

ALECTINIB A LARGO PLAZO CONFIRMA SU SUPERIORIDAD CLÍNICA FRENTE A CRIZOTINIB

Los nuevos resultados publicados de un ensayo de fase 3, aleatorizado y abierto, que evalúa la eficacia y seguridad de alectinib frente a crizotinib, confirman la superioridad clínica sostenida de alectinib como tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico positivo para ALK: prolonga significativamente la supervivencia libre de progresión con independencia de la variante genética EML4-ALK y, además, presenta un perfil toxicológico más favorable con tratamientos largos.

Alectinib es un fármaco antitumoral autorizado en 2017 y disponible comercialmente en España desde 2018. Se trata de un inhibidor selectivo y potente de las tirosina cinasas de linfoma anaplásico (ALK) y RET, que se indica en el tratamiento en primera línea del cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado y positivo para ALK, o bien en segunda línea tras refractariedad a crizotinib. El CPNM ALK+ es una forma específica de cáncer de pulmón que normalmente afecta a gente joven (con una media de edad de 52 años) poco o nada fumadores; según el informe de la Sociedad Española de Oncología Médica 2018, este subtipo de CPNM afecta en España a alrededor de 500 personas.

El ensayo clínico ALEX es un estudio de fase 3, aleatorizado, multicéntrico y abierto que compara alectinib con crizotinib en pacientes sin tratamiento previo (*naïve*) con CPNM avanzado y positivo para ALK. En el anterior corte de datos (a fecha de 9 de febrero de 2017), los resultados hacían referencia a una mayor supervivencia libre de progresión (SLP) – según evaluación por el investigador – de alectinib (HR: 0,47; IC_{95%} de 0,34 a 0,65; p<0,001), mostrando que el brazo de alectinib no alcanzó la mediana de SLP (lo que indica, favorablemente, que la mayoría de pacientes tenían ausencia de progresión de enfermedad al final del periodo de seguimiento del estudio) mientras que la mediana en el brazo de tratamiento con crizotinib fue de 11,1 meses. Los análisis retrospectivos sugieren que la variante de la proteína similar a la asociada a los microtúbulos del equinodermo 4-ALK (EML4-ALK) podría influir en el beneficio clínico de los pacientes tratados con inhibidores de la ALK, como alectinib.

Un reciente artículo ha presentado un análisis actualizado de los datos arrojados por el ensayo ALEX, que incluye subanálisis por subgrupos según la variante EML4-ALK, tras un seguimiento adicional de 10 meses (corte de datos realizado a 1 de diciembre de 2017). En ese periodo, los pacientes también fueron asignados al azar a recibir 600 mg de alectinib dos veces al día o 250 mg de crizotinib dos veces al día hasta la progresión de la enfermedad, toxicidad, muerte o retirada del tratamiento. Las características basales demográficas y de la enfermedad estuvieron bien equilibradas entre ambos brazos de tratamiento. Las muestras de biomarcadores tisulares y de plasma se analizaron utilizando técnicas de secuenciación de próxima generación (de captura híbrida) a fin de determinar la variante genética EML4-ALK.

Los resultados demuestran que la SLP se prolongaba significativamente con alectinib (HR: 0,43; IC_{95%} de 0,32 a 0,58) en una mediana de 34,8 meses frente a los 10,9 meses de SLP aportados por crizotinib, lo que se traduce en una reducción del 57% del riesgo de progresión de la enfermedad o muerte. La fusión EML4-ALK fue detectada en 129 pacientes en muestras de plasma y en 124 pacientes en muestras de tejido, si bien los resultados determinan que las variantes genéticas 1, 2 y 3/ab no tuvieron influencia sobre la SLP, la tasa de respuesta objetiva o la duración de la respuesta. De hecho, la SLP fue mayor para el alectinib en comparación con el crizotinib independientemente de la presencia de dichas variantes en muestras de plasma o tejido. Además, a pesar de que el tratamiento con alectinib fue más prolongado (27,0 meses

versus 10,8 meses con crizotinib), los datos de seguridad clínica muestran un perfil toxicológico más favorable para alectinib en esa comparación.

En definitiva, la divulgación de estos nuevos resultados parece confirmar la superioridad clínica de alectinib frente a crizotinib en pacientes con CPNM positivo para ALK, con independencia de la presencia de la variante genética EML4-ALK.

- **Camidge DR, Dziadziuszko R, Peters S, Mok T, Noe J, Nowicka M, et al.** Updated Efficacy and Safety Data and Impact of the EML4-ALK Fusion Variant on the Efficacy of Alectinib in Untreated ALK-positive Advanced Non-small-cell Lung Cancer in the Global Phase III ALEX Study. *J Thorac Oncol.* 2019; pii: S1556-0864(19)30210-2. DOI: 10.1016/j.jtho.2019.03.007.