



INFORME DE LA COMISIÓN DE USO RACIONAL DE LOS MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS
SANITARIOS (CURMP) SOBRE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO DE **CRIZOTINIB**
EN CARCINOMA DE PULMÓN NO MICROCÍTICO AVANZADO ALK-POSITIVO PREVIAMENTE
TRATADO

Introducción

En el año 2008 se diagnosticaron en España alrededor de 23.200 casos de cáncer de pulmón; el 55% serían pacientes en estadios IIIB y IV candidatos a tratamiento no quirúrgico. Un 44% tendrían CPNM no escamoso (6% con carcinoma de células grandes y 38% con adenocarcinoma), de los cuales entre un 2-7% presentarían reordenamiento ALK positivo (112-393 pacientes).

Con los tratamientos actuales, en los ensayos clínicos se encuentra una tasa de respuesta del 28-30% aproximadamente, con una supervivencia global de 7-11,8 meses, que puede variar en función del grupo de pacientes.

Actualmente, el tratamiento de CPNM avanzado o metastático se realiza con distintos fármacos en función de las características basales del paciente (clasificación histológica y presencia de mutación EGFR-TK). Las primeras líneas terapéuticas se basan en doblete de platino con gemcitabina, vinorelbina, taxano o pemetrexed (con o sin mantenimiento con pemetrexed, erlotinib u otros fármacos) o con un inhibidor de tirosina-kinasa (erlotinib o gefitinib) en pacientes con mutación del EGFR.

El reordenamiento de ALK es más común en pacientes jóvenes, que nunca han fumado, y con tumores sin otros oncogenes activos (EGFR-TK, KRAS). Estos tumores no responden a inhibidores de EGFR-TK y presentan una respuesta parcial a quimioterapia. Las alternativas de tratamiento para estos pacientes son dobletes de platino con pemetrexed en mantenimiento, o platino con pemetrexed. La elección de la segunda línea vendrá determinada por los fármacos usados en primera línea y en mantenimiento; en el momento actual, el fármaco más usado es docetaxel.

PROPUESTA DE INCLUSIÓN

Crizotinib (Xalkori®) en CPNM avanzado ALK-positivo previamente tratado.

Indicación formalmente aprobada: Crizotinib está indicado para el tratamiento de adultos con CPNM avanzado, ALK-positivo, previamente tratado. Fecha de autorización: 12/11/2012.

Principales datos de los Ensayos Clínicos (EC):

PROFILE 1001. Ensayo fase I/II en el que se incorporó una cohorte en fase II de pacientes con CPNM avanzado ALK+ previamente tratados. En esta cohorte, 125 pacientes fueron tratados con crizotinib 250 mg dos veces al día hasta progresión o toxicidad. El 50% son hombres, con edad media 51 años, 72% no fumadores, 98% adenocarcinoma, ECOG 0: 32% y ECOG 1: 55%.

PROFILE 1005. Ensayo fase II, abierto, multicéntrico, de un solo brazo en el que se evalúa la eficacia y seguridad de crizotinib en 261 pacientes con CPNM avanzado ALK+ tratados previamente. Los pacientes recibieron crizotinib 250 mg dos veces al día hasta progresión o toxicidad. El 46% son hombres, con edad media 52 años, 67% no fumadores, 93% adenocarcinoma, ECOG 0: 26% y ECOG 1: 56%.



INFORME DE LA COMISIÓN DE USO RACIONAL DE LOS MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS
SANITARIOS (CURMP) SOBRE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO DE **CRIZOTINIB**
EN CARCINOMA DE PULMÓN NO MICROCÍTICO AVANZADO ALK-POSITIVO PREVIAMENTE
TRATADO

Las tasas de respuesta objetiva (ORR) y supervivencia libre de progresión (SLP) son concordantes, con ORR del 60% y 53%, y mediana de duración de la respuesta de 48,1 y 42,9 semanas, respectivamente, y mediana de SLP en el estudio 1001 de 9,2 meses (IC del 95%: 7,3-12,7) y en el estudio 1005, de 8,5 meses (IC del 95%: 6,5-9,9). Para supervivencia global (SG) no están disponibles datos maduros; la probabilidad de supervivencia a 1 año se estima en un 72% (IC del 95%: 63%-80%) en el estudio 1001, y en un 61% (IC del 95%: 49%-71%) en el estudio 1005. La mediana de SG es de 29,6 meses (IC 95%: 18,0 - NA) en el estudio 1001.

PROFILE 1007. Estudio comparativo de crizotinib frente a pemetrexed (58%) o docetaxel (42%), en segunda línea tras platino; a los pacientes tratados con pemetrexed o docetaxel que sufrieron progresión, se les ofrece tratarse con crizotinib. Incluye 347 pacientes, con características basales bien balanceadas en ambos grupos: la mayoría de pacientes eran jóvenes (edad media 50 años), bien distribuidos por sexo, 62% y 64% de no fumadores, 95% y 94% de adenocarcinomas, y 91% y 92% de ECOG 0-1 (grupo crizotinib vs grupo control). Los resultados son: SLP: 7,7 meses vs 3,0 meses, SG: 20,3 meses vs 22,8 meses, muertes: 28% vs 27%, ORR: 65% (58-72) vs 20% (14-26), empeoramiento síntomas: 5,6 meses vs 1,4 meses.

Se trata de un ensayo abierto y no doble-ciego, lo que es justificable por las diferencias en vía de administración, necesidad de concomitantes y premedicaciones, y perfiles de toxicidad. Incluye un 45% de asiáticos, que presentan una tasa de respuesta mayor; lo que puede condicionar que la efectividad en la práctica clínica en nuestro medio sea menor. No hay prácticamente pacientes con carcinoma escamoso, pese a que no estaban excluidos del protocolo y tampoco se excluyen en la indicación aprobada.

La variable principal es SLP, con revisión radiológica independiente; es aceptable, pero es una variable intermedia, y parecería preferible haber utilizado la SG, más aún en una situación clínica con una supervivencia tan reducida. El aumento de la mediana en 4,7 meses con HR de 0,49, indica una eficacia considerable, sobre todo teniendo en cuenta las limitadas expectativas actuales del CPNM avanzado.

La SG se valora como resultado secundario y no presenta diferencias significativas; el principal problema para la evaluación de esta variable es que en el estudio se permitió el tratamiento con crizotinib en el grupo control a la progresión de la enfermedad (*cross-over*), con un 64% de pacientes de la rama de quimioterapia que pasaron a recibir crizotinib tras progresión del tumor, por lo que será difícil observar diferencias. Las estimaciones ajustadas que tienen en cuenta este hecho han mostrado resultados diversos y poco consistentes, aunque sí parecen indicar un aumento de la SG.

En el brazo crizotinib la mediana de SLP fue de 7,7 meses, pero la mediana de duración del tratamiento fue más prolongada (10,5 meses); en una publicación posterior, con datos de pacientes que continuaron recibiendo crizotinib tras objetivarse progresión de la enfermedad según criterios RECIST, la SG desde el momento de la progresión fue mayor que en el grupo de pacientes que interrumpieron el tratamiento (16,4 vs 3,9 meses).

En calidad de vida relacionada con la salud, los resultados fueron mejores en el grupo de crizotinib en 5 de las 6 subescalas; sin embargo, las diferencias entre los grupos en 3 de ellas no se consideran relevantes.

 SERVICIO DE SALUD DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS	DIRECCION DE SERVICIOS SANITARIOS COMISION DE USO RACIONAL DE LOS MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS	POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO 15/2014
		Página 3 de 4
INFORME DE LA COMISIÓN DE USO RACIONAL DE LOS MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS (CURMP) SOBRE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO DE CRIZOTINIB EN CARCINOMA DE PULMÓN NO MICROCÍTICO AVANZADO ALK-POSITIVO PREVIAMENTE TRATADO		

Resumen de los criterios de posicionamiento tratados:

- Criterio primario de **eficacia**:

La evidencia para el tratamiento de segunda línea de pacientes con CPNM ALK+ es bastante inmadura. El único estudio fase 3, se encuentra todavía abierto y se han presentado sólo resultados preliminares y parciales. El aumento de la mediana de SLP en 4,7 meses es de una dimensión clínica modesta, pero adquiere gran relevancia en el contexto de una enfermedad de curso rápido y fatal. Estos datos junto con los resultados de los ensayos Fase I/II, con altas tasas de respuesta objetiva indican una eficacia consistente, sobre todo teniendo en cuenta las limitadas expectativas actuales del CPNM avanzado. El tratamiento con crizotinib resulta en un aumento de SG comparado con docetaxel pero la magnitud exacta del aumento es incierta debido a la inmadurez de los datos del ensayo y el impacto del cross-over del estudio.

- Criterio primario de **seguridad**:

La incidencia de efectos adversos serios en el grupo crizotinib es similar a la del grupo de quimioterapia, y tampoco hay diferencias en las interrupciones del tratamiento debido a efectos secundarios. Sin embargo, ciertos efectos secundarios no graves, como problemas de visión y problemas gastrointestinales son más frecuentes con crizotinib. Los efectos adversos de grado 3 ó 4 que tuvieron una frecuencia al menos dos veces mayor en el brazo de crizotinib que en el de quimioterapia fueron desórdenes hepáticos (elevación de transaminasas y hepatotoxicidad), respiratorios (embolismo pulmonar y enfermedad pulmonar intersticial) y cardíacos (prolongación del intervalo QT del electrocardiograma, y síncope); Los efectos adversos grado 3 ó 4 que se produjeron con más frecuencia en el brazo de pemetrexed/docetaxel fueron toxicidad hematológica, fatiga y estomatitis.

- Criterio secundario de **conveniencia**:

La administración vía oral es una ventaja de crizotinib; en comparación con un tratamiento quimioterápico de tres meses, evita al paciente 5 administraciones intravenosas en hospital de día.

- Criterio secundario de **coste**:

El coste de tratamiento con crizotinib a precio notificado es de 39.286 € (7,7 meses) a 53.571 € (10,5 meses), frente a 162 € con docetaxel, y 12.468 € con pemetrexed.

Según resultados del ensayo PROFILE 1007 el coste adicional estimado es de 90.305 € por año de retraso de la progresión vs docetaxel o de 92.476 € vs pemetrexed.

En base al estudio del fabricante y la adaptación de los costes del medicamento a nuestro medio, se obtienen valores de 40.800 €/AVAC a 55.237 €/AVAC ganado, lo que según criterios EoL podría considerarse aceptable. Sin embargo, aplicando el rango de resultados ofrecidos por el ERG del NICE, que considera que el modelo presentado por el fabricante presenta importantes debilidades, los valores estarían entre 62.360 €/AVAC y 240.658 €/AVAC ganado en España.



INFORME DE LA COMISIÓN DE USO RACIONAL DE LOS MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS (CURMP) SOBRE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO DE CRIZOTINIB EN CARCINOMA DE PULMÓN NO MICROCÍTICO AVANZADO ALK-POSITIVO PREVIAMENTE TRATADO

El impacto presupuestario de la inclusión del fármaco como tratamiento de 2ª línea, si la duración del mismo fuera de 7,7 meses, sería de 78.248 € a 312.992 € si todos los pacientes candidatos (2-8) pasan de docetaxel a crizotinib, y de 53.636 € a 214.544 €, si el cambio es desde pemetrexed.

DECISIÓN ADOPTADA:

CRIZOTINIB (XALKORI®) EN CARCINOMA DE PULMÓN NO MICROCÍTICO AVANZADO ALK-POSITIVO PREVIAMENTE TRATADO

Categoría D-2: SE INCLUYE en la GFT CON RECOMENDACIONES ESPECIFICAS y con el compromiso de revisión cuando existan nuevos datos.

Exclusivamente para:

- tratamiento de **segunda línea** de CPNM avanzado ALK positivo, y
- en pacientes con ECOG 0 - 2.

NO se considera un tratamiento apropiado en pacientes con insuficiencia hepática.

Se recomienda un seguimiento estrecho (antes de cada ciclo):

- ECOG
- registro de efectos adversos
- analítica (ionograma, pruebas de función hepática y renal, hemograma)
- evaluación radiológica de la respuesta cada 6-8 semanas
- vigilancia estrecha de la función hepática, especialmente en las primeras semanas de tratamiento.

Se recomienda suspender el tratamiento en caso de:

- toxicidad inaceptable
- empeoramiento de ECOG
- según criterios RECIST y tratamiento progresión-pérdida de beneficios clínicos del tratamiento (aparición de una nueva lesión o aumento del volumen de las ya existentes en $\geq 30\%$)
- pérdida del beneficio clínico del tratamiento.

Comisión de Uso Racional de Medicamentos de Asturias:

José María Fernández Rodríguez, Ana Isabel Iglesias Carbajo, José Miguel Brea Corral, Victoriano Cárcaba Fernández, José Fernández Díaz, Roberto Fernández Martínez, Ana Isabel García Rogada, Begoña Martínez Argüelles, Gracia Mª Modroño Riaño, Tania Rubio Alfonso, Teresa Sómer Martínez, Adolfo Suárez González, José Antonio Tarrazo Suárez, Manuel Valledor Méndez, Lucía Velasco Rocés.

Basado en el Informe:

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.), [2013].

Disponible en: http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/InformesHosp_abc.htm