



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN**

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

CURSO DE ESPECIALIDAD EN ONCOLOGÍA MÉDICA

ESTUDIO CLÍNICO FASE IIA, ALEATORIZADO, DE ETIQUETA ABIERTA, PARA EVALUAR LA FARMACOCINÉTICA DE ALECTINIB, CON ESCALAMIENTO SECUENCIAL DE DOSIS, EN PACIENTES MEXICANOS CON DIAGNÓSTICO DE CÁNCER PULMONAR DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS AVANZADO CON REORDENAMIENTO ALK POSITIVO.

T E S I S

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE: ESPECIALISTA EN
ONCOLOGÍA MÉDICA**

PRESENTA:

CÉSAR EDUARDO INFANTE GONZÁLEZ

**M. EN C. OSCAR GERARDO ARRIETA RODRÍGUEZ
DIRECTOR DE TESIS**



CIUDAD DE MÉXICO, 2 DE OCTUBRE DE 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

Agradecimientos

Agradezco primero a mis padres y hermanos, por el apoyo.

A mis profesores, que han sido inspiración y guía.

Al personal de enfermería y trabajo social.

A los investigadores en Ciencias Básicas.

A los pacientes que nos enseñan todos los días.

Al Instituto Nacional de Cancerología por ser modelo de la Oncología en México.

INDICE

I.- Título	4
II.- Marco Teórico	5
III.- Antecedentes	8
IV.- Planteamiento del problema	8
V.- Objetivos	8
VI.- Justificación	9
VII.- Hipotesis	10
VIII.- Material y métodos	11
IX.- Resultados	22
X.- Discusión	23
XI.- Conclusiones	24
XII.- Bibliografía	25

TÍTULO

ESTUDIO CLINICO FASDE IIA, ALEATORIZADO, DE ETIQUETA ABIERTA, PARA EVALUAR LA FARMACOCINETICA DE ALECTINIB, CON ESCALAMIENTO SECUENCIAL DE DOSIS, EN PACIENTES MEXICANOS CON DIAGNÓSTICO DE CÁNCER PULMONAR DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS AVANZADO CON REORDENAMIENTO ALK POSITIVO.

MARCO TEORICO

El cáncer pulmonar de células no pequeñas (CPCNP) continúa siendo la principal causa de muerte relacionada con cáncer a nivel mundial, representando aproximadamente el 18% de todas las muertes relacionadas con cáncer en ambos sexos.¹ Un grupo de pacientes con CPCNP tiene tumores que contienen una inversión en el cromosoma 2 produciendo un gen de fusión denominado EML4-ALK que funciona como un receptor activado de manera constitutiva. Entre el 10 y el 15% de estos casos que albergan el gen de fusión (EML4) y (ALK) son resultado de una inversión cromosómica en 2p21 y 2p23.^{2,3} Esta define un subconjunto clinicopatológico distinto del CPCNP. Esta alteración se ha observado en aproximadamente el 5% a nivel global.^{5,6,7}

Los pacientes con tumores ALK positivos, presentan una serie de características clinicopatológicas, las cuales incluyen el no ser fumadores, mujeres, edades jóvenes al diagnóstico, histología de adenocarcinoma. Entre otras características presentan resistencia a quimioterapia y mayor probabilidad de enfermedad en Sistema nervioso central.⁷

El uso de inhibidores de ALK es el estándar de tratamiento como terapia inicial para pacientes con CPCNP avanzado cuyo tumor contiene esta alteración genética. Los cuales se incluye el Crizotinib como fármaco de primera generación, el Ceritinib, Brigatinib y Alectinib como fármacos de segunda generación y el Lorlatinib como fármaco de tercera generación.^{8,9}

Alectinib es un inhibidor de ALK de segunda generación que inhibe selectivamente la actividad de ALK, evitando la fosforilación y la cascada de señalización intracelular.¹⁰ Tiene actividad en la enfermedad resistente a crizotinib con actividad informada en metástasis cerebrales. Está aprobado por la FDA para el tratamiento de primera línea y para aquellos que han progresado o son intolerantes a crizotinib y tiene actividad clínica importante en pacientes con metástasis cerebrales, incluso en pacientes con metástasis cerebrales sintomáticas, pacientes con enfermedad leptomeníngea y pacientes que tienen recaída a SNC con el uso de ceritinib.^{9,10,11.}

Los resultados de un ensayo fase III que comparó el uso de Alectinib, contra crizotinib en pacientes sin tratamiento previo el cual demostró una prolongación en la supervivencia libre de progresión (SLP) y mejores tasas de respuesta, así como calidad de vida.¹² En la actualización de estos estudios en el marco del congreso americano de oncología 2018, se ha observado un beneficio en la supervivencia global de 34.8 meses, algo nunca antes visto en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas.^{13,14}

Estudios previos han mostrado que el tratamiento con Alectinib es diferente de acuerdo al origen étnico. En caucásicos la dosis es de 600 mg, mientras que en asiáticos la dosis es de 300mg. Ambas dosis han sido bien toleradas, han incrementado la respuesta y la supervivencia global.^{15,16,17.}

Interesantemente, los estudios de farmacocinética muestran que la dosis terapéutica de Alectinib requerida para alcanzar una respuesta terapéutica puede variar según el origen étnico. En el estudio Japonés de farmacología de Alectinib, los pacientes se sometieron a la administración del fármaco a dosis de 300mg en condiciones de ayuno y de dieta habitual, los resultados demostraron que las concentraciones plasmáticas alcanzadas fueron similares a las concentraciones de pacientes caucásicos con dosis de 600 mg. En cuanto a la seguridad en los pacientes japoneses se reportaron eventos adversos grado 3 o mayores solo en tres pacientes, las cuales fueron trombosis pulmonar, linfopenia e hipofosfatemia. La dosis de Alectinib utilizada en el estudio J-ALEX, se seleccionó en función de los resultados del estudio AF-001JP, que mostró alta actividad y buena tolerabilidad con 300 mg dos veces al día. Sin embargo, para el ensayo ALEX, los pacientes recibieron 600 mg de Alectinib dos veces al día, en este ensayo se incluyeron pacientes asiáticos y no asiáticos. En el ensayo J-ALEX los pacientes recibieron Alectinib 300 mg dos veces al día y solo incluyó pacientes de origen asiático.^{12,13,17,18.}

Por otro lado, se ha evaluado la farmacocinética a medicamentos antiALK en poblaciones Caucásica y Asiáticas. Los resultados mostraron que la vida media del Alectinib, así como su concentración plasmática no presenta variación importante durante ayuno o habiendo ingerido alimentos. Por otro lado, la interacción de Alectinib con su principal vía de metabolismo hepática con el citocromo CYP3A/CYP2C8, no tiene relevancia clínica. El uso de inhibidores de bomba de protones, con aumento del pH gástrico, no ha demostrado alterar la absorción del fármaco. En población japonesa, el uso de Lauril sulfato en el medicamento esta restringido, por lo que se ha intentado disminuir la cantidad del mismo por capsula.^{21,22,23.}

Sin embargo, no se han realizado estudios similares en poblaciones hispanas, y dichos estudios serían beneficiosos para evaluar la dosis correcta para nuestros pacientes, ya que una dosis reducida (300 mg) con eficacia mantenida generaría importantes ahorros en términos de tratamiento de ALK pacientes positivos a NSCLC.

Estudio de farmacocinética

Se utilizan diversos modelos para determinar las concentraciones plasmáticas máximas y la citotoxicidad en estos pacientes. En los estudios fase I, los pacientes reciben dosis de tratamiento debajo de la dosis biológicamente activa. En el estudio matemático de Simon de 1997, se realizaron 4 diferentes modelos de acuerdo al objetivo del estudio Fase I. Realizando escalamiento de dosis del 100% de acuerdo a la toxicidad (Grado 0-1) hacia el siguiente ciclo. Requiriendo 1 paciente por dosis en los escalamientos, cambiando al modelo clásico de 3+3 para los siguientes ciclos de tratamiento. El estudio de escalamiento de dosis acelerada, reduce el número de pacientes utilizando dosis subóptimas de tratamiento, así como aumenta la velocidad de obtención de datos de farmacocinética y toxicidades. Sin embargo estos estudios están validados para agentes citotóxicos y el tiempo de realización del estudio es prolongado.²⁴

Para el uso de terapia blanco, el escalamiento de dosis es basado en farmacocinética, puede ser realizado de acuerdo a la Cmax, Cmin, AUC; el cual correlaciona con la supresión del blanco seleccionado.²⁵

Absorción:

Tras la administración de 600mg vía oral cada 12hrs con comidas de alemtinib, present en los estudios un Tmax despues de 4-6hrs. El estado estacionario se alcanzó a los 7 días. La biodisponibilidad absoluta del alectinib cápsulas fue de 36.9% (IC del 90%: 33.9-40.3%) con alimentos en sujetos sanos. Se estudió el cambio en la absorción de alectinib con la ingesta de inhibidor de bomba de protones Esomeprazol, no afectando la misma.^{21,22}

Distribución:

El volumen de distribución de Alectinib es de 4016 litros, unido en 99% a proteínas plasmáticas. No es sustrato de glicoproteína-P o peptido transportador de aniones orgánicos.¹¹

Metabolismo:

El alectinib es metabolizado por CYP3A4 a su principal metabolito el M4.¹¹

Eliminación:

El 97.8% se excreta en heces, con una eliminación mínima en orina. Con un aclaramiento de 81.9 l/hr. La semivida de eliminación fue de 32.5hrs.¹¹

CONCEPTOS

CPCNP: Cáncer de pulmón de células no pequeñas

ALK: Gen de fusión de la proteína de cinasa de linfoma anaplasico.

Farmacocinetica: Metabolismo y biodisponibilidad del fármaco estudiado.

SNC: Sistema nervioso central.

ANTECEDENTES

No se cuenta con antecedentes de estudios de farmacocinética con Alectinib en población mexicana.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Con base a lo escrito con anterioridad el propósito de este estudio es resolver la siguiente pregunta:

¿Cuál es el comportamiento farmacocinético de Alectinib en la población mexicana?

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Evaluar los parámetros farmacocinéticos y toxicidad de dosis escalada de alectinib, en pacientes con CPCNP con mutaciones positivas para ALK.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

Describir el área bajo la curva de dosis inicial (AUC₀₋₁₂ ng.h/mL), la concentración plasmáticas máximas (C_{max}, ng/mL) y el tiempo máximo para alcanzar la concentración (T_{max}, horas), así como el estado estacionario para escalada de Alectinib 150, 300 y 600 mg, en pacientes con CPCNP con mutación de ALK.

JUSTIFICACIONES

El estudio de escalamiento de dosis acelerada, reduce el número de pacientes utilizando dosis subóptimas de tratamiento, así como aumenta la velocidad de obtención de datos de farmacocinética y toxicidades. La dosis óptima de alectinib en poblaciones de origen hispano no se ha determinado, estudios en población asiática han demostrado misma efectividad con dosis menores de alectinib, por lo que realizaremos estudio de farmacocinética para evaluar las concentraciones plasmáticas máximas, así se lograría disminuir los costos directos del tratamiento.

No se han realizado estudios para determinar las concentraciones plasmáticas máximas de alectinib en población mexicana y de acuerdo a los estudios previos, estos pueden variar de acuerdo al origen étnico. Como contribución del estudio, pretendemos evaluar la farmacocinética de alectinib a diferentes dosis (150, 300 y 600 mg) y determinar la citotoxicidad en nuestra población.

HIPÓTESIS

La biodisponibilidad y farmacocinética en la población mexicana con CPCNP son distintas a la población anglosajona. Los pacientes mexicanos alcanzarán una concentración plasmática similar a la población asiática con dosis de 300mg Vía oral cada 12hrs.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño

Estudio fase II, prospectivo, longitudinal, para evaluar la farmacocinética de Alectinib en escalamiento de dosis.

Definición de universo

Pacientes adultos > 18 años, mexicanos, ambos sexos, con diagnóstico de CPCNP en etapas clínicas IIIB, IV o recurrente, con rearreglo ALK.

Muestra:

Criterios de Inclusión

- a) Sujetos con CPCNP de células no escamosas localmente avanzado, documentado, quienes presenten estadio IIIB / IV o enfermedad recurrente previamente tratados o sin tratamiento previo
- b) Sujetos con CPCNP con translocaciones conocidas de ALK evaluadas con una prueba aprobada por la FDA como IHQ o FISH.
- c) Sujetos con suficiente tejido para probar las translocaciones de ALK por IHQ o FISH.
- d) Hombres y mujeres \geq 18 años de edad.
- e) Estado de desempeño del Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG) \leq 2
- f) Estado de desempeño por escala de Karnofsky \geq 70%
- g) Los sujetos con metástasis a SNC solo son elegibles si las metástasis fueron tratadas adecuadamente con radioterapia y / o cirugía durante al menos 2 semanas antes de la aleatorización
- h) Al menos 12 semanas de esperanza de vida
- i) Los sujetos deben tener enfermedad medible mediante tomografía computada según los criterios RECIST versión 1.1; la evaluación radiográfica del tumor será realizada en el lapso de 28 días antes de la aleatorización.
- j) Las lesiones blanco pueden estar localizadas en un campo previamente irradiado si existe progresión de la enfermedad documentada (radiográfica) en ese sitio.

Los sujetos pueden haber experimentado progresión o recurrencia de la enfermedad durante o después de un régimen previo de quimioterapia que contenga quimioterapia basada en platino para enfermedad metastásica o ser pacientes sin tratamiento previo. Esto incluye a los sujetos que cumplan los siguientes criterios:

- (1) Los sujetos que recibieron pemetrexed como tratamiento de mantenimiento (que no progresaron a quimioterapia basada en platino) y progresaron durante el mantenimiento son elegibles.
 - (2) Son elegibles los pacientes que recibieron quimioterapia basada en platino de manera adyuvante o neoadyuvante (después de cirugía y/o radiación) y desarrollaron enfermedad recurrente o metastásica en un lapso de 6 meses después de terminar el tratamiento
 - (3) Son elegibles los sujetos con enfermedad recurrente > 6 meses después de recibir quimioterapia adyuvante o neo adyuvante basada en platino, quienes también progresaron posteriormente durante o después de un régimen doble basado en platino para tratar las recurrencias
 - (4) Sujetos con una translocación conocida de ALK que recibieron quimioterapia doble basada en platino.
 - (5) Sujetos tratados previamente con un anti ALK de primera o segunda generación (crizotinib o ceritinib) son elegibles.
- k) Todos los requisitos basales de laboratorio serán evaluados, y deberán obtenerse hasta 14 días antes de la aleatorización. Los valores de laboratorio de escrutinio deben cumplir los siguientes criterios:
- i) Conteo de glóbulos blancos $\geq 2000/\mu\text{L}$
 - ii) Neutrófilos $\geq 1500/\mu\text{L}$
 - iii) Plaquetas $\geq 100 \times 10^3/\mu\text{L}$
 - iv) Hemoglobina $\geq 9.0 \text{ g/dL}$
 - v) Creatinina sérica ≤ 1.5 veces por arriba del valor normal o depuración de creatinina $> 40 \text{ mL/minuto}$ (utilizando la fórmula de Cockcroft/Gault)

Mujeres: $\text{CrCl} = \frac{(140 - \text{edad en años}) \times \text{peso en kg} \times 0.85}{72 \times \text{creatinina sérica en mg/ dL}}$

Hombres: $\text{CrCl} = \frac{(140 - \text{edad en años}) \times \text{peso en kg} \times 1.00}{72 \times \text{creatinina sérica en mg/ dL}}$
 - vi) AST ≤ 1.5 veces por arriba del valor normal
 - vii) ALT ≤ 1.5 veces por arriba del valor normal
 - viii) Bilirrubina total ≤ 1.5 veces por arriba del valor normal (excepto en sujetos con Síndrome de Gilbert, quienes deben tener una bilirrubina total $< 3.0 \text{ mg/dL}$)

- l) Debe haberse completado el tratamiento previo con radioterapia o radiocirugía al menos 2 semanas antes de la aleatorización.
- m) Los sujetos con metástasis cerebrales son elegibles si están asintomáticos, están siendo tratados o se encuentran neurológicamente estables al menos durante 2 semanas sin utilizar esteroides, o si tienen una dosis estable o que se está disminuyendo $\leq 10\text{mg}$ diarios de prednisona (o equivalente).

1) Edad y Estado Reproductivo

- a) Las mujeres con potencial reproductivo deben utilizar métodos de anticoncepción basados en las tablas que se encuentran en el Apéndice 2. Se requiere utilizar un método de anticoncepción altamente eficaz (tasa de falla menor de 1% por año). Los métodos individuales de anticoncepción deben determinarse consultando al investigador.
- b) Las mujeres con potencial reproductivo deben tener una prueba negativa de embarazo en suero o en orina (sensibilidad mínima de 25 IU/L o unidades equivalentes de HCG) 24 horas antes de iniciar el producto en investigación.
- c) Las mujeres no deben estar lactando.
- d) Los hombres sexualmente activos con mujeres con potencial reproductivo, deben utilizar cualquier método anticonceptivo con una tasa de falla menor de 1% por año. El investigador debe revisar los métodos anticonceptivos y el periodo de tiempo durante el que debe utilizarse anticoncepción. Los hombres que son sexualmente activos deben seguir las instrucciones de control natal durante un periodo de 90 días, más el tiempo requerido para que el fármaco en investigación se someta a cinco vidas medias.

Criterios de exclusión

1. Excepciones para la Enfermedad Blanco

1. Sujetos con meningitis carcinomatosa.
2. Se excluyen los sujetos con metástasis activas a SNC no tratadas. Los sujetos son elegibles si las metástasis a SNC se tratan de forma adecuada al menos durante 2 semanas antes del reclutamiento. Además, los sujetos no deben estar tomando corticoesteroides, o deben estar tomando una dosis estable o que esté disminuyendo ≤ 10 mg diarios de prednisona (o equivalente).
2. Se excluyen los sujetos con mutaciones EGFR conocidas que son sensibles a la terapia con inhibidores específicos disponibles (que incluyen, pero no se limitan a, deleciones en el exón 19 y el exón 21 [L858R] mutaciones de sustitución). Todos los sujetos con histología no escamosa deben haber sido evaluados localmente para determinar el estado de la mutación EGFR; se recomienda encarecidamente el uso de una prueba aprobada por la FDA (las pruebas de mutación EGFR se pueden realizar durante el Periodo de selección; las personas no escamosas con un estado de EGFR desconocido o indeterminado no se pueden aleatorizar).

3. Historia Clínica y Enfermedades Concurrentes

- a) Cualquier trastorno médico serio o no controlado o infección activa con hepatitis que pudiera reactivarse.
- b) Otras neoplasias malignas que requieran intervención concurrente.
- c) Los sujetos con neoplasias malignas previas (excepto cánceres de piel distintos a melanoma, y los siguientes cánceres in situ: vejiga, gástrico, colon, cervical/dislplasia, endometrial, melanoma, o mama) se excluyen a menos que se haya logrado remisión completa al menos 2 años antes de entrar al estudio y que no requiera tratamiento adicional ni que se anticipe que se requerirá un tratamiento adicional durante el periodo del estudio.
- d) Sujetos con una condición que requiera tratamiento sistémico con corticoesteroides (> 10 mg diarios de prednisona o equivalente), u otros medicamentos inmunosupresores en el lapso de 14 días antes de la aleatorización. Los corticoesteroides inhalados o tópicos, y las dosis de esteroides por reemplazo adrenal > 10 mg diarios o equivalente, se permiten en ausencia de enfermedad autoinmune activa.
- e) Sujetos con enfermedad autoinmune conocida activa o sospecha de la misma. Pueden reclutarse sujetos con vitíligo, diabetes mellitus tipo I,

hipotiroidismo residual que requiera reemplazo hormonal, o condiciones que no se espera que recurran en ausencia de un desencadenante externo.

- f) Todas las toxicidades atribuidas a un tratamiento previo contra el cáncer que no sean alopecia y fatiga, deben haberse resuelto a grado 1 (NCI CTCAE versión 4) o a la basal, antes de la administración del fármaco del estudio.
- g) Tratamiento previo con vacunas contra el tumor u otros agentes anti tumorales inmuno estimulantes.
- h) Tratamiento previo con anticuerpos anti PD-1, anti PD-L1, anti PD-L2, anti CD-137, o anti CTLA-4 (incluyendo ipilimumab o cualquier otro anticuerpo o fármaco dirigido específicamente para co estimular las células T o las vías de puntos de verificación).
- i) Sujetos con historia de enfermedad pulmonar intersticial.
- j) Los sujetos deben estar recuperados de los efectos de alguna cirugía mayor, o de lesión traumática significativa al menos 14 días antes de la primera dosis del tratamiento del estudio.

4. Hallazgos Físicos y de las Pruebas de Laboratorio

- a) Pruebas positivas para el antígeno de superficie del virus de la Hepatitis B (sAg de HBV) o ácido ribonucleico para Hepatitis C (RNA de HCV) que indiquen infección aguda o crónica

5. Alergias y Reacciones Adversas al Fármaco

- a) Historia de hipersensibilidad severa a otros anticuerpos monoclonales.

6. Estado Sexual y Reproductivo

- a) Mujeres embarazadas o que estén lactando.
- b) Mujeres con una prueba de embarazo positiva en el reclutamiento o antes de la administración del medicamento del estudio.

7. Tratamientos Prohibidos y/o Tratamientos Restringidos

- a) Administración en curso o planeada de tratamientos contra el cáncer distintos a los especificados en este estudio.
- b) Uso de corticoesteroides o de otros medicamentos inmunosupresores según los criterios de exclusión contenidos en el apartado 3D.
- c) Inhibidores potentes del CYP3A4 (Ver Sección 3.4.1).
- d) Tratamiento con cualquier fármaco en investigación 28 días antes de la primera administración del tratamiento del estudio.

8. Otros Criterios de Exclusión

- a) Cualquier otro trastorno médico serio o no controlado, infección activa, hallazgo en la exploración física, hallazgo de laboratorio, estado mental alterado, o condición psiquiátrica que, en opinión del investigador, limitaría la capacidad de un sujeto para cumplir con los requisitos del estudio, que aumente de forma importante el riesgo para el sujeto, o que afecte la interpretabilidad de los resultados del estudio.

Los criterios de elegibilidad de este estudio han sido considerados cuidadosamente para garantizar la seguridad de los sujetos del estudio, y para garantizar que los resultados del estudio pueden ser utilizados

Definición y operacionalización de variables

El calculo de muestra se realizó por conveniencia, basados en los estudios de farmacocinética previos. Se incluyeron 12 pacientes.

Métodos, instrumentos y proceso de recolección de datos

Método y técnicas:

Evaluación de farmacocinética

Las concentraciones plasmáticas de Alectinib se determinarán mediante cromatografía líquida de alto rendimiento acoplada a espectrometría de masas (HPLC-MS/MS). Antes de determinar las concentraciones plasmáticas de Alectinib, se establecieron las condiciones de manejo de la muestra (temperatura de almacenamiento, estabilidad, extracción del principio activo etc.), así como las condiciones operativas de la cromatografía (tipo de columna de cromatografía, temperatura de la columna, fase móvil, etc.). Una vez que

hayamos establecido las condiciones de cromatografía, el método se validará de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana del Ministerio de Salud: NOM-177-SSA1-2008. Determinaremos la linealidad, precisión, especificidad, estabilidad, límite de cuantificación y límite de detección. Usando el método validado, determinaremos las concentraciones de Alectinib a partir de las muestras de plasma de los pacientes incluidos en el protocolo.

Validación del método

Se prepararán soluciones de 1 mg/ml de Alectinib que se utilizarán para las curvas de calibración en un rango de 0.1-3000 ng/ml. Todas las soluciones estándar se almacenarán a -20 ° C. Se adicionarán concentraciones conocidas de Alectinib a las alícuotas de plasma blanco y éstas se someterán a una extracción en fase líquida utilizando acetonitrilo para la precipitación de proteínas. El alectinib se eluirá en la fase móvil y finalmente se inyectarán 20 µl en el sistema de cromatografía.

Condiciones de cromatografía.

El sistema de cromatografía consistirá en una cromatografía líquida de alta resolución acoplada a espectrometría de masas (HPLC-MS/MS) que se acoplará a una bomba para suministrar solventes, inyector automatizado (Agilent 1290, Infinity Liquid Chromatography, EE. UU.). Para la separación de Alectinib, utilizaremos una columna ID Eclipse Plus-C18 de 150x3.9 mm, la fase móvil será una mezcla de acetonitrilo:ácido fórmico, la detección se realizará con un detector de masas Agilent 6490 (Triple Cuádruple LC/Sistema de MS). El sistema estará equipado con una ionización por electropulverización (ESI).

Prueba de calibración y validación.

Se determinará la linealidad, precisión interdía e intradía, exactitud, especificidad, estabilidad, límite de cuantificación y límite de detección, con el objetivo de obtener la fiabilidad analítica del método.

Evaluación de la farmacocinética de Alectinib en pacientes con CPCNPM

En esta etapa evaluaremos los niveles plasmáticos de alectinib en pacientes con CPNM. El estudio se realizará en dos fases: la primera consistirá en administrar una dosis de 150 mg por un ciclo de tratamiento (21 días), posteriormente se incrementara la dosis a 300 mg por otro ciclo, posteriormente se incrementara la dosis a 450 mg por otro ciclo y finalmente se aumentara la dosis a 600 mg por otro ciclo. Realizaremos mediciones de las concentraciones plasmáticas durante

las cuatro dosis escaladas y se obtendrán curvas de concentración plasmática en función del tiempo, a través de las cuales realizaremos un análisis farmacocinético.

Identificación de pacientes para el estudio farmacocinético.

A todos los sujetos se les asignará un número consecutivo, mantendrán este número durante toda la duración del estudio farmacocinético. Los números de los sujetos no se reasignarán ni se reutilizarán por ningún motivo. Todos los sujetos serán identificados exclusivamente a través de su número asignado, sus iniciales, fecha de nacimiento y sexo. El investigador mantendrá una lista de los nombres completos de los sujetos y la información de identificación.

Asunto incorporado

Una vez que se haya confirmado la elegibilidad de los pacientes para el estudio farmacocinético, recibirán una hoja informativa sobre los medicamentos y los alimentos permitidos y aquellos que no se permitirán para el consumo durante las 48 horas anteriores al estudio, esto evitará el uso de medicamentos o alimentos que puedan influir en la farmacocinética de Alectinib.

Administración de Alectinib y obtención de muestras sanguíneas.

El paciente se someterá a un ayuno de 10 horas antes de la administración del tratamiento. A las 7:00 am, se le colocará al paciente un catéter endovenoso en el antebrazo derecho, se fijará y se pondrá un adaptador para obtener múltiples muestras. Se obtendrá una muestra control (predosis) utilizando un tubo heparinizado. A las 8:00, el paciente recibirá una dosis oral de Alectinib (correspondiente al ciclo). Al final de la administración, se tomarán muestras de sangre (6 ml) en tubos de polipropileno que contendrán heparina como anticoagulante, a las 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10 y 12 h y durante los días 22 y 43 se repetirá la misma secuencia de toma de muestras. Las muestras se centrifugarán a 1500-2000 RPM por 10 minutos a 4 ° C, se separarán 3ml de plasma y se almacenará inmediatamente a -70 °C.

Análisis de muestras y determinación de Alectinib en plasma.

Las concentraciones plasmáticas de Alectinib se determinarán utilizando el método analítico previamente validado y descrito anteriormente. El método se calibrará utilizando muestras de plasma blanco a las que se agregarán concentraciones conocidas de Alectinib.

Análisis farmacocinético

Después de la determinación de las concentraciones plasmáticas de Alectinib, se realizarán las curvas de concentración plasmática en función del tiempo de cada paciente y mediante un análisis farmacocinético se determinará el área debajo de la curva (AUC_{0-12} , ng.h/ml), la concentración máxima (C_{max} , ng/ml), el tiempo máximo para alcanzar esta concentración (t_{max} , horas).

Instrumentos:

Todos estos parámetros se calcularán utilizando el programa Profesional WinNonlin (Pharsight Corp., Mountain View, CA).

Los datos de los parámetros farmacocinéticos serán expresados como la media \pm desviación estándar y el análisis estadístico será diseñado usando un análisis de varianza para comparar las diferencias estadísticas entre ambos grupos usando el Software SPSS (Inc, Chicago, IL, US).

Procedimientos:

Este estudio se realizará en el año 2019, el mismo constara de las siguientes fases metodológicas:

Fases

Fase 1.- Planificación y organización, elaboración del Protocolo de Investigación. Fase 2.- Presentación del Protocolo, revisión bibliográfica.

Fase 3.- Realización de tomas de muestras.

Fase 4: Tabulación y análisis de los resultados.

Fase 5: Discusión y conclusiones.

Fase 6: Preparación, presentación y defensa del Trabajo de Investigación.

Las actividades desarrolladas en cada fase son:

Fase 1:

Actividad 1. Elaboración del Protocolo de Investigación.

Actividad 2: Elaboración de la planilla de recolección de datos.

Fase 2:

Actividad 1: Presentación del Protocolo al Comité de ética e investigación del Instituto.

Actividad 2: Revisión bibliográfica en libros, revistas, artículos, internet.

Fase 3:

Actividad 1: Realización de toma de muestras de sangre.

Fase 4:

Actividad 1: Tabulación de los datos

Actividad 2: Análisis de los Resultados

Fase 5:

Actividad 1: Discusión

Actividad 2: Conclusiones

Fase 6:

Actividad 1: Revisión del trabajo final por el tutor.

Actividad 2: Preparación del Trabajo final.

Actividad 3: Presentación y defensa del Trabajo final

Recursos

Los recursos a utilizados fueron:

Recurso humano:

Trabajadora social de clínica de Tumores Torácicos, Monitor de protocolos de investigación de clínica de Tumores Torácicos, Médicos Adscritos y residentes de la clínica de Tumores Torácicos, Personal de enfermería de 6to piso hospitalización del Instituto Nacional de Cancerología.

Recurso físico: Aparte de los instrumentos descritos de evaluación de las variables, se usaron: Espectrofotometro de masas, tubos de 6ml para muestras biologicas hematologicas, hojas de papel bond tamaño carta, bolígrafos, computadora, programas estadísticos para tabulación de datos y resto de material de escritorio.

Recursos económicos:

Análisis Estadístico

Se realizó un análisis farmacocinético, utilizando el programa Pro WinNonlin (Phrasight Corp, Mountain View, CA).

RESULTADOS

Características de la población

Expediente	Sexo	Edad	Comorbilidades	Diagnostico	EC	Tx_Prev	Fecha_Inicio
175463	Hombre	54.00	Ninguna	Adenocarcinoma	Metastasi co	tres lineas	22-ene-19
185593	Mujer	39.00	Ninguna	Adenocarcinoma	Metastasi co	Una linea	08-feb-19
190677	Mujer	37.00	Ninguna	Adenocarcinoma	Metastasi co	Ninguna	15-mar-19
191234	Mujer	77.00	Ninguna	Adenocarcinoma	Metastasi co	Ninguna	16-abr-19
191100	Hombre	46.00	Ninguna	Adenocarcinoma	Metastasi co	Ninguna	06-may-19
191633	Mujer	42.00	Ninguna	Adenocarcinoma	Metastasi co	Ninguna	21-may-19
191757	Mujer	37.00	Ninguna	Adenocarcinoma	Metastasi co	Una linea	27-may-19
191680	Mujer	47.00	HAS	Adenocarcinoma	Metastasi co	Ninguna	30-may-19
190478	Mujer	59.00	Ninguna	Adenocarcinoma	Metastasi co	Una linea	12-jun-19
192133	Hombre	36.00	Ninguna	Adenocarcinoma	Metastasi co	Una linea	24-jun-19
190909	Hombre	44.00	Ninguna	Adenocarcinoma	Metastasi co	Ninguna	24-jun-19
154579	Mujer	43.00	Ninguna	Adenocarcinoma	Recurrente	Ninguna	26-jun-19

DISCUSION

En este estudio Fase IIA, en que se encuentra en periodo de obtención de muestras de sangre, para la obtención de suero y en ellas determinar las concentraciones plasmáticas de Alectinib, en función del tiempo, buscando el AUC_{0-12} , la concentración máxima y el tiempo máximo en alcanzar la concentración del fármaco.

La hipótesis de que con la dosis de 300mg vía oral cada 12 horas, se podría alcanzar concentraciones plasmáticas del fármaco similares a las que alcanzan los pacientes de raza asiática. No se cuenta con información de esta interrogante. Por lo que el resultado de esta tesis de posgrado será relevante, como generadora de hipótesis para futuros ensayos clínicos con moléculas similares.

CONCLUSIONES

En este estudio Fase IIA, en que se encuentra en periodo de obtención de muestras de sangre, para la obtención de suero y en ellas determinar las concentraciones plasmáticas de Alectinib, en función del tiempo, buscando el AUC_{0-12} , la concentración máxima y el tiempo máximo en alcanzar la concentración del fármaco.

La hipótesis de que con la dosis de 300mg vía oral cada 12 horas, se podría alcanzar concentraciones plasmáticas del fármaco similares a las que alcanzan los pacientes de raza asiática. No se cuenta con información de esta interrogante. Por lo que el resultado de esta tesis de posgrado será relevante, como generadora de hipótesis para futuros ensayos clínicos con moléculas similares.

Los resultados finales se obtendrán posteriormente. Ya que la medición de Alectinib en plasma y el análisis informático, se realizará al realizar la ultima toma de muestras del último paciente incluido al estudio, por motivos de presupuesto.

BIBLIOGRAFIA

1. Siegel R, et al. Cancer Statics 2019; 69:7-34. DOI: 10.3322/caac21551.
2. Soda M, Choi YL, Enomoto M, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature* 2007; 448:561.
3. Inamura et al. EML4-ALK fusion is linked to histological characteristics in a subset of lung cancers. *J Thorac Oncol.* 2008 Jan;3(1):13-7.
4. Arrieta O, et al: Different mutation profiles and clinical characteristics among Hispanic patients with non-small cell lung cancer could explain the 'Hispanic paradox'. *Lung Cancer* 2015;90:161–166.
5. Arrieta O, Cardona AF, Bramuglia F et al. Genotyping Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) in Latin America. *J Thorac Oncol* 2011; 6: 1955-9.
6. Bramuglia G, Martin C, Cardona AF, et al. Update genotyping non-small cell lung cancer (NSCLC) in Latin America: Latin-American consortium for the investigation of lung cancer (CLICAP).
7. Yano T, Haro A, Maruyama R, Maehara Y. Nonsmall cell lung cancer in never smokers as representative 'nonsmoking-associated lung cancer': epidemiology and clinical features. *Int J Clin Oncol.* 2011;16(4):287-93.
8. Koivunen, J, et al. EML4-ALK fusión gene and efficacy of an ALK kinase inhibitor in lung cancer. *Clin Cancer Res.* 2008 Jul 1;14 (13):4275-83 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-0168.
9. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Non-Small Cell Lung Cancer, Version 5.2019.
10. Arrieta O, Guzmán de Alba E, Alba López LF, Acosta-Espinoza A, et al. (2013) National consensus of diagnosis and treatment of non-small cell lung cancer *Rev Invest Clin* 65 Suppl 1:S5-84
11. Hirota T, Muraki S, Ieiri I. Clinical Pharmacokinetics of Anaplastic Lymphoma Kinase Inhibitors in Non-Small-Cell Lung Cancer. *Clinical pharmacokinetics.* June 2018. doi:10.1007/s40262-018-0689-7
12. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017; 377:829.
13. Camidge DR, Peters S, Mok T, et al. Update efficacy and safety data from the global phase III ALEX study of alectinib (ALC) vs crizotinib (CZ) in untreated advanced ALK+ NSCLC. *J Clin Oncol.* 2018;36(Suppl):9043(abstract)
14. Seto T, Kiura K, Nishio M, et al. CH5424802 (RO5424802) for patients with

- ALK-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (AF-001JP study): a single-arm, open-label, phase 1-2 study. *Lancet Oncol* 2013; 14:590.
15. Ou SH, Ahn JS, De Petris L, et al. Alectinib in Crizotinib-Refractory ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase II Global Study. *J Clin Oncol* 2016; 34:661.
 16. Hida T, Nakagawa K, Seto T, et al. Pharmacologic study (JP28927) of alectinib in Japanese patients with ALK+ non-small-cell lung cancer with or without prior crizotinib therapy. *Cancer science*. 2016;107(11):1642-1646. doi:10.1111/cas.13066
 17. Hida T, Nokihara H, Kondo M, et al. Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet* 2017; 390:29.
 18. Gainor JF, Shaw AT. J-ALEX: alectinib versus crizotinib in ALK-positive lung cancer. *Lancet* 2017; 390:3.
 19. Gainor JF, Sherman CA, Willoughby K, et al. Alectinib salvages CNS relapses in ALK-positive lung cancer patients previously treated with crizotinib and ceritinib. *J Thorac Oncol* 2015; 10:232.
 20. Gadgeel SM, Gandhi L, Riely GJ, et al. Safety and activity of alectinib against systemic disease and brain metastases in patients with crizotinib-resistant ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (AF-002JG): results from the dose-finding portion of a phase 1/2 study. *Lancet Oncol* 2014; 15:1119.
 21. Cleary Y, Gertz M, Morcos PN, et al. Model-Based Assessments of CYP-Mediated Drug-Drug Interaction Risk of Alectinib: Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling Supported Clinical Development. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2018;104(3):505-514. doi:10.1002/cpt.956.
 22. Morcos, P, Guerini E Parrott N, Dall G, Blotner S, Bogman K, Phipps A. (2016). Effect of Food and Esomeprazole on the Pharmacokinetics of Alectinib, a Highly Selective ALK Inhibitor, in Healthy Subjects. *Clinical Pharmacology in Drug Development*, 6(4),388-397. Doi: 10.1002/cpdd.296.
 23. Morcos, P, Parrott N, Banken L, Timpe C, Lindenberg M, Guerini E, Phipps A. (2016). Effect of the Wetting Agent Sodium Lauryl Sulfate on the Pharmacokinetics of Alectinib: Results from a Bioequivalence Study in Healthy Subjects. *Clinical Pharmacology in Drug Development*, 6(3), 266-279. DOI: 10.1002/cpdd.299.
 24. Hansen A, et al. Phase I Trial Design: Is 3 + 3 the Best? *Cancer control* July 2014, Vol 21, No. 3.

25. Simon, R. Accelerated Titration Designs for Phase I Clinical Trials in Oncology. *Cancer Inst* 1997;89:1138-47.
26. Cook, N., et al., Early phase clinical trials to identify optimal dosing and safety, *Molecular Oncology* (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.molonc.2014.07.025>

IV. ANEXOS

Anexo 2: Cartas de aceptación Comité de Investigación



Instituto Nacional de Cancerología



COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

Ref/INCAN/CI/0475/2019

CDMX, a 16 de Mayo de 2019

Dr. Jorge Adán Alegría Baños
Investigador Principal
Presente.

Comunicamos a usted que, en la **Sexta Sesión Ordinaria del Comité de Investigación**, se presentó el Protocolo: **ESTUDIO CLÍNICO FASE IIA, ALEATORIZADO, DE ETIQUETA ABIERTA, PARA EVALUAR LA FARMACOCINÉTICA DE ALECTINIB, CON ESCALAMIENTO SECUENCIAL DE DOSIS, EN PACIENTES MEXICANOS CON DIAGNÓSTICO DE CÁNCER PULMONAR DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS AVANZADO CON REORDENAMIENTO ALK POSITIVO**", con código **CIF19-EC003**, con numero de aprobación: **(019/035/CIF) (CEI/1399/19)** con los siguientes documentos:

- ❖ Protocolo de Investigación en formato único de protocolo código CIF19-EC003 versión 1.0, en español con fecha 07 de marzo de 2019.
- ❖ Carta de Consentimiento Informado, versión 002, en español con fecha 09 de mayo de 2019.
- ❖ Manual del Investigador: Alectinib, versión 001, en español con fecha 07 de marzo de 2019.
- ❖ Formato de Reporte de Caso, versión 001, en español con fecha 07 de marzo de 2019.
- ❖ Formato de Acuerdo de participación para sujetos de investigación, con código F01-MP-CIFO-007.
- ❖ Formato de Aviso de privacidad, con código F04-MP-CIFO-007.
- ❖ Anexo 1. Cronograma de Estudio Clínico para paciente.
- ❖ Anexo 2. Valores de referencia del Laboratorio Clínico del INCAN.

Los miembros del Comité de Investigación decidieron que los documentos antes mencionados cumplen con los aspectos de confirmación de la calidad técnica y merito científico del protocolo.

Así mismo los integrantes del Comité de Investigación decidieron:

APROBARLO

Esta aprobación tiene **vigencia hasta el 16 de mayo de 2020**, por lo que en caso necesario le solicitamos atentamente someter su renovación anual antes de esta fecha y así evitar la suspensión de su protocolo. Así mismo le comunicamos que al realizar este proyecto adquiere el compromiso ineludible de informar a los Comités y la Dirección de Investigación de los avances de su proyecto semestral



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD

Instituto Nacional de Cancerología



COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

y anualmente, las presentaciones en congresos nacionales, así como sus publicaciones.

De acuerdo a los lineamientos de regulación internos, buenas prácticas clínicas y políticas de operación del Comité de Investigación del INCan, es indispensable que cualquier miembro de los Comités que tenga cargos de colaboración en algún centro de este Instituto o participen en un proyecto de investigación no se presente a la evaluación dicho estudio. Por lo anterior se certifica que el **Dr. Luis Alonso Herrera Montalvo**, miembro del **Comité de Investigación se excluyó de la revisión, discusión y votación en la decisión de este protocolo.**

Atentamente

Dr. David Francisco Cantú de León
Secretario del Comité de Investigación

Anexo 3: Carta de aceptación Comité de Ética



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD

CEI: dom. Av. San Fernando 2, Puerta 1
Col. Barrio del Niño Jesús,
Tlalpan, D.F. C.P. 14080

Instituto Nacional de Cancerología



Comité de Ética en Investigación
Gestión 2019-2022
Registrado ante COFEPRIS 12 CEI 09 014 11
Registrado ante CONBIOÉTICA-09-CEI-002-20160413
Office For Human Research Protections (OHRP)
IORG0086100
IRB00007348
FWA00019235

No protocolo: CEI/1399/19
No. Ref. INCAN/CEI/0504/19
SEXTA SESIÓN ORDINARIA
16 de mayo, 2019.

Dr. Jorge Adán Alegría Baños.
Investigador Principal

Presente.

En relación al protocolo: CIF19-EC003 "ESTUDIO CLÍNICO FASE IIA, ALEATORIZADO, DE ETIQUETA ABIERTA, PARA EVALUAR LA FARMACOCINÉTICA DE ALECTINIB, CON ESCALAMIENTO SECUENCIAL DE DOSIS, EN PACIENTES MEXICANOS CON DIAGNÓSTICO DE CÁNCER PULMONAR DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS AVANZADO CON REORDENAMIENTO ALK POSITIVO" (019/035/CIF) (CEI/1399/19). El Comité de Ética en Investigación revisó y aprobó la siguiente documentación:

- Original y copia del Protocolo de Investigación en formato único de protocolo código CIF19-EC003 versión 1.0, en español con fecha 07 de marzo de 2019.
- Original y copia de Carta de Consentimiento Informado, versión 002, en español con fecha 09 de mayo de 2019.
- Original y copia de Manual del Investigador: Alectinib, versión 001, en español con fecha 07 de marzo de 2019.
- Original y copia de Formato de Reporte de Caso, versión 001, en español con fecha 07 de marzo de 2019.
- Original y copia de Formato de Acuerdo de participación para sujetos de investigación, con código F01-MP-CIFO-007.
- Original y copia de Formato de Aviso de privacidad, con código F04-MP-CIFO-007.
- Anexo 1. Cronograma de Estudio Clínico para paciente.
- Anexo 2. Valores de referencia del Laboratorio Clínico del INCAN.
- Carta de responsivas del Investigador Principal y colaboradores.

Esta documentación cumple con todos los requisitos por lo que el Comité de Ética en Investigación puede proceder con su aprobación. Esta aprobación tiene una vigencia hasta el 16 de mayo del 2020. Por lo que en caso necesario le solicitamos atentamente someter su renovación anual antes de esta fecha, junto con un informe de los resultados obtenidos. También será necesario informar al comité cualquier información derivada del estudio que deba ser informada a los participantes. De acuerdo con los lineamientos de regulación interno, buenas prácticas clínicas y políticas de operación del Comité de Ética en Investigación del INCAN, es indispensable hacer de su conocimiento que cualquier miembro de los comités que participa en un proyecto de investigación NO tiene VOZ ni Voto en las resoluciones acerca del estudio. (Se requiere informe de los avances "status" de eventos adversos y enmiendas de manera semestral).

Atentamente

Dra. Myrna G. Candelaria Hernández
Presidente del Comité de Ética en Investigación.

Av. San Fernando No. 2 Puerta 1, Colonia Barrio del Niño Jesús C.P. 14080, Alcaldía Tlalpan, Ciudad de México
Tel. (55)56 28 04 00 www.incan.salud.gob.mx