



INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO PT-NINDETANIB-CA_PULMÓN/V1/21122015

Informe de Posicionamiento Terapéutico de nintedanib (Vargatef®) en cáncer de pulmón no microcítico

Fecha de publicación: 21 de diciembre de 2015

El carcinoma de pulmón constituye la primera causa de muerte por cáncer en el mundo. La edad media de aparición del cáncer de pulmón se sitúa entre los 55 y los 75 años, siendo más frecuente en hombres que en mujeres [1].

En España en 2012, se diagnosticaron 26.715 casos de cáncer de pulmón, lo que representa el 16,9% de los tumores entre los hombres y el 5,7% entre las mujeres [2]. La tasa de incidencia ajustada para la población masculina en nuestro país es de 52,5 por cada 100.000 habitantes/año, y es superior a la tasa ajustada mundial [3,4]. En el caso de las mujeres la tasa de incidencia ajustada (11,3 por cada 100.000 habitantes/año) se sitúa algo por debajo de la tasa ajustada mundial [1,3,5].

Las cifras absolutas de mortalidad por cáncer de pulmón en España se han incrementado desde la década de los 50 [3], aunque las tasas ajustadas en varones han disminuido. En el año 2012 se registraron 21.118 muertes a causa de cáncer de pulmón. La tasa de mortalidad ajustada en varones asciende a 40,3 por cada 100.000 habitantes/año, siendo menor en el caso de las mujeres 8 por cada 100.000 habitantes/año [2].

Los avances más importantes en el tratamiento del cáncer en general y del cáncer de pulmón en particular, se han desarrollado paralelamente a un mejor conocimiento de la biología molecular tumoral. La selección molecular de los tumores y la identificación de las mutaciones en el cáncer de pulmón han permitido el desarrollo de la terapia molecular con fármacos dirigidos a alteraciones concretas permitiendo mejorar significativamente la supervivencia global (SG) de estos subgrupos de pacientes con enfermedad metastásica [6,7]. En nuestro medio, dichas alteraciones moleculares, mutaciones del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y translocaciones ALK (quinasa de linfoma anaplásico), solo están presentes en el 15% de la población [8].

En función de la histología, el cáncer de pulmón se clasifica en dos grandes grupos, carcinomas de pulmón microcíticos o de células pequeñas (representan aproximadamente un 15-20% de los cánceres de pulmón) y carcinomas de pulmón no microcíticos o de células no pequeñas (CPNM; representan el 80-85% restante). El CPNM incluye, fundamentalmente, los siguientes tipos histológicos: epidermoide (escamoso), adenocarcinoma y de células grandes.

La caracterización del tumor es crucial por sus implicaciones tanto en el pronóstico como en el tratamiento de la enfermedad. Cuando la enfermedad se diagnostica en estadios tempranos la cirugía es el tratamiento de elección (tasa de supervivencia a los 5 años del 70%); por el contrario, los pacientes diagnosticados de CPNM que debutan con enfermedad en estadio avanzado tienen peor pronóstico (tasa de supervivencia a los 5 años del 9-13%) o en estadio metastásico con supervivencias medianas de 9-10 meses.

El tratamiento de elección en pacientes con CPNM localmente avanzado (IIIB) o metastásico (IV) se ha centrado tradicionalmente en la combinación de agentes quimioterápicos basados en platino. La

co-administración de un platino con agentes tales como, taxanos, gemcitabina, vinorelbina, pemetrexed y etopósido ha demostrado aportar una ganancia en supervivencia global (SG), calidad de vida y control de síntomas en pacientes con buen estado funcional (PS 0-1).

Globalmente estos regímenes han demostrado tener una eficacia similar, por lo que las diferencias en el perfil de seguridad son las que probablemente dirigen la elección de una terapia frente a otras, salvo en los subgrupos de pacientes con adenocarcinoma donde la combinación de platinos con pemetrexed o bevacizumab asociado a un doblete de platino confieren cierta ventaja en la supervivencia global [4,5].

A pesar de las mejoras en los resultados obtenidos con los tratamientos de primera línea, los pacientes con CPNM avanzado o metastásico progresan siendo candidatos a recibir tratamiento de segunda línea. Actualmente, los fármacos aprobados en el tratamiento de segunda línea en pacientes en ausencia de mutaciones específicas son docetaxel, erlotinib y pemetrexed en monoterapia. Las tasas de respuesta de estos fármacos son inferiores al 10%. [9]. En los últimos 10 años, varios estudios con nuevos agentes biológicos han tratado de mejorar los modestos resultados que obtienen estos fármacos en 2ª línea y hasta el momento ninguno de ellos ha demostrado aumento significativo en la supervivencia global.

NINDETANIB (VARGATEF®)

Nintedanib ha sido autorizado en combinación con docetaxel para el tratamiento de pacientes adultos con CPNM localmente avanzado, metastásico o localmente recidivante con histología de adenocarcinoma, después de una primera línea de quimioterapia [10].

Nintedanib se presenta en forma de cápsulas, disponibles a dosis de 100 mg ó 150 mg de nintedanib (como esilato).

Farmacología

Nintedanib es un triple inhibidor de la angiocinas que bloquea los receptores del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR -1-3), los receptores del factor de crecimiento derivados de plaquetas (PDGFR α y β) y los receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR 1-3). Nintedanib se une de forma competitiva al sitio de unión de adenosina trifosfato (ATP) de estos receptores y bloquea la señalización intracelular, que es crucial para la proliferación y la supervivencia de las células endoteliales y perivasculares (pericitos y células del músculo liso vasculares). Además se inhiben la proteína tirosina cinasa 3 similar a Fms (Flt), la proteína tirosina cinasa específica de linfocitos (Lck) y la proteína tirosina cinasa proto-oncogénica Src (Src) [10]. La dosis recomendada de nintedanib es 200 mg dos veces al día (separadas 12 horas), por vía oral, los días 2 a 21, de un ciclo estándar de 21 días. Docetaxel se administra el día 1 del ciclo de 21 días. Nintedanib se debe tomar preferiblemente con comida. El tratamiento con nintedanib debe continuarse hasta progresión de la enfermedad o hasta que aparezca una toxicidad no aceptable.

Eficacia

La dosis propuesta para el estudio pivotal (1199.13) fue 200 mg dos veces al día, en función de los resultados derivados de los estudios fase I que combinaban nintedanib con pemetrexed, docetaxel, paclitaxel/carboplatino o el régimen FOLFOX6 modificado (estudios 1199.4, 1199.5, 1199.6, 1199.18, 1199.51).

La indicación aprobada de nintedanib se basa en dos estudios fase III, un estudio principal 1199.13 (LUME-Lung 1) en el que se estudió nintedanib en combinación con docetaxel (75 mg/m²) [12]

y un estudio de apoyo 1199.14 (LUME- Lung 2) en el que se estudió nintedanib en combinación con pemetrexed (500 mg/m²) [13], en ambos casos como tratamiento de segunda línea de pacientes con CPNM avanzado.

Estudio LUME-Lung 1 (1199.13) [11,12]

Estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos y controlado con placebo, en el que se comparó nintedanib en combinación con docetaxel frente a placebo en combinación con docetaxel, en pacientes con CPNM localmente avanzado (IIIB), metastásico (IV) o localmente recurrente independientemente de la histología del tumor, tras fracaso de una primera línea de quimioterapia principalmente basada en platinos.

En función de los criterios de inclusión, se reclutaron pacientes con CPNM histológica o citológicamente confirmado, localmente avanzado y/o metastásico estadio IIIB ó IV según la American Joint Committee on Cancers [AJCC] o CPNM localmente recurrente (<IIIB/IV), que habían sufrido recaída o fracaso a una línea de quimioterapia previa. Los pacientes debían tener una expectativa de vida de al menos 3 meses y un estado funcional en la escala de actividad del grupo oncológico cooperativo (ECOG) de 0 a 1.

Los pacientes no debían haber recibido tratamiento previo con inhibidores del factor de crecimiento del endotelio vascular (excepto bevacizumab) ni con docetaxel para el tratamiento del CPNM y el tiempo mínimo que debía haber transcurrido desde el último tratamiento recibido y la primera administración de nintedanib era de 4 semanas.

Se excluyeron pacientes con metástasis cerebral activa y pacientes con enfermedad cardiovascular clínicamente relevante entre otros criterios de exclusión.

Se aleatorizaron 1.314 pacientes, mediante un esquema 1:1 para recibir bien nintedanib en combinación con docetaxel (n = 655) o placebo en combinación con docetaxel (n = 659).

La duración de un ciclo de tratamiento fue de 21 días. El día 1 del ciclo se administró docetaxel 75 mg/m² en perfusión intravenosa de 1 hora y los días 2 a 21 de cada ciclo se administró una dosis de 200 mg de nintedanib por vía oral, 2 veces al día o placebo. Todos los pacientes recibieron medicación concomitante con corticosteroides orales. El tratamiento se administró hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Los pacientes fueron estratificados atendiendo al estado funcional ECOG (0 vs. 1), tratamiento previo con bevacizumab (sí vs. no), histología del tumor (escamoso vs. no escamoso) y presencia de metástasis cerebral al comienzo del estudio (sí vs. no).

La variable principal del estudio fue la supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada por un comité central independiente, de acuerdo con los criterios RECIST 1.0 modificados.

La variable secundaria principal fue la supervivencia global (SG) analizada en tres grupos de pacientes de forma jerarquizada en este orden: pacientes con adenocarcinoma cuya enfermedad progresó en los 9 meses posteriores al inicio de la terapia de primera línea, todos los pacientes con adenocarcinoma, y todos los pacientes con CPNM.

También se incluyeron como variables secundarias: la calidad de vida, la SLP evaluada por los investigadores del estudio, la tasa de respuesta objetiva (definida como tasa de respuesta parcial más tasa de respuesta completa), mejoría clínica, farmacocinética de nintedanib y seguridad.

La edad media de la población del estudio fue de 59,7 años; siendo un 30,5% de la población en el brazo de nintedanib y un 32,5% en el brazo de placebo \geq 65 años.

La mayoría de los pacientes incluidos en el estudio fueron hombres (72,7%), de raza caucásica (80,9%) y europeos (75%). En

cuanto al hábito de fumar, la mayoría de los sujetos incluidos en el estudio eran exfumadores (51,5% nintedanib; 53,7% placebo) y aproximadamente una cuarta parte de los sujetos (25,2% en el brazo de nintedanib; 24,4% en el brazo de placebo) no habían fumado, o eran fumadores (23,4% en el brazo de nintedanib; 21,9% en el brazo de placebo). Todos los pacientes tenían un estado funcional ECOG de 0 o 1 (ECOG 0: 28,6%). Un 5,8% de los pacientes presentaron metástasis cerebral estable al inicio del estudio y un 4,1% de los pacientes habían recibido tratamiento previo con bevacizumab en el brazo de nintedanib frente a un 3,5% en el de placebo.

La mayoría de los pacientes presentaron CPNM metastásico al inicio del estudio (90,8%). No se observaron diferencias entre los grupos de tratamiento en cuanto a características demográficas basales o características de la enfermedad.

En cuanto a la histología del tumor, un 50,1% de la población en estudio presentó histología de adenocarcinoma, un 42,2% presentó histología de células escamosas, y un 7,7 % presentó otras histologías tumorales. Las características demográficas del subgrupo de pacientes con adenocarcinoma fueron similares a las de la población global del estudio. Un 94,2% de los pacientes con adenocarcinoma presentaron enfermedad metastásica al inicio del estudio. Con respecto al tratamiento de primera línea previo, los dos brazos de tratamiento estuvieron equilibrados. La mayoría de los pacientes con adenocarcinoma habían recibido una línea previa de tratamiento basada en platino (95,7% en el brazo de nintedanib vs. 96,1% placebo).

Los pacientes con mutación activadora del EGFR no fueron excluidos del estudio, si bien sólo en el 16,9% de los pacientes se conocía el estado de la mutación EGFR, de estos sólo 20 pacientes presentaron mutación EGFR positiva (12 en el grupo placebo y 8 en el de nintedanib). No se han realizado análisis en este subgrupo.

El análisis de la variable principal tras una mediana de seguimiento de 7,1 meses, mostró una reducción estadísticamente significativa del riesgo de progresión o muerte en el grupo de docetaxel más nintedanib en comparación con docetaxel más placebo (mediana de 3,4 meses frente a 2,7 meses respectivamente) [HR 0,79; IC95% (0,68; 0,92)]. El tratamiento con nintedanib prolongó de manera significativa la SLP en comparación con el brazo control, independientemente del tipo histológico del tumor. Un análisis actualizado de la variable principal del estudio (tasa de eventos del 80,4%) confirmó los resultados iniciales [HR 0,85; IC95% (0,75; 0,96)].

Para el subgrupo de pacientes con tumores de histología de adenocarcinoma, la SLP mostró igualmente una reducción estadísticamente significativa en favor del brazo de nintedanib (mediana de 4 meses frente a 2,8 meses) [HR 0,77; IC 95% (0,62; 0,96)]. Resultado de igual manera en línea con el análisis actualizado de los datos [HR 0,84; IC 95% (0,71; 1,00)] [11].

Con respecto a los resultados de la principal variable secundaria del estudio, SG, en la población total no se observó una reducción estadísticamente significativa del riesgo de muerte. La mediana de SG fue de 10,1 meses en los pacientes tratados con nintedanib frente a 9,1 meses del brazo placebo [HR 0,94; IC95% (0,83; 1,05)].

Para el subgrupo de pacientes con tumores de histología adenocarcinoma se observó una diferencia en la mediana de tiempo hasta la muerte de 2,3 meses en favor del brazo de nintedanib (12,6 meses vs. 10,3 meses) [HR 0,83; IC95% (0,70; 0,99)]. En este subgrupo aproximadamente un 56% de los pacientes en cada uno de los brazos de tratamiento recibieron terapias posteriores para el tratamiento de la enfermedad, consistentes principalmente en la administración de TKI (30,4% en

el brazo de nintedanib vs. 31,3% en el brazo de placebo) u otro tipo de quimioterapia, entre las que se encontraron pemetrexed (16,1% en el brazo de nintedanib vs. 18,5% en el brazo de placebo) o docetaxel (4,7% en el brazo de nintedanib vs. 3,9% en el brazo de placebo).

El análisis de SG para la población con adenocarcinoma se mostró consistente en la mayoría de los subgrupos analizados a excepción de los pacientes con estadio de la enfermedad <IIB/IV (n=87) [HR 1,09; IC95% (0,70; 1,70)] así como en pacientes con metástasis cerebral (n=42) [HR 1,27; IC95% (0,67; 2,38)].

Para el subgrupo de pacientes con adenocarcinoma cuya enfermedad había progresado durante o en un tiempo corto (9 meses) tras la administración de la terapia de primera línea (n=405), se observó una diferencia entre las medianas de supervivencia de ambos grupos de tratamiento de 3 meses en favor de nintedanib (10,9 meses vs. 7,9 meses) y una reducción del riesgo de muerte del 25% [HR 0,75, IC95% (0,60; 0,92)].

La tasa de respuesta objetiva en el subgrupo de pacientes con adenocarcinoma, se mostró similar entre ambos grupos de tratamiento (4,7% vs. 3,6% para los brazos de nintedanib y placebo respectivamente; p=0,4770). La tasa de control de la enfermedad se mostró en favor del tratamiento con nintedanib (60,2% vs. 44%; p<0,0001). No se observaron diferencias relevantes entre los brazos del estudio con respecto a la mejoría clínica (tiempo hasta el deterioro en términos de pérdida de peso o disminución de ECOG) o calidad de vida de los pacientes.

Los resultados de eficacia para el estudio LUME-Lung 1 para todos los pacientes y para los pacientes con histología tumoral adenocarcinoma se muestran en la siguiente tabla:

	Todos los pacientes		Pacientes con Adenocarcinoma	
	Nintedanib/ Docetaxel	Placebo/ Docetaxel	Nintedanib/ Docetaxel	Placebo/ Docetaxel
Supervivencia libre de progresión *	(n= 655)	(n= 659)	(n= 322)	(n= 336)
Eventos, n (%)	519 (79.2%)	538 (81.6%)	255 (79.2%)	267 (79.5%)
Mediana SLP [meses]	3.5	2.7	4.2	2.8
HR (IC95%)	0.85 (0.75, 0.96)		0.84 (0.71, 1.00)	
Tasa control enfermedad [%]	54%	41.3%	60.2%	44.0%
Valor de p	<0.0001		<0.0001	
Tasa de respuesta objetiva [%]	4.4%	3.3%	4.7%	3.6%
Valor de p	0.3067		0.4770	
Supervivencia global	(n= 655)	(n= 659)	(n= 322)	(n= 336)
Eventos, n (%)	564 (86.1%)	557 (84.5%)	259 (80.4%)	276 (82.1%)
Mediana SG [meses]	10.1	9.1	12.6	10.3
HR (IC95%)	0.94 (0.83, 1.05)		0.83 (0.70, 0.99)	

SLP: Supervivencia libre de progresión; SG: Supervivencia global; IC95%: Intervalo de confianza; HR: hazard ratio. * resultados correspondientes al análisis más actualizado disponible.

Estudio LUME-Lung 2 (1199.14) [11, 13]

Estudio multicéntrico aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos y controlado con placebo, en el que se comparó nintedanib en combinación con pemetrexed frente a placebo en combinación con pemetrexed, en pacientes con CPNM no escamoso localmente avanzado (IIB), metastásico (IV) o recurrente tras fracaso de la quimioterapia de primera línea (se excluyeron pacientes con histología escamosa).

Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 para recibir bien nintedanib en combinación con pemetrexed (n=353) o placebo más pemetrexed (n=360). El tratamiento se administró en ciclos de 21 días. El día 1 del ciclo se administró pemetrexed 500 mg/m² en infusión intravenosa y los días 2 a 21 de cada ciclo, nintedanib 200 mg por vía oral, 2 veces al día o placebo. El tratamiento se

administró hasta progresión de la enfermedad o hasta toxicidad no aceptable.

La variable principal fue la supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada por un comité central independiente. Como variables secundarias la SG, la SLP medida por el investigador, la tasa de respuesta y la calidad de vida.

La mediana de edad fue de 59 años, 42% de sexo femenino, 61-62% con ECOG PS 1, un 93-95% con adenocarcinoma y un 8% de los pacientes recibieron tratamiento previo con bevacizumab.

Cuando se habían reclutado 713 pacientes, un análisis intermedio de la SLP realizado por el investigador, no alcanzó el punto pre-especificado y el estudio se detuvo por falta de eficacia, no identificándose problemas de seguridad (fecha de corte junio 2011). Posteriormente, los datos de SLP evaluada por un comité central independiente con fecha de corte de julio de 2012 mostraron una mejoría estadísticamente significativa en los pacientes tratados con pemetrexed más nintedanib en comparación con placebo más pemetrexed (HR 0,83 IC95% 0,70-0,99).

En el total de los pacientes del estudio se obtuvo una ligera mayor tasa de respuesta con el tratamiento nintedanib más pemetrexed (tasa de respuesta 9,1% nintedanib vs. 8,3% placebo) si bien no fue estadísticamente significativa (OR 1,10; IC 95% 0,65; 1,85; p=0,7279). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la SG del total de la población del estudio ni en ninguno de los subgrupos estudiados.

Análisis posteriores revelaron que la histología de adenocarcinoma sería importante para la eficacia de nintedanib.

Seguridad

En el estudio pivotal LUME-Lung 1 [11, 12], la duración media del tratamiento considerando el total de pacientes fue de 4,78 y 4,17 meses con nintedanib y placebo respectivamente. Si sólo se tienen en cuenta los pacientes con adenocarcinoma, la duración media del tratamiento fue de 5,45 y 4,70 meses con nintedanib y placebo respectivamente. La exposición a docetaxel, considerando todos los pacientes del estudio, teniendo en cuenta el número medio de ciclos administrados y la dosis total acumulada de docetaxel, fue mayor en el brazo de nintedanib (5,1 ciclos, dosis acumulada de docetaxel 374,91 mg/m²) que en el grupo placebo (4,6 ciclos, dosis acumulada de docetaxel 341,31 mg/m²). La misma tendencia se observó en el subgrupo de pacientes con histología de adenocarcinoma, una exposición a docetaxel ligeramente mayor (5,7 ciclos y dosis acumulada de docetaxel de 421,27 mg/m² frente a 5,1 ciclos y dosis acumulada de docetaxel de 374,14 mg/m² en el grupo de nintedanib y grupo placebo respectivamente).

Considerando el total de pacientes del estudio LUME-Lung 1 (estudio 1199.13) [11, 12], un 93,6% en el brazo de nintedanib y un 93% en el brazo de placebo experimentaron acontecimientos adversos (AA) durante el tratamiento. De estos, un 34,4% comunicó AA graves (AAg) en el grupo de nintedanib y un 31,5% en el grupo de placebo. El 22,7% de los pacientes en el brazo de nintedanib interrumpieron el tratamiento debido a la aparición de AA (21,7% en el brazo de placebo) y un 27% de los pacientes necesitaron ser hospitalizados como consecuencia de los AAg (25% en el brazo de placebo) y un 16,4% experimentó AA de grado 5 (11,8% en el de placebo).

Los AA más comunes notificados, en el grupo de pacientes con adenocarcinoma, con el tratamiento con docetaxel y nintedanib vs. docetaxel y placebo fueron: disminución de neutrófilos (40,9% vs. 40,5%), disminución leucocitos (27,8% vs. 28,2%), neutropenia (13,8 vs. 15,3%), fatiga (30,9% vs. 29,4%), náuseas (28,4 vs. 17,7%) diarrea (43,4 vs. 24,6%), vómitos (19,4% vs. 12,3%), aumento de ALT (37,8% vs. 9,3%), aumento de AST

(30,3% vs. 7,2%), estomatitis (11,3 vs. 7,8%), alopecia (17,5% vs. 20,4%), tos (13,1% vs. 18,9%), estreñimiento (6,9% vs. 11,7%), disminución del apetito (23,4% vs. 15,6%), pirexia (12,2% vs. 14,1%), disnea (16,9% vs. 15,6%) y disminución de hemoglobina (10,9% vs. 13,8%).

Los eventos adversos de grado 3, 4 y 5 fueron más comunes en el grupo de docetaxel más nintedanib que en el grupo de docetaxel más placebo, y fueron diarrea (6,6% frente a 2,6%), incrementos reversibles en ALT (7,8% frente a 0,9%), y aumentos reversibles de la AST (3,4% frente a 0,5%). Las toxicidades limitantes de la dosis predominantes fueron los AA gastrointestinales y elevaciones reversibles de las enzimas hepáticas.

Nintedanib no se ha investigado en una población de pacientes pediátricos o pacientes con insuficiencia renal o hepática.

DISCUSIÓN

Nintedanib en combinación con docetaxel está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con CPNM localmente avanzado (IIIB), metastásico (IV) o localmente recidivante con histología de adenocarcinoma, después de una primera línea de quimioterapia. Su eficacia se ha estudiado en pacientes con CPNM independientemente de la histología del tumor, siendo en el subgrupo de pacientes con adenocarcinoma en el que se observó un incremento clínicamente relevante y estadísticamente significativo tanto de la supervivencia libre de progresión como de la supervivencia global.

Pacientes que no presentan mutaciones activadoras EGFR o esta es desconocida.

La combinación de nintedanib más docetaxel fue estudiada en una población que no había recibido tratamiento previo con inhibidores de la tirosina quinasa (TKI). Esto, de manera indirecta posiciona a la combinación como un posible tratamiento de segunda línea únicamente para los pacientes en los que tras el diagnóstico no se conoce el estado de la mutación EGFR o esta es negativa y que por tanto no son candidatos de recibir terapia dirigida con inhibidores de la tirosina quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico (TKI-EGFR) en primera línea. Hasta la aprobación de nintedanib en combinación con docetaxel, entre las opciones terapéuticas en pacientes con CPNM avanzado o metastásico, que progresan tras una primera línea basada principalmente en platinos se encontraban: docetaxel, pemetrexed y erlotinib.

Los resultados del estudio principal (LUME-Lung 1) que han llevado a la aprobación de nintedanib [11] demostraron la superioridad de nintedanib en combinación con docetaxel frente a docetaxel en monoterapia en términos de la variable primaria del estudio, SLP para la población general, si bien no se observaron diferencias estadísticamente significativas en términos de SG.

Para el subgrupo de pacientes con histología de adenocarcinoma se observó una disminución en el riesgo de progresión o muerte del 16% [HR 0,84; IC 95% (0,71; 1,00)]. Este resultado se vio respaldado por un incremento en la mediana de tiempo hasta la muerte de 2,3 meses (12,6 meses en el grupo nintedanib más docetaxel frente a 10,3 meses en el grupo placebo más docetaxel), el cual se considera clínicamente relevante en el contexto de la indicación tratada.

Teniendo en cuenta únicamente la población con adenocarcinoma incluida en el estudio, el beneficio observado en términos de SG fue consistente en la mayoría de los subgrupos de población analizados si bien se observó un efecto de menor magnitud en los pacientes con estadios <IIIB/IV [HR 1,09; IC95% (0,70; 1,70)] así como en pacientes con metástasis cerebral [HR

1,27; IC95% (0,67; 2,38)]. Dado el carácter exploratorio del análisis de subgrupos así como el limitado tamaño de muestra, no parece adecuado extraer conclusiones acerca de una posible menor eficacia en alguno de estos subgrupos.

Un subgrupo de especial interés es el de pacientes con adenocarcinoma que habían progresado durante los 9 meses desde el inicio del tratamiento de primera línea. El análisis de SG llevado a cabo mostró una diferencia de 3 meses en la mediana de SG a favor del brazo de nintedanib en combinación con docetaxel (10,9 vs. 7,9 meses respectivamente; [HR 0,75; IC95% (0,60; 0,92)]), diferencias que fueron estadísticamente significativas. Estos resultados sugieren que añadir nintedanib a la quimioterapia estándar con docetaxel, mejora los resultados clínicos en el tratamiento de segunda línea en un subgrupo de pacientes con especial mal pronóstico. Sin embargo, debe tenerse en cuenta el carácter exploratorio de este tipo de análisis.

En relación con los tratamientos de primera línea recibidos, el estudio 1199.13 presenta algunas limitaciones. Se debe tener en cuenta que entre los criterios de exclusión del estudio 1199.13 se excluía a los pacientes que hubieran recibido tratamiento previo con docetaxel o tratamiento previo con inhibidores del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) a excepción de bevacizumab. La eficacia del tratamiento con nintedanib más docetaxel en estos pacientes no ha sido estudiada. Sin embargo, esta restricción no se hace extensiva a todos los taxanos ya que un 21% de los pacientes recibió paclitaxel en primera línea (como parte de la terapia basada en dobletes de platino). Los resultados del análisis de subgrupos atendiendo al uso previo de paclitaxel mostraron un efecto de mayor magnitud en términos de SG en el grupo de pacientes con adenocarcinoma que habían recibido paclitaxel como parte del tratamiento de primera línea [HR 0,75; IC95% (0,51; 1,11)] frente a los de la población que no había recibido dicho tratamiento previo [HR 0,86; IC95% (0,71; 1,05)]. Si bien, estos datos permiten adelantar la actividad de nintedanib más docetaxel independientemente del uso previo de paclitaxel, cabe resaltar de nuevo que se trata de un análisis exploratorio cuya interpretación merece precaución.

Otro aspecto importante se refiere al uso previo de pemetrexed en la población con adenocarcinoma. El análisis de subgrupos en términos de SG mostró un efecto en favor de la combinación en estudio tanto para los pacientes que habían recibido terapia previa con pemetrexed [HR 0,79; IC95% (0,53; 1,18)], como para los que no [HR 0,83; IC95% (0,68; 1,00)]. Se observó un efecto de mayor magnitud para los pacientes que habían recibido pemetrexed como tratamiento de mantenimiento [HR 0,78; IC95% (0,30; 2,07)] en comparación con los pacientes que no habían recibido pemetrexed en terapia de mantenimiento [HR 0,84; IC95% (0,70; 1,00)], si bien el número de pacientes que recibieron pemetrexed de mantenimiento fue bajo (13 pacientes en el grupo de nintedanib más docetaxel y 14 en el grupo de placebo más docetaxel).

En función de la evidencia disponible, los pacientes candidatos a beneficiarse de la combinación de nintedanib más docetaxel como tratamiento de segunda línea son aquellos con CPNM localmente avanzado, metastásico o localmente recidivante con histología de adenocarcinoma, que hayan recibido una primera línea de quimioterapia siempre y cuando, no hubiese incluido docetaxel o inhibidores de VEGF a excepción de bevacizumab. La administración concomitante de nintedanib y docetaxel se puede realizar sin tener que reducir la dosis de docetaxel en el tratamiento concomitante, lo cual sugiere la tolerabilidad del tratamiento combinado.

El primer fármaco validado en la segunda línea terapéutica del cáncer de pulmón no microcítico fue el docetaxel (14, 15) que a las dosis de 75 mg/m² cada 3 semanas mostró superioridad frente a

placebo (mediana supervivencia 7,5 v 4,6 meses; $p = 0,010$; tasa supervivencia al año 37% vs. 11%; $p = 0,003$) y frente a vinorelbina o ifosfamida (tasa supervivencia al año 32% vs. 19%; $p=0,025$). Posteriormente con erlotinib a dosis de 150 mg/24 h se observó un incremento de supervivencia frente a placebo (mediana supervivencia 6,7 vs. 4,7 meses; HR 0,70; $p<0,001$) en pacientes que habían recibido previamente una o dos líneas de quimioterapia (16).

Pemetrexed en monoterapia está indicado para el tratamiento en segunda línea de pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico, salvo aquellos que tengan histología predominantemente de célula escamosa [14].

En el ensayo JMEI [15] que comparaba pemetrexed frente a docetaxel tras fracaso de una primera línea de quimioterapia en pacientes con CPNM avanzado y de histología mayoritariamente adenocarcinoma (54,4% en el brazo de pemetrexed y 49,3% en el de docetaxel), no se encontraron diferencias significativas en términos de tasas de respuesta (9,1 y 8,8%, respectivamente), ni en términos de SG con una mediana de tiempo hasta la muerte de 8,3 meses y 7,9 meses para pemetrexed y docetaxel respectivamente [HR 0,99; IC95% (0,82; 1,20)].

Sin embargo, debido a la heterogeneidad en la histología de los pacientes incluidos en el estudio, se realizó un análisis de la SG en base a la misma, encontrándose diferencias a favor de pemetrexed en la histología no escamosa ($n=399$; 9,3 frente a 8 meses, HR ajustado = 0,78; IC95% (0,61; 1,00), $p = 0,047$) y a favor de docetaxel en el caso de histología escamosa ($n = 172$; 6,2 frente a 7,4 meses, HR ajustado = 1,56; IC95% (1,08; 2,26), $p = 0,018$), lo que como se indicó anteriormente, llevó a la autorización de pemetrexed en pacientes que no tuvieran histología predominantemente de células escamosas [17].

Los estudios fase III, como TAILOR [16], TITAN [17] y DELTA [18], han comparado erlotinib frente a docetaxel como segunda línea de tratamiento en pacientes sin mutación EGFR.

En el estudio TAILOR [16] se comparó el tratamiento de segunda línea con erlotinib frente a docetaxel en una población de 222 pacientes con CPNM en estadio avanzado y sin mutaciones sobre EGFR. Se observó una diferencia de 2,8 meses en la mediana de SG que resultó ser estadísticamente significativa a favor de docetaxel (8,2 meses y 5,4 meses en el grupo de docetaxel y erlotinib respectivamente; [HR 0,73; IC95% (0,53; 1,00)], así como un incremento en la SLP en favor de docetaxel (2,9 vs. 2,4 meses respectivamente) [HR 0,71; IC95% (0,53; 0,95)]. La tasa de respuesta fue significativamente mayor con docetaxel (15,5%) que con erlotinib (3%).

El estudio TITAN [17] comparó erlotinib frente a quimioterapia (docetaxel o pemetrexed), como tratamiento de segunda línea en una población de 424 pacientes con CPNM avanzado después de progresión tras una primera línea de quimioterapia con doblete de platino. No se encontraron diferencias entre los dos brazos del estudio con respecto a la SG (5,3 meses con erlotinib vs. 5,5 meses con la quimioterapia [HR 0,96; IC95% (0,78; 1,19)]), y se observó una tendencia en favor del brazo de quimioterapia en términos de SLP (6,3 vs. 8,6 semanas [HR 1,2; IC95% (1,0; 1,5)]). El estado de la mutación EGFR se analizó en 160 pacientes (140 pacientes sin mutación EGFR), la SG en esta subpoblación fue mayor para erlotinib, pero no estadísticamente significativa (6,6 vs. 4,4 meses) [HR 0,8; IC95% (0,6; 1,2)].

El estudio DELTA [18], ensayo clínico fase III en población japonesa, 301 pacientes fueron aleatorizados a recibir erlotinib o docetaxel (60 mg/m² cada 3 semanas) en segunda o tercera línea en pacientes con CPNM avanzado (73% vs. 59%) sin mutación EGFR. Analizando la población total, no hubo diferencias en la SLP (2 meses vs. 3,2 meses) con erlotinib y docetaxel respectivamente [HR

1,22; IC95% (0,97; 1,55)], ni en SG (14,8 meses vs. 12,2 en erlotinib y docetaxel respectivamente [HR 0,91; IC95% (0,68; 1,22)]) o tasa de respuesta objetiva (17% vs. 17,9% con erlotinib y docetaxel respectivamente). En el subgrupo de pacientes sin mutación EGFR se encontraron diferencias en la SLP (1,3 meses con erlotinib frente a 2,9 meses con docetaxel [HR 1,45; IC95% (1,09; 1,94)]) pero no en la SG (9 meses con erlotinib frente a 10,1 meses con docetaxel) [HR 0,98; IC95% (0,69; 1,39)].

En función de los resultados de estos estudios erlotinib y docetaxel se consideran posibles tratamientos de segunda línea para pacientes en los que el estado de la mutación EGFR es negativo o no se conoce, siendo el perfil de reacciones adversas, la tolerancia del paciente y tratamiento previo, criterios para elegir una u otra opción de tratamiento.

Por tanto, en función de los resultados de los estudios revisados en pacientes en los que no se conoce el estado de la mutación EGFR o esta es negativa, y en ausencia de población homogénea o criterios que permitan comparar las diferentes opciones de tratamiento, no se pueden establecer que existan diferencias en cuanto a eficacia y seguridad y la combinación nintedanib más docetaxel se presenta como una alternativa más a las opciones de tratamiento del CPNM con histología de adenocarcinoma en segunda línea.

Pacientes con confirmación de mutación activadora EGFR tras una primera línea de quimioterapia o presentan translocación del locus ALK

Para el subgrupo de pacientes con mutación activadora EGFR o translocación ALK pretratados con los fármacos dirigidos frente a dichas dianas, no existe suficiente evidencia en la actualidad que fundamente el uso de nintedanib como segunda línea terapéutica. En aquellos casos que hubieran sido tratados inicialmente con quimioterapia basada en platino, la segunda línea terapéutica debería realizarse con tratamientos dirigidos anti-EGFR o anti-ALK.

CONCLUSIÓN

La combinación nintedanib más docetaxel ha demostrado prolongar la supervivencia libre de progresión así como la supervivencia global como tratamiento de segunda línea de pacientes con CPNM localmente avanzado, metastásico o localmente recidivante con histología de adenocarcinoma en comparación con docetaxel en monoterapia. El tratamiento con nintedanib más docetaxel proporcionó una ganancia en supervivencia global de 2,3 meses con respecto a docetaxel en monoterapia lo que se considera clínicamente relevante en el contexto de la indicación tratada.

En función de la evidencia disponible hasta el momento, los pacientes candidatos a recibir tratamiento de segunda línea con nintedanib en combinación con docetaxel serían aquellos en los que el estado de la mutación activadora EGFR no se conoce o es negativa tras una primera línea de quimioterapia siempre y cuando la primera línea no haya incluido docetaxel o inhibidores del VEGF, con excepción de bevacizumab. Nintedanib más docetaxel se puede considerar una alternativa terapéutica frente al resto de opciones autorizadas en el tratamiento de segunda línea de CPNM con histología de adenocarcinoma.

Deberá tenerse en cuenta que la expectativa de vida del paciente (no inferior a 3 meses) y el estado funcional (ECOG 0-1) fueron criterios de inclusión en el ensayo clínico. Se desconoce el efecto de este tratamiento en pacientes con metástasis cerebral activa.

Hasta el momento no se han identificado biomarcadores que seleccionen el grupo de pacientes que más puedan beneficiarse del tratamiento con nintedanib.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

La elección entre la combinación de nintedanib más docetaxel y las alternativas, deberá considerar criterios de eficiencia.

REFERENCIAS

1. S. Peters¹, A.A. Adjei, C. Gridelli, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 23 (Supplement 7): vii56–vii64, 2012.
2. Globocan 2012. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. <http://globocan.iarc.fr> (Acceso Enero 2014).
3. De Cos Escuin. El cancer de pulmón en España. *Epidemiología, supervivencia y tratamiento actuales*. *Arch Bronconeumol*. 2009; 45(7):341-348.
4. Schiller JH, Harrington D, Belani CP et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346: 92–98.2.
5. Scagliotti, F. Phase III Randomized Trial Comparing Three Platinum-Based Doublets in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20:4285-4291.
6. ICOPraxis para el tratamiento médico y con irradiación del cáncer de pulmón célula no pequeña. Institut Català d'Oncologia. 2012.
7. Pao W, Girard N: New driver mutations in non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol* 12 (2): 175-80, 2011.
8. López-Ríos F, et al. Actualización de las recomendaciones para la determinación de biomarcadores en el carcinoma de pulmón avanzado de célula no pequeña. Consenso Nacional de la Sociedad Española de Anatomía Patológica. *Rev. Esp. Patol*. 2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.patol.2014.10.005>.
9. National Comprehensive Cancer Network. Practice Guidelines in Oncology. v.2. 2009. Non-Small Cell Lung Cancer. www.nccn.org.
10. Ficha técnica de Vargatef (nintedanib). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002569/WC500179970.pdf.
11. Assessment Report For Vargatef (Nintedanib). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002569/WC500179972.pdf.
12. Martin Reck MD, et al. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomized controlled trial. *The Lancet Oncology*, Volumen 15, Issue 2:143-155. February 2014.
13. Hanna, N., MD. LUME-Lung 2: A multicenter, randomized, double-blind, Phase III study of nintedanib plus pemetrexed vs. placebo plus pemetrexed in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC) after failure of first-line chemotherapy. (Abstract #8034) at American Society of Clinical Oncology, Chicago, June 2, 2013.
14. Assessment Report For Pemetrexed (Alimta). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000564/WC500025611.pdf.
15. Hanna N, Sheperd FA, Fosella F, Pereira JR, De Marinis F, von Pawel J, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004; 22:1589–1597.
16. Garassino MC, Martelli O, Brogгинi M, Farina G, Veronese S, Rulli E, et al. Erlotinib versus docetaxel as second-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer and wild-type EGFR tumours (TAILOR): a randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2013; 14:981–988.
17. Ciuleanu T, Stelmakh L, Cicens S, Miliuskas S, Grigorescu AC, Hillenbach C, et al. Efficacy and safety of erlotinib versus chemotherapy in second-line treatment of patients with advanced, non-small-cell lung cancer with poor prognosis (TITAN): a randomised multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2012; 13:300–308.
18. Randomized phase III trial of erlotinib versus docetaxel as second- or third-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: Docetaxel and Erlotinib Lung Cancer Trial (DELTA). Kawaguchi T, et al. *JCO* 2013.52.4694; published online on May 19, 2014.



GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Dr. Carlos Andrés

Servicio de Farmacia. Instituto Valenciano de Oncología.

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Dr. Carlos Camps

Jefe de Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario de Valencia. Profesor Titular Departamento de Medicina. Universitat de València.

Marta López-Brea Piqueras

Facultativo adjunto del Servicio de Oncología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (Cantabria).

Dr. Bartomeu Massuti

Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario de Alicante.

Subdirección General de Posicionamiento Terapéutico y Farmacoeconomía

Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Conselleria de Sanitat. Generalitat Valenciana.

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Oncología Médica, Sociedad Española de Farmacología Clínica, Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria y el Grupo Español de Pacientes con Cáncer, han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el Grupo de Coordinación del Posicionamiento Terapéutico.