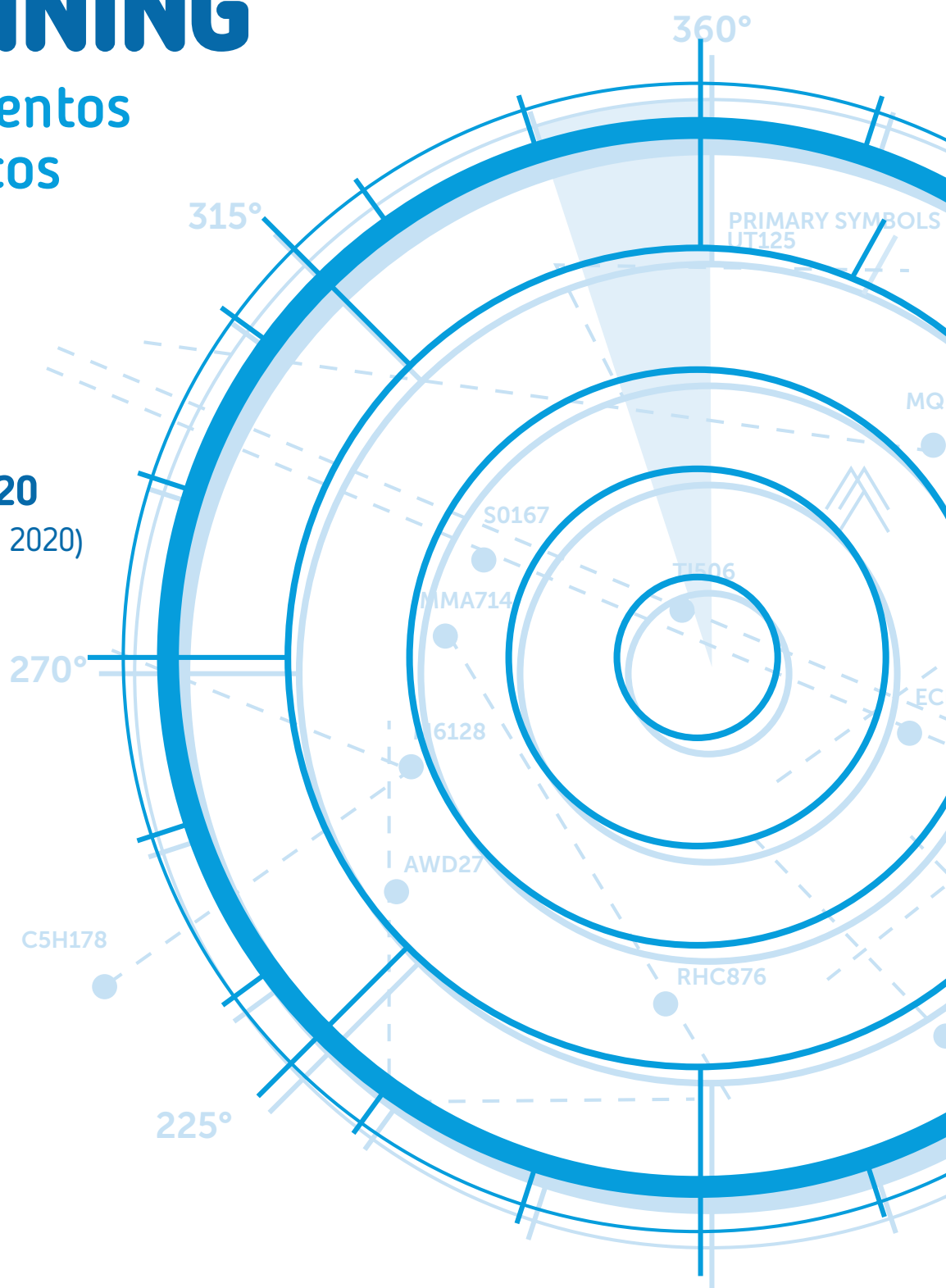


# HORIZON SCANNING

## Medicamentos oncológicos

**Versión 2.2020**

(Actualizada Sept. 2020)



# Índice

Introducción	3
Autores	4
Abreviaturas	5
Objetivos	6
Metodología	7
Resultados	14
Sección 1: Horizon Scanning	16
Sección 2: Estado de los medicamentos en la FDA comparado con la EMA	22
Sección 3: Descripción de los medicamentos	23
Conclusiones	34
Referencias	37



# Introducción

Son múltiples las terapias actualmente en investigación para el tratamiento del cáncer, lo que prevé la llegada de medicamentos innovadores con un alto potencial en los próximos años.

Profesionales sanitarios, gestores, pagadores e industria necesitan garantizar un acceso ágil y rápido de los nuevos tratamientos, para el cual el diálogo temprano entre todos los actores resulta crucial. El primer paso para la adecuada gestión de la innovación es conocerla, valorarla y poder anticipar su incorporación y posicionamiento en los actuales algoritmos de tratamiento.

Conocer de forma anticipada qué innovación oncológica está por venir y cuando lo hará permitirá anticiparse a futuras presiones financieras, gestionar los presupuestos a la hora de introducir moléculas de alto impacto presupuestario y gestionar la entrada hospitalaria de la innovación y su posicionamiento clínico en el SNS.

El presente informe hace una revisión de nuevos medicamentos oncológicos y nuevas indicaciones de medicamentos oncológicos, excluyendo los medicamentos hematológicos, que podrían comercializarse en España a corto y medio plazo.

Se trata de un informe dinámico que se irá actualizando y permitirá anticiparse a decisores y profesionales sanitarios a las futuras innovaciones. El fin es que conozcan cuanto antes la innovación que está por llegar con el objetivo de planificar los recursos necesarios para posteriormente hacerlos llegar a los pacientes que lo necesitan.

La Fundación ECO quiere contribuir, mediante el presente informe, a proporcionar información temprana sobre las nuevas innovaciones oncológicas para facilitar a decisores y profesionales sanitarios la toma de decisiones de potenciales futuros medicamentos o indicaciones oncológicas en España a nivel central y autonómico.

Finalmente, me gustaría dar las gracias a todos los colaboradores de esta iniciativa, patronos y miembros de la Fundación ECO y a Omakase Consulting por su contribución en la elaboración de este informe.

**Dr. Vicente Guillem**  
Presidente de la Fundación ECO



# Autores

## Comité científico

**Dr. Vicente Guillem**

Presidente Fundación ECO. Instituto Valenciano de Oncología

**Dr. Carlos Camps**

Director de Programas Científicos Fundación ECO. Hospital General Universitario de Valencia

**Dr. Rafael Lopez**

Secretario Fundación ECO. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela

**Dr. Jesus García Foncillas**

Comisión Científica Fundación ECO. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz (Madrid)

**Dr. Mariano Provencio**

Patrono Fundación ECO. Hospital Universitario Puerta de Hierro (Madrid)

**Dr. Juan A. Virizuela**

Miembro Asociado Fundación ECO. Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla

**Dr. Bartomeu Massutti**

Miembro Asociado Fundación ECO. Hospital General Universitario de Alicante

**Dr. Ramon Salazar**

Miembro Asociado Fundación ECO. Instituto Catalán de Oncología (Barcelona)

## Autores y revisores

**Dra. Eva Muñoz**

Hospital Universitario Vall d'Hebron (Barcelona)

**Dr. Alfonso Gómez de Liaño**

Hospital Insular-Materno Infantil (Las Palmas de Gran Canaria)

**Dr. Jesús García Foncillas**

Comisión Científica Fundación ECO. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz (Madrid)

**Dr. Joaquín Gavilá**

Instituto Valenciano de Oncología

## Fundación ECO

**Dña. Maria Bessa**

## Omakase Consulting

**Dr. Xavier Badia**

**Dña. Marta Provencio**

**AEMPS:** Agencia del Medicamento y Productos Sanitarios

**ALK:** Cinasa de linfoma anaplásico

**CE:** Comisión Europea

**CHMP:** Comité de Medicamentos de Uso Humano

**CPNM:** Cáncer de Pulmón No Microcítico

**CPRC-NM:** cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico

**EGFR:** Receptor del factor de crecimiento epidérmico

**EMA:** Agencia Europea del Medicamentos

**FDA:** Food and Drug Administration

**HER2:** receptor 2 de factor de crecimiento epidérmico humano

**IPT:** Informe de Posicionamiento Terapéutico

**NTRK:** Receptor de tirosina quinasa neurotrófico

**ORR:** Objective Reponse Rate (Tasa de respuesta objetiva)

**OS:** Overall Survival (Supervivencia Global)

**PFS:** Progression Free Survival (Supervivencia Libre de Progresión)

**P&R:** Precio y Reembolso

**PRIME:** Priority Medicines

**PRO:** Patient Reported Outcomes

**SCC:** Carcinoma cutáneo de células escamosas

**SNC:** Sistema Nervioso Central

**T-DM1:** trastuzumab emtansina

# Objetivos

1

Identificación de todos los **nuevos medicamentos** oncológicos y **nuevas indicaciones** de medicamentos oncológicos en evaluación centralizada por la **Agencia Europea del Medicamento (EMA)**, hasta febrero de 2020 y que podrían ser comercializados a corto y medio plazo en España (*Horizon Scanning*).

2

Proporcionar un **informe dinámico** y dirigido a los **profesionales y decisores sanitarios** para permitir **anticiparse a la innovación inmediata** que pueda introducirse en el Sistema Nacional de Salud a corto y medio plazo.



# Metodología

# Metodología

## PROCESO APROBACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS EN ESPAÑA CON PROCEDIMIENTO CENTRALIZADO DE LA EMA

La identificación de los nuevos medicamentos y nuevas indicaciones oncológicas se ha llevado a cabo siguiendo el proceso de aprobación de medicamentos en España. El proceso es el siguiente:



El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA evalúa las solicitudes presentadas por los laboratorios y recomienda, mediante su opinión positiva o negativa a la Comisión Europea (CE) si se debe conceder o no una autorización de comercialización a un medicamento, en base a criterios de calidad, seguridad y eficacia necesarios y un balance beneficio-riesgo positivo. Este proceso tiene una duración aproximada de 210 días.

Una vez el CHMP da su opinión positiva o negativa para ese medicamento, la CE decide si este medicamento puede ser comercializado en Europa. Este proceso tiene una duración de 67 días.

Cuando la CE ha autorizado la comercialización del medicamento en Europa, el titular de comercialización puede solicitar el código nacional a la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Este código que autoriza regulatoriamente el medicamento en España.

Después de la autorización por parte de la AEMPS, el titular de comercialización debe solicitar precio y reembolso a la Dirección General de Carteras Básica de Servicios del Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad para ser incluido en la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud.



# Metodología

## IDENTIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS

Se clasifican los medicamentos en:

**A. Medicamentos en el programa PRIME\* *Priority medicines* de la EMA:** se ha comprobado la sección PRIME de la página web de la EMA. Esta sección contiene un documento en formato Excel donde se recogen los medicamentos seleccionados como PRIME que se actualiza mensualmente.

**B. Medicamentos en evaluación en el CHMP:** se utilizó la sección "*Medicines under evaluation*" en la página web de la EMA. La lista de solicitudes de nuevos medicamentos que están siendo evaluados se actualiza mensualmente y está dividida por huérfanos y no huérfanos.

**C. Medicamentos con opinión positiva del CHMP pendientes de la decisión de la CE:** se han revisado todas las reuniones llevadas a cabo por el CHMP en este periodo para identificar todos los nuevos medicamentos y nuevas indicaciones con opinión positiva del CHMP identificando específicamente aquellos pendientes de decisión de la CE (*EC pending decision*).

**D. Medicamentos autorizados por la Comisión Europea (CE) pendientes de comercialización España:** se utilizó el buscador de la EMA filtrando por categoría (human) y fecha de autorización de comercialización (último año). Adicionalmente, se consultaron las agendas, resúmenes de la reunión del CHMP y las publicaciones EMA Highlights que realiza la agencia de forma anual.

---

\*PRIME es un esquema lanzado por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) para mejorar el apoyo al desarrollo de medicamentos que atienden una necesidad médica no cubierta. Este esquema voluntario se basa en una interacción mejorada y un diálogo temprano con los desarrolladores de medicamentos prometedores, para optimizar los planes de desarrollo y acelerar la evaluación para que estos medicamentos puedan llegar a los pacientes lo antes posible.

# Metodología

## PERIODO TEMPORAL DE BÚSQUEDA

Este informe ECO Horizon Scanning 2019 incluye todos los medicamentos huérfanos en evaluación por el Agencia Europea del Medicamento (EMA) hasta Febrero 2020.

## CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN DE MEDICAMENTOS

**Se han incluido nuevos medicamentos oncológicos:**

1. Incluidos en el programa **PRIME** de la EMA.
2. En evaluación por el CHMP.
3. Con **opinión positiva** del **CHMP pendientes** de la **decisión de EC**.
4. **Autorizados por la CE** y pendientes de comercialización en España.

**Se han incluido nuevas indicaciones de medicamentos oncológicos:**

5. Con **opinión positiva** del **CHMP pendientes de decisión CE**.
6. **Autorizados por la CE** y pendientes de comercialización en España.

**No se han incluido:**

7. Medicamentos **oncohematológicos**.
8. Medicamentos **genéricos**.
9. Medicamentos **biosimilares**.

# Metodología

## DEFINICIONES

Se han destacado aquellos medicamentos que habían sido designados por la EMA como huérfanos, que estaban en el programa de evaluación acelerada de la EMA o que recibieron la aprobación condicionada por parte de la CE. Para ser considerados medicamentos huérfanos, entrar en el programa de evaluación acelerada, los medicamentos deben cumplir una serie de características:

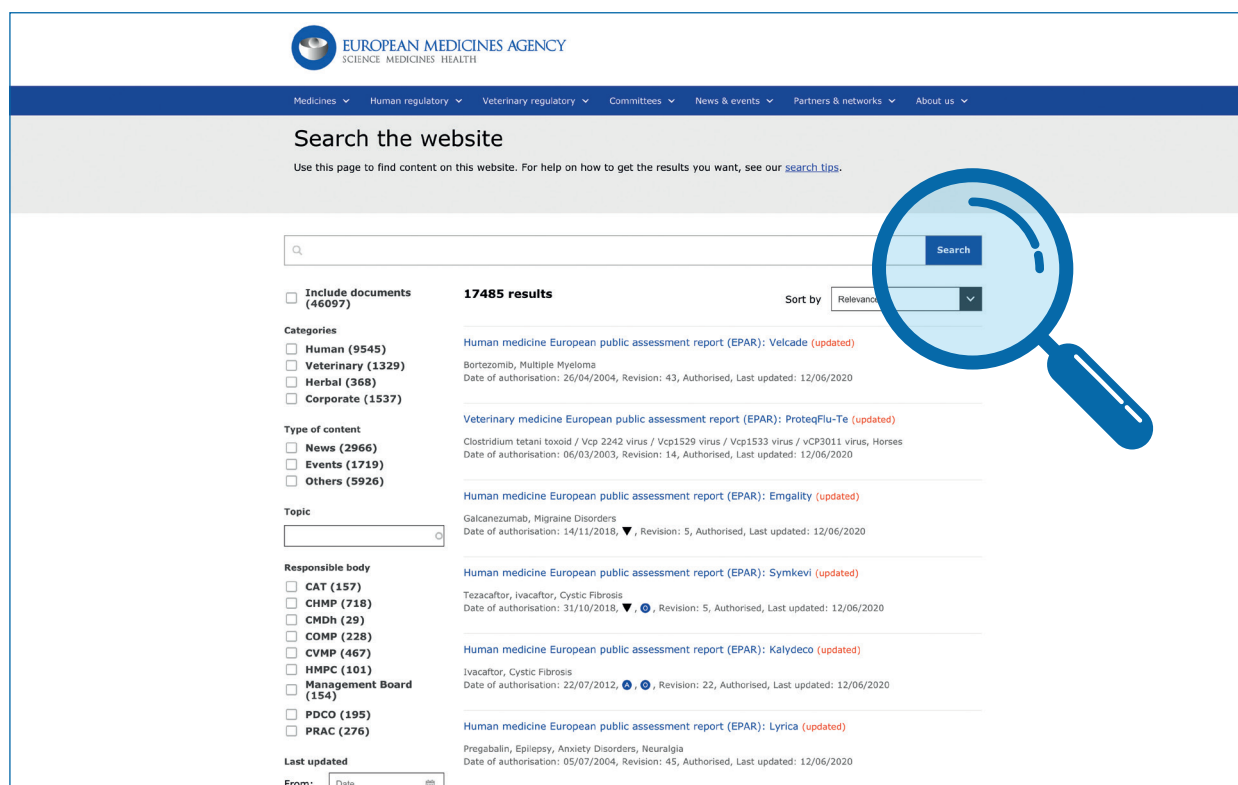
- 1. Medicamentos huérfanos:** el objeto debe ser el tratamiento, la prevención o el diagnóstico de una enfermedad que ponga en peligro la vida o sea crónicamente debilitante; la prevalencia de la afección en la UE no debe ser superior a 5 por cada 10.000; ausencia de tratamientos disponibles para la enfermedad.
- 2. Programa de evaluación acelerada de la EMA:** un medicamento será considerado para entrar en el programa si el CHMP decide que el producto es de gran interés para la salud pública y una innovación terapéutica.
- 3. Aprobación condicionada por parte de la CE:** Se otorga en interés de la salud pública porque el medicamento aborda una necesidad médica no cubierta y el beneficio de la disponibilidad inmediata supera el riesgo de datos menos exhaustivos que los normalmente requeridos.
- 4. Medicamento autorizado en circunstancias excepcionales,** porque el solicitante no pudo proporcionar datos completos sobre la eficacia y seguridad del medicamento en condiciones normales de uso. Esto puede suceder porque la condición a tratar es rara o porque la recopilación de información completa no es posible o no es ética.

# Metodología

## BASES DE DATOS EMPLEADAS

Se han identificado los **nuevos medicamentos oncológicos y nuevas indicaciones** que potencialmente puedan solicitar P&R en España a través de una revisión las páginas web de la **Agencia Europea del Medicamento (EMA)**, la **Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS)** y el **Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social (MSCBS)**.

1. El **principal motor de búsqueda** fue la página web de la **EMA** para la identificación de los nuevos medicamentos oncológicos y nuevas indicaciones en el programa PRIME de la EMA, en evaluación por el CHMP, con CHMP pendientes de la decisión CE y autorizados por la CE pendientes de comercialización en España.
2. En la página web de la **AEMPS** y del **MSCBS**, **específicamente en CIMA (Centro de Información de Medicamentos)**, se revisaron los medicamentos aprobados por la CE en el periodo para conocer su estado en España.



The screenshot displays the EMA website's search interface. At the top, the EMA logo and navigation menu are visible. The main heading is "Search the website" with a subtext: "Use this page to find content on this website. For help on how to get the results you want, see our search tips." Below this is a search input field with a magnifying glass icon and a "Search" button. To the right of the search bar is a "Sort by" dropdown menu set to "Relevance".

On the left side, there are several filter sections:

- Include documents (46097)**: A checkbox that is currently unchecked.
- Categories**:
  - Human (9545)
  - Veterinary (1329)
  - Herbal (368)
  - Corporate (1537)
- Type of content**:
  - News (2966)
  - Events (1719)
  - Others (5926)
- Topic**: A text input field.
- Responsible body**:
  - CAT (157)
  - CHMP (718)
  - CMDh (29)
  - COMP (228)
  - CVMP (467)
  - HMPC (101)
  - Management Board (154)
  - PDCO (195)
  - PRAC (276)
- Last updated**: A "From:" field with a date picker icon.

The search results section shows "17485 results". The first few results are:

- Human medicine European public assessment report (EPAR): Velcade (updated)**  
Bortezomib, Multiple Myeloma  
Date of authorisation: 26/04/2004, Revision: 43, Authorised, Last updated: 12/06/2020
- Veterinary medicine European public assessment report (EPAR): ProteqFlu-Te (updated)**  
Clostridium tetani toxoid / Vcp 2242 virus / Vcp1529 virus / Vcp1533 virus / vCP3011 virus, Horses  
Date of authorisation: 06/03/2003, Revision: 14, Authorised, Last updated: 12/06/2020
- Human medicine European public assessment report (EPAR): Emgality (updated)**  
Galcanezumab, Migraine Disorders  
Date of authorisation: 14/11/2018, Revision: 5, Authorised, Last updated: 12/06/2020
- Human medicine European public assessment report (EPAR): Symkevi (updated)**  
Tezacaftor, Ivacaftor, Cystic Fibrosis  
Date of authorisation: 31/10/2018, Revision: 5, Authorised, Last updated: 12/06/2020
- Human medicine European public assessment report (EPAR): Kalydeco (updated)**  
Ivacaftor, Cystic Fibrosis  
Date of authorisation: 22/07/2012, Revision: 22, Authorised, Last updated: 12/06/2020
- Human medicine European public assessment report (EPAR): Lyrica (updated)**  
Pregabalin, Epilepsy, Anxiety Disorders, Neuralgia  
Date of authorisation: 05/07/2004, Revision: 45, Authorised, Last updated: 12/06/2020

Para complementar la búsqueda, principalmente en los medicamentos en fases más tempranas de desarrollo, se ha consultado fuentes de literatura gris.

# Metodología

## PRESENTACIÓN DE LOS RESULTADOS

En primer lugar se presenta un **resumen con el número de nuevos medicamentos y nuevas indicaciones** que hay de cada **categoría**:

- A.** Medicamentos en el programa **PRIME** de la EMA.
- B.** Medicamentos en **evaluación por el CHMP**.
- C.** Nuevos medicamentos con **opinión positiva del CHMP pendientes de la decisión de la CE**.
- D.** Nuevos medicamentos y nuevas indicaciones con **aprobación por la CE pero no comercializados en España**.

Los medicamentos se presentaran **según fecha de inicio del proceso de evaluación EMA** en cada una de las categorías.

Posteriormente se **detallan en formato de tabla** los nuevos medicamentos de cada una de las categorías por orden cronológico así como las nuevas indicaciones.

La parte final del informe incluye la **descripción del EPAR de los D. nuevos medicamentos aprobados por la CE pero no comercializadas en España**.

Finalmente se presentan unas **conclusiones** del informe.



# Resultados



# Resultados

## A. MEDICAMENTOS EN EL PROGRAMA PRIME DE LA EMA

4

Medicamentos oncológicos designados como PRIME en febrero 2020.

## B. MEDICAMENTOS EN EVALUACIÓN CHMP

7

Nuevos medicamentos oncológicos en evaluación por el CHMP en febrero 2020.

2

Medicamentos huérfanos.

## C. MEDICAMENTOS ONCOLÓGICOS CON OPINIÓN POSITIVA DEL CHMP PENDIENTES DE APROBACIÓN CE EN FEBRERO 2020

1

Nuevo medicamento oncológico en evaluación por el CHMP en febrero 2020.

3

Nuevas indicaciones pendientes de autorización de la Comisión Europea.

## D. NUEVOS MEDICAMENTOS Y NUEVAS INDICACIONES APROBADOS POR LA CE PENDIENTES DE COMERCIALIZACIÓN EN ESPAÑA EN FEBRERO 2020

9

Nuevos medicamentos oncológicos autorizados por la Comisión Europea (CE) y en España pero pendientes de comercialización en España.

10

Nuevas indicaciones autorizadas por la Comisión Europea pendientes de comercialización en España.

# Resultados

## Sección 1: Horizon Scanning

### A. Medicamentos en el programa PRIME de la EMA en febrero 2020.

En febrero 2020 hay un total de **4 medicamentos oncológicos en el programa PRIME de la EMA**, **3 de ellos** están clasificados como **productos de terapia medicinal avanzada (ATMP)**<sup>1</sup>.

Principio activo	Tipo de sustancia	Laboratorio	Concesión PRIME	Indicación
Células T autólogas CD4 y CD8 transducidas con un vector lentiviral que contiene un receptor de células T de afinidad mejorada para atacar el antígeno tumoral NY-ESO-1	Terapia Avanzada	Adaptimmune Therapeutics pl	Julio 2016	Sarcoma sinovial inoperable o metastásico que han recibido quimioterapia previa y cuyo tumor expresa el antígeno tumoral NYESO-1
Tasadenoturev	Terapia Avanzada	DNatrix	Julio 2016	Tratamiento del glioblastoma recurrente en pacientes para los que no es posible o aconsejable una resección total, o para los que se niegan a continuar operándose
Vocimagene amiretrorepvec	Terapia Avanzada	Richardson Associates Regulatory Affairs Ltd	Julio 2016	Tratamiento del glioblastoma de alto grado
Asunercept	Biológico	Apogenix	Mayo 2017	Tratamiento del glioblastoma



# Resultados

## Sección 1: Horizon Scanning

### B. Medicamentos oncológicos en evaluación por el CHMP en febrero 2020.

En febrero de 2020, el CHMP está evaluando 7 medicamentos oncológicos, de los cuales 2 son huérfanos<sup>2</sup>.

Medicamento	Tipo de sustancia	Principio activo	Laboratorio	Huérfano	Inicio de evaluación CHMP	Indicación
Piqray®	Químico	Alpelisib	Novartis	No	Febrero 2019	Cáncer de mama
Rozlytrek®	Químico	Entrectinib	Roche	No	Febrero 2019	Tumores sólidos con fusión positiva NTRK
Turalio®	Químico	Pexidartinib	Daiichi Sankyo	Sí	Abril 2019	Tumores de células gigantes
No disponible	Químico	Pemigatinib	Incyte	Sí	Enero 2020	Colangiocarcinoma
Perjeta®/ Herceptin®	Biológico/ Biológico	Pertuzumab/ trastuzumab	Hoffmann-La Roche	No	Febrero 2020	Cáncer de mama!
No disponible	Químico	Selpercatinib	Elli Lilly	No	Febrero 2020	Cáncer de pulmón no microcítico
No disponible	Químico	Tucatinib	Array BioPharma/ Cascadian Therapeutics	No	Febrero 2020	Cáncer de mama

# Resultados

## Sección 1: Horizon Scanning

C. Medicamentos oncológicos con opinión positiva del CHMP pendientes de aprobación CE a febrero 2020.

En febrero de 2020 hay un nuevo medicamento pendiente de decisión por parte de la CE en este periodo que ha recibido la opinión positiva del CHMP<sup>3</sup>.

Medicamento	Tipo de sustancia	Principio activo	Laboratorio	Huérfano	Autorización CHMP	Indicación
Nubeqa®	Químico	Darolutamida	Bayer AG	No	enero 2020	Neoplasia prostática resistente a castración

# Resultados

## Sección 1: Horizon Scanning

### C. Nuevas indicaciones de medicamentos oncológicos con opinión positiva del CHMP pendientes de aprobación CE en febrero 2020.

Hay tres nuevas indicaciones que tienen autorización positiva por parte del CHMP y están pendiente de decisión por parte de la CE en febrero 2020<sup>3</sup>.

Medicamento	Tipo de sustancia	Principio activo	Laboratorio	Huérfano	Autorización CHMP	Indicación
Cyramza®	Biológico	ramucirumab	Eli Lilly Nederland B.V.	No	Diciembre 2019	Neoplasia de estómago
Ameluz®	Químico	ácido 5-aminolevulinic o de hidrocloreuro	Biofrontera Bioscience GmbH	No	Enero 2020	Carcinoma de células basales
Alunbrig®	Químico	brigatinib	Takeda Pharma A/S	No	Febrero 2020	Carcinoma de pulmón no microcítico

# Resultados

## Sección 1: Horizon Scanning

### D. Nuevos medicamentos autorizados por la Comisión Europea (CE), autorizados en España y pendientes de comercialización en febrero 2020.

Hay 9 nuevos medicamentos oncológicos autorizados por la CE pendientes de comercialización en España en febrero de 2020. Uno de ellos es huérfano y tiene autorización en circunstancia especiales por la CE. Tres cuentan con autorización condicionada por parte de la CE.

Medicamento	Tipo de sustancia	Principio activo	Laboratorio	Huérfano	Autorización CE	Indicación
Qarziba® 	Biológico	Dinutuximab Beta	Eusa Pharma	Sí	Mayo 2017	Neuroblastoma
Nerlynx®	Químico	Neratinib Maleato	Pierre Fabre	No	Septiembre 2018	Cáncer de mama
Alunbrig®	Químico	Brigatinib	Takeda	No	Noviembre 2018	Cáncer de pulmón no microcítico
Erleada®	Químico	Apalutamida	Janssen	No	Enero 2019	Cáncer de próstata no metastásico
Vizimpro®	Químico	Dacomitinib	Pfizer	No	Abril 2019	Cáncer de pulmón no microcítico
Lorviqua®	Químico	Lorlatinib	Pfizer	No	Mayo 2019	Cáncer de pulmón no microcítico
Libtayo® 	Biológico	Cemiplimab	Regeneron	No	Junio 2019	Carcinoma de células escamosas
Talzenna® 	Químico	Talazoparib	Pfizer	No	Junio 2019	Cáncer de mama
Vitrakvi® 	Químico	Larotrectinib	Bayer	No	Septiembre 2019	Tumores sólidos con fusión NTRK

 Aprobación condicionada por parte de la CE.  Autorización en circunstancias excepcionales.

# Resultados

## Sección 1: Horizon Scanning

D. Nuevas indicaciones autorizadas por la Comisión Europea (CE), autorizadas en España y pendientes de comercialización en febrero 2020.

Hay un total de 10 **nuevas indicaciones** de 8 medicamentos oncológicos diferentes pendientes de comercialización en España en febrero de 2020.

Medicamento	Tipo de sustancia	Principio activo	Laboratorio	Huérfano	Autorización CE	Indicación
Xtandi®	Químico	Enzalutamida	Astellas Pharma	No	Noviembre 2018	Neoplasia prostática resistente a castración
Lynparza®	Químico	olaparib	AstraZeneca	No	Abril 2019	Cáncer de mama
Lynparza®	Químico	olaparib	AstraZeneca	No	Junio 2019	Neoplasia ovárica
Cyramza®	Biológico	ramucirumab	Eli Lilly Nederland	No	Agosto 2019	Carcinoma hepatocelular
Keytruda®	Biológico	pembrolizumab	Merck Sharp & Dohme B.V	No	Agosto 2019	Carcinoma de células renales
Tecentriq®	Biológico	atezolizumab	Roche Registration GmbH	No	Septiembre 2019	Cáncer de mama
Bavencio®	Biológico	avelumab	Merck Europe B.V	No	Octubre 2019	Carcinoma renal
Keytruda®	Biológico	pembrolizumab	Merck Sharp & Dohme B.V	No	Noviembre 2019	Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello
Kadcyla®	Biológico	Trastuzumab emtansina	Roche Registration GmbH	No	Diciembre 2019	Cáncer de mama
Erleada®	Químico	apalutamida	Janssen- Cilag International N.V.	No	Enero 2020	Cáncer de próstata hormonosensible metastásico

# Resultados

## Sección 2: Estado de los medicamentos en la FDA comparado con la EMA

La siguiente tabla muestran los medicamentos aprobados por la FDA en comparación con el CHMP, la CE y la autorización española.

Se observa que los medicamentos aprobados por la CE o autorizados en España, ya contaban previamente con autorización de la FDA. También se puede ver que, 2 medicamentos en evaluación por el CHMP, ya cuentan con autorización del FDA.

	Aprobado por la FDA	Opinión Positiva del CHMP	Aprobado por la Comisión Europea	Autorizado en España
Qarziba®	✓ Marzo 2015	✓ Marzo 2017	✓ Mayo 2017	✓ Septiembre 2018
Brigatinib	✓ Abril 2017	✓ Septiembre 2018	✓ Noviembre 2018	✓ Noviembre 2019
Nerlynx®	✓ Julio 2017	✓ Junio 2018	✓ Agosto 2018	✓ Enero 2020
Erleada®	✓ Febrero 2018	✓ Noviembre 2018	✓ Enero 2019	✓ Febrero 2019
Vizimpro®	✓ Septiembre 2018	✓ Enero 2019	✓ Abril 2019	✓ Mayo 2019
Libtayo®	✓ Septiembre 2018	✓ Abril 2019	✓ Junio 2019	✓ Julio 2019
Talzenna®	✓ Octubre 2018	✓ Abril 2019!	✓ Junio 2019	✓ Julio 2019
Lorviqua®	✓ Noviembre 2018	✓ Febrero 2019	✓ Mayo 2019	✓ Junio 2019
Vitrakvi®	✓ Noviembre 2018	✓ Julio 2019	✓ Septiembre 2019	✓ Noviembre 2019
Piqray®	✓ Mayo 2019	✗	✗	✗
Nubeqa®	✓ Julio 2019	✓ Enero 2020	✗	✗
Rozlytrek®	✓ Agosto 2019	✗	✗	✗
Turalio®	✓ Agosto 2019	✗	✗	✗
Pemigatinib	✗	✗	✗	✗
Perjeta®/ Herceptin®	✗	✗	✗	✗
Selpercatinib	✗	✗	✗	✗
Tucatinib	✗	✗	✗	✗

✓ El medicamento se encuentra aprobado. ✗ El medicamento no se encuentra aprobado.

# Resultados

## Sección 3: Descripción de los nuevos medicamentos aprobados por la CE

Nuevos medicamentos autorizados por la Comisión Europea (CE), pendientes de comercialización en España en febrero 2020.

**Medicamento:** Qarziba® (Dinutuximab)<sup>4</sup> (Eusa Pharma)

### Descripción de Medicamento resultados según EPAR

**Indicación:** tratamiento del neuroblastoma de alto riesgo en pacientes de 12 meses de edad o mayores que han recibido previamente quimioterapia de inducción y que han alcanzado al menos una respuesta parcial, seguida de tratamiento mieloablatoivo y trasplante de células madre, así como en pacientes con antecedentes de neuroblastoma recidivante o resistente al tratamiento, con o sin enfermedad residual. Antes del tratamiento del neuroblastoma recidivante se debe estabilizar la enfermedad, si esta está activa, mediante otras medidas adecuadas.

**Eficacia:** Se realizaron dos ensayos clínicos. En el primero, realizado en 2009, dinutuximab tuvo una PFS superior en comparación con isotretinoín dos años después de la aleatorización (66'3% comparado con 46'4%  $p=0'01$ ) y una mayor OS (86'2% comparado con 74'5%  $p=0'02$ ). En el ensayo fase III realizado en 2014, los pacientes tratados con dinutuximab mostraron una PFS ligeramente superior en comparación con isotretinoín (59.3% y 48.3% respectivamente; hazard ratio [HR] 0.76. Intervalo de confianza 95% [IC] 0.52 a 1.11,  $p=0.15$ ) y una OS también ligeramente superior en comparación con isotretinoín (75.1% vs 61.0% respectivamente; HR 0.62, 95%IC 0.40 a 0.96,  $p=0.03$ ).

**Seguridad:** Las reacciones adversas más frecuentes fueron fiebre (88 %) y dolor (77 %), que apareció a pesar del tratamiento analgésico. Otras reacciones adversas frecuentes fueron hipersensibilidad (63 %), vómitos (57 %), diarrea (51 %), síndrome de fuga capilar (40 %) e hipotensión (39 %).

### Comentario experto ECO

Dinutuximab-beta (originalmente denominada Ch14.18) es un anticuerpo murino quimérico IgG1 frente al residuo carbohidratado del disialogangliósido 2 (GD2), molécula que se encuentra sobre-expresada en las células de neuroblastoma así como en células normales del neuroectodermo como el sistema nervioso central y los nervios periféricos. Esta molécula se identificó inicialmente en la Universidad de California en San Diego por el grupo de Alice Yu. Los primeros ensayos clínicos fueron promovidos por el NCI-US. Esta inmunoterapia ha demostrado beneficio en pacientes con neuroblastoma de alto riesgo o recidivado por encima de los 12 meses después de haber alcanzado por lo menos una respuesta parcial después de un tratamiento de quimioterapia o después de una terapia mieloablatoiva con soporte de células progenitoras hematopoyéticas. Las toxicidades más frecuentes que se han descrito en la clínica han sido pirexia, dolor, hipersensibilidad, vómitos, diarrea e hipotensión. Se ha descrito también dada su estructura como inmunoglobulina IgG1 algún episodio de síndrome de escape capilar. De hecho, el mecanismo de acción de basa en la citotoxicidad celular mediada por anticuerpo en base a su molécula IgG1. Desde el punto de vista práctica el dolor que puede generar puede requerir ser manejado con derivados morfínicos si la intensidad así lo precisa. En cuanto a las reacciones de hipersensibilidad se aconseja una correcta premedicación con antihistamínicos. Dinutuximab supone el primer tratamiento de inmunoterapia basado en un anticuerpo en el neuroblastoma recidivado o resistente donde se ha conseguido respuesta y en algunos casos respuesta completa. Es un hito y más considerando que se trata de un mecanismo nuevo que pivota sobre la molécula GD2 lo cual podría indicar que la vía de señalización mediada por GD2 tiene un carácter conductor en la carcinogénesis de estas neoplasias. Es por tanto, un claro avance terapéutico pero también de concepto al poner en valor esta diana en la carcinogénesis del neuroblastoma.

CPNM: cáncer de pulmón no microcítico; PFS: progression free survival; OS: Overall Survival; ORR: Objective Response Rate.

# Resultados

**Medicamento:** Nerlynx® (neratinib)<sup>5</sup> (Pierre Fabre)

## Descripción de Medicamento resultados según EPAR

**Indicación:** tratamiento adyuvante prolongado de cáncer de mama en estadio inicial tras tratamiento quirúrgico con receptor hormonal positivo y sobreexpresión/amplificación de HER2, que hayan finalizado el tratamiento adyuvante con trastuzumab hace menos de un año.

**Eficacia:** tras dos años de seguimiento, la supervivencia libre de enfermedad invasiva en la población por intención de tratamiento fue del 94,2% en aquellos que recibieron neratinib y del 91,9% con placebo (HR 0.67; IC 95%: 0.49-0.91; p=0.011). En el subgrupo de pacientes con tumores receptor hormonal positivo el beneficio de neratinib frente a placebo fue 95,3% y 90,9% respectivamente (HR 0.50; IC 95%: 0.31, 0.78; p=0.003). En estudios complementarios, la PFS a las 16 semanas era del 58,9% 95% CI: 45.8% 71.9%). El ORR fue de 25,4% (95% CI, 15,3%, 37,9%), siendo todo respuestas parciales. La duración media de la respuestas fue 40,3 semanas.

**Seguridad:** los efectos adversos grado 3 ó 4 más comunes con neratinib incluyeron diarrea, vómitos y náusea. No se objetivaron diferencias en términos de descenso en la fracción de eyección ventricular izquierda respecto a placebo. Otros efectos adversos incluyeron dolor abdominal, fatiga, vómitos, rash, disminución del apetito, espasmos musculares, indigestión, aumento de AST o ALT, piel seca, pérdida de peso e infección del tracto urinario. La diarrea fue la reacción adversa más frecuente que motivó la suspensión del tratamiento; el 14,4 % de los pacientes tratados con neratinib sin profilaxis con loperamida suspendieron el tratamiento por diarrea precisando reducción de dosis en el 24,7 % de ellos.

## Comentario experto ECO

Neratinib es un inhibidor irreversible tirosin-quinasa de EGFR, HER2 y HER4. Recibió la aprobación para la indicación en cáncer de mama precoz receptor hormonal positivo y HER2 amplificado/sobreexpresado según los resultados del estudio fase III EXTENET que aleatorizó 1:1 a neratinib o placebo a pacientes con cáncer de mama precoz HER2 positivo estadio I-III y que completaron trastuzumab neo o adyuvante dos años antes de la aleatorización.

El medicamento presenta datos de actividad preclínica y clínica superior a lapatinib tanto en situación adyuvante (estudio fase III ALTO en el contexto adyuvante con resultados negativos) y en enfermedad avanzada como se ha demostrado recientemente en el estudio fase III NALA. Es el único fármaco con indicación en tratamiento adyuvante prolongado de cáncer de mama precoz receptor hormonal positivo y sobreexpresión/amplificación de HER2. Únicamente T-DM1 se considera alternativa terapéutica en enfermedad residual tras tratamiento quimioterápico y anti-HER2 neoadyuvante en base a los resultados del estudio fase III KATHERINE. Destaca por la supervivencia libre de progresión invasiva en el subgrupo receptor hormonal positivo y HER2 amplificado/sobreexpresado.

En cuanto al perfil de efectos adversos, la diarrea es el efecto adverso más frecuente, condicionando reducciones de dosis y tratamiento profiláctico de la misma. Se encuentran pendientes de resultados definitivos del estudio fase II CONTROL que analiza el esquema de tratamiento profiláctico de elección.

El tratamiento prolongado con neratinib se asoció con un deterioro transitorio y reversible de la calidad de vida durante el primer mes de tratamiento, posiblemente relacionado con la diarrea secundaria.

Neratinib se incorporará en breve al tratamiento de pacientes con cáncer de mama HER2 positivo, tanto en situación precoz como avanzada. El medicamento presenta datos de eficacia interesantes especialmente en el subgrupo receptor hormonal positivo, sin embargo su perfil de toxicidad impacta de forma negativa en la calidad de vida de los pacientes precisando de tratamiento profiláctico frente a la diarrea. En el algoritmo terapéutico del tratamiento del cáncer de mama precoz HER2 positivo su posición puede quedar desplazada por T-DM1 en aquellas pacientes con enfermedad residual tras tratamiento neoadyuvante debido a su mejor perfil de toxicidad y duración del tratamiento.

EGFR: epidermal growth factor receptor HER: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (Proteína que estimula el crecimiento de las células tumorales). T-DM1 trastuzumab.



# Resultados

**Medicamento:** Alunbrig® (Brigatinib)<sup>6</sup> (Takeda)

## Descripción de Medicamento resultados según EPAR

**Indicación:** en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado, positivo para quinasa de linfoma anaplásico (ALK), que han sido tratados previamente con crizotinib.

**Eficacia:** En el ensayo ALTA, se compararon dos brazos de brigatinib 90 mg y 90 mg durante siete días seguido de 180mg (90/180mg). La ORR fue de 45,5% en el grupo de 90 mg y de 56,4% en el grupo de 90/180 mg, la mediana de duración de la respuesta fue de 13,8 meses. La PFS fue de 9,2 meses (95% CI: 7.4, 12.8) en el grupo de 90 mg y 15,6 meses en el grupo de 180 mg. La OS fue de 29,5 meses en el grupo de 90 mg y de 34,1 meses en el grupo de 180 mg. La probabilidad de supervivencia a los 12 meses fue de 70,3% en el grupo de 90 mg y de 80,1% en el grupo de 90/180mg. En estudios complementarios comparando brigatinib vs crizotinib, la ORR fue de 70,8% para brigatinib vs 60,1% para crizotinib. La respuesta completa se observada fue de 3,6% para brigatinib vs 5,1% para crizotinib.

**Seguridad:** Los efectos adversos más comunes observados (aproximadamente en el 25% de los pacientes) fueron náuseas, diarrea, fatiga, tos y dolor de cabeza. Los efectos adversos graves más comunes fueron neumonía y la enfermedad pulmonar intersticial.

## Comentario experto ECO

Brigatinib es un inhibidor de ALK de segunda generación, indicado en CPNM ALK positivo tras progresión a crizotinib. Actualmente se dispone en esta indicación de dos fármacos, ceritinib y alectinib. Brigatinib comparte el mecanismo de acción de los TKI de segunda generación.

Aunque no existen estudios de comparaciones directas de eficacia y seguridad entre ceritinib, alectinib y brigatinib; en términos de PFS y actividad en SNC Brigatinib tiene ventajas frente a ceritinib y resultados similares a alectinib, aunque son comparaciones indirectas y carentes de valor estadísticos. No obstante, se considera relevante los buenos resultados de Brigatinib en términos de OS en esta población pretratada y de mal pronóstico, así como su alta actividad en el SNC.

En cuanto a la toxicidad si bien es similar a otros Inhibidores de ALK merece mención la incidencia de neumonitis durante las primeras semanas de tratamiento, algo que no se observa con los demás y por lo que debemos tener un estudio radiológico de tórax basal.

En el estudio ALTA se evaluó la calidad de vida y aunque tiene limitaciones por ser un estudio abierto sin placebo podemos decir que existen mejoría de los síntomas relacionados con la enfermedad.

Actualmente no se puede asegurar cual es la mejor secuencia terapéutica en aquellos pacientes que progresen a crizotinib, hasta que no se disponga de mejores biomarcadores de resistencia, pero se puede considerar que brigatinib es una excelente opción terapéutica para este grupo de pacientes y en especial por su alta actividad en el SNC.

CPNM: cáncer de pulmón no microcítico; PFS: progression free survival; OS: Overall Survival; ORR: Objective Response Rate; SNC: Sistema Nervioso Central.

# Resultados

**Medicamento:** Erleada® (apalutamida)<sup>7</sup> (Janssen)

## Descripción de Medicamento resultados según EPAR

**Indicación:** está indicado en hombres adultos para el tratamiento del cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico (CPRC-NM) con alto riesgo de desarrollar metástasis. Apalutamida también está indicada en cáncer de próstata hormonosensible metastásico. Dicha indicación, añadida a posteriori (enero 2020), no se analiza en este informe.

**Eficacia:** la supervivencia mediana sin metástasis fue de 40,5 meses en el brazo de apalutamida versus 16,2 meses en el grupo de placebo (HR 0.28, 95% CI, 0.23-0.35;  $P < .001$ ). El tiempo hasta progresión en los síntomas fue también significativamente mayor en el brazo de apalutamida comparado con placebo (HR, 0.57; 95% CI, 0.44-0.73;  $P < .001$ ). La supervivencia global mediana fue superior con Apalutamida (73.9 vs 59.9 meses, HR 0.78, 95% CI 0.64-0.96,  $p < 0.016$ ).

**Seguridad:** Los efectos adversos más comunes fueron fatiga (33%), hipertensión (28%), rash (24%), diarreas (23%), caídas (22%), artralgias (20%), pérdida de peso (20%) y náuseas (19%). Se registraron un 3% de muertes secundarias a eventos adversos, y un 15% discontinuaron el fármaco por toxicidad.

## Comentario experto ECO

El CPRC-NM abarca un espectro del cáncer de próstata que hasta 2019 carecía, en Europa, de tratamientos aprobados. En este escenario existe un subgrupo de pacientes con alto riesgo de desarrollar metástasis (PSADT <10 meses), que son los abarcados por esta nueva indicación.

Apalutamida es un inhibidor oral del receptor de andrógenos (RA) de nueva generación. Este fármaco bloquea el dominio de unión al ligando del receptor androgénico para así prevenir la translocación nuclear de dicho receptor, impedir la transcripción mediada por esta señal y de esta manera inhibir la proliferación celular. Este mecanismo de acción ha demostrado ser eficaz en etapas más tardías del cáncer de próstata.

Los resultados del estudio pivotal SPARTAN nos confirman que en pacientes sin metástasis detectables por pruebas de imagen convencional (TC y gammagrafía) y con alto riesgo de desarrollarlas, este fármaco es eficaz al menos en retrasar su aparición. Además, es capaz de retrasar la progresión sintomática del cáncer de próstata sin impactar negativamente en la calidad de vida de estos pacientes (medida por las escalas FACT-P, específica para pacientes con cáncer de próstata; y la EQ-5D-3L, escala general) objetivos secundarios del estudio, pero sin duda de relevancia clínica<sup>1,2</sup>.

A pesar de un buen perfil de seguridad, apalutamida puede asociarse ocasionalmente a efectos secundarios graves (incremento absoluto de eventos grado 3 o 4 frente a placebo del 19%), entre ellos fracturas patológicas, caídas, trastornos cognitivos y cardiovasculares. Además, hasta un 3% de los pacientes tratados con Apalutamida en el ensayo SPARTAN fallecieron por eventos adversos. Existen otra serie de toxicidades ligadas al fármaco que, si bien no son graves, pueden impactar en el día a día de los pacientes como la fatiga, pérdida de peso, artralgias, diarreas o rash cutáneo. Esto es vital en estos pacientes, habitualmente asintomáticos.

Finalmente, los datos presentados del SPARTAN en ASCO 2020<sup>3</sup> confirmaron que el tratamiento con Apalutamida incrementa la supervivencia global. Más aún, este beneficio se obtuvo a pesar de que un 89% de los pacientes que discontinuaron placebo recibieron de manera subsiguiente tratamiento activo contra el CPRC, lo cual refuerza la idea de que, al menos en pacientes con un PSADT inferior a 10 meses, el tratamiento precoz con esta droga impacta positivamente en el pronóstico de estos pacientes, incluso a pesar de los riesgos asociados a los eventos adversos.

Con todo ello, debemos optimizar la selección de pacientes candidatos a Apalutamida, individualizando cada caso con el objeto de preservar la balanza beneficio-riesgo. Algunos de los puntos a considerar antes de iniciar Apalutamida podrían ser la expectativa de vida del paciente, ciertas comorbilidades como la cardiovas-

CPNM: cáncer de pulmón no microcítico; PFS: progression free survival; OS: Overall Survival; ORR: Objective Response Rate.



# Resultados

cular, osteoporosis o condiciones neurológicas, y la evaluación de condiciones a menudo ligadas a pacientes ancianos como el riesgo de caídas o polifarmacia.

Existen dos fármacos con el mismo mecanismo de acción con resultados semejantes en el CPRC-NM: Enzalutamida (aprobado por EMA, pendiente de reembolso por el ministerio español) y Darolutamida (con opinión positiva del CHMP de la EMA, pendiente de aprobación). Ambas moléculas, al igual que Apalutamida, han demostrado, además de aumentar la supervivencia libre de metástasis, incrementar la supervivencia global, con HR próximos entre ellas<sup>4,5</sup>.

Por otro lado, y en ausencia de comparaciones directas, el perfil de toxicidad parece similar entre estas tres drogas. Si bien parecen existir sutiles diferencias en los efectos secundarios atribuibles a cada fármaco, estos datos podrían estar condicionados por la metodología relativa a la monitorización en los distintos estudios pivotales, por lo que en el futuro inmediato resultará imprescindible obtener datos de práctica clínica real para profundizar en estas disparidades. Hecha esta aclaración, los datos sugieren que Apalutamida se asocia a una mayor incidencia de diarreas y pérdida de peso, rash e hipotiroidismo, mientras que Enzalutamida parece asociarse a mayor fatiga que el resto de fármacos. Darolutamida no parece incrementar respecto a placebo los eventos neurológicos ni caídas, quizás porque esta droga no atraviesa la barrera hemato-encefálica. Aunque en escasas ocasiones, todos ellos incrementan el riesgo de eventos cardiovasculares mayores.

Finalmente, es esperable que a medio plazo la introducción de nuevas técnicas de imagen más sensibles como el PET-PSMA conduzcan a la extinción del CPRC-NM (la capacidad de detección de enfermedad lo-corregional o a distancia con esta prueba es del 98%)<sup>6</sup>. Se desconoce, por ejemplo, cual es el impacto de los inhibidores del RA frente a tratamientos locales en aquellos casos de CPRC-NM en los que el PET-PSMA detecta enfermedad oligometastásica o recidiva local.

En definitiva, apalutamida se suma al arsenal terapéutico del CPRC-NM, y supone un tratamiento válido en este escenario, en el cual es estrictamente necesaria una cuidada selección de pacientes.

CPNM: cáncer de pulmón no microcítico; PFS: progression free survival; OS: Overall Survival; ORR: Objective Response Rate.

# Resultados

**Medicamento:** Lorviqua® (lorlatinib)<sup>9</sup> (Pfizer)

## Descripción de Medicamento resultados según EPAR

**Indicación:** tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado positivo para la quinasa del linfoma anaplásico (ALK) cuya enfermedad ha progresado tras recibir: alectinib o ceritinib como primer tratamiento con un inhibidor de la tirosina quinasa (TKI) ALK o crizotinib y al menos otro TKI ALK.

**Eficacia:** Durante el ensayo pivotal fase II, los pacientes se incluyeron en seis cohortes distintas dependiendo del estatus de ALK, ROS1 y terapias previas. En los pacientes con ALK positivo tratados al menos un inhibidor de la ALK previamente, la respuesta objetiva se alcanzó en el 47% de los pacientes y la respuesta objetiva intracranial en aquellos pacientes con lesiones en SNC se alcanzó en el 63% de los pacientes (95% IC: 51,5 – 73,4). La ORR se alcanzó en el 69,5% (95% IC 56,1 – 80,8) de los pacientes que habían recibido previamente crizotinib y en el 38,7% (IC 29,6 – 48,5) de los pacientes tratados previamente con uno o más inhibidores de la ALK.

**Seguridad:** El perfil de seguridad de lorlatinib está en línea con lo que se espera de un inhibidor ALK. El efecto adverso más común fue la hipercolesterolemia (81%) seguido por la hipertriglicemias (60%). Otros efectos adversos fueron edema, neuropatía periférica, efectos cognitivos, disnea, fatiga, aumento de peso, artralgia, cambios de humor y diarrea.

## Comentario experto ECO

Lorlatinib es un inhibidor de ALK de tercera generación, cuya enfermedad ha progresado a alectinib o ceritinib como primera línea de tratamiento o crizotinib y al menos otra línea de tratamiento con otro TKI. Actualmente no se dispone en esta indicación de otros fármacos dirigidos, la alternativa sería la quimioterapia con respuestas inferiores al 10% y una mayor toxicidad.

Tiene una alta capacidad inhibitoria que incluye mutaciones de resistencia a otros inhibidores de ALK, mostrando además una alta actividad a nivel del SNC, lo que lo convierte en un fármaco muy atractivo en esta situación.

En cuanto a la toxicidad presenta un perfil favorable, siendo la hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia y el edema los más frecuentes y otro que debemos controlar es el riesgo de toxicidad neurológica aunque de menor incidencia pero importantes (neuropatías, cambios de conducta, alucinaciones).

En relación con la calidad de vida se puede observar que, aunque tiene limitaciones por el tipo de estudio con brazo único, se han analizado los PROs demostrando una mejoría en la calidad de vida, con mejoría en la esfera social, emocional y funcional.

Se considera que lorlatinib es una excelente opción en estos pacientes que han recibido tratamiento previo por las respuestas alcanzadas, con mejoría en calidad de vida y con buenas respuestas a nivel de SNC.

PRO: patient reported outcomes.

# Resultados

**Medicamento:** Vizimpro® (dacomitinib)<sup>8</sup> (Pfizer)

## Descripción de Medicamento resultados según EPAR

**Indicación:** tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).

**Eficacia:** Dacomitinib ha demostrado prolongar significativamente PFS comparado con gefitinib. La mediana del PFS en el grupo de dacomitinib fue de 14,7 meses (IC del 95%: 11,1, 16,6) en comparación con 9,2 meses (IC del 95%: 9,1, 11,0) en el brazo del gefitinib. La ORR fue de 75,3% (95% IC: 69.2, 80.8) en el brazo de dacomitinib y 70,2% (95% IC: 63,8, 76,1), Los resultados finales en OS fueron de 34.1 meses en el brazo de dacomitinib y 26.8 en el brazo de gefitinib (HR: 0.760 [95% IC: 0.582, 0.993]). La PFS al año fue mayor en el brazo de dacomitinib que en el de gefitinib (55,7% vs 35,9%) y también a los dos años (30,6% vs 9,6%).

**Seguridad:** Los efectos adversos más comunes que llevaron a una discontinuación en el tratamiento fueron diarrea, y la toxicidad cutánea. Los efectos adversos más comunes fueron diarrea (88%), paroniquia (61,7) y Dermatitis acneiforme (48,9%). Otros efectos adversos fueron piel seca, alopecia, tos, prurito, falta de apetito y paronimia.

## Comentario experto ECO

Dacomitinib, es un TKI de EGFR de segunda generación, indicado en el tratamiento de primera línea de pacientes CPNM localmente avanzado o metastásico EGFR positivo. Actualmente disponemos en esta indicación de cuatro fármacos: gefitinib, erlotinib (TKI primera generación), afatinib (segunda generación) y osimertinib (tercera generación). Dacomitinib comparte el mecanismo de acción de los TKI de segunda generación, inhibidores irreversibles.

En un estudio fase III se comparó dacomitinib contra gefitinib, demostrando superioridad en términos de PFS y OS, sin embargo, con peor perfil de seguridad, especialmente diarreas y toxicidad cutánea que obligó a reducir dosis en un 66% de los pacientes. No se incluyeron pacientes con afectación del SNC en este estudio.

Merece la pena destacar el aumento de supervivencia tras 48 meses de mediana de seguimiento y a pesar de la reducción de dosis.

No se puede asegurar cual es la mejor secuencia terapéutica en estos pacientes EGFR + en primera línea pero actualmente disponemos de inhibidores de tercera generación que han demostrado aumento de supervivencia comparados con los de primera generación, con actividad a nivel del SNC y mejor perfil de toxicidad.

CPNM: cáncer de pulmón no microcítico; PFS: progression free survival; OS: Overall Survival; ORR: Objective Response Rate.

# Resultados

**Medicamento:** Libtayo® (cemiplimab)<sup>10</sup> (Regeneron)

## Descripción de Medicamento resultados según EPAR

**Indicación:** tratamiento de pacientes adultos con carcinoma cutáneo de células escamosas (SCC) metastásico o localmente avanzado que no son candidatos para cirugía curativa o radiación curativa.

**Eficacia:** en términos de ORR (44%) se considera clínicamente relevante y sugiere que una proporción de pacientes se podrían beneficiar de una prolongación en la duración de la respuesta que puede resultar en un efecto positivo en PFS o OS. La duración de la respuesta fue más de seis meses para el 93% de los pacientes. Todavía se desconoce si el fármaco tendrá efectos en la PFS y una mejoría de la OS por lo que la aprobación por parte de la CE es condicionada a estos resultados a largo plazo si bien su uso en la clínica es a día de hoy un estándar en la mayoría de los casos en los que no hay una contraindicación mayor para recibir un tratamiento de inmunoterapia.

**Seguridad:** Los efectos inmunomediados más frecuentes fueron: hipotiroidismo (7,1%), neumonitis (3,74%), reacciones adversas en la piel inmunomediadas (2,0%), hipertiroidismo (1,9%) y hepatitis (1,9%). Se produjeron reacciones adversas inmunomediadas de grado 5 (0,7%), de grado 4 (1,2%) y de grado 3 (6,1%). Las reacciones adversas inmunomediadas provocaron la interrupción permanente de cemiplimab en un 4,4% de los pacientes.

## Comentario experto ECO

Cemiplimab supone la primera aprobación de un fármaco de inmunoterapia tipo anti-PD1 para tratar pacientes con carcinoma escamoso cutáneo metastásico o localmente avanzado no resecable (SCC).

Administrado en monoterapia se presenta como una nueva y eficaz opción de tratamiento para pacientes adultos con carcinoma cutáneo de células escamosas metastásico o localmente avanzado que no son candidatos para cirugía o radiación curativas. Su eficacia se ha evaluado en dos ensayos clínicos multicohorte abiertos multicéntricos, no aleatorizados (2): Estudio 1423 (Fase I) (NCT02383212) y 1540 (Fase II) (NCT02760498). En ambos estudios los pacientes recibieron cemiplimab 3 mg / kg por vía intravenosa cada 2 semanas. Se excluyeron pacientes con enfermedad autoinmune que requirió terapia sistémica con agentes inmunosupresores en los últimos 5 años, historia del trasplante de órgano sólido, tratamiento previo con bloqueo anti-PD-1 / PDL1 o bien anticuerpos u otros inhibidores del punto de control inmunitario, pacientes afectados de una infección por VIH, hepatitis B o hepatitis C, y pacientes con una puntuación de ECOG (PS)  $\geq 2$ .

Cemiplimab pertenece a una clase de fármacos denominados inhibidores de puntos de control inmunitario; la función de estos fármacos es fortalecer la respuesta inmunitaria del cuerpo ante los tumores.

Se objetiva una mayor respuesta y un mayor beneficio a largo plazo entre los pacientes que reciben cemiplimab respecto a los que reciben otros tratamientos como la quimioterapia o las terapias dirigidas que se usan para tratar este tipo tumoral. Entre los 30 pacientes con enfermedad metastásica que respondieron al tratamiento, más de la mitad presentan respuestas que duran más de 6 meses y a su vez, entre los pacientes con enfermedad metastásica que tuvieron el seguimiento más largo disponible, el 20% de los pacientes han logrado una RC, aumentando del 7% en el análisis primario de 2017. Entre los pacientes que lograron una RC en cualquier grupo, la mediana del tiempo para completar la respuesta fue de 11 meses y, al finalizar el análisis, 13 de estos pacientes seguían respondiendo y recibiendo cemiplimab. En comparación, solo alrededor de 15 a 25 % de los pacientes con SCC avanzado respondieron a los esquemas de quimioterapia o las terapias dirigidas que se usan en ocasiones para tratar esta enfermedad y mucho presentaron efectos secundarios debilitantes por esos tratamientos. Es un medicamento que destaca por su elevada tasa de respuestas y supervivencia libre de progresión, que es claramente superior a los tratamientos previos para esta patología.

CPNM: cáncer de pulmón no microcítico; PFS: progression free survival; OS: Overall Survival; ORR: Objective Response Rate.



# Resultados

El perfil de toxicidad de cemiplimab es novedoso y se caracteriza dentro del grupo de toxicidades inmunomediadas. Los efectos adversos comunes incluyen fatiga, sarpullido y diarrea. cemiplimab puede hacer que el sistema inmunológico ataque a los órganos y tejidos pudiendo afectar su funcionamiento. Estas reacciones a veces pueden llegar a ser graves o poner en peligro la vida por lo que su manejo temprano y multidisciplinar es clave.

También presenta un impacto positivo en la calidad de vida de los pacientes con carcinoma escamoso cutáneo metastásico o localmente avanzado no candidatos a cirugía o radioterapia curativa, frente al tratamiento quimioterápico en términos de retraso en el deterioro clínico y menor nivel de efectos secundarios, según las escalas de calidad de vida y síntomas específicos del carcinoma cutáneo escamoso.

En resumen, cemiplimab presenta datos de eficacia a corto y largo plazo en cuanto a tasa de respuestas y supervivencia libre de progresión respecto a tratamientos clásicos como la quimioterapia o las terapias dirigidas. Recientemente se han comunicado datos de mayor seguimiento con una supervivencia global estimada a 2 años del 73%, implicando un cambio radical de paradigma en la evolución y el tratamiento de estos pacientes a largo plazo; estos datos más recientes comunicados forman parte del conjunto de datos clínicos prospectivos más grande y maduro en pacientes con CSCC metastásico (mCSCC) o CSCC localmente avanzado (laCSCC) que no son candidatos para cirugía curativa o radiación. Este tratamiento presenta a su vez un perfil de toxicidad muy favorable, con una baja tasa de efectos secundarios que siempre son inmunomediados, y que en gran medida son controlables con tratamiento médico y algunas ocasiones pueden precisar de tratamiento inmunosupresor como corticoides. Todo ello, junto con su administración endovenosa actualmente en dosis de 350mg cada 3 semanas, impacta de forma muy positiva en la calidad de vida de los pacientes tratados. Actualmente Cemiplimab se presenta como el tratamiento de elección, a no ser que haya contraindicaciones mayores, en pacientes adultos con carcinoma epidermoide cutáneo metastásico o localmente avanzado no candidatos a cirugía o radioterapia curativa, independientemente de tratamientos sistémicos previos.

CPNM: cáncer de pulmón no microcítico; PFS: progression free survival; OS: Overall Survival; ORR: Objective Response Rate.



# Resultados

**Medicamento:** Talzena® (talazoparib)<sup>11</sup> (Pfizer)

## Descripción de Medicamento resultados según EPAR

**Indicación:** en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con mutaciones BRCA 1-2 germinales con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico HER2 negativo. Los pacientes deben haber sido tratados previamente con una antraciclina y/o un taxano, en (neo)adyuvancia, enfermedad localmente avanzada o metastásica, a no ser que los pacientes no fueran candidatos para estos tratamientos. Los pacientes con cáncer de mama con RH positivo deben haber recibido tratamiento hormonal previo o ser considerados no adecuados para el tratamiento hormonal.

**Eficacia:** La estimación de la mediana de la PFS fue de 8,6 meses y 5,6 meses en el brazo de talazoparib y quimioterapia, respectivamente (HR 0.54; 95% CI: 0.41, 0.71;  $p < 0.0001$ ). Talazoparib demostró una tasa de respuestas de 162,6% (IC 95%: 55.8-69.0), y el tratamiento estándar 27,2% (IC 95%: 19.3-36.3). Los datos de supervivencia global se consideraron inmaduros en el primer análisis intermedio.

**Seguridad:** el perfil de seguridad de talazoparib (caracterizado principalmente por toxicidad hematológica) es manejable con reducciones de dosis e interrupciones temporales de dosis como evidencia la baja tasa de abandonos de tratamiento.

## Comentario experto ECO

Talazoparib fue aprobado por la CE según los resultados del estudio fase III EMBRACA que aleatorizó 2:1 a talazoparib o mono-quimioterapia (elección por el investigador: capecitabina, vinorelbina, eribulina y gemcitabina) en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico previamente tratado con una antraciclina y/o un taxano, en (neo)adyuvancia, enfermedad localmente avanzada o metastásica, a no ser que los pacientes no fueran candidatos para estos tratamientos. Los pacientes con cáncer de mama con RH positivo debieron haber recibido tratamiento hormonal previo o ser considerados no adecuados para el tratamiento hormonal.

Se trata de un nuevo mecanismo inhibidor del PARP que actúa mediante la inhibición directa de PARP a través de su acción catalítica y mediante un fenómeno de Trapping por el cual el inhibidor del PARP se une a la proteína PARP y no se disocia fácilmente del ADN, lo que evita la reparación, replicación y transcripción de dicho ADN. Talazoparib ha demostrado una actividad preclínica superior a otros inhibidores especialmente por su actividad inhibitoria catalítica y potencial PARP-trapping.

Supone junto uno de los primeros medicamentos, junto a olaparib, aprobados en cáncer de mama localmente avanzado o metastásico HER2 negativo con mutación germinal BRCA 1 y BRCA 2.

Talazoparib destaca por su elevada tasa de respuestas y supervivencia libre de progresión. La toxicidad hematológica es la más frecuente siendo reversible tras ajuste de dosis, ese efecto secundario es común a la familia de inhibidores de PARP.

En ensayos, ha mostrado un impacto positivo en calidad de vida frente al tratamiento quimioterápico en términos de retraso en el deterioro clínico según las escalas de calidad de vida y síntomas específicos del cáncer de mama.

Los inhibidores de PARP, talazoparib y olaparib, se incorporarán en breve al tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 negativo y mutación en BRCA 1 y BRCA 2. Presentan datos de eficacia interesantes en todos los subgrupos, a diferencia de olaparib, quedando pendientes los resultados definitivos de supervivencia global. Son medicamentos con toxicidad hematológica destacable pero reversible con ajuste de dosis. Todo ello, junto con su administración oral, impacta de forma positiva en la calidad de vida de los pacientes tratados. En el algoritmo terapéutico del subgrupo receptor hormonal positivo se posicionarán tras los inhibidores de ciclinas, mientras que en población triple negativa quedarían tras una primera línea de quimioterapia en combinación con agentes anti PD1-PDL1.

CPNM: cáncer de pulmón no microcítico; PFS: progression free survival; OS: Overall Survival; ORR: Objective Response Rate.



# Resultados

**Medicamento:** Vitrakvi® (larotrectinib)<sup>12</sup> (Bayer)

## Descripción de Medicamento resultados según EPAR

**Indicación:** tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con tumores sólidos que presentan una fusión del gen del receptor de tirosina quinasa neurotrófico (NTRK).

**Eficacia:** Los ensayos principales para la aprobación de la EMA fueron tres: un fase I y dos fase II, uno en población pediátrica y otro fue un ensayo basket en mayores de 12 años. La ORR en el fase uno en paciente con fusión del gen NTRK fue de 88% (IC 95% 55,79). El porcentaje de respuestas completas (RC) fue 25% y el de respuestas parciales 63%. En el fase II en población pediátrica, la ORR en pacientes con fusión del gen NTRK fue de 81% (IC 95% 64,93), la RC 22 y la RP 56%. En el ensayo basket se incluyeron pacientes con cáncer de pulmón, tiroides, sarcoma, colorrectal, glándulas salivares, biliares, SNC y otros. La ORR en pacientes con fusión del gen NTRK fue 68% (IC 95% 55,79), la RC 11% y la RP 56%.

En el conjunto de los tres ensayos, la mediana de la PFS fue entre 38%-37% y la media fue entre 27,4 meses y 28,3 meses. La PFS a los seis meses fue del 77% y a los doce meses, del 64% (95% CI: 51, 76%). La tasa de OS a los 12 meses fue del 88% (95% CI: 81, 95%). La duración de la respuesta a seis meses fue del 73%, y a 12 meses fue del 39% de los pacientes.

**Seguridad:** larotrectinib parece razonablemente tolerable y la toxicidad se considera manejable con medidas apropiadas de minimización de riesgos como lo demuestra la baja tasa de interrupción del tratamiento. Los efectos adversos más comunes con larotrectinib fueron fatiga, náuseas, mareas, vómitos, elevación de las transaminasas, tos, estreñimiento y diarrea.

## Comentario experto ECO

El larotrectinib (inicialmente LOXO-101) fue desarrollado por Array Biopharma y Loxo. Se trata de un inhibidor de los receptores quinasa de la tropomiosina TrKA, TrKb y TrKC. En 2015 recibió la denominación como medicamento huérfano y terapia innovadora por la FDA en 2016 para el tratamiento de los tumores metastásicos portadores de la fusión cromosómica NTRK. Se trata del primer fármaco que se desarrolla de manera independiente al tipo de cáncer y sólo dependiente de la presencia de una alteración genómica muy concreta consistente en la traslocación cromosómica de las secuencias que codifican para alguna de las tres formas de receptores tirosin-quinasa de la tropomiosina (TrKA o TrK1, TrKb o TrK2, y TrKC o TrK3) con alguno de sus distintos y múltiples partners. Se han evaluado diferentes tipos de cáncer para determinar la incidencia de la presencia de estas fusiones confirmándose tres grupos en virtud de la incidencia de esta alteración: un primer grupo caracterizado por el fibrosarcoma infantil donde llega a alcanzarse casi un 100% de positividad para esta alteración; un segundo grupo como el cáncer papilar de tiroides con una frecuencia en torno al 20-25%, y un tercer grupo donde se sitúan neoplasias muy frecuentes pero con una incidencia en torno al 0.7-1.0% como serían el cáncer de pulmón no microcítico, colangiocarcinoma o adenocarcinoma de páncreas. La respuesta en los casos de tumores portadores de esta fusión es muy alta (75%-80%) con un perfil de seguridad excelente siendo un fármaco muy bien tolerado. Todo ello implica la necesidad de testar para esta alteración a los pacientes de cáncer dado el beneficio clínico tan alto y la baja toxicidad.

Larotrectinib constituye el primero de su clase en la terapia agnóstica ya que desde su desarrollo la inclusión de pacientes ha seguido criterios moleculares pantumorales. Por otra parte, es importante poner en valor un aspecto muy relevante: los datos clínicos en términos de eficacia y de perfil de seguridad del larotrectinib confirman dos hipótesis importantes del desarrollo terapéutico: la primera en relación con la selección de dianas con naturaleza de evento conductor crítico, y esto se da con la diana de las fusiones de NTRK donde se ha comprobado que estos tumores apenas presentan otras alteraciones moleculares acompañantes. Y, por otra parte, el diseño de fármacos muy selectivos que puedan incrementar la eficacia y disminuir la toxicidad, aspecto que se ratifica con el larotrectinib que ofrece en estos tumores con fusiones de NTRK un balance muy positivo en beneficio clínico que incluye una tasa de respuestas alta y duradera, con un perfil de excelente tolerancia al fármaco.

CPNM: cáncer de pulmón no microcítico; PFS: progression free survival; OS: Overall Survival; ORR: Objective Response Rate.



# Conclusiones



# Conclusiones

El presente informe se ha pensado para facilitar e informar a los decisores y profesionales sanitarios acerca de la innovación que podría ser introducida en el Sistema Nacional de Salud español a corto y medio plazo.

Los resultados del informe clasificados por categoría son:

**A.** La EMA está evaluando a través de su programa **PRIME** un **total de 4 medicamentos oncológicos**, de los cuales **3 son terapias avanzadas** y 1 es un medicamento biológico.

- La indicación con **más medicamentos considerados como PRIME** por la EMA es el glioblastoma (3).

**B.** De los **7 medicamentos oncológicos** en evaluación por el CHMP en febrero de 2020, **6 son sustancias químicas** y **1 es una combinación de productos biológicos**.

- La indicación de la que **más medicamentos se han empezado a evaluar por el CHMP** es el **cáncer de mama (3)**.
- **Dos medicamentos son considerados como huérfanos**.

**C.** El medicamento aprobado por el CHMP es una sustancia química, al igual que dos de las tres indicaciones pendientes de aprobación.

**D.** De los **9 nuevos medicamentos autorizados por la CE pendientes de comercialización en España** en febrero de 2020, **2 son medicamentos biológicos** y **7 son sustancias químicas**.

Además, **3 de los 9** recibieron la **autorización de manera condicional**, sujeta a nuevos datos por parte del responsable de comercialización y 1 tiene autorización en circunstancias especiales. La indicación con más medicamentos es CPNM con 3 de los 9 medicamentos.

**D.** La **EC ha dado la opinión positiva** a un total de 10 **nuevas indicaciones** de 8 medicamentos oncológicos diferentes. Dos medicamentos son de sustancia química y 5 son medicamentos biológicos.

En la comparación entre la FDA y la EMA se muestra que todos los medicamentos oncológicos aprobados por CE y con autorización en España, estaban ya aprobado por la FDA. Se puede observar que los medicamentos que más tiempo (2) llevan en evaluación por el CHMP, están ya aprobados por la FDA.



# Referencias

# Referencias

1. EMA. PRIME: priority medicines. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/prime-priority-medicines>. Consultado el: 11/03/2020
2. EMA. Medicines under evaluation. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/medicines-under-evaluation>. Consultado el: 11/03/2020
3. EMA CHMP Agenda, minutes and highlights. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/committees/chmp/chmp-agendas-minutes-highlights>. Consultado el 11/03/2020
4. EMA. Qarziba. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/qarziba>. Consultado el: 08/04/2020
5. EMA. Nerlyx. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/Nerlyx>. Consultado el: 08/04/2020
6. EMA. Alunbrig. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/Alunbrig>. Consultado el: 08/04/2020
7. EMA. Erleada. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/Erleada>. Consultado el: 08/04/2020
8. EMA Vizimpro. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vizimpro>. Consultado el: 11/03/2020
9. EMA Lorviqua. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lorviqua>. Consultado el 11/03/2020
10. EMA Libtayo. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/libtayo>. Consultado el 11/03/2020
11. EMA Talzenna. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/talzenna>. Consultado el 11/03/2020
12. EMA Vitrakvi. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vitrakvi>. Consultado el 11/03/2020

Una iniciativa científica de



Fundación para la  
Excelencia y la  
Calidad de la  
Oncología

Consultoría

