

Lopez-Brea M¹, Villanueva N², Pérez-Altozano J³, López-Vivanco G⁴, Lázaro M⁵, Martínez M⁶, Aparisi F⁷, Cobo M⁸, Cruz P⁹, Antoñanzas M¹⁰, Ferrera L¹¹, Diz-Taín MP¹², Vázquez S¹³, Ortega AL¹⁴, Aguín Y¹⁵, Sánchez-Torres JM¹⁶, Rodríguez D¹⁷, Vicente D¹⁸, Aguiar D¹⁹, López-Bajo R²⁰, García LF²¹, Reguart N²²

1 Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, 2. Hospital Universitario Central de Asturias, 3. Hospital Virgen de Los Lirios Alicante, 4. Hospital Universitario de Cruces Osakidetza, 5. Hospital Alvaro Cunqueiro Vigo, 6. Hospital Universitario de Navarra, 7. Hospital Universitario La Fe Valencia, 8. Hospital Universitario Regional de Málaga, 9. Hospital Universitario La Paz de Madrid, 10. Hospital Universitario Clínico San Carlos Madrid, 11. Hospital Universitario Nuestra Señora de La Candelaria Santa Cruz de Tenerife, 12. Complejo Asistencial Universitario de León, 13. Hospital Universitario Lucus Augusti Lugo, 14. Hospital Universitario de Jaén, 15. Hospital Clínico de Santiago Compostela, 16. Hospital Universitario La Princesa Madrid, 17. Hospital Universitario Insular de Gran Canaria, 18. Hospital Universitario Virgen de La Macarena, 19. Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín, 20. Complejo Hospitalario Mancha Centro Alcázar de San Juan, 21. Pfizer SLU, 22. Hospital Clínic Barcelona.

Introducción

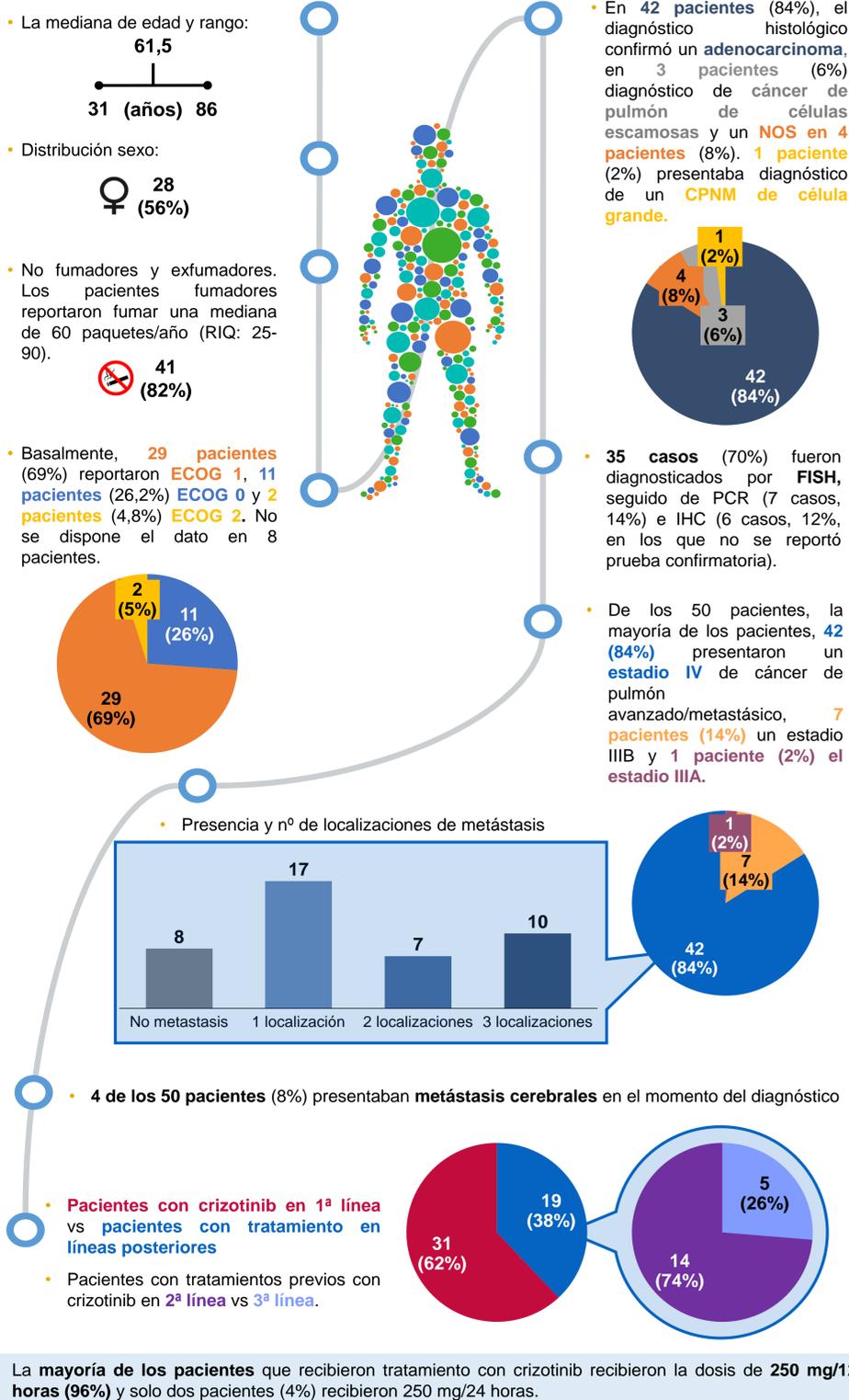
- La incidencia de la enfermedad ROS1 en los pacientes que sufren de cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) es de aproximadamente 1-2% según las diferentes series publicadas (1).
- El diagnóstico puede realizarse mediante la técnica de inmunohistoquímica (IHC) como screening y, consecutivamente, con la Hibridación In Situ Fluorescente (FISH) y/o alguna técnica molecular disponible para su confirmación.
- A pesar de que la terapia con crizotinib está aceptada como estándar de tratamiento para pacientes con CPNM ROS1+, no existen datos de eficacia y seguridad en este tipo de población en España, por lo que es importante y necesario proporcionar dichos datos sobre la enfermedad ROS1 y del beneficio que estos pacientes pueden obtener con una terapia dirigida.

Material y métodos

- Estudio multicéntrico observacional retrospectivo incluyendo a 50 pacientes con CPNM ROS1+ tratados con crizotinib según práctica clínica habitual, desde 2017 hasta 2021, procedentes de 21 centros hospitalarios de España.
- El objetivo primario del estudio fue determinar la mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) con crizotinib según práctica clínica habitual y como objetivos secundarios, las características basales de estos pacientes, tasa de respuesta objetiva (TRO), duración de tratamiento (DT) y de respuesta (DR) y mediana de supervivencia global (SG). Asimismo, el perfil de seguridad de crizotinib fue también evaluado.
- Los investigadores fueron los responsables de asegurarse del cumplimiento del protocolo y las buenas prácticas clínicas (BPC).

Resultados

Figura 1. Características basales, sociodemográficas, de la muestra y tratamiento con crizotinib



Eficacia

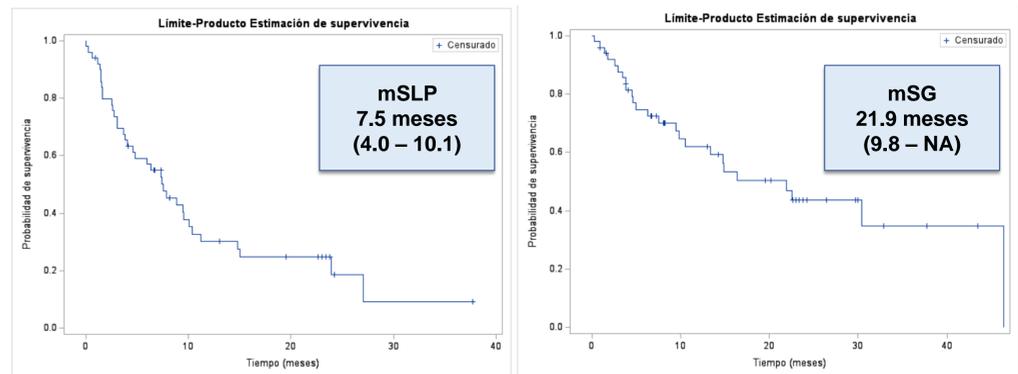
Tabla 1. Mejor respuesta alcanzada para el total de pacientes en tratamiento con crizotinib

| | N | % ^a | % ^b |
|--------------|----|----------------|----------------|
| RC | 2 | 4 | 4,4 |
| RP | 20 | 40 | 44,4 |
| EE | 12 | 24 | 26,7 |
| PE | 11 | 22 | 24,4 |
| No evaluable | 2 | 4 | - |
| Desconocido | 3 | 6 | - |
| Total | 50 | 100% | 100% |

Respuesta completa (RC), respuesta parcial (RP), enfermedad estable (EE) y progresión de enfermedad (PE).
^a Porcentajes calculados sobre el total de pacientes (n=50).
^b Porcentajes calculados sobre el total de pacientes con mejor respuesta alcanzada (n=45).

La tasa de respuesta objetiva (TRO) fue de 48,9% (22/45 pacientes) y el beneficio clínico de 75,6% (34/45 pacientes).

Figura 2. Gráfico Kaplan-Meier de Supervivencia Libre de Progresión (izquierda) y Supervivencia Global (derecha) con crizotinib



- Con una mediana de seguimiento de 9,6 meses (RIQ: 4,1-22,6), la mediana de supervivencia libre de progresión fue de 7,5 meses (IC 95% 4,0 – 10,1).
- De los 36 eventos SLP, el 50% alcanzó una SLP alrededor de los 4 meses con una mediana de duración de tratamiento (DT) de 4,4 meses (RIQ 1,6—10,8).
- La mediana de la duración de la respuesta (DR) fue de 15 meses (IC 95% 7,4 – 27).
- La mediana de supervivencia global (SG) fue de 21,9 meses (IC 95% 9,8 – NA).

Seguridad

Tabla 2. Perfil de Seguridad crizotinib, por paciente

| | Grado 1-2 | | Grado 3-4 | | Total | |
|--|-----------|------|-----------|-----|-------|------|
| | N | % | N | % | N | % |
| Alanina aminotransferasa elevada | 3 | 6,0 | 4 | 8,0 | 7 | 14,0 |
| Aspartato aminotransferasa elevada | 4 | 8,0 | 3 | 6,0 | 7 | 14,0 |
| Peso disminuido | 1 | 2,0 | - | - | 1 | 2,0 |
| Bradicardia | 1 | 2,0 | - | - | 2* | 4,0 |
| Erupción prurítica | 1 | 2,0 | - | - | 1 | 2,0 |
| Foliculitis | 1 | 2,0 | - | - | 1 | 2,0 |
| Prurito | 1 | 2,0 | - | - | 1 | 2,0 |
| Reacción de fotosensibilidad | 1 | 2,0 | - | - | 1 | 2,0 |
| Neutropenia | 3 | 6,0 | - | - | 3 | 6,0 |
| Apetito disminuido | 2 | 4,0 | 1 | 2,0 | 3 | 6,0 |
| Hiperucemia | 1 | 2,0 | - | - | 1 | 2,0 |
| Hipocalcemia | 1 | 2,0 | - | - | 1 | 2,0 |
| Diarrea | 7 | 14,0 | - | - | 7 | 14,0 |
| Dispepsia | 2 | 4,0 | - | - | 2 | 4,0 |
| Enfermedad por reflujo gastroesofágico | 1 | 2,0 | - | - | 1 | 2,0 |
| Estreñimiento | 2 | 6,0 | - | - | 3 | 6,0 |
| Náuseas | 7 | 14,0 | 1 | 2,0 | 8 | 16,0 |
| Vómitos | 7 | 14,0 | - | - | 7 | 14,0 |
| Astenia | 8 | 16,0 | 2 | 4,0 | 10 | 20,0 |
| Bochornos | 1 | 2,0 | - | - | 1 | 2,0 |
| Edema | 12 | 24,0 | 2 | 4,0 | 14 | 28,0 |
| Pirexia | 1 | 2,0 | - | - | 1 | 2,0 |
| Blefaritis/Meibomitis | 1 | 2,0 | - | - | 1 | 2,0 |
| Ojo seco | 1 | 2,0 | - | - | 1 | 2,0 |
| Trastorno de la vía visual | 6 | 12,0 | - | - | 6 | 12,0 |
| Neumonitis | - | - | 1 | 2,0 | 1 | 2,0 |
| Rinorrea | 1 | 2,0 | - | - | 1 | 2,0 |
| Hipotensión | 1 | 2,0 | - | - | 1 | 2,0 |

Tabla 3. Eventos adversos graves

| | N | % |
|---|---|----|
| Transaminasa elevada | 2 | 4% |
| Infección del tracto respiratorio | 1 | 2% |
| Neumonitis | 2 | 4% |
| Disnea | 1 | 2% |
| Insuficiencia respiratoria aguda | 1 | 2% |
| Deterioro general del estado físico no especificado | 1 | 2% |
| Complicación post-intervención | 1 | 2% |

- 35 pacientes (70%) presentaron un evento adverso relacionado al fármaco. De ellos, 10 pacientes (20%) presentaron grado 3-4. No hubo eventos adversos grado 5
- Los principales eventos adversos fueron los relacionados a edema (28%), astenia (20%), náuseas (16%), vómitos (14%), diarrea (14%), aumento de alanina y aspartato aminotransferasas (14%) y trastorno de la vía visual (12%).
- Se reportaron eventos adversos graves en 9 pacientes, 4 de ellos relacionados a crizotinib.

Conclusiones

- Los resultados de eficacia de crizotinib en esta cohorte española de pacientes ROS1+ son inferiores de lo reportado en diferentes series publicadas.
- Más allá de las limitaciones propias de un estudio de vida real, la alta tasa de eventos para SLP (50%) en torno a 4 meses (estudio pivotal 19 meses) puede traducir un error de diagnóstico de ROS1, que podría explicar los resultados obtenidos
- Dado el carácter observacional del estudio no se pudo realizar una validación ortogonal diagnóstica de los casos.
- Crizotinib es bien tolerado con un perfil de seguridad similar a lo reportado en la literatura.

Referencias

- Lin J, et al. J Thorac Oncol. 2017 Nov; 12(11): 1611– 1625.

Conflictos de interés

Los autores declaran haber realizado individualmente los correspondientes conflictos de interés.

Agradecimientos

Agradecemos a los investigadores del estudio IDEALK&ROS y a los pacientes por su participación en el estudio. Agradecemos también a IQVIA por brindar asistencia médica editorial con este póster.

Estudio patrocinado por Pfizer, S.L.U., Madrid, España.

Póster presentado en: 15th Congress on Lung Cancer– Madrid, 23rd-24th november 2023