
**EFICACIA Y SEGURIDAD DE
AFATINIB EN EL
TRATAMIENTO DE CÁNCER
DE PULMÓN A CÉLULAS NO
PEQUEÑAS**

IP – 11 – 015 - 0123

**Noviembre
2015**

ESTA EVALUACIÓN SE ELABORÓ A SOLICITUD DEL SR. MINISTRO DE SALUD PÚBLICA CON EL FIN DE DECIDIR LA INCORPORACIÓN DEL FÁRMACO E INDICACIÓN ANTES MENCIONADOS.

LA INFORMACIÓN CONTENIDA EN ESTE DOCUMENTO TIENE COMO PRINCIPAL OBJETIVO APOYAR LA TOMA DE DECISIÓN SOBRE EL INGRESO DE ESTOS FÁRMACOS AL FORMULARIO TERAPÉUTICO DE MEDICAMENTOS EN EL CONTEXTO DEL SISTEMA NACIONAL INTEGRADO DE SALUD.

ESTE INFORME NO SUSTITUYE LAS DECISIONES CLÍNICAS CONSIDERADAS EN PACIENTES ESPECÍFICOS, POR LO QUE ADEMÁS NO INTERVIENE EN GUÍAS O EN PAUTAS DE PRÁCTICA CLÍNICA.

Se incluye la evidencia científica publicada hasta la fecha:

Fecha de publicación:

Expediente de solicitud de incorporación:

Declaración de conflictos de interés. Los autores y revisores del informe no están vinculados con la comercialización, producción, financiamiento o utilización de las tecnologías evaluadas.

Cualquier comentario sobre el presente informe envíelo a des@msp.gub.uy

Autor:	Ana Deminco	División Evaluación Sanitaria, Ministerio de Salud Pública.
Supervisor Científico:	Alicia Alemán	División Evaluación Sanitaria, Ministerio de Salud Pública
Revisor clínico:	Mauricio Cuello	Cátedra de Oncología Hospital de Clínicas
Coordinación General:	Ana Pérez Galán	División Evaluación Sanitaria, Ministerio de Salud Pública.
Edición del documento:	Lucía M. Mussio	División Evaluación Sanitaria Ministerio de Salud Pública.

Derechos de autor ©. Se permite realizar copias de este documento con fines no comerciales, siempre que no sea modificado. Es posible referirse o reproducir parte de éste documento siempre sea correctamente citado. Otros posibles usos del presente informe deben ser solicitados por escrito a la División Evaluación Sanitaria.

¿Cómo citar este informe?

Nombre Deminco A, Alemán A, Pérez Galán A. *Eficacia y seguridad de afatinib en el tratamiento de cáncer de pulmón a células no pequeñas.* IP-11-015-0123. Mes, Año. Grupo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (gETS), División Evaluación Sanitaria, Ministerio de Salud Pública, Uruguay.

Se realizó una actualización parcial en 2020 con revisión de guías nacionales de tratamiento para la patología (Pautas de oncología médica para el diagnóstico, tratamiento sistémico y seguimiento 2019 Departamento de Oncología Clínica, Hospital de Clínicas)

CONTENIDO

RESUMEN.....	4
INTRODUCCIÓN.....	5
OBJETIVOS	8
METODOLOGÍA	8
RESULTADOS	11
DISCUSIÓN.....	16
CONCLUSIONES.....	17
ANEXOS.....	20

RESUMEN

Introducción. El cáncer de pulmón es la principal causa de muerte por cáncer en todo el mundo. Hasta el 80% y el 85% de los cánceres de pulmón comprenden el cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP), dentro de éste el adenocarcinoma es el más frecuente. Se ha demostrado que el 10% de todos los adenocarcinomas de pulmón albergan un receptor de factor de crecimiento epidérmico (*EGFR por sus siglas en inglés*) -activating mutación, con deleciones en el exón 19 y la sustitución de la leucina-858 con arginina (L858R) en el exón 21 del dominio quinasa de EGFR siendo éstos los más frecuentes

Según las pautas de la Cátedra de Oncología (2012), en pacientes que presentan la mutación de EGFR (exon 19 y 21), el uso de Inhibidores Tirocin Kinasa (ITK) tanto erlotinib como gefitinib es la opción en 1era línea. En segunda línea existen 3 opciones estándar: Docetaxel, Erlotinib y Pemetrexed

Objetivos. Asesorar sobre la inclusión de afatinib al Formulario Terapéutico de Medicamentos (FTM) para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico con mutaciones del Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR por sus siglas en inglés).

Métodos. Se realizó una búsqueda en las bases de datos electrónica Pubmed y Cochrane, donde se tomaron en cuenta Revisiones Sistemáticas y Ensayos Clínicos Aleatorizados y Controlados que incluyeran a afatinib para el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico con mutaciones del Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico.

Resultados. Se considera como variable principal la sobrevida global (SG) y como secundaria la sobrevida libre de progresión (SLP). De la búsqueda surgen para primera línea dos de ensayos controlados aleatorizados fase III y tres comparaciones indirectas. Teniendo en cuenta las limitaciones de los network meta-análisis, resultó que el erlotinib, gefitinib, afatinib y icotinib compartieron una eficacia equivalente, pero presentan diferentes patrones de toxicidad para los pacientes EGFR mutado de acuerdo con las evidencias actuales. Se entiende que se debe considerar totalmente el equilibrio de eficacia toxicidad para seleccionar el fármaco apropiado para los pacientes. Por otra parte, este fármaco en análisis pre planeados dentro de los estudios analizados para la informe muestra ventaja estadísticamente y clínicamente significativo en la subpoblación con deleciones del exón 19.

En segunda línea de la búsqueda surge un ensayo controlado aleatorizado fase III abierto. Además, surge una publicación para calidad de vida.

Discusión y conclusiones. De acuerdo a la evaluación de la evidencia encontrada se considera que el uso de afatinib en primera línea para el tratamiento de cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico con mutaciones del Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico para la subpoblación con deleciones del exón 19 debe ser pasado a evaluación económica como un elemento más para decidir su ingreso. En segunda línea los estudios muestran una eficacia marginal en relación a la alternativa terapéutica, con un perfil de seguridad comparable, estos parámetros no permiten recomendar su inclusión al FTM.

INTRODUCCIÓN

Características de la enfermedad

El cáncer de pulmón de células no pequeñas (a partir de ahora CPCNP) está integrado por tres tipos anatomopatológicos principales, a saber: carcinoma epidermoide, adenocarcinoma y el carcinoma de células grandes.

Estas histologías se clasifican juntas porque cuando están localizadas, todas tienen potencial de curación con resección quirúrgica. La quimioterapia (QT) puede producir respuestas parciales objetivas y alivio de síntomas durante períodos otros de tiempo en pacientes con enfermedad avanzada.

Puede lograrse un control local con radioterapia (RT) en un gran número de pacientes con enfermedad no resecable, pero la curación se ve sólo en una pequeña minoría de pacientes.

En el momento del diagnóstico, los pacientes con CPCNP pueden dividirse en tres grupos que reflejan el grado de la enfermedad y el enfoque del tratamiento. El primer grupo de pacientes tiene tumores que son quirúrgicamente resecables, en general estadios I y II. Este es el grupo con el mejor pronóstico dependiendo de una variedad de factores del tumor y del huésped. Los pacientes con enfermedad resecable que tienen contraindicaciones médicas a la cirugía pueden ser considerados para RT curativa.

El segundo grupo incluye a los pacientes con cáncer de pulmón avanzado Localmente (T3-T4) o regionalmente (N2-N3) que tienen una historia natural diversa. Este grupo se trata con RT o con RT en combinación con QT.

Eficacia y seguridad de afatinib en el tratamiento de cáncer de pulmón a células no pequeñas. IP-11-015-0123

El último grupo de pacientes presenta metástasis distantes (M1) descubiertas en el momento del diagnóstico. Este grupo puede tratarse con RT para aliviar los síntomas del tumor primario, pero la QT es el tratamiento central.

La QT a base de cisplatino ha sido asociada con el alivio de los síntomas y una pequeña pero significativa ventaja en la sobrevida contra los tratamientos paliativos no oncoespecíficos.

Actualmente existe más de un tipo de QT disponible para este subgrupo de pacientes. (PAUTAS DE ONCOLOGIA MEDICA PARA EL DIAGNOSTICO, TRATAMIENTO SISTEMICO Y SEGUIMIENTO Cátedra de Oncología Clínica. Montevideo: Hospital de Clínicas "Dr. Manuel Quintela", 2012)

Contexto epidemiológico

El cáncer de pulmón es la principal causa de muerte por cáncer en todo el mundo, lo que representa 18% de todas las muertes relacionadas con el cáncer. Hasta el 80% y el 85% de los cánceres de pulmón comprenden el cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP), dentro de éste el adenocarcinoma es el más frecuente. Los datos recientes han indicado que en aproximadamente la mitad de todos los casos de adenocarcinoma, se puede detectar una alteración genética y en la mayoría de ellos se puede considerar como objeto de orientación. Se ha demostrado que el 10% de todos los adenocarcinomas de pulmón albergan un receptor de factor de crecimiento epidérmico (*EGFR por sus siglas en inglés*) -*activating mutación, con deleciones en el exón 19 y la sustitución de la leucina-858 con arginina (L858R) en el exón 21 del dominio quinasa de EGFR* siendo éstos los más frecuentes.-(**Barrio, Enrique.III Atlas de incidencia del cáncer en el Uruguay. Montevideo : s.n.. Comisión Honoraria de Lucha contra el Cáncer., 2015**)

Descripción de la tecnología en evaluación

Principio Activo	Afatinib
Nombre comercial	Giotrif®
Forma farmacéutica	Comprimidos recubiertos
Presentación	Envase -a) blíster x 7, 14 y 28 comprimidos.-b) frasco x 30 comprimidos
Vía de administración	Oral
Laboratorio	Boehringer Ingelheim S.A.
Nº de registro	44058

Descripción de las tecnologías alternativas

Según las pautas de la Cátedra de Oncología (2012), (PAUTAS DE ONCOLOGIA MEDICA PARA EL DIAGNOSTICO, TRATAMIENTO SISTEMICO Y SEGUIMIENTO Cátedra de Oncología Clínica. Montevideo: Hospital de Clínicas "Dr. Manuel Quintela", 2012) en pacientes que presentan la mutación de EGFR (exon 19 y 21), el uso de Inhibidores Tirocin Kinasa (ITK) tanto erlotinib como gefitinib es la opción en 1era línea. Gefitinib y erlotinib son reversibles, de primera generación, los inhibidores de la tirosina quinasa de un solo objetivo (TKIs) dirigidos a la inhibición del receptor EGFR / ERBB1.

En segunda línea existen 3 opciones estándar: Docetaxel, Erlotinib y Pemetrexed

En la selección deben considerarse el performance status, tratamiento recibido en 1ª línea, su tolerancia y respuesta, así como otras características de la enfermedad y el paciente.

De acuerdo al Instituto Nacional del Cáncer (NHI) (American Cancer Society: Cancer Fac Atlanta, 2015) la clase denominada CPCNP es insensible a la quimioterapia y la radioterapia en comparación con el CPCP. Los pacientes con enfermedad resecable se pueden curar con cirugía o cirugía y luego quimioterapia. El control local se puede lograr con radioterapia en una gran cantidad de pacientes con enfermedad no resecable, pero solo un pequeño grupo de pacientes logra curarse. Los pacientes con enfermedad local avanzada, irresecable, pueden alcanzar una supervivencia prolongada con la radioterapia combinada con quimioterapia. Los pacientes con enfermedad metastásica

avanzada podrían lograr una mejoría en la supervivencia y paliación de los síntomas con quimioterapia, fármacos dirigidos y otras medidas de apoyo.

OBJETIVOS

Objetivo general

Asesorar sobre la inclusión de afatinib en el Formulario Terapéutico de Medicamentos (FTM), para el tratamiento del cáncer de pulmón a células no pequeñas.

Objetivos específicos

Evaluar eficacia y seguridad de afatinib en el Formulario Terapéutico de Medicamentos (FTM), para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico con mutaciones del Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR por sus siglas en inglés).

METODOLOGÍA

Estrategia

Se realiza una búsqueda de la mejor evidencia disponible para comparar la eficacia y seguridad de la afatinib en comparación con las alternativas terapéuticas disponibles en nuestro país (esquemas de quimioterapia basados en platinos). Se buscarán revisiones sistemáticas y meta-análisis cuyo objetivo sea evaluar el tratamiento del cáncer de pulmón a células no pequeñas comparado con las alternativas terapéuticas disponibles en Uruguay. Posteriormente se realizará una búsqueda sistemática de ensayos clínicos aleatorizados y controlados (ECAs) posteriores al último incluido en las revisiones encontradas. Se tomara este criterio teniendo en cuenta los niveles jerárquicos de evidencia descriptos en la escala de la Agencia de Investigación en Salud y Calidad (Calidad., 2005)

Estrategia para realizar la búsqueda.

Se realizará una búsqueda en PubMed definiendo los términos de búsqueda para la intervención, población y tipo de estudio. Para la intervención y la población serán utilizados los términos MeSH, y para el tipo de estudio será utilizado el filtro para identificar ensayos controlados en PubMed desarrollado por Robinson et al (Robinson KA, s.f.)

Eficacia y seguridad de afatinib en el tratamiento de cáncer de pulmón a células no pequeñas. IP-11-015-0123

Además se realizará una búsqueda en The Cochrane Library accediendo por la Biblioteca Virtual en Salud (<http://cochrane.bvsalud.org>), utilizando los términos de búsqueda anteriormente definidos.

La fecha de la búsqueda será definida al momento de realizar la búsqueda, y serán incluidos únicamente artículos en inglés, español, portugués, italiano y francés.

Se realizará una búsqueda de informes de evaluaciones de tecnologías y evaluaciones económicas en la base Centre for Reviews and Dissemination de la Universidad de York (<http://www.york.ac.uk/inst/crd/>).

Las palabras claves incluidas serán "afatinib" y "lung cancer".

Selección de estudios

Sobre el total de resultados encontrados, se realizará una primera selección revisando título y resumen de cada publicación, descartando las que no corresponden a ensayos controlados y revisiones sistemáticas. Luego se realizará una segunda revisión por pares para la selección final, según los criterios de inclusión inicialmente establecidos.

Criterios de inclusión

Se tomarán como criterios de inclusión artículos de Estudios Clínicos Aleatorizados (ECAS) o revisiones sistemáticas (RS) de ECAS que comparen una rama conteniendo afatinib versus otra rama idéntica sin afatinib.

Población

Pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico con mutaciones del Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR por sus siglas en inglés), que no hayan recibido tratamiento con inhibidores de la tirosin quinasa (TKI por sus siglas en inglés) del EGFR previamente.

Intervención

Pacientes que cumplan con la población diana y que sean tratados con el fármaco afatinib.

Extracción de datos

Cada estudio fue revisado en forma independiente por dos revisores, para determinar si cumple con los criterios de inclusión pre-establecidos. Las discordancias fueron resueltas mediante discusión entre los revisores.

La extracción de los datos fue realizada por un revisor mediante la confección de un formulario el cual fue verificado por otro revisor independiente respecto a los datos originales. Las contradicciones en los datos fueron resueltas por consenso entre ambos revisores, verificando respecto a los datos originales.

Los datos fueron analizados por intención de tratar. Las variables dicotómicas fueron reportadas como riesgo relativo (RR) con su respectivo intervalo de confianza de 95% (IC95%) mediante el método de Mantel-Haenszel. Se utilizó el modelo de efecto fijo para realizar el meta-análisis cuando el valor de I² fue ≤ 50%, y modelo de efecto variable cuando el I² > 50%. El análisis estadístico se realizó con el software RevMan 5.1.2, utilizando los criterios especificados en el Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Versión 5.1.0 (disponible en: www.cochrane-handbook.org).

Evaluación de la calidad y niveles de evidencia

La calidad de las revisiones sistemáticas fue evaluada mediante la escala AMSTAR. (Phillips B B. C., s.f.) Para determinar el riesgo de potenciales sesgos en los ECAs se siguieron las recomendaciones de la Cochrane Collaboration Recommendations for Assessing Risk of Bias, (Higgins JPT, s.f.) considerando particularmente el enmascaramiento y la asignación del tratamiento. Para la clasificación del nivel de evidencia de los estudios se utilizó la escala del Center for Evidence-Based Medicine (CEBM) de Oxford actualizado en Marzo 2011. (Phillips B B. C., s.f.)

Variables de eficacia y seguridad

Eficacia. La variable de eficacia principal es la sobrevida global y las variables de eficacia secundarias es la sobrevida libre de progresión.

Seguridad. Determinar los eventos adversos graves clase 3 y 4 (diarrea, estomatitis y rash cutáneo).

Método de búsqueda

Se realizó una búsqueda en PubMed definiendo los términos de búsqueda para la intervención, población y tipo de estudio. Para la intervención y la población fueron utilizados los términos MeSH, y para el tipo de estudio fue utilizado el filtro para identificar ensayos controlados en PubMed desarrollado por Robinson *et al* (Robinson KA, s.f.). Ver estrategia completa de búsqueda en el Anexo.

Además, se realizó una búsqueda en The Cochrane Library accediendo por la Biblioteca Virtual en Salud (<http://cochrane.bvsalud.org>), utilizando los términos de búsqueda anteriormente definidos.

Se realizó una búsqueda de informes de evaluaciones de tecnologías y evaluaciones económicas en la base Centre for Reviews and Dissemination de la Universidad de York (<http://www.york.ac.uk/inst/crd/>).

Todas las búsquedas fueron realizadas el 13/11/15, y fueron incluidos únicamente publicaciones en inglés, español, portugués y francés.

Análisis y extracción de datos

Cada estudio fue revisado en forma independiente por dos revisores, para determinar si cumple con los criterios de inclusión pre-establecidos. Las discordancias fueron resueltas mediante discusión entre los revisores.

La extracción de los datos fue realizada por un revisor mediante la confección de un formulario el cual fue verificado por otro revisor independiente respecto a los datos originales. Las contradicciones en los datos fueron resueltas por consenso entre ambos revisores, verificando respecto a los datos originales.

Los datos fueron analizados por intención de tratar. Las variables dicotómicas fueron reportadas como riesgo relativo (RR) con su respectivo intervalo de confianza de 95% (IC95%) mediante el método de Mantel-Haenszel. Se utilizó el modelo de efecto fijo para realizar el meta-análisis cuando el valor de I^2 fue $\leq 50\%$, y modelo de efecto variable cuando el $I^2 > 50\%$. El análisis estadístico se realizó con el software RevMan 5.1.2, utilizando los criterios especificados en el Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Versión 5.1.0 (disponible en: www.cochrane-handbook.org).

RESULTADOS

Resultados de la búsqueda

De la estrategia de búsqueda: ("afatinib" [Supplementary Concept]) AND "lung cancer"[Mesh], resultaron 37 estudios, sobre los cuales se realizó una primera selección revisando título y resumen de cada publicación. De ésta selección primaria se descartan 19 los cuales no corresponden a ensayos controlados, estudios clínicos aleatorizados y/o revisiones sistemáticas. Posteriormente se realizó una segunda revisión por pares para la selección final, la cual incluye el análisis de los estudios en relación a los criterios de inclusión inicialmente establecidos. De ésta última selección se obtienen 7 publicaciones:

1. "Afatinib versus erlotinib as second-line treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung (LUX-Lung 8): an open-label randomised controlled phase 3 trial" o estudio Soria JC. 2015 (8)
2. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial, Wu YL. 2014. (9)

3. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations, Sequist LV. 2013. (LUX-Lung 3) (10)
4. Symptom and Quality of Life Improvement in LUX-Lung 6: An Open-Label Phase III Study of Afatinib Versus Cisplatin/Gemcitabine in Asian Patients With EGFR Mutation-Positive Advanced Non-small-cell Lung Cancer. (Geater SL. Junio 2015). (11)
5. Tres comparaciones indirectas:
 - Afatinib in the treatment of EGFR mutation-positive NSCLC--a network meta-analysis, Popat S. 2014 (12)
 - Meta-analysis of first-line therapies in advanced non-small-cell lung cancer harboring EGFR-activating mutations, Haaland B. 2014 (13)
 - Network meta-analysis of erlotinib, gefitinib, afatinib and icotinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring EGFR mutations, Liang W. 2014. (14)

Resultados de eficacia

Dado que la población incluíble en los estudios es naïve a inhibidores de la tirosin quinasa (TKI por sus siglas en inglés) del EGFR, se deben tener en cuenta primera línea de tratamiento y segunda línea en los pacientes tratados previamente con quimioterapia.

Primera línea

Para primera línea se tienen en cuenta los estudios: Wu YL. 2014 (LUX-Lung 6) y Sequist LV. 2013 (LUX-Lung 3).

LUX-Lung 3 es un estudio aleatorizado de fase III, abierto. Se realizó en 345 pacientes de los cuales: 72% eran de origen asiático y 26% de raza blanca con CPCNP en estadios IIIB/IV y mutaciones confirmadas de EGFR (delección del exón 19, L858R u otras), 37 de los 345 pacientes presentaban otras mutaciones menos comunes, recibieron 40 mg diarios de afatinib oral (n=230) o hasta un máximo de seis ciclos de cisplatino y pemetrexed (n=115) como tratamiento de primera línea. En este estudio, el resultado de la variable sobrevida global fue RR= 1.12, IC 95% (0.73-1.73), para sobrevida libre de progresión la mediana de la SLP fue de 11,1 meses para afatinib y 6,9 meses para la quimioterapia y RR= 0,58, 95%IC (0,43-0,78); p = 0,001. Para los que tienen delecciones del exón 19 y mutaciones de EGFR L858R (n = 308) la mediana de la SLP

Eficacia y seguridad de afatinib en el tratamiento de cáncer de pulmón a células no pequeñas. IP-11-015-0123

fue de 13,6 meses para afatinib y 6,9 meses para la quimioterapia RR= 0,47; IC del 95% (0,34 - 0,65; p = 0,001).

LUX-Lung 6 es un estudio aleatorizado de fase III, abierto realizado en 36 centro de China, Tailandia y Corea del Sur, en 364 pacientes del oriente asiático con CPCNP en estadios IIIB/IV y mutaciones confirmadas de EGFR (delección del exón 19, mutaciones L858R u otras), se asignaron al azar en una proporción 2:1 a recibir 40 mg diarios de afatinib oral o gemcitabina y cisplatino hasta un máximo de seis ciclos como tratamiento de primera línea. Los resultados de sobrevida global fueron RR=0.95, IC95% (0.98-1.32), la mediana de la SLP fue para los pacientes tratados con afatinib: 11.0 meses, IC 95% (9.7-13.7) y para la rama de gemcitabina + cisplatino la mediana de la SLP fue: 5.6, 95% IC (5.1-6.7) y el RR=0.28, 95%IC (0.20-0.39), p<0.0001.

En el Meta-análisis para la terapia en primera línea de pacientes con CPCNP (Haaland B. 2014), se tienen en cuenta los dos ensayos arriba detallados. Para la variable de eficacia sobrevida global el meta-análisis reporta como resultados RR= 1,1, IC95%(0,78-1,32) para afatinib tanto para paciente con mutación EGFR como para pacientes sin mutación. Para la SLP, en pacientes con mutación EGFR, el RR=0,38 IC95% (0,17-0,87) y para pacientes sin mutación RR= 0,40 IC95% (0,20-0,83).

En el network meta- análisis (Popat S. 2014) se realizó una revisión sistemática de la literatura y se incluyeron veintidós estudios, ocho de los cuales eran ensayos realizados en una población mutación positiva del EGFR. Los resultados de interés fueron la sobrevida libre de progresión (SLP) y la sobrevida global, que se analizaron utilizando métodos bayesianos. Para afatinib en comparación con gefitinib la SLP el RR= 0,7, IC95% (0,40-1,16) y en comparación con erlotinib fue de 0,86 (0,50-1,50) en la población total. En pacientes con mutaciones comunes RR=0,73 IC95% (0,42 a 1,24) para afatinib comparación con erlotinib y 0,60 (0,34 a 0,99) para afatinib comparación con gefitinib. Los resultados de sobrevida global no fueron significativamente diferentes entre los tratamientos.

En el network meta- análisis (Liang W. 2014) se realizaron búsquedas en bases de datos electrónicas. Presentan resultados de sobrevida libre de progresión (SLP), sobrevida global (OS) y comparan múltiples tratamientos (MTC) basados en red bayesiana. Se incluyeron doce ECA de fase III que compararon erlotinib, gefitinib, icotinib, afatinib o la quimioterapia en pacientes con CPCNP avanzado no tratados previamente o previamente tratados, involucrando 1821 participantes con mutación de EGFR. En el network meta-análisis no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la eficacia entre estos cuatro fármacos con respecto a todos los resultados. Los análisis de tendencia de

las probabilidades de rango revelaron que las probabilidades acumuladas de ser los tratamientos más eficaces eran (ORR, SLP al año, sobrevida global al año y a los dos años): erlotinib (51%, 38%, 14%, 19%), gefitinib (1%, 6%, 5%, 16%), afatinib (29%, 27%, 30%, 27%) e icotinib (19%, 29%, no se encontraron reportes para la sobrevida global), respectivamente.

Segunda línea

LUX-Lung 8 Estudio de Fase III randomizado, abierto, de afatinib versus erlotinib en pacientes con carcinoma epidermoide de pulmón avanzado, como terapia de segunda línea luego de quimioterapia de primera línea basada en platinos. El estudio se realizó en 183 centros de cáncer en 23 países en todo el mundo. Se incluyó a adultos en estadio IIIB o IV carcinoma de células escamosas del pulmón que se había progresado después de al menos cuatro ciclos de base de platino-quimioterapia. 795 pacientes elegibles fueron asignados al azar (398 a Afatinib, 397 a erlotinib), para recibir afatinib (40 mg por día) o erlotinib (150 mg por día) hasta la progresión de la enfermedad. La variable de eficacia principal fue la sobrevida libre de progresión y las secundarias fueron sobrevida global y tiempo de respuesta parcial o completa (de acuerdo con los criterios RECIST 1.1), progresión de la enfermedad, reducción del tumor.

En el momento del análisis primario (no se había finalizado el enrolamiento en el estudio) los resultados en la mediana de la sobrevida libre de progresión fueron: 2,4 meses [IC del 95%: 1,9 -2, 9] con afatinib vs 1,9 meses [1,9-2,2] con erlotinib; el riesgo relativo (RR) fue 0,82 [IC del 95%: 0, 68-1,00], $p=0.0427$). El análisis primario dio como resultado mediana de seguimiento de 18,4 meses [IQR 13,8-22, 4], la mediana de la sobrevida global en el grupo afatinib fue 7,9 meses [95% CI 7,2-8,7] vs 6,8 meses [95% CI 5,9-7,8] en el grupo erlotinib, RR= 0,81 [95% CI 0,69-0,95], $p = 0,0077$, al igual que la sobrevida libre de progresión (mediana 2,6 meses [95% IC: 2,0-2,9] vs 1,9 meses [1,9-2,1]; HR CI 0,81 [95% 0,69-0,96], $p = 0,0103$) y el Control de enfermedades (201 [51%] de 398 pacientes vs 157 [40%] de 397; $p = 0,0020$). La proporción de pacientes con una respuesta objetiva no difirió significativamente entre los grupos (22 [6%] frente a 11 [3%]; $p = 0,0551$). Tumor contracción se produjo en 103 (26%) de 398 pacientes frente a 90 (23%) de 397 pacientes.

Resultados de seguridad

Pimera línea

LUX- Lung 3, los eventos adversos de grado ≥ 3 relacionados con el tratamiento se produjeron en 112 pacientes (49%) que recibieron afatinib y 53 pacientes (48%) con quimioterapia. La diarrea, la erupción cutánea, la sequedad o irritación de la piel, las mucosas y las uñas fueron los acontecimientos adversos más comunes relacionados con el tratamiento con afatinib, mientras que la disminución del apetito, fatiga, náuseas / vómitos, y mielosupresión fueron más comunes con la quimioterapia.

La terapia se suspendió debido a acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento en 8% de los que recibieron afatinib y 12% de los que recibieron quimioterapia. Cuatro muertes se consideraron potencialmente relacionadas con el tratamiento entre los que recibieron afatinib, no hubo toxicidades mortales relacionadas con el tratamiento en el grupo de quimioterapia.

En el LUX- Lung 6, los eventos adversos más comunes de grado 3 o 4 relacionados con el tratamiento en el grupo de afatinib fueron: erupción en la piel o acné (35 [14,6%] de 239 pacientes), diarrea (13 [5,4%]) y estomatitis (13 [5,4%]), en comparación con la neutropenia (30 [26,5%] de 113 pacientes), vómitos (22 [19,5%]) y leucopenia (17 [15,0%]) en el grupo gemcitabina y cisplatino. Con respecto a los acontecimientos adversos graves relacionados con el tratamiento se informaron en 15 (6,3%) pacientes en el grupo afatinib y nueve (8,0%) pacientes en el grupo de gemcitabina y cisplatino. El meta-análisis reportó que los eventos adversos más comunes con ITK fueron diarrea, sarpullido o acné, piel seca y prurito, mientras que la anorexia, anemia, fatiga, náuseas, vómitos, alopecia y la neutropenia fueron más comunes con la quimioterapia. Los eventos adversos grado 3 y 4 fueron más frecuentes con la quimioterapia que con los ITK. En términos generales, los perfiles de eventos adversos fueron similares entre ITK aunque hubo algunos indicios de que gefitinib se asoció con más anemia y afatinib se asoció con más estomatitis. Ver Anexo II

Del reporte de la revisión de la distribución de probabilidades realizada en el network meta-análisis Liang 2014, surge que erlotinib y afatinib muestra un patrón de toxicidad alta mientras que gefitinib y icotinib muestran un patrón de toxicidad medio.

No se encontraron resultados de seguridad para el network meta-análisis Popat 2014

Segunda línea

En el ensayo LUX- Lung 8, los perfiles de eventos adversos fueron similares en cada grupo: 224 (57%) de 392 pacientes en el grupo afatinib frente a 227 (57%) de 395 en el grupo de erlotinib tenía más eventos adversos de grado 3 o. Registramos una mayor

incidencia de tratamiento relacionados con diarrea de grado 3 con afatinib (39 [10%] frente a nueve [2%]), de grado 3 de la estomatitis con afatinib (16 [4%] versus ninguno), y de grado 3 sarpullido o acné con erlotinib (23 [6%] vs 41 [10%]).

Calidad de vida

En el estudio de calidad de vida realizado por Geater, reporta que se encontró una mayor cantidad de pacientes tratados con afatinib que los del grupo cisplatino/gemcitabina que mostraron mejoras en la escala de calidad de vida QoL ($p < 0,0001$), física ($p < 0,0001$), psíquica ($p = 0,013$), y social ($p < 0,001$). De acuerdo a este estudio se observó un retraso en el deterioro de los síntomas y una mejora en la calidad de vida con el tiempo en el grupo de afatinib. La calidad de vida medida antes de la valoración del tumor era considerablemente más pobre para los pacientes con progresión que aquellos sin progresión, con diferencias significativas en las puntuaciones medias a distintos tiempos de la evaluación. Los resultados del análisis longitudinal demostraron consistentemente un impacto negativo significativo en la calidad de vida de la progresión ($p < 0,0001$).

Resultados de otras Agencias de Evaluación de Tecnología

NICE

Afatinib se recomienda como un posible tratamiento en primera línea para adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico si:

- Las pruebas de cáncer son positivas para la mutación del receptor del factor de crecimiento epidérmico de la tirosina quinasa (EGFR-TK) y
- No han sido tratado con medicamentos inhibidores de EGFR-TK antes.

DISCUSIÓN

Primera línea

En cuanto a la sobrevida libre de progresión afatinib está asociado a un aumento estadísticamente significativo en la SLP.

Respecto a la comparación con la quimioterapia de primera línea basada en platinos (ensayos clínicos LUX-Lung 3, LUX-Lung 6) y al meta-análisis de ambos no se observa

un aumento estadísticamente significativo de la sobrevida global cuando se analiza la población total de pacientes con mutaciones del EGFR.

Estudios preplanificados del efecto del Afatinib en la población de pacientes con deleciones del EGFR muestra una sobrevida mediana en LUX-Lung 3 de 33.3 months (95% CI 26.8-41.5) en el brazo del Afatinib versus 21.1 meses (16.3-30.7) en el brazo de quimioterapia (HR 0.54, 95% CI 0.36-0.79, $p=0.0015$); en LUX-Lung 6, la sobrevida mediana fue 31.4 meses (95% CI 24.2-35.3) versus 18.4 meses (14.6-25.6), respectivamente (HR 0.64, 95% CI 0.44-0.94, $p=0.023$).

Dado que no se han encontrado ensayos cabeza a cabeza entre los Inhibidores de la Tirocin Kinasa (ITK) en poblaciones mutadas, teniendo en cuenta las limitaciones de este tipo de estudios igualmente se discuten los resultados obtenidos de los network meta-análisis.

El network meta-análisis de Liang. W. 2014 mostró que el erlotinib, gefitinib, afatinib y icotinib poseen una eficacia equivalente, pero presenta diferentes patrones de eficacia-toxicidad para los pacientes EGFR mutados. Erlotinib y afatinib reportan potencialmente mejor eficacia, pero toxicidades significativas mayores en comparación con gefitinib e icotinib. En Popat. S. 2014, los resultados de sobrevida global no fueron significativamente diferentes entre los tratamientos afatinib en comparación con gefitinib. El aumento en la SLP para afatinib no resultó estadísticamente significativo en comparación con erlotinib en pacientes comunes y ni mutados. En comparación con gefitinib el aumento en la SLP no resultó estadísticamente significativo en la población total pero en pacientes con mutaciones comunes si se encontró diferencias significativas a favor del afatinib.

Para la recomendación dentro de los fármacos ITK se considera se debe contar con mayor información es necesario contar con ensayos cabeza-cabeza entre éstos fármacos.

CONCLUSIONES

Primera línea

Teniendo en cuenta como ya se especificó las limitaciones de los network meta-análisis, el realizado Liang mostró que el erlotinib, gefitinib, afatinib y icotinib compartieron una eficacia equivalente, pero presentan diferentes patrones de eficacia-toxicidad para los pacientes EGFR mutado de acuerdo con las evidencias actuales. Se entiende que se

debe considerar totalmente el equilibrio de eficacia toxicidad para seleccionar ITK apropiado para los pacientes.

Por otra parte, este fármaco en análisis pre planeados dentro de los estudios analizados para el informe muestra ventaja estadísticamente y clínicamente significativo en la subpoblación con deleciones del exón 19, (es el único ITK que demuestra aumento de la SG a pesar del entrecruzamiento cuando se compara con otros TKI).

En estas condiciones creemos que este fármaco debe ser pasado a evaluación económica como un elemento más para decidir su ingreso al FTM ya que su eficacia es comparable a las alternativas (erlotinib, gefitinib) que existen actualmente en la cobertura y que se recomiendan por las guías más actuales del país (Oncología 2019).

Segunda Línea

Los estudios discutidos previamente muestran una eficacia marginal en relación a la alternativa terapéutica, con un perfil de seguridad comparable. Estos parámetros no permiten recomendar su inclusión al FTM salvo que exista una ventaja económica frente a la alternativa.

BIBLIOGRAFÍA

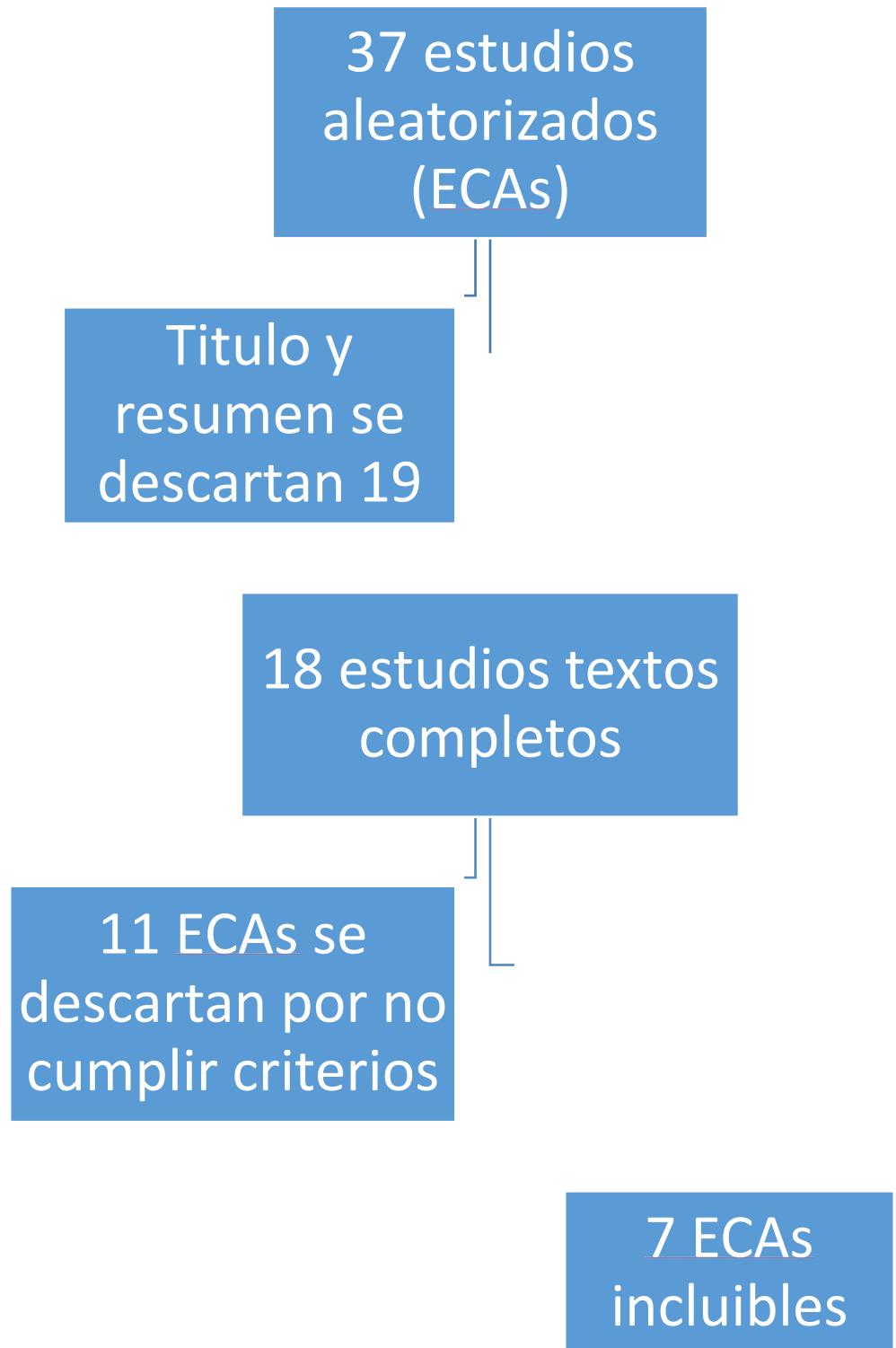
x

1. PAUTAS DE ONCOLOGIA MEDICA PARA EL DIAGNOSTICO, TRATAMIENTO SISTEMICO Y SEGUIMIENTO Cátedra de Oncología Clínica. Montevideo: Hospital de Clínicas "Dr. Manuel Quintela". <http://www.oncologiamedica.hc.edu.uy/>. [Online].; 2012 [cited Diciembre].
2. Barrio, Enrique.III Atlas de incidencia del cáncer en el Uruguay. Montevideo : s.n. Comisión Honoraria de Lucha contra el Cáncer. <http://www.cancer.gov/>. ; 2015 Noviembre 2.
3. American Cancer Society: Cancer Fac Atlanta AoLaJ1. [Online].; 2015.
4. Calidad. AAdIeSy. <http://www.ahrq.gov/clinic/epcindex.htm#methodology>. [Online].; 2005.
5. Robinson KA DKDoahsssftororoctuP. [Online].

6. Phillips B BCSDBDSSHBeaLoe.. Versión en inglés:
<http://www.cebm.net/index.aspx?o=4590> Versión en español:http://www.cebm.net/mod_product/design/files/niveles-de-evidencia-en-ortopedia.pdf. [Online].
7. Higgins JPT GSCHfSRoI. Available from www.cochrane-handbook.org. [Online].
8. Soria JC et al, Investigators. LL8. Afatinib versus erlotinib as second-line treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung (LUX-Lung 8): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015 Aug.; 16(8):897-907. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00006-6.
9. Wu YL et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014 Feb; 15(2):213-22. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70604-1.
10. Sequist LV et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol*. 2013 Sep; 20;31(27):3327-34. doi: 10.1200/JCO.2012.44.2806.
11. Geater SL et al. Symptom and Quality of Life Improvement in LUX-Lung 6: An Open-Label Phase III Study of Afatinib Versus Cisplatin/Gemcitabine in Asian Patients With EGFR Mutation-Positive Advanced Non-small-cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2015 Jun; 10(6):883-9. doi: 10.1097/JTO.0000000000000517.
12. Popat S et al. Afatinib in the treatment of EGFR mutation-positive NSCLC--a network meta-analysis. *Lung Cancer*. 2014 Sep; 85(2):230-8. doi: 10.1016.
13. Haaland B1 et al. Meta-analysis of first-line therapies in advanced non-small-cell lung cancer harboring EGFR-activating mutations. *J Thorac Oncol*. 2014 Jun; 9(6):805-11. doi: 10.1097/JTO.0000000000000156.
14. Liang W et al. Network meta-analysis of erlotinib, gefitinib, afatinib and icotinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring EGFR mutations. *PLoS One*. 2014 Feb; 12;9(2):e85245. doi: 10.1371.

x

ANEXO I



ANEXO II

Cuadro con variables de seguridad (meta-análisis Haaland 2014)

Eventos adversos (EA) Grado ≥3	Gefitinib	Erlotinib	Afatinib	Chemotherapy
Diarrea	0.03 (95% CI 0.02-0.04; 95% PI 0.02-0.05)	0.03 (95% CI 0.01-0.07; 95% PI 0.01-0.07)	0.09 (95% CI 0.04-0.18; 95% PI 0.03-0.25)	0.01 (95% CI 0-0.01; 95% PI 0-0.03)
Erupción acné	0.06 (95% CI 0.02-0.18; 95% PI 0.01-0.44)	0.06 (95% CI 0.02-0.19; 95% PI 0.01-0.31)	0.15 (95% CI 0.12-0.19; 95% PI 0.12-0.19)	0.01 (95% CI 0.01-0.02; 95% PI 0.01-0.02)
Estomatitis	0 (95% CI 0-0.02; 95% PI 0-0.04)	0.01 (95% CI 0-0.07)b	0.07 (95% CI 0.05-0.1; 95% PI 0.05-0.1)	0 (95% CI 0-0.01; 95% PI 0-0.01)
Paroniquia	0.01 (95% CI 0-0.03; 95% PI 0-0.05)	0 (95% CI 0-0.04)b	0.11 (95% CI 0.08-0.16)b	0 (95% CI 0-0)a
Alanina transaminasa elevada	0.13 (95% CI 0.04-0.36; 95% PI 0.02-0.57)	0.04 (95% CI 0.01-0.1)b		0.01 (95% CI 0-0.03; 95% PI 0-0.03)
Aspartato aminotransferasa elevada	0.13 (95% CI 0.09-0.18; 95% PI 0.09-0.18)			0.02 (95% CI 0.01-0.04; 95% PI 0.01-0.04)
Sequedad de piel	0 (95% CI 0-0)a		0 (95% CI 0-0.02)b	0 (95% CI 0-0)a
Prurito	0.01 (95% CI 0-0.01; 95% PI 0-0.01)		0 (95% CI 0-0.02)b	0 (95% CI 0-0.01; 95% PI 0-0.01)
Anorexia o pérdida de apetito	0.05 (95% CI 0.02-0.13; 95% PI 0.01-0.31)	0 (95% CI 0-0.04)b	0.03 (95% CI 0.01-0.06)b	0.06 (95% CI 0.02-0.22; 95% PI 0-0.67)
Anemia	0.02 (95% CI 0.01-0.03; 95% PI 0.01-0.03)	0.01 (95% CI 0-0.04; 95% PI 0-0.04)	0 (95% CI 0-0.02)b	0.09 (95% CI 0.07-0.13; 95% PI 0.04-0.19)
Astenia o fatiga	0.02 (95% CI 0.01-0.07; 95% PI 0-0.24)	0.01 (95% CI 0-0.14; 95% PI 0-0.39)	0.01 (95% CI 0-0.04)b	0.05 (95% CI 0.02-0.16; 95% PI 0-0.62)
Nauseas	0 (95% CI 0-0.01; 95% PI 0-0.01)		0.01 (95% CI 0-0.03)b	0.02 (95% CI 0.01-0.03; 95% PI 0.01-0.03)
Infecciones	0.02 (95% CI 0-0.06)b	0.01 (95% CI 0-0.07)b		0.02 (95% CI 0.01-0.06; 95% PI 0-0.08)
Vómitos	0 (95% CI 0-0.01; 95% PI 0-0.01)		0.03 (95% CI 0.01-0.06)b	0.04 (95% CI 0.02-0.09; 95% PI 0.01-0.24)
Alopecia	0 (95% CI 0-0)a	0 (95% CI 0-0.04)b		0 (95% CI 0-0.21; 95% PI 0-0.98)
Constipación	0 (95% CI 0-0)a	0 (95% CI 0-0.04)b	0 (95% CI 0-0.02)b	0 (95% CI 0-0.01; 95% PI 0-0.01)
Epistaxis			0 (95% CI 0-0.02)b	0.01 (95% CI 0-0.05)b
Quelitis			0 (95% CI 0-0.02)b	0 (95% CI 0-0.03)b
Leucopenia	0.01 (95% CI 0.01-0.02; 95% PI 0.01-0.02)		0 (95% CI 0-0.02)b	0.2 (95% CI 0.11-0.34; 95% PI 0.04-0.61)
Artralgia	0 (95% CI 0-0.01; 95% PI 0-0.01)	0.01 (95% CI 0-0.06)b		0.02 (95% CI 0.01-0.06; 95% PI 0-0.14)
Efectos neurotóxicos	0 (95% CI 0-0.01; 95% PI 0-0.01)	0.01 (95% CI 0-0.06)b		0.04 (95% CI 0.02-0.06; 95% PI 0.02-0.07)
Bilirrubina elevada	0 (95% CI 0-0.03)b			0.01 (95% CI 0-0.05)b
Trombocitopenia	0.01 (95% CI 0-0.02; 95% PI 0-0.02)	0 (95% CI 0-0.02)a		0.07 (95% CI 0.02-0.19; 95% PI 0-0.58)
Neutropenia	0.02 (95% CI 0.01-0.04; 95% PI 0.01-0.06)	0 (95% CI 0-0.02)a	0 (95% CI 0-0.02)b	0.45 (95% CI 0.28-0.64; 95% PI 0.08-0.89)
Mialgia	0 (95% CI 0-0.01)b			0.02 (95% CI 0.01-0.03)b
Potasio elevado	0 (95% CI 0-0.03)b			0 (95% CI 0-0.03)b
Sodio elevado	0 (95% CI 0-0.03)b			0.02 (95% CI 0-0.06)b
Creatinina elevada	0 (95% CI 0-0.01)a			0 (95% CI 0-0.01)a
Cualquier EA grado ≥3	0.32 (95% CI 0.26-0.37; 95% PI 0.23-0.41)	0.29 (95% CI 0.13-0.53; 95% PI 0.08-0.68)	0.42 (95% CI 0.34-0.51; 95% PI 0.29-0.57)	0.63 (95% CI 0.58-0.68; 95% PI 0.51-0.74)
EA que provoca la interrupción del tratamiento	0.07 (95% CI 0.05-0.09)b	0.05 (95% CI 0.01-0.22; 95% PI 0-0.44)	0.07 (95% CI 0.05-0.09; 95% PI 0.05-0.09)	0.16 (95% CI 0.09-0.28; 95% PI 0.04-0.5)

Eficacia y seguridad de afatinib en el tratamiento de cáncer de pulmón a células no pequeñas. IP-11-015-0123

Modificación de la dosis debido a los efectos tóxicos	0.16 (95% CI 0.13-0.19) ^b	0.12 (95% CI 0.05-0.27; 95% PI 0.03-0.41)		0.38 (95% CI 0.28-0.49; 95% PI 0.21-0.58)
EA que provocan la muerte	0.03 (95% CI 0.01-0.05; 95% PI 0.01-0.06)	0.01 (95% CI 0-0.04; 95% PI 0-0.04)	0.02 (95% CI 0.01-0.04) ^b	0.01 (95% CI 0-0.02; 95% PI 0-0.06)
EA graves	0.05 (95% CI 0.01-0.29; 95% PI 0-0.6)	0.21 (95% CI 0.1-0.38; 95% PI 0.06-0.51)		0.09 (95% CI 0.02-0.33; 95% PI 0-0.76)
EA graves que provocan hospitalización	0.05 (95% CI 0.01-0.24; 95% PI 0-0.51)			0.01 (95% CI 0-0.37; 95% PI 0-0.86)
Enfermedad pulmonar intersticial	0.03 (95% CI 0.02-0.04; 95% PI 0.02-0.04)	0.01 (95% CI 0-0.04; 95% PI 0-0.04)		0 (95% CI 0-0.01; 95% PI 0-0.03)
Enfermedad pulmonar intersticial que provoca la muerte	0.01 (95% CI 0-0.02; 95% PI 0-0.02)	0 (95% CI 0-0.04) ^b	0.01 (95% CI 0-0.04) ^b	0 (95% CI 0-0.01; 95% PI 0-0.01)