



INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de necitumumab (Portrazza®) en cáncer de pulmón no microcítico de histología escamosa

IPT, 32/2017. V1

Fecha de publicación: 10 de agosto de 2017[†]

El carcinoma de pulmón es la primera causa de muerte por cáncer a nivel mundial (1). La edad media de aparición del cáncer de pulmón oscila entre los 55 y los 75 años, siendo más frecuente en hombres que en mujeres.

En España en el año 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). 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 (13,5 por cada 100.000 habitantes/año) (3).

Las cifras absolutas de mortalidad por cáncer de pulmón en España vienen aumentando desde la década de los años 50 aunque las tasas ajustadas en varones han disminuido (4). 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) (3).

En función de su histología, los tumores pulmonares se clasifican 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), los cuales representan el 80-85% de los cánceres de pulmón. Los CPNM pueden clasificarse a su vez en escamosos (15-25% de todos los CPNM) (5) y no escamosos (75-85% restante de los CPNM). La caracterización histológica del tumor es un elemento esencial por sus implicaciones en el pronóstico y en el tratamiento de la enfermedad (6).

Cuando la enfermedad se diagnostica en estadios tempranos es frecuentemente curable mediante cirugía (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, reflejado en sus menores tasas de supervivencia (tasa de supervivencia a los 5 años del 9-13%), siendo peor en estadio metastásico con medianas de supervivencia de 9,5-10,8 meses (7, 9).

Las terapias de elección en pacientes con CPNM localmente avanzado (estadio IIIB) o metastásico (estadio IV) se han centrado tradicionalmente en la combinación de agentes quimioterápicos basados en platino (8). La co-administración de cisplatino/gemcitabina ha demostrado incrementar la supervivencia en pacientes con histología escamosa frente a la

combinación de cisplatino/pemetrexed (9). Hoy en día las opciones de tratamiento para pacientes con histología escamosa son más limitadas que para los pacientes con histología no escamosa, no siendo una opción para los primeros los regímenes que incluyen pemetrexed o bevacizumab. Además, algunas de las terapias disponibles se dirigen a mutaciones o alteraciones genéticas raramente presentes en CPNM de histología escamosa (mutaciones de EGFR o traslocaciones de ALK).

El factor de crecimiento epidérmico (EGF) y su receptor (EGFR), que se encuentra en las membranas celulares, han sido identificados como elementos clave que promueven el proceso de crecimiento celular y proliferación de células normales y cancerígenas. El EGFR es detectable en aproximadamente el 85-90% (10) de las muestras de CPNM metastásico y la expresión del mismo es mayor en tumores de histología escamosa que no escamosa (11).

NECITUMUMAB (PORTRAZZA®)

Necitumumab en combinación con quimioterapia con gemcitabina y cisplatino está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) de histología escamosa, localmente avanzado o metastásico que expresan el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y que no han recibido quimioterapia previa para esta enfermedad (12).

Necitumumab se presenta como un concentrado de 800mg/50 ml para solución para perfusión.

La dosis recomendada de necitumumab es de 800 mg administrada por vía intravenosa durante 60 minutos en los días 1 y 8 de cada ciclo de 3 semanas. Necitumumab se administra junto con un tratamiento de hasta 6 ciclos de quimioterapia a base de gemcitabina y cisplatino seguido de necitumumab como agente único hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Farmacología

Necitumumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humano IgG1 que se une con alta afinidad y especificidad al receptor tipo 1 del EGF humano y bloquea el sitio de unión de los ligandos, bloqueando la activación para todos los ligandos conocidos e inhibiendo consecuencias biológicas relevantes *in vitro*.

La activación del EGFR está relacionada con la progresión maligna, inducción de la angiogénesis y la inhibición de la apoptosis.

Eficacia

La dosis propuesta para el ensayo pivotal (SQUIRE) fue de 800mg, en función de los resultados derivados de los ensayos fase I (14X-IE-JFCE y 14X-IE-JFCA) (13). La indicación aprobada de necitumumab se basa en el resultado de un ensayo pivotal fase III, SQUIRE, en el que se estudió necitumumab en combinación con gemcitabina y cisplatino en pacientes adultos diagnosticados de CPNM de histología escamosa (14) y en el ensayo fase III INSPIRE (15) en el que se estudió necitumumab en combinación con pemetrexed y cisplatino en pacientes adultos diagnosticados de CPNM histología no escamosa que sirve como soporte (seguridad).

El ensayo SQUIRE (14X-IE-JFCC) es un ensayo fase III, aleatorizado, abierto y controlado. Se incluyeron pacientes adultos diagnosticados de CPNM histología escamosa estadio IV que no habían recibido tratamiento previo para la enfermedad y con un nivel basal de estado funcional (ECOG) de 0 a 2. Se excluyeron pacientes con enfermedad coronaria clínicamente relevante, insuficiencia cardíaca congestiva no controlada, infarto de miocardio diagnosticado dentro de los 6 meses previos a la aleatorización, infección activa que requiera antibioticoterapia, pacientes con metástasis cerebrales sintomáticas o que requirieran de esteroides o anticonvulsivantes y pacientes que recibieran irradiación en las 12 semanas previas (excepto irradiación paliativa

[†] Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 5 de julio de 2016

de metástasis óseas) o cirugía mayor en las 4 semanas previas a la randomización. También se excluyeron pacientes que hubiesen recibido tratamiento previo con anticuerpos monoclonales, inhibidores de la señal de transducción o alguna terapia dirigida a EGFR, VEGF o receptor de VEGF.

Se aleatorizaron (esquema 1:1) un total de 1.093 pacientes, a recibir en primera línea de tratamiento: necitumumab 800 mg en combinación con gemcitabina 1250 mg/m² y cisplatino 75mg/m² [grupo N+GC (n=545)] o gemcitabina 1250 mg/m² y cisplatino 75mg/m² [grupo GC (n=548)]. En ambos grupos, necitumumab y gemcitabina fueron administrados en los días 1 y 8 de cada ciclo de tratamiento de 3 semanas y cisplatino fue administrado en el día 1 de cada ciclo de tratamiento de 3 semanas, durante un máximo de 6 ciclos. En el grupo N+GC, los pacientes sin progresión de la enfermedad continuaron recibiendo tratamiento sólo con necitumumab con la misma pauta de tratamiento hasta progresión de la enfermedad o aparición de toxicidad inaceptable. Los pacientes se estratificaron según ECOG y región geográfica.

Las evaluaciones del tumor se realizaron según los Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST versión 1.0). Los pacientes fueron sometidos a evaluación radiográfica del estado de la enfermedad cada seis semanas, hasta progresión de la enfermedad.

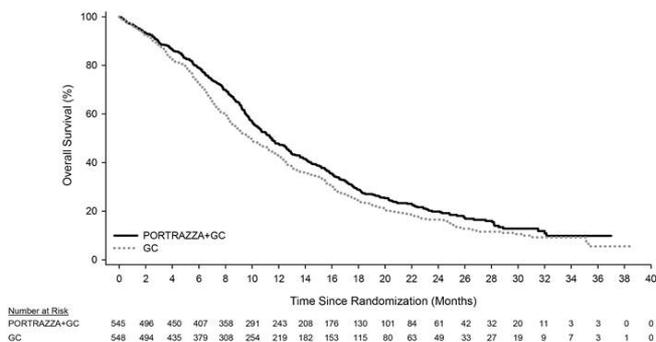
La variable principal fue la supervivencia global (SG) y las variables secundarias fueron supervivencia libre de progresión (SLP), tasa de respuesta objetiva (TRO, definida como tasa de respuestas completas [RC] o respuestas parciales [RP] al tratamiento, criterios RECIST v1.0) y tiempo hasta el fracaso del tratamiento. También se evaluaron la mejoría de los síntomas y el estado de salud global mediante la Escala de Síntomas de Cáncer de Pulmón (ESCP) y el componente EQ-5D de la escala visual analógica.

La mediana de edad de los pacientes incluidos en el ensayo fue de 62 años (rango: 32-86), con 38,5% de pacientes \geq 65 años y 18,8% \geq de 70 años. La mayoría de pacientes eran de raza blanca (83,5%), varones (83,1%) y fumadores (91%). El 99,6% presentaban estadio IV de la enfermedad con un nivel basal de estado funcional (ECOG) de 1 en el 59,7% de los pacientes, 0 en el 31,5% y 2 en el 8,8%. El 86,6% eran de Norte América, Europa y Australia y el 91% tenían una enfermedad metastásica en dos o más localizaciones.

En el grupo N+GC, el 51% de los pacientes continuaron con necitumumab como agente único tras completar tratamiento con quimioterapia.

Los resultados de eficacia por ITT se muestran en la figura 1 y en la tabla 1.

Figura 1. Kaplan Meier de la SG del estudio SQUIRE



C = cisplatino; G = gemcitabina

Tabla 1. Resultados de eficacia del estudio SQUIRE

	Necitumumab + Gemcitabina Cisplatino N=545	Gemcitabina+Cisplatino N=548
Supervivencia global		
Número de eventos (%)	418 (76,7)	442 (80,7)
Mediana [IC 95%] meses	11,5 [10,4 ; 12,6]	9,9 [(8,9 ; 11,1]
Tasa de riesgo (Hazard ratio) [IC 95%]	0,84 [0,74 ; 0,96]	
Valor-p	0,012	
Tasa de respuesta objetiva	170 (31,2)	158 (28,8)
(IC 95%)	[27,4 ; 35,2]	[25,2 ; 32,8]
Valor-p	0,399	
Supervivencia libre de progresión		
Número de eventos (%)	431(79,1)	417(76,1)
Mediana [IC 95%] meses	5,7 [5,6 ; 6,0]	5,5 [4,8 ; 5,6]
Tasa de riesgo (Hazard ratio IC 95%)	0,85 (0,74, 0,98)	
Valor-p	0,020	

Las terapias sistémicas utilizadas post-estudio estaban balanceadas en los dos grupos por lo que la diferencia en SG se atribuye a necitumumab. Un 47.3% de los pacientes en el brazo de N+GC recibió tratamiento tras progresión frente a un 44.7% en el brazo control (docetaxel 31% en el brazo experimental vs 23% en el brazo control y erlotinib 10% en el brazo experimental vs 14% en el brazo control).

Se mostró consistencia en el beneficio en SG en los distintos subgrupos de pacientes a favor del grupo experimental. En el análisis preespecificado por subgrupos de edad, en un primer análisis se divide la población entre mayores o menores de 65 años y en un segundo análisis entre mayores o menores de 70 años. Ninguno de los dos análisis presenta interacción. Sin embargo, en la publicación del artículo, los subgrupos se disgregan de forma diferente: <65 , ≥ 65 a <70 y ≥ 70 años, encontrándose una interacción que beneficiaría a los pacientes entre 65 y 70 años. No se presenta una hipótesis para explicar que los pacientes presenten mejor resultado con 65-70 años, y la falta de gradiente -tanto los <65 como los ≥ 70 años se beneficiarían menos- resta plausibilidad biológica al hallazgo. Tampoco existe consistencia con el resultado del ensayo de necitumumab en CPNM no escamoso. Por tanto, al tratarse de un análisis *post-hoc*, en el que además no existe consistencia ni plausibilidad biológica, es probable que la interacción hallada se deba al azar, y los resultados de pacientes de 65-70 años sean similares al resto.

La tasa que relaciona síntomas y enfermedad por ESCP fue similar entre ambos grupos. Igualmente, el EQ-5D fue similar en ambos grupos, sin diferencias significativas. No se observa retraso en el tiempo hasta deterioro en ESCP. Se evaluaron muestras tumorales de 982 pacientes (89,85%) para la detección de la expresión de EGFR (Dako PharmDx Kit). El tumor fue considerado positivo a la expresión de EGFR si al menos una de las células expresaba la proteína. La gran mayoría de pacientes (95,2%; n=935) expresaban EGFR. El análisis preplanificado en este subgrupo de pacientes mostró una mejora estadísticamente significativa en SG en el grupo N+GC en comparación al grupo GC con un HR=0,79 [0,69; 0,92]; p=0,002, y una mediana de SG de 11,7 meses en el grupo N+GC y 10,0 meses en el grupo GC. También se observó una mejora estadísticamente significativa en SLP (HR=0,84 [0,72; 0,97]; p=0,018) y una mediana de SLP de 5,7 meses en el grupo N+GC y 5,5 meses en el grupo GC.

Sin embargo, el análisis de subgrupos en pacientes con alta o baja expresión de EGFR, no muestra una interacción significativa. Por tanto, la expresión de niveles altos de EGFR no queda claro como marcador de beneficio.

Seguridad

El perfil de seguridad de necitumumab se basa en aproximadamente 996 pacientes tratados con necitumumab a dosis de 800 mg. Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe un riesgo potencial de inmunogenicidad, presentando reacciones adversas relacionadas como anomalías de tipo endocrino (hipotiroidismo), gastrointestinales (diarrea/colitis), hepatitis (aumento de transaminasas y bilirrubina en sangre), pulmonares (pneumonitis, infiltración pulmonar), renales (nefritis, aumento de creatinina), reacciones en la piel (rash, prurito) y reacciones de hipersensibilidad o reacciones a la infusión.

Los ensayos SQUIRE (indicación específica) e INSPIRE (otra indicación) constituyen una fuente de datos de seguridad para necitumumab con 538 (84%) y 304 (54%) pacientes respectivamente. Adicionalmente también se tienen datos de seguridad en 154 (15,46%) pacientes en ensayos de apoyo.

En el ensayo SQUIRE, la mediana de duración de tratamiento en el grupo GC fue de 17 semanas y en el grupo N+GC, fue de 18 semanas para GC y 20 semanas para necitumumab, con una mediana de duración de 12 semanas sólo con necitumumab después de completar GC en 275 pacientes (51% del grupo N+GC).

En el ensayo INSPIRE la mediana de duración del tratamiento con necitumumab fue de 14 semanas debido al cierre prematuro del ensayo.

La administración de necitumumab en combinación con quimioterapia no redujo la dosis media relativa de cisplatino o gemcitabina.

En el ensayo SQUIRE las reacciones adversas más frecuentes en el grupo de necitumumab fueron las reacciones cutáneas en el 77,9%, (vs 11,8% en el grupo control) vómitos en el 28,8% (vs 25% en el grupo control) y anomalías de laboratorio como hipomagnesemia en el 81,3% (vs 70,2% en el grupo control).

Las reacciones cutáneas más frecuentemente observadas en el tratamiento con necitumumab se presentaron como rash (43,7% vs 5,5%), dermatitis acneiforme (15,1 vs 0,6%), acné (8,7% vs 0,6%), prurito (7,1% vs 0,9%), piel seca (6,5% vs 5,5%), paroniquia (6,7% vs 0,2%) y rash generalizado (5,2% vs 0,4%). Las reacciones cutáneas severas fueron notificadas en un 6% en el brazo de necitumumab vs. 0,6% en el grupo control y un 1,7% de los pacientes discontinuaron el tratamiento debido a reacciones cutáneas. La mayoría de las reacciones cutáneas se desarrollaron durante el primer ciclo de tratamiento y se resolvieron durante las 17 semanas tras el inicio.

Se notificaron casos aislados de tricomegalia Grado 1 en pacientes tratados con necitumumab.

En relación con la hipomagnesemia, se notificaron casos graves en un 18,7% en el grupo de necitumumab vs. 7,2% en el grupo control.

Los eventos relacionados con toxicidad hematológica (neutropenia, anemia y trombocitopenia) fueron similares en ambos grupos de tratamiento.

En el ensayo SQUIRE, interrumpieron el tratamiento con necitumumab el 44,4% (n=239) de pacientes, principalmente debido a trastornos hematológicos y del sistema linfático en el 22,7%. En este mismo ensayo discontinuaron el tratamiento el 20,3% (n=109) de los pacientes, hecho también debido como primera causa a trastornos hematológicos y del sistema linfático, aunque lo que conduce directamente a la retirada de necitumumab fue sólo el 2,8%, comparado con el 9,7% de la quimioterapia y el 10,2% de cualquier terapia.

Las reacciones grado ≥ 3 más frecuentemente observadas en los pacientes tratados con necitumumab fueron hipomagnesemia

(18,7% vs 7,2% en el grupo control), reacciones cutáneas e hipofosfatemia (6,3% vs 0,6% y 5,7% en el grupo control, respectivamente) así como eventos tromboembólicos venosos (4,3% vs 2,6% en el grupo control).

En ambos ensayos (SQUIRE e INSPIRE) se notificaron reacciones adversas serias y eventos fatales en mayor medida en aquellos pacientes que recibieron tratamiento con necitumumab comparado con aquellos pacientes que recibieron sólo quimioterapia.

En el ensayo SQUIRE, los eventos serios notificados con mayor incidencia en el grupo de necitumumab incluyeron vómitos (2,2% vs. 0,4%), embolismo pulmonar (3,5% vs 1,7%) y anemia (4,1% vs 3,1%).

En el ensayo INSPIRE, los eventos serios que se observaron más frecuentemente en el grupo experimental que llevaba necitumumab con pemetrexed y cisplatino (N+PC), en su tratamiento frente al grupo control que solo llevaba pemetrexed y cisplatino (PC), incluyen neumonía (4,3 vs 1,9%), diarrea (3,3 vs 1,6%), neutropenia (3,0 vs 1,6%), trombocitopenia (2,6 vs 1,6%), astenia (2,6 vs 0,6%), anorexia (2,0 vs 1,0%) y deterioro de la salud física (2,0 vs 1,0%).

En el ensayo SQUIRE la mayor parte de las muertes registradas fueron atribuibles a progresión de la enfermedad, 63,0% en el grupo N+GC vs 67,8% en el grupo GC. Un 12,3% de las muertes registradas en el brazo N+GC fueron atribuibles a eventos adversos vs. 10,5% en el brazo control. Igualmente, en el ensayo INSPIRE se observó una alta tasa de muerte debida a progresión de la enfermedad 69,9% en el grupo N+PC vs 66,0% en el grupo control. Un 16,1% de las muertes fueron atribuibles a eventos adversos en el brazo de necitumumab vs. 10,3% en el brazo control.

Se observó un incremento en la frecuencia de parada cardiopulmonar o muerte súbita en pacientes que recibieron necitumumab.

En el ensayo SQUIRE, un 2,8% de los pacientes en el brazo N+GC y un 0,6% de los pacientes en el brazo control fallecieron por causa desconocida o muerte súbita mientras estaban en tratamiento o durante los 30 días posteriores. Se produjeron 12 casos de muerte súbita (10 en el brazo de N+GC y 2 en el brazo control) y 6 casos de muerte por paro cardiaco/cardiopulmonar (5 en el brazo de N+GC y 1 en el brazo control). De todos ellos, al menos en 4 pacientes se documentó hipomagnesemia de grado 2 ó 3. 12 de los 15 pacientes fallecieron en los 30 días posteriores a la última dosis de necitumumab y tuvieron condiciones de comorbilidad que incluían historia de enfermedad coronaria (n=3), hipomagnesemia (n=4), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (n=7) e hipertensión (n=5).

Los pacientes con enfermedad arterial coronaria significativa, infarto de miocardio en los últimos 6 meses, hipertensión no controlada e insuficiencia cardiaca congestiva descompensada no fueron incluidos en el ensayo pivotal, por lo que se desconoce el incremento del riesgo de parada cardiopulmonar o muerte súbita en pacientes con antecedentes de arteriopatía coronaria, insuficiencia cardiaca congestiva o arritmias comparado con aquellos sin estas comorbilidades.

En el ensayo INSPIRE se registró, de manera similar, un mayor porcentaje muertes súbitas y por causa desconocida durante el tratamiento y en los 30 días posteriores en el brazo N+PC de 1,3% (4/304), frente el brazo control 0,3% (1/312).

Debido a eventos adversos serios y fatales observados en pacientes que han recibido tratamiento con necitumumab en combinación con quimioterapia se realizará un ensayo de seguridad posautorización para monitorizar los eventos adversos de interés.

Reacciones adversas de especial interés:

- **Eventos tromboembólicos:** En el ensayo SQUIRE, la incidencia de eventos tromboembólicos venosos fue de 9,1% en el grupo N+GC vs. 5,4% en el grupo GC, notificándose casos graves en un 5,0% y 2,6% respectivamente. Los eventos más comunes fueron embolia pulmonar en un 4,8% en el grupo N+GC vs 2,4% en el grupo GC y trombosis venosa profunda en un 1,9% en el grupo N+GC vs. 0,9% en el grupo GC.

Los eventos tromboembólicos arteriales se presentaron principalmente como infarto de miocardio e ictus y ocurrieron más frecuentemente en el grupo necitumumab que en el grupo control (5,4% [3,9% grado ≥ 3] vs 3,9 % [2,0% grado ≥ 3]).

No se observaron diferencias relevantes entre ambos grupos en cuanto a eventos tromboembólicos venosos mortales (0,2% en ambos grupos) o eventos tromboembólicos arteriales mortales (0,6% en el grupo N+GC vs 0,2% en el grupo GC).

En el ensayo INSPIRE, los eventos tromboembólicos venosos que, conjuntamente con el aumento de muertes por todas las causas, fueron motivo del cierre prematuro del ensayo, fueron notificados en un 11% de los pacientes tratados con necitumumab en combinación con PC vs. 8% en el grupo tratado sólo con PC y principalmente se presentaron como embolia pulmonar y trombosis venosa profunda. Los eventos tromboembólicos venosos severos fueron notificados en un 6% de los pacientes tratados con necitumumab en combinación con PC vs 4% en el grupo PC.

Los eventos tromboembólicos arteriales fueron notificados en un 4% de los pacientes tratados con necitumumab en combinación con PC vs 6 % en el grupo PC y principalmente se presentaron como ictus e infarto de miocardio. Los eventos tromboembólicos arteriales graves fueron notificados en un 3% de los pacientes tratados con necitumumab en combinación con PC vs 4% en el grupo PC.

Un análisis de los factores de riesgo de eventos tromboembólicos en el ensayo SQUIRE apunta a un historial previo de eventos tromboembólicos venosos como principal factor de riesgo de aparición de los mismos.

En relación con los eventos hemorrágicos, en el ensayo SQUIRE se notificaron casos de hemoptisis Grado 3 y 4 con una incidencia de 1,3% en el grupo N+GC vs, 0,9% en el grupo GC y casos de hemorragia pulmonar Grado ≥ 3 de 0,2% en el grupo N+GC vs. 0,9% en el grupo GC.

- **Hipersensibilidad y reacciones a la perfusión:** La incidencia de hipersensibilidad y reacciones a la perfusión en el ensayo SQUIRE fue 1,5% [(8/538) IC 95% 0,6, 2,9] y se presentaron principalmente como escalofríos, fiebre o disnea. Las reacciones graves relacionadas con la perfusión fueron notificadas en un 0,4% de los pacientes. La mayoría de las reacciones se presentaron después de la primera o segunda administración de necitumumab.

La incidencia de hipersensibilidad y reacciones a la perfusión en el ensayo INSPIRE fue 2,0% (6/304) IC 95% 0,7, 4,2.

- **Otros eventos analizados:** En el ensayo SQUIRE, las anomalías oculares fueron más comunes en el grupo N+GC que en el grupo control (7,4% vs 2,2%). Se notificaron anomalías oculares grado 3 en 2 pacientes (0,4%), ambos del grupo N+GC.

La incidencia de fatiga y enfermedad intersticial pulmonar, incluyendo la incidencia de eventos grado ≥ 3 fue similar en ambos grupos.

DISCUSIÓN

En los últimos años se han producido grandes avances en el tratamiento de pacientes con CPNM de histología no escamosa, sin embargo la supervivencia global de los pacientes con histología escamosa no ha experimentado grandes cambios.

Hoy en día el tratamiento de primera línea para pacientes con CPNM escamoso en estadio avanzado o metastásico consiste en el uso de dobles de platino. Entre los más frecuentes se encuentran dobles de cisplatino con gemcitabina, vinorelbina así como carboplatino/paclitaxel. La combinación de gemcitabina/cisplatino considerada terapia de elección, ha demostrado prolongar la supervivencia en comparación con cisplatino/pemetrexed en pacientes con histología escamosa, sin embargo, la supervivencia en esta población sigue siendo limitada (mediana de SG de 10,8 meses vs. 9,4 meses; p=0,05) (6).

Las terapias dirigidas, como los inhibidores del EGFR (erlotinib, gefitinib) y los inhibidores de ALK (crizotinib, ceritinib), se han posicionado como alternativa terapéutica para el subgrupo de pacientes cuyo tumor expresa estas mutaciones específicas, sin embargo, es una mutación altamente infrecuente en la histología escamosa (16), por lo que el uso de inhibidores EGFR es limitado.

En el ensayo SQUIRE, el tratamiento en primera línea con N+GC resultó en una ganancia en términos de medianas de SG de 1,6 meses (HR=0,84 [0,736; 0,962]; p=0,012) con respecto a GC. Se observó una tasa de SG a los 12 meses del 47,7 % en el grupo N+GC frente al 42,8% en el grupo GC. Con respecto a la SLP, el grupo N+GC fue ligeramente superior al grupo GC con unas medianas de 5,7 meses y 5,5 meses respectivamente (HR=0,85 [0,743; 0,975]; p=0,02). Tampoco se observaron diferencias entre los grupos de tratamiento en términos de otras variables secundarias tales como tasa de respuesta objetiva o mejoría en cuanto a calidad de vida (14).

En relación a los análisis de subgrupos del ensayo SQUIRE, tanto en SG como de SLP los resultados fueron consistentes en los subgrupos analizados.

En un análisis exploratorio pre-planificado en pacientes en los que se detectó la proteína EGFR, se observó una ligera mejora estadísticamente significativa en términos de SG en el grupo N+GC comparado con el grupo control con un HR =0,79 [0,69, 0,92]; p=0,002 y una mediana de SG de 11,7 meses en el grupo de N+GC y 10,0 meses en el grupo GC. Así mismo, se observó una modesta mejora estadísticamente significativa en SLP (HR =0,84 [0,72, 0,97]; p=0,018) con una mediana de 5,7 meses en el grupo de N+GC y 5,5 meses en el grupo GC.

Los pacientes con tumores que carecen de la detección de la proteína EGFR (24 pacientes en el grupo N+GC y 23 en el grupo GC) podría no obtener beneficio en términos de SG (HR=1,52) y en SLP (HR=1,33) con la combinación de N+GC comparada con GC; no obstante, si bien aparece interacción significativa (17), la muestra es muy pequeña. Teniendo en cuenta estos datos y el mecanismo de acción de necitumumab, la indicación se limitó a pacientes cuyos tumores expresen EGFR, sin embargo la falta de validación técnica de EGFR como biomarcador arroja incertidumbres a cerca de su potencial utilidad. Como parte de los compromisos post-autorización adquiridos con la compañía, se esperan resultados de ensayos clínicos con necitumumab en los que se llevarán a cabo análisis exploratorios de biomarcadores (EGFR y KRAS entre otros).

Necitumumab ha demostrado incrementar de manera modesta la supervivencia global de los pacientes respecto a la quimioterapia de base, considerada la terapia estándar hasta el momento, sin que se pudiese observar ninguna mejora en la calidad de vida de los pacientes, por lo que no cabe esperar beneficio perceptible para el paciente.

Una de las posibles causas de la ausencia en la mejora de calidad de vida de los pacientes podría encontrarse en el perfil de tolerabilidad y toxicidad que necitumumab ha mostrado.

En línea con lo descrito para otros inhibidores EGFR las reacciones cutáneas y así como los desórdenes electrolíticos fueron los eventos adversos más comunes notificados. De hecho, las reacciones cutáneas llegaron a estar presentes hasta en el 77,9% de los pacientes del brazo experimental (frente al 11,8% del grupo control), y la hipomagnesemia en el 81,3% vs. 70,2%, respectivamente, por lo que ambas se constituyen como las reacciones adversas más frecuentemente observadas con necitumumab.

De manera importante, los eventos tromboembólicos arteriales y venosos, fueron observados con mayor frecuencia en aquellos pacientes que recibieron tratamiento con necitumumab en combinación con gemcitabina y cisplatino. En el ensayo SQUIRE los eventos tromboembólicos arteriales ocurrieron con más frecuencia en el grupo necitumumab que en el grupo control (5,4% [3,9% Grado \geq 3] vs. 3,9% [2,0% Grado \geq 3]), con una tendencia similar pero menos pronunciada en el ensayo INSPIRE.

Los eventos tromboembólicos venosos ocurrieron en el ensayo SQUIRE en el 9,1% (5,0% Grado \geq 3) en el grupo N+GC vs 5,4% (2,6%) en el grupo control.

En el ensayo INSPIRE los pacientes presentaron una mayor incidencia de eventos tromboembólicos venosos en el grupo N+PC comparado con el grupo PC (13,2% vs 8,2%) y fueron causa de la interrupción temprana del ensayo clínico.

La quimioterapia basada en platino, terapia estándar para esta indicación, es trombogénica por sí misma. Cerca del 18% de pacientes que reciben quimioterapia basada en cisplatino para cualquier tipo de cáncer desarrollan un evento tromboembólico durante el tratamiento o dentro de las cuatro semanas después de la última dosis de cisplatino (18).

Un meta-análisis del riesgo de eventos tromboembólicos venosos y arteriales en 11 ensayos clínicos concluyó que cetuximab y panitumumab, anticuerpos monoclonales evaluados en ensayos clínicos en pacientes con CPNM cuya diana específica es EGFR (19), están asociados a un incremento significativo en el riesgo de tromboembolismo venoso pero no arterial en tumores sólidos (20). La incidencia de eventos tromboembólicos arteriales registrada para necitumumab es mayor que la registrada previamente en la literatura para cetuximab y panitumumab. Por lo que resulta de importancia la valoración de dichos riesgos antes de iniciar el tratamiento, sobre todo en pacientes a riesgo o con antecedentes de eventos tromboembólicos.

Los datos de los ensayos disponibles apuntan a un incremento en la frecuencia de parada cardiorespiratoria y muerte súbita o por causa desconocida en los pacientes que recibieron tratamiento con necitumumab (2,8% vs. 0,6% en el ensayo SQUIRE). Si bien existe un incremento del riesgo de desequilibrios electrolíticos asociado al uso de necitumumab, se desconoce si eventos tales como hipomagnesemia o hipopotasemia se pueden asociar directamente a un mayor riesgo de muerte súbita o de origen desconocido.

Se desconoce el aumento del riesgo de parada cardiopulmonar o muerte súbita en pacientes con antecedentes de arteriopatía coronaria, insuficiencia cardiaca congestiva o arritmias comparado con aquellos sin estas comorbilidades.

En definitiva, los datos disponibles parecen indicar que el tratamiento con necitumumab mejora de manera discreta la supervivencia global de los pacientes sin mejora en la calidad de vida de los pacientes con un mayor riesgo de eventos adversos e incluso mayor riesgo de muerte súbita/de origen desconocido. No ha sido posible identificar una población diana en la que el beneficio se maximice o se reduzca el perfil de toxicidad.

CONCLUSIÓN

Necitumumab ha demostrado incrementar de manera muy modesta la supervivencia global respecto a la terapia estándar en el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con CPNM escamoso localmente avanzado o metastásico. Este aumento en supervivencia, se acompaña de un incremento de la toxicidad, por lo que el beneficio esperable para el paciente resulta muy reducido.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

La Dirección general de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia ha emitido la resolución de no financiación para Portrazza®(necitumumab).

REFERENCIAS

1. Reck M, Popat S, Reinmuth N, De Ruyscher D, Kerr KM, Peters S; ESMO Guidelines Working Group. Ann Oncol. 2014 Sep;25 Suppl 3:iii27-39. doi: 10.1093/annonc/mdu199. Epub 2014 Aug 11.
2. Asociación Española contra el Cáncer. Disponible en: <https://www.aecc.es/SobreElCancer/CancerPorLocalizacion/cancerdepulmon/Paginas/cancerdepulmon.aspx> (Acceso Junio 2016).
3. Globocan 2012. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. <http://globocan.iarc.fr> (Acceso Junio 2016).
4. Sánchez De Cos Escuin J. El cáncer de pulmón en España. Epidemiología, supervivencia y tratamiento actuales. Arch Bronconeumol. Julio de 2009;45(7):341-8.
5. Heist RS, Sequist LV, Engelman JA. J Thorac Oncol 2012;7(5):924-33.
6. Sos ML, Thomas RK. Genetic insight and therapeutic targets in squamous-cell lung cancer. Oncogene 2012;31:4811-14.
7. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexid in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2008;26(21):3543-3551.
8. 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.
9. Scagliotti G1, Brodowicz T, Shepherd FA, Zielinski C, Vansteenkiste J, Manegold C et al. Treatment-by-histology interaction analyses in three phase III trials show superiority of pemetrexid in nonsquamous non-small cell lung cancer. J Thorac Oncol. 2011;6(1):64-70
10. Fontanini G, Vignati S, Bigini D, Mussi A, Lucchi H, Angeletti CA, Pingitore R, Pepe S, Basolo F, Bevilacqua G. Epidermal growth factor receptor (EGFR) expression in non-small cell lung carcinomas correlates with metastatic involvement of hilar and mediastinal lymph nodes in the squamous subtype. Eur J Cancer. 1995;31A(2):178-183.
11. López-Malpartida AV, Ludeña MD, Varela G, Pichel JG. Differential ErbB receptor expression and intracellular signaling activity in lung adenocarcinomas and squamous cell carcinomas. Lung Cancer. 2009;65(1):25-33.
12. Portrazza. Anexo I. Ficha técnica o resumen de las características del producto de necitumumab BMS. 2016. En http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR/-Product_Information/human/003886/WC500202694.pdf [Acceso Junio 2016].



13. European Public Assessment Report of necitumumab BMS. En http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003886/human_med_001953.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 [Acceso 2016].
14. Thatcher N, Hirsch FR, Luft AV, Szczesna A, Ciuleanu TE, Dediu M et al. SQUIRE Investigators. Necitumumab plus gemcitabine and cisplatin versus gemcitabine and cisplatin alone as first-line therapy in patients with stage IV squamous non-small-cell lung cancer (SQUIRE): an open-label, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(7):763-74.
15. Paz-Ares L, Mezger J, Ciuleanu TE, Fischer JR, von Pawel J, Provencio M et al. INSPIRE investigators. Necitumumab plus pemetrexed and cisplatin as first-line therapy in patients with stage IV non-squamous non-small-cell lung cancer (INSPIRE): an open-label, randomised, controlled phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2015;16(3):328-37.
16. Rekhtman NI, Paik PK, Arcila ME, Tafe LJ, Oxnard GR, Moreira AL et al. Clarifying the spectrum of driver oncogene mutations in biomarker-verified squamous carcinoma of lung: lack of EGFR/KRAS and presence of PIK3CA/AKT1 mutations. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 1167–1176.
17. Paz-Ares L, Socinski MA, Shahidi J, Hozak RR, Soldatenkova V, Kurek R et al. Correlation of EGFR-expression with safety and efficacy outcomes in SQUIRE: a randomized, multicenter, open-label, phase III study of gemcitabine-cisplatin plus necitumumab versus gemcitabine-cisplatin alone in the first-line treatment of patients with stage IV squamous non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2016 May 20. pii: mdw214.
18. Moore RA1, Adel N, Riedel E, Bhutani M, Feldman DR, Tabbara NE et al. High Incidence of Thromboembolic Events in Patients Treated With Cisplatin-Based Chemotherapy: A Large Retrospective Analysis. *J Clin Oncol.* 2011 1;29(25):3466-73.
19. Pirker R. Epidermal growth factor receptor-directed monoclonal antibodies in nonsmall cell lung cancer: an update. *Curr Opin Oncol.* 2015 ;27(2):87-93.
20. Petrelli F, Cabiddu M, Borgonovo K, Barni S. Risk of venous and arterial thromboembolic events associated with anti-EGFR agents: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Ann Oncol.* 2012 ;23(7):1672-9.

GRUPO DE EXPERTOS

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Comunidad Autónoma de Andalucía

Comunidad Autónoma de Castilla La Mancha

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Oncología Médica, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la 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 GCPT.