

Caracterización farmacocinética en población mexicana como estrategia para mejorar la seguridad clínica y el acceso a los nuevos tratamientos oncológicos.

ALEGRÍA-BAÑOS JORGE ADAN, SUÁREZ-BOBADILLA YOLI LIZBETH, VERGARA-CASTAÑEDA ARELY.

Resumen— El cáncer es una de las principales causas de mortalidad a nivel mundial. Su incidencia va en aumento, con una estimación de incremento del 63% de casos nuevos en las próximas dos décadas. Los medicamentos oncológicos innovadores, incluyendo a las terapias dirigidas o “diana” y a la inmunoterapia, constituyen una opción eficaz, con un perfil de toxicidad diferente al de los citotóxicos utilizados en los esquemas de quimioterapia convencional. La práctica clínica oncológica ha permitido observar un mayor número de reacciones adversas en la población mexicana con las dosis estándar autorizadas internacionalmente, generando ajustes de dosis que no condicionan disminución de la eficacia clínica. Algunos estudios poblacionales, principalmente en población asiática, han demostrado que dosis menores a las autorizadas han sido igual de eficaces y con un perfil de toxicidad distinto. El costo elevado de las nuevas terapias, es una barrera para el acceso a los tratamientos. Por ello, se considera fundamental desarrollar estrategias que permitan mejorar la seguridad clínica y el acceso a tratamientos farmacológicos innovadores que han demostrado impacto favorable en supervivencia global y calidad de vida. Dado que la gran mayoría de estos medicamentos son orales y se metabolizan por citocromo P450, se realiza una propuesta basada en la caracterización farmacológica en busca de un tratamiento poblacional personalizado.

I. INTRODUCCIÓN

Cáncer es el término genérico para denominar al conjunto de enfermedades caracterizadas por una alteración en el equilibrio existente entre la proliferación y muerte celular, propiciando la formación de un tumor con la capacidad de diseminarse, fenómeno conocido como propagación metastásica, el cual distingue a una lesión “maligna” de una “benigna”, y es la causa de fallecimiento en cerca del 85% de los casos [1].

El cáncer constituye una de las principales causas de morbimortalidad mundial. De acuerdo con los datos del proyecto GLOBOCAN, el número de pacientes continúa en aumento, incrementando de 14 millones de casos en el mundo estimados en el año 2012 a los 18.1 millones en 2018. Las estimaciones proyectan que para el 2040 se alcanzará una cifra de 29.5 millones de pacientes afectados en el mundo [1].

ALEGRÍA-BAÑOS JORGE ADAN pertenece a la MAESTRÍA EN FARMACOLOGÍA CLÍNICA de la FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS de la UNIVERSIDAD LA SALLE, y realizó el proyecto dentro del curso FARMACOEPIDEMIOLOGÍA (email: jorge_vikes@hotmail.com).

El proyecto fue asesorado por la DRA. ARELY VERGARA CASTAÑEDA y por la DRA. YOLI LIZBETH SUÁREZ BOBADILLA.

Dentro del grupo de neoplasias malignas, el cáncer pulmonar es la principal causa de muerte a nivel mundial, produciendo 18-24% de todas las defunciones por causa oncológica en ambos sexos [2]. En 2018, produjo el mismo número de muertes que los cánceres de mama, colon, páncreas e hígado juntos.[1]



Figura 1. Muertes por cáncer pulmonar en 2019. Comparativa con otras neoplasias malignas.

II. IMPACTO DE LOS NUEVOS TRATAMIENTOS ONCOLÓGICOS

El arsenal terapéutico para el tratamiento del cáncer ha crecido descomunalmente en la última década. La incorporación de terapias dirigidas o “blanco” ha permitido ofrecer una alternativa exitosa para muchos pacientes, principalmente en neoplasias malignas de mama, pulmón, riñón y melanoma. Otras neoplasias no se han visto favorecidas por este avance farmacológico, tal es el caso de los sarcomas, grupo de más de 150 tipos de cáncer originados en los tejidos conectivos o de soporte, que afecta principalmente a población vulnerable de adolescentes y adultos jóvenes, y que constituye solo el 1% de todas las neoplasias malignas, por lo que se ha agrupado como una “enfermedad huérfana”, para la que no ha habido un fármaco innovador en muchos años, siendo la quimioterapia la piedra angular vigente de tratamiento, pese a que muchos de los subtipos presentan poca quimio-sensibilidad. Una vez realizada esta connotación, se explicará el beneficio objetivo que los nuevos tratamientos han conferido.

El cáncer de pulmón se estadia en cuatro etapas clínicas, dependiendo el tamaño tumoral, la diseminación a ganglios linfáticos y la propagación metastásica a órganos distintos al sitio de origen.

Cerca del 50-60% de los pacientes presentan un estadio avanzado (etapa clínica IV), por enfermedad metastásica al momento del diagnóstico. Este grupo de pacientes tiene una expectativa de supervivencia de 3 a 4 meses brindando Mejor Soporte Médico y Cuidados Paliativos, sin ofrecer tratamiento farmacológico. No obstante, la supervivencia global reportada se ha modificado paulatinamente con cada escalón de innovación (Figura 2).

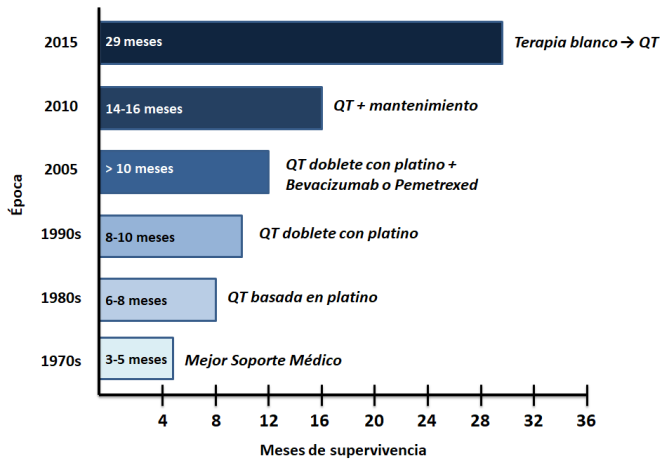


Figura 2. Muertes por cáncer pulmonar en 2019. Comparativa con otras neoplasias malignas.

La quimioterapia basada en platinos, primero con un solo fármaco y posteriormente en combinación bajo un esquema de poliquimioterapia, propició duplicar la expectativa de vida. La aparición de terapias dirigidas anti-angiogénicas, como bevacizumab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra el Receptor del Factor de Crecimiento del Endotelio Vascular (VEGFR), permitió dar el siguiente paso, al que se sumó el concepto de terapia de mantenimiento, en la que se prolonga la administración de alguno de los medicamentos para continuar el efecto antineoplásico en lugar de la suspensión total y vigilancia. A esta secuencia histórica, se han sumado en este lustro, las terapias dirigidas contra diversos “drivers” o dianas tumorales, siendo las más importantes:

- Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR)
- Cinasa del Linfoma Anaplásico (ALK)
- ROS-1

La incorporación de fármacos orales, conocidos como Inhibidores de Tirosina Cinasa (TKIs, por sus siglas en inglés), dirigidos específicamente hacia estas dianas tumorales mediante inhibición de la actividad de autofosforilación en la porción intracelular de la proteína, ha conferido un avance impresionante en el tratamiento. Aunado a ello, abrió la puerta para el desarrollo de la medicina personalizada, en la que el tratamiento se deberá seleccionar con base en las características particulares del paciente. Prueba de ello son las guías de práctica clínica nacionales e internacionales, en las que se considera indispensable la clasificación tumoral como parte del abordaje inicial y para determinar el tratamiento.

A continuación, se realizará el análisis de uno de los medicamentos innovadores mencionados, explicando los conceptos básicos y farmacológicos, enfocados a discutir la

importancia de establecer una caracterización farmacocinética poblacional que permita disminuir reacciones adversas y favorecer el acceso disminuyendo la barrera económica.

III. CÁNCER PULMONAR ALK +

El carcinoma pulmonar de células no pequeñas (CPCNP), representa el 80-85% de los cánceres de pulmón. Existe un grupo de pacientes con CPCNP (2-7% de los casos), que presentan una alteración genética en el brazo corto del cromosoma 2, caracterizada por el reordenamiento del gen ALK (Cinasa del Linfoma Anaplásico, situado en 2p23.2), que se une al gen EML4 (Proteína 4 asociada al Microtúbulo del Equinodermo, situado 2p21), formando un gen de fusión denominado EML4-ALK, el cual determina que se exprese una proteína de fusión que funciona como un receptor ALK activado de manera constitutiva [2, 3].

Los pacientes con tumores ALK positivos presentan características clínico-patológicas distintivas, que incluyen ser no fumadores, principalmente mujeres, en edades más jóvenes al momento del diagnóstico, e histología de adenocarcinoma. Se ha documentado que este grupo de pacientes desarrolla más resistencia al tratamiento estándar con quimioterapia y mayor progresión de la enfermedad, particularmente en el sistema nervioso central (SNC), lo que da como resultado un mal pronóstico e impacto negativo en calidad de vida [4]. La detección de la translocación EML4-ALK permite ofrecer un tratamiento personalizado con fármacos de la familia de inhibidores de ALK, en la cual se incluyen crizotinib (primera generación), ceritinib y alectinib (segunda generación), así como lorlatinib (tercera generación), este último aprobado por la U.S. Food and Drug Administration (FDA) en noviembre de 2018, para tratamiento en segunda o tercera línea [5].

IV. ALECTINIB EN CÁNCER PULMONAR ALK +

Alectinib es un medicamento antineoplásico oral que inhibe selectivamente la actividad de ALK, evitando la fosforilación y la subsiguiente activación de STAT3 y AKT en la cascada de señalización intracelular, afectando la viabilidad de las células tumorales [4]. Está indicado como primera línea de tratamiento (categoría 1) para el cáncer pulmonar de células no pequeñas avanzado con rearreglo de ALK, así como terapia subsecuente para manejo de la progresión neoplásica tratada con un inhibidor de primera generación (crizotinib), mostrando eficacia aún en pacientes con metástasis cerebrales sintomáticas y enfermedad leptomeningea, debido a su buena penetración a través de la barrera hematoencefálica [6]. Se han descrito diferencias farmacocinéticas poblacionales asociadas con polimorfismos y metabolismo diferencial de antineoplásicos orales, cuya determinación permitirá generar estudios enfocados a ofrecer un tratamiento más personalizado.

La dosis estándar de alectinib aprobada por Food and Drug Administration (FDA) y European Medicines Agency (EMA) es de 600 mg (4 cápsulas de 150 mg cada una) por vía oral cada 12 horas. El manejo de los efectos adversos puede requerir una reducción de la dosis, la cual se realiza disminuyendo 150 mg en cada ajuste. Así, se prescriben 450 mg cada 12 horas en la primera reducción y 300 mg cada 12

horas en la segunda reducción, la cual se considera la dosis mínima eficaz, tras la cual se suspende el tratamiento en caso de persistencia de los efectos adversos [4, 7].

Japón (2014), fue el primer país en que se aprobó el uso de alectinib para el tratamiento de cáncer pulmonar avanzado. La dosis de alectinib en dicho país es de 300 mg (2 cápsulas) cada 12 horas, debido a los resultados de los estudios fase I/II en los que se evaluó la farmacocinética, seguridad y toxicidad mediante diseños modificados de escalamiento de dosis 3+3 y de titulación acelerada, donde los pacientes recibieron de 20 a 300 mg de alectinib [7, 8], siendo 300 mg la dosis más alta permitida en humanos por la Agencia Regulatoria Japonesa, debido a los niveles de laurín-sulfato de sodio (SLS), un alquisulfato aniónico solubilizante, contenido como excipiente de la cápsula dura de alectinib para mejorar su absorción. Se han desarrollado estudios para disminuir la concentración de SLS en la cápsula, cuyos resultados han mostrado biodisponibilidad semejante al reducir su porcentaje en la formulación hasta cierto rango (25%) [9]. Tras su autorización, los estudios fase III (Tabla 1) demostraron los beneficios terapéuticos del uso de alectinib con las diferentes dosis aprobadas para occidente y para la población japonesa (estudio J-ALEX).

Tabla 1. Resultados de los estudios clínicos que comparan el uso de alectinib contra crizotinib, en pacientes con cáncer pulmonar avanzado.

Característica	Estudio ALEX ^[10,11]		Estudio J-ALEX ^[12,13]	
	Crizotinib	Alectinib	Crizotinib	Alectinib
Pacientes	151	152	104	103
SLP (mediana)	10.9 meses	34.8 meses	10.2 meses	NR (>21 meses)
SLP (HR)	NR	0.43 (0.32-0.58)	NR	0.34 (0.17-0.71)
SLP con MC (mediana)	7.4 meses	27.7 meses	10.2 meses	NR (>21 meses)
SLP sin MC (mediana)	14.7 meses	10.0 meses	34.8 meses	20.3 meses
Tasa de respuesta global	75.5%	82.9%	79.0%	92.0%
HR, Hazard Ratio; MC, metástasis cerebrales; NR, no reportada; SLP, supervivencia libre de progresión.				

En el seguimiento a tres años (publicado en 2017) [14], sobre los estudios realizados para la aprobación japonesa, se documentó que la dosis de 300 mg cada 12 horas fue eficaz, con un perfil de seguridad favorable, corroborado en diversos estudios [15, 16]

Esto genera la hipótesis sobre la posibilidad de identificar otras poblaciones en las que una menor dosis a la aprobada en occidente permita brindar un tratamiento de manera segura y eficaz. El posicionamiento de mantener la dosis de 600 mg en occidente, se ha basado en resultados de estudios que han mostrado que la dosis de 600 mg dos veces al día proporciona exposiciones sistémicas asociadas con la meseta en supervivencia global (análisis exposición-respuesta), a la vez que mantiene un perfil de seguridad bien tolerado; a ello se suma el posicionamiento oficial de la industria farmacéutica desarrolladora que mencionó que las dosis por debajo de 600 mg dos veces al día pueden dar como resultado una exposición variable y, por lo tanto, una eficacia subóptima [17, 18].

V. ACCESIBILIDAD A LOS NUEVOS FÁRMACOS ONCOLÓGICOS

Una limitación importante de las nuevas terapias dirigidas es el acceso al tratamiento debido al costo (Tabla 2) y el perfil de toxicidad, contrastante al compararlo con quimioterapia convencional. Por ello, es fundamental realizar estudios que nos permitan establecer la dosis.

Tabla 2. Costo promedio mensual (pesos mexicanos) del tratamiento con terapias dirigidas orales

Fármaco	Presentación	Dosis estándar	Costo mensual*
Alectinib	Cápsula 150 mg	600 mg cada 12 horas	\$ 120,000
Crizotinib	Cápsula 250 mg	250 mg cada 12 horas	\$ 110,000
Afatinib	Tableta 40 mg	40 mg cada 24 horas	\$ 70,000
Gefitinib	Tableta 250 mg	250 cada 24 horas	\$ 60,000
*Costo en pesos mexicanos			

VI. HIPÓTESIS

La biodisponibilidad y el comportamiento farmacocinético de alectinib en población mexicana con cáncer pulmonar de células no pequeñas avanzado son distintos a los reportados para la población anglosajona.

VII. OBJETIVO

Determinar las características farmacocinéticas de alectinib y su metabolito activo M4, en pacientes mexicanos con cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado con reordenamiento de ALK positivo, describiendo la biodisponibilidad del fármaco durante el escalamiento de dosis.

VIII. METODOLOGÍA

Se propone la realización de estudios de caracterización farmacocinética para los fármacos que constituyen la terapia dirigida o "blanco", la mayoría administrados por vía oral y sin estudios de caracterización poblacional. Un modelo propuesto para alectinib es el siguiente.

Se incluirán 20 pacientes que se dividirán en 2 brazos (A y B), cada uno con 10 pacientes. Cada brazo recibirá tres ciclos de tratamiento, con duración de 21 días por ciclo. El brazo A tendrá escalamiento de dosis durante los tres ciclos, mientras que el brazo B mantendrá la misma dosis durante los tres ciclos.

La caracterización farmacocinética del estudio se realizará únicamente durante los tres primeros ciclos de tratamiento. A partir del tercer ciclo, los pacientes de los dos brazos tomarán 600 mg cada 12 horas, dosis que mantendrán tras concluir este estudio, bajo la indicación oncológica estándar, esto es, hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

En cada ciclo de tratamiento, se realizará la determinación de las concentraciones plasmáticas de alectinib construyendo curvas de concentración plasmática en función del tiempo. El estado estacionario se alcanza en torno al día 7 tras la administración. Las muestras de sangre para el análisis farmacocinético serán en las fases: ABC₀₋₁₂ durante el día 1 de estudio de cada ciclo; y en el estado estacionario o estable en el último día de cada ciclo (día 21).

Para ello, en los días 1 y 21 de cada ciclo los pacientes de los dos brazos estarán internados dentro de las instalaciones del CIF y recibirán la primera dosis a las 08:00 horas, con 250 mL de agua simple, tras una ingesta de alimentos ricos en grasa (ver apartado Dieta), 30 minutos antes y la segunda dosis será a las 20:00 bajo las mismas condiciones que la anterior. Utilizando un catéter venoso periférico, se obtendrán muestras plasmáticas de 6 ml. Se tomarán muestras sanguíneas durante dos días en cada ciclo, el día 1 para la fase de análisis de ABC₀₋₁₂, y el día 21 para la fase de análisis del estado estacionario de cada ciclo.

Serán 11 tiempos de muestreo por día: control (predosis) y a las 0.50, 1.00, 2.00, 3.00, 4.00, 5.00, 6.00, 8.00, 10.00 y 11.90 horas post-administración. En total serán 22 muestras por cada ciclo (11 muestras del día 1 y 11 muestras del día 21, o fase estacionaria), para dar un total final de 66 muestras durante los tres ciclos por sujeto de investigación.

Para no interrumpir ni comprometer el tratamiento oncológico de los pacientes participantes, los sujetos deberán continuar con las administraciones (cada 12 h.) durante todos los días ambulatorios del ciclo. De esta manera, se realizará la caracterización farmacocinética al inicio de la dosis y en el estado estacionario (Figura 3).

Las muestras se centrifugarán a 1500-2000 revoluciones/minuto durante 10 minutos, a 4 °C, se separarán 3ml de plasma y se almacenará inmediatamente a -70 °C. Previa validación del método, se utilizará cromatografía líquida de alta resolución acoplada a espectrometría de masas (HPLC-MS/MS).

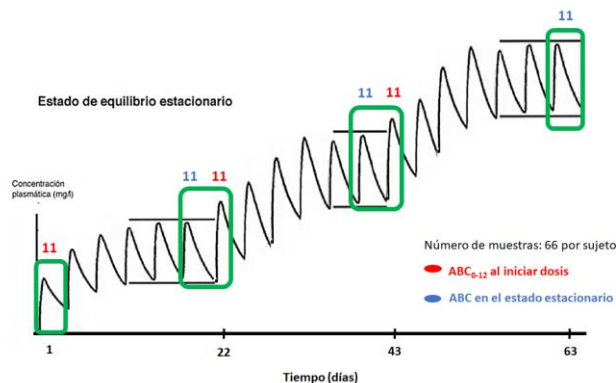


Figura 3. Periodos analizados para la caracterización farmacocinética y número muestras sanguíneas.

Mediante análisis farmacocinético se determinará el área debajo de la curva interdosis inicial (AUC₀₋₁₂, ng*h/ml), la concentración máxima (C_{max}, ng/ml) y el tiempo máximo para alcanzar esta concentración (t_{max}, horas), así como el estado estacionario para cada brazo de tratamiento. Todos estos parámetros se calcularán utilizando el programa Profesional WinNonlin (Pharsight Corp., Mountain View, CA).

IX. CONCLUSIONES

El cáncer es una enfermedad compleja con incidencia en aumento. Los nuevos tratamientos oncológicos permiten plantear una terapia dirigida y personalizada, cuya principal

limitante es la accesibilidad por su alto costo económico. Se realizó una propuesta de análisis, sustentada en la literatura, para realizar un estudio de caracterización farmacocinética poblacional enfocado a determinar la optimización del uso de terapias dirigidas a dianas tumorales. Se necesita realizar estudios poblacionales con la finalidad de determinar las dosis eficaces, no necesariamente iguales a la estándar de aprobación, que permitan disminuir las reacciones adversas y disminuir el costo del tratamiento.

REFERENCIAS

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019 Jan;69(1):7-34. doi: 10.3322/caac.21551. Epub 2019 Jan 8.
- [2] Koivunen, J, et al. EML4-ALK fusion gene and efficacy of an ALK kinase inhibitor in lung cancer. *Clin Cancer Res.* 2008 Jul 1;14(13):4275-83. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-0168.
- [3] Yano T, Haro A, Shikada Y, Maruyama R, Maehara Y. Nonsmall cell lung cancer in never smokers as a representative 'nonsmoking-associated lung cancer': epidemiology and clinical features. *Int J Clin Oncol.* 2011;16(4):287-93.
- [4] European Public Assessment Report de Alecensa® (Alectinib). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/alecensa-h-c-4164-ii-0001-epar-assessment-report_en.pdf
- [5] U.S. Department of Health and Human Services. FDA approves lorlatinib for second- or third-line treatment of ALK-positive metastatic NSCLC. Disponible en: <https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm625027.htm>
- [6] National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Non-Small Cell Lung Cnacer V3.2019- January 18,2019. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf
- [7] Gadgeel SM, Gandhi L, Riely GJ et al. Safety and activity of Alectinib against systemic disease and brain metastases in patients with crizotinib-resistant ALK-rearranged non-smallcell lung cancer (AF-002JG): results from the dose-finding portion of a phase 1/2 study. *Lancet Oncol.* 2014;15(10):1119-28.
- [8] Hansen A, et al. Phase 1 Trial Design: Is 3 + 3 the Best? *Cancer control* July 2014, Vol. 21, No. 3.
- [9] Morcos, P. N., Parrott, N., Banken, L., Timpe, C., Lindenberg, M., Guerini, E., Phipps, A. (2016). Effect of the Wetting Agent Sodium Lauryl Sulfate on the Pharmacokinetics of Alectinib: Results From a Bioequivalence Study in Healthy Subjects. *Clinical Pharmacology in Drug Development*, 6(3), 266–279. doi:10.1002/cpd.299
- [10] Peters S, Camidge DR, Shaw AT, et al. ALEX Trial Investigators. Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2017;377:829–838. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1704795>
- [11] Camidge DR, Peters S, Mok T, et al. Updated efficacy and safety data from the global phase III ALEX study of alectinib (ALC) vs crizotinib (CZ) in untreated advanced ALK+ NSCLC. *J Clin Oncol.* 2018;36(Suppl):9043(abstract).
- [12] Hida T, Nokihara H, Kondo M, et al. Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet.* 2017;390:29–39. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30565-2](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30565-2)
- [13] Kim Y, Hida T, Nokihara H, et al. Alectinib (ALC) versus crizotinib (CRZ) in ALK-positive non-small cell lung cancer (ALK+ NSCLC): primary results from phase III study (J-ALEX). *J Thorac Oncol.* 2017;12(Suppl):S378–379(abstract). <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2016.11.427>
- [14] Tamura T, et al. Three-Year Follow-Up of an Alectinib Phase I/II Study in ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: AF-001JP. *J Clin Oncol* 35:1515-1521
- [15] Gadgeel S, Ou SH, Chiappori AA, et al. A phase 1 dose escalation study of a new ALK inhibitor, CH5424802/RO5424802, in ALK+ non-small cell lung cancer (NSCLC) patients who have failed crizotinib (AF-002JG/NP28761, NCT01588028). *J Thorac Oncol* 2013;8(suppl 2):S199.

- [16] Seto T, Kiura K, Nishio M, et al. CH5424802 (RO5424802) for patients with ALK-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (AF-001JP study): a single-arm, open-label, phase 1-2 study. *Lancet Oncol.* 2013;14(7):590-598.
- [17] Hsu JC, Carnac R, Henschel V, et al. Population pharmacokinetics (popPK) and exposure-response (ER) analyses confirm alectinib 600mg BID dose selection in a crizotinib-progressed or intolerant population. Presented at the American Society of Clinical Oncology 2016 Annual Meeting in Chicago, Illinois; June 3 - June 7, 2016. ASCO #e20598.
- [18] Morcos, P. et al. Exposure–response analysis of alectinib in crizotinib-resistant ALKpositive non-small cell lung cancer. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* (2018) 82:129–138 <https://doi.org/10.1007/s00280-018-3597-5>.