ALECTINIB (▼ALECENSA®, *ROCHE*) EN CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO

Santiago Cuéllar Rodríguez

RESUMEN

El alectinib es un antineoplásico que actúa como inhibidor específico y selectivo de la tirosina cinasa de tipo ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase) y sus variantes oncogénicas (EML-ALK, NPM-ALK), así como del RET (Receptor del factor neurotrófico derivado de células gliales). Ha sido autorizado para el tratamiento en monoterapia de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado, positivo para la cinasa del linfoma anaplásico (ALK), en primera línea o que han sido previamente tratados con crizotinib. Los casos positivo para la cinasa del linfoma anaplásico (ALK) suponen entre el 2 y el 7% de todos los cuadros de cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado o metastásico, frente a los que la opción más útil disponible hasta ahora era el crizotinib, que proporciona una supervivencia libre de progresión de alrededor de 11 meses; sin embargo, los fracasos terapéuticos y la progresión del tumor a metástasis cerebrales son comunes con el uso de crizotinib. Los datos clínicos, aunque limitados, sugieren una superioridad de alectinib sobre el crizotinib en pacientes no tratados previamente (naïve), incluyendo a los pacientes con metástasis cerebrales, así como sobre la quimioterapia estándar en pacientes refractarios a una primera línea de crizotinib. Todo lo cual es una buena noticia.

- **Cuéllar Rodríguez S**. Alectinib (Alecensa®) en cáncer de pulmón no microcítico. *Panorama Actual Med* 2018; 42(413): XXX-XXX

ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS

El término "cáncer de pulmón" o "carcinoma broncogénico" hace referencia a las 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 de las células malignas vistas histopatológicamente bajo un microscopio. Sin embargo, la gran mayoría de ellos puede encuadrarse en 2 tipos principales: el cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP), también denominado microcítico (16,8%), y el de células no pequeñas (CPCNP) o no microcítico (80,4%).

En la actualidad, el cáncer de pulmón es el tumor más incidente en el mundo, ocupando la segunda posición en Europa. Su incidencia en España (76,8 por 100.000 habitantes), es mayor que en el conjunto de la Unión Europea (66,3 por cada 100.000 habitantes).

Globalmente, en España el cáncer de pulmón figuraba en 2017 (28.645) entre los cinco tumores más diagnosticados, tras el colorrectal (34.331) y próstata (30.076), pero por encima del de mama (26.370) y vejiga (14.677). En las mujeres ocupa el cuarto lugar, pero en los varones es el segundo en frecuencia, solo por detrás del de próstata. En cualquier caso, el de pulmón (22.187 fallecimientos) es la principal causa de muerte por cáncer, por encima del colorrectal (15.802), páncreas (6.789), mama (6.477) y próstata (5.752). La supervivencia del cáncer de pulmón es muy baja y su letalidad es muy elevada: la supervivencia global a los 5 años es del 16%, tanto en Europa como en Estados Unidos (Cerezo, 2017).

Aunque existen otros tipos de cáncer de pulmón (sarcomas, carcinoides, etc.), la inmensa mayoría de los casos de cáncer de pulmón corresponde a **carcinomas**, es decir, tumores malignos que nacen de células epiteliales. Tradicionalmente, los carcinomas de pulmón se dividen en dos grandes grupos, en función de la estirpe celular de donde provengan. Si se originan en las células del sistema neuroendocrino se llama *cáncer de pulmón de células pequeñas o microcítico (CPM)*. Si el origen es el epitelio bronquial, bronquiolar o traqueal, conduce al *cáncer de pulmón de células no pequeñas* o *no microcítico (CPNM)*. Esta distinción responde no sólo a

criterios histológicos sino a un comportamiento clínico sustancialmente diferente entre ambas entidades. En raras ocasiones los cánceres de pulmón tienen características de los dos tipos celulares; estos cánceres se conocen como cánceres mixtos de células pequeñas/grandes.

El **carcinoma indiferenciado de células pequeñas** o **microcítico** (CPM) es el tumor pulmonar de crecimiento más rápido y de aparición de metástasis más precoces; supone el 15% de todos los casos de cáncer de pulmón. Por su parte, dentro del **cáncer de pulmón no microcítico** (CPNM) o **de células no pequeñas** se pueden definir tres grandes variantes, que acumulan prácticamente el 85% de los cánceres pulmonares:

- *Carcinoma epidermoide o de células escamosas*: es el más frecuente (alrededor del 31% de todos los cánceres de pulmón) y se localiza preferentemente en los bronquios principales, segmentarios o subsegmentarios. Es el más claramente relacionado con el consumo de tabaco. Comienza cerca de un bronquio central. Comúnmente se ve necrosis y cavitación en el centro del tumor. Aquellos tumores de células escamosas bien diferenciadas a menudo crecen más lentamente que los otros tipos de cáncer.
- *Adenocarcinomas*: representan también cerca del 30% de todos los carcinomas de pulmón y es característica la presencia de mucosustancias. Se suelen originar en el tejido pulmonar periférico y, aunque la mayoría de los casos de adenocarcinoma de pulmón están asociados al hábito de fumar cigarrillos, sin embargo entre aquellos que nunca han fumado en sus vidas o dejaron de fumar hace varias décadas, son la forma más frecuente de cáncer de pulmón. Uno de los subtipos de adenocarcinomas, 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.
- Los *carcinomas de células grandes* representan un 11% de todas las formas de cáncer de pulmón y son tumores que crecen con rapidez cerca de la superficie del pulmón. A menudo son células pobremente diferenciadas y tienden a metastatizar pronto.
- El *carcinoma de células gigantes y estrelladas* supone apenas un 0,4% de todas las formas de cáncer de pulmón.

La mayoría de los pacientes con cáncer de pulmón presenta síntomas en el momento del diagnóstico, debido a que el tumor se encuentra en un estadio avanzado de la enfermedad. Sólo 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. Entre las manifestaciones clínicas 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 (30-55%); hasta en cerca de un tercio de los casos la hemoptisis es el único síntoma de presentación (15-30%); sin embargo, su presencia es rara en los pacientes con metástasis pulmonares de neoplasias extratorácicas. La dificultad respiratoria – disnea –aparece en el 10-30% de los casos, puede deberse a la compresión extrínseca o a la obstrucción tumoral de un bronquio principal o de la tráquea. Los síntomas procedentes de las metástasis a distancia son menos frecuentes como forma de presentación del cáncer de pulmón (30%). Las localizaciones más frecuentes de las metástasis – más frecuentes en el tipo microcítico que en el no-microcítico – en el microcítico son el cerebro, los huesos, el hígado y las glándulas suprarrenales.

El cáncer de pulmón es la primera causa de metástasis en el sistema nervioso central (SNC) (el 10% de los pacientes con este tipo de neoplasia tiene metástasis en el SNC en el momento del diagnóstico y hasta el 50% de ellos las desarrolla en el transcurso de la enfermedad). Las metástasis óseas ocurren en el 25% de los pacientes con cáncer de pulmón (especialmente la columna vertebral, la pelvis, las costillas y los fémures). La afectación hepática (10-25%) suele ser silente hasta fases muy avanzadas de la enfermedad. Finalmente, las metástasis suprarrenales también son frecuentes (25-45%), aunque suelen ser clínicamente silentes.

El factor pronóstico más importante en el cáncer de pulmón no microcítico es el estadio de extensión (clasificación TMN). La supervivencia disminuye progresivamente con la evolución del tumor, desde una mediana de supervivencia de 59 meses para los pacientes en estadio IA (tasa de supervivencia a los 5 años del 49%) hasta sólo 4 meses en los pacientes en estadio IV (tasa de supervivencia a los 5 años del 1%).

Sin embargo, en los últimos años han adquirido también 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 no sólo clínica sino también pronóstica, puesto que

se dispone de fármacos específicos para realizar un tratamiento individualizado. Por otra parte, el mal estado general y la pérdida de peso se han asociado a una supervivencia más corta, y algunos estudios sugieren también que los individuos afroamericanos tienen un peor pronóstico.

Existen marcadores de respuesta al tratamiento específico frente a una diana con inhibidores de tirosina cinasas (ITC). Entre ellos, el más importante y frecuente es la mutación del gen que codifica el receptor del *factor de crecimiento epidérmico (EGFR)*, seguido por las translocaciones del gen que codifica la *cinasa del linfoma anaplásico (ALK)*. Los pacientes con mutación EGFR presentan un pronóstico significativamente mejor que los que no la tienen (sólo las deleciones en el exón 19 y las mutaciones puntuales en el exón 20 han demostrado valor predictivo de respuesta; la mutación T790M en el exón 20 es importante porque está asociada a resistencia a ITK). Otras mutaciones menos comunes son las siguientes: KRAS, ROS1, BRAF, HER2, MEK1. Las mutaciones del gen del sarcoma viral de rata Kristen (KRAS) se asocian a una menor supervivencia, tanto libre de progresión como total.

La *cinasa del linfoma anaplásico* (*Anaplastic Lymphoma Kinase*, ALK) es también conocida como *receptor de la tirosina cinasa de ALK* o *CD246*. Se trata de un enzima que en los seres humanos está codificada por el gen *ALK* y que desempeña un papel importante en el desarrollo del cerebro y ejerce sus efectos sobre neuronas específicas. Sin embargo, el gen *ALK* puede actuar como un oncogén de tres maneras diferentes: mediante la formación de un gen de fusión con otros genes, mediante la obtención de copias adicionales de genes o con mutaciones del código de ADN para el propio gen. Un determinado trasvase de material genético o *translocación* entre los cromosomas 2 y 5, denominado ***t(2;5)(p23;q35)***, está asociada con aproximadamente el 60 % de los casos de linfoma anaplásico no microcítico. La translocación crea un gen de fusión de la cinasa del linfoma anaplásico *(ALK*) y de la nucleofosmina (NPM), de tal manera que la fracción 3' de la ALK (proveniente del cromosoma 2 y que codifica para el dominio catalítico), está fusionada a la porción 5' de NPM, proveniente del cromosoma 5. El producto de fusión formado (*NPM/ALK*) se traduce en una proteína quimérica denominada ***p80,*** que es oncogénica y característica de este tipo tumoral. El gen de fusión de EML4-ALK es responsable de aproximadamente el 2-7 % de los casos cáncer de pulmón no microcítico.

El abordaje terapéutico a elegir en el cáncer de pulmón no microcítico depende del tipo celular, el estadio del tumor y la situación basal del paciente. De forma generalizada, en los estadios I y II el tratamiento inicial es la resección quirúrgica; en el IIIA, las opciones pueden ser la cirugía, la quimioterapia (QT) o la radioterapia (RT); en los estadios IIIB y IV el tratamiento es la QT/RT, quedando la cirugía reservada para casos muy excepcionales.

Los tratamientos dirigidos se basan en la detección de las mutaciones del EGFR que se observan en el 8-10% de los cánceres de pulmón no microcítico, y en los reordenamientos de ALK (2-7%). La probabilidad de encontrar mutaciones es mayor en los pacientes con adenocarcinoma (el 60% tiene una mutación oncogénica), en los no fumadores (excepto KRAS, que se asocia 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 cáncer de pulmón no microcítico 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. Para los pacientes con mutaciones activadoras de EGFR o ALK, la terapia de primera línea son los inhibidores específicos para cada tipo de tirosina cinasa.

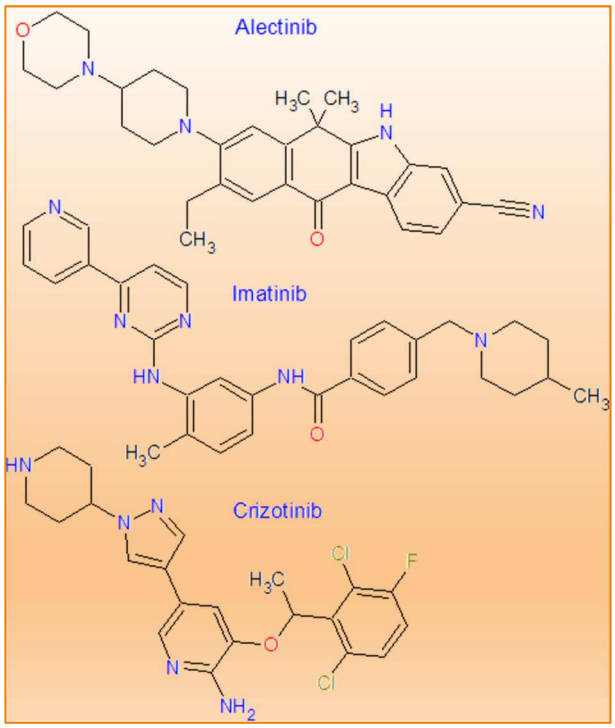
ACCIÓN Y MECANISMO

El alectinib es un antineoplásico que actúa como inhibidor específico y selectivo de la *tirosina cinasa* de tipo *ALK* (*Anaplastic Lymphoma Kinase*) y sus variantes oncogénicas (*EML-ALK, NPM-ALK*), así como del *RET* (*Receptor del factor neurotrófico derivado de células gliales*). Ha sido autorizado para el tratamiento en monoterapia de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado, positivo para la cinasa del linfoma anaplásico (ALK), en primera línea o que han sido previamente tratados con crizotinib.

El alectinib es un inhibidor muy selectivo y potente de la tirosina quinasa *ALK* y *RET*; en este sentido, tiene una potencia inhibidora 5-10 mayor que crizotinib y 2-3 veces que ceretinib, pero – a diferencia de estos últimos

– carece prácticamente de actividad sobre el resto de tirosina cinasas conocidas*. La inhibición de la actividad de la tirosina cinasa ALK produce un bloqueo de diversas vías de señalización bioquímica, incluidas STAT3 y PI3K/AKT, lo que induce la muerte por apoptosis de células tumorales. Por su parte, el *RET* es un gen protooncogénico que codifica un receptor tirosina cinasa cuyo ligando es el receptor natural del *GDNF* (factor neurotrófico derivado de líneas celulares gliales).

El fármaco ha mostrado ser activo sobre modelos animales de tumores intracraneales, lo que junto con sus características farmacocinéticas sugiere una potencial eficacia frente a las metástasis cerebrales. Alectinib demostró in vitro e in vivo actividad contra las formas mutadas de *ALK*, incluidas las mutaciones responsables de resistencia a crizotinib. El principal metabolito de alectinib (M4) ha demostrado una potencia y actividad in vitro similar o incluso superior al propio alectinib sobre *ALK*.



ASPECTOS MOLECULARES

El alectinib está estrechamente relacionado estructural y farmacológicamente con otros miembros de la serie de inhibidores de la *tirosina cinasa (TC)* y particularmente, con el crizotinib – otro inhibidor específico de TC de tipo ALK –, así como con el propio imatinib, cabeza de la serie de los inhibidores de TC. Estructuralmente, se trata del 9-etil-6,6-dimetil-8-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo

Se han desarrollado modelos moleculares de relación estructura-actividad para este grupo de sustancias. En todos los casos, las interacciones estéricas y electrostáticas han demostrado ser las más determinantes para el efecto inhibitorio sobre las diversas *tirosina cinasa* conocidas

EFICACIA Y SEGURIDAD CLÍNICAS

La eficacia y la seguridad clínicas del alectinib han sido adecuadamente contrastadas en las indicaciones autorizadas mediante varios ensayos clínicos controlados un comparador activo, el crizotinib.

El primero de ellos es un ensayo clínico abierto, aleatorizado, de fase 3 (confirmatorio de eficacia y de seguridad) en el que se incluyeron a 303 pacientes con **cáncer de pulmón no microcítico ALK positivo avanzado no tratado previamente**, que recibieron por vía oral alectinib (600 mg/12 h) o crizotinib (250 mg/12 h). Como variable clínica principal de eficacia se utilizó la supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada por el investigador, mientras que entre las variables secundarias se incluyeron la supervivencia libre de progresión evaluada por un comité de revisión independiente, el tiempo hasta la progresión del SNC, la tasa de respuesta objetiva y la supervivencia global (*Peters, 2017*).

Los resultados mostraron que durante el seguimiento clínico (mediana de 17,6 meses para crizotinib y 18,6 para alectinib), la tasa de ocurrencia de progresión de la enfermedad o muerte fue de 41% en el grupo de alectinib y del 68% en el del crizotinib. La tasa de supervivencia libre de progresión evaluada por el investigador fue significativamente mayor con alectinib que con crizotinib; en concreto, la tasa de supervivencia sin

* Además de inhibir potentemente a las tirosina cinasas de tipo *ALK*, el **crizotinib** tiene actividad inhibidora significativa sobre otras tirosina cinasas como *ROS1, MET* y *Aurora A*, mientras que el **ceretinib** presenta también una potente actividad inhibidora sobre *INSR, RO1* e *IGF1R*.

complicaciones a los 12 meses fue del 68,4% ($IC_{95\%}$ 61,0 a 75,9) con alectinib vs 48,7% ($IC_{95\%}$ 40,4 a 56,9) con crizotinib, lo que supone una reducción del 53% de la tasa de riesgo de progresión de la enfermedad o muerte (HR=0,47; $IC_{95\%}$ 0,34 a 0,65); p<0,001). Los resultados para la supervivencia libre de progresión evaluada por el comité de revisión independiente fueron consistentes con la variable principal. Un total de 18 pacientes (12%) con alectinib tuvieron un evento de progresión del SNC, en comparación con 68 pacientes (45%) con crizotinib (HR= 0,16; $IC_{95\%}$ 0,10 a 0,28; p<0.001). La tasa de respuesta fue del 82,9% con alectinib ($IC_{95\%}$ 76,0 a 88,5 vs 75,5% con crizotinib ($IC_{95\%}$ 67,8 a 82,1; p=0,09). Los eventos adversos de grado 3 a 5 fueron menos frecuentes con alectinib que con crizotinib (41 vs 50%).

El estudio *ALUR* (*Novello, 2018*) es un estudio de fase 3, aleatorizado, multicéntrico y abierto, en el que se comparó alectinib vs quimioterapia en pacientes con **cáncer de pulmón no microcítico ALK positivo avanzado o metastásico**, que previamente habían sido tratados con quimioterapia doble con platino y crizotinib. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir alectinib oral (600 mg/12 h) o quimioterapia estándar (pemetrexed 500 mg/m² o docetaxel 75 mg/m², ambos cada 3 semanas) hasta la progresión de la enfermedad, muerte o salida del estudio. La variable clínica principal fue la supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada por el investigador.

En total, 107 pacientes procedentes de 13 países de Europa y Asia fueron aleatorizados. La mediana de la SLP evaluada por el investigador fue de 9,6 meses ($IC_{95\%}$ 6,9 a 12,2) con alectinib vs 1,4 meses ($IC_{95\%}$ 1,3 a 1,6) con quimioterapia, lo que implica una reducción del riesgo del 85% (HR=0,15; $IC_{95\%}$ 0,08 a 0,29; p<0,001). La SLP evaluada por un Comité de Revisión Independiente también fue significativamente más prolongada con alectinib (HR=0,32; $IC_{95\%}$ 0,17 a 0,59); la mediana de SLP fue de 7,1 meses ($IC_{95\%}$ 6,3 a 10,8) con alectinib vs 1,6 con quimioterapia ($IC_{95\%}$ 1,3 a 4,1). En pacientes con enfermedad basal medible del sistema nervioso central (SNC) (alectinib, n=24; quimioterapia, n=16), la tasa de respuesta objetiva fue significativamente mayor con alectinib (54,2%) vs quimioterapia (0%; p <0,001). Los eventos adversos de grado ≥3 fueron más comunes con la quimioterapia (41,2%) que con el alectinib (27,1%). La incidencia de eventos adversos que condujeron a la suspensión del fármaco en estudio fue menor con alectinib (5,7%) que la quimioterapia (8,8%), a pesar de que la duración del tratamiento con alectinib fue más prolongada (20,1 versus 6,0 semanas).

Desde el punto de vista de la **seguridad**, el alectinib presenta un perfil toxicológico importante, en línea con el observado con otros inhibidores de tirosina cinasas. Los eventos adversos más comunes (≥10%) registrados durante el tratamiento fueron anemia (17%; 3,0% de grado ≥3), estreñimiento (35%; 0%), náuseas (19%; 0,5%), diarrea (16%; 0,7%), vómitos 11%; 0,2%), aumento de los valores de bilirrubina (18%; 3,2%), AST (15%; 3,7%) y ALT (14%; 3,7%); erupción exantemática (18%; 0,5%), mialgia (28%; 0,7%), aumento de creatina-fosfocinasa sérica (10%; 3,2%), edema (30%; 0,7%) y aumento de peso (12%; 0,7%).

Comparativamente con el crizotinib, la incidencia de eventos adverso graves fue inferior con alectinib (23,1 vs 9,7%), así como la de eventos graves que condujeron a la suspensión del tratamiento (20,2 vs 8,7%) (*EMA*, 2017*)*.

ASPECTOS INNOVADORES

El alectinib es un antineoplásico que actúa como inhibidor específico y selectivo de la *tirosina cinasa* de tipo *ALK* (*Anaplastic Lymphoma Kinase*) y sus variantes oncogénicas (*EML-ALK, NPM-ALK*), así como del *RET* (*Receptor del factor neurotrófico derivado de células gliales*). Ha sido autorizado para el tratamiento en monoterapia de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado, positivo para la cinasa del linfoma anaplásico (ALK), en primera línea o que han sido previamente tratados con crizotinib.

La eficacia y la seguridad clínicas del alectinib han sido adecuadamente contrastadas en las indicaciones autorizadas mediante varios ensayos clínicos controlados un comparador activo, el crizotinib. En pacientes con **cáncer de pulmón no microcítico ALK positivo avanzado no tratado previamente**, la tasa de ocurrencia de progresión de la enfermedad o muerte a lo largo de una mediana de 18 meses fue de 41% con alectinib y del 68% con crizotinib y la tasa de supervivencia libre de progresión a los 12 meses fue del 68 vs 49%, lo que supone

una reducción del 53% de la tasa de riesgo de progresión de la enfermedad o muerte. Es importante, además, que la tasa de pacientes con progresión de las metástasis neurológicas fuese claramente favorable al alectinib (12 vs 45%); incluso la incidencia de eventos adversos de grado graves fue menor con alectinib que con crizotinib.

En pacientes **previamente tratados con quimioterapia doble con platino y crizotinib**, la comparación frente a quiomiterapia estándar (pemetrexed o docetaxel), la mediana de la supervivencia libre de progresión fue de 9,6 vs. 1,4 meses, una reducción del riesgo del 85%. En pacientes con enfermedad basal medible del sistema nervioso central, la tasa de respuesta objetiva fue significativamente mayor con alectinib (54 vs 0%). Los eventos adversos de grado ≥3 fueron más comunes con la quimioterapia que con alectinib (41 vs 27%).

Desde el punto de vista de la **seguridad**, el alectinib presenta un perfil toxicológico importante, en línea con el observado con otros inhibidores de tirosina cinasas. Los eventos adversos más comunes (≥10%) anemia, estreñimiento, náuseas, diarrea, vómitos, aumento de los valores analíticos hepáticos, erupción exantemática, mialgia, aumento de creatina-fosfocinasa sérica, edema y aumento de peso. Comparativamente con el crizotinib, la incidencia de eventos adversos graves fue inferior con alectinib, así como la de eventos graves que condujeron a la suspensión del tratamiento.

Los casos positivo para la cinasa del linfoma anaplásico (ALK) suponen entre el 2 y el 7% de todos los cuadros de cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado o metastático, frente a los que la opción más útil disponible hasta ahora era el crizotinib, que proporciona una supervivencia libre de progresión de alrededor de 11 meses; sin embargo, los fracasos terapéuticos y la progresión del tumor a metástasis cerebrales son comunes con el uso de crizotinib. Los datos clínicos, aunque limitados, sugieren una superioridad de alectinib sobre el crizotinib en pacientes no tratados previamente (*naïve*), incluyendo a los pacientes con metástasis cerebrales, así como sobre la quimioterapia estándar en pacientes refractarios a una primera línea de crizotinib. Todo lo cual es una buena noticia.

VALORACIÓN

ALECTINIB

▼ ALECENSA® (*Roche*)

Grupo Terapéutico (ATC): L01XE. AGENTES ANTINEOPLÁSICOS E INMUNOMODULADORES. Inhibidores directos de la proteína cinasa

Indicaciones autorizadas: tratamiento en monoterapia de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado, positivo para la cinasa del linfoma anaplásico (ALK), en primera línea o que han sido previamente tratados con crizotinib.

INNOVACIÓN IMPORTANTE. Aportación sustancial a la terapéutica estándar

FÁRMACOS RELACIONADOS REGISTRADOS EN ESPAÑA

Fármaco	Medicamento®	Laboratorio	Año
Imatinib	Glivec	Novartis	2002
Erlotinib	Tarceva	Roche	2006
Sunitinib	Sutent	Pfizer	2007
Dasatinib	Sprycel	Bristol Myers Squibb	2007
Sorafenib	Nexavar	Bayer	2007
Lapatinib	Tyverb	Glaxo	2008
Nilotinib	Tasigna	Novartis	2008
Gefitinib	Iressa	AstraZeneca	2010
Pazopanib	Votrient	Glaxo	2011
Crizotinib	Xalkori	Pfizer	2014
Vemurafenib	Zelboraf	Roche	2014

Dabrafenib	Tafinlar	GlaxoSmithKline	2014
Axitinib	Inlyta	Pfizer	2014
Afatinib	Giotrif	Boehringer Ingelheim	2014
Ruxolitinib	Jakavi	Novartis	2015
Vandetanib	Caprelsa	AstraZeneca	2015
Regorafenib	Stivarga	Bayer	2015
Nintedanib	Ofev	Boehringer Ingelheim	2015
Ibrutinib	Imbruvica	Janssen Cilag	2016
Trametinib	Mekinist	Novartis	2016
Cobimetinib	Cotellic	Roche	2016
Lenvatinib	Lenvima	Eisai	2016
Bosutinib	Bosulif	Pfizer	2017
Cabozantinib	Cabometyx	Ipsen	2017
Baricitinib	Olumiant	Lilly	2017
Tofacitinib	Xeljanz	Pfizer	2017
Ponatinib	Iclusig	Incyte	2017
Alectinib	Alecensa	Roche	2018

BIBLIOGRAFÍA

- **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. 381-394.
- **Cuéllar Rodríguez S.** Antineoplásicos activos sobre señalización celular. En: *Trastornos oncológicos*. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2017. p. 79-119.
- **Cuéllar Rodríguez S**. Crizotinib (Xalkori®) en cáncer de pulmón no microcítico. *Panorama Actual Med* 2014; 38(370): 49-55
- **European Medicines Agency (EMA).** Alecensa®. European Public Assessment Report (EPAR). *EMA/732602/2017; EMEA/H/C/004164*. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004164/WC500225709.pdf
- **Ly AC, Olin JL, Smith MB.** Alectinib for advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer. *Am J Health Syst Pharm*. 2018; 75(8): 515-22. doi: 10.2146/ajhp170266.
- **Novello S, Mazières J, Oh IJ, de Castro J, Migliorino MR, Helland Å, et al.** Alectinib versus chemotherapy in crizotinib-pretreated anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small-cell lung cancer: results from the phase III ALUR study. *Ann Oncol*. 2018 Apr 14. doi: 10.1093/annonc/mdy121.
- **Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim DW, et al.; ALEX Trial Investigators.** Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017; 377(9): 829-38. doi: 10.1056/NEJMoa1704795.