

Tirimit

Crizotinib 200 y 250 mg

CÁPSULAS DURAS

Vía de administración oral

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada cápsula dura de **TIRIMIT 200 mg** contiene: Crizotinib 200 mg, Excipientes: fosfato calcio dibásico anhidro, almidón glicolato de sodio, celulosa microcristalina, dióxido de zinc coloidal, estearato de magnesio, capsulas de gelatina. Cada cápsula dura de **TIRIMIT 250 mg** contiene: Crizotinib 250 mg, Excipientes: fosfato calcio dibásico anhidro, almidón glicolato de sodio, celulosa microcristalina, dióxido de silico coloidal, estearato de magnesio, capsulas de gelatina.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antineoplásico.
Código ATC: L01XE16.

INDICACIONES

Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas Metastásico ALK o ROS1 positivo

TIRIMIT se indica para el tratamiento de pacientes con Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas (CPCNP) metastásico cuyos tumores son positivos para la quinsa del Inforna anaplásico (ALK, por sus siglas en inglés) o cuyos tumores son positivos para ROS1.

Unifoma Anaplásico de Células Grandes Sistémico Recidivante o Resistente al Tratamiento ALK Positivo
TIRIMIT se indica para el tratamiento de pacientes metastásicos de 1 año o más y adultos jóvenes con Unifoma Anaplásico de Células Grandes (ALCL, por sus siglas en inglés) Sistémico Recidivante o resistente al tratamiento ALK positivo. Limitaciones de Uso: No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Crizotinib en adultos mayores con ALCL sistémico recidivante o resistente al tratamiento ALK positivo.

Tumor Mielofibroblástico Inflamatorio ALK positivo no resecable, recurrente o resistente al tratamiento
TIRIMIT se indica para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos de 1 año o más con Tumor Mielofibroblástico Inflamatorio (IMT, por sus siglas en inglés) Inextirpable, recurrente o resistente al tratamiento con Efecto ALK positivo.

POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Selección del Paciente
Selección a los pacientes para el tratamiento del CPCNP metastásico con Crizotinib en función de la presencia de positividad para ALK o ROS1 en las muestras tumorales

Indicación	Dosis Recomendada de Crizotinib	Duración del Tratamiento
CPCNP Metastásico ALK o ROS1 Positivo	Adultos: 250 mg por vía oral dos veces al día	Hasta progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable
ALCL Sistémico Recidivante o Resistente al Tratamiento ALK Positivo	Pacientes pediátricos y adultos jóvenes: 280 mg/m ² por vía oral dos veces al día ^{a,b}	
IMT ALK Positivo Inextirpable, Recurrente o Resistente al Tratamiento	Adultos: 250 mg por vía oral dos veces al día Pacientes pediátricos: 280 mg/m ² por vía oral dos veces al día ^{a,c}	

^a Evalúe la capacidad de los pacientes pediátricos de tragr cápsulas intactas antes de prescribir Crizotinib. Si es necesario, añadale la dosis adecuada de alimentos a la combinación de diferentes concentraciones del Crizotinib. Administre Crizotinib a pacientes pediátricos bajo la supervisión de adultos.
^b Consulte la Tabla 1 para obtener la Posología recomendada con base en el área de superficie corporal para pacientes pediátricos y adultos.
^c Consulte la Tabla 1 para obtener la Posología recomendada con base en el área de superficie corporal para pacientes pediátricos con IMT.

Tome Crizotinib con o sin alimentos. Trague las cápsulas enteras. Si olvida tomar una dosis de Crizotinib, recupere la continuidad de esta dosis el meso día siguiente a la siguiente hora de las 24 horas. Si se presentan vómitos después de tomar una dosis de Crizotinib, tome la siguiente dosis en el horario habitual.

Tabla 1. Dosis Recomendada de Crizotinib para Pacientes Pediátricos y Adultos Jóvenes con ALCL o para Pacientes Pediátricos con IMT

Área de Superficie Corporal ^a	Dosis Recomendada de Crizotinib
0,60 a 0,80 m ²	200 mg por vía oral dos veces al día
0,81 a 1,16 m ²	250 mg por vía oral dos veces al día
1,17 a 1,51 m ²	400 mg por vía oral dos veces al día
1,52 a 1,69 m ²	250 mg por vía oral dos veces al día
1,70 m ² o mayor	500 mg por vía oral dos veces al día

^a No se ha establecido la dosis recomendada para pacientes menores de 1 año o con un BSA <0,60 m².

Tratamientos Concomitantes para Pacientes Pediátricos y Adultos Jóvenes con ALCL o Pacientes Pediátricos con IMT

Proporcione agentes antieméticos y anti-diarreicos estándar para toxicidades gastrointestinales. Se recomiendan los antieméticos antes y durante el tratamiento con el Crizotinib para prevenir náuseas y vómitos. Considere la hidratación intravenosa u oral para los pacientes con riesgo de deshidratación y reemplazo los electrolitos según la indicación clínica.

Modificación de la dosis debido a reacciones adversas
Pacientes Adultos con CPCNP Metastásico: ALK Positivo o ROS1 positivo o Pacientes Adultos con IMT ALK Positivo. Las reducciones de dosis recomendadas para las reacciones adversas son:
• Primera reducción de dosis: Crizotinib 200 mg, vía oral, dos veces al día
• Segunda reducción de dosis: Crizotinib 250 mg, vía oral, una vez al día
• Interrupción en forma permanente si no puede tolerar Crizotinib 250 mg por vía oral, una vez al día
Pacientes Pediátricos y Adultos Jóvenes con ALCL ALK Positivo o Pacientes Pediátricos con IMT ALK Positivo. Las reducciones de dosis recomendadas en caso de reacciones adversas se proporcionan en la Tabla 2.

Tabla 2. Reducciones de Dosis Recomendadas de Crizotinib en Pacientes Pediátricos y Adultos Jóvenes con ALCL o en Pacientes Pediátricos con IMT

Área de superficie corporal	Primera Reducción de la Dosis	Segunda Reducción de la Dosis
Dosis	Dosis	Dosis
0,60 a 0,80 m ²	250 mg Una vez al día	Interrumpe el tratamiento en forma permanente
0,81 a 1,16 m ²	200 mg Dos veces al día	250 mg Una vez al día*
1,17 a 1,69 m ²	250 mg Dos veces al día	200 mg Dos veces al día*
1,70 m ² o mayor	400 mg Dos veces al día	250 mg Dos veces al día*

* Interrumpe el tratamiento permanentemente en pacientes que no pueden tolerar Crizotinib después de 2 reducciones de dosis.

Modificaciones de la Dosis Recomendadas para Pacientes Adultos con CPCNP o IMT
Las modificaciones de dosis recomendadas en caso de reacciones adversas hematológicas y no hematológicas para pacientes adultos con CPCNP o IMT se proporcionan en las Tablas 3 y 4.

Tabla 3. Pacientes Adultos con CPCNP o IMT: Modificación de la Dosis del Crizotinib: Toxicidades Hematológicas^a

Severidad de la reacción adversa ^a	Modificación de la posología de Crizotinib
Grado 3	Discontinuar hasta la recuperación hasta un grado 2 o menor, luego retomar con la misma posología
Grado 4	Discontinuar hasta la recuperación hasta un grado 2 o menor, luego retomar la administración con la siguiente dosis más baja.

^aGravo Inflorquia (a menos que esté relacionada con eventos clínicos, p. ej., infecciones oportunistas).

Se debe monitorear el hemograma completo, incluido el recuento diferencial de glóbulos blancos, cada mes y según lo indicado clínicamente, con pruebas repetidas con más frecuencia si se observan anomalías de Grado 3 o 4 o si se produce fiebre o infección.

Tabla 4: Pacientes Adultos con CPCNP o IMT: Modificación de la dosis de Crizotinib – Toxicidades no hematológicas

Severidad de la reacción adversa ^a	Posología de Crizotinib
Hepatotoxicidad	
Aumento de la alanina aminotransferasa (ALT) o de la aspartato aminotransferasa (AST) mayor a 5 veces el límite superior normal (LSN) con una bilirrubina total mayor o igual a 1,5 veces el LSN	Discontinuar hasta la recuperación hasta el nivel basal o menor o igual a 3 veces el LSN, luego retomar la dosis siguiente más baja.
Aumento de la ALT o de la AST mayor a 3 veces el LSN con elevación concurrente de la bilirrubina total mayor a 1,5 veces el LSN (en ausencia de colestasis o hemólisis)	Discontinuar permanentemente.

Enfermedad pulmonar intersticial (Neumonitis)
Cualquier grado relacionado con el medicamento

Discontinuar permanentemente.

Prolongación del intervalo QT
Intervalo QT corregido para la frecuencia cardíaca (QTc) >500 ms en al menos 2 electrocardiogramas separados (ECG)

Discontinuar permanentemente.

QTc mayor a 500 ms o un cambio mayor o igual a 60 ms desde el valor basal con *Torsade de pointes* o taquicardia ventricular polimórfica o signos/síntomas de arritmia seria

Discontinuar permanentemente.

Bradicardia
Bradicardia^b (síntomática, puede ser severa y significativa médicamente, requiere de intervención médica)

Suspender hasta la recuperación a una bradicardia asintomática o a una frecuencia cardíaca de 60 lpm o superior

Evalúe los medicamentos concomitantes que se sabe causan bradicardia, así como también los medicamentos antihipertensivos.

Si se identifica e interrumpe la medicación concomitante contribuyente, o se ajusta su dosis, retomar a la dosis previa luego de la recuperación a una bradicardia asintomática o hasta una frecuencia cardíaca de 60 lpm o superior

Discontinuar permanentemente si no se identifica la medicación concomitante contribuyente.

Si se identifica la medicación concomitante contribuyente y se discontinúa, o se ajusta su dosis, retomar a una dosis de 25 mg una vez al día luego de la recuperación a una bradicardia asintomática o hasta una frecuencia cardíaca de 60 lpm o superior con monitoreo frecuente.

Pérdida severa de la visión
Pérdida de la visión (Trastorno visual de grado 4)

Discontinuar durante la evaluación de pérdida severa de la visión

^aGrados definidos por los Criterios de Terminología Común para los eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer (CTCAE), versión 4.0.
^b Frecuencia cardíaca menor a 60 latidos por minuto (lpm).
^c Discontinuar permanentemente en caso de recurrencia.

Modificaciones de la Dosis Recomendada para Pacientes Pediátricos y Adultos Jóvenes con ALCL o Pacientes Pediátricos con IMT

Las modificaciones de dosis recomendadas en caso de reacciones adversas hematológicas y no hematológicas se proporcionan en las Tablas 5 y 6.

Tabla 5. Pacientes Pediátricos y Adultos Jóvenes con ALCL o Pacientes Pediátricos con IMT: Modificación de la Dosis del Crizotinib en Caso de Reacciones Adversas Hematológicas

Severidad de la reacción adversa ^a	Modificación de la Dosis de Crizotinib
Recuento Absoluto de Neutrófilos (ANC)	
< 0,5 × 10 ⁹ /L	Primero episodio: Suspender el tratamiento hasta lograr una recuperación del ANC >1,0 × 10 ⁹ /L, luego reanude la administración con la siguiente dosis más baja. Segundo episodio: • Interrumpa el tratamiento permanentemente en caso de recurrencia complicada por neutropenia febril o infección. • En el caso de neutropenia de Grado 4 sin complicaciones, interrumpa o suspenda el tratamiento hasta lograr una recuperación del ANC >1,0 × 10 ⁹ /L, luego reanude el tratamiento con la siguiente dosis más baja ^c .

Recuento de Plaquetas

25 a 50 × 10⁹/L con sangrado concurrente

Suspensa el tratamiento hasta que el recuento de plaquetas sea >50 × 10⁹/L y el sangrado se resuelva, luego reanude el tratamiento con la misma dosis.

< 25 × 10⁹/L

Suspensa el tratamiento hasta lograr una recuperación del recuento de plaquetas >50 × 10⁹/L, luego reanude el tratamiento con la siguiente dosis más baja. Interrumpa de manera permanente en caso de recurrencia.

Anemia

Hemoglobina < 8 g/dL

Suspensa el tratamiento hasta lograr una recuperación de la hemoglobina >8 g/dL, luego reanude el mismo cronograma de dosis.

Anemia potencialmente mortal; se indica intervención urgente.

Suspensa el tratamiento hasta lograr una recuperación de la hemoglobina >8 g/dL, luego reanude el tratamiento con la siguiente dosis más baja. Interrumpa de manera permanente en caso de recurrencia.

*Interrumpa permanentemente el tratamiento en pacientes que no pueden tolerar Crizotinib después de 2 reducciones de dosis, a menos que indique lo contrario en la Tabla 6.

Monitoree los hemogramas, incluido el diferencial semanalmente durante el primer mes de tratamiento y luego al menos mensualmente, con monitoreo más frecuente si se producen alteraciones, fiebre o infección de Grado 3 o 4.

Tabla 6. Pacientes Pediátricos y Adultos Jóvenes con ALCL o Pacientes Pediátricos con IMT: Modificación de la Dosis del Crizotinib en Caso de Reacciones Adversas No Hematológicas

Severidad de la reacción adversa ^a	Modificación de la Dosis de Crizotinib
Hepatotoxicidad	
Valores de ALT o AST >5 veces el LSN con un valor de bilirrubina total >1,5 veces el LSN	Detenga la administración hasta lograr una recuperación al valor inicial o a un valor <3 veces el LSN, luego reanude la administración con la siguiente dosis más baja.
Valores de ALT o AST >3 veces el LSN con un valor concurrente de bilirrubina total >1,5 veces el LSN (en ausencia de colestasis o hemólisis)	Interrumpa el tratamiento permanentemente.

Enfermedad pulmonar intersticial (neumonitis)

Interrumpa el tratamiento permanentemente.

Prolongación del intervalo QT

Intervalo QTc para la frecuencia cardíaca >500 ms en al menos 2 ECGs separados

Detenga la administración hasta lograr una recuperación al valor inicial o a un QTc <481 ms, luego reanude la administración con la siguiente dosis más baja.

QTc >500 ms o cambio >60 ms desde el valor inicial con *Torsade de pointes* o taquicardia ventricular polimórfica o signos/síntomas de arritmia seria.

Interrumpa el tratamiento permanentemente.

Bradicardia

Bradicardia^b (síntomática, puede ser severa y significativa médicamente, se indica intervención médica)

Suspensa el tratamiento hasta lograr la recuperación a una frecuencia cardíaca en reposo de acuerdo con la edad del paciente (con base en el percentil 2,5^c según las normas específicas de la edad) de la siguiente manera:

1 a menos de 2 años: 91 lpm o superior
2 a 3 años: 82 lpm o superior
4 a 5 años: 72 lpm o superior
6 a 8 años: 64 lpm o superior
Mayores de 8 años: 60 lpm o superior

Interrumpa el tratamiento permanentemente si no se identifican medicamentos concomitantes que contribuyan.

Si se identifica y suspende la administración de un medicamento concomitante que contribuya o si se ajusta la dosis, reanude el tratamiento con el segundo nivel de reducción de la dosis de la Tabla 2, hasta lograr una recuperación a una bradicardia asintomática o hasta alcanzar los criterios de frecuencia cardíaca enumerados para el manejo terapéutico de la bradicardia asintomática o severa, significativa médicamente, con monitoreo frecuente.

Toxicidad ocular, incluida la pérdida de la visión

Síntomas visuales, Grado 1 (síntomas leve) o Grado 2 (síntomas moderados que afectan la capacidad de realizar actividades de la vida diaria adecuadas para la edad)

Monitoree los síntomas e informe cualquier síntoma a un oftalmólogo. Considere la reducción de la dosis para los trastornos de la visión de Grado 2.

Pérdida de la visión (trastorno ocular de Grado 3 o 4, reducción marcada de la visión)

Interrumpa permanentemente el tratamiento con Crizotinib en caso de trastornos oculares de Grado 3 o 4 o pérdida visual severa si no se encuentra otra causa en la evaluación.

Toxicidad gastrointestinal

Náuseas (Grado 3: ingesta oral inadecuada durante >3 días, se requiere intervención médica)

Grado 3 (a pesar del tratamiento médico máximo): Suspensa el tratamiento hasta que se resuelva y luego reanude el tratamiento en el siguiente nivel de dosis más bajo^c.

Vómitos (Grado 3: >6 episodios en 24 horas durante >3 días, se requiere intervención médica)

Grado 3 o 4 (a pesar del tratamiento médico máximo): Suspensa el tratamiento hasta que se resuelva y luego reanude el tratamiento en el siguiente nivel de dosis más bajo^c.

Diarrea (Grado 3: incremento >3 deposiciones por día sobre el período inicial; incontinencia; se indica hospitalización; Grado 4: consecuencias potencialmente mortales, se indica intervención urgente)

Grado 3 o 4 (a pesar del tratamiento médico máximo): Suspensa el tratamiento hasta que se resuelva y luego reanude el tratamiento en el siguiente nivel de dosis más bajo^c.

*Grado con base en los Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos (CTCAE) del Instituto Nacional del Cáncer (NCC).

^aGrado con base en los Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos (CTCAE) del Instituto Nacional del Cáncer (NCC).

^bGrado con base en los Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos (CTCAE) del Instituto Nacional del Cáncer (NCC).

^cGrado con base en los Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos (CTCAE) del Instituto Nacional del Cáncer (NCC).

Modificación de la dosis en deterioro hepático moderado y severo

Pacientes adultos con CPCNP Metastásico ALK Positivo o ROS1 positivo o con IMT ALK Positivo

La dosis recomendada de Crizotinib en pacientes con deterioro hepático moderado (cualquier AST y bilirrubina total mayor a 1,5 veces el LSN y menor o igual a 3 veces el LSN), es de 200 mg orales dos veces al día.

La dosis recomendada de Crizotinib en pacientes con deterioro hepático severo (cualquier AST y bilirrubina total mayor a 3 veces el LSN) es de 250 mg oral una vez al día.

Pacientes Pediátricos y Adultos Jóvenes con ALCL ALK Positivo o Pacientes Pediátricos con IMT ALK Positivo

La dosis recomendada del Crizotinib para pacientes con deterioro hepático moderado (cualquier valor de AST y bilirrubina total >1,5 veces el LSN y <3 veces el LSN) es la primera reducción de la dosis con base en el BSA, según se muestra en la Tabla 2. La dosis recomendada del Crizotinib para pacientes con deterioro hepático severo (cualquier valor de AST y bilirrubina total >3 veces el LSN) es la segunda reducción de la dosis con base en el BSA, según se muestra en la Tabla 2.

Modificación de la dosis en insuficiencia renal severa

Pacientes Adultos con CPCNP Metastásico ALK Positivo o ROS1 positivo o con IMT ALK Positivo

La dosis de Crizotinib recomendada en pacientes con deterioro renal severo (depuración de creatinina <30 mL/min calculada usando la ecuación modificada de Cockcroft-Gault¹) que no requieren diálisis es de 250 mg vía oral, una vez al día.

Pacientes Pediátricos y Adultos Jóvenes con ALCL ALK Positivo o Pacientes Pediátricos con IMT ALK Positivo

La dosis recomendada del Crizotinib para pacientes con deterioro renal severo (CLcr <30 mL/min, calculado mediante la ecuación de Cockcroft-Gault¹) que no requieren diálisis es de 250 mg vía oral, una vez al día.

Pacientes pediátricos que no requieren diálisis es la segunda reducción de la dosis con base en el BSA, como se muestra en la Tabla 2.

Modificación de la dosis para el uso concomitante de inhibidores potentes del CYP3A

Pacientes Adultos con CPCNP metastásico ALK positivo o ROS1 positivo o con IMT ALK positivo

Se debe evitar el uso concomitante de inhibidores potentes del CYP3A. Si el uso concomitante de inhibidores potentes del CYP3A es inevitable, se debe reducir la dosis de Crizotinib a 250 mg por vía oral 1 vez al día. Luego de discontinuar el inhibidor potente del CYP3A, se debe iniciar la dosis de Crizotinib utilizada antes de la administración concomitante con el inhibidor potente del CYP3A.

Pacientes Pediátricos y Adultos Jóvenes con ALCL ALK Positivo o Pacientes Pediátricos con IMT ALK Positivo

Evite la administración concomitante de inhibidores potentes del CYP3A. Si no se puede evitar la administración concomitante de inhibidores potentes del CYP3A, reduzca la dosis del Crizotinib a la segunda reducción de la dosis con base en el BSA, como se muestra en la Tabla 2. Después de la interrupción de la administración de un inhibidor potente del CYP3A, reanude la dosis del Crizotinib utilizada antes de iniciar la administración del inhibidor potente del CYP3A.

CONTRAINDICACIONES

El uso de **TIRIMIT** está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al Crizotinib o a algún otro de sus componentes.

ADVERTENCIAS

Hepatotoxicidad

Se reportó hepatotoxicidad derivada del uso del medicamento con resultado fatal en 0,1 % de los 1719 pacientes tratados con Crizotinib a lo largo de la estudios clínicos. Se produjeron aumentos concurrentes de la ALT o AST mayor o igual a tres veces el LSN y de la bilirrubina total de más o igual a dos veces el LSN, con fosfatasa alcalina normal en el <1 % de los pacientes tratados con Crizotinib.

Se produjeron aumentos de la ALT o de la AST de más de 5 veces el LSN en 11 % y 6 % de los pacientes respectivamente. El 1 % de los pacientes requirieron discontinuar el tratamiento en forma permanente debido a elevación de las transaminasas. Las elevaciones de las transaminasas ocurrieron generalmente dentro de los primeros 2 meses de tratamiento con Crizotinib.

En el Estudio 1, de 121 pacientes de 1 a <21 años tratados con Crizotinib por tumores recidivantes o resistentes al tratamiento, incluido el ALCL e IMT, el 71 % y el 79 % presentaron incrementos de AST y ALT, respectivamente, con incrementos de ALT o AST >5 veces el LSN en un 5 % cada uno. De los 26 pacientes con ALCL tratados con Crizotinib, un 45 % y un 1 % presentaron incrementos de AST y ALT, respectivamente, con incrementos >5 veces el LSN en un 4 % cada uno. De los 14 pacientes pediátricos con IMT tratados con Crizotinib, el 71 % presentó aumentos de AST y el 71 % presentó aumentos de ALT. En el Estudio 2, de 7 pacientes adultos con Crizotinib con Crizotinib, el 57 % y el 43 % presentaron aumentos de AST y ALT, respectivamente.

Realizar análisis de función hepática que incluyan ALT, AST y bilirrubina total cada 2 semanas durante los primeros 2 meses del tratamiento, luego una vez al mes y según indicación clínica, con un aumento de la frecuencia de análisis en caso de aumento de transaminasas hepáticas, fosfatasa alcalina o bilirrubina total. Se recomienda suspender temporalmente, reducir la dosis o discontinuar el tratamiento en forma permanente Crizotinib en caso de hepatotoxicidad.

Enfermedad pulmonar intersticial (Neumonitis)

En pacientes tratados con Crizotinib puede ocurrir enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis severa, amenazante para la vida o fatal. Durante los ensayos clínicos (n= 1719), 2,9 % de los pacientes tratados con Crizotinib presentaron algún grado de EPI, el 1 % presentó un EPI grado 3 o 4 y el 0,5 % fueron casos mortales de EPI. La Enfermedad pulmonar intersticial generalmente ocurre dentro de los tres meses luego del inicio del tratamiento con Crizotinib.

En el Estudio 1, entre 121 pacientes de 1 a <21 años con tumores recidivantes o resistentes al tratamiento, incluido el ALCL e IMT, la EPI se produjo en el 0,8 % de los pacientes.

Se debe monitorear la función pulmonar para detectar síntomas indicativos de EPI/neumonitis. Deben excluirse otras causas posibles de EPI/neumonitis y discontinuar permanentemente el uso de Crizotinib en pacientes con diagnóstico de EPI/neumonitis relacionada con el medicamento.

Prolongación del intervalo QT

Puede ocurrir una prolongación del intervalo QTc en pacientes tratados con Crizotinib. Durante los ensayos clínicos, se observó un aumento del intervalo QTc en los pacientes tratados con Crizotinib.

En el Estudio 1, el intervalo QTc fue mayor o igual a 460 ms en el 6,1 % de los pacientes. En el Estudio 2, el intervalo QTc fue mayor o igual a 460 ms, evaluado en una máquina automática para lectura y evaluación del ECG.

En el Estudio 1, la prolongación del intervalo QTc se informó como una reacción adversa en el 4,1 % de los pacientes. En el Estudio 2, la prolongación del intervalo QTc se informó como una reacción adversa en el 2,3 % de los pacientes.

Evite el uso de Crizotinib en pacientes con síndrome de QT largo congénito. Monitoree los ECGs y los electrolitos en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, bradiarritmias, anomalías electroclínicas o que estén tomando medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT.

Se recomienda suspender temporalmente, reducir la dosis o discontinuar en forma permanente Crizotinib en caso de prolongación del intervalo QT/QTc.

Bradicardia

Puede producirse bradicardia sintomática en pacientes bajo tratamiento con Crizotinib. Durante los ensayos clínicos se observó bradicardia en 13 % de 1719 pacientes tratados con Crizotinib. Sincope grado 3 ocurrió en 2,4 % de los pacientes tratados con Crizotinib.

En el Estudio 1, entre 121 pacientes de 1 a <21 años tratados con Crizotinib, se informó bradicardia en un 14 %, incluida bradicardia de Grado 3 en un 0,8 % de los pacientes. De los 26 pacientes con ALCL tratados con el Crizotinib, se informó bradicardia (todas de Grado 1) en un 19 %. De los 14 pacientes pediátricos con IMT tratados con Crizib, se informó bradicardia en el 14 % de los pacientes. Incluida bradicardia de Grado 3 en el 7 % de los pacientes.

Evite administrar Crizotinib en combinación con otros medicamentos de los cuales se sabe causan bradicardia (p. ej., betabloqueantes, bloqueadores del canal de calcio que no son dihidropiridínicos, clonidina y digoxina) tanto sea como posible. Monitoree la frecuencia cardíaca y los síntomas de bradicardia, como síncope, bradicardia, vuelva a evaluar el uso de medicamentos de los cuales se sabe causan bradicardia. Se recomienda suspender temporalmente, reducir la dosis o discontinuar en forma permanente Crizotinib en caso de bradicardia.

Pérdida severa de la visión

Durante los ensayos clínicos en pacientes con CPCNP, la incidencia de defecto en el campo visual de Grado 4 con pérdida de visión fue del 0,2 % en 1719 pacientes. La atrofia optica y el trastorno del nervio optico se han informado como posibles causas de pérdida de la visión.

En el Estudio 1, se presentaron trastornos de la visión en el 44 % de 121 pacientes con Crizotinib, incluido el 65 % de 26 pacientes con ALCL y 50 % de 14 pacientes con IMT. De los 56 pacientes que presentaron trastornos de la visión, un paciente 3 días o más de pérdida de la visión, un paciente 3 días o más de pérdida de la visión y un paciente 3 días o más de pérdida de la visión.

Se recomienda realizar una evaluación manual a todos los pacientes de los síntomas visuales durante el tratamiento.

Informe cualquier nuevo síntoma visual a un especialista ocular.

En el caso de los pacientes pediátricos y adultos jóvenes con ALCL o IMT, obtenga los exámenes oftalmológicos iniciales y de seguimiento, incluido el examen de retina, en el plazo de 1 mes después del inicio del tratamiento con Crizotinib y cada 3 meses a partir de entonces. La evaluación oftalmológica debe constar de una evaluación visual mejor correctora, fotografías de retinianas, campos visuales, tomografía de coherencia óptica (OCT) y otras evaluaciones, según corresponda.

Las reacciones adversas clínicamente relevantes en <20 % de los pacientes tratados con Crizotinib incluyen:

- Trastornos cardíacos: Bradicardia (19 %), prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma (8 %)
- Trastornos vasculares: Hipertensión (19 %)
- Pruebas complementarias: Incremento de fosfatasa alcalina (19 %), hipertermia (19 %), incremento de GGT (8 %), hiponatremia (12 %), hiperuricemia (12 %), hipofosfatemia (12 %)
- Trastornos del sistema nervioso: Neuropatía periférica (12 %)
- Trastornos gastrointestinales: Esofagitis (8 %)
- Trastornos sanguíneos y del sistema linfático: Neutropenia febril (38 %)
- Trastornos musculoesqueléticos: Debilidad muscular (8 %)
- Trastornos Renales: Lesión renal aguda (8 %)

IMT ALK Positivo Inextirpable, Recurrente o Resistente al Tratamiento - Estudio 1
La seguridad de Crizotinib se evaluó en el Estudio 1 que incluyó a 14 pacientes pediátricos con IMT no resecable, recurrente o resistente al tratamiento.

Los pacientes pediátricos con IMT recibieron el Crizotinib 280 mg/m² por vía oral dos veces al día hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. Dos pacientes recibieron una dosis más baja. La duración media del tratamiento con Crizotinib fue de 20,5 meses.

Se informaron reacciones adversas serias ocurridas en el 7 % de los pacientes pediátricos con IMT tratados con Crizotinib. Las reacciones adversas serias más frecuentes fueron neutropenia e hipertensión (7 % para cada uno). La interrupción de la terapia por reacciones adversas ocurrió en el 71 % de los pacientes. Las reducciones de dosis por reacciones adversas se produjeron en el 29 % de los pacientes. La interrupción permanente de la dosis se produjo en el 29 % de los pacientes.

Las reacciones adversas más comunes (>35 %) fueron vómitos, náuseas, diarrea, dolor abdominal, erupción, trastornos de la visión, infección de las vías respiratorias superiores, tos, pirexia, dolor musculoesquelético, fatiga, edema, estreñimiento y dolor de cabeza.

La alteración en los resultados de laboratorio de Grado 3 o 4 más frecuentes (>15 %) fue la neutropenia. Las Tablas 12 y 13 resumen las reacciones adversas y las alteraciones en los resultados de laboratorio, respectivamente, en el Estudio 1.

Reacción adversa	Crizotinib N=14	
	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)
Trastornos gastrointestinales		
Vómitos	93	0
Náusea	86	0
Dolor abdominal	64	0
Constipación	36	0
Estomatitis ^a	29	0
Infecciones		
Infección de las vías respiratorias superiores ^a	64	0
Infección cutánea	29	0
Trastornos respiratorios		
Tos ^a	64	0
Rinitis alérgica	29	0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Erupción ^a	57	0
Trastornos generales		
Pirexia	50	0
Fatiga	43	0
Edema ^a	36	7
Dolor ^a	29	0
Trastornos oculares		
Trastornos de la visión ^a	50	0
Trastornos musculoesqueléticos		
Dolor musculoesquelético ^a	43	0
Trastornos del sistema nervioso		
Dolor de cabeza	36	0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Disminución del apetito	29	0
Trastornos Vasculares		
Hipertensión	21	7

Las reacciones adversas se clasificaron mediante los CTCAE del NCI, versión 4.0.

- ^aDolor abdominal y dolor abdominal superior.
- ^aInfección del oído y dolor de oído.
- ^aIncluye infección de las vías respiratorias superiores, faringitis, rinitis, sinusitis.
- ^aIncluye tos y tos productiva.
- ^aIncluye erupción maculopapular, erupción puntiforme, dermatitis acnelomae.
- ^aIncluye edema facial, edema localizado, edema periforitario, edema periférico.
- ^aIncluye dolor, dolor de cabeza, dolor de vista.
- ^aIncluye fotofobia, fotopsia, visión borrosa, deterioro visual, flotadores vitreos.
- ^aIncluye artralgia, mialgia, dolor de pecho no cardíaco, dolor en las extremidades.

Las reacciones adversas clínicamente relevantes en <20 % de los pacientes pediátricos con IMT tratados con Crizotinib incluyen:

- Trastornos cardíacos: Bradicardia (14 %), prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma (7 %)
- Trastornos gastrointestinales: Dispepsia (14 %), esofagitis (7 %)
- Trastornos vasculares: Hipertensión (14 %)
- Trastornos del sistema nervioso: Neuropatía periférica (7 %)
- Trastornos sanguíneos y del sistema linfático: Neutropenia febril (7 %)
- Trastornos musculoesqueléticos: Debilidad muscular (7 %)

Alteraciones en los resultados de Laboratorio	Crizotinib ^{a,b}	
	Cualquier Grado (%)	Grado 3-4 (%)
Bioquímica		
Aumento de creatinina	100	0
Disminución del calcio	0	0
Aumento del magnesio	23	0
Disminución del fósforo	15	0
Hematología		
Disminución de los neutrófilos	64	36
Hepático		
Aumento de la ALT	36	0

^a La incidencia se determinó en la cantidad de pacientes que tenían tanto un periodo inicial como al menos una medición de laboratorio durante el estudio y varió de 1 a 14.

^b Los datos de alteraciones en los resultados de laboratorio solamente se recopilaron para el 1^o ciclo (28 días) de tratamiento durante el transcurso del estudio.

Estudio 2
La seguridad de Crizotinib para pacientes adultos con IMT ALK positivo se evaluó en el Estudio 2 que incluyó a 7 pacientes con IMT con una edad mediana de 38 años (rango de 23 a 73). El perfil de seguridad de este grupo de pacientes fue generalmente coherente con el perfil de seguridad de Crizotinib evaluado en pacientes con CPNPC ALK positivo o ROS1 positivo.

Las reacciones adversas más frecuentes (>20 %) fueron trastornos de la visión, náuseas y edema.

Experiencia Poscomercialización
La siguiente reacción adversa adicional se ha identificado con el uso de Crizotinib tras la aprobación. A causa de que estas reacciones son reportadas voluntariamente desde una población de tamaño indeterminado, no siempre es posible estimar una frecuencia confiable o establecer una relación con la exposición al medicamento.

Investigaciones: Creatinina fosfoquinasa aumentada en sangre.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA
Mecanismo de acción
Crizotinib es un inhibidor de receptores de las tirosina quinasas, que incluyen ALK, el receptor del factor de crecimiento hepatocito (HGF), c-Met, RSC1 (c-ros) y Receptor d'Origine Nantais (RON). Las traducciones pueden afectar el gen ALK con la consiguiente expresión de proteínas de fusión oncogénica. La formación de proteínas de fusión ALK tiene como consecuencia la activación y disregulación de la expresión y señalización de gen que puede contribuir a un aumento de la proliferación y supervivencia celular en tumores que expresan estas proteínas. Crizotinib demostró una inhibición dependiente de la coenzimación de la fosforilación de ALK, ROS1 y c-Met en ensayos basados en células en los que se utilizaron líneas celulares tumorales y demostró actividad antitumoral en ratones con xenoinjertos de tumores que expresaron proteína 4 asociada al microtúbulo de equidormo EML4 o nucleofosmina (NPM) proteína de fusión ALK o c-Met.

Efectos farmacodinámicos
Electrofisiología cardíaca
En un subestudio de ECG realizado en 52 pacientes con CPNPC ALK-positivo, la media máxima de cambio de QTcF desde el periodo basal fue de 12,3 ms (IC superior bilateral del 90 %: 19,5 ms) luego de la administración de una dosis de Crizotinib de 250 mg dos veces al día. Un análisis de exposición de QT indicó un aumento en el QTcF dependiente de las concentraciones plasmáticas de Crizotinib.

FARMACOCINÉTICA
Luego de la administración de 250 mg de Crizotinib, dos veces al día, se alcanzó un estado estacionario al cabo de 15 días, y este permaneció estable, con una razón mediana de acumulación de 4,8. El estado de equilibrio concentración mínima observada (C_{min}) y ABCi aumentó en mayor medida que la proporcional a la dosis con un rango de dosis de 200 mg a 300 mg, dos veces al día (0,8 a 1,2 veces la dosis recomendada aprobada).

Absorción
Luego de una dosis única por vía oral, Crizotinib se absorbió con una mediana de tiempo hasta la concentración máxima de 4 a 6 horas y la media de la biodisponibilidad absoluta de Crizotinib fue del 43 % (rango: 32 a 66 %).

Efecto de comida
Una comida de alto contenido graso redujo el ABC_{0-12h} y la concentración máxima observada en plasma (C_{max}) de Crizotinib en aproximadamente un 14 %.

Distribución
La media geométrica del volumen de distribución (Vs) de Crizotinib fue de 1772 L luego de la administración intravenosa de una dosis.

La unión de Crizotinib a proteínas es de un 91 % y es independiente de la concentración del medicamento *in vitro*. El Crizotinib es un sustrato de la glicoproteína P (P-gp) *in vitro*. La razón de la concentración de sangre a plasma fue de aproximadamente 1.

Eliminación
La vida media terminal plasmática aparente de Crizotinib fue de 42 horas, luego de una dosis única de Crizotinib en los pacientes.

La media de la depuración aparente (CL/F) de Crizotinib fue menor en el estado estacionario (60 L/h) luego de la administración de 250 mg, dos veces al día, que luego de una dosis única de 250 mg por vía oral (100 L/h).

Metabolismo
Crizotinib es metabolizado predominantemente por la CYP3A.

Excreción
Luego de la administración en pacientes sanos de una dosis de 250 mg de Crizotinib radiomarcada, el 63 % (53 % sin alteraciones) de la dosis administrada, se recuperó en heces y un 22 % (2,3 % sin alteraciones), en orina.

Poblaciones especiales
No se han observado diferencias clínicas significativas en la farmacocinética del Crizotinib, en base a la edad, sexo, etnia (asiáticos o no asiáticos). Para los pacientes <18 años, el peso corporal tiene un efecto significativo sobre la farmacocinética del Crizotinib, con exposiciones más bajas al Crizotinib observadas en pacientes con peso corporal más alto.

Pacientes Pediátricos
En pacientes pediátricos, la exposición al Crizotinib en estado de equilibrio se incrementó proporcionalmente con la dosis en el rango de dosis de 165 mg/m² a 280 mg/m² por vía oral dos veces al día. En un régimen de dosificación de 280 mg/m² (aproximadamente 2 veces la dosis recomendada para adultos), la media geométrica (% de CV) de las concentraciones plasmáticas máximas en estado de equilibrio (C_{max}) del Crizotinib fue de 621 ng/ml (73 %) y el ABC_{0-12h} fue de 6539 ng·h/ml (34 %).

Pacientes con deterioro de la función hepática
La media del estado estacionario de Crizotinib ABC y C_{max} se redujo en un 9 % en pacientes con deterioro hepático leve (AST mayor al LSN y bilirrubina total menor o igual a 1 vez el LSN o cualquier AST y bilirrubina total mayor a 1 vez el LSN, pero menor o igual a 1,5 veces el LSN), en comparación con los pacientes con función hepática normal (AST y bilirrubina total menor o igual a 1,5 veces el LSN y menor o igual a 3 veces el LSN) luego de la administración de Crizotinib 250 mg oral dos veces al día en comparación con pacientes con función hepática normal. Luego de una dosis de Crizotinib de 250 mg oral dos veces al día.

La media del ABC se redujo en un 35 % y la C_{max} se redujo en un 27 % en pacientes con insuficiencia hepática severa (cualquier AST y bilirrubina total mayor a 3 veces el LSN), luego de una dosis de Crizotinib de 250 mg oral 1 vez al día, en comparación con pacientes con función hepática normal, luego de una dosis de Crizotinib de 250 mg oral dos veces al día.

Deterioro de la función renal
La insuficiencia renal leve o moderada (CLcr 60-89 ml/min o 30-59 ml/min, respectivamente calculado por la ecuación modificada de Cockcroft-Gault) no mostró un efecto clínicamente relevante en la exposición a Crizotinib. Luego de una dosis única de 250 mg, la media ABC_{0-12h} del Crizotinib aumento un 79 % y la media C_{max} aumento un 34 %, en pacientes con insuficiencia renal severa (CLcr <30 ml/min) los cuales no requieren diálisis, en comparación con pacientes con función renal normal (CLcr >20 ml/min). Se observaron cambios similares en ABCi/F y C_{max} para el metabolito activo de Crizotinib.

Estudios de Interacciones medicamentoas
Agentes reductores de la acidez gástrica
No se han observado diferencias clínicas significativas en la farmacocinética de Crizotinib, cuando se utilizó concomitantemente con esomeprazol, un inhibidor de la bomba de protones.

Inhibidores potentes de la CYP3A
La administración concomitante de una dosis única de 150 mg por vía oral de Crizotinib con ketconazol, un inhibidor potente de la CYP3A, aumentó el ABC_{0-12h} en un 216 % y la C_{max} en un 44 %, en comparación con Crizotinib solo. La administración de Crizotinib 250 mg oral 1 vez al día con itraconazol, un inhibidor fuerte de la CYP3A, aumentó el estado basal del ABC en un 57 % y la C_{max} en un 33 %, en comparación con Crizotinib solo.

Inductores potentes de la CYP3A
La administración concomitante de Crizotinib 250 mg oral dos veces al día con rifampicina, un inductor potente de la CYP3A, redujo el ABC_{0-12h} en un 84 % y la C_{max} en un 79 % del Crizotinib, en comparación con Crizotinib solo.

Sustratos de la CYP3A
La coadministración de Crizotinib 250 mg oral dos veces al día durante 28 días aumentó la ABC_{0-12h} de midazolam oral (sustrato CYP3A) 3,7 veces en comparación con midazolam solo.

Estudios *in vitro*
Enzimas CYP
Crizotinib es un inhibidor del CYP2B6 *in vitro*. El Crizotinib no inhibe a CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o CYP2D6. El Crizotinib no induce CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o CYP3A.

Glucuronotransferasa UDP-(UGT)
El Crizotinib no inhibe UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 o UGT2B7.

Transportadores
Crizotinib inhibe la P-gp, al transportador de cationes orgánicos (OCT) 1 y 2. El Crizotinib no inhibe a los aniones orgánicos que transportan poliproteínas (OATP1B1, OATP1B3), a los aniones de transporte orgánico (OAT1), OAT3, o la bomba exportadora de sales biliares hepática (BSEP).

Carcinógenesis, mutagénesis, trastornos de fertilidad
No se han realizado estudios de carcinogénesis con Crizotinib.

Crizotinib fue genotóxico en ensayos *in vitro* de micronúcleos en cultivos de ovarios de hámster chino, en un ensayo *in vitro* de aberraciones cromosómicas de linfocitos humanos, y en ensayos *in vivo* de micronúcleos de médula ósea en ratas. Crizotinib no fue mutagénico *in vitro* en el ensayo de mutación bacteriana reversa. No se han realizado estudios específicos con Crizotinib en animales para evaluar su efecto sobre la fertilidad. Sin embargo, se considera que Crizotinib puede potencialmente reducir la función reproductiva y la fertilidad en humanos, sobre la base de hallazgos de estudios de toxicidad con dosis repetidas en ratas. Los hallazgos observados en el tracto reproductivo de los machos incluyeron degeneración de espermatozoides paquitos testiculares en ratas que recibieron una dosis igual o mayor de 50 mg/kg/día durante 28 días (más de 1,7 veces el ABC con la dosis humana recomendada). Los hallazgos observados en el tracto reproductivo de hembras incluyeron necrosis unicelular de folículos ováricos en una ratas que recibió 500 mg/kg/día (aproximadamente 10 veces la dosis humana recomendada por mg/m²) durante 3 días.

ENSAYOS CLÍNICOS
Cáncer de Pulmón de células no pequeñas Metastásico ALK o ROS1 Positivo
CPNPC metastásico ALK-positivo sin tratamiento previo - Estudio 4
Se demostró la eficacia de Crizotinib para el tratamiento de pacientes con CPNPC ALK-positivo metastásico, que no hayan recibido tratamiento sistémico previo para la enfermedad avanzada, en un ensayo aleatorizado, metacrónico, controlado con principio activo y abierto. Era necesario que los pacientes tuvieran un CPNPC ALK-positivo identificado por un método aprobado por la FDA antes de la aleatorización. El resultado principal de eficacia fue la supervivencia libre de progresión (SLP), en base al Criterio de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST) según la evaluación de la revisión radiológica independiente (RRI). Los resultados adicionales de eficacia incluyeron la tasa de respuesta objetiva (TRO) según la evaluación de la RRI, Duración de Respuesta (DDR) y la supervivencia global (SG). Los síntomas del cáncer de pulmón informados por los pacientes fueron evaluados al inicio y periódicamente durante el tratamiento.

Se aleatorizaron los pacientes para recibir Crizotinib (n=172) o quimioterapia (n=171). La aleatorización se estratificó por el estado de desempeño según el Grupo Cooperativo Oncológico del Este (ECOG) (0-1,2), raza (asiáticos y no asiáticos) y metastasis cerebrales (presentes, ausentes). Los pacientes del grupo de Crizotinib recibieron Crizotinib 280 mg en forma oral dos veces al día, hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. El tratamiento o hasta que el investigador determinara que el paciente ya no experimentaba un beneficio clínico. La quimioterapia consistió en pemetrexed 500 mg/m² combinado con cisplatino 75 mg/m² o carboplatino a una dosis ABC de 5 a 6 mg·min/ml por vía intravenosa cada 3 semanas hasta por 6 ciclos. No se les permitió a los pacientes en el grupo de quimioterapia recibir quimioterapia de mantenimiento. Al momento de la progresión documentada de la enfermedad y según la evaluación de la revisión radiológica independiente, a los pacientes aleatorizados a quimioterapia se les ofreció Crizotinib.

Las características demográficas de toda la población del estudio fueron: 62 % mujeres, mediana de edad 53 años, estado de desempeño basal ECOG 0 a 1 (85 %), 51 % de raza blanca y 46 % asiática, 4 % fumadores actuales, 32 % exfumadores y 64 % no fumadores. Las características de la enfermedad de la población general del estudio fueron: enfermedad metastásica en 98 % de los pacientes y el 92 % de los tumores de los pacientes se clasificaron como una histología de adenocarcinoma, 27 % de los pacientes tenían metastasis cerebrales y 7 % de los pacientes habían recibido quimioterapia sistémica como terapia adyuvante o neo adyuvante. Al momento del análisis final de la SG, el 84 % de los pacientes aleatorizados a quimioterapia, recibieron subsecuentemente Crizotinib. El Estudio demostró una mejora estadísticamente significativa en la SLP en los pacientes tratados con Crizotinib. No hubo una diferencia estadísticamente significativa en la SG entre los pacientes tratados con Crizotinib y los pacientes tratados con quimioterapia.

La Tabla 14 y la Figura 1 resumen los resultados de eficacia. La medición de síntomas basales y postratamiento de síntomas, los y dolor en el pecho, reportados por los pacientes, sugirieron un retraso en el tiempo hasta la aparición o el empeoramiento de la disnea, pero no de la tos o el dolor en el pecho, en los pacientes tratados con Crizotinib en comparación con quimioterapia. El retraso en el reporte del paciente en el inicio o empeoramiento de la disnea puede deberse a una sobrestimación, ya que los pacientes no estaban cegados al momento de la asignación del tratamiento.

Tabla 14. CPNPC metastásico ALK-positivo sin tratamiento previo - Resultados de eficacia en Estudio 4		
	Crizotinib (N = 172)	Quimioterapia (N=171)
Supervivencia libre de progresión (en base a la RRI)		
Números de eventos (%)	100 (58%)	137 (80%)
Enfermedad progresiva	89 (52%)	132 (77%)
Muerte	11 (6%)	5 (3%)
Mediana, meses (IC del 95%)	10,9 (8,3; 13,9)	7,0 (6,8; 8,2)
HR (IC del 95%) ^a	0,45 (0,35; 0,60)	
Valor p ^b	<0,001	
Supervivencia global^a		
Número de eventos (%)	71(41%)	81 (47%)
HR (IC del 95%)	NA (45,8 NA)	47,5 (32,2 NA)
IC del 95%)	0,76 (0,55; 1,06)	
Valor p ^b	0,098	
Respuestas del tumor (con base en RRI)		
Tasa de respuesta objetiva % (IC del 95%)	74% (67; 81)	45% (37; 53)
RC, n (%)	3 (1,7%)	2 (1,2%)
RP, n (%)	125 (73%)	75 (44%)
Valor p ^b	<0,001	
Duración de la respuesta		
Mediana, meses ^a (95% CI)	11,3 (8,1; 13,8)	5,3 (4,1; 5,8)

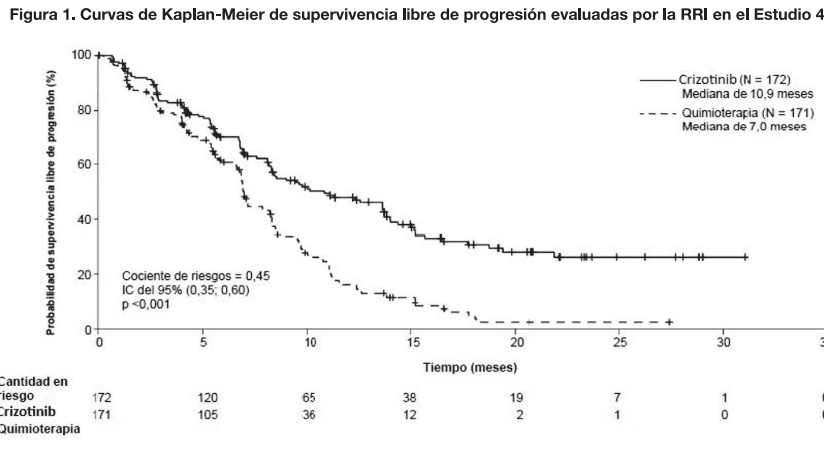
HR= tasa de riesgo; IC= intervalo de confianza; RRI= revisión radiológica independiente; NA= no alcanzado; RC= respuesta completa; RP= respuesta parcial.

^a Con base en el análisis de riesgos proporcionales de Cox estratificado

^b Con base en el test de rango logarítmico estratificado

^c Con base en el test de rango logarítmico estratificado

^d Con base en el test estratificado de Cochran-Mantel-Haenszel



Pacientes con CPNPC ALK-positivo metastásico, previamente tratados - Estudio 5
Se demostró la eficacia de Crizotinib como monoterapia para el tratamiento de 347 pacientes con CPNPC ALK-positivo metastásico, previamente tratados con un régimen quimioterápico basado en platino, en un estudio aleatorizado, multicéntrico, abierto, con control activo. El resultado principal de eficacia fue la SLP según RECIST evaluado por la RRI. Los resultados adicionales de eficacia incluyeron la TRO según la evaluación de la RRI, DDR y SG. Se aleatorizaron los pacientes para recibir Crizotinib 250 mg en forma oral dos veces al día (n= 173) o quimioterapia (n= 174). La quimioterapia consistió en pemetrexed 500 mg/m² (para pacientes sin tratamiento previo con pemetrexed, n= 99) o docetaxel 75 mg/m² (n= 72) intravenoso (IV) cada 21 días. Los pacientes en ambas ramas de tratamiento continuaron con el tratamiento hasta la progresión documentada de la enfermedad, intolerancia al tratamiento o hasta que el investigador determinara que el paciente ya no experimentaba un beneficio clínico. La aleatorización se estratificó por el estado de desempeño ECOG (0-1,2), metastasis cerebrales (presentes, ausentes) y tratamiento previo con un inhibidor de la tirosina quinasa EGFR (si, no). Era necesario que los pacientes tuvieran un CPNPC ALK-positivo identificado por el método aprobado de la FDA antes de la aleatorización.

Las características demográficas de toda la población del estudio fueron de 56 % mujeres, mediana de edad 50 años, estado de desempeño basal ECOG 0 a 1 (90 %), 52 % de raza blanca y 45 % asiática, 4 % fumadores actuales, 33 % exfumadores y 63 % no fumadores. Las características de la enfermedad de la población total fue enfermedad metastásica en al menos 95 % de los pacientes y al menos el 93 % de los tumores de los pacientes se clasificaron como una histología de adenocarcinoma. Al momento del análisis final de la supervivencia global, 89 % de los pacientes aleatorizados al grupo de quimioterapia recibieron subsecuentemente Crizotinib. El Estudio 5 demostró una mejora estadísticamente significativa en la SLP de los pacientes tratados con Crizotinib. La Tabla 15 y la Figura 2 resumen los resultados de eficacia.

Tabla 15. CPNPC ALK-positivo metastásico Previamente Tratados - Resultados de eficacia en Estudio 5		
	Crizotinib (N = 173)	Quimioterapia (N=174)
Supervivencia libre de progresión (en base a la RRI)		
Números de eventos (%)	100 (58 %)	127 (73 %)
Enfermedad progresiva	84 (49 %)	119 (68 %)
Muerte	16 (9 %)	8 (5 %)
Mediana, meses (IC del 95%)	7,7 (6,0; 8,8)	3,0 ^a (2,6; 4,3)
HR (IC del 95%) ^a	0,49 (0,37; 0,64)	
Valor p ^b	<0,001	
Supervivencia global^a		
Número de eventos (%)	116 (67 %)	126 (72 %)
Mediana, meses (IC del 95%)	21,7 (18,9; 30,5)	21,9 (16,8; 26,0)
HR (IC del 95%)	0,85 (0,68; 1,06)	
Valor p ^b	0,229	
Respuestas del tumor (con base en RRI)		
Tasa de respuesta objetiva % (IC del 95%)	65 % (58; 72)	20 % (14; 26)
RC, n (%)	1 (0,6 %)	0
RP, n (%)	112 (65 %)	34 (20 %)
Valor p ^b	<0,001	
Duración de la respuesta		
Mediana, meses (95% CI)	7,4 (6; 9,7)	5,6 (3,4; 8,3)

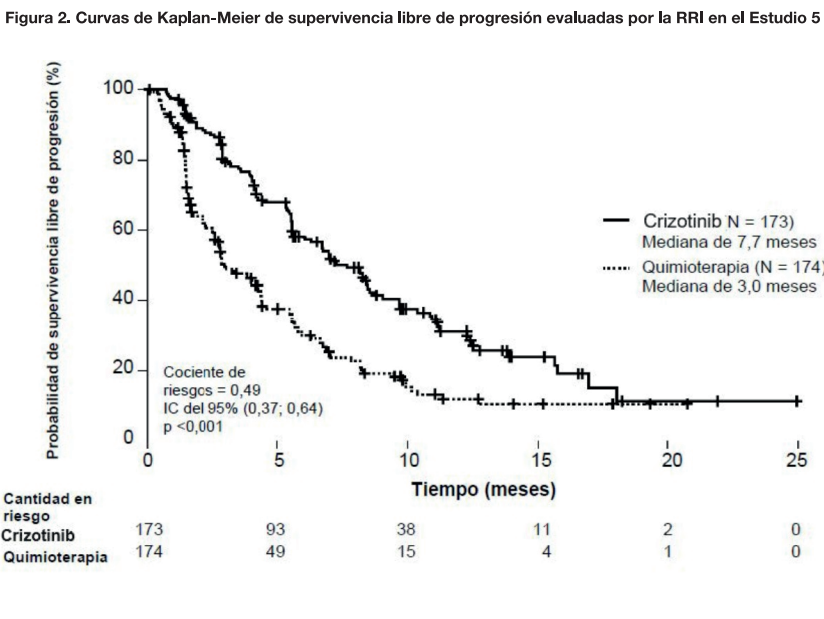
HR= tasa de riesgo; IC= intervalo de confianza; RC= respuesta completa; RP= respuesta parcial.

^a Para pemetrexed la SLP media fue de 4,2 meses. Para docetaxel la SLP media fue de 2,6 meses.

^b Con base en el análisis de riesgos proporcionales de Cox estratificado

^c Con base en el test de rango logarítmico estratificado

^d Con base en el test estratificado de Cochran-Mantel-Haenszel



CPNPC metastásico ROS1 positivo - Estudio 6
La eficacia y seguridad de Crizotinib fue investigada en un estudio multicéntrico, de una sola rama (Estudio 6), en el que los pacientes con CPNPC metastásico con ROS1 positivo recibieron Crizotinib 250 mg por vía oral dos veces al día. Era necesario que los pacientes tuvieran CPNPC avanzado confirmado por histología ROS1 positivo, 18 años o mayor, estado de desempeño basal ECOG de 0, 1 o 2, y enfermedad medible. El resultado de eficacia fue TRO y DDR de acuerdo al RECIST, según la evaluación de la RRI y del investigador, con imagen radiológica cada 8 semanas durante las primeras 60 semanas.

Las características demográficas y de enfermedad fueron mujeres (56 %), mediana de edad 53 años, valor basal del estado de desempeño (ECOG) 0 o 1 (98 %), raza blanca 54 % y asiática 42 %, 22 % exfumadores, 78 % no fumadores, 92 % con enfermedad metastásica, 98 % con adenocarcinoma, 14 % no recibieron quimioterapia sistémica para enfermedad metastásica y 90 % recibieron quimioterapia previa basada en platino para enfermedad metastásica. El estado ROS1 fue determinado sobre las muestras de tejido de CPNPC por FISH con punto de quiebre desarrollado por un laboratorio (96 %) o por RT-PCR (4 %). Para la evaluación de positividad de ROS1 por FISH, se requirió ≥15 % de un mínimo de 50 núcleos evaluados contenidos en un recuento del total del ROS1. Resultados de eficacia resumidos en la tabla 16.

Tabla 16. Resultados de CPNPC Metastásico ROS1 positivo ^a en Estudio 6		
Parámetros de eficacia	RRI (N=50)	Evaluación del investigador (N=50)
Tasa de respuesta objetiva (IC del 95 %)	66 % (51; 79)	72 % (58; 84)
Respuesta completa, n	1	3
Respuesta parcial, n	32	31
Duración de la respuesta		
Mediana, meses (IC del 95 %)	18,3 (12,7; NA)	NA (14,5; NA)

RRI= revisión radiológica independiente; IC=intervalo de confianza; NA=no alcanzado.

^a Evaluado de acuerdo a RECIST versión 1,0

Linfoma Anaplásico de Células Grandes Sistémico Recidivante o Resistente al Tratamiento ALK Positivo
La eficacia del Crizotinib se evaluó en el Estudio 1, un estudio multicéntrico, de un solo grupo y abierto en pacientes de 1 a 521 años que incluyó a 26 pacientes con ALLCL sistémico recidivante o resistente al tratamiento ALK positivo después de al menos un tratamiento sistémico. El estado ALK positivo (confirmación de una fusión de ALK) se determinó localmente mediante inmunohistoquímica o hibridación *in situ* con sondas fluorescentes. El estudio excluyó a los pacientes con ALLCL cutáneo primario o con afectación del sistema nervioso central por linfoma. Los pacientes recibieron Crizotinib 280 mg/m² (20 pacientes) o 165 mg/m² (6 pacientes) por vía oral dos veces al día hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. Se permitió que los pacientes interrumpieran el tratamiento con Crizotinib para someterse a un trasplante de células precursoras hematopoyéticas (HSCt). El total de 12 (86 %) pacientes recibió tratamiento previo. El tratamiento previo más frecuente fue una toxicidad inaceptable de 18 a 21 años.

Todos los pacientes habían recibido tratamiento sistémico con varios agentes, 2 (8 %) habían recibido un HSCt previo y 4 (15 %) habían recibido al menos 3 tratamientos previos.

La eficacia se basó en la tasa de respuesta objetiva y la duración de la respuesta, según lo evaluado por un comité de revisión independiente (tabla 17). El tiempo mediano hasta la primera respuesta fue de 3,9 semanas (rango: 3,5 a 9,1 semanas).

Tabla 17. Eficacia en el ALLCL Sistémico Recidivante o Resistente al Tratamiento ALK Positivo		
Parámetros de eficacia	N = 26	
Tasa de respuesta objetiva (IC del 95%) ^{a,b}	88% (71; 96)	
Respuesta completa, n	21 (81%)	
Respuesta parcial, n	2 (8%)	
Duración de la respuesta^a		
Pacientes que mantuvieron la respuesta a los 3 meses, n/N	13/23 (57%)	
Pacientes que mantuvieron la respuesta a los 6 meses, n/N	9/23 (39%)	
Pacientes que mantuvieron la respuesta a los 12 meses, n/N	5/23 (22%)	

^a Con base en la clasificación de Lugano.

^b IC del 95% con base en el método de puntaje de Wilson.

^c De 25 pacientes con respuesta objetiva, 2 presentaron progresión de la enfermedad y el resto (91%) de los pacientes con respuesta se