

# Brigatinib

## en cáncer de pulmón no microcítico ALK+

▼ALUNBRIG® (Takeda Pharma)

Carlos Fernández Moriano

### Resumen

Fernández Moriano C. Brigatinib (Alunbrig®) en cáncer de pulmón no microcítico ALK+. Panorama Actual Med. 2021; 45(445): 764-776

Brigatinib es un nuevo inhibidor selectivo frente a las tirosina cinasas del linfoma anaplásico (ALK), del oncogén C-ROS 1 (*ROS1*) y del receptor 1 del factor insulínico de crecimiento (IGF-1R). Las fusiones oncogenéticas de la ALK juegan un papel importante en la regulación de la supervivencia de las células tumorales, el crecimiento del tumor y las metástasis, de modo que la inhibición de su actividad cinasa por brigatinib conllevará el bloqueo de las vías de señalización descendentes y la inducción de la muerte de la célula tumoral. En base a ello, el medicamento ha sido autorizado, en monoterapia, para el tratamiento por vía oral de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado, positivo para ALK, que no han sido pretratados con un inhibidor de ALK, o bien que han recibido previamente una línea de crizotinib.

Los datos clínicos que sustentan su autorización en 2ª línea en pacientes que progresan o no toleran crizotinib derivan de un ensayo aleatorizado y abierto de fase 2 (N= 222), en que la pauta autorizada del fármaco ha demostrado una tasa de respuesta objetiva (TRO) del 56%, una mediana de supervivencia sin progresión (SLP) de 15,6 meses y una mediana de duración de la respuesta (DR) de 13,8 meses, mientras que los datos de supervivencia global (SG), no considerados maduros, sugieren una mediana de 34 meses; además, la TRO intracraneal alcanzó el 67% y la mediana de SLP intracraneal, los 18 meses. No se dispone de comparaciones directas con ceritinib ni alectinib en esta indicación y, aunque los resultados de eficacia con el nuevo fármaco parecen mejores, brigatinib puede considerarse por ahora una alternativa de tratamiento comparable a las anteriores y se requieren futuros datos para establecer la mejor secuencia terapéutica. Por otro lado, los datos de su uso en 1ª línea en pacientes sin tratamiento previo con un inhibidor de ALK proceden de un estudio pivotal abierto de fase 3 (N= 275), en que el tratamiento con brigatinib prolongó 13 meses la mediana de SLP frente a crizotinib (de 11 a 24 meses); también mejoró la TRO (74% vs. 62%), pero no se tienen datos

maduros favorables al nuevo fármaco en términos de SG. Esa eficacia se corroboró a nivel del SNC, con una reducción del riesgo de progresión tumoral intracraneal del 70% y una multiplicación de la TRO (78% vs. 26%). En esta indicación tampoco se dispone de comparaciones directas frente a ceritinib o alectinib, si bien se ha postulado que brigatinib aportaría un beneficio similar a alectinib (considerado el tratamiento preferente en 1ª línea), y se posiciona como una opción preferente y alternativa a éste.

Con respecto a su seguridad, brigatinib tiene una toxicidad importante que puede afectar a la calidad de vida (más de la mitad de pacientes reporta algún evento adverso grave relacionado con el tratamiento), pero manejable clínicamente. Su perfil toxicológico es consistente tanto para su uso en primera como en segunda línea, y se caracteriza por efectos gastrointestinales, tos, aumento de CPK y enzimas hepáticas, cefalea, fatiga y disnea; es decir, está línea con lo descrito para otros inhibidores de ALK de 2ª generación. La hipertensión y los eventos pulmonares tempranos (enfermedad intersticial/neumonitis) parecen los aspectos exclusivos de brigatinib a valorar.

Así pues, se trata de un nuevo inhibidor de ALK de 2ª generación que, por su espectro de inhibición de formas mutantes de ALK y su capacidad de retrasar el crecimiento de las metástasis cerebrales (detectables en más de la mitad de la población diana), ha evidenciado una eficacia antitumoral global e intracraneal consistente en todos los subgrupos de pacientes y clínicamente relevante en un entorno de enfermedad no curable con pobre supervivencia global: es muy notable en pacientes pretratados con crizotinib y significativamente superior a ese fármaco en 1ª línea del tratamiento del CPNM ALK+ avanzado. No obstante, brigatinib no aporta novedad en el plano mecanístico ni incorpora ningún aspecto de mejora terapéutica sobre otras opciones disponibles, siendo sus posibilidades en la práctica clínica similares a las de otros fármacos ya autorizados.

## Aspectos fisiopatológicos

El término *cáncer de pulmón* (o carcinoma broncogénico) hace referencia a aquél provocado por células malignas derivadas de las vías respiratorias o del parénquima pulmonar. Estos tumores se dividen en distintos tipos en función del tamaño y la apariencia histopatológica de las células malignas. En global, el cáncer de pulmón es actualmente el segundo tumor más incidente –solo por detrás del cáncer de mama– y la primera causa de muerte por cáncer en el mundo: provoca más fallecimientos que los tumores de mama, colon y próstata juntos. Según cifras de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), procedentes de GLOBOCAN (*Global Cancer Observatory*, de la Organización Mundial de la Salud), en 2020 se confirmaron más de 2,2 millones de nuevos casos (el 11% del total de cánceres) y casi 1,8 millones de muertes a nivel mundial (el 18% del total). Esa alta mortalidad hace que en términos de prevalencia no sea el tumor líder: en 2020 fue el cuarto tipo tumoral más prevalente en todo el mundo tras el de mama, próstata y colon, con una prevalencia a 5 años de 2,6 millones de pacientes de todas las edades (OMS, 2020).

En España, su tasa de incidencia anualizada (estimada en ~77 nuevos casos por cada 100.000 habitantes) es mayor que en el conjunto de la Unión Europea (~66 casos/100.000 habitantes, unos 470.000 casos anuales), donde su incidencia ha experimentado un descenso de casi el 11% desde 2012; en mujeres, en cambio, la mortalidad ha aumentado un 5%. Para el año 2021, la SEOM estima que se diagnosticarán 29.549 nuevos casos de cáncer de pulmón en nuestro país, que afectarán mayoritariamente a hombres (con casi 22.000 nuevos casos); el cáncer de pulmón se situará, así, como el 4º tipo de cáncer más incidente, solo por detrás del cáncer colorrectal, el de próstata y el de mama (SEOM, 2021).

Hay que subrayar que la **supervivencia** del cáncer de pulmón es **muy baja** y su letalidad es muy elevada: la supervivencia global a los 5 años se estima cercana al 13%, tanto en Europa como en Estados Unidos (Cerezo *et al.*, 2017). Por ello, en España en 2018 su prevalencia en ambos sexos a 5 años se estimaba en solo el 3,4% del total de tumores, cuando vivían en nuestro país 28.833 personas con cáncer de pulmón. Ese año se produjeron 22.133 defunciones confirmadas por cáncer de pulmón (casi 17.200 en hombres), situándose como la principal causa de muerte por cáncer también en nuestro país, por encima del colorrectal (11.265), páncreas (7.132), mama (6.621) y próstata (5.841).

En líneas generales, la **causa** predominante del cáncer de pulmón es la **exposición al humo del tabaco** (responsable de hasta el 71% de las muertes por dicho tipo tumoral), en la mayor parte de los casos por tabaquismo activo, aunque también puede contribuir el tabaquismo pasivo. No obstante, se estima que alrededor del 25% de los casos de cáncer de pulmón en el mundo se dan en personas que nunca han fumado, habiéndose identificado otros factores que pueden actuar sinérgicamente con el humo de los cigarrillos y modificar la prevalencia del cáncer de pulmón, como son los siguientes:

- la dieta: las frutas y verduras con elevado contenido en antioxidantes son factores protectores para el desarrollo de cáncer de pulmón;
- la actividad física: los individuos con mayor actividad tienen un riesgo más bajo de desarrollo de cáncer de pulmón que quienes son sedentarios;
- la exposición ocupacional, ya sea ambiental en el ámbito doméstico o industrial, a productos como el

radón, asbesto, humo de chimeneas y cocinas;

- la radiación: por ejemplo, la exposición continua a las radiaciones ionizantes;
- la contaminación ambiental, sobre todo en las zonas urbanas con un mayor grado de contaminación ambiental;
- factores relacionados con el huésped, como la susceptibilidad genética, pues no todos los individuos fumadores y/o expuestos a agentes carcinógenos desarrollan este tipo de neoplasia, existiendo cierto grado de agregación familiar para el desarrollo de cáncer de pulmón;
- o la existencia de una neumopatía adquirida como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)<sup>1</sup> y los procesos fibróticos;

Aunque existen otros tipos de cáncer de pulmón (sarcomas, carcinoides, etc.), la inmensa mayoría de los casos de cáncer de pulmón corresponden a **carcinomas**, es decir, tumores malignos que nacen de células epiteliales. Tradicionalmente, la gran mayoría de casos se dividen en dos tipos principales, en función de la estirpe celular de donde provengan. Si se originan en las células del sistema neuroendocrino se llama carcinoma indiferenciado o **cáncer de pulmón de células pequeñas** o también llamado **microcítico** (CPM), que es minoritario y suele representar menos del 20% de todos los casos de cáncer de pulmón. Si el origen es el epitelio bronquial, bronquiolar o traqueal, conduce al **cáncer de pulmón de células no pequeñas** o **no microcítico** (CPNM), que supone más del 80-85% de los casos. En raras ocasiones los cánceres de pulmón tienen características de los dos tipos celulares; estos cánceres se conocen

1. Conviene tener en cuenta que la EPOC es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de cáncer de pulmón, siendo el fenotipo enfisematoso el que se asocia con una incidencia más alta de cáncer de pulmón.

como cánceres mixtos de células pequeñas/grandes.

Tal distinción responde no solo a criterios histológicos sino a un comportamiento clínico sustancialmente diferente de ambas entidades. El CPM es el tumor pulmonar de crecimiento más rápido y de aparición de metástasis más precoces, mientras que dentro del CPNM se pueden definir 3 grandes variantes que acumulan ese alto número de cánceres pulmonares (> 80%):

- **Carcinoma epidermoide o de células escamosas:** es el más frecuente (~25-30% de todos los cánceres de pulmón), el más claramente relacionado con el consumo de tabaco, y se localiza preferentemente en los bronquios principales, segmentarios o subsegmentarios, comenzando cerca de un bronquio central. Aquellos tumores de células escamosas bien diferenciadas a menudo crecen más lentamente que los otros tipos de cáncer. Comúnmente se ve necrosis y cavitación en el centro del tumor.
- **Adenocarcinoma o carcinoma no escamoso:** representa cerca del 35-45% de todos los carcinomas de pulmón y es característica la presencia de mucosustancias. Se suele originar en el tejido pulmonar periférico y, aunque la mayoría de casos se asocian al hábito tabáquico, también es la forma más frecuente de cáncer de pulmón entre aquellos que nunca han fumado o dejaron de fumar hace varias décadas. Uno de sus subtipos, el *carcinoma bronquioloalveolar* (3%), se ve con más frecuencia entre mujeres que nunca han fumado y generalmente muestra grandes diferencias interindividuales en las respuestas a los tratamientos.
- **Carcinoma de células grandes:** representa un 10-15% de todas las formas de cáncer de pulmón y son

tumores, a menudo de células pobremente diferenciadas, que crecen con rapidez cerca de la superficie del pulmón y tienden a metastatizar pronto.

El **diagnóstico** del cáncer de pulmón incluye un estudio morfológico, histológico y molecular; el desarrollo actual de las técnicas genéticas permite identificar mutaciones oncogénicas de gran relevancia. La mayoría de los pacientes con cáncer de pulmón –con independencia del tipo– presenta síntomas en el momento del diagnóstico, debido a que el tumor se encuentra por lo general en un estadio avanzado de la enfermedad en hasta el 60% de los casos; solo un 5-10% de ellos está asintomático en el momento del diagnóstico, efectuándose éste de forma casual al realizarse una radiografía de tórax por otro motivo o por un chequeo rutinario.

Los **factores pronósticos** más importante en el CPNM son el **estadio de extensión** y el **tipo histológico**: la afectación linfática y la escasa diferenciación de las células tumorales determinan un peor pronóstico. La supervivencia disminuye progresiva y significativamente con la evolución del tumor, desde una mediana de supervivencia de 59 meses (unos 5 años) para los pacientes diagnosticados en estadio IA (tasa de supervivencia a los 5 años del 70%) hasta solo 4 meses en los pacientes en estadio IV (tasa de supervivencia a los 5 años de < 4%). Globalmente, en torno al 15-20% de los pacientes con CPNM siguen vivos a los 5 años del diagnóstico. Además, el mal estado general y la pérdida de peso se han asociado a una supervivencia más corta, y algunos estudios sugieren que los individuos afroamericanos tienen un peor pronóstico.

En los últimos años han adquirido también un gran significado pronóstico otros factores, fundamentalmente

biológicos, llegando a constituir una medida indirecta de la agresividad de la neoplasia. Actualmente se conocen varias **alteraciones moleculares** con implicación clínica y pronóstica, puesto que se dispone de fármacos específicos para realizar un tratamiento individualizado.

Se han descrito marcadores de respuesta al tratamiento específico frente a una diana con inhibidores de tirosina cinasas (TKI, *tirosine kinases inhibitors*). Entre ellos, el más importante y frecuente es la mutación activadora del gen que codifica para el receptor del **factor de crecimiento epidérmico**<sup>2</sup> (EGFR), presente en el 10-20% de los casos de CPNM en pacientes de raza blanca (en asiáticos, esa prevalencia asciende hasta el 30-50%), seguido por las translocaciones y reordenamientos del gen que codifica la **cinasa del linfoma anaplásico** (ALK), identificados en el 2-7% de pacientes (media del 5%). La alteración de ALK determina la expresión de la proteína resultante y la consecuente señalización aberrante de la ruta bioquímica, siendo generalmente excluyente del otro tipo de mutación en el receptor de EGFR. Los pacientes con reordenamiento de ALK suelen ser jóvenes, no fumadores y con histología tumoral de adenocarcinoma.

Otros genes mutados con menor frecuencia en el CPNM son los siguientes: KRAS, ROS1, BRAF, HER2 o MEK1; las mutaciones del gen del KRAS (*sarcoma viral de rata Kristen*) se asocian a una menor supervivencia. Además, la expresión de PD-L1 (el ligando de la proteína de muerte celular programada) en el tumor también se asocia con una reducida supervivencia y un peor pronóstico, de manera que la inhibición del eje PD-L1/PD-1 ha demostrado actividad antitumoral en varios estudios clínicos. La probabilidad de encontrar mutaciones es mayor en los

<sup>2</sup> Los pacientes con mutación del gen *EGFR*, más común en aquellos tumores de histología no escamosa, presentan un pronóstico significativamente mejor que los que no la tienen. De hecho, las delecciones en el exón 19 y las mutaciones puntuales en el exón 20 han demostrado valor predictivo de respuesta (elevados niveles de apoptosis) ante el tratamiento con TKI específicos, aunque la mutación *T790M* en el exón 20 –y, en menor medida, las mutaciones *L861Q* y *G719X*– es importante porque se asocia a resistencia a los TKI.

pacientes con adenocarcinoma (el 60% tiene una mutación oncogénica), en los no fumadores (excepto las del gen KRAS, que se asocian fuertemente con historia de tabaquismo), en las mujeres y en los individuos de raza asiática, aunque no son exclusivas. Por ello, se recomienda su detección en todos los pacientes con CPNM en estadio IV de estirpe no escamosa y en los casos seleccionados de histología escamosa en sujetos no fumadores o exfumadores de menos de 15 paquetes-año.

Entre las **manifestaciones clínicas** iniciales debidas al crecimiento tumoral, la **tos** –que puede ser seca, aumentar en frecuencia respecto a la situación basal o presentar un cambio en sus características– es el síntoma inicial más frecuente del cáncer de pulmón (30-55%); no obstante, hasta en cerca de un tercio de los casos la **hemoptisis** (expectoración de sangre) es el único síntoma de presentación (15-30%), siendo su presencia rara en los pacientes con metástasis pulmonares de neoplasias extratorácicas. La dificultad respiratoria –**disnea**– aparece en el 10-30% de los casos y puede deberse a la compresión extrínseca o a la obstrucción tumoral de un bronquio principal o de la tráquea. Entre las manifestaciones debidas a la diseminación intratorácica del cáncer de pulmón (localmente avanzado) destaca el **dolor torácico** por invasión de las estructuras de la pared torácica, presente al diagnóstico en alrededor del 20% de los pacientes pero referido por > 50% en algún momento de la evolución, y el **derrame pleural** (8-15% de los casos), generalmente por la extensión pleural directa del tumor, aunque también puede ser secundario a la obstrucción del drenaje linfático por afectación ganglionar mediastínica. Con menor frecuencia se han descrito otros signos clínicos, a saber: ronquera, parálisis del nervio frénico, disfagia, estridor, derrame pericárdico, etc.

Las manifestaciones procedentes de las **metástasis** a distancia son menos

frecuentes como forma de presentación del cáncer de pulmón (30%). Las localizaciones más comunes de éstas –más frecuentes en el tipo microcítico– son el cerebro, los huesos (25%, especialmente en columna vertebral, pelvis, costillas y fémures), el hígado (10-25%, silente hasta fases avanzadas) y las glándulas suprarrenales (25-45%, clínicamente silentes). De hecho, el cáncer de pulmón es la primera causa de metástasis en el sistema nervioso central (SNC), detectables en un 10% de los pacientes en el momento del diagnóstico y en hasta la mitad de ellos –e incluso el 60%– durante el transcurso de la enfermedad (Cerezo *et al.*, 2017).

## TRATAMIENTO

Grosso modo, el tratamiento indicado en los estadios precoces (estadios I y II) del CPNM es la **resección quirúrgica**, sin haberse demostrado el tratamiento quimioterápico adyuvante ningún

beneficio significativo. Sin embargo, en el momento del diagnóstico, la mayoría de pacientes (> 65%) se encuentran en un estadio avanzado<sup>3</sup> (IIIB y IV) y no pueden someterse a cirugía, único tratamiento potencialmente curativo. En esos casos el pronóstico continúa siendo deficiente: las tasas de supervivencia a largo plazo son bajas y casi ningún paciente llega a curarse.

Los tumores en estadios IIIA, caracterizados por presentar afectación ganglionar mediastínica limitada, son en ciertos casos susceptibles de cirugía tras la administración de un tratamiento previo adyuvante de quimio-radioterapia, que ha mejorado la supervivencia de la resección aislada. Por tanto, el **CPNM localmente avanzado** en estadio III (que representa al menos un 20-30% de todos los nuevos diagnósticos) consiste en una población heterogénea con dos subconjuntos: estadios IIIA y IIIB. En torno a un tercio de los pacientes con enfermedad en estadio IIIA se consideran operables, pero la

**Tabla 1.** Regímenes de quimioterapia empleados en CPNM con más frecuencia. Adaptado de (Cerezo *et al.* 2017).

Régimen	Fármacos	Dosis y pauta posológica	Intervalo
<b>PV</b>	Cisplatino Vinorelbina	100 mg/m <sup>2</sup> , día 1 25 mg/m <sup>2</sup> , días 1, 8 y 15	4 semanas
<b>PG</b>	Cisplatino Gemcitabina	100 mg/m <sup>2</sup> , día 1 1.000 mg/m <sup>2</sup> , días 1, 8 y 15	4 semanas
<b>CT</b>	Carboplatino Paclitaxel	ABC 6 día 1 225 mg/m <sup>2</sup> , día 1	3 semanas
<b>DP</b>	Cisplatino Docetaxel	75 mg/m <sup>2</sup> , día 1 75 mg/m <sup>2</sup> , día 1	3 semanas
<b>PT</b>	Cisplatino Paclitaxel	75 mg/m <sup>2</sup> , día 2 135 mg/m <sup>2</sup> , día 1	3 semanas
<b>PP</b>	Cisplatino Pemetrexed	60 mg/m <sup>2</sup> , día 1 500 mg/m <sup>2</sup> , día 1	3 semanas
<b>CTB</b>	Carboplatino Paclitaxel Bevacizumab	ABC= 6, día 1 200 mg/m <sup>2</sup> , día 1 15 mg/kg, día 1	3 semanas
<b>Monoterapia (regímenes de 2ª línea)</b>	Docetaxel	75 mg/m <sup>2</sup> , día 1	3 semanas
	Vinorelbina <sup>b</sup>	30 mg/m <sup>2</sup> , días 1 y 8	3 semanas
	Gemcitabina <sup>b</sup>	1.000 mg/m <sup>2</sup> , días 1, 8 y 15	4 semanas
	Topotecán	1,5 mg/m <sup>2</sup> , días 1 al 5	3 semanas

<sup>b</sup> Régimen habitual en pacientes con mal estado funcional (ECOG ≥ 2) o ancianos

ABC: área bajo la curva calculada según la fórmula de Calvert.

3 Cada vez más son más numerosos los estudios que incluyen a determinados pacientes en estadio IIIB o IV (sin derrame pleural ni afectación ganglionar extensa) para recibir tratamiento preoperatorio quimio y radioterápico o quimioterápico solo, pues en caso de buenas respuestas podrían pasar a ser resecables quirúrgicamente.



mayoría de los pacientes con estadio IIIA/B tienen una enfermedad inoperable quirúrgicamente (no resecable), aunque sí son susceptibles de recibir un tratamiento de quimiorradiación de intención curativa. En resumen, los objetivos del abordaje terapéutico del CPNM avanzado son: el incremento de la supervivencia global (SG) y de la supervivencia libre de progresión (SLP) tumoral, el manejo de síntomas y la mejora de la calidad de vida. En la elección del tratamiento individualizado se deben tener en cuenta factores como la histología y el tamaño del tumor primario, la posible presencia de marcadores moleculares para terapias dirigidas, la edad, el estado funcional, el peso, las comorbilidades y las preferencias del paciente. Es común que el paciente se vea afectado emocionalmente (miedo, ira, dolor, ansiedad, depresión, soledad, etc.) y requiera atención psicológica.

El **tratamiento** estándar de primera línea para el CPNM localmente avanzado y no operable es la quimiorradiación concurrente con intención curativa. La opción inicial general suele consistir en un esquema de **quimioterapia** basada en 2-4 ciclos de doblete a base de complejos con platino<sup>4</sup> (fundamentalmente cisplatino, carboplatino y oxaliplatino) (**Tabla 1**) y **radioterapia** con 60 Gy de dosis total de radiación administrada en fracciones de 1,8-2 Gy/diario distribuida en 30-33 sesiones; tal régimen se ha mantenido sin cambios durante las últimas 2 décadas. Cuando dicha opción no es posible, la quimioterapia secuencial seguida de radioterapia definitiva puede ser una alternativa válida. Se ha demostrado que otras opciones, como la quimioterapia neoadyuvante de inducción adicional o de consolidación posterior a la quimiorradiación, no mejoran los resultados de SG.

Estas estrategias pueden lograr el control inicial de la enfermedad y, posteriormente, debe hacerse un seguimiento activo para controlar la progresión tumoral. No obstante, una gran mayoría

(> 50%) de los pacientes progresan y desarrollan metástasis a distancia, con frecuencia cerebrales, y hasta el 40% puede experimentar una recurrencia local. La mediana de SLP en pacientes que han recibido quimiorradioterapia es de aproximadamente 8 meses y la tasa de supervivencia a 5 años está en torno al 15%. En caso de progresión, la 2ª línea estándar de quimioterapia del CPNM avanzado puede consistir en monoterapia con taxanos como el paclitaxel y el docetaxel, o con pemetrexed (que aporta tasas de respuesta < 10% y medianas de 3 meses para la SLP y de 8 meses para la SG). Otros fármacos antineoplásicos utilizados en 2ª línea son la gemcitabina y la vinorelbina. En general, la asociación de 2, 3 o 4 fármacos quimioterápicos ha demostrado tener una eficacia superior a la monoterapia; en las pautas con 3 fármacos se recomienda que, además de contener platino, se incluya paclitaxel. La incorporación de los anticuerpos monoclonales anti-PD-1 pembrolizumab o nivolumab constituye una alternativa de tratamiento inmunoterápico para pacientes pretratados cuyo tumor exprese fuertemente PD-L1.

No obstante, en aquellos pacientes en que se identifican –por técnicas genéticas– mutaciones activadoras de EGFR o ALK, la terapia de primera línea recomendada por las principales guías de práctica clínica (Majem *et al.*, 2019) son los inhibidores específicos para cada tipo de tirosina cinasa, que han demostrado un beneficio clínico superior a los regímenes basados en platino. Hasta ahora hay varios **inhibidores de tirosina cinasas** (TKI) disponibles en España para tratar el CPNM, concretamente cuatro inhibidores de EGFR (EGFR-TKI: afatinib, erlotinib, gefitinib y osimertinib) y otros cuatro dirigidos específicamente a formas mutantes de ALK (ALK-TKI: alectinib, ceritinib, crizotinib y lorlatinib); también tienen esa indicación la combinación de trametinib/dabrafenib (inhibidores de MEK y BRAF, respectivamente) y el nintedanib

(inhibidor de múltiples tirosina cinasas). Conviene subrayar que, en los pacientes con reordenamiento de ALK el tratamiento con inhibidores de tirosina cinasa EGFR no es eficaz.

Dentro del grupo de los **ALK-TKI**, crizotinib fue el primero en autorizarse en la UE para su uso en la subpoblación de pacientes con CPNM avanzado y mutaciones activadoras de ALK, en base a los resultados de dos estudios de un solo brazo en que demostró una mayor prolongación de la SLP en comparación con los regímenes estándar basados en platino. Posteriormente, se autorizaron los ALK-TKI de segunda generación ceritinib y alectinib.

No obstante, la resistencia relativamente frecuente del CPNM avanzado a este tipo de fármacos, consecuencia de la aparición de varias mutaciones<sup>5</sup> de dominios de ALK o la activación de mecanismos de *bypass*, sigue representando un reto terapéutico. En pacientes que han progresado tras un tratamiento con ALK-TKI de 2ª generación en 1ª o 2ª línea, solo parece quedar la opción del tratamiento con quimioterapia, con modestos resultados esperables: no se han publicado datos clínicos de su eficacia antitumoral en esta situación, siendo la mejor aproximación algunos estudios con pacientes pre-tratados con crizotinib y un doblete a base de platino, que han revelado tasas de respuesta del 7-11% y mediana de SLP de 1,4-1,6 meses, con escaso efecto sobre las metástasis intracraneales. Por tanto, habida cuenta de que no existía ningún tratamiento aprobado con eficacia demostrada en pacientes con CPNM avanzado ALK+ pre-tratados con uno o más ALK-TKI de 2ª generación, tal supuesto clínico representaba una necesidad médica no cubierta frente a la cual se necesitan fármacos que superen los mecanismos de resistencia y puedan ejercer un impacto positivo en las tasas de respuesta, las variables de supervi-

4 La introducción en terapéutica de los complejos de platino supuso en su momento un significativo incremento de los tiempos de supervivencia y de la calidad de vida de estos pacientes: ofrecen tasas de respuesta objetiva (TRO) del 15-35%, con medianas de 3-6 meses para la SLP y de 8-12 meses para la SG.

5 Entre las mutaciones de resistencia del gen *ALK*, las mutaciones sin sentido *G1202R* e *L1171T* son las que más comúnmente aparecen tras el tratamiento con ceritinib y alectinib, respectivamente.

vencia y la actividad en el SNC. En dicho contexto se aprobó y comercializó recientemente lorlatinib, un ALK-TKI de 3ª generación que ha mostrado

un amplio espectro de inhibición de formas mutantes de ALK y capacidad de penetrar en el SNC, ejerciendo una eficacia antitumoral global e intracra-

neal clínicamente relevantes, con una respuesta rápida, profunda y duradera (Fernández-Moriano, 2021).

## Acción y mecanismo

Brigatinib es un nuevo inhibidor selectivo con actividad –por vía oral– frente a las tirosina cinasas ALK, del oncogén C-ROS 1 (ROS1) y del receptor 1 del factor insulínico de crecimiento (IGF-1R). Las fusiones oncogenéticas de las proteínas ALK y ROS1 definen subgrupos diferentes de pacientes con adenocarcinoma de pulmón y juegan un papel esencial en la regulación de la supervivencia de las células tumorales, el crecimiento y las metástasis. En base a ello, el medicamento ha sido autorizado, en monoterapia, para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado, positivo para la cinasa del linfoma anaplásico (ALK+), que no han sido tratados previamente con un inhibidor de ALK, o bien que han sido tratados previamente con una línea de crizotinib.

La ALK es un receptor proteico de tirosina cinasa de la insulina, cuya función fisiológica aún está poco clara; codificado en el cromosoma 2, está implicado en procesos asociados al desarrollo y normalmente se expresa en niveles bajos en adultos. El primer –y mayoritario– reordenamiento genético de ALK observado en el CPNM involucra una fusión entre el gen EML4

(proteína similar a la proteína tipo 4 asociada a microtúbulos de equinodermo) y el del dominio de tirosina cinasa ALK. Se ha probado que la expresión de la proteína de fusión resultante EML4-ALK tiene la capacidad de transformar fibroblastos –bien desarrollados en cultivo o bien introducidos como xenoinjertos subcutáneos– para inducir la formación de tumores. Posteriormente, se han descrito otras alteraciones de fusión del gen ALK que se cree que alteran la señalización celular y dan lugar a transformaciones oncogenéticas. Los reordenamientos de ALK, también identificados en otros tipos de tumores diferentes al CPNM (donde está presente en el 2-7% de casos), parecen ser más frecuentes entre pacientes jóvenes, no fumadores y con tumores de histología de adenocarcinoma, y su presencia es, generalmente, excluyente del otro tipo de mutación en EGFR o KRAS.

En estudios pre-clínicos *in vitro* e *in vivo* brigatinib ha probado su capacidad de inhibir la autofosforilación de ALK y la fosforilación mediada por ALK de otras proteínas de la vía de señalización descendente STAT3 (y también de PI3K/AKT), todo lo cual induce la muerte de la célula tumoral.

También inhibió en ensayos bioquímicos la proliferación de líneas celulares que expresan EML4-ALK y de proteínas de fusión NPM-ALK, y demostró que reduce de forma dosis-dependiente el crecimiento en ratones de xenoinjertos de CPNM positivos para la traslocación EML-4ALK. De modo interesante, el fármaco ha mostrado una significativa actividad inhibitoria *in vivo* e *in vitro* de células que expresan las mutaciones de EML4-ALK asociadas con la resistencia a otros fármacos inhibidores de ALK, incluidas G1202R y L1196M; su CI50 en la inhibición tanto de la forma salvaje como de formas mutantes de ALK se mueve en el rango de 0,5 a 4,9 nM (EMA, 2018).

Adicionalmente, en estudios en modelos murinos, la administración de brigatinib (25-50 mg/kg/día) prolongó el tiempo de supervivencia de ratones con tumores intracraneales en más de la mitad (de 28 días hasta 62-64 días). Si bien no se ha probado sólidamente en estudios de distribución tisular que el fármaco penetre suficientemente en el SNC a través de la barrera hematoencefálica, los estudios preclínicos sugieren que sí puede ser eficaz frente a tumores cerebrales.

## Aspectos moleculares

Brigatinib está relacionado estructural y farmacológicamente con otros miembros de la serie de inhibidores de proteína cinasas en que se encuadran un gran número de principios activos comercializados en España, obtenidos a partir de la optimización funcional mediante modelización molecular de

una serie de 2-fenilaminopirimidinas, de la cual surgió el imatinib como cabeza de serie del grupo. Aunque se aprecia una diversidad estructural importante en dicho grupo, todos ellos presentan heterociclos derivados azólicos y guardan –en mayor o menor grado– una familiaridad química con la

molécula de ATP, con la cual algunos de los principios activos compiten para provocar el bloqueo de la cinasa correspondiente. Se han desarrollado modelos moleculares de relación estructura-actividad para este grupo de moléculas y, en todos los casos, las interacciones estéricas y electrostáti-

cas han demostrado ser determinantes para el efecto inhibitorio sobre la tirosina cinasa.

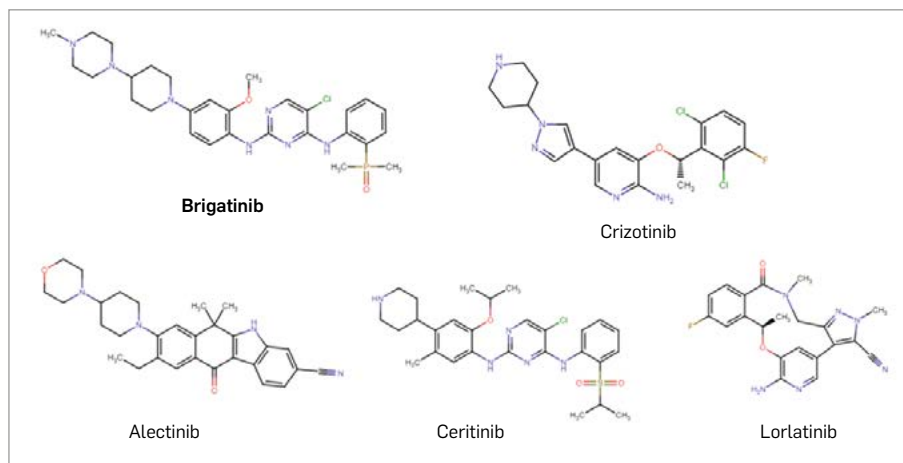
A diferencia de otros subgrupos de inhibidores de tirosina cinasa (TKI), entre los inhibidores de ALK autorizados en CPNM –que incluye a los fármacos alectinib, crizotinib, ceritinib o lorlatinib– hay una menor similitud estructural, especialmente visible en el caso de lorlatinib, considerado un ALK-TKI de 3ª generación, que se diferencia por su estructura cíclica, mientras la del resto de ALK-TKI es más o menos lineal (aun con diversos heterociclos y ramificaciones). La estructura de brigatinib guarda un mayor paralelismo con la de ceritinib (**Figura 1**).

El nuevo fármaco tiene como nombre químico el 5-cloro-2-N-[4-[4-(dime-

tilamino)piperidin-1-il]-2-metoxifenil]-4-N-[2-(dimetilfosforil)fenil]pirimidina-2,4-diamina, que se corresponde con la fórmula molecular  $C_{29}H_{39}ClN_7O_2P$  y con un peso molecular relativo de 584,9 Daltons. Se presenta como un

sólido de color blanco a beige, no fácilmente soluble. La molécula es aquiral y exhibe polimorfismos, siendo la forma sólida A la preferida por ser anhidra, no higroscópica y más estable desde el punto de vista físico-químico.

**Figura 1.** Estructuras químicas de los inhibidores de tirosina cinasa autorizados en España para el tratamiento del CPNM con mutaciones activadoras de ALK.



## Eficacia y seguridad clínicas

La eficacia y seguridad de brigatinib por vía oral fueron adecuadamente contrastadas en sus indicaciones y dosis autorizadas por los datos clínicos procedentes de dos estudios pivota-les, uno de fase 3 y otro de fase 2, que sustentan, respectivamente, su uso en CPNM avanzado ALK positivo no tratado previamente con un inhibidor de ALK y que ha sido tratado previamente con crizotinib.

### Segunda línea

La primera indicación autorizada, su uso en **pacientes tratados previamente con crizotinib** hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable, se basó fundamentalmente en los resultados de un ensayo de fase 2 (estudio 201 o **ALTA**), con diseño aleatorizado, abierto, multicéntrico y multinacional, sin grupo control (placebo o comparador activo), que incluyó a 222 pacientes adultos con CPNM localmente avanzado o metastásico ALK+ cuyo tumor había progresado tras una línea de

tratamiento con crizotinib. Los pacientes, que fueron asignados a dos brazos de tratamiento con el fármaco (90 mg/día y 90/180 mg/día), debían tener documentación de reordenamiento de ALK por una prueba validada, estado funcional ECOG de 0-2 (buen estado general), al menos una lesión medible por criterios RECIST v1.1, y haber recibido un tratamiento previo de quimioterapia. Se incluyeron pacientes con metástasis en el sistema nervioso central si eran neurológicamente estables y no requerían dosis crecientes de corticosteroides, pero se excluyeron pacientes con enfermedad pulmonar intersticial o neumonitis relacionada con medicamentos, y aquellos tratados previamente con un inhibidor de ALK distinto de crizotinib.

Entre las características demográficas basales de la población del estudio, equilibradas en los dos brazos de tratamiento, destacan: mediana de edad de 54 años (19% tenía ≥ 65 años), un 57% eran mujeres, un 67% de raza blanca (y 31% asiáticos), el 60% nunca había

fumado, el 35% eran exfumadores y el 4,5% fumadores. Desde el punto de vista clínico, sobresale que: el 36% de los pacientes presentaban ECOG 0, el 57% ECOG 1 y solo 7% tenían ECOG 2 (con ciertos desequilibrios entre brazos de tratamiento), el 97% de los tumores tenían histología de adenocarcinoma, el 98% estaban en estadio IV (metastásico), el 89% eran ALK positivo, el 69% presentaban metástasis cerebrales, el 96% habían recibido crizotinib como último tratamiento antes de la inclusión (64% con respuesta objetiva), el 38% había recibido ≥ 3 regímenes de tratamiento previos, el 57% había recibido quimioterapia (la mayoría con derivados del platino) y el 57% radioterapia.

El análisis por intención de tratar, tras una mediana de seguimiento de 22,9 meses y con el 27% de los pacientes aún en tratamiento, reveló los resultados que se muestran en la **Tabla 2**. La variable primaria fue la tasa de respuesta objetiva (TRO) según los criterios RECIST v1.1 evaluada por el investigador, y se consideraron como

**Tabla 2.** Principales resultados de eficacia para brigatinib en pacientes pre-tratados con crizotinib derivados del estudio ALTA (AEMPS, 2021a; Camidge *et al.*, 2018b).

	Evaluación por el investigador		Evaluación por comité independiente	
Brazo de tratamiento	Brigatinib 90 mg/una vez al día (N= 112)	Brigatinib 180 mg/una vez al día* (N= 110)	Brigatinib 90 mg/una vez al día (N= 112)	Brigatinib 180 mg/una vez al día* (N= 110)
<b>VARIABLE PRIMARIA</b>				
<b>Tasa de respuesta objetiva</b> (IC <sub>95%</sub> )	<b>45,5%</b> (34,8 - 56,5)	<b>56,4%</b> (45,2 - 67,0)	<b>50,9%</b> (41,3 - 60,5)	<b>56,4%</b> (46,6 - 65,8)
Respuesta completa (n; %)	2 (1,8%)	5 (4,5%)	6 (5,4%)	6 (5,5%)
Respuesta parcial (n; %)	49 (43,8%)	57 (51,8%)	51 (45,5%)	56 (50,9%)
<b>VARIABLES SECUNDARIAS</b>				
<b>Duración de la respuesta</b> (mediana, meses) (IC <sub>95%</sub> )	12,0 (9,2 - 17,7)	13,8 (10,2 - 19,3)	16,4 (7,4 - 24,9)	15,7 (12,8 - 21,8)
<b>Tiempo hasta la respuesta</b> (mediana, meses) (Rango)	1,8 (1,7 - 7,3)	1,9 (1,0 - 11,0)	-	-
<b>Supervivencia libre de progresión</b> (mediana, meses) (IC <sub>95%</sub> )	9,2 (7,4 - 11,1)	15,6 (11,1 - 21,0)	9,2 (7,4 - 12,8)	16,7 (11,6 - 21,4)
	HR= 0,64 (IC <sub>95%</sub> 0,45-0,91)		HR= 0,69 (IC <sub>95%</sub> 0,47-1,02)	
<b>Supervivencia global</b> (mediana, meses) (IC <sub>95%</sub> )	29,5 (18,2 - NA)	34,1 (27,7 - NA)	-	-
	HR= 0,67 (IC <sub>95%</sub> 0,42-1,06)		-	
<b>Supervivencia global a 1 año (%)</b>	70,3%	80,1%	NA	NA
<b>Supervivencia global a 2 años (%)</b>	54,6%	66,1%	NA	NA

\* 180 mg de brigatinib una vez al día con un periodo inicial de 7 días a la dosis de 90 mg/día.

NA: no alcanzada.

variables secundarias la TRO según revisión por un comité independiente, el tiempo de respuesta, la supervivencia libre de progresión (SLP), la duración de la respuesta (DR), la supervivencia global (SG), la tasa de respuesta objetiva intracraneal (TROic) y duración de la respuesta intracraneal (DRic) según la evaluación realizada por un comité independiente.

Cabe destacar, además, que el comité independiente evaluó la eficacia a nivel intracraneal del fármaco, siendo especialmente relevantes los datos de los pacientes que tenían metástasis medibles (diámetro  $\geq 10$  mm) al inicio. Aquellos tratados con la pauta de brigatinib 90 mg/día (N= 26) presentaron una TRO intracraneal del 50% (IC<sub>95%</sub> 30-70), mientras que los tratados con la pauta de 180 mg/día (N= 18) tuvieron una TROic del 67% (IC<sub>95%</sub> 41-87). Con una mediana de DRic de 9,4 y 16,6 meses, la tasa de control de la enfermedad intracraneal fue del 85% y del

83%, respectivamente. Con respecto a los resultados en calidad de vida, son limitadas las conclusiones que pueden sacarse de un estudio abierto sin comparador: por lo general, las puntuaciones medias de la escala de estado de salud/calidad de vida transformada aumentaron con el tiempo hasta el ciclo 7, reduciéndose ligeramente después, aunque en el ciclo 18, las medias se mantuvieron por encima de los niveles de referencia, sin diferencias entre grupos de tratamiento.

El análisis por subgrupos no reveló variaciones de la variable principal (no hubo, por ejemplo, diferencias en la TRO entre no fumadores y ex-fumadores), si bien el tamaño muestral de algunos de los subgrupos no permite sacar conclusiones sólidas al respecto. Solo se observó una diferencia reseñable en la TRO para el brazo de 180 mg/día de acuerdo con la mejor respuesta al tratamiento previo con crizotinib, favoreciendo a aquellos

con mejor respuesta (bien fuera completa o parcial), quienes tuvieron una TRO del 66% (vs. 32,4%).

## Primera línea

Por otra parte, la autorización de la segunda indicación, el uso de brigatinib en primera línea en **pacientes no tratados previamente con un inhibidor de ALK**, se basó en los resultados del ensayo pivotal de fase 3 (estudio 301 o ALTA-1L), aleatorizado, abierto, multicéntrico y multinacional, controlado por comparador activo, que incluyó a 275 pacientes adultos con CPNM ALK+ localmente avanzado o recurrente (estadio IIIB o IV) que no habían sido tratados previamente con un inhibidor de ALK (u otra tirosina cinasa) o con más de un régimen de terapia sistémica. El resto de los criterios de inclusión y exclusión fueron los mismos que los ya citados para el estudio ALTA.

4 Entre las principales guías de práctica clínica se pueden destacar las siguientes:

- La Guía Farmacoterapéutica de Inmunoterapia, elaborada por el Comité de Inmunoterapia de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica (SEALC), disponible en: <https://www.seaic.org/inicio/guia-farmacoterapeutica-de-inmunoterapia>



Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) a recibir por vía oral bien brigatinib 180 mg/día (90 mg/día los 7 primeros días) o bien crizotinib 250 mg/12 h, permitiéndose posteriormente el cruce del segundo grupo de tratamiento al primero; el tratamiento se mantuvo hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable, muerte o retirada del ensayo. Entre las características demográficas basales de los pacientes destacan: mediana de edad de 59 años (32% de  $\geq 65$  años), 55% mujeres, 59% de raza caucásica y 39% asiáticos; el 39% tenían estado ECOG 0, el 56% estado ECOG 1, el 58% no había fumado nunca y el 38% eran ex-fumadores. Desde el punto de vista clínico, tampoco hubo desequilibrios importantes entre los brazos de tratamiento: el 93% tenía un tumor en estadio IV, el 96% era de tipo histológico adenocarcinoma, un 30% presentaba metástasis en el SNC, un 14% había recibido radioterapia dirigida al cerebro y un 27% quimioterapia previa.

El análisis actualizado por intención de tratar, tras una mediana de seguimiento de 24,9 meses en el brazo de brigatinib y de 15,2 meses en el de crizotinib, puso de manifiesto la superioridad del primero sobre el segundo (Tabla 3). En este caso, la variable principal fue la supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada por un comité independiente ciego según los criterios RECIST v1.1, mientras se consideraron como variables secundarias principales la TRO (el total de respuestas parciales y respuestas completas), la TRO intracraneal, la SLP intracraneal (pacientes con metástasis al inicio), y la SG. Los resultados actualizados de eficacia tras la evaluación por el investigador fueron consistentes con los obtenidos tras evaluación por el comité independiente en los dos brazos de tratamiento. El tiempo hasta la respuesta fue similar con ambos fármacos, con una mediana de 1,8 meses, también consistente con los datos previos con brigatinib y otros ALK-TKI.

En cuanto a la eficacia antitumoral a nivel intracraneal frente a metástasis medibles (diámetro  $\geq 10$  mm) al inicio,

se obtuvo una TROic del 78% (IC<sub>95%</sub> 52-93) en pacientes tratados con brigatinib (N= 18) frente al 26% (IC<sub>95%</sub> 10-48) en el grupo de crizotinib (N= 23) (p= 0,0014), siendo las respuestas completas del 28% y el 0%, respectivamente. La mediana de la DR intracraneal confirmada por el comité independiente no se alcanzó el grupo de brigatinib (vs. 9,2 meses con crizotinib). Los resultados fueron consistentes, e incluso más favorables a brigatinib, si se consideraba el total de pacientes con alguna metástasis cerebral al inicio, medible o no. En consecuencia, la mediana de la SLP intracraneal fue de 24 meses (IC<sub>95%</sub> 13-no alcanzado) en el grupo de brigatinib y de 5,6 meses en el de crizotinib (IC<sub>95%</sub> 3,7-7,5), lo que supone una reducción del riesgo de progresión intracraneal de la enfermedad o muerte de casi el 70% (HR= 0,31; p< 0,0001). De hecho, fue el subgrupo de pacientes con metástasis cerebrales al inicio el que parece beneficiarse en mayor medida del tratamiento con brigatinib,

en comparación con el de crizotinib, no habiendo diferencias significativas de eficacia en función de factores como la edad, el sexo, el tabaquismo, el estado funcional ECOG o el tratamiento quimioterápico previo.

Finalmente, la **seguridad** del fármaco en la pauta recomendada (90 mg/día durante 7 días seguido de 180 mg/día mientras se mantenga el beneficio clínico) ha sido caracterizada en base a los más de 250 pacientes con CPNM avanzado ALK+ que la recibieron, durante una mediana de casi 22 meses, en los ensayos ALTA (110 pacientes tratados previamente con crizotinib), ALTA-1L (136 pacientes no tratados antes con un ALK-TKI) y en un ensayo de fase 1/2 (28 pacientes con neoplasias avanzadas). No se dispone de datos de seguridad a largo plazo.

La práctica totalidad de los pacientes tratados con brigatinib (> 99%) notificaron algún evento adverso, estando

**Tabla 3.** Principales resultados de eficacia para brigatinib en pacientes que no han recibido un tratamiento previo con inhibidor de tirosina cinasas, derivados del análisis de datos del estudio ALTA-1L por el comité independiente de revisión ciega (AEMPS, 2021b; Camidge *et al.*, 2020).

Brazo de tratamiento	Brigatinib 180 mg/una vez al día* (N= 137)	Crizotinib 250 mg/12 h (N= 138)
<b>VARIABLE PRIMARIA</b>		
<b>Supervivencia libre de progresión, según comité independiente</b>		
Nº pacientes con eventos (%)	63 (46%)	87 (63%)
Mediana (meses) (IC <sub>95%</sub> )	<b>24</b> (18,5 - NA)	<b>11</b> (9,2 - 12,9)
	HR= 0,49 (IC <sub>95%</sub> 0,35-0,68) p< 0,0001	
<b>Estimación de Kaplan-Meier de SLP</b>		
SLP a 6 meses (%; IC <sub>95%</sub> )	80,1% (72 - 86)	67,3% (58 - 75)
SLP a 12 meses (%; IC <sub>95%</sub> )	69,3% (60 - 77)	45,5% (36 - 54)
SLP a 24 meses (%; IC <sub>95%</sub> )	48,2% (39 - 57)	26,0% (18 - 35)
<b>VARIABLES SECUNDARIAS</b>		
<b>Tasa de respuesta objetiva (IC<sub>95%</sub>)</b>	73,7% (65,5 - 80,9)	61,6% (52,9 - 69,7)
Respuesta completa (%)	14,6%	8,7%
Respuesta parcial (%)	59,1%	52,9%
<b>Duración de la respuesta</b> (mediana, meses) (IC <sub>95%</sub> )	NA (19,4 - NA)	13,8 (9,3 - 20,8)
<b>Supervivencia global</b>		
Nº pacientes con eventos (%)	33 (24,1%)	37 (26,8%)
Mediana (meses) (IC <sub>95%</sub> )	NA (NA - NA)	NA (NA - NA)
	HR= 0,92 (IC <sub>95%</sub> 0,57-1,47) p= 0,7710	
<b>Estimación de Kaplan-Meier de SG</b>		
SG a 6 meses (%; IC <sub>95%</sub> )	94,0% (88 - 97)	90,5% (84 - 94)
SG a 12 meses (%; IC <sub>95%</sub> )	85,3% (79 - 90)	86,8% (80 - 91)
SG a 24 meses (%; IC <sub>95%</sub> )	75,8% (67 - 82)	73,8% (65 - 80)

\* 180 mg de brigatinib una vez al día con un periodo inicial de 7 días a la dosis de 90 mg/día.  
NA: no alcanzada.

una gran mayoría (> 90%) relacionados con el tratamiento, muchos de grado  $\geq 3$ . Las reacciones adversas más frecuentemente ( $\geq 25\%$ ) notificadas en dichos pacientes fueron: náuseas (30-50%), diarrea (45-52%), tos (34-41%) elevación de creatinina fosfocinasa –CPK– (36-46%), cefalea (39%), fatiga (35%), hipertensión (28-32%), disnea (27%), elevación de transaminasas y de lipasa (21-26%), hiperinsulinemia, hiperglucemia, anemia, hipofosfatemia, recuento de linfocitos y leucocitos disminuido, fosfatasa alcalina elevada, erupción, vómitos, mialgia y neuropatía periférica. Si bien no se informaron

muertes relacionadas con brigatinib, se reportó una alta tasa de eventos adversos graves relacionados con el tratamiento (46-56% vs. 35% con crizotinib), que condujo a altas tasas –mayores que para crizotinib– de suspensión (11-13%), reducción de dosis (29-38%) o interrupción del tratamiento (62-66%) por motivos de seguridad. Entre los eventos adversos de grado  $\geq 3$  más frecuentes ( $\geq 2\%$ ), distintos a las neoplasias relacionadas con la progresión, destacan por su frecuencia: elevación de CPK en sangre (25-24%), hipertensión (7-10%), elevación de lipasa y amilasa (6-12%), neumonía (6%), neumonitis, disnea y

fiebre; sin embargo, el aumento de CPK no se correlacionó con aumento de problemas musculares, ni el aumento de amilasa y lipasa se tradujo en el desarrollo de pancreatitis sintomática.

Desde el punto de vista cualitativo, se han destacado como eventos de especial interés por su impacto clínico los siguientes: neumonitis de inicio temprano o tardío, enfermedad pulmonar intersticial, bradicardia, hipertensión, eventos gastrointestinales, eventos pancreáticos, hiperglucemia y/o elevación de insulina, eventos hepáticos, elevación de CPK y deterioro de la visión.

## Aspectos innovadores

Brigatinib es un nuevo inhibidor selectivo frente a las tirosina cinasas del linfoma anaplásico (ALK), del oncogén C-ROS 1 (ROS1) y del receptor 1 del factor insulínico de crecimiento (IGF-1R). En estudios in vitro e in vivo brigatinib ha probado su capacidad de inhibir la autofosforilación de ALK y la fosforilación mediada por ALK de otras proteínas de la vía de señalización descendente STAT3, induciendo la muerte de la célula tumoral; ha demostrado, además, una interesante actividad inhibitoria frente a mutaciones de EML4-ALK asociadas con la resistencia a otros fármacos inhibidores de ALK (que se observa en hasta el 30% de los pacientes). En base a ello, el medicamento ha sido autorizado, en monoterapia por vía oral, para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado, positivo para ALK, que no han sido pretratados con un inhibidor de ALK, o bien que han sido recibido previamente una línea de crizotinib.

Su uso en **pacientes pretratados con crizotinib**<sup>6</sup> se sustenta en los datos del ensayo abierto de fase 2 ALTA (N= 222), de búsqueda de dosis, con dos brazos

de brigatinib. Los pacientes aleatorizados al brazo de 180 mg/una vez al día (los 7 primeros días con 90 mg/día) –la pauta más eficaz y finalmente autorizada– mostraron una tasa de respuesta objetiva (TRO) según evaluación por el investigador del 56%, una mediana de supervivencia sin progresión (SLP) de 15,6 meses y una mediana de duración de la respuesta (DR) de 13,8 meses. Los datos de supervivencia global (SG), aún no del todo maduros, sugieren una mediana de 34 meses con la citada pauta, de modo que 2 de cada 3 pacientes siguen vivos a los 2 años. Se necesita un mayor seguimiento para estimar el beneficio en supervivencia con brigatinib, aunque el diseño del estudio (muestra de pacientes pequeña y sin grupo comparador) dificulta la estimación de la magnitud del efecto, no pudiéndose determinar el beneficio frente a placebo; otra limitación es que el estudio incluyó mayoritariamente pacientes con buen estado funcional –solo 7% con puntuación ECOG 2–, lo cual no refleja adecuadamente la población de pacientes diana. En todo caso, brigatinib ha mostrado una actividad interesante a nivel del sistema nervioso central, pues en pacientes con metástasis cerebrales

medibles indujo una TRO intracraneal del 67%, una DR de 16,6 meses y una mediana de SLP de 18,4 meses; también hay que tomar estos resultados con cautela por el pequeño número de pacientes evaluados.

En pacientes con CPNM ALK+ que progresan después de crizotinib o son intolerantes al mismo, se recomienda hasta ahora el tratamiento con un inhibidor de ALK de 2ª generación, ceritinib o alectinib, los cuales se han mostrado ampliamente superiores a la quimioterapia en 2ª línea (la terapia estándar hasta su aparición). No se dispone de comparaciones directas de eficacia y seguridad entre ellos y brigatinib, si bien los resultados de eficacia preliminares con el nuevo fármaco parecen mejores que los obtenidos con ceritinib (TRO de 39-40%, SLP de 5,4 meses, DR de 7 meses, y SG de 18 meses) y alectinib (TRO de 51-52%, SLP de 8-9 meses, DR de 15 meses y SG de 23-26 meses). Así lo sugiere una comparación indirecta ajustada planteada por la compañía, que no obstante tiene limitaciones inherentes en su robustez (EPAR, 2018); ésta también apunta a una TRO intracraneal de

6 Entre un 26-35% de los pacientes no responden con crizotinib y la mayoría de los pacientes progresa en un año, sobre todo por la adquisición de mutaciones secundarias en ALK que interfieren con la unión de crizotinib y/o la amplificación del gen de fusión ALK.

brigatinib comparable a la de ceritinib y ligeramente inferior a la de alectinib (aunque con una duración mayor). En todo caso, el IPT (AEMPS, 2021a) lo sitúa como una alternativa de tratamiento comparable a las anteriores en pacientes que progresan o son intolerantes a crizotinib, pero se requieren futuros datos para establecer la mejor secuencia terapéutica en estos pacientes, habida cuenta de que cada inhibidor de ALK presenta un perfil de resistencia distinto con importantes consecuencias clínicas en la elección de la terapia posterior.

Los datos de su uso en **primera línea** derivan del estudio de fase 3 ALTA-1L (N= 275), también abierto, que aleatorizó a los pacientes no tratados previamente con un inhibidor de ALK a recibir brigatinib o el comparador activo crizotinib. Los resultados actualizados tras una mediana de seguimiento superior a 2 años revelaron una mejora significativa de 13 meses en la SLP con el nuevo fármaco (24 meses vs. 11 meses con crizotinib), lo que supone una reducción del riesgo de progresión o muerte por la enfermedad del 51%. La TRO (74% vs. 62%), incluyendo las respuestas completas (15% vs. 9%), también fue mayor con brigatinib, si bien la tasa de control de la patología fue similar en ambos grupos, en torno al 83%. Los datos de SG disponibles no se consideran maduros –no se había alcanzado la mediana– como para estimar la magnitud del efecto, pero parece que las curvas de Kaplan-Meier no se separan sustancialmente, con tasas similares de mortalidad a 2 años (AEMPS, 2018). Con respecto a la eficacia intracraneal, y aunque el número de pacientes es pequeño, brigatinib también se muestra superior a crizotinib en pacientes con metástasis cerebrales medibles, en términos de SLP (mediana de 24 meses vs. 5,6 meses; reducción del riesgo de progresión intracraneal de casi el 70%) y de TRO (78% vs. 26%).

Para el tratamiento de pacientes con CPNM ALK+ avanzado o metastásico

naïve al tratamiento con inhibidores de tirosina cinasa se dispone de los fármacos ALK-TKI crizotinib<sup>6</sup>, ceritinib y alectinib. Estos dos últimos fármacos de 2ª generación se han mostrado superiores a quimioterapia en ese contexto clínico, y prolongan sustancialmente la SLP frente a crizotinib, probablemente por una mayor actividad a nivel del SNC. No se dispone de comparaciones directas de brigatinib frente a ceritinib o alectinib. Alectinib es actualmente considerado el tratamiento preferente en 1ª línea, ya que también ha probado su beneficio en SG respecto a crizotinib, con una reducción del 37% en el riesgo de muerte. Entre las comparaciones indirectas, una reciente revisión sistemática y meta-análisis (Ando *et al.*, 2020) ha sugerido que no hay diferencias reseñables de SLP entre brigatinib y alectinib, y que brigatinib podría ser el más beneficioso en la población con metástasis cerebrales; pero los estudios analizados son muy heterogéneos y no hay comparación de SG, todo lo cual limita la validez de las conclusiones y hace necesario el desarrollo de estudios comparativos para poder establecer la superioridad o inferioridad de uno sobre otro, o la mejor secuencia de tratamiento. Así pues, con los datos hasta ahora disponibles, brigatinib emerge como una opción adecuada en primera línea en pacientes con buen estado funcional, como alternativa a alectinib, ambos preferentes sobre otras opciones y con similar beneficio esperado (AEMPS, 2021b).

El perfil toxicológico de brigatinib, adecuadamente definido para una exposición de en torno a 2 años, es importante: tiene una toxicidad nada desdeñable (el 46-56% de pacientes reportan eventos adversos graves relacionados con el tratamiento), pero manejable clínicamente –con reducciones de dosis o suspensión del tratamiento– y en línea con lo descrito para otros inhibidores de ALK de 2ª generación; parece ligeramente peor tolerado que

crizotinib. En todo caso, la tolerabilidad del tratamiento debe considerarse en el contexto de una población pretratada y con un estado de salud comprometido. El fármaco se asocia frecuentemente a efectos gastrointestinales, tos, aumento de CPK y enzimas hepáticas, cefalea, fatiga, disnea e hipertensión (no asociado este último evento adverso con otros inhibidores de ALK). La incidencia (6%) de eventos pulmonares –enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis– durante la primera semana de tratamiento parece otro aspecto exclusivo de brigatinib y debe ser estudiado a futuro. Este perfil es consistente tanto para su uso en primera como en segunda línea, aunque no hay aún datos de seguridad a largo plazo.

En resumen, brigatinib un nuevo inhibidor de tirosina cinasas ALK de segunda generación que ha probado su superioridad frente a crizotinib en primera línea del tratamiento del CPNM ALK+ avanzado y también ha evidenciado una eficacia notable en pacientes pretratados con ese fármaco. Se trata de una eficacia consistente en todos los subgrupos de pacientes y caracterizada por su interesante actividad antitumoral a nivel cerebral. En un entorno de enfermedad no curable en que la supervivencia global a 5 años es reducida, el beneficio que aporta en ambas indicaciones puede considerarse clínicamente relevante. Sin aportar ninguna novedad en el plano mecanístico, tampoco parece suponer una innovación disruptiva desde el punto de vista terapéutico: no incorpora ningún aspecto destacable de mejora sobre otras opciones ya disponibles, de modo que sus posibilidades en la práctica clínica son similares a las ya existentes. A este respecto, conviene subrayar que el fármaco ha sido financiado para su uso en primera línea, pero no así para su uso en pacientes pretratados con crizotinib.

6 Crizotinib se consideraba el estándar de tratamiento cuando se inició el estudio pivotal de brigatinib, de modo que su inclusión como brazo comparador en el estudio fue aceptable.

# Valoración

## Brigatinib

▼ Alunbrig® (Takeda Pharma)

**Grupo Terapéutico (ATC):** L01ED04 – Inhibidores de la quinasa de linfoma anaplásico (ALK).

**Indicaciones autorizadas:** tratamiento, en monoterapia, de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado, positivo para la quinasa e linfoma anaplásico (ALK), que han sido tratados previamente con crizotinib. También está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con CPNM avanzado, positivo para ALK, que no han sido tratados previamente con un inhibidor de ALK.

### SIN INNOVACIÓN (\*)

No implica aparentemente ninguna mejora farmacológica ni clínica en el tratamiento de las indicaciones autorizadas.

## Fármacos relacionados registrados en España

Fármaco	Medicamento®	Laboratorio	Año
Lorlatinib	Lorviqua	Pfizer	2021
Alectinib	Alecensa	Roche	2017
Ceritinib	Zykadia	Novartis	2015
Crizotinib	Xalkori	Pfizer	2012

## Bibliografía

### Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Ficha técnica Alunbrig® (brigatinib). 2018. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1181264010/FT\\_1181264010.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1181264010/FT_1181264010.pdf).

### Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Informe de Posicionamiento Terapéutico de brigatinib (Alunbrig®) en cáncer de pulmón no microcítico en segunda línea. 2021a. IPT, 25/2021. V1. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2021/IPT\\_25-2021-Alunbrig.pdf?x60265](https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2021/IPT_25-2021-Alunbrig.pdf?x60265).

### Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Informe de Posicionamiento Terapéutico de brigatinib (Alunbrig®) en cáncer de pulmón no microcítico avanzado en primera línea. 2021b. IPT, 24/2021. V1. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2021/IPT\\_24-2021-Alunbrig.pdf?x60265](https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2021/IPT_24-2021-Alunbrig.pdf?x60265).

Ando K, Akimoto K, Sato H, Manabe R, Kishino Y, Homma T *et al*. Brigatinib and Alectinib for ALK Rearrangement-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer With or Without Central Nervous System Metastasis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Cancers* (Basel). 2020; 12(4): 942. DOI: 10.3390/cancers12040942.

### Camidge DR, Kim DW, Tiseo M, Langer CJ, Ahn MJ, Shaw AT *et al*.

Exploratory Analysis of Brigatinib Activity in Patients With Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer and Brain Metastases in Two Clinical Trials. *J Clin Oncol*. 2018a; 36(26): 2693-701. DOI: 10.1200/JCO.2017.77.5841.

### Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, Yang JC, Han JY, Lee JS *et al*.

Brigatinib versus Crizotinib in ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018b; 379(21): 2027-39. DOI: 10.1056/NEJMoa1810171.

### Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, Yang JCH, Han JY, Hochmair MJ *et al*.

Brigatinib Versus Crizotinib in Advanced ALK Inhibitor-Naive ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: Second Interim Analysis of the Phase III ALTA-1L Trial. *J Clin Oncol*. 2020; 38(31): 3592-603. DOI: 10.1200/JCO.20.00505.

### Cerezo Lajas A, de Miguel Díez J.

Terapéutica farmacológica del cáncer de pulmón. En: *Trastornos oncológicos*. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. 2017; p. 381-94.

### European Medicines Agency (EMA).

Alunbrig®. European Public Assessment Report (EPAR). 2018. EMA/696925/2018. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/alunbrig-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/alunbrig-epar-public-assessment-report_en.pdf).



**Fernández Moriano C.** Lorlatinib (▼Lorviqua®) en cáncer de pulmón no microcítico. *Panorama Actual Med.* 2021; 45(441): 211-21.

**Kawata AK, Lenderking WR, Eseyin OR, Kerstein D, Huang J, Huang H et al.** Converting EORTC QLQ-C30 scores to utility scores in the brigatinib ALTA study. *J Med Econ.* 2019; 22(9): 924-35. DOI: 10.1080/13696998.2019.1624080.

**Majem M, Juan O, Insa A, Reguart N, Trigo JM, Carcereny E et al.** SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (2018). *Clinical & translational oncology: official publication of the*

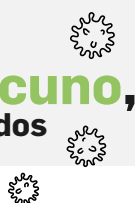
Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico. 2019; 21(1): 3-17. <https://doi.org/10.1007/s12094-018-1978-1>.

**Organización Mundial de la Salud (OMS).** GLOBOCAN 2020: Estimated Cancer Incidence, Mortality, and Prevalence Worldwide in 2020. Disponible en: <http://gco.iarc.fr/> (acceso a 18 de febrero de 2021).

**Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM).** Las cifras del cáncer en España. 2021. Disponible en: [https://seom.org/images/Cifras\\_del\\_cancer\\_en\\_Espana\\_2021.pdf](https://seom.org/images/Cifras_del_cancer_en_Espana_2021.pdf).

**Vacunación**  
frente a la **COVID-19**

**Yo me vacuno,**  
por mí y por todos



# Encuesta Vacunación frente a la COVID-19

*Estudio sobre la intención de vacunación de la población frente a la COVID-19*

**#farmaciayvacunas / #yomevacuno**

## ¡Participa!

entra en **Portalfarma.com** y **dejanos tu opinión.**  
<https://asistencial.nodofarma.es/encuestavacunacionCovid>

Con esta breve encuesta se pretende conocer la intención de vacunación de la población así como fomentar su vacunación en caso de duda o reticencia mediante la intervención del farmacéutico comunitario.

Accede directamente desde aquí



**Farmacéuticos**  
Consejo General de Colegios Farmacéuticos