INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
IPT-459/V1/29052026

Informe de Posicionamiento Terapéutico de cabozantinib (Cabometyx®) en el tratamiento de pacientes adultos con tumores neuroendocrinos extrapancreáticos (TNEep) y pancreáticos (TNEp) irresecables o metastásicos, bien diferenciados, que hayan progresado tras al menos un tratamiento sistémico previo distinto de los análogos de la somatostatina

Fecha de publicación: 29 de mayo de 2026

En el momento actual este documento se corresponde con el IPT más recientemente publicado en esta indicación, sin perjuicio de que en el futuro puedan publicarse nuevos IPT que actualicen la conclusión.

Índice

Introducción 1
Cabozantinib (Cabometyx®) 3
Farmacología 3
Eficacia 3
Ensayo CABINET 3
Seguridad 6
Discusión 8
Conclusión 13
Grupo de expertos 14
Anexo 15
Referencias 26

Introducción

Los tumores neuroendocrinos (TNE) constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias caracterizadas histológicamente por sus características arquitectónicas, citológicas e inmunohistoquímicas que recuerdan a las células neuroendocrinas no malignas. Desde el punto de vista clinicopatológico, los TNE se clasifican según el sitio de origen, el estadio, el grado y otras características histológicas. Aunque los TNE surgen con mayor frecuencia en el tracto gastrointestinal (48 %), el pulmón (25 %) y el páncreas (9 %), también pueden presentarse en mama, próstata, timo y piel. Los TNE pancreáticos (TNEp) son genómica y pronósticamente distintos de los TNE extrapancreáticos (TNEep), por lo que el paradigma terapéutico se divide entre estos dos grupos (1,2).

En los últimos años se ha observado un aumento en la incidencia de los TNE, debido principalmente a la mejoría de las técnicas diagnósticas y a la mejor identificación de los casos. Los TNE son relativamente poco frecuentes, con una incidencia anual ajustada por edad de aproximadamente 7-10 casos por 100.000 habitantes. La incidencia anual de TNE gastroenteropancreáticos (GEP) es de 3,56 nuevos casos por 100.000, seguido de los TNE pulmonares con 1,49/100.000 y los TNE de origen primario desconocido con 0,84/100.000 nuevos casos (1–3).

Los TNE bien diferenciados (tumores cuyas células son semejantes en función y forma a las células del tejido sano) se clasifican en grado 1, 2 o 3 según la tasa mitótica y el índice Ki-67, asociándose niveles más altos con un curso clínico más agresivo y un peor pronóstico.

Como se introdujo previamente, los TNEep pueden originarse en múltiples órganos, causando una morbilidad significativa debido a síntomas derivados de la secreción hormonal (por ejemplo, síndrome carcinoide) o de la carga tumoral. El pronóstico de los TNEep metastásicos es desfavorable, con una mediana de supervivencia global (SG) que oscila entre 5 meses (pulmón) y 40 meses (intestino delgado). Por otra parte, los TNEp se originan en las células de los islotes pancreáticos y son relativamente raros, representando aproximadamente el 10 % de todos los TNE. En comparación con otros TNE, los TNEp son con frecuencia menos funcionantes, pero pueden secretar una mayor variedad de hormonas, incluidas glucagón, insulina y gastrina. Desde el punto de vista clínico, los TNEp se clasifican principalmente por estadio, donde más de un tercio de los pacientes presentan enfermedad metastásica y un 20 % adicional presenta enfermedad localmente avanzada.

Los riesgos derivados del tumor varían según la localización primaria o metastásica de los TNE: hemoptisis, neumonía recurrente por obstrucción bronquial y síndromes compresivos (por ejemplo, disfagia) en TNE pulmonares; dolor abdominal, obstrucción y hemorragia gastrointestinal en TNE del tracto digestivo. Además, los TNE pueden ser funcionantes y no funcionantes, con secreción de aminas bioactivas y hormonas peptídicas como serotonina, glucagón, insulina y gastrina, lo que conduce al síndrome carcinoide y otros síndromes relacionados con el exceso hormonal. Clásicamente, los síntomas de hipersecreción de serotonina incluyen rubor, hipotensión, broncoespasmo y diarrea. Los síntomas relacionados con los TNE pueden persistir durante largos períodos de tiempo (mediana de 9,2 años) antes de establecer un diagnóstico preciso, lo que supone una carga sintomática considerable para los pacientes. Además, los pacientes con TNE metastásicos presentan desafíos terapéuticos particulares debido a la ausencia de curación en estadios avanzados y a complicaciones como isquemia o perforación intestinal y cardiopatía carcinoide. De hecho, la cardiopatía carcinoide ocurre en aproximadamente el 50 % de los pacientes con síndrome carcinoide y suele preceder a un empeoramiento del pronóstico debido a insuficiencia cardíaca derecha causada por disfunción grave de las válvulas tricúspide y pulmonar. Los TNE, y en particular los TNEp, conllevan un mayor riesgo de enfermedad tromboembólica venosa, probablemente debido a la alta expresión de factores proangiogénicos y a la disfunción endotelial.

El manejo de los TNE depende de la localización del tumor primario, el grado, la presencia de síntomas, la expresión de receptores de somatostatina (SSTR), el estadio y la carga de enfermedad. Las terapias locorregionales, como la cirugía, terapias ablativas y las terapias dirigidas al hígado, pueden utilizarse tanto para el control sintomático como con intención curativa. Para la enfermedad localmente avanzada y metastásica, se dispone de varios tratamientos aprobados en la Unión Europea (UE). Para el tratamiento inicial de TNEep y TNEp bien diferenciados, los análogos de la somatostatina (ASS) lanreótida y octreótida se consideran terapias de primera línea. A partir de ahí, los paradigmas terapéuticos para TNEep y TNEp avanzados progresivos son distintos:

- TNEp: las opciones de tratamiento aprobadas incluyen everolimus, sunitinib, estreptozocina + 5-fluorouracilo (5-FU) y, para pacientes con enfermedad SSTR positiva, lutecio-177 (Lu-177) oxodotreotida.
- TNEep: las opciones de tratamiento aprobadas incluyen everolimus (aunque su eficacia no se ha establecido en la mayoría de los TNE funcionales) y Lu-177 oxodotreotida (para enfermedad SSTR positiva y localización gastrointestinal).

Además, la quimioterapia citotóxica, incluyendo, entre otros, esquemas basados en temozolomida o platino, se considera una opción terapéutica adecuada para pacientes con enfermedad voluminosa, TNE agresivos o sintomáticos, si bien no está específicamente aprobada en la UE (ver Tabla A1 del Anexo).

Las opciones terapéuticas para los TNE en recaída y progresivos siguen siendo limitadas dado que la mayoría de los pacientes desarrollan resistencia a las terapias dirigidas actualmente aprobadas. Los resultados clínicos continúan siendo desfavorables en esta población, con una mortalidad y morbilidad significativas debidas a los síntomas relacionados con los TNE (1).

Cabozantinib (Cabometyx®)

Cabozantinib está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con TNEep y TNEp irresecables o metastásicos, bien diferenciados, que hayan progresado tras al menos un tratamiento sistémico previo distinto de los ASS.

Asimismo, cabozantinib cuenta con indicaciones previas en el tratamiento de pacientes con carcinoma de células renales (CCR), carcinoma hepatocelular (CHC) y carcinoma diferenciado de tiroides (CDT).

Se presenta como comprimidos recubiertos con película de 20, 40 y 60 mg de administración oral. Los comprimidos se deben tragar enteros y sin triturar. No se debe ingerir ningún alimento durante al menos 2 horas antes de tomar cabozantinib y una hora después de hacerlo.

La dosis recomendada de cabozantinib en el tratamiento de TNE es de 60 mg una vez al día. El tratamiento se mantendrá hasta que el paciente deje de beneficiarse clínicamente del tratamiento o hasta que se produzcan niveles de toxicidad inaceptables. La información detallada sobre el ajuste de dosis para el manejo de las reacciones adversas se encuentra recogida en su correspondiente Ficha Técnica (FT) (4).

Farmacología

Cabozantinib es una molécula pequeña que inhibe múltiples receptores tirosin quinasa (RTK) implicados en el crecimiento tumoral y la angiogénesis, la remodelación ósea patológica, la farmacorresistencia y la progresión metastásica del cáncer. Se ha evaluado la actividad inhibitoria de cabozantinib con una serie de quinasas y se ha identificado como inhibidor de receptores de MET (proteína receptora del factor de crecimiento de hepatocitos) y VEGFR (factor de crecimiento endotelial vascular). Asimismo, cabozantinib inhibe otras tirosin quinasas, como el receptor GAS6 (AXL), RET, ROS1, TYRO3, MER, el receptor del factor de células madre (KIT), TRKB, la tirosin quinasa 3 tipo Fms (FLT3), y TIE-2 (4).

Eficacia

La autorización de cabozantinib para esta nueva indicación se fundamenta en los resultados del estudio principal *CABINET* (1,5).

Ensayo CABINET

Diseño

El ensayo clínico *CABINET* es un ensayo clínico de fase III, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en pacientes con TNE avanzados tras progresión con terapia previa.

Debido a las diferencias biológicas y la posible respuesta al tratamiento, los pacientes con TNEep y los pacientes con TNEp se evaluaron por separado e ingresaron en 2 cohortes separadas para evaluar de forma independiente la eficacia y seguridad de cabozantinib.

El objetivo principal del ensayo era determinar si cabozantinib, en comparación con placebo, mejora significativamente la supervivencia libre de progresión (SLP) en pacientes con TNEep o TNEp cuya enfermedad haya progresado tras terapia previa. Los objetivos secundarios incluyeron la comparación entre los brazos de tratamiento en cuanto a SG, seguridad, tolerabilidad y tasa de respuesta radiográfica objetiva (TRO).

El estudio incluyó pacientes ≥18 años; con TNEep y TNEp bien o moderadamente diferenciados, incluyendo TNE bien diferenciados de grado 3; progresión de la enfermedad según los criterios RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) en los 12 meses anteriores a la entrada en el estudio; enfermedad localmente avanzada/irresecable o metastásica; puntuación ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 0-2; enfermedad medible según RECIST 1.1 mediante tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM); progresión de la enfermedad tras haber recibido (o haber mostrado intolerancia que haya llevado a la interrupción del tratamiento) al menos una línea de tratamiento aprobada por la FDA (excepto ASS). Estas líneas de tratamiento previas debían haber incluido uno de los siguientes: everolimus, sunitinib o Lu-177 oxodotreotida en pacientes con TNEp; everolimus en pacientes con TNE pulmonares; everolimus o Lu-177 oxodotreotida en pacientes con TNE gastrointestinales. Se permitió el tratamiento previo con ASS y la continuación del tratamiento con ASS durante el tratamiento con cabozantinib o placebo siempre que el paciente hubiera estado en dosis estables durante al menos 2 meses antes de la inclusión.

Como criterios de exclusión, destacan: tratamiento previo con cabozantinib; eventos tromboembólicos en los 6 meses previos al registro (incluyendo ictus, accidente isquémico transitorio, trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar); hipertensión no controlada en los 14 días previos a la inclusión (presión arterial sistólica (PAS) ≥150 mmHg y/o presión arterial diastólica (PAD) ≥90 mmHg a pesar de un manejo clínico óptimo); anomalías gastrointestinales clínicamente significativas que pudieran aumentar el riesgo de sangrado gastrointestinal dentro de los 6 meses previos al registro, incluyendo, entre otros: perforación gastrointestinal dentro de los 6 meses previos al registro y tumor conocido con invasión al tracto gastrointestinal desde el exterior, causando un aumento en el riesgo de perforación o sangrado en los 28 días previos al registro.

Los pacientes se asignaron a cada cohorte en base al tipo de tumor (TNEep vs TNEp), y los pacientes elegibles se aleatorizaron en una ratio 2:1 para recibir cabozantinib o placebo, respectivamente. En la cohorte de TNEp, los pacientes se estratificaron según el uso concomitante de ASS (sí vs no) y terapia previa con sunitinib (sí vs no). En la cohorte de TNEep, los pacientes se estratificaron según el uso concomitante de ASS (sí vs no) y localización primaria del tumor (intestino medio/ localización primaria desconocida vs tracto gastrointestinal no intestino medio/ pulmón/ otra localización primaria conocida no listada).

Los pacientes recibieron por vía oral una dosis de 60 mg de cabozantinib (3 comprimidos de 20 mg) o el placebo correspondiente. El tratamiento se administró una vez al día durante los 28 días de cada ciclo, y se continuó hasta la progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o retirada del consentimiento.

Los pacientes con progresión confirmada y que habían recibido placebo durante el tratamiento cegado podían optar por recibir cabozantinib no cegado. Este tratamiento abierto consistía en 3 comprimidos orales de 20 mg (60 mg en total) de cabozantinib administrados una vez al día durante los 28 días del ciclo. El tratamiento continuó hasta la progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o retirada del consentimiento.

Durante el tratamiento con cabozantinib y placebo se permitió la administración concomitante de los siguientes tratamientos: ASS (siempre que el paciente hubiera estado en dosis estables durante al menos 2 meses); ácido acetilsalicílico en dosis bajas ≤81 mg/día; dosis terapéuticas de heparina de bajo peso molecular (HBPM) (siempre que el paciente hubiera estado en dosis estables durante al menos 6 semanas antes de la aleatorización). Por el contrario, no se permitió el tratamiento crónico con inhibidores o inductores potentes de CYP3A4 (los pacientes debían suspender este tratamiento al menos 14 días antes de la inclusión en el estudio); otros tratamientos en investigación planificados u otras terapias dirigidas al tumor (quimioterapia, radiación); dosis orales completas de anticoagulantes/antiplaquetarios; tratamiento con warfarina; anticoagulantes en pacientes con metástasis cerebral.

Se evaluó la SLP como variable principal, definida como tiempo desde la aleatorización hasta la progresión de la enfermedad según RECIST 1.1 o muerte por cualquier causa, determinado por un comité de revisión independiente cegado. Como variables secundarias se evaluaron la SG (tiempo desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa), la TRO (porcentaje de pacientes cuya mejor respuesta fue una respuesta completa [RC] o una respuesta parcial [RP]); y la seguridad y tolerabilidad de cabozantinib frente a placebo.

En ambas cohortes (TNEep y TNEp), los análisis de eficacia de la variable principal y las variables secundarias se realizaron para la población por intención de tratar (ITT), consistente en todos los sujetos dentro de cada cohorte que fueron aleatorizados.

Se planificaron dos análisis intermedios de futilidad para la SLP de ambas cohortes cuando tuvieran lugar un 33 % y un 66 % de los eventos previstos. A cada análisis intermedio se le asignó un gasto alfa nominal unilateral de 0,001, de forma que el valor-p unilateral del análisis final es de 0,023. Para controlar el error de tipo I, la SG se analizó de forma jerarquizada, de forma que solo se evaluaría formalmente si se había rechazado la hipótesis nula de la SLP para cada cohorte.

Resultados

Se incluyeron 203 pacientes en la cohorte TNEep (134 pacientes en el brazo cabozantinib y 69 en el brazo placebo) y 95 pacientes en la cohorte TNEp (64 en el brazo cabozantinib y 31 en el brazo placebo).

En la cohorte TNEep, el 51,7 %, de los pacientes totales eran mujeres, la mediana de edad era de 66 años, y el 83,7 % de los pacientes eran de raza blanca. El 39,9 % de los pacientes tenían un estado funcional ECOG de 0, mientras que el 59,1 % tenían un estado funcional de 1. El lugar de origen de los tumores primarios fue con mayor frecuencia el intestino delgado, con un 32,5 %, seguido de los pulmones, con un 19,2 %, otros lugares, con un 17,2 %, y lugares desconocidos, con un 11,8 %. El 53,7 % de los pacientes presentaban un tumor no funcionante, mientras que el 32,5 % tenían un tumor funcionante y en el 13,8 % se desconocía el estado funcional. El grado tumoral más frecuente fue el 2, observado en el 66 % de los pacientes, y el grado 1 en el 25,6 % de los pacientes. El 69 % utilizaba ASS concomitantemente, y el 92,6 % había utilizado ASS anteriormente. El 45,3 % de los pacientes habían recibido un único tratamiento previo distinto del ASS. El 93,6 % de los pacientes presentaba tumores bien diferenciados, mientras que el 6,4 % no estaban especificados. Las localizaciones metastásicas más frecuentes fueron el hígado, afectado en el 89,7 % de los casos, los ganglios linfáticos en el 70 % de los casos, los huesos en el 49,3 % de los casos, otras localizaciones en el 35 % de los casos y los pulmones en el 21,2 % de los casos (4).

El tratamiento sistémico previo más frecuente fue everolimus (72 % en el brazo cabozantinib vs 64 % en el brazo placebo) y Lu-177 oxodotreotida (60 % vs 59 %). El 38 % y el 33 % de los pacientes recibieron quimioterapia citotóxica previa. Los pacientes de ambos brazos habían recibido una mediana de 2 regímenes sistémicos previos (rango: 1-5 brazo cabozantinib y 1-6 brazo placebo) (excluyendo los ASS).

En la cohorte TNEp, el 57,9 % eran varones, la mediana de edad fue de 59,5 años en el brazo de cabozantinib y de 64 años en el brazo de placebo, y el 83,2 % eran de raza blanca. El 52,6 % de los pacientes tenían un estado de funcional ECOG de 0, mientras que el 46,3 % tenían un estado de funcionalidad de 1. El 73,7 % de los pacientes presentaba un tumor no funcionante, mientras que el 16,8 % tenían un tumor funcionante y en el 9,5 % de los pacientes se desconocía el estado funcional. El grado tumoral más frecuente fue el 2, observado en el 61,1 % de los pacientes; el grado 1 se observó en el 22,1 %, el grado 3 en el 11,6 % de los pacientes, y era desconocido en el 5,3 % de los pacientes. El 54,7 % utilizaba ASS concomitantemente, y el 97,9 % había utilizado ASS anteriormente. El 28,4 % de los pacientes tenían un único tratamiento previo distinto del ASS. La mayoría de los tumores eran bien diferenciados, representando el 97,9 % de los casos, mientras que el 2,1 % no estaban especificados. Las localizaciones metastásicas más frecuentes fueron el hígado, afectado en el 96,8 % de los casos, los ganglios linfáticos en el 48,4 % de los casos, el hueso en el 27,4 % de los casos y otras localizaciones en el 13,7 % de los casos (4).

Con respecto a los tratamientos sistémicos previos, el tratamiento más frecuente fue everolimus (80 % brazo cabozantinib vs 81 % brazo placebo) y Lu-177 oxodotreotida (59 % vs 58 %). El 28 % vs 23 % de los pacientes habían recibido previamente sunitib, y el 69 % vs 58 % habían recibido quimioterapia citotóxica previa. Los pacientes del brazo cabozatinib habían recibido una mediana de 3 tratamientos sistémicos previos (rango: 1-8) (excluyendo los ASS), mientras que los pacientes del brazo placebo habían recibido una mediana de 2 (1-7).

El estudio *CABINET* se interrumpió por motivos de eficacia en el momento de un análisis intermedio que se planificó únicamente por futilidad, para así permitir el cruzamiento de los pacientes del brazo placebo a recibir cabozantinib de forma abierta. El error de tipo I no se controló formalmente y no se presentan los valores p. El intervalo de confianza del 95% presentado es descriptivo y no implica que se alcanzara la significación estadística (4).

Para la cohorte de TNEep, el análisis principal (24 de agosto de 2023) se realizó tras una mediana de seguimiento de 23,3 meses en el brazo cabozantinib y 23,0 meses en el brazo placebo. La mediana de SLP, evaluada como variable principal, fue de 8,48 meses (intervalo de confianza al 95 % [IC 95 %]: 7,46; 12,45) en el brazo cabozantinib, mientras que en el brazo placebo fue de 3,98 meses (IC 95 %: 3,02; 5,68) (hazard ratio [HR]: 0,38 [IC 95 %: 0,25; 0,58]).

A fecha del análisis principal, la mediana de SG, evaluada como variable secundaria, fue de 21,95 meses (IC 95 %: 18,60; 30,19) y de 19,71 meses (IC 95 %: 13,37; 24,48) en el brazo cabozantinib y placebo, respectivamente, y el HR fue de 0,86 (IC 95 %: 0,56; 1,31). Tras la progresión, el 29 % de los pacientes del brazo placebo cruzaron para recibir cabozantinib no cegado. Un análisis ajustado por el efecto de este cruzamiento mostró un HR de 0,81 (IC 95 %: 0,53; 1,23). El 37 % y el 58 % de los pacientes del brazo cabozantinib y placebo, respectivamente, habían recibido terapia oncológica no recogida en el protocolo (terapias sistémicas, así como terapia locorregional dirigida al hígado y radioterapia de haz externo).

A fecha de 4 de septiembre de 2024, una actualización del análisis de SG incluyó 29 eventos adicionales, observándose una mediana de SG de 21,95 meses (IC 95 %: 17,64; 29,63) y 22,47 meses (IC 95 %: 14,19; 30,03) en el brazo cabozantinib y placebo, respectivamente (HR: 1,04 [IC 95 %: 0,71; 1,52]). En tal fecha, el 52 % de los pacientes del brazo cabozantinib y 74 % del brazo placebo habían cruzado al brazo cabozantinib y/o habían recibido al menos una terapia oncológica no recogida en el protocolo. El 41 % de los pacientes del brazo placebo habían cruzado al tratamiento con cabozantinib.

En la cohorte de TNEp, a fecha del análisis principal la mediana de seguimiento fue de 23,2 meses en el brazo cabozantinib y 25,2 meses en el brazo placebo. La mediana de SLP fue de 13,83 meses (IC 95%: 8,87; 16,95) en el brazo cabozantinib y de 4,47 meses (IC 95 %: 3,02; 5,75) en el brazo placebo, y el HR fue de 0,23 (IC 95 %: 0,12; 0,42).

A fecha del análisis principal, la mediana de SG fue de 40,08 meses (IC 95 %: 20,70; no alcanzada [NA]) y de 31,11 meses (IC 95 %: 18,76; NA) en el brazo cabozantinib y placebo, respectivamente. El HR fue de 0,95 (IC 95 %: 0,45; 2,00). El 39 % de los pacientes del brazo placebo se cruzaron para recibir cabozantinib no cegado. Un análisis ajustado por el efecto de este cruzamiento mostró un HR de 0,86 (IC 95 %: 0,41; 1,79). El 39 % y 58 % de los pacientes en el brazo cabozantinib y placebo, respectivamente, habían recibido terapia oncológica no recogida en el protocolo.

El análisis actualizado de la SG (4 de septiembre de 2024) incluyó 14 eventos adicionales, y la mediana en el brazo cabozantinib fue de 40,08 meses (IC 95 %: 25,40; NA) y de 31,11 meses (IC 95 %: 22,18; NA) en el brazo placebo (HR: 1,11 [IC 95 %: 0,59; 2,09]). Para entonces, aproximadamente el 61 % de los pacientes del brazo cabozantinib y 77 % del brazo placebo cruzaron al brazo cabozantinib y/o recibieron al menos una terapia oncológica no recogida en el protocolo. El 45 % de los pacientes del brazo placebo cruzaron al tratamiento con cabozantinib.

Seguridad

La seguridad de cabozantinib para esta indicación se fundamenta en el ensayo clínico *CABINET*.

En la cohorte TNEep, un total de 199 pacientes recibieron uno de los tratamientos en investigación (132 cabozantinib, y 67 placebo), con una mediana de duración del tratamiento de 5,37 meses (rango: 0,1 meses a 32,4 meses) y 2,79 meses (0,5 meses a 22,8 meses), respectivamente. La mediana de dosis diaria promedio fue de 42,86 mg/día (10,0 mg/día - 60,0 mg/día) y de 60,00 mg/día (21,7 mg/día – 92,7 mg/día), respectivamente. La mediana de intensidad de dosis fue del 71,43 % (16,7 % a 100,0 %) y del 100 % (36,1 % a 154,5 %), respectivamente.

En la cohorte TNEp, recibieron uno de los tratamientos en investigación un total de 94 pacientes (63 cabozantinib, y 31 placebo), durante una mediana de exposición de 8,28 meses (0,1 meses a 37,8 meses) y 2,86 meses (0,1 meses a 11,2 meses), respectivamente. La mediana de dosis diaria promedio fue de 41,36 mg/día (19,3 mg/día a 60,0 mg/día) y 59,54 mg/día (29,1 mg/día a 60,0 mg/día), respectivamente. La mediana de intensidad de dosis fue del 68,93 % (32,2 % a 100,0 %) y del 99,24 % (48,6 % a 100,0 %), respectivamente.

Determinados eventos adversos (EA) se consideraron esperables (denominados como eventos solicitados) e incluyeron los siguientes: aumento de alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST), diarrea, fatiga, hiperglucemia, hipertensión, hipotiroidismo, mucositis oral (estomatitis), disminución en el recuento de neutrófilos, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar (SEPP), disminución en el recuento plaquetario y erupción maculo-papular. Estos eventos solicitados se recopilaron al inicio y en cada ciclo de tratamiento.

En la cohorte TNEep, el 100 % de los pacientes notificaron al menos un EA. Los EA notificados con mayor frecuencia fueron fatiga (72 % cabozantinib vs 58 % placebo), aumento de AST (70 % vs 22 %), diarrea (65 % vs 42 %), hipertensión (64 % vs 40 %) y aumento de ALT (63 % vs 22 %). El 98 % de los EA notificados en el brazo cabozantinib y el 84 % del brazo placebo se consideraron relacionados con el tratamiento, siendo los más frecuentes el aumento de AST (65 % vs 18 %, respectivamente), fatiga (61% vs 43 %), aumento de ALT (58 % vs 15 %), diarrea (55 % vs 30 %) e hipertensión (52 % vs 21 %).

Se notificaron EA de grado 3 o 4 por el 67 % y el 39 % de los pacientes que recibieron cabozantinib y placebo, respectivamente, siendo los más frecuentes hipertensión, fatiga, diarrea, disminución en el recuento de linfocitos y dolor abdominal. Sumado a ello, se notificaron EA de grado 5 por el 6,8 % y 7,5 % de los pacientes, respectivamente.

El 44 % de los pacientes del brazo cabozantinib y el 40 % del brazo placebo notificaron al menos un EA grave. Los EA graves que se notificaron con mayor frecuencia fueron hipertensión, dolor abdominal, diarrea, vómitos y anemia.

El 44 % de los pacientes del brazo cabozantinib y 40 % del brazo placebo fallecieron. La mayoría de las muertes se atribuyeron a la progresión de la enfermedad y la mayoría ocurrieron más de 30 días después de la fecha de la última dosis del tratamiento del estudio; no obstante, un 6,8 % vs 7,5 % de los pacientes murieron dentro de los 30 días posteriores a la última dosis. De estas muertes, 4 pacientes vs 1 paciente del brazo cabozantinib y placebo, respectivamente, presentaron EA de grado 5 considerados como posiblemente relacionados con el fármaco del estudio. Los AEs de grado 5 posiblemente relacionados con el tratamiento en el brazo cabozantinib fueron paro cardíaco, muerte por causa desconocida, hemorragia gastrointestinal y muerte súbita por causa desconocida.

El 86 % y el 42 % de los pacientes del brazo cabozantinib y placebo, respectivamente, notificaron EA que llevaron a la modificación de dosis (reducción o suspensión temporal). En ambos brazos de tratamiento, los EA más frecuentemente notificados que llevaron a una modificación de dosis fueron los siguientes EA solicitados: fatiga (25 % cabozantinib vs 7,5 % placebo) y diarrea (23 % vs 6,0 %). En el brazo cabozantinib, estos EA fueron seguidos por el EA solicitado de SEPP (20 % vs 0 %). En el brazo placebo, otros EA frecuentemente notificados que llevaron a una modificación de dosis fueron el aumento de bilirrubina en sangre (7,5 %), dolor abdominal (6,0 %) y disnea (6,0 %).

Los EA que llevaron a la discontinuación del tratamiento se notificaron por el 27 % de los pacientes del brazo cabozantinib y el 19 % del brazo placebo.

Como EA de especial interés, destacan los eventos tromboembólicos venosos y mixtos y el hipotiroidismo. Con respecto a los eventos tromboembólicos venosos y mixtos, en la cohorte TNEep se notificaron por un 3,8 % de los pacientes del brazo cabozantinib y un 1,5 % del brazo placebo. El EA solicitado de hipotiroidismo se notificó por un 31 % de los pacientes del brazo cabozantinib y un 3 % del brazo placebo. Ninguno fue de grado ≥3, y fue grave en 0,8 % vs 0 % de los pacientes del brazo cabozantinib y placebo, respectivamente.

En la cohorte TNEp, el 100 % de los pacientes notificaron al menos un EA. Los EA notificados con mayor frecuencia fueron la fatiga (79 % cabozantinib vs 61 % placebo), aumento de AST (76 % vs 48 %), aumento de ALT (73 % vs 39 %), diarrea (63 % vs 23 %) e hipertensión (63 % vs 48 %). El 98 % de los EA notificados en el brazo cabozantinib y el 84 % del brazo placebo se consideraron relacionados con el tratamiento, siendo los más frecuentes la fatiga (75 % vs 39 %, respectivamente), aumento de ALT (63 % vs 26 %), aumento de AST (63 % vs 26 %), diarrea (59 % vs 9,7 %) e hipertensión (54 % vs 23 %).

Se notificaron EA de grado 3 o 4 por el 73 % y el 45 % de los pacientes que recibieron cabozantinib y placebo, respectivamente, siendo los más frecuentes hipertensión, fatiga, SEPP, disminución del recuento de linfocitos y náusea. No se notificaron EA de grado 5 en ninguno de los brazos de tratamiento.

El 46 % de los pacientes del brazo cabozantinib y el 23 % del brazo placebo notificaron EA graves. Los EA graves notificados con mayor frecuencia fueron los vómitos, embolismo, hipoxia, náuseas y sepsis.

El 33 % de pacientes del brazo cabozantinib y el 26 % del brazo placebo fallecieron. Ningún paciente presentó AE de grado 5 y solo 1 paciente murió dentro de los 30 días posteriores a la fecha de la última dosis del tratamiento del estudio (debido a progresión de la enfermedad).

El 89 % y el 52 % de los pacientes del brazo cabozantinib y placebo, respectivamente, notificaron EA que llevaron a la modificación de dosis (reducción o suspensión temporal). En el brazo cabozantinib, los EA más frecuentemente notificados que llevaron a una modificación de dosis fueron EA solicitados: SEPP (27 % de los pacientes), fatiga (25 %), diarrea (19 %) e hipertensión (16 %). En el brazo de placebo, los EA más frecuentemente notificados que llevaron a una modificación de dosis fueron fatiga (13 %) y obstrucción del intestino delgado (9,7 %).

Los EA que llevaron a la discontinuación del tratamiento se notificaron por el 19 % de los pacientes del brazo cabozantinib y el 9,7 % del brazo placebo.

Con respecto a los EA de especial interés, se notificaron eventos tromboembólicos venosos y mixtos por un 19 % de los pacientes del brazo cabozantinib y un 3,2 % del brazo placebo. Por otra parte, el EA solicitado de hipotiroidismo se notificó por un 16 % de los pacientes del brazo cabozantinib y un 3,2 % del brazo placebo. Ninguno fue de grado ≥3 o grave.

Entre los pacientes que cruzaron del brazo placebo al brazo cabozantinib abierto tras la progresión confirmada de la enfermedad, la mediana de duración de la exposición a cabozantinib fue de 4,62 meses vs 4,81 meses para los pacientes en la cohorte TNEep y TNEp, respectivamente. La mediana de dosis diaria promedio fue de 55,23 mg vs 44,22 mg, respectivamente.

El 100 % de los pacientes de ambas cohortes notificó al menos un EA, y el 100 % fueron EA relacionados con el tratamiento. El 55 % de la cohorte TNEep vs el 33 % de la cohorte TNEp notificaron EA graves, respectivamente. El 65 % vs 67 % notificaron EA de grado 3 o 4, y el 5 % vs 0 % notificaron EA de grado 5. El 65 % vs 75 % notificaron EA que llevaron a la modificación de la dosis (reducción o suspensión temporal).

Discusión

La eficacia y seguridad de cabozantinib en el tratamiento de pacientes adultos con TNEep y TNEp irresecables o metastásicos, bien diferenciados y que hayan progresado tras al menos un tratamiento sistémico previo distinto de los

ASS se fundamenta en los resultados del ensayo clínico *CABINET*, estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de dos cohortes (TNEep y TNEp). Mientras que la cohorte TNEp evaluó un grupo bastante homogéneo de pacientes con respecto a la enfermedad, la cohorte TNEep incluyó una amplia variedad de TNE.

Los pacientes incluidos debían haber progresado tras recibir al menos un tratamiento previo (excepto ASS). Las líneas previas de tratamiento debían incluir uno de los siguientes: everolimus, sunitinib o Lu-177 oxodotreotida en pacientes con TNEp; everolimus en pacientes con TNE pulmonares; everolimus o Lu-177 oxodotreotida en pacientes con TNE gastrointestinales. La existencia de múltiples tratamientos permitidos antes de la inclusión en el estudio *CABINET* refleja la heterogeneidad de la población en estudio y complica la interpretación de los resultados.

Sumado a ello, en el estudio *CABINET* se escogió placebo como comparador debido a la falta de datos prospectivos sobre la eficacia de las terapias disponibles en pacientes con enfermedad progresiva después de haber recibido tratamiento previo. La exclusión del mejor tratamiento de soporte como comparador no privó a los pacientes de recibir el tratamiento sintomático necesario. Además, se permitió a los pacientes recibir tratamiento concomitante con ASS siempre que el paciente se encontrase en dosis estables durante al menos 2 meses antes de la inclusión. Es por ello que no haber incluido mejor tratamiento de soporte como brazo comparador se consideró aceptable. El mejor tratamiento estándar disponible (incluyendo terapia oncológica) como brazo comparador podría haber sido una opción; sin embargo, el enmascaramiento habría sido complicado.

Tanto en la cohorte TNEep como TNEp, la mayoría de las características demográficas y basales estuvieron bien balanceadas entre ambos brazos de tratamiento. Casi todos los pacientes de ambas cohortes habían sido tratados previamente con ASS.

En la cohorte TNEep, el lugar de origen más frecuente de los tumores primarios fue el intestino delgado y el pulmón. Hubo pacientes que fueron incluidos en las heterogéneas categorías de “otros lugares” y “lugares desconocidos”, encontrándose los pacientes de esta última categoría principalmente en el brazo cabozantinib (16 % vs 2,9 %). No obstante, no es posible determinar su impacto sobre los resultados. La posible variabilidad en la eficacia del tratamiento no puede descartarse, aunque es probable que se deba a más factores además de la localización del tumor primario.

En la cohorte TNEp, la proporción de pacientes ≥65 años fue mayor en el brazo placebo que en el brazo cabozantinib (48 % vs 38 %, respectivamente), con una mediana de edad de 64 años vs 59,5 años, respectivamente. Dado que la edad es un factor pronóstico importante, esta diferencia puede haber tenido cierto impacto a favor de cabozantinib en los resultados.

Con respecto a los tratamientos sistémicos previos, los pacientes del brazo cabozatinib habían recibido una mediana de 3 tratamientos sistémicos previos (excluyendo los ASS), mientras que los pacientes del brazo placebo habían recibido una mediana de 2, de forma que esta cohorte estaba más pretratada que la cohorte de TNEep.

Con respecto a los resultados de eficacia y, como se introdujo previamente, el estudio *CABINET* se interrumpió por motivos de eficacia en el momento de un análisis intermedio que se planificó únicamente por futilidad. El error de tipo I no se controló formalmente y no se presentan los valores p. El intervalo de confianza del 95 % presentado es descriptivo y no implica que se alcanzara la significación estadística (4).

En la cohorte de TNEep, la mediana de SLP fue de 8,48 meses (IC 95 %: 7,46; 12,45) en el brazo cabozantinib, mientras que en el brazo placebo fue de 3,98 meses (IC 95 %: 3,02; 5,68) (HR: 0,38; IC 95 %: 0,25; 0,58). Esta mejora en términos de SLP puede considerarse clínicamente relevante.

A fecha del análisis principal, la mediana de SG fue de 21,95 meses (IC 95 %: 18,60; 30,19) y de 19,71 meses (IC 95 %: 13,37; 24,48) en el brazo cabozantinib y placebo, respectivamente, y el HR fue de 0,86 (IC 95 %: 0,56; 1,31). Tras la progresión, el 29 % de los pacientes del brazo placebo cruzaron para recibir cabozantinib no cegado, y un análisis ajustado por el

efecto de este cruzamiento mostró un HR de 0,81 (IC 95 %: 0,53; 1,23). A fecha de 4 de septiembre de 2024, una actualización del análisis de SG mostró una mediana de SG de 21,95 meses (IC 95 %: 17,64; 29,63) y 22,47 meses (IC 95 %: 14,19; 30,03) en el brazo cabozantinib y placebo, respectivamente (HR: 1,04; IC 95 %: 0,71; 1,52). El 41 % de los pacientes del brazo placebo habían cruzado al tratamiento con cabozantinib. En tal fecha, el 52 % de los pacientes del brazo cabozantinib y 74 % del brazo placebo habían cruzado al brazo cabozantinib y/o habían recibido al menos una terapia oncológica no recogida en el protocolo, lo que podría haber contribuido a la ausencia de diferencias en cuanto a la SG entre los brazos de tratamiento, como se refleja en las curvas de SG superponibles.

En la cohorte de TNEp, la mediana de SLP fue de 13,83 meses (IC 95%: 8,87; 16,95) en el brazo cabozantinib y de 4,47 (IC 95 %: 3,02; 5,75) meses en el brazo placebo, y el HR fue de 0,23 (IC 95 %: 0,12; 0,42). La interrupción temprana del reclutamiento y el limitado número de eventos en esta cohorte podrían haber llevado a la sobreestimación de la SLP. Sin embargo, el análisis de la HR a lo largo del tiempo indica una estabilización durante el periodo de realización del estudio, y que el análisis de la SLP no se realizó en un pico aleatorio.

A fecha del análisis principal, la mediana de SG fue de 40,08 meses (IC 95 %: 20,70; no alcanzada [NA]) y de 31,11 meses (IC 95 %: 18,76; NA) en el brazo cabozantinib y placebo, respectivamente, y el HR fue de 0,95 (IC 95 %: 0,45; 2,00). El 39 % de los pacientes del brazo placebo se cruzaron para recibir cabozantinib no cegado, y un análisis ajustado por el efecto de este cruzamiento mostró un HR de 0,86 (IC 95 %: 0,41; 1,79). El análisis actualizado de la SG (4 de septiembre de 2024) mostró una mediana de SG en el brazo cabozantinib de 40,08 meses (IC 95 %: 25,40; NA) y de 31,11 meses (IC 95 %: 22,18; NA) en el brazo placebo (HR: 1,11 [IC 95 %: 0,59; 2,09]). El 45 % de los pacientes del brazo placebo cruzaron al tratamiento con cabozantinib. Para entonces, aproximadamente el 61 % de los pacientes del brazo cabozantinib y 77 % del brazo placebo cruzaron al brazo cabozantinib y/o recibieron al menos una terapia oncológica no recogida en el protocolo, lo que podría haber contribuido, al igual que en la cohorte de TNEep, a la ausencia de diferencias en cuanto a la SG entre los brazos de tratamiento, como se refleja en el solapamiento de las curvas de SG.

Con respecto a los resultados de seguridad, en ambas cohortes la mediana de duración de la exposición fue mayor en el brazo cabozantinib que en el brazo placebo, motivado fundamentalmente por el cruzamiento de los pacientes. La mediana de dosis diaria promedio fue considerablemente menor en el brazo cabozantinib en comparación con el brazo placebo, lo cual es consistente con los estudios previos de cabozantinib, y debido a las modificaciones de dosis frecuentes.

En general, los EA notificados son consistentes con los datos de seguridad previos de cabozantinib. Todos los pacientes de ambas cohortes notificaron al menos un EA, y la mayoría fueron también EA relacionados con el tratamiento. Los EA notificados con mayor frecuencia en ambas cohortes fueron fatiga, aumento de AST, diarrea, hipertensión y aumento de ALT.

Los datos de seguridad de ambas cohortes son en general comparables, y la incidencia, tipo e intensidad de los EA notificados por los pacientes que cruzaron al brazo cabozantinib fueron también consistentes con los notificados por los pacientes que recibieron cabozantinib cegado. Cabe destacar que la incidencia de EA, incluyendo EA relacionados con el tratamiento, también es elevada en el brazo placebo, lo que podría sugerir un solapamiento entre los EA y los síntomas de los TNE.

Las modificaciones de dosis debidas a EA son, como ya se conocía, frecuentemente notificadas en el brazo cabozantinib, lo que sugiere una baja tolerabilidad a la dosis de 60 mg, resultando en una mediana de dosis diaria considerablemente baja. Este hecho es importante desde el punto de vista de la seguridad del tratamiento. No obstante, se encuentra en línea con los datos de seguridad previos. A su vez, los EA que llevaron a la modificación de dosis también fueron comunes en el brazo placebo, si bien no parece afectar de forma notable a la mediana de dosis diaria de este brazo.

Como EA de especial interés, destacan los eventos tromboembólicos venosos y mixtos y el hipotiroidismo. Con respecto a los eventos tromboembólicos venosos y mixtos, la diferencia observada en el brazo cabozantinib de ambas cohortes (3,8 % TNEep vs 19 % TNEp) se asocia a que los pacientes con TNE presentan un mayor riesgo tromboembólico, particularmente aquellos con TNEp, sugiriendo que la enfermedad subyacente podría haber contribuido en los casos notificados de embolismo pulmonar. Sin embargo, se debe tener en cuenta que en el brazo placebo solo el 3,2 % de los pacientes experimentaron un evento tromboembólico.

En general, el perfil de seguridad de cabozantinib observado en el estudio *CABINET* es comparable con el conjunto de datos de seguridad de cabozantinib procedente de estudios previos en monoterapia para diferentes indicaciones (estudio *METEOR* y *CABOSUN* en carcinoma de células renales; estudio *CELESTIAL* en carcinoma hepatocelular; estudio *COSMIC-311* en carcinoma diferenciado de tiroides). No obstante, la elevada incidencia de EA en el brazo placebo del estudio *CABINET* en comparación con los resultados de los brazos placebo de los datos previos sugiere que algunos EA están relacionados con los TNE, como se comentaba previamente. Si bien todos estos estudios incluyeron un brazo cabozantinib de 60 mg, la comparación entre el estudio *CABINET* y el conjunto de estudios debe realizarse con cautela debido a diferencias en la población, diseño y tiempo de seguimiento.

Como ya se introdujo previamente, el manejo de los TNE depende de la localización del tumor primario, el grado, la presencia de síntomas, la expresión de SSTR, el estadio y la carga de enfermedad. Para el tratamiento inicial de TNEep y TNEp irresecables o metastásicos y bien diferenciados, los ASS (lanreótida y octreótida) se consideran terapias de primera línea en la mayor parte de los pacientes. A partir de ahí, los paradigmas terapéuticos para TNEep y TNEp avanzados progresivos son distintos. Para el tratamiento de TNEp, las opciones de tratamiento autorizadas incluyen everolimus, sunitinib, estreptozocina + 5-FU y, para pacientes con enfermedad SSTR positiva, Lu-177 oxodotreotida. En el caso de TNEep, las opciones de tratamiento autorizadas incluyen everolimus (para tumores no funcionantes) y Lu-177 oxodotreotida para enfermedad SSTR positiva y localización gastrointestinal. Por otra parte, la quimioterapia citotóxica también se considera una opción terapéutica, si bien no está específicamente aprobada en la UE para esta indicación (1,3,6,7).

Si bien los ASS se consideran terapias de primera línea, no se dispone de datos suficientes que demuestren el beneficio de los ASS en combinación con otros tratamientos tras la progresión a ASS en monoterapia, por lo que estos solo deben mantenerse en tumores funcionantes para facilitar el control de los síntomas hormonales (3,8).

Lu-177 oxodotreotida es una terapia con radionúclidos receptores de péptidos (PRRT, por sus siglas en inglés) indicado en adultos para el tratamiento de TNE-GEP SSTR positivos, bien diferenciados, progresivos e irresecables o metastásicos. La autorización de Lu-177 oxodotreotida en esta indicación se fundamenta en los resultados del ensayo de fase 3 *NETTER-1*. En este ensayo clínico, realizado en pacientes con TNE del intestino delgado que hubieran progresado tras el tratamiento con ASS, el tratamiento con Lu-177 oxodotreotida mostró una mejora significativa en la tasa de respuesta (TR) en comparación con dosis elevadas de octreótida (18 % vs 3 %; p<0,001) y en la SLP (28,4 meses vs 8,4 meses; HR:0,21 [IC95 %: 0,14; 0,33]; p< 0,0001), y sin mejora estadísticamente significativa en la SG (48,0 meses vs 36,3 meses, HR 0,84 [IC95 %: 0,60;1,17]; p = 0,30). Con respecto a su seguridad, los EA observados son predominantemente hematológicos, con citopenias frecuentes pero habitualmente transitorias. El tratamiento con Lu-177 oxodotreotida también puede considerarse en TNE con otras localizaciones primarias, aunque la evidencia es limitada y no proviene de ensayos aleatorizados. Por último, se debe tener en cuenta que el acceso a PRRT requiere de instalaciones especializadas (3,6,9–12).

Everolimus está indicado en el tratamiento de TNEp no resecables o metastásicos bien o moderadamente diferenciados en pacientes adultos con enfermedad en progresión, así como el tratamiento de TNE de origen gastrointestinal o pulmonar no funcionantes, no resecables o metastásicos, bien diferenciados, en pacientes adultos con enfermedad en progresión. La eficacia y seguridad de everolimus en estas dos indicaciones se fundamentan en los resultados de los ensayos clínicos de fase 3 controlados con placebo, *RADIANT-3* y *RADIANT-4*, respectivamente.

Ambos estudios permitieron la inclusión de pacientes previamente tratados con tratamientos distintos de los ASS. Por una parte, el estudio *RADIANT-3* mostró un incremento en la SLP a favor de everolimus (11,0 meses vs 4,6 meses; HR: 0,35; [IC95 %: 0,27;0,45]; p<0,001) en pacientes con TNEp. Por otra parte, el estudio *RADIANT-4* estudió la eficacia y seguridad de everolimus en pacientes con TNE de origen gastrointestinal o pulmonar no funcionantes, observándose un aumento de la SLP a favor de everolimus (11,0 meses vs 3,9 meses; HR: 0,48 [IC95 %: 0,35; 0,67]; p<0,00001). En cambio, everolimus no ha demostrado un efecto estadísticamente significativo en la SLP en TNE gastrointestinales funcionantes. Con respecto a su perfil de seguridad, los EA más frecuentes incluyen estomatitis, hiperglucemia y anemia (3,7,8,12–15).

Sunitinib está indicado para el tratamiento de TNEp bien diferenciados, no resecables o metastáticos, con progresión de la enfermedad en adultos, cuya eficacia y seguridad se evaluó en un ensayo clínico de fase 3 controlado por placebo. El 66 % de los pacientes con sunitinib había recibido tratamiento sistémico previo en comparación con el 72 % de los pacientes con placebo. Además, el 24 % de los pacientes con sunitinib habían recibido ASS en comparación con el 22 % de los pacientes con placebo. El estudio mostró una SLP estadísticamente significativa a favor de sunitinib (11,4 meses vs 5,5 meses; HR: 0,42, [IC95 %: 0,26; 0,66]; p<0,001). Los EA frecuentes de sunitinib incluyen hipertensión, SEPP y fatiga, requiriendo habitualmente de ajustes de dosis (3,12,16).

La quimioterapia citotóxica generalmente es empleada en subtipos de TNE más agresivos, particularmente en TNEp con alta carga tumoral, bien diferenciados de alto grado (índice Ki-67 entre 20 % y 55 %) y carcinomas neuroendocrinos poco diferenciados. Actualmente la combinación de capecitabina y temozolomida (CAPTEM) se considera una de las dobles terapias estándar en los TNEp progresivos. Los resultados del estudio de fase 2 *ECOG-ACRIN E2211* mostraron que CAPTEM aumenta la SLP de forma estadísticamente significativa en comparación con temozolomida por sí sola (22,7 meses vs 14,4 meses; HR: 0,58; p=0,02). Los principales EA observados incluyeron eventos de toxicidad hematológica (neutropenia, trombocitopenia y anemia), gastrointestinal (náuseas, vómitos, diarrea y estomatitis) y fatiga, siendo frecuentes las reducciones de dosis (12,17).

Con respecto a los regímenes basados en estreptozocina, estreptozocina + 5-FU está indicado para el tratamiento sistémico de pacientes adultos con TNE inoperables, avanzados o metastásicos, progresivos y/o sintomáticos, bien diferenciados, G1 o G2 de origen pancreático. En ensayos clínicos, esta combinación ha mostrado tasas de respuesta entre el 20 % y el 40 %. La combinación estreptozocina + doxorrubicina también ha demostrado su eficacia en TNEp, si bien se prefiere la combinación de estreptozocina + 5-FU debido a su mejor perfil de seguridad. Aunque no existen comparaciones directas entre CAPTEM y estreptozocina + 5-FU, este último se plantea como un tratamiento alternativo a CAPTEM debido a su toxicidad renal, EA gastrointestinales y a su complejo manejo, con dosificación intravenosa durante varios días, hidratación previa y posterior y monitorización de laboratorio. Con respecto a la quimioterapia basada en platino junto con etopósido, las tasas de respuesta observadas son bajas, por lo que no se recomienda su uso en TNE-GEP G3 (7,8,12,18–20).

A fecha de redacción de este Informe, la literatura publicada es insuficiente para establecer la superioridad de una terapia sobre otra en el tratamiento de TNEep y TNEp avanzados, y actualmente no se dispone de datos comparativos directos o indirectos que comparen las opciones terapéuticas anteriormente descritas frente a cabozantinib. Sumado a ello, la secuencia de tratamiento apropiada sigue siendo incierta y depende en su mayoría de características individuales del paciente, incluyendo comorbilidades y EA de estas terapias. Varios estudios retrospectivos respaldan la eficacia de everolimus frente a sunitinib en TNEp. Además, los pacientes tratados con Lu-177 oxodotreotida mostraron una mejora de la SLP en comparación con sunitinib. Por lo tanto, everolimus y Lu-177 oxodotreotida parecen utilizarse con mayor frecuencia en líneas terapéuticas más tempranas que sunitinib para el tratamiento de TNEp avanzados (1,7,12).

Conclusión

Cabozantinib ha recibido autorización de comercialización para el tratamiento de pacientes adultos con tumores neuroendocrinos extrapancreáticos (TNEep) y pancreáticos (TNEp) irresecables o metastásicos, bien diferenciados, que hayan progresado tras al menos un tratamiento sistémico previo distinto de los análogos de la somatostatina (ASS). Esta autorización se fundamenta en los resultados del estudio *CABINET*, ensayo clínico de fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de dos cohortes (TNEep y TNEp).

En la cohorte de TNEep, la mediana de SLP fue de 8,48 meses en el brazo cabozantinib, mientras que en el brazo placebo fue de 3,98 meses (HR: 0,38). En la cohorte de TNEp, la mediana de SLP fue de 13,83 meses en el brazo cabozantinib y de 4,47 meses en el brazo placebo, y el HR fue de 0,23. La interrupción temprana del estudio por motivos de eficacia y el limitado número de eventos podrían haber llevado a la sobreestimación de la SLP. Sin embargo, el análisis de la HR a lo largo del tiempo indica una estabilización durante el periodo de realización del estudio, y que el análisis de la SLP no se realizó en un pico aleatorio. Por lo tanto, esta mejora en términos de SLP puede considerarse clínicamente relevante.

Los datos actualizados de SG de ambas cohortes no muestran diferencias entre ambos brazos de tratamiento, con HR cercanos al 1 y amplios IC. La interpretación de este resultado puede verse alterada por la proporción de pacientes del brazo placebo que cruzaron al tratamiento con cabozantinib y las líneas de tratamiento posteriores.

En general, el perfil de seguridad de cabozantinib en TNE parece manejable y consistente con el perfil de seguridad ya conocido de cabozantinib, y no se plantean problemas graves de seguridad para la población con TNE. Los EA notificados con mayor frecuencia en ambas cohortes fueron fatiga, aumento de AST, diarrea, hipertensión y aumento de ALT. Los datos de seguridad de ambas cohortes son en general comparables. Cabe destacar que la incidencia de EA también es elevada en el brazo placebo, lo que podría sugerir un solapamiento entre los EA y los síntomas de los TNE.

Las modificaciones de dosis debidas a EA son frecuentemente notificadas en el brazo cabozantinib, lo que sugiere una baja tolerabilidad a la dosis de 60 mg. Este hecho se encuentra en línea con los datos de seguridad previos. A su vez, los EA que llevaron a la modificación de dosis también fueron comunes en el brazo placebo.

No se dispone de comparaciones directas o indirectas entre cabozantinib y ASS (octreótida, lanreótida), Lu-177 oxodotreotida, everolimus, sunitinib o quimioterapia citotóxica (fundamentalmente CAPTEM, y alternativamente estreptozocina + 5-FU). Sumado a ello, la secuencia terapéutica en el tratamiento de TNE no está claramente establecida, de forma que la elección del tratamiento debe individualizarse teniendo en cuenta los parámetros biológicos del tumor (tales como el grado, estado de diferenciación, índice de proliferación y expresión de receptores de somatostatina), así como las comorbilidades del paciente y los tratamientos sistémicos que se hayan recibido previamente.

Por lo tanto, en pacientes adultos con TNEep irresecables o metastásicos, bien diferenciados, que hayan progresado tras al menos un tratamiento sistémico previo distinto de los ASS, cabozantinib constituye una opción de tratamiento junto con ASS, Lu-177 oxodotreotida (localización gastrointestinal y SSTR positivos), everolimus (no funcionantes de origen gastrointestinal o pulmonar) y quimioterapia citotóxica. En pacientes adultos con TNEp irresecables o metastásicos, bien diferenciados, que hayan progresado tras al menos un tratamiento sistémico previo distinto de los ASS, cabozantinib constituye una opción de tratamiento junto con ASS, Lu-177 oxodotreotida (SSTR positivos), everolimus, sunitinib y quimioterapia citotóxica. Tanto en pacientes con TNEep como TNEp la elección del tratamiento deberá basarse en las características y comorbilidades individuales del paciente.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CGCOF), la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), el Grupo Español de Tumores Neuroendocrinos y Endocrinos (GETNE), la Alianza General de Pacientes (AGP), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC), el Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC), la Asociación de pacientes con tumores neuroendocrinos (NET España), la Academia Europea de Pacientes sobre Innovación Terapéutica (EUPATI) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla A1. Características diferenciales entre los comparadores relevantes.

Nombre	**Cabozantinib** (4)	**Análogos somatostatina (octreótida, lanreótida)** (21,22)	**Lu-177 oxodotreotida** (9)	**Everolimus** (13)	**Sunitinib** (16)	**Quimioterapia citotóxica (capecitabina + temozolomida)** (17,23,24)	**Quimioterapia citotóxica (estreptozocina + 5-fluorouracilo)** (19,20,25)
Presentación	Comp. rec. con película 20, 40 y 60 mg	**Octreótida liberación prolongada:** polvo y disolvente para suspensión inyectable 10, 20 y 30 mg **Lanreótida:** solución inyectable en jeringa precargada 60, 90 y 120 mg	Solución para perfusión 370 MBq/ml	Comp. 2,5, 5 y 10 mg	Cápsulas duras 12,5, 25, 37,5 y 50 mg	**Capecitabina:** comp. rec. 150, 300 y 500 mg **Temozolomida:** cápsulas duras 5, 20, 100, 140, 180 y 250 mg	**Estreptozocina:** polvo para concentrado para solución para perfusión 1 g **Fluorouracilo:** solución inyectable o para perfusión 50 mg/mL
Posología	60 mg una vez al día. El tratamiento se mantendrá hasta que el paciente deje de beneficiarse clínicamente del tratamiento o hasta que se produzcan niveles de toxicidad inaceptables	**Octreótida liberación prolongada:** Tratamiento de pacientes con síntomas asociados con TNE-GEP funcionales: iniciar el tratamiento con la administración de 20 mg a intervalos de 4 semanas. En pacientes en los que los síntomas y los marcadores biológicos	4 perfusiones de 7.400 MBq cada una. El intervalo entre administraciones recomendado es de 8 semanas (±1 semana)	10 mg una vez al día. Deberá continuarse el tratamiento mientras se observe beneficio clínico o hasta que se presente una toxicidad inaceptable	37,5 mg por vía oral una vez al día, sin periodo de descanso programado	750 mg/m^2 de capecitabina vía oral dos veces al día los días 1 al 14, y 200 mg/m^2 de temozolomida vía oral una vez al día los días 10 al 14, cada ciclo de 28 días	500 mg/m^2/día de estreptozocina vía IV durante 5 días consecutivos, y 400 mg/m^2 de 5-FU durante 5 días consecutivos, cada 6 semanas hasta que se alcance el máximo beneficio o se observe la presencia de toxicidad limitante para el tratamiento

		están bien controlados después de 3 meses de tratamiento, reducir la dosis a 10 mg cada 4 semanas. En pacientes en los que los síntomas están controlados sólo parcialmente después de 3 meses de tratamiento, se puede aumentar la dosis a 30 mg cada 4 semanas. Tratamiento de pacientes con TNE avanzados del intestino o de origen primario desconocido en los que se han excluido los lugares de origen no intestinal: 30 mg administrados cada 4 semanas. El tratamiento para el control del tumor se debe continuar en ausencia de progresión del tumor. **Lanreótida:** una inyección de 120 mg administrada cada 28 días. El tratamiento con lanreótida se					

		debe continuar tanto como el control tumoral así lo requiera. Para le tratamiento de los síntomas clínicos, la dosis inicial recomendada es de 60 a 120 mg administrados cada 28 días. La dosis se ajustará de acuerdo con la mejora observada.					
Indicación aprobada en FT o no	Sí. Indicado para el tratamiento de pacientes adultos con TNEep y TNEp irresecables o metastásicos, bien diferenciados, que hayan progresado tras al menos un tratamiento sistémico previo distinto de los ASS	**Octreótida liberación prolongada:** Tratamiento de pacientes con síntomas asociados con tumores GEP funcionales. Tratamiento de pacientes con TNE avanzados del intestino o tumor primario de origen desconocido donde se han excluido los lugares de origen no intestinal. **Lanreótida:** Tratamiento de pacientes adultos con TNE-GEP de grado 1 y un subgrupo de	Sí. Indicado en adultos para el tratamiento de TNE-GEP positivos al SSTR, bien diferenciados (G1 y G2), progresivos e irresecables o metastásicos	Sí. Indicado para el tratamiento de TNEp no resecables o metastásicos bien o moderadamente diferenciados en pacientes adultos con enfermedad en progresión. Indicado para el tratamiento de TNE de origen gastrointestinal o pulmonar no funcionantes, no resecables o metastásicos, bien diferenciados (Grado 1 o Grado 2), en pacientes adultos con enfermedad en	Sí. Indicado para el tratamiento de TNEp bien diferenciados, no resecables o metastáticos, con progresión de la enfermedad en adultos	No	Sí. Indicado para el tratamiento sistémico de pacientes adultos con TNE inoperables, avanzados o metastásicos, progresivos y/o sintomáticos, bien diferenciados, G1 o G2 de origen pancreático en combinación con 5-fluorouracilo

		grado 2 (índice Ki67 hasta 10 %) de intestino medio, páncreas o de origen desconocido donde se han excluido los de origen de intestino posterior, y que presentan enfermedad localmente avanzada irresecable o metastásica. Tratamiento de los síntomas clínicos asociados a los TNE (tumores carcinoides, VIPomas, gastrinomas, glucagonomas, insulinomas).		progresión.			
Efectos adversos	**Muy frecuentes:** Anemia, trombocitopenia, hipotiroidismo, apetito disminuido, hipomagnesemia, hipopotasemia, hipoalbuminemia, hipocalcemia, disgeusia, cefalea, mareos, hipertensión, hemorragia, disfonía, disnea, tos, diarrea, náuseas, vómitos, estomatitis,	**Octreótida** **Muy frecuentes:** Diarrea, dolor abdominal, náusea, estreñimiento, flatulencia, cefalea, colelitiasis, hiperglucemia, reacciones en el lugar de inyección. **Frecuentes:** Dispepsia, vómitos, hinchazón abdominal, esteatorrea,	**Muy frecuentes:** Trombocitopenia, linfopenia, anemia, pancitopenia, disminución del apetito, náuseas, vómitos, fatiga. **Frecuentes:** Citopenia refractaria con displasia multilinaje, leucopenia, neutropenia, hipotiroidismo	**Muy frecuentes:** Infecciones, anemia, disminución del apetito, hiperglucemia, hipercolesterolemia, disgeusia, cefalea, neumonitis, epistaxis, tos, estomatitis, diarrea, náusea, erupción, prurito, fatiga, astenia, edema periférico, disminución de peso.	**Muy frecuentes:** Neutropenia, trombocitopenia, anemia, leucopenia, hipotiroidismo, disminución del apetito, insomnio, mareo, cefalea, alteración del gusto, hipertensión, disnea, epistaxis, tos, estomatitis, dolor abdominal, vómitos, diarrea, dispepsia, náuseas,	**Capecitabina*** **Muy frecuentes:** Anorexia, diarrea, vómitos, náuseas, estomatitis, dolor abdominal, SEPP, fatiga, astenia. **Frecuentes:** Infección por herpes, nasofaringitis, infección del tracto respiratorio inferior, neutropenia, anemia, deshidratación,	**Estreptozocina*** **Muy frecuentes:** náuseas y vómitos graves, diarrea **Frecuentes:** toxicidad renal (proteinuria, lesiones tubulares proximales, fosfaturia, insuficiencia renal grave), trastornos urinarios **5-fluorouracilo***

	estreñimiento, dolor abdominal, dispepsia, SEPP, erupción, dolor en extremidades, artralgia, fatiga, inflamación de las mucosas, astenia, edema periférico, peso disminuido, ALT sérica elevada, AST sérica elevada, fosfatasa alcalina en sangre elevada. **Frecuentes:** Absceso, neumonía, neutropenia, linfopenia, deshidratación, hipofosfatemia, hiponatremia, hiperpotasemia, hiperbilirrubinemia, hiperglucemia, hipoglucemia, neuropatía periférica, tinnitus, trombosis venosa, hipotensión, embolismo, embolia pulmonar, rinitis alérgica, perforación gastrointestinal, pancreatitis, fístula, enfermedad por reflujo gastroesofágico, hemorroides, dolor oral, boca seca,	deposiciones líquidas, coloración en las heces, mareo, hipotiroidismo, alteración tiroidea, colecistitis, depósitos biliares, hiperbilirrubinemia, hipoglucemia, tolerancia a la glucosa alterada, anorexia, astenia, niveles elevados de transaminasas, prurito, exantema, alopecia, disnea, bradicardia. **<u>Lanreótida</u>** **Muy frecuentes:** Diarrea, heces blandas, dolor abdominal, colelitiasis. **Frecuentes:** Aumento de ALT, AST anormal, ALT anormal, aumento de bilirrubina en sangre, aumento de glucosa en sangre, aumento de hemoglobina glicosilada, pérdida de peso, disminución de los enzimas pancreáticos,	secundario, hiperglucemia, deshidratación, hipomagnesemia, hiponatremia, trastornos del sueño, mareo, disgeusia, cefalea, letargo, síncope, prolongación del intervalo QT, hipertensión, enrojecimiento, sofocos, hipotensión, disnea, distensión abdominal, diarrea, dolor abdominal, estreñimiento, dolor en la parte superior del abdomen, dispepsia, gastritis, hiperbilirrubinemia, alopecia, dolor musculoesquelético, espasmos musculares, daño renal agudo, hematuria, insuficiencia renal, proteinuria, reacción en el sitio de inyección, edema periférico, dolor en el sitio de la administración, escalofríos, enfermedad pseudogripal,	**Frecuentes:** Trombocitopenia, neutropenia, leucopenia, linfopenia, hipertrigliceridemia, hipofosfatemia, diabetes mellitus, hiperlipemia, hipopotasemia, deshidratación, hipocalcemia, insomnio, edema palpebral, hemorragia, hipertensión, linfoedema, disnea, vómitos, sequedad en la boca, dolor abdominal, inflamación de las mucosas, dolor bucal, dispepsia, disfagia, aumento AST, aumento de ALT, sequedad de la piel, alteración de las uñas, alopecia leve, acné, eritema, onicoclasis, SEPP, exfoliación de la piel, lesión cutánea, artralgia, proteinuria, aumento de creatinina en sangre, insuficiencia renal, menstruación irregular, pirexia.	estreñimiento, cambio de color de la piel, SEPP, erupción, cambio de coloración del pelo, sequedad piel, dolor en las extremidades, artralgia, dolor de espalda, inflamación de las mucosas, fatiga, edema, pirexia. **Frecuentes:** Infecciones víricas, infecciones respiratorias, abscesos, infecciones por hongos, infección del tracto urinario, infecciones cutáneas, sepsis, linfopenia, deshidratación, hipoglucemia, depresión, neuropatía periférica, parestesia, hipoestesia, hiperestesia, edema periorbital, edema del párpado, aumento del lagrimeo, isquemia de miocardio, disfunción de la fracción de eyección, trombosis venosa profunda, sofocos, rubefacción, embolismo pulmonar, derrame pleural,	disminución del peso, insomnio, depresión, cefalea, letargia, vértigo, parestesia, disgeusia, aumento del lagrimeo, conjuntivitis, irritación ocular, tromboflebitis, disnea, epistaxis, tos, rinorrea, hemorragia gastrointestinal, estreñimiento, dolor en el tracto superior del abdomen, dispepsia, flatulencia, sequedad de boca, hiperbilirrubinemia, alteraciones en las pruebas de la función hepática, rash, alopecia, eritema, sequedad de la piel, prurito, hiperpigmentación de la piel, rash macular, descamación cutánea, dermatitis, alteración de la pigmentación, alteración ungueal, dolor en las extremidades, dolor de espalda, artralgia, pirexia, edema periférico, malestar, dolor torácico.	**Muy frecuentes:** mielodepresión, neutropenia, trombocitopenia, leucopenia, agranulocitosis, anemia, pancitopenia, broncoespasmo, inmunodepresión, infecciones, faringitis, hiperuricemia, anomalías isquémicas en el ECG, inflamación de las mucosas (estomatitis, esofagitis, proctitis), anorexia, diarrea acuosa, náuseas, vómitos, alopecia, SEPP, retraso en la cicatrización de heridas, epistaxis, mal estar, astenia, fatiga. **Frecuentes:** neutropenia febril, sepsis, cambios en el electrocardiograma, infarto de miocardio, angina de pecho.

	disfagia, flatulencia, encefalopatía hepática, prurito, alopecia, piel seca, cambios de color de pelo, hiperqueratosis, eritema, espasmos musculares, proteinuria, GGT elevada, creatinina en sangre elevada, amilasa elevada, lipasa elevada, colesterol en sangre elevado, aumento de triglicéridos en sangre, descenso en el recuento de glóbulos blancos.	bradicardia sinusal, mareo, cefalea, somnolencia, náuseas, vómitos, estreñimiento, flatulencias, distensión abdominal, molestias abdominales, dispepsia, esteatorrea, alopecia, hipotricosis, hipoglucemia, disminución del apetito, hiperglucemia, diabetes mellitus, astenia, fatiga, reacciones en el lugar de inyección, dilatación biliar, dolor musculoesquelético, mialgia.	aumento de creatinina sérica, aumento de GGT, aumento de ALT, aumento de AST, aumento de fosfatasa alcalina sérica, transfusión.		hemoptisis, disnea de esfuerzo, dolor orofaríngeo, congestión nasal, sequedad nasal, enfermedad de reflujo gastroesofágico, disfagia, hemorragia gastrointestinal, esofagitis, distensión abdominal, molestia abdominal, hemorragia rectal, sangrado gingival, ulceración de la boca, proctalgia, queilitis, hemorroides, glosodinia, dolor bucal, sequedad de boca, flatulencia, molestias orales, eructos, exfoliación de la piel, reacción cutánea, eczema, ampollas, eritema, alopecia, acné, prurito, hiperpigmentación de la piel, lesión de la piel, hiperqueratosis, dermatitis, trastornos en las uñas, dolor musculoesquelético, espasmos musculares, mialgia, debilidad muscular, fallo renal,	**Temozolomida*** **Muy frecuentes:** Anorexia, convulsiones, hemiparesia, afasia/disfasia, cefalea, diarrea, estreñimiento, náuseas, vómitos, erupción, alopecia, fatiga. **Frecuentes:** Infección, herpes zóster, faringitis, candidiasis oral, neutropenia febril, neutropenia, trombocitopenia, linfopenia, leucopenia, anemia, reacción alérgica, cushingoide, hiperglucemia, agitación, amnesia, depresión, ansiedad, confusión, insomnio, ataxia, deterioro del equilibrio, deterioro de la percepción, concentración deteriorada, disminución del nivel de conciencia, mareo, hipoestesia, memoria alterada, trastorno neurológico, neuropatía,	

					insuficiencia renal aguda, cromaturia, proteinuria, dolor torácico, dolor, enfermedad similar a la influenza, escalofríos, disminución del peso, disminución del recuento de glóbulos blancos, lipasa elevada, recuento disminuido de plaquetas, disminución de la hemoglobina, amilasa elevada, aumento de la AST, aumento de la ALT, aumento de la creatinina en sangre, aumento de la presión sanguínea, aumento del ácido úrico en sangre.	parestesia, somnolencia, trastorno del habla, perversión del gusto, temblor, hemianopía, visión borrosa, trastorno de la visión, defecto del campo visual, diplopía, dolor ocular, sordera, vértigo, acúfenos, dolor de oídos, hemorragia, embolia pulmonar, trombosis venosa profunda, hipertensión, neumonía, disnea, sinusitis, bronquitis, tos, infección respiratoria alta, estomatitis, dolor abdominal, dispepsia, disfagia, eritema, piel seca, prurito, miopatía, debilidad muscular, artralgia, dolor de espalda, dolor musculoesquelético, mialgia, fiebre, síntomas de tipo gripal, astenia, malestar general, dolor, edema, edema periférico, enzimas hepáticas aumentadas, peso	

						disminuido, peso aumentado, lesión por radiación.	
Conveniencia	Administración oral	Octreótida de liberación prolongada sólo se puede administrar por inyección intramuscular profunda. Se debe alternar el lugar de inyecciones intramusculares repetidas entre el músculo glúteo izquierdo y derecho. Lanreótida debe administrarse por vía sc profunda en el cuadrante superior externo de la nalga o en la zona superior de la cara externa del muslo. Para los pacientes que reciben dosis estables de lanreótida y tras recibir una instrucción adecuada, el medicamento puede ser administrado por el mismo paciente o por otra persona instruida para ello. En caso de	Administración intravenosa. Radiofármaco listo para usar y para un solo uso	Administración oral una vez al día, a la misma hora cada día, sistemáticamente con comida o bien sin comida.	Administración oral	Administración oral. Capecitabina se debe ingerir con agua dentro de los 30 minutos siguientes a una comida. Temozolomida debe administrarse en estado de ayuno.	Estreptozocina: administración IV mediante perfusión. La duración de la perfusión debe oscilar entre los 30 minutos y las 4 horas. 5-fluorouracilo: administración por inyección IV en forma de bolo, perfusión o perfusión continua de hasta unos cuantos días.

		autoadministración, la inyección se administrará en la zona superior de la cara externa del muslo.					
Otras características diferenciales	-	-	Antes de iniciar el tratamiento con Lu-177 oxodotreotida, la sobreexpresión de los SSTR en el tejido tumoral se debe confirmar con una prueba de imagen de estos receptores (gammagrafía o tomografía por emisión de positrones [PET]) en la que la captación del tumor sea al menos tan alta como la captación hepática normal	-	-	-	La administración de estreptozocina requiere una hiperhidratación

* Se incluyen las reacciones adversas asociadas al uso de cada medicamento en monoterapia.

Tabla A2. Resultados de la variable principal y secundaria de eficacia en las cohortes TNEep y TNEp del ensayo clínico *CABINET* (fecha de corte de datos: 24 de agosto de 2023).

	Cohorte TNEep		Cohorte TNEp	
	Cabozantinib (n = 134)	**Placebo (n = 69)**	**Cabozantinib (n = 64)**	**Placebo (n = 31)**
Variable principal: SLP				
Número de eventos, n (%)	71 (53)	40 (58)	32 (50)	25 (81)
Progresión documentada, n (%)	53 (40)	35 (51)	25 (39)	21 (68)
Muerte, n (%)	18 (13)	5 (7,2)	7 (11)	4 (13)
Mediana de SLP en meses (IC 95 %)	8,48 (7,46; 12,45)	3,98 (3,02; 5,68)	13,83 (8,87; 16,95)	4,47 (3,02; 5,75)
Hazard Ratio (IC 95 %)[1]	0,38 (0,25; 0,58)		0,23 (0,12, 0,42)	
Variables secundarias: SG				
Número de eventos, n (%)	60 (45)	37 (54)	21 (33)	11 (35)
Mediana de SG en meses (IC 95 %)	21,95 (18,60; 30,19)	19,71 (13,37; 24,48)	40,08 (20,70; NA)	31,11 (18,76; NA)
Hazard Ratio (IC 95 %)[1]	0,86 (0,56; 1,31)		0,95 (0,45; 2,00)	

NA: no alcanzado; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión; TNEep: tumor neuroendocrino extrapancreático; TNEp: tumor neuroendocrino pancreático.

[1] El estudio *CABINET* se interrumpió por motivos de eficacia en el momento de un análisis intermedio que se planificó únicamente por futilidad. El error de tipo I no se controló formalmente y no se presentan los valores p. El intervalo de confianza del 95 % presentado es descriptivo y no implica que se alcanzara la significación estadística.

Figura A1. Ensayo clínico *CABINET*, cohorte TNEep: Kaplan-Meier de la supervivencia libre de progresión por un comité de revisión independiente ciego (24 de agosto de 2023).

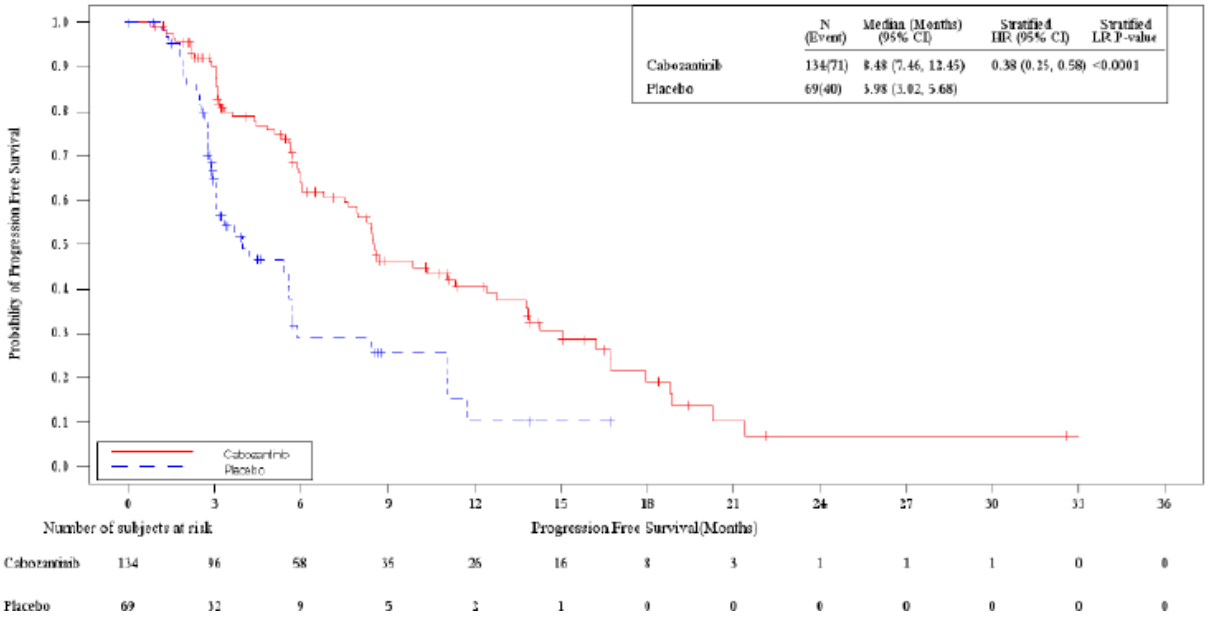
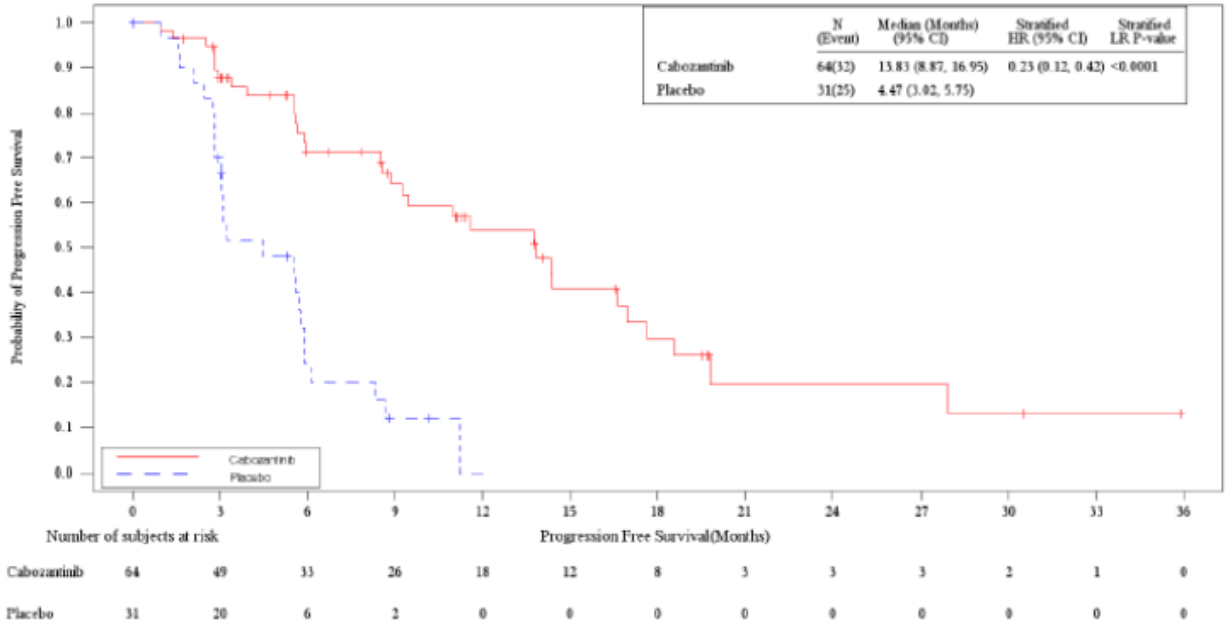


Figura A2. Ensayo clínico *CABINET*, cohorte TNEp: Kaplan-Meier de la supervivencia libre de progresión por un comité de revisión independiente ciego (24 de agosto de 2023).



Referencias

1. European Public Assessment Report (EPAR) Cabometyx® (cabozantinib) [Internet]. European Medicines Agency; Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/cabometyx-h-c-004163-ii-0040-epar-assessment-report-variation_en.pdf

2. Hernando J, Capdevila J. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). 2025 [citado 18 de diciembre de 2025]. Tumores neuroendocrinos. Disponible en: https://seom.org/info-sobre-el-cancer/tumor-neuroendocrino

3. Castillón JC, Gordoa TA, Bayonas AC, Carretero AC, García-Carbonero R, Pulido EG, et al. SEOM-GETNE clinical guidelines for the diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic and bronchial neuroendocrine neoplasms (NENs) (2022). Clin Transl Oncol. 1 de septiembre de 2023;25(9):2692-706.

4. CIMA. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. [citado 18 de diciembre de 2025]. Ficha Técnica Cabometyx® (cabozantinib). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1161136006/FT_1161136006.html

5. Chan JA, Geyer S, Zemla T, Knopp MV, Behr S, Pulsipher S, et al. Phase 3 Trial of Cabozantinib to Treat Advanced Neuroendocrine Tumors. N Engl J Med. 13 de febrero de 2025;392(7):653-65.

6. Baudin E, Caplin M, Garcia-Carbonero R, Fazio N, Ferolla P, Filosso PL, et al. Lung and thymic carcinoids: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up☆. Annals of Oncology. 1 de abril de 2021;32(4):439-51.

7. Pavel M, Öberg K, Falconi M, Krenning EP, Sundin A, Perren A, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. Annals of Oncology. 1 de julio de 2020;31(7):844-60.

8. Rivero JD, Perez K, Kennedy EB, Mittra ES, Vijayvergia N, Arshad J, et al. Systemic Therapy for Tumor Control in Metastatic Well-Differentiated Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors: ASCO Guideline. Journal of Clinical Oncology [Internet]. 10 de noviembre de 2023 [citado 18 de diciembre de 2025]; Disponible en: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.23.01529

9. CIMA. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. [citado 10 de marzo de 2026]. Ficha Técnica Lutathera® (lutecio-177). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171226001/FT_1171226001.html

10. Informe de Posicionamiento Terapéutico de lutecio (177Lu) oxodotreotida (Lutathera®) en el tratamiento de tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos bien diferenciados [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-lutecio-oxodotreotida-Lutathera-tumores-neuroendocrinos.pdf

11. Melhorn P, Raderer M, Kiesewetter B. Selecting systemic treatment for metastatic neuroendocrine tumors of the lung-current evidence and clinical implications. Cancer Treat Rev. febrero de 2025;133:102878.

12. Hernandez-Felix JH, Meneses-Medina MI, Riechelmann R, Strosberg J, Garcia-Carbonero R, Rivero JD. Emerging Diagnostics and Therapies in Neuroendocrine Neoplasms: A Critical Review. Cancers (Basel). 12 de noviembre de 2025;17(22):3632.

13. CIMA. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. [citado 10 de marzo de 2026]. Ficha Técnica Afinitor® (everolimus). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/09538004/FT_09538004.html

14. European Public Assessment Report (EPAR) Afinitor® (everolimus)-EMEA/H/C/001038/II/0008.

15. European Public Assessment Report (EPAR) Afinitor® (everolimus)- EMEA/H/C/001038/II/0048 [Internet]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/afinitor-h-c-1038-ii-0048-epar-assessment-report-variation_en.pdf

16. CIMA. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. [citado 10 de marzo de 2026]. Ficha Técnica Sutent® (sunitinib). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/06347002/FT_06347002.html

17. Kunz PL, Graham NT, Catalano PJ, Nimeiri HS, Fisher GA, Longacre TA, et al. Randomized Study of Temozolomide or Temozolomide and Capecitabine in Patients With Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors (ECOG-ACRIN E2211). J Clin Oncol. 1 de marzo de 2023;41(7):1359-69.

18. Lavingia V, Gohel S, Sirohi B. Systemic Therapy for Pancreatic Neuroendocrine Tumors. Indian J Surg Oncol. mayo de 2024;15(Suppl 2):305-14.

19. Arrivi G, Fazio N, Tafuto S, Falconi M, Carnaghi C, Campana D, et al. The efficacy of streptozotocin in managing pancreatic neuroendocrine neoplasms – A systematic review. Cancer Treatment Reviews. 1 de marzo de 2025;134:102899.

20. CIMA. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. [citado 29 de abril de 2026]. Ficha Técnica Zanosar® (estreptozocina). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/83188/FT_83188.html

21. Ficha Técnica Sandostatin LAR® (octreotida) [Internet]. [citado 15 de abril de 2026]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/62140/FichaTecnica_62140.html

22. CIMA. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. [citado 10 de marzo de 2026]. Ficha Técnica Somatulina Autogel® (lanreotida). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/64837/FT_64837.html

23. CIMA. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. [citado 16 de marzo de 2026]. Ficha Técnica Capecitabina Glenmark®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/84872/FT_84872.html

24. CIMA. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. [citado 16 de marzo de 2026]. Ficha Técnica Temodal® (temozolomida). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/98096017/FT_98096017.html

25. Ficha Técnica Fluorouracilo Accord EFG [Internet]. [citado 29 de abril de 2026]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/71868