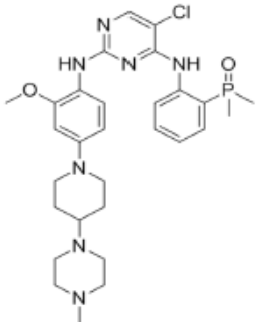
1. Nombre del Producto Medicinal

ALUNBRIG (brigatinib)

2. Composición Cualitativa y Cuantitativa

Cada tableta contiene 180 mg, 90 mg, 30 mg de brigatinib. [1]
Brigatinib es un inhibidor de la quinasa. [2] El nombre químico de brigatinib es 5-cloro-N^4-[2 (dimetilfosforil)fenil]-N^2-^ 2-metoxi-4- [4- (4-metilpiperazin-1-il) piperidin-1-il] fenil^pirimidina-2, 4-diamina. [3] La fórmula molecular es $C_{29}H_{39}ClN_7O_2P$ que corresponde a un peso de fórmula de 584,10 g/mol. Brigatinib no tiene centros quirales. La estructura química se muestra a continuación: [4]



Brigatinib es un sólido blanquecino a beige/tostado. Se determinó que los pK_as eran: 1,73 ± 0,02 (base), 3,65 ± 0,01 (base), 4,72 ± 0,01 (base) y 8,04 ± 0,01 (base). [2]

Para excipientes, véase la sección 6.1.

3. Forma Farmacéutica

Tabletas:-[5]

Formas farmacéuticas disponibles	Concentración	Color	Forma	Marcas
Tableta recubierta	180 mg	De color blanco a blanquecino	Ovalada	Grabado "U13" en un lado y liso en el otro lado
	90 mg	De color blanco a blanquecino	Ovalada	Grabado "U7" en un lado y liso en el otro lado
	30 mg	De color blanco a blanquecino	Redonda	Grabado "U3" en un lado y liso en el otro lado

4. Datos clínicos

4.1 Indicaciones terapéuticas

4.1.1 CPCNP Avanzado positivo para ALK - sin tratamiento anterior dirigido a ALK

Brigatinib está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) avanzado positivo para cinasa del linfoma anaplásico (ALK). [6]

4.1.2 CPCNP ALK positivo avanzado o metastásico previamente tratado con Crizotinib

Brigatinib está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) avanzado positivo para cinasa del linfoma anaplásico (ALK) previamente tratados con crizotinib. [7]

4.2 Posología y método de administración

Pruebas para ALK

Es necesario un ensayo de ALK validado para la selección de pacientes con CPCNP ALK positivo. El estado CPCNP ALK positivo se debe establecer antes del inicio del tratamiento con brigatinib. [8]

Dosificación

La dosis inicial recomendada de brigatinib es de 90 mg una vez al día durante los primeros 7 días, luego de 180 mg una vez al día.

El tratamiento debe continuar mientras se observe beneficio clínico. [9]

Si se olvida una dosis de brigatinib o si ocurren vómitos después de administrar una dosis, no debe administrarse una dosis adicional y la siguiente dosis de brigatinib debe administrarse a la hora programada. [10]

Ajustes de la dosis [11]

Se puede requerir la interrupción de la dosificación y/o la reducción de la dosis en función de la seguridad y la tolerabilidad individual.
Los niveles de reducción de la dosis de brigatinib se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1: Niveles recomendados de reducción de dosis de brigatinib

Dosis	Niveles de Reducción de la dosis		
	Primera	Segunda	Tercera
90 mg una vez al día (primeros 7 días)	Reducir a 60 mg una vez al día.	Suspender permanentemente	NA*
180 mg una vez al día	Reducir a 120 mg una vez al día.	Reducir a 90 mg una vez al día.	Reducir a 60 mg una vez al día.

*No aplica

Suspender de forma permanente brigatinib si el paciente no puede tolerar la dosis de 60 mg una vez al día. Si se interrumpe brigatinib durante 14 días o más por razones distintas a las reacciones adversas, el tratamiento debe reanudarse a 90 mg una vez al día durante 7 días antes de aumentar la dosis previamente tolerada.

Las recomendaciones para la modificación de la dosis de brigatinib para el tratamiento de reacciones adversas se resumen en la Tabla 2.

Tabla 2: Modificaciones de dosis recomendadas de brigatinib para reacciones adversas

Reacción adversa	**Severidad***	**Modificación de la dosis**
Enfermedad Pulmonar Intersticial (EPI)/Neumonitis	Grado 1	• Si se presentan nuevos síntomas pulmonares durante los primeros 7 días de tratamiento, brigatinib se debe retener hasta que se recupere el valor basal y luego reanudarse a la misma dosis y no aumentar a 180 mg si se sospecha una EPI/neumonitis. • Si aparecen nuevos síntomas pulmonares después de los primeros 7 días de tratamiento, se debe suspender brigatinib hasta que se recupere el valor basal y luego se reanudará a la misma dosis. • Si la EPI/neumonitis reaparece, brigatinib debe suspenderse permanentemente.
	Grado 2	• Si se presentan nuevos síntomas pulmonares durante los primeros 7 días de tratamiento, brigatinib se debe retener hasta la recuperación al inicio del estudio. El brigatinib debe reanudarse en la siguiente dosis más baja (Tabla 1) y no aumentar la dosis si se sospecha una EPI/neumonitis. • Si se presentan nuevos síntomas pulmonares después de los primeros 7 días de tratamiento, se debe suspender brigatinib hasta la recuperación al inicio del estudio. Si se sospecha una EPI/neumonitis, se debe reanudar brigatinib con la siguiente dosis más baja (Tabla 1); de lo contrario, se debe reanudar en la misma dosis. • Si la EPI/neumonitis reaparece, brigatinib debe suspenderse permanentemente.
	Grado 3 o 4	• Brigatinib debe interrumpirse permanentemente.
Hipertensión	Hipertensión de grado 3 (PAS ≥ 160 mmHg o PAD ≥ 100 mmHg, intervención médica indicada, más de un medicamento antihipertensivo o terapia más intensiva que la indicada anteriormente)	• Brigatinib debe ser retenido hasta que la hipertensión se haya recuperado a un grado ≤ 1 (PAS <140 mmHg y PAD <90 mmHg) y luego reanudarse a la misma dosis. • Si la hipertensión de grado 3 se repite, brigatinib debe retenerse hasta que la hipertensión se haya recuperado a grado ≤ 1 y luego reanudarse al siguiente nivel de dosis más bajo según la Tabla 1 o suspenderse permanentemente.
	Grado 4 hipertensión (Consecuencias que amenazan la vida, intervención indicada urgente)	• Brigatinib debe retenerse hasta que la hipertensión se haya recuperado a un Grado ≤ 1 (PAS <140 mmHg y PAD <90 mmHg), luego reanudarse al siguiente nivel de dosis más bajo por Tabla 1 o se discontinuará de forma permanente. • Si la hipertensión de grado 4 se repite, brigatinib debe suspenderse permanentemente.
Bradicardia (frecuencia cardiaca inferior a 60 lpm)	Bradicardia sintomática	• Brigatinib se debe retener hasta que se recupere a una bradicardia asintomática o a una frecuencia cardíaca en reposo de 60 lpm o más.

Tabla 2: Modificaciones de Dosis Recomendadas de Brigatinib para Reacciones Adversas (cont.)

Reacción adversa	Severidad*	Modificación de la dosis
		• Si se identifica y suspende un medicamento concomitante que se sabe que causa bradicardia, o si se ajusta su dosis, se debe reanudar brigatinib en la misma dosis después de la recuperación a bradicardia asintomática o a una frecuencia cardíaca en reposo de 60 lpm o más. • Si se identifican medicamentos no concomitantes conocidos que causen la bradicardia, o si los medicamentos concomitantes no se suspenden o modifican la dosis, se debe reanudar brigatinib al siguiente nivel de dosis más bajo según la Tabla 1 al recuperarse la bradicardia asintomática o a una frecuencia cardíaca en reposo de 60 lpm o más.
	Bradicardia con consecuencias potencialmente mortales, intervención urgente indicada	• Si se identifica y se suspende un medicamento concomitante contribuyente, o se ajusta su dosis, se debe reanudar brigatinib al siguiente nivel de dosis más bajo según la Tabla 1 al recuperarse la bradicardia asintomática o a una frecuencia cardíaca en reposo de 60 lpm o más, con monitoreo frecuente según lo indicado clínicamente. • Brigatinib debe suspenderse permanentemente si no se identifica un medicamento concomitante contribuyente. • Brigatinib debe suspenderse permanentemente en caso de recurrencia.
Elevación de la creatina fosfocinasa (CPK)	Elevación de CPK de Grado 3 (>5,0 × LSN)	• Brigatinib debe retenerse hasta recuperación a Grado ≤ 1 (≤2,5 × LSN) o al valor basal, y luego reanudarse a la misma dosis. • Si la elevación de CPK de grado 3 se repite, brigatinib debe retenerse hasta recuperación a grado ≤ 1 (≤2,5 × LSN) o al valor basal, luego reanudarse al siguiente nivel de dosis más bajo según la Tabla 1.
	Elevación de CPK de Grado 4 (> 10,0 × LSN)	• Brigatinib debe retenerse hasta recuperación a Grado ≤ 1 (≤2,5 × LSN) o al valor basal, y luego reanudarse en el siguiente nivel de dosis más bajo según la Tabla 1.
Elevación de lipasa o amilasa	Elevación de lipasa o amilasa de Grado 3 (> 2,0 × LSN)	• Brigatinib debe retenerse hasta recuperación a Grado ≤ 1 (≤1,5 × LSN) o al valor basal, y luego reanudarse a la misma dosis. • Si la elevación de lipasa y amilasa de grado 3 recurre, brigatinib debe retenerse hasta que se recupere a Grado ≤ 1 (≤1,5 × LSN) o al valor basal, luego reanudarse al siguiente nivel de dosis más bajo según la Tabla 1.
	Elevación de lipasa o amilasa de Grado 4 (> 5,0 x LSN)	• Brigatinib debe retenerse hasta recuperación a Grado ≤ 1 (≤1.5 × LSN), luego reanudarse al siguiente nivel de dosis más bajo según la Tabla 1.
Hiperglucemia	Para Grado 3 (mayor que 250 mg/dL o 13,9 mmol/L) o mayor	• Si no puede controlarse adecuadamente la hiperglucemia con un manejo médico óptimo, brigatinib debe retenerse hasta que se logre un control hiperglucémico adecuado. Tras la recuperación, brigatinib puede reanudarse con la siguiente dosis más baja según la Tabla 1 o suspenderse de forma permanente.

Tabla 2: Modificaciones de Dosis Recomendadas de Brigatinib para Reacciones Adversas (cont.)

Reacción adversa	Severidad*	Modificación de la dosis
Disturbio visual	Grado 2 o 3	• Brigatinib debe retenerse hasta la recuperación al Grado 1 o al valor basal, y luego reanudarse en el siguiente nivel de dosis más bajo según la Tabla 1.
	Grado 4	• Brigatinib debe suspenderse permanentemente.
Otras reacciones adversas	Grado 3	• Brigatinib debe retenerse hasta que se recupere al valor basal y luego reanudarse al mismo nivel de dosis. • Si el evento de Grado 3 se repite, brigatinib debe retenerse hasta que se recupere al valor basal, luego reanudarse en el nivel de dosis más bajo según la Tabla 1 o suspenderse permanentemente.
	Grado 4	• Brigatinib debe retenerse hasta la recuperación al valor basal, y luego reanudarse en el siguiente nivel de dosis más bajo según la Tabla 1. • Si el evento de Grado 4 se repite, brigatinib debe retenerse hasta que se recupere al valor basal, luego reanudarse en el siguiente nivel de dosis más bajo según la Tabla 1 o suspenderse de forma permanente.

* Calificación según los criterios de terminología común del Instituto Nacional del Cáncer para eventos adversos. Versión 4.0 (NCI CTCAE v4).
PAS = presión arterial sistólica; PAD = presión arterial diastólica; lpm = latidos por minuto; CPK = creatina fosfocinasa; LSN = límite superior de la normalidad

Poblaciones de Pacientes Especiales

Pacientes de edad avanzada

Los datos limitados sobre la seguridad y la eficacia de brigatinib en pacientes de 65 años o más sugieren que no se requiere un ajuste de la dosis para pacientes ancianos. No hay datos disponibles para pacientes mayores de 85 años de edad [12]

Pacientes pediátricos

La seguridad y eficacia de brigatinib en pacientes menores de 18 años no han sido establecidas. No hay datos disponibles. [13]

Insuficiencia Renal

No se requiere un ajuste de la dosis de brigatinib en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) ≥ 30 ml/min/1,73 m2). Se recomienda una dosis inicial reducida de 60 mg una vez al día durante los primeros 7 días, luego 90 mg una vez al día para pacientes con insuficiencia renal grave (eGFR < 30 ml/min /1,73 m^2) (véase *Propiedades farmacocinéticas*, 5.2). [14]

Deterioro de la Función Hépatica

No se requiere un ajuste de la dosis de brigatinib para pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A) o insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B). Se recomienda una dosis inicial

reducida de 60 mg una vez al día durante los primeros 7 días, luego 120 mg una vez al día para pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C) (véase *Propiedades farmacocinéticas*, 5.2). [15]

Método de administración [16]

El brigatinib es para uso oral. Las tabletas deben tragarse enteras y con agua. No triture ni mastique las tabletas.

Brigatinib puede administrarse con o sin comida.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo a alguno de los excipientes.

4.4 Advertencias especiales y precauciones especiales de uso

Reacciones adversas pulmonares [17]

En pacientes tratados con brigatinib pueden ocurrir reacciones adversas pulmonares graves, potencialmente mortales y fatales, incluidas aquellas con características compatibles con la EPI/neumonitis (véase *Efectos indeseables*, 4.8).

La mayoría de las reacciones adversas pulmonares se observaron dentro de los primeros 7 días de tratamiento. Las reacciones adversas pulmonares de grado 1-2 se resolvieron con la interrupción del tratamiento o la modificación de la dosis. El aumento de la edad y el intervalo más corto (menos de 7 días) entre la última dosis de crizotinib y la primera dosis de brigatinib se asociaron de modo independiente con una mayor tasa de estas reacciones adversas pulmonares. Estos factores deben considerarse al iniciar el tratamiento con brigatinib.

Algunos pacientes presentaron neumonitis más tarde en el tratamiento con brigatinib. Se debe vigilar a los pacientes en relación con síntomas respiratorios nuevos o que empeoran (por ejemplo, disnea, tos, etc.), especialmente en la primera semana de tratamiento. La evidencia de neumonitis en cualquier paciente con empeoramiento de los síntomas respiratorios debe investigarse con prontitud. Si se sospecha neumonitis, se debe suspender brigatinib y se debe evaluar el paciente por otras causas de síntomas (por ejemplo, embolia pulmonar, progresión tumoral y neumonía infecciosa) y se debe modificar la dosis en consecuencia (véase *Posología y método de administración*, 4.2).

Hipertensión

La hipertensión ha ocurrido en pacientes tratados con brigatinib (véase *Reacciones adversas*, 4.8). La presión arterial debe controlarse regularmente durante el tratamiento con brigatinib. La hipertensión debe tratarse de acuerdo con las directrices estándar para controlar la presión arterial. La frecuencia cardíaca

debe controlarse con más frecuencia en los pacientes si no se puede evitar el uso concomitante de un medicamento que se sabe que causa bradicardia. Para la hipertensión grave (≥ Grado 3), brigatinib se debe retener hasta que la hipertensión se haya recuperado al Grado 1 o al valor basal. La dosis debe modificarse en consecuencia (véase *Posología y método de administración*, 4.2).

Bradicardia

La bradicardia ha ocurrido en pacientes tratados con brigatinib (véase Efectos indeseables, 4.8). Se debe tener precaución al administrar brigatinib en combinación con otros agentes que causan bradicardia. La frecuencia cardíaca y la presión arterial deben controlarse regularmente.

Si ocurre bradicardia sintomática, se debe suspender el tratamiento con brigatinib y se deben evaluar los medicamentos concomitantes que causan bradicardia. Tras la recuperación, la dosis debe modificarse en consecuencia (véase Posología y método de administración, 4.2). En caso de bradicardia potencialmente mortal, si no se identifica una medicación concomitante contribuyente o en caso de recurrencia, se debe suspender el tratamiento con brigatinib (véase Posología y Método de administración, 4.2).

Disturbio visual

Se han presentado reacciones adversas por disturbios visuales en pacientes tratados con brigatinib (véase *Efectos Indeseables,* 4.8). Se debe aconsejar a los pacientes que informen cualquier síntoma visual. Para los síntomas visuales nuevos o que empeoran, se debe considerar una evaluación oftalmológica y una reducción de la dosis (véase *Posología y método de administración, 4.2*).

Elevación de Creatina Fosfoquinasa

Se han presentado aumentos de CPK en pacientes tratados con brigatinib (véase Efectos Indeseables, 4.8). Se debe recomendar a los pacientes que informen sobre cualquier dolor muscular, sensibilidad o debilidad inexplicables.

Los niveles de CPK deben controlarse regularmente durante el tratamiento con brigatinib. Basado en la gravedad de la elevación de CPK, se debe suspender el tratamiento con brigatinib y modificarse la dosis en consecuencia (véase Posología y método de administración, 4.2).

Elevación de la enzima pancreática [22]

Se han presentado elevaciones de amilasa y lipasa en pacientes tratados con brigatinib (*véase Efectos indeseables, 4.8*). La lipasa y amilasa deben controlarse regularmente durante el tratamiento con brigatinib. Basado en la gravedad de las anomalías de laboratorio, se debe suspender el tratamiento con brigatinib y modificarse la dosis en consecuencia (*véase Posología y método de administración 4.2*).

Hiperglucemia [23]

Se han presentado elevaciones de glucosa sérica en pacientes tratados con brigatinib (véase Efectos indeseables, 4.8). La glucosa sérica en ayunas debe evaluarse antes del inicio de brigatinib y controlarse periódicamente a partir de entonces. Los medicamentos antihiperglucémicos deben iniciarse u optimizarse según sea necesario. Si no se puede lograr un control adecuado de la hiperglucemia con un manejo médico óptimo, se debe suspender brigatinib hasta que se logre un control adecuado de la hiperglucemia; tras la recuperación, se puede considerar la reducción de la dosis de brigatinib o puede suspenderse de modo permanente (*véase Posología y método de administración, 4.2*).

Toxicidad embriofetal [24]

Basándose en su mecanismo de acción y los hallazgos en animales, brigatinib puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. No hay datos clínicos sobre el uso de brigatinib en mujeres embarazadas.

Avise a las mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial al feto. Aconseje a las mujeres con potencial reproductivo usar un anticonceptivo no hormonal efectivo durante el tratamiento con brigatinib y durante al menos 4 meses después de la dosis final. Aconseje a los hombres con parejas femeninas con potencial reproductivo para que utilicen anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante al menos 3 meses después de la última dosis de brigatinib (*véase Embarazo y lactancia, 4.6*).

Hepatotoxicidad

Se ha producido elevación de los niveles de enzimas hepáticas (aspartato·aminotransferasa, alanina·aminotransferasa) y bilirrubina en pacientes tratados con Brigatinib. Se debe controlar la función hepática, incluyendo AST, ALT y bilirrubina total antes de iniciar el tratamiento con Brigatinib y cada 2 semanas durante los primeros 3 meses de tratamiento. A partir de entonces, el seguimiento se debe realizar periódicamente. En función de la gravedad de las anomalías observadas en el laboratorio, se debe interrumpir el tratamiento y modificar la dosis de forma conveniente.

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa LAPP o mala absorción de glucosa galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Agentes que pueden aumentar las concentraciones de brigatinib en plasma

Inhibidores de CYP3A [25]

El uso concomitante de inhibidores potentes de CYP3A con brigatinib, incluidos, entre otros, ciertos antivirales (por ejemplo, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir), antibióticos macrólidos (por ejemplo, claritromicina, telitromicina, tricina de dominicina), antifúngicos (por ejemplo, cetoconazol, voriconazol) y nefazodona deben evitarse. Si no se puede evitar el uso concomitante de inhibidores fuertes de CYP3A, la dosis de brigatinib se debe reducir en aproximadamente un 50% (es decir, de 180 mg a 90 mg, o de 90 mg a 60 mg). Después de suspender un inhibidor fuerte de CYP3A, se debe reanudar el brigatinib a la dosis que se toleró antes del inicio del inhibidor fuerte de CYP3A.

No se requiere un ajuste de dosis para brigatinib en combinación con inhibidores moderados de CYP3A (por ejemplo, diltiazem y verapamil). Los pacientes deben vigilarse estrechamente cuando brigatinib se administra conjuntamente con inhibidores moderados de CYP3A.

La toronja o el jugo de toronja también pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de brigatinib y deben evitarse.

Inhibidores de CYP2C8 [26]

No se requiere ajuste de dosis para brigatinib durante la administración conjunta con inhibidores potentes de CYP2C8.

Inhibidores de P-gp y BCRP [27]

No se requiere ajuste de dosis para brigatinib durante la administración conjunta con inhibidores de P-gp y de BCRP.

Agentes que pueden disminuir las concentraciones de brigatinib en plasma

Inductores de CYP3A [28]

Se debe evitar el uso concomitante de inductores potentes del CYP3A con brigatinib, incluidos, entre otros, rifampicina, carbamazepina, fenitoína, rifabutina, fenobarbital y hierba de San Juan.

Se debe evitar el uso concomitante de inductores moderados de CYP3A con brigatinib, incluidos, entre otros, efavirenz, modafinil, bosentan, etravirina y nafcillina.

Agentes que pueden tener sus concentraciones de plasma alteradas por brigatinib

Sustratos de CYP3A [29]

Brigatinib puede reducir las concentraciones plasmáticas de medicamentos coadministrados que son predominantemente metabolizados por CYP3A.

Brigatinib también puede inducir otras enzimas y transportadores (por ejemplo, CYP2C, P-gp) a través de los mismos mecanismos responsables de la inducción de CYP3A (por ejemplo, activación del receptor X

de pregnano).

Sustratos transportadores [30]

Brigatinib es un inhibidor de P-gp, BCRP, OCT1, MATE1 y MATE2K in vitro.

La administración conjunta de brigatinib con sustratos de P-gp (por ejemplo, digoxina, dabigatrán, colchicina, pravastatina), BCRP (por ejemplo, metotrexato, rosuvastatina, sulfasalazina), OCT1, MATE1K y MATE2K puede aumentar sus concentraciones plasmáticas.

4.6 Embarazo y lactancia

Embarazo [31]

Brigatinib puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (*véase Datos de seguridad no clínicos, 5.3*). No hay datos clínicos sobre el uso de brigatinib en mujeres embarazadas. Brigatinib no debe usarse durante el embarazo a menos que la condición clínica de la madre requiera tratamiento. Si se usa brigatinib durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras toma este medicamento, se le debe informar sobre el peligro potencial para el feto.

Debe advertirse a las mujeres en edad fértil que están siendo tratadas con brigatinib que no queden en embarazo y a los hombres que están siendo tratados con brigatinib se les debe aconsejar que no sean padres durante el tratamiento. Se debe recomendar a las mujeres con potencial reproductivo que utilicen anticonceptivos no hormonales eficaces durante el tratamiento con brigatinib y durante al menos 4 meses después de la dosis final. Se debe recomendar a los pacientes masculinos con parejas con potencial reproductivo que utilicen anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante al menos 3 meses después de la última dosis de brigatinib.

En un estudio de desarrollo embriofetal en el que a ratas preñadas se les administraron dosis diarias de brigatinib durante la organogénesis, se observaron anomalías esqueléticas relacionadas con la dosis (osificación incompleta, incisivos pequeños) y anomalías viscerales en dosis tan bajas como 12,5 mg/kg/día (aproximadamente 0,7 veces la exposición humana por AUC a 180 mg una vez al día). Las malformaciones observadas a 25 mg/kg/día (aproximadamente 1,26 veces el AUC humano a 180 mg una vez al día) incluyeron anasarca (edema subcutáneo generalizado), anoftalmía (ojos ausentes), hiperflexión del miembro anterior, extremidades pequeñas, cortas y/o dobladas, múltiples fusionadas costillas, escápulas dobladas, onfalocele (intestino que sobresale en el ombligo) y gastrosquisis (intestinos que sobresalen a través de un defecto en la pared abdominal) junto con hallazgos viscerales de dilatación bilateral moderada de los ventrículos laterales.

Lactancia [32]

Se desconoce si brigatinib se excreta en la leche humana. Los datos disponibles no pueden excluir la excreción potencial en la leche humana. La lactancia debe interrumpirse durante el tratamiento con brigatinib.

Fertilidad [33]

No se dispone de datos humanos sobre el efecto del brigatinib en la fertilidad. Con base en estudios reproductivos en animales machos, brigatinib puede causar una fertilidad reducida en machos (*véase Datos de seguridad no clínicos, 5.3*). Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos para la fertilidad humana.

4.7 Efectos en la capacidad para conducir y utilizar máquinas [34]

No hay datos sobre el efecto de brigatinib en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se han observado alteraciones visuales, mareos y fatiga en ensayos clínicos. Se debe recomendar a los pacientes que no conduzcan ni operen máquinas si presentan alguno de estos síntomas mientras toman brigatinib.

4.8 Efectos indeseables

Ensayos clínicos [35]

Las reacciones adversas descritas en esta sección se identificaron a partir de tres ensayos clínicos:

- Estudio 301 (ALTA 1L): un ensayo aleatorizado, multicéntrico, abierto en pacientes con CPCNP avanzado ALK positivo que no habían recibido previamente una terapia dirigida a ALK. Los pacientes se aleatorizaron en una proporción de 1:1 para recibir brigatinib 180 mg una vez al día con una fase inicial de 7 días a 90 mg una vez al día (n=137) o crizotinib 250 mg por vía oral dos veces al día (n=138)
- Estudio 201 (ALTA): un ensayo aleatorizado, multicéntrico, abierto en pacientes tratados con brigatinib con ALK + CPCNP que previamente progresó con crizotinib. Los pacientes se aleatorizaron en una proporción de 1:1 para recibir brigatinib, ya sea 90 mg una vez al día de forma continua (régimen de 90 mg, n = 112) o 180 mg una vez al día con una fase inicial de 7 días a 90 mg una vez al día (régimen de 180 mg, n = 110)
- Estudio 101: un ensayo abierto, multicéntrico de aumento/expansión de dosis de fase 1/2 en pacientes con tumores malignos avanzados.

Las reacciones adversas más frecuentes informadas en pacientes (≥25%) tratados con brigatinib en el régimen de 180 mg fueron aumento de AST (65,7%), aumento de CPK (63%), hiperglucemia (55,1%), hiperinsulinemia (50%), aumento de lipasa (49,3%), diarrea (47,8%), aumento de ALT (45,6%), aumento

de amilasa (44,2%), anemia (42%), náuseas (38%), fatiga (37,2%), aumento de fosfatasa alcalina (36,5%), aumento de APTT (35,5%), disminución del recuento de linfocitos (35%), hipofosfatemia (33,9%), tos (32,8%), erupción cutánea (32,1%), cefalea (29,9%), mialgia (29,2%), disnea (25,5%) y vómitos (25,2%). [36]

Las reacciones adversas serias más frecuentes informadas en el 2% o más de los pacientes en el régimen de 180 mg, además de los eventos relacionados con la progresión de la neoplasia, incluyeron neumonía (6,2%), neumonitis (5,1%) y disnea (2,9%). [37]

Los eventos adversos emergentes del tratamiento (EAET) que llevaron a la interrupción de brigatinib ocurrieron en el 11,7% de los pacientes que recibieron el régimen de 180 mg. Los EAET más frecuentes (que ocurrieron en ≥2 pacientes que recibieron el régimen de 180 mg), aparte de los eventos relacionados con la progresión de la neoplasia que llevaron a la interrupción de brigatinib, fueron neumonitis 3,3% y neumonía 1,5%. [38]

Los EAETs que llevaron a la reducción de la dosis ocurrieron en el 28,1% de los pacientes que recibieron el régimen de 180 mg. Los EAETs que llevaron a una reducción de la dosis los que ocurrieron en ≥2% de los pacientes que recibieron el régimen de 180 mg fueron aumento de CPK en sangre 7,7%, aumento de lipasa 3,6%, erupción cutánea 2,9% y amilasa 2,2%. [39]

Las reacciones adversas notificadas en la Tabla 3 se enumeran por clasificación por órganos y sistemas, término preferente y frecuencia. La siguiente convención se utiliza para clasificar la frecuencia de una reacción adversa a un medicamento (RAM) y se basa en las directrices del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Medicas (CIOMS): muy frecuente (≥ 1/10); frecuente (≥ 1/100 a <1/10); poco frecuente (≥ 1/1,000 a <1/100); raro (≥ 1/10,000 a <1/1,000); muy raro (<1/10,000); desconocido (no puede estimarse desde los datos disponibles).

Tabla 3: Reacciones adversas notificadas en pacientes tratados con Brigatinib (según los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE) versión 4.0) en el régimen de 180 mg (N = 274) [40]

Clasificación por órganos y sisteas	Categoría de frecuencia	Reacciones adversas* todos los grados	Reacciones adversas grado 3-4
Infecciones e infestaciones	Muy Frecuente	Neumonia †, ‡‡‡‡ (14%)	
	Frecuente	Infección del tracto respiratorio superior (9,9%)	Neumonia † (4.7%)
Trastornos linfáticos y de la sangre	Muy Frecuente	Anemia (42%) Aumento de APTT (36%) Recuento de linfocitos disminuido. (35%) Recuento de leucocitos disminuido (14%) Recuento de neutrófilos dsminuido (10%).	Recuento de linfocitos disminuido (12%)
	Frecuente	Recuento de plaquetas disminuido (8%).	Aumento de APTT (2,2%)

			Anemia (1,5%)
	Poco Frecuente		Recuento de neutrófilos disminuido (0.7%)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy Frecuente	Hiperglucemia (55%) Hiperinsulinemia [‡](50%) Hipofosfatemia (34%) Hipomagnesemia (21%) Hiponatremia (19%) Hipercalcemia (18%) Hipopotasemia (17%) Disminución del apetito (16%)	
	Frecuente		Hipofosfatemia (5,8%) Hiperglucemia (6,6%) Hiponatremia (2,9%) Disminución del apetito (1,1%)
	Poco Frecuente		Hipopotasemia (0.7%)
Trastornos psiquiátricos	Frecuente	Insomnio (8,4%)	

Tabla 3: Reacciones adversas notificadas en pacientes tratados con Brigatinib (según los Criterios de Terminología Frecuente para Eventos Adversos (CTCAE) versión 4.0) en el régimen de 180 mg (N = 274) [40]

Trastornos del sistema nervioso	Muy Frecuente	Dolor de cabeza[§] (30%), Neuropatía periférica[#] (18%) Mareos (13%)	
	Frecuente	Disgeusia (4,7%) Deterioro de la memoria (3,6%)	Neuropatía periférica[#] (1,5%)
	Poco Frecuente		Cefalea[§] (0.7%)
Trastornos oculares	Muy Frecuente	Disturbio visual [**] (14%)	
	Frecuente		Disturbio visual[**] (1,1%)
Trastornos cardiacos	Frecuente	Bradicardia [‡‡] (6,6%) Electrocardiograma QT prolongado (4,7%) Taquicardia [††] (3,3%) Palpitaciones (2,2%)	Electrocardiograma QT prolongado (1,1%)
	Poco Frecuente		Bradicardia [‡‡] (0,4%)
Trastornos vasculares	Muy Frecuente	Hipertensión (25%)	
	Frecuente		Hipertensión (9,9%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy Frecuente	Tos (33%) Disnea[§§] (26%)	
	Frecuente	Neumonitis [##] (6,2%)	Neumonitis [##] (3,3%) Disnea[§§] (2,9%)
Trastornos gastrointestinales	Muy Frecuente	Aumento de lipasa (49%) Diarrea [***] (48%) Aumento de amilasa (44%) Náuseas (38%) Vómitos (25%) Dolor abdominal [†††] (19%) Estreñimiento (19%) Estomatitis [‡‡‡] (10%)	Aumento de lipasa (13%)
	Frecuente	Boca seca (6,9%) Dispepsia (5,8%)	Amilasa aumentada (7,3%)

		Flatulencia (1,5%)	Dolor abdominal[†††] (1,1%) Náuseas (1,1%)
	Poco frecuente		Diarrea [***] (0,7%) Vómitos (0,4%) Estomatitis [‡‡‡] (0,4%) Dispepsia (0,4%)

Tabla 3: Reacciones adversas notificadas en pacientes tratados con Brigatinib (según los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE) versión 4.0) en el régimen de 180 mg (N = 274) [40]

Clasificación por órganos y sistemas	**Categoría de frecuencia**	**Reacciones adversas* todos los grados**	**Reacciones adversas grado 3-4**
Desórdenes Hepatobiliares	Muy Frecuente	AST aumentado (66%) ALT aumentado (46%) Fosfatasa alcalina aumentada (37%)	
	Frecuente	Lactato deshidrogenasa aumentado (5,8%)	ALT aumentado (3,6%) Fosfatasa alcalina aumentado (2,6%) AST aumentado (2,6%)
Trastornos de la Piel y Del tejido subcutáneo	Muy Frecuente	Erupción[§§§] (32%) Prurito (13%)	
	Frecuente	Piel seca (4,7%) Reacción de fotosensibilidad (3,6%)	Erupción[§§§] (3,3%) Reacción de fotosensibilidad (1,1%)
	Poco Frecuente		Piel seca (0,4%) Prurito (0,4%)
TRastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy Frecuente	Aumento de CPK en sangre (63%) Mialgia [###] (29%) Artralgia (14%)	Aumento de CPK en sangre (14%)
	Frecuente	Dolor en el pecho musculoesquelético (7,7%) Dolor en la extremidad (6,9%)	
	Poco Frecuente	Rigidez musculoesquelética (0,7%)	Dolor en la extremidad (0,7%) Dolor de pecho musculoesquelético (0,4%) Mialgia[###] (0,4%)
Trastornos renales y urinarios,	Muy Frecuente	Aumento de la creatinina en sangre (15%)	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy Frecuente	Fatiga [****] (37%) Edema [††††] (15%) Pirexia (12%)	
	Frecuente	Dolor torácico no cardíaco (4,7%) Malestar en el pecho (3,3%) Dolor (2,9%)	Fatiga [****] (2%)

Tabla 3: Reacciones adversas notificadas en pacientes tratados con Brigatinib (según los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE) versión 4.0) en el régimen de 180 mg (N = 274) [40]

Sistema de clase de organos	Frecuencia categoría	Reacciones adversas* todos los grados	Reacciones adversas grado 3-4
Investigaciones			Pirexia (0,7%) Dolor torácico no cardiaco (0,4%) Edema †††† (0,4%)
	Frecuente	Disminución de Peso (3,6%) Aumento del colesterol en sangre (3,3%).	
	Poco frecuente		Disminución de Peso (0,4%)

Las RAM incluidas como términos preferentes se basan en MedDRA versión 20.0.
Fecha límite de la base de datos: Estudio 101 - 31 de mayo de 2016, Estudio 201 - 29 de septiembre de 2017, Estudio 301 - 19 de febrero de 2018
APTT aumentó la frecuencia basado en los Estudios 101 y 201
CPK aumentó la frecuencia en base a los Estudios 201 y 301
* Las frecuencias para los términos de RAM asociados a los cambios de laboratorio de química y hematología se determinaron con base en la frecuencia de los cambios de laboratorio anormales desde la línea de base.
† Incluye neumonía atípica, neumonía, neumonía por aspiración, infección del tracto respiratorio inferior, infección viral del tracto respiratorio, infección pulmonar, neumonía criptocócica
‡Grado no aplicable
§ Incluye dolor de cabeza, dolor de cabeza sinusal, malestar en la cabeza, migraña, dolor de cabeza por tensión
# Incluye parestesia, neuropatía sensorial periférica, disestesia, hiperestesia, hipoestesia, neuralgia, neuropatía periférica, neurotoxicidad, neuropatía motora periférica, polineuropatía
**Incluye percepción visual de la profundidad alterada, catarata, ceguera al color adquirida, diplopía, glaucoma, aumento de la presión intraocular, edema macular, fotofobia, fotopsia, edema retiniano, visión borrosa, reducción de la agudeza visual, defecto del campo visual, deterioro visual, desprendimiento del vítreo, flotadores vítreos, amaurosis fugax
†† Incluye taquicardia sinusal, taquicardia
‡‡Incluye bradicardia, bradicardia sinusal.
§§Incluye disnea, disnea de esfuerzo.
##Incluye enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis.
*** Incluye diarrea
††† Incluye malestar abdominal, distensión abdominal, dolor abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior, malestar epigástrico
‡‡‡Incluye estomatitis aftosa, estomatitis, úlcera aftosa, ulceración de la boca, ampollas en la mucosa oral
§§§ Incluye dermatitis acneiforme, eritema, erupción exfoliativa, erupción, erupción eritematosa, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción prurítica, erupción pustulosa, dermatitis, dermatitis alérgica, eritema generalizado, erupción folicular, urticaria, erupción por el medicamento, erupción cutánea tóxica
Incluye dolor musculoesquelético, mialgia, espasmos musculares, tensión muscular, contracciones musculares, molestias musculoesqueléticas
****Incluye astenia, fatiga.
†††† Incluye edema de párpado, edema facial, edema periférico, edema periorbital, cara inflamada, edema generalizado, hinchazón periférica
‡‡‡‡ Incluye eventos fatales

Reacciones adversas pulmonares [41]

En ALTA 1L, el 2,9% de los pacientes presentaron reacciones adversas pulmonares de cualquier grado de EPI/neumonitis al inicio del tratamiento (en 8 días), con reacciones adversas pulmonares de grado 3-4 en el 2,9% de los pacientes. No hubo reacciones adversas pulmonares fatales. Además, el 0,7% de los pacientes presentaron neumonitis más tarde en el tratamiento.

En ALTA, se presentaron reacciones adversas pulmonares de cualquier grado, incluidas la EPI/neumonitis, neumonía y disnea, al inicio del tratamiento (dentro de los 9 días, mediana de inicio: 2 días) en el 6,4% de los pacientes; 2,7% de los pacientes presentaron reacciones adversas pulmonares de Grado 3-4 y 1 paciente (0,5%) tuvo neumonía mortal. Tras las reacciones adversas pulmonares de grado 1-2, se interrumpió el tratamiento con brigatinib y luego se reinició o se redujo la dosis. Además, el 2,3% de los pacientes presentaron neumonitis más adelante en el tratamiento, con 2 pacientes con neumonitis de grado 3 (*véase Posología y método de administración, 4.2 y Advertencias y precauciones especiales de uso, 4.4*).

Hipertensión [42]

Se reportó hipertensión en el 25% de los pacientes tratados con brigatinib en el régimen de 180 mg y el 10% tenía hipertensión de Grado 3. La reducción de la dosis para la hipertensión ocurrió en el 1,1% de los pacientes en el régimen de 180 mg (*véase Posología y método de administración, 4.2 y Advertencias y precauciones especiales de uso, 4.4*).

Bradicardia [43]

Se reportó bradicardia en el 6,6% de los pacientes tratados con brigatinib en el régimen de 180 mg. Se reportarón frecuencias cardíacas de menos de 50 latidos por minuto (lpm) en el 7,7% de los pacientes con el régimen de 180 mg (*véase Posología y método de administración, 4.2 y Advertencias y precauciones especiales o uso, 4.4*).

Disturbio visual [44]

Se reportarón reacciones adversas de disturbio visual en el 14% de los pacientes tratados con brigatinib en el régimen de 180 mg. De estos, se informaron tres reacciones adversas de grado 3 (1,1%), incluidos edema macular (1) y catarata (2).

La reducción de la dosis para el disturbio visual ocurrió en dos pacientes (0,7%) en el régimen de 180 mg (*véasePosología y Método de administración, 4.2 y Advertencias y precauciones especiales de uso, 4.4*).

Elevación de fosfoquinasa de creatina (CPK) [45]

En ALTA 1L y ALTA, se informaron aumentos de la creatina fosfocinasa (CPK) en el 63% de los pacientes tratados con brigatinib en el régimen de 180 mg. La incidencia de las elevaciones de CPK de grado 3-4 fue del 13,8%. La mediana de tiempo hasta el inicio para las elevaciones de CPK fue de 27 días. La reducción de la dosis para la elevación de CPK ocurrió en el 7,7% de los pacientes en el régimen de 180 mg (*véase Posología y Método de administración, 4.2 y Advertencias y precauciones especiales de uso, 4.4*).

Elevaciones de las enzimas pancreáticas [46]

Se informaron elevaciones de amilasa y lipasa en el 44% y el 49% de los pacientes tratados con brigatinib, respectivamente, en el régimen de 180 mg. Para las elevaciones a los grados 3 - 4, las incidencias de amilasa y lipasa fueron del 7,3% y 13%, respectivamente. La mediana de tiempo hasta el inicio para las elevaciones de amilasa y lipasa fue de 15 días y 28 días, respectivamente.

La reducción de la dosis para la elevación de lipasa y amilasa ocurrió en el 3,6% y en el 2,2% de los pacientes, respectivamente, en el régimen de 180 mg (*véase Posología y método de administración, 4.2 y Advertencias y precauciones especiales de uso, 4.4*).

Hiperglucemia [47]

El cincuenta y cinco por ciento de los pacientes presentaron hiperglucemia. Hiperglucemia de grado 3 ocurrió en 6,6% de los pacientes (*véase Posología y método de administración, 4.2 y Advertencias y precauciones especiales de uso, 4.4*).

Ningún paciente tuvo reducciones de dosis debido a la hiperglucemia.

Poscomercialización

No aplica

4.9 Sobredosis

No existe un antídoto específico para la sobredosis con brigatinib. En el caso de una sobredosis, vigile al paciente para detectar reacciones adversas (*véase Efectos indeseables, 4.8*) y proporcione atención de apoyo adecuada**.**

4.10 Abuso y dependencia de drogas

Brigatinib no tiene potencial conocido de abuso o dependencia.

5. Propiedades farmacológicas

5.1 Propiedades farmacodinamias

Electrofisiología cardíaca [48]

El potencial de prolongación del intervalo QT de brigatinib se evaluó en 123 pacientes después de una dosis diaria de brigatinib de 30 mg a 240 mg. Brigatinib no prolongó el intervalo QT en una medida clínicamente relevante.

Mecanismo de acción [49]

Brigatinib es un inhibidor de la tirosina quinasa que se dirige al receptor ALK, ROS1 y al receptor del factor de crecimiento tipo insulina 1 (IGF-1R). Entre estos, el brigatinib es el más activo contra ALK. Brigatinib inhibió la autofosforilación de ALK y la fosforilación mediada por ALK de la proteína de señalización STAT3 en ensayos *in vitro* e *in vivo*.

Brigatinib inhibió la proliferación *in vitro* de líneas celulares que expresan las proteínas de fusión EML4-ALK y NPM-ALK y demostró una inhibición dependiente de la dosis del crecimiento del xenoinjerto de CPCNP positivo para EML4-ALK en ratones.

A concentraciones (≤ 500 nM) que se alcanzaron clínicamente, brigatinib inhibió la viabilidad *in vitro* de células que expresan EML4-ALK y 17 formas mutantes asociadas con la resistencia a los inhibidores de ALK, incluido el crizotinib. No se observaron mutaciones de ALK asociadas con la resistencia a brigatinib. Brigatinib demostró actividad *in vivo* y clínica contra múltiples formas mutantes de EML4-ALK, incluidos los mutantes G1202R y L1196M identificados en tumores CPCNP en pacientes que han progresado con crizotinib.

La administración de brigatinib dio como resultado una actividad antitumoral y una supervivencia prolongada en ratones con una línea de células tumorales dirigidas por ALK implantadas intracranealmente.

Estudios clínicos

CPCNP avanzado ALK positivo sin terapia dirigida a ALK anterior (ALTA 1L, estudio 301) [50]

La seguridad y la eficacia de brigatinib se evaluaron en un ensayo multicéntrico, aleatorizado (1:1), abierto (ALTA 1L) en 275 pacientes adultos con CPCNP avanzado ALK positivo que no habían recibido previamente una terapia dirigida a ALK. Los criterios de elegibilidad permitieron la inscripción de pacientes con un reordenamiento de ALK documentado basado en un estándar local de atención y un Estado de Rendimiento ECOG de 0-2. A los pacientes se les permitió tener hasta 1 régimen previo de

terapia sistémica contra el cáncer en el contexto localmente avanzado o metastásico. Los pacientes neurológicamente estables con metástasis del sistema nervioso central (SNC) tratadas o no tratadas, incluidas las metástasis leptomeníngeas, fueron elegibles.

Se excluyeron los pacientes con antecedentes de enfermedad intersticial pulmonar, neumonitis relacionada con fármacos o neumonitis por radiación.

Los pacientes se aleatorizaron en una proporción de 1: 1 para recibir brigatinib 180 mg una vez al día con una fase inicial de 7 días a 90 mg una vez al día (n = 137) o crizotinib 250 mg por vía oral dos veces al día (n = 138). La mediana de duración del seguimiento fue de 11 meses (rango: 0-20) para el brazo de brigatinib y 9,3 meses (rango: 0-20,9) para el brazo de crizotinib, respectivamente. La aleatorización se estratificó por metástasis cerebrales (presente, ausente) y uso de quimioterapia previa para enfermedad localmente avanzada o metastásica (sí, no).

La medida de resultado principal fue la supervivencia libre de progresión (SLP) según los Criterios de evaluación de Respuesta en tumores sólidos (RECIST v1.1) según lo evaluado por un Comité de revisión independiente cegado (BIRC). Las medidas de resultado adicionales evaluadas por el BIRC incluyen la tasa de respuesta objetiva (TRO), la duración de la respuesta (DOR), el tiempo de respuesta, la tasa de control de la enfermedad (TCE), la TRO intracraneal, la SLP intracraneal y la DOR intracraneal. Los resultados evaluados por el investigador incluyen SLP y supervivencia general.

Los datos demográficos basales y las características de la enfermedad en ALTA 1L (Tabla 4) fueron de edad mediana 59 años (rango 27 a 89;32% 65 y más), 59% blancos y 39% asiáticos, 55% mujeres, 43% ECOG PS 0 y 53% ECOG PS 1, 96% nunca fumaron o son exfumadores, 93% Estadio IV, 96% de adenocarcinoma y 27% de quimioterapia previa. Los sitios de metástasis extra-torácicas incluyen el cerebro (29% de los pacientes, de los cuales el 46% habían recibido radiación previa al cerebro), los huesos (31% de los pacientes) y el hígado (20% de los pacientes).

El estudio ALTA 1L demostró una mejora significativa en la SLP evaluada por BIRC (IR = 0,49, valor de p = 0,0007). Los resultados de la SLP evaluados por el investigador [IR (Ic del 95%) = 0,45 (0,30- 0,68), valor de p de rango logaritimico = 0,0001] fueron similares a los evaluados por BIRC. Los resultados de eficacia del análisis ALTA 1L se resumen en la Tabla 5 y la Figura 1.

Tabla 4: Datos demográficos y características de la enfermedad de los pacientes ALK positivos tratados con Brigatinib y Crizotinib en ALTA 1L

Caracteristicas	Brigatinib (n=137)	Crizotinib (n=138)	Total (N=275)
Sexo, n (%)			
Hombre	68 (49,6)	57 (41,3)	125 (45,5)
Mujer	69 (50,4)	81 (58,7)	150 (54,5)
Edad (años)			
Mediana (rango)	58 (27-86)	60 (29-89)	59 (27-89)
Raza, n (%)			
Blanca	76 (55,5)	86 (62,3)	162 (58,9)
Asiática	59 (43,1)	49 (35,5)	108 (39,3)
Otra	2 (1,5)	3 (2,2)	5 (1,8)
Estado de rendimiento ECOG, n (%)			
0	58 (42,3)	60 (43,5)	118 (42,9)
1	73 (53,3)	72 (52,2)	145 (52,7)
2	6 (4,4)	6 (4,3)	12 (4,4)
Historial de Tabaquismo, n (%)			
No	84 (61,3)	75 (54,3)	159 (57,8)
Sí	53 (38,7)	63 (45,7)	116 (42,2)
Histología, n (%)			
Adenocarcinoma	126 (92,0)	137 (99,3)	263 (95,6)
Escamoso	4 (2,9)	0	4 (1,5)
Células grandes	2 (1,5)	0	2 (0,7)
Carcinoma adenoescamoso	3 (2,2)	1 (0,7)	4 (1,5)
Otro	2 (1,5)	0	2 (0,7)
Metástasis cerebrales en la línea de base *, n (%)			
Presente	40 (29,2)	41 (29,7)	81 (29,5)
Pacientes con radioterapia previa al cerebro, n (%)			
Sí	18 (13,1)	19 (13,8)	37 (13,5)
Quimioterapia previa en entorno localmente avanzado o metastásico, n (%)			
Sí	36 (26,3)	37 (26,8)	73 (26,5)

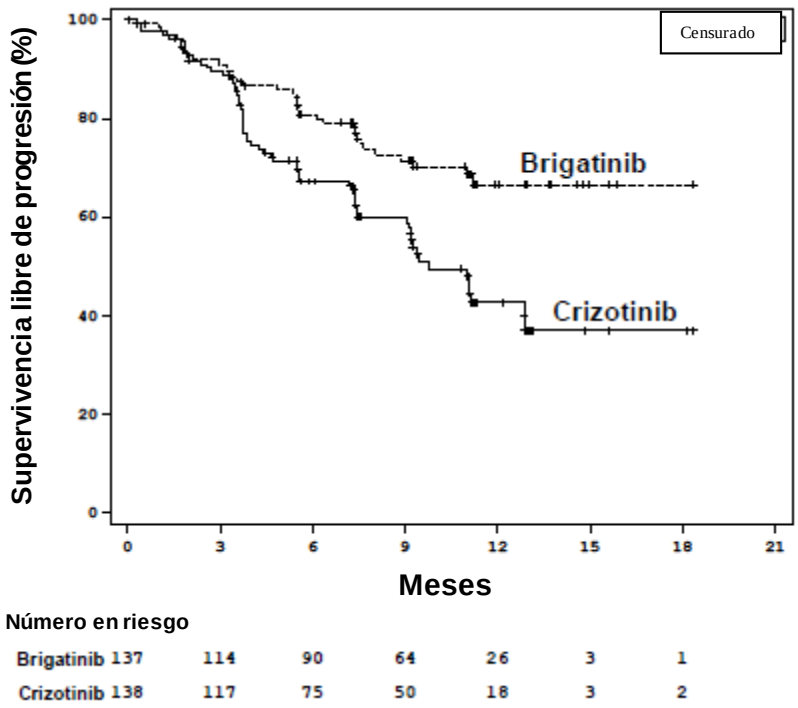
* Según evaluado por el investigador

Tabla 5: Resultados de eficacia en ALTA IL (Población ITT)

Parámetros de eficacia	**Brigatinib N=137**	**Crizotinib N=138**
Mediana de duración del seguimiento, (meses)	11 (rango: 0 – 20)	9,3 (rango: 0 – 20,9)
SLP (BIRC)		
Número de pacientes con eventos, n (%)	36 (26,3%)	63 (45,7%)
Enfermedad progresiva, n (%)	30 (21,9%)	57 (41,3%)
Muerte, n (%)	6 (4,4%)	6 (4,3%)
Mediana (en meses) (IC del 95%)	NE (NE, NE)	9,8 (9,0, 12,9)
Índice de riesgo (IC del 95%)	0,49 (0,33, 0,74)	
Valor de p de rango logarítmico	0,0007	
SLP a 6 meses	80,8%	67,3%
SLP a 12 meses	66,5%	42,6%
SLP (Investigador)		
Número de pacientes con eventos, n (%)	36 (26,3%)	67 (48,6%)
Enfermedad progresiva, n (%)	29 (21,2%)	63 (45,7%)
Muerte, n (%)	7 (5,1%)	4 (2,9%)
Mediana (en meses) (95% CI)	NE (NE, NE)	9,2 (7,4, 12,9)
Índice de riesgo (95% CI)	0,45 (0,3, 0,68)	
Valor de p de rango logarítmico	0,0001	
SLP a 12 meses	68,5%	40,3%
Tasa de respuesta objetiva (BIRC)		
Respondedores, n (%) (IC del 95%)	104 (75,9%) (67,9, 82,8)	101 (73,2%) (65,0, 80,4)
Valor de p*	0,65	
Respuesta completa, %	6,6%	8%
Respuesta parcial, %	69,3%	65,2%
Duración de la respuesta (BIRC)		
Respondedores n (%)	104 (75,9%)	110 (73,2%)
Mediana (meses) (95% CI)	NE (NE, NE)	9,3 (7,6, NE)
Duración de la respuesta a los 6 meses,	77,6%%	69,8%
Duración de la respuesta a los 12 meses,	74,5%	40,6%
Supervivencia general		
Número de Eventos, n (%)	17 (12,4)	17 (12,3)
Mediana (en meses) (IC del 95%)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Cociente de riesgo (IC del 95%)	0,98 (0,50, 1,93)	
Valor de p de rango logarítmico	0,94	

BIRC = Comité de Revisión Independiente Cegado; NE = no estimable; IC = intervalo de confianza
* Estratificado por la presencia de metástasis en SNCi en la línea de base y quimioterapia previa para la enfermedad localmente avanzada o metastásica para la prueba de log-rank y la prueba de Cochran Mantel-Haenszel, respectivamente

Figura 1: Gráfico de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión por BIRC en ALTA 1L



En la fecha de corte de datos, los datos de supervivencia general no estaban maduros.

La evaluación de BIRC sobre la eficacia intracraneal según RECIST v1.1 en pacientes con cualquier metástasis cerebral y pacientes con metástasis cerebrales mensurables (≥10 mm en el diámetro más largo) a la línea de base se resumen en la Tabla 6 y en la Figura 2.

El tiempo hasta la progresión del SNC de causa específica según evaluado por BIRC también fue significativamente mejorado; hubo una menor incidencia de progresión en el SNC como primer sitio de la progresión de enfermedad, sola o con progresión sistémica concurrente, en el brazo de brigatinib (9%) según se comparó con el brazo de crizotinib (19%).

Tabla 6: Eficacia intracraneal evaluada por BIRC en pacientes en ALTA 1L

Parámetros de eficacia	Pacientes con metástasis cerebrales mensurables en la línea de base	
	Brigatinib N=18	**Crizotinib N=21**
Tasa de respuesta objetiva intracraneal		
Respondedores, n (%) (IC del 95%)	15 (83,3%) (58,6, 96,4)	7 (33,3%) (14,6, 57)
Valor de p*	0,0023	
Respuesta completa, %	11,1%	0
Respuesta parcial, %	72,2%	33,3%
Duración de la respuesta intracraneal †		
Respondedores, n (%)	15 (83,3%)	7 (33,3%)
Mediana (meses) (IC del 95%)	NE (4,5, NE)	9,2 (3,9, 9,2)
Duración de la respuesta intracraneal a los 6 meses,	72,9%	66,7%
Duración de la respuesta intracraneal a los 12 meses,	60,8%	NE
	Pacientes con cualquier metástasis cerebral en la línea de base	
	Brigatinib N=43	**Crizotinib N=47**
Tasa de respuesta objetiva intracraneal		
Respondedores, n (%) (IC del 95%)	34 (79,1%) (64,0, 90,0)	11 (23,4%) (12,3, 38)
Valor de p*	< 0,0001	
Respuesta completa, %	44,2%	8,5%
Respuesta parcial, %	34,9%	14,9%
Duración de la respuesta intracraneal†		
Respondedores, n (%)	34 (79,1%)	11 (23,4%)
Mediana (meses) (IC del 95%)	NE (7,4, NE)	9,2 (3,9, 9,2)
Duración de la respuesta intracraneal a los 6 meses,	81,8%	70,7%
Duración de la respuesta intracraneal a los 12 meses,	70,9%	NE
SLP intracraneal‡		
Número de pacientes con eventos, n (%)	11 (25,6%)	28 (59,6%)
Enfermedad progresiva, n (%)	11 (25,6%)	26 (55,3%)
Muerte, n (%)	0	2 (4,3%)
Mediana (en meses) (IC del 95%)	NE (11,0, NE)	5,6 (4,1, 9,2)
Índice de riesgo (IC del 95%)	0,27 (0,13, 0,54)	
Valor de p de rango logarítmico	<0,0001	
SLP intracraneal a los 12 meses	66,7%	20,8%

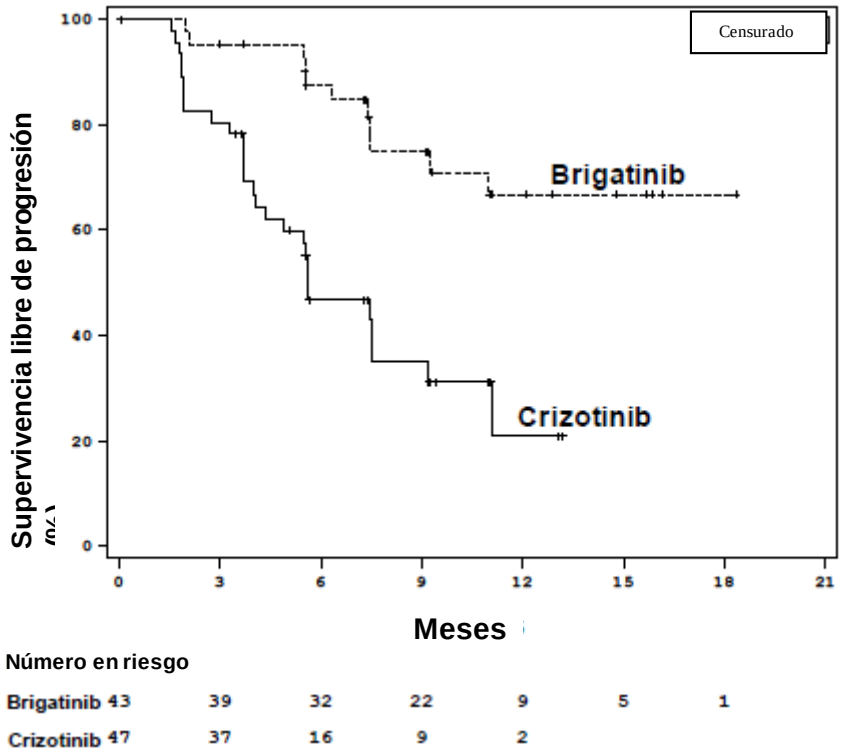
IC = intervalo de confianza; NE = no estimable

* Desde una prueba de Cochran Mantel-Haenszel estratificada por la presencia de quimioterapia previa para la enfermedad localmente avanzada o metastásica al ingreso al estudio

† medido desde la fecha de la primera respuesta intracraneal hasta la progresión de la enfermedad intracraneal (nuevas lesiones, lesión diana intracraneal: crecimiento del diámetro ≥20% a partir del nadir, o progresión inequívoca de lesiones intracraneales no dianas) o muerte

‡ medido desde la fecha de aleatorización hasta la progresión de la enfermedad intracraneal (nuevas lesiones, crecimiento del diámetro de la lesión intracraneal diana ≥20% desde el nadir, o progresión inequívoca de lesiones intracraneales no dianas) o muerte.

Figura 2: **Gráfico de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión intracraneal en pacientes con cualquier metástasis cerebral en la línea de base por BIRC en ALTA 1L**



Los síntomas informados por los pacientes, el funcionamiento y la calidad de vida global (QOL) se recopilaron utilizando el EORTC QLQ-C30; 131 pacientes en el brazo de brigatinib y el brazo de crizotinib, respectivamente, completaron el EORTC QLQ-C30. Los pacientes que recibieron brigatinib mostraron mejoras significativamente mayores ($p < 0,05$) con respecto a la línea de base en comparación con crizotinib en la calidad de vida global, la mayoría de las subescalas funcionales de EORTC QLQ-C30, que incluyen el funcionamiento físico, el funcionamiento emocional y el funcionamiento cognitivo, y las subescalas de síntomas fatiga, náuseas/vómitos, pérdida de apetito, y estreñimiento.

CPCNP ALKPositivo Avanzado o metastásico previamente tratado con crizotinib (ALTA, Estudio 201)

La seguridad y la eficacia de brigatinib se evaluaron en un ensayo abierto, aleatorizado (1:1), y multicéntrico (ALTA) [51] en 222 pacientes adultos con CPCNP ALK positivo localmente avanzado o metastásico que habían progresado con crizotinib. Los criterios de elegibilidad permitieron la inscripción de pacientes con un reordenamiento de ALK documentado basado en una prueba de ALK validada, estado

de rendimiento ECOG de 0-2, quimioterapia previa y metástasis en el sistema nervioso central (SNC) siempre que fueran neurológicamente estables y no necesitaran una dosis creciente de corticosteroides. Se excluyeron los pacientes con antecedentes de enfermedad intersticial pulmonar o neumonitis relacionada con fármacos.

Los pacientes se aleatorizaron en una proporción 1: 1 para recibir brigatinib 90 mg una vez al día (régimen de 90 mg, n = 112) o 180 mg una vez al día con una fase inicial de 7 días a 90 mg una vez al día (régimen de 180 mg, n = 110). La mediana de duración del seguimiento fue de 22,9 meses (rango: 0,1 – 39,2). [52]

La aleatorización se estratificó por metástasis cerebrales (presente, ausente) y la mejor respuesta previa al tratamiento con crizotinib (respuesta completa o parcial, cualquier otra respuesta/desconocida).

La medida de resultado principal fue la tasa de respuesta objetiva confirmada (TRO) de acuerdo con los criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos (RECIST v1.1) según la evaluación del investigador. Las medidas de resultado adicionales incluyeron TRO confirmada según evaluado por un Comité de Revisión Independiente (IRC); tiempo de respuesta; supervivencia libre de progresión (SLP); duración de la respuesta (DOR); supervivencia general; calidad de vida (QOL); y TRO intracraneal, DOR intracraneal y SLP intracraneal según evaluado por un IRC. El análisis de los resultados medidos del estudio en ambos brazos informó la dosis recomendada.

Los datosdemográficos y las características de la enfermedad basales en ALTA (Tabla 7) fueron mediana de edad 54 años (rango 18 a 82; 23% 65 y más), 67% blancos y 31% asiáticos, 57% mujeres, 36% ECOG PS 0 y 57% ECOG PS 1, 95% nunca fumadores o ex fumadores, 98% Estadio IV, 97% adenocarcinoma y 74% quimioterapia previa. Los sitios más comunes de metástasis extra-torácicas incluyeron 69% del cerebro (de los cuales 62% habían recibido radiación previa al cerebro), 40% de huesos y 26% de hígado.

Los resultados de la eficacia del análisis de ALTA se resumen en la Tabla 8 y las curvas de Kaplan-Meier (KM) para la SLP sistémica evaluada por el investigador y por el IRC se muestran en la Figura 3 y la Figura 4, respectivamente.

Tabla 7: Datos Demográficos y características de la enfermedad de los pacientes con ALK positivos tratados con brigatinib en ALTA [53]

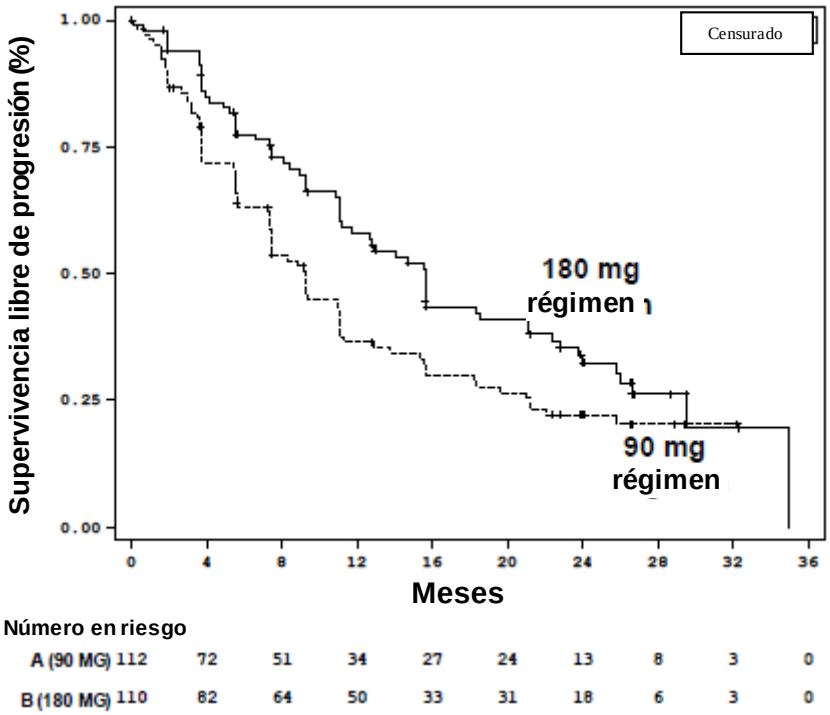
Características	90 mg 1x/día (n=112)	90 mg → 180 mg 1x/día (n=110)	Total (N=222)
Sexo, n (%)			
Hombres	50 (44,6)	46 (41,8)	96 (43,2)
Mujeres	62 (55,4)	64 (58,2)	126 (56,8)
Edad (año)			
Mediana (rango)	51 (18-82)	57 (20-81)	54 (18-82)
Raza, n (%)			
Blanca	72 (64,3)	76 (69,1)	148 (66,7)
Asiática	39 (34,8)	30 (27,3)	69 (31,1)
Otra	1 (0,9)	4 (3,6)	5 (2,3)
Estado de rendimiento ECOG, n (%)			
0	34 (30,4)	45 (40,9)	79 (35,6)
1	71 (63,4)	56 (50,9)	127 (57,2)
2	7 (6,3)	9 (8,2)	16 (7,2)
Historial de tabaquismo, n (%)			
No	71 (63,4)	63 (57,3)	134 (60,4)
Sí	40 (35,8)	47 (42,7)	87 (39,2)
Desconocido	1 (0,9)	0 (0,0)	1 (0,5)
Histología, n (%)			
Adenocarcinoma	107 (95,5)	108 (98,2)	215 (96,8)
Escamoso	2 (1,8)	1 (0,9)	3 (1,4)
Células grandes	1 (0,9)	1 (0,9)	2 (0,9)
Adenoscamoso	1 (0,9)	0 (0,0)	1 (0,5)
Mucoepidermoide	1 (0,9)	0 (0,0)	1 (0,5)
Metástasis cerebrales en la línea de base n (%)			
Presente	80 (71,4)	74 (67,3)	154 (69,4)
Quimioterapia previa, n (%)			
Sí	83 (74,1)	81 (73,6)	164 (73,9)
Mejor respuesta al crizotinib anterior, n (%)			
RP o RC	71 (63,4)	73 (66,4)	144 (64,9)
Otra respuesta o desconocida	41 (36,6)	37 (33,6)	78 (35,1)

Tabla 8: Resultados de eficacia en ALTA (Población ITT)[54]

Parámetros de eficacia	**Evaluación del investigador**		**Evaluación según el IRC**	
	régimen de 90 mg * N = 112	**régimen de 180 mg † N = 110**	**régimen de 90 mg * N = 112**	**régimen de 180 mg † N = 110**
Tasa de respuesta objetiva				
(%)	45,5%	56,4%	50,9%	56,4%
IC‡	(34,8, 56,5)	(45,2, 67)	(41,3, 60,5)	(46,6, 65,8)
Tiempo de respuesta §				
Mediana (meses)	1,8	1,9	1,8	1,9
Duración de la respuesta				
Mediana (meses)	12,0	13,8	16,4	15,7
IC del 95%	(9,2, 17,7)	(10,2, 19,3)	(7,4, 24,9)	(12,8, 21,8)
Supervivencia libre de progresión				
Mediana (meses)	9,2	15,6	9,2	16,7
IC del 95%	(7,4, 11,1)	(11,1, 21)	(7,4, 12,8)	(11,6, 21,4)
Supervivencia general				
Mediana (meses)	29,5	34,1	NA	NA
IC del 95%	(18,2, NE)	(27,7, NE)	NA	NA
Probabilidad de supervivencia de 12 meses (%)	70,3%	80,1%	NA	NA

IC = intervalo de confianza; NE = no estimable; NA = No aplicable
* régimen de 90 mg una vez al día.
† 180 mg una vez al día con una fase inicial de 7 días a 90 mg una vez al día
‡ El intervalo de confianza para la TRO evaluada por el investigador es del 97,5% y para la TRO evaluada por el IRC es del 95%
§ En respondedores confirmados.

Figura 3: Supervivencia libre de progresión sistémica evaluada por el investigador: Población ITT por Brazo de tratamiento (ALTA) [55]



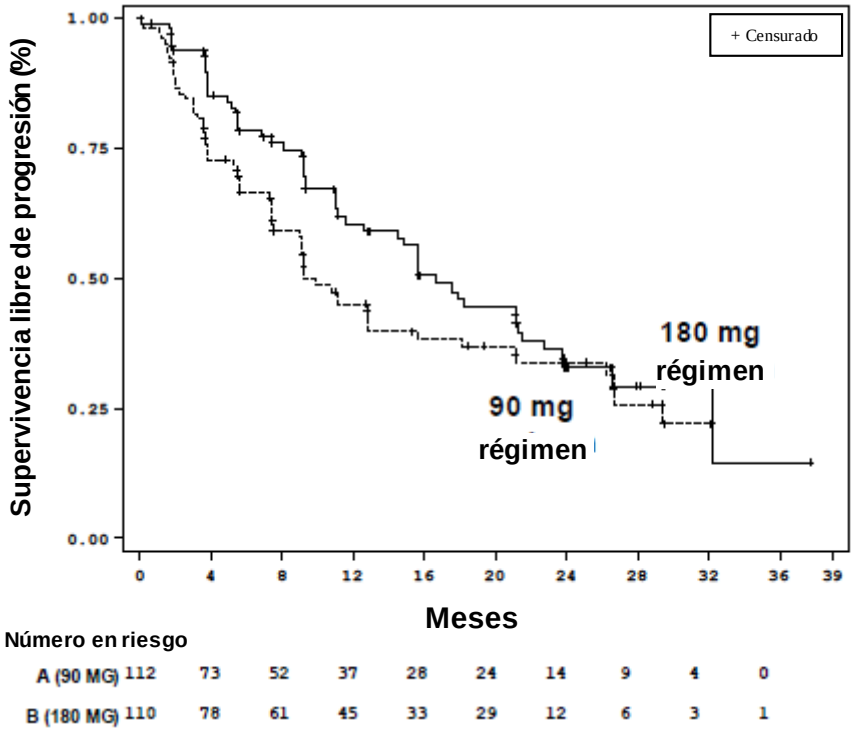
Número en riesgo

A (90 MG)	112	72	51	34	27	24	13	8	3	0
B (180 MG)	110	82	64	50	33	31	18	6	3	0

Abreviaturas: ITT = Intención de tratar
Nota: la supervivencia libre de progresión se definió como el tiempo desde el inicio del tratamiento hasta la fecha en la que la progresión de la enfermedad fue primero evidente o la muerte, lo que ocurra primero.

Figura 4: Supervivencia libre de progresión sistémica evaluada por el IRC: población de ITT por brazo de tratamiento (ALTA)[56]

Abreviaturas: ITT = Intención de tratar; IRC = Comité de Revisión Independiente
Nota: la supervivencia libre de progresión se definió como el tiempo desde el inicio del tratamiento hasta la fecha en que la progresión de la enfermedad fue primero evidente o la muerte, lo que ocurra primero.



En ALTA, 201 pacientes tuvieron al menos 1 evaluación evaluable posterior a la línea de base de los 222 pacientes. Los diagramas en cascada que muestran la disminución máxima desde la línea de base en la suma de los diámetros del tumor más largo muestra que la mayoría de los pacientes tratados con brigatinib tuvieron una reducción en la carga tumoral en los regímenes de 90 mg y 180 mg en ALTA (Figura 5 y Figura 6).

Figura 5: Diagrama en cascada del mejor cambio porcentual en lesiones objetivo desde la línea de base por Paciente según la evaluación del investigador (CPCNP positivo para ALK) – Régimen de 90 mg [57]

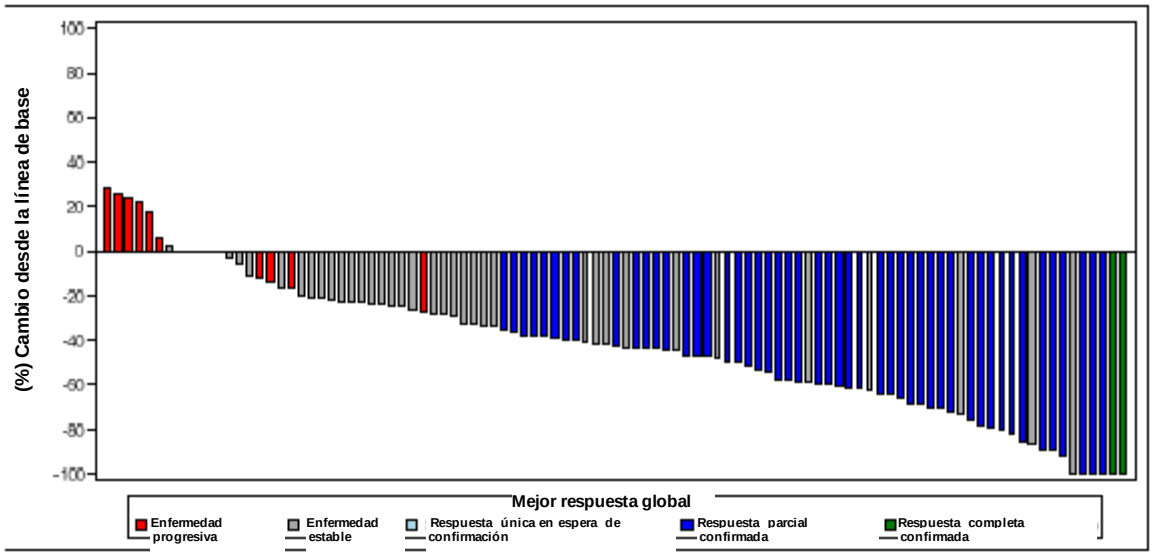
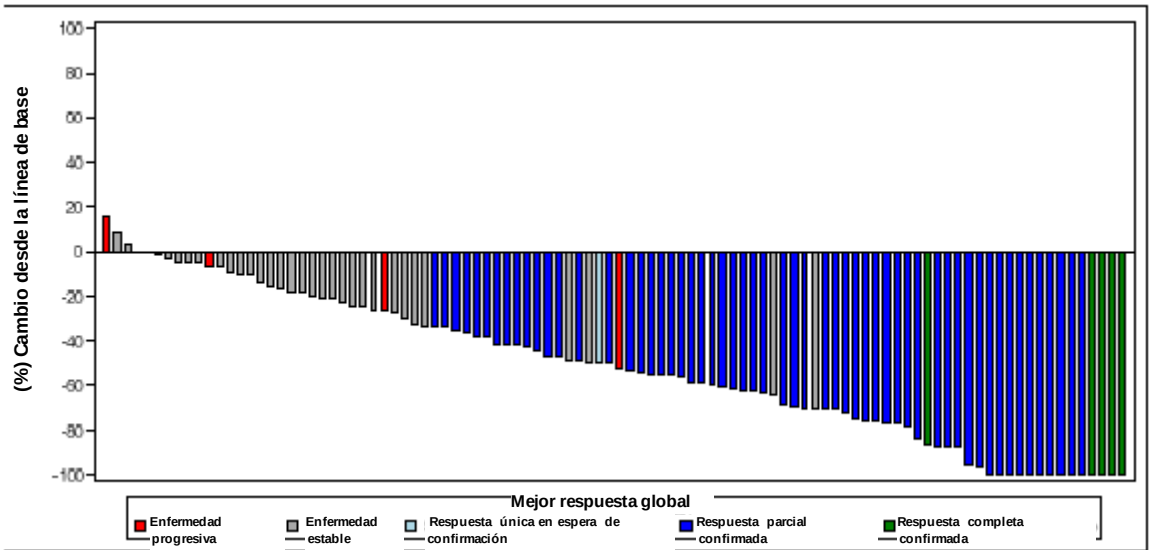


Figura 6: Diagrama en cascada del mejor cambio porcentual en lesiones objetivo desde la línea de base por Paciente según la evaluación del investigador (CPCNP ALK positivo) - Régimen 180 mg [58]



De los 222 pacientes incluidos, las muestras basales de tejido tumoral fueron evaluables en 17 pacientes. Se observaron respuestas en pacientes con y sin mutaciones secundarias del dominio de quinasa ALK, incluyendo un paciente con una mutación secundaria del dominio de de la cinasa ALK de G1202R. [59] Las evaluaciones del IRC sobre la TRO intracraneal y la duración de la respuesta intracraneal en pacientes de ALTA con metástasis cerebrales mensurables (≥10 mm en el diámetro más largo) en la línea de base se resumen en la Tabla 9.

Tabla 9: Eficacia intracraneal en pacientes con metástasis cerebrales medibles en la línea de base en el parámetro de eficacia evaluado por el IRC en ALTA [60]

Parámetro de eficacia evaluado - IRC	**Pacientes con metástasis cerebrales medibles en la línea de base**	
	régimen de 90 mg * **(N=26)**	**régimen de 180 mg** † **(N=18)**
Tasa de respuesta objetiva intracraneal		
(%)	50%	66.7%
IC del 95%	(29.9, 70.1)	(41, 86.7)
Tasa de control de la enfermedad intracraneal		
(%)	84.6%	83.3%
IC del 95%	(65.1, 95.6)	(58.6, 96.4)
Duración de la respuesta intracraneal‡,		
Mediana (meses)	9.4	16.6
IC del 95%	(3.7, 24.9)	(3.7, NE)
Supervivencia libre de progresión		
Mediana (meses)	11.1	18.5
IC del 95%	(5.6, 23.7)	(4.9, NE)

† IC = intervalo de confianza; NE = no estimable

‡ * régimen de 90 mg una vez al día.

§ † 180 mg una vez al día con una fase inicial de 7 días a 90 mg una vez al día

** ‡ Los eventos incluyen progresión de la enfermedad intracraneal (lesiones nuevas, crecimiento del diámetro de la lesión diana intracraneal ≥20% desde el nadir, o progresión inequívoca de lesiones intracraneales no diana) o muerte.

En ALTA, los pacientes en general presentaron cambios positivos en relación con la línea de base en la QOL durante el tratamiento con brigatinib. La media de la QOL, medida por el resumen puntuación del Estado de Salud Global/ de la QOL del Cuestionario de calidad de vida (QLQ) -C30 de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC), se mantuvo por encima de los valores medios basales durante todo el seguimiento (mediana: 22,9 meses) [52] en ambos grupos de dosis. [61]

Estudio 101

En el estudio 101, a 25 pacientes con CPCNP ALKpositivo que progresó con crizotinib se les administró brigatinib a 180 mg una vez al día con una fase incial de 7 días a 90 mg una vez al día. De estos, 19 pacientes tuvieron una respuesta objetiva confirmada evaluada por el investigador (76%; IC del 95%: 55, 91) y la mediana de la GC de la PFS fue de 16,3 meses (IC del 95%: 9,2, NE) y la probabilidad de supervivenci general de 12 meses fue del 84,0% (IC del 95%: 62,8, 93.7). [62]

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción [63]

Después de la administración de dosis orales únicas de brigatinib de 30 a 240 mg, la mediana de tiempo hasta la concentración máxima ($T_{máx}$) varió de 1 a 4 horas después de la dosis. La media geométrica (CV%) de la C_{max} en estado estacionario de brigatinib a dosis de 90 mg y 180 mg una vez al día fue de 552 (65%) y de 1452 (60%) ng/ml, respectivamente, y el $AUC_{0\text{-}tau}$ correspondiente fue de 8165 (57%) y 20276 (56%) h·ng/ml, respectivamente. Después de una dosis única y dosis repetida de brigatinib, la exposición sistémica fue proporcional a la dosis en el rango de dosis de 60 mg a 240 mg una vez al día. La proporción de acumulación media después de repetir la dosis fue de 1,9 a 2,4.

La C_{max} de brigatinib se redujo en un 13% sin ningún efecto sobre el AUC en sujetos sanos a los que se administró brigatinib después de una comida rica en grasas en comparación con la C_{max} y el AUC después del ayuno durante la noche.

Distribución [64]

Brigatinib se unió en un 91% a las proteínas plasmáticas humanas y la unión no dependió de la concentración. La proporción de concentración sangre-plasma es de 0,69. Tras la administración oral de brigatinib 180 mg una vez al día, la media geométrica aparente del volumen de distribución (Vz/F) en estado estacionario fue de 153 L.

Metabolismo [65]

Los estudios in vitro demostraron que brigatinib se metaboliza principalmente por el CYP2C8 y el CYP3A4. Después de la administración oral de una dosis única de 180 mg de [^{14}C] -brigatinib a sujetos sanos, la N-desmetilación y la conjugación con cisteína fueron las dos principales vías de depuración metabólica. El brigatinib sin cambios (92%) y su metabolito primario, AP26123 (3,5%), fueron los principales componentes radiactivos circulantes. En los pacientes, el AUC en estado estacionario de AP26123 fue inferior al 10% de la exposición a brigatinib. El metabolito, AP26123, inhibió la ALK con una potencia aproximadamente 3 veces menor que el brigatinib in vitro.

Excreción y eliminación [66]

Después de la administración oral de brigatinib 180 mg una vez al día, la media geométrica de la depuración oral aparente (CL/F) de brigatinib en estado estacionario fue de 13 L/h y la vida media de eliminación plasmática media fue de 25 h.

Después de la administración de una dosis oral de 180 mg de [^{14}C] -brigatinib a seis sujetos del sexo masculino sanos, el 65% de la dosis administrada se recuperó en las heces y el 25% de la dosis

administrada se recuperó en la orina. El brigatinib sin cambios representó el 41% y el 86% de la radioactividad total en las heces y la orina, respectivamente.

Poblaciones especiales

Función renal deteriorada [14]

La farmacocinética de brigatinib es similar en pacientes con función renal normal y en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m^2) según los resultados de los análisis farmacocinéticos poblacionales. En un estudio farmacocinético, el AUC0-INF libre fue 92% mayor en pacientes con insuficiencia renal grave (eGFR <30 mL/min/1,73 m^2, N = 8) en comparación con los pacientes con función renal normal (eGFR ≥ 90 mL/min/1,73 m^2, N = 8) (*véase Posología y Método de Administración, 4.2*).

Función hepática deteriorada [15]

La farmacocinética de brigatinib se caracterizó en pacientes con función hepática normal. (N = 9), insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A, N = 6), insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B, N = 6) o insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C, N = 6). La farmacocinética de brigatinib fue similar entre los pacientes con función hepática normal y los pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A) o moderada (Child-Pugh clase B). El AUC0-INF libre fue 37% mayor en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C) en comparación con pacientes con función hepática normal (véase Posología y Método de administración, 4.2).

Edad, género, raza [67]

Los análisis farmacocinéticos poblacionales mostraron que la edad, el género o la raza no tuvieron un efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de brigatinib.

Interacciones farmacológicas

Agentes que pueden aumentar las concentraciones de brigatinib en plasma

Inhibidores de CYP3A [68]

Los estudios in vitro demostraron que brigatinib es un sustrato de CYP3A4/5. La administración conjunta de dosis múltiples de 200 mg dos veces al día de itraconazol, un fuerte inhibidor de CYP3A con una dosis única de 90 mg de brigatinib aumentó la $C_{máx}$ de brigatinib en un 21%, el AUC_{0-INF} en un 101% (2 veces) y el AUC_{0-120} en un 82% (<2 veces), en relación con una dosis de brigatinib de 90 mg administrada sola.

El uso concomitante de inhibidores potentes de CYP3A con brigatinib, incluidos, entre otros, ciertos antivirales (por ejemplo, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir), antibióticos macrólidos (por ejemplo, claritromicina, telitromicina, tricina de dominicina), antifúngicos (por ejemplo, cetoconazol, voriconazol) y nefazodona debe evitarse. Si no se puede evitar el uso concomitante de inhibidores fuertes de CYP3A, la dosis de brigatinib se debe reducir en aproximadamente un 50% (es decir, desde 180 mg al 90 mg, o

desde 90 mg al 60 mg). Después de suspender un inhibidor fuerte de CYP3A, se debe reanudar brigatinib a la dosis que se toleró antes del inicio del inhibidor potente de CYP3A.

Los inhibidores moderados de CYP3A (por ejemplo, diltiazem y verapamilo) pueden aumentar el AUC de brigatinib en un 40% según las simulaciones de un modelo farmacocinético basado en factores fisiológicos. No se requiere un ajuste de dosis para brigatinib en combinación con inhibidores moderados de CYP3A. Los pacientes deben vigilarse estrechamente cuando brigatinib se administra conjuntamente con inhibidores moderados de CYP3A. La toronja o el jugo de toronja también pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de brigatinib y deben evitarse.

Inhibidores de CYP2C8 [26]

Los estudios in vitro demostraron que brigatinib es un sustrato de CYP2C8. La administración conjunta de dosis múltiples de 600 mg dos veces al día de gemfibrozil, un fuerte inhibidor de CYP2C8, con una dosis única de 90 mg de brigatinib disminuyó la C_{max} de brigatinib en un 41%, el AUC0-INF en un 12% y el AUC_{0-120} en un 15%, en relación con una dosis de 90 mg de brigatinib administrada sola. No se requiere ajuste de dosis para brigatinib durante la administración conjunta con inhibidores potentes de CYP2C8.

Inhibidores de P-gp y BCRP [27]

Brigatinib es un sustrato de la P-glicoproteína (P-gp) y la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) in vitro. Brigatinib exhibe alta solubilidad y alta permeabilidad. Además, las simulaciones de un modelo farmacocinético con base fisiológica sugirieron que no se espera que la inhibición de la P-gp y BCRP produzca un cambio clínicamente significativo en la exposición sistémica de brigatinib. No se requiere ajuste de dosis para brigatinib durante la administración conjunta con inhibidores de P-gp yBCRP.

Agentes que pueden disminuir las concentraciones de brigatinib en plasma

Inductores de CYP3A [69]

La administración conjunta de dosis múltiples diarias de 600 mg de rifampicina, un fuerte inductor del CYP3A, con una dosis única de 180 mg de brigatinib redujo la C_{max} de brigatinib en un 60%, el AUC_{0-INF}

en un 80% (5 veces) y el AUC_{0-120} en un 80% (5veces), en relación con una dosis de 180 mg de brigatinib administrada sola. Se debe evitar el uso concomitante de inductores potentes del CYP3A con brigatinib, incluidos, entre otros, rifampicina, carbamazepina, fenitoína, rifabutina, fenobarbital y la hierba de San Juan. Los inductores moderados de CYP3A pueden disminuir el AUC de brigatinib en aproximadamente un 50% en base a simulaciones de un modelo farmacocinético de base fisiológica. Se debe evitar el uso concomitante de inductores moderados de CYP3A con brigatinib, incluidos, entre otros, efavirenz, modafinil, bosentan, etravirina y nafcillina.

Agentes que pueden tener sus concentraciones plasmáticas alteradas por brigatinib

Sustratos de CYP3A [29]

Los estudios in vitro en hepatocitos han demostrado que brigatinib es un inductor de CYP3A. No se han realizado estudios clínicos de interacción farmacológica con sustratos sensibles del CYP3A. Brigatinib puede reducir las concentraciones plasmáticas de medicamentos coadministrados que son predominantemente metabolizados por CYP3A.

Brigatinib también puede inducir otras enzimas y transportadores (por ejemplo, CYP2C, P-gp) a través de los mismos mecanismos responsables de la inducción de CYP3A (por ejemplo, activación del receptor X de pregnano).

Sustratos transportadores [27]

Brigatinib es un inhibidor de P-gp, BCRP, OCT1, MATE1 y MATE2K in vitro.

La administración conjunta de brigatinib con sustratos de P-gp (por ejemplo, digoxina, dabigatrán, colchicina, pravastatina), BCRP (por ejemplo, metotrexato, rosuvastatina, sulfasalazina), OCT1, MATE1K y MATE2K puede aumentar sus concentraciones plasmáticas.

5.3 Datos de seguridad no clínicos

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

Carcinogenicidad [70]

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con brigatinib.

Mutagenicidad [71]

Brigatinib no fue mutagénico in vitro en la mutación reversa bacteriana (Ames) o en los ensayos de aberración cromosómica de células de mamíferos, pero aumentó ligeramente el número de micronúcleos en una prueba de micronúcleos de médula ósea de rata. El mecanismo de la inducción del micronúcleo fue la segregación anormal del cromosoma (aneugenicidad) y no un efecto clastogénico en los

cromosomas. Este efecto se observó a aproximadamente cinco veces en la exposición humana a la dosis de 180 mg una vez al día.

Deterioro de la fertilidad [72]

Brigatinib puede perjudicar la fertilidad masculina. Se observó toxicidad testicular en estudios en animales con dosis repetidas. En ratas, los hallazgos incluyeron menor peso de los testículos, vesículas seminales y glándula prostática, y degeneración tubular testicular; estos efectos no fueron reversibles durante el período de recuperación. En los monos, los hallazgos incluyeron un tamaño reducido de los testículos junto con evidencia microscópica de hipospermatogénesis; estos efectos fueron reversibles durante el período de recuperación. En general, estos efectos en los órganos reproductores masculinos en ratas y monos ocurrieron en exposiciones tan bajas como 0,2 veces el AUC en pacientes en la dosis de 180 mg una vez al día. No se observaron efectos adversos aparentes en los órganos reproductivos femeninos en estudios de toxicología general en ratas y monos.

Toxicología y/o farmacología animal [73]

La evaluación de seguridad no clínica en ratas y monos identificó un riesgo potencial de toxicidad en múltiples órganos, tales como el sistema gastrointestinal, la médula ósea, los ojos, los testículos, el hígado, los riñones, los huesos y el corazón. Estos efectos fueron generalmente reversibles durante el período de recuperación sin dosificación; sin embargo, los efectos en los ojos y testículos fueron excepciones notables debido a la falta de recuperación.

6. Datos farmacéuticos

6.1 Lista de excipientes [74]

Lactosa monohidrato

Celulosa microcristalina

Glicolato sódico de almidón (tipo A)

Sílice coloidal hidrofóbica

Estearato de magnesio

Recubrimiento de Tabletas [75]

Talco

Macrogol

Alcohol de polivinilo

Dióxido de titanio

6.2 Incompatibilidades

No aplica.

6.4 Precauciones especiales para el almacenamiento

Almacenar a una temperatura no mayor de 30°C [77]

Mantener en un lugar seguro fuera del alcance y de la vista de los niños.

6.5 Naturaleza y contenido del envase [78]

Brigatinib 30 mg y 180 mg tabletas recubiertas

- Caja con 28 tabletas recubiertas envasado en blister ACLAR transparente termoformable.
- Frasco por 30 tabletas recubiertas envsado en frasco de polietileno de alta densidad (HDPE) de 60 CC, blancos, de boca ancha con tapones pictóricos de 33 mm con revestimiento de sellado por inducción laminado y desecante de tamiz molecular de 1 g.

Brigatinib 90 mg tabletas recubiertas

- Caja con 7 tabletas recubiertas envasado en blister ACLAR transparente termoformable.
- Caja con 28 tabletas recubiertas envasado en blister ACLAR transparente termoformable.
- Frasco por 30 tabletas recubiertas envsado en frasco de polietileno de alta densidad (HDPE) de 60 CC, blancos, de boca ancha con tapones pictóricos de 33 mm con revestimiento de sellado por inducción laminado y desecante de tamiz molecular de 1 g.

6.6 Instrucciones de uso/manejo

No abrir ni consumir el sobre de desecante incluido dentro del frasco.

Información para el prescriptor basado en la CCDS versión 2.0.

7. Referencias

1. Módulo 3.2.P.1, Tabla 2.
2. Módulo 3.2.S.1.3.
3. Módulo 3.2.S.1.1.
4. Módulo 3.2.S.1.2.
5. Módulo 3.2.P.1, Tabla 1.
6. Informe del estudio clínico AP26113-13-301 (Fecha de corte de datos: 19 de febrero de 18, IA1).
7. Módulo 2.5, Sección 1.3.
8. Informe del estudio clínico AP26113-13-301 (Fecha de corte de datos: 19 de febrero de 18, IA1), Sección 9.3.4.
9. Módulo 2.7.2, Sección 1; Módulo 5.3.5.2, CSR AP26113-13-201, Sección 13.
10. Módulo 5.3.5.2, CSR AP26113-13-201, Sección 9.4.1.
11. Módulo 5.3.5.2, CSR AP26113-13-201, Sección 9.4.5.2.
12. Módulo 2.7.2, Sección 4.2.5.1; Módulo 5.3.5.2, CSR AP26113-13-201, Sección 10.2.1.
13. Módulo 2.7.2, Sección 4.2.5.1; Módulo 5.3.5.2, CSR AP26113-13-201, Sección 9.3.1.
14. Módulo 2.7.2 Apéndice, Sección 2.3, Sección 3.3; Módulo 5.3.3.2 CSR AP26113-15-108, Sección 13.
15. Módulo 2.7.2 Apéndice, Sección 2.2, Sección 3.2; Módulo 5.3.3.2 CSR AP26113-15-107, Sección 13.
16. Módulo 2.7.2, Sección 3.3.6, Módulo 5.3.5.3, CSR AP26113-13-201, Sección 9.4.1.
17. Módulo 2.7.4, Sección 3.1.8.1; Módulo 5.3.5.2, CSR AP26113-13-201, Sección 12.3.1.3.1.
18. Módulo 2.7.4, Sección 3.1.8.3; Módulo 5.3.5.2, CSR AP26113-13-201, Sección 12.3.1.3.3.