

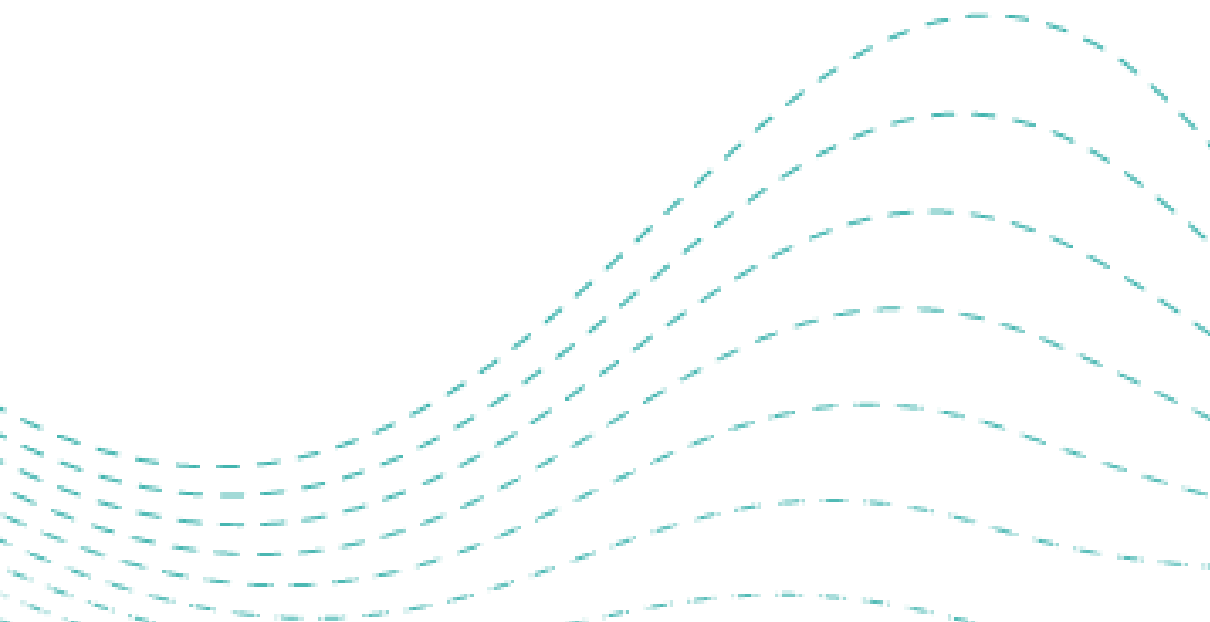


CAPÍTULO 9

Peters S, Camidge DR, Shaw AT *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.

por **Ana Caroline Zimmer Gelatti**

Mestre em Medicina e Ciências da Saúde pela Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUC-RS); oncologista clínica do Grupo Oncoclínicas e do Hospital São Lucas (PUC-RS); preceptora da residência em Oncologia do Serviço de Oncologia do Hospital São Lucas (PUC-RS); investigadora do Centro de Pesquisa em Oncologia Hospital São Lucas (PUC-RS); membro da diretoria do Grupo Brasileiro de Oncologia Torácica (GBOT)



ABSTRACT

BACKGROUND

Alectinib, a highly selective inhibitor of anaplastic lymphoma kinase (ALK), has shown systemic and central nervous system (CNS) efficacy in the treatment of ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC). We investigated alectinib as compared with crizotinib in patients with previously untreated, advanced ALK-positive NSCLC, including those with asymptomatic CNS disease.

METHODS

In a randomized, open-label, phase III trial, we randomly assigned 303 patients with previously untreated, advanced ALK-positive NSCLC to receive either alectinib (600mg twice daily) or crizotinib (250mg twice daily). The primary end point was investigator-assessed progression-free survival. Secondary end points were independent review committee-assessed progression-free survival, time to CNS progression, objective response rate, and overall survival.

RESULTS

During a median follow-up of 17.6 months (crizotinib) and 18.6 months (alectinib), an event of disease progression or death occurred in 62 of 152 patients (41%) in the alectinib group and 102 of 151 patients (68%) in the crizotinib group. The rate of investigator-assessed progression-free survival was significantly higher with alectinib than with crizotinib (12-month event-free survival rate, 68.4%; 95% CI; 61-75.9 with alectinib versus 48.7%; 95% CI; 40.4-56.9 with crizotinib; hazard ratio for disease progression or death, 0.47; 95% CI; 0.34-0.65; $p < 0.001$); the median progression-free survival with alectinib was not reached. The results for independent review committee-assessed progression-free survival were consistent with those for the primary end point. A total of 18 patients (12%) in the alectinib group had an event of CNS progression, as compared with 68 patients (45%) in the crizotinib group (cause-specific hazard ratio, 0.16; 95% CI; 0.10-0.28; $p < 0.001$). A response occurred in 126 patients in the alectinib group (response rate, 82.9%; 95% CI; 76-88.5) and in 114 patients in the crizotinib group (response rate, 75.5%; 95% CI; 67.8-82.1; $p = 0.09$). Grade 3 to 5 adverse events were less frequent with alectinib (41% versus 50% with crizotinib).

CONCLUSIONS

As compared with crizotinib, alectinib showed superior efficacy and lower toxicity in primary treatment of ALK-positive NSCLC.

ANÁLISE DO ESTUDO

O crizotinibe, primeiro inibidor de tirosina quinase (TKI) de ALK aprovado para o tratamento de CPNPC metastático com ALK-positivo, tornou-se o padrão de tratamento ao demonstrar superioridade sobre a quimioterapia com sobrevida livre de progressão (SLP) de 10,9 meses. No entanto, a maioria dos pacientes (senão todos) eventualmente desenvolve resistência ao tratamento e tem um alto risco de desenvolver metástases em sistema nervoso central (SNC), sendo esse o local mais comum de progressão.

Além da penetração inadequada no SNC, a resistência adquirida pode surgir de mutações secundárias no domínio da quinase ALK, amplificação do gene de fusão ALK e ativação de vias de sinalização de *bypass*. Para abordar essas deficiências, foram desenvolvidos novos inibidores de tirosina-quinase de ALK com melhor atividade no SNC e uma atividade inibitória da quinase ALK mais potente contra várias mutações de resistência adquiridas.

O alectinibe é um inibidor potente da tirosina-quinase ALK de segunda geração, com atividade contra várias mutações de ALK que conferem resistência ao crizotinibe. Ao contrário do crizotinibe, o alectinibe consegue penetrar no SNC, não sendo um substrato da glicoproteína-P, um transportador-chave localizado na barreira hematoencefálica. Em estudos pré-clínicos e clínicos, o alectinibe mostrou ser ativo no SNC.

O estudo BO28984 – ALEX Trial¹ comparou a eficácia e a segurança do alectinibe com o crizotinibe no tratamento de primeira linha do CPNPC ALK-positivo. O estudo foi internacional, multicêntrico, randomizado, aberto, de fase III, com 303 pacientes com CPNPC ALK-positivo não tratados anteriormente, incluindo aqueles com metástases em SNC assintomáticas. Os pacientes foram randomizados para receber alectinibe 600mg, duas vezes ao dia, ou crizotinibe 250mg, duas vezes ao dia por via oral. Os desfechos primários e secundários incluíram SLP, tempo para progressão em SNC, taxa de resposta objetiva e sobrevida global (SG).

Os resultados demonstraram que o alectinibe apresentou uma eficácia superior e menor toxicidade em comparação com o crizotinibe. A SLP avaliada pelo investigador foi significativamente maior com o alectinibe, com uma taxa de sobrevida livre de eventos em 12 meses de 68,4% no braço que recebeu alectinibe *versus* 48,7% no braço com crizotinibe¹.

A SLP mediana com alectinibe não foi atingida, enquanto foi de 11,1 meses com crizotinibe, compatível com os estudos anteriores do crizotinibe. O alectinibe foi associado a um risco 53% menor de progressão da doença ou de morte em comparação com o crizotinibe. O tempo até a progressão no SNC em um

ano foi significativamente mais longo com alectinibe, confirmando a eficácia do alectinibe no tratamento da doença ALK-positivo, tanto em pacientes com lesões quanto sem lesões no SNC ao diagnóstico (41,4% *versus* 9,4%). Além disso, o alectinibe foi associado a uma menor taxa de eventos adversos de grau 3 a 5 em comparação com o crizotinibe. Os resultados deste estudo são consistentes com os de outros estudos em populações diferentes, como o J-ALEX Trial².

O estudo ALEX mostrou, portanto, a importância de drogas mais ativas e com penetração em SNC nesse cenário. Após a apresentação desses dados, outros inibidores de tirosina-quinase anti-ALK de segunda e de terceira geração foram testados. Entre os estudos mais importantes nesse cenário, estão o ALTA-1L³ e o CROWN⁴.

O estudo ALTA-1L³ avaliou o uso do brigatinibe 180mg ao dia, um TKI anti-ALK de segunda geração, em pacientes com CPNPC avançado ou metastático virgens de tratamento, comparado com o crizotinibe 250mg, duas vezes ao dia. Os resultados foram favoráveis ao uso de brigatinibe, com SLP em três anos de 43% no braço do brigatinibe *versus* 19% no braço do crizotinibe (HR=0,48; IC de 95%: 0,35-0,66). O brigatinibe também se mostrou superior em atividade no SNC quando comparado ao crizotinibe, assim como apresentou melhor tolerabilidade e menor grau de toxicidade.

Já o estudo CROWN⁴ comparou o lorlatinibe, um inibidor de tirosina-quinase de terceira geração, com o crizotinibe, em uma população muito semelhante à dos estudos anteriores. Pacientes com CPNPC avançado ou metastático com ALK-positivo previamente não tratados foram randomizados para receber lorlatinibe 100mg ao dia ou crizotinibe 250mg, duas vezes ao dia. Eram permitidas metástases em SNC assintomáticas. A SLP em três anos foi de 64% (IC de 95%; 55-71) no grupo lorlatinibe e de 19% (12-27) no grupo crizotinibe. Em pacientes com metástases cerebrais no início, o HR para o tempo até a progressão intracraniana para lorlatinibe *versus* crizotinibe foi de 0,10 (IC de 95%; 0,04-0,27). Naqueles sem metástases cerebrais iniciais, o HR foi de 0,02 (IC de 95%; 0,002-0,14).

Eventos adversos de grau 3 ou 4 ocorreram em 113 (76%) dos 149 pacientes (mais comumente devido a níveis lipídicos alterados) com lorlatinibe e em 81 (57%) dos 142 pacientes com crizotinibe. Os dados de longo prazo desse estudo demonstram o benefício duradouro do lorlatinibe em relação ao crizotinibe como primeira linha de tratamento⁴.

MENSAGEM FINAL

O estudo ALEX foi pioneiro na demonstração de benefício dos inibidores de tirosina-quinase anti-ALK de segunda e de terceira geração, em comparação ao inibidor de primeira geração (crizotinibe), principalmente pelo fato de apresentarem alta penetração e atividade em SNC. Metástases cerebrais são muito comuns nessa população.

REFERÊNCIAS

1. Peters S, Camidge DR, Shaw AT *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.
2. Hida T, Nokihara H, Kondo M *et al*. Alectinib *versus* crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2017;390(10089):29-39.
3. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ *et al*. Brigatinib *versus* crizotinib in ALK inhibitor-naïve advanced ALK-positive NSCLC: final results of phase 3 ALTA-1L trial. *J Thorac Oncol*. 2021;16(12):2091-108.
4. Lin JJ, Gainor JF. First-line lorlatinib for advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer. *Lancet Respir Med*. 2023;11(4):302-4.