

## INFORME SEOM DE EVALUACIÓN DE CERITINIB (ZYKADIA®)

### 1. RESUMEN

El cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) es la causa más frecuente de muerte por cáncer. La mayoría de los pacientes se diagnostican cuando presentan una enfermedad avanzada y durante muchos años el tratamiento del CPNM avanzado ha sido la quimioterapia. En los últimos años hemos asistido a la identificación de un número creciente de alteraciones genéticas que se comportan como eventos oncogénicos iniciadores y que son subsidiarias de tratamientos dirigidos y específicos con altas tasas de eficacia.

En 2007 se identificaron en el CPNM los reordenamientos cromosómicos en la quinasa del linfoma anaplásico (ALK). Aproximadamente un 2-5% de todos los CPNM expresarán el reordenamiento ALK y se caracterizarán por ser adenocarcinomas, pacientes algo más jóvenes y con poca exposición al tabaco.

Trascurrieron sólo 4 años desde el descubrimiento de ALK en CPNM y la aprobación del tratamiento con crizotinib en estos pacientes. Crizotinib demostró en ensayos fase I una alta tasa de eficacia en pacientes con CPNM ALK positivos (tasas de respuesta entorno a un 60% y supervivencias libres de progresión (SLP) de unos 8 meses). Posteriormente dos ensayos aleatorizados demostraron que crizotinib presentaba una eficacia superior en los pacientes con CPNM ALK positivos cuando se comparaba, tanto con quimioterapia de segunda como de primera línea.

Lamentablemente, la mayoría de los pacientes con CPNM ALK positivos que responde inicialmente a crizotinib presentan progresión de su enfermedad en los 2 primeros años tras el inicio del tratamiento (mediana de SLP de 8 meses). Una de las localizaciones más típicas de progresión es el SNC. Los mecanismos de resistencia a crizotinib son variables. A diferencia de lo que sucede en pacientes con CPNM EGFR-mutado donde la mayoría de las resistencias se producen por la adquisición de la mutación T790M, en los pacientes ALK positivos se pueden identificar múltiples mutaciones de resistencia. Se calcula que un 30% de pacientes con CPNM ALK positivos presentarán distintas mutaciones que confieren resistencia en el dominio tirosín quinasa de ALK, un 9% presentarán amplificaciones de ALK y, el resto, desarrollarán vías alternativas de activación como mecanismos de resistencias.

Esta situación pone de manifiesto la necesidad acuciante de fármacos activos en los pacientes con CPNM ALK+ tras la progresión a crizotinib

**Ceritinib (LDK378, Zykadia®, Novartis Pharmaceuticals, Base, Switzerland)**, es un potente inhibidor oral, ATP-competitivo, del dominio tirosina-quinasa de ALK. Adicionalmente, inhibe las quinasas del receptor 1 del factor de crecimiento insulina-like

(IGF-1R), del receptor de la insulina (InsR) y de ROS1. Ceritinib inhibe ALK con una potencia 20 veces superior a la de crizotinib.

Los datos procedentes de un ensayo fase I, recientemente publicado demuestran que ceritinib induce respuestas hasta en un 60% de pacientes con CPNM ALK-positivo. Lo más llamativo es que ceritinib es igualmente activo en pacientes previamente tratados con crizotinib como en aquellos que no han recibido este tratamiento. Así mismo, demuestra respuesta en metástasis cerebrales de pacientes que han progresado a crizotinib. Por otra parte, ceritinib parece ser activo independientemente del mecanismo de resistencia adquirido.

Como consecuencia de estos resultados, la FDA (el 29 de octubre de 2014) concedió la aprobación acelerada de ceritinib como tratamiento para **pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón no microcítico avanzado ALK-positivo en situación de progresión tras tratamiento con crizotinib o en casos de intolerancia a crizotinib**

La EMA (febrero-2015/The committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)) consideró que ceritinib constituía una opción de tratamiento para pacientes con CPNM ALK-positivo tras fracaso a tratamiento con crizotinib, dadas las limitadas opciones terapéuticas para este tipo de pacientes. La opinión del CHMP constituye un paso intermedio para el acceso de los pacientes a este fármaco. Esta opinión será enviada a la Comisión Europea que deberá adoptar la decisión de comercializar ceritinib en la Unión Europea

Por lo expuesto anteriormente, es patente la necesidad de un tratamiento eficaz en pacientes con CPNM avanzado ALK-positivo que han progresado al tratamiento con crizotinib o presentan intolerancia al mismo. Ceritinib ha demostrado ser altamente eficaz en esta población de pacientes y constituye un avance en el tratamiento de estos pacientes con CPNM ALK positivo tras la progresión a crizotinib.

**2. TÍTULO:** Indicación de Ceritinib (Zykadia®) para el tratamiento de pacientes diagnosticados de un carcinoma de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico, portadores del reordenamiento de la quinasa del linfoma anaplásico (ALK), previamente tratados con crizotinib

**3. FECHA DE EVALUACIÓN:** Sociedad Española de Oncología Médica. Mayo-2015

**4. CONTENIDO:**

**4.1. Identificación y descripción del fármaco**

4.1.1. Nombre genérico

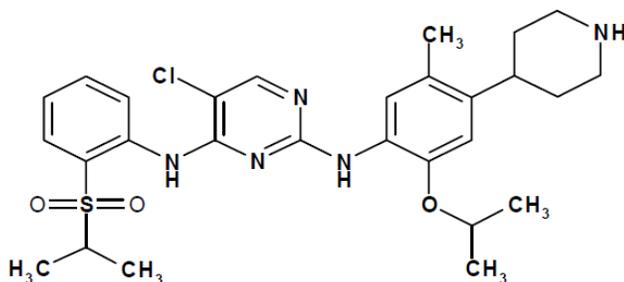
Ceritinib

4.1.2. Nombre comercial

(Zykadia®)

4.1.3. Estructura química

Zykadia (ceritinib) es un inhibidor tirosín-quinasa de administración oral. Su fórmula molecular es  $C_{28}H_{36}N_5O_3ClS$ . Su peso molecular es 558.14 g/mol. La descripción química de ceritinib corresponde a 5-Cloro-N4-[2-[(1-metiletil)sulfonil]fenil]-N2-[5-metil-2-(1-metiletoxi)-4-(4-piperinidil)fenil]-2,4-pirimidinediamine.



4.1.4. Indicación clínica evaluada

Ceritinib está indicado en el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón avanzado que expresen el reordenamiento de la quinasa del linfoma anaplásico (ALK) que hayan progresado al tratamiento con crizotinib o presenten intolerancia a este tratamiento.

Se ha realizado una aprobación acelerada de su indicación sustentada en estudios con evidencia de tasa de respuesta y duración de la respuesta. Se carece todavía de datos de beneficio en términos de supervivencia o en control de síntomas derivados de la enfermedad. Por tanto su aprobación queda supeditada a datos futuros procedentes de estudios confirmatorios

4.1.5. Laboratorio

Novartis Pharmaceuticals

4.1.6. Grupo terapéutico y código ATC

Agente inhibidor de protein- quinasas

Código ATC: L01XE

4.1.7. Vía de administración

Oral

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

Hospitalaria

4.1.9. Presentaciones y precios.

Cápsulas: 150 mg. Precio aún no disponible

**4.2. Área de acción farmacológica**

4.2.1. Mecanismo de acción

Ceritinib es un potente inhibidor oral, ATP-competitivo, del dominio tirosina-quinasa de ALK. Inhibe la autofosforilación de ALK, la fosforilación de la vía de señalización de STAT3 mediada por ALK, y la proliferación de las células tumorales ALK-dependientes, tanto in vitro como in vivo. Adicionalmente, inhibe las quinasas del receptor 1 del factor de crecimiento insulina-like (IGF-1R), del receptor de la insulina (InsR) y de ROS1. Ceritinib inhibe ALK con una potencia 20 veces superior a la de crizotinib.

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

El 6 de marzo de 2013 la FDA otorgó a ceritinib los criterios de "fármaco de vía rápida de designación" en virtud de los resultados preliminares de actividad clínica en los pacientes con CPNM, ALK-positivos, tratados previamente con crizotinib.

La FDA (el 29 de octubre de 2014) concedió la aprobación acelerada de ceritinib como tratamiento para pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón no microcítico avanzado ALK-positivo en situación de progresión tras tratamiento con crizotinib o en casos de intolerancia a crizotinib.

La EMA (febrero-2015/The committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)) consideró que ceritinib constituía una opción de tratamiento para pacientes con CPNM ALK-positivo tras fracaso a tratamiento con crizotinib, dadas las limitadas opciones terapéuticas para este tipo de pacientes. Aunque los datos publicados relativos a la eficacia de crizotinib en este tipo de pacientes, son clínicamente relevantes, proceden de estudios no aleatorizados. Por este motivo, el CHMP recomienda una autorización condicional para la comercialización de ceritinib supeditada a los resultados de los estudios fase III aleatorizados que se conocerán en los próximos 3 años.

La opinión del CHMP constituye un paso intermedio para el acceso de los pacientes a este fármaco. Esta opinión será enviada a la Comisión Europea que deberá adoptar la decisión de comercializar ceritinib en la Unión Europea

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

La dosis recomendada es de 750 mg, administrados de forma oral, una vez al día (cápsulas de 150 mg)

Se debe administrar en ayunas (no administrar en las primeras dos horas tras una comida)

#### 4.2.4. Farmacocinética

##### 4.2.4.1. Absorción

La concentración plasmática máxima (C<sub>max</sub>) se alcanza a las 4-6 horas de la administración de una dosis única de ceritinib. El área bajo la curva (AUC) y la concentración máxima (C<sub>max</sub>) aumentan de forma proporcional con la dosis de 50 a 750 mg

Tras la administración de dosis diarias de 750 mg de ceritinib, se alcanzan dosis estables a los 15 días

La exposición sistémica a ceritinib aumenta si se administra con alimentos y puede derivar en un aumento de efectos adversos

#### 4.2.4.2. Distribución

Ceritinib se une en un 97% a proteínas plasmáticas. Tras una dosis única de 750 mg de ceritinib, su volumen de distribución es de 4230L. Ceritinib tiene una ligera preferencia en su distribución por las células de la serie roja, con una ratio sangre/plasma de 1.35

#### 4.2.4.3. Metabolismo

Los estudios in vitro, demuestran que el citocromo CYP3A es la enzima mayoritariamente implicada en el metabolismo de ceritinib. Por tanto, se deberá evitar el uso de ceritinib con inhibidores o inductores del citocromo CYP3A. Tras la administración de una única de dosis de 750 mg de ceritinib marcado radioactivamente, se comprueba que el componente mayoritario circulante en plasma (82%), es ceritinib como compuesto original

#### 4.2.4.4. Eliminación

Ceritinib se elimina por vía hepática. Tras la administración de una dosis única de 750 mg de ceritinib marcado radioactivamente, se recupera un 92.3% de la dosis en las heces (68% en forma de compuesto original), mientras que sólo un 1.3% de la dosis se recupera en la orina

### 4.3. Evaluación de la eficacia

#### 4.3.1. Ensayos clínicos disponibles e informes de las agencias evaluadoras

Los datos de eficacia de ceritinib proceden de un ensayo fase I multicéntrico, de brazo único. La población del ensayo estaba constituida por pacientes con CPNM avanzado ALK-positivo. El ensayo consistió en una fase de escalada de dosis, cuyo objetivo fue determinar la dosis máxima tolerada. En un segundo tiempo, tuvo lugar una fase de expansión con la dosis máxima tolerada, cuyo objetivo principal fue determinar la eficacia de ceritinib en términos de respuesta, evaluada por el investigador y un comité independiente. En la fase de expansión se trataron un total de 246 pacientes con CPNM ALK-positivo.

Los datos que han conducido a la aprobación de ceritinib proceden de los resultados obtenidos en el grupo de 163 pacientes con CPNM, ALK-positivos, previamente tratados con crizotinib, que recibieron 750 mg de ceritinib diarios

#### 4.3.2. Resultados de ensayos clínicos

**Tabla 1. Resumen del diseño del estudio:** Ceritinib en Cáncer de Pulmón no Microcítico, ALK-positivo: ensayo fase I (estudio X2101, NCT01283516, ASCEND-1)

**Referencia.** Shaw A, Kim DW, Mehra R et al. N Engl J Med 2014; 370:1189-1197.  
Khozin S, Blumenthal GM, Zhang L et al. Clin Cancer Res 2015; 21 Epub ahead of print

**Resumen del ensayo:**

**Ceritinib en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico ALK-positivos**

**Tipo de ensayo clínico**

Ensayo fase I

**Nº de pacientes:** 304 (9 pacientes con tumores no pulmonares)

-59 pacientes en la fase de escalada de dosis

-246 pacientes con CPNM en la fase expansión con la dosis recomendada (163 pacientes habían recibido tratamiento previo con crizotinib)

**Fármaco (s) en investigación y fármaco(s) control.** Ceritinib (sin fármaco control por tratarse de un ensayo fase I)

-Dosis en la fase de escalada: 50-750 mg al día

-Dosis recomendada en la fase de expansión: 750 mg al día

**Duración del tratamiento**

Hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable

**- Objetivos:**

- Objetivo principal

Fase de escalada de dosis: Determinar la máxima dosis tolerada de ceritinib (MTD)

Fase de expansión: Determinar la eficacia de ceritinib

- Objetivos secundarios

Caracterizar el perfil de seguridad de ceritinib y su toxicidad

Determinar su farmacocinética

Determinar la actividad antitumoral

Duración de la respuesta

**- Variables:**

-Variable principal:

Fase de escalada de dosis: dosis máxima tolerada (MTD)

Fase de expansión: Eficacia (tasa de respuesta evaluada por el investigador y por un comité independiente).

-Variables secundarias

Seguridad, farmacocinética, eficacia (tasa de respuesta y duración de la respuesta)

**- Principales criterios de inclusión y de exclusión:**

Inclusión

-Edad > 18 años

-CPNM localmente avanzado o metastásico portador del reordenamiento ALK (la positividad de ALK demostrada por fluoro-hibridación in situ-FISH, mediante el uso de la sonda de FISH *Vysis ALK Break Apart Probe Kit*)

-EGOG performance status 0-2

-Adecuada función de órganos

-Sin restricción por número de tratamientos previos recibidos

-Se permite tratamiento previo con más de un inhibidor de ALK

-Se permite la inclusión de pacientes con metástasis asintomáticas en sistema nervioso central (SNC), con o sin tratamiento previo

Exclusión

-Metástasis sintomáticas en SNC

-Pacientes con glucemias basales > 200 mg/dl

**- Análisis estadístico**

En la fase de escalada de dosis se utilizó el modelo Bayesiano de regresión logística para estimar la distribución de probabilidades de eventos tóxicos limitantes de dosis en varios niveles de dosis tras cada cohorte de pacientes. La dosis máxima tolerada (MTD) se definió como la dosis asociada a una probabilidad máxima de un 16% de que los eventos tóxicos limitantes de dosis aparecieran en menos de un 33% de los pacientes. De esta forma se cumplía con los criterios de sobredosificación (una probabilidad inferior al 25% de que se produzcan eventos tóxicos limitantes de dosis en  $\geq$  del 33% de los pacientes)

Para los objetivos de eficacia y seguridad se recogieron los datos procedentes de pacientes incluidos en la fase de escalada de dosis y de pacientes en la fase de expansión que recibieron la MTD. Los análisis de farmacocinética se obtuvieron de los

pacientes incluidos en la fase de escalada de dosis.

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

La fortaleza del estudio con ceritinib radica en la magnitud de la respuesta alcanzada y duración de la misma:

Ceritinib ha demostrado una eficacia sólida en términos de tasa de respuesta y duración de la respuesta en una población de 163 pacientes con CPNM ALK-positivo tratados previamente con crizotinib. Estas tasas de respuesta han sido corroboradas por un comité evaluador independiente

La debilidad del estudio radica en la naturaleza del mismo. Se trata de un ensayo fase I, cuyo objetivo principal en la fase de expansión es la tasa de respuestas. Aunque este es un objetivo que puede predecir adecuadamente el beneficio clínico, no disponemos todavía de datos que lo relacionen con la supervivencia global y la calidad de vida del paciente. Por tanto, aunque la aprobación de ceritinib como tratamiento de los pacientes con CPNM ALK-positivo tras fracaso a crizotinib es razonable con los datos del estudio, quedará supeditada al resultado de futuros estudios dirigidos a confirmar el beneficio clínico de este fármaco

**Tabla 2. Resultados de eficacia del estudio:** Ceritinib en Cáncer de Pulmón no Microcítico, ALK-positivo: ensayo fase I (estudio X2101, NCT01283516, ASCEND-1)

**Referencia:** Shaw A, Kim DW, Mehra R et al. N Engl J Med 2014; 370:1189-1197.  
Khozin S, Blumenthal GM, Zhang L et al. Clin Cancer Res 2015; 21 Epub ahead of print

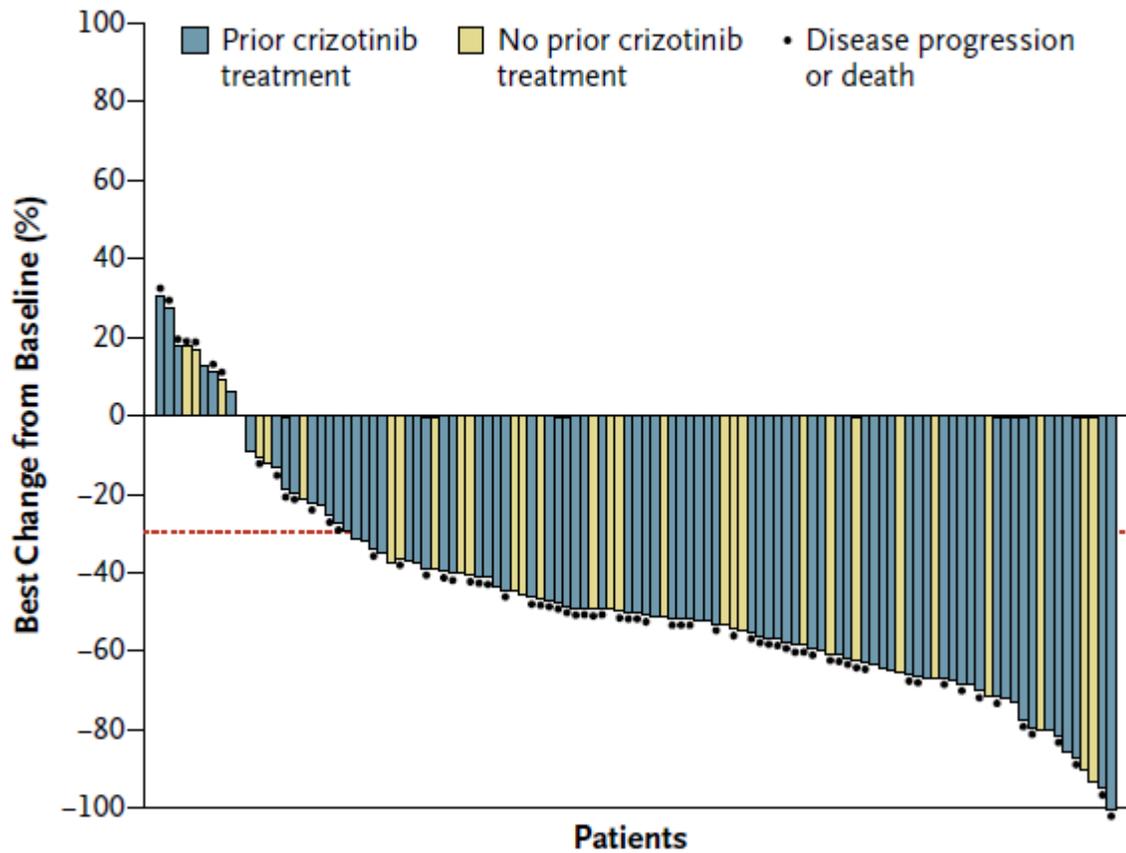
<i>Variable (fase de expansión)</i>	<i>Fármaco/Régimen en investigación</i>
<b>N= 163 (CPNM ALK+ tratados con crizotinib)</b>	<b>CERITINIB</b>
<i>Variable principal</i>	
<b>Tasa de respuesta (Recist v 1.0)</b> <i>-Evaluada por investigador</i>	<b>54.6 %</b> IC95%=(47-62)
RC	1.2%
RP	53.4%

<u>-Evaluada comité independiente</u>	<b>43.6%</b> IC95%=(36-52)
RC	2.5%
RP	41.1%
<b>VARIABLES SECUNDARIAS</b>	
<b>Duración de la respuesta</b>	
<u>-Evaluada por investigador</u>	7.4 meses IC95%=(5.4-10.1)
<u>-Evaluada comité independiente</u>	7.1 meses IC95%=(5.6-NE*)
<b>Análisis por subgrupos</b>	
<b>Etnia</b>	
Tasa de respuesta en asiáticos	64% IC95%(49-77)
Tasa de respuesta en caucásicos	36% IC95%=(27-46)
<b>ECOG</b>	
Tasa de respuesta en ECOG 0	66% IC95%(49-80)
Tasa de respuesta en ECOG ≥1	37% IC95%=(29-46)

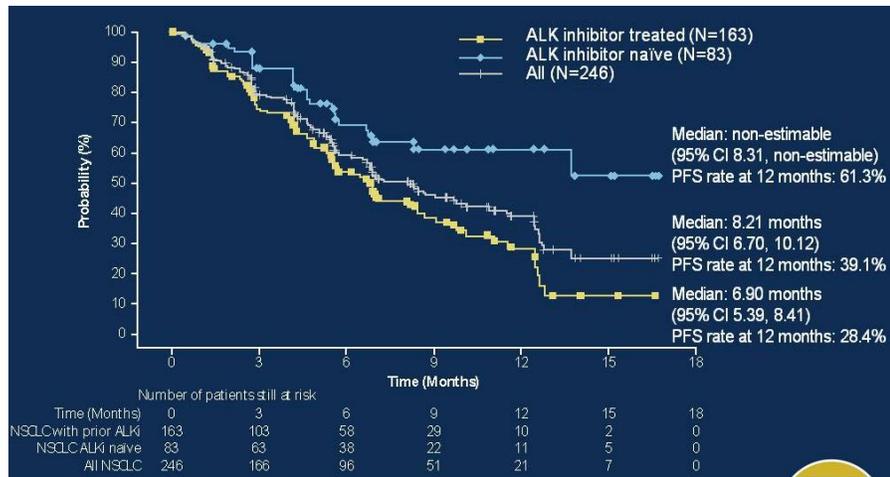
\*NE: no estimable

**Figura A: Representa los cambios experimentados por el tumor en los pacientes tratados con ceritinib con dosis entre 400 y 750 mg al día**

**A Tumor Change**



Gráfica correspondiente a la **supervivencia libre a la progresión** de los pacientes tratados con ceritinib



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

Este extenso ensayo fase I demuestra una actividad prometedora de ceritinib como tratamiento de los pacientes con CPNM avanzado ALK-positivo que han fracasado a crizotinib. Estos datos han dado lugar a que la FDA concediera la aprobación acelerada a este fármaco.

#### 4.3.4. Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones

Khozin S, Blumenthal G, Zhang L, et al. FDA Approval: Ceritinib for the Treatment of Metastatic Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non Small Cell Lung Cancer. Clin Cancer Res.2015: 21 (11).

Se trata de una revisión sistemática sobre el proceso de aprobación de ceritinib por la FDA para el tratamiento del CPNM ALK-positivo tras fracaso a crizotinib. Se revisan las características del fármaco, los parámetros de eficacia y toxicidad y las características y diseño del ensayo que condujo a su aprobación.

Concluye que ceritinib reúne los criterios para ser aprobado por la FDA como tratamiento en los pacientes con CPNM ALK-positivos tras fracaso a crizotinib. Las opciones de tratamiento para esta población de pacientes son muy limitadas y la magnitud y duración de la respuesta que demuestra ceritinib hacen de él un fármaco adecuado para este grupo de pacientes. Los riesgos asociados al tratamiento con crizotinib parecen aceptables en el contexto de la enfermedad tratada.

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

NCCN versión 6.2015: Las guías NCCN, en su última versión, consideran que en los pacientes con CPNM avanzado ALK-positivo que presentan una progresión sintomática o asintomática tras el tratamiento con crizotinib sería recomendable administrar un tratamiento con ceritinib. También recomiendan el tratamiento con ceritinib en caso de intolerancia a crizotinib. Todo ello con un nivel de evidencia 2A.

No hay todavía recomendaciones respecto al uso de este fármaco en las guías de ESMO ni en las guías de SEOM

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

**Fármacos inhibidores de ALK: Datos de eficacia en pacientes con CPNM ALK-positivo previamente tratados con Crizotinib**

<b>Tabla 3. Comparación con otros medicamentos similares</b>				
<b>Nombre</b>	<b>Fármaco en evaluación</b>	<b>Fármaco 2</b>	<b>Fármaco 3</b>	<b>Fármaco 4</b>
	<b>Ceritinib</b>	<b>Alectinib</b>	<b>Alectinib</b>	<b>AP26113</b>
Nº pacientes	163	24	47	51
País de estudio	Global	Japón	EEUU	EEUU/España
Tasa de Respuesta	56%	58%	55% (algunas no confirmadas)	69% (algunas no confirmadas)
Supervivencia libre de progresión (SLP)	7.0 meses	NA	NA	10.9 meses

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

Como queda puesto de manifiesto en la tabla 3, otros inhibidores de ALK como alectinib y AP26113, han demostrado eficacia en términos de tasa de respuesta en la población de pacientes con CPNM avanzado ALK-positivo que previamente habían recibido tratamiento con crizotinib. Las tasas de respuesta son similares. El número de pacientes tratados con ceritinib es mayor. Los datos de los fármacos con los que se compara ceritinib también proceden de ensayos fase I. Ninguno de estos dos fármacos ha recibido todavía aprobación por la FDA

#### **4.6. Aplicabilidad y relevancia clínica**

##### **4.6.1. Posicionamiento según guías reguladoras internacionales**

La FDA (el 29 de octubre de 2014) concedió la aprobación acelerada de ceritinib como tratamiento para pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón no microcítico avanzado ALK-positivo en situación de progresión tras tratamiento con crizotinib o en casos de intolerancia a crizotinib.

La EMA (febrero-2015/The committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)) consideró que ceritinib constituía una opción de tratamiento para pacientes con CPNM ALK-positivo tras fracaso a tratamiento con crizotinib. Por este motivo, el CHMP recomienda una autorización condicional para la comercialización de ceritinib supeditada a los resultados de los estudios fase III aleatorizados que se conocerán en los próximos 3 años.

La opinión del CHMP constituye un paso intermedio para el acceso de los pacientes a este fármaco. Esta opinión será enviada a la Comisión Europea que deberá adoptar la decisión de comercializar ceritinib en la Unión Europea

##### **4.6.2. Categorización**

El tratamiento con ceritinib deberá dirigirse a pacientes con CPNM avanzado ALK-positivo, que hayan fracasado al tratamiento con crizotinib o presenten intolerancia al mismo

#### 4.6.3. Innovación

Crizotinib ha sido el primer fármaco aprobado como tratamiento de los pacientes con CPNM avanzado ALK positivo. A diferencia de crizotinib (inicialmente desarrollado como un inhibidor de MET), ceritinib ha sido desarrollado específicamente como un inhibidor de ALK y su potencia frente a ALK es superior a la de crizotinib. Este hecho explica que ceritinib sea activo en pacientes con CPNM avanzado ALK-positivo que han fracasado al tratamiento con crizotinib. Este estudio fase I que ha conducido a la aprobación de ceritinib, demuestra que este fármaco produce respuestas tanto en pacientes que no han recibido crizotinib como en aquellos que han progresado a crizotinib. La actividad de ceritinib en pacientes que han progresado a crizotinib podría ser independiente del mecanismo de resistencia. Aunque sólo en 19 pacientes se dispuso de biopsia tras la progresión a crizotinib, se observó eficacia de ceritinib, tanto en pacientes que no presentaban alteraciones de ALK como mecanismo de resistencia, como en pacientes portadores de mutaciones de resistencia.

La frecuencia de recaídas en SNC en los pacientes con CPNM avanzado ALK-positivo durante el tratamiento con crizotinib es elevada. Otro aspecto innovador de ceritinib son los signos de actividad que ha demostrado en metástasis cerebrales.

#### 4.6.4. Presencia o no de biomarcador asociado

Ceritinib va dirigido a aquellos pacientes diagnosticados de un CPNM avanzado que expresen el reordenamiento ALK y que hayan fracasado o sean intolerantes al tratamiento con crizotinib

En una muestra pequeña de pacientes, ceritinib ha demostrado eficacia en pacientes portadores de mutaciones de resistencia a crizotinib y en pacientes en los que no ha sido posible demostrar alteraciones en la vía ALK que explicaran el fenómeno de resistencia. Por ello, en la práctica clínica todavía no se puede recomendar la determinación del mecanismo de resistencia a crizotinib como biomarcador para la selección de ceritinib como tratamiento tras la progresión.

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

Aproximadamente un 5% de pacientes diagnosticados de un CPNM avanzado serán portadores del reordenamiento ALK. La FDA aprobó en 2011 el tratamiento con crizotinib en esta población de pacientes. Crizotinib se considera en la actualidad el tratamiento estándar de este grupo de pacientes y ha demostrado en dos estudios aleatorizados ser superior al tratamiento con quimioterapia, tanto como estrategia de primera línea como de segunda línea. Sin embargo, como

ocurre con otros tratamientos dirigidos, los pacientes presentan invariablemente, en periodos que oscilan entre 10 y 12 meses, progresión al tratamiento con crizotinib como consecuencia del desarrollo de mecanismos de resistencia.

Teóricamente, en esta población de pacientes (5% del total de CPNM avanzado) que haya progresado a crizotinib, se podría recomendar un tratamiento de segunda línea con ceritinib a la luz de los datos de eficacia procedentes del ensayo fase I mencionado

4.6.7. Coste oportunidad desde una vertiente clínica (definido por la Comisión como “que pierden los pacientes que no lo reciben”)

No disponemos todavía de resultados de ensayos clínicos que comparen la eficacia de ceritinib frente a quimioterapia en pacientes con CPNM avanzado ALK-positivos que hayan fracasado a crizotinib, por lo que no se puede contestar a esta cuestión con precisión. No obstante, sabemos que la quimioterapia de segunda línea en el CPNM avanzado tiene una eficacia limitada, con tasas de respuesta entorno al 10% e intervalos libres de progresión inferiores a 3 meses.

Aunque las comparaciones con datos históricos tienen un valor limitado, la gran mayoría de la población de estudio de este ensayo fase I, había recibido más de 2 tratamientos sistémicos y sus tasas de respuesta a ceritinib, así como la duración de la respuesta fueron superiores a las tasas de respuesta esperadas con quimioterapia.

Existen varios ensayos con ceritinib, cuyos resultados clarificarán esta cuestión:

-NCT01685138 (ASCEND-3): Ensayo fase II en CPNM ALK+ sin tratamiento previo con crizotinib

En el congreso de ASCO-2015 se han presentado los resultados de eficacia de ceritinib (750 mg vo/d) en 124 pacientes con CPNM ALK + que no habían recibido tratamiento previo con inhibidores de ALK. Estos pacientes podían haber recibido hasta 3 líneas de quimioterapia. Es destacable la inclusión de un 40% de pacientes con metástasis cerebrales de los que prácticamente la mitad no habían recibido radioterapia cerebral. Con una mediana de seguimiento 8.3 meses, se objetivan tasas de respuesta globales de un 64 %. Estas respuestas se producen tanto en pacientes con metástasis cerebrales de inicio (58%), como en aquellos que no las presentan (68%). Ceritinib demuestra respuestas cerebrales incluso en pacientes sin radioterapia cerebral previa. Los datos de seguridad son similares a los observados en el ensayo ASCEND-1

-NCT01685060 (ASCEND-2): Ensayo fase II en CPNM ALK+ tras tratamiento previo con quimioterapia y crizotinib

En el congreso de ASCO-2015 se han presentado los resultados de eficacia de ceritinib (750 mg vo/d) en 140 pacientes que habían recibido tratamiento previo con quimioterapia y habían progresado a crizotinib en los 30 días previos a su inclusión en el ensayo. Un 71% de los pacientes presentaban metástasis cerebrales en el momento de su inclusión. Con una mediana de seguimiento de 11.3 meses se objetivan tasas de respuesta globales de un 39 %. Estas respuestas se producen tanto en pacientes con metástasis cerebrales de inicio (33%), como en aquellos que no las presentan (52%). Ceritinib demuestra respuestas cerebrales incluso en pacientes sin radioterapia cerebral previa. Los datos de seguridad y eficacia son similares a los observados en el ensayo ASCEND-1

-NCT01828099 (ASCEND 4): Ensayo fase III en CPNM ALK+ sin tratamiento previo que compara ceritinib con quimioterapia

El objetivo principal de este ensayo es la SLP. Se encuentra todavía en situación de reclutamiento

-NCT01828112 (ASCEND-5): Ensayo fase III en CPNM ALK+ que compara ceritinib y quimioterapia en pacientes tratados previamente con crizotinib y quimioterapia

El objetivo principal de este ensayo es la SLP. Se encuentra todavía en situación de reclutamiento que se estima se habrá completado en junio-15

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

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

Durante la fase de escalada de dosis, 59 pacientes recibieron tratamiento con dosis crecientes de crizotinib desde 50 mg día a 750 mg día. Se observaron toxicidades limitantes de dosis en 6 pacientes (diarrea, vómitos, deshidratación, elevación de transaminasas e hipofosfatemia). Todas las toxicidades se resolvieron tras suspender el tratamiento. El tratamiento se reanudó en todos los pacientes salvo en uno que presentó una progresión de enfermedad simultáneamente.

Los datos de seguridad y toxicidad proceden de los pacientes tratados en la fase de expansión con ceritinib a dosis de 750 mg día. Se trataron un total de 255 pacientes ALK positivos (246 correspondían a pacientes con CPNM ALK-positivo y los otros 9 pacientes presentaban otro tipo de tumores).

La mediana de edad de esta población era de 53 años, un 53% eran mujeres, un 63% de origen caucásico, en un 90% eran adenocarcinomas, un 89% presentaban un ECOG 0-1, un 49% tenían metástasis cerebrales y un 67% había recibido 2 o más tratamientos previos.

Un 59% de los pacientes requirieron reducciones de dosis por toxicidad relacionada con el tratamiento. Las toxicidades que motivaron con mayor frecuencia reducciones e interrupciones del tratamiento, comunicadas en al menos un 10% de pacientes, fueron: elevación de GPT (29%), náuseas (20%), elevación de GOT (16%), diarrea (16%) y vómitos (16%).

En  $\geq 2\%$  de los pacientes se produjeron efectos adversos graves en forma de convulsiones, neumonía, enfermedad intersticial pulmonar, disnea, deshidratación, hiperglucemia y náuseas.

En un 5% de los pacientes se produjeron efectos adversos con resultado de muerte que consistieron en: neumonía, insuficiencia respiratoria, enfermedad pulmonar intersticial, neumotórax, hemorragia digestiva, deterioro físico, tuberculosis pulmonar, taponamiento cardíaco y sepsis.

Un 10% de pacientes suspendieron el tratamiento como consecuencia de los efectos adversos (fundamentalmente por neumonía, enfermedad pulmonar intersticial y disminución del apetito).

Otros efectos adversos que tuvieron lugar en un 2% o más de pacientes, incluyeron neuropatías en un 17%, trastornos visuales en un 9%, prolongación del intervalo QT en un 4% y bradicardia en un 3% de los pacientes.

4.7.2. Seguridad. Ensayos Clínicos

**Tabla 4. Resultados de toxicidad en los pacientes tratados con 750 mg de ceritinib diarios ( N =255; incluye 9 pacientes con tumores no pulmonares)**

**Referencia:** Khozin S, Blumenthal GM, Zhang L et al. Clin Cancer Res 2015; 21 Epub ahead of print

<b>Efectos adversos</b>	<b>Todos los grados (%)</b>	<b>Grado 3/4 (%)</b>
<b>Efectos adversos más frecuentes</b>		
-Diarrea	86	6
- Naúseas	80	4
-Vómitos	60	4
-Dolor abdominal	54	2
-Estreñimiento	29	0
-Fatiga	52	5
-Disminución de apetito	34	1
-Rash	16	0
-Enfermedad pulmonar intersticial	5	3
<b>Valores de laboratorio</b>		
-Descenso de hemoglobina	84	5
-Elevación de GPT	80	27
-Elevación de GOT	75	14
-Elevación creatinina	58	2
-Hiperglucemia	49	13
-Hipofosfatemia	36	7
-Elevación de lipasa	28	10
-Elevación de bilirrubina	15	1

4.7.3. Poblaciones especiales

Tal y como ha quedado reflejado en la tabla 2, se realizaron algunos análisis exploratorios de subgrupos. La tasa de respuesta fue superior en los pacientes de origen asiático y en los pacientes con un ECOG 0

Aproximadamente un 50% de pacientes (124 pacientes) presentaban metástasis cerebrales en el momento de inclusión en el estudio. El grupo de paciente con metástasis cerebrales obtuvo un beneficio del tratamiento con ceritinib en términos de tasa de respuesta y duración de la respuesta similar al grupo global. La tasa de respuesta intracraneal en 14 pacientes con lesiones cerebrales medibles fue de un 50%.

Pese a la eficacia de ceritinib en pacientes con enfermedad cerebral, un 42% de 77 pacientes tratados previamente con crizotinib presentaron progresión en el sistema nervioso central (SNC) como única localización de progresión al tratamiento con ceritinib.

Ceritinib puede producir hiperglucemia probablemente en relación con la inhibición de IGF-1R e InsR. En el estudio descrito, el riesgo de desarrollar hiperglucemia fue 5.7 veces superior en pacientes con historia de diabetes o intolerancia a la glucosa y 2.4 veces mayor en pacientes en tratamiento con esteroides.

## 5. CONCLUSIONES

Las estrategias de tratamiento para la población de pacientes con CPNM avanzado ALK-positivo que presenta progresión a crizotinib son muy limitadas.

El tratamiento con ceritinib en esta población de pacientes ha demostrado una eficacia elevada en términos de respuesta y duración de la misma.

Aunque los datos que han conducido a la aprobación de ceritinib proceden de los resultados de un ensayo fase I, existen aspectos que confieren solidez a los resultados:

-El tamaño de la muestra (se trataron un total de 304 pacientes de los cuales, 163 correspondían a CPNM previamente tratados con crizotinib)

-La magnitud y duración de la respuesta

-Las tasas de respuesta en pacientes con metástasis cerebrales

-La presencia de respuesta independientemente del mecanismo de resistencia

Como principales inconvenientes deberíamos destacar la naturaleza del ensayo (un ensayo fase I) y la toxicidad del fármaco (un 59% de pacientes requirieron reducciones de dosis por toxicidades relacionadas con el tratamiento). Este último aspecto deberá traducirse en una estrecha vigilancia de los pacientes que permita introducir precozmente reducciones de dosis y prevenir efectos adversos graves.

Dos ensayos fase II cuyos resultados han sido comunicados en junio-2015 en el congreso de ASCO confirman los datos de eficacia del tratamiento con ceritinib en pacientes con CPNM ALK+ (sin o tras tratamiento previo con inhibidores de ALK). Estos ensayos proporcionan datos adicionales de la eficacia de ceritinib en el tratamiento de las metástasis cerebrales

Pese a todo, la conclusión final es que ceritinib supone un avance en el tratamiento de los pacientes con CPNM avanzado ALK-positivo tras la progresión a crizotinib. La aprobación acelerada de la FDA está justificada aunque es imprescindible conocer los resultados de los ensayos dirigidos a confirmar el beneficio clínico del tratamiento con ceritinib

## 6. RECOMENDACIONES FINALES

SEOM recomienda la aprobación de ceritinib como tratamiento de los pacientes con CPNM avanzado ALK-positivo que han progresado al tratamiento con crizotinib o presentan intolerancia a este tratamiento

## 7. BIBLIOGRAFÍA

(1) Soda M, Choi YL, Enomo M, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature*. 2007;448: 561-566.

(2) Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M, et al. Clinical features and outcomes of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. *J Clin Oncol*. 2009; 27:4247-4253

(3) Camidge DR, Bang YJ, Kwak EL, et al. Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated results from a phase 1 study. *Lancet Oncol*. 2012 Oct;13(10):1011-9

(4) Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 2013 Jun 20;368(25):2385-94

(5) Solomon BK, Mok T, Kim DW, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 2014 Dec; 371(23): 2167-77

(6) Katayama R, Shaw AT, Khan TM, et al. Mechanisms of acquired crizotinib resistance in ALK-rearranged lung Cancers. *Sci Transl Med.* 2012 Feb 8;4(120):120ra17

(7) Doebele RC, Pilling AB, Aisner DL, et al. Mechanisms of resistance to crizotinib in patients with ALK gene rearranged non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res.* 2012 Mar 1;18(5):1472-82

(8) Friboulet L, Li N, Katayama R, et al. The ALK inhibitor ceritinib overcomes crizotinib resistance in non-small cell lung cancer. *Cancer Discov.* 2014 Jun;4(6):662-73.

(9) Shaw AT, Kim DW, Mehra R, et al. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2014 Mar 27;370(13):1189-97

(10) Ramalingam S and Khuri R. Second-Generation ALK Inhibitors: Filling the Non “MET” Gap. *Cancer Discovery* 2014; 4:634-636

(11) Thomas RK. Overcoming Drug Resistance in ALK-Rearranged Lung Cancer. *N Engl J Med* 2014; 370(13): 1250-1251

(12) Khozin S, Blumenthal G, Zhang L, et al. FDA Approval: Ceritinib for the Treatment of Metastatic Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non Small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res.* 2015; 21 (11).

(13) Ceccon M. Ceritinib as a promising therapy for ALK related diseases. *Transl Lung Cancer Res* 2014; 3 (6): 376-378

(14) Rothschild SI. Ceritinib-a second-generation ALK inhibitor overcoming resistance in ALK-rearranged non-small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res* 2014; 3(6):379-381

(15) Rosell R, Karachaliou N, Wolf J, et al. ALK and ROS1 non-small cell lung cancer: two molecular subgroups sensitive to targeted therapy. *Lancet Respir Med* 2014; 2 (12):966-8

(16) Seto T, Kiura K, Nishio M, et al. CH5424802 (RO5424802) for patients with ALK-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (AF-001JP study): a single-arm, open-label, phase 1-2 study. *Lancet Oncol.* 2013 Jun;14(7):590-8.

(17) Gadgeel SM, Gandhi L, Riely GJ, et al. Safety and activity of alectinib against systemic disease and brain metastases in patients with crizotinib-resistant ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (AF-002JG): results from the dose-finding portion of a phase 1/2 study. *Lancet Oncol.* 2014 Sep;15(10):1119-28

(18) Camidge DR, Bazhenova L, Salgi R, et al. Updated results of a first-in-human dose-finding study of the ALK/EGFR inhibitor AP26113 in patients with advanced malignancies. (Abstract 3401) European Cancer Congress 2013. Amsterdam

(19) Felip E, Orlov S, Park K, et al. A single-arm, open-label, multicenter phase II study of ceritinib in ALKi-naïve adult patients (pts) with ALK-rearranged (ALK+) non-small cell lung cancer (NSCL). *J Clin Oncol*, 33, 2015 (suppl; abstr 8060)

(20) Mok T, Spigel D, Felip E, et al. A single-arm, open-label, multicenter phase II study of ceritinib in adult patients (pts) with ALK-rearranged (ALK+) non-small cell lung cancer (NSCL) previously treated with chemotherapy and crizotinib. *J Clin Oncol*, 33, 2015 (suppl; abstr 8059)

## 8. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

NINGUNA