

Dacomitinib

en cáncer de pulmón no microcítico

▼Vizimpro®
(Pfizer)

Carlos Fernández Moriano

Resumen

Dacomitinib es un nuevo antineoplásico que actúa como inhibidor universal, selectivo, irreversible y competitivo con el ATP, del dominio tirosina cinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano (EGFR/HER1, pero también de HER2 y HER4), con actividad contra el EGFR mutado con deleciones en el exón 19 o la sustitución *L858R* en el exón 21. En base a ello, atenúa los procesos de crecimiento celular neoplásico (incluyendo, entre otros, la proliferación celular incontrolada, la migración celular, la invasión del estroma, la angiogénesis y la resistencia a la apoptosis), por lo que el medicamento ha sido autorizado, en monoterapia, para el tratamiento por vía oral de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras del *EGFR*.

En el ensayo pivotal de fase 3 y multicéntrico (ARCHER 1050; N= 452), el tratamiento con dacomitinib (45 mg/día) ha demostrado su capacidad de prolongar en 5,5 meses la mediana de la supervivencia libre de progresión frente al comparador activo gefitinib (14,7 vs. 9,2 meses; $p < 0,0001$). Sin diferencias destacables en la tasa de respuesta, el nuevo fármaco también aporta mejoras en la mediana de duración de la respuesta (14,8 vs. 8,3 meses) y en el tiempo hasta el fallo del tratamiento (11,1 vs. 9,2 meses), lo cual se traduce en un aumento de la supervivencia global con una prolongación de la mediana de 7,3 meses (34,1 vs. 26,8 meses con gefitinib; $p < 0,05$), si bien estos resultados se consideran exploratorios. Su eficacia se mostró consistente en todos los subgrupos de pacientes con independencia de factores como la edad (salvo > 75 años), el género, el hábito tabáquico, el tipo de mutación de *EGFR* o el estado funcional; la excepción de los pacientes de raza no asiática, en que no se verificó mejora de SLP, es considerado por la EMA como un hallazgo debido al azar. Además, un estudio de soporte de un solo brazo también apunta a interesantes resultados de eficacia con dacomitinib (mediana de SLP de 18,2 meses y de SG de 42,3 meses) en pacientes con mutación activadora de *EGFR*.

Fernández Moriano C. Dacomitinib (Vizimpro®) en cáncer de pulmón no microcítico. Panorama Actual Med. 2020; 44(436): 932-943

Por otra parte, el perfil toxicológico de dacomitinib es importante y desfavorable en comparación con gefitinib (aumento de la diarrea y de toxicidades cutáneas), pero clínicamente manejable y en línea con lo esperado por los resultados de seguridad de afatinib, el otro EGFR-TKI de 2ª generación disponible. Casi todos los pacientes reportan algún evento adverso durante el tratamiento (de grado 3-4 en más de la mitad), destacando por su frecuencia las reacciones adversas del tracto gastrointestinal (diarrea y estomatitis), de la piel (dermatitis, sequedad, rash o prurito), de las uñas (paroniquia) y una reducción del apetito. La tasa de eventos adversos graves relacionados con dacomitinib alcanzó el 7% (sobre todo, diarrea, enfermedad pulmonar intersticial, dermatitis cutánea y reducción del apetito), lo cual se asocia con una tasa de discontinuación permanente por toxicidad del fármaco a tener en cuenta (9,7%); también notable es la proporción de pacientes que requiere reducciones de dosis (52%).

En resumen, el retraso en la progresión del tumor que aporta dacomitinib se considera clínicamente relevante, especialmente por demostrarlo frente a gefitinib, un fármaco comúnmente empleado en la práctica clínica en primera línea de CPNM avanzado o metastásico con mutaciones de *EGFR*. A pesar de un peor perfil de seguridad, éste se considera manejable, y los aspectos de eficacia pueden convertirlo en una alternativa interesante para el tratamiento de pacientes no pre-tratados. Sin embargo, no implica novedad mecanística alguna ni es una opción curativa, y los más favorables resultados clínicos divulgados para otros inhibidores de tirosina cinasa de *EGFR*, especialmente osimertinib, sugieren que dacomitinib no sería la opción preferente en la mayoría de pacientes, por lo que no parece aportar una innovación clínica sustancial.

Aspectos fisiopatológicos

El término *cáncer de pulmón* (o carcinoma broncogénico) hace referencia a aquél provocado por células malignas derivadas de las vías respiratorias o del parénquima pulmonar. Estos tumores se dividen en distintos tipos en función del tamaño y la apariencia histopatológica de las células malignas. En global, el cáncer de pulmón es actualmente el tumor más incidente –supone el 13% de todos los nuevos casos de cáncer– y letal en el mundo –responsable del 19% de todas las muertes por cáncer–; provoca más muertes que los cánceres de mama, colon y próstata juntos. Según cifras de GLOBOCAN, en 2018 se confirmaron casi 2,1 millones de casos (el 11,6% del total de cánceres) y casi 1,8 millones de muertes a nivel mundial; fue el cuarto tipo tumoral más prevalente tras el de mama, próstata y colon, con una prevalencia a 5 años de 2,1 millones de pacientes de todas las edades (OMS, 2018).

En España, su incidencia (~77 nuevos casos por cada 100.000 habitantes) es mayor que en el conjunto de la Unión Europea (~66 casos por 100.000 habitantes, unos 470.000 casos anuales), donde su incidencia ha experimentado un descenso de casi el 11% desde 2012; en mujeres, en cambio, la mortalidad ha aumentado un 5%. Para el año 2020, la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) estima que se diagnosticarán 29.638 nuevos casos de cáncer de pulmón en nuestro país, que afectarán mayoritariamente a hombres (con casi 22.000 nuevos casos); el cáncer de pulmón se situará, así, como el cuarto tipo de cáncer más incidente, solo por detrás del cáncer colorrectal, el de próstata y el de mama.

Además, hay que subrayar que la **supervivencia** del cáncer de pulmón es **muy baja** y su letalidad es muy elevada: la supervivencia global a los 5 años es del 16%, tanto en Europa como en Estados Unidos (Cerezo *et al.*, 2017). Por ello, en España su prevalencia en ambos sexos a 5 años era de solo el

3,4% del total de tumores en 2018, cuando vivían en nuestro país 28.833 personas con cáncer de pulmón. Ese año se produjeron 22.133 defunciones confirmadas por cáncer de pulmón (casi 17.200 en hombres), situándose como la **principal causa de muerte por cáncer** en nuestro país, por encima del colorrectal (11.265), páncreas (7.132), mama (6.621) y próstata (5.841).

En líneas generales, la **causa** predominante del cáncer de pulmón es la **exposición al humo del tabaco** (90%), en la mayor parte de los casos por tabaquismo activo, aunque también puede contribuir el tabaquismo pasivo. Adicionalmente, se han identificado otros factores que pueden actuar sinérgicamente con el humo del cigarrillo y modificar la prevalencia del cáncer de pulmón, como son los siguientes:

- la **dieta**: las frutas y verduras con elevado contenido en antioxidantes son factores protectores para el desarrollo de cáncer de pulmón;
- la **actividad física**: los individuos con mayor actividad tienen un riesgo más bajo de desarrollo de cáncer de pulmón que quienes son sedentarios;
- la **exposición ocupacional**, ya sea ambiental en el ámbito doméstico o industrial, como es el caso del radón, asbesto, humo de chimeneas y cocinas;
- la **radiación**: por ejemplo, la exposición continua a las radiaciones ionizantes;
- la **polución ambiental**, sobre todo en las zonas urbanas con un mayor grado de contaminación ambiental;
- **factores relacionados con el huésped**, como la susceptibilidad genética, pues no todos los individuos fumadores y/o expuestos a agentes carcinógenos desarrollan este tipo

de neoplasia, existiendo cierto grado de agregación familiar para el desarrollo de cáncer de pulmón;

- o la existencia de una **neumopatía adquirida** como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y los procesos fibróticos; conviene tener en cuenta que la EPOC es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de cáncer de pulmón, siendo el fenotipo enfisematoso el que se asocia con una incidencia más alta de cáncer de pulmón.

Aunque existen otros tipos de cáncer de pulmón (sarcomas, carcinoides, etc.), la inmensa mayoría de los casos de cáncer de pulmón corresponden a **carcinomas**, es decir, tumores malignos que nacen de células epiteliales. Tradicionalmente, la gran mayoría de carcinomas de pulmón se divide en dos tipos principales, en función de la estirpe celular de donde provengan. Si se originan en las células del sistema neuroendocrino se llama carcinoma indiferenciado o **cáncer de pulmón de células pequeñas** o también llamado **microcítico** (CPM), que es minoritario y suele representar <20% de todos los casos de cáncer de pulmón. Si el origen es el epitelio bronquial, bronquiolar o traqueal, conduce al **cáncer de pulmón de células no pequeñas** o **no microcítico** (CPNM), que supone más del 80-85% de los casos. En raras ocasiones los cánceres de pulmón tienen características de los dos tipos celulares; estos cánceres se conocen como cánceres mixtos de células pequeñas/grandes.

Tal distinción responde no solo a criterios histológicos sino a un comportamiento clínico sustancialmente diferente entre ambas entidades. El CPM es el tumor pulmonar de crecimiento más rápido y de aparición de metástasis más precoces. Por su parte, dentro del CPNM se pueden definir 3 grandes variantes que acumulan ese alto número de cánceres pulmonares (>80%):

- **Carcinoma epidermoide o de células escamosas:** es el más frecuente (alrededor del 25-35% de todos los cánceres de pulmón) y se localiza preferentemente en los bronquios principales, segmentarios o subsegmentarios, comenzando cerca de un bronquio central. Es el más claramente relacionado con el consumo de tabaco. Comúnmente se ve necrosis y cavitación en el centro del tumor. Aquellos tumores de células escamosas bien diferenciadas a menudo crecen más lentamente que los otros tipos de cáncer.
- **Adenocarcinoma o carcinoma no escamoso:** representa también cerca del 35-40% de todos los carcinomas de pulmón y es característica la presencia de mucosustancias. Se suele originar en el tejido pulmonar periférico y, aunque la mayoría de los casos de adenocarcinomas de pulmón están asociados al hábito de fumar cigarrillos, también es la forma más frecuente de cáncer de pulmón entre aquellos que nunca han fumado o dejaron de fumar hace varias décadas. Uno de sus subtipos, el *carcinoma bronquioloalveolar* (3%), se ve con más frecuencia entre mujeres que nunca han fumado y generalmente muestra grandes diferencias interindividuales en las respuestas a los tratamientos.
- **Carcinoma de células grandes:** representa un 10-15% de todas las formas de cáncer de pulmón y son tumores que crecen con rapidez cerca de la superficie del pulmón. A menudo son células pobremente diferenciadas y tienden a metastatizar pronto.
- **Carcinoma de células gigantes y estrelladas:** supone menos del 1% de todas las formas de cáncer de pulmón.

El **diagnóstico** del cáncer de pulmón incluye un estudio morfológico, histológico y molecular; el desarrollo actual

de las técnicas genéticas permite identificar mutaciones oncogénicas de gran relevancia. La mayoría de los pacientes con cáncer de pulmón –con independencia del tipo– presenta síntomas en el momento del diagnóstico, debido a que el tumor se encuentra por lo general en un estadio avanzado de la enfermedad. Solo un 5-10% de ellos está asintomático en el momento del diagnóstico, efectuándose éste de forma casual al realizarse una radiografía de tórax por otro motivo o por un chequeo rutinario.

Los **factores pronósticos** más importante en el CPNM son el **estadio de extensión** y el **tipo histológico**: la afectación linfática y la escasa diferenciación de las células tumorales determinan un peor pronóstico. La supervivencia disminuye progresiva y significativamente con la evolución del tumor, desde una mediana de supervivencia de 59 meses (unos 5 años) para los pacientes diagnosticados en estadio IA (tasa de supervivencia a los 5 años del 49%) hasta solo 4 meses en los pacientes en estadio IV (tasa de supervivencia a los 5 años del 1%). Globalmente, en torno al 15-20% de los pacientes con CPNM siguen vivos a los 5 años del diagnóstico. Además, el mal estado general y la pérdida de peso se han asociado a una supervivencia más corta, y algunos estudios sugieren que los individuos afroamericanos tienen un peor pronóstico.

En los últimos años han adquirido también significado pronóstico otros factores, fundamentalmente biológicos, llegando a constituir una medida indirecta de la agresividad de la neoplasia. Actualmente se conocen varias **alteraciones moleculares** con implicación clínica y pronóstica, puesto que se dispone de fármacos específicos para realizar un tratamiento individualizado. Por ejemplo, se han descrito marcadores de respuesta al tratamiento específico frente a una diana con

inhibidores de tirosina cinasas (TKI, *tyrosine kinases inhibitors*).

Entre ellos, el más importante y frecuente es la mutación activadora del gen que codifica para el **receptor del factor de crecimiento epidérmico** (EGFR), presente en el 10-20% de los casos de CPNM en pacientes de raza blanca (en asiáticos, esa prevalencia asciende hasta el 30-50%), seguido por las translocaciones y reordenamientos del gen que codifica la cinasa del linfoma anaplásico (ALK), identificados en el 2-7% de pacientes. Los pacientes con mutación del gen EGFR, más común en aquellos tumores de histología no escamosa, presentan un pronóstico significativamente mejor que los que no la tienen. De hecho, las delecciones en el exón 19 y las mutaciones puntuales en el exón 20 han demostrado valor predictivo de respuesta (elevados niveles de apoptosis ante el tratamiento con TKI), aunque la mutación T790M¹ en el exón 20 –y, en menor medida, las mutaciones L861Q y G719X– es importante porque está asociada a resistencia a los TKI (hasta el 65% de los casos resistentes presentan dicha mutación).

Otros genes mutados con menor frecuencia en el CPNM son los siguientes: KRAS, ROS, BRAF, HER₂ o MEK₁; las mutaciones del gen del KRAS (*sarcoma viral de rata Kristen*) se asocian a una menor supervivencia. Además, la expresión de PD-L1 (el ligando de la proteína de muerte celular programada) en el tumor también se asocia con una reducida supervivencia y un peor pronóstico, de manera que la inhibición del eje PD-L1/PD-1 ha demostrado actividad antitumoral en varios estudios preclínicos. La probabilidad de encontrar mutaciones es mayor en los pacientes con adenocarcinoma (el 60% tiene una mutación oncogénica), en los no fumadores (excepto las del gen KRAS, que se asocian fuertemente con historia de tabaquismo), en las mujeres y en los individuos de raza asiática,

1 Esta mutación consiste en la sustitución de un residuo de metionina por uno de treonina en la posición 790 del dominio cinasa (T790M) del EGFR y provoca un cambio en la región de acoplamiento del ATP al EGFR, favoreciendo su unión al tiempo que reduce la inhibición –competitiva por el ATP– de los inhibidores reversibles de EGFR convencionales (gefitinib o erlotinib).

aunque no son exclusivas. Por ello, se recomienda su detección en todos los pacientes con CPNM en estadio IV de estirpe no escamosa y en los casos seleccionados de histología escamosa en sujetos no fumadores o exfumadores de menos de 15 paquetes-año.

Entre las **manifestaciones clínicas** iniciales debidas al crecimiento tumoral, la **tos** –que puede ser seca, aumentar en frecuencia respecto a la situación basal o presentar un cambio en sus características– es el síntoma inicial más frecuente (30-55%); no obstante, hasta en cerca de un tercio de los casos la **hemoptisis** (expectoración de sangre) es el único síntoma de presentación (15-30%), siendo su presencia rara en los pacientes con metástasis pulmonares de neoplasias extratorácicas. La dificultad respiratoria –**disnea**– aparece en el 10-30% de los casos y puede deberse a la compresión extrínseca o a la obstrucción tumoral de un bronquio principal o de la tráquea.

Entre las manifestaciones debidas a la diseminación intra-torácica del cáncer de pulmón (**cáncer localmente avanzado**) destaca el **dolor torácico** por invasión de las estructuras de la pared torácica (presente al diagnóstico en alrededor del 20% de los pacientes con cáncer de pulmón, si bien > 50% de pacientes lo refiere en algún momento de la evolución), y el **derrame pleural** (8-15% de los casos), generalmente por la extensión pleural directa del tumor, aunque también puede ser secundario a la obstrucción del drenaje linfático por afectación ganglionar mediastínica.

Adicionalmente, se han descrito –con menor frecuencia– los siguientes signos clínicos: a) ronquera, indicativa de la invasión del nervio laríngeo izquierdo recurrente, que discurre por la parte inferior del arco aórtico; b) parálisis del nervio frénico, que recorre el pericardio y provoca la elevación del hemidiafragma, sobre todo en el lado

izquierdo; c) disfagia, por compresión del esófago; d) estridor, debido a un estrechamiento de la tráquea, ya sea por invasión tumoral directa o por parálisis de ambas cuerdas vocales; e) derrame pericárdico (5-10%); f) síndrome de vena cava superior, que se produce por compresión de la misma por adenopatías paratraqueales derechas o invasión directa por el propio tumor; g) *síndrome de Pancoast*, que provoca dolor en el hombro y en la pared torácica superior, como consecuencia de un tumor localizado en el ápex pulmonar que invade estructuras adyacentes; y h) *síndrome de Horner* (que se caracteriza por la tríada de ptosis, miosis y anhidrosis) por afectación del ganglio superior cervical.

Los síntomas procedentes de las **metástasis** a distancia son menos frecuentes como forma de presentación del cáncer de pulmón (30%). Las localizaciones más comunes de las metástasis –más frecuentes en el tipo microcítico– son el cerebro, los huesos, el hígado y las glándulas suprarrenales. De hecho, el cáncer de pulmón es la primera causa de metástasis en el sistema nervioso central (SNC), que afectan al 10% de los pacientes en el momento del diagnóstico y hasta el 50% de ellos las desarrolla en el transcurso de la enfermedad. Las metástasis óseas ocurren en el 25% de los pacientes con cáncer de pulmón (especialmente la columna vertebral, la pelvis, las costillas y los fémures), mientras que la afectación hepática (10-25%) suele ser silente hasta fases muy avanzadas de la enfermedad. Las metástasis suprarrenales también son frecuentes (25-45%) aunque también suelen ser clínicamente silentes (Cerezo et al., 2017).

TRATAMIENTO

Grosso modo, el tratamiento indicado en los estadios precoces (estadios I y II) del CPNM es la **resección quirúrgica**, sin haberse demostrado ningún beneficio significativo con el tratamiento quimioterápico adyuvante. Sin embargo, en el momento del diagnóstico, la mayoría de pacientes (> 65%) se encuentran en un estadio avanzado² (IIIB y IV) y no pueden someterse a cirugía, único tratamiento potencialmente curativo. En esos casos el pronóstico continúa siendo deficiente (las tasas de supervivencia a largo plazo son bajas y casi ningún paciente llega a curarse) y la citología y el perfil molecular del tumor son importantes para decidir el tratamiento –quimio y radioterapéutico– de elección. Los tumores en estadios IIIA, caracterizados por presentar afectación ganglionar mediastínica limitada, son en ciertos casos susceptibles de cirugía tras la administración de un tratamiento previo adyuvante de quimioterapia (y radioterapia), con lo que se ha mejorado la supervivencia de la resección aislada.

Por tanto, el CPNM localmente avanzado en estadio III (que representa al menos un 20-30% de todos los nuevos diagnósticos) consiste en una población heterogénea con dos subconjuntos: estadios IIIA y IIIB. En torno a un tercio de los pacientes con enfermedad en estadio IIIA se consideran operables, pero la mayoría de los pacientes con estadio IIIA/B tienen una enfermedad inoperable quirúrgicamente (no resecable), aunque sí son susceptibles de recibir un tratamiento de quimiorradiación de intención curativa.

Los objetivos del abordaje terapéutico del CPNM avanzado son: el incremento de la supervivencia global (SG), el incremento de la supervivencia libre de progresión (SLP) tumoral, el manejo

2 Cada vez más son más numerosos los estudios que incluyen a determinados pacientes en estadio IIIB o IV (sin derrame pleural ni afectación ganglionar extensa) para recibir tratamiento preoperatorio quimio y radioterápico o quimioterápico solo, pues en caso de buenas respuestas podrían pasar a ser resecables quirúrgicamente.

de síntomas y la mejora de la calidad de vida. En la elección del tratamiento individualizado se deben tener en cuenta factores como la histología y el tamaño del tumor primario, las características moleculares (posible presencia de marcadores tumorales para terapias dirigidas), la edad, el estado funcional, el peso, las comorbilidades y las preferencias del paciente. Además, es frecuente que el paciente se vea afectado emocionalmente (miedo, ira, dolor, ansiedad, depresión, soledad, etc.) y requiera atención psicológica.

El **tratamiento** estándar de primera línea para el CPNM localmente avanzado y no operable es la quimiorradiación concurrente con intención curativa. La opción inicial general suele consistir en un esquema de **quimioterapia** basada en 2-4 ciclos de doblete **a base de complejos con platino**³ (fundamentalmente cisplatino, carboplatino y oxaliplatino) (**Tabla 1**) y **radioterapia** con 60 Gy de dosis total de radiación administrada en fracciones de 1,8-2 Gy/diario distribuida en 30-33 sesiones; tal régimen se ha

mantenido sin cambios durante las últimas 2 décadas. Cuando la quimiorradiación concurrente no es posible, la quimioterapia secuencial seguida de radioterapia definitiva puede ser una alternativa válida. Se ha demostrado clínicamente que otras opciones, como la quimioterapia neoadyuvante de inducción adicional o de consolidación posterior a la quimiorradiación, no mejoran los resultados de SG.

Tabla 1. Regímenes de quimioterapia empleados en CPNM con más frecuencia. Adaptado de Cerezo *et al.* 2017.

Régimen	Fármaco	Dosis y pauta posológica	Intervalo
PV	Cisplatino Vinorelbina	100 mg/m ² , día 1 25 mg/m ² , días 1, 8 y 15	4 semanas
PG	Cisplatino Gemcitabina	100 mg/m ² , día 1 1.000 mg/m ² , días 1, 8 y 15	4 semanas
CT	Carboplatino Paclitaxel	ABC 6 día 1 225 mg/m ² , día 1	3 semanas
DP	Cisplatino Docetaxel	75 mg/m ² , día 1 75 mg/m ² , día 1	3 semanas
PT	Cisplatino Paclitaxel	75 mg/m ² , día 2 135 mg/m ² , día 1	3 semanas
PP	Cisplatino Pemetrexed	60 mg/m ² , día 1 500 mg/m ² , día 1	3 semanas
CTB	Carboplatino Paclitaxel Bevacizumab	ABC= 6, día 1 200 mg/m ² , día 1 15 mg/kg, día 1	3 semanas
Monoterapia (regímenes de 2ª línea)	Docetaxel	75 mg/m ² , día 1	3 semanas
	Vinorelbina ^b	30 mg/m ² , días 1 y 8	3 semanas
	Gemcitabina ^b	1.000 mg/m ² , días 1, 8 y 15	4 semanas
	Topotecán	1,5 mg/m ² , días 1 al 5	3 semanas

^b Régimen habitual en pacientes con mal estado funcional (ECOG ≥ 2) o ancianos; ABC: área bajo la curva calculada según la fórmula de Calvert.

Estas estrategias pueden lograr el control inicial de la enfermedad y, posteriormente, debe hacerse un seguimiento activo para controlar la progresión tumoral. No obstante, una gran mayoría (> 50%) de los pacientes progresan y desarrollan metástasis a distancia, con frecuencia cerebrales, y hasta el 40% puede experimentar una recurrencia local. La mediana de SLP en pacientes que han recibido quimiorradioterapia es de aproximadamente

8 meses y la tasa de supervivencia a 5 años está en torno al 15%. En caso de progresión, la 2ª línea estándar de quimioterapia del CPNM avanzado puede consistir en monoterapia con taxanos como el paclitaxel y el docetaxel, o con pemetrexed (que aporta TRO < 10% y medianas de 3 meses para la SLP y de 8 meses para la SG). Otros fármacos antineoplásicos utilizados en 2ª línea son la gemcitabina y la vinorelbina. En general, la asociación de 2, 3 o 4

fármacos quimioterápicos ha demostrado tener una eficacia superior a la monoterapia. En las pautas con 3 fármacos se recomienda que, además de contener platino, se incluya paclitaxel.

No obstante, en aquellos pacientes en que se identifican –por técnicas genéticas– mutaciones activadoras de EGFR o ALK, la terapia de primera línea recomendada por las principales guías de práctica clínica (Majem *et al.*, 2019)

³ La introducción en terapéutica de los complejos de platino supuso un significativo incremento de los tiempos de supervivencia y de la calidad de vida de estos pacientes: ofrecen tasas de respuesta objetiva (TRO) del 15-35%, con medianas de 3-6 meses para la SLP y de 8-12 meses para la SG.

son los inhibidores específicos para cada tipo de tirosina cinasa.

Hasta ahora hay varios **inhibidores de tirosina cinasas** (TKI) autorizados en España para tratar el CPNM, concretamente cuatro inhibidores de EGFR (**EGFR-TKI**: afatinib, erlotinib, gefitinib y osimertinib) y otros tres dirigidos específicamente a formas mutantes de ALK (alectinib, ceritinib y crizotinib). También tienen indicación en CPNM la combinación de trametinib/dabrafenib (inhibidores de MEK y BRAF, respectivamente) y el nintedanib (inhibidor de múltiples tirosina cinasas).

En particular, los EGFR-TKI han demostrado un beneficio clínico superior a los regímenes basados en platino en la subpoblación de pacientes con mutaciones activadoras de EGFR. La eficacia de los mismos en términos de tasa de respuesta objetiva (TRO), SLP y SG ha ido mejorando, en comparación con los EGFR-TKI de primera generación (gefitinib y erlotinib), con la progresiva aparición de fármacos inhibidores irreversibles de segunda generación (afatinib), que previenen la homodimerización y heterodimerización de los receptores de la familia HER y bloquean las cascadas de señalización que involucran a las cinasas RAS, RAF, MEK y MAPK, blo-

queando así la proliferación celular, la invasión y metástasis del tumor. Un nuevo avance fue la más reciente comercialización de osimertinib (EGFR-TKI de tercera generación), dirigido específicamente a la mutación de resistencia más común en el exón 20 (T790M).

En pacientes sin selección de mutaciones oncogénicas se han descrito TRO bastante discretas para estos fármacos (TRO < 10% y medianas de poco más de 2 meses para SLP y de 7 meses para la SG). Pero cuando se emplean como 1ª línea en pacientes con mutación sensibilizadora en el dominio de la *tirosina cinasa* del EGFR y con la ausencia de mutaciones K-RAS, se han conseguido TRO de > 50% y una mediana de SLP de 9-13 meses. Así pues, la determinación de la mutación oncogénica es determinante para optimizar la respuesta terapéutica a los EGFR-TKI en pacientes con CPNM. En comparación con la quimioterapia estándar, afatinib, por ejemplo, es capaz de retrasar globalmente la progresión tumoral en estos pacientes en una mediana de 5,5 meses adicionales; los pacientes con genotipo tumoral Del-19 (deleciones en el exón 19) responden mejor que aquellos con mutación L858R –sustitución de leucina por arginina en posición 858– en el exón

21 (diferencia de 8 meses y 3,3 meses, respectivamente), aunque en el caso de otras mutaciones las diferencias son menos consistentes.

En pacientes con mutación T790M, osimertinib permite alcanzar TRO del 77% (vs. 39% para platino y prametexed) y una mediana de SLP de 8,2 meses (vs. 4,2 meses para platino y prametexed), habiendo demostrado superioridad sobre los TKI de primera generación en esa subpoblación. Posteriormente, osimertinib también ha mostrado superioridad a gefitinib y erlotinib en pacientes con deleciones en el exón 19 o con la mutación L858 del exón 21, aportando una mejora de la mediana de la SLP de 8,7 meses (18,9 meses vs. 10,2 meses con los TKI de 1ª generación; HR= 0,80; p < 0,0001) y de 6,8 meses en la SG (38,6 vs. 31,8; HR= 0,46; p < 0,05) (EMA, 2019).

En todo caso, a pesar de estos avances terapéuticos, los pacientes con CPNM y mutaciones activadoras de EGFR suelen progresar en un periodo medio de 8-19 meses tras una primera línea con los EGFR-TKI específicos, bien sean de 1ª, 2ª o 3ª generación. Por tanto, sigue existiendo una laguna terapéutica y una necesidad de nuevos fármacos que mejoren los resultados clínicos.

Acción y mecanismo

Dacomitinib es un inhibidor universal del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano (EGFR/HER1, HER2 y HER4), con actividad contra el EGFR mutado con deleciones en el exón 19 o la sustitución L858R en el exón 21. En base a ello, el medicamento ha sido autorizado, en monoterapia, para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) local-

mente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras del EGFR.

El EGFR, también llamado HER-1 o erbB1 k, forma parte de una familia bioquímica de receptores de membrana denominada *erbB*⁴, que está formada por 4 receptores –EGFR o HER-1 (*erbB1*), HER-2 (*erbB2/neu*), HER-3 (*erbB3*) y HER-4 (*erbB4*)– que en condiciones normales se encuentran en

la membrana de la célula en diversos tejidos. Sus ligandos específicos son el propio factor de crecimiento epidérmico (EGF) –proteína enzimática que actúa como reguladora de diversas funciones celulares especialmente implicadas en el crecimiento neoplásico (proliferación, supervivencia, reparación, adhesión, migración, etc.)– y otros péptidos relacionados con éste, entre los que cabe incluir el factor de

4 Además de en el cáncer de pulmón, están presentes en células de otros tumores sólidos. Así, se detectan en el 40-80% de los CPNM, pero también en el 95-100% de los cánceres de cabeza y cuello, en el 40-50% del cáncer renal, en el 25-80% de los tumores colorrectales y en el 25-35% de los cánceres de mama.

crecimiento transformante alfa (TGF α) y la anfiregulina. Tanto el EGF como el TGF α son capaces de desencadenar, tras su acción sobre el EGFR, una serie de eventos bioquímicos necesarios para continuar con el ciclo de división celular. Las anomalías de la vía de señalización de EGFR, desencadenadas por mutaciones activadoras del receptor o amplificación/sobreexpresión de sus ligandos, están involucradas en el proceso de carcinogénesis (que incluye la proliferación celular incontrolada, la migración celular, la invasión del estroma, la angiogénesis y la resistencia a la apoptosis, entre otros procesos) y dan lugar a diferentes subtipos moleculares de cáncer.

Dacomitinib se une de forma selectiva, irreversible (inhibición duradera) y competitiva con el ATP, a sus dianas de

la familia HER y sus variantes oncogénicas, lo que produce una inhibición prolongada: se entiende, por tanto, que se inhiban los procesos de crecimiento celular tumoral. Los estudios bioquímicos demostraron que la inhibición por dacomitinib de los dominios catalíticos de las formas humanas de HER-1, HER-2 y HER-4 (HER-3 no se evaluó por la ausencia de actividad cinasa intrínseca) se asocia con valores de IC₅₀ de 6,0 nM, 45,7 nM y 73,7 nM, respectivamente. Su afinidad para la inhibición de variantes de EGFR con deleciones en el exón 19 es potente, con cifras de K_i que oscilan de 0,4 a 3,8 nM, y muy superior a su afinidad por receptores EGFR con mutación T790M (K_i = 17 nM). Su selectividad hacia las cinasas de EGFR se demostró también muy elevada, siendo hasta 100 veces superior a la exhibida frente a la

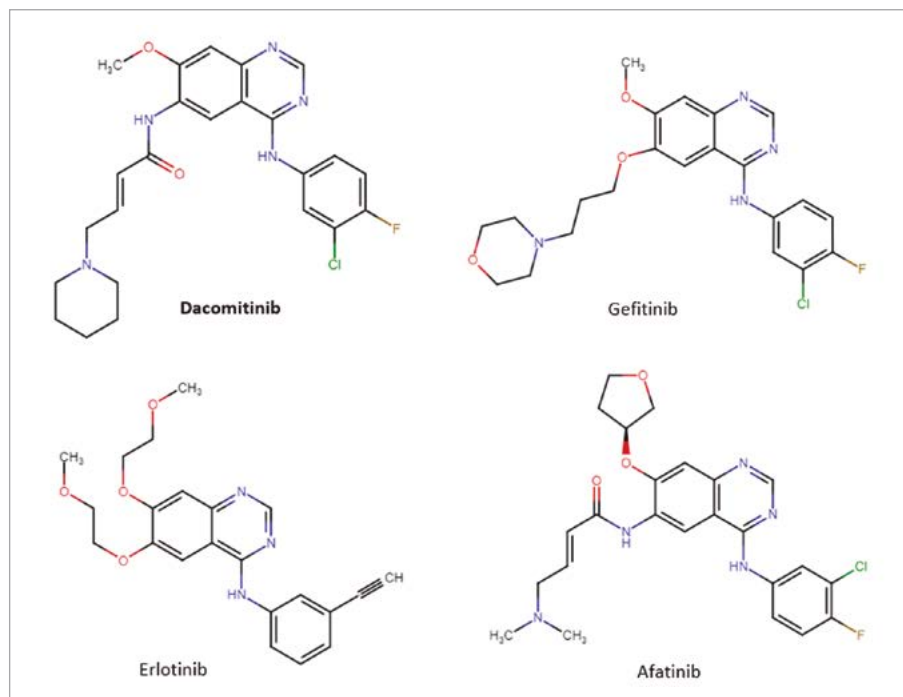
práctica totalidad de cinasas estudiadas. Se ha identificado un metabolito activo O-desmetilado de dacomitinib (PF-05199265), que es también un potente inhibidor *in vitro* de la familia de cinasas de EGFR, aunque se cree que su relevancia clínica es despreciable.

En otros estudios *in vitro* con líneas celulares de CPNM, dacomitinib exhibió una mayor potencia que gefitinib en la inhibición de su crecimiento –en términos de IC₅₀–, demostrando también eficacia notable en la inhibición del crecimiento tumoral en modelos animales con xenoinjertos tumorales que sobreexpresan una disregulación genética de receptores HER. En los modelos *in vivo*, dacomitinib presentaba una inhibición dosis-dependiente de la fosforilación de los receptores de tirosina cinasa (EMA, 2019).

Aspectos moleculares

Dacomitinib está relacionado estructural y farmacológicamente con otros miembros de la serie de inhibidores de proteína cinasas en la que se encuadran un gran número de principios activos comercializados en España. Como otros miembros de la serie, es el resultado de la optimización funcional mediante modelización molecular a partir de una serie de 2-fenilaminopirimidinas, de donde surgió el imatinib, cabeza de serie del grupo. Aunque se aprecia una diversidad estructural importante en dicho grupo, todos ellos presentan heterociclos derivados azólicos y guardan –en mayor o menor grado– una familiaridad química con la molécula de ATP, con la cual algunos de los principios activos compiten para provocar el bloqueo de la cinasa correspondiente. Se han desarrollado modelos moleculares de relación estructura-actividad para este grupo de sustancias y, en todos los casos, las interacciones estéricas y electrostáticas han demostrado ser determinantes para el efecto inhibitorio sobre la tirosina cinasa.

Figura 1. Estructuras químicas de los inhibidores de tirosina cinasas usados en el tratamiento del CPNM con mutaciones activadoras de EGFR.



Dacomitinib presenta una especial similitud estructural con otros EGFR-TKI usados en CPNM, tales como gefitinib y afatinib (**Figura 1**), con los que comparte un núcleo heterocíclico

nitrogenado de tipo quinazolinico, lo que sugiere que el mecanismo de bloqueo inhibitorio de las enzimas diana es similar, si bien las diferencias en el resto de la molécula pueden determi-

nar la afinidad y especificidad por el sustrato, así como la irreversibilidad de la inhibición. Se considera, como afatinib, un EGFR-TKI de segunda generación.

El fármaco, presente en el medicamento como monohidrato, tiene como nombre químico el (2E)-N-{4-

[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}-4-(piperidin-1-il)but-2-enamida, que se corresponde con la fórmula molecular $C_{24}H_{25}ClF-N_5O_2$ y un peso molecular de 487,95 Daltons. Se trata de un fármaco no higroscópico que se presenta como un polvo de color amarillo pálido; es insoluble en agua, ligeramente soluble en

acetona y acetonitrilo, y escasamente soluble en ácido acético. La molécula no exhibe quiralidad, presentándose el doble enlace en disposición trans. En cambio, sí muestra polimorfismo, con tres formas principales (A, B y C), de las cuales la forma A es el polimorfo predominante en estado sólido.

Eficacia y seguridad clínicas

La eficacia y seguridad de dacomitinib por vía oral han sido adecuadamente contrastadas en la indicación y dosis autorizadas fundamentalmente por los datos clínicos derivados de un estudio confirmatorio aleatorizado (1:1) de fase 3 (estudio **ARCHER 1050**), multinacional y multicéntrico (52 centros en 6 países), con diseño abierto, controlado con comparador activo y de grupos paralelos. Dicho ensayo pivotal evaluó, frente a gefitinib, el tratamiento diario con el nuevo fármaco como terapia de primera línea de un total 452 pacientes adultos con CPNM localmente avanzado, no susceptible de cirugía o radioterapia curativa, o metastásico con mutaciones activadoras del EGFR. El tratamiento experimental se mantuvo hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable, inicio de un nuevo tratamiento, retirada del consentimiento, muerte o decisión del investigador.

Los pacientes incluidos, en quienes se debía confirmar previamente el estado de la mutación de EGFR, presentaron unas características demográficas y de la enfermedad bien balanceadas entre los brazos del estudio. En conjunto, un 60% de pacientes eran mujeres, un 23% de raza blanca y un 77% de raza asiática, la edad media en el momento del reclutamiento era de 62 años (con un 11% de pacientes con ≥ 75 años), presentaban un buen estado funcional general (ECOG 0 en el 30% y ECOG 1 en el 70%), el 59% tenía una delección del exón 19 y el 41% tenía una mutación L858R en el exón 21. Se excluyeron del estudio pacien-

tes con otro tipo de mutaciones de EGFR, presencia o antecedentes de metástasis cerebrales, comorbilidades agudas o crónicas severas o con un estado ECOG ≥ 2 .

La variable primaria de eficacia fue la supervivencia libre de progresión (SLP) tras revisión radiológica ciega por un comité central independiente, mientras que entre las variables secundarias principales se valoraron la tasa de respuesta objetiva (TRO), la duración de la respuesta (DR), la supervivencia global (SG) y el tiempo hasta el fallo del tratamiento (TFT). La **Tabla 2** resume los principales resultados de eficacia divulgados del estudio pivotal, correspondientes al análisis por intención de tratar tras una mediana de seguimiento de los pacientes de 22,1 meses para la SLP (Wu *et al.*, 2017) y de 31,3 meses para la SG (Mok *et al.*, 2018).

Los análisis de subgrupos según la revisión por comité central independiente confirman la mejoría estadísticamente significativa en SLP del análisis primario, verificándose una eficacia consistente con independencia de la edad (hasta 75 años), el género, el estatus de hábito tabáquico, el tipo de mutación de EGFR o el estado funcional ECOG. La única diferencia se verificó en relación a la raza: los HR de la SLP según la revisión central independiente en pacientes asiáticos y no asiáticos fueron de 0,51 (IC_{95%} 0,39-0,66) y 0,89 (IC_{95%} 0,57-1,39), respectivamente; así, en pacientes asiáticos, la mediana de SLP fue de

16,5 meses en el grupo de dacomitinib y de 9,3 meses en el grupo de gefitinib, mientras que en pacientes no asiáticos la mediana de la SLP fue de 9,3 meses y 9,2 meses, respectivamente, sin beneficio significativo para dacomitinib en estos pacientes. No obstante, los posteriores datos de SG para pacientes no asiáticos muestran una mejora similar en términos numéricos al de la población general: mediana de 29,5 meses para dacomitinib y de 20,6 meses para gefitinib (HR= 0,72; p= 0,2073).

Adicionalmente, un ensayo de soporte de un solo brazo y de fase 2 (estudio A7471017), también multinacional y multicéntrico, respaldó la eficacia de dacomitinib (en dos dosis: 30 o 45 mg una vez al día) como 1ª línea en pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico no pretratados. La cohorte A de dicho estudio incluyó un total de 89 pacientes adultos con la máxima probabilidad de tener una mutación activadora de EGFR (la mitad de ellos con confirmación de delección en el exón 19 o mutación L858R en el exón 21), en su mayoría mujeres (67%), de menos de 65 años (57%), de raza asiática (55%) y no fumadores (79%). Los criterios de exclusión eran similares a los del estudio pivotal, permitiéndose que los pacientes hubieran recibido previamente quimioterapia adyuvante en estadios más precoces del tumor, siempre que se hubiera finalizado al menos 1 año antes del inicio del estudio.

Tabla 2. Principales resultados de eficacia para dacomitinib derivados del ensayo ARCHER 1050 (Wu et al., 2017; Mok et al., 2018).

Grupo de tratamiento	Dacomitinib 45 mg/día (N= 227)	Gefitinib 250 mg/día (N= 225)
Supervivencia libre de progresión según revisión central Número de acontecimientos (%) Mediana – meses (IC _{95%})	136 (59,9%) 14,7 (11,1-16,6)	179 (79,6%) 9,2 (9,1-11,1)
	HR= 0,59 (0,47-0,74) p < 0,0001*	
Tasa de respuesta objetiva según revisión central N respondedores (%; IC _{95%})	170 (74,9% ; 68,7-80,4)	161 (71,6% ; 65,2-77,4)
	p= 0,3883	
Duración de la respuesta en pacientes respondedores según revisión central mediana, meses (IC _{95%})	14,8 (29,5-37,7)	8,3 (7,4-9,2)
	HR= 0,40 (0,31-0,53) p < 0,0001	
Supervivencia global Número de acontecimientos (%) Mediana – meses (IC _{95%}) Probabilidad de supervivencia a los 30 meses	103 (45,4%) 34,1 (29,5-37,7) 56,2%	117 (52%) 26,8 (23,7-24,5) 46,3%
	HR= 0,76 (0,58-0,99) p= 0,044	
Tiempo hasta el fallo del tratamiento según revisión central Mediana – meses (IC _{95%})	11,1 (9,2-14,6)	9,2 (7,6-9,4)
	HR= 0,67 (0,54-0,83) p < 0,0001	

HR: hazard ratio.

* Significación estadística. De acuerdo con el criterio jerárquico, el análisis se detuvo con la evaluación de la TRO (que no alcanzó significación estadística), por lo que no se pudo evaluar formalmente la significación estadística de la mejora de la SG.

Los principales resultados (Jänne et al., 2014) apuntan a que, con una mediana de duración del tratamiento de 40 semanas, la mediana de la SLP en la población por intención de tratar fue de 11,5 meses, con una SLP a los 4 meses fue del 77% de los pacientes. En la subpoblación de pacientes con confirmación de mutaciones activadoras de EGFR (N= 45), la mediana de SLP alcanzó los 18,2 meses, y la mediana de la SG fue de 42,3 meses (con una probabilidad de supervivencia al año de tratamiento del 95,6%); además, la TRO fue del 75,6%, siendo todas ellas respuestas parciales, y la DR presentó una mediana de 17,2 meses. Estos resultados son ligeramente más favorables que los del estudio pivotal y confirman la eficacia de dacomitinib.

Desde el punto de vista de la **seguridad**, dacomitinib presenta un perfil toxicológico importante, pero clínicamente manejable por lo general. Ha sido adecuadamente definido en base a los datos agrupados de unos 1.600

pacientes que recibieron la dosis autorizada durante su desarrollo clínico (con independencia de la presencia de mutaciones activadoras de EGFR y de la línea de tratamiento), incluyendo los pacientes del estudio pivotal. Con una mediana de exposición de 66,7 semanas, la práctica totalidad de pacientes tratados con dacomitinib reportó algún evento adverso durante el tratamiento, graves en hasta 53%. Por su frecuencia y relación con el tratamiento, destacaron las siguientes: diarrea (87% vs. 56% con gefitinib), trastornos de las uñas – paroniquia – (62% vs. 20%), erupción/dermatitis (49% vs. 29%), estomatitis (44% vs. 18%), reducción del apetito (31% vs. 25%), sequedad de piel (28% vs. 17%), bajo peso (26% vs. 17%), alopecia (23% vs. 13%), prurito (22%), elevación de transaminasas hepáticas (22%) y náuseas (20%); todas ellas, salvo la alteración en los niveles de transaminasas y las náuseas, tuvieron una mayor incidencia que en los pacientes tratados con gefitinib.

Los eventos adversos graves relacionados con el tratamiento se notificaron en un 7% de los pacientes que recibieron dacomitinib, sobresaliendo entre ellos la diarrea (2%), la enfermedad pulmonar intersticial (1,2%), la erupción (1,2%) y la reducción del apetito (1,2%). Aunque la tasa de discontinuación permanente como consecuencia de las mismas no fue excesivamente alta (9,7% vs. 6,7% con gefitinib), hasta un 52% de pacientes tuvo que reducir la dosis del fármaco, destacando entre sus causas la erupción (32%), los trastornos de las uñas (16%) y la diarrea (8%). En el estudio pivotal, solo 2 muertes se relacionaron con la seguridad del tratamiento con dacomitinib (una por diarrea y otra por afectación hepática) y 1 con gefitinib (por diverticulitis del colon complicada por neumonía).

Aspectos innovadores

Dacomitinib es un nuevo antineoplásico que actúa como inhibidor universal, selectivo, irreversible y competitivo con el ATP, del dominio *tirosina cinasa* del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano (EGFR/HER1, pero también de HER2 y HER4), con actividad contra el EGFR mutado con deleciones en el exón 19 o la sustitución L858R en el exón 21. En base a ello, atenúa los procesos de crecimiento celular neoplásico (incluyendo, entre otros, la proliferación celular incontrolada, la migración celular, la invasión del estroma, la angiogénesis y la resistencia a la apoptosis), por lo que el medicamento ha sido autorizado, en monoterapia, para el tratamiento por vía oral de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras del EGFR.

Los datos clínicos conducentes a su aprobación por la EMA provienen fundamentalmente de un ensayo pivotal de fase 3 (ARCHER 1050), multicéntrico y multinacional, controlado por gefitinib. Sobre pacientes *naïve* (N= 452) con CPNM localmente avanzado (estadio IIIB) o metastásico (estadio IV), no operable y con mutaciones activadoras del gen EGFR, dacomitinib demostró una mejora estadística y clínicamente significativa en la supervivencia libre de progresión tumoral (variable primaria) según un comité de evaluación independiente, aumentando en una mediana de 5,5 meses los registros obtenidos con gefitinib (14,7 vs. 9,2 meses; $p < 0,0001$), uno de los EGFR-TKI usados como tratamiento estándar en 1ª línea. Aunque la tasa de respuesta objetiva no difirió de forma destacada (74,9% vs. 71,6% con gefitinib), los resultados del resto de variables secundarias parecen apoyar consistentemente la eficacia de dacomitinib, con aumentos en la mediana de duración de la respuesta (14,8 vs. 8,3 meses) y en el tiempo hasta el fallo del tratamiento (11,1 vs. 9,2 meses). La confirmación de

su superioridad clínica parecía deberse a los resultados de supervivencia global (la variable de eficacia más robusta y relevante que hay en oncología): con un periodo de seguimiento de más de 2 años y medio, la mediana de SG se prolongó en 7,3 meses en comparación con el tratamiento con gefitinib (34,1 vs. 26,8 meses; $p < 0,05$). No obstante, de acuerdo con el criterio jerárquico, el análisis se detuvo con la evaluación de la TRO, por lo que los resultados de SG se consideran exploratorios y no se pudo evaluar formalmente su significación estadística.

Cabe destacar que la eficacia en términos de SLP fue consistente en todos los subgrupos de pacientes, con independencia de factores como el género, el hábito tabáquico, el tipo de mutación de EGFR o el estado funcional, a excepción de la edad de > 75 años y de la raza no asiática; sin embargo, el EPAR de la EMA sugiere que ese hallazgo de eficacia diferencial en base a la raza puede deberse al azar, sin existir datos de farmacocinética o farmacodinamia que lo justifiquen. En todo caso, un estudio de soporte de un solo brazo contribuyó a confirmar el beneficio con dacomitinib en 1ª línea del CPNM, reportando medianas de SLP de 18,2 meses y de SG de 42,3 meses en pacientes con mutación activadora de EGFR.

Entre las principales limitaciones de la evidencia disponible hay que subrayar que el ensayo pivotal no incluyó pacientes con metástasis del sistema nervioso central, debiendo tenerse presente que hasta el 10% de los pacientes con cáncer de pulmón tiene metástasis cerebrales en el momento del diagnóstico y hasta el 50% de ellos las desarrolla en el transcurso de la enfermedad. Además, tampoco se presentan datos de pacientes tratados con dacomitinib tras una progresión posquimioterapia, que suele ocurrir en hasta un 60% de los pacientes; muchos de ellos presentan la mutación T790M

en el exón 20 del gen EGFR, no habiéndose estudiado esta subpoblación –ni con otro tipo de mutaciones diferentes a las que afectan al exón 19 o 21– en los ensayos con dacomitinib.

Por otro lado, el perfil toxicológico del nuevo fármaco ha sido adecuadamente caracterizado y, aunque importante y desfavorable en comparación con gefitinib, es clínicamente manejable y está en línea con lo esperado a la vista de la seguridad de afatinib, el otro EGFR-TKI de 2ª generación disponible (EMA, 2019). Casi todos los pacientes sufrieron algún evento adverso durante el tratamiento (de grado 3-4 en más de la mitad), destacando por su frecuencia las reacciones adversas del tracto gastrointestinal (diarrea y estomatitis), de la piel (dermatitis, sequedad de piel, *rash* o prurito), de las uñas (paroniquia) y una reducción del apetito. La tasa de eventos adversos graves relacionados con dacomitinib alcanzó el 7% (sobre todo, diarrea, enfermedad pulmonar intersticial, dermatitis cutánea y reducción del apetito), lo cual se asocia con una tasa de discontinuación permanente por toxicidad del fármaco a tener en cuenta (9,7% vs. 6,7% con gefitinib), siendo también notable la proporción de pacientes que requiere reducciones de dosis (52%); no obstante, solo dos muertes se relacionaron con el tratamiento.

Conviene recordar que, de los cerca de 2 millones de casos de CPNM que se diagnostican anualmente en todo el mundo, las mutaciones activadoras de EGFR acontecen en aproximadamente el 10-20% de los pacientes con CPNM de raza blanca y en el 30-50% de los de raza asiática, siendo más frecuentes en tumores de histología no escamosa, en mujeres y en no fumadores. Los pacientes con mutación activadora de EGFR presentan un pronóstico significativamente mejor que los que no la tienen, por la posibilidad de ser tratados en primera línea con inhibidores de tirosina cinasa específicos de

EGFR (EGFR-TKI: gefitinib, erlotinib, afatinib y osimertinib), que aportan un mayor beneficio clínico que la quimioterapia basada en platino, con tasas de respuesta del 56-80% y una SLP de 8 a 19 meses.

Los resultados comentados para dacomitinib son los primeros que demuestran una mejora en supervivencia global para un EGFR-TKI de 2ª generación en primera línea del CPNM con mutaciones activadoras de EGFR, de especial relevancia al compararse con uno de los fármacos clásicamente considerados como tratamiento estándar (el EGFR-TKI de 1ª generación gefitinib). En ausencia de comparaciones directas con el resto de EGFR-TKI usados en primera línea (erlotinib, afatinib y osimertinib), y a la espera de conocer las consideraciones del IPT de la AEMPS, para el posicionamiento de dacomitinib en su indicación se puede aludir a distintos meta-análisis que han realizado comparaciones indirectas (de robustez limitada) de los resultados de eficacia y seguridad de dichos fármacos.

Así, por ejemplo, se ha planteado que en la población de pacientes con mu-

taciones activadoras de EGFR, dacomitinib tiene una eficacia comparable a erlotinib en el retraso de la progresión tumoral (que puede ser superior en el subgrupo de pacientes con deleciones en el exón 19) y en SG (Ramalingam *et al.*, 2016). Otro trabajo (Franek *et al.*, 2019), en cambio, confirma que dacomitinib y osimertinib exhiben una mayor eficacia clínica en comparación con gefitinib, erlotinib y afatinib, y sugiere que deben ser considerados como opciones preferenciales en 1ª línea. Un meta-análisis en red (Zhao *et al.*, 2019), que incluyó los datos clínicos del ensayo pivotal de dacomitinib, concluyó que osimertinib y la combinación de gefitinib con quimioterapia a base de pemetrexed se asocian con los mejores registros de SLP y SG en pacientes con deleciones en el exón 19 y la mutación L858R en el exón 21. En esa línea, el meta-análisis más amplio y reciente (Li *et al.*, 2020), con datos de más de 4.000 pacientes tratados en ensayos clínicos con EGFR-TKI, también apunta a que la monoterapia con osimertinib es la mejor opción para la 1ª línea del tratamiento en términos de SLP, SG y de seguridad. Además, si consideramos que osimertinib también cubriría la población de pacientes que

desarrollen la mutación T760M, parece claramente la opción preferente y con un mayor potencial.

En resumen, el retraso en la progresión del tumor que aporta dacomitinib se considera clínicamente relevante, especialmente por demostrarlo frente a gefitinib, comúnmente empleado en la práctica clínica en 1ª línea del CPNM avanzado o metastásico con mutaciones de EGFR. A pesar de un peor perfil de seguridad (sobre todo, aumento de la diarrea y toxicidades cutáneas), se considera manejable, y los aspectos de eficacia –en supervivencia global– pueden convertirlo en una alternativa interesante para el tratamiento de pacientes no pre-tratados. Sin embargo, no implica novedad mecánica alguna ni es una opción curativa, y los favorables resultados clínicos divulgados para otros inhibidores de tirosina cinasa de EGFR, especialmente osimertinib, sugieren que dacomitinib podría no ser la opción preferente en la mayoría de pacientes, por lo que no parece aportar una innovación clínica sustancial.

Valoración

Dacomitinib

▼ Vizimpro® (Pfizer)

Grupo Terapéutico (ATC): L01XE47. OTROS AGENTES ANTINEOPLÁSICOS. Inhibidores directos de la protein-kinasa.

Indicaciones autorizadas: tratamiento de primera línea, en monoterapia, 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).

SIN INNOVACIÓN (*)

No implica aparentemente ninguna mejora farmacológica ni clínica en el tratamiento de las indicaciones autorizadas.

Fármacos relacionados registrados en España

Fármaco	Medicamento®	Laboratorio	Año
Imatinib	Glivec	Novartis	2002
Erlotinib	Tarceva	Roche	2006
Gefitinib	Iressa	AstraZeneca	2010
Crizotinib	Xalkori	Pfizer	2014
Afatinib	Giotrif	Boehringer Ingelheim	2014
Alectinib	Alecensa	Roche	2018
Osimertinib	Tagrisso	AstraZeneca	2018

Bibliografía

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Ficha técnica Vizimpro® (dacomitinib). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1191354001/FT_1191354001.html.

Cerezo Lajas A, de Miguel Díez J. Terapéutica farmacológica del cáncer de pulmón. En: *Trastornos oncológicos*. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. 2017; p. 381-94.

Cuellar Rodríguez S. Antineoplásicos activos sobre señalización celular. En: *Trastornos oncológicos*. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2017. p. 79-119.

Cuellar Rodríguez S. Cáncer de pulmón. *Panorama Actual Med* 2015; 39(385): 553-71.

European Medicines Agency (EMA). Vizimpro®. European Public Assessment Report (EPAR). EMA/201148/2019. 2019. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vizimpro-epar-public-assessment-report_en.pdf.

Franek J, Cappelleri JC, Larkin-Kaiser KA, Wilner KD, Sandin R. Systematic review and network meta-analysis of first-line therapy for advanced EGFR-positive non-small-cell lung cancer. *Future Oncol*. 2019; 15(24): 2857-71. DOI: 10.2217/fon-2019-0270.

Jänne PA, Ou SI, Kim DW, Oxnard GR, Martins R, Kris MG et al. Dacomitinib as first-line treatment in patients with clinically or molecularly selected advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2014; 15(13): 1433-41. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70461-9.

Li XY, Lin JZ, Yu SH. Front-line Therapy in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer With Sensitive Epidermal Growth Factor Receptor Mutations: A Network Meta-analysis. *Clin Ther*. 2020; 42(2): 338-50.e4. DOI: 10.1016/j.clinthera.2019.12.006.

Majem M, Juan O, Insa A, Reguart N, Trigo JM, Carcereny E et al.

SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (2018). Clinical & translational oncology: official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico. 2019; 21(1): 3-17. <https://doi.org/10.1007/s12094-018-1978-1>.

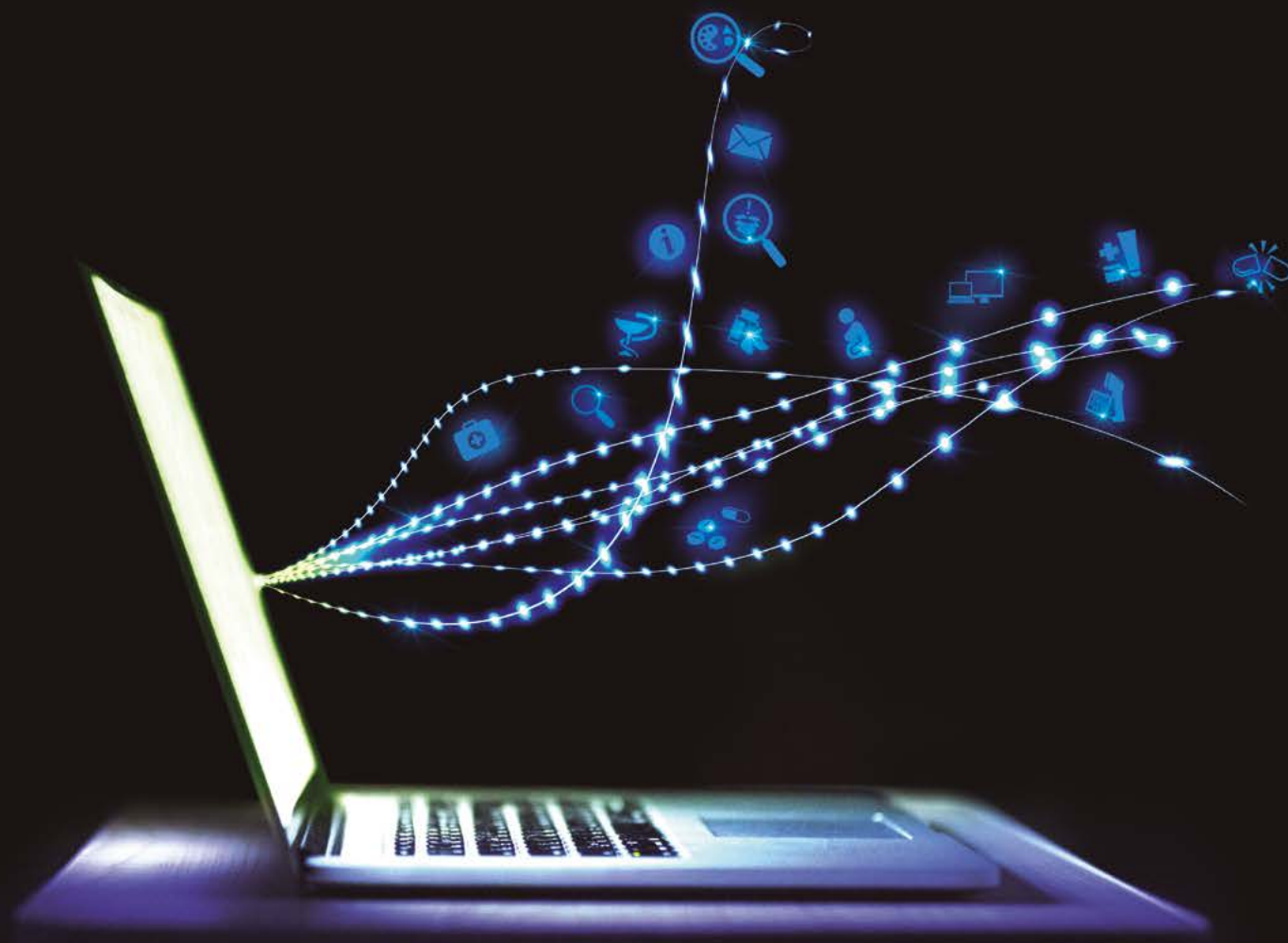
Mok TS, Cheng Y, Zhou X, Lee KH, Nakagawa K, Niho S et al. Improvement in Overall Survival in a Randomized Study That Compared Dacomitinib With Gefitinib in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer and EGFR-Activating Mutations. *J Clin Oncol*. 2018; 36(22): 2244-50. DOI: 10.1200/JCO.2018.78.7994.

Organización Mundial de la Salud (OMS). GLOBOCAN 2018: Estimated Cancer Incidence, Mortality, and Prevalence Worldwide in 2018. Disponible en: <http://gco.iarc.fr/> (acceso a 24 de julio de 2020).

Ramalingam SS, O'Byrne K, Boyer M, Mok T, Jänne PA, Zhang H et al. Dacomitinib versus erlotinib in patients with EGFR-mutated advanced nonsmall-cell lung cancer (NSCLC): pooled subset analyses from two randomized trials. *Ann Oncol*. 2016; 27(3): 423-9. DOI: 10.1093/annonc/mdv593.

Wu YL, Cheng Y, Zhou X, Lee KH, Nakagawa K, Niho S et al. Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017; 18(11): 1454-66. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30608-3.

Zhao Y, Liu J, Cai X Pan Z, Liu J, Yin W, Chen H et al. Efficacy and safety of first line treatments for patients with advanced epidermal growth factor receptor mutated, non-small cell lung cancer: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2019; 367: l5460. DOI: 10.1136/bmj.l5460.



BOT PLUS

AHORA, MÁS Y MEJOR

Hoy, BOT PLUS, la base de datos de información sanitaria del Consejo General de Colegios Farmacéuticos, cuenta con una nueva imagen y funcionalidades, y es, además, más digital que nunca. Ya lo verás.