SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

SIF Pharma News

Gevalka

Parere positivo per il trattamento del carcinoma polmonare non a piccole cellule avanzato ALK-positivo

Autore: Arianna Bandini
Revisore: Rossana Roncato

Ottobre 2026

Il 17 settembre 2026, il Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP) dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha adottato un parere positivo raccomandando il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio di Gevalka (ensartinib) per il trattamento in monoterapia di pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) avanzato, positivo alla chinasi del linfoma anaplastico (*anaplastic lymphoma kinase*, ALK), non precedentemente trattati con un inibitore di ALK oppure precedentemente trattati con crizotinib.

Descrizione del farmaco e meccanismo d'azione

Gevalka contiene ensartinib (X-396), una piccola molecola somministrata per via orale appartenente alla classe degli inibitori tirosin-chinasici (*tyrosine kinase inhibitor*, TKI) di seconda generazione diretti contro ALK. Il medicinale sarà disponibile in capsule rigide da 25 mg e 100 mg[1].

Ensartinib esercita la propria attività antitumorale inibendo la tirosin-chinasi ALK, la cui attivazione aberrante promuove la proliferazione e la sopravvivenza delle cellule tumorali ALK-positive. Il farmaco si lega alla tasca di legame dell'ATP del dominio chinasico di ALK, impedendone l'autofosforilazione e la conseguente attivazione delle vie di segnalazione oncogeniche a valle, tra cui PI3K/AKT e RAS/RAF/MEK/ERK, coinvolte nella proliferazione e sopravvivenza delle cellule tumorali ALK-positive[2,3].

A livello preclinico, ensartinib ha mostrato una maggiore potenza inibitoria rispetto all'inibitore di prima generazione crizotinib, determinando una riduzione della fosforilazione di Akt, c-Raf ed ERK1/2. Il farmaco ha inoltre dimostrato un'elevata attività inibitoria nei confronti di ALK *wild-type* e di diverse varianti associate alla resistenza acquisita, tra cui C1156Y, F1174, L1196M, S1206R e T1151, sebbene la sensibilità possa variare in funzione della specifica alterazione molecolare[4].

Ensartinib ha inoltre dimostrato attività antitumorale a livello intracranico, aspetto di particolare interesse nel NSCLC ALK-positivo, considerata l'elevata frequenza di metastasi cerebrali e di progressione della malattia a livello del sistema nervoso centrale (SNC)[2].

Descrizione della patologia e delle alternative disponibili

Il NSCLC rappresenta la forma più frequente di tumore polmonare e comprende un gruppo eterogeneo di neoplasie, la cui caratterizzazione molecolare ha assunto un ruolo fondamentale nella scelta del trattamento della malattia avanzata. I riarrangiamenti del gene *ALK* sono identificati in circa il 3-7% dei casi di NSCLC e sono più frequentemente associati all'istotipo adenocarcinoma[5]. Nella maggior parte dei casi, l'alterazione di ALK determina la formazione della proteina chimerica EML4-ALK, caratterizzata da un'attività tirosin-chinasica costitutiva che promuove la proliferazione e la sopravvivenza delle cellule tumorali[6,7]. L'alterazione di ALK rappresenta pertanto un oncogenic driver e, al tempo stesso, un bersaglio farmacologico, rendendo fondamentale l'identificazione dello stato di ALK nei pazienti con NSCLC avanzato per orientare la scelta della terapia[5,6,7]. Il NSCLC ALK-positivo presenta un'elevata predisposizione allo sviluppo di metastasi cerebrali, rendendo il controllo della malattia intracranica un elemento importante nella scelta del trattamento[5]. La disponibilità degli ALK-TKI ha profondamente modificato la gestione di questa neoplasia. Crizotinib, inibitore di prima generazione, è stato progressivamente affiancato da ALK-TKI di nuova generazione, sviluppati per superare i meccanismi di resistenza e migliorare il controllo della malattia a livello del SNC[7]. Secondo le attuali linee guida, nei pazienti con NSCLC avanzato ALK-positivo sono raccomandati alectinib, brigatinib e lorlatinib, preferiti rispetto a crizotinib e ceritinib; in presenza di metastasi cerebrali, lorlatinib è indicato come opzione preferenziale[8]. Dopo progressione a un precedente ALK-TKI, le strategie terapeutiche possono comprendere un altro ALK-inibitore oppure, quando le opzioni di terapia mirata risultano esaurite o non appropriate, la chemioterapia a base di platino e pemetrexed[8].

Dati di efficacia e sicurezza a supporto della decisione

L'efficacia e la sicurezza di ensartinib nei pazienti con NSCLC avanzato ALK-positivo non precedentemente trattati con un inibitore di ALK sono state valutate nello studio eXalt3 (NCT02767804), studio internazionale di fase III, multicentrico, randomizzato e in aperto. Lo studio ha arruolato 290 pazienti, randomizzati in rapporto 1:1 a ricevere ensartinib 225 mg una volta al giorno (n=143) oppure crizotinib 250 mg due volte al giorno (n=147). L'*endpoint* primario era la sopravvivenza libera da progressione (*progression-free survival*, PFS), mentre tra gli *endpoint* secondari erano inclusi la sopravvivenza globale (*overall survival*, OS), la risposta tumorale sistemica e intracranica e la progressione a livello del SNC[2].

Ensartinib ha determinato un miglioramento statisticamente significativo della PFS rispetto a crizotinib, con una PFS mediana di 25,8 mesi rispetto a 12,7 mesi (HR 0,56; IC95% 0,40–0,79; p=0,0007), corrispondente a una riduzione del 44% del rischio di progressione o morte[2]. Il tasso di risposta obiettiva (*objective response rate*, ORR) confermato è risultato pari al 74% con ensartinib e al 67% con crizotinib[2].

Particolarmente rilevante è risultata l'attività di ensartinib a livello del SNC. Nei pazienti con metastasi cerebrali misurabili al basale, il tasso di risposta intracranica confermato è stato del 63,6% con ensartinib rispetto al 21,1% con crizotinib; nei pazienti senza metastasi cerebrali al basale, il rischio di progressione a livello del SNC è risultato inferiore con ensartinib (HR 0,32; IC95% 0,16–0,63; p=0,001)[2]. Non è stata osservata una differenza statisticamente significativa nella sopravvivenza globale tra i due gruppi (HR 0,88; IC95% 0,63–1,23; p=0,4570)[2].

Gli eventi avversi correlati al trattamento con ensartinib più frequentemente riportati sono stati rash (67,8%), aumento delle ALT (48,3%), aumento delle AST (37,8%), prurito (26,6%) e nausea (22,4%), prevalentemente di grado 1 o 2[2].

Nei pazienti con NSCLC ALK-positivo precedentemente trattati con crizotinib, ensartinib ha mostrato tassi di risposta clinicamente rilevanti in uno studio di fase II multicentrico condotto in pazienti crizotinib-resistenti, inclusi pazienti con metastasi cerebrali[3].

Nel complesso, considerando il miglioramento della PFS rispetto a crizotinib nei pazienti non precedentemente trattati con ALK-inibitori, l'attività intracranica, i dati disponibili nei pazienti precedentemente trattati con crizotinib e il profilo di sicurezza, il CHMP ha adottato un parere positivo raccomandando il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio di Gevalka in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con NSCLC avanzato ALK-positivo non precedentemente trattati con un inibitore di ALK oppure precedentemente trattati con crizotinib[1].

Bibliografia

1. European Medicines Agency (EMA). Gevalka (ensartinib). Summary of opinion (initial authorisation). EMA; 2026.
2. Horn L, et al. Ensartinib vs Crizotinib for Patients With Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small Cell Lung Cancer. JAMA Oncol. 2021 Nov 1;7(11):1617–25. doi:10.1001/jamaoncol.2021.3523
3. Yang Y, et al. Efficacy, safety, and biomarker analysis of ensartinib in crizotinib-resistant, ALK-positive non-small-cell lung cancer: a multicentre, phase 2 trial. Lancet Respir Med. 2020 Jan;8(1):45–53. doi:10.1016/S2213-2600(19)30252-8
4. Lovly CM, et al. Insights into ALK-driven cancers revealed through development of novel ALK tyrosine kinase inhibitors. Cancer Res. 2011 Jul 15;71(14):4920–31. doi:10.1158/0008-5472.CAN-10-3879

5. Wang WQ, et al. A comprehensive clinical evaluation of first-line drugs for ALK-positive advanced non-small cell lung cancer. J Thorac Dis. 2023 Apr;15(4):1935–47. doi:10.21037/jtd-23-380
6. Shaw AT, et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. J Clin Oncol. 2009 Sep 10;27(26):4247–53. doi:10.1200/JCO.2009.22.6993
7. Kwak EL, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2010 Oct 28;363(18):1693–703. doi:10.1056/NEJMoa1006448
8. European Society for Medical Oncology (ESMO). ESMO Living Guideline: Oncogene-Addicted Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer – ALK-positive NSCLC. ESMO.