



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**IMPLEMENTACIÓN DE UN PROGRAMA DE USO COMPASIVO PARA CÁNCER DE PULMÓN A
TRAVÉS DE UN PROCESO TERCERIZADO PARA LA CADENA DE SUMINISTRO DE
MEDICAMENTO EN MÉXICO.**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA**

PRESENTA

ANA LILIA ORTIZ CANALES

ASESOR DE TESIS

CHRISTIAN VALENCIA PINEDA

CIUDAD UNIVERSITARIA, CDMX. 2018





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: ALEJANDRO ZAMORANO CARRILLO

VOCAL: DAVID BRAVO LEAL

SECRETARIO: CHRISTIAN VALENCIA PINEDA

1er. SUPLENTE: PAVEL EBER BAUTISTA PORTILLA

2° SUPLENTE: JESSICA LILIANA VARGAS NERI

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA: BOEHRINGER INGELHEIM MÉXICO

ASESOR DEL TEMA:

CHRISTIAN VALENCIA PINEDA

SUSTENTANTE:

ANA LILIA ORTIZ CANALES

ÍNDICE

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN	1
CAPÍTULO II: ANTECEDENTES	2
2.1. Epidemiología del Cáncer de Pulmón	2
2.2. Carcinógenos.....	8
2.3. Factores de riesgo	10
2.4. Signos y síntomas.....	11
2.5. Tipificación y diagnóstico	13
2.6. Estadificación TNM (Estadío del tumor).....	15
2.7. Tratamiento	20
2.8. Angiogénesis	25
2.9. Regulación mexicana para nuevos medicamentos	33
2.10. Programa de Uso Compasivo	33
2.11. Uso Compasivo en México.....	36
2.12. Cadena de suministro de medicamentos.....	36
2.13. Importación de medicamentos en México	39
CAPÍTULO III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	42
CAPÍTULO IV. OBJETIVO GENERAL	43
CAPÍTULO V. OBJETIVOS PARTICULARES	44
CAPÍTULO VI. JUSTIFICACIÓN	45
CAPÍTULO VII. ALCANCE	46
CAPÍTULO VIII. PROGRAMA DE USO COMPASIVO	47
8.1. Nintedanib	47
8.2. Docetaxel.....	52
8.3. Combinación de Nintedanib y Docetaxel	53
8.3.1. Seguridad y Farmacovigilancia	53
8.4. Metodología	55
CAPÍTULO IX. RESULTADOS	60
CAPÍTULO X. DISCUSIÓN	67
CAPÍTULO XI. CONCLUSIONES	69
CAPITULO XII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	70

Anexo 1. Solicitud de suministro del medicamento en investigación: Nintedanib.74
Anexo 2. Formato de Consentimiento Informado80
Anexo 3. Formato de reporte de Eventos Adversos92

ÍNDICE DE TABLAS, FIGURAS Y DIAGRAMAS

Tablas

Tabla 1. Clasificación del Cáncer de Pulmón de acuerdo al Grado de diferenciación celular del American Committee on Cancer (Boehringer Ingelheim, 2011).	14
Tabla 2. Clasificación del cáncer de acuerdo a su alcance y gravedad (Boehringer Ingelheim, 2011)	15
Tabla 3. Clasificación TNM para CPCNP (Boehringer Ingelheim, 2011).	16
Tabla 4. Terapias estándar disponibles para CPCNP (Vázquez, 2014).....	20
Tabla 5. Normas Incoterms® de acuerdo a ICC (ICC, 2010).....	41
Tabla 6. Generalidades de Eventos Adversos presentados con nintedanib en combinación con docetaxel como segunda línea de tratamiento para CPCNP (Reck & Kaiser, 2014).	53
Tabla 7. Eventos Adversos presentados con mayor frecuencia con nintedanib en combinación con docetaxel como segunda línea de tratamiento para CPCNP (Reck & Kaiser, 2014).	54
Tabla 8. Instituciones de oncólogos tratantes y número de pacientes reclutados en el Programa de Uso Compasivo con Nintedanib.....	63
Tabla 9. Dosis prescritas en Programa de Uso Compasivo.....	65

Figuras

Figura 1 Incidencia y mortalidad de Cáncer de Pulmón estimadas en mujeres por 100 000 habitantes a nivel mundial (GLOBOCAN, 2012).....	3
Figura 2 Incidencia y mortalidad de Cáncer de Pulmón estimadas en hombres por 100 000 habitantes a nivel mundial (GLOBOCAN, 2012).....	3
Figura 3 Incidencia del Cáncer de Pulmón en México en el periodo 1998-2004 (Arrieta & Guzmán-de-Alba, 2016).	5
Figura 4 Epidemiología del Cáncer de Pulmón en hombres en México en el periodo 1998-2004. (Arrieta & Guzmán-de-Alba, 2016).	6
Figura 5 Epidemiología del Cáncer de Pulmón en mujeres en México en el periodo 1998-2004 (Arrieta & Guzmán-de-Alba, 2016).	6
Figura 6 Distribución de alteraciones en CPCNP (Harris, 2010)	13
Figura 7 Estadificación del CPCNP (Lemjabbar-Alaoui & Hassan, 2015)	17
Figura 8 Tipos de Factores de Crecimiento de Endotelio Vascular (VEGF) y sus receptores. (Martinez-Ezquerro & Herrera , 2006).	27
Figura 9 Fármacos y blancos moleculares para la inhibición de la angiogénesis en células endoteliales (Martinez-Ezquerro & Herrera , 2006).	30
Figura 10 Factores de crecimiento proangiogénicos, receptores de la familia VEGF y fármacos anti-VEGF (Tarallo & De Falco, 2015)	32

Figura 11 Factores de crecimiento, familias de receptores, tipos celulares y condiciones involucradas en la formación de nuevos vasos sanguíneos en condiciones patológicas. (Tarallo & De Falco, 2015).....	32
Figura 12 Estructura química de Nintedanib, base libre (European Medicines Agency, 2015)	47
Figura 13 Glucoronidación de Nintedanib (Boehringer Ingelheim, 2015).	50
Figura 14 Unión de nintedanib a dominios intracelulares de agentes antiangiogénicos y bloqueo de señales (PDGFR, FGFR, VEGFR) (Boehringer Ingelheim, 2015).....	51
Figura 15 Relación estructura-actividad en la molécula de Nintedanib (Roth & Binder, 2015).	51
Figura 16 Estructura química y radiográfica de Nintedanib fijado en el sitio activo de VEGFR-2 (Wu & Nielsen, 2015).	52
Figura 17 Perfil de seguridad de Nintedanib Vs Placebo en combinación con docetaxel en el estudio LUME-Lung 1 (Reck & Kaiser, 2014).	55
Figura 18 Distribución de pacientes por género en el Programa de Uso Compasivo con Nintedanib.	61
Figura 19 Estatus de pacientes reclutados en el Programa de Uso Compasivo de acuerdo a la escala ECOG.	61
Figura 20 Estadío de la enfermedad de los pacientes que participaron en el Programa de Uso Compasivo.	62
Figura 21 Distribución de pacientes incluidos en el Programa de Uso Compasivo por Entidad Federativa.	62
Figura 22 Frecuencia de fármacos utilizados en primera línea para los pacientes reclutados en el Programa de Uso Compasivo.	64
Figura 23 Combinación de fármacos mayormente utilizados en primera línea de tratamiento en los pacientes reclutados en el Programa de Uso Compasivo.....	65
Figura 24 Detalle de existencia de dosis más bajas a la dosis inicial recomendada. ...	66

Diagramas

Diagrama 1 Proceso de inclusión de pacientes y primer envío de medicamento.	59
Diagrama 2 Proceso para solicitar un permiso de importación a COFEPRIS.....	59
Diagrama 3 Proceso de reenvío de medicamento.....	59

GLOSARIO

Adenocarcinoma cáncer que comienza en células glandulares (secretoras). Las células glandulares se encuentran en el tejido que reviste ciertos órganos internos; producen y liberan sustancias en el cuerpo, como moco, jugos digestivos u otros líquidos. La mayoría de los cánceres de mama, páncreas, pulmón, próstata y colon son adenocarcinomas (National Cancer Institute).

Adyuvancia tratamiento adicional que se administra después del tratamiento primario para disminuir el riesgo de retorno del cáncer, puede incluir quimioterapia, radioterapia, terapia con hormonas, terapia dirigida o terapia blanco (National Cancer Institute).

Biopsia procedimiento de extracción de células o tejidos, los tipos más comunes son: biopsia por incisión (solo se extrae una muestra del tejido), biopsia por escisión (se extrae por completo una masa o un área dudosa), y biopsia de aguja (se extrae una muestra de tejido con una aguja) (National Cancer Institute).

BRAF gen que produce la proteína B-RAF, participa en el envío de señales en las células y en el crecimiento de estas. Este gen puede presentarse en muchos tipos de cáncer provocando un cambio en B-RAF y aumentando el crecimiento y diseminación de las células cancerosas (National Cancer Institute).

Carcinogénesis proceso por el cual las células normales se transforman en células cancerosas. (National Cancer Institute).

Carcinógeno cualquier sustancia que causa cáncer (National Cancer Institute).

Carcinoma de células grandes Cáncer de Pulmón en el que las células son grandes y tienen una apariencia anormal (cuando se observan bajo un microscopio) (National Cancer Institute).

Carcinoma escamoso cáncer que comienza en células escamosas (células delgadas y planas); se encuentran en el tejido que forma la superficie de la piel, el revestimiento de los órganos huecos del cuerpo y el revestimiento de los aparatos respiratorio y digestivo. La mayoría de los cánceres de ano, cuello uterino, cabeza y cuello, y vagina son carcinomas de células escamosas. También es conocido como carcinoma epidermoide (National Cancer Institute).

CPCNP Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas (CPCNP) se refiere al Cáncer de Pulmón epitelial con excepción del Cáncer de Pulmón de células pequeñas (CPCP). Los tipos más comunes de CPCNP son carcinoma de células escamosas, carcinoma de células grandes y adenocarcinoma (National Cancer Institute).

CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) escala definida en grados que refiere a la severidad de Eventos Adversos (DHHS, 2009).

- Grado 1: Evento adverso leve (síntomas leves o asintomáticas; sólo observaciones clínicas o de diagnóstico; sin intervención).
- Grado 2: Evento adverso moderado (intervención mínima, local o no invasiva).
- Grado 3: Evento adverso grave (Severa o médicamente significativa pero que no compromete la vida del paciente, incapacitante).
- Grado 4: Evento adverso con riesgo de mortalidad o de discapacidad (con necesidad de intervención inmediata).
- Grado 5: Muerte relacionada con un evento adverso.

Cuidado Paliativo cuidado de apoyo y control de síntomas brindado al paciente que tiene una enfermedad grave o mortal para mejorar su calidad de vida. El objetivo es evitar o tratar los síntomas y efectos secundarios de una enfermedad y su tratamiento lo más pronto posible, los problemas psicológicos, sociales y espirituales correspondientes. El objetivo no es curar la enfermedad (National Cancer Institute).

ECOG escala de 0 a 5 que describe el nivel de funcionalidad de pacientes en términos de su capacidad para cuidar de sí mismos, actividad diaria y capacidad física. También llamada WHO o escala de Zubrod. (ECOG-ACRIN cancer research group, 2016)

- ECOG 0: Asintomático – completamente activo, capaz de realizar todas las actividades sin restricción con los mismos resultados presentados antes de la enfermedad.
- ECOG 1: Sintomático – ambulatorio, restringido en actividad físicamente agotadora, capaz de llevar a cabo un trabajo de naturaleza sedentaria.
- ECOG 2: Sintomático – ambulatorio y capaz de cuidar de sí mismo pero incapaz de realizar cualquier actividad laboral, aproximadamente más del 50 % de horas de vigilia.
- ECOG 3: Sintomático - capaz de cuidar de sí mismo con limitaciones, confinado a la cama o silla más del 50% de horas de vigilia.
- ECOG 4: Postrado – completamente discapacitado, no puede cuidar de sí mismo, totalmente confinado a la cama o silla.
- ECOG 5: Fallecido.

EGF (Epidermal Growth Factor) Factor de Crecimiento Epidérmico. Proteína que estimula y regula la multiplicación de las células de los epitelios.

EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico.

FGF (Fibroblast Growth Factor) Factor de Crecimiento de Fibroblastos.

FGFR (Fibroblast Growth Factor Receptors) Receptor del factor de crecimiento de fibroblastos.

Estadío del tumor parámetro de extensión del cáncer en el cuerpo. Por lo general, la estadificación se basa en el tamaño del tumor y si el cáncer se ha diseminado desde el lugar original hasta otras partes del cuerpo (National Cancer Institute).

Estadío clínico Estadio del cáncer (cantidad o grado de diseminación en el cuerpo) que se basa en los resultados de pruebas que se realizan antes de la cirugía. Estas pruebas incluyen exámenes físicos, pruebas de imágenes, análisis de laboratorio y biopsias (National Cancer Institute).

Evento adverso en investigación clínica a cualquier ocurrencia médica indeseable que pueda presentarse durante la etapa de investigación clínica de un medicamento pero que no necesariamente tiene una relación causal con el mismo. (NOM-220-SSA1-2012).

HER2 oncogén que cuando se activa, proporciona a la célula potentes señales proliferativas y anti apoptosis, cuando se muestra su sobreexpresión o amplificación es un objetivo de tratamiento valioso (Gutierrez, 2011).

KRAS proteína que participa en las vías de señalización celular, crecimiento y apoptosis (National Cancer Institute).

MEK cinasa que fosforila de manera específica un residuo de treonina y uno de tirosina en la MAP cinasa y activa su actividad catalítica, regula la actividad de muchos factores de transcripción que controlan a los genes de respuesta temprana (Harvey , 2006).

Mitógeno tipo de proteína de señalización que ejerce una acción positiva, estimula la división celular contratarrestando los mecanismos intracelulares de freno que bloquean la progresión a lo largo del ciclo celular (Alberts, 2006).

Neoadyuvancia tratamiento que se administra como primer paso para reducir el tamaño del tumor antes del tratamiento principal que generalmente consiste en cirugía. Entre los ejemplos de terapia adyuvante están la quimioterapia, la radioterapia y la terapia hormonal. Es un tipo de terapia de inducción (National Cancer Institute).

NSCLC (Non Small Cell Lung Cancer) Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas (CPCNP).

Patognomónico Relacionado con un signo o síntoma que es específico de cierta enfermedad (National Cancer Institute).

PDGF (Platelet Derived Growth Factor) Factor de crecimiento derivado de plaquetas.

PDGFR (Platelet Derived Growth Factor Receptor) Receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas.

PI3K (Cinasa PI3 o cinasa fosfatidilinositol-3) enzima que transmite señales y ayuda a controlar el crecimiento celular. Algunos tumores tienen concentraciones más altas de PI3K que lo normal (National Cancer Institute).

RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) Criterios de Evaluación de la Respuesta de Tumores Sólidos (National Cancer Institute).

VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) Factor de Crecimiento Endotelial Vascular.

VEGFR (Vascular Endothelial Growth Factor) Receptor del Factor de Crecimiento Endotelial Vascular.

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

Con base al rápido incremento de las nuevas terapias y con el objetivo de favorecer el acceso de los pacientes antes de su comercialización, es necesario crear procedimientos efectivos para la obtención de autorizaciones temporales que favorezcan el tratamiento oportuno de los mismos.

Los Programas de Uso Compasivo (PUC) están enfocados a proveer un medicamento a los pacientes que presentan una enfermedad crónica, que conlleva a una incapacidad grave o que pone en peligro la vida y no puede ser tratada satisfactoriamente con los tratamientos registrados en el país.

Las condiciones para la distribución e implementación para dichos programas no están definidas en la legislación mexicana actual y, por tanto, se propone un esquema de implementación a través de la tercerización de la cadena de suministro del medicamento.

Boehringer Ingelheim implementó un Programa de Uso Compasivo con Nintedanib a nivel mundial y en México se reclutaron 189 pacientes con Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas Etapa IIIB/IV o recurrente con ECOG 0 o 1. Los pacientes debieron progresar a sólo una primera línea de quimioterapia y en caso de enfermedad recurrente se permite un esquema previo adicional como terapia para la adyuvancia, neoadyuvancia o neoadyuvancia más adyuvancia.

La dosis de administración de Nintedanib es de 200 mg dos veces al día con posibilidad de reducción de dosis a 300 mg o 200 mg al día. El tratamiento para estos pacientes debe ser continuo en ausencia de progresión de la enfermedad o eventos adversos que conlleven a la discontinuación.

CAPÍTULO II: ANTECEDENTES

2.1. Epidemiología del Cáncer de Pulmón

El Cáncer de Pulmón (CP) es la primera causa de muerte por cáncer en México (Arrieta & Guzman-de-Alba, 2013) y en el mundo (Travis & Brambilla, 2011), más personas mueren de Cáncer de Pulmón respecto al cáncer de colon, mama y próstata combinadas (relación de 19.4% Cáncer de Pulmón / 80.6% respecto a otros tipos de cáncer (GLOBOCAN, 2012)). Se presenta en personas mayores, es poco común en menores de 45 años y la relación por género es de 3:1 a favor de los varones.

Anualmente se presentan alrededor de 1.8 millones de nuevos casos y se atribuyen más de 88% (1.6 millones) de muertes alrededor del mundo, el 10% de los casos de CP son de etiología multifactorial (American Cancer Society , 2014).

La enfermedad sigue siendo el cáncer más común en los hombres de todo el mundo con las tasas de incidencia estandarizadas por edad más elevadas en Europa Central y Oriental (53,5 por 100.000) y Asia oriental (50,4 por 100.000). Cabe destacar que se observan tasas de incidencia bajas en África central y occidental (2,0 y 1,7 por 100.000, respectivamente). En las mujeres, las tasas de incidencia son generalmente más bajas y el patrón geográfico es un poco diferente, reflejando principalmente diferentes exposiciones históricas al tabaquismo. Así, las tasas más altas se encuentran en América del Norte (33,8) y Europa septentrional (23,7) (GLOBOCAN, 2012),

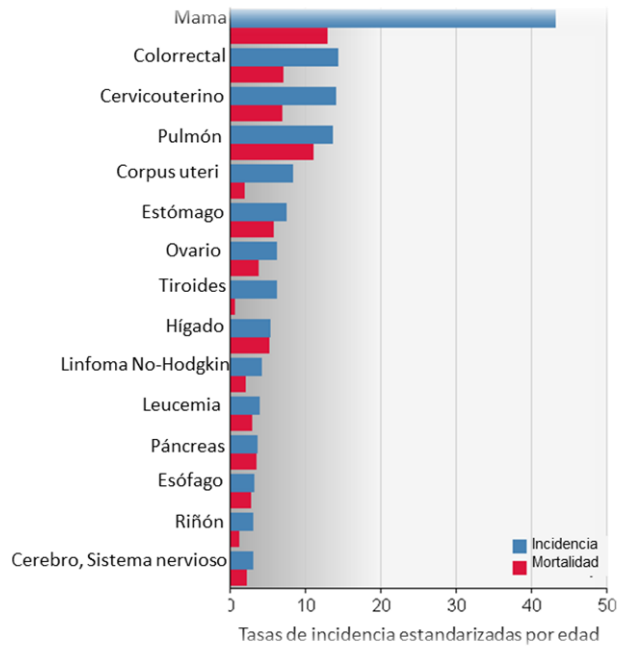


Figura 1 Incidencia y mortalidad de Cáncer de Pulmón estimadas en mujeres por 100 000 habitantes a nivel mundial (GLOBOCAN, 2012)

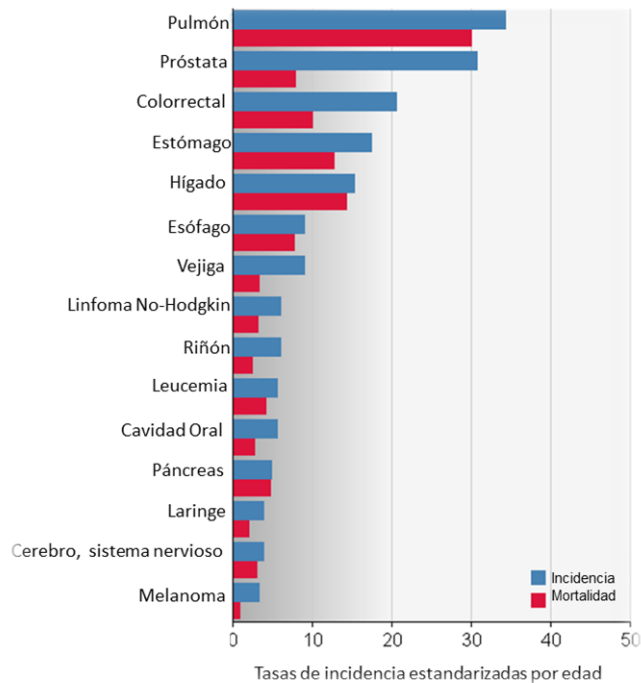


Figura 2 Incidencia y mortalidad de Cáncer de Pulmón estimadas en hombres por 100 000 habitantes a nivel mundial (GLOBOCAN, 2012).

Se ha proyectado que la incidencia de CP incrementará de 14 millones de casos nuevos en 2012 a 22 millones en el año 2030. En México se ha observado un aumento a partir de 1970 en particular de 1998 a 2004 (16%). Actualmente, se registran 9 148 de nuevos casos de Cáncer de Pulmón.

La adicción al tabaquismo es el factor de riesgo principal para desarrollar cáncer (71% de las defunciones por CP). La incidencia se ha incrementado de forma alarmante desde 1970 en particular entre las mujeres. Se calcula a nivel mundial que 25% de los casos de Cáncer de Pulmón aparece en personas que nunca han fumado. En estas últimas se consideran etiologías multifactoriales que incluyen factores genéticos, carcinógenos ambientales y ocupacionales.

En general, en los estados más desarrollados e industrializados de República Mexicana cercanos a Estados Unidos ocurre la gran mayoría de casos de cáncer de mama, próstata, ovario y pulmón, debido en parte, por la difusión más tardía de la epidemia de tabaquismo en los estados del sur de México.

El CP representa un problema de salud pública. La mayoría de los casos se diagnostica en etapas avanzadas para las que no existen tratamiento con fines curativos (Arrieta & Guzmán-de-Alba, 2016). La mayoría de las personas con Cáncer de Pulmón en etapas tempranas no tienen ningún síntoma, por lo que sólo un pequeño número es detectado en esta etapa, cuando el Cáncer de Pulmón se detecta a tiempo, es a menudo debido a que la prueba que se realiza es debida a otras razones de diagnóstico (American Cancer Society , 2014)

Por lo tanto, pese a que existen notables avances el conocimiento de factores de riesgo, fisiopatología, alteraciones genéricas y tratamiento de quimioterapia citotóxica, así como el desarrollo de nuevas terapias blanco, el beneficio alcanzando en términos de supervivencia a largo plazo es poco satisfactorio (Arrieta & Guzmán-de-Alba, 2016).

En el Instituto Nacional de Cancerología, solo el 1.2% de los pacientes se detecta en etapas tempranas, 16% con enfermedad localmente avanzada y hasta 82% con enfermedad metastásica (lo que representa 8 de cada 10 pacientes diagnosticado cuando el cáncer ya se ha extendido a otras partes del organismo y el tratamiento curativo es prácticamente imposible).

En comparación con los países desarrollados, en México los enfermos con CP se presentan a recibir atención especializada en etapas más avanzadas de la enfermedad. Ello se debe al bajo nivel académico de la mayoría de la población, aunado a la falta de programas de educación para la salud que informen sobre los signos y síntomas característicos del CP.

El control del tabaquismo es el único factor que ha disminuido significativamente la incidencia y mortalidad por CP. La causa número uno de muerte por cáncer es, precisamente, el CP en fumadores; y la sexta causa de muerte por cáncer es también por CP, pero no fumadores (la mayoría fumadores pasivos) (Arrieta & Guzman-de-Alba, 2013).

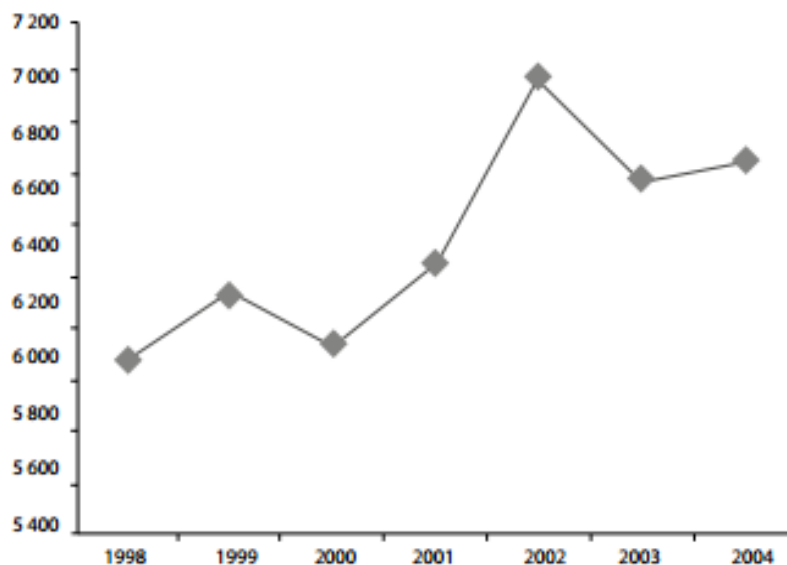


Figura 3 Incidencia del Cáncer de Pulmón en México en el periodo 1998-2004 (Arrieta & Guzmán-de-Alba, 2016).



Figura 4 Epidemiología del Cáncer de Pulmón en hombres en México en el periodo 1998-2004. (Arrieta & Guzmán-de-Alba, 2016).

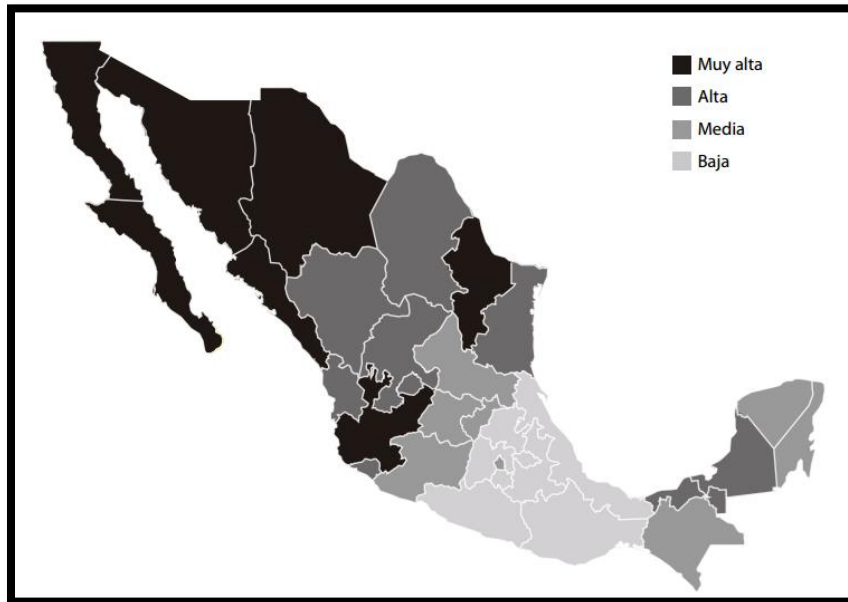


Figura 5 Epidemiología del Cáncer de Pulmón en mujeres en México en el periodo 1998-2004 (Arrieta & Guzmán-de-Alba, 2016).

Cuando existe una falla en el mecanismo de control del ciclo celular, es decir, se producen alteraciones en los genes como activaciones, disminuciones, aumentos en la expresión o mutaciones, ocasionan una proliferación celular excesiva y se produce como consecuencia el cáncer. Las células normales se transforman en células malignas y adquieren autonomía multiplicándose sin control y con la posibilidad de invadir a tejidos cercanos. El proceso de carcinogénesis consiste en tres etapas: fase de iniciación, fase de promoción y fase de progresión tumoral.

La carcinogénesis es consecuencia de diversos factores como alteraciones genéticas y tipo celular en donde ocurren. Dentro de las alteraciones que facilitan el desarrollo de la carcinogénesis pulmonar, diversos estudios señalan que existen diversas alteraciones genéticas y epigenéticas que se van acumulando y logran afectar a genes supresores de tumores y oncogenes (Vázquez, 2014). Varias alteraciones genéticas han sido identificadas en el Cáncer de Pulmón incluyendo:

1. Activación de mutaciones en un número de proto-oncogenes incluyendo KRAS, EGFR, BRAF, PI3K, MEK y HER2.
2. Reordenamientos estructurales en ALK, ROS1 y posiblemente RET.
3. Amplificación de proto-oncogenes como el MET en adenocarcinomas, FGFR1 y DDR2 en carcinomas de células escamosas.
4. Sobreexpresión de genes oncogénicos por microRNAs (miRNAs).
5. Inactivación de genes supresores de tumores (TSG), incluyendo TP53, RB1, CDKN2A, FHIT, RASSF1A, y PTEN.
6. Mayor actividad de la telomerasa, lo que contribuye a la inmortalidad celular debido al mantener la longitud de los telómeros a través de la síntesis de novo de los mismos y el alargamiento de los telómeros ya existentes (100% de SCLCs y 80% a 85% de NSCLC). El gen hTERT se amplifica en el 57% de NSCLC.
7. Inactivación de diversos genes supresores de tumores por las deleciones 9p21, 13q14 y 17p13. (Lemjabbar-Alaoui & Hassan, 2015)

El Cáncer de Pulmón puede iniciar en el revestimiento de los bronquios o en otras partes del pulmón. Se piensa que el Cáncer de Pulmón comienza como áreas de pulmón precancerosas. Estos cambios no son una masa o tumor, no causan síntomas y no pueden visualizarse en una radiografía.

El cáncer produce sustancias químicas que conducen a la formación de nuevos vasos sanguíneos cercanos, los cuales, alimentan las células cancerosas y permiten la formación del tumor. Con el tiempo, el tumor se vuelve lo suficientemente grande como para aparecer en una radiografía.

Cuando las células cancerosas entran en sangre o vasos linfáticos, pueden viajar a otras partes del cuerpo, comienzan a crecer y formar nuevos tumores que reemplazan a tejido normal, pueden crecer alrededor de los bronquios y entre los pulmones. Así, una vez que las células han alcanzado los ganglios linfáticos, es más probable que se hayan extendido a otros órganos del cuerpo (American Cancer Society , 2014). Tras el desarrollo del cáncer primario, la acumulación continua de anomalías genéticas y epigenéticas adquiridas durante la expansión clonal, influyen en los procesos de invasión, metástasis y la terapia del cáncer resistente (Lemjabbar-Alaoui & Hassan, 2015). Puede ser potencialmente mortal ya que a menudo se extiende de esta manera antes de que es diagnosticado (American Cancer Society , 2014). Así, se convierte en una enfermedad altamente invasiva, prevalente y desarrolla metástasis rápidamente (Lemjabbar-Alaoui & Hassan, 2015).

2.2. Carcinógenos

La Agencia Internacional para la investigación en Cáncer (IARC, por sus siglas en inglés) hasta la fecha ha evaluado 989 agentes con el propósito de agruparlos con base en el riesgo de producir o desarrollar cáncer en seres humanos. Los 4 grupos son:

Grupo 1: Carcinógeno para humanos

Grupo 2A: Probablemente carcinógeno para humanos.

Grupo 2B: Posiblemente carcinógeno para humanos.

Grupo 3: No clasificable en cuanto a carcinogenicidad para humanos.

Grupo 4: Probablemente no carcinógeno para humanos.

De igual manera, la IARC publica la información evaluada de cada uno de los agentes en seis categorías:

1. Sustancias Farmacéuticas (fármacos o medicamentos)
2. Agentes biológicos
3. Arsénico, Metales, Fibras y Polvos
4. Hábitos personales y combustiones caseras.
5. Agentes químicos
6. Ocupacionales

A continuación, se muestran los agentes que están clasificados según la IARC asociados con el CP.

Agentes Carcinógenos con suficiente evidencia en humanos (International Agency for Research on Cancer, 2016).

- Producción de Aluminio
- Arsénico y compuestos inorgánicos del arsénico
- Berilio y sus derivados
- Asbestos
- Éter diglicidilico
- Cadmio y sus compuestos
- Compuestos de Cromo IV
- Carbón, las emisiones de combustión de carbón en el interior de los hogares.
- Gasificación de carbón.
- Alquitrán de hulla
- Gases de escape de motores diésel
- Minería de hematita
- Fundición de hierro y acero
- Régimen de quimioterapia combinada conocida como MOPP: mecloretamina, Oncovin (viscristina), procarbazona y prednisona.

- Compuestos de níquel
- Partículas suspendidas en el aire
- Plutonio
- Radón-222
- Industria de la producción de caucho
- Hollín
- Polvo de sílice cristalina
- Mostaza Sulfurada
- Humo de tabaco
- Radiación X y gama
- Contaminación ambiental.

2.3. Factores de riesgo

Tener un factor de riesgo, incluso muchos factores de riesgo, no significancia que conseguirá la enfermedad. Algunas personas que contraen la enfermedad pueden tener pocos o ningún factor de riesgo conocido. Incluso si una persona con Cáncer de Pulmón tiene un factor de riesgo, a menudo es muy difícil saber cuánto pudo haber contribuido al cáncer.

Varios factores de riesgo pueden hacerlo más propenso a desarrollar Cáncer de Pulmón:

- Tabaquismo pasivo y activo
- Exposición al humo de leña
- Genética
- Exposición a gases o minerales radioactivos (radón, asbesto, uranio y uso constante de productos químicos)
- Dieta rica en grasas asociada a la obesidad.
- Consumo de alimentos ricos en B-carotenos y alfatocoferol.
- Contaminación del aire.

Los principales factores de riesgo, por orden de importancia, son el tabaquismo activo y pasivo, y la exposición a humo de leña.

Al menos 8 de cada 10 de las muertes por Cáncer de Pulmón se cree que es el resultado de fumar. Cuanto más tiempo una persona ha estado fumando y cuantos más paquetes al día fuma, mayor es el riesgo. Dos grandes estudios han encontrado que los fumadores que tomaron suplementos de beta caroteno en realidad tenían un mayor riesgo de Cáncer de Pulmón. (American Cancer Society , 2014).

En México, 16% de las personas mayores de 15 años son fumadoras (11 millones de habitantes, ENA 2008), y 16.4 millones de habitantes están expuestos a humo de leña (censo 2010). La exposición al humo de leña por más de 50 años se ha relacionado con Cáncer de Pulmón en mujeres mexicanas no fumadoras, afectadas en partículas por CP de tipo adenocarcinoma.

2.4. Signos y síntomas

Hasta el momento no existe un cuadro clínico específico para el diagnóstico de cáncer de pulmonar; sin embargo, síntomas como tos (presente en más de 65% de los pacientes al momento del diagnóstico), hemoptisis, disnea, dolor torácico, pérdida de peso y fatiga deben evaluarse con una radiografía de tórax al persistir por más de tres semanas (Arrieta & Guzman-de-Alba, 2013). Cabe mencionar que hasta el 10% de los pacientes con CPCNP pueden no presentar sintomatología.

Algunos signos y síntomas más frecuentes son los siguientes (Arrieta & Guzmán-de-Alba, 2016):

- Síntomas generales:
 - Tos (presente en más de 65% de los pacientes al momento del cáncer)
 - Hemoptisis
 - Disnea
 - Dolor torácico
 - Pérdida de peso
 - Fatiga

- Síntomas relacionados con la diseminación intratorácica
 - Derrame pleural
 - Derrame pericárdico
 - Disfonía
 - Síndrome de vena cava superior o síndrome de Pancoast

- Derivados de la metástasis
 - Dolor Óseo
 - Síntomas neurológicos

El primer paso al atender a un paciente con sospecha clínica o radiológica de cáncer consiste en establecer el diagnóstico histopatológico. Es necesario iniciar un protocolo para confirmar la sospecha diagnóstica y de manera paralela determinar la etapa de la enfermedad. Los estudios solicitados deben cumplir con ambos objetivos. Las prioridades deben centrarse en establecer el diagnóstico y el subtipo histológico del tumor, así como precisar la extensión de la malformación o la etapa clínica.

Si bien hasta 10% de los pacientes con Cáncer de Pulmón de células no pequeñas (CPCNP) puede estar asintomático, los síntomas de esta enfermedad se han dividido en los relacionados con el tumor (tos, disnea, hemoptisis); los vinculados con la diseminación intratorácica (derrame pleura, derrame pericárdico, disfonía, síndrome de vena cava superior o síndrome de Pancoast), y los derivados de las metástasis (dolor óseo, síntomas neurológicos).

No existen datos clínicos patognomónicos y, en algunos casos, las molestias iniciales pueden estar presentes de manera crónica en los pacientes fumadores, por lo que el agravamiento de cualquier molestia preexistente o la falta de respuesta a los tratamientos convencionales deben alertar al médico sobre la posibilidad de un problema neoplásico. (Arrieta & Guzman-de-Alba, 2013).

2.5. Tipificación y diagnóstico

Debido a que el CP es heterogéneo y puede surgir distintos sitios en el árbol bronquial, la manifestación de signos y síntomas pueden ser muy variables en función de su localización anatómica (Lemjabbar-Alaoui & Hassan, 2015).

El CP puede ser diagnosticado desde el punto de vista histológico o bien desde el punto de vista citológico. En general se divide principalmente en dos grupos: el Cáncer de Pulmón de Células Pequeñas (CPCP) y el Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas (CPCNP) el cual a su vez se subdivide en 3 subtipos histopatológicos:

- Adenocarcinoma (70%)
- Carcinoma escamoso (20%)
- Carcinoma de células grandes (10%)

En el mundo el CPCNP representa aproximadamente el 75% de los casos de CP y en México, se presenta en un 3% de los casos nuevos de cáncer (115 casos de CP en el INCan) cada año. Las terapias estándar que se utilizan para el cáncer dependen de la etapa, la diseminación y si existen marcadores específicos del mismo (Vázquez, 2014).

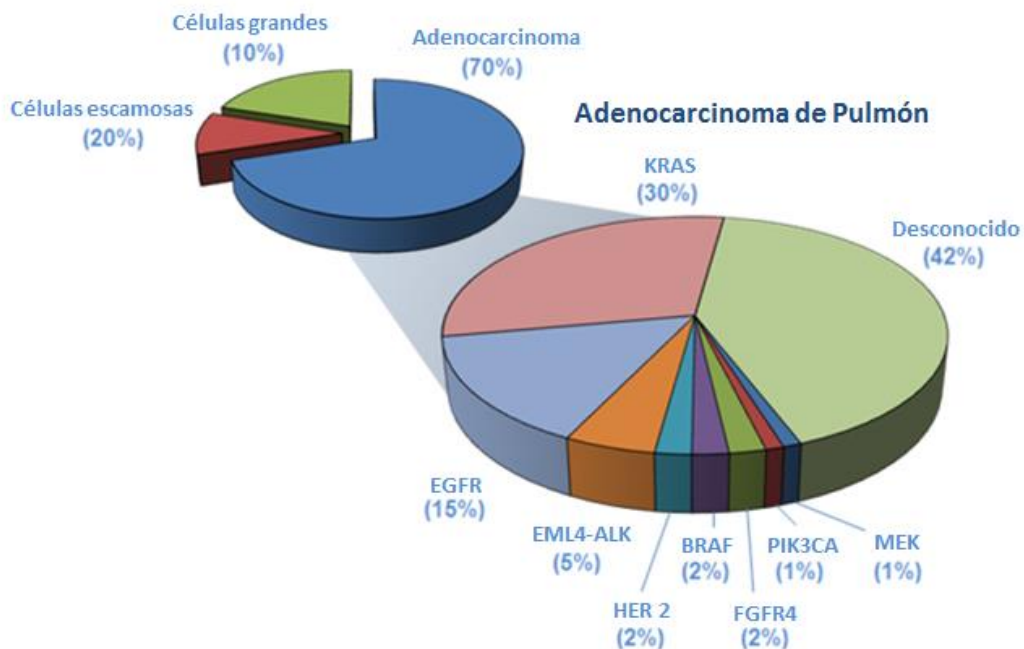


Figura 6 Distribución de alteraciones en CPCNP (Harris, 2010)

El diagnóstico de cáncer después de la evaluación microscópica (histopatología) indica el tipo de célula que está proliferando, su grado histológico, las posibles anomalías genéticas, y otras características del tumor. En conjunto, esta información es útil para evaluar el pronóstico del paciente y para elegir el mejor tratamiento.

Durante la carcinogénesis, las células cancerosas pierden progresivamente características morfológicas de tipos de células especializadas (que se convierten en "no diferenciado").

El examen microscópico de la morfología celular de los tejidos tumorales proporciona información valiosa sobre el comportamiento probable de un tumor y su capacidad de respuesta al tratamiento.

En general, el cáncer con apariencia de células altamente anormales y un gran número de células en división tienden a crecer más rápidamente, se extienden a otros órganos más frecuentemente y son menos sensibles a las terapias.

Con base a estas diferencias en la apariencia microscópica, los patólogos asignan un "grado" numérico a la mayoría de tipos de cáncer. De acuerdo con el American Committee on Cancer, el cáncer puede ser clasificado en cuatro categorías.

Tabla 1. Clasificación del Cáncer de Pulmón de acuerdo al Grado de diferenciación celular del American Committee on Cancer (Boehringer Ingelheim, 2011).

Grado	Diferenciación celular	Clasificación
1	Bien diferenciado	Grado bajo
2	Moderadamente diferenciado	Grado intermedio
3	Pobremente diferenciado	Grado alto
4	No diferenciado	Grado más alto

Sin embargo, se debe señalar que existen definiciones de clasificación individuales para los diferentes tipos de cáncer. Para la mayoría de tipos de cáncer, un tumor con un alto grado (3 y 4) se asocia con un mal pronóstico. El pronóstico de los pacientes con Cáncer de Pulmón es malo, con una supervivencia general a cinco años de 16% (Arrieta & Guzmán-de-Alba, 2016).

2.6. Estadificación TNM (Estadío del tumor)

La estadificación describe el alcance y la gravedad del cáncer de un individuo con base a la extensión del tumor original (primario) y el grado de propagación en el cuerpo. Es importante debido a que ayuda al médico a planificar el tratamiento de una persona, así como el probable resultado o curso de la enfermedad.

Los médicos utilizan una variedad de sistemas para determinar el estadio del cáncer, pero una de las más comunes es la del sistema de estadificación TNM. En el sistema de estadificación TNM, cada tipo de cáncer se le asigna una categoría de "T", una categoría "N" y una categoría "M". Las letras en la estadificación TNM representan lo siguiente:

Tabla 2. Clasificación del cáncer de acuerdo a su alcance y gravedad (Boehringer Ingelheim, 2011)

Sistema de Estadificación Tumoral TNM para CPCNP			
T	Describe detalles sobre el tumor original	TX	El tumor no puede ser evaluado
		T0	No hay evidencia de un tumor original
		mTis	El cáncer es " <i>in situ</i> " o, no ha sido diseminado
		T1 a T4	Describe el tamaño del tumor y el estado de propagación
N	Describe si el cáncer se ha diseminado a ganglios linfáticos cercanos	NX	Los ganglios linfáticos cercanos no pueden ser evaluados
		N0	No hay evidencia de cáncer en nodos linfáticos cercanos
		N1 a N3	Describe el status de la propagación a nodos linfáticos (ubicación, tamaño y número de nodos linfáticos afectados)
M	Describe si el cáncer ha	MX	Diseminación a distancia no puede ser evaluado

	hecho metástasis o se ha extendido más allá de ganglios linfáticos	MO	No hay evidencia de diseminación a distancia
		M1	Diseminación a distancia se ha encontrado

Cada tipo de cáncer tiene su propio sistema de clasificación, por lo que hacer letras y números no siempre tienen el mismo significado para todos los tipos de cáncer. Una vez que la T, N, y M han sido determinados, se combinan, y una "etapa" global de I, II, III, IV está asignado (para el NSCLC – ver tablas siguientes). El cáncer en Etapa I es el menos avanzado y con frecuencia tienen un mejor pronóstico, los tipos de cáncer en etapas más altas son a menudo más avanzados, pero todavía en muchos casos pueden ser tratados con éxito.

Tabla 3. Clasificación TNM para CPCNP (Boehringer Ingelheim, 2011).

Tumor primario	
T1	Tumor ≤ 3 cm de diámetro, alrededor del pulmón o pleura visceral, sin invasión más proximal que el bronquio lobar.
T1a	Tumor ≤ 2 cm de diámetro
T1b	Tumor > 2cm pero ≤ 3 cm en diámetro
T2	Tumor > 3 cm pero ≤ 7 cm, o tumor con alguna de las siguientes características:
	Compromete al bronquio principal, < 2 cm distal a la carina
	Invade a la pleura visceral
	Asociado con atelectasia o neumonitis obstructiva que se extiende a la región hilar pero no compromete todo el pulmón.
T2a	Tumor > 3 cm pero ≤ 5 cm
T2b	Tumor > 5 cm pero ≤ 7 cm
T3	Tumor > 7 cm o con lo siguiente: Invade directamente alguno de lo siguiente: pared torácica, diafragma, nervio frénico, pleura mediastinal, pericardio parietal, bronquio principal < 2 cm de la carina (sin la participación de la carina).
	Atelectasia o neumonitis obstructiva de todo el pulmón
	Nódulos tumorales separados en el mismo lóbulo
T4	Tumor de cualquier tamaño que invada el mediastino, corazón, vasos grandes, tráquea, nervio laríngeo recurrente, esófago, vertebra, carina, o con nódulos tumorales separados en diferente lóbulo ipsilateral.
Ganglios linfáticos locales	
N0	Sin metástasis en los ganglios linfáticos regionales
N1	Metástasis en peribronquial ipsilateral y/o ganglios linfáticos ipsilaterales hiliares y nodos intrapulmonares, incluyendo involucramiento por extensión directa.
N2	Metástasis en ganglios linfáticos en mediastino ipsilateral y/o ganglios linfáticos subcarinales.
N3	Metástasis en mediastino contralateral, hilar contralateral, escaleno ipsilateral o contralateral, o ganglio (s) supraclaviculares.
Metástasis a distancia	

M0	Sin metástasis a distancia		
M1	Metástasis a distancia		
M1a	Nódulo (s) tumoral (es) separado (s) en un lóbulo contralateral; tumor con nódulos pleurales o pleural maligno o derrame pericárdico.		
M1b	M1b –metástasis a distancia		
Etapa	Agrupamiento		
Etapa IA	T1a-T1b	N0	M0
Etapa IB	T2a	N0	M0
Etapa IIA	T1a,T1b,T2a	N1	M0
	T2b	N0	M0
Etapa IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Etapa IIIA	T1a,T1b,T2a,T2b	N2	M0
	T3	N1,N2	M0
	T4	N0,N1	M0
Etapa IIIB	T4	N2	M0
	Cualquier T	N3	M0
Etapa IV	Cualquier T	Cualquier N	M1 O M1b

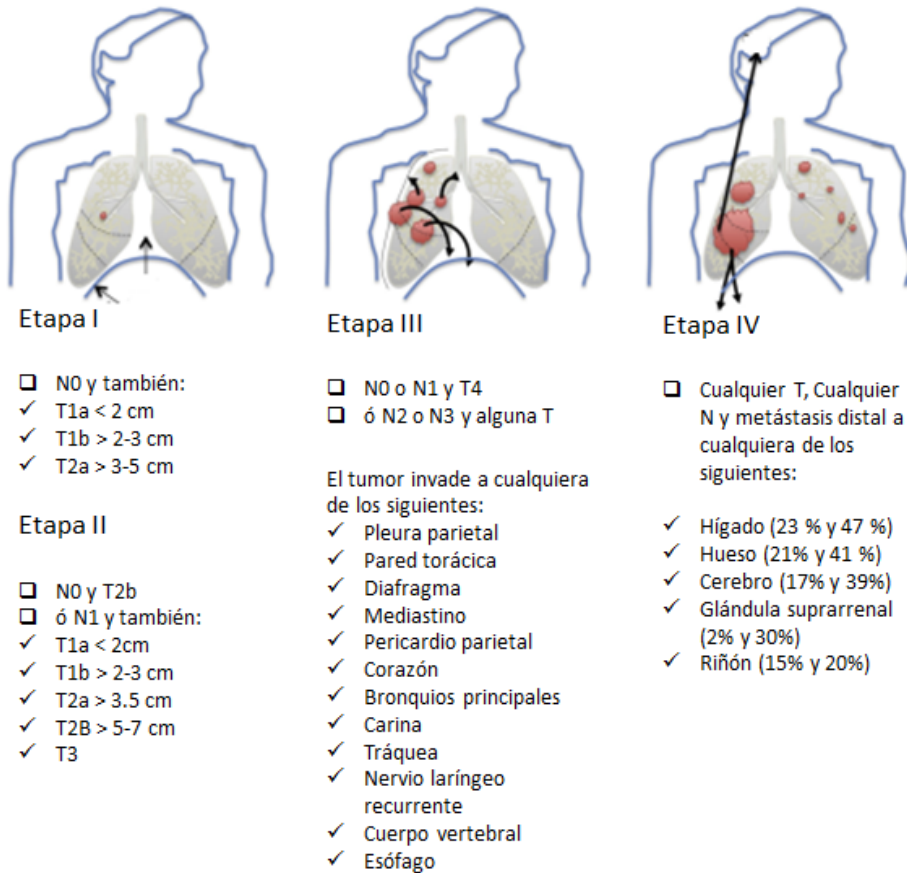


Figura 7 Estadificación del CPCNP (Lemjabbar-Alaoui & Hassan, 2015)

El proceso diagnóstico del cáncer implica un trabajo multidisciplinario en el cual intervienen médicos, enfermeros y técnicos. Una vez conformado el diagnóstico, el tratamiento depende de la histología y de la extensión de la enfermedad.

En la actualidad, para efectuar el diagnóstico se requiere conocer la histología, el grado tumoral, la inmunohistoquímica y el estadio. Esto ha permitido el desarrollo de planes de tratamiento que han mejorado las tasas de supervivencia y, en algunos casos, la curación (Valencia, 2016).

Además de una historia clínica, examen físico y elaboración de pruebas de laboratorio (BH, QS y PFH) para detectar enfermedad metastásica, los métodos diagnósticos incluyen (Arrieta & Guzman-de-Alba, 2013) (Arrieta & Guzmán-de-Alba, 2016):

- Radiografía simple de tórax:
Sensibilidad entre 30 –35%
Especificidad entre 55–65%
No ha mostrado utilidad en el diagnóstico de lesiones tempranas por lo que no se recomienda como un único estudio.
- Tomografía computarizada de tórax pulmonar y mediastinal:
Útil en lesiones periféricas para definir el daño estructural y la estadificación del cáncer pulmonar.
- Tomografía de tórax con ventana pulmonar y mediastinal con medio de contraste incluyendo hígado y glándulas suprarrenales:
Sensibilidad 80%
Especificidad 70% (nódulos)

- Citología de esputo:
Sensibilidad 66% (pacientes asintomáticos)
Especificidad 99%
- Broncoscopía:
Sensibilidad 68–72% (lavado y cepillado bronquial respectivamente)
Especificidad 90–94% (lesión central)
- Biopsia por aspiración con aguja fina percutánea transtorácica (BPT):
Sensibilidad 95–97% (lavado y cepillado bronquial respectivamente)
Especificidad 96–100%
- Biopsia por VAST o toracotomía:
Tiene la certeza diagnóstica cercana al 100%, pero se recomienda utilizarla únicamente cuando el diagnóstico no puede hacerse por otros métodos.

2.7. Tratamiento

Tabla 4. Terapias estándar disponibles para CPCNP (Vázquez, 2014).

Estadío de enfermedad CPCNP	Tratamientos disponibles utilizados en CPCNP
0	Cirugía
	Terapias endobronquiales
IA y IB	Cirugía
	Radioterapia
IIA y IIB	Cirugía
	Quimioterapia neoadyuvante
	Quimioterapia adyuvante
	Radioterapia
IIIA y IIIB	Cirugía
	Terapia neoadyuvante
	Terapia adyuvante
	Radioterapia
	Quimio-radioterapia
	Radioterapia y cirugía
	Quimioterapia concurrente con radioterapia y cirugía
	Quimioterapia combinada con radioterapia o cirugía
	Quimioterapia y radioterapia secuenciales o simultáneas
	Quimioterapia seguida de cirugía (para determinados pacientes)
IV	Quimioterapia combinada citotóxica
	Quimioterapia combinada con Bevacizumab o cetixumab
	Inhibidor de tirocina cinasa del receptor de crecimiento epidérmico (para pacientes con mutaciones EGFR)
	Inhibidor de EML4-ALK en pacientes con translocaciones EML-ALK
	Terapia de mantenimiento después de quimioterapia de primera línea
	Terapia láser endobronquial o braquiterapia (para lesiones obstructivas)
	Radioterapia de haz interno o braquiterapia (para lesiones con obstrucción)
Recurrente	Radioterapia paliativa
	Quimioterapia
	Inhibidores de cinasa
	Inhibidores de EGFR en pacientes con EGFR o sin estas
	Inhibidores de EML4-ALK en pacientes con traslocaciones
	Cirugía (metástasis cerebrales aisladas)
	Terapia láser o radioterapia intersticial (para lesiones endobronquiales)
	Radiocirugía estereotáctica (pacientes altamente seleccionados)

Tratamiento con cirugía

La cirugía puede ser la mejor opción de tratamiento si el CP se encuentra en etapa temprana ya que puede ser curativa. Dentro del procedimiento quirúrgico se puede efectuar una extracción de una parte del lóbulo del pulmón (segmentectomía), una extracción de todo un lóbulo (lobectomía) o una extracción de todo el pulmón (neumonectomía). En pacientes en etapa II y III la lobectomía es la cirugía más común. En el caso de pacientes en etapa III y IV la cirugía se emplea en raras ocasiones.

Tratamiento con radioterapia (RT)

La radioterapia consiste en el uso de rayos X de alta potencia para eliminar o dañar a las células cancerosas y puede ser utilizada sola o junto a con otros tratamientos (Vázquez, 2014).

La radiación ionizante (RI) es una energía lo suficientemente fuerte como para remover un electrón orbitario de un átomo, basado en el empleo de radiaciones ionizantes (rayos X o radiactividad, la que incluye los rayos gamma y las partículas alfa). Esto genera una energía que produce daño tisular (ADN 1-2 cadenas, R. Libres) (Valencia, 2016).

Se trata de un tratamiento local, por lo que solo afecta a la parte del cuerpo que se esté tratando con la intención de ser paliativa y dirigida. El paciente solo recibe la cantidad de radiación que esté permitida sin poner en riesgo la vida o causar daños irreversibles.

La RT es una opción de tratamiento para pacientes que se encuentran en etapa avanzada, puede ser eficaz en la paliación de algunos síntomas como: dolor, hemoptisis, compresión traqueal, esofágica o bronquial.

La toxicidad de la RT y sus efectos secundarios dependen de la dosis, de la frecuencia con que se administras y del esquema de tratamiento. Los efectos más frecuentes producen cambios en la piel, pérdida de cabello, ardor o enrojecimiento de la piel.

Tratamiento con quimioterapia

La quimioterapia se refiere al uso de medicamentos que destruyen e impiden el crecimiento de las células neoplásicas. Se utiliza como tratamiento del cáncer o alivio de síntomas al disminuir los tumores que causan dolor y otros problemas.

Los medicamentos utilizados en la quimioterapia se agrupan de acuerdo a sus mecanismos de acción, estructura química y otros criterios como su relación con otros medicamentos. Las diferentes categorías se mencionan a continuación (Vázquez, 2014):

- Agentes alquilantes
- Antimetabolitos
- Antibióticos contra el cáncer
- Inhibidores de la topoisomerasa
- Inhibidores de la mitosis

Como primera línea terapéutica en la enfermedad avanzada debe administrarse tratamiento combinado de dos fármacos (Arrieta & Guzmán-de-Alba, 2016), la mayoría de los pacientes se trata en combinación, cada agente debe tener un mecanismo de acción distinto y debe ser activo contra el tumor a tratar. Cuando la quimioterapia se utiliza con otros tratamientos puede:

- Reducir el tamaño de un tumor antes de la cirugía o de radioterapia (quimioterapia neoadyuvante).
- Destruir las células cancerosas que pueden haber quedado después del tratamiento con cirugía o con radioterapia (quimioterapia adyuvante).
- Destruir las células cancerosas que han regresado o que se han extendido a otras partes del cuerpo.

En el caso de primera línea en el CPCNP avanzado se basa en platino. En pacientes con CPCNP avanzado e histología no epidermoide, la combinación de cisplatino y pemetrexed es un esquema efectivo de primera línea superior a la combinación con platino más gemcitabina. Los esquemas combinados basados en cisplatino se deben

utilizar como primera línea de tratamiento; no obstante, en pacientes que tienen comorbilidades que contraindican su empleo, los esquemas basados en carboplatino son útiles. Sin embargo, no se ha comparado con otras combinaciones y por tanto éstas también son una opción aceptable como primera línea. El tipo de tratamiento debe individualizarse según sean las comorbilidades de cada paciente y el perfil de toxicidad de cada esquema (Arrieta & Guzmán-de-Alba, 2016). Usualmente se incluye cisplatino o carboplatino más otro medicamento o puede incluirse gemcitabina o paclitaxel. Para algunas personas con ciertos criterios, se puede agregar un medicamento de terapia dirigida como bevacizumab o cetuximab.

Terapias dirigidas

Se trata de fármacos u otras sustancias (como anticuerpos) que impiden el crecimiento y la diseminación de cáncer al interferir con moléculas específicas (dianas moleculares) implicadas en el crecimiento y avance de tumores y que se localizan en las propias células tumorales o entre otras.

Estos fármacos o sustancias bloquean las señales de comunicación entre las células cancerosas para evitar su reproducción y división sin control. La mayoría de las terapias dirigidas utiliza proteínas asociadas a vías de señalización y funciones básicas de la célula como la división celular, el movimiento de las células, la reacción de las células a estímulos externos y muerte celular.

La terapia dirigida es una alternativa prometedora que busca tratar el cáncer de manera más directa y tener menos efectos secundarios y adversos que las terapias convencionales.

Dentro de las terapias dirigidas aprobadas por la agencia regulatoria de Estados Unidos (FDA) se encuentran: Bevacizumab, Erlotinib, Cetuximab, Xalkori, Imatinib, Trastuzumab, Gefitinib, Sunitinib, Sorafenib, entre otros, que son parte de las terapias utilizadas contra el CP y producen, generalmente, menos efectos secundarios que la quimioterapia estándar y son mejor tolerados (Vázquez, 2014).

Tratamiento con terapias biológicas

Desde 1980, la bioterapia o terapia biológica —que incluye la inmunoterapia— se ha convertido en otra modalidad del tratamiento. La bioterapia se define como el tratamiento con agentes derivados de fuentes biológicas que afectan las respuestas orgánicas.

Este tipo de tratamiento, se encuentra más en fase de investigación tanto preclínica como clínica, sin embargo, diversas publicaciones han arrojado resultados que indican tener éxito en reducir tumores de pulmón en pacientes que se encuentran en estado avanzado y otros tipos de cáncer y que han fracasado con otro tipo de terapias como QT y RT.

La terapia biológica utiliza componentes de sistema inmunológico como citosinas y anticuerpos, moléculas diseñadas por ingeniería genética y otros componentes celulares del sistema, que se aplican a través de diversas estrategias terapéuticas de la inmunoterapia como:

- Terapia celular
- Terapia génica
- Vacunas contra el cáncer
- Terapias basadas en citosinas y basadas en anticuerpos

Todas se utilizan con la finalidad de eliminar células cancerosas o detener el crecimiento del cáncer al interrumpir o alterar los patrones de las células cancerosas.

La inmunoterapia actúa sobre los glóbulos blancos, los estimula de varias maneras para incentivar la respuesta inmune del cuerpo al cáncer, con poco o ningún efecto sobre los tejidos sanos. Esta terapia se usa también para disminuir los efectos secundarios de otros tratamientos anticancerosos (Valencia, 2016).

2.8. Angiogénesis

La terapia antiangiogénica ha representado uno de los campos más activos de descubrimiento de fármacos de la última década y que promete ser ampliado por el amplio número de enfermedades para las que pueden ser aplicados.

Desde 1945 es conocido que los tumores inducen el crecimiento de las nuevas características de microcapilar, en 1971 Judah Folkman introdujo el concepto de que el crecimiento tumoral es dependiente de la angiogénesis (Tarallo & De Falco, 2015). El término angiogénesis se refiere al proceso que conduce a la formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de la vasculatura preexistente, incluye la migración y proliferación de células endoteliales, formación y organización de grupos celulares en estructuras tubulares que eventualmente se unirán para finalmente madurar en vasos sanguíneos estables.

Actualmente se reconoce al sistema que incluye al Factor de Crecimiento del Endotelio Vascular (VEGF por sus siglas en inglés) y sus receptores como el principal regulador de las Células Endoteliales (CEs) vasculares y de la formación de vasos sanguíneos (Martinez-Ezquerro & Herrera , 2006), se han colocado como los principales blancos para el desarrollo de terapias antiangiogénicas y son objetivos para los fármacos antiangiogénicos actualmente aprobados (Tarallo & De Falco, 2015).

El VEGF es un factor de crecimiento con actividad mitogénica altamente específica para las células endoteliales; es miembro de la súper familia de genes VEGF-PDGF que incluye al VEGF-A, -B, -C, -D y -E.

Los ligandos de la familia VEGF actúan a través de la unión y activación de tres receptores de tirosina quinasa compuestos por siete dominios extracelulares IgG, un dominio transmembranal y un dominio tirosina quinasa citoplasmática.

- VEGFR-1 (también conocida como Flt-1),
- VEGFR-2 (también conocido como Flk-1 en ratones y KDR en humano).
- VEGFR-3 (también conocida como Flt-4).

Específicamente, el VEGF responde a varios estímulos tales como hipoxia/isquemia, generalmente a través del factor inducible de hipoxia 1 (HIF-1) (Martinez-Ezquerro & Herrera , 2006). La principal respuesta de las células a la hipoxia conduce a la regulación positiva de factores proangiogénicos representada por la activación del complejo trascricional del factor inducible por hipoxia, que modula la expresión de un gran conjunto de genes, muchos de los cuales codifican para proteínas que tienen como objetivo células endoteliales (Tarallo & De Falco, 2015). Responde también a distintos factores de crecimiento (EGF, TGF- α y - β , KGF o factor de crecimiento derivado de queratinocitos, IGF-1 o factor de crecimiento insulínico tipo 1, FGF y PDGF), a oncogenes activados (por ejemplo, Ras) así como a distintas citosinas (IL-1- α y IL-6), p53 mutado, estrógeno y óxido nítrico (NO). Mediante estos estímulos se aumenta la expresión del VEGF resultando en la inducción de proliferación de células endoteliales derivadas de las arterias, venas y vasos linfáticos así como en la proliferación de algunos tipos celulares no endoteliales; además, el VEGF promueve la migración celular e inhibe la apoptosis (Martinez-Ezquerro & Herrera , 2006).

Además de VEGF, factores de crecimiento actúan al menos en parte, regulando su expresión, tales como el Factor de Crecimiento Placentario (PIGF), Factor de Crecimiento de Fibroblastos -2 (FGF-2), Factor de Crecimiento Derivado de Plaquetas (PDGF), Factor de Crecimiento similar a la insulina (IGF), Factor de Crecimiento Epidérmico (EGF), Factor de Crecimiento de Hepatocitos (HGF), y Factor de Crecimiento Transformante-Beta (TGF β) contribuyen a este proceso.

VEGF-A. Es el miembro principal y más estudiado. El VEGF-A emplea sitios de unión simétricos en cada polo del dímero para unirse tanto al VEGFR-1 como al VEGFR-2. Las distintas isoformas del VEGF-A incrementan la permeabilidad vascular, estimulan la proliferación y migración de CEs. El VEGF-A165 es la isoforma más común y estudiada, además de ser el transductor de señales más fuerte entre los distintos tipos del VEGF. Además de unirse al VEGFR-2, esta proteína puede unirse a la neuropilina 1 (NRP-1), incrementando su afinidad al receptor VEGFR-2 hasta 10 veces, aproximadamente.

VEGF-C. Es un potente factor de permeabilidad, aunque 4-5 veces menor que el VEGF-A, y se sintetiza como un dímero pre-péptido, que mediante la maduración proteolítica forma un homodímero de 21 kDa.

VEGF-D. Es un mitógeno para las CE y un ligando tanto para el VEGFR-2 como para el VEGFR-3. Este factor es un compuesto linfangiogénico de menor potencia que el VEGF-C.

VEGF-E. Este miembro de la familia del VEGF también referido como VEGForf que carece del dominio de unión a heparina encontrado en el VEGF-A, se une y activa específicamente al VEGFR-2, resultando en un efecto mitogénico y en actividad de permeabilidad vascular similar al producido por el VEGF-A165.

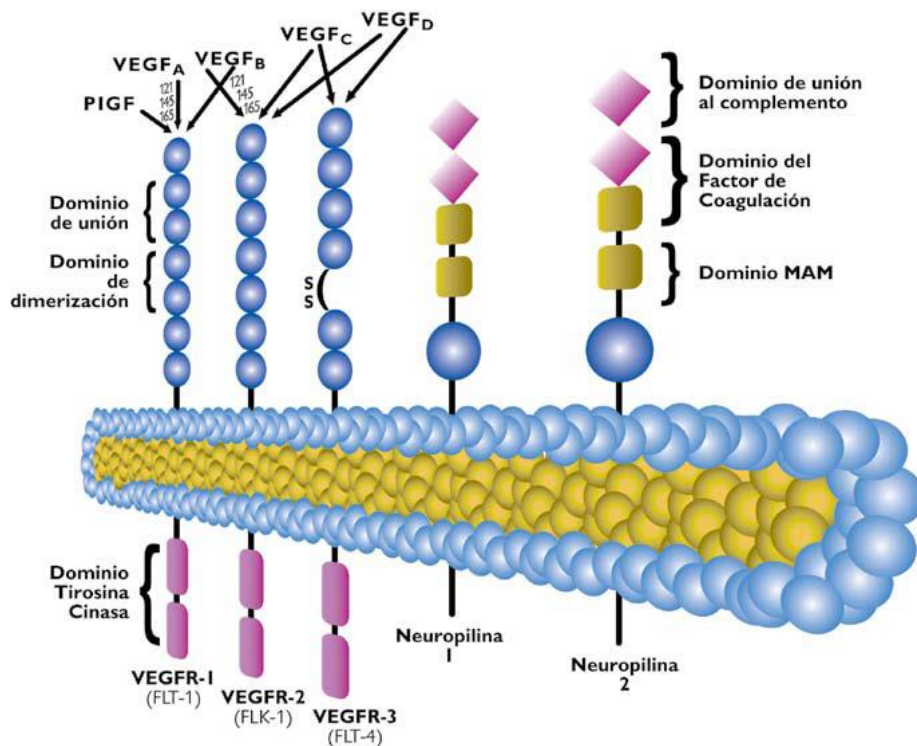


Figura 8 Tipos de Factores de Crecimiento de Endotelio Vascular (VEGF) y sus receptores. (Martinez-Ezquerro & Herrera , 2006).

Receptores del VEGF

El proceso de señalización que resulta en la angiogénesis se encuentra mediado por uniones de alta afinidad de los VEGFs con receptores específicos de actividad tirosina cinasa (RTKs), localizados tanto en la superficie de las CEs vasculares y en células derivadas de la médula ósea, como en forma soluble en circulación. Todas las isoformas del VEGF son capaces de unirse a alguno de estos tres receptores: VEGFR-1, VEGFR-2 y/o VEGFR-3; estos receptores contienen siete dominios homólogos a inmunoglobulina (Ig) en su parte extracelular, una región transmembranal, un dominio yuxtamembranal y un dominio intracelular de señalización tirosina cinasa interrumpido por un inserto de cinasa de 69 aminoácidos y la región carboxilo-terminal. El segundo y tercer dominio de Ig representa la región de unión al ligando, mientras que las regiones del cuarto al séptimo dominio de Ig son esenciales para la dimerización del receptor.

Al igual que otros RTKs, los VEGFRs se dimerizan y experimentan trans-autofosforilación con la unión al ligando, desencadenando una cascada de señalización fosforilando distintas proteínas, como la proteína cinasa-C (PKC), fosfolipasa C-gamma (PLC- γ), fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K), sintasa de óxido nítrico endotelial (eNOS) y el blanco de rapamicina en mamíferos (mTOR), regulando mecanismos involucrados en angiogénesis, activados por el VEGF.

VEGFR-1 es una glicoproteína transmembranal de 180 KDa cuyo RNAm puede ser cortado y empalmado, produciendo una proteína más corta (sFlt) con únicamente seis dominios extracelulares de Ig, la cual se encuentra presente en el suero y mantiene la actividad de unión al VEGF-A y PlGF, funcionando así como un regulador negativo de estas proteínas, al secuestrar y suprimir sus niveles fisiológicos.

El VEGFR-1 se encuentra expresado principalmente en las CEs, aunque también se encuentra en células trofoblásticas, monocitos, células renales mesangiales, células del músculo liso uterino y en distintos tipos celulares tumorales. La transcripción del VEGFR-1 es aumentada por la hipoxia.

VEGFR-2. Es una proteína de 230 kDa de la cual se conocen dos variantes funcionales producto del procesamiento del RNAm. Este receptor se une a VEGF-A y a formas maduras del VEGF-C y -D y participa de manera crucial en la angiogénesis en el desarrollo y la hematopoyesis, siendo el mayor mediador de los efectos mitogénicos, angiogénicos y de aumento de la permeabilidad del VEGF se encuentra expresado principalmente en las CEs, además de células madre hematopoyéticas, megacariocitos y células progenitoras retinales. VEGFR-2 aumenta y activa la sintetasa endotelial de óxido nítrico (eNOS), el NO juega un papel crucial en la proliferación de CEs,

VEGFR-3. Es un receptor tirosina cinasa de superficie celular altamente glicosilado y relativamente estable de 180 KDa aproximadamente. La forma glicosilada del VEGFR-3 de 195 KDa, es cortada proteolíticamente en el quinto dominio de Ig, aunque las cadenas resultantes de 120 KDa y 75 KDa, permanecen unidas por un enlace disulfuro (VEGF-C y -D), están involucrados en la linfangiogenesis, al igual que en la angiogenesis y en la migración celular. Este receptor se encuentra activado en los capilares sanguíneos de reciente formación que rodean a los tumores sólidos, siendo importante tanto para la génesis de la neo-vascularización inducida por el tumor, como para el mantenimiento del recubrimiento de las CEs durante la angiogénesis tumoral.

NRP-1 y NRP-2. Las neuropilinas son receptores glicoproteicos sin actividad de cinasa ubicados en la superficie celular. Se sugiere que aumenta la unión del VEGFA con el VEGFR-2, actuando a manera de correceptor.

Es necesario que las células estén localizadas (por lo menos en los vertebrados) entre 100 a 200 μm de un vaso sanguíneo para poder sobrevivir, por lo que, si un grupo de células tumorales necesita evadir la inanición, requieren promover el proceso normal de la angiogénesis para formar su propia fuente sanguínea mediante el desarrollo de nuevos vasos sanguíneos y así, superar la falta de distribución de oxígeno y nutrientes y evadir una muerte certera. Esta activación de la angiogénesis conduce a la neovascularización del tumor, dando como resultado su crecimiento rápido.

En contraste, los tumores latentes no tienen la capacidad de expandirse más allá de un tamaño microscópico menor a 0.5 mm. Se ha propuesto el bloqueo de la angiogénesis como el mecanismo para explicar este comportamiento, ya que se ha observado que pueden permanecer latentes por meses, hasta que ocurre la activación de la angiogénesis cuando los reguladores pro-antigénicos sobrepasan el balance contra los reguladores antiangiogénicos.

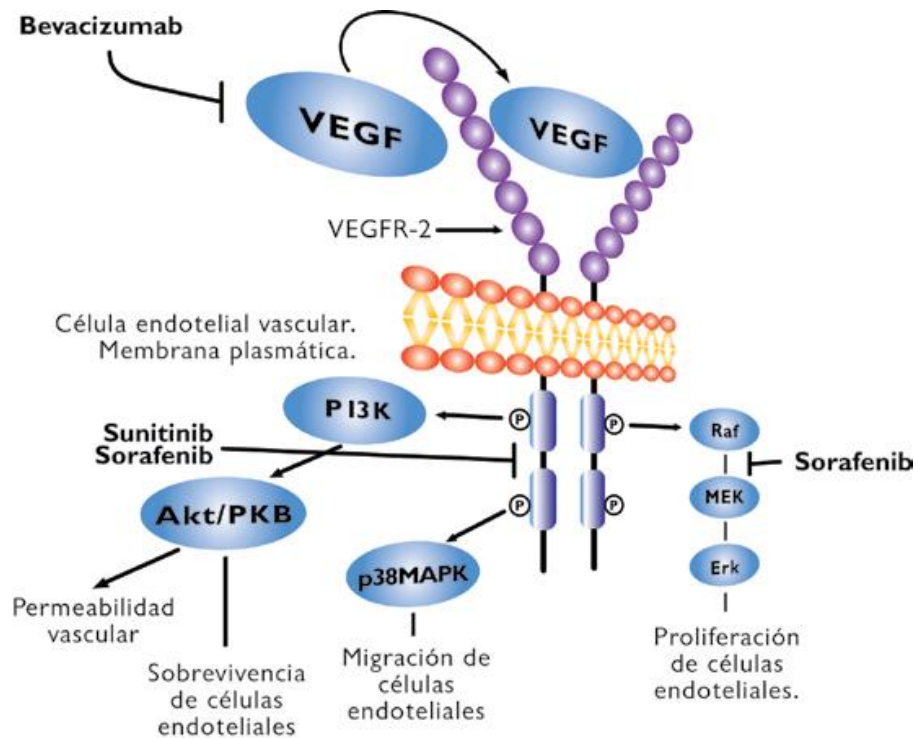


Figura 9 Fármacos y blancos moleculares para la inhibición de la angiogénesis en células endoteliales (Martinez-Ezquerro & Herrera , 2006).

El desarrollo de agentes farmacológicos que inhiben o promueven la angiogénesis, hace a este sistema particularmente conveniente para su intervención en la búsqueda de resultados terapéuticos eficientes.

En el 2004 se aprobaron los siguientes compuestos inhibidores del VEGF: avastin (bevacizumab), que es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado contra el VEGFA165 (rhu Mab VEGF).

Sin embargo, se ha encontrado también que las estrategias que emplean anticuerpos anti-VEGF no siempre previenen el crecimiento de tumores sólidos, probablemente debido a la dificultad para bloquear todos los VEGF circulantes. Por otro lado, los VEGF-C y -D median la diseminación metastásica cuando son liberados por las células tumorales, por lo que resulta importante analizar si la inhibición de estos factores tiene beneficios terapéuticos en pacientes con cáncer (Martinez-Ezquerro & Herrera , 2006).

De acuerdo a resultados de un estudio multicéntrico, la mediana de supervivencia global de los pacientes que recibieron Bevacizumab + carboplatino y paclitaxel fue de 12.3 meses frente a 10.3 meses para los pacientes que recibieron sólo carboplatino y paclitaxel, siendo un incremento de 2.0 meses en la supervivencia global (SG). Con base a estos resultados, la FDA otorgó la aprobación de Bevacizumab para la indicación: Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas localmente avanzado e irresecable, recidivante o metastásico con histología de carcinoma no epidermoide, tratamiento de primera línea y de tratamiento en combinación con carboplatino y paclitaxel.

Sin embargo, la administración de bevacizumab en combinación con otros fármacos debe realizarse bajo estricta supervisión y consideración del médico oncólogo debido a la alta toxicidad que conlleva. Las reacciones adversas que se presentan con mayor frecuencia son trastornos de la sangre y del sistema linfático (leucopenia, neutropenia), trastornos de sistema nervioso (neuropatía sensorial periférica). Trastornos vasculares (hipertensión) y trastornos gastrointestinales (diarrea, náuseas y vómitos) (Vázquez, 2014).

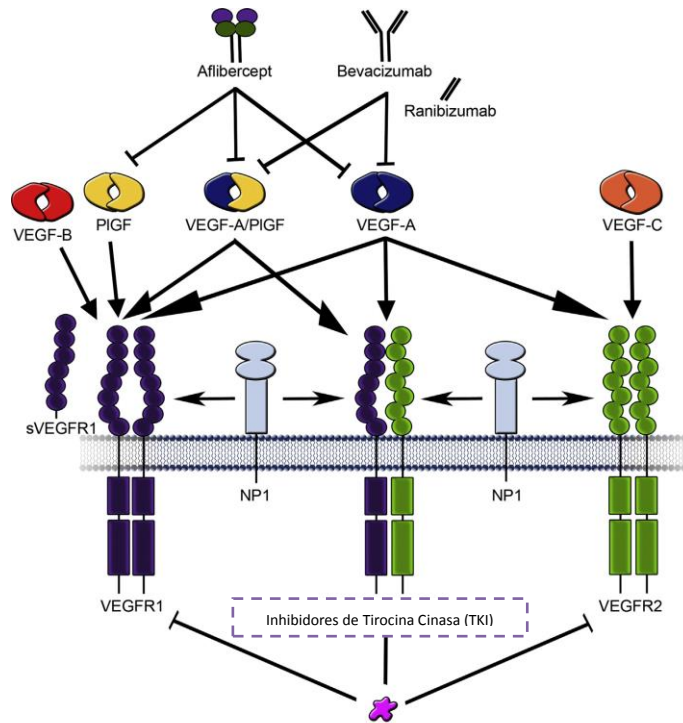


Figura 10 Factores de crecimiento proangiogénicos, receptores de la familia VEGF y fármacos anti-VEGF (Tarallo & De Falco, 2015)

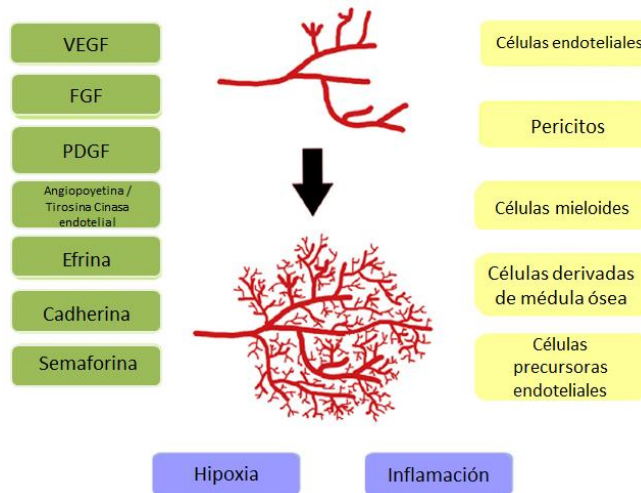


Figura 11 Factores de crecimiento, familias de receptores (cuadros verdes), tipos celulares (cuadros amarillos) y condiciones (cuadros azules) involucradas en la formación de nuevos vasos sanguíneos en condiciones patológicas. (Tarallo & De Falco, 2015)

2.9. Regulación mexicana para nuevos medicamentos

Para llevar a cabo la comercialización de un nuevo medicamento en México es necesario obtener su Registro Sanitario ante la Secretaría de Salud, en el caso de moléculas nuevas debe solicitarse y obtener una aprobación previa durante una reunión técnica entre el solicitante y el Comité de Moléculas Nuevas de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), una vez sometida la solicitud de registro sanitario, la resolución deberá emitirse en un plazo máximo de 180 días naturales y en caso de que el solicitante presente un informe técnico favorable expedido por Institución reconocida como Tercero Autorizado por la Secretaria, los plazos se reducirán a la mitad.

2.10. Programa de Uso Compasivo

Los nuevos medicamentos requieren de autorización antes de ser comercializados y por tanto, se puede tener acceso a ellos después de la misma, esta situación puede ser agravante ya que puede demorarse varios años (Rahbari & Rahbari, 2011) y existen pacientes que necesitan de nuevas terapias a corto plazo, tales como los sufren de una enfermedad crónica, grave, debilitante o potencialmente mortal para la que no existe una terapia alterna, satisfactoria y/o no pueden participar en un estudio clínico. Los Programas de Uso Compasivo facilitan el acceso a los medicamentos en investigación para su uso en tratamiento antes de ser autorizados para este tipo de enfermedades. El medicamento debe encontrarse sometido a estudios clínicos o encontrarse ante un proceso de autorización (European Medicines Agency, 2007) (European Medicines Agency).

La disponibilidad y la aplicación de esta opción se rigen por las leyes y reglamentos aplicables de los diferentes países en los que son realizados.

La European Medicines Agency (EMA) y la Food Drug Administration (FDA) aplican principios similares para el Uso Compasivo de Medicamentos, sin embargo, reflejan distintas regulaciones.

Para la EMA, el término “Uso Compasivo” es utilizado como término general, y puede incluso ser ejecutado como:

- ❖ Uso Compasivo en Casos Individuales. Programa por paciente específico, la solicitud proviene de un médico tratante y se debe obtener la aprobación de las autoridades sanitarias locales por paciente específico.
- ❖ Uso Compasivo en una Cohorte de pacientes (CUC). Programa para un grupo de pacientes, la solicitud proviene de un médico tratante por paciente específico, sin embargo, la aprobación por parte de las autoridades sanitarias locales debe realizarse por una cohorte definida de pacientes iniciales.

De acuerdo a la EMA, el objetivo es facilitar y mejorar el acceso a los pacientes en la Unión Europea, favorecer un enfoque común con respecto a las condiciones de uso, condiciones de distribución y los pacientes destinatarios para el uso compasivo de nuevos medicamentos no autorizados, así mismo, incrementar la transparencia entre los Estados Miembros en términos de disponibilidad de tratamientos.

La FDA utiliza el término “Programa de Uso Expandido” como término general utilizado en Estados Unidos para cubrir todas las formas posibles de Uso Compasivo:

- ❖ Acceso Expandido para pacientes individuales (que incluye el uso de emergencia).
- ❖ Acceso Expandido para poblaciones de pacientes de tamaño intermedio (generalmente más pequeñas que las típicas de un protocolo de tratamiento con Investigational New Drug (IND)).
- ❖ Acceso Expandido para el uso generalizado (diseñado para el uso en poblaciones de pacientes más grandes a un protocolo diseñado con una IND).

De acuerdo a la FDA, la cohorte de pacientes del Programa de Uso Expandido debe ser similar a la población que se espera ser tratada con el medicamento una vez que reciba la aprobación y el tiempo en el que se lleva a cabo cubre la diferencia entre la disponibilidad de los datos de los estudios clínicos y la disponibilidad comercial del medicamento (Klingspohr & Kraft, 2014).

Con el fin de garantizar la solidez del programa así como ética del mismo, es recomendable seguir el principio de las Buenas Prácticas Clínicas, de esta manera, la implementación, conducción y término pueden llevarse adecuadamente. Además, los datos generados pueden ser fácilmente analizados e informados para asegurar su confiabilidad.

En caso de que en las instituciones cuenten con Comité de Ética y Comité de Ética en Investigación, se recomienda la notificación y seguimiento de recomendaciones de los mismos, las cuales serán referentes a las necesidades y requerimientos de las leyes aplicables, además de la revisión de documentos a otorgar al médico tratante (en especial el protocolo y consentimiento informado). La finalidad de esta consideración es conservar los principios que salvaguardan la integridad física y psíquica de los sujetos involucrados tal como lo establece la declaración de los derechos de Helsinki ya que al igual que en los estudios clínicos, se deben considerar los derechos, seguridad y el bienestar de los pacientes.

Así, el utilizar un consentimiento informado dentro del Programa de Uso Compasivo permitirá que la persona participe solo cuando el programa sea consistente con sus valores, intereses y preferencias después de haber sido informado sobre todos los aspectos que sean relevantes a través de información clara y precisa, entendida al grado de que pueda establecer sus implicaciones en su propia situación clínica, considerar todas las opciones, hacer preguntas, para finalmente tomar una decisión libre y voluntaria. El proceso debe ser documentado a través de un formulario escrito, firmado y fechado.

El beneficio de la implementación de un Programa de Uso Compasivo recae en mayor medida en el paciente al acceder a un tratamiento innovador a corto plazo con grandes probabilidades de mejorar su pronóstico. En el caso de la industria farmacéutica, permite extender el uso del producto antes de la comercialización generando prescriptores a mediano plazo, sin embargo, existe el riesgo comercial de

canibalización del producto al otorgar el medicamento de manera gratuita a un gran número de pacientes, quienes no generarán retribución a lo largo de su tratamiento.

2.11. Uso Compasivo en México

A diferencia de diversas agencias regulatorias como FDA y EMA, en México no se cuenta con información y legislación específica acerca de los Programas de Uso Compasivo, sin embargo, no existe alguna condición de prohibición en la industria farmacéutica para realizarlos y en particular para enfermedades con un gran índice de mortalidad como el cáncer. Tan solo en Boehringer Ingelheim México se han llevado a cabo importaciones de producto que aún no cuentan con registro sanitario y han sido utilizados con este fin.

En la actualidad, no existe un registro oficial de Programas de Uso Compasivo llevados a cabo en México en el pasado, sin embargo, dentro de Boehringer Ingelheim México en estos programas se han impactado a más de 300 pacientes.

2.12. Cadena de suministro de medicamentos

Las condiciones de distribución de medicamentos para Programas de Uso Compasivo no se encuentran definidas en la legislación europea y por tanto son entendidas como las condiciones o restricciones en cuanto al suministro y uso del medicamento (European Medicines Agency, 2007).

En México, la distribución de medicamentos es una actividad importante en el manejo integral de la cadena de suministro. La red de distribución actual es cada vez más compleja y el contar con Buenas Prácticas de Almacenamiento y Distribución asiste a la realización de actividades, así como la conservación de calidad e integridad de los medicamentos.

De acuerdo a la legislación mexicana, los distribuidores deben mantener un sistema de gestión de calidad que establezca responsabilidades, procesos y principios de gestión de riesgos, debe estar bajo la responsabilidad de la dirección de la organización, requiere de liderazgo, participación activa y compromiso del personal.

Se debe contar con un manual de calidad en el que debe considerarse el tamaño, estructura y la complejidad de las actividades del distribuidor. El sistema de gestión de calidad debe asegurar que los productos se entreguen a sus destinatarios en un plazo establecido, los registros se realicen cuando se lleve a cabo la actividad, se documenten e investiguen las desviaciones a los procedimientos documentados. Además, se deben tomar acciones correctivas y preventivas adecuadas (CAPA) en orden de corregir y prevenirlas las desviaciones.

Todas las actividades de distribución deben estar claramente definidas en los procedimientos y ser revisados sistemáticamente, deben justificarse todas las etapas críticas de los procesos de distribución y los cambios significativos, cuando se aplique deben validarse.

Así mismo, debe incluir las actividades necesarias para garantizar que el producto entregado mantiene su calidad e integridad durante el almacenamiento y/o transporte, estar documentado y se debe monitorear su eficacia.

Los instrumentos utilizados para monitorear el medio ambiente donde se almacenan los medicamentos deben calibrarse a intervalos definidos sobre la base de una valoración de riesgos realizada por terceros acreditados por la Entidad Mexicana de Acreditación (EMA).

Se debe contar con sistemas de alarma para proporcionar alertas cuando existan excursiones de las condiciones de almacenamiento predefinidas. Los niveles de alarma se deben establecer de manera adecuada y se deben probar regularmente para asegurar su funcionamiento correcto.

Se deben mantener registros de la transacción de medicamentos, los registros deben incluir la siguiente información: fecha; nombre del medicamento; cantidad recibida, cantidad surtida; nombre y dirección del proveedor, cliente o destinatario; número de

lote y fecha de caducidad. Los registros deben efectuarse en el momento en que se realiza cada operación.

Los medicamentos deben almacenarse por separado de otros productos que puedan alterarlos y deben ser protegidos de los efectos nocivos de la luz, la temperatura, la humedad y otros factores externos. Se debe prestar atención a los productos que requieren condiciones específicas de almacenamiento. Los medicamentos destinados a destrucción deben ser identificados, segregados y manejados de acuerdo con un procedimiento escrito.

En todos los envíos se debe adjuntar un documento indicando la fecha; nombre y la forma farmacéutica del medicamento, el número de lote, fecha de caducidad; cantidad suministrada; nombre y dirección del proveedor, el nombre y dirección de entrega, las condiciones de transporte y almacenamiento aplicables. Se deben mantener los registros para que pueda conocerse la localización real del producto.

Es responsabilidad del distribuidor proteger los medicamentos contra la rotura, la adulteración, robo y garantizar que las condiciones de temperatura se mantienen dentro de límites aceptables durante el transporte.

Si se produce una desviación de la temperatura o un daño al producto durante el transporte, se deberá informar al distribuidor y destinatario de los medicamentos afectados. Se debe contar con un procedimiento para la investigación y el manejo de variaciones de temperatura (NOM-059-SSA1-2015).

En el caso de tercerización de este sistema, se tendrá que realizar la búsqueda y selección del proveedor que cumpla con las características antes mencionadas, se tendrá que verificar la capacidad para ejercerlas, debe cumplir términos de aseguramiento de calidad y costos adecuados para la compañía que desea contratar los servicios. Dentro de las actividades a realizar para la selección del proveedor final, se debe elaborar una precalificación de los candidatos a través de una evaluación de

cumplimiento y posterior verificación a través de una visita presencial para finalmente construir un análisis de riesgo. El proveedor finalista tendrá que firmar un contrato y aceptar el monitoreo de las actividades en el tiempo que sea requerido, se deberán establecer KPIs y aceptar auditorías de rutina establecidas previamente o durante el transcurso de vigencia del contrato (Steele, 2014) (Emerson , 2015).

2.13. Importación de medicamentos en México

De acuerdo a la Ley Aduanera, compete a las aduanas el manejo, almacenaje y custodia de las mercancías de comercio exterior.

El agente aduanal es la persona física autorizada por el Servicio de Administración Tributaria para promover por cuenta ajena el despacho de las mercancías, en los diferentes regímenes aduaneros previstos por la ley (se entiende como despacho aduanero el conjunto de actos y formalidades relativos a la entrada de mercancías al territorio nacional y a su salida del mismo). Así mismo, es responsable de la exactitud de los datos e información suministrados, su correcta clasificación arancelaria y de asegurarse que el importador o exportador cuenta con los documentos que acrediten el cumplimiento de las demás obligaciones que en materia de regulaciones, demás leyes y disposiciones aplicables. En caso de que los importadores, exportadores y agentes aduanales tengan dudas acerca de la correcta clasificación arancelaria de los productos, las autoridades aduaneras determinarán la situación con la opinión previa del Consejo de Clasificación Arancelaria (Ley Aduanera, 2013).

De acuerdo a la Ley de Comercio Exterior, los permisos de importación deben indicar el valor y la cantidad o volumen de la mercancía a exportar o importar y los demás datos o requisitos que sean necesarios, por ej. clasificación arancelaria, condiciones y vigencia a que se sujeten. Por cada importación y exportación se causarán impuestos conforme a la tarifa de la ley respectiva (Ley de Comercio Exterior , 2006).

Para facilitar la importación de cualquier producto se deben considerar estándares internacionales, las reglas Incoterms® fueron puestas en vigor el 1 de Enero de 2011 y

son consideradas como la interpretación de los términos más comunes en el comercio exterior, fueron desarrolladas por expertos reunidos por la Cámara de Comercio Internacional (ICC) y reconocidas por la Comisión de las Naciones Unidas para el Derecho Mercantil Internacional (CNUDMI) (BUAP, 2013), Dichas reglas se han convertido en una parte esencial del lenguaje común del comercio. Han sido incorporados en los contratos para la venta de productos en todo el mundo y proporcionan orientación a los importadores, exportadores, transportistas, abogados y aseguradores (ICC, 2010), evitan malentendidos costosos mediante la aclaración de las tareas, los costos y los riesgos involucrados en la entrega de las mercancías de los vendedores a los compradores. Las normas principales se muestran en la siguiente relación (BUAP, 2013).

Tabla 5. Normas Incoterms® de acuerdo a ICC (ICC, 2010).

Normas para cualquier tipo de transporte		
Incoterm	Significado	Descripción
EXW	Ex Works	El vendedor entrega las mercancías a disposición del comprador en las instalaciones del vendedor o en otro lugar (obras, fábrica, almacén, etc.). El vendedor no necesita cargar las mercancías en ningún vehículo de recolección.
FCA	Free Carrier	El vendedor entrega las mercancías al transportista u otra persona designada por el comprador en las instalaciones del vendedor u otro lugar. El riesgo pasa al comprador en ese momento.
CPT	Carriage Paid To	El vendedor entrega las mercancías al transportista u otra persona designada por el vendedor, debe contratar y pagar los costos de transporte necesarios para llevar las mercancías al lugar de destino designado.
CIP	Carriage Insurance And Paid To	El vendedor entrega las mercancías al transportista u otra persona designada por el vendedor, debe contratar y pagar los costos de transporte necesarios para llevar las mercancías. El vendedor también contrata cobertura de seguro contra el riesgo del comprador de pérdida o daño durante el transporte. El comprador debe tener en cuenta que el vendedor está obligado a obtener un seguro sólo en la cobertura mínima. En caso de que desee tener más protección, tendrá que acordar o realizar propios arreglos de seguros adicionales.
DAT	Delivered At Terminal	El vendedor entrega cuando las mercancías, una vez descargadas del medio de transporte que llegan, se ponen a disposición del comprador en un lugar de destino designado "Terminal". El vendedor asume todos los riesgos relacionados con la entrega y descarga.
DAP	Delivered At Place	El vendedor entrega cuando los bienes se ponen a disposición del comprador en el medio de transporte de llegada listo para la descarga en el lugar de destino designado. El vendedor asume todos los riesgos involucrados en llevar las mercancías al lugar designado.
DDP	Delivered Paid Duty	El vendedor entrega las mercancías cuando se ponen a disposición del comprador, despachadas para su importación en el medio de transporte de llegada, listo para la descarga en el lugar de destino designado. El vendedor asume todos los costes y riesgos de llevar las mercancías y tiene la obligación de despacharlas para la exportación y para la importación, para pagar cualquier derecho y para llevar a cabo todos los trámites aduaneros formalidades.

CAPÍTULO III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La creación de nuevas moléculas para el tratamiento de Cáncer de Pulmón sigue en aumento brindando la posibilidad de prolongar la vida de los pacientes en términos de sobrevida global con respecto a las terapias aprobadas y disponibles. En la actualidad se pueden llevar a cabo Programas de Uso Compasivo en México sin ninguna restricción por parte de la autoridad sanitaria, sin embargo, no existe un proceso estandarizado para su implementación y seguimiento, esto permite la existencia de metodologías con retardos en su iniciación y/o desarrollo que resultan en la prórroga de acceso al medicamento para los pacientes, ante esto resulta relevante proponer un esquema estandarizado para la implementación que garantice efectividad en su operación y permita el beneficio de la terapia al mayor número de pacientes.

CAPÍTULO IV. OBJETIVO GENERAL

1. Proveer acceso temprano al medicamento oncológico nintedanib a través de la implementación de un Programa de Uso Compasivo en México incluyendo un proceso tercerizado para la cadena de suministro de medicamento en pacientes con diagnóstico confirmado de Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas, adenocarcinoma etapa IIIIB, IV o recurrente con ECOG 0 o 1 que hayan progresado a la primera línea de quimioterapia.

CAPÍTULO V. OBJETIVOS PARTICULARES

1. Reclutar pacientes en un tiempo óptimo y proporcionar el medicamento solicitado a los médicos oncólogos tratantes con altos estándares de calidad en la cadena de suministro de medicamento.
2. Implementar y conducir el Programa de Uso Compasivo hasta la discontinuación de tratamiento de los pacientes a través de lineamientos de Guías Internacionales disponibles, Buenas Prácticas Clínicas (BPC) y legislación mexicana vigente.

CAPÍTULO VI. JUSTIFICACIÓN

La implementación de un Programa de Uso Compasivo para Cáncer de Pulmón con nintedanib permite a los pacientes tener una opción de tratamiento oral que ha demostrado prolongar la SG más allá de 12 meses (SG: 12.6 meses) en combinación docetaxel después de la quimioterapia de primera línea versus los pacientes tratados con docetaxel más placebo (SG 10.3 meses), siendo docetaxel la opción estándar para segunda línea en este tipo de padecimiento.

La utilización de cadenas de suministro de medicamentos a través de un proceso tercerizado facilita y garantiza la distribución de los medicamentos en condiciones de calidad, por lo que se propone utilizar este esquema el Programa de Uso Compasivo con Nintedanib con el orden de proveer medicamento en condiciones adecuadas, al tratarse de una molécula oncológica se debe garantizar su estabilidad así como la entrega del medicamento en el menor tiempo posible debido a la rápida progresión de la enfermedad que pone en peligro la vida del paciente, así mismo, este esquema permite mantener el apego al tratamiento indispensable para tener éxito en la terapia oncológica.

CAPÍTULO VII. ALCANCE

El Programa de Uso Compasivo incluyó a pacientes que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión:

1. Pacientes mayores o iguales a 18 años de edad.
2. Diagnóstico confirmado de CPCNP adenocarcinoma etapa IIIB/IV o recurrente (estadificación de acuerdo con el American Joint Committee on Cancers–7a edición).
3. Calificación ECOG de 0 o 1.
4. Falla de solo una primera línea de quimioterapia (en caso de enfermedad recurrente se permite un esquema previo adicional como terapia para la adyuvancia, neoadyuvancia o neoadyuvancia más adyuvancia).
5. Pacientes que fueran elegibles para el tratamiento con docetaxel de acuerdo con el marbete local.
6. Consentimiento firmado por el paciente.

Las causas establecidas para la discontinuación permanente de la terapia con nintedanib y por tanto del programa de uso compasivo debió ser la presencia de:

1. Progresión de la enfermedad (con base en la evaluación del estado general de salud del paciente y/o los rastreos tumorales, de acuerdo con el criterio del médico tratante).
2. Necesidad de requerir el inicio de otro tratamiento antitumoral.
3. Presencia de EAs intolerables (CTCAE grado 3 o 4) que no pueden ser manejados por medio de la reducción de la dosis.
4. Presencia de náusea o vómito CTCAE grado 2 por 5 o más días consecutivos a pesar del tratamiento de soporte óptimo y de la reducción del medicamento del estudio.
5. Presencia de diarrea CTCAE grado > 2 por 8 o más días consecutivos a pesar del tratamiento de soporte óptimo y de la reducción de la dosis del medicamento del estudio.

CAPÍTULO VIII. PROGRAMA DE USO COMPASIVO

8.1. Nintedanib

Nombre Interno: BIBF 1120

Nombre genérico: Nintedanib (base libre)

Fórmula Empírica $C_{33}H_{39}N_5O_7S$

Nombre químico: éster metílico del ácido 3 (Z)-(1-(4(N-metil-N-(2-(4-metilpiperazin-1-il)acetil)amino)fenilamino)-1-fenilmetileno)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-carboxílico

Peso molecular: 649.8 g/mol (Base libre: 539.6 g/mol)

Apariencia: polvo amarillo brillante

Cristalinidad: altamente cristalino

Punto de fusión: 305°C

Solubilidad en agua: 2.8 mg/ml (pH intrínseco 5.7)

Higroscopicidad: no es higroscópico

Log P =3.0

Forma farmacéutica: Cápsulas de gelatina blanda.

Concentración unitaria: Cápsula de 100 mg y 150 mg (color durazno y marrón, respectivamente)

Condiciones de almacenaje: Debe conservarse en un área segura en el empaque original para protegerlo de la humedad.

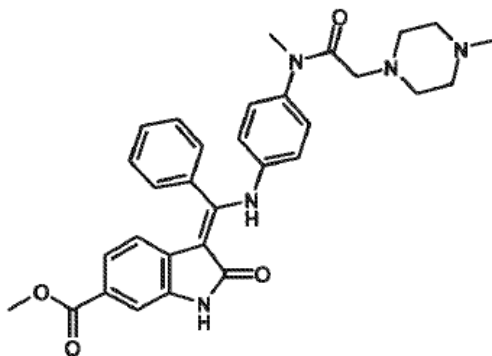


Figura 12 Estructura química de Nintedanib, base libre (European Medicines Agency, 2015)

Nintedanib es una molécula pequeña derivada de la indolinona, potente inhibidor triple quinasa que inhibe al receptor del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGFR), receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), y el receptor del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR). Específicamente: VEGFR-1 a VEGFR-3, FGFR 1 y 3 así como a los receptores α y β de PDGF en bajas concentraciones nanomolares (Boehringer Ingelheim, 2015). Los tres factores de crecimiento están implicados de manera crucial en la formación de los vasos sanguíneos y la supresión de ellos puede desempeñar un papel importante en la prevención del crecimiento del tumor y la diseminación. Los factores de crecimiento PDGFR y FGFR controlan tanto la migración como adhesión de las células, proporcionan soporte y estabilidad a las paredes del vaso.

Para el diseño de Nintedanib se buscó la inhibición de VEGFR-2 a través de una estrategia inicial de cribado de alto rendimiento. En paralelo, se realizaron pruebas de selectividad a través de la cinasa relacionada CDK4. Se cree que el perfil de selectividad es atribuido al sustituyente de la posición 6 del núcleo de oxindol. Esta hipótesis induce a pensar que la especificidad de la unión de la región de ATP se encuentra en esta posición, lo cual fue demostrado tardíamente a través de rayos X entre Nintedanib y el dominio de cinasa de VEGFR. Así, basado en estos hallazgos se consiguió seleccionar la estructura principal de este fármaco (Roth & Binder, 2015).

Nintedanib está indicado en combinación con docetaxel para el tratamiento de los pacientes con Cáncer de Pulmón de células no pequeñas (non-small cell lung cancer, NSCLC por sus siglas en inglés) localmente avanzado, metastásico o recurrente de histología tumoral adenocarcinoma tras la quimioterapia de primera línea.

El metabolismo del nintedanib es predominantemente independiente del citocromo P450, lo que puede facilitar la combinación de nintedanib con quimioterapias citotóxicas como docetaxel, que se metabolizan a través del citocromo P450.

La farmacocinética puede considerarse lineal en relación con el tiempo. Nintedanib alcanzó las concentraciones plasmáticas máximas aproximadamente 2 – 4 h después

de la administración posprandial. La absorción y la biodisponibilidad se ven reducidas por los efectos de los transportadores y por un grado sustancial de metabolismo de primer paso.

Las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio dinámico se logran dentro de un lapso de administración de una semana como máximo. Tras la ingesta de alimentos, la exposición a Nintedanib se incrementó aproximadamente un 20% en comparación con la administración en ayunas y la absorción fue más lenta (mediana de t_{max}; en ayunas: 2,00 h; en estado posprandial: 3.98 h).

El grado de unión a las proteínas de observado in vitro en el plasma humano fue elevado con una fracción ligada del 97.8%, se considera que la albúmina sérica es la principal proteína de unión. Nintedanib se distribuye preferentemente en el plasma, con una relación sangre: plasma de 0.869 (European Medicines Agency, 2015).

La reacción metabólica predominante en el caso de nintedanib es la escisión hidrolítica por esterasas, con la consiguiente formación del ácido libre BIBF 1202. BIBF 1202 luego es glucuronidado por enzimas UGT, principalmente UGT 1A1, UGT 1A7, UGT 1A8 y UGT 1A10, y transformado en el glucurónido BIBF 1202.

La principal vía metabólica para Nintedanib es la escisión del éster metílico de Nintedanib a BIF 1202, un metabolito carboxilato (escisión del metil ester). El grupo carboxilo libre de BIF 1202 es glucoronidado a 1-O-acilglucurónido (glucoronidación) (Boehringer Ingelheim, 2015) .

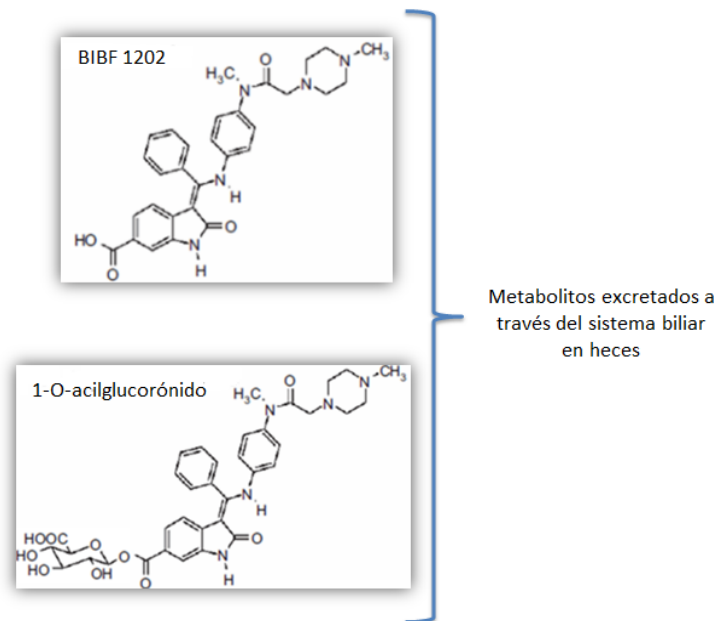


Figura 13 Glucoronidación de Nintedanib (Boehringer Ingelheim, 2015).

Sólo un grado mínimo de la biotransformación de nintedanib estuvo relacionada con las vías del CYP, siendo CYP 3A4 la enzima predominante en dicho proceso.

La excreción urinaria de fármaco inalterado dentro de las 48 h fue de aproximadamente el 0.05% de la dosis (gCV 31.5%); la depuración renal fue 20 mL/min (gCV 32.6%). La principal vía de eliminación fue la excreción fecal/biliar (93.4% de la dosis, gCV 2.61%).

Nintedanib es un sustrato de la P-gp. No se esperan interacciones medicamentosas entre nintedanib y los sustratos del CYP, los inhibidores del CYP o los inductores del CYP, ya que nintedanib, BIBF 1202 y el glucurónido BIBF 1202 no evidenciaron efectos de inhibición ni de inducción de las enzimas del CYP en los ensayos preclínicos y nintedanib no fue metabolizado en un grado relevante por las enzimas del CYP.

Nintedanib está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a cacahuete, soya o a cualquiera de sus excipientes, durante el embarazo y lactancia (European Medicines Agency, 2015).

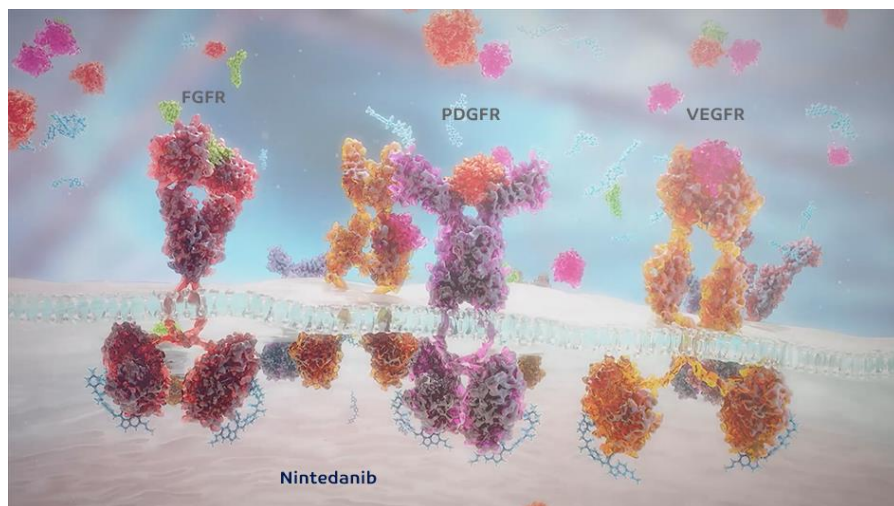


Figura 14 Unión de nintedanib a dominios intracelulares de agentes antiangiogénicos y bloqueo de señales (PDGFR, FGFR, VEGFR) (Boehringer Ingelheim, 2015)

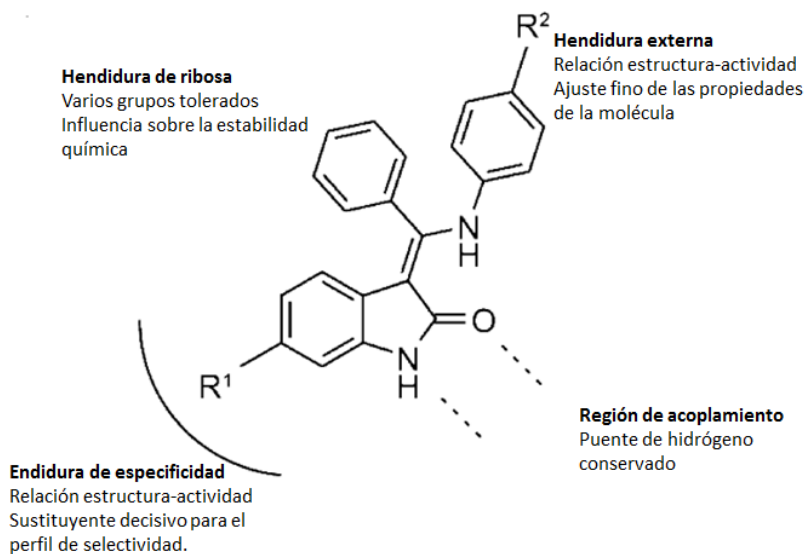


Figura 15 Relación estructura-actividad en la molécula de Nintedanib (Roth & Binder, 2015).

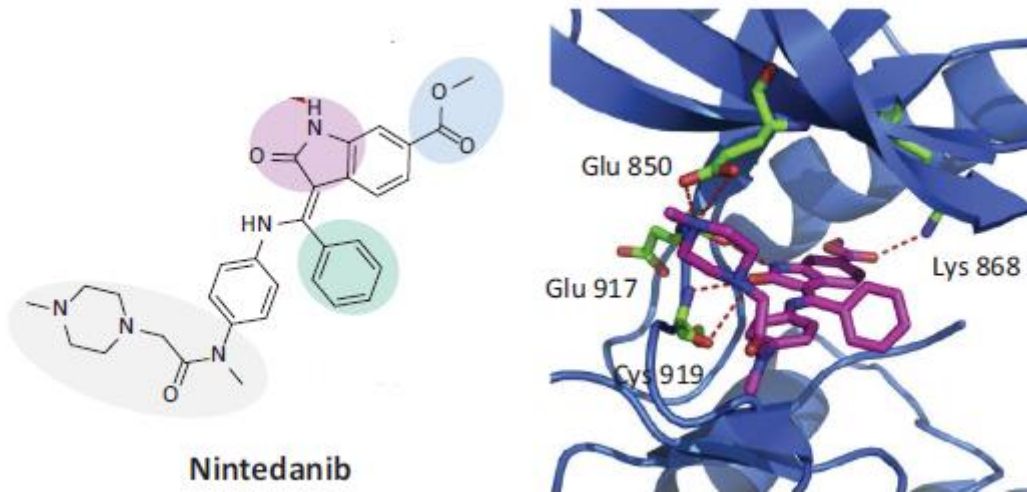


Figura 16 Estructura química y radiográfica de Nintedanib fijado en el sitio activo de VEGFR-2 (Wu & Nielsen, 2015).

8.2. Docetaxel

Docetaxel es un medicamento antimitótico (quimioterapia), se une a los microtúbulos resultando en la inhibición reversible de la división celular mitótica entre la metafase y anafase, evitando la progenie posterior de las células cancerosas. Está aprobado para el tratamiento de una serie de cánceres incluyendo la monoterapia del CPCNP localmente avanzado y/o metastásico después de la primera línea de quimioterapia.

En el año 2000 los estudios TAX 317 y TAX 3205 demostraron su eficacia en segunda línea comparado con placebo u otros fármacos quimioterapéuticos, sentando así las bases para que docetaxel se aprobara como el estándar de tratamiento en pacientes con CPCNP avanzado después de la progresión con el tratamiento en primera línea basado en platino.

Docetaxel debe administrarse cada 21 días en una dosis de 75 mg/m² en infusión de una hora en pacientes con CPCNP después de la falla de la terapia previa de primera línea. Se recomienda premedicar a los pacientes con dexametasona 8 mg por vía oral (PO) BID el día previo, el día de, y el día posterior a la administración de docetaxel (o un esquema equivalente con un corticoesteroide) (Gracien, 2013).

8.3. Combinación de Nintedanib y Docetaxel

En el estudio fase III *LUME-Lung-1* (estudio aleatorizado, doble ciego de nintedanib + docetaxel y terapia de mantenimiento con nintedanib vs placebo + docetaxel y mantenimiento con placebo en la 2a línea de tratamiento de pacientes con CPCNP etapa IIIB/IV o recurrente) se demostró el incremento de Supervivencia Global (SG) significativamente en todos los pacientes con adenocarcinoma de 10.3 a 12.6 meses (HR 0.83; IC 95%: 0.70, 0.99; p=0.0359). En el estudio se incluyeron pacientes con todas las histologías de CPCNP y estado de desempeño ECOG de 0-1 (Reck & Kaiser, 2014).

8.3.1. Seguridad y Farmacovigilancia

De acuerdo a estudios clínicos fase III con Nintedanib + docetaxel Vs placebo + docetaxel, se conocen los Eventos Adversos (EAs) relacionados con el medicamento a diferentes niveles.

Tabla 6. Generalidades de Eventos Adversos presentados con nintedanib en combinación con docetaxel como segunda línea de tratamiento para CPCNP (Reck & Kaiser, 2014).

Pacientes que presentaron Eventos Adversos , n (%)	Nintedanib + docetaxel (n=320)	Placebo + docetaxel (n=333)
Total de Eventos Adversos	308 (96.3)	314 (94.3)
Eventos Adversos asociados la medicación	260 (81.3)	241 (72.4)
Eventos Adversos: Grado ≥ 3	243 (75.9)	228 (68.5)
Asociados a la medicación: Grado ≥ 3	176 (55.0)	152 (45.6)
Eventos Adversos que condujeron a la discontinuación de tratamiento	67 (20.9)	59 (17.7)
Eventos Adversos Serios	111 (34.7)	107 (32.1)

Tabla 7. Eventos Adversos presentados con mayor frecuencia con nintedanib en combinación con docetaxel como segunda línea de tratamiento para CPCNP (Reck & Kaiser, 2014).

Sistemas Involucrados	Eventos Adversos
Gastrointestinal	Diarrea, vómito, náusea, dolor abdominal, estomatitis.
Hepato-biliares	Elevación de enzimas hepáticas (ALT, AST, LKP), hiperbilirrubinemia
Vasculares	Hipertensión, tromboembolia venosa.
Linfático	Neutropenia
Metabólico	Hiporexia, desequilibrio de electrolíticos, deshidratación.
Otros	Septicemia, deshidratación, abscesos.

Los EAs no hematológicos (combinación vs docetaxel) fueron: diarrea (42.3 vs 21.8%; Gr ≥ 3 : 6.6 vs 2.6%), fatiga (38.3 vs 35.7; Gr ≥ 3 : 8.0 vs 5.0), náusea (24.2 vs 18,0; Gr ≥ 3 : 0.8 vs 0.9), y vómito (16.9 vs 9.3; Gr ≥ 3 0.8 vs, 0.5).

Las elevaciones de enzimas hepáticas se presentaron con mayor frecuencia en el brazo de tratamiento de combinación: elevaciones de AST (22.5 vs 6.6; Gr ≥ 3 : 4. vs 0.5) y elevaciones de ALT (28.5 vs 8.4%; Gr ≥ 3 : 7.8 vs 0.9%). Las elevaciones de enzimas hepáticas fueron reversibles, el 1.7% de los pacientes tratados con nintedanib suspendieron el tratamiento por investigaciones relacionadas con el hígado.

Los EAs hematológicos (combinación vs docetaxel) fueron: Gr ≥ 3 neutropenia (56.1 vs 50.1%), neutropenia febril (7.4 vs 4.9%) y trombocitopenia (25.0 vs 19.4; Gr ≥ 3 0. 0.8 vs 0.8). En los casos de anemia se presentaron resultados balanceados entre ambos brazos al igual que infecciones (Gr ≥ 3 6.9 vs 6.3%) y sepsis (1.6 vs 0.6%).

Los casos de EAs Gr ≥ 3 de hipertensión, hemorragia o trombosis y perforación GI fueron similares en ambos brazos. La frecuencia absoluta de la ocurrencia de estos eventos fue como la esperada en esta población de pacientes.

Los EAs relacionados con el medicamento de acuerdo con los criterios comunes de toxicidad para eventos adversos (CTCAE) Grado (Gr) ≥ 3 se observaron con mayor

frecuencia en el grupo de docetaxel + nintedanib en comparación con docetaxel + placebo (71.3 vs 64.3%). Los retiros en el estudio por EAs (22.7 vs 21.7%) fueron similares en ambos brazos. Generalmente, los EAs fueron manejables con reducciones de la dosis y tratamiento sintomático (Reck & Kaiser, 2014).

Baja frecuencia de EAs por inhibidores asociados a VEGF/VEGFR a través del tratamiento con Nintedanib

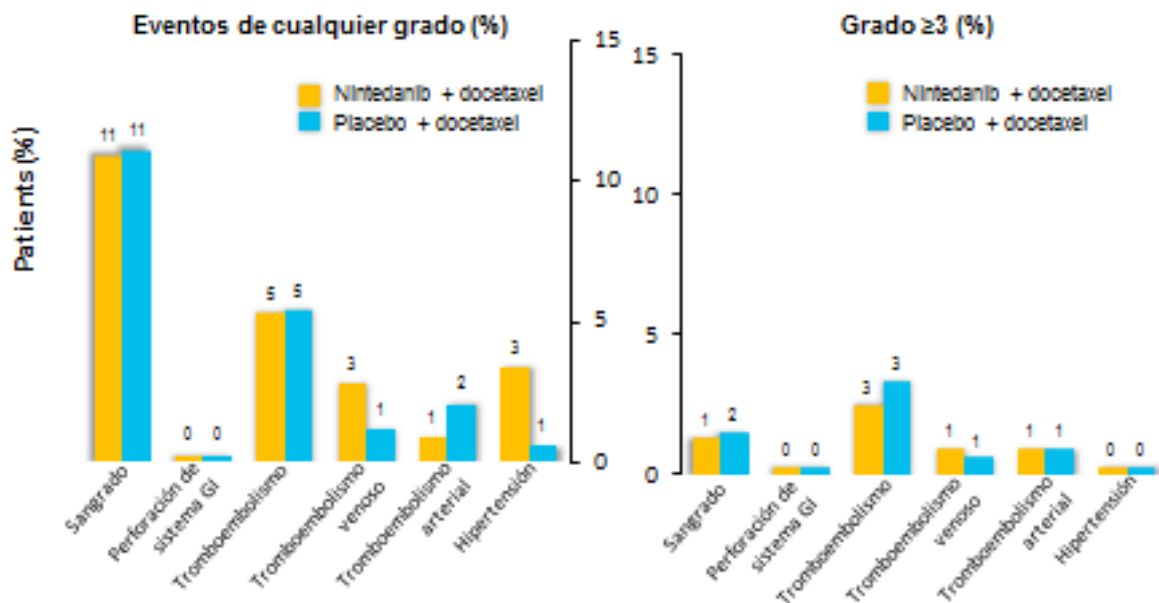


Figura 17 Perfil de seguridad de Nintedanib Vs Placebo en combinación con docetaxel en el estudio LUME-Lung 1 (Reck & Kaiser, 2014).

8.4. Metodología

El reclutamiento de pacientes en el Programa de Uso Compasivo se llevó a cabo ante la solicitud y documentación enviada por medio del oncólogo tratante a Boehringer Ingelheim México, la revisión y autorización de la misma fue llevada a cabo a nivel local y ante corporativo (basada principalmente en el cumplimiento de criterios de inclusión por parte de los pacientes y verificación de la documentación completa solicitada), inmediatamente después de su aprobación, se inició la logística de importación y envío de medicamento. El costo del medicamento enviado, importaciones y logística del programa fue absorbido en su totalidad por Boehringer Ingelheim. La documentación

enviada para reclutar pacientes en este programa se muestra a continuación (ver Figura 16):

- 1) Solicitud inicial de envío de medicamento (Anexo I. Request for supply of experimental drug: Nintedanib).
- 2) Resumen clínico del paciente firmado por el oncólogo tratante.
- 3) Receta indicando la prescripción de Nintedanib.

Después de la aprobación de solicitud del oncólogo tratante por el área médica de Boehringer Ingelheim, cada sitio y cada paciente fue registrado en una plataforma electrónica a la par del envío de documentación a COFEPRIS para tramitar el permiso de importación de acuerdo al Diagrama 2. Debido a que no existe una regulación específica para Programas de Uso Compasivo en México, se toma en cuenta la Modalidad E COFEPRIS-01-010-E como vía para el trámite (Importación de medicamentos destinados a donación). La obtención de un permiso de importación se consiguió en un promedio de tres semanas después de entregar la documentación en ventanilla. Es importante mencionar que el permiso de importación comprende una vigencia de seis meses por paciente, por lo que se tuvo que prorrogar ó solicitar uno nuevo, según las condiciones presentadas.

El proceso de tercerización para la cadena de suministro de medicamento inició desde el desaduanaje de la mercancía y traslado al almacén. Así, el proceso de revisión de medicamento importado, control de temperatura, condiciones de almacenamiento y condiciones de distribución hasta el consultorio del oncólogo tratante se llevaron a cabo a través del plan maestro de calidad elaborado por el tercero.

El proceso de envío de medicamento por paciente específico se realizó a través de un software administrado por Boehringer Ingelheim México, de manera conjunta, se programó la entrega de un kit para prevenir Eventos Adversos asociados con Nintedanib de acuerdo al estudio LUME-Lung 1, en este último se incluyó una infografía del medicamento que ayuda al uso racional del mismo, folletos de información para el

paciente, así como para médico tratante. Se adicionó una caja de loperamida como tratamiento profiláctico ante diarrea (Caja con doce tabletas de clorhidrato de loperamida de 2 mg, medicamento genérico Reg. No.244M99 SSA IV, APOTEX INC), crema humectante para la piel en caso de resequead y protector solar UVA/UVB debido a que los tratamientos para el cáncer pueden provocar mayor sensibilidad a la piel tras su exposición al sol.

Además del envío de medicamento, se entregó un monitor de temperatura electrónico (USB) programado para detectar excursiones de temperatura durante el traslado (desde la salida del almacén hasta la entrega en el consultorio del médico tratante), el rango óptimo para mantener la estabilidad del medicamento corresponde a 15 °C - 25 °C. Al arribo al sitio, se entregaron instrucciones impresas para que el oncólogo tratante pudiera verificar la temperatura exacta a la que fue sometido el medicamento, en caso de excursión de temperatura se debió realizar la devolución y programar un nuevo envío de medicamento.

Es importante mencionar que únicamente se entregó medicamento al oncólogo tratante y personal autorizado por este último. En la entrega de medicamento, se llevó un control estricto acerca del personal que realizó el envío así como los detalles de entrega final. La administración y resguardo de la documentación fueron llevados a cabo en físico y de manera electrónica a través del tercero.

El reabastecimiento de medicamento en el consultorio de los oncólogos se realizó en un promedio de treinta días con una revisión previa de los pacientes que continuaban bajo tratamiento, para asegurar que el producto se encontrara distribuido de manera correcta, se solicitó a los oncólogos tratantes la actualización de dosis de los pacientes activos.

La información acerca del Programa de Uso Compasivo en México y en todos los países participantes es registrada en el software “Clinical Trial Management System (CTMS)” de Boehringer Ingelheim, en específico, los datos referentes al número

pacientes reclutados, en tratamiento y discontinuación permite realizar la planeación de la demanda por país asegurando el abastecimiento del medicamento..

Cabe mencionar que los estuches y blister de nintedanib entregados no corresponden a los diseños destinados a la comercialización, por lo que cada estuche y empaque final fueron foliados en orden de contar con la trazabilidad de los mismos. El etiquetado del producto cumplió con la regulación mexicana vigente y en idioma español.

Los Eventos Adversos presentados durante la administración de Nintedanib fueron reportados siguiendo los lineamientos de la Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2012, Instalación y operación de la farmacovigilancia (ver Anexo 3).

Como se indica en el alcance de este trabajo, el Programa de Uso Compasivo termina cuando el último paciente en tratamiento muestre alguna de las siguientes situaciones: presencia de progresión de la enfermedad, necesidad de requerir el inicio de otro tratamiento antitumoral, presente EAs intolerables, fallezca ó retire el consentimiento informado.

Los documentos esenciales que fueron utilizados dentro del programa y de acuerdo a las Buenas Prácticas Clínicas fueron los siguientes:

- Procedimientos estandarizados de operación.
- Instrucciones de manejo del producto.
- Muestra etiqueta
- Certificados de análisis
- Folleto del investigador
- Protocolo
- Consentimiento informado en español
- Acuerdo entre el médico tratante y patrocinador (BI)
- Envío y actualización de folleto del investigador
- Documentos de envío de medicamento
- Lista de códigos de identificación de pacientes
- contabilidad medicamento
- documentación de destrucción de medicamento.

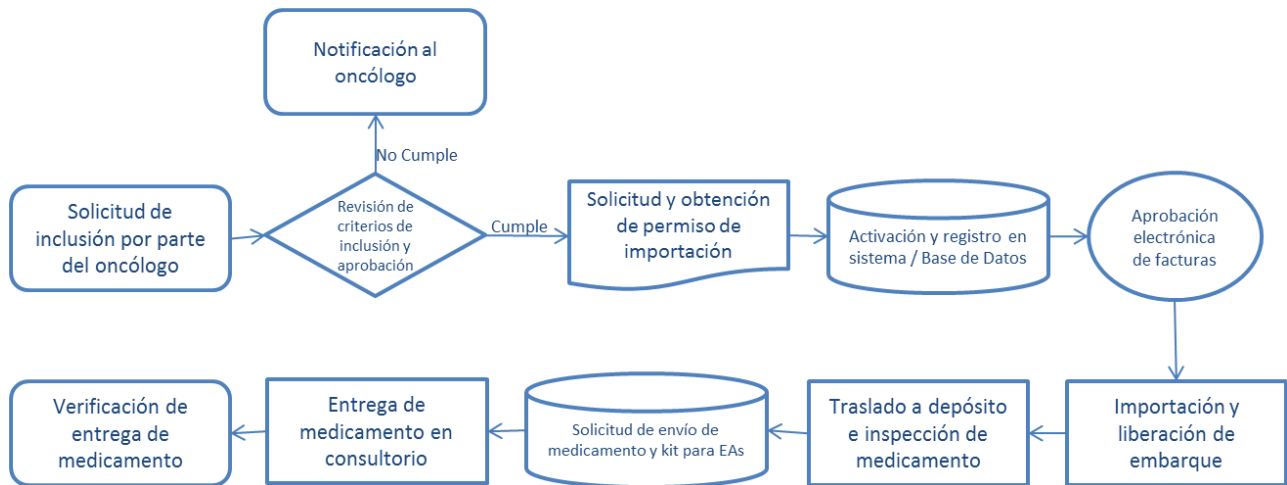


Diagrama 1. Proceso de inclusión de pacientes y primer envío de medicamento (Diagrama de elaboración propia).

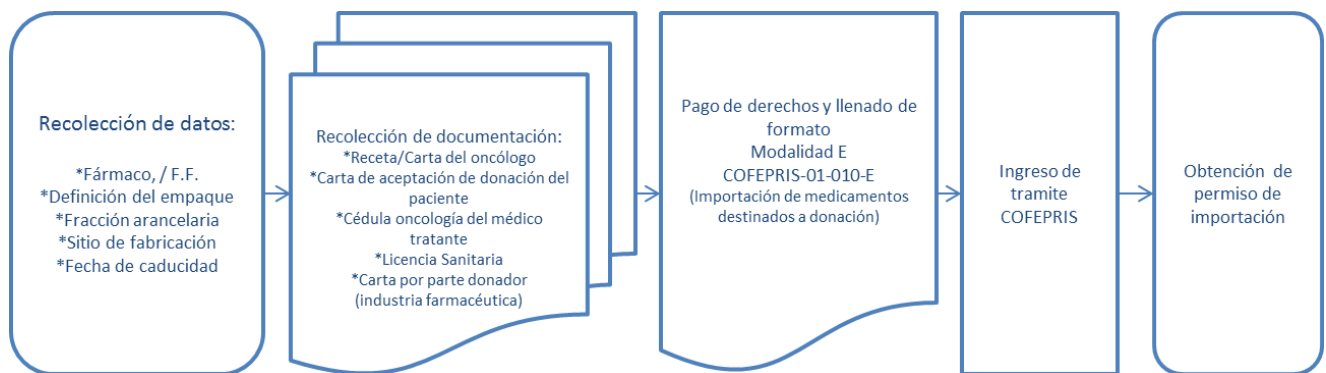


Diagrama 2. Proceso para solicitar un permiso de importación a COFEPRIS (Diagrama de elaboración propia).

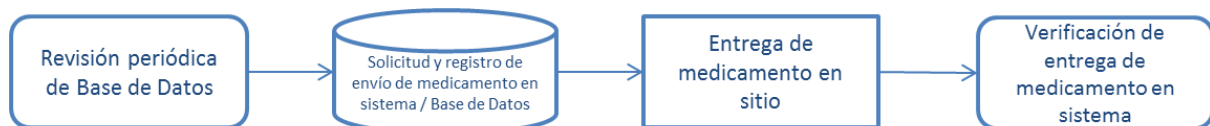


Diagrama 3. Proceso de reenvío de medicamento (Diagrama de elaboración propia).

CAPÍTULO IX. RESULTADOS

Se reclutaron 189 pacientes en un periodo de 23 meses (Febrero 2014–Diciembre 2015) a través de 50 oncólogos tratantes en 40 instituciones distribuidas a lo largo de 18 estados de la República Mexicana.

Los pacientes comprendieron una edad de entre 23 a 83 años (mediana de 61 años) con una prevalencia de la enfermedad ligeramente mayor en hombres (51%) que en mujeres (49%). El estatus de los pacientes fue en 70% correspondiente a ECOG 1 y solo el 30% de los pacientes presentó ECOG 0. Así mismo, la gran mayoría de los pacientes (90%) presentó un estadio de la enfermedad avanzado con metástasis distales (Etapa IV).

El mayor índice de reclutamiento se presentó en las instituciones de tercer nivel de atención teniendo el mayor número de pacientes en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (37 pacientes) seguido del Instituto Nacional de Cancerología (30 pacientes) y el Centro Oncológico Estatal ISSEMyM Toluca (26 pacientes).

Así mismo, el fármaco mayormente utilizado previo a la prescripción de Nintedanib fue de carboplatino (72%) seguido de pemetrexed (46%), en cuanto a terapia de combinación carboplatino + paclitaxel fue la más frecuente entre todos los pacientes con 35%.

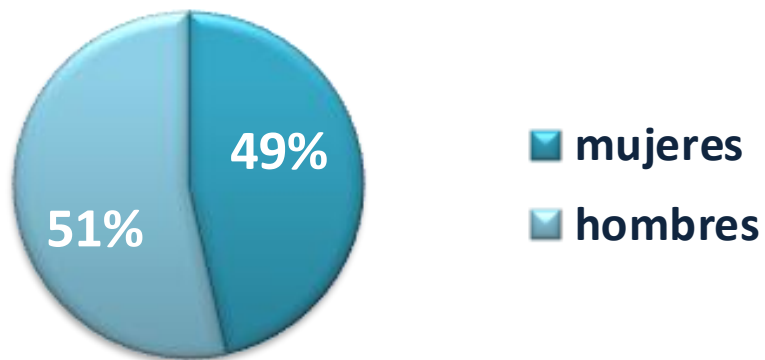


Figura 18 Distribución de pacientes por género en el Programa de Uso Compasivo con Nintedanib.

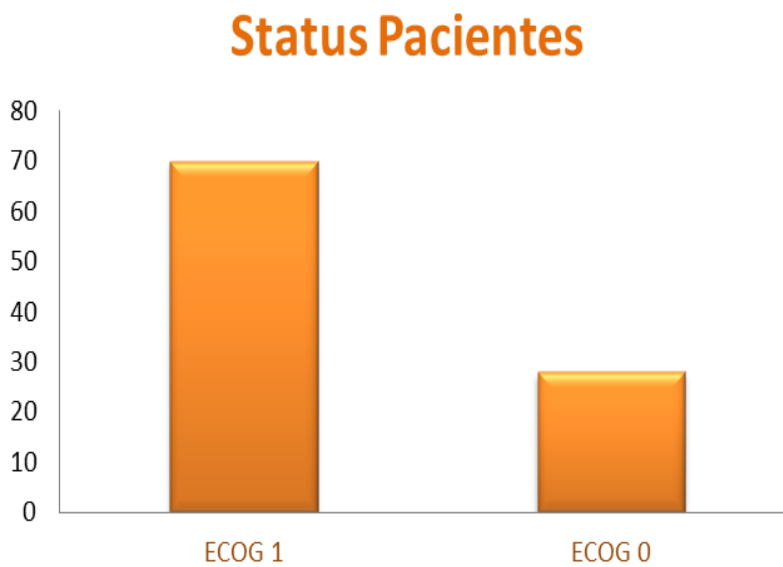


Figura 19 Estatus de pacientes reclutados en el Programa de Uso Compasivo de acuerdo a la escala ECOG.

Estadío de la Enfermedad

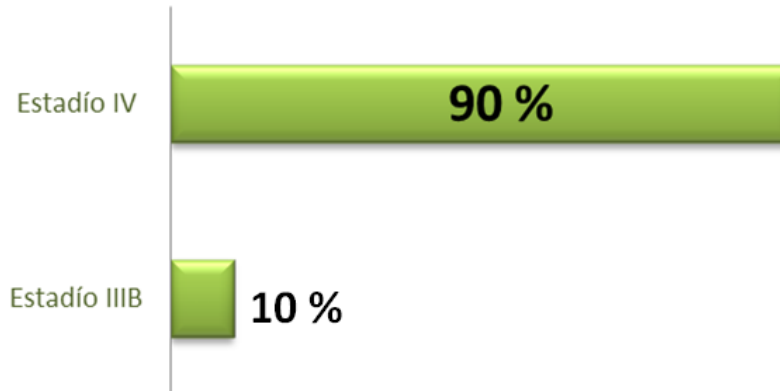


Figura 20 Estadío de la enfermedad de los pacientes que participaron en el Programa de Uso Compasivo.

Edo. República	N° Pacientes
Aguascalientes	2
Baja California	1
Baja California Sur	1
Campeche	1
Chihuahua	4
México D.F.	88
Durango	1
Edo. México	27
Guanajuato	13
Jalisco	14
Michoacán	3
Morelos	2
Nuevo León	12
Puebla	7
San Luis Potosí	1
Sinaloa	1
Tamaulipas	10
Veracruz	1



Figura 21 Distribución de pacientes incluidos en el Programa de Uso Compasivo por Entidad Federativa.

Tabla 8. Instituciones de oncólogos tratantes y número de pacientes reclutados en el Programa de Uso Compasivo con Nintedanib.

No.	Institución	Entidad Federativa	Pacientes reclutados
1	Hospital Miguel Hidalgo	Aguascalientes	2
2	ISSSTE Mexicali	Baja California	1
3	OncoTech	Baja California Sur	1
4	Centro Estatal de Oncología de Campeche	Campeche	1
5	Centro Oncológico de Chihuahua	Chihuahua	4
6	Instituto Nacional de Cancerología	Ciudad de México	30
7	Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias		37
8	Hospital Ángeles Lomas		1
9	Hospital Ángeles Del Pedregal		1
10	Hospital Central Militar		7
11	Hospital Español		2
12	Centro Médico del Cáncer ABC		7
13	MediOnco		2
14	Hospital General de México		1
15	San Jose Sanatorio: Especialidades Médicas Morelos		Durango
16	COE ISSEMYM	Estado De México	26
17	Hospital De Alta Especialidad ISSSTE		1
18	Hospital Aranda De La Parra	Guanajuato	3
19	Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío		1
20	Hospital Regional León		4
21	Seguro Popular		5
22	Unidad de Cancerología	Jalisco	4
23	Oncología Privada Integral		2
24	Unidad Médica Copérnico		2
25	Centro Médico Puerta de Hierro Sur		6
26	Clínica Médica Arcos	Michoacán	3
27	Instituto Oncológico de Morelos	Morelos	2
28	Centro Médico Hidalgo	Nuevo León	4
29	Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González"		3

No.	Institución	Entidad Federativa	Pacientes reclutados
30	Centro Médico Hospital San José		1
31	ONCARE		3
32	Opción Oncológica		1
33	Hospital Ángeles de Puebla	Puebla	6
34	Hospital Puebla		1
35	Hospital Ángeles Centro Médico Del Potosí	San Luis Potosí	1
36	Cemsi Policlínica	Sinaloa	1
37	Centro Español de Tampico, A.C. de B.P	Tamaulipas	1
38	CEMAIN		8
39	Servicios de Salud PEMEX		1
40	Consultorio Privado	Veracruz	1

Fármacos utilizados previamente al tratamiento con nintedanib

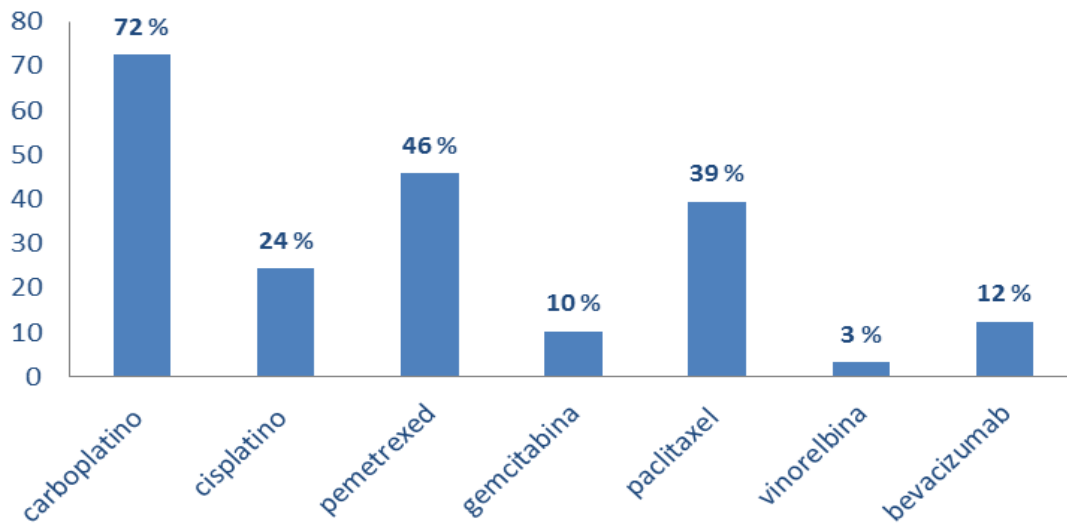


Figura 22 Frecuencia de fármacos utilizados en primera línea para los pacientes reclutados en el Programa de Uso Compasivo.

Terapias más utilizadas previas al tratamiento de nintedanib

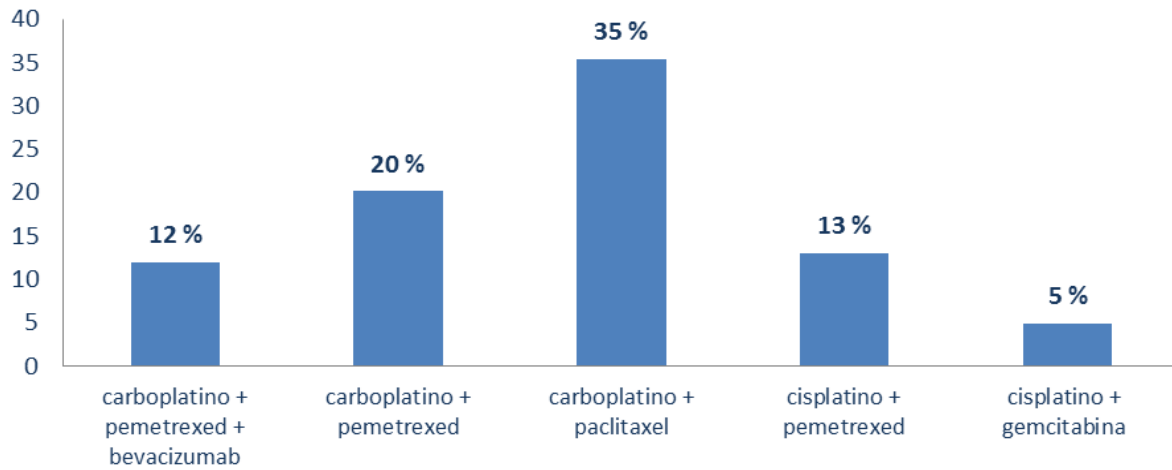


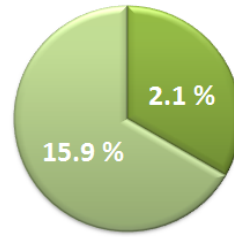
Figura 23 Combinación de fármacos mayormente utilizados en primera línea de tratamiento en los pacientes reclutados en el Programa de Uso Compasivo.

Tabla 9. Dosis prescritas en Programa de Uso Compasivo.

Dosis Nintedanib prescritas en pacientes		
Dosis 400 mg	Dosis 300 mg	Dosis 200 mg
77%	18%	6%

Prescripción nintedanib 300 mg:

Recomendaciones por área superficial baja	2.1 %
Presencia de eventos adversos	15.9 %



Prescripción nintedanib 200 mg:

Recomendaciones por área superficial baja	0.5 %
Presencia de eventos adversos	5.5 %

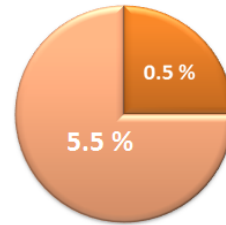


Figura 24 Detalle de existencia de dosis más bajas a la dosis inicial recomendada.

CAPÍTULO X. DISCUSIÓN

El número de pacientes reclutados dependió en mayor medida de la decisión de los médicos oncólogos tratantes para prescribir nuevas terapias y del número de instituciones de alta especialidad localizados en los diferentes estados de la República Mexicana. El mayor número de pacientes reclutados se encontraron en la Ciudad de México (88) seguido del Estado de México (27), Jalisco (14) y Nuevo León (12).

El reclutamiento de pacientes se logró de manera rápida, teniendo en el peor escenario 4 días para aceptar un paciente dentro del Programa de Uso Compasivo, sin embargo, la gran mayoría de los pacientes se aceptaron en un total de 1 a 2 días (proceso de revisión de criterios de inclusión y aceptación de aprobación local y por parte del corporativo de Boehringer Ingelheim).

La importación del medicamento se realizó en un tiempo promedio de 2 semanas desde la solicitud de medicamento en Alemania hasta el arribo al almacén en la Ciudad de México. El tiempo de entrega de medicamento a las instituciones dentro de la Ciudad pudo realizar incluso antes de 24 hrs y para estados de la República Mexicana más lejanos como Baja California o Nuevo León, se tuvo un tiempo máximo de 5 días.

La cantidad de medicamento enviado por institución fue variable por diversos factores tales como el número de pacientes reclutados por institución, tiempo en el que permanecieron los pacientes dentro del Programa de Uso Compasivo, y en menor proporción por cambio de dosis o suspensión temporal del tratamiento. Tan solo en el Instituto Nacional de Cancerología se enviaron más de 393 cajas de medicamento (equivalente a 196 meses de tratamiento de dosis de 400 mg) y más de 229 envíos, esta cantidad fue enviada en un periodo de 33 meses (Febrero del 2014 a Noviembre de 2016), tanto en esta como en otras instituciones no se pueden estimar estas cantidades como definitivas ya que aún se cuenta con pacientes activos en el programa y por consiguiente se seguirá enviando medicamento.

Las importaciones y el envío de medicamento a las instituciones se realizaron en tiempos y condiciones óptimas en gran parte debido a la decisión de tercerizar la

cadena de suministro de medicamento, el tercero mantuvo siempre un control sólido en sus procesos y alto nivel de calidad en los mismos, ante esto, se pudieron delegar varias actividades y la logística del Programa de Uso compasivo se facilitó desde Boehringer Ingelheim México. Cabe mencionar que a lo largo del programa no se recibió ninguna alerta por excursión de temperatura que mantiene la estabilidad del medicamento y no hubo quejas por parte de los oncólogos tratantes acerca de la calidad del mismo.

CAPÍTULO XI. CONCLUSIONES

- Se brindó acceso temprano al medicamento oncológico nintedanib para 189 pacientes con diagnóstico de CPCNP etapa IIIB y IV a lo largo de 18 entidades federativas, el tiempo de reclutamiento y entrega de medicamento presentó un tiempo record de tres días posteriores a la prescripción del médico oncólogo tratante.
- El Programa de Uso Compasivo permite desarrollar condiciones que favorecen el uso racional del medicamento al realizar la entrega en un periodo de tiempo adecuado para el paciente, en las dosis correspondientes a sus requerimientos individuales y disminuyendo el costo al abordaje integral de la enfermedad.
- La implementación del Programa de Uso Compasivo con nintedanib se realizó de acuerdo a las BPC, legislación relacionada a la donación de medicamentos e importación como principales fundamentos, obteniendo altos estándares de calidad en la cadena de suministro a lo largo del programa.

CAPITULO XII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Arrieta O, Guzman-de Alba E., et. al (2013). Consenso Nacional de Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas. Rev. Investigación Clínica 65(1), s5-s84.
2. Travis W. D, Brambilla E. (2011), et. al. International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Classification of Lung Adenocarcinoma. Journal of Thoracic Oncology. 6,(2), 244–285.
3. GLOBOCAN (2012) Cancer Fact Sheet. Lung Cancer Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. Disponible en:
<http://globocan.iarc.fr/old/FactSheets/cancers/lung-new.asp>
4. American Cancer Society (2014). Lung Cancer: (Non-Small Cell) Overview. Disponible en:
<https://old.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003060-pdf.pdf>
5. Arrieta O, Guzmán-de-Alba E., et. al. (2016) Clínicas Oncológicas de Iberoamérica. Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas. Ciudad de México, PyDESA.
6. Vázquez Karina (2014). Programa de Uso Compasivo con Afatinib para pacientes con Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas Avanzado en México (Tesis de Licenciatura). Universidad Nacional Autónoma de México, México.
7. Lemjabbar-Alaoui H, Hassan OU, et. al. (2015) Lung cancer: Biology and treatment options. Biochim Biophys Acta. 1856(2), 189-210.
8. International Agency for Research on Cancer (2016) IARC Monographs on the Evaluation of Cacinogenic Tisks to Humans. Disponible en:
<http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.php>.
9. Consejo de Salubridad General, (2009) Guías de práctica clínica. Para la detección, diagnóstico y tratamiento de Cáncer de Pulmonar de Células No Pequeñas. México.
- 10.Boehringer Ingelheim (2011) Oncology Training Tool: Chapter 1-4.

11. Valencia Christian (2016), Plan estratégico para la introducción de un Centro Holístico de Atención Oncológica en la Ciudad de México. (Tesis de Maestría). Universidad De Las Américas, México.
12. Tarallo V, De Falco S. (2015) The vascular endothelial growth factors and receptors family: Up to now the only target for anti-angiogenesis therapy. *Int J Biochem Cell Biol.* 64,185-9.
13. Martínez-Ezquerro J, Herrera L.A. (2006). Angiogénesis: VEGF/VEGFRs como blancos terapéuticos en el tratamiento contra el cáncer. *Cancerología 1:* 83-96.
14. Rahbari M, Rahbari NN. (2011) Uso compasivo de productos medicinales en Europa: situación actual y perspectivas. *Boletín de la Organización Mundial de la Salud.* 89:163-163. Disponible en: <http://www.who.int/bulletin/volumes/89/3/10-085712/es/>.
15. European Medicines Agency (2007) Guideline on compassionate use of medicinal products, pursuant to Article 83 of Regulation (EC) no. 726/2004. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/10/WC500004075.pdf
16. European Medicines Agency. Compassionate Use. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000293.jsp
17. Klingspohr D. Kraft M, et. al. (2014) Corporate Standard Operating Procedure. Compassionate Use Programme and Expanded Access Programme. Version 4.0. Boehringer Ingelheim GmbH.
18. Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2015, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos. Última reforma publicada DOF 05-02-2016.
19. Ley Aduanera (2013). Texto Vigente: Última reforma publicada DOF 09-12-2013. Disponible en: http://www.ucoi.mx/content/cms/13/file/federal/LEY_ADUANERA.pdf
20. Ley De Comercio Exterior (2006). Texto Vigente. Última reforma publicada DOF 21-12-2006. Disponible en: <http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/pdf/28.pdf>
21. Benemérita Universidad Autónoma de Puebla (2013) INCOTERMS 2010. Disponible en: <http://gerenciainterbuap.blogspot.com/2013/03/incoterms-2010.html>

22. ICC International Chamber of Commerce, Incoterms® rules 2010. Disponible en:
<https://iccwbo.org/resources-for-business/incoterms-rules/incoterms-rules-2010/>
23. Boehringer Ingelheim (2015) Investigator´s Brochure Nintedanib (BIBF 1120) v.14 Oncology. Germany.
24. Roth G.J., Binder R. et al. (2015) Nintedanib: From Discovery to the Clinic. *J Med Chem* 58(3): 1053-1063.
25. European Medicines Agency. Product Information Vargatef. Disponible en:
http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002569/WC500179970.pdf
26. Boehringer Ingelheim. Training: IPF detailed training Module 7: INPULSIS™. Disponible en:
<https://los/learning/user/learning/reviewOnlineContent.do?componentTypeID=CERT%2FQUAL&componentID=BI-CORP-IPF-DETAILED-7&revisionDateMilliseconds=1408370879000&studCpntID=11139432&backto=%2Fuser%2Fpersonal%2FviewCompletedWork.do>
27. Wu P., Nielsen TE., et. al. (2015) FDA-approved small-molecule kinase inhibitors. *Trends Pharmacol Sci* 36(37), 422 – 439.
28. Gracien E. (2013) Protocolo del Programa de Uso Compasivo (CUP) Nintedanib. Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co. Germany.
29. Reck M, Kaiser R. et al. (2014) Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 15(2):143-55.
30. Harris, Tim (2010) Does Large Scale DNA Sequencing of Patient and Tumor DNA Yet Provide Clinically Actionable Information? *Discov Med.* (51):144-50.
31. Steele, Jennifer (2014) Corporate Standard Operating Procedure. Preferred Provider Outsourcing and Sourcing Version 6.0. Boehringer Ingelheim GmbH.
32. Emerson, Jennifer (2015) Corporate Standard Operating Procedure. Vendor Pre-Qualification. Boehringer Ingelheim GmbH.
33. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS). Registros sanitarios de medicamentos. Disponible en:

<http://www.cofepris.gob.mx/AS/Paginas/Registros%20Sanitarios/RegistroSanitarioMedicamentos.aspx>.

34. NORMA Oficial Mexicana NOM-072-SSA1-2012, Etiquetado de medicamentos y de remedios herbolarios. Última reforma publicada DOF 21-11-2012. Disponible en: http://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5278341&fecha=21/11/2012
35. Reglamento de Insumos para la Salud. Última reforma publicada DOF 14-03-2014. Disponible en: <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/compi/ris.html>
36. National Cancer Institute. Diccionario de Cáncer. Disponible en: <http://www.cancer.gov>.
37. ECOG-ACRIN Cancer Research Group. ECOG Performance status. Disponible en: <http://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status>.
38. NORMA Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2012, Instalación y operación de la farmacovigilancia. Última reforma publicada DOF 07/01/2013. Disponible en: http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5284236&fecha=07/01/2013.
39. Harvey, Lodish, et. Al (2006). Biología celular y molecular. 5a edición. Buenos Aires. Médica Panamericana.
40. Gutierrez C, Schiff R (2011) HER2: Biology, detection and critical implications. Arch Pathol Lab Med. Jan;135(1):55-62.
41. Alberts B, et. al. (2006) Introducción a la biología celular. 2a edición. Buenos Aires. Médica Panamericana.
42. U.S. Department of Health and Human Services (DHHS). National Institutes of Health. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE)(2009). Disponible en: https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf Consultada el 19-07-2016.

Anexo 1. Solicitud de suministro del medicamento en investigación: Nintedanib

Boehringer Ingelheim GmbH

Patient No: _____

**REQUEST FOR SUPPLY OF EXPERIMENTAL DRUG:
Nintedanib**

Send to: Medical Affairs
Boehringer Ingelheim
Maíz No. 49 Colonia Barrio Xaltocan
Delegación Xochimilco, C.P. 16090, México, Distrito Federal

PLEASE FILL IN THE FOLLOWING IN BLOCK CAPITALS

Unlicensed Product requested:	Nintedanib	
Strength needed:	150 mg: <input checked="" type="checkbox"/>	100 mg: <input checked="" type="checkbox"/>
Proposed duration of treatment:	10 months	
Quantity required: (1 package/ 60 capsules)	10 packages/60 capsules	10 packages/60 capsules
Route of administration:	Oral	
Dosage Form:	Capsules	

Patient's initials: _____ Indication: _____

Patient's age: _____ Patient's gender: M F

Patient's weight: _____ Patient's height: _____ Performance Status: _____

Date of primary diagnosis:

Histology:

Current Stage:

stage IIIB* stage IV* Recurrent NSCLC

***AJCC 7th edition**

Prior Chemotherapy:

1. Chemotherapy (first line for advanced/metastatic disease):

Start (MM/YYYY): _____ Stop (MM/YYYY): _____

Best response:

CR PR SD PD

In case of CR, PR as well as SD please provide date of progression:

2. Chemotherapy (adjuvant): _____

Start (MM/YYYY): _____

Stop (MM/YYYY): _____

3. Chemotherapy (neo adjuvant): _____

Start (MM/YYYY): _____

Stop (MM/YYYY): _____

Best response:

CR PR SD PD

4. Any other prior therapy for advanced/metastatic NSCLC (please specify):

_____ Start (MM/YYYY): _____

Stop (MM/YYYY): _____

Best response:

CR PR SD PD

Please specify when the drug will be administered/dispensed?

ASAP

Objectives of the treatment and reasons why the administration of this experimental drug is essential:

I understand that this investigational drug is supplied for use on my own responsibility in the specified patient only. No clinical liability accrues to BI for “compassionate use”.

I received adverse event management training and support materials for dose reduction and patients follow up.

Signed _____ Date _____

Name _____

(Please fill in clearly in block capitals)

Address _____

The drug should be sent to (Doctor / Pharmacy):

Name _____

Address _____

-PLEASE ENSURE THAT THE SHIPPING ADDRESS IS READABLE -

FOR USE BY BOEHRINGER INGELHEIM ONLY

MEDICAL DIRECTOR:

In addition please check locally if patient is eligible to be included into Nintedanib clinical trial *(if such is ongoing in the country)*: Yes No

Approved by _____

(Medical Director)

Action _____

CORPORATE APPROVAL:

1. TMM review:

Edith Gracien Date approved: _____ Not approved:

2. TAH review:

Claudia-Nanette Gann Date approved: _____ Not approved:

Deputy: Mehdi Shahidi *Date approved:* _____

Not approved:

3. TAH approval:

Gerd Stehle Date approved: _____ Not approved:

Deputy: Volker Reichardt *Date approved:* _____

Not approved:

Comments:

LOCAL MONITOR:

- No approval by the local health authorities is needed

- Notification to/ approval by local authorities and/ or import license is available
Authority Approval dated_____

- The amount of medication per strength on this request form is in alignment with
amount/ strength of medication on authority's approval for this patient

All documents for each NPU/CUP patient supply (incl. patient request/ notification to/ approval by regulatory authorities, import documents, destruction forms etc.) will be stored/ archived and retrievable in the case of an inspection by regulatory authorities.

Date/ Signature (*Local BI Monitor*):

Anexo 2. Formato de Consentimiento Informado

Formato de Consentimiento del Paciente		
Programa de Uso compasivo abierto de Nintedanib en combinación con docetaxel para el tratamiento de pacientes con Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas avanzado o metastásico en progresión después de una línea de tratamiento con un esquema de quimioterapia.		
(BI) Programa no: 1199.55 <i>(si se permite localmente)</i>		Paciente No:
Nombre del paciente en letra de molde:		

Apreciable paciente:

Su doctor le recomienda utilizar la terapia con Nintedanib en combinación con docetaxel debido a que usted padece Cáncer de Pulmón de células no pequeñas y éste ha progresado a después de una línea de quimioterapia citotóxica.

El propósito de este programa es proporcionarle un acceso temprano al medicamento que contiene la sustancia activa Nintedanib.

Información sobre Nintedanib

Nintedanib es un medicamento de investigación que no está aprobado en su país.

Nintedanib también es conocido como inhibidor de la tirosina quinasa que bloquea el efecto de los factores de crecimiento de los vasos sanguíneos que son importantes para el desarrollo de éstos últimos.

Las células tumorales pueden generar factores que estimulan la formación de nuevos vasos sanguíneos (angiogénesis). Los nuevos vasos sanguíneos pueden ayudar a que el tumor crezca y posiblemente se extienda a otros tejidos en donde las células tumorales son llamadas metástasis. Nintedanib es un "inhibidor de la angiogénesis" que puede bloquear este proceso para que menos o ningún vaso pueda desarrollarse.

Cuando esto sucede, el tumor no se puede alimentar (se vuelve "desnutrido") y las células tumorales mueren.

La formación de nuevos vasos sanguíneos no solo es necesaria para el crecimiento tumoral sino también para la cicatrización normal de las heridas, los cambios mensuales al útero asociados con el ciclo menstrual y cuando el suministro de sangre al tejido se reduce crónicamente debido a una "enfermedad vascular".

Dado que las enfermedades cancerosas se tratan a menudo con una combinación de varios medicamentos con el fin de controlar el crecimiento del tumor, también se ha investigado a Nintedanib en combinación con otros medicamentos anti-cancerosos ya registrados, tales como docetaxel. Los resultados de estas investigaciones sugieren una mayor eficacia cuando Nintedanib se administra de forma concomitante con docetaxel.

Tome siempre este medicamento exactamente como su médico se lo indique. Consulte con su médico si no está seguro. Su médico determinará la dosis y podrá ajustarla (disminuirla) en decrementos de 100 mg en función de qué tan bien tolere Nintedanib.

Es muy importante tomar Nintedanib diariamente dos veces al día, siempre y cuando su médico se lo indique.

Cómo tomar Nintedanib

Debe tragar el medicamento con un vaso de agua (~ 250 ml). No mastique las cápsulas de gelatina. El medicamento debe tomarse después de la comida cada 12 horas diariamente a la misma hora en la mañana y en la noche, comenzando con la dosis en la mañana posterior al día de la administración de la quimioterapia. Nintedanib no debe tomarse en los días en que se administre la quimioterapia.

Si olvida tomar Nintedanib

Procure no olvidar sus dosis. En caso de que olvide tomar una o varias dosis del medicamento, siga la ingesta habitual tan pronto como sea posible. Si vomita, no debe

tomar una dosis de reemplazo. No tome una dosis doble el mismo día.

Si deja de tomar Nintedanib.

No deje de tomar Nintedanib sin consultar primero a su médico.

Precauciones especiales

Informe a su médico:

- Si usted tiene una herida grave que aún no se ha curado o si padece una enfermedad vascular grave, debe informar a su médico. Él decidirá si usted puede tomar Nintedanib.
- Las cápsulas de Nintedanib contienen gelatina derivada del cerdo. Si usted considera que tomar estas cápsulas puede crear conflicto con sus creencias personales o religiosas, hable de ello con su médico antes de firmar el formato de consentimiento.
- Por favor, evite la exposición prolongada a los rayos UV (por ejemplo, exposición a rayos ultravioleta de la luz solar, cama de bronceado, etc.), en caso de que la exposición no pueda evitarse, utilice un protector solar de espectro amplio y lentes de sol debido a que Nintedanib puede aumentar los efectos nocivos de los rayos UV en la piel y los ojos. Siga estas medidas de protección al menos durante dos semanas después de finalizar la terapia con Nintedanib.

Usted sólo puede tomar medicamentos adicionales (incluso medicamentos de venta sin receta) de los que su médico tenga conocimiento y que previamente hayan sido consultados con él –excepto en una emergencia. Si usted es tratado por otros médicos, comuníqueles que forma parte de este programa de uso compasivo. Su médico también debe ser informado sobre cualquier otro tratamiento médico administrado por otro médico durante este programa.

Guarde los medicamentos que se le administran durante el programa en un lugar seguro para garantizar que se encuentren fuera del alcance de los niños o de otras personas incapaces de evaluar los riesgos potenciales de éstos. Usted no está

autorizado para proporcionar este medicamento a otras personas. Revise las instrucciones de almacenamiento que se encuentran en la etiqueta.

¿Cuáles son los riesgos asociados con la participación en el programa?

El tratamiento con Nintedanib puede provocar efectos secundarios u otros síntomas.

Riesgos, efectos secundarios y/o molestias

Todos los medicamentos pueden causar efectos secundarios no deseados y esto es particularmente cierto para los medicamentos contra el cáncer. Los pacientes que son alérgicos a Nintedanib o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento no deben formar parte de este programa de uso compasivo.

Los eventos adversos observados durante el tratamiento con Nintedanib, solo o en combinación con quimioterapia, que pueden estar relacionados con Nintedanib se enumeran a continuación. Usted debe discutir esto con el médico del programa y si lo desea, con su médico de cabecera.

Nintedanib

Muy frecuentes (igual o más de 10%):

- Aumento de las pruebas de función hepática (análisis de sangre que muestren que el hígado no está funcionando como debería)
- Diarrea
- Pérdida del apetito
- Náusea
- Vómitos
- Dolor abdominal
- Cansancio

Frecuentes (igual o por encima de 1% pero por debajo de 10%):

- Sequedad en la boca
- Cambios en el sentido del gusto

- Indigestión
- Flatulencia (gas)
- Mareo
- Dolor de cabeza
- Hipertensión
- Recuento bajo de glóbulos blancos (que puede facilitar contraer una infección)
- Estreñimiento
- Dolor, como por ejemplo: dolor de huesos e hígado, calambres musculares, dolor de pecho, dolor de espalda, dolor tumoral
- Infecciones incluyendo las vías urinarias, pecho y senos paranasales
- Problemas de la piel tales como: prurito, erupción, caída de cabello, piel seca, úlceras bucales, síndrome pie-mano, alteraciones de las uñas
- Sudoración
- Escalofríos
- Fiebre
- Tos
- Tos con pequeñas cantidades de sangre
- Sensaciones extrañas en la piel.
- Sangrado, por ejemplo: epistaxis, sangrado rectal
- Deshidratación
- Color amarillento de la piel debido al aumento de bilirrubina en la sangre (ictericia)
- Nivel de potasio bajo

Poco frecuentes (menos de 1%):

- Resequedad de la nariz
- Dolor, como por ejemplo: dolor de piel o boca, dolor muscular, dolor de articulaciones o hinchazón, dolor en la ingle, dolor en el pecho
- Hinchazón de la piel
- Deterioro de la memoria o cambio en la atención

- Temblor
- Ritmo cardiaco anormal: lento o rápido
- Bajo nivel de azúcar
- Cambios en la función renal
- Enrojecimiento de los ojos
- Infección de la vejiga
- Perforación (agujeros en los intestinos)
- Sangrado en el cerebro
- Mal funcionamiento de la tiroides

Se observó un aumento simultáneo y totalmente reversible de bilirrubina junto con las enzimas hepáticas en algunos pacientes y en su mayoría, solo se presentaron al final del tratamiento con la progresión de la enfermedad y metástasis hepáticas. En general, el aumento de las enzimas se normalizó tras la interrupción de la dosis y no reapareció después de continuar el tratamiento en una dosis menor. Las enzimas del hígado serán monitoreadas de cerca durante la realización de este programa de uso compasivo. Informe a su médico en caso de observar coloración amarillenta de la piel o de la parte blanca de los ojos (signo de aumento de la bilirrubina).

Los efectos secundarios que se han reportado durante el tratamiento con otros medicamentos, que actúan de manera similar a Nintedanib, son el aumento de la presión arterial, insuficiencia renal, sangrado, complicaciones tromboembólicas (por ejemplo, coágulos), reacciones en la piel o perforaciones (agujeros en los intestinos). Informe a su médico en caso de experimentar este tipo de eventos adversos. Las investigaciones preclínicas indican que no puede excluirse el deterioro de la función inmune cuando se recibe tratamiento con Nintedanib.

Informe a su médico en caso de presentar algún cambio en la piel o los ojos, especialmente cuando se combina con la exposición a la radiación UV. Al igual que con todas las sustancias nuevas, el uso de Nintedanib puede provocar efectos secundarios nuevos desconocidos hasta el momento.

Los efectos secundarios de docetaxel que se describen en el instructivo de docetaxel se enumeran a continuación. Su médico tratante discutirá este tema con usted y le explicará los posibles riesgos y beneficios de su tratamiento.

Al igual que todos los demás medicamentos contra el cáncer, docetaxel puede causar efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia con docetaxel solo, son: disminución del número de glóbulos rojos o glóbulos blancos, alopecia, náusea, vómito, llagas en la boca, diarrea y cansancio.

La gravedad de los eventos adversos de docetaxel puede aumentar cuando docetaxel se administra en combinación con otros agentes:

Durante la infusión en el hospital pueden presentarse las siguientes reacciones alérgicas (presentes en más de 1 de cada 10 personas):

- Enrojecimiento, reacciones en la piel, picazón
- Opresión en el pecho, dificultad para respirar
- Fiebre o escalofríos
- Dolor de espalda
- Presión arterial baja

Pueden presentarse reacciones más graves.

El personal del centro supervisará de cerca su estado durante el tratamiento. Avise de inmediato si nota cualquiera de estos efectos. Entre las infusiones de docetaxel puede ocurrir lo siguiente y la frecuencia puede variar según la combinación de medicamentos que recibe:

Muy frecuentes: (*afectan a más de 1 usuario de cada 10*)

- Infecciones, disminución en el número de glóbulos rojos (anemia) o blancos (que son importantes en la lucha contra las infecciones) y plaquetas,

- Fiebre: si esto sucede, debe comunicárselo a su médico inmediatamente
- Reacciones alérgicas como se describió anteriormente
- Pérdida del apetito (anorexia)
- Insomnio
- Sensación de entumecimiento u hormigueo o dolor en las articulaciones o músculos
- Dolor de cabeza
- Alteración del sentido del gusto
- Inflamación del ojo o aumento del lagrimeo de los ojos
- Inflamación causada por drenaje linfático defectuoso
- Falta de aire
- Secreción nasal, inflamación de la garganta y la nariz, tos
- Sangrado de la nariz
- Llagas en la boca
- Problemas estomacales como náuseas, vómitos y diarrea, estreñimiento
- Dolor abdominal
- Indigestión
- Caída de cabello a corto plazo (en la mayoría de los casos el crecimiento normal del pelo aparece nuevamente)
- Enrojecimiento e hinchazón de las palmas de las manos o las plantas de los pies que pueden causar desprendimiento de la piel (esto también puede ocurrir en los brazos, cara o cuerpo)
- Cambio en el color de las uñas, que pueden desprenderse
- Dolores musculares, dolor de espalda o dolor de huesos
- Cambio o ausencia del período menstrual
- Hinchazón de las manos, pies y piernas
- Cansancio o síntomas gripales
- Aumento o pérdida de peso

Frecuentes (*afecta a 1 de 10 usuarios en cada 100*)

- Candidiasis oral
- Deshidratación
- Mareos
- Sordera
- Disminución de la presión arterial, ritmo cardíaco irregular o rápido
- Insuficiencia cardíaca
- Esofagitis
- Sequedad en la boca
- Dificultad o dolor al tragar
- Hemorragia
- Enzimas hepáticas elevadas (de ahí la necesidad de análisis de sangre periódicos)

Poco frecuentes: *(afecta a 1 de 10 usuarios en cada 1000)*

- Desmayo
 - En el sitio de la inyección, reacciones de la piel, flebitis (inflamación de la vena) o hinchazón
 - Inflamación del colon, intestino delgado; perforación intestinal
- Coágulos

Si alguno de los efectos adversos empeora, o si usted percibe cualquier efecto adverso no mencionado anteriormente, informe a su médico tratante. *El docetaxel contiene alcohol. Hable con su médico si usted sufre de dependencia al alcohol o insuficiencia hepática.*

Combinación de Nintedanib y docetaxel

Se espera que la combinación de Nintedanib con docetaxel dé como resultado la presencia de eventos adversos tal como se describió para cada uno de los agentes individuales. Este fue el caso en un ensayo clínico que investigó la combinación de Nintedanib y docetaxel. No se observó aumento en la frecuencia de los glóbulos blancos cuando se comparó con la monoterapia con docetaxel. Los eventos adversos

reportados con mayor frecuencia fueron astenia, diarrea, caída de cabello, náusea, pérdida del apetito y vómito.

Al igual que con las nuevas sustancias y las nuevas combinaciones, el uso de Nintedanib junto con docetaxel puede provocar nuevos efectos secundarios desconocidos hasta el momento.

DEBE NOTIFICAR AL MÉDICO DE INMEDIATO SI LOS EVENTOS EMPEORAN O SI PRESENTA UN ATAQUE REPENTINO DE TOS, FIEBRE O DIFICULTAD PARA RESPIRAR.

Los medicamentos de rescate para revertir la acción de Nintedanib no están disponibles. Los efectos secundarios potenciales de Nintedanib deben tratarse de forma sintomática.

Los tratamientos sintomáticos para los efectos secundarios o síntomas asociados al tumor están permitidos. Su médico le hablará sobre los tratamientos más adecuados.

Embarazo/Control natal

No se han realizado estudios sobre Nintedanib en mujeres embarazadas o mujeres que amamantan a sus bebés. Se desconoce si Nintedanib es seguro para las mujeres embarazadas, neonatos y bebés que son alimentados con leche materna. Tampoco se sabe si Nintedanib tiene un efecto en el esperma o los óvulos.

Si usted está embarazada, planea quedar embarazada o si está amamantando usted no podrá participar en este programa. Si usted es una mujer en edad fértil, no podrá participar en este programa, a menos que esté utilizando un método anticonceptivo aceptable durante todo el programa y durante 2 semanas después de la última dosis del medicamento del programa.

¿Quién decide si debe abandonar el programa?

Debido a que su participación en este programa es voluntaria, usted puede retirar su

consentimiento para participar en cualquier momento, sin indicar las razones y sin poner en peligro la continuación de su tratamiento médico.

En ciertas circunstancias, es posible que su médico o la compañía Boehringer Ingelheim como patrocinador de este programa decidan que debe abandonar prematuramente el programa sin su consentimiento previo. Esto puede ocurrir por las siguientes razones:

- Su participación en el programa deja de ser aceptable por cuestiones médicas
- Se decide suspender el programa en su totalidad

¿Qué se hará con su información?

En el curso de este programa sus datos personales, en particular de los resultados médicos, serán recopilados, almacenados y evaluados. Sin su declaración de consentimiento con respecto a la protección de datos, que debe presentar junto con su declaración de consentimiento para participar en el programa, usted no es elegible para participar en el programa. En caso de que los resultados de este programa se publiquen, se mantendrá la confidencialidad. Al firmar el formato de consentimiento usted autoriza a su médico a revelar detalles de su historial médico relevante bajo estricta confidencialidad.

Sólo para pacientes mujeres: En caso de que quede embarazada durante el programa, el patrocinador (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG) recibirá información sobre su embarazo, el parto y la salud de su hijo. La recopilación de esta información nos ayuda a evaluar si la ingesta del medicamento de prueba durante el embarazo podría poner a la madre o al bebé en situación de riesgo.

A quién contactar si tiene más preguntas

Usted tiene la oportunidad de consultar a su médico en caso de tener más preguntas sobre este programa.

Nombre de la persona de contacto: *(el investigador escribe aquí el nombre de la*

persona de contacto).

Número de teléfono: *(el investigador escribe aquí el número de teléfono de la persona de contacto).*

Dirección de contacto de las autoridades locales

Las personas interesadas también pueden ponerse en contacto con las autoridades locales en nombre de los participantes, como sus representantes legales o apoderados para conocer cuestiones relativas a todas las circunstancias de importancia para la ejecución de un programa.

Si usted tiene más preguntas sobre el medicamento de ensayo que su médico no puede responder, por favor no dude en preguntar al patrocinador de este programa. Las direcciones y números de teléfono son los siguientes:

Persona de contacto: _____ Boehringer Ingelheim México
Maíz No. 49, Colonia Barrio Xaltocan Xochimilco C.P. 16090 México, Distrito Federal
Tel.: _____ Ext. _____

Nombre del paciente en mayúsculas letra de molde:

Firma: _____

Fecha de firma: _____

(dd / mm / aaaa)

Anexo 3. Formato de reporte de Eventos Adversos

Favor de enviar este formato EL MISMO DÍA EN QUE SE DETECTÓ EL EVENTO.

No. de centro: _ _ _ _ _	Reporte de Eventos Adversos Serios en el Programa de Uso Compasivo (CUP)	Número de ID del caso OPU:		Nombre de quien reporta: _____
	Título del estudio del CUP: CUP en CPCNP/ MEXICO / Nintedanib	Iniciales del paciente: _ _	Número del paciente: _ _	Teléfono: _____ Fax: _____ Programa BI No.: 1199.55

Género 1 <input type="checkbox"/> masculino 2 <input type="checkbox"/> femenino	Fecha de nacimiento (dd/mm/aaaa) _ _ _ _ _ _ _ _	Edad _ _	Estatura (cm) _ _ _ _	Peso (kg) _ _ _ _ _	Raza 1 <input type="checkbox"/> blanca 2 <input type="checkbox"/> negra 3 <input type="checkbox"/> asiática	Embarazo 0 <input type="checkbox"/> No 1 <input type="checkbox"/> Sí, semana _ _
---	--	--------------	---------------------------	------------------------------	--	---

<input type="checkbox"/> Reporte Inicial <input type="checkbox"/> Reporte de seguimiento	Fecha del evento <i>(escriba las fechas para cada evento en las columnas)</i>				Intensidad del evento 1=leve 2=moderado 3=severo	Terapia para el evento 0= no 1= Sí Si la respuesta es sí, especifique en el área "descripción de los eventos registrados"	Acción tomada con el medicamento de BI debido al evento 1=continuó 2=se redujo 3=se suspendió 4=aumentó 5=se completó de acuerdo con el protocolo 6=se suspendió y comenzó de nuevo 7=no aplica	Resultado del evento 1= recuperación 2= aún no se recupera 3= secuela 4= fatal* 5= desconocido	¿FUE SERIO EL EVENTO? ** Si el resultado fue fatal, envíe una copia del certificado de defunción		Relación causal Si existe una relación causal razonable con la aplicación de BIBF 1120 (Nintedanib) Persona que reporta 0= No 1= Sí
	Si el evento continúa, escriba "cont." en la columna "fecha de término".								0 = No	1 = Sí	
EVENTO (S): Describa todos los eventos, signos o síntomas observados Incluya cualquier evento adverso no serio asociado con el evento serio(s)	Fecha de aparición dd/mm/aaaa	Hora (En formato de 24 h) hh:mm	Fecha de término dd/mm/aaaa	Hora (En formato de 24 h) hh:mm					Si la respuesta es afirmativa, escriba los códigos adecuados 1= fatal** 2=pone en riesgo la vida 3=incapacitante 4=hospitalización 5=hospitalización prolongada 6=anomalía congénita 7= otras: (p.e. dependencia al medicamento/abuso, cáncer)		
1.											
2.											
3.											

Descripción de los eventos adversos registrados, en caso de ser necesario. Haga referencia al número de evento que se especifica en la primera columna.

No. de centro: □□□□□□	Reporte de Eventos Adversos Serios en el Programa de Uso Compasivo (CUP)				Número de ID del caso OPU:		Programa BI No.: 1199.55
	Título del estudio del PUC: PUC en NSCL/ MÉXICO / BIBW 1120 (Nintedanib)				Iniciales del paciente:: □□	Número del paciente: □□	
Medicación / Terapia Si el medicamento está a la venta y nombre genérico	Fórmula	Dosis total diaria al inicio (dosis, unidad)	Vía de administración	Fecha de inicio (dd/mm/aaaa)	Fecha de término (dd/mm/aaaa)	Indicaciones de uso	Otros medicamentos sospechosos: ¿Existe alguna posible relación causal entre el evento y la terapia concomitante?
Medicamento de Boehringer Ingelheim: Nintedanib							Reportero 0= no 1 = Sí En caso de ser afirmativo, registre el número de evento(s)
Terapia concomitante (relevante): 1.							
2.							
3.							
4.							

Diagnósticos concomitantes (relevantes)

**Comentarios (factores de confusión,
explicación alterna al evento, reto, etc.)**

Nombre de quien reporta:

Firma

Fecha: ____ / ____ / ____

dd / mm / aaaa