

## INFORME SEOM DE EVALUACIÓN DE FÁRMACO

### Crizotinib en el tratamiento del cáncer no microcítico de pulmón (CPNM) avanzado y/o metastásico *ALK*-positivo

#### 1. RESUMEN

El cáncer de pulmón es la principal causa de muerte relacionada con el cáncer en todo el mundo, y en un 85% de los pacientes el subtipo histológico es el de cáncer no microcítico de pulmón (CNMP)(1). En el momento del diagnóstico, más del 80% de los casos de CNMP están en una fase avanzada (estadios IIIB o IV), en la que la quimioterapia sistémica sigue siendo el tratamiento estándar, con una supervivencia del 1-2% a 5 años (2).

Recientes e importantes avances se han desarrollado en el abordaje diagnóstico y en el tratamiento del CNMP, sobre todo de estirpe no escamosa (60%). Por un lado, la tipificación molecular del adenocarcinoma (determinación de mutaciones del receptor del factor de crecimiento epidérmico-*EGFR*, translocación de la quinasa del linfoma anaplásico-*ALK* y *ROS-1*) y el desarrollo de terapias dirigidas, ha permitido aumentar la supervivencia de los pacientes a 3,5 años, en el caso de presencia de mutación responsable y el uso de terapia específica (3).

La presencia de translocación de *ALK* en nuestro medio es del 3-5%. Su detección está considerada un factor pronóstico desfavorable (4). Crizotinib, primer inhibidor

selectivo de *ALK*, *ROS-1* y *cMET* en desarrollo, ha demostrado en el contexto de los pacientes con CNMP avanzado y/o metastásico portadores de la translocación de *ALK* un aumento de tasa de respuesta (74% versus 45%), supervivencia libre de progresión (SLP) (10,9 versus 7 meses, HR=0,45; p<0,0001) y calidad de vida en comparación con la quimioterapia, nuestro previo estándar de tratamiento en este contexto (5,6).

Los datos preliminares de seguridad y eficacia en población pretratada (7,8), su beneficio en términos de SLP en comparación con docetaxel o pemetrexed como estándares de segunda línea tras quimioterapia basada en doblete de platino (6), y finalmente, el estudio de fase III randomizado en primera línea frente a quimioterapia (5), se analizarán con detalle a continuación, y han conducido a la aprobación de este tratamiento para pacientes con CNMP avanzado y/o metastásico con presencia de la translocación de *ALK*.

## **2. TÍTULO:**

Informe SEOM de Evaluación de Crizotinib en el tratamiento del cáncer no microcítico de pulmón (CPNM) avanzado y/o metastásico ALK-positivo

## **3. FECHA DE EVALUACIÓN:**

Sociedad Española de Oncología Médica. Abril 2016

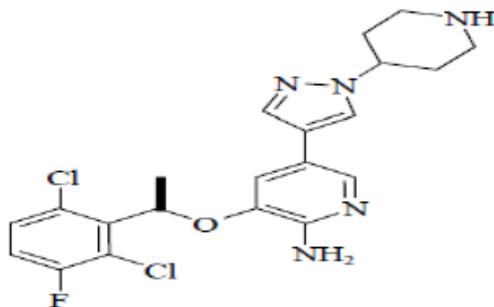
## **4. CONTENIDO.**

### **4.1. Identificación y descripción del fármaco.**

4.1.1. Nombre genérico: Crizotinib, LO1XE16.

4.1.2. Nombre comercial: Xalkori.

#### 4.1.3. Estructura química.



Crizotinib se describe químicamente como (R)-3-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-5-[1-(piperidin-4-il)-1H--pirazol-4-il]piridin-2-amina. La fórmula molecular de crizotinib es C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>5</sub>O, cuyo peso molecular corresponde a 450,34 dalton.

Crizotinib es un inhibidor selectivo de pequeña molécula del receptor con actividad tirosin quinasa del linfoma anaplásico (*ALK*), así como del receptor del factor de crecimiento de los hepatocitos (*HGFR*), *c-Met* y *ROS-1*. En estudios preclínicos, crizotinib demostró una actividad inhibitoria, concentración dependiente, del crecimiento de líneas celulares y modelos animales (xenoinjertos) portadores de la *ALK*, *c-MET* y *ROS-1*, induciendo una potente apoptosis celular de las mismas, lo que se correlacionó, desde un punto de vista farmacodinámico, con la inhibición de la fosforilación de proteínas de fusión de *ALK* en tumores in vivo.

#### 4.1.4. Indicación clínica evaluada

Crizotinib como tratamiento de elección de pacientes con CNMP avanzado y/o metastásico portadores de la translocación de *ALK*.

**4.1.5. Laboratorio:** Pfizer SLU.

**4.1.6. Grupo terapéutico y código ATC:** Agentes antineoplásicos - inhibidor de la proteína tirosina-quinasa, código ATC: L01XE16.

#### **4.1.7. Vía de administración**

Crizotinib se administra por vía oral con una posología de 250 mg cada 12 horas, administrados de manera continua. Si se olvida una dosis, el paciente deberá tomarla en cuanto se acuerde, salvo que queden menos de 6 horas hasta la dosis siguiente, en cuyo caso el paciente no tomará la dosis olvidada. Los pacientes no deben tomar dos dosis al mismo tiempo para compensar una dosis olvidada. La toma del fármaco es independiente de la ingesta. No requiere de la toma de pre medicación.

**4.1.8. Tipo de dispensación:** Hospitalaria

#### **4.1.9. Presentación y precio**

Producto	Concentración	Forma farmacéutica	Código nacional	Coste unitario (PVL)
Xalkori	250 mg	60 cápsulas duras	694399	5230,20 Euros
Xalkori	200 mg	60 cápsulas duras	694400	5230,20 Euros

## **4.2. Área de acción farmacológica**

### **4.1.1. Mecanismo de acción**

Crizotinib es un inhibidor selectivo de pequeña molécula de *c-Met/HGFR* y las tirosina cinasas de *ALK* y sus variantes oncógenas (por ejemplo, variantes mutantes de *c-Met/HGFR* o proteínas de fusión de *ALK*) que compiten con el ATP.

En concordancia con este mecanismo de acción, crizotinib inhibe, de forma proporcional a la dosis, la fosforilación (in vitro) y el crecimiento celular (in vivo) de los tumores de pulmón con amplificación del gen *c-Met/HGFR* (mediana del intervalo de la concentración inhibitoria  $[CI_{50}] = 30-120$  nM) o translocación del gen *ALK* ( $CI_{50} = 40-450$  nM).

#### 4.1.2. Indicaciones aprobadas

\* **EMA (23/10/2012) y AEMPS (12/11/2012):** Tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas (CNMP) localmente avanzado y/o metastásico portador de translocación de *ALK* previamente tratado. Indicación basada en los resultados de los estudios PROFILE 1001 y 1007.

\* **EMA (23/11/2015):** Tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas (CNMP) localmente avanzado y/o metastásico portador de translocación de *ALK*. Indicación basada en los resultados del estudio PROFILE 1014.

\* **FDA (26/08/2011):** Tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) localmente avanzado o metastásico, positivo para *ALK* M mediante FISH. La indicación se basa en los resultados del estudio PROFILE 1001.

#### 4.1.3. Posología, forma de preparación y administración

Crizotinib se administra por vía oral con una posología de 250 mg cada 12 horas, administrados de manera continua. Si se olvida una dosis, el paciente deberá tomarla en cuanto se acuerde, salvo que queden menos de 6 horas hasta la dosis

siguiente, en cuyo caso el paciente no tomará la dosis olvidada. Los pacientes no deben tomar dos dosis al mismo tiempo para compensar una dosis olvidada. La toma del fármaco es independiente de la ingesta. No requiere de la toma de premedicación. Ya que crizotinib se ha identificado como un inhibidor de la CYP3A, tanto in vitro como in vivo, el uso simultáneo de sustratos (midazolam), inhibidores (ketoconazol) e inductores (rifampicina) de CYP3A debe hacerse con especial precaución.

#### **4.1.4. Farmacocinética:**

\* Absorción: Tras la administración de una dosis única oral en ayunas, crizotinib se absorbe con una mediana de 4 a 6 horas hasta lograr concentraciones máximas. Las variaciones de la exposición sistémica (concentración plasmática máxima [ $C_{máx}$ ] y área bajo la curva [AUC]) fueron generalmente proporcionales a la dosis a lo largo de un intervalo posológico de 100 a 200 mg una vez al día y parecieron aumentar de forma más que proporcional a la dosis en el intervalo posológico de 200 a 300 mg dos veces al día. Con la administración de dos veces al día, se alcanzó el estado de equilibrio en los 15 días siguientes, el cual se mantuvo estable, con una mediana de cociente de acumulación de 4,8. Se determinó que la biodisponibilidad absoluta media de crizotinib era del 43% (intervalo, 32% al 66%) después de la administración de una dosis oral única de 250 mg. Crizotinib puede administrarse con o sin alimentos.

\* Distribución: La media geométrica del volumen de distribución ( $V_d$ ) de crizotinib fue de 1,772 L tras la administración intravenosa de una dosis de 50 mg, lo que indica una amplia distribución en los tejidos a partir del plasma. La unión de crizotinib a proteínas plasmáticas humanas in vitro es del 91% y es independiente de la concentración del fármaco. Estudios in vitro han indicado que crizotinib es un sustrato de la glucoproteína P.

\* Metabolismo: Estudios in vitro han demostrado que CYP3A4/5 (citocromo P<sub>450</sub> 3A4, 3A5) son las principales enzimas que intervienen en la eliminación

metabólica de crizotinib. Las vías metabólicas principales en los seres humanos fueron la oxidación del anillo de piperidina a crizotinib lactámico y la O-desalquilación, con posterior conjugación en fase 2 de los metabolitos O-desalquilados. Estudios in vitro de microsomas hepáticos humanos han demostrado que crizotinib es un inhibidor cronodependiente de la CYP3A.

\* Eliminación: Tras la administración de dosis únicas de crizotinib, la semivida terminal plasmática media de crizotinib fue de 42 horas. Tras la administración de una sola dosis radiomarcada de crizotinib a personas sanas, se recuperaron en las heces y la orina en el 63% y el 22% de la dosis administrada, respectivamente. La fracción del fármaco no modificada representó aproximadamente el 53% en las heces, y el 2,3% en la orina. La depuración aparente media (CL/F) de crizotinib fue menor en estado de equilibrio (60 l/h) después de 250 mg dos veces al día que después de una dosis oral única de 250 mg (100 l/h), lo que se debió probablemente a la autoinhibición de la CYP3A antes mencionada.

### **4.3. Evaluación de la eficacia.**

#### **4.3.1. Ensayos clínicos disponibles e informes de las agencias evaluadoras**

Los ensayos clínicos disponibles con crizotinib que han demostrado, progresivamente, su seguridad (estudio de fase I PROFILE 1001) (7), eficacia (estudio de fase II PROFILE 1005) (8) y beneficio en SLP en comparación con la quimioterapia de segunda línea frente a docetaxel o pemetrexed (estudio de fase III PROFILE 1007) (6) y de primera línea frente a cisplatino ó carboplatino/pemetrexed (estudio de fase III PROFILE 1014) (5) se resumen a

continuación. Asimismo, existen informes favorables de las agencias evaluadoras de fármacos (FDA y EMA) para su uso en la indicación clínica antes evaluada.

#### **4.3.2. Resultados de los ensayos clínicos**

\* **PROFILE 1001 y 1005**: Estudios de Fase I/II, multicéntricos y abiertos, del uso de crizotinib en monoterapia en el tratamiento del CNMP avanzado *ALK*-positivo previamente pretratado, con o sin metástasis cerebrales, a la dosis oral de 250 mg dos veces al día. La determinación de *ALK* se realizó de forma centralizada, en muestra cito ó histológica, mediante el análisis de hibridación in situ con fluorescencia (FISH) validado por la FDA. Ambos estudios permitieron la continuación del tratamiento después de la progresión radiológica de la enfermedad si el investigador consideraba que había un beneficio clínico que lo justificara.

Ambos estudios contaron con una distribución uniforme de varones y mujeres. La mayoría de los pacientes eran jóvenes, con una edad mediana de 50-55 años, ECOG 0-1 (83%), nunca fumadores (72% en PROFILE 1001 y 68% en PROFILE 1005), con histología de adenocarcinoma (94,1%) y de raza caucásica (62% y 64%, respectivamente). El 85% de los pacientes incluidos habían recibido 2 o más líneas de tratamiento previos.

El objetivo primario de ambos estudios, la tasa de respuesta según criterios RECIST 1.1., resultó de un 61,2% y 51,1%, respectivamente, con un tiempo hasta la respuesta máxima del tumor (TTR) de 7,7 y 6,1 semanas, y una duración media de respuesta de 48,1 y 42,9 semanas.

Como objetivos secundarios se analizaron la SLP, con una mediana de 8,1-9,7 meses, y una tasa de supervivencia global (SG) en torno a 29,6 meses, con una probabilidad de estar vivo a los 6 y 12 meses del 87,7% y 72,3%, respectivamente.

La toxicidad secundaria a crizotinib fue mayoritariamente grado 1-2, basada en alteraciones visuales (50%), náusea (46%), vómitos (39%) y diarrea (35%). El



análisis de calidad vida empleando las escalas de la EORTC QLO-C30 y LC13 demostró una relación estadísticamente significativa entre el tratamiento de crizotinib y la mejoría clínica de los pacientes en cuanto a su disnea, tos, dolor torácico, insomnio, y astenia, así como en la valoración global de su calidad de vida.

\* **PROFILE 1007**: Estudio de fase III randomizado 1:1 que compara crizotinib 250 mg/12 horas frente a quimioterapia con pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> /21 días o docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup>/21 días ininterrumpidamente hasta intolerancia o progresión en pacientes con CNMP avanzado y/o metastásico en progresión tras quimioterapia con platino de primera línea y portadores de la translocación FISH positiva de *ALK*.

347 pacientes fueron incluidos: la edad media resultó 50 años, con la misma proporción de pacientes de raza caucásica y asiáticos, ECOG 0-1 (92%), no fumadores o ex-fumadores (94,5%), histología de adenocarcinoma (94,5%) y presencia de metástasis cerebrales asintomáticas o estables tras tratamiento en un 35% de los casos. La randomización se estratificó en base al ECOG (0-1 versus 2), presencia o ausencia de metástasis cerebrales, así como tratamiento previo con inhibidores tirosín-quinasa frente a *EGFR*. Los pacientes randomizados a crizotinib pudieron continuar con el tratamiento a pesar de la progresión radiológica de la enfermedad a criterio del investigador: asimismo, los pacientes randomizados a quimioterapia, a la progresión se les permitió el cross-over a crizotinib.

El objetivo principal del estudio fue SLP, favorable a crizotinib frente a la quimioterapia (7,7 versus 3 meses, HR=0,49, p<0,001). Esta diferencia fue favorable en el brazo de quimioterapia para pemetrexed (HR=0,59) versus

docetaxel (HR=0,30). Lo mismo ocurrió con la tasa de respuesta, 65% crizotinib versus 20% quimioterapia ( $p<0,001$ ), diferencia más favorable de nuevo para pemetrexed (29%) que docetaxel (7%). No se observaron diferencias en términos de SG (20,3 versus 22,8 meses, HR=1,02,  $p=0,54$ ), hallazgo explicado por el cross-over de pacientes tratados inicialmente con quimioterapia a crizotinib.

La toxicidad grado 3-4 fue similar en ambos brazos de tratamiento (33% crizotinib versus 32% quimioterapia) aunque con un perfil completamente distinto. Los efectos adversos más frecuentes con crizotinib fueron alteraciones visuales (60%), diarrea (60%), náuseas y vómitos (53,5%), transaminitis (38%) y edema (31%), mientras que la quimioterapia causó náuseas y vómitos (22%), astenia (33%), alopecia (20%) y toxicidad hematológica.

El análisis de calidad de vida, usando las escalas QLQ-C30 y QLQ-LC13, demostró un beneficio de nuevo de crizotinib en relación con el tiempo de retraso en el empeoramiento de síntomas respiratorios: disnea, tos y dolor torácico (4,5 versus 1,4 meses, HR=0,50,  $p<0,001$ ), así como una mejoría global en la calidad de vida de los pacientes ( $p<0,001$ ).

\* **PROFILE 1014**: Estudio de fase III randomizado 1:1 que compara crizotinib 250 mg/12 horas ininterrumpidamente hasta intolerancia o progresión frente a quimioterapia con cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup> ó carboplatino AUC5/6 más pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> cada 21 días por 6 ciclos como primera línea de tratamiento de pacientes con CNMP avanzado y/o metastásico *ALK* positivo mediante FISH. La randomización se estratificó según ECOG (0-1 versus 2), raza (asiáticos versus no asiáticos) y la presencia o no de metástasis cerebrales.

343 pacientes fueron incluidos y el cross-over de pacientes que recibió quimioterapia a crizotinib fue permitido. Las características de los pacientes fueron muy similares a lo observado en los estudios previos: edad media de 52-54 años, sexo femenino (61,5%), nunca fumadores ó ex-fumadores (96%), histología de adenocarcinoma (94%), ECOG 0-1 (94,5%) y con presencia de metástasis cerebrales en el 26-27% de los casos.

El objetivo primario del estudio, SLP, fue favorable a crizotinib en 10,9 meses frente a 7 meses (HR=0,45,  $p<0,001$ ) de la quimioterapia. Lo mismo se observó en la tasa de respuesta como objetivo secundario, con una diferencia de 74% versus 45% ( $p<0,001$ ) y una duración media de respuesta de 11,3 versus 5,3 meses, respectivamente. No se demostró diferencia en SG (SG en 1 año del 84% para crizotinib versus 79% en el brazo de quimioterapia, HR=0,82,  $p=0,36$ ), probablemente en relación con una tasa de cross-over del 70% de los pacientes en tratamiento con quimioterapia a crizotinib.

La duración media del tratamiento con crizotinib fue de 10,9 meses (16 ciclos) y 4,1 meses de quimioterapia (6 ciclos). Los efectos adversos más comunes con crizotinib resultaron en concordancia a lo previamente descrito: alteraciones visuales (71%), diarrea (61%), transaminitis (36%) y edema (49%). En contraposición, la quimioterapia se relacionó con un aumento de la tasa de astenia (24%) y anorexia (38%), así como de toxicidad hematológica (32% de anemia y 30% de neutropenia).

Finalmente, el análisis de calidad de vida demostró asimismo que crizotinib en comparación con quimioterapia producía una mejora estadísticamente significativa de los síntomas relacionados en base a las escalas QLQ-C30 y QLQ-LC13 (disnea, dolor, tos e insomnio) ( $p<0,001$ ) y de la situación global de salud en base a la escala EQ-5D ( $p=0,002$ ).

#### 4.3.4. Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones

Desde la aprobación de crizotinib, muchos pacientes se han beneficiado del tratamiento, de ahí las numerosas publicaciones de series de pacientes tratados de acuerdo a la práctica clínica habitual.

- Estudios retrospectivos de series de pacientes en Estados Unidos, Francia e Italia.

Estos estudios han confirmado e incluso mejorado los datos de los ensayos clínicos. Así estudios retrospectivos de series de pacientes recogidas en USA (**Davis KL, et al Response rate and outcomes in crizotinib treated with advanced ALK positive NSCLC patients. Presentado en el 16 Congreso Mundial de Cáncer de Pulmón. Sep 6-9 2015. Denver**) con 212 pacientes, en Francia (**Duruiseaux M. et al Crizotinib outcome and post-progression Management in ALK+ NSCLC: IFCT-1302 CLINALK. Presentado en el 16 Congreso Mundial de Cáncer de Pulmón. Sep 6-9, 2015. Denver. Abstr. 1355**) con 318 pacientes y en Italia (**Chiara R et al. Clinical impact of sequential treatment with ALK-TKIs in patients with advanced ALK-positive non-small cell lung cancer: Results of a multicenter analysis. LungCancer 2015,90, 2556**) con 69 pacientes, muestran datos de tasas de respuestas entre el 50-60% y supervivencias globales entre 18-24 meses en el 50% de los pacientes. Los autores concluyen que crizotinib es eficaz y bien tolerado en una población de la práctica clínica.

- Shaw AT, Yeap BY, Solomon BJ et al. **Effect of crizotinib on overall survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring ALK gene rearrangement: a retrospective analysis. Lancet Oncol 2011; 12: 1004–1012.**

Realizó un análisis retrospectivo de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico avanzado ALK positivo que habían participado en el estudio fase I, comparándolos con 36 pacientes ALK positivos que no recibieron crizotinib, con 67 pacientes adicionales sin translocación ALK pero con mutación EGFR y 253

pacientes más sin mutación de EGFR ni translocación de *ALK*, con la intención de ver diferencias en supervivencia. La supervivencia de 30 pacientes *ALK* positivos que recibieron crizotinib como 2<sup>a</sup>-3<sup>a</sup> línea de tratamiento, fue significativamente más prolongada que 23 controles *ALK*+ que recibieron otros tratamientos de 2<sup>o</sup> línea.

- Estudio de la práctica clínica en pacientes con metástasis cerebrales en CPNM

Un estudio publicado en 2015 de 90 pacientes con metástasis cerebrales tratados con crizotinib en la práctica clínica (***Johung KL et al Extended survival and prognostic factors for patients with ALK-rearranged NSCLC and brain metastasis J Clin Oncol 2015, 33, 1-***) en el que se observó una mediana de supervivencia libre de progresión intracraneal de 11,9 meses y una mediana de supervivencia global tras el desarrollo de las metástasis cerebrales de 49,5 meses.

#### **4.3.5. Guías de práctica clínica y evaluación de otras fuentes secundarias**

Crizotinib se está comercializando y utilizando en EEUU, Canadá, varios países europeos y Japón. Así está referenciado en la guía NCCN 2016 (9) como primera opción terapéutica para cáncer no microcítico de pulmón avanzado o metastásico con translocación *ALK*. Por otro lado, las guías ESMO 2014 (10) recomiendan el uso de crizotinib en segunda línea en pacientes con CNMP con translocación *ALK* [I,A], en aquellos que no lo hayan recibido previamente. Por último, la reciente actualización de la Guía de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) (11), tras la aprobación por la EMA de la indicación, recomienda el tratamiento con crizotinib en primera línea de CPNM avanzado en pacientes con translocación *ALK* + con categoría 1A, máximo nivel de evidencia.

#### 4.4. Características comparadas con otros medicamentos en la misma indicación

<b>Nombre</b> <b>Vía administración</b>	<b>CRIZOTINIB</b> oral	<b>DOCETAXEL</b> iv	<b>PEMETREXED</b> iv	<b>PLATINO/PEMETREXED</b> iv
<b>Posología</b>	250 mg/12 h	75 mg/m <sup>2</sup> /21 días	500 mg/m <sup>2</sup> /21 días	Cis 75 mg/Pem 500 mg/m <sup>2</sup> /21 días Carbo AUC5-6/Pem 500 mg/m <sup>2</sup> /21 días
<b>ORR</b>	74%	7%	29%	45%
<b>PFS</b>	10,9 m	2,6 m	4,2 m	7 m
<b>Toxicidad G3-4</b>	46%	32%	32%	56%

#### 4.5. Aplicabilidad y relevancia clínica

##### 4.5.1. Posicionamiento según guías regulatorias internacionales

\* FDA (26/08/2011): Tratamiento de pacientes CNMP localmente avanzado y/o metastásico, con la translocación positiva de ALK detectada mediante FISH.

\* EMA (23/10/2012) y AEMPS (12/11/2012): Tratamiento de pacientes con CNMP portadores de la translocación de ALK y previamente tratados.

\* EMA (23/11/2015): Tratamiento de primera línea del CNMP localmente avanzado y/o metastásico portador de translocación de ALK.

\* NICE, *Scottish Medicines Consortium (SMC)*: no recomendado.

\* *The Canadian Expert Drug Advisory Committee (CEDAC-CADTH)*: Tratamiento de pacientes con CNMP portadores de la translocación de ALK mediante FISH y previamente tratados.

#### **4.5.2. Categorización**

El tratamiento con crizotinib deberá dirigirse a pacientes con CPNM *ALK*-positivo, detectado mediante FISH o IHC, como primera línea de tratamiento de enfermedad localmente avanzada y/o metastásica.

#### **4.5.3. Innovación**

Crizotinib ha sido el primer fármaco aprobado como tratamiento de los pacientes con CPNM avanzado y/o metastásico *ALK* positivo.

#### **4.5.4. Presencia o no de biomarcador asociado**

Crizotinib sólo puede ser empleado en caso de pacientes con CNMP avanzado y/o metastásico portadores de la translocación de *ALK*, positividad demostrada mediante el uso de las técnicas de FISH o IHC.

#### **4.5.5. Impacto desde el punto de vista médico: estimación del nº de pacientes candidatos a tratamiento**

En España, se estima que aproximadamente 26715 nuevos casos de cáncer de pulmón fueron diagnosticados durante 2012, cifra estimada proporcional en aumento a 28.324 nuevos casos en 2015. De éstos, tras la reducción de entre un 15-20% de casos de carcinoma microcítico de pulmón y CNMP en estadios limitados, respectivamente, con una proporción del 3-5% de CNMP avanzado y/o metastásico portador de la translocación de *ALK*, podrá ser candidato a recibir tratamiento con crizotinib en primera línea entre 545-963 pacientes/año.

#### **4.5.6. Coste-oportunidad desde una vertiente clínica**

El coste de crizotinib está registrado en España a razón de 5230,20 euros/mes. Si la mediana de duración del tratamiento como primera línea es 10,9 meses, su coste medio ascendería a 57010 euros/paciente.

Dado que los estudios PROFILE 1001 y 1005 son estudios sin un brazo comparador, no es aplicable el análisis de costo incremental. Éste puede hacerse en base a los estudios de fase III comparativos con quimioterapia en segunda y primera línea de tratamiento, PROFILE 1007 y 1014: según los mismos, se estima un coste-eficacia de crizotinib en torno a 37.644 €/AVAC a 51.370 €/AVAC ganado en España. Según criterios EoL, (umbral de 49.200 a 61.500 €) podría considerarse aceptable si tenemos en cuenta el valor mínimo calculado.

#### **4.6. Evaluación de la seguridad y tolerancia**

##### **4.6.1. Descripción de los efectos adversos más significativos por su frecuencia o gravedad**

Crizotinib demostró un perfil de seguridad bien tolerado por los pacientes en los ensayos de crizotinib en pacientes con CPNM con translocación de *ALK*.

Según los resultados de PROFILE 1001 y PROFILE 1005, crizotinib 250 mg dos veces al día ha sido generalmente seguro y bien tolerado. En ambos estudios, los acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento más frecuentes fueron alteraciones visuales y alteraciones gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, etc.). En su mayoría eran acontecimientos con severidad de grado 1-2, con buena respuesta a la interrupción temporal o la reducción de dosis. También se notificaron con frecuencia edema periférico, cansancio, pérdida de apetito y aumento de la transaminasas. La incidencia de neumonitis relacionada con el tratamiento fue inferior al 1%.

En la mayoría de los pacientes las alteraciones visuales aparecieron en los primeros ciclos de tratamiento, sin que hubiera disminución de la agudeza visual o de-



fecto de los campos visuales, ni afectación significativa en las actividades diarias de los pacientes. En ambos estudios el porcentaje de pacientes que precisaron reducción de la dosis por toxicidad oscila entre 6-15%, mientras que sólo un 2-4% de los pacientes tuvieron que suspender el tratamiento por este motivo.

Según los resultados del Estudio PROFILE 1007, el perfil de toxicidad resultó muy similar a lo previamente descrito, destacando de nuevo alteraciones visuales y toxicidad gastrointestinal (náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, etc.), aumento de niveles de aminotransferasa, edema, infección respiratoria superior, disgeusia y mareo. En su mayoría eran acontecimientos con severidad de grado 1-2, con excepción de la elevación de los niveles de aminotransferasas con grados 3-4 en un 16% de los pacientes. La tasa de aparición de efectos adversos relacionados con el tratamiento que obligaron al paciente a abandonar el tratamiento fue del 6% en crizotinib y del 10% en quimioterapia.

Por último, en el estudio de primera línea PROFILE 1014, el perfil de seguridad de crizotinib es consistente con lo que se reportó en pacientes pre-tratados. Los eventos adversos más frecuentes resultaron nuevamente los trastornos de la visión, diarrea, vómitos, estreñimiento, elevación de las transaminasas, edema, disminución del apetito, dolor de cabeza. Estos eventos fueron en su mayoría grado 1 o 2, con la excepción de la elevación de las transaminasas, que fueron de grado 3 o 4 en el 16% de los pacientes. Todos ellos fueron fácilmente manejables con reducción o interrupción de dosis.

Respecto a la calidad de vida, en los ensayos clínicos con crizotinib también se presentaron datos concluyentes en los cuáles crizotinib mejora significativamente la calidad de vida de los pacientes respecto a la quimioterapia estándar. La calidad de vida se evaluó por medio de los cuestionarios de calidad global (QOL) y los

cuestionarios europeos para la investigación y el tratamiento del cáncer (QLQ-C30) y el módulo específico de cáncer de pulmón (QLQ-LC13).

En global, la calidad de vida de los pacientes mejoró con la administración de crizotinib, tanto a nivel global como en cada uno de los ítems evaluados (físico, social, funcional, cognitivo y emocional). Los resultados obtenidos a partir del ensayo clínico PROFILE 1005, demuestran crizotinib mejora significativamente los síntomas del cáncer de pulmón, como dolor, disnea, tos y cansancio. Los pacientes comunicaron disminuciones clínicamente significativas del dolor (en tórax, en los brazos, en los hombros y en otras localizaciones), la disnea, la tos y el cansancio. El PROFILE 1007 confirmó estos resultados, viéndose una reducción significativa de los síntomas relacionados con la enfermedad (alopecia, tos, disnea, fatiga, dolor de pecho, hombros o brazos y otros tipos de dolor) respecto al momento basal en los pacientes tratados con crizotinib, frente a los tratados con la quimioterapia. Además, se observó un retraso del empeoramiento de los síntomas en pacientes tratados con crizotinib. La mediana del tiempo hasta el deterioro de diferentes síntomas (tos, disnea o dolor de pecho) fue 5,6 meses para crizotinib y 1,4 meses en el caso de la quimioterapia.

Por último, el estudio PROFILE 1014 demostró de nuevo que crizotinib retrasaba significativamente el tiempo hasta la aparición de síntomas o tiempo hasta el deterioro del cáncer de pulmón ( $p=0.002$ ). Así, la probabilidad estimada de estar libre de síntomas a los 6 meses fue de 38% en la rama de crizotinib y 22% en la rama de la quimioterapia (el criterio de valoración de los síntomas del cáncer de pulmón, se define como el momento en el que ocurre un aumento de 10 puntos de empeoramiento de los síntomas de dolor torácico, tos y disnea respecto del basal).

#### 4.6.2. Seguridad. Ensayos clínicos comparativos

	PROFILE 1001	PROFILE 1005	PROFILE 1007	PROFILE 1014
<b>Alteraciones visuales (%)</b>	64	59	60	71
<b>Náuseas (%)</b>	56	56,7	55	56
<b>Vómitos (%)</b>	39	44,4	47	46
<b>Diarrea (%)</b>	50	40,6	60	61
<b>Transaminitis (%)</b>	10	29,2	38	36
<b>Edema (%)</b>	30	27,6	31	49

#### 4.6.3. Poblaciones especiales.

- **Alteración hepática.** No se ha estudiado en pacientes con alteración hepática. En los estudios clínicos realizados se excluyó a los pacientes con unos valores de AST o ALT >2,5 veces el límite superior normal (LSN), o >5,0 veces el LSN si se debía a neoplasia maligna subyacente, o con bilirrubina total >1,5 veces el LSN. Debe utilizarse con precaución en los pacientes con alteración hepática leve o moderada. No debe administrarse en pacientes con alteración hepática grave.

- **Alteración renal.** No se recomienda ajustar la dosis inicial en pacientes con alteración renal leve (aclaramiento de creatinina [CLCr] de 60 a 90 ml/min) o moderada (CLCr de 30 a 60 ml/min). No se dispone de datos en pacientes con enfermedad renal grave y en fase terminal. Por tanto, no se puede hacer una recomendación formal de ajuste de dosis.

- **Pacientes de edad avanzada.** Los estudios clínicos no incluyeron suficiente número de pacientes de edad mayor a 65 años para determinar si su respuesta es diferente a la de los pacientes más jóvenes. No se puede hacer una recomendación formal de ajuste de dosis hasta tener más datos disponibles.

- **Población pediátrica.** No se ha establecido la seguridad ni la eficacia en pacientes pediátricos. No se dispone de datos.

- En los ensayos clínicos se ha asociado el uso de crizotinib a casos de **neumonitis** graves potencialmente mortales o mortales. Se debe monitorizar a los pacientes con síntomas pulmonares indicativos de neumonitis e interrumpir el tratamiento si se sospecha de neumonitis. Si el diagnóstico se confirma se debe interrumpir el tratamiento.

- Se ha observado **prolongación del intervalo QT**, que puede dar lugar a un incremento en el riesgo de taquiarritmias ventriculares o muerte súbita. Este riesgo puede aumentar en pacientes en tratamiento con antiarrítmicos y en pacientes con enfermedad cardíaca relevante preexistente, bradicardia o alteraciones electrolíticas (por ejemplo secundaria a diarrea y vómitos). En estos pacientes crizotinib debe administrarse con precaución, realizando un control periódico mediante electrocardiograma y determinación de electrolitos.

- Se observaron **trastornos en la visión** en pacientes de los ensayos. Se deberá considerar una evaluación oftalmológica si los trastornos en la visión persisten o empeoran en gravedad.

Por último, debe evitarse el uso concomitante de crizotinib con inhibidores/inductores potentes de CYP3A4, y con sustratos de CYP3A4 de estrecho margen terapéutico. No debe utilizarse este medicamento durante el embarazo y/o lactancia materna.

## 5. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES FINALES

En base a los datos aportados de beneficio en eficacia (tasa de respuesta y SLP), a costa de un perfil de seguridad manejable con balance positivo en calidad de vida, la SEOM recomienda la aprobación y financiación de crizotinib como el tratamiento de elección frente a la quimioterapia en pacientes con CNMP avanzado y/o metastásico portadores de la translocación de *ALK*, ya sea medido por FISH o IHC, en primera ó sucesivas líneas de tratamiento.

Crizotinib demuestra frente a la quimioterapia de primera línea con platino/pemetrexed en este perfil de pacientes una reducción estadísticamente significativa en la SLP del 65% (10,9 versus 7 meses, HR=0,45,  $p<0,001$ ), así como una tasa de respuestas objetiva considerablemente mayor (74% versus 45%,  $p<0,001$ ). Asimismo, cuando no se emplea desde el inicio del tratamiento, también mejora de forma estadísticamente significativa ambos parámetros en comparación con la quimioterapia de segunda línea, docetaxel o pemetrexed (SLP= 7,7 versus 3 meses, HR=0,49,  $p<0,001$ ; tasa de respuesta= 65% versus 20%,  $p<0,001$ ).

No se observó beneficio en supervivencia global de los pacientes en ninguno de los estudios, fenómeno explicado por el cross-over de los pacientes tratados con quimioterapia al tratamiento con crizotinib en el 70% de los casos.

La tasa de efectos adversos de grado 3-4 resultó similar entre crizotinib y la quimioterapia, aunque con un perfil clínico diferente (mayor tasa de alteraciones visuales, náuseas, diarrea, hipertransaminasemia, edema y bradicardia para crizotinib, frente a mayor astenia, anorexia, alopecia y toxicidad hematológica en relación con la quimioterapia) que condiciona una mejoría franca en la calidad de

vida global (EORTC QLQ-LC13) y en relación con los síntomas de su enfermedad: disnea, tos y dolor (EORTC QLQ-C30).

## **6. BIBLIOGRAFÍA**

- (1) Travis WD. Pathology of lung cancer. Clin Chest Med 2011; 32: 669-92.
- (2) Penrod JR, Korytowsky B, Petrilla A, et al. Survival of U.S. Medicare patients with advanced non-small cell lung cancer by line of therapy. Proc Am Soc Clin Oncol 2014; 32: 6582 (abstr).
- (3) Kris M, Johnson BE, Berry LD, et al. Using multiplexed assays of oncogenic drivers in lung cancers to select targeted drugs. JAMA 2014; 311(19):1998-2006.
- (4) Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M, et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. J Clin Oncol 2009;27:4247-53.
- (5) Solomon BJ, Mok T, Kim DW, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. N Engl J Med 2014; 371: 2167-2177.
- (6) Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. N Engl J Med 2013; 368: 2385-2394.
- (7) Camidge DR, Bang YJ, Kwak EL, et al. Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated results from a phase 1 study. Lancet Oncol 2012; 13(10): 1011-9.
- (8) Kim DW, Ahn M-J, Shi Y, et al. Updated results of a global phase II study with crizotinib in advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer (PROFILE 1005). ESMO 2012 (abstr 1230PD).
- (9) NCCN Clinical Practices Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®), Non Small Cell Lung Cancer. Version 1.2016.
- (10) Reck M, Popat S, Reinmuth N, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2014; 25(Suppl 3): iii27-iii39.
- (11) Garcia-Campelo R, Bernabé R, Cobo M, et al SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC) 2015, Clin Transl Oncol 2015, 17; 1020-1029.

**7. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES:** Ninguno.