



Farmacia Hospitalaria

ISSN: 1130-6343

ISSN: 2171-8695

farmhosp@grupoaulamedica.com

Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

España

Espinosa Bosch, María; Asensi Díez, Rocío; García Agudo, Sara; Clopés Estela, Ana

Nintedanib in combination with docetaxel for second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer; GENESIS-SEFH drug evaluation report

Farmacia Hospitalaria, vol. 40, no. 4, 2016, July-, pp. 316-327

Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria
España

DOI: <https://doi.org/10.7399/fh.2016.40.4.10455>

Available in: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=365964187008>

- How to cite
- Complete issue
- More information about this article
- Journal's webpage in [redalyc.org](https://www.redalyc.org)

The logo for Redalyc, featuring the word 'redalyc' in a stylized font with a red dot above the 'i' and a red line through the 'y'.

Scientific Information System Redalyc

Network of Scientific Journals from Latin America and the Caribbean, Spain and Portugal

Project academic non-profit, developed under the open access initiative

How to cite this article/Cómo citar este artículo:

- Espinosa Bosch M, Asensi Díez R, García Agudo S, Clopés Estela A. Nintedanib in combination with docetaxel for second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer; GENESIS-SEFH drug evaluation report. Farm Hosp. 2016;40(4):316-327.
- Espinosa Bosch M, Asensi Díez R, García Agudo S, Clopés Estela A. Nintedanib en combinación con docetaxel como segunda línea de tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado; informe de evaluación GENESIS-SEFH. Farm Hosp. 2016;40(4):316-327.



ARTÍCULO DE OPINIÓN

Artículo bilingüe inglés/castellano

Nintedanib in combination with docetaxel for second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer; GENESIS-SEFH drug evaluation report^a

Nintedanib en combinación con docetaxel como segunda línea de tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado; informe de evaluación GENESIS-SEFH

María Espinosa Bosch¹, Rocío Asensi Díez¹, Sara García Agudo¹ and Ana Clopés Estela²

¹Hospital Regional de Málaga, Málaga. ²Hospital Duran I Reynals. Institut Català d'Oncologia. Hospitalet, Barcelona. Spain.

Abstract

Nintedanib is a triple angiokinase inhibitor that has been approved by the European Agency Medicines (EMA) in combination with docetaxel for the treatment of adult patients with locally advanced, metastatic or locally recurrent non small cell lung cancer (NSCLC) of adenocarcinoma tumour histology, after first-line chemotherapy. In LUME-Lung 1 clinical trial, the combination of nintedanib plus docetaxel vs. placebo plus docetaxel improved progression free survival (PFS) in NSCLC patients, and improved overall survival in the population of adenocarcinoma patients, particularly in those with progression within 9 months after first line treatment initiation, median 10.9 months [95% CI 8.5–12.6] vs. 7.9 months [6.7–9.1]; HR 0.75 [95% CI 0.60–0.92], p=0.0073). The toxicity profile of the combination included a higher incidence of neutropenia, gastro-intestinal (GI) disorders, and liver enzyme elevations; however, this did not cause a detrimental effect on patient quality of life.

According to data from the clinical trial mentioned, the addition of nintedanib to docetaxel would lead to an estimated incremental cost-effectiveness ratio (ICER) per year of life with PFS in the overall population of 134,274.47 € (notified price). In the adenocarcinoma population per each life of year gained (LYG), the ICER of adding nintedanib to docetaxel would be 40,886.14 €; while by implementing a sensitivity analysis with a 25% discount in the drug price, the cost per LYG would be 32,364.05 €, and would place it close to the threshold of

Resumen

Nintedanib es un inhibidor de la angiogénesis tumoral que está autorizado por la EMA en combinación con docetaxel para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado, metastásico o localmente recurrente con histología tumoral de adenocarcinoma después de la quimioterapia de primera línea. De acuerdo con los resultados del ensayo LUME-Lung 1, la combinación de nintedanib más docetaxel frente a monoterapia con docetaxel muestra una mejora en la supervivencia libre de progresión (SLP) en los pacientes con CPNM y mejora la supervivencia global en el grupo de pacientes con histología de adenocarcinoma, sobre todo en aquellos cuya progresión tras el inicio a la primera línea fue antes de 9 meses. El perfil de toxicidad de la combinación muestra un aumento en la incidencia de neutropenia, trastornos digestivos y aumento de transaminasas; sin embargo, esto no produjo mayor deterioro en la calidad de vida de los pacientes. Según los datos del citado ensayo, con la adición de nintedanib a docetaxel el coste estimado de cada año de vida con SLP en la población global con el precio notificado sería de 134.274,47 €. En el grupo de adenocarcinoma, por cada año de vida ganado (AVG) con la adición de nintedanib al docetaxel el coste eficacia incremental (CEI) sería de 40.886,14 €, mientras que aplicando un análisis de sensibilidad que supusiera un descuento de un 25% el coste por AVG sería de 32.364,05 €, situándose cerca del umbral de coste-efectividad generalmente considerado en nuestro medio como aceptable.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: maria.espinosa.sspa@juntadeandalucia.es (María Espinosa Bosch).

Recibido el 12 de enero de 2016; aceptado el 13 de abril de 2016.

DOI: 10.7399/fh.2016.40.4.10455



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia:
Articles published in this journal are licensed with a:
[Creative Commons Attribution 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

La revista Farmacia Hospitalaria no cobra tasas por el envío de trabajos, ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos.

^aThis paper is an abstract of Nintedanib drug evaluation report by GENESIS-SEFH (Group for Innovation, Assessment, Standardization and Research in the Selection of Drugs of the Spanish Society of Hospital Pharmacy) that can be retrieved in his entire form from GENESIS web (<http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/>). This evaluation has been made with the aid of MADRE 4.0 application1.

cost-effectiveness usually considered acceptable in our setting. In view of efficacy and safety results the proposed positioning is to recommend its inclusion in the Hospital Formulary only for adult patients with metastatic or locally recurrent NSCLC with adenocarcinoma histology after first line chemotherapy, with progression < 9 months from the initiation of first line treatment, taking into account the inclusion and exclusion criteria in the pivotal clinical trial.

KEYWORDS

Non small cell lung cancer; Nintedanib; Cost-effectiveness; Docetaxel

Farm Hosp. 2016;40(4):316-327

Introduction

Lung Cancer (LC) is the leading cause of cancer deaths in developed countries, and represents a very significant healthcare issue². Globally, LC accounts for 13% of all new tumours diagnosed each year³. It affects around 26,700 Spanish people per year⁴ with an age-adjusted incidence rate of 76.8/100,000 in men and 15.7/100,000 in women, when using the European standard population as reference⁵.

Prevalence is low due to the poor prognosis of the disease and the low rates of survival at 1 and 5 years⁶. It is estimated that the prevalence at 5 years of Spanish patients with LC is 7.0% for men and 2.1% for women⁷.

Non small cell lung cancer (NSCLC) represents around 80% of LC cases, and has a high impact on the health-related quality of life (HRQoL) of patients and their relatives or caregivers⁸. The presence of symptoms such as dyspnoea, fatigue, coughing, insomnia, loss of appetite and pain, as well as the disease evolution, the presence of metastasis, and the adverse effects of antineoplastic treatments, will have a negative impact on the HRQoL of patients⁹.

Current treatment for advanced or metastatic NSCLC includes different drugs, depending on baseline characteristics of patients. NSCLC must be histological classified (adenocarcinoma, large cell carcinoma or squamous cell carcinoma). After the failure of first line chemotherapy, the treatment will have a palliative objective: to increase survival and quality of life of patients. The drugs approved for second line treatment of patients with no specific mutations are: monotherapy with docetaxel, erlotinib and pemetrexed.

Different studies with new biologic agents have tried to improve the poor results obtained by these drugs as second line. The outcomes of three molecules with impact on overall survival (OS) have been recently published: nintedanib and ramucirumab, both in combination with docetaxel, and nivolumab.

Nintedanib (Vargatef®; Lab. Boehringer Ingelheim International) has been approved by the European Medicines Agency (EMA)¹⁰ and the Spanish Agency of Medicines

A la vista de los resultados de eficacia y seguridad, el posicionamiento propuesto es recomendar su inclusión en la Guía Farmacoterapéutica solo en pacientes adultos con CPNM metastásico o localmente recurrente con histología tumoral de adenocarcinoma después de la quimioterapia de primera línea y en los que la progresión sea <9 meses desde el inicio de primera línea teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión del ensayo pivotal.

PALABRAS CLAVE

Cáncer de pulmón no microcítico; Nintedanib; Coste-efectividad; Docetaxel

Farm Hosp. 2016;40(4):316-327

and Healthcare Products (AEMPS)¹¹, in combination with docetaxel, for the treatment of adult patients with locally advanced, metastatic or locally recurrent NSCLC, with adenocarcinoma histology, after first-line chemotherapy.

Nintedanib is a tumour angiogenesis inhibitor which acts as a triple angiokine inhibitor blocking vascular endothelial growth factor receptors (VEGFR 1-3), platelet-derived growth factor receptors (PDGFR α and β) and fibroblast growth factor receptors (FGFR 1-3) kinase activity.

Efficacy

A randomized controlled trial has been carried out for the indication evaluated: the LUME-Lung 1 – 1199.13 study; its outcomes have been detailed in two articles: Reck *et al*¹² published the primary efficacy and safety outcomes, while Novello *et al*¹³ published the quality of life outcomes. LUME-Lung 1 was a international Phase III, multicentre, randomised, double-blind and placebo-controlled study which included adults patients with stage IIIB/IV recurrent NSCLC progressing after failure of first-line chemotherapy, stratified by ECOG performance status, previous bevacizumab treatment, histology (squamous/non-squamous), and presence of brain metastases. 1,314 patients were randomized to receive docetaxel 75 mg/m² by intravenous infusion on day 1 plus either nintedanib 200 mg orally twice daily or matching placebo on days 2–21, every 3 weeks until unacceptable adverse events or disease progression. Eligibility criteria included Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of 0 or 1 and at least one target lesion measurable according to Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) version 1.0. Patients with active brain metastases, previous treatment with docetaxel or VEGFR inhibitors with the exception of bevacizumab or a recent history (<3 months) of clinically significant haemoptysis or a major thrombotic or clinically relevant major bleeding event in the past 6 months were also excluded from the study were excluded.

The primary endpoint was progression free survival (PFS) defined as time from randomization to progression

or death according to the modified RECIST 1.0 criteria, by central independent review. Overall survival (OS) was a predefined, key secondary outcome and was assessed hierarchically: first in adenocarcinoma patients with early progression, followed by all adenocarcinoma patients and then in the overall population. Other secondary en-

dpoints were: quality of life, PFS assessed by investigator, objective response rate and disease control rate. Table 1 shows the results of LUME-Lung 1.

The approved indication was supported by another phase III clinical trial (1199.14; LUME-Lung 2). In this trial nintedanib was evaluated in combination with pe-

Table 1. Outcomes of the LUME-Lung 1 study (1199.13)

Variable evaluated in the study	Nintedanib + docetaxel N = 655	Placebo + docetaxel N = 659	HR or OR (CI95%)	P
Primary outcome				
Progression Free Survival (independent committee)*	3.4 months (CI95% 2.9-3.9)	2.7 months (CI95% 2.6-2.8)	+0.7 months HR = 0.79 (0.68-0.92)	0.0019
Overall Survival**	10.1 months (CI95% 8.8-11.2)	9.1 months (CI95% 8.4-10.4)	+1 months HR = 0.94 (0.83-1.05)	0.272, n.s.
Secondary outcomes of interest				
Progression Free Survival (investigator)	4.2 months (CI95% 3.9-4.4)	3.1 months (CI95% 2.8-3.8)	+1.1 months HR = 0.80 (0.69-0.93)	0.0034
Objective Response Rate	29 (4.4%)	22 (3.3%)	OR = 1.34 (CI95% 0.76-2.39)	0.3067, n.s.
Disease Control Rate	354 (54.0%)	272 (41.3%)	OR = 1.68 (1.35-2.09)	p<0.0001
Quality of Life	Rates of questionnaire completion were high. There was no significant difference in time to deterioration of global health status/QoL, or symptoms of cough, dyspnoea or pain, between the treatment groups for both the overall study population and the adenocarcinoma population. Time to deterioration of some gastrointestinal events was shorter with nintedanib versus placebo. Longitudinal analysis for the adenocarcinoma population showed comparable changes between the groups in symptom scores over time, with numerical differences in favour of nintedanib for cough and pain scales, and significant reductions in some pain items with nintedanib versus placebo. There was no statistically significant difference in EQ-5D or EQ-VAS between the groups.			
Outcomes by pre-determined groups				
• Patients with adenocarcinoma and progression < 9 months after the initiation of first line treatment	N = 206	N = 199		
Overall Survival	10.9 months (CI95% 8.5-12.6)	7.9 months (CI95% 6.7-9.1)	+ 3 months HR = 0.75 (0.6-0.92)	0.0073
Progression Free Survival	3.6 months (CI95% 2.8-4.3)	1.5 months (CI95% 1.4-2.6)	+2.1 months HR = 0.63 (0.48-0.83)	0.0008
• Patients with adenocarcinoma (APPROVED INDICATION)	N = 322	N = 336		
Overall Survival	12.6 months (CI95% 10.6-15.1)	10.3 months (CI95% 8.6-12.2)	+2.3 months HR = 0.83 (0.7-0.99)	0.0359
Progression Free Survival (determined in the final analysis)	4.2 months	2.8 months	+1.4 months HR = 0.84 (0.71 – 1.00)	

*Analysis conducted at two timepoints: one pre-determined for the primary endpoint (PFS) where the median follow-up was 7.1 months, and another one pre-determined for the main secondary objective (OA) where the median follow-up was 31.7 months.

** After adjusting the outcome according to the sum of the higher diameters of target lesions (this is a prognostic factor, adjustment pre-determined in the protocol), significant differences are achieved in OS (HR = 0.88 (CI 95% 0.78-0.99, p = 0.0365). Research about the interaction between treatment and this variable shows that the combination is more effective in patients with higher disease burden.

metrexed but it was halted based on the futility analysis performed by an independent data monitoring committee and the study was unblinded. Trial 1199.14 did not pass the futility analysis, which indicated that the endpoint PFS based on investigator assessment would likely not be met. (Non-published clinical trial, information extracted from the EPAR report¹⁰).

Safety

Based on the clinical trial experience the most frequent adverse events (AEs) of the nintedanib plus docetaxel combination were: neutropenia (including febrile neutropenia), decreased appetite, electrolyte imbalance, peripheral neuropathy, bleeding, diarrhoea, nausea, vomiting, liver enzyme elevations (AST/ALT), alkaline phosphatase increased, mucositis, and rash. Nintedanib did not increase the haematological toxicity of docetaxel, though it caused a higher rate of diarrhoea (42.3% vs. 21.8%), increases in ALT (28.5% vs. 8.4%), nausea (24.2% vs. 18.0%), increases in AST (22.5% vs. 6.6%), decreased appetite (22.2% vs. 15.6%) and vomiting (16.9% vs. 9.3%). Most of these adverse events were manageable with supportive treatment or dose reduction; however, this did not cause a detrimental effect on patient's quality of life.

The analysis of AEs of special interest associated with antiangiogenic agents, such as hypertension, bleeding or gastrointestinal perforation, were similar in both treatment arms.

There was a higher incidence of AEs leading to death in the nintedanib arm. Time-to-death was similar for these patients when comparing the two treatment arms. Thus, it was that the add-on of nintedanib did not lead to earlier AEs leading to deaths. In the overall population in study LUME-Lung 1 the majority of AEs leading to death were due progression disease (PD). In the placebo arm 25 AEs leading to death were not attributed to PD compared to 35 in the nintedanib arm. The most common were: sepsis, pneumonia, respiratory failure and pulmonary embolism.

The safety of nintedanib in children aged 0-18 years has not been established and no data are available. The safety of nintedanib has not been studied in patients with severe renal or liver impairment

Economic area

On December, 1st, 2015, the notified price for nintedanib (Vargatef®) 100 mg in a package with 120 capsules was 2,403.85€ (List Price).

The economic evaluation has been performed with the notified price (Scenario 1, Tables 2 and 3), and a sensitivity analysis has been performed, because its price will be probably lower in the Public Health System; therefore, we have applied a 25% discount rate, determi-

ning the price per capsule 5€ cheaper than the notified price (Scenario 2, Tables 2 and 4)^b.

According to the results of LUME-Lung 1, with the addition of nintedanib to docetaxel the estimated incremental cost effectiveness ratio (ICER) of PFS in overall population would be 134,274.47€ (notified price) while applying a sensitivity analysis with a 25% discount, its ICER could be 106,340.33€.

In the adenocarcinoma population the ICER could be 40,886.14€/LYG (*life of year gained*) with the addition of nintedanib to docetaxel, while applying a sensitivity analysis with a 25% discount, the ICER would be lower: 32,364.05€/LYG.

In terms of the budget impact at national level, we considered that around 26,715 lung cancer cases were diagnosed in 2012th year in Spain¹⁴. 55% of the cases diagnosed were NSCLC in Stage IIIB and IV, candidate to non-surgical treatment (14,693)¹⁵. In terms of histology, 38% of these patients would have adenocarcinoma (5,583)^{16,17}. According to the study by Leigh¹⁸, mentioned in the article that describes the outcomes of the pivotal study, approximately 30% are candidate to receiving second line treatment. This represents approximately 1,675 patients candidate to receiving second line treatment per year.

If all these patients were treated with the nintedanib plus docetaxel combination, the budget impact at national level would be between 13 and 10 million of Euros, depending on the price considered: whether the notified price or price with 25% discount, respectively.

Probably, not all NSCLC patients with adenocarcinoma in second line will be candidate to receive chemotherapy with docetaxel; therefore, this budget impact could be even lower.

Additional Considerations

Nintedanib is a triple angiokinase inhibitor that has been evaluated in two phase III clinical trials for NSCLC: LUME-Lung 1 and LUME-Lung 2. The LUME-Lung 1 trial provided evidence of a difference in PFS in favour of nintedanib that was statistically significant and clinically relevant in the overall population with NSCLC. The efficacy outcomes in the population with adenocarcinoma state a significant effect in OS. Both the LUME-Lung 1 and the LUME-Lung 2 studies support the beneficial effect of nintedanib on the population with adenocarcinoma.

The LUME-Lung 2 clinical trial for nintedanib plus pemetrexed vs. placebo plus pemetrexed generated the hypothesis that patients who progressed in the first 9 months after initiating their first line of chemotherapy or patients with adenocarcinoma were the most benefited from treatment with nintedanib. This generated a change in the statistical plan of the LUME-Lung 1 trial, through an amendment before closing the da-

^bThe discount indicated for Scenario 2 is a self-made estimation made in order to conduct a sensitivity analysis; the percentage has no origin in any external source to this report.

Table 2. Cost comparison of the treatment evaluated vs. other alternative option/s

	Nintedanib 100 mg / tablet +Docetaxel Scenario 1 Notified price	Nintedanib 100 mg / tablet +Docetaxel Scenario 2 25% discount	Docetaxel 80 to160mg / vial
List Price (LP) per unit (+IVA)*	21 €	16 €	80mg vial: 182.9€**** 2,28 €/mg
Dosing	200mg/12h on days 2 to 21 + docetaxel 75mg/m ² at day 1. Every 21 days.	200mg/12h on days 2 to 21 + docetaxel 75mg/m ² at day 1. Every 21 days.	75mg/m ² at day 1. Every 21 days.
Cost per day	83 €	63 €	
Cost per course of treatment	1,660 €+291.5= 1,958.16 €	1,259.29 €+291.5= 1,550.79 €	291.5 €
Direct costs associated**			154.54 € (drug administration from ½ h to 2 hs at chemotherapy unit)
Chemotherapy unit costs			
Cost for 4 courses of treatment***	9,616.84 €	7,987.35 €	1,784.16 €
Incremental cost (differential) vs. treatment of reference	+7,832.68 €	+ 6,203.19 €	REFERENCE

* List Price: this refers to the cost of the pharmaceutical formulation (vial, syringe, tablet). For hospital reports, the price of the medication must be assessed according to offers, prices of framework agreements, centralized tender process, etc.

**Associated direct costs: These are costs that we can consider besides the cost of the medication studied. For example: other additional medications required, monitoring and lab tests, screening tests (pharmacogenetics, biomarkers), infusion materials, or management of complications. These will be taken into account when relevant. The Chemotherapy unit costs extracted from Oblisque will be considered.

***Sum of the cost of complete treatment + direct costs associated. In Oncology, the overall cost will be estimated according to the mean number of courses received (median if mean not available) until progression with each medication.

****Reimbursement Price +4% IVA for the NHS.

Cost of four courses because it is the median of courses received by patients in both arms in the LUME-Lung 1.

Table 3. Incremental Cost-Efficacy (ICE). Scenario 1
(Notified MSP + IVA. Price/Nintedanib 100 mg capsule: 21 €)

	Outcome	VARIABLE evaluated	Efficacy of Nintedanib plus Docetaxel	Efficacy of Placebo plus Docetaxel	Difference in efficacy (CI 95%)	Incremental cost	ICER (CI 95%)
Reference Reck et al. LUME- Lung 1 Nintedanib	Primary	PFS	3.4 months	2.7 months	0.7 months (0.058 years)	+7,832.68 €	11,189.54 €/month 134,274.47 €/year
	Adenocarcinoma	OS	12.6 months	10.3 months	2.3 months (0.19 years)	+7,832.68 €	3,405.51 €/month 40,866.14 €/year
	Adenocarcinoma	PFS	4.2 months	2.8 months	1.4 months (0.12 year)	+7,832.68 €	5,594.77 €/month 67,137.23 €/year

tabase, which did not affect the initial analysis of PFS but had an impact on the final OS analysis, replacing it by a rank analysis. The LUME-Lung 2 had to be prematurely halted, because the expected outcomes were not achieved in a futility analysis, though a subsequent data review showed a tendency in favour of the experimental arm¹⁰.

In LUME-Lung 1, at the time of final analysis (median follow-up of 31.7months), nintedanib plus docetaxel significantly prolonged OS by 3 months in adenocarci-

noma patients with early progression and by 2.3 months in all adenocarcinoma patients relative to placebo plus docetaxel. No significant between-group difference in OS was seen in the overall population. This outcome shows a statistically significant effect; it is clinically small, though it can be considered relevant within the context in which it has been evaluated. The hazard ratio (HR) for OS in the adenocarcinoma population was 0.83 (CI 95% 0.7-0.99); p=0.0359. In patients with adenocarcinoma and progression < 9 months after the initiation of first

Table 4. Scenario 2. Sensitivity Analysis (25% discount)
(Considering that the price for 1 capsule of Nintedanib 100 mg is 16 €)

	Outcome	VARIABLE evaluated	Efficacy of Nintedanib plus Docetaxel	Efficacy of Placebo plus Docetaxel	Difference in efficacy (CI 95%)	Incremental cost	ICER (CI 95%)
Reference Reck et al. LUME-Lung 1 Nintedanib	Primary	PFS	3.4 months	2.7 months	0.7 months (0.058 years)	6,203.19 €	8,861.19 €/month 106,340.33 €/year
	Adenocarcinoma	OS	12.6 months	10.3 months	2.3 months (0.19 years)	6,203.19 €	2,697.04 €/month 32,364.05 €/year
	Adenocarcinoma	PFS	4.2 months	2.8 months	1.4 months (0.12 year)	6,203.19 €	4,430.85 €/month 53,170.17 €/year

line treatment, outcomes were slightly better, because the HR for OS was 0.75 (CI 95% 0.6-0.92); $p=0.0073$, with a difference of 3 months in favour of the nintedanib arm, though it is not known whether patient characteristics have been well balanced in this group.

In the analysis of OS by adenocarcinoma patient groups ranked according to their baseline characteristics, a different tendency is shown in OS between patients with <9 months from the initiation of first line treatment and without brain metastasis, however these differences are not statistically significant.

The LUME-Lung 1 study is a well-designed clinical trial, with a low risk of bias. It was conducted as a blind clinical trial until its completion. The baseline characteristics of patients (including the adenocarcinoma population) were well balanced. Comparison with docetaxel was considered adequate.

Nintedanib is an oral drug. The recommended dose of nintedanib is 200 mg twice daily administered approximately 12 hours apart, on days 2 to 21 of a standard 21 day docetaxel treatment cycle. Nintedanib do not improve patient convenience because it does not prevent patients from attending a chemotherapy unit to receive IV treatment.

Currently, the drugs approved for second line treatment in patients with no specific mutations are: docetaxel, erlotinib and pemetrexed as monotherapy.

Different studies with new biologic agents have tried to improve the poor results obtained by these drugs as second line treatment. In this context, three molecules have appeared with impact on OS: nintedanib and ramucirumab, both in combination with docetaxel, and nivolumab as monotherapy.

The Spanish therapeutic positioning report¹⁹ has been published and its conclusions are that those patients candidate to receive second line treatment with nintedanib in combination with docetaxel would be those for whom the status of the activating mutation EGFR is unknown or negative, after a first line of chemotherapy, as long as the first line has not included docetaxel or VEGF inhibitors, except for bevacizumab.

Regarding the economic evaluation, and considering that in Spain no ICER value has been officially established, it is suggested to take as reference the value most frequently used in Spain, according to bibliography: 30.000€/QALY (*quality of life-adjusted life year*). Taking into account the notified price, the efficiency threshold is slightly exceeded. Through the discount assessed in the sensitivity analysis, the result achieved is very close to the value considered efficient.

Conclusion, Therapeutic Positioning and Conditions of Use

In view of the efficacy and safety results, the proposed positioning is considered Category D-1: It is included in the Formulary with specific recommendations: Use for adult patients with the following characteristics:

- Metastatic or locally recurrent NSCLC with adenocarcinoma histology after first line chemotherapy, and with progression < 9 months since first line treatment initiation.
- Life expectancy ≥3 months.
- Good Performance Status. ECOG 0-1.
- The status of the activating mutation EGFR is not known or negative, and there is no ALK translocation.

The following will not be considered adequate for treatment with nintedanib:

- Patients who have received more than one previous line of treatment.
- Patients who have received previous treatment with VEGFR, except for bevacizumab.
- Patients who present active brain metastasis.
- Patients who present clinically relevant cardiovascular disease (uncontrolled hypertension, unstable angina, previous history of myocardial infarction within the last 6 months, heart failure, relevant arrhythmia, and any other considered relevant).
- Patients who have received previous treatment with docetaxel.

Conflict of Interests

The authors declare no conflict of interest.

Bibliography

- Marín R, Puigventós F, Fraga MD, Ortega A, López-Briz E, Arocas V, et al; Group for Innovation, Assessment, Standardisation and Research in the Selection of Drugs (GENESIS) of the Spanish Society of Hospital Pharmacy (SEFH). Support method for decision making in assessment and appraisal of medicines (MADRE). Version 4.0. Madrid: SEFH (ed.); 2013. Available at: http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Documents/MADRE%204_0_Procedu-res%20manual_Dec_2013.pdf
- Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. GLOBOCAN 2008 v1.2. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010 [accessed 2015 Dec 28]. Available at: <http://globocan.iarc.fr>.
- Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global Cancer Statistics. *CA Cancer J Clin*. 2011; 61:69-90.
- Las cifras del cancer en España 2014, SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica) [accessed 2015 Dec 28]. Available at: http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las_cifras_del_cancer_2014.pdf.
- Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013; 49:1374-403.
- Salmerón D, Chirlaque MD, Isabel Izarzugaza M, Sánchez MJ, Marcos-Gragera R, Ardanaz E, et al. Lung cancer prognosis in Spain: the role of histology, age and sex. *Respir Med*. 2012; 106:1301-8.
- Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer*. 2010; 46:765-81.
- Sarna L, Padilla G, Holmes C, Tashkin D, Brecht ML, Evangelista L. Quality of life of long-term survivors of non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2002; 20: 2920-9.
- Larsson M, Ljung L, Johansson BB. Health-related quality of life in advanced non-small cell lung cancer: correlates and comparisons to normative data. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2012; 21:642-9.
- European Medicines Agency. European Public Assessment Report (EPAR). Public Assessment Report: Vargatef®_ 08/01/2015 [accessed 2015 Dec 28]. Available at: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=W-C0b01ac058001d124.
- Ficha técnica de Vargatef®. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios [accessed 2015 Dec 28]. Available at: <http://www.aemps.gob.es/cima/>.
- Reck M, Kaiser R, Mellemgaard A, Douillard JY, Orlov S, Krzakowski M, et al. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomized controlled trial. *Lancet Oncol*. 2014; 15:143-55.
- Novello S, Kaiser R, Mellemgaard A, Douillard JY, Orlov S, Krzakowski M, et al. Analysis of patient-reported outcomes from the LUME-Lung 1 trial: a randomised, double-blind, placebo-controlled, Phase III study of second-line nintedanib in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer*. 2015; 51:317-26.
- Spain. Estimated cancer prevalence, adult population: both sexes. GLOBOCAN 2012, IARC [accessed 2015 Dec 28]. Available from: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx.
- National Lung Cancer Audit (LUCADA 2007). Key findings about the quality of care for people with Lung Cancer in England and Wales, for the audit period 2006. The Information Centre [accessed 2015 Dec 28]. Available at: <http://www.ic.nhs.uk/webfiles/Services/NCASP/audits%20and%20reports/19100507%20IC%20Lung%20Cancer%20Audit%20Report%202006-FV.pdf>.
- Sánchez de Cos Escuin J. El cáncer de pulmón en España. Epidemiología, supervivencia y tratamientos actuales. *Arch Bronconeumol*. 2009; 45:341-8.
- Sánchez de Cos Escuin J, Miravet Sorribes L, Abal Arca J, Nuñez Ares A, Hernández Hernández J, Castañar Jover, et al. Estudio multicéntrico epidemiológico-clínico de cáncer de pulmón en España (estudio EpiclCP-2003). *Arch Bronconeumol*. 2006; 42:446-52.
- Leighl NB. Treatment paradigms for patients with metastatic non-small-cell lung cancer: first-, second-, and third-line. *Curr Oncol*. 2012; 19: S52-8.
- Informe de Posicionamiento Terapéutico de nintedanib (Vargatef®) en cáncer de pulmón no microcítico. PT-NINTEDANIB-CA_PULMÓN/V1/21122015 [accessed 2015 Dec 28]. Available at: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-nintedanib-Vargatef.pdf>.

Introducción

El cáncer de pulmón (CP) es el tumor que más muertes causa en los países desarrollados, representando un problema sanitario de primera magnitud². Globalmente, el CP representa el 13% de todos los nuevos cánceres diagnosticados cada año³. Afecta cada año alrededor 26.700 españoles⁴ con una incidencia ajustada por edad de 76,8 / 100.000 en hombres y de 15,7 / 100.000 en mujeres cuando la población de referencia utilizada es la estándar europea⁵.

La prevalencia es baja debido al mal pronóstico de la enfermedad y a las bajas tasas de supervivencia a 1 año y a 5 años⁶. Se estima que la prevalencia a 5 años de los pacientes españoles con CP es del 7,0% en hombres y del 2,1% en mujeres⁷.

El cáncer de pulmón no microcítico (CPNM, o de células no pequeñas) representa alrededor del 80% de los

casos de CP y tiene un elevado impacto en la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) de los pacientes y de sus familiares o cuidadores⁸. La presencia de síntomas como la disnea, la fatiga, la tos, el insomnio, la pérdida de apetito y el dolor, así como la propia evolución de la enfermedad, la presencia de metástasis y los efectos adversos de los tratamientos antineoplásicos, afectan negativamente a la CVRS de los pacientes⁹.

Actualmente, el tratamiento de CPNM avanzado o metastásico se realiza con distintos fármacos en función de las características basales del paciente. Hay que clasificar histológicamente el CPNM (adenocarcinoma, carcinoma de células grandes o de células escamosas). Tras fracaso a una primera línea, la finalidad del tratamiento es paliativa, y su objetivo es aumentar la supervivencia y la calidad de vida del paciente. Los fármacos aprobados en el tratamiento de segunda línea en pacientes en au-

sencia de mutaciones específicas son docetaxel, erlotinib y pemetrexed en monoterapia.

Varios estudios con nuevos agentes biológicos han tratado de mejorar los modestos resultados que obtienen estos fármacos en segunda línea. Recientemente se han publicado los resultados de tres moléculas con impacto en la supervivencia global (SG), nintedanib, ramucirumab y nivolumab, los dos primeros en combinación con docetaxel.

Nintedanib está autorizado por la EMA (*European Medicines Agency*)¹⁰ y la Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS)¹¹ en combinación con docetaxel para el tratamiento de pacientes adultos con CPNM localmente avanzado, metastásico o localmente recurrente con histología tumoral de adenocarcinoma después de la quimioterapia de primera línea.

Nintedanib es un inhibidor de la angiogénesis tumoral que actúa mediante la supresión de la angiocinasa que bloquea tres tipos de receptores celulares: los receptores del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR -1-3), los receptores del factor de crecimiento derivados de plaquetas (PDGFR α y β) y los receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR 1-3).

Eficacia

Se ha llevado a cabo un ensayo clínico controlado para la indicación evaluada, el estudio LUME-Lung 1 – 1199.13, cuyos resultados están detallados en dos artículos; Reck et al¹² publicaron los resultados principales de eficacia y seguridad y Novello et al¹³ publicaron los resultados de calidad de vida. Se trata de un ensayo clínico de fase III, aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, de grupos paralelos y controlado con placebo que aleatorizó a 1.314 pacientes adultos con diagnóstico confirmado de CPNM estadio IIIB/IV tras recaída a primera línea de quimioterapia a recibir nintedanib y docetaxel vs placebo y docetaxel. Los criterios de inclusión requerían una expectativa de vida mayor o igual a 3 meses y buen estado de salud (ECOG 0-1). Entre los criterios de exclusión destacaron haber recibido más de una línea de tratamiento previo, tratamiento previo con inhibidores de VEGFR excepto bevacizumab, tratamiento previo con docetaxel, presencia de metástasis cerebral activa o enfermedad cardiovascular clínicamente relevante.

Los criterios de estratificación fueron ECOG (0/1), bevacizumab previo (sí/no), histología (escamoso/no escamoso) y metástasis cerebrales (sí/no).

La variable principal de eficacia fue SLP evaluada por un comité central independiente, de acuerdo con los criterios RECIST 1.0 modificados.

La variable secundaria principal fue SG analizada en tres grupos de pacientes de manera jerárquica en este orden: pacientes con adenocarcinoma cuya enfermedad progresó en los 9 meses posteriores del inicio de la terapia de primera línea, todos los pacientes con adeno-

carcinoma, y todos los pacientes con CPNM. También se incluyeron como variables secundarias: la calidad de vida, la SLP evaluada por los investigadores del estudio, la tasa de respuesta objetiva y la tasa de control de la enfermedad. Los resultados de este ensayo pueden observarse en la Tabla 1.

La indicación aprobada se apoya en otro ensayo clínico fase III (1199.14, LUME-Lung 2) donde se evaluaba nintedanib en combinación con pemetrexed y que tuvo que ser interrumpido prematuramente por no conseguir los resultados esperados en un análisis intermedio (ensayo no publicado, información extraída del informe EPAR¹⁰).

Seguridad

Los efectos más comunes de la combinación de docetaxel con nintedanib fueron neutropenia (incluyendo neutropenia febril), pérdida de apetito, alteraciones electrolíticas, neuropatía periférica, hemorragia, diarrea, náuseas, vómitos aumento de AST, ALT, fosfatasa alcalina, mucositis y rash. Nintedanib no aumentó la toxicidad hematológica de docetaxel, aunque produjo mayor tasa de diarrea (42.3% vs 21.8%), aumento de ALT (28.5% vs 8.4%), náuseas (24.2% vs 18.0%), aumento de AST (22.5% vs 6.6%), pérdida de apetito (22.2% vs 15.6%) y vómitos (16.9% vs 9.3%). La mayoría de los efectos secundarios fueron manejables con tratamiento de soporte o reducción de dosis. A pesar de este aumento de la toxicidad, nintedanib no produjo ningún deterioro en la calidad de vida de los pacientes.

El análisis de los eventos adversos de especial interés asociados a los agentes antiangiogénicos, como hipertensión, sangrado o perforación gastrointestinal fueron similares en ambos grupos de tratamiento.

Respecto a la muerte por eventos adversos 35 pacientes en el grupo de docetaxel + nintedanib vs 25 en el grupo placebo + docetaxel murieron por eventos adversos posiblemente no relacionados con la progresión de la enfermedad. Los más comunes fueron: sepsis, neumonía, insuficiencia respiratoria y embolia pulmonar.

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

Área económica

A fecha 1 de Diciembre de 2015 el precio notificado de nintedanib (Vargatef®) 100 mg envase de 120 cápsulas es de 2.403,85€ (P.V.L.).

Se ha realizado la evaluación económica con el precio notificado (escenario 1, Tabla 2 y 3) y se ha realizado un análisis de sensibilidad, ya que en el sistema sanitario público el precio previsiblemente será más bajo, por lo que hemos aplicado un porcentaje de descuento del 25% situando el precio por capsula 5€ más barato que el precio notificado (escenario 2, Tabla 2 y 4)^b.

^bEl descuento indicado para el escenario 2 es una estimación de elaboración propia que se realiza a los efectos de poder realizar un análisis de sensibilidad, sin que dicho porcentaje tenga origen en ninguna fuente externa a este propio informe.

Tabla 1. Resultados del ensayo LUME-Lung 1 (1199.13)

Variable evaluada en el estudio	Nintedanib + docetaxel N = 655	Placebo + docetaxel N = 659	HR u OR (IC95%)	P
Resultado principal				
Supervivencia libre de progresión (comité independiente)*	3,4 meses (IC95% 2,9-3,9)	2,7 meses (IC95% 2,6-2,8)	+0,7 meses HR = 0,79 (0,68-0,92)	0,0019
Supervivencia global**	10,1 meses (IC95% 8,8-11,2)	9,1 meses (IC95% 8,4-10,4)	+1 meses HR = 0,94 (0,83-1,05)	0,272, n.s.
Resultados secundarios de interés				
Supervivencia libre de progresión (investigador)	4,2 meses (IC95% 3,9-4,4)	3,1 meses (IC95% 2,8-3,8)	+1,1 meses HR = 0,80 (0,69-0,93)	0,0034
Tasa de respuesta objetiva	29 (4,4%)	22 (3,3%)	OR = 1,34 (IC95% 0,76-2,39)	0,3067, n.s.
Tasa de control de la enfermedad	354 (54,0%)	272 (41,3%)	OR = 1,68 (1,35-2,09)	p<0,0001
Calidad de vida	La tasa de respuesta al cuestionario fue alta. No hubo diferencias significativas en el tiempo hasta el deterioro del estado de salud en general (calidad de vida o síntomas como tos, disnea o dolor entre los grupos de tratamiento en la población global o en el subgrupo de adenocarcinoma). El tiempo hasta el deterioro de eventos gastrointestinales fue más corto en el grupo de nintedanibvs placebo. El análisis longitudinal en la población con adenocarcinoma muestra cambios comparables entre los grupos en la puntuación de síntomas a lo largo del tiempo, con diferencias numéricas a favor de nintedanib en las escalas de tos y dolor y reducción significativa en algunos ítems de dolor en nintedanib vs placebo. No hay diferencias significativas en los cuestionarios EQ-5D y EQ-VAS entre los grupos.			
Resultados por grupos pre especificados				
• Pacientes con adenocarcinoma y progresión < 9 meses del inicio de la primera línea	N = 206	N = 199		
Supervivencia global	10,9 meses (IC95% 8,5-12,6)	7,9 meses (IC95% 6,7-9,1)	+ 3 meses HR = 0,75 (0,6-0,92)	0,0073
Supervivencia libre de progresión	3,6 meses (IC95% 2,8-4,3)	1,5 meses (IC95% 1,4-2,6)	+2,1 meses HR = 0,63 (0,48-0,83)	0,0008
• Pacientes con adenocarcinoma (INDICACIÓN APROBADA)	N = 322	N = 336		
Supervivencia global	12,6 meses (IC95% 10,6-15,1)	10,3 meses (IC95% 8,6-12,2)	+2,3 meses HR = 0,83 (0,7-0,99)	0,0359
Supervivencia libre de progresión (determinada en el análisis final)	4,2 meses	2,8 meses	+1,4 meses HR = 0,84 (0,71 – 1,00)	
*Análisis realizado en dos momentos, uno preplaneado para el objetivo principal (SLP) cuando la mediana de seguimiento era de 7,1 meses y otro preplaneado para el objetivo secundario principal (SG) cuando la mediana de seguimiento era de 31,7 meses.				
** Después del ajuste del resultado en función de la suma de los diámetros mayores de las lesiones diana (es un factor pronóstico, ajuste preespecificado en el protocolo) se obtienen diferencias significativas en SG (HR = 0,88 (IC95% 078-0,99, p = 0,0365). La investigación de la interacción entre el tratamiento y esta variable demuestra que la combinación es más efectiva en pacientes con mayor carga de enfermedad.				

Según los datos del estudio LUME-Lung 1, con la adición de nintedanib a docetaxel el coste estimado de cada año de vida libre de progresión en la población global con el precio notificado sería de 134.274,47€; mientras

que aplicando un análisis de sensibilidad que supondría un descuento de un 25%, el coste sería 106.340,33€.

En el grupo de adenocarcinoma por cada año de vida ganado con la adición de nintedanib al docetaxel

Tabla 2. Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otras alternativas

	Nintedanib 100 mg / comprimido +Docetaxel Escenario 1 Precio notificado	Nintedanib 100 mg / comprimido +Docetaxel Escenario 2 25% de descuento	Docetaxel 80 a160mg / vial
Precio unitario (PVL+IVA)*	21 €	16 €	Vial de 80mg: 182,9€**** 2,28 €/mg
Posología	200mg/12h días 2 a 21 + docetaxel 75mg/m ² día 1. Cada 21 días	200mg/12h días 2 a 21 + docetaxel 75mg/m ² día 1. Cada 21 días	75mg/m ² día 1. Cada 21 días
Coste día	83 €	63 €	
Coste ciclo	1.660 €+291,5= 1.958,16 €	1.259,29 €+291,5= 1.550,79 €	291,5 €
Costes directos asociados**			154,54 € (administración de fármacos de ½ h a 2 h en Hospital de Día)
Costes de Hospital de día			
Coste 4 ciclos***	9.616,84 €	7.987,35 €	1.784,16 €
Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia	+7.832,68 €	+ 6.203,19 €	REFERENCIA

* Se refiere al coste de la forma farmacéutica (vial, jeringa, comprimido...). Para informes de un hospital, valorar precio del medicamento según ofertas, precios de acuerdo marco, concurso centralizado, etc.

**Costes directos asociados: Son costes que podemos considerar además del coste del medicamento estudiado. Por ejemplo otros medicamentos adicionales requeridos, pruebas de monitorización y laboratorio, pruebas de cribado (farmacogenética, biomarcadores...), material de infusión o manejo de complicaciones. Se tendrán en cuenta cuando sean relevantes. Se consideran los costes de Hospital de día extraídos de Oblikue.

***Suma del coste del tratamiento completo + costes directos asociados. En oncología el coste global se calculará según la media del nº de ciclos recibido (mediana si media no disponible) hasta progresión con cada medicamento.

****PVL+4% IVA para el SNS.

Coste de cuatro ciclos porque es la mediana de ciclos que reciben los pacientes en el estudio LUME-Lung 1 en ambos grupos

Tabla 3. Coste Eficacia Incremental (CEI). Escenario 1

(PVL notificado + IVA. Precio /cápsula de Nintedanib 100 mg de 21 €)

		VARIABLE evaluada	Eficacia de A	Eficacia de B	Diferencia de eficacia (IC95%)	Coste incremental	CEI (IC95%)
Referencia Reck et al. LUME-Lung 1 Nintedanib	Principal	SLP	3,4 meses	2,7 meses	0,7 meses (0,058 años)	+7.832,68 €	11.189,54 €/mes 134.274,47 €/año
	Adenocarcinoma	SG	12,6 meses	10,3 meses	2,3 meses (0,19 años)	+7.832,68 €	3.405,51 €/mes 40.866,14 €/año
	Adenocarcinoma	SLP	4,2 meses	2,8 meses	1,4 meses (0,12 año)	+7.832,68 €	5.594,77 €/mes 67.137,23 €/año

el coste eficacia incremental (CEI) sería de 40.866,14€, mientras que aplicando un análisis de sensibilidad que supondría un descuento de un 25% el coste sería más bajo, de 32.364,05€.

Respecto al impacto económico a nivel estatal, en el año 2012 se diagnosticaron en España alrededor de 26.715 casos de cáncer de pulmón¹⁴. El 55% de los casos que se diagnostican son CPNM en estadios IIIB y IV candidatos a tratamiento no quirúrgico (14.693)¹⁵. En cuanto a la histología, un 38% de estos pacientes

tendrían adenocarcinoma (5.583)^{16,17}. Según el estudio de Leigh¹⁸ mencionado en el artículo que describe los resultados del ensayo pivotal, aproximadamente un 30% son candidatos a recibir tratamiento de segunda línea. Esto supone aproximadamente 1.675 pacientes candidatos a recibir tratamiento de segunda línea por año.

Si todos estos pacientes se tratasen con la combinación de docetaxel + nintedanib, el impacto económico global a nivel estatal se situaría entre los 10 y 13 millones

Tabla 4. Escenario 2. Análisis de sensibilidad (descuento 25%)
(considerando que el precio de 1 capsula de Nintedanib 100 mg es de 16 €)

		VARIABLE evaluada	Eficacia de A	Eficacia de B	Diferencia de eficacia (IC95%)	Coste incremental	CEI (IC95%)
Referencia Reck et al.	Principal	SLP	3,4 meses	2,7 meses	0,7 meses (0,058 años)	6.203,19 €	8.861,19 €/mes 106.340,33 €/año
LUME-Lung 1 Nintedanib	Adenocarcinoma	SG	12,6 meses	10,3 meses	2,3 meses (0,19 años)	6.203,19 €	2.697,04 €/mes 32.364,05 €/año
	Adenocarcinoma	SLP	4,2 meses	2,8 meses	1,4 meses (0,12 año)	6.203,19 €	4.430,85 €/mes 53.170,17 €/año

de € según se considere el precio notificado o el precio con el 25% de descuento respectivamente.

Seguramente no todos los pacientes con CPNM con adenocarcinoma y segunda línea sean candidatos a recibir quimioterapia con docetaxel, por lo que este impacto presupuestario podría ser aún menor.

Consideraciones adicionales

Nintedanib es un triple inhibidor de la angiocinasa que ha sido evaluado en dos ensayos clínicos fase III para el CPNM: el LUME-Lung 1 y el LUME-Lung 2. El estudio LUME-Lung 1 proporciona evidencia de una diferencia en SLP estadísticamente significativa y clínicamente relevante en la población global de CPNM a favor de nintedanib. Los resultados de eficacia en la subpoblación de adenocarcinoma indican un efecto significativo en SG. Tanto el estudio LUME-Lung 1 como el LUME-Lung 2 apoyan un efecto beneficioso de nintedanib en la población de adenocarcinoma.

El ensayo LUME-Lung 2 de nintedanib + pemetrexed frente a placebo + pemetrexed generó la hipótesis de que los pacientes que progresaron en los 9 primeros meses tras el inicio de la primera línea de QT o pacientes con adenocarcinoma eran los que más se beneficiaban del tratamiento con nintedanib. Esto provocó un cambio en el plan estadístico del ensayo LUME-Lung 1 a través de una enmienda introducida antes de cerrar la base de datos, que no afectó al análisis inicial de la SLP pero sí al análisis final de SG, cambiándolo por un análisis jerarquizado. El estudio LUME-Lung 2 tuvo que ser interrumpido prematuramente por no conseguir los resultados esperados en un análisis intermedio, aunque los datos revisados posteriormente muestran una tendencia a favor del brazo experimental¹⁰.

En el ensayo LUME-Lung1, en el grupo de pacientes con adenocarcinoma, que es la indicación aprobada, se obtiene una ganancia en SLP de 1,4 meses y en SG de 2,3 meses. Este resultado muestra un efecto estadísticamente significativo, clínicamente es pequeño aunque puede considerarse relevante en el contexto en el que se ha evaluado. El HR de SG en el grupo de adenocarcinoma es de 0,83 (IC95% 0,7-0,99); $p=0,0359$. En el

grupo de pacientes con adenocarcinoma y progresión < 9 meses desde el inicio de primera línea los resultados son algo mejores ya que el HR de SG fue de 0,75 (IC95% 0,6-0,92); $p=0,0073$, con una diferencia de + 3 meses a favor del grupo de nintedanib, aunque se desconoce si las características de los pacientes están bien balanceadas en este grupo.

En el análisis de SG por grupos jerarquizados en función de las características basales en pacientes con adenocarcinoma se demuestra diferente tendencia en SG en los pacientes con tiempo desde el inicio de la primera línea < 9 meses y sin metástasis cerebrales, aunque las diferencias no son estadísticamente significativas.

El ensayo LUME-Lung 1 es un ensayo clínico bien diseñado y con bajo riesgo de sesgos. Se mantiene el ciego hasta el final. Las características basales de los pacientes (incluido el grupo de adenocarcinoma que es el que recibe la indicación por las agencias reguladoras) están bien balanceadas. La comparación con docetaxel es adecuada.

Nintedanib es un medicamento que se administra por vía oral los días 2-21 del ciclo, pero no exime al paciente de acudir a Hospital de Día de Oncología a recibir c/21 días el tratamiento con docetaxel intravenoso, por lo que no mejora la conveniencia del paciente.

Actualmente, los fármacos aprobados en el tratamiento de segunda línea en pacientes en ausencia de mutaciones específicas son docetaxel, erlotinib y pemetrexed en monoterapia.

Varios estudios con nuevos agentes biológicos han tratado de mejorar los modestos resultados que obtienen estos fármacos en segunda línea. En este contexto aparecen tres moléculas con impacto en la supervivencia global, nintedanib, ramucirumab, ambos en combinación con docetaxel y nivolumab en monoterapia.

Recientemente se ha publicado el Informe de Posicionamiento Terapéutico¹⁹ que concluye que los pacientes candidatos a recibir tratamiento de segunda línea con nintedanib en combinación con docetaxel serían aquellos en los que el estado de la mutación activadora EGFR no se conoce o es negativa tras una primera línea de quimioterapia siempre y cuando la primera línea no haya

incluido docetaxel o inhibidores del VEGF, con excepción de bevacizumab.

En cuanto a la evaluación económica, al no disponer de un valor oficial de CEI establecido se propone tomar como referencia al más empleado en España, según la bibliografía: 30.000€/AVAC (*años de vida ajustados por calidad de vida*). Teniendo en cuenta el precio notificado, se supera ligeramente el umbral de la eficiencia. Mediante el descuento evaluado en el análisis de sensibilidad se obtiene un resultado muy próximo al valor considerado como eficiente.

Conclusión-Posicionamiento terapéutico y condiciones de uso

A la vista de los resultados de eficacia y seguridad, el posicionamiento propuesto es de considerarlo Categoría D-1. Se incluye en la Guía Farmacoterapéutica con recomendaciones específicas: Pacientes adultos con las siguientes consideraciones:

- CPNM metastásico o localmente recurrente con histología tumoral de adenocarcinoma después de la quimioterapia de primera línea y en los que la progresión sea < 9 meses desde el inicio de primera línea
- Expectativa de vida ≥ 3 meses.
- Buen estado de salud. ECOG 0-1.
- El estado de la mutación activadora EGFR no se conoce o es negativa y no presentan translocación ALK.

No se consideraran candidatos a tratamiento con nintedanib aquellos pacientes que:

- Hayan recibido más de una línea de tratamiento previo
- Recibieran tratamiento previo con VEGFR salvo bevacizumab.
- Presenten metástasis cerebral activa
- Presenten enfermedad cardiovascular clínicamente relevante (hipertensión no controlada, angor inestable, historial de infarto de miocardio en los últimos 6 meses, insuficiencia cardíaca, arritmia relevante y aquellos que se valoren como relevantes)
- Hayan recibido tratamiento previo con docetaxel.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Marín R, Puigventós F, Fraga MD, Ortega A, López-Briz E, Arocas V, et al.; Group for Innovation, Assessment, Standardisation and Research in the Selection of Drugs (GENESIS) of the Spanish Society of Hospital Pharmacy (SEFH). Support method for decision making in assessment and appraisal of medicines (MADRE). Version 4.0. Madrid: SEFH (ed.); 2013. Available from: http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Documents/MADRE%204_0_Procedimientos%20manual_Dec_2013.pdf
2. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. GLOBOCAN 2008 v1.2. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010 [cited 2015 Dec 28]. Available from: <http://globocan.iarc.fr>.
3. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global Cancer Statistics. CA Cancer J Clin. 2011;61:69-90.
4. Las cifras del cancer en España 2014, SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica) [cited 2015 Dec 28]. Available from: http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las_cifras_del_cancer_2014.pdf.
5. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. Eur J Cancer. 2013; 49:1374-403.
6. Salmerón D, Chirlaque MD, Isabel Izarzugaza M, Sánchez MJ, Marcos-Gragera R, Ardanaz E, et al. Lung cancer prognosis in Spain: the role of histology, age and sex. Respir Med. 2012; 106:1301-8.
7. Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. Eur J Cancer. 2010; 46:765-81.
8. Sarna L, Padilla G, Holmes C, Tashkin D, Brecht ML, Evangelista L. Quality of life of long-term survivors of non-small cell lung cancer. J Clin Oncol. 2002; 20: 2920-9.
9. Larsson M, Ljung L, Johansson BB. Health-related quality of life in advanced non-small cell lung cancer: correlates and comparisons to normative data. Eur J Cancer Care (Engl). 2012; 21:642-9.
10. EPAR. Public Assessment Report: Vargatef®_ 08/01/2015 [cited 2015 Dec 28]. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=W-C0b01ac058001d124.
11. Ficha técnica de Vargatef®. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios [cited 2015 Dec 28]. Available from: <http://www.aemps.gob.es/cima/>.
12. Reck M, Kaiser R, Mellemaard A, Douillard JY, Orlov S, Krzakowski M, et al. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomized controlled trial. Lancet Oncol. 2014; 15:143-55.
13. Novello S, Kaiser R, Mellemaard A, Douillard JY, Orlov S, Krzakowski M, et al. Analysis of patient-reported outcomes from the LUME-Lung 1 trial: a randomised, double-blind, placebo-controlled, Phase III study of second-line nintedanib in patients with advanced non-small cell lung cancer. Eur J Cancer. 2015; 51:317-26.
14. Spain. Estimated cancer prevalence, adult population: both sexes. GLOBOCAN 2012, IARC [cited 2015 Dec 28]. Available from: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx.
15. National Lung Cancer Audit (LUCADA 2007). Key findings about the quality of care for people with Lung Cancer in England and Wales, for the audit period 2006. The Information Centre [cited 2015 Dec 28]. Available from: <http://www.ic.nhs.uk/webfiles/Services/NCASP/audits%20and%20reports/19100507%20IC%20Lung%20Cancer%20Audit%20Report%202006-FV.pdf>.
16. Sánchez de Cos Escuin J. El cáncer de pulmón en España. Epidemiología, supervivencia y tratamientos actuales. Arch Bronconeumol. 2009; 45:341-8.
17. Sánchez de Cos Escuin J, Miravet Sorribes L, Abal Arca J, Nuñez Ares A, Hernández Hernández J, Castañar Jover, et al. Estudio multicéntrico epidemiológico-clínico de cáncer de pulmón en España (estudio EpicliCP-2003). Arch Bronconeumol. 2006; 42:446-52.
18. Leighl NB. Treatment paradigms for patients with metastatic non-small-cell lung cancer: first-, second-, and third-line. Curr Oncol. 2012; 19: S52-8.
19. Informe de Posicionamiento Terapéutico de nintedanib (Vargatef®) en cáncer de pulmón no microcítico. PT-NINTEDANIB-CA_PULMÓN/V1/21122015 [cited 2015 Dec 28]. Available from: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-nintedanib-Vargatef.pdf>.