
Alectinib, ceritinib, crizotinib i brigatinib per al tractament del càncer de pulmó no microcític localment avançat o metastàtic, positiu per la cinasa del limfoma anaplàstic (ALK)

Consell Assessor de la Medicació Hospitalària
Programa d'harmonització farmacoterapèutica
Àrea del Medicament
4 de març del 2019

Autors:

En l'elaboració d'aquest informe han participat:

- Membres del Consell Assessor de la Medicació Hospitalària del Programa d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut: Antònia Agustí, Maite Bartolí, Ricard Comet, Lourdes Díez, Roser Francisco, Pau Gálvez, Montserrat Gasol, Josep Ramon Germà, Maria Queralt Gorgas, Cristina Ibañez, Carles Llop, M. Antònia Mangues, Victòria Martorell, Josep Maria Miró, Alba Prat Clara Pérez-Maña, Oti Regull, Josep Maria Ribera, Raimon Sanmartí, Albert Selva, Mercedes Serrano, Francesc Soler, Ferran Torres, Mireia del Toro, Marta Trapero.
- Experts clínics externs: Ernest Nadal (Servei d'Oncologia Mèdica de l'Institut Català d'Oncologia), Nuria Viñolas (Servei d'Oncologia Mèdica de l'Hospital Clínic) i Joaquim Bosch (Servei d'Oncologia Mèdica de l'Hospital ICO Girona).
- Gerència d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut: Caridad Pontes.
- Oficina tècnica externa de l'Institut Català d'Oncologia: Javier Martínez Benavides / Sandra Fontanals Martínez

L'autoria d'aquest document correspon al Programa d'harmonització farmacoterapèutica i pot no coincidir totalment amb els plantejaments fets pels experts que han estat consultats durant el procés d'avaluació.

Suggerim que aquest document sigui citat de la manera següent: **Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Alectinib, ceritinib, crizotinib i brigatinib per al tractament del càncer de pulmó no microcític localment avançat o metastàtic, positiu per la cinasa del limfoma anaplàstic (ALK). Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2019.**

Alguns drets reservats

© 2019, Generalitat de Catalunya. Servei Català de la Salut.



Els continguts d'aquesta obra estan subjectes a una llicència de Reconeixement-NoComercial-SenseObresDerivades 4.0 Internacional.

La llicència es pot consultar a: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.ca>

Edita:

Servei Català de la Salut

Assessorament lingüístic:

Gerència d'Estratègia i Comunicació

URL: <http://catsalut.gencat.cat/ca/proveidors-professionals/farmacia-medicaments/programa-harmonitzacio-farmacoterapeutica/informes-avaluacio-acords-medicaments-harmonitzats/a-z/>

Índex

1.	Punts clau	5
2.	Àrea descriptiva del problema de salut.....	6
2.1.	Descripció del problema de salut	6
2.2.	Tractament de la malaltia.....	7
3.	Àrea descriptiva del medicament	8
3.1.	Mecanisme d'acció	8
3.2.	Indicacions i data d'autorització.....	9
3.3.	Posologia i forma d'administració.....	9
3.4.	Utilització en poblacions especials	9
3.5.	Dades farmacocinètiques.....	10
4.	Evidència disponible	11
5.	Avaluació de l'eficàcia	12
5.1.	Assaigs clínics	12
5.1.1.	Característiques principals dels assaigs	12
5.1.2.	Variables utilitzades als assaigs	15
5.1.3.	Característiques dels pacients inclosos	16
5.1.4.	Resultats	17
6.	Avaluació de la seguretat.....	26
6.1.	Esdeveniments adversos	26
6.2.	Contraindicacions, precaucions i interaccions	30
6.2.1.	Precaucions:	30
6.2.2.	Contraindicacions:.....	31
6.3.	Pla de gestió de riscos.....	32
7.	Validesa interna i aplicabilitat.....	33
8.	Àrea econòmica.....	38
8.1.	Cost del tractament / Cost incremental.....	38
8.2.	Estimació del nombre de pacients candidats i de l'impacte pressupostari.....	39
8.3.	Avaluacions econòmiques publicades	40
	Guies de pràctica clínica, consens i/o recomanacions.....	42

Avaluacions per altres organismes.....	44
Bibliografia.....	45

1. Punts clau

- El càncer de pulmó és la principal causa de mortalitat relacionada amb càncer a tot el món. El subtipus histològic més freqüent (85% dels pacients) és el càncer de pulmó no microcític (CPNM). En aproximadament dos terços dels pacients, es diagnostica en una etapa avançada.
- La cinasa ALK és una proteïna de fusió amb funció catalítica i oncogènica, que s'expressa en un 2-7% dels pacients amb CPNM.
- En els últims anys, l'aparició de teràpies dirigides ha suposat un gran impacte en l'evolució de la patologia, millorant el perfil d'eficàcia, i al seu torn el perfil de seguretat.
- Alectinib, brigatinib, ceritinib i crizotinib, són fàrmacs indicats per al CPNM localment avançat o metastàtic, en monoteràpia, quan aquest expressa reordenaments en ALK.
- L'evidència disponible fins al moment sobre l'eficàcia i seguretat prové de diversos estudis pivotals i de suport per a cada un d'aquests fàrmacs.
 - Alectinib en primera línia prové de l'estudi pivotal ALEX, i en segona línia dels estudis NP28761, NP28673 fase II i de l'estudi ALUR fase III.
 - Brigatinib, actualment només presenta indicació per a la segona línia de tractament, i aquesta aprovació prové de l'estudi ALTA (AP26113-13-201).
 - Ceritinib, l'aprovació per a la primera línia prové de diversos assaigs pivotals fase II, però més tard es van publicar els resultats de l'ASCEND-4 per a la primera línia, i del ASCEND-5 per a la segona, tots dos de fase III.
 - Crizotinib, la primera línia prové de l'estudi PROFILE 1014 i la segona del PROFILE 1007, tots dos també fase III.
- A primera línia, tots els fàrmacs han demostrat una millora estadísticament significativa i clínicament rellevant, si bé és cert que únicament alectinib i crizotinib s'han comparat entre si (en la resta el braç comparador va ser quimioteràpia (QT)).
- En segona línia, tots els fàrmacs han demostrat millores en SLP i TRO, però brigatinib no presenta braç comparador. Tots els pacients havien rebut crizotinib prèviament, i no hi ha dades després d'una primera línia diferent. A més, no hi ha estudis comparatius directes dels inhibidors de ALK en cap línia de tractament (excepte alectinib vs. crizotinib en primera línia).
- Pel que fa a la qualitat de vida, quan qualsevol inhibidor de ALK que s'ha comparat amb QT, ha mostrat millors resultats quant a tolerabilitat del tractament.
- En quant al perfil de seguretat, en general, quan aquests fàrmacs s'han comparat amb QT, presenten un millor perfil, amb una menor incidència d'esdeveniments adversos (EA). Comuns a tot el grup d'inhibidors ALK, destaquen les nàusees, vòmits, diarrea i elevació d'enzims hepàtics, de qualsevol grau (>20%)

Acord emès per la Comissió Farmacoterapèutica per al SISCAT:
ÚS D'ACORD A CRITERIS CLÍNICS DEFINITS

2. Àrea descriptiva del problema de salut

2.1. Descripció del problema de salut

El càncer de pulmó és la principal causa de mortalitat relacionada amb càncer a tot el món. Les estimacions de 2018 a nivell mundial de la incidència de càncer i mortalitat per GLOBOCAN, indiquen un total de 2 milions de nous casos i 1,7 milions de morts relacionades amb el càncer de pulmó, que representa el 11,5% de tots els casos de càncer (excepte càncer de pell no melanoma) i el 18,4% de totes les morts per càncer. A Espanya la incidència esperada el 2018 era de 27.351 nous casos de càncer de pulmó. (1)

El càncer de pulmó no microcític (CPNM) representa aproximadament el 80% - 90% de tots els càncers de pulmó. El CPNM es classifica segons la histologia en adenocarcinoma (≈40%), carcinoma de cèl·lules grans (15%) o de cèl·lules escatoses o epidermoide (≈33%).

La majoria dels pacients amb càncer de pulmó es diagnostiquen després que la malaltia ha progressat a una etapa més avançada. Al moment del diagnòstic, el 10% -15% dels pacients tenen un càncer de pulmó localment avançat (estadi IIIB), i el 40% dels pacients càncer metastàtic (estadi IV).

La cinasa de limfoma anaplàstic (ALK), es va identificar per primera vegada com una proteïna de fusió resultant de la translocació cromosòmica en la majoria dels limfomes anaplàstics de cèl·lules grans. Quan es fusiona amb altres proteïnes, ALK es torna activa, el que porta a un augment de la funció catalítica, la transducció de senyals i la funció oncogènica. S'estima que entre un 2% i un 7% dels pacients amb CPNM presenten reordenaments en ALK. No obstant, considerant l'alta incidència de càncer de pulmó, aquest petit percentatge es tradueix en aproximadament 60.000 pacients anualment a tot el món. Aquest tipus de mutació sol presentar-se en pacients joves, que mai han fumats, i amb histologia d'adenocarcinoma, i es considera poc probable la seva coexistència amb mutacions del receptor del factor de creixement epidèrmic (EGFR). (2)

Si bé, la taxa de supervivència als 5 anys per al càncer de pulmó ronda el 17%, i en estadi IV es redueix a un 2 - 4%, un estudi publicat en desembre 2018 va trobar, que la supervivència mediana per a les persones amb CPNM ALK + era de 6,8 anys en estadi IV si s'empraven les cures i tractaments adequats. Aquesta taxa de supervivència va ser similar fins i tot per a aquells en què el càncer de pulmó s'havia estès al SNC. (3)

Més recentment s'han identificat translocacions en el gen ROS-1, principalment en pacients amb adenocarcinoma de pulmó. La translocació positiva de ROS-1, s'espera en aproximadament un 1% - 2% dels pacients amb CPNM. (4)

La major comprensió de la biologia del càncer de pulmó ha permès desenvolupar nombroses estratègies terapèutiques potencials dirigides a les vies de transducció de senyals oncogèniques. Per aquest motiu, cada cop més es considera el CPNM com un conjunt de subtipus de malalties segons l'aberració oncogènica que presentin, per tal de seleccionar el tractament dirigit en conseqüència.

2.2. Tractament de la malaltia (5–13)

El tractament d'elecció de pacients amb CPNM localment avançat (IIIB) o metastàtic (IV), sense mutacions positives d' EGFR o ALK i en primera línia ha estat la combinació d'agents quimioteràpics basats en platí (cisplatí o carboplatí), amb un segon agent quimioteràpic que pot ser docetaxel, gemcitabina, paclitaxel, pemetrexed o vinorelbina. En casos seleccionats de CPNM no escatós, la quimioteràpia es pot combinar amb bevacizumab. També, després de l'administració dels 4-6 cicles de quimioteràpia, en pacients amb CPNM no escatós que aconseguen un benefici i que no presenten toxicitat inacceptable, es pot contemplar continuar amb un tractament de manteniment amb pemetrexed o bevacizumab fins progressió o toxicitat.

Actualment es disposa de fàrmacs immunoteràpics dirigits a la proteïna de mort cel·lular programada (PD-1) i al lligand del receptor de mort programada (PD-L1), per al tractament del CPNM metastàtic, els quals han suposat un avenç important, donat el seu impacte en la supervivència global dels pacients, tant en primera línia (pembrolizumab) per pacients PD-L1 \geq 50%, com en segona línia de tractament independentment de PD-L1 (nivolumab i atezolizumab) o en pacients PD-L1 \geq 1% (pembrolizumab).

Quan es detecten tumors que presenten mutació de EGFR o translocació de ALK, estan disponibles fàrmacs dirigits que han demostrat eficàcia superior a la quimioteràpia de primera línia pel que es consideren estàndard de tractament per a aquest tipus de malalts.

Crizotinib va ser el primer inhibidor de tirosina cinasa aprovat per al tractament del CPNM ALK positiu. A Europa va ser autoritzat inicialment en pacients pretractats, obtenint amb posterioritat la indicació en la primera línia de tractament. Crizotinib disposa de dictamen al programa d'harmonització farmacoterapèutica tant per segona línia (2013) com per a primera línia (2017). (14,15). Tot i el benefici demostrat per crizotinib, el desenvolupament de mecanismes de resistència tumoral, i la seva incapacitat per penetrar en el fluid cerebrospinal (una limitació gens menyspreable, tenint en compte l'elevada propensió al desenvolupament de metàstasis cerebrals d'aquests pacients), han portat a la necessitat de desenvolupar noves molècules.

Ceritinib va ser el primer inhibidor de ALK de segona generació autoritzat a la Unió Europea per al tractament de pacients amb CPNM avançat, ALK positiu, tractats prèviament amb crizotinib i posteriorment també com a primera línia de tractament. Recentment alectinib i brigatinib han estat aprovats en la mateixa indicació (brigatinib encara té només indicació en segona línia). Un altre inhibidor d'ALK en una fase més primerenca de desenvolupament és lorlatinib.(16,17)

Actualment la investigació en CPNM segueix activa amb nous fàrmacs i combinacions de les noves molècules amb la quimioteràpia.

3. Àrea descriptiva del medicament

Taula 1. Característiques d'alectinib, brigatinib, ceritinib i crizotinib

	Alectinib (Alecensa®)	Brigatinib (Alunbrig®)	Ceritinib (Zykadia®)	Crizotinib (Xalkori®)
Laboratori	Roche	Takeda	Novartis	Pfizer
Presentacions	Càpsules dures 150 mg	Comprimits recoberts amb pel·lícula 30mg, 90mg, 180mg.	Càpsules dures 150 mg	Càpsules dures 200 mg i 250 mg
Excipients de declaració obligatòria	Lactosa, laurilsulfat sòdic.	Lactosa		Carboximetilimidó sòdic
Codi ATC	L01XE36 Agents antineoplàstics. Inhibidors directes de la 'proteïn-cinasa			
Procediment d'autorització	Centralitzat			
Data de comercialització/finançament de la indicació	01/04/2018	No comercialitzat	01/07/2018	01/12/2013
Condicions de dispensació	Hospitalària			

3.1. Mecanisme d'acció

- ✓ Alectinib, ceritinib, crizotinib i brigatinib són inhibidors selectius i potents de la tirosina cinasa ALK. La inhibició de l'activitat de la tirosina cinasa ALK produeix un bloqueig de les vies de senyalització, incloses STAT 3 i PI3K / AKT, i la inducció de la mort de cèl·lules tumorals. En la majoria dels casos de CPNM, EML4 és la parella de la translocació de ALK; això genera una proteïna de fusió EML4-ALK que conté el domini de la proteïna cinasa d'ALK fusionat amb la part N-terminal de EML4. El punt de trencament d'ALK és sempre l'exó 20, però fusionar-se a altres parelles com KIF5B o TFG, tot i que EML4 és la parella més habitual. S'han identificat diferents variants EML4 que s'han associat a diferents mecanismes de resistència (la variant 3 s'associa al desenvolupament de la mutació G1202R de resistència i que passa amb més freqüència després d'un inhibidor ALK de segona generació)(18).

Adicionalment, són actius enfront altres vies que es descriuen a continuació:

- ✓ Crizotinib: 1a generació. També inhibeix l'activitat tirosina-cinasa del receptor del factor de creixement dels hepatòcits (HGFR, c-Met), ROS1 (C-ROS) i del receptor de Nantes (RON).(19)
- ✓ Alectinib és també un inhibidor molt selectiu i potent de la tirosina cinasa RET. (20)
- ✓ Ceritinib és també un inhibidor altament selectiu i potent del receptor 1 del factor insulínic de Creixement (IGF-1) i de l'oncogen ROS1, però no de MET. (21)
- ✓ Brigatinib és un inhibidor de l'oncogen C-ROS 1 (ROS1), EGFR i IGF-1R . (22)

3.2. Indicacions i data d'autorització.(23) (24) (25) (26)

Taula 2. Indicacions i data d'autorització

Fàrmac/Indicació aprovada	CPNM positiu per ALK, prèviament no tractat	CPNM positiu per ALK, prèviament tractat*	ROS 1 +
Alectinib	EMA 18.12.2017 FDA 6.11.2017	Després de crizotinib EMA 16.02.2017 FDA 11.12.2015	NO
Brigatinib	NO	Després de crizotinib EMA 22.11.2018 FDA 28.04.2017	NO
Ceritinib	EMA 31.08.2017 FDA 26.05.2017	Després de crizotinib EMA 06.05.2015 FDA 29.04.2014	NO
Crizotinib	EMA 26.01.2016 FDA 26.08.2011	*Després de quimioteràpia prèvia EMA 12.11.2012 FDA 26.08.2011	EMA 25.08.2016 FDA 11.03.2016

3.3. Posologia i forma d'administració

Taula 3. Posologia i forma d'administració

	Alectinib (Alecensa®)	Brigatinib (Alunbrig®)	Ceritinib (Zykadia®)	Crizotinib (Xalkori®)
Posologia	600mg/12 hores	90 mg/24 hores (els primers set dies), posteriorment 180 mg/24 hores.	450 mg/24 hores	250 mg/12 hores
Via d'administració	Via oral	Via oral	Via oral	Via oral
Forma d'administració	Amb aliments	Amb o sense aliments	Amb aliments	Amb o sense aliments

3.4. Utilització en poblacions especials

Taula 4. Poblacions especials

	Alectinib (Alecensa®)	Brigatinib (Alunbrig®)	Ceritinib (Zykadia®)	Crizotinib (Xalkori®)
Pacients d'edat avançada	No ajustar Dades limitades ≥ 80a	No ajustar Dades limitades ≥ 85a	No ajustar Dades limitades ≥ 85a	No ajustar
Pediatría	No es disposa de dades			

Alectinib, ceritinib, crizotinib i brigatinib per al tractament del càncer de pulmó no microcític localment avançat o metastàtic positiu per la cinasa del limfoma anaplàstic (ALK). Programa d'harmonització farmacoterapèutica. CatSalut

Insuficiència renal (IR)	No ajustar en IR L o M. No dades per IR G	No ajustar en IR L o M. Si CLcr < 30 ml/min: 60mg/24h els primers set dies i posteriorment 90 mg/24h.	No ajustar en IR L o M. No dades per IR G	No ajustar en IR L o M. Si CLcr < 30 ml/min: 250mg/24h.
Insuficiència hepàtica	No ajustar a IH L o M. En IH G administrar 450 mg/12 hores.	No ajustar a IH L o M. En pacients amb IH greu, es recomana utilitzar 60 mg / 24h durant els primers set dies i posteriorment 120mg/24h.	No ajustar a IH L o M. En IH G s'ha de reduir la dosi aproximadament un terç.	- Elevació d'ALT o AST grau 3 o 4, i Br grau ≤ 1: Interrompre fins a grau ≤ 1, i reiniciar 250mg/24h i augmentar a 200mg/12h. - Elevació d'ALT o AST grau 3 o 4, i Br grau >1: suspendre permanentment
Embaràs i lactància	No existeixen dades, però en animals va causar teratogenicitat i danys fetals.	No hi ha dades però estudis en animals van demostrar toxicitat fetal.	No hi ha dades suficients. Considerar benefici /risc.	No hi ha dades però estudis en animals van demostrar toxicitat.
L: lleu; M: moderada; G: greu; ALT: alanina amino transferasa; AST: aspartat aminotransferasa CLcr: aclariment de creatinina				

Es recomana consultar la fitxa tècnica ((19,20,27)) per a obtenir informació més detallada i actualitzada de les característiques d'aquest fàrmac.

3.5. Dades farmacocinètiques

Taula 5. Característiques farmacocinètiques dels fàrmacs

	ALECTINIB	BRIGATINIB	CERITINIB	CRIZOTINIB
Absorció	Tmàx.: 4-6h EEE: 7 dies	Tmàx.: 1-4h Es substrat de les proteïnes transportadores gp-P i BCRP	Tmàx.: 4-6h No s'ha determinat la biodisponibilitat absoluta.	Tmàx.: 4-6h EEE: 15 dies
Distribució	UPP: > 99% Vd = 475 L	UPP: 91% Vd = 153 L	UPP: 97%	UPP: 91% Vd = 1772 L
Metabolisme	Substrat: CYP3A4	Substrat: CYP2C8 i 3A4	Substrat: CYP3A, P-gP	Substrat: CYP3A4/5

Eliminació	T _{1/2} : 32,5h Femta (84%) i orina (<1%)	T _{1/2} : 24h Femta (65%) i orina (25%)	T _{1/2} : 31-41h Femta (68%) i orina (1,3%)	T _{1/2} : 42h Femta (53%) i orina (2,3%)
T_{màx} : temps requerit per assolir la concentració màxima del fàrmac a la sang; EEE : estat d'equilibri estacionari; UPP : unió a proteïnes plasmàtiques; V_d : volum de distribució; PgP : glicoproteïna P. T _{1/2} : semivida d'eliminació				

4. Evidència disponible

L'evidència disponible sobre l'eficàcia i la seguretat d'alectinib, crizotinib, ceritinib i brigatinib per al tractament de CPNM positiu per ALK prové dels estudis descrits a continuació. En l'informe es reflecteixen les dades de l'EPAR en cas de discrepàncies amb la publicació dels estudis.

❖ **ALECTINIB**

Alectinib va rebre una autorització condicional al febrer de 2017 com a segona línia de tractament, a partir de les dades de dos estudis de Fase I / II (estudis NP28673 i NP28761) que van avaluar l'alectinib en pacients amb CPNM positius per ALK que havien progressat a crizotinib. Posteriorment s'han obtingut els resultats de l'fase III en pre-tractats amb crizotinib, que es recullen en l'estudi ALUR. (28)

En primera línia de tractament, inicialment, només es van presentar dades de l'estudi de fase III japonès J-ALEX i de l'estudi de fase I/II AF-001JP (29). Tanmateix, en resposta a la sol·licitud d'informació complementària per part de la EMA, es va proporcionar dades de l'anàlisi primària de l'estudi ALEX i, en conseqüència, va l'autorització va passar a ser completa.

➔ Primera línia

Estudi pivot:

- Estudi ALEX (fase III) (BO28984, NCT02075840) (30)

Estudi de suport:

- Estudi J-ALEX (fase III) (JO28928, JapicCTI-132316) (31)

➔ Línies posteriors

Estudis pivot:

- Estudis de fase I / II NP28673 i NP28761 (NCT01801111 i NCT01871805) (32)

Estudi de suport:

- Estudi ALUR (fase III) (NCT02604342) (28)

❖ **BRIGATINIB**

Estudi pivot:

- Estudi ALTA (AP-26113-13-201) (fase II) (NCT02094573). (33)

A més es disposa dels resultats preliminars d'un estudi de fase III en població que no ha estat prèviament tractada amb un inhibidor d'ALK. Tanmateix, no s'inclou la valoració d'aquestes dades en l'informe en no disposar d'indicació aprovada en primera línia.

Estudi de suport:

- AP26113-11-101 (fase I/II) (NCT01449461) (34)
- AP-26113-13-301(fase III, actualment en curs) (NCT02737501)

❖ **CERITINIB**

➔ Primera línia

Estudi pivot:

- Estudi ASCEND-4 (fase III) (NTC01828099). (35)

➔ Línies posteriors:

Ceritinib va rebre una autorització de comercialització condicional el 6 de maig de 2015 per al tractament de pacients adults amb CPNM avançat ALK positiu prèviament tractat amb crizotinib .L'estudi X2101-02 va ser l'estudi pivot i els estudis X1101 (recerca de dosis en 19 pacients japonesos), A2201 i A2203 van ser estudis de suport. El juliol de 2016, es va disposar de les dades finals de l'estudi A2201 que eren consistents amb els de l'anàlisi primària. Posteriorment, al 2017 es va disposar de les dades finals de l'estudi de fase III A2303 (=ASCEND-5), que era requeriment post-autorització, amb el qual ceritinib va rebre l'autorització completa en segona línia de tractament. A l'informe es descriuen només els resultats relatius al estudi de fase III en què es descriuen només els resultats relatius a l'estudi de fase III en ser l'únic amb braç comparador.

Estudi pivot:

- Estudi ASCEND-5 (fase III) (NCT01828112). (36)

Estudis de suport;

- ASCEND-1 (X2101-02) (NCT01283516) (37)
- ASCEND-2 (A2201) NCT01685060 (38)
- ASCEND-3 (A2203) (NCT01685138) (39)
- ASCEND-8 (NCT02299505) (40)

❖ **CRIZOTINIB**

➔ Primera línia

Estudi pivot:

- Estudi PROFILE-1014 (fase III) (NCT01154140). (41)

➔ Línies posteriors:

Estudi pivot:

- Estudi PROFILE-1007 (fase III) (NCT00932893). (42)

5. Avaluació de l'eficàcia

5.1. Assaigs clínics

5.1.1. Característiques principals dels assaigs

Taula 6. Característiques dels estudis de primera línia

1a línia	ALECTINIB		CERITINIB	CRIZOTINIB
	ALEX (30)	J-ALEX (31)	ASCEND-4 (35)	PROFILE 1014 (41)
Disseny	Fase III, obert, aleatoritzat, multicèntric.			
Nombre pacients	303	207	376	343
Criteris d'inclusió	<ul style="list-style-type: none"> - Adults ≥ 18 anys. - ECOG 0-2 - CPNM avançat confirmat histològicament o citològicament positiu per ALK (VENTANA ALK (D5F3) immunohistoquímic), prèviament no tractat amb tractament sistèmic previ. - Malaltia mesurable per l'investigador segons criteris RECIST 1.1. - Esperança de vida d'almenys 12 setmanes - Adequada funció hepàtica, renal i hematològica -*Es va permetre a pacients amb metàstasis cerebrals o leptomeníngies asimptomàtiques. 	<ul style="list-style-type: none"> - Adults ≥ 20 anys. - ECOG 0-2 - CPNM avançat confirmat histològicament o citològicament fluorescent in situ (FISH) i hibridació (FISH) ALK +, prèviament no tractat amb inhibidors ALK (podien haver rebut una línia de QT). - Malaltia mesurable per l'investigador segons criteris RECIST 1.1. -*Es va permetre a pacients amb metàstasis cerebrals o leptomeníngies asimptomàtiques. 	<ul style="list-style-type: none"> - Adults ≥ 18 anys. - ECOG 0-2 - CPNM avançat confirmat histològicament o citològicament ((VENTANA ALK(D5F3) immunohistoquímic) ALK +, prèviament no tractat amb tractament sistèmic previ. - Malaltia mesurable per l'investigador segons criteris RECIST 1.1. 	<ul style="list-style-type: none"> - Adults ≥ 18 anys. - ECOG 0-2 - CPNM avançat confirmat histològicament o citològicament (FISH) positiu per ALK, prèviament no tractat amb tractament sistèmic previ. - Malaltia mesurable per l'investigador segons criteris RECIST 1.1.
Criteris d'exclusió	<ul style="list-style-type: none"> - Pacients amb una neoplàsia maligna prèvia en els últims 3 anys. - Malaltia hepàtica caracteritzada per: ALT o AST > 3 x ULN, funció excretora deteriorada, o qualsevol tipus d'hepatitis 	<ul style="list-style-type: none"> - Tractament previ amb inhibidors de ALK - Metàstasis meníngies o cerebrals simptomàtiques, vessament pleural o pericàrdic, o malaltia pulmonar intersticial evident. 	<ul style="list-style-type: none"> - Història de malaltia intersticial pulmonar. - Metàstasis SNC simptomàtiques. 	<ul style="list-style-type: none"> - Tractament previ amb inhibidors de ALK - Metàstasis SNC simptomàtiques o que requereixin glucocorticoides.
Grup intervenció	Alectinib 600mg / 12 hores	Alectinib 300 mg /12 hores	Ceritinib 750mg / 24h	Crizotinib 250 mg /12 h
	El tractament es va administrar mentre es mantingués el benefici clínic per al pacient, fins progressió de la malaltia, efectes tòxics inacceptables o mort.			
Grup control	Crizotinib 250 mg / 12 hores No es va permetre el creuament (<i>crossover</i>)	Crizotinib 250 mg / 12 hores Es va permetre el creuament (<i>crossover</i>)	QT (pemetrexed + cis- o carboplatí) Es va permetre el creuament (<i>crossover</i>)	QT (pemetrexed + cis- o carboplatí) Es va permetre el creuament (<i>crossover</i>)
Variable principal	SLP per investigador. L'anàlisi per ITT		SLP, analitzada per un revisor independent. L'anàlisi per ITT.	

Taula 7. Característiques dels estudis de segona línia

2a línia	ALECTINIB			BRIGATINIB	CERITINIB	CRIZOTINIB
	NP28761(32)	NP28673 (32)	ALUR (28)	ALTA (AP26113-13-201)	ASCEND-5	PROFILE 1007
Disseny	Fase I/II, obert, d'un únic braç, multicèntric.		Fase III, aleatoritzat, obert	Fase II, obert, aleatoritzat, multicèntric	Fase III, obert, aleatoritzat, multicèntric	
Nombre pacients	87	139	107	222	231	347
Criteris d'inclusió	<ul style="list-style-type: none"> - Adults ≥ 18 anys. - ECOG PS ≤ 2. - CPNM histològicament confirmat (FISH), localment avançat o metastàtic, positiu per ALK . -Tractament previ amb crizotinib (període de rentat ≥ 1 setmana). - Malaltia mesurable definida per criteris RECIST 1.1. 	<ul style="list-style-type: none"> -Adults ≥ 18 anys. -ECOG PS ≤ 2. -CPNM confirmat (FISH), localment avançat o metastàtic, positiu per ALK . -Malaltia mesurable definida per criteris RECIST 1.1. -Es va permetre la inclusió de pacients amb metàstasis cerebrals i o leptomeníngies tractades estables (≥ 2 setmanes), o no tractades asimptomàtiques (≥ 2 setmanes). 	<ul style="list-style-type: none"> - CPNM confirmat, localment avançat o metastàtic positiu per ALK (immunohistoquímic o FISH). - Pacients amb progressió de la malaltia després de QT i crizotinib. - Es va permetre la inclusió de pacients amb metàstasis cerebrals 	<ul style="list-style-type: none"> Adults ≥ 18 anys. - ECOG PS ≤ 2. - CPNM confirmat, localment avançat o metastàtic positiu per ALK. - Pacients amb progressió de la malaltia després de crizotinib. -Malaltia mesurable definida per criteris RECIST 1.1 	<ul style="list-style-type: none"> - Adults ≥ 18 anys. - ECOG PS ≤ 2. - CPNM histològicament confirmat, localment avançat o metastàtic, positiu per ALK . - Tractament previ amb crizotinib i algun règim de QT (doblet de platí) -Malaltia mesurable definida per criteris RECIST 1.1. 	<ul style="list-style-type: none"> - Adults ≥ 18 anys. - ECOG PS ≤ 2. - CPNM histològicament confirmat, localment avançat o metastàtic, positiu per ALK - Pacients amb progressió de la malaltia després de només una quimioteràpia prèvia i que l'esquema hagués inclòs un derivat de platí. -Malaltia mesurable definida per criteris RECIST 1.1.
Criteris d'exclusió	<ul style="list-style-type: none"> - Pacients amb metàstasi simptomàtiques a SNC. 	<ul style="list-style-type: none"> - Ús previ d'altres inhibidors ALK diferents a crizotinib. -Pacients amb metàstasi simptomàtiques a SNC. 	-	<ul style="list-style-type: none"> - Ús previ d'altres inhibidors ALK diferents a crizotinib. - Pacients amb metàstasi simptomàtiques a SNC. 	<ul style="list-style-type: none"> - Pacients amb metàstasi simptomàtiques a SNC o esdeveniment cardíac - Pacients pretractats amb algun inhibidor de ALK excepte crizotinib. 	<ul style="list-style-type: none"> - Tractament previ amb crizotinib. - Tractament concomitant en un altre assaig clínic.
Grup intervenció	Alectinib 600mg/12 hores	Alectinib 600 mg/12 hores	Alectinib	Brigatinib 180mg/24h (1 ^a setmana amb 90mg / dia)	Ceritinib 750mg /24h	Crizotinib 250 mg/12 hores
	El tractament es va administrar mentre es mantingués el benefici clínic per al pacient, fins progressió de la malaltia, efectes tòxics inacceptables o mort					
Grup control	-	-	QT	Brigatinib 90 mg/24 h	QT	QT
Variable principal	TRO per un CRI	TRO per un CRI	SLP	TRO per investigador	SLP per un CRI	SLP per CRI

5.1.2. Variables utilitzades als assaigs

A la següent taula es recullen les variables utilitzades en l'avaluació dels fàrmacs avaluats.

Taula 8. Variables utilitzades als assaigs .

Variables	Comentaris
Variable principal	
Supervivència lliure de progressió (SLP) (alectinib (1 ^a línia), crizotinib i ceritinib)	Temps des de l'aleatorització fins a la documentació radiològica de progressió de la malaltia o mort per qualsevol causa, segons un comitè independent o segons l'investigador (depenent de l'estudi).
Taxa de resposta objectiva (TRO) (alectinib (2 ^a línia) i brigatinib):	Proporció de pacients amb respostes completes (RC) o respostes parcials (RP) avaluades per criteris RECIST v1.1, segons un comitè radiològic independent (CRI) (alectinib) o l'investigador (brigatinib).
Variables secundàries	
Durada de la resposta (DRO)	Temps des de la primera evidència de resposta fins a la progressió de la malaltia o la mort, segons l'investigador.
Supervivència global (SG)	Temps des de l'aleatorització fins a la mort per qualsevol causa.
Taxa de resposta (TRO) en sistema nerviós central (SNC)	Proporció de pacients amb RC o RP en SNC.
Durada de la resposta (DRO) SNC	Temps des de la primera evidència de resposta fins a la progressió en SNC en aquells pacients que presenten resposta objectiva en SNC, determinada mitjançant revisió radiogràfica per un CRI, segons criteris RECIST 1.1 i RANO-BM.
Temps fins resposta (TTR)	Temps des de la data de la primera dosi del medicament d'estudi fins a l'observació inicial de RC o RP per a pacients amb RC / RP confirmada
Taxa de control de la malaltia (TCE)	Proporció de pacients amb resposta (RC, RP o malaltia estable (ME) confirmada.
Taxa de control de la malaltia (TCE) SNC	Proporció de pacients amb resposta (RC, RP o malaltia estable (ME) confirmada SNC.
Qualitat de vida relacionada amb la salut (QVRS)	Mitjançant els qüestionaris EORTC QLQ-C30 i EORTC QLQ-LC13.
Seguretat	Els esdeveniments adversos es van registrar segons la classificació del National Cancer Institute Common Terminology for Adverse Events (NCI-CTCAE) versió 4.0

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core Questionnaire. EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Module for Lung Cancer. RANO: Response Assessment in Neuro-Oncology. RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors

5.1.3 Característiques dels pacients inclosos

A la següent taula es recullen les principals característiques basals de la població inclosa en els estudis corresponents a la indicació de CPNM localment avançat o metastàtic en primera línia (taula 9) i en segona (taula 10).

Taula 9. Població inclosa en els estudis de primera línia

1 línia	CARACTERÍSTIQUES DELS PACIENTS INCLOSOS
ALEX (alectinib)	<p>Les característiques demogràfiques i basals de la malaltia en la població de l'anàlisi primària van estar ben equilibrades entre els dos braços de tractament. La mediana d'edat va ser de 54-58 anys, i el 42-45% dels pacients eren homes. Aproximadament, la meitat dels pacients eren de raça asiàtica a tots dos braços. El 97% dels pacients presentaven malaltia metastàtica.</p> <p>Aproximadament el 92% dels pacients tenien histologia d'adenocarcinoma, i el 40% presentaven metastasi al SNC, i la majoria dels pacients eren no fumadors (63%). L'estat funcional ECOG va ser de 0 o 1 (93%). La mediana de durada del seguiment va ser de 17,6 mesos (0,3-27,0) en el grup de crizotinib i de 18,6 mesos (0,5-29,0) en el grup de alectinib.</p>
J-ALEX (alectinib)	<p>Les característiques basals de la població d'estudi són les esperades per a una població amb CPNM ALK positiu: edat mediana 60 anys, predominantment dones (60%), no fumadors (57%) i amb histologia d'adenocarcinoma (98%). Les característiques basals estaven ben equilibrades entre els grups, excepte pel que fa a la presència de metastasis cerebrals basal (28% en el grup de crizotinib vs. 14% en el de alectinib).</p> <p>Cal tenir en compte que la població inclosa en aquest estudi podia rebre alectinib / crizotinib en primera (64% dels pacients) o segona línia després de tractament previ amb quimioteràpia (36%) i que la dosi de alectinib va ser la meitat de la dosi autoritzada per l'EMA.</p>
ASCEND-4 (ceritinib)	<p>La mediana d'edat va ser de 54,0 anys (22-81 anys); el 78,5% dels pacients tenien menys de 65 anys. Un total del 57,4% de pacients eren dones. La majoria de pacients presentaven adenocarcinoma (96,5%) jo bé no havien fumats mai o eren ex fumadors (92,0%) i un 32,2% tenien metastasi cerebrals a l'inici. La mediana de durada del seguiment va ser de 19,7 mesos.</p>
PROFILE 1014 (crizotinib)	<p>El 62% eren dones, la mediana d'edat era de 53 anys, el ECOG en el moment basal era de 0 o 1 (95%), el 32% eren ex fumadors i el 64% mai havia fumat. Pel que fa a les característiques de la malaltia, el 98% dels pacients presentava metastasi, en el 92% dels tumors presentaven histologia d'adenocarcinoma i el 27% dels pacients presentava metastasi cerebral.</p>

Taula 10. Població inclosa en els estudis de segona línia

2 línia	CARACTERÍSTIQUES DELS PACIENTS INCLOSOS
NP28761 (alectinib)	<p>Els pacients inclosos tenien una mediana d'edat de 54 anys (29-79), el 18% \geq 65 anys, la majoria era de raça blanca (84%) i una mica més de la meitat eren dones (55%). El 90% presentaven un estat funcional ECOG de 0-1 (35% de 0 i 55% d'1) i hi va haver 9 pacients (10%) amb un ECOG de 2. La majoria dels pacients mai havien fumats (62%), presentaven tumor d'histologia d'adenocarcinoma (94%) i un estadi IV de la malaltia (97%). El 74% dels pacients havia rebut quimioteràpia prèvia i el 60% presentava metastasi en SNC (mesurable en el 18% i no mesurable en el 41% dels pacients).</p>

NP28673 (alectinib)	La mediana d'edat va ser de 52 anys (22-79), el 10,1% \geq 65 anys, la majoria eren dones (55,8%) i de raça blanca (67,4%). El 31,9%, 58,7% i 9,4% presentaven un estat funcional ECOG de 0, 1 i 2, respectivament, i la majoria mai havia fumat (69,6%). El 96,4% dels tumors eren de histologia d'adenocarcinoma i només tres eren positius per EGFR. El 80% dels pacients havia rebut quimioteràpia prèvia i el 42% dels pacients havien rebut 3 o més règims previs. El 61% presentava metastasi en SNC (mesurable en el 25% i no mesurable en el 36% dels pacients).
ALUR (alectinib)	La població inclosa en l'assaig, havia d'haver rebut prèviament un doblet de platí i crizotinib. La mediana d'edat era 57 anys, i la majoria tenien menys de 65 anys (83%). Un 57% eren homes, i la meitat de la població no havia fumat mai prèviament. Un 65% del braç de alectinib presentava metastasi SNC a l'inici i un 74% en el braç de QT.
ASCEND-5 (ceritinib)	73 van rebre docetaxel i 40 van rebre pemetrexed. La mediana d'edat va ser de 54,0 anys (28-84 anys); el 77,1% de pacients tenien menys de 65 anys i un total de 55,8% de pacients eren dones. La majoria de pacients van presentar adenocarcinoma (97,0%) i o bé no havien fumat mai o eren ex fumadors (96,1%) i el 58,0% tenien metastasis cerebrals a l'inici. La mediana de durada del seguiment va ser de 16,5 mesos.
PROFILE 1007 (crizotinib)	L'edat mediana dels pacients era de 50 anys, el 56% eren dones, la majoria eren no fumadors (63%), que presentaven una histologia d'adenocarcinoma (92-94%), tenien un ECOG 0 o 1 (92%), i el 12% havia rebut abans un inhibidor de la tirosina cinasa i el 35% dels pacients presentaven metastasis a l'inici de l'estudi.
ALTA (AP26113-13-201) (brigatinib)	La mediana d'edat va ser de 54,0 anys (18-82 anys); el 76,6% de pacients tenien menys de 65 anys i un total de 56,8% de pacients eren dones. La majoria de pacients van presentar adenocarcinoma (96,8%) i o bé no havien fumat mai o eren ex fumadors (95,1%) i el 70,0% tenien metastasis cerebrals a l'inici.

5.1.4. Resultats

En les properes taules es resumeixen els resultats dels principals estudis pivot i de suport, que han donat lloc a l'aprovació i comercialització dels fàrmacs avaluats en primera línia (taula 11) i en segona línia (taula 12). Les taules inclouen la variable principal (ombrejada), i les principals variables secundàries de cada estudi.

Cal tenir en compte que cronològicament tots els fàrmacs avaluats van obtenir l'aprovació de la indicació com a segona línia i posteriorment es va generar l'evidència del seu ús com a primera línia i se'n va aprovar la indicació també en aquest context (excepte brigatinib que en l'actualitat només disposa d'indicació com a segona línia de tractament).

Taula 11. Resultats dels estudis de primera línia

Fàrmac (1 línia)	Estudi	Grup experimental	Grup control	SG (mediana mesos), HR,p	SLP (mediana mesos) HR,p	TRO	TTR (setmanes)	Progressió SNC HR	DRO (mesos) HR	TRO SNC*	TRO SNC**	DRO SNC (mediana mesos)
Alectinib	ALEX (tall 09/02/2017)	Alectinib (n= 152)	Crizotinib (n= 151)	NA, HR: 0,76 (morts: 35 vs. 40)	NA vs. 11,1 HR: 0,47 p<0,0001	82,9%vs.75,5%	-	12% vs. 45% 0,16 p<0,0001	NE vs.11,1 0,36	Pacients: 21 vs. 22‡ 81% vs. 50%	Pacients: 64 vs. 58‡ 59% vs. 26%	17,3 vs. 5,5
	J-ALEX (tall 30/09/2016)	Alectinib (n= 103)	Crizotinib (n= 104)	NA (morts: 7 vs. 2)	25,9 vs. 10,2 HR:0,38 p<0,0001	92% vs.79%	-	-	NE vs.11,1 0,39	-	-	NE vs. 16,7
Ceritinib	ASCEND-4 (tall 24/06/2016)	Ceritinib (n= 189)	Quimioteràpia (n= 187)	NA. vs. 26,2 HR:0,73 p= 0,056	16,6 vs. 8,1 HR:0,55 p<0,00001	72,5% vs. 26,7	6,1 vs.13,4	-	23,9 vs.11,1	Pacients: 22 vs. 22‡ 72,7% vs. 27,3%	Pacients: 54 vs. 52‡ 46,3% vs.21,2%	16,6 vs. NE
Crizotinib	PROFILE 1014 (tall 30/11/2013)	Crizotinib (n=172)	Quimioteràpia (n=171)	NA vs. NA	10,9 vs. 7,0 HR:0,45 p<0,001	74% vs. 45%	6,1 vs.12.1	-	11,3 vs. 5,3	-	-	-

* Lesions mesurables a l'inici. NA: no assolida;

** Lesions mesurables o no mesurables a l'inici.

‡ Nombre de pacients amb metàstasi al SNC

A continuació es destaquen aspectes rellevants de cadascun dels fàrmacs avaluats com a primera línia de tractament.

Alectinib

L'estudi ALEX va assolir el seu objectiu principal amb una reducció de risc per a la progressió de la malaltia o la mort amb un 53% en comparació amb crizotinib (HR= 0,47) i una mediana estimada d'SLP d'11 mesos a crizotinib braç i encara no assolida al braç alectinib. Els resultats del l'objectiu secundari l'SLP avaluada pel comitè independent van ser consistents amb els de l'SLP avaluada per l'investigador. Aquests resultats són consistents amb les observacions prèvies de l'estudi J-ALEX.

Respecte l'objectiu secundari temps per a la progressió del SNC per IRC es demostra clarament la superioritat de l'alectinib sobre crizotinib en aquesta població de pacients, amb un HR de 0,16 (0,10, 0,28), $p < 0,0001$. Les diferències en TRO entre ambdós braços però no van ser estadísticament significatives. Les dades d'SG encara no estan madures, però hi ha una diferència numèrica en pacients amb esdeveniments a favor de l'alectinib. El laboratori haurà de presentar l'anàlisi final d'SG quan disposi de les dades per la seva valoració per part de l'EMA.

Destaca especialment que la incidència acumulada de la progressió del SNC va ser significativament inferior al llarg del temps en el braç d'alectinib en comparació amb el braç de crizotinib, fet que es considera de gran rellevància clínica. En termes de la TRO del SNC, en pacients amb lesions al SNC mesurables i no mesurables al principi, més pacients del braç d'alectinib van aconseguir una resposta al SNC (59%) en comparació amb crizotinib (26%). També hi havia més pacients en el braç d'alectinib (45%) que van aconseguir una resposta completa del SNC en comparació amb crizotinib (9%). Així mateix, en pacients amb lesions a SNC mesurables al inici, més pacients del braç d'alectinib aconseguien una resposta al SNC (81%) en comparació amb crizotinib (50%) amb el 38% dels pacients que van obtenir RC en el braç d'alectinib en comparació amb el braç de crizotinib (~ 5%). El benefici també es va observar en la durada de la resposta al SNC amb una mediana de 17 mesos per als pacients tractats amb alectinib en comparació amb ~ 6 mesos per als pacients del braç de crizotinib. Tanmateix, cal tenir en compte el nombre limitat de pacients inclosos en les anàlisis.

En termes de resultats de qualitat de vida, el compliment dels qüestionaris per a tots dos grups de tractament va ser moderat (~ el 65% va completar la seva avaluació). Els resultats reportats pels pacients (PRO) suggereixen una major tolerabilitat per alectinib en comparació amb crizotinib, inclosos els símptomes freqüentment relacionats amb el tractament (nàusees, vòmits ...), tot i que cal tenir en compte que el disseny de l'assaig és obert, i pot donar lloc a biaixos.

Estudi de suport J-ALEX

En l'estudi J-ALEX, es va fer el primer tall de dades al desembre de 2015 i es van analitzar les dades de la variable principal, estratificant segons la línia de tractament en què es trobaven els pacients. L'estudi va aconseguir el seu principal objectiu de superioritat d'alectinib sobre crizotinib en com a tractament de primera línia, amb una millora significativa que pràcticament va duplicar la l'SLP.

Les dades actualitzades d'SLP després de 10 mesos addicionals de seguiment continuen afavorint l'alectinib (HR 0,38), i estan en línia amb l'anàlisi primària. Les dades d'SLP de crizotinib poden considerar-se madures, però el nombre de pacients amb esdeveniments en el braç d'alectinib (41%) encara es considera immadur. Les dades d'SG també es consideren immadures, però amb una tendència a favor de l'alectinib.

Ceritinib

En l'estudi ASCEND-4, ceritinib va complir el seu objectiu principal demostrant una millora estadísticament significativa a la SLP segons el comitè independent amb una reducció estadísticament significativa del 51% de risc amb ceritinib en comparació amb quimioteràpia (HR 0,49), estadísticament significativa.

El benefici de la SLP es va observar en tots els subgrups: edat, sexe, raça, hàbit tabàquic, ECOG, presència de metàstasis cerebrals o resposta prèvia a crizotinib. Pel que fa a les dades d'SG no es van observar diferències estadísticament significatives si bé les dades eren immadures.

L'avaluació de la qualitat de vida va demostrar millors resultats per ceritinib envers QT pel que fa al temps per assolir els símptomes específics de la patologia (dolor, tos i dispnea; LCSS, HR 0,61 [IC95% 0,41-0,90]; $p=0,0055$, i QLQ-LC13, HR 0,48 [0,34-0,69]; $p<0,0001$). En el qüestionari QLQ-C30 4 de 5 dominis funcionals i 6 de 9 escales de símptomes, van millorar significativament en el grup de ceritinib, mostrant al seu torn pitjors resultats en les escales relacionades amb la diarrea, nàusees i vòmits. Els pacients que van rebre ceritinib també van informar millores en el valor de l'índex EQ-5D-5L ($p=0,0006$) i una millora no significativa en l'escala analògica visual EQ-5D-5L ($p=0,053$) en comparació amb els pacients tractats amb quimioteràpia.

Crizotinib

Crizotinib va ser el primer dels inhibidors de tirosina-cinasa en disposar de dades i aconseguir la indicació tant en primera línia com en segona.

L'estudi va demostrar un benefici clínicament significatiu pel que fa a l'SLP amb una diferència de 3,9 mesos de mediana d'SLP i HR de 0,45. Els resultats de les variables secundàries i de l'anàlisi dels subgrups (edat, el sexe, la raça, l'hàbit tabàquic, el temps transcorregut des del diagnòstic, l'estat funcional ECOG i la presència de metàstasis cerebrals) van ser consistents amb les troballes globals.

Quan es va fer el tall de dades, (30/11/2013), no existien dades madures per estimar la variable de d'SG. Posteriorment, s'ha publicat les dades d'un estudi de seguiment 3 anys després (43). En aquest estudi no es van identificar toxicitats inesperades del tractament amb crizotinib a llarg termini. Després d'una mediana de seguiment de més de 45 mesos, no es va assolir la mediana d'SG amb crizotinib mentre que el braç de QT va assolir una mediana de SG de 47,5 mesos. La probabilitat de supervivència als 4 anys va ser de 56,6% per crizotinib, i del 49,1% per als pacients del braç de QT. Aquestes diferències no van ser estadísticament significatives (HR 0,76; $p=0,0978$), probablement degut a l'elevat creuament.

En total, 144 pacients (84,2%) assignats al braç de QT van rebre crizotinib com a tractament de seguiment posterior.

Es va realitzar una anàlisi exploratòria addicional de l'SG, en funció del tipus de tractament posterior a la primera línia.. El millor resultat el va obtenir el grup de pacients del grup de crizotinib, que posteriorment va rebre almenys un altre inhibidor ALK (n= 57), en els que la mediana d'SG no s'ha assolit encara.

Els pacients del braç de QT, que van rebre algun inhibidor ALK en alguna línia posterior (N= 145), van obtenir una mediana d'SG d'49,5 mesos. Els pacients del braç de crizotinib que posteriorment no van rebre cap altre inhibidor de ALK (N= 37), van obtenir una mediana d'SG de 20,8 mesos, i finalment, el petit subconjunt (N= 3) de pacients que van rebre un altre tractament que no era un inhibidor d'ALK van tenir una SG mediana de 12,1 mesos.

L'anàlisi de qualitat de vida va demostrar una millora estadísticament significativa des de l'inici del tractament en la qualitat de vida global en el grup de crizotinib en comparació amb la quimioteràpia, mesurada amb l'escala QLQ-C30 ($p < 0,001$). Crizotinib també es va associar amb una millora estadísticament significativa en els ítems avaluats (socials, emocionals, físics, funcionals i cognitius) mitjançant l'escala QLQ-C30 ($P < 0,001$). En l'escala de símptomes, el grup de crizotinib va mostrar millora significativa en tots, a excepció de la diarrea i la neuropatia perifèrica en els quals es va observar un deteriorament significatiu en el braç crizotinib en comparació amb el braç de quimioteràpia. Pel que fa a la puntuació de l'estat de salut general mitjançant l'escala EQ-EQ-5D es va observar una millora estadísticament significativa en el braç de crizotinib que en el de QT ($p = 0,002$).

Aquests resultats van posicionar en primer moment crizotinib com a estàndard de tractament de primera línia d'aquests pacients, fins que es va disposar dels resultats d'alectinib en el mateix context

Taula 12. Resultats dels estudis de segona línia

* La DOIR no va ser aconseguida en el braç de quimioteràpia ja que hi havia un únic pacient i aquest estava en curs sense cap esdeveniment).

Fàrmac	Estudi	Grup experimental	Grup control	SG (mesos) HR	SLP (mesos) HR	TRO	TTR (mesos)	DRO (mesos)	TRO SNC	DRO SNC
Alectinib	NP28761 (tall 22/01/2016)	Alectinib (n=87)	-	22,7	8,2	52,2%	-	14,9	53,1%	-
	NP28673 (tall 01/02/2016)	Alectinib (n=138)	-	26,0	8,9	Global: 50,8% Pre-QT: 44,8% QT-naïve: 69.2%	-	15,2	58,8%	-
	ALUR (tall 06/01/2017)	Alectinib (n=72)	Quimioteràpia (n=35)	-	9,6 vs. 1,4 0,15	37,5% vs. 2,9%	-	-	54,2% vs. 0% 13/24 vs. 0/16	-
Ceritinib	ASCEND-5 (tall 22/04/2016)	Ceritinib (n=115)	Quimioteràpia (n=116)	18,1 vs. 20,1 1,00 (p=0,496)	5,4 vs. 1,6 0,49 (p<0,0001)	39,1% vs. 6,9%	6,7 vs. 7,4	6,9 vs. 8,3	26,1% 4,3%	6,9 vs. NE*
Crizotinib	PROFILE 1007 (tall 30/03/2012)	Crizotinib (n=173)	Quimioteràpia (n=174)	20,3 vs. 22,8 1,02 p=0,54	7,7 vs. 3,0 ** 0,49 (p<0,001)	65% vs. 20% *** p<0,001	-	-	-	-
Brigatinib	ALTA (tall 29/09/2017)	Brigatinib 90mg →180mg (N=110)	Brigatinib 90mg (N=112)	34,1 vs 29,5 0,70	16,7 vs 9,2 0,75	56,4% vs. 50,9%	1,9 vs 1,8	15,7 vs 16,4	66,7% vs 50%	16,6 vs 9,4

** En l'anàlisi per subgrups es va comparar crizotinib vs. pemetrexed, i crizotinib vs. docetaxel. La mitjana d'SLP va ser 7,7 mesos per crizotinib comparada amb 4,2 mesos de pemetrexed (HR: 0,59; p <0,001) i 2,6 mesos de docetaxel (HR: 0,3; p <0,001).

*** En l'anàlisi per subgrups es va comparar crizotinib vs. pemetrexed, i crizotinib vs. docetaxel. La taxa de resposta va ser de 66% per crizotinib comparada amb el 29% en el grup de pemetrexed (p<0,001) i 7% en el grup de docetaxel (p<0,001).

A continuació es destaquen aspectes rellevants de cadascun dels fàrmacs avaluats com a segona línia de tractament. Cal tenir en compte que no es disposa d'estudis que comparin directament els fàrmacs avaluats en el context de segona o posteriors línies.

Alectinib

L'avaluació del benefici d'alectinib com a segona línia de tractament es basa en dos estudis de Fase I / II, NP28761 i NP28673 .

En suport addicional de la sol·licitud, es disposa de l'estudi AF-001JP de fase I / II realitzat en pacients japonesos prèviament tractats amb quimioteràpia previ, però no amb inhibidors d'ALK.

Tots dos estudis bàsics eren estudis d'un sol braç i molt similars en el disseny de l'estudi i en els criteris d'elegibilitat del pacient. En tots dos estudis (NP28761 i NP28673), la variable principal va ser la TRO, per un comitè revisor independent, seguint els criteris RECIST 1.1. A més, en l'estudi NP28673, la variable co-primària va ser l'avaluació de la TRO en pacients amb exposició prèvia a QT citotòxica.

Cal destacar, que els pacients inclosos en aquests 2 estudis, havien estat molt pretractats, amb un 54% que havien rebut \geq de 3 línies de tractament (incloent crizotinib).

L'objectiu primari es va assolir en els dos estudis i la TRO per IRC en el primer tall de dades va ser del 48% i del 49% en NP28761 i NP 28673, respectivament. La TRO per IRC per als pacients tractats amb quimioteràpia va ser del 44%. Els resultats de TRO dels subgrups (per edat, sexe, raça, ECOG PS, metàstasi del SNC, hàbit tabaquisme, pes corporal basal i ús previ de quimioteràpia) eren generalment compatibles amb les dades en la població general d'ambdós estudis.

Respecte la qualitat de vida es va observar una millora clínicament rellevant, pel que fa al moment basal, a l'estat de salut general, que es va mantenir des de la primera avaluació (setmana 6), fins a un mínim de 2 visites consecutives, i de manera global fins al final de l'estudi. Així mateix, es va observar una reducció significativa dels símptomes de fatiga associats al càncer de pulmó.

Estudi de suport ALUR

Encara que les dades encara són immadures, en el moment del tall, s'aconsegueix l'objectiu principal, demostrant la superioritat de alectinib vs. quimioteràpia en pacients pre-tractats amb crizotinib i QT basada amb platí. La TRO va ser menor que en els estudis fase II, però el plantejament de l'estudi és diferent i a més en l'estudi ALUR, a part de fracassar a crizotinib, els pacients havien estat pre-tractats amb QT, en entorn metastàtic.

Brigatinib

L'avaluació de l'eficàcia es basa en tres estudis:

L'estudi 101 és un estudi de fase 1/2 que inclou una avaluació de l'activitat antitumoral (dades no inclosos). L'estudi 201 és l'estudi pivot per a aquesta indicació, el qual va ser dissenyat per avaluar l'eficàcia de dos esquemes diferents de dosificació.

Durant l'avaluació, el laboratori va presentar a l'EMA els resultats de l'estudi de primera línia de fase 3 en curs (AP-26113-13-301), que comparava brigatinib i crizotinib en la configuració de primera línia. Els resultats d'aquest estudi no s'inclouen en l'informe en no haver estat encara aprovada la indicació per part de la EMA.

Les respostes amb brigatinib apareixen de manera ràpida i són duradores. L'estimació de l'SG mediana per a brigatinib és de 34,1 mesos (IC del 95%: 27,7-NR) al grup de 90/180 mg, que es considera molt bona en aquest escenari de segona línia post-crizotinib, especialment tenint en compte que la mediana d'SG per crizotinib com a tractament de primera línia és de 20,3 mesos.

Els pacients amb metàstasis cerebrals tenen una necessitat mèdica especial per a l'eficàcia en el SNC, que suposa un problema important després de crizotinib (aproximadament el 60% dels pacients estan afectats en el moment del tractament de segona línia).

Brigatinib ha demostrat eficàcia en SNC, especialment pel que fa a l'SLP intracranial amb medianes de 18,4 mesos per a pacients amb alguna metàstasi cerebral al principi (n = 73, només mesurable i no mesurable). Per als pacients amb metàstasis cerebrals mesurables al principi (n = 12), la TRO és del 66,7% (IC del 95%: 41-86,6). La durada mediana de la resposta intracranial va ser de 16,6 mesos; tanmateix aquesta xifra no es considera fiable degut a la petita mida de la mostra. No obstant, segons les estimacions de KM, més de la meitat dels responedors van mantenir la resposta durant almenys 12 mesos.

La qualitat de vida es va avaluar amb el qüestionari EORTC-QLQ-C30. Dels 222 pacients tractats, 216 van ser avaluable per la qualitat de vida. No es van trobar diferències en l'estat global de salut / qualitat de vida entre els dos braços de l'estudi (p = 0,8578).

Es considera que no hi ha efectes perjudicials sobre la qualitat de vida en l'estudi pivot respecte el nivell basal.

Ceritinib

L'eficàcia de ceritinib com a segona línia es basa en els resultats de 5 estudis, dos de fase I, dos de fase II i un de fase III. Els resultats d'aquests estudis mostren l'activitat antitumoral de ceritinib en pacients prèviament exposats a crizotinib i diverses línies de tractament previ amb quimioteràpia.

En l'estudi ASCEND-5, tots els pacients havien estat prèviament tractats amb crizotinib, i tots menys un, tractats amb almenys un règim QT, per a la malaltia avançada.

Ceritinib es va associar a una reducció del risc en SLP el 51% enfront de QT, i el benefici va ser consistent en les diferents anàlisis de subgrups. Ceritinib també ha demostrat ser eficaç en pacients amb metàstasis cerebrals a l'inici. El percentatge de pacients amb metàstasis cerebrals en els estudis de ceritinib, oscil·la entre el 40 i el 70%. La TRO de ceritinib en aquests pacients és alta, amb percentatges del 33% al 51%. L'activitat antitumoral en les lesions cerebrals també ha estat mostrada, amb reduccions en la mida de les metàstasis en el 40 i 35% dels pacients.

El tractament amb ceritinib es va associar amb respostes ràpides i duradores, i una SLP major que les anteriors per a una població molt pretratada que va rebre fins a 3 línies anteriors de quimioteràpia i va progressar amb crizotinib.

Quant als resultats de SG en l'estudi de la fase III, la mediana d'SG va ser de 18,1 mesos i 20,1 mesos per al grup de ceritinib i quimioteràpia, respectivament [HR 1,00 (IC95%: 0,67-1,49)], diferències no estadísticament significatives. L'alt grau de creuament del braç control (65%) i l'ús de posteriors teràpies basades en inhibidors de ALK, podrien tenir un gran impacte en l'anàlisi final de l'estudi en supervivència.

L'activitat antitumoral de ceritinib es va donar tant en pacients que van mostrar resposta prèvia al tractament amb crizotinib (TRO 61,8% de; n = 68) com en aquells que no van obtenir cap resposta de crizotinib (TRO 47,2%; n= 53) la qual cosa suggereix el valor del tractament en una població sense moltes opcions terapèutiques, on ceritinib proporciona respostes en pacients refractaris a crizotinib, probablement sent actiu en mutacions que confereixin resistència a aquest. No obstant, segons dades obtingudes en models in vitro i preclínic, ceritinib podria no ser actiu en algunes mutacions com EML4-ALK C1156Y i la EML4-ALK G1202R, sent aquesta última trobada en alguns pacients que van progressar amb ceritinib.

El compliment per als qüestionaris de qualitat de vida (LCSS i QLQ-C30, QLQ-LC13 i EQ-5D-5L) va ser alt en ambdós grups (75% mínim), excepte en cicles més tardans, en els que alguns resultats no eren interpretables. Les puntuacions de dispnea, tos, mal de boca, disfàgia, neuropatia perifèrica, alopecía, dolor toràcic i altres dolors van millorar significativament en els pacients del grup amb ceritinib enfront dels del grup de quimioteràpia. L'índex EQ-5D-5L indica que l'estat de salut en general va ser significativament més favorable en el grup de ceritinib. No hi va haver diferència significativa en les puntuacions per al dolor, pèrdua de gana i restrenyiment entre els dos grups de tractament.

Crizotinib

Pel que fa a la segona línia de tractament, l'estudi que va comportar l'aprovació inicial de la indicació va ser l'assaig PROFILE 1005, assaig de fase II, obert, i d'un sol braç, i d'acord a la TRO. Les dades publicades amb major seguiment d'aquest estudi indiquen TRO del 54%, una mediana d'SLP de 8.4 mesos i una mediana d'SG de 21.8 mesos per els pacients amb detecció d'ALK centralitzada (44).

Posteriorment es va disposar de les dades de l'estudi de fase III PROFILE 1007, en el que crizotinib va demostrar benefici en SLP enfront de QT Aquesta millora va ser consistent en l'SLP i TRO i entre els subgrups de pacients.

En aquest estudi es va constatar el benefici en SLP i en TRO amb crizotinib, en comparació amb quimioteràpia. Tanmateix, l'anàlisi provisional de l'SG no va demostrar millores significatives amb crizotinib. Pel que fa a la qualitat de vida, els pacients van reportar més reduccions en els símptomes del càncer de pulmó i una major millora en la qualitat de vida global amb crizotinib que amb la quimioteràpia.

6. Avaluació de la seguretat

6.1. Esdeveniments adversos

A la taula 13 es recullen les proporcions d'efectes adversos de qualsevol tipus i greus, així com les morts, i les modificacions de posologia i discontinuacions de tractament.

Taula 13. Seguretat dels principals assajos pivotals

	Alectinib		Brigatinib	Ceritinib		Crizotinib	
	1^a L N=152	2^aL N=253	2^aL N=219	1^aL N=189	2^aL N=115	1^aL N=171	2^aL N=171
<u>Durada mediana tractament</u> (m: mesos; s: setmanes)	17,9m	11m	17,4m	66,4s	30,3s	11,7m	14,7m
<u>Pacients amb EA (qualsevol grau) (n)</u>	97% (147)	99% (250)	96% (105)	97% (184)	96% (110)	98% (168)	99% (170)
<u>Pacients amb EA greus</u> (Grau ≥3) (n)	41% (63)	40% (100)	46% (50)	65% (123)	52% (60)	35% (60)	50% (86)
<u>Morts relacionades amb el tractament (n)</u>	0	0	1% (1)	0	1% (1)	0	
<u>Modificació de la posologia per EA (n)</u>	16% (24)	33% (83)	29% (32)	58% (109)	37% (42)	5% (9)	40% (68)
<u>Discontinuacions per EA (n)</u>	11% (17)		11% (12)	11% (21)	16% (18)	35% (59)	9% (15)

A la taula 14, podem observar la freqüència dels esdeveniments adversos per cadascun dels fàrmacs, estant ombrejades les 5 més freqüents, i separades per a tots els graus, i per als graus 3 i 4. No es disposen de comparacions directes entre els diferents inhibidors d'ALK excepte en els estudis pivotals fase 3 de primera línia de alectinib, on es compara amb crizotinib:

Estudi ALEX	Alectinib vs. crizotinib
Reducció dosi	16% vs. 21%
Interrupció tractament	19% vs. 25%
Discontinució tractament	11% vs. 13%
EA grau 3 -5	41% vs. 50%
EA seriosos	28% vs. 29%
EA fatals	3% vs. 5%
Anèmia	20% vs. 15%
Miàlgia	16% vs. 2%
Augment Br sang	15% vs. 1%
Augment de pes	10% vs. 0%
Dolor muscular	7% vs. 2%
Fotosensibilitat	5% vs. 0%
Nàusea	14% vs. 48%
Diarrea	12% vs. 45%
Vòmits	7% vs. 38%
Afectació visió	1% vs. 12%
Alopècia	1% vs. 7%

Recentment s'ha publicat una anàlisi agrupada sobre els efectes adversos a crizotinib, ceritinib i alectinib (45). Els efectes adversos relacionats amb el tractament grau ≥ 3 van ser més freqüents amb ceritinib respecte a crizotinib (49,7% vs 22,9% respectivament, $p < 0,001$) i amb ceritinib respecte a alectinib (49,7% vs 32,4% respectivament, $p < 0,001$). Ceritinib s'associava de forma significativa a toxicitat severa a nivell hepàtic, augment dels enzims pancreàtics, fatiga i altres símptomes gastrointestinals. La neutropènia grau ≥ 3 va ser més freqüent amb crizotinib que amb ceritinib i alectinib. No obstant això, cal tenir en compte que en el cas de ceritinib, aquest estudi va incloure els esdeveniments adversos reportats per la dosi de 750 mg diaris, que no és la dosi recomanada actualment, i per a la qual, el fàrmac ha mostrat un millor perfil de seguretat.

Taula 14. Esdeveniments adversos més freqüents per la població de seguretat dels pacients tractats amb cadascun dels fàrmacs

	ALECTINIB		BRIGATINIB	CERITINIB		CRIZOTINIB	
	Tots els graus	Graus 3 i 4	Tots els graus	Tots els graus	Graus 3 i 4	Tots els graus	Graus 3 i 4
Estrenyiment	35%	0%	24,7%	7,8%	0%	43,2%	0,9%
Edema	30%	0,7%	10%	2,6%	0%	49%	2,1%
Miàlgia	28%	0,7%	10%	-	-	-	-
Nàusea	19%	0,5%	45,7%	70,7%	4,5%	56,6%	2,2%
Augment de bilirubina	18%	3,2%	-	-	-	-	-
Erupció	18%	0,5%	16%	10,6%	0,2%	13,2%	0,3%
Anèmia	17%	3,0%	-	5,5%	0,6%	-	-
Diarrea	16%	0,7%	37,4%	78,7%	4,4%	54%	1,2%
Augment AST	15%	3,7%	16,9%	40,9%	11,5%	32,1%	10,3%

Augment ALT	14%	3,7%	15,1%	48,9%	23,5%	32,1%	10,3%
Augment de pes	12%	0,7%	-	-	-	-	-
Vòmits	11%	0,2%	36,5%	58,9%	4,8%	50,8%	2%
Augment creatinina fosfocinasa	10%	3,2%	-	-	-	-	-
Disminució de la gana	-	-	26%	32,1%	1,5%	29,7%	1,7%
Dolor abdominal	-	-	17,4%	25,7%	1%	-	-
Fatiga	-	-	31,5%	25,6%	3%	29,9%	3,3%
Disminució de pes	-	-	-	18,6%	1%	-	-
Augment FA en sang	6,2%	0,2%	26,5%	17,6%	4,9%	6,5%	0,9%
Augment GGT	-	-	-	17,6%	12,8%	-	-
Astènia	-	-	14,2	10,6%	1,6%	-	-
Trastorns de la visió	8,6%	0%	-	-	-	63%	0,4%
Mareig	-	-	15,5%	-	-	25,7%	0,5%
Neuropatia	-	-	-	-	-	25,3%	1,3%
Bradicàrdia	8,9%	0%	-	-	-	12,7%	0,4%
Disgeusia	5,2%	0,2%	-	4,5%	0%	21,1%	0%
Neutropènia	-	-	-	3,5%	1%	21,7%	12,3%
Cefalea	-	-	36,1%	-	-	-	-
Tos	-	-	35,1%	-	-	-	-
Dispnea	-	-	26%	-	-	-	-
Hipertensió	-	-	23,3%	-	-	-	-
Artràlgia	-	-	17,4%	-	-	-	-
Augment amilasa	-	-	15,1%	5,3%	2,2%	-	-
Augment lipasa	-	-	14,2%	-	-	-	-
Alopècia	-	-	-	1,9%	0%	-	-

AST: aspartat aminotransferasa; ALT: alanina aminotransferasa; FA: fosfatasa alcalina; GGT: gamma glutamil transpeptidasa. Les reaccions adverses més freqüents es troben ombrejades a la taula.

Alectinib

La seguretat de alectinib ha estat avaluada en 405 pacients procedents dels estudis en primera línia i segona línia (ALEX, NP28761 i NP28673).

Brigatinib

El perfil de seguretat de brigatinib es va avaluar a partir de 2 assaigs clínics fase II (l'assaig 201, amb el qual es va confirmar l'aprovació del fàrmac, i l'assaig 101 d'escalada de dosi / expansió en pacients amb neoplàsies avançades). L'assaig pivotal constava de 2 braços, un per a la dosi de 90 mg i un altre per a la dosi de 180 mg (primers 7 dies amb 90 mg).

Actualment disposem d'un primer tall de dades de seguretat (2018.02.19), per a l'estudi fase III d'utilització de brigatinib en primera línia (estudi AP26113-13-301) (41), comparat amb crizotinib. Encara que l'exposició al fàrmac és curta en el moment del tall de dades (11 mesos), els perfils de seguretat de brigatinib i crizotinib van ser consistents amb els estudis anteriors. Es va observar

que esdeveniments pulmonars d'aparició primerenca (malaltia intersticial i pneumonitis) apareixien amb brigatinib i no amb crizotinib. Aquests esdeveniments apareixien amb menor freqüència en pacients no tractats amb inhibidors de ALK (3%), que en pacients pretractats (6%) (33). Un consistent anàlisi multivariant va indicar que un període de rentat superior a 7 dies, després d'haver utilitzat crizotinib, reduïa el risc d'aquests esdeveniments.

Ceritinib

La seguretat de ceritinib s'ha avaluat en 925 pacients procedents d'un grup de set assajos clínics, que inclouen els fase III, pels quals s'ha dut a terme l'aprovació de les indicacions (ASCEND-4 i ASCEND-5). L'anàlisi de la seguretat, reflecteix l'exposició a 750mg de ceritinib.

Un estudi recent (ASCEND-8) obert i aleatoritzat, fase I / II, va comparar diferents dosis de ceritinib (450mg o 600mg amb un àpat baix en greixos i 750mg en dejú) en pacients prèviament no tractats o pre-tractats amb QT i/o crizotinib, per comprovar paràmetres farmacocinètics i seguretat del fàrmac (40). Es van aleatoritzar als 3 grups, 44, 47 i 46 pacients, respectivament. La mediana de seguiment va ser de 4.1 mesos. D'acord a aquest estudi es va modificar la dosi màxima de ceritinib a fitxa tècnica de 750 mg a 450 mg.

La incidència d'es EA va ser menor per a la dosi de 450mg vs. 600mg. vs 750mg com es pot veure a la taula 15.

Taula 15. Perfil de seguretat de ceritinib després de l'administració de diferents dosis. (ASCEND-8).

Tipus EA	Ceritinib 450 mg (aliment) N= 44		Ceritinib 600 mg (aliment) N= 46		Ceritinib 750 mg (dejú) N= 45	
	Tots els graus; n (%)	Graus 3 i 4; n (%)	Tots els graus; n (%)	Graus 3 i 4; n (%)	Tots els graus; n (%)	Graus 3 i 4; n (%)
Tots els EA	44 (100%)	24 (54,5%)	46 (100%)	26 (56,5%)	45 (100%)	18 (40%)
EA greus	6 (13,6%)	5 (11,4%)	15 (32,6%)	12 (26,1%)	7 (15,6%)	6 (13,3%)
EA associat a discontinuació	4 (9,1%)	4 (9,1%)	1 (2,2%)	0 (0%)	3 (6,7%)	2 (4,4%)
EA associat a interrupció o ajust de dosi	14 (31,8%)	11 (25%)	30 (65,2%)	24 (52,2%)	22 (48,9%)	9 (20%)

Crizotinib

La seguretat de crizotinib s'ha analitzat a partir de les dades extretes de 1722 pacients (corresponents als 2 estudis fase III, a dos estudis d'un sol braç de tractament i a 53 pacients corresponents a l'estudi que va donar lloc a l'aprovació en pacients amb la mutació ROS-1).

6.2. Contraindicacions, precaucions i interaccions

Es recomana consultar la fitxa tècnica (20)(19)(19)(22) per a obtenir informació detallada i actualitzada de les contraindicacions, precaucions i interaccions d'aquest fàrmac.

6.2.1 Precaucions:

ALECTINIB	BRIGATINIB	CERITINIB	CRIZOTINIB
A nivell pulmonar			
Monitoritzar pacients per detectar símptomes pulmonars indicatius de pneumonitis i de malaltia pulmonar intersticial.	Monitoritzar pacients per detectar símptomes pulmonars indicatius de pneumonitis. La majoria es donen dins dels primers 7 dies. Pot requerir ajustos de dosi.	Monitoritzar pacients per detectar símptomes pulmonars indicatius de pneumonitis. S'ha d'interrompre el tractament en pacients amb pneumonitis relacionada amb el mateix.	Monitoritzar pacients per detectar símptomes pulmonars indicatius de pneumonitis. S'ha d'interrompre el tractament en pacients amb pneumonitis relacionada amb el mateix.
A nivell hepàtic			
Monitoritzar funció hepàtica a l'inici del tractament i cada 2 setmanes (transaminases i bilirubina)	Monitoritzar paràmetres hepàtics (transaminases i bilirubina), a l'inici del tractament i cada 2 setmanes.	Monitoritzar paràmetres hepàtics (transaminases i bilirubina), a l'inici del tractament i cada 2 setmanes.	Monitoritzar funció hepàtica, (ALT, AST i bilirubina), un cop a la setmana durant els dos primers mesos, i posteriorment una vegada al mes
A nivell cardiovascular			
Monitoritzar freqüència cardíaca i pressió arterial ja que poden ocórrer bradicàrdies simptomàtiques	S'ha produït bradicàrdia en pacients tractats amb Brigatinib. Si es simptomàtica, el tractament ha de suspendre. També s'han produït casos d'hipertensió. S'ha de monitoritzar la pressió arterial regularment.	Considerar balanç benefici/risc en pacients amb bradicàrdia, predisposició a prolongació interval QT(o tractats amb medicaments que allarguen l'interval QT) i pacients amb malaltia cardíaca rellevant i/o trastorns electrolítics. Es recomana un control periòdic.	Pot donar lloc a un increment en el risc de taquiarítmies ventriculars. Considerar balanç benefici/risc en pacients amb malaltia cardíaca rellevant i/o trastorns electrolítics. Es recomana un control periòdic. Els pacients poden presentar bradicàrdia simptomàtica

Altres			
→ Evitar l'exposició prolongada al sol i utilitzar protecció ultraviolada, a causa de casos de fotosensibilitat durant el tractament.	→ S'han produït augments d'amilasa i lipasa. S'han de monitoritzar els nivells durant el tractament. → Controlar glucosa plasmàtica (hiperglucèmies). Optimitzar el tractament amb hipoglucemiants segons estigui indicat. → S'han produït alteracions visuals. S'ha de realitzar una avaluació oftalmològica i considerar reducció de dosi.	→ El maneig de la toxicitat s'ha de fer amb antidiarreics, antiemètics o reposició de líquids. Si és necessari, s'ha d'interrompre la dosi o reduir-la. → Controlar glucosa plasmàtica en dejú abans i després de l'inici del tractament. Iniciar o optimitzar el tractament amb hipoglucemiants segons estigui indicat.	→ S'ha d'utilitzar amb precaució en pacients amb risc de perforació gastrointestinal. → S'han notificat casos d'insuficiència renal aguda (augment creatinina) → Existeixen defectes del camp visual de grau 4 amb pèrdua de visió, en aquests pacients s'ha d'interrompre el tractament

6.2.2 Contraindicacions:

- Hipersensibilitat a alectinib, ceritinib, crizotinib, brigatinib o a qualsevol dels excipients

Interaccions:

ALECTINIB	CERITINIB	CRIZOTINIB	BRIGATINIB
Inductors CYP3A4: poden disminuir l'activitat de alectinib, però també augmentar la del seu metabòlit actiu (M4), de manera que <u>no cal ajustar la dosi</u> . Ex: rifampicina, carbamazepina, fenobarbital, i l'herba de sant Joan.	Inductors CYP3A: S'ha d'evitar l'ús concomitant pel fet que disminueix les concentracions plasmàtiques dels inhibidors de la tirosin-cinasa. Ex: rifampicina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoïna, i l'herba de sant Joan. Es recomana un monitoratge apropiat quan es prenguin aquests fàrmacs en combinació		
Inhibidors CYP3A4: poden augmentar l'activitat de alectinib, però també disminuir la del seu metabòlit actiu (M4), de manera que <u>no cal ajustar la dosi</u> . Ex: posaconazol, ritonavir, nefazodona, aranja.	Inhibidors CYP3A: evitar l'ús amb ceritinib i si no fos possible, <u>reduir dosi d'est a 1/3</u> . Ex: posaconazol, ritonavir, nefazodona, aranja. S'ha de tenir precaució en administrar conjuntament ceritinib i un inhibidor de P-gp. Es recomana precaució amb l'ús concomitant d'inhibidors de la bomba de protons, ja que es pot reduir l'exposició a ceritinib	Inhibidors CYP3A: es recomana precaució en cas d'administració concomitant amb crizotinib ja que poden augmentar les concentracions plasmàtiques d'aquest	Inhibidors CYP3A: S'ha d'evitar l'ús concomitant amb ceritinib i si no fos possible, <u>reduir la dosi d'est a un 50%</u> . Inhibidors P-gp/BCRP: Tots dos són substrats del fàrmac però no requereix ajust de dosi

6.3. Pla de gestió de riscos

<p>Alectinib</p>	<p>Riscos rellevants: malaltia pulmonar intersticial o pneumonitis, hepatotoxicitat, fotosensibilitat, bradicàrdia miàlgies severes i elevacions de CPK. A més, inclou com a risc potencial la toxicitat embriofetal. Es considera que falta informació en seguretat a llarg termini, tractament en dones lactants, en pacients amb insuficiència hepàtica moderada o greu i en pacients amb insuficiència renal greu.</p> <p>Es va posar en marxa un estudi que permet obtenir més informació del fàrmac:</p> <p>- NP29783: efecte de la insuficiència hepàtica en la farmacocinètica d'alectinib: un estudi multicèntric obert després de l'administració oral única de alectinib a subjectes amb insuficiència hepàtica i subjectes sans amb funció hepàtica normal. Els pacients amb insuficiència hepàtica greu subjacent (Child-Pugh C) han de rebre una dosi inicial de 450 mg administrada dues vegades al dia (dosi total de 900 mg).</p>
<p>Ceritinib</p>	<p>Riscos rellevants: hepatotoxicitat, prolongació QT, malaltia pulmonar intersticial o pneumonitis, hiperglucèmia, toxicitat GI (nàusees, vòmits, diarrea), bradicàrdia i pancreatitis. A més, inclou com a riscos potencials: neuropatia i ús concomitant amb inhibidors o inductors de CYP3A. Es considera que falta informació en pacients amb insuficiència cardíaca, hepàtica i renal així com en població anciana i pediàtrica, i em dones embarassades o en període de lactància.</p> <p>S'han dut a terme 3 estudis per avaluar l'ús del fàrmac en pacients amb fallida hepàtica (LDK378A2110), pacients amb ús concomitant amb substrats de CYP2C9 i CYP3A (LDK378A2103) i un altre estudi amb ús concomitant amb inhibidors de la bomba de protons.</p>
<p>Crizotinib</p>	<p>Riscos rellevants: hepatotoxicitat, pneumonitis o malaltia pulmonar intersticial, prolongació QTc, bradicàrdia, trastorn de la visió, quist renal, edema, leucopènia, neuropatia, perforació gastrointestinal i falla cardíaca. A més, inclou com a riscos potencials: toxicitat reproductiva, fotosensibilitat i melanoma maligne. Es considera que falta informació en pacients amb dany hepàtic, pacients pediàtrics i efectes a llarg termini.</p> <p>S'han dut a terme 7 estudis per avaluar l'ús del fàrmac sobretot en pacients amb dany hepàtic, o pulmonar, i per a l'avaluació de les possibles interaccions amb inhibidors de CYP3A.</p>
<p>Brigatinib</p>	<p>Riscos rellevants: toxicitat pulmonar, hipertensió, bradicàrdia, i interaccions amb inhibidors i inductors de CYP3A. A més, inclou com a riscos potencials: hepatotoxicitat, miopatia, pancreatitis, degeneració retinal i macular i toxicitat embrionària i del desenvolupament. Es considera que falta informació en fertilitat d'homes o dones, així com interaccions amb substrats del CYP3A i efectes a llarg termini.</p> <p>Es durà a terme un estudi per avaluar la toxicitat pulmonar.</p>

7. Validesa interna i aplicabilitat

1ª LÍNIA VALIDESA INTERNA I APLICABILITAT

Alectinib

L'estudi ALEX, és un fase III, obert i aleatoritzat, en pacients que no havien rebut tractament previ per a la malaltia, que compara l'activitat de alectinib davant crizotinib tots dos en primera línia. El comparador és adequat, ja que es considera l'estàndard de tractament actual. Les característiques demogràfiques de la població de l'estudi estaven ben equilibrades en els 2 braços de tractament.

La variable principal era l'SLP avaluada per l'investigador, i per un comitè revisor independent com a variable secundària. L'elecció de l'SLP com objectiu principal es va considerar acceptable per part de l'EMA. Les corbes K-M se separen al voltant de 6 mesos de tractament i es mantenen clarament separades. S'observa un clar benefici en els pacients amb metàstasi al SNC per part de alectinib. L'anàlisi de l'SG presenta dades molt immadures, amb una taxa de supervivència en el primer any molt similar per a tots dos braços.

Les anàlisis de sensibilitat de l'estudi ALEX recolzen el resultat observat en l'anàlisi primària i l'efecte del tractament va ser consistent en la majoria dels subgrups predefinits, malgrat s'ha de tenir en compte el nombre limitat de pacients en alguns d'ells.

Alectinib presenta una millor tolerància que crizotinib. Tanmateix, el baix grau de compliment dels qüestionaris de qualitat de vida, fa que les dades s'hagin de considerar amb precaució.

Quant a l'estudi de suport J-ALEX en població japonesa, va presentar el mateix disseny que l'estudi pivotal, amb la SLP com a variable principal però avaluada pel comitè revisor independent i els pacients podien haver rebut QT prèvia basada en platí. En aquest cas les dosis de alectinib administrades són la meitat de la dosi autoritzada. Els resultats obtinguts suggereixen una clara superioritat en els resultats d'eficàcia per alectinib davant crizotinib, sent les dades de SG encara immadures.

Ceritinib

L'estudi ASCEND-4 mostra l'activitat de ceritinib a primera línia de tractament, amb un assaig fase III, obert, aleatoritzat amb 2 braços que compara ceritinib vs. QT basada en platí. El comparador no es considera adequat ja que la combinació de platí amb pemetrexed, si bé pot ser una opció de tractament en primera línia, actualment tant crizotinib com alectinib han demostrat superioritat en aquest context. Les característiques basals de la població van ser representatives de la patologia estaven ben equilibrades entre els dos braços (una mica superior el grup de fumadors al braç de QT).

La variable principal corresponia a l'SLP avaluada per un comitè de revisió independent cec (es va considerar acceptable per part de l'EMA), demostrant eficàcia superior a ceritinib, incloent en l'anàlisi per subgrups (excepte en aquells pacients que havien rebut QT adjuvant prèvia, que sembla que el benefici és més gran en el braç de QT). L'SG suggereix millors resultats en el braç de ceritinib, però no es va assolir la significació estadística (es permetia encreuament).

Crizotinib

A l'estudi PROFILE 1014 es va comparar crizotinib envers el tractament estàndard amb pemetrexed i cisplatí o carboplatí, que en el moment de disseny de l'estudi es considerava un tractament adequat. Com a limitació, es tracta d'un assaig sense cegament, malgrat les dades es van revisar posteriorment per un comitè radiològic independent cec.

La variable principal era l'SLP avaluada per un comitè revisor independent, que també es considera adequada per part de l'EMA, incloent l'anàlisi de subgrups.

L'EMA, ha avaluat positivament el fàrmac, suggerint un efecte clínicament rellevant de crizotinib a primera línia de tractament. No obstant això, l'impacte potencial de la primera línia amb crizotinib enfront de línies posteriors no pot ser avaluat causa de la falta de dades, pel que fa al disseny dels estudis. Quant a l'SG, no va ser estadísticament significativa (alt grau de creuament), i les dades són encara immadures.

Amb les dades disponibles actualment, amb les alternatives terapèutiques disponibles, i sense dades consistents per a la SG, crizotinib no es consideraria tractament estàndard de primera línia per a pacients amb CPNM avançat o metastàtic ALK +.

2^a LÍNIA VALIDESA INTERNA I APLICABILITAT

Alectinib

El disseny dels estudis NP28761 i NP28673 és similar. Tots dos són estudis fase II d'un sol braç i obert, sent aquesta una limitació en el disseny de l'estudi ja que manca d'aleatorització i comparador per comprovar l'eficàcia.

Les característiques demogràfiques dels pacients són consistents per a una població amb aquesta patologia específica. La majoria, pacients molt pre-tractats (≥ 3 línies, incloent crizotinib), amb esquemes de platí (74%) i radioteràpia (64%).

Les esmenes i les violacions de protocol en els dos estudis es considera poc probable que tinguin un impacte rellevant sobre la integritat de l'estudi.

La variable principal dels dos estudis era la TRO confirmada per un comitè revisor independent, sent aquesta una variable subrogada, amb capacitat raonable per predir beneficis clínics, ja que la resposta és duradora (46).

El llindar de rellevància clínica va ser amb una TRO= 35%, que es va superar en els dos estudis. La taxa de resposta en pacients pretractats va ser inferior a la de la població global, i el seu IC95% (34,6-55,3), no permet descartar la hipòtesi nul·la. La majoria dels pacients presentaven un ECOG 0-1, pels quals els pacients amb ECOG 2 no estan representats en la població d'estudi.

Respecte l'SG la mediana actualitzada és de 26 mesos (43% de dades).

Les anàlisis actualitzades mostren que la mediana de DOR al SNC per a aquests pacients és d'15 mesos (que és millor que l'anàlisi combinada primària de 9 mesos). Això es considera de rellevància clínica.

Quant a l'estudi fase III (ALUR), demostra que alectinib vs. QT millora la SLP, així com la TRO global, i en el SNC, però la mostra de pacients no és homogènia per a tots dos grups, el que no permet fer comparacions directes i cal interpretar les dades amb cautela. Una altra de les limitacions és el comparador de l'estudi, ja que existint altres inhibidors ALK, el comparador no es considera adequat i a més existeix desequilibri en el nombre de pacients tractats amb els diferents tipus de QT (docetaxel i pemetrexed)

Brigatinib

Hi va haver diverses esmenes i desviacions del protocol però que es considera que no afecten la interpretació dels resultats de l'estudi. Els objectius principals escollits són adequats per a un estudi de fase 2.

Malgrat es tracta d'un estudi aleatoritzat, no s'ha inclòs cap placebo o braç comparador actiu. La comparació de la dosi de 90/180 mg proposada amb la dosi de 90 mg proporciona certa evidència de l'eficàcia en termes de resposta a la dosi, però cal tenir en compte que l'estudi no es va dissenyar per a la comparació estadística entre els braços de tractament respecte a les diferències en l'eficàcia, si no per avaluar el potencial efecte de dosi.

Les anàlisis de subgrups per a l'investigador avaluat TRO generalment estaven en línia amb el resultat global, tenint en compte que alguns subgrups són petits. Tanmateix, en els pacients mai fumadors i ex fumadors no es va observar impacte clínicament significatiu en la TRO confirmada. Caldrà disposar de més dades sobre la població de pacients fumadors per extreure'n conclusions sobre la seva eficàcia i s'ha sol·licitat com a requeriment post-autorització l'anàlisi de les dades provinents de l'estudi de fase III en curs

Recentment s'han publicat els primers resultats de l'assaig fase III, que compara brigatinib amb crizotinib en pacients que no han estat prèviament tractats amb algun inhibidor de ALK(47).Els resultats encara són immadurs, i referents a una primera línia d'indicació, però suggereixen una millora en el braç de brigatinib en les variables principal i secundàries i en l'activitat en el SNC.

Ceritinib

L'estudi ASCEND-5, correspon a un estudi fase III, obert, aleatoritzat, comparant ceritinib vs. quimioteràpia. Aquest comparador es considerava adequat en el disseny de l'estudi ja que a l'hora del plantejament del mateix, no existia cap altre fàrmac dirigit enfront de ALK per a pacients pretractats amb crizotinib, i l'única alternativa, i per tant utilitzada com a comparador era la QT.

Les característiques demogràfiques dels pacients inclosos van ser consistents amb les observades per a la població amb aquesta patologia, i pre-tractats amb múltiples línies (incloent crizotinib), i homogènies en ambdós braços (excepte lleus diferències en raça i en fumadors/exfumadors). La fiabilitat de la variable principal (SLP) es veu reforçada per l'anàlisi pel comitè revisor independent, les dades del són consistents amb els de l'investigador.

Per a la resta de variables secundàries, les dades també van ser rellevants clínicament i estadísticament significatives, excepte per a l'SG, que podria estar influenciada per l'alt grau de creuament des del braç de QT. En qualsevol cas, les dades d'SG obtingudes amb ceritinib (15,6 mesos en l'estudi fase II A2201 i 18,1 mesos en l'estudi de la fase III A2303), excedeixen a les esperables en pacients amb CPNM no escatós (majoritàriament adenocarcinoma), amb valors històrics estimats en menys de 9 mesos.

Crizotinib

El disseny de l'estudi PROFILE 1007, va ser obert, aleatoritzat i fase III. El braç comparador per crizotinib, va ser QT, que es considerava adequat en el moment del disseny de l'estudi, en el tractament de CPNM localment avançat o metastàtic ALK +. L'objectiu principal era la millora de l'SLP, confirmada per un revisor radiològic independent, la qual va ser homogènia en els subgrups de pacients. Els resultats van ser consistents, demostrant una millora en les variables excepte per a la SG, que pot estar influenciada pel creuament des del braç QT.

En l'actualitat, atès que va ser el primer en obtenir la indicació, no es disposa de cap estudi amb crizotinib en pacients que hagin estat prèviament tractats amb un altre inhibidor d'ALK, de manera que no es poden assegurar el benefici clínic, ni l'aparició de resistències al tractament.

Respecte les resistències:

Pel que fa a les resistències, a dia d'avui, no s'ha detectat cap factor predictiu de la resistència a l'alectinib o qualsevol altre inhibidor d'ALK en el context de primera línia de tractament. Tanmateix, algunes dades preliminars indiquen que el coneixement de la variant d'ALK pot proporcionar informació valuosa sobre si els pacients poden desenvolupar resistència dependent d'ALK. La resistència al tractament als inhibidors d'ALK, ja sigui amb mutacions ALK secundàries adquirides o per l'activació de vies independents d'ALK com l'activació de la via EGFR, es considera el resultat de la pressió selectiva sobre el tumor causada pel tractament amb els inhibidors d'ALK.

A la taula 16 es mostren les principals dianes sobre les quals actuen els diferents inhibidors de ALK, així com la principal activitat que presenten enfront de possibles resistències creades a tractaments previs (crizotinib), i la manca d'activitat enfront d'altres mutacions de resistència. (48)

Taula 16: Activitat contra mutació de resistència:						Manca d'activitat contra:
Fàrmac	Dianes diferents de ALK	L1196M	C1156Y	G1202R	Altres mutacions resistents a crizotinib	
Ceritinib	IGF-R1,InsR, ROS1	X	-	-	G1269A,I1171T,S1206Y, L1152R, F1174L,V1180L	G1202R, F1174C
Alectinib	LTK, GAK	X	X	-	G1269A,S1206Y,L1152R, F1174L, 1151T-ins	G1202R, V1180I, I1171T
Brigatinib	ROS1,EGFR	X	X	X	G1269A,S1206Y,F1174C 1151T-Ins,I1171T,D1203N, E1210K, F1245C	ND
Entrectinib	Trk (A,B,C)ROS1	X	X	ND	ND	ND
PF-06463922 (lorlatinib)	ROS1	X	ND	X	G1269A	ND
TSR-011 (Belizatinib)	Trk (A, B, C)	X	ND	ND	ND	ND
ASP3026	ROS1, ACK	X	ND	ND	F1174L	ND
X-396 (ensartinib)	MET	X	X	ND	ND	ND
CEP-37440	FAK	ND	ND	ND	ND	ND

Isozaki et al (49), van realitzar un estudi sobre les possibles resistències associades al tractament amb inhibidors de tirosin cinasa, recolzat per la indústria farmacèutica (Pfizer) Es van establir dues línies cel·lulars resistents a alectinib que no contenen les mutacions secundàries d'ALK que ocorren amb freqüència en cèl·lules resistents a crizotinib. Aquest estudi va revelar nous mecanismes subjacents a la resistència alectinib que són causats per activació de receptors de tirosin-cinasa alternatius, i no per mutacions secundàries d'ALK, el que pot guiar en el desenvolupament d'estratègies de tractament integrals per tenir el compte tots els enfocaments que utilitzen els tumors ALK positius per resistir al tractament farmacològic.

Segons s'indica a l'EPAR de brigatinib, les dades clíniques disponibles sobre les mutacions de resistència abans i després de brigatinib, encara són limitades. Segons s'indica a l'EPAR, durant el programa d'accés expandit, onze pacients amb CPNM ALK + prèviament tractats amb alectinib han rebut brigatinib. D'aquests, tres pacients van respondre a brigatinib (1 RC, 2 RP). Aquestes dades, malgrat són molt poc robustes, suggereixen que brigatinib pot superar alguns mecanismes de resistència associats amb l'alectinib. Actualment però és prematur concloure sobre l'ús clínic real d'aquests resultats.

Comentaris globals:

Crizotinib, alectinib, ceritinib i brigatinib han demostrat benefici en SLP en el context avaluat. A més tots ells han demostrat ser actius en pacients amb metàstasis en SNC. Actualment, no es disposa d'estudis directes entre ells que permetin valorar els resultats d'eficàcia comparada com a primera o segona línia de tractament, excepte en el cas d'alectinib, que ha estat comparat directament amb l'estàndard de tractament, crizotinib en primera línia.

La variable principal emprada als estudis es considera subòptima, malgrat ser una variable subrogada vàlida en càncer de pulmó. Tanmateix, no disposem encara de les dades d'SG madures dels fàrmacs avaluats ja que els pacients ALK+ poden assolir SG molt perllongades.

Hi ha un network meta-anàlisi publicat per la xarxa d'avaluació de tecnologia sanitària a nivell europeu (informe EunetHTA), que recull una comparació indirecta de alectinib vs. ceritinib, realitzada amb el model d'efectes fixos.

Aquí es va observar una SLP estadísticament significativa en benefici per alectinib (HR: 0,41), que a més va ser consistent, amb el subgrup de pacients que presentaven metàstasis cerebrals a l'inici de l'estudi (HR: 0,30), però, no es va aconseguir significació estadística per SG (HR: 0,85).

Pel que fa a la seguretat, el perfil de seguretat sembla superior per alectinib però, les dades obtingudes d'aquesta comparació s'han de tractar amb cautela, ja que a més de la pròpia incertesa generada per la comparació indirecta, la dosi utilitzada de ceritinib (750mg) no correspon amb l'aprovada a la fitxa tècnica (450 mg).(50)

Respecte la segona línia de tractament, tots els estudis en aquesta línia inclouen pacients tractats amb crizotinib, a banda d'una o més línies de quimioteràpia prèvia. Tanmateix, no disposem d'evidència de l'eficàcia d'aquests tractaments després d'un inhibidor d'ALK diferent a crizotinib, situació que serà freqüent si alectinib esdevé la primera línia de tractament.

Al EPAR de brigatinib, si que es contempla una comparació indirecta ajustada per parelles (Matching-Adjusted Indirect Comparisons (MAIC)), promoguda per Takeda, on s'analitzava l'eficàcia de brigatinib ceritinib i alectinib en pacients refractaris a crizotinib. Els resultats d'aquesta comparació han estat publicats també en revista (51). Aquesta anàlisi es va basar en els estudis ALTA, ASCEND-1, ASCEND-2, NP28761 i NP28673. Les variables considerades a la comparació ajustada indirecta van ser TRO, SLP i SG. En els resultats de l'estudi, els autors conclouen que brigatinib comparat amb ceritinib o amb alectinib s'associa a una millor SLP i SG. Tanmateix, tots presenten una TRO similar. Cal tenir en compte però que aquest estudi presenta diverses limitacions, que s'afegeixen a la pròpia incertesa inherent a les comparacions indirectes: Es comparen estudis de fase I i II, amb un únic braç de tractament, no aleatoritzats i sense comparador, i a més està promoguda pel laboratori comercialitzador de brigatinib. A més, les dades d'SG, són immadures en l'estudi ALTA, el que pot ser també un factor de confusió. A més, la comparació no inclou dades de seguretat, centrant-se únicament en dades d'eficàcia.

Per tant, ens trobem en un escenari amb diverses alternatives terapèutiques efectives, sense disposar de criteris clars que ens permetin posicionar de manera clara un fàrmac davant l'altre en la majoria dels casos.

Addicionalment, tampoc disposem d'evidència sobre si té sentit o no la seqüència dels tractaments i de quina seria la seqüència òptima tenint en consideració les possibles resistències que es desenvolupin després de la progressió a un tractament previ dirigit enfront d'ALK.

8. Àrea econòmica

8.1. Cost del tractament / Cost incremental

A la taula 17, es presenten els costos del tractament dels diferents fàrmacs.

El CatSalut utilitza internament els preus finançats per estimar els costos dels tractaments. No obstant això, es mostren els càlculs utilitzant els preus notificats a mode d'exemple de com es calcularien aquests costos.

Taula 17. Cost dels tractaments

	Alectinib	Brigatinib	Ceritinib	Crizotinib	QT: Pemetrexed + cisplatí
Presentació	150 mg (224 càpsules dures)	30mg, 90mg i 180mg comprimits recoberts amb pel·lícula	150 mg càpsules dures	200mg i 250mg càpsules dures	Pemetrexed 100mg , 500 mg vial Cisplatí 10mg/10mL vial
Preu envàs / Preu unitari†	24,11€/càpsula	193,56€/comprimint	35,44€/càpsula	83,86€/càpsula	Pemetrexed= 748,8€/vial de 500 mg 149,76 €/vial de 100 mg Cisplatí= 2,32 €/ vial 10 mg
Posologia	600mg/12h	180mg/24h (90mg/24h els 7 primers dies)	450mg/24h	250mg/12h	Cis 75mg/m2 (128 mg) + Pem 500mg/m2 (850 mg) c/21 dies x 4-6 cicles
Cost cicle/mes (30 dies)	5.786,4€	5.806,8€	3.189,6€	5.031,6€	Cis + Pem: 1.302,7€
Cost tractament 1ª línia (mediana de cicles)	103.576,56€ (17,9 mesos)	--	49.417,54€ (66,4 setmanes)	55.179,88€ (10,9 mesos)	--
Cost anual 1ª línia	70.401€ (12 mesos)	--	38.806,8€ (12 mesos)	59.942,43€ (12 mesos)	--
Cost tractament 2ª línia	63.650,40€ (11 mesos)	101.038,32€ (17,4 mesos)	22.550,47€ (30,3 setmanes)	56.353,92€ (11,2 mesos)	7.816,2€ (6 cicles)
Cost anual 2ª línia	70.401€ (12 mesos)	70.649,4€ (12 mesos)	38.806,8€ (12 mesos)	59.942,43€ (12 mesos)	--

Cost incremental anual 1^a i 2^a línia (cost referència – cost comparador)†	+ 10.458,57€	+10.706,97€	-21.136,43€	REFERENCIA	--
Cost incremental total 1^a línia	+48.396,68€	--	-5.762,34€	REFERENCIA	--
Cost incremental total 2^a línia	+7.296,48€	+44.684,4€	--33.803,45€	REFERENCIA	-48.537,72€

Considerant 65 Kg i 1,70 m2 de superfície corporal.

† Preu en €, (PVL notificat + IVA4%) – RD% .

‡ Signe positiu (+): el medicament avaluat té un cost superior al comparador. Signe negatiu (-): el medicament avaluat té un cost inferior al comparador.

Atès que crizotinib va ser avaluat prèviament pel programa d'harmonització a l'any 2016 (2a línia) i 2017 (1a línia) i d'acord al seu dictamen d'ús en pacients CPNM ALK + tant en primera com en segona línia, s'ha considerat el tractament estàndard per a aquest tipus de pacients, i s'ha utilitzat com a preu de referència per al càlcul del cost incremental.

En el cas de brigatinib, el preu s'ha extret de l'estimació realitzada pel NICE (52), ja que no està comercialitzat a Espanya, i està per tant, pendent de preu i finançament.

8.2. Estimació del nombre de pacients candidats i de l'impacte pressupostari

Taula 18. Estimació de la població diana

Estimació de la població diana en tractaments de durada limitada		
Escenari: Breu descripció. Especificar si es valora més d'un.		
Àmbit i horitzó temporal: Catalunya/SISCAT. Horitzó temporal 1any.		
Estimació: Resum del mètode i referències principals. A peu de tabla especificar amb detall.		
0. Població de referència (habitants) (53)		7.600.000
A. Població amb càncer de pulmó. (54)	0,06%	4477
B. Població amb càncer de pulmó no microcític.	85%	3805
C. CPNM histologia no escamosa (55)	70%	2664
D. Població en un estadi localment avançat (IIIB) o metastàtic (IV).	70%	1865
E. Població amb reordenaments ALK.*	3-5%	56-93
F. Pacients candidats a rebre tractament de primera línia (56)	80%	45-74
G. Pacients candidats a rebre tractament de segona línia. (57)	50%	22-37
* % considerat en el nostre entorn		

Primera línia:

La població diana anual de candidats al tractament amb inhibidors d'ALK, en pacients amb CPNM localment avançat o metastàtic, en primera línia de tractament, s'estima que és de 45-74 pacients en l'àmbit de Catalunya.

Actualment hi ha existeixen 3 fàrmacs per a la indicació de primera línia. Per calcular l'impacte pressupostari en primera línia, s'ha considerat per cada fàrmac el 100% dels pacients tributaris de tractament:

Taula 19. Impacte pressupostari de la primera línia

1^a	ANUAL	TOTAL
ALECTINIB	3.168.045€ - 5.209.674€	4.660.945€ - 7.664.665€
CERITINIB	1.746.306€ - 2.871.703€	2.223.789€ - 3.656.897€
CRIZOTINIB	2.697.409€ - 4.435.739€	2.483.094€ - 4.083.311€

Segona línia:

La població diana anual de candidats al tractament amb inhibidors d'ALK, en pacients amb CPNM localment avançat o metastàtic, en segona línia de tractament, s'estima que és de 22-37 pacients en l'àmbit de Catalunya. Per al càlcul de l'impacte pressupostari (taula 20) s'ha considerat per cada fàrmac el cost del tractament del 100% dels pacients.

No obstant, cal tenir en compte que es disposa de 4 fàrmacs per la mateixa indicació i que la distribució de pacients entre cadascun dels fàrmacs dependrà de diversos factors, com pot ser el tractament previ que hagin rebut en primera línia, el perfil de mutacions de resistència, criteri clínic o criteris d'eficiència.

Taula 20. Impacte pressupostari de la segona línia

2^a	ANUAL	TOTAL
ALECTINIB	1.548.822€ - 2.604.837€	1.400.308€ - 2.355.064,8€
BRIGATINIB	1.554.286€ - 2.614.027,8€	2.222.843€ - 3.738.417,84€
CERITINIB	853.749€ - 1.435.851,6€	496.110€ - 834.367€
CRIZOTINIB	1.318.733€ - 2.217.869,91€	1.239.786€ - 2.085.095,04 €

8.3. Avaluacions econòmiques publicades

→ Carlson et al (58) van avaluar el cost-utilitat de **alectinib comparat amb ceritinib** en pacients pretractats amb crizotinib a nivell dels EUA. Es va realitzar un estudi cost-utilitat, amb 3 possibles estats de salut (lliure de progressió, després de progressió i mort). Cal destacar que les dades de SLP en ceritinib provenien dels estudis ASCEND-1 i 2. Es van avaluar com a variables principals, el cost incremental per any de vida guanyat (AV) i ajustat per qualitat (AVAQ).

Es van considerar els costos derivats de l'adquisició dels medicaments, del maneig dels esdeveniments adversos i de les cures de suport. Es va estimar un guany de 0,72/AV i 0,44/AVAQ, a favor de alectinib (vs. ceritinib).

En l'anàlisi de sensibilitat probabilística es va estimar una probabilitat del 96% que alectinib resultés cost-efectiu (enfront de ceritinib), considerant un llindar de disponibilitat a pagar de 100.000 \$/AVAC (87.735 €/AVAQ). Cal destacar també que l'estudi va ser finançat per Genentech (Roche).

Els mateixos autors, van avaluar el cost-utilitat en pacients no tractats, de **alectinib davant crizotinib** (59). Utilitzant la mateixa metodologia, es va estimar una guany de 0,91 AV i 0,87 AVAQ, destacant sobretot que el factor clau havia estat l'impacte sobre la progressió en SNC.

→ A Canadà, es va realitzar una anàlisi retrospectiva cost efectivitat de **ceritinib** (dades extretes de ASCEND 1 i 2) en pacients pre-tractats amb crizotinib (60), enfront de **pemetrexed** i davant el millor tractament de suport (**BSC**). Es van considerar 3 estats de salut (malaltia estable, progressió de la malaltia i mort). Després de 4 anys, ceritinib es va associar amb 0,86 QALYs, amb un cost directe de 89.740 \$. La ràtio cost-efectivitat de ceritinib va ser de 149.117 \$ comparat amb BSC i 80.100 \$ comparat amb pemetrexed. Aquest estudi va rebre honoraris de Novartis Pharmaceuticals Corporation.

En el mateix escenari, es va comparar **ceritinib** (dades extretes de l'ASCEND 4) vs. **crizotinib** (dades extretes de l'PROFILE 1014) i doblet de platí (**QT**) en pacients no tractats (61). En l'anàlisi cost-utilitat es observó un benefici de 0,55 QALYs sobre crizotinib, i 0,88 sobre QT. El cost incremental per QUALY guanyat va ser de 66.064 \$ comparat amb crizotinib i 81.645 \$ comparat amb QT. Aquest estudi també estava promogut per la indústria farmacèutica.

Annex 1. Avaluació de fonts secundàries

Guies de pràctica clínica, consens i/o recomanacions

Taula 21. Guies de pràctica clínica	
SEOM 2018 (62)	<p>A les guies SEOM de 2018, es recomana:</p> <p>→ Com <u>primera línia</u>, alectinib (IA) i brigatinib (IB) com a preferents per millor perfil d'eficàcia i seguretat que crizotinib i ceritinib. En pacients que hagin rebut QT en primera línia, es recomana crizotinib (IA), encara que podrien considerar-se alectinib i ceritinib però no hi ha estudis específics.</p> <p>→ En <u>línies posteriors</u>, els pacients que siguin resistents o intolerants a crizotinib, es recomana ceritinib (IA), alectinib (IA) o brigatinib (IIA). Lorlatinib també ha demostrat activitat en pacients que hagin progressat a ceritinib, alectinib o brigatinib.</p> <p>En pacients amb metàstasis cerebrals, alectinib, brigatinib i lorlatinib són recomanats.</p> <p>En pacients ROS-1 positius, es recomana crizotinib (IIIA).</p>
ESMO 2018 (63)	<p>A les guies ESMO 2018, es recomana per al tractament de <u>primera línia</u> crizotinib (I,A); ceritinib (IB), alectinib (I,A) o brigatinib (I,B no aprovat per l'EMA).</p> <p>Segons l'escala ESMO-MCBS versió 1.1 que valora la magnitud del benefici clínic que aporta un fàrmac oncològic, crizotinib, alectinib i ceritinib obtenen una puntuació de 4 (escala d'1 a 5 essent 5 el major benefici clínic). (64)</p> <p>En pacients amb metàstasis en SNC, es recomana alectinib (III,A), brigatinib (III,B) o ceritinib (IV,B). Ceritinib es posiciona com a millor opció enfront de QT (I,B) i alectinib i brigatinib representen millor opció que crizotinib (I,B).</p> <p>Per <u>segona i següents línies</u>, es recomana crizotinib (I,A), si prèviament no s'ha administrat. Per a pacients que hagin progressat en primera línia o siguin intolerants a crizotinib, es recomana ceritinib o alectinib (IA), inclosos els pacients amb progressió en SNC. Per a pacients que hagin progressat a un ITK ALK de segona generació, es recomana brigatinib o lorlatinib (III,B).</p> <p>En pacients amb reordenaments en ROS-1, es recomana crizotinib en primera línia (III,A; ESMO-MCBS 3). També es recomana en segona línia si prèviament ha rebut crizotinib (III,A). Si progressen a crizotinib, l'opció és QT (IV,A).</p>
NCCN 2019 (V 3.2019) (65)	<p>A les guies NCCN per al CPNM amb reordenaments en ALK, es fan les següents recomanacions:</p> <p>→ El tractament en <u>primera línia</u> les NCCN recomanen tractament amb alectinib com a primera opció (categoria 1, preferente), encara que també posicionen crizotinib, brigatinib i ceritinib com recomanats (categoria 1), basat en les aprovacions per la FDA.</p> <p>→ El tractament de <u>segona línia</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> - en pacients que hagin progressat a crizotinib, recomana alectinib, brigatinib o ceritinib (si prèviament no s'han administrat). - en pacients que hagin progressat a alectinib, brigatinib o ceritinib, es recomana lorlatinib o QT sistèmica. <p>→ En pacients que progressin a una segona línia de tractament amb alectinib, brigatinib o ceritinib (que inicialment hagin rebut crizotinib), es recomana lorlatinib o QT sistèmica.</p> <p>En pacients amb reordenaments en ROS-1, es recomana crizotinib o ceritinib (categoria 2A) com a primera línia, posicionant a crizotinib amb millor tolerabilitat. No es recomana alectinib, brigatinib i ceritinib en pacients ROS-1 positiu que hagin progressat a crizotinib. Per això en l'actualització de 2019 s'inclou lorlatinib (categoria 2A), en pacients ROS-1 positiu que hagin progressat a crizotinib o ceritinib.</p>

Taula 22. INFORMES DE POSICIONAMENT TERAPÈUTIC (IPT)(66–69)

	1^a línia	2^a línia
ALECTINIB	<p>Alectinib es pot considerar com a tractament preferent per a pacients amb càncer de pulmó no microcític (CPNM) avançat, positiu per a la cinasa del limfoma anaplàstic (ALK) que no han rebut tractament previ, presenten PS (ECOG) 0-2 i una expectativa de supervivència d'almenys 3 mesos. El tractament s'administra fins progressió o toxicitat inacceptable. Els pacients amb metàstasis cerebrals o leptomeníngeas simptomàtiques o malaltia hepàtica, entre d'altres, no han estat avaluats i les dades procedents de pacients amb ECOG 2 i estadi IIIB són limitats..</p>	<p>L'evidència disponible fins al moment amb alectinib és limitada i serà necessari disposar de més dades per poder establir conclusions al respecte, encara que les dades relatives a SG suggereixen un major benefici del tractament amb alectinib que amb ceritinib. No ha sido evaluado en pacientes con metástasis cerebrales o leptomeníngeas sintomáticas, y los datos son muy reducidos o nulos en pacientes con capacidad funcional disminuida (ECOG ≥ 2)</p>
BRIGATINIB	Actualment no es disposa d'IPT	Actualment no es disposa d'IPT
CERITINIB	<p>Ceritinib representa una opció de tractament preferent a la quimioteràpia en pacients amb CPNM ALK positiu.</p> <p>Encara que no existeixen comparacions directes, la comparació indirecta de ceritinib amb els altres inhibidors de ALK a partir de les dades disponibles fins al moment, suggereix que alectinib podria ser una opció de tractament preferent a ceritinib en pacients amb CNMP avançat positiu per ALK que no han rebut tractament previ. En aquest context, ceritinib podria ser una alternativa de tractament a crizotinib, si bé ceritinib sembla presentar una major activitat intracranial.</p>	<p>Els resultats d'eficàcia amb ceritinib a CPNM semblen inferiors als obtinguts amb alectinib, però l'evidència disponible, impedeix determinar la magnitud de l'efecte de alectinib respecte a ceritinib en població prèviament tractada o intolerant a crizotinib. De moment es desconeix la millor seqüència terapèutica en CPNM avançat, ALK positiu, l'evidència disponible fins al moment és limitada i serà necessari disposar de més dades per poder establir conclusions al respecte. Per tant, ceritinib podria ser una opció de tractament en pacients amb càncer de pulmó no microcític avançat, positiu per a la cinasa del limfoma anaplàstic (ALK), que han presentat progressió o són intolerants a crizotinib. Es desconeix el benefici de continuar el tractament amb ceritinib més enllà de la progressió radiològica.</p>
CRIZOTINIB	Actualment no es disposa d'IPT	Actualment no es disposa d'IPT

Avaluacions per altres organismes

Taula 23. Recomanacions d'altres organismes sobre alectinib, brigatinib, ceritinib i crizotinib.

	ALECTINIB(70–73)	BRIGATINIB (74)(75)(76)	CERITINIB(77–81)	CRIZOTINIB(73,82–85)
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	1^a línia: Recomanat com a opció per al CPNM ALK positiu en pacients prèviament no tractats, només si el laboratori ofereix un descompte dins del <i>patient access scheme</i> (PAS).	Actualment es troba en procés d'avaluació per primera línia.	1^a línia: Es recomana, com opció per al CPNM ALK positiu no tractat en adults, només si la companyia ofereix el descompte acordat en el PAS	1^a línia: Es recomana, com opció per al CPNM ALK positiu no tractat en adults, només si la companyia ofereix el descompte acordat en el PAS
	2^a línia: NICE no pot fer una recomanació sobre l'ús de alectinib per al CPNM ALK positiu tractat prèviament amb crizotinib perquè no es va rebre cap evidència del laboratori.	<u>Es recomana, dins de la seva autorització de comercialització, per CPNM ALK + en adults que tractats prèviament amb crizotinib. Només si acord comercial.</u>	2^a línia: Ceritinib es recomana, com una opció per al tractament del CPNM ALK positiu en adults que hagin rebut prèviament crizotinib, només si la companyia el proporciona amb el descompte acordat en el PAS	2^a línia: Es recomana, com opció per al CPNM ALK positiu en adults prèviament tractats, només si la companyia ofereix el descompte acordat en el PAS.
Scottish Medicines Consortium (SMC)	1^a línia: Com monoteràpia per al tractament de pacients adults amb CPNM avançat ALK-positiu. Aquesta recomanació té en compte la disponibilitat d'un PAS	Actualment es troba en procés d'avaluació.	1^a línia: no es recomana per a ús dins NHS Scotland per al tractament com monoteràpia de primera línia de pacients adults amb CPNM ALK positiu	1^a línia: es recomana per a ús dins NHS Scotland per al tractament de primera línia de pacients adults amb CPNM ALK positiu. Depèn de la disponibilitat contínua del PAS en NHS Scotland o d'un preu equivalent o inferior.
	2^a línia: Alectinib no es recomana per a ús dins NHS Scotland per al tractament de pacients adults amb CPNM ALK positiu tractats prèviament amb crizotinib.		2^a línia: S'accepta per al seu ús dins de NHS Scotland per al tractament de pacients adults amb CPNM ALK positiu avançat tractats prèviament amb crizotinib. Depèn de la disponibilitat contínua del PAS en NHS Scotland o d'un preu equivalent o inferior.	2^a línia: es recomana per a ús dins NHS Scotland per al tractament de de pacients adults amb CPNM ALK positiu prèviament tractats. Depèn de la disponibilitat contínua del PAS en NHS Scotland o d'un preu equivalent o inferior.
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	Per al tractament de pacients amb CPNM avançat o metastàtic ALK positiu. El pa-Canadian Oncology Drug Review Expert Review Committee recomana el reemborsament a la primera línia, només si millora el cost-efectivitat a un nivell acceptable.	Actualment es troba en procés d'avaluació.	Per al tractament de pacients amb CPNM avançat o metastàtic ALK positiu (no susceptible de teràpia curativa) que presentin una progressió de la malaltia o intolerància a crizotinib només si millora el cost-efectivitat a un nivell acceptable.	Es recomana finançament condicional a una millora de la rendibilitat de crizotinib a primera línia de CPNM ALK positiu amb ECOG de 0 a 2. El tractament s'ha de continuar fins progressió de la malaltia o toxicitat inacceptable.

Bibliografia

1. Globocan 2018. 2015 [citado 9 de octubre de 2018];2015-7. Disponible en: <http://gco.iarc.fr/today>
2. Alectinib EPAR Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report [Internet]. 2017 [citado 3 de octubre de 2018]. Disponible en: www.ema.europa.eu/contact
3. Pacheco JM, Gao D, Smith D, Purcell WT, Hancock M, Bunn PA, et al. Natural history and factors associated with overall survival in stage IV ALK rearranged non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* [Internet]. 1 de febrero de 2019; Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.12.014>
4. CHMP. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report - Crizotinib [Internet]. 2016 [citado 8 de enero de 2019]. Disponible en: www.ema.europa.eu/contact
5. Incidència del càncer a Catalunya. Càncer [Internet]. [citado 22 de noviembre de 2018]. Disponible en: http://cancer.gencat.cat/ca/professionals/estadistiques/incidencia/#FW_bloc_593427f5-196c-11e4-b586-000c29cdf219_3
6. ICOPraxis para el tratamiento médico del cáncer de pulmón de célula no pequeña. *Anim Genet* [Internet]. 2008;39(5):561-3. Disponible en: http://ico.gencat.cat/ca/professionals/guies_i_protocols/
7. Ardizzoni A, Boni L, Tiseo M, Fossella F V, Schiller JH, Paesmans M, et al. Cisplatin- versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2007 [citado 22 de noviembre de 2018];99(11):847-57. Disponible en: <https://academic.oup.com/jnci/article-abstract/99/11/847/2544259>
8. Hotta K, Matsuo K, Ueoka H, Kiura K, Tabata M, Tanimoto M. Meta-analysis of randomized clinical trials comparing cisplatin to carboplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2004;22(19):3852-9.
9. Grønberg BH, Bremnes RM, Fløtten Ø, Amundsen T, Brunsvig PF, Hjelde HH, et al. Phase III study by the norwegian lung cancer study group: Pemetrexed plus carboplatin compared with gemcitabine plus carboplatin as first-line chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(19):3217-24.
10. Fossella F, Pereira JR, von Pawel J, Pluzanska A, Gorbounova V, Kaukel E, et al. Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer: The TAX 326 Study Group. *J Clin Oncol*. 2003;21(16):3016-24.
11. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, et al. Comparison of Four Chemotherapy Regimens for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2002;346(2):92-8. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa011954>
12. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, et al. Paclitaxel-Carboplatin Alone or with Bevacizumab for Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2006;355(24):2542-50. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa061884>
13. Barlesi F, Scherpereel A, Gorbunova V, Gervais R, Vikström A, Chouaid C, et al. Maintenance bevacizumab-pemetrexed after first-line cisplatin-pemetrexed-bevacizumab for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer: updated survival analysis of the AVAPERL (MO22089) randomized phase III trial. *Ann Oncol*. 2014;25(5):1044-52.
14. Dictamen de la Comissió Farmacoterapèutica de la Medicació Hospitalària de Dispensació Ambulatòria sobre l'ús de crizotinib per al tractament de primera línia de pacients adults amb càncer de pulmó no microcític avançat o metastàtic, positiu per a la cina [Internet]. [citado 1 de febrero de 2019]. Disponible en: http://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/harmonitzacio/informes/crizotinib_CPNM_ALK_1L/Dictamen_PHMHDA_crizotinib.pdf
15. Dictamen de la Comissió Farmacoterapèutica de la Medicació Hospitalària de Dispensació Ambulatòria sobre l'ús de crizotinib per al tractament del càncer de pulmó no microcític localment avançat o metastàtic ALK (anaplastic lymphoma kinase) positiu, en pac [Internet]. [citado 1 de febrero de 2019]. Disponible en: http://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/harmonitzacio/informes/crizotinib_CPNM_ALK_2L/dictamen_crizotinib.pdf

16. Shaw AT, Felip E, Bauer TM, Besse B, Navarro A, Postel-Vinay S, et al. Lorlatinib in non-small-cell lung cancer with ALK or ROS1 rearrangement: an international, multicentre, open-label, single-arm first-in-man phase 1 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. diciembre de 2017 [citado 1 de febrero de 2019];18(12):1590-9. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204517306800>
17. Solomon BJ, Besse B, Bauer TM, Felip E, Soo RA, Camidge DR, et al. Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from a global phase 2 study. *Lancet Oncol* [Internet]. diciembre de 2018 [citado 1 de febrero de 2019];19(12):1654-67. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204518306491>
18. Lin JJ, Zhu VW, Yoda S, Yeap BY, Schrock AB, Dagogo-Jack I, et al. Impact of EML4-ALK Variant on Resistance Mechanisms and Clinical Outcomes in ALK-Positive Lung Cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 26 de enero de 2018;36(12):1199-206. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.76.2294>
19. Roche Pharma AG. Anexo I Ficha técnica o Resumen de las características del producto - Crizotinib [Internet]. 2018 [citado 25 de octubre de 2018]. p. 195. Disponible en: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180118139829/anx_139829_es.pdf
20. CHMP. ANEXO I FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO - Alectinib [Internet]. [citado 25 de octubre de 2018]. Disponible en: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170216136901/anx_136901_es.pdf
21. CHMP. ANEXO I FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO - Ceritinib [Internet]. [citado 25 de marzo de 2019]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/115999001/FT_115999001.html.pdf
22. Committee S. Annex i. *Eur Environ*. 2010;44(lot 1):1-22.
23. fda, cder. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION [Internet]. [citado 25 de octubre de 2018]. Disponible en: <http://www.fda.gov/CompanionDiagnostics>
24. fda, cder. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION [Internet]. [citado 25 de octubre de 2018]. Disponible en: <http://www.fda.gov/CompanionDiagnostics>
25. Pfizer. Xalkori (crizotinib) [package insert]. 2018 [citado 25 de octubre de 2018];1-28. Disponible en: <http://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/InVitroDiagnostics/ucm301431.htm>.
26. fda, cder. ALUNBRIG (brigatinib) HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION [Internet]. 2017 [citado 18 de diciembre de 2018]. Disponible en: www.alunbrig.com
27. CHMP. ANEXO I FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO - Brigatinib [Internet]. [citado 1 de febrero de 2019]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/alunbrig-epar-product-information_es.pdf
28. Novello S, Mazières J, Oh IJ, de Castro J, Migliorino MR, Helland A, et al. Alectinib versus chemotherapy in crizotinibpretreated anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small-cell lung cancer: Results from the phase III ALUR study. *Ann Oncol* [Internet]. 2018 [citado 1 de febrero de 2019];29(6):1409-16. Disponible en: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L623320362%0Ahttp://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdy121>
29. Tamura T, Kiura K, Seto T, Nakagawa K, Maemondo M, Inoue A, et al. Three-year follow-up of an alectinib phase I/II study in ALK-positive non-small-cell lung cancer: AF-001JP. *J Clin Oncol*. 2017;35(14):1515-21.
30. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim D-W, et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2017;NEJMoa1704795. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1704795>
31. Hida T, Nokihara H, Kondo M, Kim YH, Azuma K, Seto T, et al. Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet* [Internet]. 2017;390(10089):29-39. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30565-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30565-2)

32. Yang JCH, Ou SHI, De Petris L, Gadgeel S, Gandhi L, Kim DW, 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* [Internet]. 2017;12(10):1552-60. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtho.2017.06.070>
33. Kim D-W, Tiseo M, Ahn M-J, Reckamp KL, Hansen KH, Kim S-W, 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* [Internet]. 1 de agosto de 2017 [citado 20 de diciembre de 2018];35(22):2490-8. Disponible en: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2016.71.5904>
34. Gettinger SN, Bazhenova LA, Langer CJ, Salgia R, Gold KA, Rosell R, 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* [Internet]. diciembre de 2016 [citado 4 de febrero de 2019];17(12):1683-96. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204516303928>
35. Soria JC, Tan DSW, Chiari R, Wu YL, Paz-Ares L, Wolf J, et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2017;389(10072):917-29.
36. Shaw AT, Kim TM, Crinò L, Gridelli C, Kiura K, Liu G, 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(7):874-86.
37. Shaw AT. Intracranial and whole-body response of ceritinib in ALK inhibitor-naïve and previously ALK inhibitor-treated patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (NSCLC): updated results from the phase 1, multicentre, open-label ASCEND-1 trial. [citado 1 de febrero de 2019]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5063047/pdf/nihms820486.pdf>
38. Crinò L, Ahn MJ, De Marinis F, Groen HJM, Wakelee H, Hida T, 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(24):2866-73.
39. Felip E, Orlov S, Park K, Yu C-J, Tsai C-M, Nishio M, et al. ASCEND-3: A single-arm, open-label, multicenter phase II study of ceritinib in ALK-naïve adult patients (pts) with ALK-rearranged (ALK+) non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* [Internet]. 20 de mayo de 2015;33(15_suppl):8060. Disponible en: http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2015.33.15_suppl.8060
40. Cho BC, Kim DW, Bearz A, Laurie SA, McKeage M, Borra G, et al. ASCEND-8: A Randomized Phase 1 Study of Ceritinib, 450 mg or 600 mg, Taken with a Low-Fat Meal versus 750 mg in Fasted State in Patients with Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Rearranged Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *J Thorac Oncol* [Internet]. 2017;12(9):1357-67. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtho.2017.07.005>
41. Benjamin J. Solomon, M.B., B.S., Ph.D., Tony Mok MD, Dong-Wan Kim, M.D., Ph.D., Yi-Long Wu MD, Kazuhiko Nakagawa, M.D., Ph.D., Tarek Mekhail MD, Enriqueta Felip, M.D., Ph.D., Federico Cappuzzo, M.D., Jolanda Paolini BS, Tiziana Usari, B.Sc., Shrividya Iyer, Ph.D., Arlene Reisman MPH, Keith D. Wilner, Ph.D., Jennifer Tursi, M.Sc., and Fiona Blackhall, M.D. PD, et al. First-Line Crizotinib versus Chemotherapy in ALK-Positive Lung Cancer. 2014 [citado 8 de enero de 2019]; Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1408440>
42. Shaw AT, Kim D-W, Nakagawa K, Seto T, Crinó L, Ahn M-J, et al. Crizotinib versus Chemotherapy in Advanced ALK-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2013;368(25):2385-94. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1214886>
43. Solomon BJ, Kim DW, Wu YL, Nakagawa K, Mekhail T, Felip E, et al. Final overall survival analysis from a study comparing first-line crizotinib versus chemotherapy in alk-mutation-positive non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2018;36(22):2251-8.
44. Blackhall F, Ross Camidge D, Shaw AT, Soria JC, Solomon BJ, Mok T, et al. Final results of the large-scale multinational trial PROFILE 1005: Efficacy and safety of crizotinib in previously treated patients with advanced/metastatic ALK-positive non-small-cell lung cancer. *ESMO Open* [Internet]. 2017 [citado 4 de febrero de 2019];2(3):219. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5703388/pdf/esmooopen-2017-000219.pdf>

45. Zhu Q, Hu H, Weng DS, Zhang XF, Chen CL, Zhou ZQ, et al. Pooled safety analyses of ALK-TKI inhibitor in ALK-positive NSCLC. *BMC Cancer* [Internet]. 2017 [citado 11 de febrero de 2019];17(1). Disponible en: www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/
46. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, Center for Biologics Evaluation and Research. Guidance for Industry: Clinical Trial Endpoints for the Approval of Non-Small Cell Lung Cancer Drugs and Biologics [Internet]. Silver Spring (MD): U.S. Food and Drug Administration; 2015. [citado 20 de junio de 2017]. Disponible en: <https://www.fda.gov>. 2015 [citado 18 de enero de 2019];(April). Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm> or <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>
47. Camidge DR, Kim HR, Ahn M-J, Yang JC-H, Han J-Y, Lee J-S, et al. Brigatinib versus Crizotinib in ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2018;NEJMoa1810171. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1810171>
48. Sullivan I, Planchard D. ALK inhibitors in non-small cell lung cancer: The latest evidence and developments [Internet]. Vol. 8, *Therapeutic Advances in Medical Oncology*. SAGE Publications; 2016 [citado 31 de enero de 2019]. p. 32-47. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26753004>
49. Isozaki H, Ichihara E, Takigawa N, Ohashi K, Ochi N, Yasugi M, et al. Non-small cell lung cancer cells acquire resistance to the ALK inhibitor alectinib by activating alternative receptor tyrosine kinases. *Cancer Res*. 2016;76(6):1506-16.
50. EUnetHTA. EUnetHTA Joint Action 3 WP4 Rapid assessment of pharmaceutical technologies using the HTA Core Model® for Rapid Relative Effectiveness Assessment ALECTINIB AS MONOTHERAPY FOR THE FIRST-LINE TREATMENT OF ADULT PATIENTS WITH ALK-POSITIVE ADVANCED NON-SMAL. 2018 [citado 4 de abril de 2019];(January):1-330. Disponible en: https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2018/01/PTJA03_Alectinib_Final_Assessment_Report-revised_version_Feb_2018.pdf
51. Reckamp K, Lin HM, Huang J, Proskorovsky I, Reichmann W, Krotneva S, 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* [Internet]. 2018;0(0):1-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/03007995.2018.1520696>
52. Appraisal consultation document-Brigatinib for treating ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer after crizotinib Brigatinib for treating ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer after crizotinib [Internet]. 2018 [citado 24 de enero de 2019]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10268/documents/appraisal-consultation-document>
53. Idescat. Idescat. Institut d'Estadística de Catalunya. Pàgina principal [Internet]. 2015 [citado 25 de enero de 2019]. Disponible en: <https://www.idescat.cat/>
54. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España en 2018. *Soc Española Oncol Médica* [Internet]. 2018;7,8. Disponible en: https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las_Cifras_del_cancer_en_Espana2018.pdf
55. McKeage MJ, Jameson MB. Comparative outcomes of squamous and non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC) patients in phase II studies of ASA404 (DMXAA) - retrospective analysis of pooled data. *J Thorac Dis*. 2010;2(4):199-204.
56. (CAMHDA) CA de la MH de DA. Crizotinib per al tractament de primera línia en adults amb càncer de pulmó no microcític avançat o metastàtic ALK positiu. 2016;
57. Vergnenègre A, Thomas M, McBride K, Medina J, Cruciani G. Clinical management patterns and treatment outcomes in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) across Europe: EPICLIN-Lung study AU - Carrato, A. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 1 de marzo de 2014;30(3):447-61. Disponible en: <https://doi.org/10.1185/03007995.2013.860372>
58. Carlson JJ, Canestaro W, Ravelo A, Wong W. The cost-effectiveness of alectinib in anaplastic lymphoma kinase-positive (ALK+) advanced NSCLC previously treated with crizotinib. *J Med Econ* [Internet]. 3 de julio de 2017 [citado 29 de enero de 2019];20(7):671-7. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13696998.2017.1302453>

59. Carlson JJ, Suh K, Orfanos P, Wong W. Cost Effectiveness of Alectinib vs. Crizotinib in First-Line Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *Pharmacoeconomics* [Internet]. 2018;36(4):495-504. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s40273-018-0625-6>
60. Hurry M, Zhou ZY, Zhang J, Zhang C, Fan L, Rebeira M, et al. Cost-effectiveness of ceritinib in patients previously treated with crizotinib in anaplastic lymphoma kinase positive (ALK+) non-small cell lung cancer in Canada. *J Med Econ*. 2016;19(10):936-44.
61. Zhou ZY, Mutebi A, Han S, Bensimon AG, Louise Ricculli M, Xie J, et al. Cost-effectiveness of ceritinib in previously untreated anaplastic lymphoma kinase-positive metastatic non-small cell lung cancer in the United States. *J Med Econ* [Internet]. 2018;21(6):577-86. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/13696998.2018.1443111>
62. Trigo Pérez JM, Garrido López P, Felip Font E, Isla Casado D. SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small-cell lung cancer: An updated edition. *Clin Transl Oncol* [Internet]. 2010;12(11):735-41. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12094-018-1978-1>
63. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol* [Internet]. 2018;29(Supplement_4):iv192-iv237. Disponible en: https://academic.oup.com/annonc/article/29/Supplement_4/iv192/5115264
64. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, Latino NJ, Pentheroudakis G, Douillard JY, et al. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Ann Oncol* [Internet]. 2017 [citado 1 de febrero de 2019];28(10):2340-66. Disponible en: https://watermark.silverchair.com/mdx310.pdf?token=AQECAHi208BE49Ooan9kkhW_Ercy7Dm3ZL_9Cf3qfKAc485ysgAAAgwggJEBgkqhkiG9w0BBwaggg1MIICMQIBADCCAioGCSqGSIb3DQEHATAeBgIghkgBZQMEAS4wEQQMInfSKnHt_m7IVcvSAgEQglIB_LsAr2WibWD_fEVdIW_7_hqvKLca-kFiy-obgubj8-iTXt
65. Baldwin DR, Popat S. Non-small Cell Lung Cancer. *NCCN Guidelines*. *BMJ Best Pract* [Internet]. 2017;4-5. Disponible en: <http://0-bestpractice.bmj.com.lib.exeter.ac.uk/topics/en-gb/1082/pdf/1082.pdf>
66. Terap IDEP, Espa E, Europea A, Alk C. Informe de Posicionamiento Terapéutico de alectinib (Alecensa ®) en el tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico segunda línea. 2018;1-8.
67. Terap IDEP, Espa E, Europea A, Alk C. Informe de Posicionamiento Terapéutico de alectinib (Alecensa ®) en el tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico primera línea. 2018 [citado 27 de noviembre de 2018];1-8. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/en/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-alectinib-Alecensa-cancer-pulmon-NM-PL.pdf>
68. Informe de Posicionamiento Terapéutico de ceritinib (Zykadia®) en cáncer de pulmón no microcítico en segunda línea [Internet]. [citado 27 de noviembre de 2018]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-ceritinib-Zykadia-cancer-pulmon-NM-SL.pdf>
69. Informe de Posicionamiento Terapéutico de ceritinib (Zykadia®) en el tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico en primera línea [Internet]. [citado 27 de noviembre de 2018]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/en/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-ceritinib-Zykadia-cancer-pulmon-NM-PL.pdf>
70. Alectinib for untreated ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer | Guidance and guidelines | NICE. [citado 22 de noviembre de 2018]; Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta536/chapter/1-Recommendation>
71. Scottish Medicines Consortium Advice - Alectinib [Internet]. 2018 [citado 22 de noviembre de 2018]. Disponible en: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3645/alectinib-hydrochloride-alecensa-final-july-2018-for-website.pdf>
72. pCODR Expert Review Committee. Alectinib CADTH. [citado 22 de noviembre de 2018]; Disponible en: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_alectinib_alecensaro_nsclc_1stln_fn_rec.pdf
73. Final Recommendation for Crizotinib (Xalkori) Resubmission for Advanced NSCLC pERC [Internet]. NICE; 2015 [citado 27 de noviembre de 2018]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta438>

74. Brigatinib for treating ALK-positive non-small-cell lung cancer after crizotinib [ID1328] | Guidance and guidelines | NICE. [citado 19 de diciembre de 2018]; Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10351>
75. SMC. Scottish Medicines Consortium Advice [Internet]. Advice. 2012 [citado 19 de diciembre de 2018]. p. Tobramycin Inhalation Powder 28mg. Disponible en: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/brigatinib-alunbrig-full-submission-smc2147/>
76. Brigatinib (Alunbrig) for Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) – Details | CADTH.ca [Internet]. [citado 19 de diciembre de 2018]. Disponible en: <https://www.cadth.ca/brigatinib-alunbrig-non-small-cell-lung-cancer-nsclc-details>
77. TA500. Ceritinib for untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer | Guidance and guidelines | NICE. 2018 [citado 27 de noviembre de 2018]; Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA500/chapter/1-Recommendations>
78. National Institute for Health and Care Excellence. Ceritinib for previously treated anaplastic lymphoma kinase positive non-small-cell lung cancer. NICE technology appraisal guidance TA395. [Internet]. NICE; 2016 [citado 27 de noviembre de 2018]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta395>
79. Scottish Medicines Consortium Advice - Ceritinib 1st [Internet]. [citado 27 de noviembre de 2018]. Disponible en: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/ceritinib-zykadia-nonsub-133318/>
80. SMC. Scottish Medicines Consortium Advice [Internet]. Advice. 2012 [citado 27 de noviembre de 2018]. p. Tobramycin Inhalation Powder 28mg. Disponible en: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/ceritinib-zykadia-fullsubmission-109715/>
81. pCODR Expert Review Committee. Ceritinib CADTH. [citado 27 de noviembre de 2018]; Disponible en: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_ceritinib_zykadia_nsclc_resub_fn_rec.pdf
82. Crizotinib for untreated anaplastic lymphoma kinase-positive advanced non-small-cell lung cancer | Guidance and guidelines | NICE. [citado 27 de noviembre de 2018]; Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA406/chapter/1-Recommendations>
83. TA422. Crizotinib for previously treated anaplastic lymphoma kinase-positive advanced non-small-cell lung cancer | Guidance and guidelines | NICE. 2016 [citado 27 de noviembre de 2018]; Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA422/chapter/1-Recommendations>
84. SMC. Scottish Medicines Consortium Advice [Internet]. Advice. 2012 [citado 27 de noviembre de 2018]. p. Tobramycin Inhalation Powder 28mg. Disponible en: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/crizotinib-xalkori-fullsubmission-115216/>
85. Scottish Medicines Consortium Advice - crizotinib 2nd [Internet]. [citado 27 de noviembre de 2018]. Disponible en: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/crizotinib-xalkori-resubmission-86513/>