EVALUACIÓN DE RESULTADOS DE CRIZOTINIB EN CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO

“ Jornada protagonista el residente ”

DEPARTAMENT DE SALUT DE VALÈNCIA
CLÍNIC-LA MALVA-ROSA

Mª José Moreno Fernández

Índice

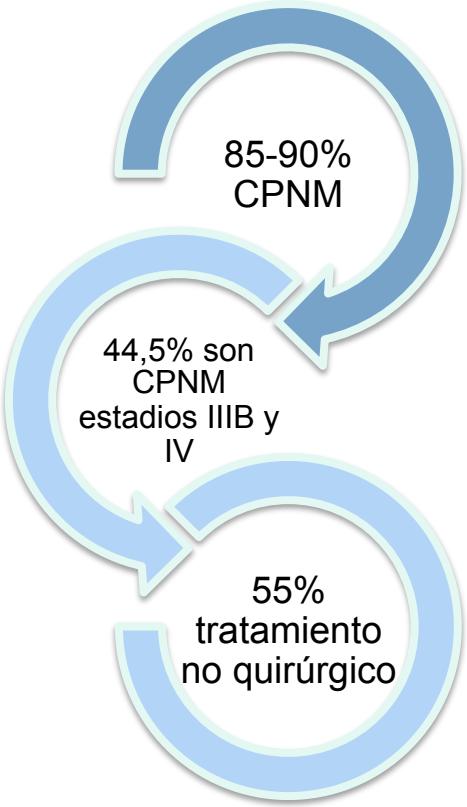
- Introducción.
- Situación actual de Crizotinib.
- Objetivos.
- Material y métodos.
- Resultados.
- Limitaciones del estudio.
- Conclusiones.

Introducción.

- Cáncer de pulmón, uno de los tumores más frecuentes y el de mayor mortalidad a nivel mundial.

- Se diferencian 2 tipos: cáncer de pulmón microcítico (o de células pequeñas) y cáncer de pulmón no microcítico (CPNM).

23.200 casos de cáncer de pulmón en España en 2008.



- Adenocarcinoma.
- Carcinoma de células escamosas o epidermoide.
- Carcinoma de células grandes.

2-7% mutación gen ALK

- Adenocarcinoma.
- Jóvenes.
- Pacientes poco o no fumadores.
- Oncogenes EGFR-TK, KRAS inactivos.

Crizotinib

DEPARTAMENT DE SALUT DE VALÈNCIA
CLÍNIC-LA MALVA-ROSA

Situación actual de Crizotinib.

Resultados de estudios demuestran más beneficios que riesgos

Se necesitan más datos y estudios más amplios que la EMA revisará anualmente.

Carcinoma de pulmón no microcítico, avanzado, positivo para la quinasa del linfoma anaplásico (ALK) y previamente tratados.

PROFILE 1001	PROFILE 1005	PROFILE 1007
-Ensayo fase I/II. -Un solo brazo de tratamiento (Crizotinib 250 mg dos veces al día). -Tasa de respuesta objetiva del 60%. -Duración de la respuesta: 48,1 semanas. -SLP de 9,2 meses. -Probabilidad de supervivencia a 1 año se estima en un 72%.	-Ensayo fase II. -Un solo brazo de tratamiento (Crizotinib 250 mg dos veces al día). -Tasa de respuesta objetiva del 53%. -Duración de la respuesta: 42,9 semanas. -SLP de 8,5 meses. -Probabilidad de supervivencia a 1 año se estima en un 61%.	-Ensayo clínico fase III, aleatorizado, controlado y multicéntrico. -Estudio comparativo de crizotinib frente a pemetrexed o docetaxel (en pacientes pretratados con pemetrexed) en monoterapia, en segunda línea tras platino. -Tasa de respuesta objetiva del 65%. -SLP de 7,7 meses.

DEPARTAMENT DE SALUT DE VALÈNCIA
CLÍNIC-LA MALVA-ROSA

Objetivos.

Objetivo principal.

Evaluar los resultados de eficacia obtenidos tras la administración de crizotinib en pacientes con CPNM avanzado que no responden a tratamientos previos.

Variable principal: *supervivencia libre de progresión (SLP).*

Variables secundarias: *supervivencia global (SG) y supervivencia a los 6 y 12 meses.*

Objetivo secundario.

Evaluar la seguridad mediante las siguientes variables: *tipo, incidencia y gravedad de los diferentes eventos adversos.*

DEPARTAMENT DE SALUT DE VALÈNCIA
CLÍNIC-LA MALVA-ROSA

Material y métodos.

Estudio observacional, retrospectivo, en pacientes diagnosticados de CPNM en el Hospital Clínico de Valencia que recibieron tratamiento con crizotinib hasta febrero de 2015.

Recogida de datos:

- Edad al diagnóstico
- Sexo
- Hábito tabáquico
- Tipo histológico y estadio de la enfermedad
- Estado funcional objetivado mediante la escala ECOG
- Tratamientos previos
- Presencia de la mutación ALK
- Duración del tratamiento con crizotinib
- SLP y SG
- Tipo, incidencia y grado de toxicidad.

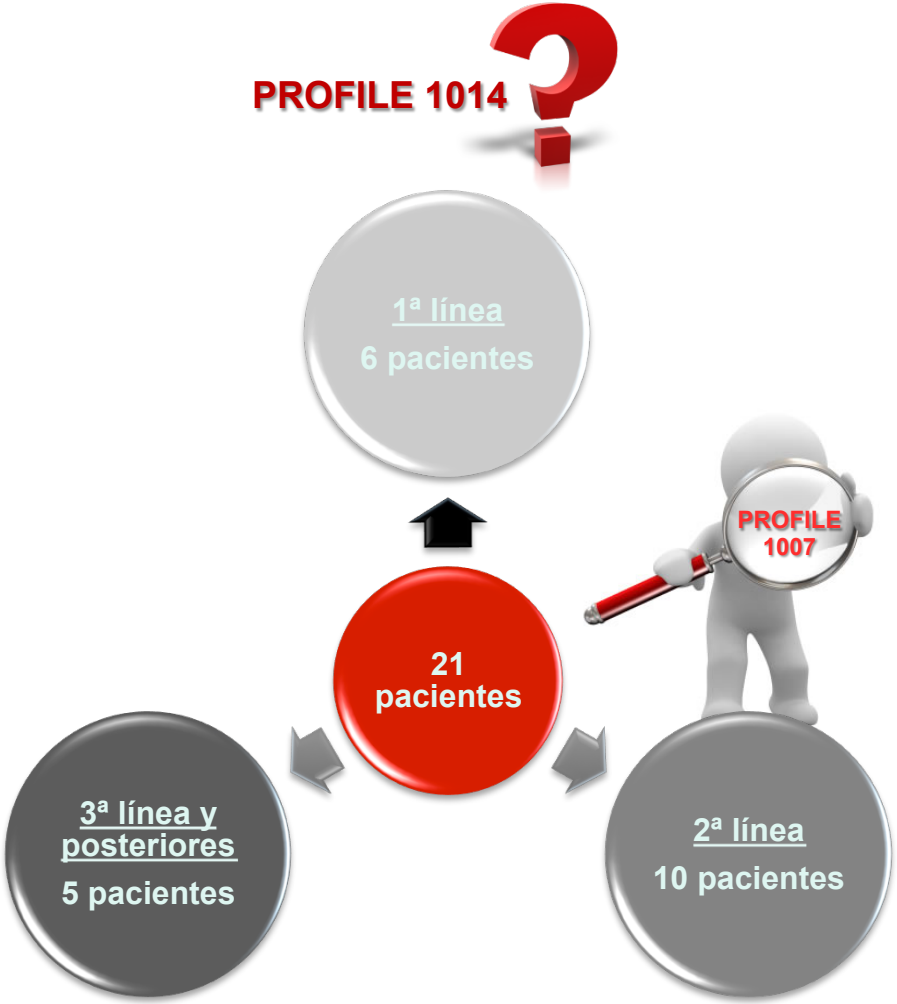
Tipo de análisis: por ITT.

DEPARTAMENT DE SALUT DE VALÈNCIA
CLÍNIC-LA MALVA-ROSA

Resultados.

Tabla 1. Características demográficas de los pacientes del estudio en intención de tratar.

Características	Pacientes con Crizotinib (N=21)
Edad (años)	
Media	61
Rango	32 - 77
Distribución edades, n (%)	
< 65 años	12 (57%)
≥ 65 años	9 (43%)
Varones, n (%)	12 (57%)
Hábito tabáquico, n (%)	
No fumador	5 (24%)
Exfumador	6 (29%)
Fumador	10 (47%)
Tipo histológico, n (%)	
Adenocarcinoma	19 (90%)
No-adenocarcinoma	2 (10%)
ECOG, n (%)	
0	9 (43%)
1	10 (47%)
2	1 (5%)
3	1 (5%)
Extensión de la enfermedad, n (%)	
Localizada	1 (5%)
Localmente avanzada	4 (19%)
Metastásica	11 (52%)
Metástasis cerebrales	5 (24%)



DEPARTAMENT DE SALUT DE VALÈNCIA
CLÍNIC-LA MALVA-ROSA

Resultados.

Tabla 2. Características basales de los pacientes en tratamiento con Crizotinib en segunda línea y de los pacientes del estudio PROFILE 1007, ambos estudios realizados por intención de tratar.

	Crizotinib 2ª línea (N=10)	Crizotinib PROFILE 1007 (N=173)
Edad media (años)	63	51
> 65 años (%)	60	16
Hombres (%)	70	43
Histología de adenocarcinoma (%)	90	95
No fumadores (%)	20	62
Metástasis cerebrales (%)	40	35
Distribución ECOG (%)		
ECOG 0	40	42
ECOG 1	60	49
ECOG 2	0	9

Tabla 3. Resultados sobre la eficacia en el CPNM avanzado ALK-positivo de los pacientes tratados en 2ª línea y del estudio PROFILE 1007.

Parámetros de respuesta	Crizotinib 2ª línea (N=10)	Crizotinib PROFILE 1007 (N= 173)
Supervivencia libre de progresión (SLP)		
Tipo de acontecimiento, n (%)		
Progresión tumoral	8 (80%)	84 (49%)
Muerte sin progresión objetiva	0	16 (9%)
Mediana de SLP en meses* (IC del 95%)	2,9 (0,6; 5,3)	7,7 (6,0; 8,8)
Supervivencia global (SG)		
Número de muertes, n (%)	8 (80%)	49 (28%)
Mediana de SG en meses (IC del 95%)	7,6 (2,3; NSA)	20,3** (18,1; NSA)
Probabilidad de supervivencia a los 6 meses [a], % (IC del 95%)	43,4 (37,7; 44,8)	86,8 (80,4; 91,2)
Probabilidad de supervivencia a los 12 meses [a], % (IC del 95%)	23,6 (21,3; 27,5)	--

IC= intervalo de confianza; NSA: no se alcanzó
a. Calculada utilizando el método de Kaplan-Meier.
*Tipo de análisis: por intención de tratar.
**existencia de cross-over.
-- No se disponen de datos.

DEPARTAMENT DE SALUT DE VALÈNCIA
CLÍNIC-LA MALVA-ROSA

Resultados.

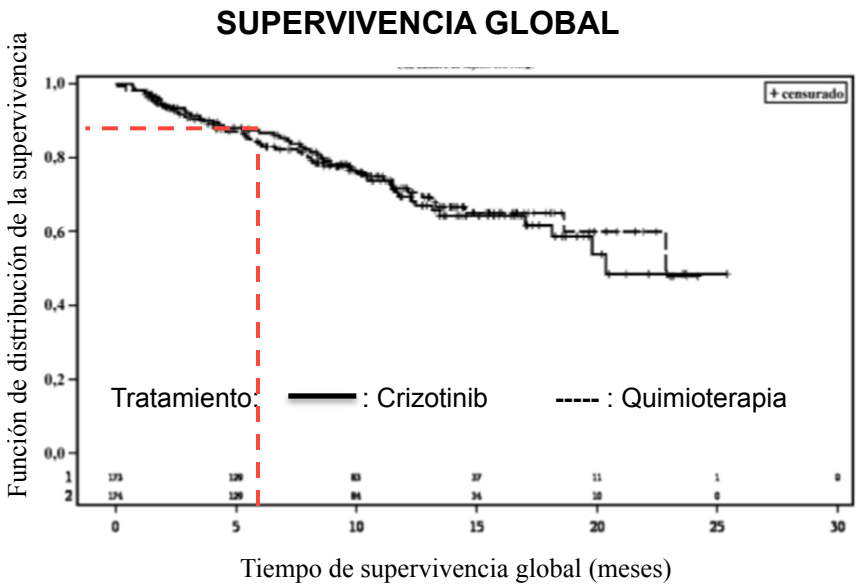


Figura 1. Curva de kaplan-Meier para la supervivencia global por brazo de tratamiento en el estudio PROFILE 1007.

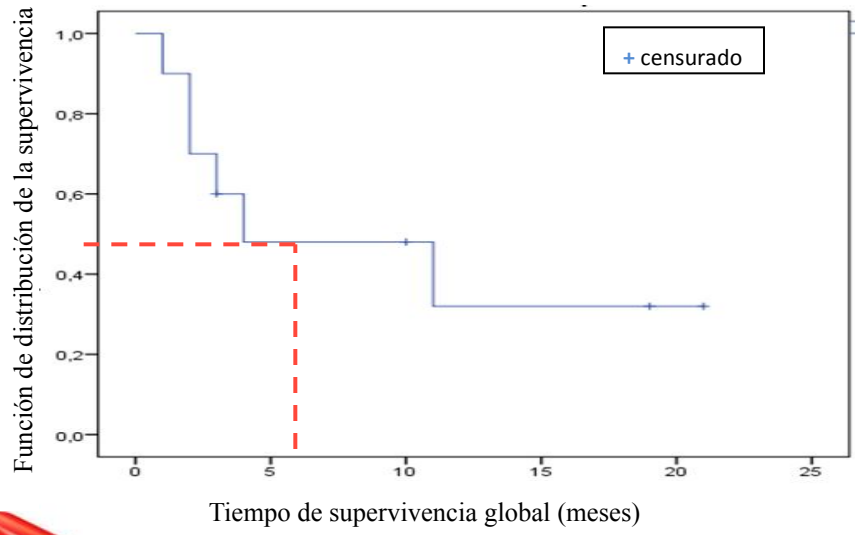


Figura 2. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia global de los pacientes que reciben tratamiento con crizotinib en segunda línea.

DEPARTAMENT DE SALUT DE VALÈNCIA
CLÍNIC-LA MALVA-ROSA

Resultados.

Tabla 4. Eventos adversos registrados en el estudio PROFILE 1007 y en nuestro estudio.

Evento adverso	Crizotinib (N=172) PROFILE 1007		Crizotinib (N=21)	
	Cualquier grado	Grado 3 o 4	Cualquier grado	Grado 3 o 4
	núm. de pacientes (%)		*núm. de pacientes (%)*	
Alteraciones visuales	103 (60)	0	0	0
Diarrea	103 (60)	0	1 (5%)	0
Náuseas	94 (55)	2 (1)	1 (5%)	0
Vómitos	80 (47)	2 (1)	1 (5%)	0
Estreñimiento	73 (42)	4 (2)	0	0
Elevación enzimas hepáticas	**66 (38)**	**27 (16)**	**1 (5%)**	**2 (9%)**
Edema	54 (31)	0	1 (5%)	0
Fatiga	46 (27)	4 (2)	0	0
Infección respiratoria superior	44 (26)	0	1 (5%)	0
Disgeusia	44 (26)	0	1 (5%)	0
Mareos	37 (22)	1 (1)	0	0
Disnea	23 (13)	7 (4)	0	0
Rash	15 (9)	0	0	0
Alopecia	14 (8)	0	0	0

DEPARTAMENT DE SALUT DE VALÈNCIA
CLÍNIC-LA MALVA-ROSA

Limitaciones del estudio.

-Tamaño pequeño de muestra.
-Inexistencia de ensayos realizados con crizotinib en otras líneas de tratamiento.
-Tipo de análisis: por ITT.

- Evaluación de los resultados en los pacientes que inicien tratamiento con crizotinib en el Hospital Clínico Universitario de Valencia.
- Estudio multicéntrico en el que podamos evaluar los resultados obtenidos en otros hospitales.
- Evaluación de Crizotinib en otra líneas de tratamiento.
- Evaluación económica.

DEPARTAMENT DE SALUT DE VALÈNCIA
CLÍNIC-LA MALVA-ROSA

Conclusiones.

- Los resultados de eficacia difieren entre los estudios comparados (PROFILE 1007).
  - **Justificación:**
    - pequeño tamaño muestral.
    - diferencia en las características basales de los pacientes.
    - Estudio PROFILE 1007: resultados no sólidos de SG por la existencia de *cross-over* con un 64% de pacientes.

- Perfil de seguridad similar a estudio PROFILE 1007, (reacciones adversas digestivas, pulmonares y hepáticas).

Crizotinib parece mostrar mejores resultados en pacientes jóvenes, con adenocarcinoma, no fumadores o fumadores ocasionales y con ECOG 0-1.

DEPARTAMENT DE SALUT DE VALÈNCIA
CLÍNIC-LA MALVA-ROSA

as gracias!!!