

INFORME SEOM DE EVALUACIÓN DE FÁRMACOS

Necitumumab (Portrazza™) en combinación con cisplatino y gemcitabina para el tratamiento de primera línea del carcinoma escamoso de pulmón avanzado

1. RESUMEN

El cáncer de pulmón es la principal causa de mortalidad relacionada con cáncer en todo el mundo. Se estima que en año 2012 se diagnosticaron 1.824.701 de nuevos casos, con cifras de mortalidad en torno a 1,5 millones de muertes anuales. Alrededor del 85% de todos los cánceres pulmonares se clasifican, a efectos de evaluación y tratamiento, como cáncer de pulmón no microcítico (CPNM). En el momento del diagnóstico, más de la dos terceras partes de los casos de CPNM se presentan en fases avanzadas (estadios IIIB ó IV), en la que la quimioterapia sistémica sigue ocupando un papel relevante en un gran número de pacientes. Sin duda, uno de los grandes avances en el abordaje del tratamiento de esta enfermedad, ha sido la identificación de dianas moleculares oncogénicas capaces de predecir la respuesta a terapias dirigidas. Las guías clínicas de sociedades científicas nacionales e internacionales recomiendan la determinación de EGFR y ALK al diagnóstico del adenocarcinoma pulmonar y existen otras dianas moleculares como ROS, HER2, Ret, cMet, BRAF ó PD-L1 que previsiblemente formen parte en breve del algoritmo de tratamiento dirigido del cáncer de pulmón. El carcinoma escamoso de pulmón corresponde al 30-40% del total de CPNM que ocurren en nuestro entorno pero desafortunadamente la mayoría de los avances terapéuticos que han ocurrido en el CPNM avanzado, se han limitado principalmente a la histología no escamosa. Por un lado, la reciente incorporación de pemetrexed y bevacizumab a los esquemas de primera línea en pacientes con histologías no escamosas por razones de eficacia y toxicidad; y por otro lado, la identificación de marcadores predictivos de respuesta en el subtipo de adenocarcinoma. En los últimos años se ha profundizado en el conocimiento de las alteraciones genómicas que ocurren en los carcinomas epidermoides de pulmón, encontrando potenciales dianas terapéuticas (PIK3CA, FGFR ó DDR2) en una fracción importante de pacientes, si bien su validación clínica aún no se ha demostrado. Hay, por tanto, una necesidad clara de mejorar los resultados de los tratamientos de estos pacientes con histologías escamosas.

Aunque las mutaciones activadoras del gen de EGFR son extremadamente raras en el subtipo epidermoide, la sobreexpresión de EGFR es un fenómeno común en ellos (presente en un 60-80% de los casos), algunos de los cuales presentan también alteraciones en el número de copias del gen. Por ello, EGFR parece ser un potencial objetivo terapéutico. Necitumumab se presenta como un anticuerpo monoclonal frente al EGFR bloqueando la unión del ligando a dicho receptor; cuyo desarrollo clínico en

pacientes con histología escamosa se ha llevado a cabo en el contexto de la primera línea en combinación con cisplatino y gemcitabina, logrando un beneficio en términos de supervivencia global (11.5 meses vs 9.9 meses; HR 0.84, IC 95%: 0.74-0.96; p=0.0012), lo cual condujo a su aprobación por la Food and Drug Administration (FDA) en EEUU y a la publicación de una opinión favorable por parte del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea del Medicamento (EMA).

2. TÍTULO:

Necitumumab (Portrazza™) en combinación con cisplatino y gemcitabina para el tratamiento de primera línea del carcinoma escamoso de pulmón avanzado

3. FECHA DE EVALUACIÓN:

Sociedad Española de Oncología Médica. Marzo de 2016.

4. CONTENIDO:

4.1. Identificación y descripción del fármaco

4.1.1. Nombre genérico

Necitumumab (previamente IMC-11F8)

4.1.2. Nombre comercial

Portrazza™, Eli Lilly and Company, Indianapolis, IN 46285, USA

4.1.3. Estructura química

IMC-11F8 (necitumumab) es un anticuerpo monoclonal (Mab) anti-EGFR humano recombinante, generado a partir de un fragmento de unión a antígeno (Fab) humano derivado de una biblioteca de expresión en fagos (Dyax Corporation) mediante selección contra células tumorales detectables por EGFR. Se evaluaron selectivamente Fab en fagos anti-EGFR en lo que respecta a su capacidad para unirse al EGFR inmovilizado y para inhibir la fosforilación del EGFR inducida por el factor de crecimiento epidérmico. Se seleccionó un fragmento Fab (11F8) en este proceso de evaluación selectiva y se manipuló genéticamente para convertirlo en una inmunoglobulina G completamente humana, de la subclase 1 (denominada IMC-11F8) y expresada en cultivo de células de mamíferos para una caracterización adicional. IMC-11F8 tiene una estructura semejante a la de cetuximab, un Mab anti-EGFR de ratón-humano quimérico, con la excepción de que IMC-11F8 es humano recombinante.

Fórmula: $C_{6436}H_{9958}N_{1702}O_{2020}S_{42}$

Peso Molecular: 144.84 kDa

4.1.4. Indicación clínica evaluada

Necitumumab en combinación con cisplatino y gemcitabina para el tratamiento de primera línea del carcinoma escamoso de pulmón avanzado.

4.1.5. Laboratorio

Lilly USA, LLC, Indianapolis, IN 46285, USA

4.1.6. Grupo terapéutico y código ATC

IMC-11F8 (necitumumab) es un anticuerpo monoclonal (Mab) anti-EGFR humano recombinante.

Código ATC: L01XC22

4.1.7. Vía de administración

Intravenosa

4.1.8. Tipo de dispensación (hospitalaria/oficinas de farmacia)

Hospitalaria

4.1.9. Presentaciones y precios.

IMC-11F8 (necitumumab) en una concentración final de 16 mg/ml (800 mg/50 ml) contenido en viales de un solo uso, en una formulación de citrato 10 mM, cloruro sódico 40 mM, glicina 133 mM, manitol 50 mM y polisorbato (Tween®) 80 al 0,01%, que tiene un pH de 5,8 – 6,2.

4.2. Área de acción farmacológica

4.2.1. Mecanismo de acción

El receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) es un miembro de una subfamilia de los receptores de tipo I con actividad de tirosina cinasa. Normalmente se expresa en una gran variedad de tejidos epiteliales y en el sistema nervioso central. La unión de un ligando al dominio extracelular del EGFR induce la dimerización del receptor y luego la activación de la actividad tirosina cinasa intrínseca del receptor y la autofosforilación de residuos específicos en el dominio citoplásmico del receptor. Estos residuos fosforilados sirven de lugares de anclaje para las moléculas de señalización que intervienen en la regulación de las cascadas de señalización intracelulares. Los genes activados por estas vías controlan el ciclo celular y regulan la proliferación, apoptosis, diferenciación, migración y procesos metabólicos de las células que expresan EGFR y la homeostasis tisular (ver Figura 1).

En estudios de tinción inmunohistoquímica, IMC-11F8 reaccionó con los componentes epiteliales de tejidos humanos y de macaco, lo que demuestra su especificidad. IMC-11F8 se une al EGFR con gran afinidad (constante de disociación [Kd] = 0,32 nM) y antagoniza con potencia la unión del ligando al EGFR (concentración que inhibe el 50% [CI50] = 1 a 2 nM). En análisis de fosforilación, IMC-11F8 inhibió la fosforilación del EGFR inducida por ligandos

(CI50 = 1,5 a 3 nM) y la fosforilación de la proteína cinasa activada por mitógenos p44/42 anterógrada en concentraciones de tan solo 0,8 nM. Además, inhibió la proliferación de células DiFi dependiente de la activación del IMC-11F8 (mediana de la concentración eficaz [CE50] = 0,9 nM). Aparte de la inhibición de la activación del EGFR inducida por ligandos, también se demostró que IMC-11F8 era capaz de inducir una respuesta citotóxica.

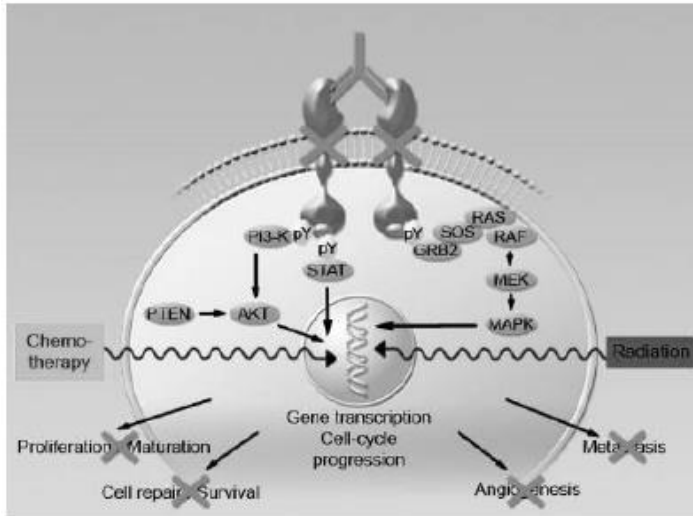


Fig 1. Efectos de la inhibición de la vía EGFR

4.2.2. Indicaciones clínicas aprobadas por Agencias Regulatoras y fecha de aprobación.

Necitumumab ha sido aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) de EEUU con fecha de 24 de noviembre de 2015 para su uso en combinación con cisplatino y gemcitabina en primera línea de tratamiento del carcinoma epidermoide de pulmón. De igual forma, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) ha emitido una opinión positiva sobre necitumumab para esta misma indicación con fecha de 20 de enero de 2016.

4.2.3. Posología, forma de preparación y forma de administración (incluido premedicación)

La dosis recomendada de necitumumab es de 800 mg, administrada en una infusión intravenosa de 60 minutos los días 1 y 8 en ciclos de 21 días. Necitumumab únicamente debe diluirse con solución salina normal (cloruro sódico al 0,9%) y administrarse a través de un equipo intravenoso exclusivo o que se haya aclarado para eliminar otros principios activos. El tiempo total transcurrido entre la preparación y la administración no debe superar las 24 horas. El producto deberá utilizarse de inmediato; de lo contrario, la estabilidad química y física tras la preparación está demostrada durante un máximo de 24 a una temperatura inferior a 25 °C entre el intervalo de concentración final de 2,6 a 3,2 mg/ml. No debe ser

congelado.

4.2.4. Farmacocinética

4.2.4.1. Absorción

Se administra por vía intravenosa, por lo que su biodisponibilidad es del 100%.

4.2.4.2. Distribución

Los resultados farmacocinéticos y farmacodinámicos en un modelo de xenoinjerto BxPC-3 murino demostraron que la eficacia de IMC-11F8 (semivida plasmática $[t_0] = 4,8$ días) era evidente con concentraciones mínimas $\geq 40 \mu\text{g/ml}$, lo que indica una concentración plasmática deseada aproximada para el ámbito clínico. Un estudio de farmacocinética de una sola dosis intravenosa en macacos demostró una $t_{1/2}$ sérica (4,8 días) y una exposición (área bajo la curva desde cero a infinito $[AUC_{0-\infty}] = 115.942 \text{ h}\cdot\mu\text{g/ml}$ después de una dosis de 20,5 mg/kg) muy similares a las de cetuximab (4,9 días y 97.871 $\text{h}\cdot\mu\text{g/ml}$, respectivamente).

4.2.4.3. Metabolismo

Se han descrito diversas vías que pueden contribuir al metabolismo de los anticuerpos. Todas ellas implican la biodegradación del anticuerpo en moléculas de menor tamaño, esto es, pequeños péptidos o aminoácidos. La farmacocinética no se ve influenciada por la raza, la edad, el sexo, la función renal o hepática.

4.2.4.4. Eliminación

Los análisis farmacocinéticos de los datos de concentración frente al tiempo revelaron una eliminación y una exposición no lineal dependientes de la dosis, compatibles con mecanismos de depuración saturables. La vida media de eliminación es de aproximadamente 14 días.

4.3. Evaluación de la eficacia

4.3.1. Ensayos clínicos disponibles e informes de las agencias evaluadoras

El desarrollo clínico de necitumumab en CPNM avanzado se llevó a cabo de la mano de dos ensayos clínicos prospectivos randomizados cuya selección de pacientes se basó en criterios histológicos; el estudio SQUIRE (NCT00981058) para pacientes con histologías escamosas y el estudio INSPIRE (NCT00982111) para pacientes con histología no escamosa. Como se ha comentado previamente, con el resultado de estos estudios, se ha logrado la aprobación por parte de la FDA y una resolución favorable de Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea del Medicamento (EMA).

Existen, además, dos estudios fase 1 que comentaremos en el apartado de toxicidad y un estudio fase 2 en combinación con mFOLFOX-6 para pacientes con cáncer colorectal.

4.3.2. Resultados de ensayos clínicos

SQUIRE (The SQUamous NSCLC treatment with the Inhibitor of EGFR REceptor) es un estudio abierto, aleatorizado y multicéntrico de Fase III que comparó el tratamiento de primera línea de necitumumab en combinación con gemcitabina y cisplatino frente al tratamiento solo con gemcitabina y cisplatino en pacientes con cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas escamosas. El ensayo incluyó a 1.093 pacientes procedentes de 26 países con la participación de 184 investigadores. Dichos pacientes fueron estratificados por ECOG (0,1 vs 2) y región geográfica (Norteamérica, Europa y Australia vs Sudamérica, Sudáfrica e India vs extremo oriente).

El objetivo principal de este estudio fue evaluar la supervivencia global (SG) de pacientes con CPNM epidermoide en estadio IV tratados con necitumumab (800 mg iv días 1 y 8) más quimioterapia con gemcitabina (1250 mg/m² días 1 y 8) cisplatino (75 mg/m² día 1) cada 3 semanas (grupo A) en comparación con quimioterapia con gemcitabina-cisplatino sola (grupo B) como tratamiento de primera línea. En ambos grupos de tratamiento, la quimioterapia con gemcitabina-cisplatino se administrará durante un máximo de seis ciclos terapéuticos (aproximadamente 18 semanas). Los pacientes del grupo A continuaron recibiendo necitumumab hasta que se documentó radiográficamente la progresión, toxicidad que obligó a suspender el tratamiento, incumplimiento del protocolo o retirada del consentimiento (ver Figura 2)

La terapia de combinación con necitumumab demostró una mejora estadísticamente significativa en cuanto a la supervivencia global, objetivo principal de evaluación del estudio (HR: 0,84; IC 95%: 0,74-0,96; p = 0,01), con una mediana de supervivencia global de 11,5 meses (IC del 95%:10,4 a 12,6) en el brazo de necitumumab, en comparación con 9,9 meses (IC del 95%: 8,9-11,1) en los tratados solo con gemcitabina y cisplatino. Esto se traduce en una reducción del 16% en el riesgo de muerte. El porcentaje de fallecimientos en el momento del análisis fue del 77% (418 pacientes) en el brazo de necitumumab y del 81% (442 pacientes) en el brazo de control. La mejora significativa de la supervivencia observada en el estudio SQUIRE se sustentó sobre una mejora estadísticamente significativa en la supervivencia libre de progresión (HR 0,85; IC del 95%: 0,74-,98; p = 0,02), con una mediana de supervivencia libre de progresión de 5,7 meses (IC del 95%: 5,6 a 6,0) en el brazo de necitumumab, en comparación con los 5,5 meses (IC del 95%: 4,8-5,6) para los tratados solo con gemcitabina y cisplatino; todo ello bajo criterio de investigador. El porcentaje de eventos en el momento del análisis fue del 79% (431 pacientes) en el brazo de necitumumab y del 76% (417 pacientes) en el brazo control. (Figura 3)

Asimismo, también se evaluó la tasa de respuesta global, sin encontrar diferencias entre los dos brazos, con una tasa del 31% (IC del 95%: 27-35) en el brazo de necitumumab en combinación con gemcitabina y cisplatino y del 29% (IC del 95%: 25-33) en el brazo de gemcitabina y cisplatino (p=0,40). Todos estos datos de eficacia se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1. Resultados de eficacia del estudio SQUIRE

Endpoint	NECI+GEM-CIS (N=545)	GEM-CIS (N=548)	HR (95% CI) p-value
Median OS ^a , mo (95% CI)	11.5 (10.4-12.6)	9.9 (8.9-11.1)	0.84 (0.74-0.96) .01 ^b
Median PFS, mo (95% CI)	5.7 (5.6-6.0)	5.5 (4.8-5.6)	0.85 (0.74-0.98) .02 ^b
ORR (CR+PR), % (95% CI)	31 (27.4-35.2)	29 (25.2-32.8)	HR— .40 ^c
DCR (CR+PR+SD), % (95% CI)	82 (78.4-84.8)	77 (73.3-80.3)	HR— .04 ^c

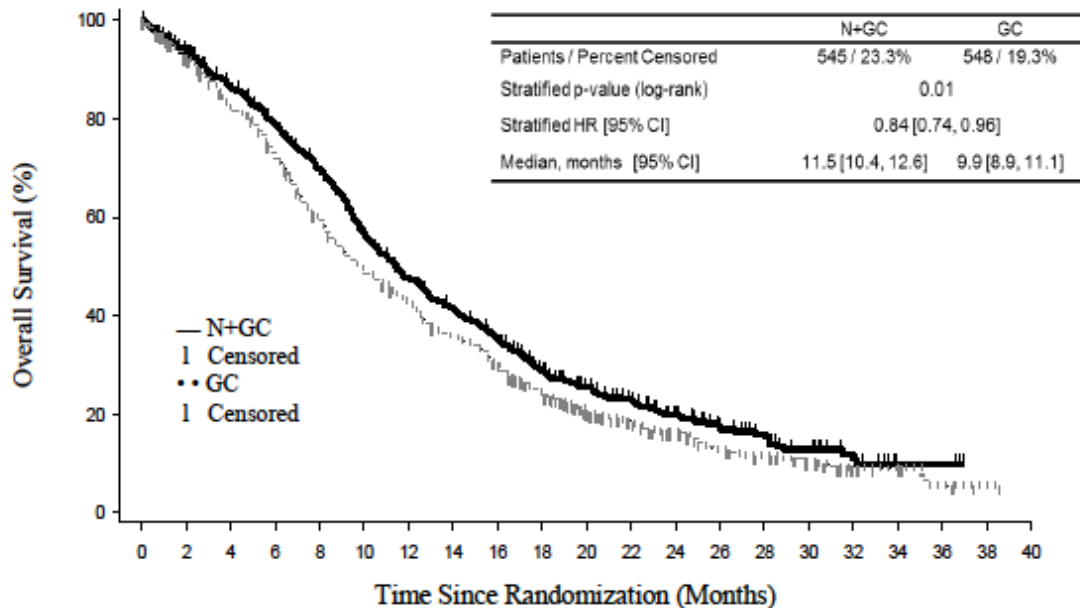
Abbreviations: CI = confidence interval; CIS = cisplatin; CR = complete response; DCR = disease control rate; GEM = gemcitabine; HR = hazard ratio; mo = month(s); N = number of patients randomized; NECI = necitumumab; ORR = overall response rate; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; PR = partial response; SD = stable disease.

^a Primary endpoint was OS.

^b Log-rank test (stratified).

^c Cochran-Mantel-Haenszel test (stratified).

Figura 3.



N+GC	545	496	450	407	358	291	243	208	176	130	101	84	61	42	32	20	11	3	3	0	0
GC	548	494	435	379	308	254	219	182	153	115	80	63	49	33	27	19	9	7	3	1	0

Abbreviations: CI = confidence interval; GC= gemcitabine-cisplatin combination therapy; HR = hazard ratio; N=necitumumab.

Un 47% de los pacientes de la rama experimental recibieron tratamientos a la progresión, frente al 45% de la rama control. Los dos grupos estaban bien balanceados en relación a los fármacos recibidos (docetaxel 31% en la rama experimental vs 23% en la rama de quimioterapia sola) y erlotinib (10% vs 14%).

Un análisis post hoc en función de la edad demostró un mayor impacto en el uso de necitumumab en menores de 75 años tanto en SG como en SLP (HR=0.84; IC 95%: 0.735-0.965; HR=0.85; IC 95%:0.744-0.980, para cada una respectivamente). En los pacientes >75 años, no se encontraron esas diferencias, si bien el tamaño muestral fue pequeño (25 y 19 pacientes en cada grupo).

Se llevó a cabo análisis de expresión proteica de EGFR por inmunohistoquímica en 982 pacientes (90%). Se observó una alta expresión (H-score>200) en 374 pacientes, frente a 608 pacientes con baja expresión (H-score<200). Esta clasificación no parece ser útil como factor predictivo en términos de supervivencia global ni libre de progresión como puede observarse en la Tabla 2.

Tabla 2. Análisis exploratorio de la expresión de EGFR

	Overall Survival	Progression-Free Survival
	HR (95% CI)	HR (95% CI)
ITT population (N=1093)	0.84 (0.74, 0.96)	0.85 (0.74, 0.98)
Tumor EGFR expression high, H-score ≥ 200 (n=374)	0.75 (0.60, 0.94)	0.88 (0.70, 1.11)
Tumor EGFR expression low, H-score < 200 (n=608)	0.90 (0.75, 1.07)	0.83 (0.69, 0.99)
Interaction p-value	.24	.68

Abbreviations: CI = confidence interval; EGFR = epidermal growth factor receptor; H-score = measurement of EGFR protein expression; HR = hazard ratio; ITT = intent to treat; N = number of patients randomized; n = number of patients; OS = overall survival; PFS = progression-free survival.

^a OS/PFS was inconsistent, with no treatment-by-cutpoint interaction.

El estudio INSPIRE fue un estudio aleatorizado, multicéntrico, abierto, fase 3 de necitumumab en combinación con pemetrexed y cisplatino frente al mismo régimen de quimioterapia, en pacientes con CPNM no escamoso en estadio IV, con el objetivo primario de nuevo de impacto en términos de supervivencia global. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a tratamiento con pemetrexed (500 mg/m² el día 1) y cisplatino (75 mg/m² el día 1) más necitumumab (800 mg en los días 1 y 8) o pemetrexed (500 mg/m² en el día 1) y cisplatino (75 mg/m² en el día 1) solo cada 21 días para un máximo de 6 ciclos. Los pacientes del grupo experimental continuaron recibiendo necitumumab hasta que se documentó radiográficamente la progresión, toxicidad que obligó a suspender el tratamiento, incumplimiento del protocolo o retirada del consentimiento.

La participación en este ensayo se detuvo después de 633 pacientes reclutados tras una recomendación del Comité Independiente de Supervisión de Datos en enero de 2011, basándose en un desequilibrio en eventos tromboembólicos mortales y eventos fatales potencialmente relacionados con tromboembolismo entre el brazo NECI + PEM-CIS y el brazo PEM-CIS. Estos eventos tromboembólicos se observaron predominantemente durante los 2 primeros ciclos de tratamiento; Por lo tanto, los pacientes que completaron al menos 2 ciclos de necitumumab se les permitió permanecer en el ensayo. Se decidió que el resto continuara con el esquema PEM-CIS.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la mediana de SG en pacientes tratados con NECI + PEM-CIS en comparación con PEM-CIS sola (11,3 meses frente a 11,5 meses; HR 1,01; IC 95%: 0,84-1,21; p = 0,956). Además, no se observaron diferencias significativas entre los brazos en términos de tasa de respuesta global o mediana de la SLP. El EGFR H-score, medida por inmunohistoquímica, no predijo los resultados de eficacia de NECI + PEM-CIS tratamiento para la mediana de SG (p interaction = 0.857).

4.4. Características comparadas con otros medicamentos en la misma indicación

En el momento actual, las combinaciones de platino constituyen el estándar de tratamiento para los pacientes con carcinomas escamosos de pulmón avanzado. Su escasa actividad terapéutica y la supervivencia obtenida con ellos (8-9 meses) hace necesaria la búsqueda de otras opciones que mejoren dichos resultados.

Entre estas opciones, EGFR parece ser un potencial objetivo terapéutico. Diferentes anticuerpos monoclonales IgG1 han sido objeto de estudio en esta indicación, entre los que destacan (por su mayor desarrollo) cetuximab y necitumumab.

La adición de cetuximab a cisplatino y vinorelbina logró mejores tasas de respuesta (RR) (36% vs. 29%, $p = 0,01$) y supervivencia global en pacientes no seleccionados por el subtipo histológico en el estudio FLEX (11,3 frente a 10,1 meses, HR 0,87; $P = 0.044$). Sin embargo, estos resultados no pudieron ser corroborados en un segundo ensayo fase III (BMS099), donde cetuximab no mostró ningún beneficio en términos de supervivencia global, supervivencia libre de progresión (SLP) o RR en combinación con carboplatino y paclitaxel en primera línea. Un meta-análisis que incluyó datos de pacientes individuales procedentes de cuatro ensayos aleatorizados ($n = 2.018$) confirmaron una mejora en supervivencia global a favor de cetuximab (HR 0,88; IC 95%: 0,79-0,97; $p = 0,009$), con dudosa pero estadísticamente significativa de la SLP (4,7 frente a 4,5 meses, HR 0,90, $p = 0,045$). Es de destacar que un análisis de subgrupos de acuerdo con la histología sugirió un mayor beneficio para los pacientes con escamosas (HR 0,77, IC 95%: 0,64 a 0,93) en comparación con tumores no escamosas (HR 0,94, IC 95%: 0,82 a 1,09).

Estos datos clínicos, junto con similitudes mecanicistas, parecen sugerir un parecido impacto moderado en resultados de la eficacia de cetuximab y necitumumab. La toxicidad asociada parece favorecer a necitumumab más que a cetuximab.

4.5. Aplicabilidad y relevancia clínica

4.5.1. Posicionamiento según guías reguladoras internacionales

Necitumumab ha sido aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) de EEUU con fecha de 24 de noviembre de 2015 para su uso en combinación con cisplatino y gemcitabina en primera línea de tratamiento del carcinoma epidermoide de pulmón. De igual forma, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) ha emitido una opinión positiva sobre necitumumab para esta misma indicación con fecha de 20 de enero de 2016.

4.5.2. Categorización

Tratamiento de primera línea en combinación con cisplatino y gemcitabina para pacientes con carcinoma escamoso de pulmón avanzado

4.5.3. Innovación

Necitumumab, en combinación con quimioterapia basada en gemcitabina y cisplatino, sería el primer biológico aprobado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón localmente avanzado o metastásico de células no pequeñas escamosas que no han recibido previamente quimioterapia.

4.5.4. Presencia o no de biomarcador asociado

La utilidad como factor predictivo de la sobreexpresión de EGFR, se analizó por primera vez en el estudio FLEX. Dicha sobreexpresión de EGFR fue evaluada de forma retrospectiva en muestras de tumores recogidos de forma prospectiva mediante una puntuación de inmunohistoquímica en una escala continua a partir 0-300 (H-score). Entre los pacientes con alta expresión de EGFR (≥ 200), la mediana de supervivencia para los pacientes tratados con quimioterapia más cetuximab fue de 12 meses, en comparación a 9,6 meses para los pacientes tratados con quimioterapia sola (HR 0,73, IC 95%: 0,53-0,93; $p = 0,011$). Las medianas de supervivencia no fueron diferentes en el subconjunto de expresión bajo (HR 0,99; $p = 0,9$), y el test de interacción alcanzó la significación estadística ($p = 0,044$), lo que sugiere un efecto predictivo de EGFR H-score para los pacientes tratados con cetuximab. Estos hallazgos no fueron validados en el estudio SQUIRE donde había un efecto del tratamiento similar en aquellos con alta expresión (HR 0,75; IC 95%: 0,60 a 0,94) en comparación con aquellos con baja expresión (HR 0,90, IC del 95%: 0,75 a 1,07); y el test de interacción fue estadísticamente negativo ($p = 0,24$) (11). Los resultados del estudio INSPIRE tampoco pudo demostrar su potencial papel predictivo.

Por otra parte, la utilidad pronóstica de la puntuación de EGFR tampoco ha sido aclarada. En el ensayo SQUIRE no se encontró asociación pronóstica significativa ($p = 0,67$); mientras que, los estudios FLEX y INSPIRE parecen señalar en direcciones opuestas. La expresión alta de EGFR (≥ 250) parece estar asociado con un peor pronóstico para los pacientes tratados en el grupo de control en el estudio FLEX (mediana de SG de 7,6 meses, en comparación con 10,3 meses para los pacientes con < 250 expresión). Sin embargo, la supervivencia fue mayor para los pacientes con alta expresión de EGFR en ambos brazos del ensayo INSPIRE.

Las causas de estas discrepancias son potencialmente múltiples. Por un lado, es bien conocido que el EGFR H-score no tiene una gran robustez, lo que limita su validez y, paralelamente, es posible especular con un desequilibrio en otros marcadores potencialmente asociada con la sobreexpresión de EGFR (por ejemplo: la amplificación) que podría explicar las diferencias entre los ensayos.

4.5.5. Impacto desde el punto de vista médico. Estimación de nº de pacientes candidatos a tratamiento

Los pacientes candidatos a tratamiento dentro de esta indicación serían los pacientes con diagnóstico de carcinoma de pulmón con histología escamosa y en estadio avanzado que además estén en condiciones de poder tolerar una combinación basada en cisplatino. Del total de CPNM, entre 30-40% corresponden a este subtipo histológico, y se estima que entre 60-40% de estos pacientes son candidatos a recibir cisplatino en combinación con gemcitabina, en función del grupo de edad, comorbilidades, etc.

4.5.7. Coste oportunidad desde una vertiente clínica (definido por la Comisión como “que pierden los pacientes que no lo reciben”)

El uso de necitumumab en combinación con cisplatino y gemcitabina ofrece una posibilidad de control de la enfermedad superior a los esquemas tradicionales de quimioterapia en pacientes con carcinoma escamoso pulmonar, siendo capaz, por primera vez, de impactar en términos de supervivencia en una patología que tradicionalmente no ha gozado de los avances terapéuticos de otros subtipos histológicos.

4.6. Evaluación de la seguridad y tolerancia

4.6.1. Descripción de los efectos adversos más significativos por su frecuencia o gravedad

En el **estudio fase 1** de incremento de la dosis y de dos grupos (**CP11-0401**) se administró necitumumab cada semana o cada dos semanas a pacientes con neoplasias malignas sólidas avanzadas resistentes al tratamiento convencional o que habían agotado sus opciones de tratamiento de este tipo. La dosis inicial fue de 100 mg, administrada a una velocidad de infusión máxima de 25 mg/minuto; la dosis se aumentó a 200 mg y luego en incrementos de 200 mg hasta un máximo de 1.000 mg. Participaron 60 pacientes en el estudio: 29 tratados en el grupo A (IMC-11F8 administrado una vez a la semana) y 31 pacientes en el grupo B (IMC-11F8 cada 2 semanas). En total, 23 pacientes del grupo A (79,3%) y 28 del grupo B (90,3%) experimentaron uno o más acontecimientos adversos (AA) considerados por el investigador como posiblemente relacionados con IMC-11F8 con independencia del grado. La toxicidad cutánea, sobre todo de grados 1-2, fue el AA notificado con más frecuencia y afectó a 23 de 29 pacientes (79,3%) del grupo A y a 25 de 31 pacientes (80,6%) del grupo B. En concreto, los AA relacionados más frecuentes en el grupo A fueron acné (55,2%, n = 16), sequedad de la piel (41,4%, n = 12), fisuras cutáneas (34,5%, n = 10), cefalea (34,5%, n = 10), náuseas (31,0%, n = 9), astenia (24,1%, n = 7), fiebre (20,7%, n = 6) y vómitos (20,7%, n = 6). En el grupo B, los AA relacionados más frecuentes fueron cefalea (48,4%, n = 15), fiebre (41,9%, n = 13), náuseas (35,5%, n = 11), dermatitis acneiforme (35,5%, n = 11), acné (32,3%, n = 10), astenia (29,0%, n = 9) y prurito (22,6%, n = 7). Los acontecimientos adversos \geq grado 3 considerados al menos posiblemente relacionados con necitumumab se observaron en el 10,3% (n = 3) de los pacientes del grupo A y en el 22,6% (n = 7) de los pacientes del grupo B. Los AA relacionados más frecuentes de grado \geq 3 en ambos grupos combinados fueron astenia (cuatro pacientes), cefalea (dos pacientes, incluida una toxicidad limitante de la dosis) y acné (dos pacientes); otros consistieron en anemia, diarrea, náuseas, vómitos, hipopotasemia e hipomagnesemia (un paciente cada uno).

Dos de los nueve pacientes de la cohorte de dosis de 1000 mg del grupo B presentaron acontecimientos adversos relacionados con necitumumab que constituyeron toxicidades limitantes de la dosis. Un paciente experimentó cefalea de grado 3, náuseas de grado 3 y vómitos de grado 3; los tres acontecimientos se clasificaron como TLD (el paciente se retiró del estudio debido a estos acontecimientos adversos). Además, un segundo paciente presentó una TLD consistente en cefalea de grado 3; este paciente pudo seguir recibiendo

necitumumab en una dosis reducida de 800 mg.

Otro estudio fase I se llevó a cabo en pacientes japoneses (**NCT01088464**) con tumores sólidos para alcanzar la MTD. Los pacientes fueron asignados para recibir necitumumab a una dosis absoluta de 600 mg (cohorte 1) o 800 mg (cohortes 2 y 3), administrados por vía intravenosa, ya sea los días 1 y 8 de cada 3 semanas (cohortes 1 y 3) o cada 2 semanas (cohorte 2). Catorce de 15 pacientes completaron todas las infusiones programadas en el Ciclo 1. Los eventos adversos más comunes fueron dolor de cabeza (67%), la piel seca (67%), el prurito (53%) y exantema (53%), que la mayoría informó como Grado 1/2. Los autores concluyeron que necitumumab puede ser utilizado de la misma forma tanto en población asiática como occidental.

4.6.2. Seguridad. Ensayos clínicos comparativos

Como puede observarse en la Tabla 3, los AA grado 3 o superior fueron reportados en el 72% de los pacientes (n=338) del grupo NECI+GEM+CIS del estudio SQUIRE, frente al 62% (n=333) del grupo GEM-CIS. La tasa de discontinuación por AA fue del 11% en la rama experimental frente al 15% en la rama control, y sólo del 3% durante la fase de necitumumab en monoterapia.

Tabla 3. Aspectos de seguridad más relevantes en el estudio SQUIRE

	NECI+GEM-CIS (N=538) %	GEM-CIS (N=541) %
Any AE	99	98
Grade \geq3 AEs	72	62
Serious AEs	48	38
AEs leading to DC of at least 1 study drug	31	25
AEs with outcome of death^a	12	11
Treatment-related death	3	2

Abbreviations: AE(s) = adverse event(s); CIS = cisplatin; DC = discontinuation; GEM = gemcitabine; N = number of patients who received \geq 1 dose of any study drug (safety population); NECI = necitumumab.

^a Included death related to progressive disease.

Los eventos adversos más frecuentes se detallan en la Tabla 4

Adverse Event	NECI+GEM-CIS (N=538)		GEM-CIS (N=541)	
	Any Grade n (%)	Grade ≥3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade ≥3 n (%)
Neutropenia	235 (44)	131 (24)	248 (46)	149 (28)
Febrile neutropenia	6 (1)	4 (<1)	8 (2)	7 (1)
Anemia	225 (42)	57 (11)	248 (46)	59 (11)
Thrombocytopenia	117 (22)	55 (10)	146 (27)	58 (11)
Diarrhea	84 (16)	9 (2)	61 (11)	8 (2)
Fatigue	229 (43)	39 (7)	230 (43)	38 (7)
Hypomagnesemia	168 (31)	50 (9)	85 (16)	6 (1)
Skin rash	410 (76)	38 (7)	55 (10)	2 (<1)
Hypersensitivity/infusion-related reaction	8 (2)	2 (<1)	11 (2)	0 (0)
Conjunctivitis	40 (7)	2 (<1)	12 (2)	0 (0)
Interstitial lung disease (pneumonitis)	5 (<1)	2 (<1) ^a	4 (<1)	3 (<1)
Arterial thromboembolic events	29 (5)	21(4) ^b	21 (4)	11 (2)
Venous thromboembolic events	49 (9)	27 (5) ^c	29 (5)	14 (3) ^c

Abbreviations: CIS = cisplatin; GEM = gemcitabine; N = number of patients who received ≥1 dose of any study drug (safety population); NECI = necitumumab; TEAE = treatment-emergent adverse event.

^a Included 1 fatal event of pneumonitis (≤1%).

^b Fatal arterial thromboembolic events: NECI+GEM-CIS (n=3; ≤1%); GEM-CIS (n=1; ≤1%)

^c Fatal venous thromboembolic events: NECI+GEM-CIS (n=1; ≤1%); GEM-CIS (n=1; ≤1%).

4.6.3. Poblaciones especiales

La siguiente Tabla 4 muestra el porcentaje de toxicidades grado 3 o superior en función de diferentes criterios o subpoblaciones (edad, sexo, raza y ECOG).

	NECI+GEM-CIS			GEM-CIS		
	N	Any Grade n (%)	Grade ≥3 n (%)	N	Any Grade n (%)	Grade ≥3 n (%)
Age						
<75 years	513	509 (99.2)	367 (71.5)	522	510 (97.7)	319 (61.1)
≥75 years	25	24 (96.0)	21 (84.0)	19	19 (100.0)	14 (73.7)
Sex						
Male	446	443 (99.3)	323 (72.4)	452	441 (97.6)	267 (59.1)
Female	92	90 (97.8)	65 (70.7)	89	88 (98.9)	66 (74.2)
Race						
Caucasian	452	447 (98.9)	317 (70.1)	452	442 (97.8)	273 (60.4)
Non-Caucasian	86	86 (100)	71 (82.6)	89	87 (97.8)	60 (67.4)
ECOG PS						
0	160	159 (99.4)	116 (72.5)	179	177 (98.9)	107 (59.8)
1	330	328 (99.4)	239 (72.4)	316	308 (97.5)	200 (63.3)
2	48	46 (95.8)	33 (68.8)	46	44 (95.7)	26 (56.5)

Abbreviations: CIS = cisplatin; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; GEM = gemcitabine; N = number of patients who received ≥1 dose of any study drug (safety population) for the identified subgroup; n = number of patients who experienced any grade or Grade ≥3 for the identified subgroup; NECI = necitumumab; PS = performance status; TEAE = treatment-emergent adverse event.

5. CONCLUSIONES

En general, algunos pacientes se beneficiarán de la ganancia incremental de

supervivencia con necitumumab y los posibles pros y contras deberían ser discutido con los candidatos adecuados (por ejemplo, pacientes jóvenes, candidatos a cisplatino). Abiertamente, hay que reconocer que la falta de claridad acerca de los potenciales marcadores predictivos de eficacia no permite una mayor selección de pacientes y es una de las principales limitaciones para el uso de necitumumab.

6. RECOMENDACIONES FINALES

SEOM recomienda la aprobación de necitumumab en el carcinoma escamoso de pulmón en estadio avanzado como parte de tratamiento de primera línea en combinación con cisplatino y gemcitabina.

7. BIBLIOGRAFÍA

- Dienstmann R, Felip E. Necitumumab in the treatment of advanced non-small cell lung cáncer: translation from preclinical to clinical development. *Expert Opin Biol Ther* 2011; 11(9): 1223-31
- Kuenen B, Witteveen PO, Ruijter R, et al. A phase I pharmacologic study of necitumumab (IMC-11F8), a fully human IgG1 monoclonal antibody directed against EGFR in patients with advanced solid malignancies. *Clin Cancer Res*. 2010;16(6):1915-1923.
- Li S, Kussie P, Ferguson KM. Structural basis for EGF receptor inhibition by the therapeutic antibody IMC-11F8. *Structure*. 2008;16(2):216-227.
- Liu M, Zhang H, Jimenez X, et al. Identification and characterization of a fully human antibody directed against epidermal growth factor receptor for cancer therapy. Presented as an abstract at the 95th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research; March 27-31, 2004. Orlando, FL. Abstract 706.
- Lynch TJ, Patel T, Dreisbach L, et al. Cetuximab and first-line taxane/carboplatin chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: results of the randomized multicenter phase III trial BMS099. *J Clin Oncol* 2010; 28: 911-7.
- Nokihara H, Yamamoto N, Tamura Y, et al. A phase 1 study of necitumumab (anti-EGFR monoclonal antibody) in Japanese patients with advanced solid tumors [abstract]. *Ann Oncol*. 2014;25(suppl 5):v70.
- Noonberg SB, Benz CC. Tyrosine kinase inhibitors targeted to the epidermal growth factor receptor subfamily. *Drugs*. 2000;59(4):753-767.
- Patel D, Saxena B, Zhou Q, et al. Differential induction of antibody dependent cellular cytotoxicity (ADCC) against human EGFR-expressing NSCLC cell lines by necitumumab, cetuximab, and panitumumab [abstract]. *J Clin Oncol* 2011;29(suppl 15):e21075.
- Paz-Ares L, Mezger J, Ciuleanu TE, et al. 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):328-337.
- Pirker R, Pereira JR, Szczesna A, et al. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomised phase III trial. *Lancet*. 2009;373(9674):1525-1531.
- 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(2):92-98.

- Thatcher N, Hirsch F, Luft A, et al. 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 study. Lancet Oncol 2015; 16(7): 763-74.

8. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES: Participación en reuniones de asesoría, ponencias remuneradas, y asistencia a congresos por Roche, MSD, Novartis, Pfizer, Pierre-Fabre y Sanofi.

9. ALEGACIONES

10. ANEXOS