



Universidad Nacional Autónoma de México
Maestría en Ciencias Médicas, Odontológicas y de la Salud
Campo: Epidemiología Clínica

Estudio clínico fase I/IIa de etiqueta abierta que evalúa la farmacocinética de alectinib con un escalamiento secuencial de dosis en pacientes mexicanos con diagnóstico de cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado con reordenamiento ALK positivo

Tesis

Que Para Optar por el Grado de:
Maestría en Ciencias

PRESENTA

Luis Antonio Lara Mejía

Tutor Principal:

Oscar Gerardo Arrieta Rodríguez

Instituto Nacional de Cancerología INCan

Ciudad Universitaria, CD.MX a 30 de octubre de 2023

Una firma manuscrita en tinta azul, que parece ser "Luis Antonio Lara Mejía".

Luis Antonio Lara Mejía
Alumno de maestría
en Ciencias

Una firma manuscrita en tinta azul, que parece ser "Oscar Gerardo Arrieta Rodríguez".

Dr. Oscar Arrieta Rodríguez
Tutor de tesis
Instituto Nacional de Cancerología

Una firma manuscrita en tinta azul, que parece ser "Patricia Elena Clark Peralta".

Dra. Patricia Elena Clark Peralta
Coordinadora del área de Epidemiología
Clínica del Programa de Maestría en Ciencias
Médicas, Odontológicas y de la Salud



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.

INDICÉ

GLOSARIO.....3

RESUMEN DEL ESTUDIO.....4

SÍNTESIS DEL PROYECTO6

MARCO TEÓRICO10

ANTECEDENTES DEL PROYECTO23

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA26

JUSTIFICACIÓN27

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....28

OBJETIVO GENERAL29

HIPOTESIS.....29

ESTRATEGIAS O METODOLOGÍAS DE LA INVESTIGACIÓN.....30

 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN30

 DEFINICIÓN DE VARIABLES32

 CALCULO DE TAMAÑO DE MUESTRA36

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....50

CONSIDERACIONES ÉTICAS51

RESULTADOS.....53

REFERENCIAS74

ANEXO 1 CONSENTIMIENTO INFORMADO.....78

ANEXO 2 (VALORES DE LABORATORIO LOCAL)88

ANEXO 3 (CARTA DE APROBACIÓN DEL CÓMITE DE ÉTICA)90

GLOSARIO

ABC₀₋₁₂ área bajo de la curva
ALK Cinasa del linfoma anaplásico
ALK+ Rearreglo de ALK positivo
AJCC American Joint Committee on Cancer
C_{max} Concentración máxima
C_{min} Concentración mínima
C_{minSS} Concentración mínima en estado estacionario
COFEPRIS Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios
CPCNP Carcinoma de pulmón de células no pequeñas.
ECOG Eastern Cooperative Oncology Group.
EMA European Medicines Agency
FDA Food and Drug Administration
FISH Hibridación in situ fluorescente
iALK Inhibidores de la cinasa del linfoma anaplásico
IHQ inmunohistoquímica
NGS secuenciación de próxima generación
T_{max} tiempo para alcanzar la concentración máxima
EF Estado funcional
RC Respuesta completa
RECIST Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RP Respuesta parcial
SLP Supervivencia libre de Progresión
SG Supervivencia global
SNC Sistema nervioso central
TRO Tasa de respuesta Objetiva
TRO_{ic} Tasa de respuesta intracraneal

I. RESUMEN DEL ESTUDIO

Introducción

Alectinib es un tratamiento estándar en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) avanzado con reordenamiento del gen ALK (ALK+) en el escenario de primera línea. La dosis de 600 miligramos dos veces al día (BID) se ha adoptado como la dosis inicial recomendada en casi todas las regiones. Sin embargo, existe evidencia prospectiva utilizando la mitad de la dosis con una eficacia y tolerabilidad similar en población asiática, que sugiere un comportamiento farmacocinético (PK) individualizado según la etnia.

Métodos

En este ensayo fase 1/2 de un solo brazo y etiqueta abierta, reclutamos a 43 pacientes con CPCNP avanzado (etapa clínica IIIB-IV) y ALK+. En la porción fase 1 del estudio, los pacientes recibieron alectinib vía oral en condiciones de ayuno, comenzando con 300 mg BID en ciclos de 21 días con un escalamiento secuencial de dosis en incrementos de 150 mg hasta la dosis recomendada de 600 mg BID. El objetivo primario de porción fase 1 fue determinar la proporción de pacientes con la concentración mínima en estado estacionario ($C_{through}$) recomendada con las distintas dosis evaluadas. En la porción fase 2, se administró la dosis seleccionada de 300 mg dos veces al día hasta progresión de la enfermedad, o desarrollo de efectos adversos inaceptables. El objetivo primario para la porción fase 2 del estudio fue la tasa de respuesta objetiva (TRO) según criterios RECIST v1.1. Los objetivos secundarios fueron la supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG).

Resultados

Entre el 01 de febrero de 2021 y el 10 de febrero de 2022, se reclutaron 43 pacientes con CPCNP avanzado ALK+. La mediana de edad fue de 46.5 (39.7-56.0), el 100% de los pacientes tenían un estadio clínico IV, mientras que un 53.5% tenían metástasis cerebrales al diagnóstico. Cuarenta pacientes completaron el análisis de PK (Tabla 1), aproximadamente 40% (n=17) de los pacientes con la dosis de 300mg superaron la C_{minSS} de 435ng/mL, mientras que lo alcanzaron un 81% de los pacientes con la dosis de 450mg y la misma

proporción con la dosis de 600 mg. En la fase 2, se evaluó la eficacia en 40 pacientes evaluables que recibieron 300 mg BID, 30 (75.0%) tuvieron una respuesta al tratamiento de acuerdo con criterios RECIST V1.1. De los cuales, 20% de los pacientes tuvieron una respuesta completa y 50% una respuesta parcial. La media de C_{min}SS fue significativamente mayor en aquellos pacientes que alcanzaron una respuesta con alectinib (441.9 ± 200.5 ng/mL vs. 270.5 ± 173.5 ng/mL, $p=0.037$) comparado con aquellos pacientes que tuvieron una enfermedad estable como mejor respuesta. La SLP a 24 meses para toda la población fue de 62.7%, mientras que la SG a 24 meses fue de 90.1%.

Conclusión

Alectinib mostró variaciones significativas en los análisis de PK en la población hispana encontrándose una proporción significativa de pacientes por arriba de la C_{through} recomendada desde las dosis de 300mg dos veces al día. A una dosis de 300mg los desenlaces oncológicos fueron equiparables a lo reportado en estudios previos. Este estudio sugiere que una dosis individualizada guiada por concentraciones plasmáticas podría ser una estrategia atractiva para optimizar la terapia dirigida en esta población en lugar de una estrategia a dosis fijas. Dicha estrategia podría mejorar el acceso y evitar la toxicidad innecesaria sin comprometer los resultados clínicos.

II. SINTESIS DEL PROYECTO

MARCO TEÓRICO.

El cáncer de pulmón es la principal causa de muerte por neoplasias malignas a nivel mundial, responsable del 18-24% de todas las muertes por causa oncológica en ambos sexos [1]. El carcinoma de células no pequeñas (CPCNP) es el subtipo más frecuente y representa el 80-85% de los casos de cáncer de pulmón. Dentro del CPCNP, la histología de adenocarcinoma es la más frecuente en un 50-60% de los casos [2]. En la actualidad, la clasificación histológica es insuficiente para establecer un pronóstico y un tratamiento en cáncer de pulmón, de hecho, es necesario un diagnóstico genómico y molecular que identifique las alteraciones genéticas específicas para las cuales existe tratamiento dirigido [3]. Al menos 11 alteraciones genéticas tienen tratamiento específico aprobado en el CPCNP, donde se encuentran los pacientes con rearrreglo del protooncogén ALK, por sus siglas en inglés (Anaplastic Lymphoma Kinase). Los pacientes con rearrreglo en ALK representan un 2-7% de los adenocarcinomas de pulmón [4]. Dicha alteración codifica para una proteína, específicamente un receptor tirocincinasa con ganancia de función resultado de la fusión entre dos genes *EML4-ALK* [5].

Anteriormente el estándar de tratamiento para este grupo de pacientes era la quimioterapia, sin embargo la mayoría de las pacientes perdían el beneficio al tratamiento a los 6 meses y raramente la supervivencia excedía el año. A partir del 2011 se aprobó la terapia dirigida como tratamiento para el CPCNP con rearrreglo de ALK (ALK+), mejorando su pronóstico significativamente [6]. Actualmente con los inhibidores de ALK de segunda generación el beneficio del tratamiento oscila de los 2-3 años y las supervivencias pueden llegar a rondar los 7 años [7]. Actualmente existen 3 generaciones de inhibidores de tirocincinasa contra ALK (iALK), todos ellos ya aprobados por la U.S. *Food and Drug Administration* (FDA), EMA (*European Medicines Agency*) y la COFEPRIS (*Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios*) para el tratamiento de este grupo de pacientes [8,9].

Alectinib es un inhibidor de tirocincinasa de segunda generación con administración oral, aprobado como primera línea de tratamiento para el adenocarcinoma de pulmón ALK+, así

como en líneas de tratamiento subsecuentes a la progresión de un iALK de primera generación (crizotinib) o quimioterapia [10,11]. La dosis estándar de alectinib es de 600 mg (4 cápsulas de 150 mg) vía oral cada 12 horas y se permiten reducciones hasta una dosis de 300mg cada 12 horas, según la tolerancia del tratamiento. Evidencia en población asiática sustenta el uso de 300 mg cada 12 horas como dosis estándar con base en la farmacocinética en esta población. Se ha documentado una distinta farmacocinética entre distintas razas que justifica evaluar el comportamiento del fármaco en población latina, población sin representación en los ensayos clínicos realizados. Por otra parte, existen discrepancias en la toxicidad en ambos estudios, ligado a las diferentes dosis, sugiriendo una mejor tolerancia, menor porcentaje de reducciones de dosis y suspensión definitiva del tratamiento con la dosis utilizada por los asiáticos [12].

Los iALK han encarecido significativamente los costos del tratamiento en CPCNP ALK+, esto sumado a una mayor eficacia que se ha prolongado periodos más largos de tiempo, ha dificultado el acceso a estos tratamientos especialmente en economías de ingreso medio bajo, y medio alto según el banco mundial [13–15]. Una estrategia propuesta para mejorar el acceso y la costo-efectividad de alectinib es a través de proveer una dosis más individualizada a través de un análisis farmacocinético en población mexicana producto de potenciales distintivos raciales, polimorfismos y características fenotípicas inherentes a la población mexicana.

METODOLOGÍA.

Se realizó un estudio fase I/IIa, de etiqueta abierta, de un solo brazo que evaluó la farmacocinética de alectinib administrado en cápsulas de 150 mg bajo el nombre comercial de Alecensa® con escalamiento secuencial de dosis, en pacientes adultos (≥ 18 años), mexicanos, de ambos sexos, con diagnóstico de CPCNP ALK+ en etapas clínicas avanzadas (IIIB-IV) de acuerdo con la 8va edición del sistema de estadiaje de la AJCC (American Joint Committee on Cancer). El estado de ALK+ se identificó por métodos aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) como FISH (hibridación in situ fluorescente), inmunohistoquímica (IHQ) y secuenciación de próxima generación (NGS).

De acuerdo con un diseño secuencial de Simon en dos etapas para el cálculo de tamaño muestral se planeó la inclusión de 15 pacientes iniciales y en caso de cumplir con la proporción de pacientes esperada de C_{minSS} con la dosis de 300mg se continuó con un reclutamiento total de 43 pacientes. Todos los pacientes iniciaron con una dosis de alectinib de 300mg cada 12 horas (días 1 al 21), seguido de un primer escalamiento de dosis a 450mg cada 12 horas (días 22 al 42) y posteriormente un segundo escalamiento a la dosis máxima recomendada de 600mg cada 12 horas (días 43 al 63). El análisis farmacocinético (fase 1) incluyó un análisis de área bajo de la curva interdosis inicial (ABC_{0-12} , ng.h/mL), concentración máxima ($C_{máx}$, ng/mL) y mínima (C_{min}), estado estacionario y tiempo máximo para alcanzar la concentración máxima ($t_{máx}$, horas). Al término de las 9 semanas de evaluación farmacocinética, se continuó con la dosis de alectinib de 300 mg cada 12 horas para el análisis de eficacia (fase 2) hasta la progresión o toxicidad limitante de dosis. Las evaluaciones del análisis de eficacia se realizaron cada 12 semanas con estudios tomográficos de tórax, abdomen y pelvis, además de resonancia magnética de cráneo para la evaluación del sistema nervioso central.

Para el análisis estadístico y los gráficos fueron computados usando IBM SPSS para Windows versión 26 (Chicago IL. USA), y RStudio 2023.03.0+386 "Cherry Blossom" para Windows.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

Fase 1

¿Qué proporción de pacientes alcanzarán la concentración mínima en estado estacionario (C_{minSS}) recomendada con el uso de alectinib posterior a un escalamiento secuencial de dosis (300, 450 y 600 mg) durante 9 semanas de evaluación farmacocinética en pacientes mexicanos con CPCNP no escamoso en estadios avanzados y reordenamiento de ALK?

Fase 2

¿Cuál será la tasa de respuesta objetiva (TRO) de alectinib a una dosis de 300mg cada 12 horas en pacientes mexicanos con CPCNP no escamoso en estadios avanzados y reordenamiento de ALK?

OBJETIVO.

Determinar la proporción de pacientes que alcanzarán la concentración mínima en estado estacionario (C_{minSS}) recomendada para alectinib con las dosis aprobadas (300, 450 y 600 mg) durante la porción fase I de evaluación farmacocinética en pacientes con CPCNP no escamoso en estadios avanzados y con rearreglo de ALK positivo.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Determinar las concentraciones mínimas en estado estacionario (C_{minSS}) para la dosis de 300 mg.

Determinar las concentraciones mínimas en estado estacionario (C_{minSS}) para la dosis de 450 mg.

Determinar las concentraciones mínimas en estado estacionario (C_{minSS}) para la dosis de 600 mg. Realizar un análisis de exposición-respuesta y exposición toxicidad para cada una de las dosis a evaluar de alectinib.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

Determinar las características farmacocinéticas de alectinib (Concentración plasmática máxima (C_{max} , ng/mL), área bajo de la curva interdosis inicial (AUC_{0-12} , ng.h/mL), el tiempo máximo para alcanzar la concentración máxima ($T_{máx}$, horas), y la concentración mínima (ng/mL), para las tres dosis a evaluar (300 mg, 450 mg y 600 mg) tras su administración con un escalamiento secuencial de dosis cada 21 días, durante 9 semanas, en pacientes mexicanos con adenocarcinoma de pulmón avanzado y rearreglo de ALK.

Describir las características clínico-patológicas de los pacientes con CPCNP no escamoso en estadios avanzados y reordenamiento de ALK.

Evaluar la tolerancia y eventos adversos con la dosis elegida para la fase 2.

Evaluar la tasa de respuesta objetiva (TRO) de alectinib a dosis elegida para la fase 2 según criterios de RECIST V1.1.

Evaluar el tiempo de duración de tratamiento.

Evaluar la supervivencia libre de progresión.

Evaluación de la Supervivencia Global.

Evaluar la eficacia de alectinib a nivel de sistema nervioso central.

HIPÓTESIS.

Fase 1

- La proporción de pacientes que alcanzaran una concentración mínima en estado estacionario (C_{min}SS) superior a la recomendada (435ng/mL) con la dosis de mínima aprobada de 300mg cada 12 horas estará presente en un 65% de los pacientes con CPCNP no escamoso, avanzado y rearreglo de ALK positivo (ALK+)

Fase 2

- La tasa de respuesta objetiva (TRO) con alectinib para la dosis seleccionada en la porción fase 2 del estudio será del 70% en pacientes con CPCNP no escamoso, avanzado y rearreglo de ALK+.

III. MARCO TEORICO

Cáncer de pulmón.

El cáncer de pulmón es la principal causa de muerte por neoplasias malignas a nivel mundial y es responsable del 18-24% de todas las muertes por causa oncológica en ambos sexos. Esta enfermedad supera las defunciones producidas por otros tumores malignos como el cáncer de mama, próstata y colon en su conjunto [16]. Tan sólo en el año 2018, alrededor del 14% de todos los cánceres de reciente diagnóstico fueron de etiología pulmonar, cifras que han ido en ascenso en los más recientes años [1,16]. Independientemente de los esfuerzos activos por erradicar el hábito del tabaquismo, este continúa siendo el principal factor de riesgo para su desarrollo, presente hasta en el 71% de los casos diagnosticados. No obstante, alrededor del 25% de los casos de cáncer de pulmón en el mundo ocurren en personas sin exposición al tabaco, cobrando mayor relevancia otros factores de riesgo entre los cuales se incluyen otros carcinógenos como asbesto, radón, exposición a radiación, así como factores hormonales, genéticos e higiénico-dietéticos [17].

A pesar de la introducción del tamizaje para el diagnóstico temprano del cáncer de pulmón a nivel mundial, esta enfermedad continúa siendo diagnosticada en estadios avanzados, cuando el cáncer se ha diseminado a sitios distantes a su origen en el 70-90% de los casos. En México,

según cifras del Instituto Nacional de Cancerología (INCan) más del 90% de los casos de cáncer de pulmón se diagnostican en etapas avanzadas, lo que limita las opciones terapéuticas a tratamientos con intención paliativa en la mayoría de los casos, reduciendo el porcentaje de pacientes vivos a 5 años a menos del 5% [1].

Cáncer pulmonar de células no pequeñas.

El cáncer de pulmón se clasifica histopatológicamente en dos grupos principales. El carcinoma de pulmón de células pequeñas (CPCP) que representa un 15-20% de los cánceres de pulmón, mientras que el carcinoma pulmonar de células no pequeñas (CPCNP) es el más frecuente y comprende el 80-85% de los casos. Dentro del CPCNP, este se subdivide en dos principales subtipos. El adenocarcinoma de pulmón el cual actualmente es el de mayor incidencia representando el 37-50% de los casos y que se asocia a la población no fumadora. Por otro lado, el segundo en frecuencia es el carcinoma epidermoide o de células escamosas que ocurre entre el 25-35% de los casos y es el que se asocia mayormente al consumo de tabaco [2].

Diagnóstico molecular del cáncer de pulmón

Atribuido a los avances tecnológicos y el conocimiento del genoma humano, se ha introducido desde hace poco más de una década el diagnóstico molecular en la oncología. El diagnóstico molecular permite identificar y subclasificar a los distintos tipos de cáncer de acuerdo con la alteración genética subyacente a la enfermedad que lo originó. Dichas alteraciones moleculares ocurren en genes específicos que aceleran los procesos metabólicos y proliferativos de las células, mejor conocidos como oncogenes, así como en genes de freno que regulan la proliferación, crecimiento y muerte celular, también llamados genes supresores tumorales. Particularmente el adenocarcinoma de pulmón representa el cáncer más heterogéneo y estudiado desde un punto de vista molecular, pues se han identificado al menos 20 alteraciones genéticas responsables de su formación [18].

Cabe destacar que por definición las alteraciones oncogénicas en el adenocarcinoma de pulmón son mutuamente excluyentes, esto quiere decir que la presencia una excluye casi en su totalidad la presencia de otra alteración oncogénica. El diagnóstico molecular en la

actualidad es indispensable para establecer un adecuado tratamiento en el adenocarcinoma de pulmón, pues de acuerdo con el gen alterado, se prescribe un tratamiento específico para cada paciente. Esta capacidad de individualizar los tratamientos oncológicos también es conocido como terapia personalizada [19]. Actualmente se cuenta con 9 tipos de terapia dirigida o terapia blanco aprobadas por la Food Drug Administration FDA y European Medicine Agency EMA para el tratamiento del adenocarcinoma de pulmón avanzado. Cada una de ellas específica para cada alteración genética detectada por el estudio molecular. A continuación, se enlistan los genes con tratamiento dirigido aprobado: EGFR, KRAS, ALK, ROS1, HER2, BRAF, RET, MET, NTRK 1/2/3[18].

Existen distintos métodos diagnósticos aprobados para la detección de alteraciones moleculares en cáncer de pulmón, entre las que se encuentran la secuenciación de próxima generación, reacción en cadena de la polimerasa, conocida por sus siglas en inglés como PCR, inmunohistoquímica, e hibridación in situ fluorescente [20]. Recientemente la secuenciación de próxima generación se ha vuelto el método preferido, aunque el más costoso, dada la capacidad de identificar múltiples alteraciones genéticas en un mismo momento. Dependiendo de la plataforma utilizada, la secuenciación de próxima generación puede evaluar desde 20-30 genes relacionados al cáncer, hasta más de 500 genes en una misma prueba diagnóstica, siempre y cuando se cuente con una muestra de tumor procesada en un bloque de parafina o una toma de sangre del paciente, dando la ventaja de ahorrar tiempo y tejido para establecer un pronto diagnóstico molecular [21].

Adenocarcinoma de pulmón con rearrreglo de ALK.

Los pacientes con adenocarcinoma de pulmón avanzado y rearrreglo de ALK representan el 3-5% de los casos. Esta alteración genética consta de un reordenamiento del gen *ALK* (Cinasa del Linfoma Anaplásico, situado en 2p23.2) y en la mayoría de los casos el gen *EML4* (Proteína 4 asociada al Microtúbulo del Equinodermo, situado 2p21) ambos localizados en el brazo corto del cromosoma 2. Esta alteración es responsable de formar una proteína anormal producto de la fusión *EML4-ALK* que funciona como un receptor de tirocincinasa (ALK) activado de manera constitutiva, independiente de ligando y que favorece la proliferación celular y supervivencia de las células portadoras de esta alteración [5].

Los pacientes con rearrreglos de ALK presentan características clínicas y patológicas distintivas al resto de los subtipos moleculares. Histopatológicamente, se ha asociado la histología de adenocarcinoma, el subtipo sólido y la variante de células claras con este subtipo molecular. Así mismo, clínicamente son pacientes no fumadores, predominantemente mujeres, y de edades más jóvenes a la mediana de presentación del cáncer de pulmón. Particularmente, este tipo de cáncer de pulmón tiene una mayor probabilidad de afectar a nivel de sistema nervioso central (SNC), así como una mayor infiltración ganglionar y afección a serosas que otros subtipos. Es bien conocido que, en la evolución de la enfermedad, más del 60% de los pacientes con rearrreglo de ALK desarrollarán metastasis a cerebro, lo que da como resultado un mal pronóstico e impacto negativo en calidad de vida [7].

Tratamiento

Eficacia del tratamiento

Independientemente de la terapia, una parte fundamental en la evolución del paciente oncológico es la evaluación de la eficacia. En este caso, el método para medir eficacia de un tratamiento con TKIs no es diferente al utilizado para evaluar la eficacia de los tratamientos con quimioterapia. Los Criterios de Evaluación de Respuesta para Tumores Sólidos, también conocidos como criterios RECIST por sus siglas en inglés, se implementan desde el año 2000 para estandarizar y objetivar la respuesta a un tratamiento oncológico. Para ello es primordial elegir las lesiones diana, las cuales son medidas periódicamente y con base en ello se establece un porcentaje global de reducción de la enfermedad. Se permite elegir hasta 5 lesiones diana y no más de dos lesiones de un mismo órgano. De acuerdo con el porcentaje de reducción de la enfermedad, se tienen 4 categorías de respuesta las cuales se enlistan a continuación de todo indicio de enfermedad incluso a nivel ganglionar, respuesta parcial se refiere a una reducción de la enfermedad mayor o igual al 30%, mientras que la enfermedad estable se define como la ausencia de respuesta y progresión. Respecto a la progresión de la enfermedad, esta se define cuando hay un incremento del 20% de la enfermedad o un incremento de al menos 5mm de la enfermedad [22,23].

Tratamiento dirigido para el adenocarcinoma de pulmón con rearrreglo de ALK

La detección de un rearrreglo de *ALK* en estadios avanzados de la enfermedad permite ofrecer un tratamiento oral personalizado con una familia de medicamentos conocidos como inhibidores de tirocincinasa o mejor conocidos como TKIs por sus siglas en inglés. Estos fármacos se encargan de manera selectiva de inhibir la actividad de la proteína de fusión con ganancia de función en las células tumorales. Dicha inhibición permite funcionar como un mecanismo de encendido y apagado para las células tumorales a través de la unión covalente del medicamento con su sitio de unión en el dominio tirocincinasa[5]. El mecanismo de acción de los TKIs les ha dotado de su sello distintivo de ser medicamentos que actúan rápidamente contra las células tumorales y traducirse en una mejoría del paciente incluso en días o pocas semanas. Actualmente existen tres generaciones de TKIs específicos para tratar el adenocarcinoma de pulmón con rearrreglo de *ALK* con aprobación de la Comisión Federal para la Protección de Riesgo Sanitario (COFEPRIS), organismo encargado de las aprobaciones y regulaciones de nuevos medicamentos en México. Los medicamentos aprobados son los siguientes; crizotinib, único TKI de primera generación y el primero que obtuvo aprobación para el tratamiento del adenocarcinoma de pulmón con rearrreglo de *ALK*. Posteriormente se introdujeron ceritinib, alectinib y brigatinib, TKIs de segunda generación que tienen la característica de ser medicamentos con una mayor penetrancia a sistema nervioso central y mayor beneficio clínico. Más recientemente, se introdujo al mercado lorlatinib, TKI de tercera generación, el cual fue creado con la finalidad de alcanzar una mayor actividad en cerebro que la generación predecesora y por consecuencia un periodo mayor de control de la enfermedad en dicho sitio (Tabla 1) [24].

Tabla 1. Fármacos aprobados en México para el tratamiento del adenocarcinoma de pulmón avanzado con rearrreglo de *ALK* con sus respectivos desenlaces clínicos.

Inhibidor de ALK	mediana de SLP	TRO (95% IC)	Respuesta intracraneal
Crizotinib [25]	10.9 (8.3-13-19)	74% (67-81%)	NE
Ceritinib [26]	16.6 (12.6-27.2)	72.5% (65.5-78.7%)	72.7% (49.8-89.3%)
Alectinib [27,28]	34.8 (17.7-NR)	82.9% (76-88.5%)	82.9% (76-88.5%)

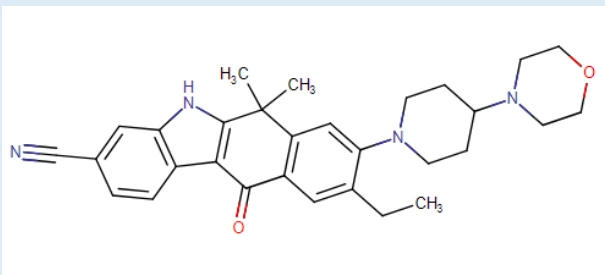
Brigatinib [29]	29.4 (21.2-NR)	71% (62-78%)	78% (52-94%)
Lorlatinib [30]	NR (11.4-NR)	90% (73.5-97.9%)	66.7% (9.4-99.2%)
Ensartinib [31]	26.2 (9.2-NR)	80% (54.8-93%)	64.3% (38.8-83.7%)

ALK cinasa de linfoma anaplásico, IC intervalo de confianza, NE no evaluada, TRO tasa de respuesta objetiva, SLP supervivencia libre de progresión

Alectinib.

Alectinib es un medicamento antineoplásico oral que inhibe selectivamente la actividad de ALK, evitando la fosforilación y la subsiguiente activación de STAT3 y AKT en la cascada de señalización intracelular, afectando la viabilidad de las células tumorales.⁴ Químicamente, se trata de un derivado de benzo[b]carbazol que ejerce su acción compitiendo por el sitio de unión del ATP.¹⁹ Este medicamento es altamente selectivo y activo contra las mutaciones ALK que causan resistencia a crizotinib, incluyendo L1196M, F1174L y R1275Q. Interesantemente alectinib también ha demostrado actividad como inhibidor de RET (Rearreglado Durante la Transferencia), otro oncogén asociado al origen del cáncer de pulmón en un 2-3% de los casos[32].

Tabla 2.

ALECTINIB²⁴

Fórmula química	Peso molecular (g/mol)		pKa
C₃₀ H₃₄ N₄ O₂	Promedio: 482.61	Monoisotópico: 482.26	6.97

Nomenclatura IUPAC:

9-etil-6,6-dimetil-8- [4- (morfolin-4-il) piperidin-1-il] -11-oxo-5H, 6H, 11H-benzo [b] carbazol-3-carbonitrilo.

Clasificación del medicamento.	Inhibidor de segunda generación, de la cinasa del linfoma anaplásico (ALK).
Presentación disponible.	Alectinib cápsula 150 mg. Denominación distintiva: Alecensa [®] . Titular: Productos Roche, S.A. de C.V Registro NDC 50242-130-01
Datos de patente.	Número de registro: US9440922 Vencimiento: 09-JUN-30

Indicaciones aprobadas de alectinib en adenocarcinoma de pulmón avanzado.

Actualmente alectinib está indicado como primera opción de tratamiento en los pacientes con adenocarcinoma de pulmón avanzado y rearrreglo de ALK, así como terapia subsecuente ante la progresión de la enfermedad a un inhibidor de primera generación como crizotinib o quimioterapia. A su vez éste se caracteriza por poseer una buena penetrancia a sistema nervioso central y por consecuencia una buena eficacia aún en pacientes con metástasis cerebrales sintomáticas [33].

La buena penetración de alectinib a través de la barrera hematoencefálica se ha confirmado mostrando una alta concentración en el líquido cefalorraquídeo (LCR). Dicha capacidad de alectinib, ha posicionado a este medicamento como una de las opciones preferidas, considerando que el cerebro es un sitio frecuente de metástasis y recaída en los pacientes con rearrreglo de ALK [33,34]. En contraste, los TKIs de primera generación como crizotinib, al ser un sustrato de P-gp, poseen una limitada penetrancia al cerebro, ocasionando bajas tasas de respuesta intracraneal (tasa de respuesta global del 7%) [25].

Análisis de seguridad de alectinib

El análisis de seguridad en todo estudio oncológico es indispensable y en los últimos años, este ha cobrado mayor relevancia a la hora de decidir optar por el uso de un fármaco. Uno de los principales parámetros del análisis de seguridad son los eventos adversos, las interrupciones de dosis, la discontinuación del tratamiento y reducciones de dosis. Respecto a los eventos adversos, estos son evaluados mediante CTCAE (V5.0) por sus siglas en inglés Common Terminology Criteria for Adverse Events, criterios estandarizados para graduar la severidad de los eventos adversos asociados a un fármaco [35]. Dichos criterios se gradúan del 1 al 5, siendo 1 el menor grado de severidad y 5 la mayor severidad del evento adverso. Estos criterios tuvieron su última actualización en el 2017 y desde entonces continúa vigente esta versión. En el caso de los eventos adversos asociados con alectinib, el 41% de los pacientes tuvieron eventos G3-4[36], mientras que en el estudio asiático sólo el 26% presentó un evento adverso G3-4, sugiriendo que una menor dosis podría también significar una mejor tolerancia al tratamiento [37].

A la par, las interrupciones de dosis fueron menores en el estudio asiático con la dosis de 300mg, 11.7 vs 26.3%. Cabe mencionar que el manejo de los eventos adversos persistentes o igual o mayores a G3 (eventos adversos de mayor severidad) requieren de una reducción de dosis, la cual se realiza disminuyendo a razón de 150 mg en cada ajuste. Así, se prescriben 450 mg cada 12 horas en la primera reducción atribuida a una menor tolerancia y 300 mg cada 12 horas en la segunda reducción si los síntomas de toxicidad persisten. La dosis de 300mg cada 12 horas es la que globalmente se considera la dosis mínima eficaz, tras la cual se suspende el tratamiento en caso de persistencia de los efectos adversos [11,38].

Dicho lo anterior, esto genera la hipótesis sobre la posibilidad de identificar otras poblaciones diferentes a la asiática en las que una menor dosis a la aprobada a la globalmente aprobada permita brindar un tratamiento seguro y eficaz que sea más costo-efectivo. En economías como la americana [39] y la francesa [14], alectinib ha demostrado ser un medicamento costo-efectivo comparado con crizotinib. No obstante, en economías de ingresos medio-altos como la China [15], alectinib no ha probado su costo-efectividad lo que abre la posibilidad de que se requieran estrategias que permitan mejorar el acceso de alectinib.

El posicionamiento de mantener la dosis de 600 mg sobre todo en occidente, se ha basado en resultados de estudios que demostraron que la dosis de 600 mg dos veces al día permitió exposiciones sistémicas asociadas con la meseta en supervivencia global (análisis exposición-respuesta), a la vez que mantiene un perfil de seguridad bien tolerado; a ello se suma el posicionamiento oficial de la industria farmacéutica desarrolladora que afirma que las dosis por debajo de 600 mg dos veces al día pudiera dar como resultado una exposición variable y, por lo tanto, una eficacia subóptima[32].

Farmacología de alectinib.

Farmacocinética.

Absorción.

Tras la administración oral de 600 mg dos veces al día con las comidas en pacientes con adenocarcinoma de pulmón y rearreglo de ALK, alectinib demostró alcanzar su máxima concentración plasmática después de 4 horas aproximadamente de haber ingerido el medicamento. El estado estacionario de alectinib, o también definido como el tiempo en el que el fármaco alcanza concentraciones estables en el organismo, es de 7 días con una dosis continua de 600 mg dos veces al día. El índice de acumulación para el régimen de 600 mg dos veces al día fue de aproximadamente 6 veces. El análisis farmacocinético de la población indica una proporcionalidad de la dosis de alectinib en el rango de dosificación de 300 a 900 mg con alimentos [40].

La biodisponibilidad absoluta de las cápsulas de alectinib es del 36,9% (IC del 90%: 33,9% - 40,3%) con alimentos en sujetos sanos. Tras una administración oral única de 600 mg con comida rica en grasas y altamente calórica, la exposición de alectinib y M4, su principal

metabolito activo, se incrementó en aproximadamente 3 veces en comparación con la administración en ayunas [40]. Morcos y cols., publicaron un estudio que evaluó el efecto de una comida rica en grasas y el uso de un inhibidor de la bomba de protones (esomeprazol), en la farmacocinética de alectinib en voluntarios sanos divididos en dos grupos: el grupo 1 con 18 voluntarios y el grupo 2 con 24 voluntarios. El grupo 1 (n=18) se dividió aleatoriamente en dos subgrupos A o B (A: condiciones de ayuno, B: después de una comida rica en grasas), con dos secuencias (AB o BA) y un periodo de lavado de 10 días. En el Grupo 2 (n= 24), los sujetos fueron inscritos en una evaluación cruzada de 2 períodos de secuencia fija para evaluar el efecto de esomeprazol. Los resultados mostraron un aumento considerable en la exposición combinada de alectinib y M4 después de una comida rica en grasa, incrementando al 331% (IC del 90%: 279-393) y 311% (IC del 90%: 273, 355), para $C_{m\acute{a}x}$ y ABC_{0-inf} , respectivamente, frente a las condiciones de ayuno. En contraste, la administración conjunta de esomeprazol no tuvo efecto relevante sobre la exposición combinada de alectinib y M4[41].

Distribución.

El volumen de distribución de alectinib es de 4016 litros. Alectinib y su principal metabolito M4 están unidos en un 99% a las proteínas plasmáticas humanas, independientemente de la concentración de la sustancia activa. Los índices de concentración media *in vitro* de sangre a plasma en humanos de alectinib y M4 son 2,64 y 2,50 respectivamente, en concentraciones clínicamente relevantes. La media geométrica del volumen de distribución en estado estacionario (V_{ss}) de alectinib tras la administración intravenosa fue de 475 l, lo que indica una amplia distribución en los tejidos. Basándose en los datos *in vitro*, alectinib no es un sustrato de glucoproteína-P (gp-P). Alectinib y M4 no son sustratos de BCRP o de polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATP) 1B1/B3[40].

Metabolismo.

Alectinib se metaboliza por el CYP3A4 a su principal metabolito activo M4, que posteriormente se metaboliza por CYP3A4. Tanto el alectinib como M4 muestran una actividad similar *in vivo* e *in vitro*. Los estudios *in vitro* sugieren que el alectinib no es un sustrato para la gp-P mientras que M4 si lo es. La media geométrica del índice metabolito/molécula original en el estado estacionario es 0.399. El metabolito M1b se detectó como un metabolito menor *in vitro* y en plasma humano de sujetos sanos. La formación del

metabolito M1b y su menor isómero M1a es probable que sea catalizada por una combinación de isoenzimas CYP (incluyendo isoenzimas distintas de CYP3A) y de la enzima aldehído deshidrogenasa (ALDH). Los estudios *in vitro* indican que ni alectinib ni su metabolito activo mayoritario (M4) inhiben CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 o CYP2D6 en concentraciones clínicamente relevantes. Igualmente, alectinib no inhibió OATP1B1/OATP1B3, OAT1, OAT3 u OCT2 en concentraciones clínicamente relevantes *in vitro* [40].

Los estudios metabólicos *in vitro* mostraron que CYP3A4 es la principal isoenzima CYP que media entre alectinib y su principal metabolito M4, y se estima que contribuye entre el 40 y el 50% al metabolismo de alectinib. Los resultados del estudio de balance de masas en humanos demostraron que alectinib y M4 fueron las principales fracciones circulantes en plasma con un 76% de la radioactividad total del plasma. El metabolito M1b se detectó como un metabolito menor *in vitro* y en plasma humano de sujetos sanos [40].

Eliminación.

Tras la administración por vía oral de una única dosis de alectinib marcada con carbono-14 a sujetos sanos, la mayor parte de la radioactividad se excretó en las heces (recuperación media del 97,8%), con una excreción mínima en la orina (recuperación media de 0,46%). En las heces se excretó un 84% y un 5,8% de la dosis como alectinib o M4 inalterados, respectivamente. Según el análisis farmacocinético de la población, el aclaramiento aparente (Cl/F) de alectinib fue de 81.9 l/hora. La media geométrica de la estimación de la semivida de eliminación individual de alectinib fue de 32 horas; los valores del mismo análisis farmacocinético para M4 fueron 217 l/hora y 30,7 horas, respectivamente.^{7,25}

Interacciones medicamentosas.

Según los datos *in vitro*, CYP3A4 es la principal enzima que media en el metabolismo tanto de alectinib como de su principal metabolito activo M4, y CYP3A contribuye en un 40% - 50% del total del metabolismo hepático. No obstante, M4 ha demostrado tener una potencia y actividad *in vitro* similar a alectinib contra ALK. La administración conjunta de varias dosis orales de 600 mg de rifampicina una vez al día, un potente inductor de CYP3A, con una única

dosis oral de 600 mg de alectinib, redujo la $C_{m\acute{a}x}$ y ABC_{0-inf} de alectinib en un 51% y 73% respectivamente y aumentó la $C_{m\acute{a}x}$ y ABC_{0-inf} de M4 2.20 y 1.79 veces respectivamente. El efecto en la exposición combinada de alectinib y M4 fue menor, reduciendo $C_{m\acute{a}x}$ y ABC_{0-inf} en un 4% y 18%, respectivamente [40].

Basándose en los efectos de la exposición combinada de alectinib y M4, no es necesario ajustar la dosis cuando alectinib se administra de forma concomitante con inductores de CYP3A. Se recomienda una monitorización apropiada en pacientes que tomen de forma concomitante inductores potentes de CYP3A (incluyendo, pero no limitado a carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifabutina, rifampicina y hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) [40].

Respecto a la administración conjunta de varias dosis orales de 400 mg de posaconazol dos veces al día, un potente inhibidor de CYP3A, con una única dosis oral de 300 mg de alectinib, aumentó la exposición de alectinib, $C_{m\acute{a}x}$ y ABC_{0-inf} 1.18 y 1.75 veces respectivamente y redujo la $C_{m\acute{a}x}$ y ABC_{0-inf} de M4 en un 71% y 25% respectivamente. El efecto en la exposición combinada de alectinib y M4 fue menor, reduciendo $C_{m\acute{a}x}$ en un 7% y aumentando ABC_{0-inf} 1.36 veces. Basándose en los efectos de la exposición combinada de alectinib y M4, no es necesario ajustar la dosis cuando alectinib se administra de forma concomitante con inhibidores de CYP3A. Se recomienda una monitorización apropiada en pacientes que tomen de forma concomitante inhibidores potentes de CYP3A (incluyendo, pero no limitado a ritonavir, saquinavir, telitromicina, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, nefazodona y toronja) [40].

In vitro, alectinib y su principal metabolito activo M4 son inhibidores de los transportadores de membrana de la glicoproteína-P (gp-P). Por tanto, alectinib y M4 pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de los sustratos de gp-P administrados de forma concomitante. Cuando alectinib se administra de forma concomitante con sustratos de gp-P (por ejemplo, digoxina, dabigatrán etexilato, topotecán, sirolimus, everolimus, nilotinib y lapatinib), se recomienda realizar los controles adecuados [40].

Eventos adversos más importantes asociados a alectinib.

En la última actualización, el estudio de fase I/II AF-001JP notificó eventos adversos (EA) relacionados con el tratamiento en 56 pacientes (96,6%) de la población de seguridad que comprendía a todos los pacientes en la cohorte de fase I de 300 mg y en la parte de fase II, quienes recibieron al menos una dosis del fármaco de estudio (n = 58). Fueron reportados EA grados 3 en 16 pacientes (27,6%). No hubo EA de grado 4 o 5 relacionados con el tratamiento, mientras que los EA relacionados con el tratamiento más comunes (todos los grados) fueron: el aumento de bilirrubina en sangre (36.2%), disgeusia (34.5%), aumento de aspartato aminotransferasa (32.8%), aumento de creatinina en sangre (32.8%), y estreñimiento (31.0%). EA graves se reportaron en 24.1% [42].

Los datos que se detallan a continuación corresponden a la exposición a alectinib en 405 pacientes con CPCNP avanzado ALK positivo que participaron en un ensayo clínico de fase III aleatorizado y en dos ensayos clínicos de fase II de un único brazo. Estos pacientes fueron tratados con la dosis recomendada de 600 mg dos veces al día. Los eventos adversos más frecuentes ($\geq 20\%$), fueron estreñimiento (35%), edema (30%, incluidos edema periférico, edema, edema generalizado, edema palpebral, edema periorbital, edema facial y edema localizado), y mialgia (28%, incluidos mialgia y dolor musculoesquelético) [43].

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis.

Se han notificado casos de EPI/neumonitis en ensayos clínicos con alectinib. Se debe monitorizar a los pacientes para detectar síntomas pulmonares indicativos de neumonitis, así como interrumpir inmediatamente el tratamiento con alectinib en pacientes diagnosticados de EPI/neumonitis, y se debe suspender permanentemente si no se identifican otras posibles causas de EPI/neumonitis [44,45].

Hepatotoxicidad.

Se ha observado un aumento de alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) superior a 5 veces el límite superior normal (LSN) y un aumento de la bilirrubina de más de 3 veces el LSN en pacientes incluidos en los ensayos clínicos pivotaes con alectinib. La mayoría de estos acontecimientos ocurrieron durante los primeros 3 meses de tratamiento. En los ensayos clínicos pivotaes de alectinib se notificaron tres pacientes con elevación de

AST/ALT de Grado 3-4 con base en el Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), que tuvieron daño hepático inducido por el medicamento. Además, se produjeron elevaciones simultáneas de ALT o AST ≥ 3 veces el LSN y bilirrubina total ≥ 2 veces el LSN, con fosfatasa alcalina normal, en un paciente tratado con alectinib en los ensayos clínicos [11,43,46–49].

Se debe monitorizar la función hepática, incluyendo ALT, AST y bilirrubina total al inicio del tratamiento y cada 2 semanas durante los primeros 3 meses de tratamiento. A partir de entonces, el seguimiento se debe realizar periódicamente, ya que pueden producirse eventos después de 3 meses, con pruebas más frecuentes en pacientes que desarrollen aumentos de las aminotransferasas y bilirrubina. En función de la gravedad de las reacciones adversas, se debe interrumpir el tratamiento con alectinib y reiniciarlo con una dosis reducida, o bien suspender permanentemente el tratamiento [12,45,49].

Mialgia grave y elevación de la creatina fosfoquinasa (CPK).

Se notificaron mialgia o dolor musculoesquelético en los pacientes incluidos en los ensayos clínicos pivotaes con alectinib, incluyendo eventos de Grado 3. Se produjeron elevaciones de la CPK en los ensayos clínicos pivotaes con alectinib, incluyendo eventos Grado 3. En los ensayos clínicos la mediana de tiempo para que se produjera una elevación de CPK de Grado 3 fue de 14 días. Se debe advertir a los pacientes que informen a su médico si sufren algún dolor muscular, sensibilidad o debilidad. Los niveles de CPK deben ser valorados cada dos semanas el primer mes de tratamiento en pacientes que han informado previamente de estos síntomas y cuando esté clínicamente indicado. Según la gravedad de la elevación de CPK, alectinib se debe interrumpir, reanudar o disminuir la dosis [44,45].

Bradicardia.

Se puede producir bradicardia sintomática durante el tratamiento con Alectinib. Se deben monitorizar la frecuencia cardíaca y la presión arterial cuando esté clínicamente indicado. No es necesario modificar la dosis en caso de bradicardia asintomática. Si los pacientes sufren bradicardia sintomática o acontecimientos potencialmente mortales se deben evaluar los medicamentos concomitantes que causen bradicardia, así como los medicamentos antihipertensivos y el tratamiento con alectinib se debe ajustar. Recientemente se reportó que la bradicardia sintomática fue más frecuente cuando las concentraciones medias en estado estacionario eran mayores comparado con la contraparte de pacientes sin bradicardia [50].

Fotosensibilidad.

Se ha observado fotosensibilidad a la luz solar con la administración de alectinib. Se debe informar a los pacientes que eviten la exposición prolongada al sol mientras estén tomando alectinib y hasta al menos 7 días después de suspender el tratamiento. También se debe aconsejar a los pacientes que empleen una crema solar de amplio espectro con protección ultravioleta A (UVA)/ultravioleta B (UVB) y bálsamo labial (Factor de Protección Solar \geq 50) para protegerse frente a las quemaduras solares [11].

IV ANTECEDENTES

Japón (2014), fue el primer país en que se aprobó el uso de alectinib para el tratamiento del adenocarcinoma de pulmón con rearreglo de ALK. Cabe destacar que la dosis recomendada de alectinib en dicho país es de 300 mg cada 12 horas, o bien 2 capsulas de 150 mg dos veces al día. Esta dosis se obtuvo de un estudio fase I/II en el que se evaluó la farmacocinética, seguridad y toxicidad de alectinib mediante un diseño de escalamiento de dosis 3+3 y de titulación acelerada. Los pacientes recibieron dosis que iban de 20 a 300 mg de alectinib, siendo 300 mg la dosis más alta permitida en humanos por la Agencia Regulatoria Japonesa, debido a los niveles de lauril-sulfato de sodio (SLS), un alquisulfato aniónico solubilizante, contenido como excipiente de la cápsula dura de alectinib para mejorar su absorción [42]. Se han desarrollado estudios para disminuir la concentración del excipiente en la cápsula, cuyos resultados han mostrado biodisponibilidad similar con una reducción absoluta del 25% de SLS en la formulación y un potencial incremento de la dosis.

Tabla 3. Estudios de farmacocinética con alectinib que llevaron a la realización de estudios aleatorizados en pacientes con CPCNP ALK+.

Autor	País	Población	Intervención	Comparador	TRO	SLP	SG a 5@	Reducción de dosis	Limitaciones
AFJ-001JP Takashi, S	Japón	CPCNP avanzado ALK + (1ra línea) N= 24 px	Alectinib 20-300 mg/d BID	Un sólo brazo	94%	mDT 14.8 m mSLP NA	NE	EA≥G3 26%	Dosis máxima explorada 300mg BID
AF-002JG Gadgeel, S	EUA	CPCNP avanzado ALK + (2da línea) N= 47 px	Alectinib 300-900 mg/d BID	Un solo brazo	55% SNC (52%)	NE	NE	EA≥G3 36.9%	

En contraparte a la par se desarrollo un segundo estudio, americano, de farmacocinética con alectinib donde se estableció la dosis de 600mg dos veces al día como la dosis recomendada de acuerdo a los analisis preliminares de eficacia y toxicidad limitante de dosis[51]. Si bien hubo diferencias en el peso y el tipo de dieta administrada entre ambos estudios es un hecho que las parametros farmacocinéticos entre la población norteamericana y los pacientes asiáticos tuvieron variaciones significativas donde la CminSS no fue superada en los pacientes

norteamericanos con la dosis de 300 mg, sino hasta la dosis de 600mg. Por el contrario, la población Japonesa excedió la C_{min}SS recomendada con la dosis de 300mg [42,51].

Tabla 4. Comparativa de parametros farmacocinéticos posterior a una dosis de alectinib en la población y norteamericana.

Study	300 mg		600 mg	
	AUC _{0-10h} (ng*h/mL)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-10h} (ng*h/mL)	C _{max} (ng/mL)
Alectinib				
AF001JP (n=6)	4070	512	-	-
NP28761 (n=6)	1720	247	5880	747
M4				
AF001JP (n=6)	1980	233	-	-
NP28761 (n=5-6)	838	105	2470	302

Ambos estudios sentaron las bases para desarrollar dos ensayos clínicos fase III aleatorizados, uno en población japonesa con la dosis de 300mg cada 12 horas y un segundo estudio global con la dosis de 600 mg cada 12 horas, ambos comparados con crizotinib en pacientes con adenocarcinoma de pulmón y reareglo de ALK. Cabe hacer mención que ambos estudios cumplieron con su objetivo primario, demostrando que alectinib era un medicamento superior a crizotinib en terminos de supervivencia libre de progresión [12,28].

A continuación, se presentan en la tabla 2 los desenlaces de los tres ensayos clínicos fase 3, hasta ahora publicados con alectinib con sus respectivos desenlaces.

Tabla 3. Resultados de los estudios clínicos que comparan el uso de alectinib contra crizotinib, en pacientes con adenocarcinoma de pulmón avanzado con rearrreglo de ALK.

Autor	País	Población	Intervención	Comparador	TRO	SLP	SG a 5@	Reducción de dosis	Limitaciones
Alex Peters, S et al.	Global	>18@, CPCNP ALK +, ECOG 0-2, 1ra línea. (42% mets. cerebrales) N= 303 px	Alectinib 600 mg/d BID	Crizotinib 250 mg BID	82.9%	34.8 vs 10.9 HR 0.43	NR vs 57.4m 62.5% vs 45.5% HR 0.67	EA≥G3 41% RD 20.4% IT 26.3%	Entrecruzamiento no permitido. No fue permitido alectinib como tratamiento subsecuente.
J-Alex Hida, T et al.	Asía (Japón)	>20@, CPCNP ALK +, ECOG 0-2, 1ra línea o QT previa. (14% mets cerebrales) N= 207 px	Alectinib 300 mg/d BID	Crizotinib 250 mg BID	92%	34.1 vs 10.2m HR 0.37	NR vs. 43.7m HR 0.80	EA≥G3 26% RD 29% IT 11.7%	Entrecruzamiento no permitido durante el estudio.
Alesia Zhou Caicun et al.	Asía	>18@, CPCNP ALK +, ECOG 0-2, 1ra línea o QT previa. N= 187 px	Alectinib 600 mg/d BID	Crizotinib 250 mg BID	91%	NR vs 11.1 meses HR 0.22, 95% CI 0.13-0.38; p<0.0001	No reportado	EA≥G3 29% RD 23% IT 10%	Entrecruzamiento no permitido durante el estudio.

Por otra parte, dos estudios han realizados análisis de exposición-respuesta con información contradictoria. En el caso del estudio de Groenland y colaboradores, ellos realizaron un análisis de carácter retrospectivo donde se midieron concentraciones plasmáticas y se compararon resultados de eficacia de la droga. Este grupo encontró que aquellos pacientes que tenían una CminSS mayor a la recomendada (435ng/mL) en el manual del investigador del fármaco tenían una SLP más prolongada que aquellos pacientes que se encontraban con concentraciones por debajo de este nivel [52]. Por el contrario, Hsu Joy y colaboradores realizaron un estudio donde a través de un análisis Bayesiano se estableció un análisis de exposición-respuesta de alectinib y M4 de los estudios aleatorizados fase 3 y los 2 estudios de farmacocinética (japonés y norteamericano), donde se consideró la concentración promedio desde el inicio del tratamiento y durante las primeras seis semanas de tratamiento. Se establecieron dos subgrupos de pacientes de acuerdo con la exposición al medicamento con el punto de corte sugerido, ambos grupos fueron superiores a crizotinib en términos de SLP, aunque no hubo diferencias significativas entre ellos [32].

Comparaciones entre alectinib dosis altas (600 mg BID) y dosis bajas (300 mg BID).

No existen comparaciones directas que hayan evaluado las diferentes dosis iniciales de alectinib exploradas en los estudios fase 3. Sin embargo, recientemente, una revisión sistemática y metaanálisis en red de 922 pacientes estableció una comparación entre alectinib a una dosis inicial de 600 mg comparado con una dosis de 300 mg cada 12 horas donde no

se observaron diferencias en supervivencia libre de progresión (HR 1.44; 95% IC 0.67-3.05) y tasas de respuesta (HR 1.04; 95% IC 0.61-2.48). Un segundo metaanálisis en población asiática incluyó 6 estudios con pacientes con CPNCP ALK+ en primera línea de tratamiento. Se realizó una comparación indirecta entre alectinib a dosis altas (600 mg) comparado con dosis bajas (300 mg) donde no se observaron diferencias en supervivencia libre de progresión y tasas de respuesta entre ambas dosis. Dicha evidencia apoya la idea de explorar dosis más individualizadas para cada población basado en las concentraciones plasmáticas del fármaco.

Estudio piloto en población mexicana.

Se realizó un estudio piloto de 5 pacientes con CPCNP ALK + y rearreglo de ALK en población mexicana en el Instituto Nacional de Cancerología donde se evaluaron las concentraciones CminSS con la dosis de 150, 300, 450 y 600 mg. En dicho estudio se evidenció que la CminSS con la dosis de 150 mg estaba por debajo del límite inferior en el 100% de los pacientes con una media de 171 ng/mL. Por contraparte la CminSS para la dosis de 300mg fue de 441 ng/mL, por lo que al exceder la dosis mínima recomendada en 3 de 5 pacientes se sentó la base para el presente estudio fase I/II.

V. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Alectinib es una terapia dirigida para los pacientes con CPCNP ALK+ que ha representado una mejoría en la supervivencia libre de progresión, tasas de respuesta, y calidad de vida comparado con la quimioterapia e iALK de primera generación. Dichos beneficios han ido de la mano con un incremento considerable en los costos del tratamiento que han abierto la brecha de la inequidad en el acceso a tratamientos en todo el mundo. Además, es un medicamento utilizado por periodos prolongados de tiempo que en promedio exceden los dos años, lo que representan gastos impagables para los sistemas de salud, especialmente para países como México. Reflejo de ello es que alectinib a una dosis inicial de 600mg dos veces al día no ha demostrado ser un tratamiento costo-efectivo en economías de ingresos medio-altos a pesar de una reducción del riesgo de progresión y muerte de 45% aproximadamente.

La calidad de vida es un desenlace prioritario en los estudios oncológicos, donde alectinib ha demostrado una mejoría de los desenlaces reportados por los pacientes. En relación con este

rubro, la toxicidad es considerada indirectamente proporcional a la calidad de vida de los pacientes. De hecho, la toxicidad de alectinib y las reducciones de dosis ocurren de manera proporcional a una mayor dosis. Dicho lo anterior, es razonable explorar si dosis menores, como las utilizadas ya en otras poblaciones como Asia, pudiera ser eficaz en nuestra población.

Es prioritario para la comunidad oncológica buscar estrategias que mejoren el acceso a los tratamientos actuales, a través de una mejor optimización de los recursos disponibles, mejor selección de pacientes haciendo uso de biomarcadores actuales y buscar el desarrollo de nuevos protocolos de investigación más incluyentes que permiten una mayor diversidad racial.

V. JUSTIFICACIÓN

La terapia dirigida, particularmente alectinib, es un estándar de tratamiento en primera línea para los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado con fusiones de ALK. Globalmente, se recomienda una dosis de 600mg cada 12 horas independientemente de la composición corporal, edad y sexo de los pacientes. Dicha dosis fue seleccionada con base a un estudio global de farmacocinética que dio paso a la posterior aprobación de alectinib como estándar de tratamiento en primera línea en esta población. No obstante, más la mitad de los pacientes tienen eventos adversos que afectan negativamente la calidad de vida de los pacientes, un tercio requiere de reducciones de dosis, y una cuarta parte suspende definitivamente su administración.

Existe evidencia de importantes diferencias en el comportamiento farmacocinético de alectinib entre las distintas dosis aprobadas, así como entre diferentes poblaciones donde se han realizado estudios de esta índole. Un ejemplo es la población japonesa, donde alectinib se administra a una dosis de 300 mg, que representa un 50% de la dosis utilizada en otras latitudes. Los resultados alcanzados en población nipona han sido equiparables desde un punto de vista de eficacia y con el beneficio de una menor proporción de efectos adversos, y menos suspensiones definitivas del tratamiento.

En nuestro país existe un problema de acceso a terapia dirigida, secundario a los gastos que estos fármacos representan para nuestro sistema de salud, donde el costo mensual bruto de alectinib a precio de gobierno excede los \$100, 000.00 pesos mexicanos al mes por paciente, sin considerar los gastos atribuidos a la atención médica, y manejo de los eventos adversos. Cabe recalcar que estos costos tienen un incremento entre el 20-25% en el medio privado atribuido a un incremento directo en el costo del medicamento. Dada la reciente introducción de este medicamento en México, la patente del fármaco se encontraría vigente por aproximadamente 8 años más, mismo medicamento que ha desplazado a la quimioterapia como tratamiento inicial por su beneficio en supervivencia.

Dicho lo anterior, no hay estudios de farmacocinética en población latinoamericana, donde se ha adoptado la dosis de 600mg cada 12 horas como la recomendada con base en el estudio global donde no fue representada población latina. Realizar la caracterización de los parámetros farmacocinéticos en población mexicana, permitirá conocer una dosis más individualizada para nuestra población utilizando como parámetro las concentraciones mínimas en estado estacionario de la droga asociadas con una mejor eficacia y beneficio del tratamiento establecido en previos trabajos.

Del mismo modo dicha información sustentaría el desarrollo de estudios posteriores enfocados a evaluar la exposición-respuesta y exposición-toxicidad que permitan individualizar el tratamiento oncológico. El tratamiento individualizado potencialmente tendría beneficios en la toxicidad generada al paciente con el uso del medicamento, impactando en la adherencia al mismo, sumado a los beneficios económicos.

VI. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

Fase 1

¿Qué proporción de pacientes alcanzarán la concentración mínima en estado estacionario (C_{minSS}) recomendada con el uso de alectinib posterior a un escalamiento secuencial de dosis (300, 450 y 600 mg) durante 9 semanas de evaluación farmacocinética en pacientes mexicanos con CPCNP no escamoso en estadios avanzados y reordenamiento de ALK?

Fase 2a

¿Cuál será la tasa de respuesta objetiva (TRO) de alectinib a una dosis de 300mg cada 12 horas en pacientes mexicanos con CPCNP no escamoso en estadios avanzados y reordenamiento de ALK?

VI. OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL

Determinar la proporción de pacientes que alcanzarán la concentración mínima en estado estacionario (C_{minSS}) recomendada para alectinib con las dosis aprobadas (300, 450 y 600 mg) durante la porción fase I de evaluación farmacocinética en pacientes con CPCNP no escamoso en estadios avanzados y con rearrreglo de ALK positivo.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Determinar las concentraciones mínimas en estado estacionario (C_{minSS}) para la dosis de 300 mg.

Determinar las concentraciones mínimas en estado estacionario (C_{minSS}) para la dosis de 450 mg.

Determinar las concentraciones mínimas en estado estacionario (C_{minSS}) para la dosis de 600 mg. Realizar un análisis de exposición-respuesta y exposición toxicidad para cada una de las dosis a evaluar de alectinib.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

Determinar las características farmacocinéticas de alectinib (Concentración plasmática máxima (C_{max} , ng/mL), área bajo de la curva interdosis inicial (AUC_{0-12} , ng.h/mL), el tiempo máximo para alcanzar la concentración máxima ($T_{máx}$, horas), y la concentración mínima (ng/mL), para las tres dosis a evaluar (300 mg, 450 mg y 600 mg) tras su administración con un escalamiento secuencial de dosis cada 21 días, durante 9 semanas, en pacientes mexicanos con adenocarcinoma de pulmón avanzado y rearrreglo de ALK.

Describir las características clínico-patológicas de los pacientes con CPCNP no escamoso en estadios avanzados y reordenamiento de ALK.

Evaluar la tolerancia y eventos adversos con la dosis elegida para la fase 2.

Evaluar la tasa de respuesta objetiva (TRO) de alectinib a dosis elegida para la fase 2 según criterios de RECIST V1.1.

Evaluar el tiempo de duración de tratamiento.

Evaluar la supervivencia libre de progresión.

Evaluación de la Supervivencia Global.

Evaluar la eficacia de alectinib a nivel de sistema nervioso central.

VII. HIPOTESIS O LINEAMIENTOS

Fase 1

- La proporción de pacientes que alcanzaran una concentración mínima en estado estacionario (C_{min}SS) superior a la recomendada (435ng/mL) con la dosis de mínima aprobada de 300mg cada 12 horas estará presente en un 65% de los pacientes con CPCNP no escamoso, avanzado y rearreglo de ALK positivo (ALK+)

Fase 2

- La tasa de respuesta objetiva (TRO) con alectinib para la dosis seleccionada en la porción fase 2 del estudio será del 70% en pacientes con CPCNP no escamoso, avanzado y rearreglo de ALK+

VIII. METAS EN TIEMPO

El estudio se desarrolló con base en el Cronograma de Actividades descrito en el **Anexo 1**. Con el número de pacientes estimado por incluirse mensualmente (5 pacientes por mes), estimando un reclutamiento aproximado de 8.5 meses para completar la muestra.

IX. ESTRATEGIAS O METODOLOGÍAS DE LA INVESTIGACIÓN

Diseño.

Estudio fase I/IIa de etiqueta abierta, prospectivo, longitudinal, que evaluó la farmacocinética de alectinib en una presentación de cápsulas de 150 mg con escalamiento secuencial de dosis de 300mg a 600mg.

Universo del estudio.

Pacientes adultos (≥ 18 años), mexicanos, de ambos sexos, con diagnóstico de CPCNP en etapas clínicas IIIB y IV de la AJCC o recurrente, con rearreglo de ALK+ tratados en el Departamento de Oncología Torácica del Instituto Nacional de Cancerología (INCan).

Criterios de Inclusión.

- Firma de la Carta de Consentimiento Informado, de conformidad con las directrices regulatorias e institucionales.
- Hombres y mujeres ≥ 18 años.
- Pacientes con CPCNP, histología no escamosa, avanzado, en estadios IIIB / IV o con enfermedad recurrente.
- Pacientes con CPCNP con rearreglo de ALK+ evaluados con una prueba aprobada por la FDA como IHQ, FISH o secuenciación de siguiente generación (NGS) con suficiente tejido para realizar el estudio confirmatorio.
- Estado de desempeño del Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG) ≤ 2
- Estado de desempeño por escala de Karnofsky $\geq 70\%$.
- Adecuada función hematológica evaluada en el laboratorio local establecida mediante los siguientes parámetros en números absolutos: leucocitos totales $\geq 4500 \mu\text{L}$, neutrófilos totales $\geq 1500 \mu\text{L}$, plaquetas ≥ 75000 y Hemoglobina $\geq 10\text{gr/dl}$.
- Adecuada función hepática evaluada en el laboratorio local y establecida mediante los siguientes parámetros en números absolutos: bilirrubinas totales, bilirrubina directa, bilirrubina indirecta y gama glutamil-transferasa no deben exceder 1.5 veces el límite superior normal.
- Adecuada función renal evaluada en el laboratorio local y establecida mediante los siguientes parámetros en números absolutos: creatinina sérica < 1.5 veces el límite superior normal.
- Pacientes sin procedimientos quirúrgicos o lesión traumáticas mayores realizados dentro de los 28 días previos al inicio del estudio.
- Enfermedad medible con base en los criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos (RECIST) versión 1.1 en los estudios de imagen basales.

- Pacientes con metástasis a sistema nervioso sintomáticas que hayan recibido tratamiento previo con radioterapia y / o cirugía al menos 2 semanas previas al inicio del tratamiento y que el uso de esteroide no exceda los 20 mg equivalentes de prednisona al día.
- Pacientes con metástasis cerebrales asintomáticas pueden ser no tratadas previo a la inclusión al estudio-
- Mujeres con potencial reproductivo deben tener una prueba negativa de embarazo en suero o en orina (sensibilidad mínima de 25 UI/L o unidades equivalentes de HCG), dentro de los 7 días previos al inicio de tratamiento.
- Hombres sexualmente activos con mujeres con potencial reproductivo deben utilizar cualquier método anticonceptivo con una tasa de falla menor de 1% por año.

Criterios de Exclusión.

- Pacientes con intolerancia a la lactosa o galactosa.
- Pacientes con meningitis carcinomatosa.
- Cualquier trastorno médico serio o no controlado.
- Infección activa por virus de la hepatitis (cualquier serotipo) o infección crónica con potencial riesgo de reactivación evaluado a través de un panel serológico.
- Infección activa por virus de inmunodeficiencia humana (VIH).
- Mujer con prueba positiva de embarazo en suero o en orina (sensibilidad mínima de 25 UI/L o unidades equivalentes de HCG).
- Mujeres en periodos de lactancia.

Criterios de eliminación

Los sujetos fueron eliminados del estudio de acuerdo con lo siguiente:

- Falla en la administración del medicamento durante la fase de farmacocinética.
- Violación del protocolo por el participante.
- Retiro del Consentimiento Informado.
- Embarazo durante el estudio, en sujetos de sexo femenino.

Evaluación clínica inicial.

Los siguientes estudios se realizarán para la selección del paciente, con una vigencia de un mes y teniendo como referencia de parámetros normales, lo establecido en el Anexo 2:

- 1) Citometría Hemática.
- 2) Química Sanguínea: glucosa, creatinina, ácido úrico, colesterol (total, HDL y LDL), triglicéridos, bilirrubina total, transaminasas (AST y ALT), fosfatasa alcalina y deshidrogenasa láctica.
- 3) Electrolitos séricos: sodio, potasio, cloro. calcio y magnesio.
- 4) Examen General de Orina (EGO),
- 5) Perfil viral para VHB, VHC y VIH; VDRL.
- 6) Prueba de embarazo, y estudio toxicológico: drogas en orina, alcohol en aliento.
- 7) Se realizará electrocardiograma de 12 derivaciones a todos los pacientes participantes.
- 8) Espirometría
- 9) Revisión de PET CT basal

Variables

Variable	Definición conceptual	Definición Operacional	Unidad medida	de	Escala de Medición
<i>Edad</i>	Tiempo expresado en años que ha vivido una persona desde su nacimiento.	Se evalúa en la consulta inicial y subsecuentes y se expresa en años en el expediente clínico	años		Cuantitativa discreta
<i>Sexo</i>	Condición orgánica que distingue a los hombres de las mujeres.	Se obtiene al momento del diagnóstico en la primera visita y se registra en el expediente.	Hombre/mujer		Nominal dicotómica
<i>Etapa Clínica</i>	Situación de la enfermedad respecto al sitio de origen y la afección de órganos adyacentes y	Se determina al diagnóstico de acuerdo con los estudios de imagen iniciales y se registra en número romano	IIIB/IV		Ordinal politómica

	distantes. También se conoce como la extensión que tiene un cáncer.	del I-IV. Siendo IV el estado más avanzado de la enfermedad.		
<i>Subtipo Histológico</i>	Tipo de cáncer de pulmón predominante identificados en la pieza de patología o biopsia.	Determinada por un patólogo con entrenamiento en cáncer de pulmón quien la reporta al observar el tejido obtenido de una biopsia.	Adenocarcinoma/ Epidermoide/otro	Nominal politómica
<i>Subtipo de adenocarcinoma</i>	Patrón predominante en la pieza de patología que es determinado con base en la distribución y arquitectura que tiene el cáncer a nivel microscópico.	Arquitectura predominante dictaminada por el patólogo al momento de revisar la patología al microscopio. Según la clasificación de la IASLC/ATS/ERS se divide en cinco subtipos.	Lepidico Papilar Acinar Sólido Micropapilar	Nominal Politómica
<i>Estado Funcional (ECOG PS)</i>	Evaluación clínica del desempeño funcional del paciente.	Es determinada por el médico tratante a través de la evaluación clínica e interrogatorio en cada consulta médica. Se registra en número enteros del 0-5. Siendo el número 5 la muerte del paciente.	0-1 2 3 4	Ordinal Politómica
<i>Linea de tratamiento</i>	Número de tratamientos oncológico	Se obtiene por parte del médico mediante el interrogatorio	1ra línea 2da línea	Cuantitativa discreta

	administrado en un paciente.	del paciente en la consulta de primera vez.		
<i>Metástasis Cerebrales</i>	Presencia de células tumorales que se originan en otro sitio y migran a través de los vasos sanguíneos hacia el cerebro.	Se identifica mediante la realización de estudios de imagen cerebrales como resonancia magnética y tomografía computada.	Si / No	Cuantitativa discreta
<i>Fecha de inicio de tratamiento</i>	Momento en el tiempo en el que se inicia un tratamiento oncológico específico.	Se registra en el expediente el día en que interna por primera vez el paciente para dar inicio a la fase de farmacocinética.	dd/mm/aaaa	Cuantitativa continua
<i>Número de ciclos</i>	Número de aplicaciones de un mismo tratamiento oncológico.	Se registra en cada consulta el inicio de un mes de tratamiento, excepto en fase de farmacocinética que será cada 21 días antes de escalar a una dosis más alta de alectinib.	1-75	Cuantitativa discreta
<i>Concentración máxima</i>	Concentración plasmática del fármaco o metabolito identificado en el tiempo posterior a su administración.	Se obtiene a través de un análisis farmacocinético por medio de un programa especializado utilizando la sangre extraída del paciente antes y después de cada dosis a evaluar. Se	ng/mL	Cuantitativa continua

		expresa en ng/ml.		
<i>Tiempo a la concentración máxima</i>	Tiempo que transcurre para alcanzar la concentración máxima del fármaco o metabolito en cuestión.	Se obtiene a través de un análisis farmacocinético por medio de un programa especializado utilizando la sangre extraída del paciente antes y después de cada dosis a evaluar. Se expresa en horas.	horas	Cuantitativa continua
<i>Área bajo la curva</i>	Área bajo una línea trazada en un gráfico que representa la concentración del fármaco en función del tiempo.	Se obtiene a través de un análisis farmacocinético por medio de un programa especializado utilizando la sangre extraída del paciente antes y después de cada dosis a evaluar. Se expresa en ng.h/ml.	ng.h/mL	Cuantitativa Continua
<i>Tasa de respuesta</i>	Porcentaje de reducción de la enfermedad respecto a la carga tumoral medida al inicio del tratamiento y posterior a la mejor respuesta.	Se expresa en porcentaje y se calcula mediante la medición del diámetro mayor de las lesiones medibles tumorales posterior a un periodo determinado de haber iniciado tratamiento.	-0 a -100%	Cuantitativa continua

Cálculo del tamaño de muestra

El cálculo de tamaño de muestra se basó en un diseño secuencial de Simon de dos etapas, considerando un poder del 80% y un error tipo alfa del 5% a una cola y un valor de significancia estadística de $p < 0.05$.

De acuerdo con lo establecido en la literatura aproximadamente 45% de los pacientes se encuentran por debajo de las concentraciones mínimas en estado estacionario (435ng/mL) con la dosis de 300mg en la población asiática, por lo que se consideró seguro si a una dosis de 300mg cada 12 horas en población mexicana al menos un 65% de los pacientes igualaaron o excedieron esta concentración mínima.

De acuerdo al diseño de Simon, la primera etapa del estudio consideró un reclutamiento de 15 pacientes iniciales, donde era necesario un mínimo de 8 pacientes que superaron la concentración mínima en estado estacionario recomendada (≥ 435 ng/mL) para proseguir con el reclutamiento. En caso de no alcanzar la C_{minSS} en los 8 pacientes señalados, el estudio debía ser detenido de manera temprana. La etapa 2 del estudio consideró una muestra adicional de 28 pacientes, para una total de muestra de 43 pacientes. La hipótesis nula se rechazaría si al menos 25 pacientes alcanzarían concentraciones mínimas en estado estacionario de 435 ng/mL o más con la dosis mínima de 300mg.

Criterios de aleatorización.

No aplica, el estudio tiene un único brazo de estudio.

Cegamiento.

Nulo. Estudio de etiqueta abierta.

Descripción operativa del estudio.

Se incluyeron un total de 43 pacientes en un solo brazo donde se determinó la farmacocinética de alectinib administrado en 3 distintas dosis en ciclos de cada 21 días. A continuación, se presenta la posología administrada en la fase de farmacocinética (fase 1):

Ciclo 1

Alectinib 300mg cada 12 horas durante 21 días (día 1 al 21)

Ciclo 2

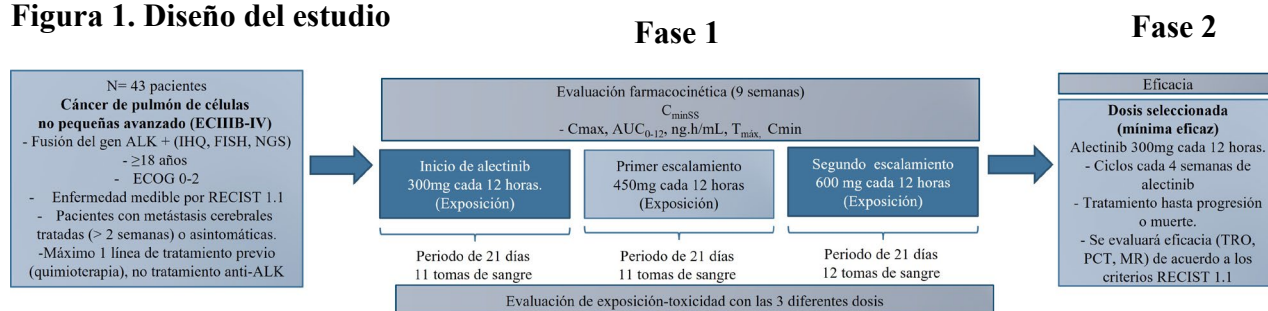
Alectinib 450mg cada 12 horas durante 21 días (22 al 42)

Ciclo 3

Alectinib 600mg cada 12 horas durante 21 días (días 43 al 63)

La caracterización farmacocinética del estudio se realizó únicamente durante los tres primeros ciclos de tratamiento correspondiente a las primeras 9 semanas o 63 días. A partir del tercer ciclo (día 63), todos los pacientes tomaron una dosis de 300 mg cada 12 horas, dosis que mantuvieron hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable (**Figura 1**).

Figura 1. Diseño del estudio



En cada ciclo de tratamiento, se realizó la determinación de las concentraciones plasmáticas de alectinib construyendo curvas de concentración plasmática en función del tiempo. El estado estacionario fue alcanzado en torno al día 7 tras la administración de alectinib. Las muestras de sangre para el análisis farmacocinético se realizaron en las fases: ABC_{0-12} durante el día 1, 22 y 43 de estudio de cada ciclo; y en el estado estacionario, una muestra basal previo a cada dosis escalada, día 22, 43 y 63.

En los días 1, 21, 22, 42 y 43 de cada ciclo los pacientes fueron internados dentro de las instalaciones del INCan y recibieron la primera dosis a las 07:00 h, con 250 mL de agua simple, y la segunda dosis a las 19:00 h (12 horas después). Utilizando un catéter venoso periférico, se obtuvieron muestras plasmáticas de 6 mL. Se tomarán muestras sanguíneas en cada ciclo, el día 1, 22 y 43 para la fase de análisis de ABC_{0-12} , y una muestra previa a la administración de la dosis a escalar los días 21, 42 y 63 para la fase de análisis del estado estacionario en cada ciclo. Cabe recalcar que para la última toma correspondiente al día 63

no se requirió de internamiento por tratarse de una toma única. En total se obtuvieron 11 muestras por cada ciclo, 1 muestra antes de administrarse el fármaco y 10 muestras posteriores tras su administración el día correspondiente al inicio de cada ciclo en las siguientes horas (0.5, 1.0, 2.0, 3.0, 4.0, 5.0, 7.0, 9.0, 11.0). Un total de 34 muestras durante los tres ciclos por sujeto de investigación considerando una muestra al final de los 63 días para evaluar el estado estacionario de la dosis máxima (600mg).

Para no interrumpir ni comprometer el tratamiento oncológico de los pacientes participantes, los sujetos continuaron con las administraciones (cada 12 h.) durante todos los días del ciclo que no estuvieron dentro de las instalaciones del INCan.

De esta manera, se realizó la caracterización farmacocinética al inicio de la dosis y en el estado estacionario por cada paciente (**Figura 2**).

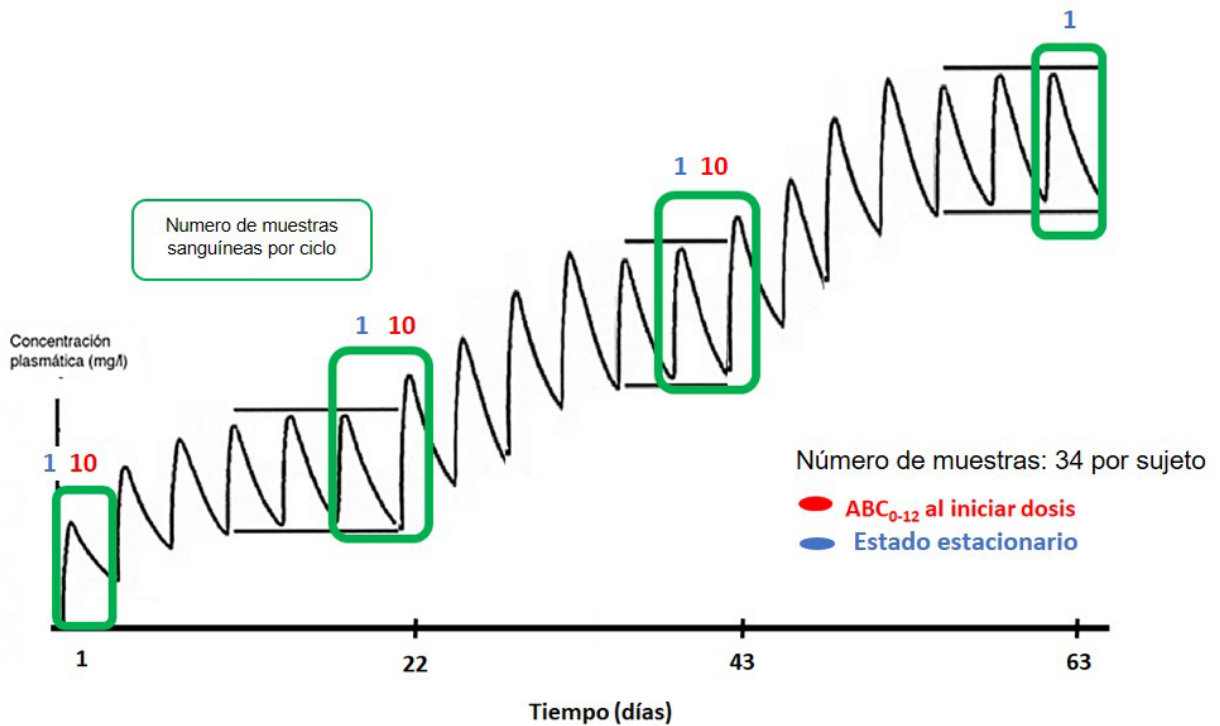


Figura 2. Periodos analizados para la caracterización farmacocinética y número muestras sanguíneas.

Por cada periodo o ciclo de tratamiento, el paciente realizará las siguientes acciones:

Periodo	Evaluación	Ingreso y egreso del CIF	Tiempo de estancia
Ciclo 1	Determinación de ABC ₀₋₁₂ Caracterización del estado estacionario	Ingreso a las 18:00 h del día 0 Egreso a las 20:00 h del día 1	27 horas
Ciclo 2	Determinación de ABC ₀₋₁₂ Caracterización del estado estacionario	Ingreso a las 18:00 h del día 21 Egreso a las 20:00 h del día 22	27 horas
Ciclo 3	Determinación de ABC ₀₋₁₂ Caracterización del estado estacionario	Ingreso a las 18:00 h del día 42 Egreso a las 20:00 h del día 43	27 horas
Fin de protocolo	Caracterización del estado estacionario	No requiere ingreso	0 horas

Internamiento

Los pacientes fueron internados a partir de las 18:00 h en las instalaciones del INCa. Todos los pacientes fueron informados de los objetivos del estudio conforme a los procedimientos operativos vigentes del proceso de consentimiento informado. Se colectaron muestras de orina para la identificación de sustancias de abuso y prueba de aliento para alcoholimetría. Igualmente se realizó la prueba de embarazo a los voluntarios de sexo femenino. Todos los pacientes recibieron una cena a partir de las 21:00 h durante el internamiento y posteriormente se mantuvieron en ayuno donde sólo se les permitirá la ingesta de agua. Los pacientes recibieron un número el día de inclusión al protocolo con el que fueron identificados durante todo el estudio.

Dieta.

El aporte calórico total diario de la dieta fue de 1900-2300 Kcal por día, dependiendo de las necesidades nutricionales de cada paciente; con restricción de cítricos (particularmente de

toronja), uvas moradas, alimentos al carbón, dieta vegetariana, café y chocolate. Dado que no es el principal objetivo del estudio realizar un análisis para evaluar el efecto alimentario del medicamento se administró el medicamento en estado de ayuno y posteriormente, aproximadamente 2 horas después de la administración de alectinib, se permitía el consumo de una dieta normal, con las restricciones antes mencionadas.

PERIODO 1,2 y 3 (1°, 2° y 3° ciclo)

Día 0, 21 y 42	Día 1, 22 y 43		
Cena	Desayuno	Comida	Cena
21:00 h.	09:00	14:00.	19:00

Las metilxantinas, tales como la cafeína, son componentes comunes en alimentos, especialmente en bebidas como café, té y bebidas carbonatadas. Esta y otras metilxantinas, como teobromina, pueden acumularse e influir en el metabolismo de alectinib. El chocolate contiene ambas xantinas, ya que involucra la saturación e inhibición, así como la inducción de enzimas hepáticas que metabolizan las xantinas y su efecto puede durar varios días, especialmente en CYP1A2. Los hidrocarburos aromáticos policíclicos, presente en alimentos con carne asada al carbón, son inductores potentes del CYP1A1 y CYP1A2, incrementando el metabolismo del fármaco. Una dieta con alto contenido en fibra disminuye la absorción del medicamento. Por estas razones, los pacientes se abstendrán del consumo de chocolate, café, té, bebidas carbonatadas y carne asada durante el estudio.

Volumen total de muestreo.

El volumen sanguíneo de las muestras para el análisis farmacocinético es de aproximadamente 396 mL. También se tomará una muestra para laboratorios de seguridad al finalizar cada periodo o ciclo (día: 21, 42 y 63).

Toma de muestras.

No de muestras totales	Horario	Muestras Especiales
11 por ciclo (periodo de evaluación de nueva dosis)	6:50hrs: Control (predosis) 7:30 hrs: 2da toma 8:00 hrs: 3ra toma 9:00: 4ta toma 10:00: 5ta toma 11:00: 6ta toma 12:00: 7ma toma 13:00: 8va toma 15:00: 9na toma 17:00: 10ma toma 19:00: 11va toma	No hay toma de muestras especiales
1 muestra en el día 63 (estado estacionario de dosis de 600mg.) Ambulatorio	8:00 am: Toma única	No hay toma de muestras especiales
34 muestras sanguíneas en total.		
Matriz biológica	Plasma. Tipo de anticoagulante EDTA.	

Toma de signos vitales.

Los signos vitales (frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, presión arterial y temperatura) fueron determinados previo al ingreso a cada periodo del estudio, previo a la administración del medicamento y durante el estudio a las 3.00, 6.00 y 12.50 horas después de la administración del medicamento, en los tres periodos (ciclos) del estudio.

La presión sanguínea y la frecuencia cardiaca se determinó en el mismo brazo en posición sedente. Ante eventos adversos se determinaron los signos vitales cuantas veces fue necesario. El tiempo de tolerancia para la toma de signos vitales fue de 1-2 horas antes de la administración del medicamento y de ± 25 minutos durante la toma de las muestras internas en la conducción del estudio.

DESARROLLO DE ACTIVIDADES					
Temporalidad	Actividad	Selección	Acción		
			Ciclo 1	Ciclo 2	Ciclo 3
Previo a internamiento	Consentimiento informado	*			
	Historia Clínica	*			
	Antropometría	*			
	Signos vitales	*	*	*	*
	Electrocardiograma	*			
	Examen Físico	*	*	*	*
	Laboratorios	*	*	*	*
	PET-CT	*			
	Espirometría	*			
	Prueba de abuso de drogas (orina)	*			
	Prueba de alcoholimetría (aliento)	*			
	Prueba de embarazo en orina	*			
Internamiento en INCan	Ingreso		*	*	*
	Administración del medicamento		*	*	*
	Toma de muestras sanguíneas		*	*	*
	Registro de eventos adversos		*	*	*
	Alimentos		*	*	*
	Egreso		*	*	*
Seguimiento	Evaluación médica y laboratorios		*	*	*

Laboratorios de seguridad

A continuación, se enlistan los laboratorios que fueron tomados al final de cada ciclo de tratamiento (días 21, 42 y 63) como parte de la evaluación de seguridad y tolerancia del medicamento:

- 1) Citometría Hemática.
- 2) Química Sanguínea: glucosa, urea, creatinina, ácido úrico, colesterol (total, HDL y LDL), triglicéridos, bilirrubina total, transaminasas (AST y ALT), fosfatasa alcalina y deshidrogenasa láctica.
- 3) Electrolitos séricos: sodio, potasio, cloro, calcio y magnesio.

Procedimientos de recolección de muestras.

Para la recolección de muestras, el personal de enfermería colocó un catéter corto instalado en una vena periférica, aproximadamente 2 horas antes de la administración del medicamento y una hora antes del inicio de toma muestras. El catéter se mantuvo permeable con una solución de heparina de sodio al 0.2%. En caso de obstrucción, se permitió tomar muestras por venopunción con la previa autorización del paciente. Las muestras de sangre fueron colectadas en tubos de plástico que contenían heparina de sodio como anticoagulante, previamente identificados de acuerdo con el procedimiento normalizado MP-CIFO-024. Por cada tiempo de muestreo, un aproximado de 6 mL era colectado.

Procesamiento e identificación.

Las muestras se centrifugaron a 1500-2000 rpm durante 10 minutos, a 4 °C, se separaron aproximadamente 3 mL de plasma y se almacenó inmediatamente a -70 °C. El plasma obtenido, fue transferido a dos criotubos de polipropileno de 3.5 mL, etiquetados como muestras de “resguardo” y “análisis.” Se colocó 2 mL en el tubo de “análisis” y el resto en el tubo de “resguardo”. Todos los criotubos fueron debidamente identificados con el código del estudio, número de sujeto, periodo de tratamiento (1, 2 o 3) y tiempo de muestreo (08:00 hrs, 09:00 hrs, 10:00 hrs, etc).

Manejo, almacenamiento y resguardo por la Unidad Clínica.

El manejo de las muestras durante el estudio fue realizado por personal autorizado y capacitado del Departamento de Oncología Torácica del INCan de acuerdo con los

procedimientos normalizados de operación aplicables. Las muestras fueron almacenadas a $-70\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 15\text{ }^{\circ}\text{C}$, quedando bajo el resguardo de personal calificado del laboratorio de Medicina Personalizada del Departamento de Oncología Torácica del INCan, hasta su entrega a la Unidad Analítica.

Los criotubos identificados para “análisis” fueron enviados a la Unidad Analítica, los criotubos como “resguardo” se almacenaron como respaldo y se enviaron a la Unidad Analítica en caso de que se llegara a requerir muestra adicional. Las muestras biológicas bajo resguardo en la Unidad Clínica fueron desechadas después de un mes de la finalización del estudio.

Transporte y entrega a la unidad analítica.

El personal del laboratorio de Medicina Personalizada del Departamento de Oncología Torácica fueron los responsables de entregar las muestras biológicas integras y en óptimas condiciones a la Unidad Analítica. Previo a la entrega de las muestras biológicas a la Unidad Analítica, se acondicionaron las mismas, verificando el código del estudio, periodo, número de pacientes por periodo, número de criotubos por sujeto en cada tiempo de muestreo, muestras totales, estado físico y características de las muestras.

El acondicionamiento y envío de las muestras para la Fase Analítica consistió en:

- Salida de las muestras del ultracongelador.
- Acomodo en bolsas de plástico herméticas o criocajas.
- Acomodo en contenedor de transporte.
- Colocación de hielo seco en la hielera de transporte, de forma proporcional a las cajas criogénicas y/o bolsas herméticas.

Las muestras destinadas a análisis se trasladaron a la Unidad Analítica, manteniéndose una temperatura similar a la mencionada para el resguardo, realizándose un monitoreo constante de la temperatura de traslado. Personal de Control de la Calidad verificó el proceso de acondicionamiento de las muestras, documentando cualquier desviación encontrada en el proceso.

Condiciones de cromatografía.

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

Validación del método

Se prepararon soluciones de 1 mg/mL de alectinib que se utilizaron para las curvas de calibración en un rango de 0.1-3000 ng/mL. Todas las soluciones estándar se almacenaron a -20 °C. Se adicionaron concentraciones conocidas de alectinib a las alícuotas de plasma blanco y éstas se sometieron a una extracción en fase líquida utilizando acetonitrilo para la precipitación de proteínas.

El alectinib se eludió en la fase móvil y finalmente se inyectaron 20 µL en el sistema de cromatografía. Una vez que se establecieron las condiciones de cromatografía. Se determinó la linealidad, precisión, especificidad, estabilidad, límite de cuantificación y límite de detección. Adicionalmente, se enviaron seis muestras, tres por cada brazo a una Unidad Analítica Externa al INCan para la validación del método.

Evaluación farmacocinética.

Mediante análisis farmacocinético se determinó el área debajo de la curva interdosis inicial (ABC_{0-12} , ng.h/mL), la concentración máxima ($C_{m\acute{a}x}$, ng/mL) y el tiempo máximo para alcanzar esta concentración ($T_{m\acute{a}x}$, horas), así como el estado estacionario para cada dosis de tratamiento. Para el análisis farmacocinético, el área bajo la curva (AUC) interdosis se realizó el cálculo mediante método trapezoidal. El área bajo la curva de las farmacocinéticas de cada uno de los participantes en las diferentes dosis (300 mg, 450 mg y 600 mg) se calculó usando la función AUC() del paquete DescTools, con el método de trapezoides con el siguiente código: `AUC(x=c(0, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12), y=c(C0, C0.5, C1, C2, C3, C4, C5, C6, C8, C10, C12), method="trapezoid")`

Gráficas de concentraciones medias

Las gráficas de concentraciones plasmáticas medias (\pm ES) para las diferentes dosis y del comparativo entre el estado estacionario de la dosis de 300 mg y el medido en esta dosis, se realizó con la función `geom_line()` del paquete `ggplot2`.

Aseguramiento de la calidad

Es responsabilidad del investigador el asegurar que el estudio se conduce de acuerdo con el protocolo clínico, a las Buenas Prácticas Clínicas y que la información generada sea adecuadamente documentada y conforme a lo establecido en la NOM-177-SSA1-2013.

Las actividades de monitoreo se llevaron a cabo de acuerdo con los Procedimientos Normalizados de Operación de la Unidad Clínica y Unidad Analítica, para asegurar la adherencia al protocolo en cumplimiento con las Buenas Prácticas Clínicas y Regulación Sanitaria aplicable.

Cualquier desviación al protocolo fue debidamente descrita y justificado. Personal de Control de la Calidad del Centro fue responsable de la verificación de los resultados recibidos por parte del Investigador Principal. Todas las correcciones en los documentos fuente debieron de permanecer legibles e identificados por la persona que la realizó. Personal de Aseguramiento de la Calidad realizó una verificación independiente para comprobar la exactitud de los resultados.

Personal de Aseguramiento y Control de la Calidad del Centro de Investigación Farmacológica realizó el seguimiento del estudio por etapas, antes, durante y después, a través de monitoreos, el uso de listados de verificación, con apego a los Procedimientos Normalizados de Operación. De los resultados obtenidos, se elaboró un informe por escrito que fue remitido al Investigador Principal.

El investigador y el personal involucrado, estuvo disponible durante las visitas de monitoreo y las posibles auditorías o inspecciones con tiempo suficiente para el proceso.

Manejo de la confidencialidad de la información del estudio.

Para mantener la confidencialidad de los pacientes de investigación, todos los datos registrados durante el curso del estudio fueron identificados solamente por las iniciales y el número del sujeto. Sin embargo, el investigador mantuvo una lista con los nombres completos de los pacientes. Esta lista fue tratada con estricto apego a los lineamientos de confidencialidad y archivada en el documento maestro del estudio.

Protección de datos personales

Toda la información obtenida durante el desarrollo del estudio fue de uso exclusivo del Instituto Nacional de Cancerología y del investigador. En caso necesario en donde se requiera compartir los datos a un patrocinador se compartirán los datos personales, identificando únicamente a los participantes por iniciales o número de participante incluido en el estudio. Lo anterior, en cumplimiento a lo dispuesto por el artículo 28 del Reglamento de la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de Particulares, y con previa firma y autorización del Aviso de Privacidad abreviado por los pacientes.

Eventos adversos

Las siguientes definiciones se apegan a lo establecido en la Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la Farmacovigilancia:

Evento Adverso/experiencia adversa:	Cualquier ocurrencia médica indeseable en un paciente o sujeto de investigación clínica a quien se le administró un medicamento y que puede o no tener una relación causal con este tratamiento
Reacción Adversa a un Medicamento:	A cualquier reacción nociva y no intencionada que se presenta a las dosis normalmente empleadas en el ser humano para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento, o la modificación de una función fisiológica.
Reacción Adversa Inesperada:	A una reacción adversa cuya naturaleza o severidad no está descrita en la literatura científica, ni en la información contenida en la información para prescribir, ni en la documentación presentada para su registro y además que no es posible inferirla de su actividad farmacológica.
Sospecha de Reacción Adversa:	Cualquier manifestación clínica no deseada que dé inicio o apariencia de tener una relación causal con uno o más medicamentos.

<p style="text-align: center;">Relación con el medicamento del estudio</p>	<p>A juicio del Investigador Principal (o la persona designada) y de acuerdo a la clasificación siguiente, se designará al evento adverso como relacionado o no con el fármaco en estudio, de cualquier manera, aunque se considere no relacionado el evento adverso deberá ser reportado.</p> <p>Cierta/Definida. Consiste en un evento (manifestación clínica o un resultado anormal de una prueba de laboratorio) que ocurre en un tiempo razonable posterior a la administración del medicamento y no puede explicarse por la evolución natural del padecimiento, una patología concomitante o a la administración de otros medicamentos. La respuesta a la suspensión del medicamento debe ser clínicamente evidente.</p> <p>Probable. Consiste en un evento (manifestación clínica o un resultado anormal de una prueba de laboratorio) que sigue una secuencia de tiempo razonable posterior a la administración del medicamento y que difícilmente puede atribuirse a la evolución natural del padecimiento, patologías concomitantes o a la administración de otros medicamentos. Al suspender la administración del medicamento(s) sospechoso(s) se obtiene una respuesta clínica razonable.</p> <p>Posible. Consiste en un evento (manifestación clínica o resultado anormal de una prueba de laboratorio) que sigue una secuencia de tiempo razonable posterior a la administración del medicamento, el cual también puede atribuirse a la evolución natural del padecimiento, patologías concomitantes o a la administración de otros medicamentos. No se dispone de la información relacionada con la suspensión de la administración del medicamento sospechoso o bien ésta no es clara.</p> <p>Dudosa: Consiste en un evento (manifestación clínica o una prueba de laboratorio anormal) que sigue una secuencia de tiempo razonable posterior a la administración del medicamento, que hace la relación de causalidad improbable (pero no imposible), lo que podría explicarse de manera aceptable por ser parte de la evolución natural del padecimiento, o bien debido a la presencia de patologías concomitantes o a la administración de otros medicamentos.</p> <p>Condicional-inclasificable: consiste en un evento (manifestación clínica o un resultado anormal de una prueba de laboratorio) que no puede ser evaluado adecuadamente debido a que se requieren más datos o porque los datos adicionales aún están siendo analizados.</p>
---	---

	<p>No evaluable-inclasificable: consiste en un reporte sugerente de una reacción adversa que no puede ser evaluado, debido a que la información recabada es insuficiente o contradictoria. El reporte no puede ser completado o verificado</p>
<p>Clasificación de los eventos adversos de acuerdo con su intensidad:</p>	<p>Leves. Se presentan con signos y síntomas fácilmente tolerados, no necesitan tratamiento, ni prolongan la hospitalización y pueden o no requerir de la suspensión del medicamento.</p> <p>Moderados. Interfiere con las actividades habituales (pudiendo provocar bajas laborales o escolares), sin amenazar directamente la vida del sujeto. Requiere de tratamiento farmacológico y puede o no requerir la suspensión del medicamento causante del evento, reacción o sospecha de reacción adversa.</p> <p>Severos: Interfiere con las actividades habituales (causando bajas laborales o escolares por lo que, incapacitan o inhabilitan al sujeto que la presenta). Requiere de tratamiento farmacológico y la suspensión del medicamento causante del evento, reacción o sospecha de reacción.</p>
<p>Clasificación de los eventos adversos de acuerdo con la gravedad de la manifestación clínica:</p>	<p>Graves (serios): Cualquier manifestación clínicamente importante que se presenta con la administración de cualquier dosis de un medicamento y que:</p> <ul style="list-style-type: none"> Causan la muerte del sujeto Ponen en peligro la vida de paciente en el momento mismo que se presentan Hacen necesario hospitalizar o prolongar la estancia hospitalaria Son causa de invalidez o de incapacidad persistente o significativa Son causa de alteraciones o malformaciones en el recién nacido <p>No graves: a los eventos, sospechas y reacciones adversas que no cumplan con los criterios anteriormente mencionados.</p>

Notificación y documentación de eventos adversos

Se detectaron, evaluaron, registraron y notificaron los eventos adversos de cualquier tipo de acuerdo con la NOM-220-SSA1-2016. Las actividades de detección y registro se realizaron por parte del personal médico (Investigador Principal, Subinvestigador, Coordinador Clínico o Enfermería), mientras que la notificación al Centro Institucional de Farmacovigilancia (CIF) del Instituto Nacional de Cancerología, fue llevada a cabo por el Investigador Principal. El comité de Ética en Investigación y el comité de Investigación fueron notificados de todos los eventos adversos presentados en los pacientes de investigación una vez finalizado el estudio.

Los eventos adversos graves fueron notificados en un periodo menor a 48 horas a los comités, al patrocinador y al Centro Institucional de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Cancerología por parte del investigador principal y médicos de la Unidad de Oncología Torácica, cuyo responsable notificó al Centro Nacional de Farmacovigilancia.

Al finalizar el estudio, el equipo médico notificó al Centro Institucional de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Cancerología, quien, a su vez, envió un informe al Centro Nacional de Farmacovigilancia.

Eventos adversos no graves.

Ante la presencia de cualquier evento adverso, este quedo registrado en los documentos fuente correspondientes a cada sujeto de investigación.

Los eventos adversos no graves fueron notificados en el informe final de sospechas de reacciones adversas para estudios de bioequivalencia. Se notificó a los Comités de Ética en Investigación y de Investigación, de acuerdo con los Procedimientos Normalizados de Operación vigentes en el Centro de Investigación Farmacológica.

Eventos adversos graves

La ocurrencia de cualquier evento adverso serio (grave) fue notificado en las siguientes 48 horas del estudio. La notificación de eventos adversos graves al Comité de Ética en Investigación y al Comité de Investigación, se realizó en el mismo periodo de tiempo.

La notificación al Centro Nacional de Farmacovigilancia se realizó a través del Centro Institucional de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Cancerología.

Personal de Control de la Calidad, verificó la notificación y documentación de eventos adversos, de acuerdo con lo establecido en los procedimientos normalizados de operación vigentes en el CIF.

Análisis estadístico

Se utilizó estadística descriptiva y medidas de tendencias central. Las variables continuas se reportaron como medias con su respectiva desviación estándar o medianas con su percentil 25-75 según su distribución. Se utilizó la prueba de Shapiro-Wilk para establecer la distribución de cada variable continua, en caso de un valor de $p < 0.05$ se interpretó como una distribución anormal. Para el análisis de variables categóricas, éstas fueron presentadas en frecuencias y porcentajes. Las diferencias entre las variables continuas se calcularon con la prueba T-Student, o U Mann Whitney de acuerdo con su distribución. En caso de comparaciones de variables continuas de más 2 grupos, se utilizó la prueba de ANOVA y para muestras relacionadas una prueba de ANOVA de medidas repetidas.

Para el análisis farmacocinético, el área bajo la curva (AUC) interdosis se realizó el cálculo mediante método trapezoidal. El área bajo la curva de las farmacocinéticas de cada uno de los participantes en las diferentes dosis (300 mg, 450 mg y 600 mg) se calculó usando la función `AUC()` del paquete `DescTools`, con el método de trapezoides con el siguiente código: `AUC(x=c(0, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12), y=c(C0, C0.5, C1, C2, C3, C4, C5, C6, C8, C10, C12), method="trapezoid")`

Gráficas de concentraciones medias

Las gráficas de concentraciones plasmáticas medias (\pm ES) para las diferentes dosis y del comparativo entre el estado estacionario de la dosis de 300 mg y el medido en esta dosis, se realizó con la función `geom_line()` del paquete `ggplot2`.

La supervivencia libre de progresión y supervivencia global se calculó por el método de Kaplan Meier, y las diferencias entre grupos se establecieron mediante la prueba de Log-Rank. Un valor significativo de p se estableció como aquel $p < 0.05$. Los análisis estadísticos y gráficos fueron computados usando IBM SPSS para Windows versión 26 (Chicago IL. USA), y RStudio 2023.03.0+386 "Cherry Blossom" para Windows.

X. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Buenas Prácticas Clínicas

Este estudio se realizó de acuerdo con las Buenas Prácticas Clínicas (BPC), definidas por la Conferencia Internacional sobre Armonización (ICH) y cumpliendo con los principios éticos de la Directiva de la Unión Europea 2001/20/EC y el Código de Reglamentos Federales de Estados Unidos, Título 21, Parte 50 (21CFR50). El protocolo y cualquiera de sus enmiendas, así como el consentimiento informado del sujeto, recibió aprobación/opinión favorable del Comité de Investigación/Comité Independiente de Ética (CI/CEI) antes de iniciar el estudio. Todas las potenciales violaciones fueron reportadas de inmediato. Una violación seria es una violación de las condiciones y principios de las BPC relacionados con el estudio o con el protocolo, que probablemente afectan, en un grado significativo, la seguridad o integridad física o mental de los pacientes del estudio o el valor científico del estudio.

El personal involucrado en la realización de este estudio fue personal calificado por su nivel de estudios, entrenamiento y experiencia para realizar su(s) tarea(s) respectiva(s). Este estudio no utilizó los servicios del personal del estudio cuando se estos hubieran apelado a sanciones o cuando se haya presentado mala conducta científica o fraude (ej., cancelación de licencia médica, suspensión).

ACUERDOS PARA INDEMNIZACIÓN A LOS PACIENTES PARTICIPANTES POR DAÑOS POTENCIALES DERIVADOS DEL ESTUDIO

Los pacientes fueron monitorizados en el Instituto Nacional de Cancerología y no recibieron compensación económica por la participación en el estudio. Únicamente se otorgó un apoyo económico para viáticos relacionados con el transporte al Instituto Nacional de Cancerología.

En caso de presentar algún problema médico durante el estudio, este fue cubierto por el departamento de protocolos del Departamento de Oncología Torácica brindando el tratamiento inmediato que requiera, hasta su resolución de acuerdo con el criterio médico. Las condiciones médicas que no estuvieron relacionadas con el medicamento del estudio, así como aquellas que se presentaron después de concluido el estudio no fueron cubiertas, a

menos que el personal médico haya indicado que se encontraban relacionadas directamente con el medicamento administrado.

4. El estudio se conducirá de acuerdo con lo señalado en:

	SI	NO	NO APLICA.
- <u>Declaración de Helsinki</u>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- <u>Buenas Prácticas Clínicas</u>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- <u>Normas establecidas en la Ley General de Salud.</u>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Resultados

De febrero de 2021 a febrero de 2022 se incluyeron un total de 43 pacientes con adenocarcinoma de pulmón en estadios avanzados y rearrreglo positivo de ALK. La mediana de edad fue de 46.5 (39.7-56.0) años, con una mayor proporción de mujeres (60.5%). El 100% de los pacientes fueron clasificados como una etapa clínica IV de acuerdo con la vigente clasificación de la AJCC (American Joint Committee on Cancer) en su 8va edición. En general la clase funcional evaluada por la escala ECOG fue de 0-1 en el 79.1% de los pacientes. Respecto a los factores exposicionales identificados fueron los siguientes: 23.3% de los pacientes eran fumadores, 30.2% tuvieron exposición importante al humo de leña definida como una exposición mayor a 100 horas/año, y 3 (7%) tenían antecedente de exposición al asbesto.

En el análisis histopatológico el subtipo histológico de adenocarcinoma de pulmón que mayormente se asoció con la presencia de un rearrreglo de ALK según la clasificación de la IASLC/ATS/ERS, fue el subtipo sólido en 39.5% seguido por el subtipo acinar en un 25.5% de los pacientes. A destacar, 5 (11.6%) pacientes tuvieron una histología en anillo de sello. Respecto a la extensión de la enfermedad, el sitio más frecuente de metástasis fueron los ganglios no regionales, seguidos de hueso y cerebro en un 65.1%, 53.5% y 53.5% de los casos respectivamente **Tabla 1**.

Tabla 1. Características clínicas y patológicas basales de los pacientes. <i>n=43</i> .	
Características	Pacientes n(%)
Género	
Femenino	26 (60.5)
Masculino	17 (39.5)
Edad (años)	
< 60 años	33 (76.5)
≥ 60 años	19 (23.3)
ECOG (estado funcional)	
0 – 1	34 (79.1)
2	9 (20.9)

Tabaquismo

No fumadores	33 (76.7)
Fumadores y exfumadores	10 (23.3)

Exposición al humo de leña

No	30 (69.8)
Si	13 (30.2)

Subtipo de adenocarcinoma predominante

Lepidico	1 (2.3)
Acinar	11 (25.5)
Papilar	5 (11.6)
Solido	17 (39.5)
Micropapilar	4 (9.3)
Otros subtipos	
Células en anillo de sello	5 (11.6)

Sitios de metástasis

Ganglios no regionales	28 (65.1)
Pulmón contralateral	22 (51.2)
Hueso	23 (53.5)
Cerebro	23 (53.5)
Hígado	12 (27.9)
Derrame pleural	20 (46.5)

Rearreglo de ALK

IHQ	40 (93.0)
NGS	3 (7.0)

Alectinib

Primera línea	22 (51.2)
Segunda línea	21 (48.8)

Abreviaturas: ALK Cinasa de Linfoma anaplásico, ECOG Clasificación de estado funcional del Grupo Cooperativo del Este; IHQ Inmunohistoquímica

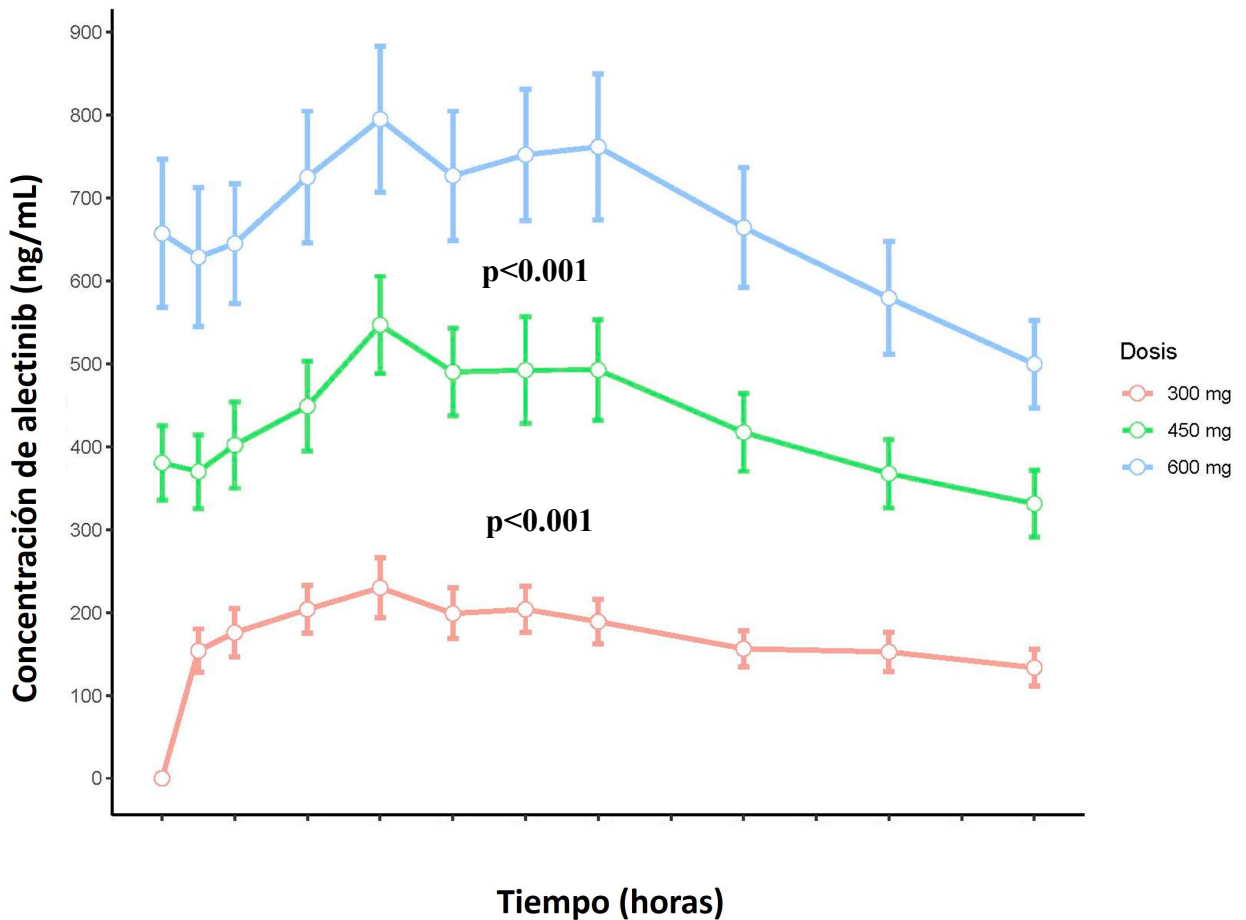
En el análisis histopatológico, los 43 pacientes tuvieron un diagnóstico confirmado de CPCNP. El estado de ALK se evaluó en todos ellos por medio de inmunohistoquímica con el anticuerpo D5F3, único anticuerpo aprobado por la FDA (Food and Drug Administration) para el diagnóstico de este rearreglo. No obstante, sólo 40 (92.5%) pacientes obtuvieron un resultado positivo. Los 3 pacientes restantes tuvieron un resultado inicial negativo por inmunohistoquímica, sin embargo, dada la alta sospecha de ser portadores de una alteración oncogénica se realizó secuenciación de próxima generación a nivel de ADN (ácido desoxirribonucleico) con la plataforma Foundation One CDx donde el rearreglo de ALK fue confirmado en los 3 pacientes previamente no identificados. Todos los pacientes

secuenciados tuvieron una fusión confirmada que involucró ALK-EML4, la fusión más frecuentemente reportada, siendo la variante 1 la más frecuente en el 36% de los casos.

Análisis de farmacocinética

Finalmente, en un total de 40 pacientes se evaluó la farmacocinética de alectinib posterior a su administración en un escalamiento secuencial de dosis que iba de 300, pasando por una dosis intermedia de 450mg hasta recibir la dosis inicial estándar de 600 mg, todas con un intervalo de 12 horas. Los escalamientos de dosis fueron realizados cada 21 días. Todos los pacientes incluidos en el estudio completaron las 3 evaluaciones con las distintas dosis de alectinib. Respecto a ello, la **figura 1** resume la cinética de las concentraciones plasmáticas de alectinib de acuerdo con las diferentes dosis evaluadas.

Figura 1. Parámetros farmacocinéticos de alectinib con un escalamiento secuencial de dosis de 300 a 600 mg.



Una vez administrada la dosis inicial de 300 mg, la media de concentración máxima (C_{max}) fue de 280.6 ± 176.4 ng/mL, mientras que la media de tiempo para alcanzar la dosis máxima (T_{max}) de 3.3 (1-6) horas. El área bajo la curva (ABC) promedio con la dosis de 300 mg, fue de 1951.6 ± 1082.5 ng.h/mL. El resto de los parámetros farmacocinéticos para las 3 diferentes dosis están resumidos en la **tabla 2**. Respecto a la dosis de 450mg, la media de C_{max} fue 627.3 ± 275.9 ng/mL, alcanzada en 3.7 (1-10) horas. Por el contrario, la media de C_{min} para esta dosis alcanzó los 282.6 ± 167.07 ng/mL. Para la dosis de 600mg, la C_{max} fue de 892 ± 415.4 ng/ml, misma que se alcanzó en 3.9 (0.5-6) horas. El promedio de la C_{min} a la dosis más alta fue de 471.8 ± 237.5 ng/ml.

Tabla 2. Parámetros farmacocinéticos con las 3 diferentes dosis iniciales con las que se evaluó alectinib (n=43).

Dosis de alectinib c/12 horas	Estado de ayuno*	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	C _{min} (ng/mL)	ABC1-12 (ng.h/mL)
300 mg	Si	3.33 (1-6)	280.62 ± 176.4	109.33 ± 92.9	1951.6 ± 1082.5
450 mg.	Si	3.71 (1-10)	627.33 ± 275.9	282.6 ± 167.0	5201 ± 2536.6
600 mg.	Si	3.98 (0.5-6)	892.0 ± 415.4	892.0 ± 415.4	7617 ± 4105.2

*El estado de ayuno fue definido como la ausencia de alimento dos horas antes y una hora después de la administración de alectinib. Los datos están presentados como medias y desviación estándar de acuerdo con su distribución para los 3 parámetros farmacocinéticos (T_{max}, C_{max}, AUC1-12).
Abreviaturas: h horas; ng/mL Nanogramos por mililitro; ml mililitro; ng.h/ml nanogramo hora por mililitro.

Concentraciones en estado estacionario

Con base en estudios previos, se estableció una concentración mínima en estado estacionario (C_{minSS}) de 435ng/ mL como el límite inferior con base en la eficacia clínica de alectinib. En la extensión de la fase I del presente estudio la C_{minSS} con la dosis de 300, 450 y 600 mg fue de 379.8 ± 205.9 ng/mL, 650.2 ± 405.7 y de 888.0 ± 434.4, respectivamente **Figura 2A**. La diferencia entre las medias de la C_{minSS} con la dosis de 300 mg en comparación con la dosis de 450mg fue menor, p=0.011. Así mismo la diferencia de medias entre la C_{minSS} de la dosis de 450mg fue menor a la dosis de 600mg, p=0.038. Aproximadamente 40% (n=17) de los pacientes con la dosis de 300mg superaron la C_{minSS} de 435ng/mL, mientras que lo alcanzaron un 81% de los pacientes con la dosis de 450mg y la misma proporción con

la dosis de 600 mg **Figura 2B**. Cabe destacar que todos los parámetros farmacocinéticos tuvieron una variación significativa entre la dosis inicial de 300mg y la alcanzada en el estado estacionario con la misma dosis de 300mg, como lo muestra la **Figura 3**.

Figura 2. Estado estacionario de las 3 distintas dosis evaluadas de alectinib.

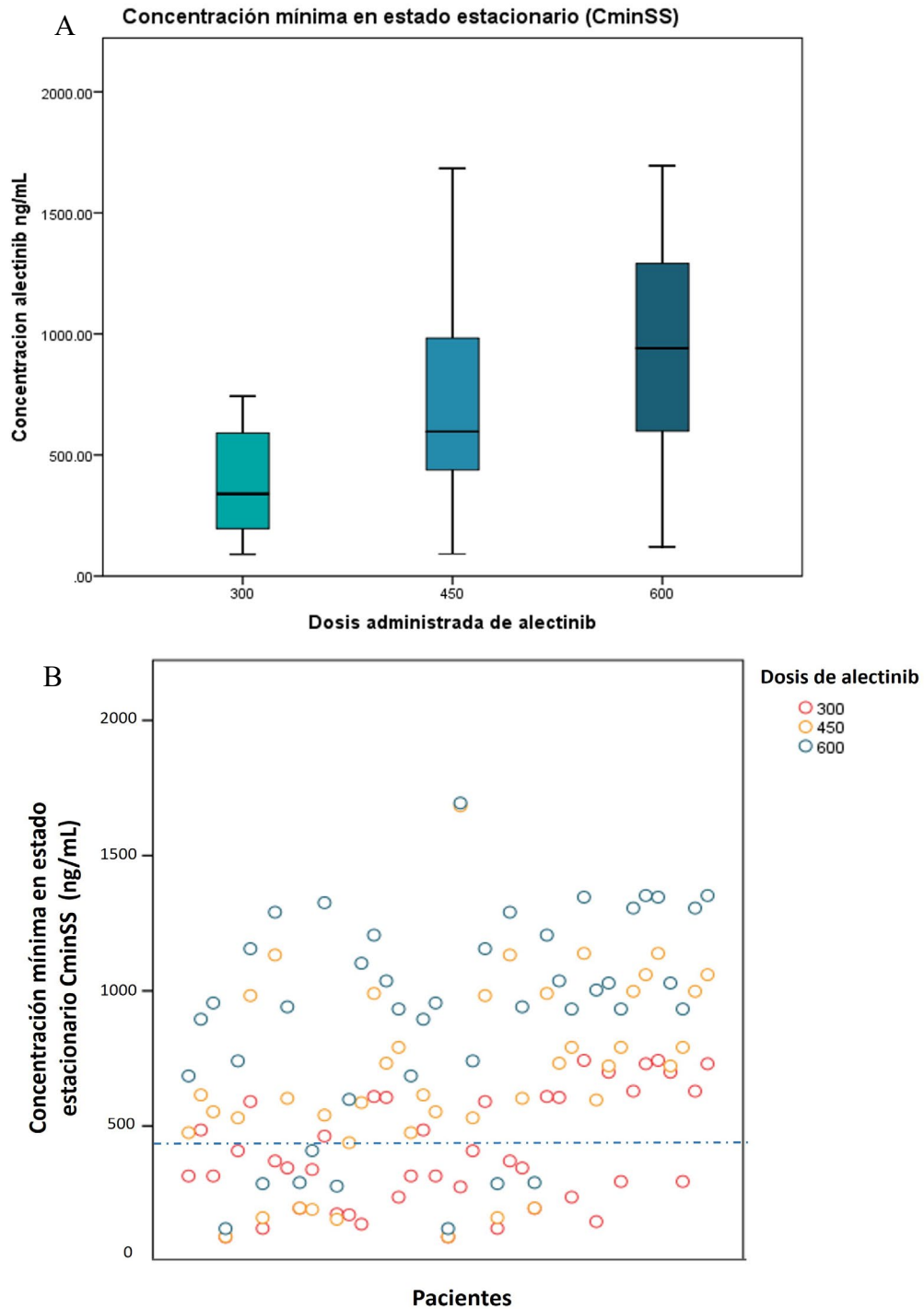
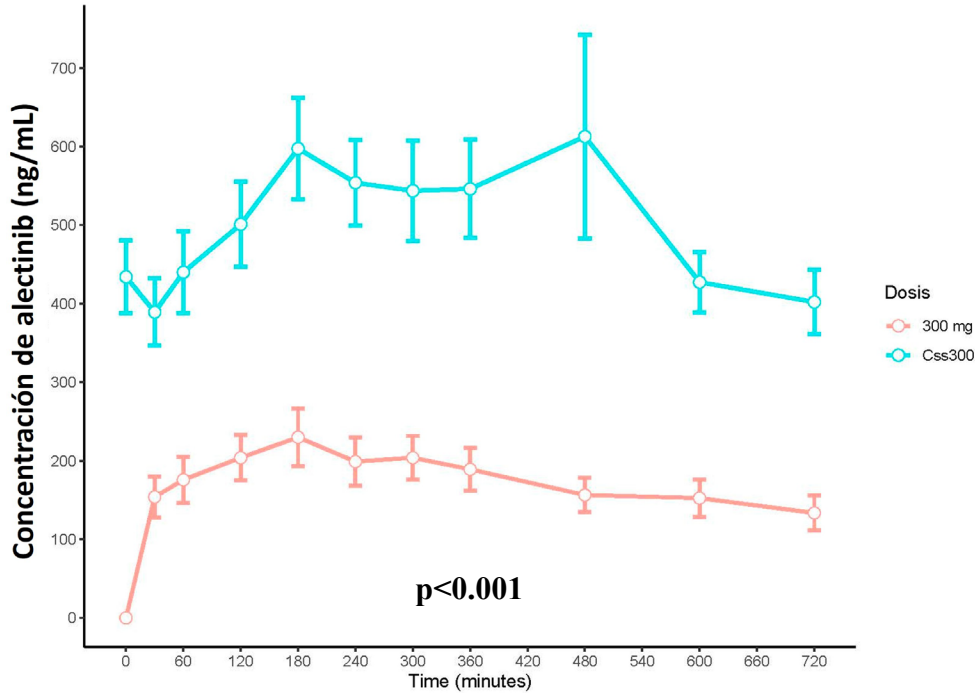


Figura 3. Parámetros farmacocinéticos de alectinib con la dosis inicial 300 mg (línea color rosa) y la curva en estado estacionario (línea verde) con la misma dosis de 300mg.



Análisis de exposición-toxicidad

Análisis de seguridad (fase 1)

En el análisis de seguridad para la porción fase 1 del estudio alectinib mostró una buena tolerancia, sin reportarse eventos adversos serios. De un total de 43 pacientes elegibles para el análisis de seguridad, 79.1% de los pacientes tuvieron al menos un evento adverso de cualquier grado, mientras que 18.6% de ellos desarrollaron eventos adversos grado 3-4.

La proporción de pacientes con eventos adversos de cualquier grado y grado 3 durante el escalamiento secuencial fue proporcional a la dosis administrada. Para la dosis de 300mg, 53.5% de los pacientes tuvieron al menos un evento adverso, 69.7% cuando recibieron 450mg y 74.4% de los pacientes con la dosis máxima de 600mg. Respecto a la proporción de eventos adversos grado 3-4 fue mayor con la dosis de 600 mg (13.9%) que durante la administración de 450mg (9.3%) y 300 mg (4.7%) dos veces al día. Los eventos adversos más frecuentes de cualquier grado durante la fase 1 fue la diarrea (53.4%), seguido de la

elevación de TGO (41.8%), elevación de TGP (37.2%), y fatiga (37.2%). En relación con los eventos adversos grado 3-4 la elevación de ALT (11.6%) y AST (9.3%) fueron los más frecuentes **Tabla 3**.

Tabla 3. Análisis de seguridad con alectinib en pacientes con CPCNP ALK + (N=43) que recibieron alectinib en escalamiento secuencial de dosis (fase 1).

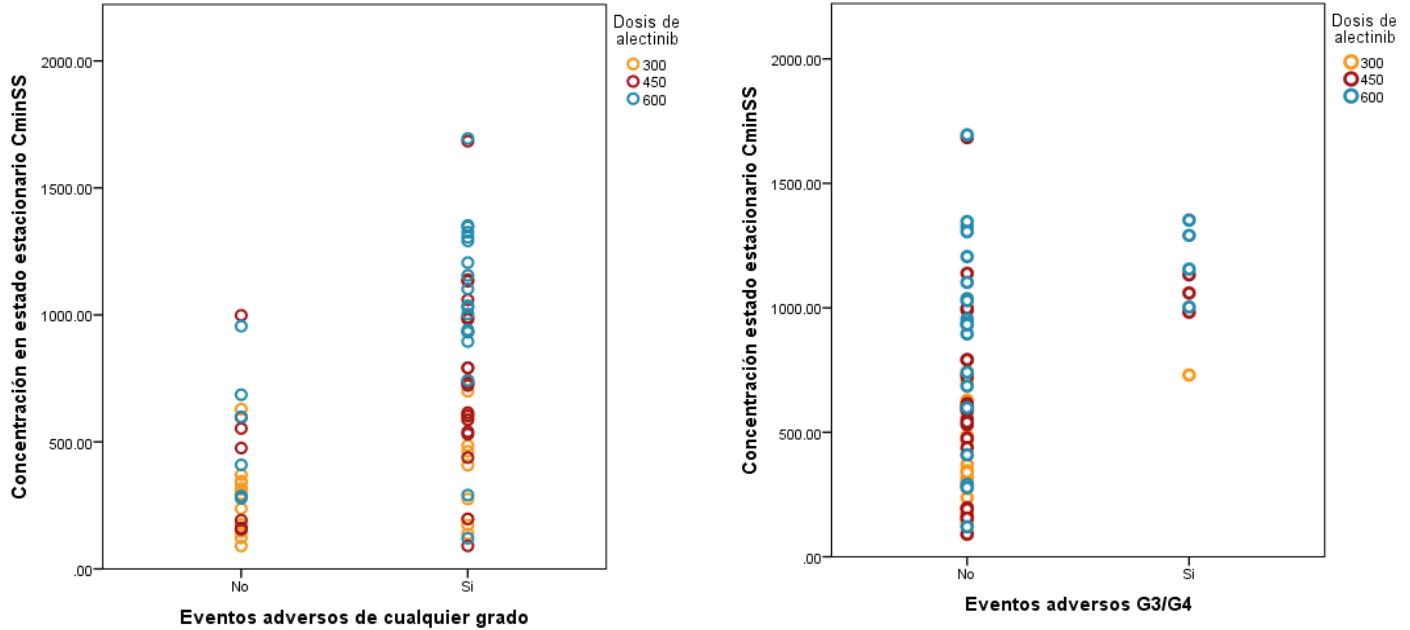
	Todos los grados	Grado 3-5
	n (%)	n (%)
Eventos adversos de alectinib	34 (79.1%)	8 (18.6)
Toxicidad por dosis		
300 mg (Día 1-21)	23 (53.5)	2 (4.7)
450 mg (Día 22-43)	30 (69.7)	4 (9.3)
600 mg (Día 44-65)	32 (74.4)	6 (13.9)
Interrupción de tratamiento (600mg)	2 (4.6)	
Reducción de dosis (600mg)	2 (4.6)	
Eventos adversos serios	0 (0)	
Eventos adversos fatales	0 (0)	
Eventos adversos (≥10%)		
Diarrea	23 (53.4)	2 (4.7)
Incremento de ALT	18 (41.8)	5 (11.6)
Incremento de AST	16 (37.2)	4 (9.3)
Fatiga	16 (37.2)	1 (2.3)
Anemia	13 (30.2)	
Constipación	10 (23.2)	
Edema periférico	7 (16.2)	
Incremento de amilasa	7 (16.2)	
Incremento de la bilirrubina	7 (16.2)	
Incremento de CPK	6 (13.9)	
Rash acneiforme	6 (13.9)	
Incremento de la lipasa	6 (13.9)	
Neuropatía	5 (11.6)	
Incremento de la creatinina	4 (9.3)	
Piel seca	4 (9.3)	

Abreviaturas: AST Aspartato aminotransferasa; ALT Alanino aminotransferasa; CPK Creatinfosfoquinasa; mg miligramos.

La media de CminSS para los pacientes que desarrollaron eventos adversos de cualquier grado fue significativamente menor comparado con aquellos pacientes que no desarrollaron eventos adversos (788.83 ± 400.9 ng/mL vs. 389.06 ± 244.9 ng/mL; $p < 0.001$). Respecto a los pacientes que desarrollaron eventos adversos grado 3-4 tuvieron una CminSS de 1088.27

ng/mL comparado con 603.91ng/mL, $p < 0.001$ en el subgrupo de pacientes que no presentaron eventos adversos grado 3-4 **Figura 4**.

Figura 4. Análisis de exposición-toxicidad

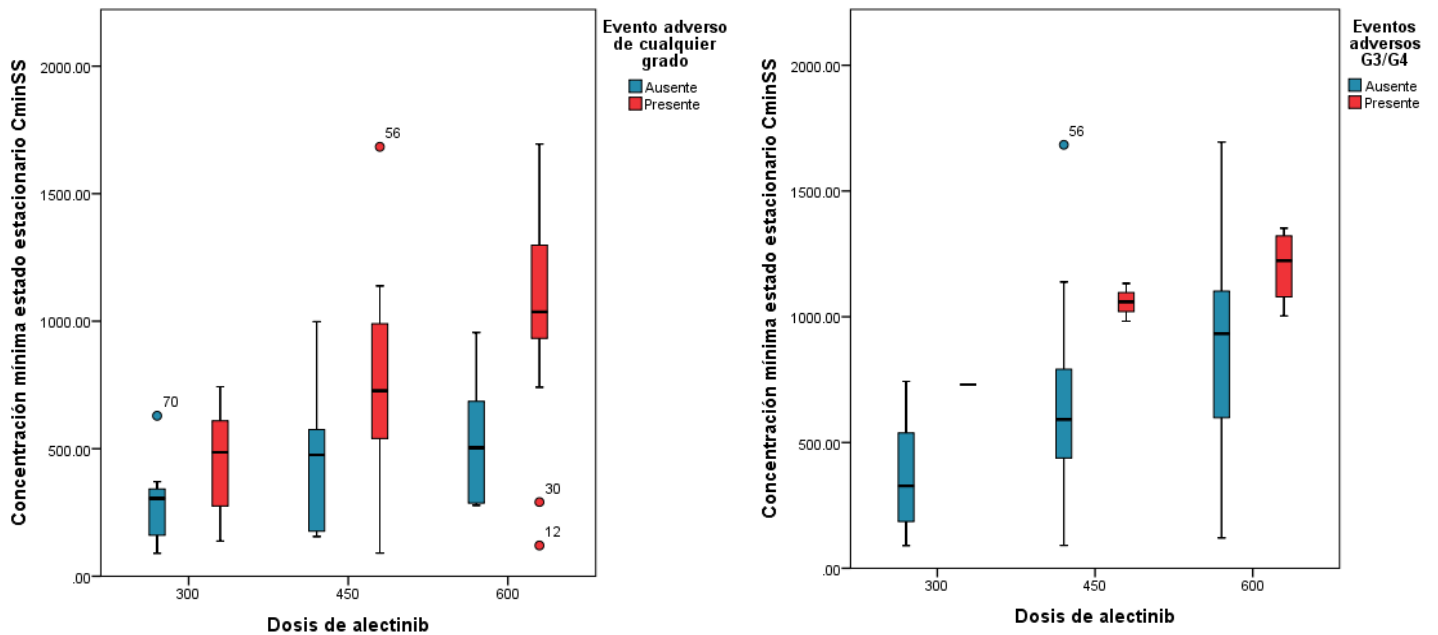


Se realizó una comparativa de las medias de CminSS para las 3 dosis evaluadas, donde se observaron diferencias en las concentraciones plasmáticas en aquellos pacientes que desarrollaron al menos un evento adverso comparado con aquellos que no presentaron eventos adversos para la dosis de 300mg (470.43 ± 216.7 ng/mL vs. 281.7 ± 145.3 ng/mL, $p=0.018$); 450 mg (756.9 ± 373.9 vs. 447.4 ± 308.2 ng/mL, $p=0.053$); y 600 mg (1036.9 ± 367.4 vs. 535.6 ± 263.3 , $p=0.003$). Únicamente se presentaron eventos adversos G3-4 en un sólo paciente que tuvo elevación de AST y ALT durante la dosis de 300 mg el cual alcanzó una media de CminSS 730.0 ng/mL. Cuando los pacientes recibieron una dosis de 450 mg y 600 mg, la diferencia en la CminSS fue significativamente mayor en los pacientes que presentaron al menos un evento adverso G3-4, 1058.1 ± 75.1 vs. 617.3 ± 371.9 ng/mL; $p < 0.001$ y 1200.4 ± 155.1 vs. 862.5 ± 416.3 ng/mL, respectivamente **Figura 5**.

Durante el escalamiento de dosis, 18.6% de los pacientes tuvieron un incremento de la toxicidad al momento de escalar dosis, 13 pacientes con el primer escalamiento (300 a 450mg) y 10 pacientes con el segundo escalamiento (450 mg a 600mg). Dos pacientes requirieron reducción de dosis durante la administración de las dosis de 600mg, mientras que

con la dosis de 300 y 450mg no se presentaron reducciones de dosis. De manera similar dos pacientes tuvieron interrupciones de dosis cuando se encontraba recibiendo la dosis de 600mg, por el contrario, con las dosis menores no se presentaron interrupciones del tratamiento. Igualmente, no se presentaron eventos adversos serios y eventos adversos fatales asociados a alectinib.

Figura 5. Comparación de medias de la CminSS de acuerdo con la presencia o ausencia de eventos adversos de cualquier grado y grado 3-4.



Porción Fase 2 del estudio

Análisis de eficacia

Para la porción fase 2 del estudio, los 43 pacientes continuaron con la dosis de 300mg dos veces al día con base en el análisis farmacocinético.

Tasa de respuesta objetiva (TRO)

La tasa de respuesta objetiva fue evaluada en los 40 pacientes con una tomografía contrastada de tórax, abdomen y pelvis y resonancia magnética de cráneo para la enfermedad medible a nivel de sistema nervioso central (SNC). De 40 pacientes, 30 (75.0%) alcanzaron una reducción de al menos un 30% de la enfermedad de acuerdo con criterios RECIST V1.1. De

los cuales, 20% de los pacientes tuvieron una respuesta completa y 50% una respuesta parcial

Tabla 4.

Cuando se evaluó la TRO de acuerdo con las concentraciones mínimas alcanzadas en estado estacionario (CminSS), numéricamente hubo diferencias en la proporción de pacientes con respuesta entre aquellos que excedieron los 435ng/mL comparado con los que se mantuvieron por debajo de este punto de corte (85.7 vs. 69.2%; $p=0.446$), sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa. La media de CminSS fue significativamente mayor en aquellos pacientes que alcanzaron una respuesta con alectinib (441.9 ± 200.5 ng/mL vs. 270.5 ± 173.5 ng/mL, $p=0.037$) comparado con aquellos pacientes que tuvieron una enfermedad estable como mejor respuesta. Cuando se realizó un subanálisis por tipo de respuesta, la mayor diferencia se observó en la proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta completa, 28.6% en aquellos con una CminSS>435ng/mL versus 15.4% en aquellos pacientes con niveles menores a los 435ng/mL.

Eficacia intracraneal

De un total de 22 pacientes con enfermedad a sistema nervioso central, 19 pacientes fueron elegibles para su evaluación de respuesta intracraneal (TROic). La TROic en sistema nerviosos central fue de 68.4%, de los cuales 4 (21%) pacientes alcanzaron una respuesta completa. Cabe destacar que la proporción de pacientes con control de la enfermedad intracraneal (TCEic), que incluyó los casos con respuesta a SNC sumado a los pacientes con enfermedad estable fue del 92.1%. La media de CminSS fue significativamente mayor en aquellos pacientes que alcanzaron una respuesta intracraneal con alectinib comparado con aquellos que no la tuvieron, (496.9 ± 182.2 ng/mL vs. 262.2 ± 149.8 ng/mL, $p=0.043$). A destacar un solo paciente tuvo una progresión de la enfermedad a nivel intracraneal, el cual se encontraba por el límite inferior de la concentración mínima en estado estacionario, CminSS de 298.3 ± 102.5 ng/mL **Tabla 4.**

Table 4. Tasa de respuesta objetiva en los pacientes evaluables n=40

Variable	n (%)
Tasa de respuesta objetiva	30 (75.0)
Respuesta parcial	22 (55.0)
Respuesta completa	8 (20.0)
Enfermedad estable	9 (22.5)
Tasa de control de la enfermedad	39 (97.5)
Progresión de la enfermedad	1 (2.5)
Pacientes con enfermedad medible en SNC (n=19)	
Tasa de respuesta objetiva en SNC	13 (68.4)
Respuesta parcial	9 (47.3)
Respuesta completa	4 (21.0)
Enfermedad estable	5 (26.3)
Control de la enfermedad a SNC	18 (94.7)
Progresión de la enfermedad	1 (5.2)

Abreviaturas: SNC Sistema a nervioso central.

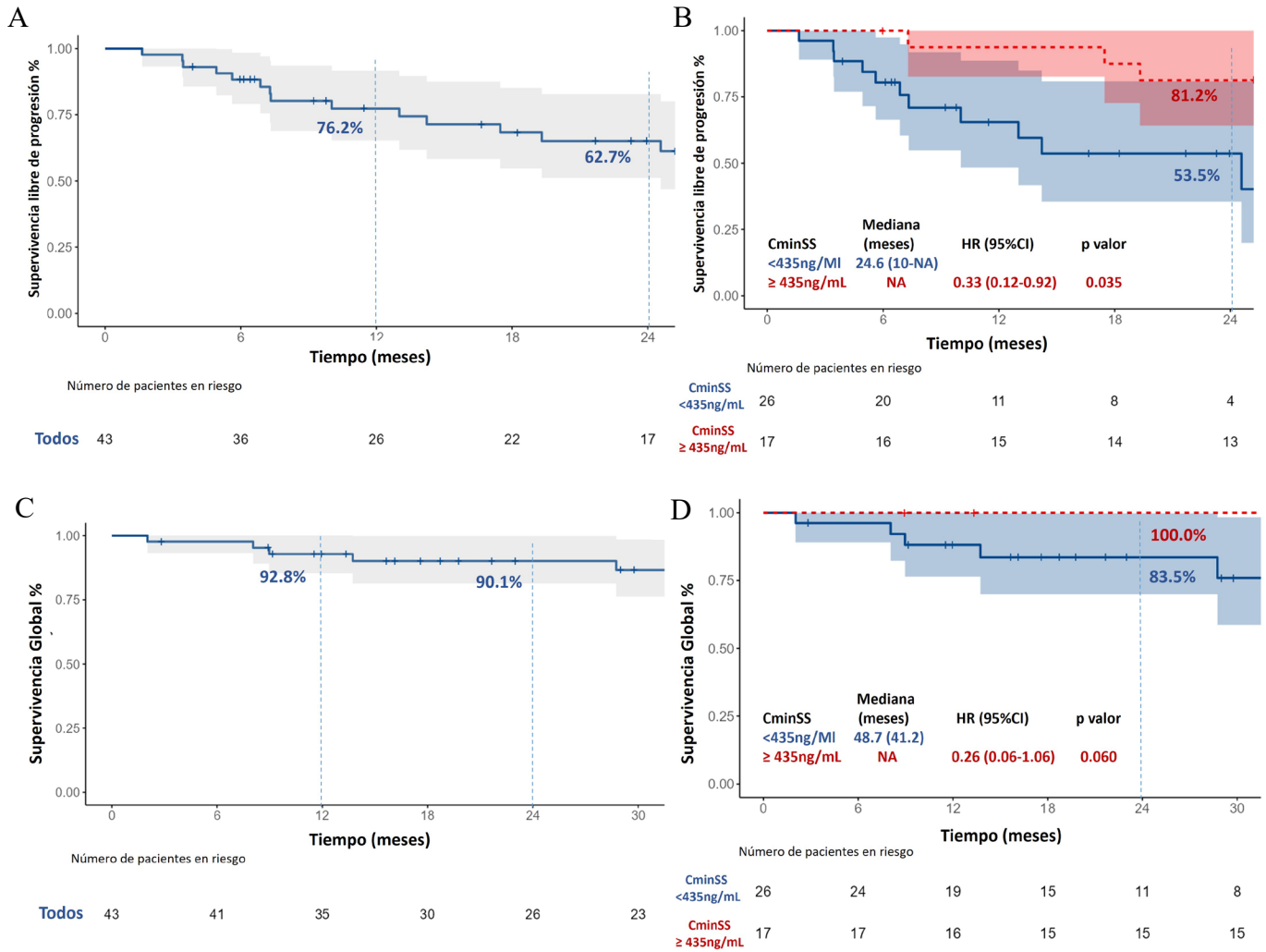
Se realizó una regresión logística para evaluar el impacto de la CminSS ajustada por los factores con significancia estadística en el análisis bivariado y factores establecidos asociados con una menor respuesta al tratamiento. Se incluyó en el modelo la línea de tratamiento en el que se utilizó alectinib, la presencia de metástasis hepáticas y cerebrales, además del estado funcional. Aquellos pacientes con una CminSS ≥ 435 ng/ml mostraron una tendencia a tener una mayor probabilidad de responder al tratamiento con alectinib (OR 8.28 (95% CI 0.93-73.5), $p=0.058$) ajustado a los factores previamente mencionados, sin embargo, esta diferencia mostró ser no significativa. Ningún otro factor de los incluidos en el análisis fue asociado significativamente con la respuesta a alectinib.

Supervivencia libre de progresión (SLP)

Con un seguimiento al 15 de agosto de 2023, la mediana de seguimiento fue de 20.5 [6.2-25.6] meses. Dado que la mediana de SLP no fue alcanzada a este tiempo de seguimiento, se reportó la SLP a 12 y 24 meses para toda la población la cual fue de 76.2% y 62.7%, respectivamente **Figura 6A**. La SLP mostró diferencias significativas entre aquellos pacientes que alcanzaron al menos una CminSS ≥ 435

ng/mL en comparación con aquellos pacientes que quedaron por debajo de este nivel en el estado estacionario, [mediana no alcanzada (NA) vs. 24.6 (95% CI 10-NA) meses; p=0.035 **Figura 6B**.

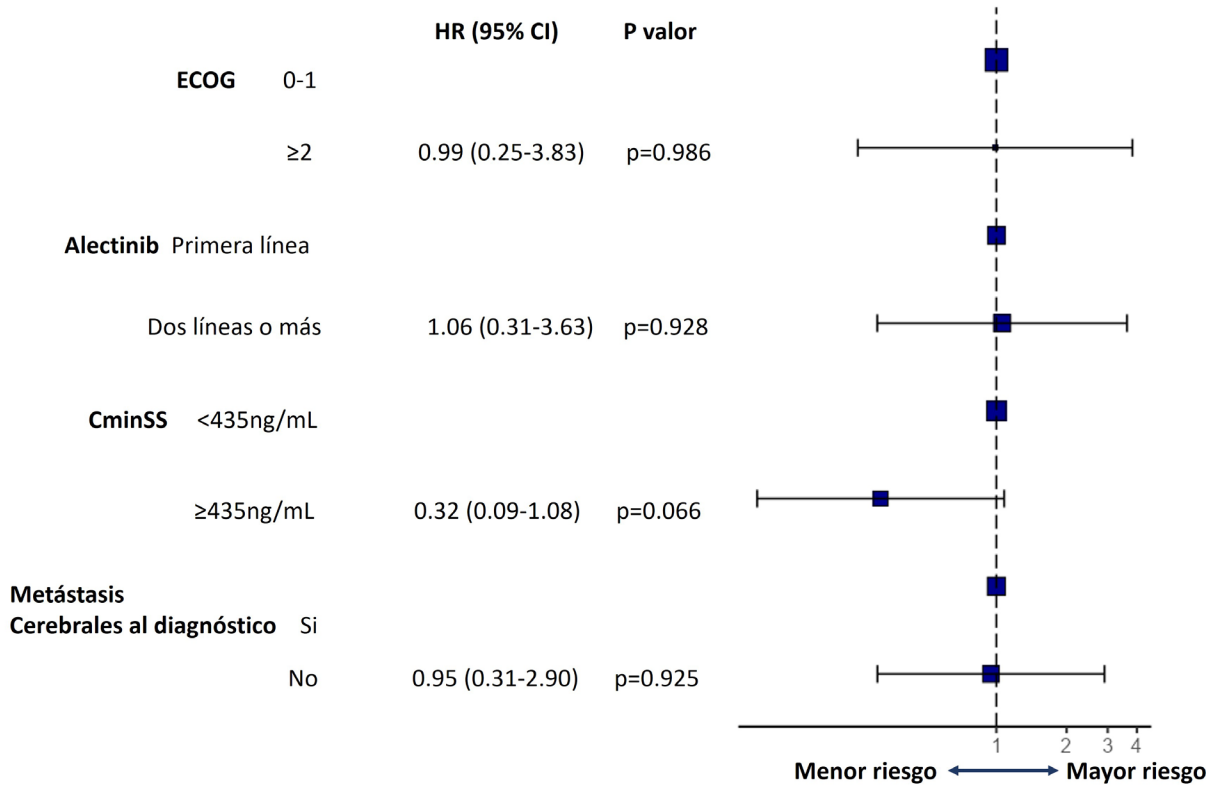
Figura 6. Análisis de supervivencia en los pacientes que recibieron alectinib en CPCNP con rearreglo de ALK+.



Se realizó un análisis multivariado para evaluar el impacto de la CminSS en la SLP. El ajuste se realizó por variables con diferencias significativas en el análisis bivariado y variables ya establecidas en estudios previos con un importante impacto en este desenlace. En el modelo se incluyó la presencia de metastasis cerebrales al diagnóstico, el estado funcional evaluado por la escala ECOG, y si alectinib había sido utilizado como tratamiento de 1ra línea o posterior a una o más líneas de quimioterapia. El tener una CminSS \geq 435ng/ml significó una reducción del riesgo de progresión

independientemente de los factores antes mencionados, aunque no estadísticamente significativa, [HR 0.32 95% CI (0.09-1.08), p=0.066] **Figura 7.**

Figura 7. Diagrama de bosque que muestra los factores incluidos en el análisis multivariado para supervivencia libre de progresión en aquellos pacientes que recibieron alectinib a una dosis de 300 mg cada 12 horas.

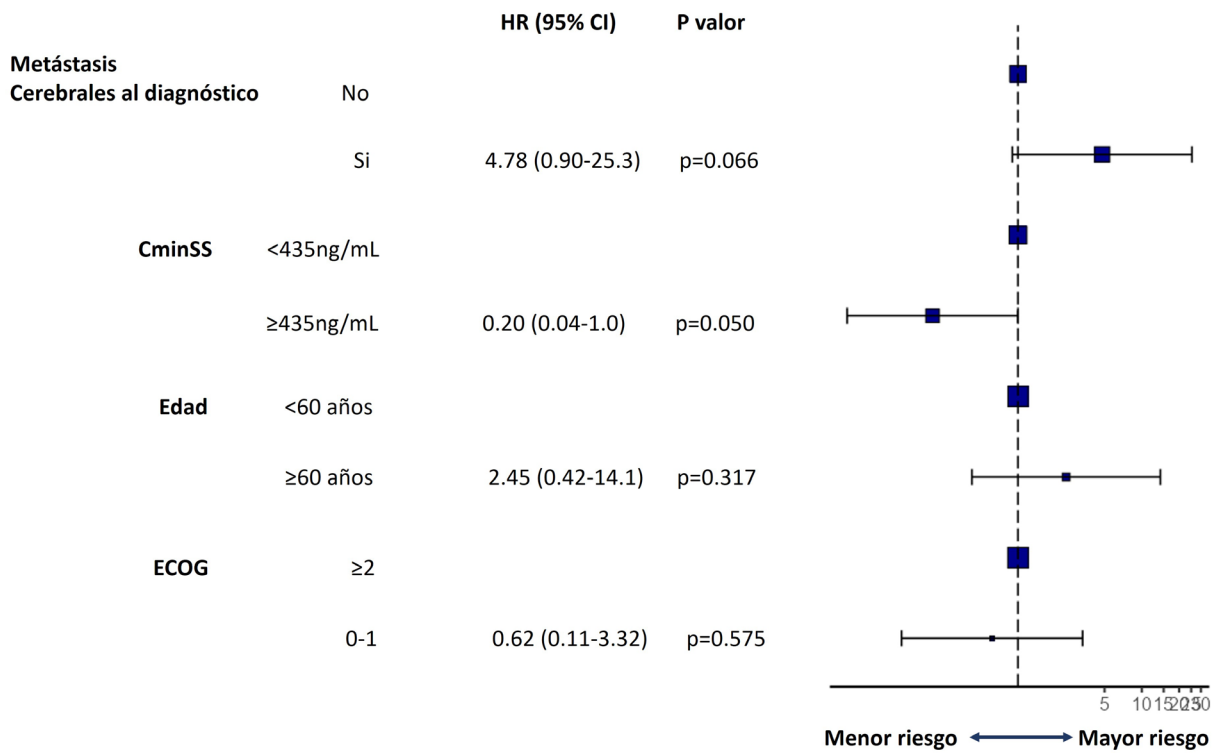


Supervivencia Global

Respecto a la supervivencia global (SG) la mediana no fue alcanzada. La SG para todos los pacientes a 12 y 24 meses fue de 92.8% y 90.1%, respectivamente **Figura 6C.** Cuando se compararon aquellos pacientes con una $C_{min} \geq 435$ ng/mL contra aquellos pacientes debajo de esta concentración, la SG fue significativamente mayor [mediana NA vs. 48.7 meses, HR 0.26 (41.2-NA); p=0.060] en aquellos que alcanzaron concentraciones en estado estacionario al menos 435ng/mL. Por el contrario, no hubo diferencias significativas en la SG entre aquellos pacientes que recibieron alectinib en primera línea de tratamiento comparado con aquellos que recibieron alectinib posterior a una línea de quimioterapia [NA vs. 39.2 meses; HR 1.58 (0.61-4.08), p=0.347].

Se realizó un análisis multivariado para SG, donde se evaluó el impacto de la CminSS considerando variables significativas y factores ya establecidos con impacto en este desenlace. En el modelo que mejor se ajustó para SG incluyó la presencia de metastasis cerebrales al diagnóstico, el estado funcional (ECOG), y la edad. La CminSS ≥ 435 ng/ml represento un factor que se asoció a una reducción del riesgo de muerte, aunque no de manera significativa [HR 0.20, (0.04-1.0), p=0.05]

Figura 8. Diagrama de bosque que muestra los factores incluidos en el análisis multivariado para supervivencia global en aquellos pacientes que recibieron alectinib a una dosis de 300 mg cada 12 horas.



Discusión

Alectinib demostró tener una variabilidad significativa en la farmacocinética en pacientes mexicanos con CPCNP y rearrreglo de ALK positivo. La concentración mínima en estado estacionario asociada con una mayor eficacia en estudios previos [53] fue alcanzada únicamente en 40% de los pacientes con la dosis de 300 mg, por lo que no se cumplió con el objetivo de planeado de que 25 pacientes alcanzaran concentraciones que sobrepasaran el límite recomendado. No obstante, en la fase 2 del

estudio se confirmó que las tasas de respuesta objetiva o bien una reducción de al menos el 30% de la enfermedad ocurrió en más del 70% de los pacientes, por lo que la proporción de pacientes con una dosis subóptima no repercutió en el objetivo primario de la evaluación de eficacia. A destacar que la mayor proporción de respuestas completas fueron observadas en aquellos pacientes con una concentración mínima por arriba de 435ng/mL. Respecto al resto de análisis de eficacia las concentraciones plasmáticas por arriba de la mínima concentración de alectinib en estado estacionario se asociaron a una mayor supervivencia libre de progresión y una tendencia a una mayor supervivencia global.

Como fue previsto, las concentraciones plasmáticas en población mexicana mostraron variaciones significativas respecto a estudios previos publicados. En el estudio de Seto Takashi et al [42] y de Gadgeel y colaboradores[51], las concentraciones mínimas en estado estacionario con una dosis de 300 mg fueron de 463 ± 369 ng/ml y de 145 ± 367.2 , para población asiática y americana respectivamente. Esto sugirió que para alcanzar concentraciones óptimas del fármaco debía adoptarse la dosis de 600mg en población americana con la que se alcanzaban concentraciones medias de 502 ± 152 ng/mL, mientras que para la población nipona la dosis de 300 mg proveía de un equiparable comportamiento farmacocinético. El presente estudio optó por un diseño secuencial donde la primera parte del estudio evaluó 15 pacientes, de los cuales 9 (60%) pacientes excedieron la concentración mínima con la dosis de 300 mg con una media de 471 ± 299 ng/mL, lo que llevó a adoptar la dosis de 300 mg como la óptima para la porción fase 2 del estudio y continuar con el análisis de eficacia. Finalmente, al evaluar el total de la población, únicamente el 40% de los pacientes superaron la concentración mínima sugerida con la dosis de 300mg,

Con base en lo reportado, aproximadamente entre 35-40% de los pacientes se mantienen en niveles subóptimos con la dosis de 600mg [53], motivo que ha llevado al diseño de un estudio que plantea un escalamiento de dosis guiado por concentraciones plasmáticas en aquellos pacientes con dosis por debajo de la concentración mínima recomendada de alectinib [54]. En el presente estudio más del 80% de los pacientes superaron el límite inferior de la C_{minSS} con la dosis de 450mg, alcanzado medias de 650.2 ± 405.7 ng/ml, dosis con la que se observan concentraciones equiparables a las alcanzadas con la dosis de 600 mg en la población americana e incluso con una proporción mayor de pacientes por arriba de la C_{minSS}. Si bien, a pesar de que la C_{minSS} media se incrementó con la dosis de 600 mg, la proporción de pacientes fuera de rango no disminuyó con el escalamiento de dosis, lo que sugiere que incluso existe un grupo de pacientes donde la dosis de 600mg continuaría siendo una dosis subterapéutica, reforzando la idea de una importante variabilidad en las concentraciones entre cada paciente y la necesidad de individualizar la dosis en cada paciente.

Sumado a lo anterior las concentraciones plasmáticas mayores de alectinib se asociaron a una mayor proporción de eventos adversos de cualquier grado y grado 3-4 confirmado en un análisis de exposición-toxicidad. Si bien la proporción de eventos adversos por cada dosis no se diferenciaron de manera significativa, si se observaron diferencias notables en las concentraciones entre aquellos pacientes que desarrollaron eventos adversos de cualquier grado y de grado 3-4. Estos hallazgos son respaldados por un trabajo recientemente publicado, donde mayores concentraciones medias en estado estacionario se asociaron a una mayor incidencia de bradicardia sintomática, especialmente toxicidades severas [55]. Esta evidencia sugiere que concentraciones por arriba del rango terapéutico pudieran repercutir en la aparición de eventos adversos y por consecuencia en la calidad de los pacientes.

El presente estudio fase I/II demostró resultados en línea con lo reportado en la literatura en cuanto a eficacia se refiere. Dichos hallazgos fueron independientes de la proporción de pacientes por debajo de la concentración mínima en estado estacionario recomendada aunada a una importante proporción de pacientes que recibieron alectinib en segunda línea de tratamiento. En el estudio ALEX [11] y J-ALEX [37] la tasa de respuesta fue del 82.9% y 92% respectivamente en pacientes que recibían alectinib como primera línea de tratamiento y de 37.5% en aquellos pacientes que habían recibido una línea de tratamiento previa con crizotinib [46,56]. En este estudio aproximadamente 50% de la población recibió alectinib como segunda línea de tratamiento, a pesar de ello las tasas de respuesta de manera global fueron del 75%, sin encontrar diferencias significativas entre aquellos pacientes que recibieron alectinib en 1ra línea o línea subsecuente. Estas tasas de respuesta fueron similares a la eficacia con brigatinib y lorlatinib en primera línea en el estudio ALTA-1L y el estudio CROWN [29,57,58].

Respecto a la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global, debido al corto seguimiento del presente estudio, aún la mediana no fue alcanzada para ambos desenlaces. No obstante, la SLP y SG a 24 meses fueron del 62.7% y 90.2% comparables a lo reportado en los estudios exclusivos de primera línea [11,58]. Groenland Stefanie y colaboradores realizaron un análisis de exposición-respuesta donde los pacientes que tenían concentraciones mayores de 435ng/ml en estado estacionario con alectinib tenían una mejor supervivencia libre de enfermedad. En comparación con los pacientes que se encontraban debajo de estos niveles su SLP no excedía los 12.5 meses. En el presente análisis igualmente se confirmaron estas diferencias con este punto de corte, donde los pacientes que quedaron por debajo de esta concentración en estado estacionario tuvieron una mediana de 24 meses de SLP. Visto de otro modo, aquellos pacientes con concentraciones superiores a los 435ng/ml tuvieron un

67% menor riesgo de progresión o muerte. Sin bien este riesgo no pudo confirmarse en el modelo multivariado, esto lo atribuyo a un pequeño número de pacientes por grupo y al corto seguimiento, especialmente para la supervivencia global el seguimiento es corto para sacar conclusiones definitivas.

El presente estudio tuvo múltiples limitaciones, entre las más destacadas fue la imposibilidad de medir el metabolito principal activo de alectinib (M4) con la finalidad de incrementar la confiabilidad del análisis exposición-respuesta, pues está bien establecido que la exposición de M4 de correlaciona débilmente con alectinib[59]. Por supuesto el haber carecido de un brazo comparador con el actual estándar de tratamiento impide obtener conclusiones definitivas de este estudio, no obstante, abre la puerta para el desarrollo de futuros estudios que planteen la posibilidad de individualizar la dosis de alectinib guiado por las concentraciones plasmáticas del fármaco. Finalmente se incluyó una población pequeña y heterogénea al permitir el reclutamiento de pacientes previamente tratados, donde se ha demostrado que la eficacia del medicamento pudiera ser significativamente menor comparado con su uso como medicamento de primera línea. Sin embargo, en el ajuste por este importante factor, no resultó ser determinante.

Conclusión

En el presente estudio alectinib demostró tener una variabilidad interpaciente significativa en su farmacocinética considerando las 3 distintas dosis evaluadas en pacientes mexicanos con CPCNP y rearreglo de ALK positivo lo que apoya la idea de que una proporción significativa de pacientes se encontrarán durante su tratamiento con una sobredosis y otra proporción de pacientes en dosis subóptima potencialmente impactando los desenlaces y la incidencia y severidad de los eventos adversos. Alectinib en la porción fase 2 del estudio a una dosis de 300mg dos veces al día en pacientes mexicanos con CPCNP y rearreglo de ALK fue seguro y eficaz, alcanzando desenlaces oncológicos equiparables a lo reportados hasta ahora en la literatura. El presente estudio sienta las bases para el desarrollo de estudios futuros que propongan una selección de la dosis de alectinib guiados por las concentraciones plasmáticas en estado estacionario idealmente del fármaco comparado con el estándar de tratamiento, una dosis fija de 600mg. Un tratamiento más individualizado al metabolismo, y características fenotípicas del individuo podría aportar una adecuada eficacia y potencialmente traer consigo otros beneficios en toxicidad, y costos del fármaco. Estudios próximos idealmente con un diseño prospectivo y aleatorizado aclararán más puntualmente el beneficio de este abordaje terapéutico.

IV. REFERENCIAS

1. Arrieta O, Zatarain-Barrón ZL, Aldaco F, Barrón F, Báez-Saldaña R, Campos-Gómez S, et al. Lung Cancer in Mexico. *Journal of Thoracic Oncology* [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2023 Aug 26];14(10):1695–700. Available from: <http://www.jto.org/article/S1556086419304022/fulltext>
2. Rodak O, Peris-Díaz MD, Olbromski M, Podhorska-Okołów M, Dziągł P. Current Landscape of Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Histological Classification, Targeted Therapies, and Immunotherapy. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2023 Aug 26];13(18). Available from: </pmc/articles/PMC8470525/>
3. Arrieta O, Ramirez-Tirado LA, Baez-Saldana R, al. et. Different mutation profiles and clinical characteristics among Hispanic patients with non-small cell lung cancer could explain the “Hispanic paradox.” *Lung Cancer*. 2015;90:161–6.
4. Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, Akerley W, Bauman JR, Bharat A, et al. NCCN Guidelines® Insights: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 2.2023: Featured Updates to the NCCN Guidelines. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* [Internet]. 2023 Apr 1 [cited 2023 Aug 26];21(4):340–50. Available from: <https://jnccn.org/view/journals/jnccn/21/4/article-p340.xml>
5. Schneider JL, Lin JJ, Shaw AT. ALK-positive lung cancer: a moving target. *Nature Cancer* 2023 4:3 [Internet]. 2023 Feb 16 [cited 2023 Aug 26];4(3):330–43. Available from: <https://www.nature.com/articles/s43018-023-00515-0>
6. Solomon BJ, Mok T, Kim DW, Wu YL, Nakagawa K, Mekhail T, et al. First-Line Crizotinib versus Chemotherapy in ALK -Positive Lung Cancer . *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2014 Dec 4 [cited 2023 Aug 26];371(23):2167–77. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1408440>
7. Cognigni V, Pecci F, Lupi A, Pinterpe G, De Filippis C, Felicetti C, et al. The Landscape of ALK-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer: A Comprehensive Review of Clinicopathologic, Genomic Characteristics, and Therapeutic Perspectives. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2022 Oct 1 [cited 2023 Aug 26];14(19). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36230686/>
8. FDA approves lorlatinib for second- or third-line treatment of ALK-positive metastatic NSCLC | FDA [Internet]. [cited 2022 Apr 16]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/fda-approves-lorlatinib-second-or-third-line-treatment-alk-positive-metastatic-nsclc?elqTrackId=727995ce90814036ad2e972a905594d6&elq=615fbd48d0ed4d67a7b8d1cb8b567ace&elqaid=5755&elqat=1&elqCampaignId=4638>
9. Alectinib approved for (ALK) positive metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) | FDA [Internet]. [cited 2022 Mar 26]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/alectinib-approved-alk-positive-metastatic-non-small-cell-lung-cancer-nsclc>
10. Ou SHI, Ahn JS, De Petris L, Govindan R, Yang JCH, Hughes B, et al. Alectinib in Crizotinib-Refractory ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase II Global Study. *J Clin Oncol* [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2022 Apr 17];34(7):661–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26598747/>
11. Hida T, Nokihara H, Kondo M, Kim YH, Azuma K, Seto T, et al. Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *The Lancet*. 2017 Jul 1;390(10089):29–39.
12. Nakagawa K, Hida T, Nokihara H, Morise M, Azuma K, Kim YH, et al. Final progression-free survival results from the J-ALEX study of alectinib versus crizotinib in ALK-positive non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2020 Jan 1;139:195–9.
13. Guan H, Sheng Y, Guo W, Han S, Shi L. Cost-Effectiveness of Alectinib for Patients with Untreated ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer in China. *Adv Ther* [Internet]. 2019 [cited 2022 Apr 16];36(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30900201/>

14. Sivignon M, Monnier R, Tehard B, Roze S. Cost-effectiveness of alectinib compared to crizotinib for the treatment of first-line ALK+ advanced non-small-cell lung cancer in France. *PLoS One* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2021 Nov 28];15(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31945065/>
15. Liu M, Zhang L, Huang Q, Li N, Zheng B, Cai H. Cost-Effectiveness Analysis Of Ceritinib And Alectinib Versus Crizotinib In The Treatment Of Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancer Manag Res* [Internet]. 2019 [cited 2021 Nov 28];11:9195–202. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31749634/>
16. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May;71(3):209–49.
17. Alduais Y, Zhang H, Fan F, Chen J, Chen B. Non-small cell lung cancer (NSCLC): A review of risk factors, diagnosis, and treatment. *Medicine* [Internet]. 2023 Feb 22 [cited 2023 Aug 26];102(8):E32899. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36827002/>
18. Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, Mok TS, Nestle U, Passaro A, et al. Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* [Internet]. 2023 Apr 1 [cited 2023 Aug 26];34(4):339–57. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36872130/>
19. Wu J, Lin Z. Non-Small Cell Lung Cancer Targeted Therapy: Drugs and Mechanisms of Drug Resistance. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2023 Aug 26];23(23). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36499382/>
20. Shackelford RE, Vora M, Mayhall K, Cotelingam J. ALK-rearrangements and testing methods in non-small cell lung cancer: a review. *Genes Cancer* [Internet]. 2014 [cited 2023 Aug 26];5(1–2):1. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24662522/>
21. Kuang S, Fung AS, Perdrizet KA, Chen K, Li JJN, Le LW, et al. Upfront Next Generation Sequencing in Non-Small Cell Lung Cancer. *Curr Oncol* [Internet]. 2022 Jul 1 [cited 2023 Aug 26];29(7):4428–37. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35877212/>
22. Schwartz LH, Litière S, De Vries E, Ford R, Gwyther S, Mandrekar S, et al. RECIST 1.1-Update and clarification: From the RECIST committee. *Eur J Cancer* [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2023 Aug 26];62:132–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27189322/>
23. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009 Jan;45(2):228–47.
24. Peng L, Zhu L, Sun Y, Stebbing J, Selvaggi G, Zhang Y, et al. Targeting ALK Rearrangements in NSCLC: Current State of the Art. *Front Oncol* [Internet]. 2022 Apr 6 [cited 2023 Aug 26];12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39020874/>
25. Solomon BJ, Mok T, Kim DW, Wu YL, Nakagawa K, Mekhail T, et al. First-Line Crizotinib versus Chemotherapy in ALK -Positive Lung Cancer . *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2014 Dec 4 [cited 2023 Aug 26];371(23):2167–77. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1408440>
26. Soria JC, Tan DSW, Chiari R, Wu YL, Paz-Ares L, Wolf J, et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *The Lancet* [Internet]. 2017 Mar 4 [cited 2023 Jan 16];389(10072):917–29. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S014067361730123X/fulltext>
27. Gadgeel S, Peters S, Mok T, Shaw AT, Kim DW, Ou SI, et al. Alectinib versus crizotinib in treatment-naive anaplastic lymphoma kinase-positive (ALK^p) non-small-cell lung cancer: CNS efficacy results from the ALEX study. *Annals of Oncology*. 2018 Nov 1;29(11):2214–22.
28. Mok T, Camidge DR, Gadgeel SM, Rosell R, Dziadziuszko R, Kim DW, et al. Updated overall survival and final progression-free survival data for patients with treatment-naive advanced ALK-positive non-

- small-cell lung cancer in the ALEX study. *Ann Oncol* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2022 Jul 11];31(8):1056–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32418886/>
29. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, Yang JCH, Han JY, Hochmair MJ, et al. Brigatinib Versus Crizotinib in ALK Inhibitor-Naive Advanced ALK-Positive NSCLC: Final Results of Phase 3 ALTA-1L Trial. *J Thorac Oncol* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2022 Jul 11];16(12):2091–108. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34537440/>
 30. Solomon BJ, Bauer TM, Mok TSK, Liu G, Mazieres J, de Marinis F, et al. Efficacy and safety of first-line lorlatinib versus crizotinib in patients with advanced, ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated analysis of data from the phase 3, randomised, open-label CROWN study. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2022 Dec [cited 2023 Feb 27];0(0). Available from: <http://www.thelancet.com/article/S2213260022004374/fulltext>
 31. Horn L, Wang Z, Wu G, Poddubskaya E, Mok T, Reck M, et al. Ensartinib vs Crizotinib for Patients With Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2022 Apr 16];7(11):1. Available from: </pmc/articles/PMC8414368/>
 32. Hsu JC, Jaminion F, Guerini E, Balas B, Bordogna W, Morcos PN, et al. Pharmacometric analyses of alectinib to facilitate approval of the optimal dose for the first-line treatment of anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol* [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2023 Aug 26];10(11):1357–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34547184/>
 33. Gainor JF, Ou SHI, Logan J, Borges LF, Shaw AT. The central nervous system as a sanctuary site in ALK-positive non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* [Internet]. 2013 [cited 2022 Apr 17];8(12):1570–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24389440/>
 34. Shaw AT, Gandhi L, Gadgeel S, Riely GJ, Cetnar J, West H, et al. Alectinib in ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: a single-group, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2023 Aug 26];17(2):234–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26708155/>
 35. Freites-Martinez A, Santana N, Arias-Santiago S, Viera A. Using the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE - Version 5.0) to Evaluate the Severity of Adverse Events of Anticancer Therapies. *Actas Dermosifiliogr* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2023 Aug 26];112(1):90–2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32891586/>
 36. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim DW, et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK -Positive Non-Small-Cell Lung Cancer . *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2017 Aug 31 [cited 2021 Nov 28];377(9):829–38. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1704795>
 37. Hida T, Nokihara H, Kondo M, Kim YH, Azuma K, Seto T, et al. Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *The Lancet* [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2021 Nov 28];390(10089):29–39. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673617305652/fulltext>
 38. Pérol M, Pavlakis N, Levchenko E, Platania M, Oliveira J, Novello S, et al. Patient-reported outcomes from the randomized phase III ALEX study of alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2023 Jun 18];138:79–87. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31654838/>
 39. Carlson JJ, Suh K, Orfanos P, Wong W. Cost Effectiveness of Alectinib vs. Crizotinib in First-Line Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *Pharmacoeconomics* [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2021 Nov 28];36(4):495–504. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29488070/>
 40. Shord SS, Jingyu Yu P, Zhao P, Reviewers Hong Zhao S, Wang Y, Sinha V. OFFICE OF CLINICAL PHARMACOLOGY Clinical Pharmacology Review. 2015;
 41. Morcos PN, Guerini E, Parrott N, Dall G, Blotner S, Bogman K, et al. Effect of Food and Esomeprazole on the Pharmacokinetics of Alectinib, a Highly Selective ALK Inhibitor, in Healthy Subjects. *Clin*

- Pharmacol Drug Dev [Internet]. 2016 Sep 28 [cited 2022 Apr 17];6(4):388–97. Available from: <https://europepmc.org/article/MED/27545320>
42. Seto T, Kiura K, Nishio M, Nakagawa K, Maemondo M, Inoue A, 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* [Internet]. 2013 Jun [cited 2022 Apr 16];14(7):590–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23639470/>
 43. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim DW, et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK -Positive Non–Small-Cell Lung Cancer . *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2017 Aug 31 [cited 2023 May 3];377(9):829–38. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1704795>
 44. Gadgeel S, Peters S, Mok T, Shaw AT, Kim DW, Ou SI, et al. Alectinib versus crizotinib in treatment-naïve anaplastic lymphoma kinase-positive (ALK+) non-small-cell lung cancer: CNS efficacy results from the ALEX study. *Annals of Oncology* [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2022 Apr 17];29(11):2214. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31812890/>
 45. Nakagawa K, Hida T, Nokihara H, Morise M, Azuma K, Kim YH, et al. Final progression-free survival results from the J-ALEX study of alectinib versus crizotinib in ALK-positive non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2022 Apr 16];139:195–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31812890/>
 46. Novello S, Mazières J, Oh IJ, de Castro J, Migliorino MR, Helland A, et al. Alectinib versus chemotherapy in crizotinib-pretreated anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small-cell lung cancer: results from the phase III ALUR study. *Annals of Oncology* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2021 Nov 28];29(6):1409. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30981696/>
 47. Iwama E, Goto Y, Murakami H, Tsumura S, Sakashita H, Mori Y, et al. Survival Analysis for Patients with ALK Rearrangement-Positive Non-Small Cell Lung Cancer and a Poor Performance Status Treated with Alectinib: Updated Results of Lung Oncology Group in Kyushu 1401 . *Oncologist*. 2020 Apr 1;25(4):306-e618.
 48. Iwama E, Goto Y, Murakami H, Harada T, Tsumura S, Sakashita H, et al. Alectinib for Patients with ALK Rearrangement-Positive Non-Small Cell Lung Cancer and a Poor Performance Status (Lung Oncology Group in Kyushu 1401). *J Thorac Oncol* [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2022 Apr 16];12(7):1161–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28238961/>
 49. Zhou C, Kim SW, Reungwetwattana T, Zhou J, Zhang Y, He J, et al. Alectinib versus crizotinib in untreated Asian patients with anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung cancer (ALESIA): a randomised phase 3 study. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2019 May 1 [cited 2021 Nov 28];7(5):437–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30981696/>
 50. Pruis MA, Veerman GDM, Hassing HC, Lanser DAC, Paats MS, van Schaik RHN, et al. Cardiac Toxicity of Alectinib in Patients With ALK+ Lung Cancer: Outcomes of Cardio-Oncology Follow-Up. *JACC CardioOncol* [Internet]. 2023 Feb 1 [cited 2023 Aug 26];5(1):102–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36875894/>
 51. Gadgeel SM, Gandhi L, Riely GJ, Chiappori AA, West HL, Azada MC, 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* [Internet]. 2014 [cited 2022 Apr 16];15(10):1119–28. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25153538/>
 52. Groenland SL, Geel DR, Janssen JM, de Vries N, Rosing H, Beijnen JH, et al. Exposure–Response Analyses of Anaplastic Lymphoma Kinase Inhibitors Crizotinib and Alectinib in Non-Small Cell Lung Cancer Patients. *Clin Pharmacol Ther*. 2021 Feb 1;109(2):394–402.
 53. Groenland SL, Geel DR, Janssen JM, de Vries N, Rosing H, Beijnen JH, et al. Exposure-Response Analyses of Anaplastic Lymphoma Kinase Inhibitors Crizotinib and Alectinib in Non-Small Cell Lung Cancer Patients. *Clin Pharmacol Ther* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2023 Aug 23];109(2):394–402. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32686074/>

54. Meertens M, Muntinghe-Wagenaar MB, Sikkema BJ, Lopez-Yurda M, Retèl VP, Paats MS, et al. Therapeutic drug monitoring guided dosing versus standard dosing of alectinib in advanced ALK positive non-small cell lung cancer patients: Study protocol for an international, multicenter phase IV randomized controlled trial (ADAPT ALEC). *Front Oncol*. 2023 Mar 9;13:1136221.
55. Pruis MA, Veerman GDM, Hassing HC, Lanser DAC, Paats MS, van Schaik RHN, et al. Cardiac Toxicity of Alectinib in Patients With ALK+ Lung Cancer: Outcomes of Cardio-Oncology Follow-Up. *JACC CardioOncol* [Internet]. 2023 Feb 1 [cited 2023 Aug 24];5(1):102. Available from: [/pmc/articles/PMC9982223/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39982223/)
56. Wolf J, Helland, Oh IJ, Migliorino MR, Dziadziuszko R, Wrona A, et al. Final efficacy and safety data, and exploratory molecular profiling from the phase III ALUR study of alectinib versus chemotherapy in crizotinib-pretreated ALK-positive non-small-cell lung cancer. *ESMO Open* [Internet]. 2022 Feb 1 [cited 2023 Apr 11];7(1):100333. Available from: [/pmc/articles/PMC8777286/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3777286/)
57. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, Yang JCH, Han JY, Hochmair MJ, et al. Brigatinib Versus Crizotinib in Advanced ALK Inhibitor-Naive ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: Second Interim Analysis of the Phase III ALTA-1L Trial. *J Clin Oncol* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2022 Jul 11];38(31):3592–603. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32780660/>
58. Solomon BJ, Bauer TM, Mok TSK, Liu G, Mazieres J, de Marinis F, et al. Efficacy and safety of first-line lorlatinib versus crizotinib in patients with advanced, ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated analysis of data from the phase 3, randomised, open-label CROWN study. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2023 Apr 1 [cited 2023 May 3];11(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36535300/>
59. Frey N, Bordogna W, Balas B, Ruf T, Archer V, Guerini E. Optimized Alectinib Dose Regimen for Treatment of Patients With ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer Based on Robust Pharmacometric Analyses and Clinical Evidence. *Clin Pharmacol Ther*. 2021 Nov 1;110(5):1162–3.

FORMATO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del Estudio	Estudio clínico fase I/II 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.
Nombre del Investigador Principal	Oscar G. Arrieta Rodríguez
Servicio / Departamento	Departamento de Oncología Torácica
Teléfono de Contacto	5556280400 Ext 71101
Persona de Contacto	Oscar G. Arrieta Rodríguez
Versión de Documento	Idioma Español: Versión 2
Fecha de Documento	Fecha de emisión de la carta: 29 de junio de 2022

INFORMACIÓN

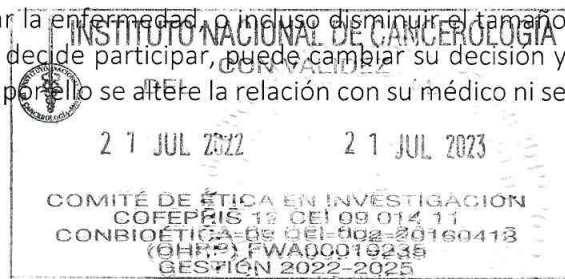
Este documento contiene información importante acerca del presente estudio de investigación, lo que Usted hará si decide participar, y como utilizaremos la información que se obtenga. Es muy importante que comprenda toda la información, que contiene este documento. Debe tomar todo el tiempo necesario para leer esta carta con detalle y preguntar si existen palabras que no entienda. Durante su participación en el estudio, usted estará monitorizado(a) por el personal de médico y enfermería del Departamento de Oncología Torácica para garantizar su seguridad. Su participación es voluntaria y puede decidir NO participar, sin que pierda sus derechos como paciente del INCan.

El estudio ha sido aprobado por un Comité de Ética de Investigación para asegurar su protección como participante en una investigación clínica.

1.- ¿CUÁL ES EL PROPÓSITO DEL ESTUDIO DE INVESTIGACION?

El propósito de este estudio es saber cómo se comporta **alectinib** en la población mexicana, que concentraciones alcanza el medicamento en la sangre, así como la eficacia del tratamiento. Este medicamento ya ha demostrado ser eficaz en pacientes con su misma enfermedad en otros países mejorar la calidad de vida, reducir de manera importante el tamaño del tumor, y de prolongar el tiempo que se tiene controlada la enfermedad, sin embargo, hay poca información en pacientes mexicanos.

Se le pide participar porque tiene el diagnóstico de cáncer de pulmón de células no pequeñas (enfermedad en la que se forman células cancerosas que se originan en el pulmón), que tiene una alteración en un gen llamado ALK ("Anaplastic Lymphoma Kinase"). Dicha enfermedad cuenta con tratamiento específico para destruir las células tumorales y una de estas opciones de tratamiento es el **alectinib**. Medicamento de administración oral del que se espera que logre controlar la enfermedad o incluso disminuir el tamaño del tumor y que de este modo mejoren los síntomas. Si decide participar, puede cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su atención sanitaria



La investigación en la que Usted participará es importante porque con los resultados obtenidos se espera que se pueda ofrecer a futuro una dosis más individualizada del medicamento que demuestre ser igualmente eficaz comparado con una dosis fija para todos los pacientes. Además, dando una dosis individualizada podría optimizarse el tratamiento y por consecuencia mejorar el acceso al medicamento.

2.- ¿CUÁL SERÁ LA DURACIÓN DEL ESTUDIO Y CUÁNTOS PARTICIPANTES HABRÁ EN ESTE ESTUDIO?

La primera parte del estudio (fase I) tiene por objetivo determinar las concentraciones en sangre del medicamento en nuestra población, evaluando 3 dosis (350 mg, 450mg y 600mg) diferentes que son las recomendadas a nivel mundial para este medicamento. Esta parte del estudio tendrá una **duración de 9 semanas**, cada 21 días usted se internará en las instalaciones del instituto por un día y medio para poder extraer las muestras de sangre a diferentes horas, para conocer las concentraciones del medicamento.

En la fase 2 del estudio (**después de 9 semanas**) continuará tomando el medicamento, a una dosis fija (300mg dos veces al día), cada 4 semanas, pero ya no se internará ni se le tomarán muestras para medir las concentraciones del medicamento.

3.- ¿CUÁLES SON LOS REQUISITOS QUE SE TOMARÁN EN CUENTA PARA MI PARTICIPACIÓN?

No será elegible como participante en caso de haber participado en otro estudio de investigación dentro de los 90 días previos al inicio del estudio o en caso de haber donado sangre 60 días previos al inicio del estudio. Igualmente se restringe el participar en algún otro estudio posterior a su inclusión en este estudio, hasta cumplir al menos 90 días de haber iniciado su participación.

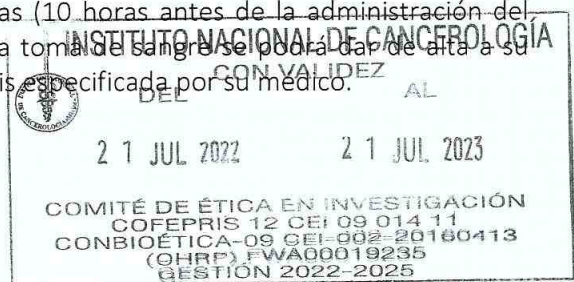
4.- ¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO DEL ESTUDIO?

Si Usted decide participar en este estudio de investigación su tratamiento consistirá en tomar un medicamento oral llamado alectinib. Usted iniciará tomando 2 capsulas cada 12 horas de alectinib (equivalente a 300 mg cada 12 horas), por 21 días. Al terminar el periodo de 21 días se incrementará a 3 capsulas cada 12 horas (450 mg cada 12 horas) por otros 21 días. Finalmente se realizará el último incremento de dosis a 3 capsulas cada 12 horas (600 mg cada 12 horas).

En la fase 2 del estudio, después de las 9 semanas de tratamiento a diferentes dosis, usted continuará tomando el mismo medicamento (alectinib) a una dosis fija de 2 capsulas dos veces al día (300mg cada 12 horas), cada 4 semanas.

5.- ¿CUÁLES SON LOS PROCEDIMIENTOS QUE SE ME REALIZARÁN?

Previo a cada dosis nueva a evaluar en la primera fase se requiere internar en hospitalización del Instituto Nacional de Cancerología. En cada internamiento se colocará un catéter en el brazo para tomar las muestras de sangre y medir las concentraciones del fármaco. En total se tomarán 11 muestras por internamiento. Antes de que inicie a tomar el medicamento y previo a que inicie una nueva dosis se iniciará la primera toma de sangre; posteriormente a la media hora, a la hora, dos horas, tres horas, cuatro horas, cinco horas, seis horas, ocho horas, diez horas y once horas con cincuenta minutos. Usted permanecerá en el hospital por aproximadamente 24 horas (10 horas antes de la administración del medicamento y 14 horas posteriores). Posterior a la última toma de sangre se podrá dar de alta a su domicilio y continuar con la toma del medicamento a la dosis especificada por su médico.



El siguiente internamiento se llevará a cabo cada 21 días en 3 ocasiones para evaluar las 3 distintas dosis. Concluida la primera fase del estudio, todos los pacientes continuarán con la fase 2 del estudio, donde se continuará con el mismo tratamiento (alectinib) a una dosis de 300mg (2 cápsulas) cada 12 horas. A partir de este momento el seguimiento para la evaluación de la tolerancia y eficacia será cada 4 semanas y ya no se requerirá internar para tomas de muestras de sangre. Únicamente continuará con su toma de laboratorios mensual de manera ambulatoria y estudios de imagen (tomografía y resonancia magnética) cada 12 semanas. Los resultados de los estudios correspondientes serán revisados en consultas de seguimiento que serán cada 4 semanas para esta fase del estudio. Mientras usted tenga beneficio del medicamento y la enfermedad esté controlada, se continuará con el seguimiento antes mencionado. En caso de que el medicamento deje de funcionar o no tolere el tratamiento, continuará su seguimiento con un tratamiento distinto a criterio de su oncólogo médico tratante.

6.- ¿QUÉ VA A HACER SI USTED DECIDE PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO?

Si Usted da su consentimiento para participar, se le pedirá que lea con cuidados este consentimiento para que decida si participa voluntariamente en el estudio.

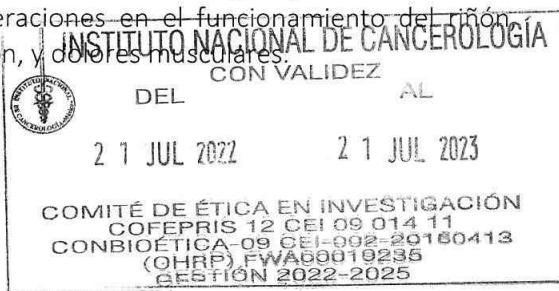
A continuación, se detallan los exámenes de sangre que se realizarán, así como estudios adicionales que previo a ingresar al estudio:

- Biometría hemática completa. Química sanguínea. Electrolitos séricos. Examen general de orina.
- Prueba para detectar infección por el virus de la Hepatitis B y C, prueba de detección del Virus de la Inmunodeficiencia Humana, VDRL. Prueba para detectar la sífilis (Enfermedad de transmisión sexual).
- Prueba de embarazo (si aplica).
- Si es mujer se tomará una prueba para asegurar que no está embarazada
- Prueba de detección de drogas en orina (por ejemplo: marihuana, cocaína, piedra, anfetaminas) en forma repetida para sentirse bien) y que pueden causar problemas en la salud.
- Prueba de detección de alcohol en aliento.
- Electrocardiograma.
- Espirometría.
- PET CT. Tomografía por emisión de positrones. Prueba que se utiliza para saber qué tan extendido está el tumor en su cuerpo.

Los exámenes de laboratorio, pruebas de abuso de drogas en orina, prueba de embarazo (si aplica), prueba de detección de alcohol en aliento, espirometría, PET CT y electrocardiograma serán revisados por el equipomédico del Departamento de Oncología Torácica y no generarán un costo adicional.

7.- ¿CUÁLES SON LOS POSIBLES RIESGOS O MOLESTIAS?

Todos los medicamentos tienen la posibilidad de causar síntomas y/o molestias, la posibilidad de presentar un evento adverso a la dosis que se va administrar es baja, sin embargo, las reacciones adversas, que se han descrito con el uso de alectinib son: alteraciones de la función de hígado, alteraciones en el sentido del gusto o en la percepción de los sabores, alteraciones en el funcionamiento del riñón, estreñimientos, hinchazón en los pies, inflamación del pulmón, y dolores musculares.



El riesgo de la colocación del catéter es mínimo, sin embargo, el procedimiento pudiera causarle moretones, dolor de leve a moderado, inflamación y enrojecimiento. Este medicamento no ha sido probado en mujeres embarazadas por lo que por su seguridad se recomienda usar un método de planificación familiar en caso de ser mujer en edad reproductiva. Esto aplica igualmente para aquellos varones con una pareja en edad reproductiva. Se sugiere utilizar por lo menos un método anticonceptivo de barrera, como condones o diafragmas. También son aceptables el uso de dispositivo intrauterino (DIU) sin liberación hormonal y la ligadura de trompas uterinas. Se exhorta a seguir dichas medidas durante el estudio y hasta 60 días de haber recibido la última dosis del medicamento.

8.- ¿CUÁLES SON LOS POSIBLES BENEFICIOS PARA USTED O PARA OTROS?

Los posibles beneficios para Usted de este estudio incluyen el recibir un medicamento considerado un estándar de tratamiento en la actualidad para su enfermedad, el cual tiene por objetivo controlar su enfermedad (evitar el crecimiento del tumor), mejorar sus síntomas y prolongar el tiempo en que el tumor se mantenga sin crecimiento con una mejoría en su calidad de vida. Además, gracias a su participación el equipo médico podrá conocer las concentraciones del medicamento en sangre que permitan establecer la mejor dosis para los pacientes mexicanos.

Es importante aclarar que no hay una compensación económica por su participación en el presente estudio.

9.- ¿QUÉ OTROS PROCEDIMIENTOS O TRATAMIENTOS PODRÍAN ESTAR DISPONIBLES PARA USTED?

Usted no tiene que participar en este estudio de investigación si no lo desea. En lugar de este estudio, puede recibir otras alternativas de tratamiento como lo son otros medicamentos orales con el mismo mecanismo de acción, aunque con una menor eficacia en cuestión del tiempo que se tiene controlada la enfermedad. Igualmente, existe como opción de tratamiento la aplicación de quimioterapia, medicamento inyectado por vía intravenosa de aplicación ambulatoria que comparado con los tratamientos orales para esta enfermedad ha demostrado tener una menor eficacia para controlar la enfermedad y disminuir la cantidad de tumor, además de tener un mayor número de eventos adversos.

10.- ¿SU PARTICIPACIÓN EN ESTE ESTUDIO LE GENERARÁ ALGÚN COSTO?

Usted no tiene que pagar por el medicamento utilizado, el medicamento será proporcionado por el equipo de investigación de manera gratuita durante este estudio. Se realizarán pruebas o procedimientos que son parte de este estudio los cuales serán financiados por parte del estudio, sin embargo, algunos otros exámenes y procedimientos que forman parte de su cuidado médico habitual no serán cubiertos.

11.- ¿SE LE PROPORCIONARÁ ALGUNA COMPENSACIÓN ECONÓMICA PARA GASTOS DE TRANSPORTACIÓN?

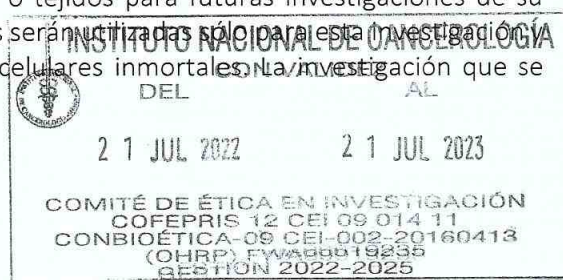
Se otorgará apoyo económico para viáticos relacionados con el transporte al Instituto Nacional de Cancerología y se atenderá todo evento adverso relacionado con el desarrollo del estudio, sin que esto genere un costo adicional para usted.

12.- ¿RECIBIRÁ ALGÚN PAGO POR SU PARTICIPACIÓN EN ESTE ESTUDIO?

Es importante aclarar que no hay una compensación económica por su participación en el presente estudio.

13.- ¿SE ALMACENARÁN MUESTRAS DE SANGRE O TEJIDOS PARA FUTURAS INVESTIGACIONES?

Autorizar el almacenamiento de sus muestras de sangre o tejidos para futuras investigaciones de su enfermedad no le generará un costo a Usted. Sus muestras serán utilizadas solo para esta investigación y no se comercializarán ni serán usadas para crear líneas celulares inmortales en la investigación que se



realice con ellas puede llevar al desarrollo de nuevos productos o medicamentos en un futuro. Usted no recibirá ninguna compensación ahora o en el futuro por el uso de estas muestras. Las muestras serán almacenadas en el Laboratorio de Medicina Personalizada del Departamento de Oncología Torácica por un lapso de 5 años. Una vez transcurrido este tiempo, las muestras serán desechadas de acuerdo con la normativa aplicable al tema de residuos biológicos.

14.- ¿QUÉ DEBE HACER SI LE PASA ALGO COMO RESULTADO DE PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO?

Se atenderá todo evento adverso relacionado con el desarrollo del estudio, sin que esto genere un costo adicional para usted. En caso de presentar algún problema médico relacionado al estudio, este será cubierto por el Departamento de Oncología Torácica con los recursos destinados para este protocolo. Las condiciones médicas que no se encuentren relacionadas con el medicamento del estudio, así como aquellas que se presenten después de concluido el estudio no serán cubiertas, a menos que el personal médico indique que se encuentran relacionadas directamente con el medicamento que fue administrado.

Es importante enfatizar que, para garantizar su seguridad y bienestar durante su participación en el estudio se recomienda seguir al pie de la letra las indicaciones que se le han proporcionado. El ocultar información sobre antecedentes de consumo de otros medicamentos, así como de otros padecimientos médicos puede repercutir en su salud. El Departamento de Oncología Torácica quien funge como responsable del presente estudio de investigación no se hará responsable de cualquier problema o consecuencia que se presente por haber ocultado información relevante al personal médico o cuando éste no se encuentre relacionado con las actividades del estudio.

15.- ¿CUÁLES SON SUS DERECHOS COMO SUJETO DE INVESTIGACIÓN?

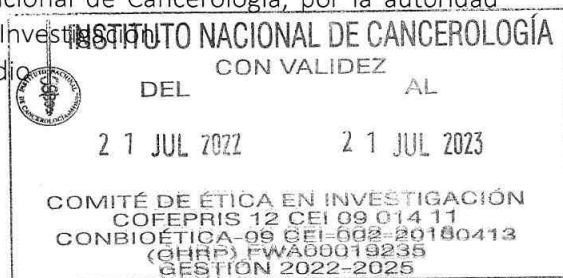
Si decide participar en este estudio de investigación, Usted tiene derecho a ser tratado con respeto, incluyendo la decisión de continuar o no su participación en el estudio. Usted es libre de terminar su participación en este estudio en cualquier momento.

16.- ¿PUEDE TERMINAR SU PARTICIPACIÓN EN CUALQUIER MOMENTO DEL ESTUDIO?

Usted puede dejar de participar en el estudio en cualquier momento, sin ninguna repercusión en su atención médica como paciente del Instituto Nacional de Cancerología o en otros estudios de investigación. Si así lo desea, usted debe retirar su consentimiento y de este modo se dará por terminada su participación en el estudio. Si así lo desea durante este proceso, puede recibir apoyo por un miembro del personal médico del Departamento de Oncología Torácica en caso necesario.

Igualmente, el Investigador principal podrá detener su participación y/o decidir el retiro en el estudio por las siguientes razones:

- Que el estudio haya sido cancelado por cualquier motivo.
- Que el médico considere que es lo mejor para Usted.
- No seguir las instrucciones del personal médico y/o enfermería del estudio,
- En caso de no acudir a la administración del medicamento en los días y horarios señalados para tal actividad.
- Padecer una afección médica que lo expone a un riesgo innecesario durante el estudio o no le permite cumplir con los requisitos de este.
- Al detener el estudio por indicación del Instituto Nacional de Cancerología, por la autoridad regulatoria responsable o el por el Comité de Ética en Investigación
- No Cumplimiento con las visitas y actividades del estudio



Si Usted decide retirarse de este estudio, deberá notificar a su médico tratante del estudio. Por su seguridad, el médico continuará con seguimientos clínicos. Además, su información médica recabada hasta ese momento podrá ser utilizada para fines de la investigación.

17.- ¿CÓMO SE PROTEGERÁ LA CONFIDENCIALIDAD DE SUS DATOS PERSONALES Y LA INFORMACIÓN DE SU EXPEDIENTE CLÍNICO?

El acceso a su historia clínica original será únicamente por parte del personal médico del Departamento de Oncología Torácica del Instituto Nacional de Cancerología (sus médicos tratantes antes y después de su participación en este estudio clínico), del Comité de Investigación, Comité de Ética en Investigación y de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios COFEPRIS. Toda la información recabada a lo largo del estudio y para lo cual usted firma la presente Carta de Consentimiento Informado será resguardada en el área de protocolos de la Unidad de Protocolos del Departamento de Oncología Torácica por un plazo de 5 años.

Usted tiene el derecho de solicitar por escrito al médico un resumen de su expediente clínico. La información personal acerca de su salud y de su tratamiento del estudio podrá procesarse o transferirse a terceros en otros países para fines de investigación y de reportes de seguridad, incluyendo agencias reguladoras locales (Secretaría de Salud SSA a través de la COFEPRIS), así como al Comité de Ética en Investigación y al Comité de Investigación de nuestra Institución.

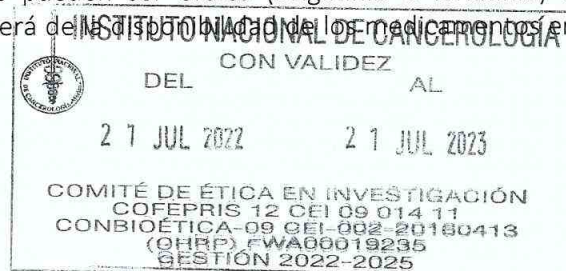
Para los propósitos de este estudio, autoridades sanitarias como la Secretaría de Salud y el Comité de Ética en Investigación y/o el Comité de Investigación de nuestra Institución, podrán inspeccionar su expediente clínico, incluso los datos que fueron recabados antes del inicio de su participación, los cuales pueden incluir su nombre, domicilio u otra información personal. En caso necesario estas auditorías o inspecciones podrán hacer fotocopias de parte o de todo su expediente clínico. La razón de esto es asegurar que el estudio se está llevando a cabo apropiadamente con la finalidad de salvaguardar sus derechos como sujeto en investigación.

Los resultados de este estudio de investigación podrán presentarse en reuniones o en publicaciones. La información recabada durante este estudio será recopilada en bases de datos del investigador, los cuales podrán ser usados en otros estudios en el futuro. Estos datos no incluirán información médica personal confidencial. Se mantendrá el anonimato.

Al firmar este documento, Usted autoriza el uso y revelaciones de la información acerca de su estado de salud y tratamiento identificado en esta forma de consentimiento. No perderá ninguno de sus derechos legales como sujeto de investigación. Si hay cambios en el uso de su información, su médico le informará.

18. ¿QUÉ TRATAMIENTO RECIBIRÉ CUANDO FINALICE EL ENSAYO CLÍNICO?

Este medicamento se administrará el tiempo que tenga beneficio de este y siempre y cuando no presente eventos adversos que le impidan recibirlo o que pongan en riesgo su salud. Una vez que el cáncer de pulmón ya no se controle con el medicamento del estudio o en caso de que Usted deje de tolerarlo, se ofrecerá otras alternativas de tratamiento las cuales pueden ser orales (brigatinib o lorlatinib) o quimioterapia. Ambas son opciones efectivas y dependerá de la disponibilidad de los medicamentos en la institución.

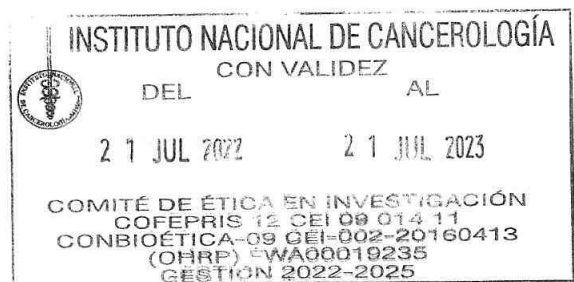


19.- SI TIENE PREGUNTAS O INQUIETUDES ACERCA DE ESTE ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN, ¿A QUIÉN PUEDE LLAMAR?

Si durante su participación tiene alguna duda o necesita obtener más información, póngase en contacto con Dr. Óscar Gerardo Arrieta Rodríguez. Investigador Principal y jefe de Departamento de Oncología Torácica. Teléfono: 5534668501 o el Dr. Luis Antonio Lara Mejía. Subinvestigador y Médico oncólogo adscrito al Departamento de Oncología Torácica. Teléfono: 8120101701

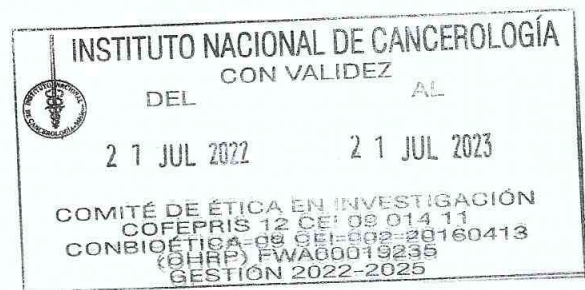
20.- SI TIENE PREGUNTAS O INQUIETUDES ACERCA DE SUS DERECHOS COMO PARTICIPANTE DE ESTE ESTUDIO, ¿A QUIÉN PUEDE LLAMAR?

En caso de que tenga dudas acerca de sus derechos como paciente, usted puede llamar al Comité de Ética en Investigación del Instituto Nacional de Cancerología para aclarar sus dudas como paciente que participa en una investigación clínica en este Instituto, al teléfono 5556280400, ext. 37015 con la Dra. Emma Verastegui Avilés y/o la Dra. Marytere Herrera Martínez, presidente y Vocal Secretario, respectivamente. El Comité está ubicado dentro del Instituto Nacional de Cancerología, en Av. San Fernando No. 22 Col. Sección XVI, Tlalpan, Ciudad de México.



RESUMEN CONSENTIMIENTO**PARA LLENAR POR EL SUJETO DE INVESTIGACIÓN**

- Mi participación es completamente voluntaria.
- Confirmando que he leído y entendido este documento y la información proporcionada del estudio.
- Confirmando que se me ha explicado el estudio, que he tenido la oportunidad de hacer preguntas y que se me ha dado el tiempo suficiente para decidir sobre mi participación. Sé con quién debo comunicarme si tengo más preguntas.
- Entiendo que las secciones de mis anotaciones médicas serán revisadas cuando sea pertinente por el Comité de Ética en Investigación o cualquier otra autoridad regulatoria para proteger mi participación en el estudio.
- Acepto que mis datos personales se archiven bajo códigos que permitan mi identificación.
- Acepto que mis materiales biológicos (especifique el/los tejidos y/o muestras) recolectados puedan usarse para los fines que convengan a este estudio.
- Acepto que mi médico general sea informado de mi participación en este estudio.
- Acepto que la información acerca de este estudio y los resultados de cualquier examen o procedimiento pueden ser incluidos en mi expediente clínico.
- Confirmando que se me ha entregado una copia de este documento de consentimiento firmado.



CONSENTIMIENTO

Si usted entendió la información que le hemos dado en este formato y está de acuerdo en participar en este estudio, de manera total o parcial, y también está de acuerdo en permitir que su información de salud sea usada como se describió antes, entonces le pedimos que indique su consentimiento para participar en este estudio.

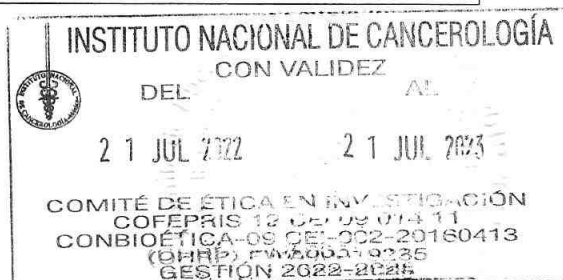
He leído esta Carta de consentimiento.

Me han explicado el estudio de investigación incluyendo el objetivo, los posibles riesgos y beneficios, y otros aspectos sobre mi participación en el estudio.

He podido hacer preguntas relacionadas a mi participación en el estudio, y me han respondido satisfactoriamente mis dudas.

Registre su nombre y firma en este documento del cual le entregaremos una copia.

PARTICIPANTE:
Nombre:
Firma:
Fecha/hora
TESTIGO 1
Nombre:
Firma:
Fecha/hora:
Relación con el participante
TESTIGO 2
Nombre:
Firma:
Fecha/hora:
Relación con el participante
PERSONA QUE OBTIENE EL CONSENTIMIENTO
Nombre:
Firma:
Fecha/hora



Anexo 2. Valores de referencia del Laboratorio Clínico del INCAN

ESTUDIO	VALORES DE REFERENCIA	UNIDADES
HOMBRES		
BIOMETRÍA HEMÁTICA		
LEUCOCITOS	4.23 – 9.07	miles/mm ³
ERITROCITOS	4.63 – 6.08	millones /mm ³
HEMOGLOBINA	13.7 – 17.5	gr/dL
HEMATOCRITO	40.1 – 51.0	%
VOLUMEN CORPUSCULAR MEDIO	79.0 – 92.2	fL
CONCENTRACIÓN MEDIA DE HEMOGLOBINA	25.7 – 32.2	pg
CONCENTRACIÓN MEDIA DE HEMOGLOBINA CORPUSCULAR	32.3 – 36.5	g/dl
ANCHO DE DISTRIBUCIÓN DE ERITROCITOS	12.0 – 14.0	%
PLAQUETAS	163 – 337	miles/mm ³
VOLUMEN PLAQUETARIO MEDIO	9.4 – 12.4	fL
NEUTRÓFILOS %	34.0 – 67.9	%
LINFOCITOS %	21.8 – 53.1	%
MONOCITOS %	5.3 – 12.2	%
EOSINÓFILOS %	0.8 – 7.0	%
BASÓFILOS %	.20 – 1.20	%
NORMOBLASTOS %	0.0 – 0.0	%
NEUTÓFILOS ABSOLUTOS	1.8 – 5.4	miles/mm ³
LINFOCITOS ABSOLUTOS	1.3 – 3.6	miles/mm ³
MONOCITOS ABSOLUTOS	0.3 – 0.8	miles/mm ³
EOSINÓFILOS	0.4 – 0.5	miles/mm ³
BASÓFILOS ABSOLUTOS	0.0 – 0.1	miles/mm ³
NORMOBLASTOS ABSOLUTOS	0.0 – 0.1	10 ³ /uL
MUJERES		
LEUCOCITOS	3.96 – 10.04	miles/mm ³
ERITROCITOS	3.93 – 5.22	millones /mm ³
HEMOGLOBINA	11.2 – 15.7	gr/dl
HEMATOCRITO	34.1 – 44.9	%
VOLUMEN CORPUSCULAR MEDIO	79.4 – 94.2	fL
CONCENTRACIÓN MEDIA DE HEMOGLOBINA	25.6 – 32.3	pg
CONCENTRACIÓN MEDIA DE HEMOGLOBINA CORPUSCULAR	32.2 – 35.5	g/dl
ANCHO DE DISTRIBUCIÓN DE ERITROCITOS	12.0 – 14.0	%
PLAQUETAS	182 – 369	miles/mm ³
VOLUMEN PLAQUETARIO MEDIO	9.4 – 12.4	fL
NEUTRÓFILOS %	34.0 – 71.1	%
LINFOCITOS %	19.3 – 51.7	%
MONOCITOS %	4.7 – 12.5	%
EOSINÓFILOS %	0.7 – 5.8	%
BASÓFILOS %	.10 – 1.20	%
NORMOBLASTOS %	0.0 – 0.0	%
NEUTÓFILOS ABSOLUTOS	1.6 – 6.1	miles/mm ³
LINFOCITOS ABSOLUTOS	1.2 – 3.7	miles/mm ³
MONOCITOS ABSOLUTOS	0.2 – 0.4	miles/mm ³
EOSINÓFILOS	0.0 – 0.4	miles/mm ³

ESTUDIO	VALORES DE REFERENCIA	UNIDADES
QUÍMICA ÓSEA		
CALCIO	8.4 – 10.2	mg/dL
FÓSFORO	2.5 – 4.5	mg/dL
MAGNESIO	1.60 – 2.30	mg/dL
FOSFATASA ALCALINA	38 – 126	UI/L
PERFÍL DE LÍPIDOS		
COLESTEROL DE ALTA DENSIDAD	40.00 – 60.00	mg/dl
COLESTEROL TOTAL	<200	mg/dl
COLESTEROL DE BAJA DENSIDAD	<100	mg/dl
TRIGLICERIDOS	<150	mg/dl
ÍNDICE ATEROGÉNICO	<6	
ELECTROLÍTOS		
SODIO	137 – 145	mEq/L
POTASIO	3.5 – 5.1	mEq/L
CORO	98 - 107	mEq/L
QUÍMICA SANGUÍNEA DE 4 PARÁMETROS		
GLUCOSA SÉRICA	74 – 106	mg/dl
NITRÓGENO UREICO	9.0 – 20.0	mg/dl
UREA	19.0 – 43.0	mg/dl
CREATININA SÉRICA	0.66 – 1.25	mg/dl
ÁCIDO ÚRICO	3.5 – 8.5	mg/dl
PRUEBAS DE FUNCIONAMIENTO HEPÁTICO		
TRANSAMINASA GLUTAMICO OXALACETICA	15 – 46	UI/dL
GAMMA GLUTAMIL TRANSPEPTIDASA	12 – 58	UI/L
DESHIDROGENASA LÁCTICA	313 – 6.18	UI/L
BILIRRUBINA TOTAL	0.20 – 1.30	mg/dl
BILIRRUBINA DIRECTA	0.00 – 0.30	mg/dl
BILIRRUBINA INDIRECTA	0.00 – 1.10	mg/dl
PROTEINAS SÉRICAS	6.3 – 8.2	g/dL
ALBÚMINA	3.5 – 5.0	g/dL
GLOBULINA	2.8 – 3.2	g/dL
REACCIÓN ALBÚMINA GLOBULINA	1.40 – 1.80	g/dL
SEROLUÉTICAS		
V.D.R.L	NO REACTIVO	-
R.P.R	NO REACTIVO	-
VIH	NO REACTIVO	-
PERFÍL DE HEPATITIS		
ANTÍGENO DE HEPATITIS B	NO REACTIVO	-
ANTÍGENO DE HEPATITIS C	NO REACTIVO	-
ANTICUERPOS ANTICORE	NO REACTIVO	-



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



INSTITUTO NACIONAL
DE CANCEROLOGÍA

Ciudad de México, a 21 de julio de 2022

REF/INCAN/CI/0603/2022

Dr. Oscar Gerardo Arrieta Rodríguez
Investigador Principal
Presente.

Comunicamos a usted que, en la **Octava Sesión Ordinaria del Comité de Investigación**, se **presentó el Protocolo: “Estudio Clínico Fase I/II 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 número de aprobación: **(022/023/ICI) (CEI/1583/21)**, con los siguientes documentos:

- Formato Único, Versión 2.0, 22 de abril de 2022. En español
- Carta de consentimiento informado, Versión 2, fecha 29 de junio de 2022. En español.
- Manual del investigador versión 10, septiembre 2019.

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.

Así mismo los integrantes del Comité de Investigación decidieron:

APROBARLO

Esta aprobación tiene **vigencia hasta el 21 de julio de 2023**, 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 a la Dirección de Investigación los avances de su proyecto, semestral y anualmente, las presentaciones en congresos nacionales, así como sus publicaciones.

De acuerdo con 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. Oscar G. Arrieta Rodríguez**, miembro del Comité de Investigación **se excluyó de la revisión, discusión y votación en la decisión de este protocolo.**

Atentamente

Dr. Luis F. Oñate Ocaña
Secretario del Comité de Investigación



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



INSTITUTO NACIONAL
DE CANCEROLOGÍA

Ciudad de México, a 21 de julio de 2022

REF/INCAN/CI/0603/2022

Dr. Oscar Gerardo Arrieta Rodríguez
Investigador Principal
Presente.

Comunicamos a usted que, en la **Octava Sesión Ordinaria del Comité de Investigación**, se **presentó el Protocolo: “Estudio Clínico Fase I/II 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 número de aprobación: (022/023/ICI) (CEI/1583/21), con los siguientes documentos:

- Formato Único, Versión 2.0, 22 de abril de 2022. En español
- Carta de consentimiento informado, Versión 2, fecha 29 de junio de 2022. En español.
- Manual del investigador versión 10, septiembre 2019. secundario de investigación biomédica en el futuro V1.0 Fecha: 06 de enero de 2022 en español

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.

Así mismo los integrantes del Comité de Investigación decidieron:

APROBARLO

Esta aprobación tiene **vigencia hasta el 21 de julio de 2023**, 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 a la Dirección de Investigación los avances de su proyecto, semestral y anualmente, las presentaciones en congresos nacionales, así como sus publicaciones.

De acuerdo con 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. Oscar G. Arrieta Rodríguez**, miembro del Comité de Investigación **se excluyó de la revisión, discusión y votación en la decisión de este protocolo.**

Atentamente

Dr. Luis F. Oñate Ocaña
Secretario del Comité de Investigación