



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO DE FIN DE GRADO

**CRIZOTINIB EN CANCER DE PULMÓN
NO MICROCÍTICO: REVISIÓN
BIBLIOGRÁFICA Y ESTUDIO DE
UTILIZACIÓN**

Miguel García del Valle Tristán

Carmen Iglesias Moreno

Jennifer Mola Hernando

Tutora: Belén Rodríguez Marrodán

Convocatoria: 30 de junio de 2015

INDICE

1. RESUMEN	3
2. INTRODUCCIÓN	4
3. OBJETIVOS	5
4. MATERIAL Y MÉTODOS	5
5. RESULTADOS	6
5.1. Revisión bibliográfica sobre crizotinib.....	6
a) Genética del CPNM.....	6
b) Sustancia activa	8
c) Mecanismo de acción	8
d) Eficacia clínica.....	9
e) Seguridad (reacciones adversas).....	12
f) Indicación autorizada y posicionamiento terapéutico.....	12
g) Posología y forma de administración	13
h) Revisión Económica	13
i) Recomendación de uso de crizotinib según la SEOM.....	14
j) Recomendación de grupo Génesis-SEFH de uso crizotinib.....	15
k) Resistencia a crizotinib	15
5.2. Revisión de los tratamientos con crizotinib utilizados en el Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda	16
6. CONCLUSIONES	17
7. BIBLIOGRAFIA	18
8. ANEXOS	21
Anexo I. Criterios RECIST	21
Anexo II. Escala ECOG	21
Anexo III. Información recogida de los pacientes	21

1. RESUMEN

Introducción:

Actualmente el cáncer de pulmón es la principal causa de muerte por cáncer en el mundo. Más del 80% de los cánceres de pulmón son no microcíticos. En los últimos años se están desarrollando terapias dirigidas o individualizadas, basadas en el reconocimiento de alteraciones clínicas o moleculares comunes. Crizotinib es un inhibidor selectivo de la kinasa del linfoma anaplásico, utilizado vía oral en el tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), ALK positivo, en estadio avanzado, cuando no hay respuesta a las primeras líneas de tratamiento.

Objetivos:

Revisión bibliográfica de crizotinib y revisión de su utilización en Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda.

Material y métodos:

Para la revisión bibliográfica de crizotinib se consultaron documentos oficiales de la European Medicines Agency y otras fuentes de información como el informe Génesis y el informe de evaluación de crizotinib de la Sociedad Española de Oncología Médica. En cuanto a la utilización de crizotinib en el Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, se revisaron las historias clínicas de los pacientes tratados, analizando además si la utilización de crizotinib en estos pacientes (indicación, posología, eficacia y efectos adversos) era la especificada en la ficha técnica.

Resultados y conclusiones:

En 2012 se autorizó de forma acelerada Xalkori[®] (crizotinib), gracias a los prometedores resultados de los ensayos clínicos llevados a cabo y a la necesidad de proporcionar una nueva alternativa para esta enfermedad. En esos ensayos, se demostró la seguridad del fármaco y la eficacia en cuanto a la calidad de vida del paciente y supervivencia libre de progresión, aunque sin evidencias de una mejora en la supervivencia global. Los resultados obtenidos en la revisión de los pacientes tratados con crizotinib en el hospital nos permitieron comprobar que indicación y posología seguían las especificaciones indicadas en la ficha técnica, y los efectos adversos que se dieron estaban descritos en la misma. Sin embargo, no se pudo determinar la eficacia de crizotinib, aunque sí se observó que el fármaco logró estabilizar la enfermedad y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

2. INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón es el cáncer con la tasa de mortalidad más alta en España¹. Esta enfermedad provoca 1,3 millones de muertes al año², siendo el cáncer más frecuente en hombres (16,5% de todos los casos de cáncer) y el cuarto más frecuente en mujeres (8,5% de todos los casos de cáncer)³.

El cáncer de pulmón se clasifica en dos grupos según sus características histológicas, su curso clínico y su tratamiento⁴.

- Cáncer de pulmón de células pequeñas o microcítico (CPM), que corresponde al 15-20% de los casos.
- Cáncer de pulmón de células no pequeñas o no microcítico (CPNM), que aparece en el 80-85% de los casos. El CPNM puede ser un carcinoma epidermoide, un adenocarcinoma o un carcinoma de células grandes.

Esta enfermedad cursa con síntomas como dolor, disnea y tos, que conllevan una disminución considerable de la calidad de vida del paciente³.

Desgraciadamente, en el momento en el que se diagnostica esta enfermedad, es demasiado tarde para llevar a cabo el tratamiento más eficaz, que sería el tratamiento quirúrgico⁵. De este modo, la alternativa más habitual en estos pacientes es la quimioterapia con dobletes de platino. Sin embargo, entre el 40% y el 60% de los pacientes con CPNM avanzado progresan y deben recibir tratamiento de segunda línea, normalmente inhibidores de tirosina kinasa (erlotinib, gefitinib) y docetaxel³.

Actualmente la elección en el tratamiento del CPNM avanzado o metastásico depende de las características basales del paciente, y en función de éstas, existen diferentes fármacos⁶.

Hoy en día el foco de atención en el tratamiento del cáncer de pulmón se ha desplazado hacia las llamadas terapias dirigidas (*target therapy*), con las que gracias a los avances en investigación se estudian las alteraciones moleculares (mutaciones, amplificaciones génicas) que son las responsables de la supervivencia tumoral y del pronóstico vital del paciente. Con estas terapias individualizadas se está viendo que se puede aumentar la esperanza para mejorar la supervivencia de los cánceres en estadios no quirúrgicos².

En agosto de 2012 se aprobó una de estas terapias dirigidas, Xalkori[®] (crizotinib), desarrollado por Pfizer. Éste es un prometedor fármaco que se ha mostrado útil en el tratamiento de un subtipo molecular de CPNM, ALK +, que afecta a un 4-7% de los CPNM.

3. OBJETIVOS

1. Revisión bibliográfica de las características de crizotinib y las recomendaciones realizadas en España por asociaciones de oncología sobre su utilización en CPNM.
2. Revisión de la utilización de crizotinib en los pacientes tratados en el Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. Se comprueba la adecuación de los tratamientos revisados a las indicaciones de la ficha técnica.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. Revisión bibliográfica sobre crizotinib:

- 4.1.1 Revisión del Informe Génesis, de las Guías Farmacoterapéuticas y de los informes elaborados por la Sociedad Española de Oncología Médica.
- 4.1.2 Revisión de la documentación oficial referente a crizotinib publicada en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (European Medicines Agency, EMA):
 - Ficha técnica.
 - Informe de evaluación adoptado por el Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) que recoge la evaluación de la calidad, la eficacia y la seguridad del producto.
 - Autorización inicial (Summary of opinion).
- 4.1.3 Se amplió la información sobre la patología y el mecanismo de acción del fármaco mediante una búsqueda en Google Scholar de artículos y publicaciones relativas a estos temas, así como de revisiones sistemáticas de la literatura científica en la base de datos Pubmed. Se eligieron las publicaciones, revisiones y artículos que fueran completos, con abundante bibliografía, alto impacto y prestigio internacional. Se analizaron además

las referencias bibliográficas de los artículos seleccionados con el fin de rescatar otros estudios potencialmente incluibles para la revisión.

4.2. Revisión de los tratamientos con crizotinib utilizados en el Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda.

Para la revisión de las historias clínicas en los pacientes tratados con crizotinib en el Hospital Universitario Puerta de Hierro de Majadahonda, se utilizó la plataforma SELENE. El tratamiento de la información recogida de la historia clínica de los pacientes y la información derivada del proyecto se realizó de acuerdo con la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. Los datos recogidos de los pacientes han sido mantenidos en el anonimato en todo momento, en ningún momento se pudo identificar a los pacientes.

Se consultaron las historias clínicas analizando distintas variables: edad, sexo, diagnóstico y estadio, tratamientos anteriores, motivo de inicio de tratamiento con crizotinib, duración de tratamiento, evolución clínica y reacciones adversas. Se elaboró una tabla para la recogida de datos (Anexo III), que se completó con la información de los pacientes atendiendo a las variables anteriormente citadas.

5. RESULTADOS

5.1. Revisión bibliográfica sobre crizotinib

a) Genética del CPNM

Los principales genes implicados en el CPNM se representan en la Tabla 1. Cuando en estos genes existen mutaciones, reordenamientos o amplificaciones, se altera la expresión de las proteínas que codifican, ejerciendo así su efecto carcinogénico⁷.

De acuerdo con el grupo clínico de Biomarcadores en Oncología, “los tipos de CPNM avanzado portadores de mutaciones de EGFR o reordenamientos de ALK han demostrado un comportamiento y una evolución clínica diferente al CPNM convencional, una respuesta elevada a los inhibidores tirosina kinasa (TKI) específicos que produce un aumento de supervivencia libre de progresión y posiblemente un aumento de la supervivencia global”⁸.

Gen	Alteración	Frecuencia en CPNM
<u>AKT1</u>	Mutación	1%
<u>ALK</u>	Reordenamiento	3–7%
<u>BRAF</u>	Mutación	1–3%
<u>DDR2</u>	Mutación	~4%
<u>EGFR</u>	Mutación	10–35%
<u>FGFR1</u>	Amplificación	20%
<u>HER2</u>	Mutación	2–4%
<u>KRAS</u>	Mutación	15–25%
<u>MEK1</u>	Mutación	1%
<u>MET</u>	Amplificación	2–4%
<u>PTEN</u>	Mutación	4–8%
<u>RET</u>	Reordenamiento	1%
<u>ROS1</u>	Reordenamiento	1%

Hay medicamentos indicados para CPNM.

Hay medicamentos indicados para CPNM, pero para otro subtipo molecular.

Hay medicamentos indicados para otros cánceres.

Hay medicamentos en investigación.

Tabla 1. Frecuencia de alteraciones de genes en CPNM (Modificado de My Cancer Genome)⁹.

Para mejorar el tratamiento de los pacientes con CPNM es imprescindible elegir el mejor fármaco en base a las alteraciones genéticas que presentan los tumores. Es por ello que en la actualidad en los pacientes con CPNM se realiza de forma rutinaria la determinación de mutaciones de EGFR y de reordenamientos de ALK, recomendándose además la determinación de translocaciones de ROS1⁸. Por lo general, las mutaciones de EGFR y ALK son mutuamente excluyentes¹⁰.

Aproximadamente un 3-7% de los tumores en CPNM presentan fusiones en el gen ALK (Tabla 1), situado en el cromosoma 2. Éstas se presentan con mayor frecuencia en pacientes no fumadores, en jóvenes y también en pacientes con resistencia al tratamiento con inhibidores de EGFR. Han sido descritos múltiples reordenamientos de este gen (Figura 1), mutaciones y amplificaciones implicados en el CPNM, aunque los reordenamientos son los más comunes. Los reordenamientos más habituales consisten en la ruptura en los genes EML4 y ALK, y su posterior fusión en dirección opuesta. El resultado final es el oncogén EML4-ALK, el cual inhibe la apoptosis y favorece la proliferación tumoral⁸.

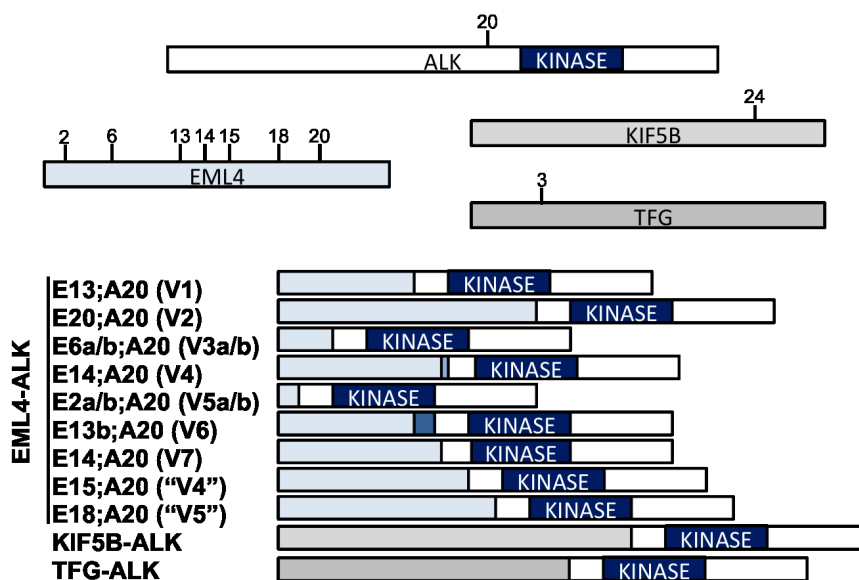


Figura 1. Esquema de las principales fusiones de ALK presentes en algunos CPNM (Crizotinib: a comprehensive review)¹⁰.

b) Sustancia activa

La fórmula molecular de crizotinib es $C_{21}H_{22}Cl_2FN_5O$, y es una molécula de pequeño tamaño, como vemos en la Figura 2.

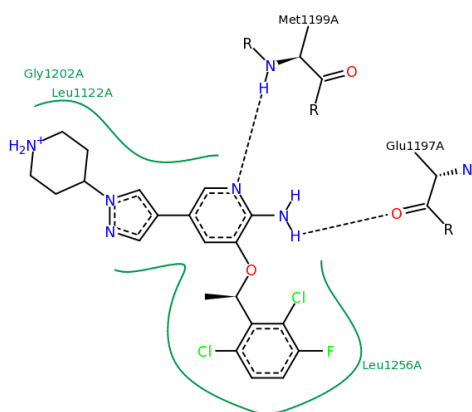


Figura 2. Estructura molecular de crizotinib y posibles uniones con la kinasa ALK mutada L1196M (Protein data bank)¹¹.

c) Mecanismo de acción

Crizotinib es un inhibidor selectivo del receptor de tirosina kinasa ALK y sus variantes oncogénicas (es decir, eventos de fusión de ALK y mutaciones seleccionadas) (Figura 1). Las interacciones químicas entre crizotinib y ALK se muestran en la figura 2. También inhibe el receptor del factor de crecimiento de los hepatocitos (HGFR, c-Met)

y el receptor de nantes (RON)¹². Además, en diversos estudios tras la aprobación del fármaco, se ha demostrado su actividad inhibitoria frente a ROS1¹³.

Este fármaco ha demostrado en los ensayos bioquímicos que su actividad inhibitoria sobre la acción tirosina kinasa del receptor ALK y c-Met es dependiente de concentración. En los ensayos en líneas celulares tumorales demostró una actividad inhibitoria del crecimiento tumoral potente y selectiva. Además, estos ensayos mostraron su capacidad para inducir la apoptosis en las líneas celulares que estaban mutadas, en concreto en variantes oncogénicas que mostraban acontecimientos de fusión de ALK (tales como EML4-ALK) o que mostraban amplificación del locus génico Met o ALK^{6,12}.

d) Eficacia clínica

Crizotinib se investigó en dos estudios no comparativos: **PROFILE 1001** en fase I/II y **PROFILE 1005** en fase II. Se realizaron en un total de 386 pacientes con CPNM avanzado ALK positivo que habían sido tratados previamente¹⁴.

En ambos estudios, el principal criterio de evaluación de la eficacia fue el porcentaje de pacientes que presentó una respuesta completa o parcial al tratamiento¹⁵. Se evaluó la respuesta clínica de los pacientes según los criterios RECIST (Anexo I) mediante las siguientes variables⁶:

- Variable principal:
 - Supervivencia libre de progresión (SLP): tiempo desde la randomización hasta la progresión de la enfermedad o muerte por cualquier causa.
- Variables secundarias:
 - Supervivencia global (SG): tiempo desde la randomización hasta la muerte por cualquier causa.
 - Tasa de respuesta objetiva (ORR): porcentaje de pacientes con respuesta completa (RC) o respuesta parcial (RP) confirmada de acuerdo con los criterios RECIST, en relación a la población evaluable (PE).
 - Duración de la respuesta (DR).
 - Tasa de control de la respuesta (DCR): porcentaje de pacientes con respuesta completa (RC) o respuesta parcial (RP) o estabilización de la enfermedad (EE) confirmada de acuerdo a los criterios RECIST, en relación a la población evaluable (PE).

- Tiempo hasta la respuesta tumoral (TTR).
- Calidad de vida (QoL): síntomas relacionados con cáncer de pulmón y estado general de salud.

De acuerdo con estos dos estudios, crizotinib es eficaz en el tratamiento del CPNM ALK positivo ya que el 60% de los pacientes del primer estudio y el 53% del segundo tuvieron una respuesta completa o parcial al tratamiento, siendo el tiempo de supervivencia libre de progresión de 9,2 meses en el primer estudio y 8,5 meses en el segundo estudio. Gracias a estos ensayos se llega a la conclusión de que el tratamiento con crizotinib es un tratamiento eficaz para pacientes con CPNM avanzado ALK positivo basándose en la evidencia de la variable SLP y las tasas de respuesta^{6, 14}.

En los estudios en fase I/II en pacientes con CPNM avanzado ALK positivo, ya finalizados, se ha visto que consigue una alta tasa de respuesta objetiva y una mediana de supervivencia libre de progresión prolongada, junto con una mejoría significativa de los síntomas sin afectar negativamente a la calidad de vida de los pacientes⁶.

Según el informe elaborado por el grupo Génesis, “crizotinib logra una tasa elevada de respuestas objetivas (respuesta parcial y respuesta completa) en pacientes con CPNM avanzado ALK positivo, con independencia del estado funcional del paciente, el tratamiento anterior y el número de pautas terapéuticas previas”.

Se presentaron para el registro de crizotinib los resultados preliminares de dos estudios en marcha: el **PROFILE 1007** y el **PROFILE 1014**.

El **PROFILE 1007** es un estudio fase III aleatorizado y comparativo frente a pemetrexed (500 mg/m², el día 1 de cada ciclo) o docetaxel (75 mg/m², el día 1 de cada ciclo), en pacientes con CPNM avanzado ALK positivo, que habían recibido quimioterapia previa únicamente con derivados de platino³.

El **PROFILE 1014** es un estudio fase III aleatorizado y comparativo frente a pemetrexed en combinación con cisplatino o carboplatino en pacientes con CPNM avanzado ALK positivo, que no habían recibido tratamiento previo³.

Con los datos preliminares de estos estudios, el tratamiento con crizotinib aumenta en 4,7 meses la supervivencia libre de progresión pero no la supervivencia global, en comparación con docetaxel o pemetrexed⁶.

La mayoría de los pacientes incluidos en estos estudios son jóvenes (mediana de 50 años), con un 56% de mujeres, y con un diagnóstico de adenocarcinoma en el 92-94%. El 12% había recibido previamente tratamiento con inhibidores EGFR¹².

Vistos los datos obtenidos por el estudio en fase I/II PROFILE 1001, el estudio en fase II PROFILE 1005, y los resultados preliminares de los estudios en fase III, el 19 de julio de 2012 la EMA autorizó de forma condicionada y acelerada crizotinib (Xalkori[®]), es decir, la autorización del producto queda condicionada a la presentación por parte de la compañía farmacéutica antes del primer trimestre de 2016 de los resultados de supervivencia global del estudio 1007, así como un análisis detallado de su seguridad¹⁵.

Así pues, aún con las limitadas expectativas que todavía hoy se tienen en el CPNM avanzado, los datos preliminares obtenidos en el estudio en fase III junto con los obtenidos en fase I/II, con altas tasas de respuesta objetiva y de SLP, indican una eficacia consistente⁶.

ENSAYO	INDICACIÓN	DISEÑO	OBJETIVOS	ESTRATIFICACIÓN
PROFILE 1001 (A8081001) N=116	Todas las líneas Tumores sólidos CPNM ALK positivo	Multicéntrico Multinacional Un solo brazo Abierto	Primarios: Seguridad, Farmacocinética, ORR Secundarios: DR, OS, PFS, TTR, DCR	
PROFILE 1005 (A8081005) N=133	Segunda línea o posterior CPNM ALK positivo	Fase II Multicéntrico Multinacional Un solo brazo Abierto	Primarios: ORR, Seguridad Secundarios: OS, DR, DCR, PFS, QoL	
PROFILE 1007 (A18081007) N= 318	Segunda línea CPNM ALK positivo	Fase III Multicéntrico Multinacional Crizotinib frente a Pemetrexed o Docetaxel Abierto	Primarios: PFS Secundarios: OS a los 6 y 12 meses, ORR, DCR, DR, Seguridad, QoL, Biomarcadores	ECOG PS (0/1 frente a 2) Tratamiento previo con anti-EGFR TKI Metástasis cerebrales
PROFILE 1014 (A8081014) N=334	Primera línea CPNM ALK positivo	Fase III Multicéntrico Multinacional Crizotinib frente a Pemetrexed o Docetaxel Abierto	Primario: PFS Secundario: OS a los 6 y 12 meses, OS, ORR, DCR, DR, Seguridad, QoL, Biomarcadores, HCRU	ECOG PS (0/1 frente a 2) Etnia (asiático frente a no asiático) Metástasis cerebrales

ORR: Tasa de respuesta objetiva; DR: Duración de la respuesta; OS: Supervivencia global; PFS: Supervivencia libre de progresión; TTR: Tiempo hasta respuesta; DCR: Respuesta en el control de la enfermedad; QoL: Calidad de Vida; HCRU: Coste en recursos para el sistema sanitario

Tabla 2. Resumen de los ensayos clínicos presentados para la autorización de Xalkori[®] (Modificado de EPAR public assessment report)¹⁴.

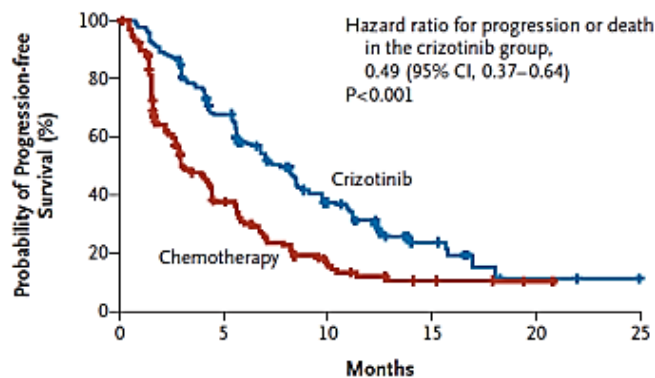


Figura 3. Supervivencia libre de progresión en comparación con la quimioterapia habitual (Ficha técnica)¹².

e) Seguridad (reacciones adversas).

Crizotinib se puede considerar un fármaco seguro y en general bien tolerado, con un perfil controlable de acontecimientos adversos y toxicidad⁶.

Por un lado las reacciones adversas observadas con más frecuencia durante el desarrollo clínico fueron: alteraciones visuales, náuseas, diarrea, vómitos, edemas, estreñimiento y fatiga, observándose mayoritariamente al principio del tratamiento y siendo en la mayor parte de los casos leves³.

En cuanto a las alteraciones visuales podemos destacar diplopía, fotopsia, visión borrosa, defectos del campo visual y moscas volantes³. Éstos se produjeron al principio del tratamiento, en los primeros 28 días, sin alterar las actividades cotidianas y además sin detectarse anomalías en la exploración oftalmológica⁶.

Por otro lado, las reacciones adversas graves, aunque menos frecuentes, son: hepatotoxicidad, neumonitis y prolongación del intervalo QT. La hepatotoxicidad inducida por crizotinib ha producido en menos del 1% de los pacientes de los ensayos clínicos un desenlace mortal. La neumonitis puede ser grave e incluso potencialmente mortal. Por último, la prolongación del intervalo QT puede dar lugar a un incremento en el riesgo de taquiarritmias ventriculares o muerte súbita⁶.

En los citados ensayos, el número de casos en los que ha sido necesaria la reducción de la dosis por acontecimientos adversos o la suspensión de tratamiento ha sido relativamente bajo. Hasta el momento se puede confirmar que a rasgos generales es un fármaco relativamente seguro⁶.

f) Indicación autorizada y posicionamiento terapéutico

Crizotinib está indicado para el tratamiento de adultos con cáncer de pulmón no microcítico avanzado, positivo para la kinasa del linfoma anaplásico, previamente tratado, con el objetivo de aumentar el tiempo de supervivencia y la calidad de vida del paciente^{3,12}.

En 2012 la EMA y la AEMPS, a la espera de la Comisión Interministerial de precios, establecieron la aprobación condicional para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico ALK positivo, siempre y cuando hubieran sido previamente tratados con la quimioterapia habitual. La FDA también aprobó en 2008 el tratamiento con crizotinib en este tipo de pacientes con CPNM avanzado o metastásico, y cuya indicación se basara en la tasa de respuesta³.

Por el contrario, en las guías NICE (The National Institute for Health and Care Excellence) se evaluó la eficacia con respecto al coste y se estableció en septiembre de 2013 que no estaba recomendada su utilización ya que el tratamiento no provee suficiente beneficio que justifique el alto coste¹⁶.

g) Posología y forma de administración

La pauta posológica recomendada es de 250 mg dos veces al día (500 mg diarios), administrado de manera continua, sin tratamiento previo ni dosis de carga, y puede tomarse con o sin alimentos.

En función de la seguridad y tolerancia del paciente se puede reducir la dosis a 200mg/12h y si es necesario una reducción adicional a 250mg/24h¹².

h) Revisión Económica

El precio unitario de crizotinib en España es de 78€ por comprimido, y dado que la posología es un comprimido cada 12 horas, el coste del tratamiento al mes asciende a 4.700 € por paciente aproximadamente.

Respecto a la duración del tratamiento, en la ficha técnica se indica que "el tratamiento debe continuar hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La prolongación del tratamiento después de la progresión objetiva de la enfermedad en pacientes seleccionados puede ser considerada de forma individual, pero no se ha demostrado ningún beneficio adicional"¹².

En el aspecto económico es importante tener en cuenta el coste que supone el cribado para identificar si los pacientes son ALK positivos. Este coste se asume que es a cargo del fabricante. El número de análisis necesarios depende de la estrategia, pero deben realizarse en torno a 20 pruebas para identificar a un paciente ALK positivo, debido a su baja prevalencia (5% de los pacientes)⁶. La detección del reordenamiento EML4-ALK se realiza mediante inmunohistoquímica, e hibridación in situ por fluorescencia (FISH)¹⁰.

Como podemos ver en la Tabla 3, el coste de tratamiento con crizotinib es de 36.541 € (para 7,7 meses de tratamiento) y 49.828 € (para 10,5 meses de tratamiento), frente a los quimioterápicos docetaxel 1.358 € y pemetrexed 12.468 €⁶.

	Crizotinib	Docetaxel	Pemetrexed
	Comprimidos 200 o 250 mg	Viales 80 o 160 mg	Viales de 100 y 500 mg
Precio unitario (PVL+IVA) (precio financiación para el SNS)	78,00 €	Vial 80 mg 182,915 €	Vial 100 mg 230,88 €
		Vial 160 mg 365,83 €	Vial 500 mg 1.154,40 €
Posología	250 mg/12 h. Tratamiento continuado	75 mg/m ² cada 21 días	500 mg/m ² cada 21 días
Duración meses (opción 1, hasta SLP en brazo crizotinib) (1)	7,7	2,6	4,2
Duración meses (opción 2, duración del tratamiento en el ensayo) (1)	10,5	2,6	4,2
Coste global (duración de 7,7 meses) (2)	36.541 €	1.358 €	12.468 €
Coste global (duración de 10.5 meses)	49.828 €	1.358 €	12.468 €
(1) Resultados en el ensayo PROFILE 1007			
(2) En tercera línea la duración del tratamiento se estima que sería de 4 meses (18892 €)			

Tabla 3. Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a docetaxel y pemetrexed (Informe Génesis)⁶.

El incremento del coste con respecto a docetaxel es de 35.182 €, y de 24.073 € con respecto a pemetrexed, considerando el tratamiento de 7,7 meses. Si la duración es de 10,5 meses, el incremento del coste ascendería a 48.470 € si lo comparamos con docetaxel y a 37.360 € si lo comparamos con pemetrexed⁶.

En el Informe Génesis se mantiene que el modelo presentado por el fabricante no es del todo exacto en cuanto al cálculo del coste-eficacia. En el mismo sentido se encuentran los resultados ofrecidos por el ERG (Evidence Review Group) del NICE, que considera que “el modelo presentado por el fabricante presenta importantes debilidades”⁶.

En base al estudio del fabricante y la adaptación de los costes del medicamento a nuestro país, se obtienen valores de 37.644 €/AVAC (año de vida ajustado por calidad de vida) a 51.370 €/AVAC ganados. Aplicando el rango de resultados que describe el ERG, los valores estarían entre 57.992 €/AVAC y 223.811 €/AVAC ganados⁶.

i) Recomendación de uso de crizotinib según la SEOM.

Los criterios clínicos recomendados por la SEOM para el tratamiento de cáncer de pulmón con crizotinib son:

1. Enfermedad metastásica o pacientes con enfermedad localmente avanzada que no son candidatos para la resección quirúrgica, y ALK positivo por FISH o secuenciación.
2. Que hayan recibido al menos una línea de quimioterapia, y con un ECOG 0-2. (Anexo II)²³.

No se recomienda la utilización de dicho fármaco en pacientes con CPNM ALK positivo con insuficiencia hepática. Se recomienda detener el tratamiento ante inaceptable toxicidad, empeoramiento del ECOG y pérdida de beneficios clínicos del tratamiento³.

j) Recomendación de grupo Génesis-SEFH de uso crizotinib.

El informe modelo Génesis-SEFH sobre crizotinib recomienda su inclusión en la Guía Farmacoterapéutica, haciendo recomendaciones específicas. Se recomienda su uso en tercera línea de tratamiento de CPNM avanzado ALK positivo, tras quimioterapia en segunda línea con ECOG 0-2.

Este informe también insiste en la necesidad de programar una reevaluación una vez se disponga de información complementaria y de los resultados de los ensayos que están en proceso actualmente⁶.

k) Resistencia a crizotinib

Aunque la mayoría de los pacientes con CPNM ALK positivo tratados con crizotinib obtienen un beneficio clínico sustancial, éste es relativamente corto debido al desarrollo de resistencia adquirida al tratamiento. Esta resistencia supone actualmente el mayor obstáculo en el tratamiento con crizotinib y otros posibles futuros inhibidores de ALK¹⁵. Actualmente se encuentran en estudio diversos fármacos que pueden evadir ciertas resistencias, tales como el cabozantinib o el ceritinib^{13,22}, basados en la estructura de crizotinib.

Entre las mutaciones más frecuentes causantes de resistencia adquirida al tratamiento se incluyen sustituciones de aminoácidos que confieren resistencia de alto nivel a numerosos inhibidores de kinasas. Las mutaciones L1196M y L1152R confieren resistencia a crizotinib por medio de una interferencia estérica, que impide a crizotinib interaccionar correctamente con el receptor^{15,16}. También se ha descrito otro mecanismo de adquisición de resistencia al fármaco, mediante el cual la señal oncogénica se reactivaría debido a la acción de otras kinasas, tales como EGFR¹⁷. Si este mecanismo

se demostrase en un futuro como el principal mecanismo de resistencia a crizotinib, podría plantearse el uso conjunto de éste con un inhibidor de EGFR para superar la resistencia^{20,21}.

La resistencia adquirida a crizotinib ocurre normalmente en el primer año tras el comienzo del tratamiento con crizotinib. La resistencia intrínseca, aunque menos frecuente, puede ser posible en ciertos pacientes, aunque su frecuencia en el CPNM no ha sido del todo esclarecida^{17,18}.

5.2. Revisión de los tratamientos con crizotinib utilizados en el Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda

En el Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda han sido tratados cuatro pacientes con crizotinib desde su autorización en 2012, hasta el final de esta revisión, en marzo de 2015. A todos ellos les fue diagnosticado CPNM en estadio IV, positivos para ALK y fueron tratados previamente, con lo que cumplen con los criterios de inclusión descritos en la ficha técnica del producto.

De la revisión de los datos que se adjuntan en el Anexo III se observó que los pacientes tratados cumplen las siguientes características:

Sexo: Se han tratado tres mujeres y un hombre.

Edad: Comprendida entre 39 y 72 años, con una media de 53 años.

Diagnóstico: Todos los pacientes han sido diagnosticados de adenocarcinoma de pulmón EFGR negativo, ALK positivo, en estadio IV.

Tratamiento previo: Todos los pacientes habían recibido tratamiento previo con un derivado de platino (cisplatino, carboplatino) o pemetrexed (paciente 3). Todos ellos siguieron varias líneas de tratamiento quimioterápico previas, dos de ellos en un ensayo clínico. Un paciente además recibió sesiones de radioterapia previas a este tratamiento.

Posología: Todos los pacientes recibieron crizotinib a la dosis recomendada en la ficha técnica: 250 mg/12 horas

Eficacia: Debido a la falta de datos (bajo número de pacientes y corta duración del tratamiento), no se puede analizar la eficacia pero podemos evaluar brevemente los datos obtenidos de nuestro estudio. De los 4 pacientes revisados, 2 (**paciente 2 y 4**) presentaron inicialmente una respuesta parcial y actualmente están estables después de 14 y 3 meses respectivamente de tratamiento. Sin embargo, aunque el paciente 4 está

estable en cuanto a la evolución del tamaño del tumor, ha sufrido un empeoramiento de la clínica y está en tratamiento paliativo en su domicilio.

El **paciente 1** presentó mejoría clínica pero no se han encontrado datos sobre la evolución del tamaño del tumor. Lleva 10 meses de tratamiento sin cambios clínicos.

El **paciente 3** presentó una respuesta parcial del tumor tras 6 meses de tratamiento pero ha necesitado radioterapia para reducir las metástasis cerebrales.

Seguridad: Los cuatro pacientes toleraron bien el tratamiento y las reacciones adversas que se han encontrado son las incluidas en la ficha técnica (mareos, diarrea), concretamente las que se clasifican dentro de las más frecuentes. Únicamente el paciente 2 acudió a consulta debido a la diarrea posiblemente producida por el medicamento. Se observó que no hubo efectos adversos que obligaran a ningún paciente a abandonar el tratamiento o a reducir la dosis del mismo por efectos adversos.

La evolución de los pacientes estudiados con respecto a la indicación, posología y la seguridad del fármaco coinciden con los resultados de los ensayos clínicos descritos en la ficha técnica del producto.

6. CONCLUSIONES

Crizotinib supone un avance en la terapia dirigida del cáncer de pulmón. Sin embargo presenta grandes inconvenientes como su baja eficacia en cuanto a supervivencia global y la inevitable aparición de resistencias tras el tratamiento, además de un alto coste. No obstante, engloba otras ventajas como su seguridad (baja frecuencia de efectos adversos graves), el aumento de calidad de vida de los pacientes tratados, su cómoda administración por vía oral y, sobre todo, el aumento de la supervivencia libre de progresión, que a pesar de ser reducido (4,7 meses), adquiere especial relevancia en una enfermedad tan rápida y fatal como el CPNM. Sin embargo, los datos disponibles en cuanto a eficacia y seguridad son limitados, al no disponer todavía de los resultados de los ensayos en fase III. La compañía farmacéutica presentará antes del primer trimestre de 2016 en la EMA los resultados de los estudios en marcha que darán información más concluyente.

En la revisión clínica se observa que se trata de un fármaco seguro, ya que las reacciones adversas en los pacientes revisados fueron leves y poco frecuentes. Además, se mejoró en gran medida la calidad de vida de los pacientes y se consiguió frenar la progresión de la enfermedad durante los primeros meses de tratamiento. Debido al

reducido número de pacientes estudiados y la corta duración del tratamiento, no podemos obtener conclusiones acerca de la eficacia, aunque se observa que el elemento común en todos los tratamientos es el aumento de calidad de vida y la ausencia de efectos adversos graves, además de la ralentización temporal de la progresión de la enfermedad. La indicación y la posología del tratamiento seguían las especificaciones indicadas en la ficha técnica, y los efectos adversos que se dieron también estaban descritos en la misma.

Concluimos que la importancia de crizotinib radica más en las posibilidades que ha abierto con respecto a la terapia dirigida contra ALK que en su eficacia en sí mismo, ya que abre la puerta a la búsqueda de otros fármacos similares que van mejorando a crizotinib en muchos aspectos. Esto es una necesidad médica de primer orden por la alta incidencia y la gravedad de la enfermedad.

7. BIBLIOGRAFIA

1. SEOM Sociedad Española de Oncología Médica. Madrid: SEOM. 2014 [Citado en 9 de junio de 2015]. Disponible en:
http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las_cifras_del_cancer_2014.pdf
2. Parente Lamelas et al / Arch Bronconeumol. 2012;48(10):367–371
<http://www.elsevier.es/es-revista-archivos-bronconeumologa-6-articulo-terapias-dirigidas-el-cancer-pulmon-90154735?referer=buscador>
3. Sociedad Española de Oncología Médica. Crizotinib en el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado/metastático *ALK*-positivo. Informe SEOM de Evaluación de Fármaco. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) y Grupo de Trabajo de Evaluación de Medicamentos de Alto Impacto. 2013 [Citado en 9 de junio de 2015]
4. María Rosario GC, Olvidio FC, Graciela CP, Fernando LA. Cáncer de pulmón. Guía Fisterra 2009.
5. Cancer.org [Internet] EEUU. American Cancer Society. Revisado el 22 de enero de 2015 Disponible en:
<http://www.cancer.org/espanol/cancer/cancerdepulmonmicrociticocelulas/guiadetallada/cancer-de-pulmon-microcítico-celulas-pequeñas-treating-surgery>

6. Gómez Fernández, E; Asensi Díez, R; Alegre del Rey, E; Blanco Castaño, MA; Puigventós Latorre, F; Martorell Puigserver, C; Coll Mulet, I. Crizotinib en cáncer de pulmón no microcítico avanzado. Septiembre 2014. Informe compartido del Grupo GENESIS-SEFH (revisor). MADRID: SEFH (ed.), [2013]. ISBN. [9 junio de 2015]. Disponible en:
http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/InformesHosp_abc.htm
7. Sandra Castillo Díez. Identificación y análisis funcional de nuevos oncogenes amplificados en el cáncer de pulmón (Tesis doctoral). Barcelona: Universidad de Barcelona, 2011. Disponible en:
http://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/51364/SCD_TESIS.pdf;jsessionid=1C1C7B601EE440D240DC2D7B6BC598A7.tdx1?sequence=1
8. Javier de Castro Carpeño. Biomarcadores moleculares y genómica en el cáncer de pulmón. Disponible en: http://www.oncobyg.com/files/info_pulmon.pdf
9. Lovly, C., L Horn, W.Pao. Molecular Profiling of Lung Cancer. My Cancer Genome 2015 [Citado el 9 de junio de 2015]. Disponible en:
<http://www.mycancergenome.org/content/disease/lungcancer/>
10. Sahu A, Prabhash K, Noronha V, Joshi A, Desai S. Crizotinib: A comprehensive review. South Asian J Cancer 2013;2: 91-7. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3876666/>
11. Huang Q, Johnson TW, Bailey S, et al. Structure of L1196M Mutant Anaplastic Lymphoma Kinase in Complex with Crizotinib. Disponible en:
<http://www.rcsb.org/pdb/explore.do?structureId=2YFX>
12. Ficha técnica del producto publicada en la página web de la EMA. Disponible en:
http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002489/WC500134759.pdf
13. Ryohei K, Yuka K, Luc F, Elisabeth LL, et al. Cabozantinib overcomes crizotinib resistance in ROS1 fusion positive cáncer. Disponible en: <http://clincancerres.aacrjournals.org/content/early/2014/10/28/1078-0432.CCR-14-1385.abstract>
14. Xalkori: EPAR public assessment report. EMA and Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 19 julio de 2012. Disponible en:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002489/WC500134761.pdf

15. Xalkori EMA opinión: Disponible en:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002489/WC500130138.pdf
16. NICE (National Institute for Health and Care Excellence) Technology appraisal guidance 296 Information for the public. Crizotinib for previously treated advanced non-small-cell lung cancer associated with an anaplastic lymphoma kinase fusion gene. Inglaterra. NICE. Septiembre de 2013 [Citado el 9 de junio de 2015]
Disponible en: <http://www.nice.org.uk/guidance/ta296>
17. Katayama R, Shaw AT, Khan TM, et al. Mechanisms of Acquired Crizotinib Resistance in ALK-rearranged lung cancers. *Science Translational Medicine*. 2012;4: 120. Disponible en: <http://stm.sciencemag.org/content/4/120/120ra17>
18. Zhang S, Wang F, Keats J, et al. Crizotinib-Resistant Mutants of EML4-ALK Identified Through an Accelerated Mutagenesis Screen. *Chemical Biology & Drug Design*. 2011;78(6):999-1005. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3265718/>
19. Sasaki T, Koivunen J, Ogino A, et al. A novel ALK secondary mutation and EGFR signaling cause resistance to ALK kinase inhibitors. *Cancer Research*. 2011;71(18):6051-6060. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3278914/>
20. Ardini E, Galvani A. ALK inhibitors, a pharmaceutical perspective. *Frontiers in Oncology*. 2012;2:17. Disponible en:
<http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fonc.2012.00017/abstract>
21. Yamaguchi N, Lucena-Araujo AR, Nakayama S, et al. Dual ALK and EGFR inhibition targets a mechanism of acquired resistance to the tyrosine kinase inhibitor crizotinib in ALK rearranged lung cancer. *Lung cancer*. 2014;83(1):37-43. Disponible en: [http://www.lungcancerjournal.info/article/S0169-5002\(13\)00448-0/](http://www.lungcancerjournal.info/article/S0169-5002(13)00448-0/)
22. Friboulet L, Li N, Katayama R, et al. The ALK inhibitor Ceritinib overcomes crizotinib resistance in non-small cell lung cancer. *Cancer Discovery*. 2014 Jun;4(6):662-73
23. Oken M, Creech R, Tormey D, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982;5:649-655 Disponible en:
<http://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status>

8. ANEXOS

Anexo I. Criterios RECIST

Respuesta completa o total	Desaparición total de las lesiones
Respuesta parcial	Disminución del número o tamaño de las lesiones en más del 50%;
No respuesta	Disminución del número y tamaño de las lesiones en menos del 50% sin que aparezcan nuevas lesiones o aumento en menos del 25%.
Progresión	Aumento del número o tamaño de las lesiones en más del 25%.

Anexo II. Escala ECOG

Traducido del *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG)

GRADO	EVALUACIÓN DEL ESTADO GENERAL
0	Completamente activo, capaz de realizar tareas sin restricción antes de enfermar.
1	Restricción para actividades extenuantes pero ambulatorio y capaz de realizar tareas ligeras o de naturaleza sedentaria, como por ejemplo trabajo ligero en casa o trabajo de oficina.
2	Ambulatorio y capaz de cuidar de sí mismo, pero incapaz de llevar a cabo cualquier trabajo. Permanece encamado menos de la mitad del día.
3	Capaz de cuidar de sí mismo con restricciones. Permanece encamado más de la mitad del día.
4	Totalmente incapacitado. No puede cuidar de sí mismo. Totalmente postrado en cama.
5	Fallecido.

Anexo III: TABLA DE RECOGIDA DE DATOS.

TRATAMIENTO CON CRIZOTINIB

	SEXO	EDAD	DIAGNÓSTICO-ESTADÍO	TRATAMIENTOS PREVIOS	INICIO	DURACIÓN Y RESPUESTA (Situación clínica del paciente en los meses de tratamiento que ha tenido revisión)	SITUACIÓN ACTUAL
PACIENTE 1	Varón	44 años	Adenocarcinoma de pulmón EGFR- ALK+ ESTADÍO IV. Diagnosticado en 2013 . Masa pulmonar en lóbulo inferior derecho con atelectasia. Múltiples nódulos bilaterales. Adenopatías en región subcarinal y mamaria interna derecha.	<ul style="list-style-type: none"> 8 ciclos de: pemetrexed 500mg/m²+ debio 750 mg + cisplatino 75mg/m² (abandona cisplatino tras 5 ciclos). 4 ciclos de mantenimiento de pemetrexed 500mg/m². <p>Leve mejoría inicial, posterior progreso de la enfermedad.</p>	Inicio por progreso de enfermedad el 19/02/2014 Dosis 250 mg/12h.	<p>La duración del tratamiento ha sido de 13 meses.</p> <ul style="list-style-type: none"> 1^{er} mes (marzo): asintomático, mejoría respiratoria. 2^o mes (abril): asintomático, mejoría general. 3^{er} mes (mayo): buen estado, salvo dolor toracolumbar. 6^o mes (agosto): mejoría general. 10^o mes (diciembre): sin cambios. 	<p>Sin progresión de la enfermedad, clínica estable y buena.</p> <p>Próxima revisión en mayo de 2015.</p>
PACIENTE 2	Mujer	39 años	Adenocarcinoma mucinoso EGFR- ALK+ ESTADIO IV En octubre de 2011 , masa hilar derecha y subcarinal. Se diagnostica metástasis cerebral	<ul style="list-style-type: none"> 6 ciclos: cisplatino + gemcitabina (24-11-2011) 33 sesiones de radioterapia + 4 ciclos: carboplatino + taxol 45 mg/m² (suspendido por esofagitis) (25-06-2012) Progresión de la enfermedad. 19 ciclos: docetaxel 75mg/m² + debio 250 mg (A partir de ciclo 13 suspensión de docetaxel por neurotoxicidad grado 2. (8-02-2013) Continúa solo con debio (hasta 17-12-2013) 18 sesiones de radioterapia (23-12-13) 	Inicio por metástasis cerebral sin respuesta a quimioterapia. 19-02-2014 Dosis: 250 mg/12h	<p>La duración del tratamiento ha sido de un año y dos meses.</p> <ul style="list-style-type: none"> 1^{er} mes (marzo): se encuentra bien, algunos vómitos y nauseas. 2^o mes (abril): mejoría de la metástasis cerebral. 3^{er} mes (mayo): respuesta parcial con reducción del tamaño de forma significativa de afectación adenopatía, pulmonar y visceral muy buen estado general, sin molestias a ningún nivel. Refiere más actividad y más apetito. 4^o mes (junio): vida activa, buen estado general. Mareos ocasionales, deposiciones diarreicas ligeras, no nauseas ni vómitos, tos escasamente productiva, rinorrea amarillenta. 5^omes (julio): deposiciones blandas. Buen estado general, vida activa y buena tolerancia. 6^o mes (agosto): tras TAC: Estabilidad de la enfermedad tumoral. 9^o mes (noviembre 2014) buen estado general, ningún síntoma, buena tolerancia, diarrea grado 1. 	<p>Tras un año y dos meses de tratamiento se mantiene la dosis inicial, 250mg/12h</p> <p>Estabilidad de la enfermedad y en buen estado general.</p> <p>Próxima revisión en mayo de 2015.</p>

PACIENTE 3	Mujer	55 años	<p>Adenocarcinoma de pulmón EGFR- ALK+ ESTADÍO IV.</p> <p>Diagnosticado en 2002. Adenopatía supraclavicular izquierda, masa para traqueal derecha y dos nódulos pulmonares derechos sugestivos de malignidad</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Lobectomía superior izquierda en 2002 • Recidiva ganglionar tratada con radioterapia y taxol en 2003 • Metástasis en pulmón derecho en 2005 e izquierdo en 2006. (No hay datos hasta 2011.) • En 2011 comienza 20 ciclos de pemetrexed hasta septiembre del 2012. 	<p>Inicio por moderado crecimiento de nódulos pulmonares 08/09/2014</p> <p>Dosis: 250mg cada 12h</p>	<p>Duración del tratamiento 6 meses</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1^{er} mes (octubre): sin cambios. • 2^o mes (noviembre): disminución del tamaño de masas para traqueal y pulmonar. Empeoramiento del estado general, pero se mantiene el tratamiento dado el beneficio clínico. • 3^{er} mes (diciembre): Lesiones cerebrales múltiples. • 4^o mes (enero): recibe radioterapia un mes, continúa empeorando su estado general. • 6^a mes (febrero): práctica desaparición de nódulos pulmonares, discreta disminución de masa para traqueal. Respuesta parcial tumoral a nivel sistémico. Metástasis cerebrales radiadas asintomáticas. 	<p>Se estabiliza un poco la enfermedad pero empeora la clínica.</p> <p>Próxima revisión en junio de 2015.</p>
PACIENTE 4	Mujer	72 años	<p>Adenocarcinoma pulmonar no microcítico ALK positivo ESTADIO IV</p> <p>Diagnosticado en enero del 2014 debido a que ingresa por traumatismo. Gammagrafía y TAC revelan la presencia de gran tumoración pulmonar y posible metástasis ósea.</p>	<p>Un mes después del diagnóstico inicia quimioterapia.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 4 ciclos con carboplatino y pemetrexed • 2 ciclos de pemetrexed 	<p>En junio de 2014 Inicia tratamiento con crizotinib 250 mg/12 horas, por evolución de la enfermedad y clínica desfavorable.</p>	<p>Duración de tratamiento 3 meses hasta que se pierde el contacto con la paciente.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1^{er} mes: (julio): un mes después de empezar el tratamiento aumenta el dolor pero disminuye la disnea y mejoran los niveles de oxígeno. • 3^{er} mes (5 de septiembre): acude a urgencia, aumento de edemas en extremidades inferiores. • 2^o mes (24 de septiembre): refiere fatiga, presencia de flemas que no puede expulsar, necesidad de oxígeno noche y parte del día, y dolor que controla con medicación. Empeoramiento de la clínica pero respuesta del tumor estable al tratamiento. 	<p>Desde Noviembre de 2014 ya no acude a consultas. Se encuentra recibiendo tratamiento paliativo domiciliario.</p>