivencia empiezan a separarse a partir de los 18 meses; las medianas no fueron alcanzadas. Se observó una tasa de supervivencia a los 4 años (estimada por análisis de Kaplan-Meier) de 65,3% vs 51,2%, con una diferencia del 14,1% (IC 95: 2,0% a 26,2%) a favor de alectinib.

Por el momento no se dispone de datos maduros de supervivencia ni con alectinib ni con brigatinib, y ceritinib no se ha comparado con crizotinib en primera línea. Una consideración importante es que el estudio ALEX no permitía el cruce de pacientes de brazo de tratamiento, mientras que sí se permitió en el estudio ALTA-1L, con un 44% de pacientes que cruzaron de brazo de tratamiento. En términos de TRO, la proporción de respondedores según evaluación del investigador fue del 83% en el brazo de alectinib y del 76% en el brazo de crizotinib, sin diferencias significativas ( $P = 0,0936$ ). La duración de la respuesta fue mayor para alectinib vs crizotinib (HR 0,36, IC 95%: 0,24-0,53).

En el estudio ALEX, alectinib mostró diferencias estadísticamente significativas en la reducción del riesgo de que los tumores se diseminen y afecten al SNC en un 84% (HR 0,16; IC 95%: 0,10-0,28;  $P < 0,001$ ), en comparación con crizotinib. La TROi por CRI alcanzada en pacientes con lesiones medibles en el SNC al inicio fue del 81% (IC 95%: 58,1-94,6) con alectinib y del 50% (IC 95%: 28,2-71,8) con crizotinib, y el 38% de los pacientes lograron RC con alectinib mientras que con crizotinib fue del 5%, cuando se habían producido un 29% y 87% de eventos respectivamente. También se observó un beneficio a favor de alectinib con respecto a la duración de la respuesta en el SNC con una mediana de 17,3 meses con alectinib en comparación con 5,5 meses para crizotinib en este subgrupo, si bien estos resultados no alcanzaron significación estadística dado el bajo número de eventos (9 y 6, respectivamente) y no pueden extraerse conclusiones sólidas. La tasa acumulada de progresión en el SNC al cabo de 12 meses en pacientes con o sin metástasis en el SNC al inicio del estudio fue del 9,4% (IC 95%: 5,4-14,7%) en los pacientes tratados con alectinib y del 41,4% (IC 95%: 33,2-49,4%) en los pacientes que recibieron crizotinib. La incidencia acumulada de progresión en el SNC fue consistentemente menor a lo largo del tiempo en el grupo de alectinib en comparación con crizotinib. Estos resultados a nivel de SNC resultan de relevancia clínica, ya que las metástasis cerebrales y la progresión afectan tanto a los síntomas, como a la calidad de vida, y al pronóstico de los pacientes, no obstante, hay que tener en cuenta que los pacientes con metástasis cerebrales o leptomeníngeas sintomáticas fueron excluidos de los estudios.

La eficacia del tratamiento secuencial está influenciada por los mecanismos resistencia, siendo las mutaciones de ALK el principal mecanismo de resistencia. Sin embargo, el riesgo de desarrollar mutaciones de ALK es mayor y de mayor complejidad con inhibidores de segunda generación que con inhibidores de primera generación; de ahí que cualquier fármaco anti-ALK de segunda (ceritinib, alectinib, brigatinib) o tercera generación (lorlatinib) es efectivo después de crizotinib, pero las posibilidades de tratamiento secuencial después de alectinib o brigatinib son escasas. En pacientes con tumores alectinib-refractarios, brigatinib y ceritinib obtienen una eficacia muy limitada con unas RR en torno al 20% y SLP en torno a 4 meses, mientras que con lorlatinib se han informado RR del 32%, SLP 5,5 meses y una actividad intracraneal del 55%, indicando que los inhibidores de tercera generación serían los óptimos después de alectinib o brigatinib. La limitación de la secuencialidad puede ser un punto limitante, ya que la secuencialidad es el único factor asociado hasta el momento con el beneficio en SG y queda por definir si el uso del mejor fármaco primero impacta en la SG.

En el estudio ALEX, los EA de grado 3-5 fueron menos frecuentes en el grupo tratado con alectinib (41%) que en el grupo que recibió crizotinib (50%), aunque los EA graves ocurrieron con una frecuencia similar en ambos grupos de tratamiento (29% de pacientes con crizotinib y 28% de alectinib). Los EA de grado 3-5 más frecuentes con alectinib fueron la elevación de las enzimas hepáticas (5%) y la anemia (5%). Alectinib parece tener un perfil de seguridad más favorable que crizotinib en relación a los EA no graves, como náuseas, diarrea y vómitos, con una menor frecuencia de interrupciones de tratamiento y reducciones de dosis, si bien la frecuencia de otros EA como aumento de bilirrubina en sangre, aumento de peso, mialgia y anemia fue mayor que con crizotinib. A diferencia de



otros agentes del mismo grupo, en los ensayos clínicos con alectinib no se registraron casos de prolongación del intervalo QT.

Hasta la fecha, no se dispone de comparaciones directas de brigatinib frente a otros inhibidores de ALK diferentes de crizotinib en primera línea del CPNM avanzado ALK positivo y en cuanto a comparaciones indirectas, recientemente se ha publicado una revisión sistemática y metaanálisis en red de brigatinib y alectinib con crizotinib como comparador común, utilizando un modelo bayesiano en pacientes con CPNM avanzado ALK positivo con o sin metástasis cerebrales. No se observaron diferencias significativas entre brigatinib y alectinib en SLP, con HR 1,171 (ICr 95%: 0,702-1,841). Entre las limitaciones del estudio, hay que señalar que la dosis de alectinib difiere en los estudios ALEX y J-ALEX, y este último se llevó a cabo sólo en población japonesa; la eficacia comparada se llevó a cabo en todas las lesiones evaluables (incluidas las metástasis cerebrales) y el perfil de seguridad comparado no se realizó en el subgrupo de pacientes con metástasis cerebrales. Además, en el estudio ALEX no se permitió quimioterapia previa ni cruzamiento desde el brazo de crizotinib y en el estudio ALTA-1L sí. Los estudios analizados en este metaanálisis son muy heterogéneos, siendo el resultado poco preciso y falta una comparación en SG, por lo que no es posible sacar conclusiones válidas del mismo. Se precisan ensayos clínicos comparativos que confirmen estos resultados.

Poniendo en situación el lugar que ocuparía brigatinib en el tratamiento de los pacientes con CPNM avanzado, positivo para ALK que no han recibido inhibidor de ALK, alectinib y brigatinib, por el momento, se consideran los tratamientos preferentes en este contexto frente a otros TKI-ALK autorizados en primera línea (crizotinib y ceritinib). Falta confirmación del beneficio en SG de brigatinib sobre crizotinib con un análisis más maduro en esta variable. Por su parte, aunque alectinib ha mostrado superioridad en SG sobre crizotinib en un análisis más maduro, es posible que en ello tenga también influencia la falta de cruzamiento en este estudio. En ausencia de una comparación directa y sin comparaciones indirectas ajustadas de forma adecuada, los resultados del ensayo ALTA-1L para SLP (HR 0,49) y los observados con alectinib en el ensayo ALEX del mismo diseño (HR 0,50), no permiten establecer superioridad o inferioridad en la población global de pacientes, ni en pacientes con metástasis cerebrales al inicio. Desde el punto de vista de la seguridad, el perfil de brigatinib es el esperado para un inhibidor de ALK y, por tanto, con problemas de toxicidad relevantes, aunque en términos generales manejables y tolerables por los pacientes. Cada inhibidor de ALK presenta un perfil de resistencia distinto con importantes consecuencias clínicas en la elección de la terapia posterior.

Aunque en el estudio pivotal ALTA-1L se permitió un tratamiento de quimioterapia previo y los pacientes que lo recibieron se beneficiaron del tratamiento posterior con brigatinib, las guías recomiendan iniciar tratamiento con terapia dirigida con un inhibidor de ALK cuando esté disponible.

Existen otros inhibidores de-ALK que también han demostrado resultados superiores a crizotinib en primera línea de tratamiento (lorlatinib y ensartinib). El retratamiento secuencial con inhibidores de ALK parece ser un factor crítico para la obtención de larga

supervivencia en el CPNM ALK+, en este sentido, la posibilidad de realizar un tratamiento secuencial impacta en la SG, si bien aún está por determinar qué subgrupos de pacientes pueden beneficiarse de los diferentes inhibidores de ALK y si la secuencialidad después de iniciar un inhibidor de segunda generación es posible y tiene un impacto en la SG.

#### **4.5. Evaluación de la seguridad y tolerancia**

El perfil de seguridad de brigatinib en CPNM con ALK positivo en primera línea, se basó inicialmente en los datos del estudio ALTA-1L de fase III de 273 pacientes que recibieron  $\geq 1$  dosis del fármaco del estudio: 136 brigatinib y 137 crizotinib. La mediana de exposición de los datos actualizados de brigatinib fue de 24,3 meses (0,1-34,6). Esta exposición de casi 2 años permite una evaluación suficiente del perfil de seguridad de brigatinib en el entorno sin inhibidores de ALK (Tabla 4).

En el estudio ALTA-1L, los datos de seguridad son comparables a los previamente presentados tras progresión a crizotinib. Un 99,3% de los pacientes del brazo de brigatinib y el 100% en el brazo de crizotinib tuvieron efectos adversos (EA) (91,2% vs 95,6% EA relacionados con el tratamiento). Se observaron más EA de grado 3-4 relacionados con el tratamiento en pacientes tratados con brigatinib que con crizotinib (55,9% vs 35%, respectivamente). En el 11,8% vs. 3,6% fueron EA graves relacionados con el tratamiento, respectivamente). Nueve pacientes (6,6%) en el brazo de brigatinib y once (8%) en el brazo de crizotinib fallecieron en los 30 días posteriores a la última dosis, y no se informaron muertes relacionadas con el tratamiento. Un 12,5% vs. 8,8% de los pacientes del brazo de brigatinib y crizotinib, respectivamente, suspendieron el tratamiento por EA, en un 38,2% vs. 24,8% se redujo la dosis y en un 66,2% vs. 46,7% se suspendió alguna dosis por EA, respectivamente.

Los EA relacionados con el tratamiento más frecuentes (más del 15%) en el estudio ALTA-1L (brigatinib frente a crizotinib) incluyeron diarrea (52,2% vs 52,6%), elevación de la creatina fosfoquinasa (CPK) sérica (46,3% vs 16,8%), tos (34,6% vs 19,7%), hipertensión (31,6% vs 8%), náuseas (30,1% vs 58,4%), elevación de AST (25,7% vs. 26,3%), de la lipasa (22,8% vs 15,3%) y de ALT (21,3% vs 35%), dolor de espalda (21,3% vs 16,8%), dolor de cabeza (21,3% vs 16,8%), vómitos (20,6% vs 43,8%), disnea (20,6% vs 20,4%), fatiga (19,1% vs 22,6%), estreñimiento (18,4% vs 41,6%), prurito (18,4% vs 5,1%), elevación de amilasa (17,6% vs 8,8%) y astenia (15,4% vs 19%).

Los EA relacionados con el tratamiento de grado  $\geq 3$  por lo general fueron más comunes con brigatinib, especialmente en relación con la elevación de CPK (23,5% vs 0,7%), elevación de la lipasa (12,5% vs 3,6%), hipertensión (7,4% vs 0%), elevación de la amilasa (5,9% vs 0,7%), elevación de AST (2,2% vs 5,1%), elevación de ALT (1,5% vs 8,0%), y disminución del recuento de neutrófilos (0% vs 5,1%).

Los EA de especial interés con un impacto clínicamente significativo observado con brigatinib o crizotinib incluyeron enfermedad intersticial pulmonar/neumonitis de inicio temprano en 4 casos (2,9%) con brigatinib, mientras que no se comunicó ninguno en el brazo de crizotinib. Todos los casos de enfermedad intersticial pulmonar ocurrieron mientras el paciente estaba tomando 90 mg QD de brigatinib (es decir, antes del aumento a 180).

La bradicardia fue menos frecuente en el brazo de brigatinib (11,8%) en comparación con el brazo de crizotinib (23,4%), y fue grado  $\geq 3$  en un paciente (0,7%). La hipertensión fue frecuente en el brazo de brigatinib (32,4%) en comparación con el brazo de crizotinib (8%) y fue de grado  $\geq 3$  en el 11,8% de los pacientes con brigatinib y en el 2,9% con crizotinib. Se observó mayor toxicidad gastrointestinal con crizotinib, especialmente náuseas (30,1% brigatinib vs 58,4% crizotinib), vómitos (20,6% vs 43,8%) y estreñimiento (18,4% vs 41,6%) y una incidencia similar de diarrea (52,2% vs 56,2%) en ambos brazos de tratamiento, si bien pocos pacientes suspendieron el tratamiento por toxicidad gastrointestinal. Los acontecimientos pancreáticos ocurrieron con más frecuencia en el brazo de brigatinib (26,5%) que en el de crizotinib (19,0%), así como los EA de grado  $\geq 3$  (16,2% vs. 5,1%, respectivamente). No se registró ningún caso de pancreatitis en ninguno de los dos brazos de tratamiento. En relación a la elevación de insulina y/o hiperglicemia fue más frecuente en el brazo de brigatinib frente al de crizotinib (14% vs 5,8%). En cuanto a los acontecimientos hepáticos, fueron más frecuentes en el brazo de crizotinib (33,8% brigatinib y 43,8% crizotinib), los EA de grado  $\geq 3$  que ocurrieron en más de un paciente en los brazos de brigatinib o crizotinib fueron: aumento de fosfatasa alcalina (2,9% vs 0,7%), aumento de ALT (3,7% vs 10,2%), aumento de AST (3,7% vs 6,6%), y elevación de GGT (1,5% vs 2,2%) y no hubo hepatotoxicidad clínicamente sintomática y ningún paciente cumplió con los criterios de la Ley de Hy.

El aumento de CPK fue frecuente con brigatinib (46,3%) en comparación con crizotinib (17,5%), y los EA de grado  $\geq 3$  fueron marcadamente más frecuentes con brigatinib (24,3%) en comparación con crizotinib (1,5%). Sin embargo, el número de pacientes con síntomas clínicos como mialgia o dolor musculoesquelético fue similar entre los brazos de tratamiento. El deterioro de la visión se produjo en un número notablemente menor de pacientes tratados con brigatinib (14,0%) en comparación con crizotinib (54,7%), aunque los EA de grado  $\geq 3$  sólo ocurrieron en un paciente en el brazo de crizotinib (fotopsia).

En cuanto a los EA graves relacionados con el tratamiento, ocurrieron en 16 pacientes (11,8%) en el brazo de brigatinib y en 5 pacientes (3,6%) en el brazo de crizotinib, y los que se informaron en más de un paciente en el brazo de brigatinib fueron neumonitis (1,5%) y enfermedad intersticial pulmonar (2,2%).

Las suspensiones del tratamiento por EA fueron más frecuentes en el brazo de brigatinib que en el de crizotinib (12,5% vs 8,8%). Estas suspensiones del tratamiento se debieron principalmente a enfermedad intersticial pulmonar/neumonitis (3,7%) y neumonía (2,2%). Las interrupciones de la dosis

debido a EA también ocurrieron con mayor frecuencia con brigatinib (66,2% vs 46,7%), debidas principalmente al aumento de CPK (25%), lipasa (13,2%), amilasa (6,6%) e hipertensión (5,9%). Las interrupciones de la dosis de crizotinib se debieron principalmente al aumento de ALT (12,4%), AST (5,8%) y disminución de neutrófilos (5,1%), náuseas (5,8%) y vómitos (3,6%). Las reducciones de dosis también fueron más frecuentes con brigatinib y también fueron por aumento de CPK, amilasa y lipasa, mientras que los principales EA que llevaron a reducir la dosis de crizotinib fueron náuseas y vómitos.

Atendiendo al subgrupo de pacientes con y sin quimioterapia previa con resultados del primer análisis intermedio, los EA se produjeron en una proporción similar en pacientes con y sin quimioterapia previa (100% [36/36] y 96% [96/100], respectivamente). Los EA grado  $\geq 3$ , se notificaron en el 72,2% (26/36) de los pacientes que habían recibido quimioterapia previa y en el 57% (57/100) de los pacientes sin quimioterapia previa. En general los EA fueron más frecuentes en la población  $\geq 65$  años.

El perfil de seguridad de brigatinib en primera línea del CPNM, ALK positivo es, en general, consistente con el perfil de seguridad conocido en segunda línea. La nueva reacción adversa relacionada con el tratamiento identificada para brigatinib fue el aumento del colesterol en sangre (frecuencia del 8,0%).

**Tabla 4. Efectos secundarios de Brigatinib vs Crizotinib en el estudio ALTA-1L**

Adverse Event	Brigatinib (n = 136)		Crizotinib (n = 137)	
	Any Grade	Grade ≥ 3	Any Grade	Grade ≥ 3
Overview of adverse events				
Any adverse event	135 (99)	99 (73)	137 (100)	84 (61)
Adverse event leading to treatment discontinuation	17 (13)	—	12 (9)	—
Adverse event leading to dose reduction	52 (38)	—	34 (25)	—
Adverse events reported in ≥ 20% of all patients or that differed by ≥ 5 percentage points in frequency between arms				
Diarrhea	71 (52)	3 (2)	77 (56)	4 (3)
Increased blood creatine phosphokinase <sup>a</sup>	63 (46)	33 (24)	23 (17)	2 (1)
Cough	47 (35)	0	27 (20)	0
Hypertension	43 (32)	16 (12)	11 (8)	4 (3)
Nausea	41 (30)	3 (2)	80 (58)	4 (3)
Increased AST	35 (26)	5 (4)	36 (26)	9 (7)
Increased lipase <sup>b</sup>	31 (23)	19 (14)	21 (15)	9 (7)
Increased ALT	29 (21)	5 (4)	48 (35)	14 (10)
Vomiting	28 (21)	1 (1)	60 (44)	3 (2)
Dyspnea	28 (21)	3 (2)	28 (20)	6 (4)
Fatigue	26 (19)	0	31 (23)	1 (1)
Constipation	25 (18)	0	57 (42)	0
Pruritus	25 (18)	1 (1)	7 (5)	1 (1)
Increased amylase <sup>b</sup>	24 (18)	8 (6)	12 (9)	2 (1)
Rash	20 (15)	0	4 (3)	0
Decreased appetite	12 (9)	1 (1)	26 (19)	4 (3)
Dermatitis acneiform	12 (9)	0	3 (2)	0
Dyspepsia	11 (8)	0	22 (16)	1 (1)
Bradycardia	11 (8)	1 (1)	21 (15)	0
Peripheral edema	9 (7)	1 (1)	61 (45)	1 (1)
Increased blood cholesterol	9 (7)	0	1 (1)	0
Epistaxis	9 (7)	0	0	0
Upper abdominal pain	8 (6)	1 (1)	24 (18)	2 (1)
Hypokalemia	8 (6)	0	1 (1)	0
Erythematous rash	8 (6)	0	1 (1)	0
Hypercholesterolemia	8 (6)	0	0	0
Pain in extremity	7 (5)	0	20 (15)	1 (1)
Increased blood creatinine	5 (4)	0	20 (15)	1 (1)
Dysgeusia	4 (3)	0	19 (14)	0
Dysphagia	3 (2)	1 (1)	12 (9)	2 (1)
Pleural effusion	3 (2)	2 (1)	11 (8)	3 (2)
Decreased neutrophil count	2 (1)	0	14 (10)	7 (5)
Hypocalcemia	2 (1)	0	10 (7)	0
Photopsia	1 (1)	0	28 (20)	1 (1)
Gastroesophageal reflux disease	1 (1)	0	15 (11)	0
Hypoalbuminemia	1 (1)	0	10 (7)	1 (1)

Hypotension	1 (1)	0	10 (7)	0
Visual impairment	0	0	23 (17)	0
Deep vein thrombosis	0	0	9 (7)	0

NOTE. Data are reported as No. of patients (%).

Abbreviations: ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase.

<sup>a</sup>Myalgia was reported in 13 (10%) and 10 (7%) patients in the brigatinib and crizotinib arms, respectively. Musculoskeletal pain was reported in 13 (10%) and 11 (8%) patients, respectively. No grade 3 or greater myalgia or musculoskeletal pain was reported in either arm.

<sup>b</sup>No clinical cases of pancreatitis were reported in either arm.

## 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 pacientes con CPNM y mutación de ALK en pacientes no previamente tratados con un inhibidor de ALK se clasifica, dentro de los tratamientos sin potencial curativo, como **score 4**, debido a presenta una HR  $\leq 0.65$  para SLP y un aumento de mediana de SLP  $\geq 3$  meses, con un aumento de ésta  $>10\%$  a 1 año.

### 5.2. VALORACIÓN CRÍTICA DE LA METODOLOGÍA Y RESULTADOS DE LOS ENSAYOS Y DE OTROS ESTUDIOS DISPONIBLES

Brigatinib ha mostrado eficacia superior a crizotinib en el tratamiento del CPNM avanzado, ALK positivo, en pacientes que no han recibido tratamiento previo con un inhibidor de ALK, en un ensayo clínico de fase III, abierto, con una ganancia en la mediana de SLP según evaluación del comité de revisión independiente, de 13 meses (24 vs 11 meses) y una reducción del riesgo de progresión o muerte del 51% (HR 0,49; IC 95%: 0,35-0,68, P < 0,0001). Este resultado se apoya en los resultados de la variable secundaria TRO (73,7% vs 61,6%; HR 1,73; P = 0,0342). No obstante, no se dispone aún de resultados maduros de SG.

En pacientes con metástasis cerebrales medibles al inicio del estudio, las variables secundarias TROi (77,8% vs 26,1%) y SLPi (24 vs 5,6 meses) también fueron favorables a brigatinib respecto a crizotinib. Con brigatinib hubo un claro beneficio en todos los subgrupos de pacientes preespecificados, e independientemente de la presencia o ausencia de metástasis cerebrales al inicio del estudio, este beneficio, especialmente teniendo en cuenta el efecto sobre las metástasis cerebrales y en espera de resultados maduros de SG, resulta relevante para la práctica clínica.

Sin embargo, brigatinib no se ha comparado con alectinib, considerado hasta el momento tratamiento preferente en primera línea, cuyos beneficios sobre crizotinib pueden considerarse similares,

Desde el punto de vista de la seguridad, el perfil de toxicidad de brigatinib es el esperado para un inhibidor de ALK, con efectos gastrointestinales, alteraciones visuales, bradicardia, edema, aumento de CPK y enzimas hepáticas, fatiga, disnea

e hipertensión, este último no asociado con otros inhibidores de la ALK, como principales reacciones adversas. Se observaron más EA de grado 3-4 en pacientes tratados con brigatinib que con crizotinib (66,2% vs 53,3%, respectivamente), EA de grado 3-4 relacionados con el tratamiento (55,9% vs 35%, respectivamente) y suspensiones del tratamiento por EA (12,5% vs 8,8%, respectivamente). Preocupan los eventos pulmonares de inicio temprano (enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis).

Los pacientes con metástasis cerebrales o leptomeningeas sintomáticas o enfermedad hepática y  $\geq 85$  años, no han sido evaluados y los datos procedentes de pacientes con ECOG 2 y estadio IIIB son limitados.

En ausencia de comparaciones directas de eficacia y seguridad de brigatinib y alectinib, así como de comparaciones indirectas adecuadas, los resultados disponibles para cada uno de ellos no permiten establecer superioridad o inferioridad de uno sobre otro en la población global de pacientes ni en pacientes con metástasis cerebrales al inicio, y no se puede asegurar que ceritinib alcance el mismo nivel de eficacia en SLP. Los resultados de SG aún inmaduros para brigatinib y el cruce de pacientes entre los brazos de tratamiento, impide, por el momento, conocer la magnitud del efecto y efectuar una comparación con alectinib, que ha mostrado beneficio en SG en un análisis más prolongado (aunque todavía inmaduro) y sin cruzamiento de pacientes, lo cual no refleja la secuenciación posible en la práctica clínica entre estos fármacos.

Con los datos disponibles hasta el momento, brigatinib se puede considerar una opción adecuada de tratamiento para pacientes CPNM avanzado, positivo para la quinasa del linfoma anaplásico (ALK) que no han recibido tratamiento previo con un TKI-ALK, con estado funcional ECOG de 0-2. El tratamiento se administra hasta progresión o toxicidad inaceptable. En esta situación, alectinib y brigatinib serían alternativas preferentes con similar beneficio esperado.

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

### **5.3. BIOMARCADORES**

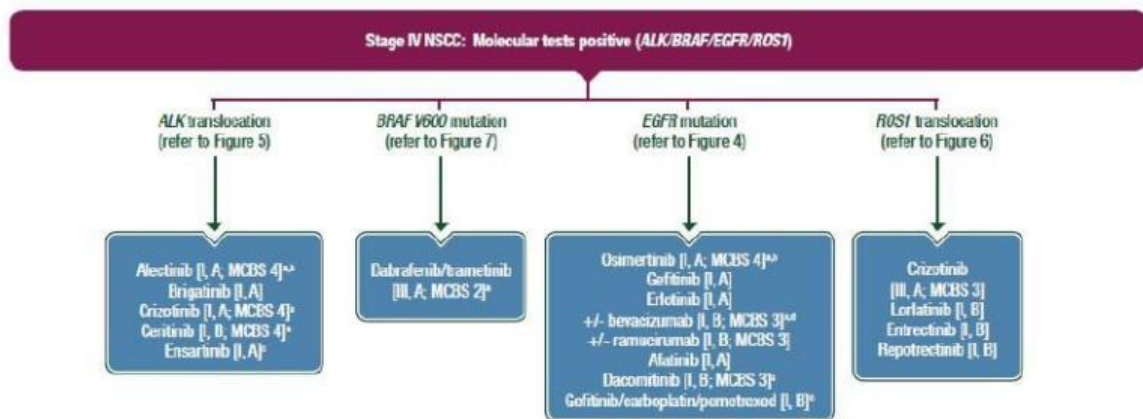
Antes de iniciar el tratamiento con brigatinib se debe confirmar el estado de CPNM positivo para ALK. Para la selección de los pacientes con CPNM positivos para ALK es necesario un método validado de determinación de ALK. La determinación de CPNM ALK positivo se debe realizar en laboratorios con competencia 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 y ESMO:** En noviembre de 2018 la EMA aprobó el uso de brigatinib 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; y en febrero de 2020 la EMA amplió la autorización para pacientes que no habían sido tratados previamente con un inhibidor de ALK.

**Figura 3. Guía ESMO para el tratamiento de pacientes con CPNM**

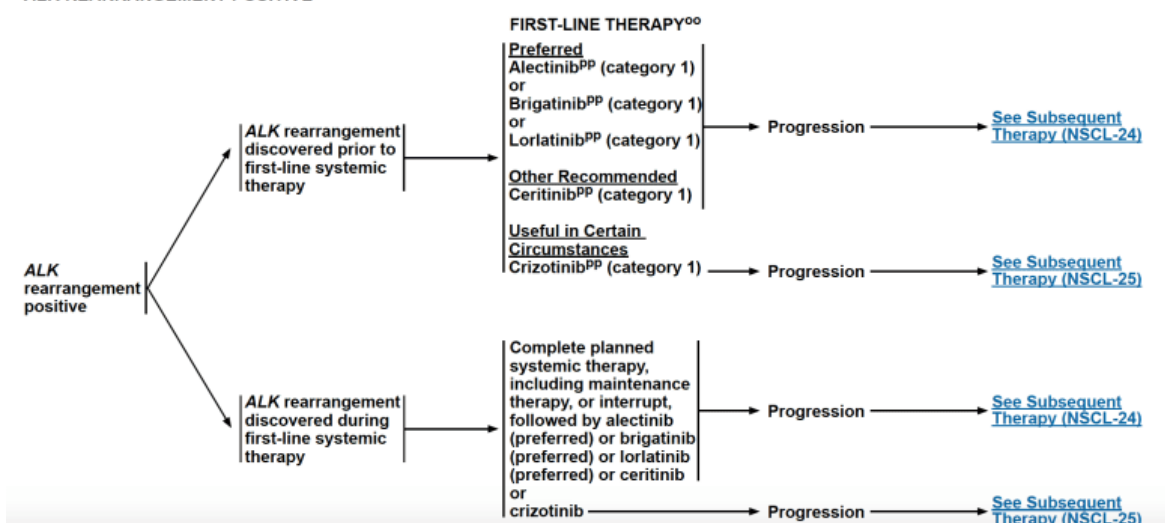


**FDA y NCCN:** En mayo del 2020 la FDA aprobó brigatinib, para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado, positivo para quinasa de linfoma anaplásico (ALK) en primera línea.

**Figure 4. NCCN Guidelines Version 3.2021**



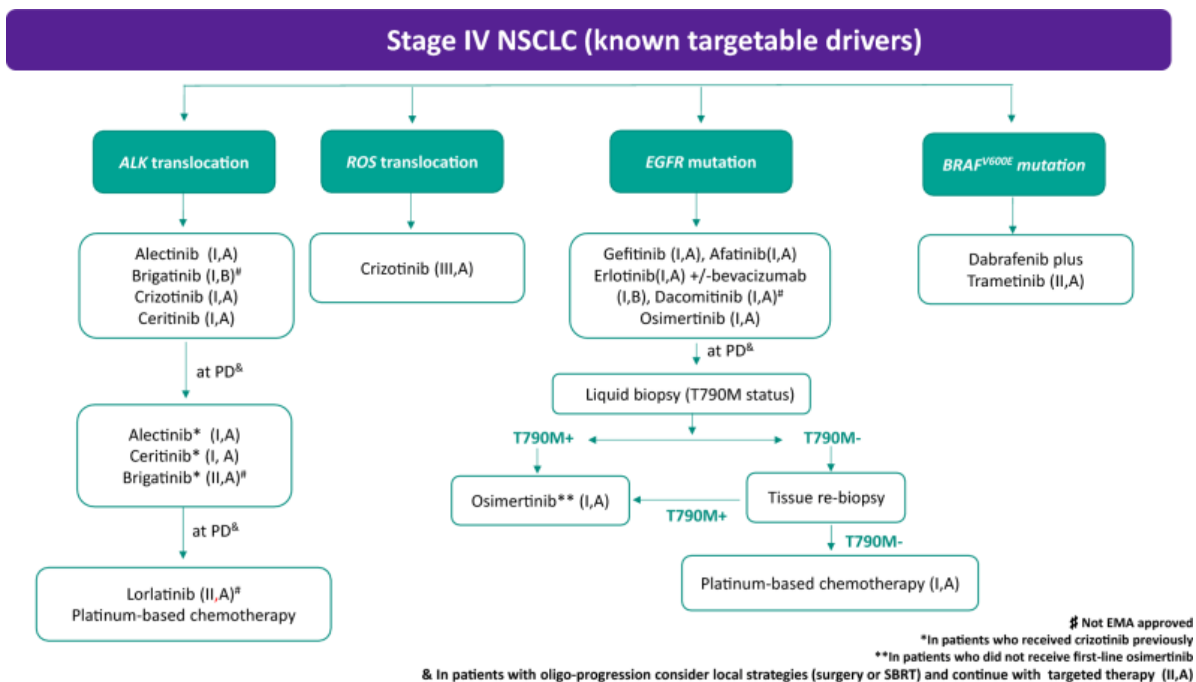
ALK REARRANGEMENT POSITIVE<sup>II</sup>



**NICE (Reino Unido):** En febrero del 2021, el Instituto Nacional para la Excelencia en la Salud y la Atención Sanitaria (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) ha recomendado brigatinib para el tratamiento del CPNM avanzado ALK positivo en adultos que no han recibido con anterioridad tratamiento con un inhibidor de ALK.

**SEOM:** recomienda Brigatinib (Alunbrig<sup>®</sup>) para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado, ALK positivo que no han sido tratados previamente con un inhibidor de ALK.

**Figura 5. Guía SEOM para el tratamiento del carcinoma no microcítico de pulmón (2018)**



## 6. CONCLUSIONES

Brigatinib es un inhibidor potente y selectivo perteneciente a la segunda generación de inhibidores de ALK, con un manejable perfil de toxicidad. En noviembre de 2018 fue autorizado por la EMA para el tratamiento de pacientes adultos con CNMP ALK positivo, que han sido tratados previamente con crizotinib, y más recientemente, en febrero de 2020, la indicación ha sido ampliada a 1ª línea de tratamiento en pacientes con CNMP avanzado ALK positivo.

Brigatinib ha demostrado una eficacia en el tratamiento del CPNM avanzado ALK positivo superior a crizotinib en estudios fase III. Los pacientes con metástasis cerebrales medibles al inicio tratados con brigatinib presentaron también una tasa superior de respuesta.

El perfil de seguridad de brigatinib es el esperado para los inhibidores de la ALK. 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 de eventos pulmonares de inicio temprano (enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis) durante la primera semana de tratamiento.

Por todo ello, SEOM recomienda el tratamiento con brigatinib a dosis 90 mg una vez al día durante los primeros siete días y a continuación, 180 mg una vez al día hasta progresión o toxicidad inaceptable en pacientes con CNMP avanzado ALK positivo en población no previamente tratada con un inhibidor de ALK y en población que ha recibido previamente crizotinib.

## 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 no han sido tratados previamente con un inhibidor de ALK.

## 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. Tugnait M, Gupta N, Hanley MJ, et al. The Effect of a high-fat meal on the pharmacokinetics of brigatinib, an oral anaplastic lymphoma kinase inhibitor, in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2019;8:734–741.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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
8. 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
9. 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.
10. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, et al: Brigatinib versus crizotinib in advanced ALK inhibitor-naïve ALK-positive non-small cell lung cancer: Second interim analysis of the phase III ALTA-1L trial. *J Clin Oncol* 2020;38:3592-3603.
11. Garcia Campelo R, Yanyan Zhu, Lin HM, et al: Health-related quality of life (HRQoL) results from ALTA-1L: Phase 3 study of brigatinib vs crizotinib as first-line (1L) ALK therapy in advanced ALK1 non-small cell lung cancer

- (NSCLC). Poster 1305 Presented at the European Society for Medical Oncology Virtual Congress 2020, 19–21 September 2020.
12. Popat S, Kim HR, Ahn MJ, et al. Intracranial efficacy of brigatinib vs crizotinib: Updated results from the ALTA-1L trial. Poster 1300 Presented at the European Society for Medical Oncology Virtual Congress 2020, 19–21 September 2020
  13. 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.
  14. 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.
  15. 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.
  16. 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.
  17. 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.
  18. 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.
  19. 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.
  20. 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.
  21. Zhao J, Ming Zou, Jinyan L, et al. Effective treatment of pulmonary adenocarcinoma harboring triple EGFR mutations of L858R, T790M, and cis-C797S by osimertinib, bevacizumab, and brigatinib combination therapy: a case report. *Onco Targets Ther*. 2018;11:5545-5550.
  22. 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
  23. Markham A, et al. Brigatinib: First Global Approval. *Drugs* 2017;77:1131-1135.
  24. 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.
  25. 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.
26. 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.
  27. 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.
  28. 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)
  29. Ng TL, Narasimhan N, Gupta N et al. Early-onset pulmonary events associated with brigatinib use in advanced NSCLC. *J. Thorac.Oncol* 2020;15:1190-1199.
  30. Camidge DR, Pabani A, Miller RM, Rizvi NA, Bazhenova L. Management strategies for early-onset pulmonary events associated with brigatinib. *J Thorac Oncol* 2019;14:1547-1555.
  31. Informe público de evaluación (European Public Assessment Report, EPAR) de Alunbrig® (brigatinib). Procedimiento: EMEA/H/C/004248/II/0003. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/alunbrig-h-c-4248-ii-0003-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/alunbrig-h-c-4248-ii-0003-epar-assessment-report-variation_en.pdf).
  32. Ficha Técnica de Alunbrig® (brigatinib). Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/alunbrig-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/alunbrig-epar-product-information_es.pdf). (Actualización 11/06/2020)
  33. NCCN: National Comprehensive Cancer Network. Non-small cell lung Cancer. Version 3.2021. Feb 16. Disponible en: [www.NCCN.org](http://www.NCCN.org)
  34. Planchard D, Popat S, Kerr K, et al. ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Updated version published 15 September 2020 by the ESMO Guidelines Committee.
  35. 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