



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

Miguel García del Valle Tristán, Carmen Iglesias Moreno, Jennifer Mola Hernando.

Introducción

El cáncer de pulmón es el cáncer con la tasa más alta de mortalidad, provocando 1,3 millones de muertes al año. Hoy en día la finalidad del tratamiento es meramente paliativa, y su objetivo es aumentar la supervivencia y la calidad de vida del paciente.

Se clasifica en dos grupos por sus características histológicas, su curso clínico y su tratamiento

Carcinoma de pulmón de células pequeñas o microcítico (CPM), 15-20% de los casos

Carcinoma de pulmón de células no pequeñas o no microcítico (CPNM), 80-85% de los casos

Más común en personas jóvenes, no fumadoras y con tumores sin otros oncogenes activos.

Primer tratamiento dirigido para este tipo de cáncer (aprobado en 2012).

Mecanismo de Acción de crizotinib: Inhibidor selectivo del receptor de tirosina kinasa ALK y de sus variantes oncogénicas.

Un 2-7 % de los CPNM presentan un reordenamiento de ALK.

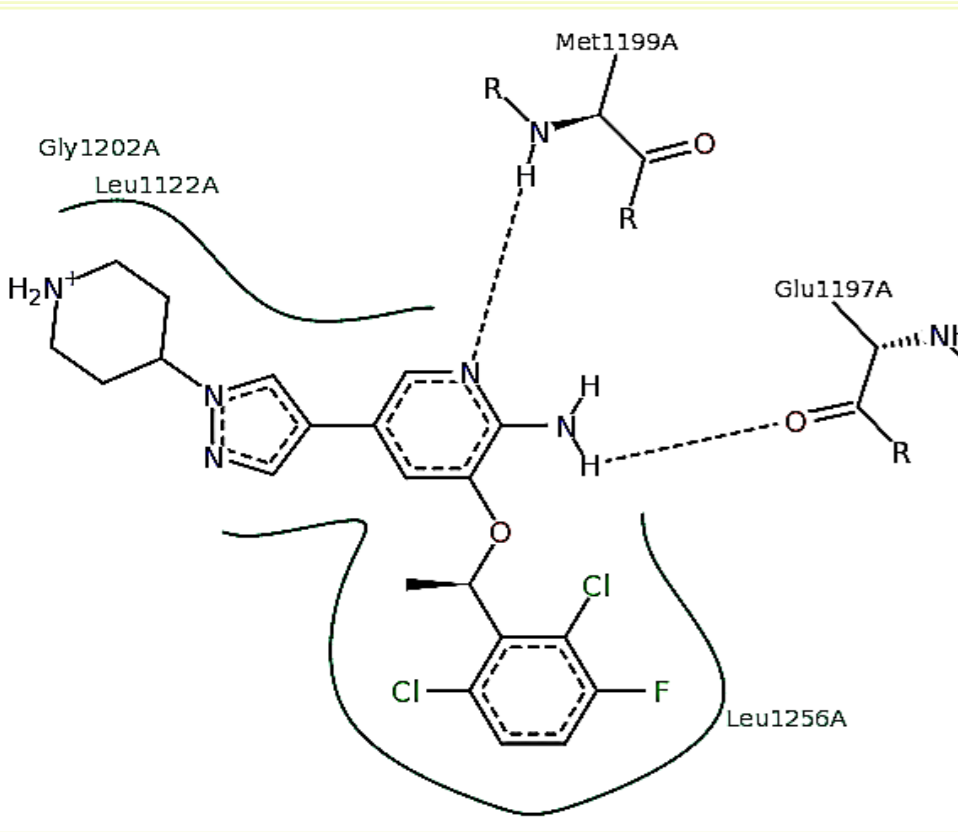


Figura 1. Crizotinib, Interacción molécula-receptor.

PACIENTE	SEXO	EDAD	DIAGNÓSTICO-ESTADIO	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+ ESTADIO IV. Diagnóstico en 2013. Masa pulmonar en lóbulo inferior derecho con atelectasia. Múltiples nódulos bilaterales. Adenopatías en región subcarinal y marmaria interna derecha.	• 8 ciclos de: pemetrexed 500mg/m ² + cisplatino 75mg/m ² (abandona cisplatino tras 5 ciclos). • 4 ciclos de mantenimiento de pemetrexed 500mg/m ² . Leve mejoría inicial, posterior progreso de la enfermedad.	Inicio por progreso de enfermedad el 19/02/2014. Dosis: 250 mg/12h.	La duración del tratamiento ha sido de 13 meses. • 1º mes (marzo): asintomático, mejoría respiratoria. • 2º mes (abril): asintomático, mejoría general. • 3º mes (mayo): buen estado, salvo dolor torácico lateral. • 6º mes (agosto): mejoría general. • 10º mes (diciembre): sin cambios.	Sin progresión de la enfermedad, clínica estable y buena. Próxima revisión en mayo de 2015.
PACIENTE 2	Mujer	39 años	Adenocarcinoma mucinoso EGFR-ALK+ ESTADIO IV. En octubre de 2011, masa hilar derecha y subcarinal. Se diagnostica metástasis cerebral.	• 6 ciclos: cisplatino + gemcitabina (24-11-2011) • 33 sesiones de radioterapia + 4 ciclos: carboplatino + taxol 45 mg/m ² (suspendido por esofagitis) (25-06-2012) • Progresión de la enfermedad. 19 ciclos: docetaxel 75mg/m ² + doxorubicina 250 mg (A partir de ciclo 13 suspensión de docetaxel por neurotoxicidad grado 2. (8-02-2013) • Continúa solo con dobio (hasta 17-12-2013) • 18 sesiones de radioterapia (13-12-13)	Inicio por metástasis cerebral sin respuesta a quimioterapia. 19-02-2014. Dosis: 250 mg/12h	La duración del tratamiento ha sido de un año y dos meses. • 1º mes (marzo): se encuentra bien, algunos vómitos y náuseas. • 2º mes (abril): mejoría de la metástasis cerebral. • 3º mes (mayo): respuesta parcial con reducción del tamaño de forma significativa de adenopatía pulmonar y visceral muy buen estado general, sin molestias a ningún nivel. Refiere más actividad y más apetito. • 4º mes (junio): vida activa, buen estado general. Mareos ocasionales, deposiciones diarréicas ligeras, no náuseas ni vómitos, tos escasa productiva, rinorrea amarillenta. • 5º mes (julio): deposiciones blandas. Buen estado general, vida activa y buena tolerancia. • 6º mes (agosto): tras TAC. Estabilidad de la enfermedad tumoral. • 9º mes (noviembre 2014) buen estado general, ningún síntoma, buena tolerancia, diárrrea grado 1.	Tras un año y dos meses de tratamiento se mantiene la dosis inicial, 250mg/12h. Estabilidad de la enfermedad y en buen estado general. Próxima revisión en mayo de 2015.
PACIENTE 3	Mujer	55 años	Adenocarcinoma de pulmón EGFR-ALK+ ESTADIO IV. Diagnóstico en 2002. Adenopatía supraclavicular izquierda, masa para traqueal izquierda y dos nódulos pulmonares derechos sugestivos de malignidad.	• Lobectomía superior izquierda en 2002 • Radiación 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.	Inicio por moderado crecimiento de nódulos pulmonares 08/09/2014. Dosis: 250mg cada 12h	Duración del tratamiento 6 meses • 1º mes (octubre): sin cambios. • 2º mes (noviembre): disminución del tamaño de masas para traqueal y pulmonar. Empeoramiento del estado general, pero se mantiene el tratamiento dado el beneficio clínico. • 3º mes (diciembre): lesiones cerebrales múltiples. • 4º mes (enero): recibe radioterapia un mes, continúa empeorando su estado general. • 6º mes (febrero): práctica desaparición de nódulos pulmonares, discreta disminución de masa para traqueal. Respuesta parcial tumoral a nivel sistémico. Metástasis cerebrales radiadas asintomáticas.	Se estabiliza un poco la enfermedad pero empeora la clínica. Próxima revisión en junio de 2015.
PACIENTE 4	Mujer	72 años	Adenocarcinoma pulmonar no microcítico ALK positivo ESTADIO IV. Diagnóstico en enero del 2014 debido a que ingresa por traumatismo. Gammagrafía y TAC revelan la presencia de gran tumoración pulmonar y posible metástasis ósea.	Un mes después del diagnóstico quimioterapia. • 4 ciclos con carboplatino y pemetrexed • 2 ciclos de pemetrexed	En junio de 2014 inicia tratamiento con crizotinib 250 mg/12 horas, por evolución de la enfermedad y clínica desfavorable.	Duración del tratamiento 3 meses hasta que se pierde el contacto con el paciente. • 1º mes (julio): un mes después de empezar el tratamiento aumenta el dolor pero disminuye la disnea y mejoran los niveles de oxígeno. • 3º mes (5 de septiembre): acude a urgencia, aumento de edemas en extremidades inferiores. • 2º mes (24 de septiembre): refiere fatiga, presencia de flemas que no puede expulsar, necesidad de oxígeno nocto y parte del día, y dolor que controla con medicación. Empeoramiento de la clínica pero respuesta del tumor estable al tratamiento.	Desde Noviembre de 2014 ya no acude a consultas. Se encuentra recibiendo tratamiento paliativo domiciliario.

Tabla 1. Información recogida de los pacientes tratados en el hospital

Objetivos

1. Revisión Bibliográfica de las características de crizotinib y las recomendaciones para su aplicación terapéutica.

2. Revisión del tratamiento de los pacientes tratados con crizotinib en un hospital de la Comunidad de Madrid. Recogida de datos de las historias clínicas de los pacientes y evaluación de su utilización y resultados.

Material y métodos

- **Revisión bibliográfica:** Se revisó la documentación oficial (el informe de evaluación de la EMA y la Ficha técnica autorizada), las Guías Farmacoterapéuticas y el Informe de la Sociedad Española de Oncología Médica recogiendo datos de utilización, indicación, ensayos clínicos y seguridad. Se amplió la información referente al mecanismo de acción con algunos artículos científicos y revisiones publicadas en bases de datos como Pubmed. Con la ayuda del Informe del grupo GENESIS de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria se llevó a cabo un breve análisis económico del fármaco.
- **Revisión de los tratamientos con crizotinib:** Se utilizó la plataforma SELENE para la recogida de información de las historias clínicas de los pacientes, bajo la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal. Se analizaron distintas variables como edad y sexo, duración del tratamiento, estadio de la enfermedad, tratamientos anteriores y su duración, evolución clínica y reacciones adversas.

Resultados

En 2012 se autorizó de forma acelerada crizotinib, gracias a los prometedores resultados de los ensayos clínicos y la necesidad de un tratamiento eficaz contra el CPNM ALK-positivo. La indicación autorizada es el tratamiento de adultos con CPNM avanzado, positivo para la quinasa del linfoma anaplásico (ALK), previamente tratado.

La eficacia clínica de crizotinib se evaluó en dos estudios no comparativos.

PROFILE 1001 (fase I/II) → 60% de los pacientes
PROFILE 1005 (fase II) → 53% de los pacientes

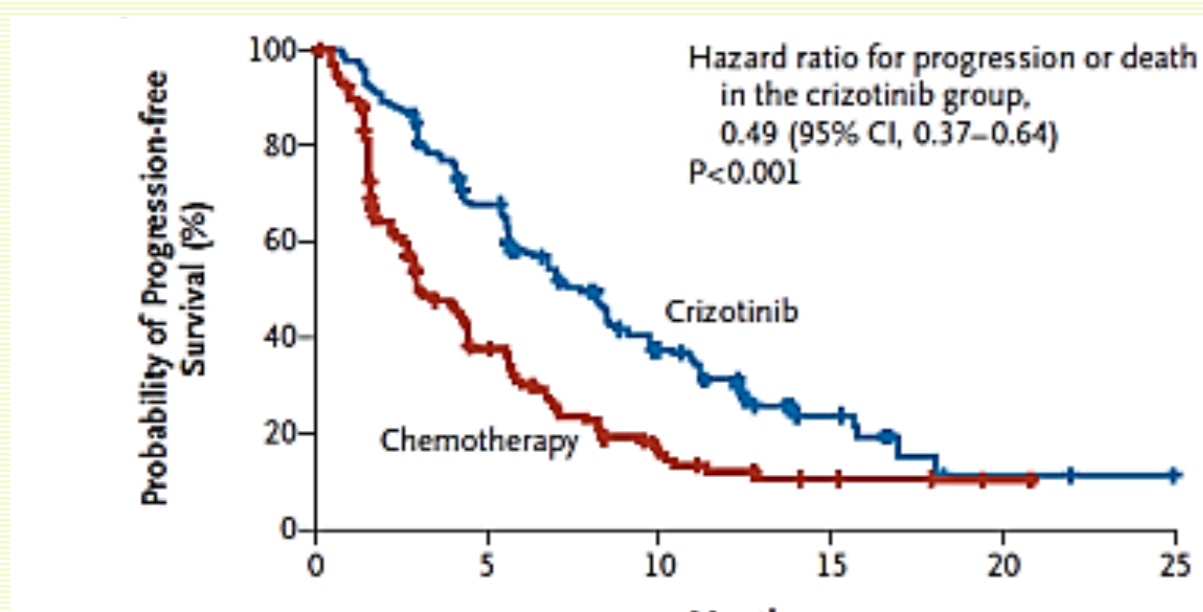
Respuesta completa o parcial al tratamiento. Tiempo de supervivencia libre de progresión de 9,2 meses en el primer estudio y 8,5 meses en el segundo estudio.

También se presentaron los resultados preliminares de dos estudios en marcha: PROFILE 1007 y PROFILE 1014. En éstos se vio que la supervivencia libre de progresión aumenta en 4,7 meses pero la supervivencia global no aumenta. Esto se debe a la resistencia que las células tumorales acaban por desarrollar al tratamiento con crizotinib, hecho que constituye el mayor problema en el tratamiento con crizotinib. Muchos fármacos se están desarrollando para evadir esta resistencia.

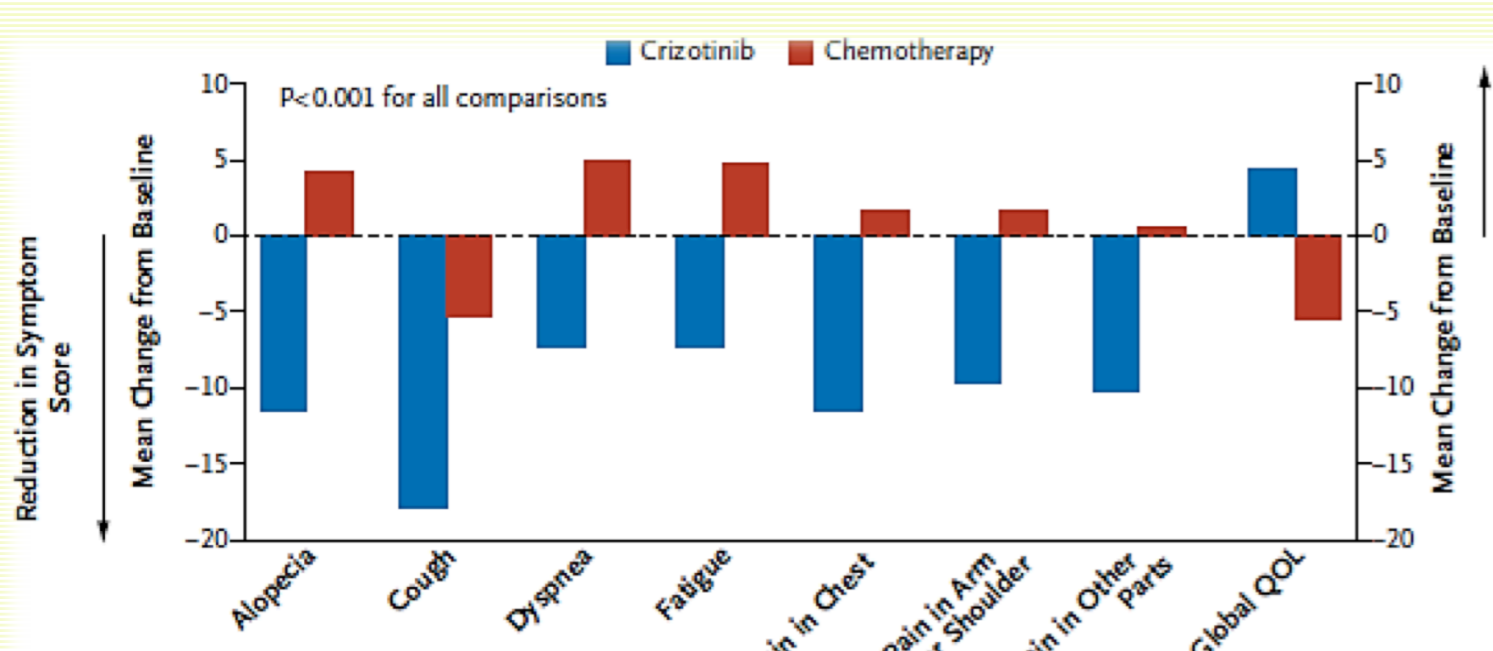
En cuanto a la seguridad, puede considerarse un fármaco seguro y bien tolerado, con un perfil controlable de efectos adversos y toxicidad. Las reacciones adversas más frecuentes son leves. La calidad de vida de los pacientes mejora considerablemente, especialmente comparando con la quimioterapia habitual.

El elevado coste del tratamiento completo: entre 36.541 € y 49.828 € según la duración. Algunos países no recomiendan la financiación del tratamiento.

Los pacientes que han sido tratados con crizotinib en el hospital hasta marzo de 2015 fueron 4. Estos pacientes seguían las especificaciones de la ficha técnica en cuanto a la indicación. La tolerancia al tratamiento fue buena generalmente, padecieron de efectos secundarios leves como problemas gastrointestinales y de visión.



Gráfica 1. Supervivencia libre de progresión en comparación con la quimioterapia habitual.



Gráfica 2. Comparación del crizotinib con la quimioterapia habitual en cuanto a los síntomas y la calidad de vida global reportadas por los pacientes

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, 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.

Sin embargo, los datos disponibles en cuanto a eficacia y seguridad son todavía limitados, y sus conclusiones respecto a eficacia y seguridad, inmaduras. Habrá que esperar a los resultados de los estudios en fase III para tener una información más completa

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.

En la revisión clínica se observa que se trata de un fármaco seguro, ya que las reacciones adversas 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 y la corta duración del tratamiento no podemos obtener conclusiones acerca de la eficacia.

Bibliografía

1. Informe SEOM de Evaluación de Fármaco. Sociedad Española de Oncología Médica. Crizotinib en el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado/metastático ALK-positivo.
2. Ficha técnica del producto publicada en la página web de la European Medicines Agency.
3. Xalkori: EPAR_public assessment report. EMA and Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 19 julio de 2012
4. Gómez Fernández, E; Asensi Diez, 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.)

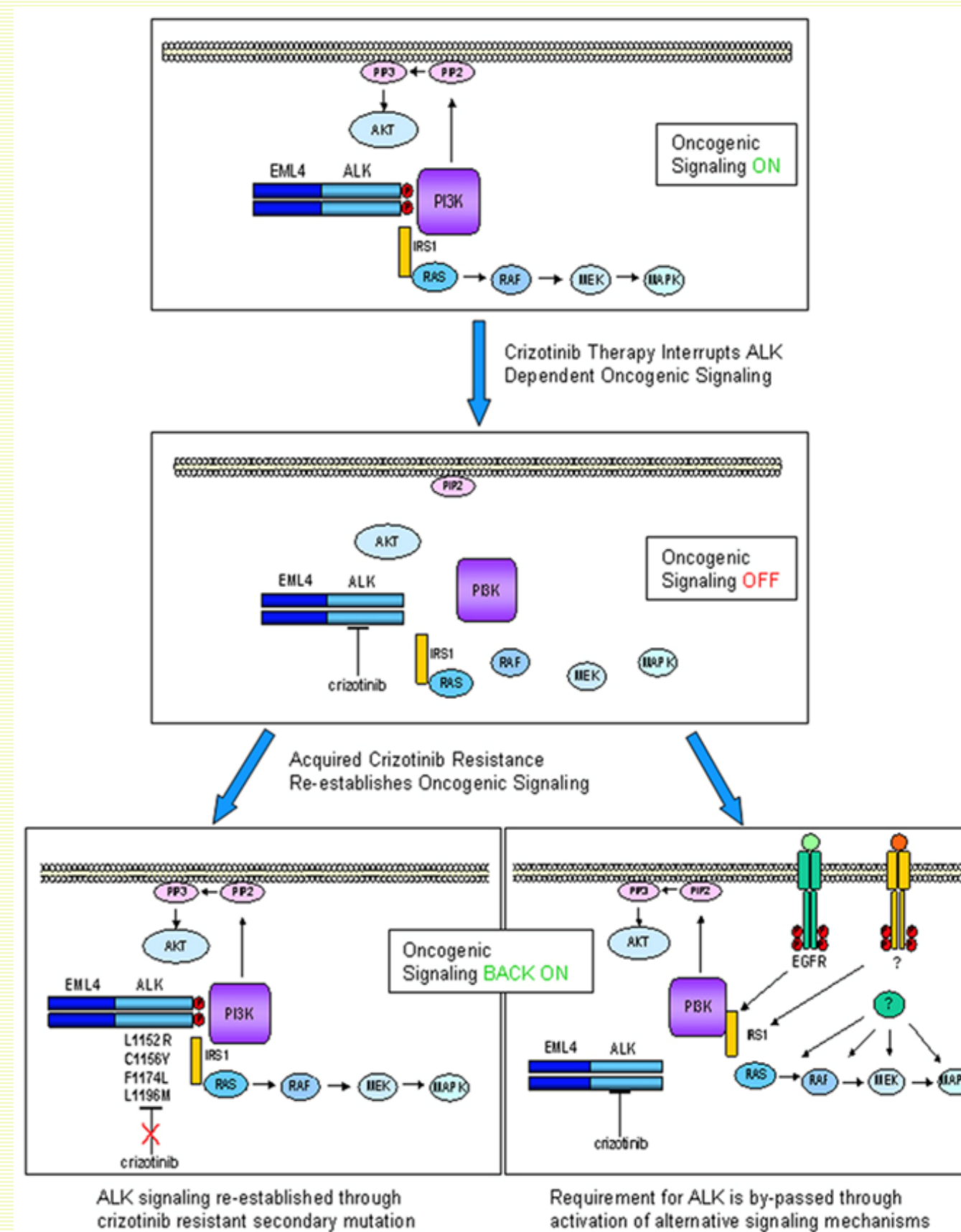


Figura 1. Mecanismo de acción del crizotinib y posibles mecanismos de resistencia.