



INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO PT-AFATINIB/V1/12032015

Informe de Posicionamiento Terapéutico de afatinib (Giotrif®) en cáncer de pulmón no microcítico

Fecha de publicación: 12 de marzo de 2015

El carcinoma de pulmón constituye la primera causa de muerte por cáncer en el mundo. La edad media de aparición del cáncer de pulmón se sitúa entre los 55 y los 75 años, siendo más frecuente en hombres que en mujeres (1).

En España en 2012, se diagnosticaron 26.715 casos de cáncer de pulmón, lo que representa el 16,9% de los tumores entre los hombres y el 5,7% entre las mujeres (2). La tasa de incidencia ajustada para la población masculina en nuestro país es de 52,5 por cada 100.000 habitantes/año, y es superior a la tasa ajustada mundial (3,4). En el caso de las mujeres la tasa de incidencia ajustada (11,3 por cada 100.000 habitantes/año) se sitúa algo por debajo de la tasa ajustada mundial (1,3,5).

Las cifras absolutas de mortalidad por cáncer de pulmón en España se han visto incrementadas año tras año desde la década de los 50 (3), aunque las tasas ajustadas en varones han disminuido. En el año 2012 se registraron 21.118 muertes a causa de cáncer de pulmón. La tasa de mortalidad ajustada en varones asciende a 40,3 por cada 100.000 habitantes/año, siendo menor en el caso de las mujeres 8 por cada 100.000 habitantes/año (2).

Los tumores pulmonares se clasifican en función de su histología en dos grandes grupos, carcinomas de pulmón microcíticos o de células pequeñas (representan aproximadamente un 15%-20% de los cánceres de pulmón) y carcinomas de pulmón no microcíticos o de células no pequeñas (CPNM; representan el 80%-85% restante de los cánceres de pulmón). EL CPNM incluye, fundamentalmente, los siguientes tipos histológicos: epidermoide, adenocarcinoma y de células grandes.

La caracterización del tumor es crucial por sus implicaciones tanto en el pronóstico como en el tratamiento de la enfermedad. Cuando la enfermedad se diagnostica en estadios tempranos es frecuentemente curable mediante cirugía (tasa de supervivencia a los 5 años del 70%); por el contrario, los pacientes diagnosticados de CPNM que debutan con enfermedad en estadio avanzado tienen peor pronóstico, reflejado en sus menores tasas de supervivencia (tasa de supervivencia a los 5 años del 9-13%) o peor aún en estadio metastásico con supervivencias medianas de 9-10 meses.

Las terapias de elección de pacientes con CPNM localmente avanzado (IIIB) o metastásico (IV) se han centrado tradicionalmente en la combinación de agentes quimioterápicos basados en platino. La co-administración de un platino con agentes tales como, taxanos, gemcitabina, vinorelbina, pemetrexed, etopósido y vinblastina ha demostrado aportar una ganancia en supervivencia global (SG), calidad de vida y control de síntomas en pacientes con buen estado funcional (PS 0-1).

Globalmente estos regímenes han demostrado tener una eficacia similar, por lo que las diferencias en el perfil de seguridad son las que probablemente dirigen la elección de una terapia frente a otras, salvo en los subgrupos de pacientes con adenocarcinoma donde la combinación de platinos con pemetrexed o bevacizumab asociado a un doblete de platino confieren cierta ventaja en la supervivencia global (4,5).

El factor de crecimiento epidérmico (EGF) y su receptor (EGFR), que se encuentra en las membranas celulares, han sido identificados como los elementos clave que promueven el proceso de crecimiento celular y proliferación de células normales y cancerígenas. La mutación activadora del EGFR en una célula cancerígena es un factor importante en el aumento del crecimiento de la célula tumoral, en el bloqueo de la apoptosis, en el aumento de la producción de factores angiogénicos y para facilitar los procesos de metástasis. Los inhibidores del dominio tirosina-quinasa del EGFR (TKI-EGFR) se han introducido como terapia para el tratamiento de pacientes con CPNM con mutaciones activadoras de EGFR. Se calcula que la frecuencia de mutaciones sobre EGFR es de aproximadamente el 10% en la población de raza caucásica mientras que la frecuencia es mayor, alrededor del 30%, para la población asiática. Las mutaciones activadoras EGFR son más frecuentes también en mujeres y en no fumadores.

Los dos primeros TKI-EGFR aprobados a nivel europeo para el tratamiento de CPNM localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras EGFR fueron gefitinib (Iressa®) y erlotinib (Tarceva®). Ambos son inhibidores reversibles del dominio TKI y fueron aprobados en base a la superioridad demostrada en estudios fase III frente a la quimioterapia convencional (6,7).

AFATINIB (GIOTRIF®)

Afatinib ha sido autorizado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos naïve a TKI-EGFR con CPNM localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras del EGFR (8).

Afatinib se presenta en forma de comprimidos recubiertos con película, disponibles a dosis de 20 mg, 30 mg, 40 mg o 50 mg de afatinib (como dimaleato).

Antes de comenzar el tratamiento con afatinib, los pacientes deber ser diagnosticados de mutación EGFR positiva en el tumor, confirmada por un método validado.

Farmacología

Afatinib es un inhibidor potente, selectivo e irreversible de un grupo de proteínas, estructuralmente relacionadas, denominada familia ErbB (receptores tirosina-quinasa clase I). Afatinib se une covalentemente a los homodímeros y heterodímeros formados por los miembros de la familia ErbB dando lugar a una inhibición irreversible de la señalización de diferentes subtipos de receptores de la familia ErbB: EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2), ErbB3 y ErbB4 y por ello produciendo la inhibición de la proliferación celular.

La dosis recomendada de afatinib es de 40 mg, administrados una vez al día. Afatinib se debe tomar con el estómago vacío, sin haber comido durante al menos 3 horas antes y 1 hora después de la toma del medicamento. El tratamiento con afatinib debe continuarse hasta progresión de la enfermedad o hasta que aparezca una toxicidad no aceptable.

Eficacia

La eficacia de afatinib en pacientes con CPNM y mutaciones activadoras EGFR se centra en los resultados de un estudio principal fase III, 1200.32 o LUX-Lung 3 (9), llevado a cabo en pacientes que no habían recibido tratamiento previo para la enfermedad y en tres estudios que han servido de soporte al principal, 1200.34 o LUX-Lung 6 (estudio fase II, 10) en la misma línea de tratamiento y en líneas más tardías de tratamiento 1200.22 o LUX-Lung 2 (estudio fase II, 11), y 1200.23 o LUX-Lung 1 (estudio fase IIb/III), (12, 13).

Afatinib en primera línea

La dosis propuesta para el estudio pivotal fue 40 mg/día, en función de los resultados derivados de tres estudios fase I y del estudio LUX-Lung 2. La dosis de 40 mg /día mostró una eficacia similar y un mejor perfil de tolerabilidad que la dosis inicialmente estudiada de 50 mg/día (dosis máxima tolerada).

El estudio LUX-Lung 3 fue un ensayo multicéntrico, aleatorizado y abierto en el que se comparó afatinib frente a la combinación de pemetrexed/cisplatino en primera línea de pacientes con CPNM localmente avanzado (IIIB) o metastásico (IV).

En función de los principales criterios de inclusión/exclusión, se reclutaron pacientes con adenocarcinoma de pulmón estadio IIIB (efusión pleural o pericardial demostrada citológicamente) o IV que no habían recibido tratamiento previo para la enfermedad avanzada. Todos debían haber sido diagnosticados de adenocarcinoma de pulmón con mutación EGFR positiva con enfermedad medible al inicio del estudio (criterios RECIST 1.1) y un estado funcional en la escala de actividad del grupo oncológico cooperativo (ECOG) de 0-1. La esperanza de vida debía ser mayor de 3 meses. Se excluyeron pacientes con metástasis cerebral activa o cualquier otra neoplasia diagnosticada durante los 5 años previos al estudio (excluyendo cáncer de piel no melanocítico y carcinoma cervical in situ). Se excluyeron pacientes con enfermedad cardiovascular clínicamente relevante.

Se aleatorizaron (esquema 2:1) 345 pacientes; 230 a afatinib 40 mg una vez al día hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable y 115 al brazo de quimioterapia en el que se administró pemetrexed 500 mg/m² seguido de cisplatino 75 mg/m² cada 3 semanas hasta un total de 6 ciclos. Se estratificó en función del subtipo de mutación EGFR (L858R vs. Del 19 vs. otras) y en función de la raza (asiática vs. no asiática).

La variable primaria del estudio fue supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada por un comité central independiente. Como variables secundarias principales se incluyeron tasa de respuesta objetiva (TRO, definida como tasa de respuestas completas [RC] o respuestas parciales [RP] al tratamiento, criterios RECIST v1.1), tasa de control de la enfermedad (definida como los pacientes con respuesta objetiva o enfermedad estable [EE]) y supervivencia global (SG). Entre otras variables secundarias se incluyeron medidas de la calidad de vida de los pacientes (según cuestionarios QLQ-C30, QLQ-LC13).

La edad media de la población del estudio fue de 60,3 años, siendo mayor de 65 años un 39,1% de la población en el brazo de afatinib y un 38,3% de la población en el brazo de quimioterapia. La mayoría de los pacientes incluidos en el estudio fueron mujeres (63,9% afatinib; 67,0% quimioterapia) y de origen asiático (69,6% afatinib; 72,2% quimioterapia). La mayoría de los sujetos incluidos en el estudio nunca habían fumado (67,4% afatinib; 70,4% quimioterapia) y aproximadamente un tercio de los sujetos (30,4% en el brazo de afatinib; 27,8% en el brazo de quimioterapia) eran exfumadores, una minoría eran fumadores (2,2% en el brazo de afatinib; 1,7% en el brazo de quimioterapia). Todos los pacientes tenían un estado funcional ECOG de 0 o 1 (ECOG 0: 40,0% afatinib; 35,7% quimioterapia). La mayoría de los pacientes presentaban mutaciones comunes sobre el gen que codifica EGFR, siendo estas L858R (39,6% afatinib; 40,9% quimioterapia) o Del.19 (49,1% afatinib; 49,6% quimioterapia).

En cuanto a las características de la enfermedad, casi la totalidad de los pacientes presentaron CPNM grado IV al inicio del estudio (91,3% afatinib; 85,2 quimioterapia). No se observaron diferencias entre grupos en cuanto a características demográficas basales, en factores de riesgo de la enfermedad ni en características de la misma.

En febrero 2012, momento del análisis principal, un total de 152 pacientes (66,1%) en el brazo de afatinib y 69 pacientes (60,0%) en el brazo control habían mostrado progresión del tumor o muerte. El tratamiento con afatinib prolongó de manera significativa ($p < 0,001$) la SLP en comparación con la quimioterapia del brazo control. Los resultados mostraron una reducción del riesgo de progresión o muerte de aproximadamente el 42 % [HR 0,577 IC95% (0,425; 0,784)] y una diferencia en la mediana de tiempo hasta la progresión de 4,24 meses a favor del brazo de afatinib (11,14 meses vs 6,90 meses). El porcentaje de pacientes libres de progresión o muerte a los 12 meses fue del 46,5% en el brazo de afatinib y del 22,0% en el brazo de quimioterapia.

El análisis de subgrupos mostró un efecto consistente y robusto con el análisis primario de la variable SLP en la mayoría de los diferentes grupos analizados: [ECOG en el momento basal (0 vs 1), sexo, edad (<65 vs ≥65), raza (asiática vs no asiática)].

Esta consistencia no se observó, sin embargo:

(a) En el subgrupo de pacientes con mutaciones poco comunes ($n=37$) (es decir otras mutaciones distintas de Del 19/L858R) [HR 1,892; IC95% (0,836, 4,279)].

Para el subgrupo de pacientes con mutaciones comunes (L858R, Del 19) ($n=308$) se registró un incremento de 6,7 meses en la mediana de SLP a favor de afatinib, con una mediana de 13,60 meses en el brazo de afatinib frente a una mediana de 6,90 meses en el brazo del control activo [HR 0,471; IC95% (0,344; 0,646)].

Específicamente dentro de los subgrupos de estratificación, para los pacientes con mutación L858R ($n=138$) se registró una mediana de SLP de 10,84 meses para afatinib y 8,11 para el brazo control [HR 0,733; IC95% (0,471; 1,165)] mientras que para los pacientes con mutación Del 19 ($n=170$) se registró una mediana de SLP de 13,70 meses para afatinib y 5,5 para el brazo control [HR 0,278; IC95% (0,176; 0,441)].

(b) En el subgrupo de fumadores y exfumadores distintos a los fumadores de < 15 paquetes/año que han dejado de fumar hace más de un año ($n=79$) [HR 1,036; IC95% (0,542-1,981)] respecto a no fumadores ($n=236$) [HR: 0,474; IC95% (0,333 a 0,674)] o exfumadores de hace más de un año y con un consumo anual <15 paquetes/año ($n=30$) [HR:0,503; IC95%(0,188 a 1,344)].

La tasa de respuesta objetiva (TRO) para afatinib fue de 56,1% (IC95%: 49,4%, 62,6%) y de 22,6% (IC95%: 15,3%, 31,3%) para el grupo de quimioterapia, de acuerdo a la revisión del comité independiente. Menos del 1% ($n=1$) de pacientes que recibieron afatinib alcanzaron RC y ningún paciente en el brazo control alcanzó RC. La mediana de duración de la respuesta (DR) en el grupo de afatinib fue de 11,10 meses (IC95%: 8,51, 12,58) frente a los 5,52 meses registrado en el grupo control (IC95%: 4,14, 8,31). En el brazo de afatinib se registró una tasa de control de la enfermedad del 90% (IC95%: 85,4%, 87,6%) mientras que en el brazo de quimioterapia esta tasa fue del 80% (IC95%: 72,5%, 87,6%).

Aunque los datos de SG en el momento del análisis principal no fueron interpretables debido al bajo número de eventos registrado, un análisis con datos más maduros a fecha de enero 2013 (tasa de eventos del 50,4% afatinib; 51,3% quimioterapia) mostró una mediana de supervivencia de 28,06 meses para el brazo de afatinib frente a 28,16 meses para el brazo de quimioterapia. No se observaron diferencias significativas entre los brazos del estudio [HR 0,907 IC95% (0,660; 1,246)].

Adicionalmente, la actividad antitumoral de afatinib se tradujo de manera general, como era de esperar, en un mayor control de los síntomas asociados a la progresión del tumor.

LUX-lung 3

	Afatinib	Pemetrexe/ Cisplatino
N total	230	115
SLP		
Nº eventos (%)	152 (66.1%)	69 (60.0%)
SLP Mediana (meses)	11.1	6.9
Hazard ratio (IC del 95%)	0.577 (0.425, 0.784)	
SLP, tasa a los 12 meses (%)	46.5%	22.0%
TRO		
TRO (%) (IC del 95%)	56.1 (49.4, 62.6)	22.6 (15.3, 31.3)
SG		
Nº eventos (%)	67 (29.1%)	31 (27.0%)
SG Mediana (meses)	28.1	28.2
Hazard ratio (IC del 95%)	0.907 (0.660, 1.246)	

Análisis llevado a cabo por el comité independiente

Los resultados del estudio pivotal fueron replicados en un estudio adicional fase III, LUX-Lung 6, de diseño muy similar al estudio LUX-Lung 3, en el que se incluyeron 364 pacientes de raza asiática con CPNM con mutaciones activadoras de EGFR. Afatinib como tratamiento de primera línea, demostró superioridad en términos de SLP frente a cisplatino/gemcitabina, alternativa terapéutica de elección en China, [HR 0,26 IC95% (0,20; 0,39)].

Afatinib en segunda línea tras quimioterapia

Como prueba de la eficacia de afatinib en segunda línea de tratamiento en pacientes que no hubiesen recibido terapia previa con TKI la compañía presentó los resultados del estudio 1200.22 ó LUX-Lung 2:

LUX-Lung 2 fue un estudio fase II, multicéntrico, de un solo brazo, que incluyó pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico con mutaciones EGFR en los exones 18-21 que hubiesen progresado o recaído tras una primera terapia con citotóxicos (2ª línea de tratamiento). Tras una enmienda en el protocolo se permitió la entrada en el estudio de pacientes que no habían recibido quimioterapia previa (1ª línea de tratamiento). Inicialmente la dosis administrada de afatinib fue de 50 mg/día, sin embargo esta dosis fue reducida a 40 mg en base a la evidencia que apuntó que los tumores con mutaciones positivas de EGFR son más sensibles al tratamiento con TKI.

Un total de 129 pacientes fueron incluidos en el estudio de los cuales un 52,7% (n= 61) recibió afatinib en segunda línea de tratamiento y un 47,2% (n= 68) recibió afatinib en primera línea. 99 pacientes recibieron afatinib a una dosis de 50 mg (38 pacientes en primera línea; 61 pacientes en segunda línea) y 30 pacientes recibieron afatinib a dosis de 40 mg (23 pacientes en primera línea; 7 pacientes en segunda línea).

La edad media de la población en estudio fue de 62 años. Un 58,1% de los pacientes fueron mujeres y la población fue en su mayoría de raza asiática (86,8%). Un 93,8% de los pacientes presentaron enfermedad metastásica (IV). Un 63,6% nunca habían fumado; 9,3% era ex-fumadores (<15 paquetes año) y 27,1% eran fumadores/otros ex-fumadores.

Los resultados disponibles provienen del tercer análisis intermedio llevado a cabo por la compañía. La variable primaria de eficacia fue TRO (RC ó RP) analizada por un comité independiente y ascendió al 61,2% en la población total del estudio, siendo la tasa de respuesta en la población de primera línea del 65,6% y de 57,4% en la población de segunda línea [TRO: 60,9% en primera línea a dosis de 40 mg (n=23), 68,4% en primera línea a dosis de 50 mg (n=38), 57,1% en segunda línea a dosis de 40 mg (n=7), 57,4% en segunda línea a dosis de 50 mg(n=61)].

Los resultados en términos de SLP mostraron una mediana de 11,9 meses para la población de primera línea a una dosis de 40 mg y de 13,8 meses para los pacientes que recibieron afatinib en primera línea de tratamiento a la dosis de 50 mg. La mediana fue de 4,5 meses para los pacientes que recibieron afatinib en segunda línea a la dosis de 40 mg y de 8,3 meses para los pacientes que recibieron afatinib en segunda línea de tratamiento a la dosis de 50 mg.

El análisis de SG más actualizado (tasa de eventos: 58,9%) mostró una mediana de 26,8 meses para la población total del estudio, siendo de 23,1 meses para la población que recibió afatinib en primera línea a dosis de 40 mg y no se alcanzó la mediana para la población que recibió afatinib en primera línea a dosis de 50 mg. En segunda línea, las medianas de SG fueron de 14,6 y 24,0 meses para los pacientes que recibieron afatinib 40 mg y 50 mg respectivamente.

LUX-lung 2

LUX-Lung 2	Afatinib 40 mg Primera línea 23 (100%)	Afatinib 50 mg Primera línea 38 (100%)	Afatinib 40 mg Segunda línea 7 (100%)	Afatinib 50 mg Segunda línea 61 (100%)
TRO				
TRO N (%)	14 (60.9%)	26 (68.4%)	4 (57.1%)	35 (57.4%)
TRO (%)	65.6%		57.4%	
Por línea de tto				
SLP				
Nºeventos (%)	15 (65.2%)	22 (57.9%)	6 (85.7%)	48 (78.7%)
SLP Mediana (meses)	11.9	13.8	4.5	8.3
SLP Mediana (meses)	12.0		8.0	
Por línea de tto				
SLP, tasa a los 12-meses (%)	40.5	53.8	28.6	42.4
OS				
Nºeventos (%)	9 (39.1%)	15 (39.5%)	5 (71.4%)	36 (59.0%)
OS Mediana (meses)	23.1	NE	14.6	24.0
OS Mediana (meses)	31.7		23.3	
Por línea de tto				

Análisis llevado a cabo por el comité independiente.
NE: No estimable.

Afatinib en tercera o cuarta línea

El estudio LUX- lung 1 se planeó como prueba confirmatoria de la eficacia de afatinib en líneas más tardías de tratamiento (3ª-4ª línea). LUX-Lung 1 fue un estudio fase IIb/III, multicéntrico, randomizado en el que se comparó la terapia con afatinib junto con el mejor tratamiento de soporte (BSC, por sus siglas en inglés) frente a placebo más BSC en pacientes con CPNM tras el fallo al menos 1 pero no más de 2 líneas quimioterápicas previas al menos una de ellas basada en platino y tras tratamiento durante al menos 12 semanas con otros TKIs (erlotinib o gefitinib). La presencia de mutaciones sobre EGFR no fue un criterio de inclusión en este estudio.

Se aleatorizaron 585 pacientes (esquema 2:1), 390 en el brazo de afatinib+BSC a una dosis inicial de afatinib de 50 mg al día y 195 en el brazo de placebo+BSC.

Las características demográficas basales de la población fueron en general, similares a las del estudio LUX-Lung 3, teniendo en cuenta las diferencias en cuanto a tratamientos previos. La edad media de la población fue de 58 años, siendo mayores de 65 años un 29,5% de la población en el brazo de afatinib y un 34,9% de la población en el brazo de placebo. Un 59,5% de la población (59,2% afatinib vs 60% placebo) fueron mujeres y más de la mitad de la población era de raza asiática (62,1 % afatinib vs 61,0% placebo), la gran mayoría de los pacientes presentaban un estado funcional ECOG de 0 (24,8% de la población total) ó 1 (67,5% de la población total) y un 62,2% de los mismos no habían fumado nunca, mientras que un 6,8% eran ex-fumadores (menos de 15 paquetes/año y habían dejado de fumar al menos un año antes del diagnóstico de CPNM). Un 96,9% de los pacientes en el brazo de afatinib y un 96,2% de los pacientes en el brazo de placebo

presentaron estadio IV al comienzo del estudio. Aproximadamente un 40% de los pacientes habían recibido previamente dos líneas de quimioterapia mientras que un 60% de la población había recibido una línea de quimioterapia previa.

El estudio fue diseñado para reclutar, en base a criterios clínicos, una población con alta probabilidad de presentar mutaciones activadoras EGFR. Los pacientes debían haber recibido terapia previa durante al menos 3 meses con erlotinib o gefitinib.

Un 45,5% de los pacientes habían recibido TKIs durante ≥ 48 semanas y la gran mayoría (91,8%) obtuvo un beneficio previo de dichas terapias (45,0% RC ó RP, y 46,8% EE). De los 141 pacientes cuya presencia de mutaciones sobre EGFR se pudo evaluar, 96 pacientes (68%) fueron confirmados de mutaciones positivas sobre EGFR.

Posteriormente, en base a criterios clínicos más restrictivos, se identificó un subgrupo de la población definido como pacientes que hubiesen alcanzado RC/RP a terapia previa con TKI y/o hubiesen sido sometidos a un tratamiento previo con TKIs de larga duración (≥ 48 semanas). Este grupo incluyó 391 pacientes y se estimó una tasa de mutaciones del 83%. En base a estos nuevos criterios se considera la población con mayor probabilidad de presentar resistencia secundaria a terapia con TKIs. En el subgrupo complementario, que no cumplía con los criterios establecidos (N=191) se estimó una tasa de mutaciones sobre EGFR del 26%.

Los resultados en el momento del análisis principal (julio 2010; tasa de eventos del 61%), en términos de la variable primaria de eficacia, SG, no mostraron diferencias significativas entre los brazos del estudio [HR 1,077 IC95% (0,862; 1,346)]. La mediana de SG para el brazo de afatinib fue de 10,78 meses frente a 11,96 meses para el brazo de placebo. Los resultados de la variable secundaria del estudio, SLP, mostraron una reducción del riesgo de progresión o muerte de aproximadamente el 60% [HR 0,381 IC95% (0,306; 0,475)] con unas medianas de 3,29 meses y 1,08 meses para el grupo de afatinib y placebo respectivamente en la población total del estudio (diferencia de medianas de SLP de 1,21 meses). Para el grupo de 96 pacientes con mutación EGFR positiva confirmada, la SG se mostró a favor del brazo de placebo [HR 1,65 IC95% (0,89; 3,04)] y la SLP evaluada por el comité independiente mostró una mediana de 3,3 meses para afatinib frente a 1 mes para placebo [HR 0,51 IC95% (0,31; 0,85)]. Por el contrario no se observaron diferencias significativas en términos de SG [HR 1,02 IC95% (0,47; 2,23)] ni SLP [HR 0,61 IC95% (0,27; 1,35)] para el subgrupo de 45 pacientes con mutación EGFR negativa confirmada. Los resultados de un análisis más actualizado (febrero 2012; tasa de eventos del 86%) tampoco mostraron ventaja a favor de afatinib [HR 1,011 IC95% (0,839; 1,218)]. Las medianas de SG fueron muy similares; afatinib 10,87 meses y placebo 11,73 meses.

Los análisis más actualizados (febrero 2012) para el subgrupo de pacientes con resistencia secundaria a TKIs (n=391) mostraron una mediana de SG de 12 meses para el brazo de afatinib frente a 11,2 meses para el grupo control [HR 0,91 IC95% (0,73; 1,14)]. Además, se registró una mediana de tiempo hasta la progresión o muerte de 4,4 meses para afatinib (vs. 1 mes para placebo) [HR 0,276 IC95% (0,210; 0,363)].

En el subgrupo complementario (n=194) se registró una mediana de SG de 8,7 meses para afatinib frente a 14,4 meses en el grupo control [HR 1,23 IC95% (0,89; 1,70)] y se registró una mediana de tiempo hasta la progresión o muerte de 2,8 meses para afatinib (vs. 1,8 meses para placebo) [HR 0,67 IC95% (0,46; 0,98)].

Seguridad

La principal fuente de datos de seguridad para afatinib a dosis iniciales de 40 mg en primera línea de pacientes con CPNM con

mutaciones EGFR activadoras proviene del estudio pivotal 1200.32 o LUX-Lung 3, sirviendo de apoyo los datos del estudio LUX-Lung 6 llevado a cabo tan sólo en población de raza asiática.

El estudio LUX-Lung 1 sirvió como principal fuente de datos sobre el uso de afatinib en pacientes con CPNM que habían sido tratados previamente con TKIs.

En el estudio pivotal LUX-Lung 3, la duración media del tratamiento con afatinib fue de 11,0 meses, la duración media en el grupo de quimioterapia fue de 2,8 meses. Aproximadamente un 19% de la población recibió tratamiento con afatinib durante más de 18 meses.

En este estudio pivotal, la totalidad de los pacientes experimentaron acontecimientos adversos (AAs) durante el tratamiento con afatinib. Un 28,8% de la población comunicó AA graves (AAG) en el grupo de afatinib y un 22,5% en el grupo de quimioterapia. Los AAG más comunes fueron diarrea, y estomatitis. Un 27% de los pacientes necesitaron ser hospitalizados como consecuencia de los AAG en el grupo de afatinib (18% en el brazo de quimioterapia) y un 5,7% experimentó AA de grado 5 en el grupo de afatinib (2,7% en el de quimioterapia).

Los AA más comunes notificadas con el tratamiento con afatinib fueron diarrea (96,1%), erupciones/acné (90,0%), estomatitis (73,4%), y alteraciones en las uñas (61,6%). Se notificaron alteraciones oculares en un 22,7% de los pacientes tratados con afatinib, así como algunos efectos no característicos del mecanismo propio de los TKIs en una mayor frecuencia en el brazo de afatinib tales como náuseas (25%), vómitos (22%), epistaxis (17%), elevación de enzimas hepáticas (16,6%), tos (15%), cefalea (14%), dolor de espalda (14%), nasofaringitis (14%), estreñimiento (13%), pirexia (12,2%), infección del tracto respiratorio superior (10,9%) y mareos (10,9%).

El 14% de los pacientes en el brazo de afatinib interrumpieron el tratamiento debido a la aparición de AAs y un 7,9% interrumpió el tratamiento por AAs relacionados con la administración de afatinib. Más de la mitad de los pacientes (57,2%) necesitaron una reducción de la dosis inicial de 40 mg, las principales causas para la reducción de dosis estuvieron en línea con el perfil de seguridad descrito para el medicamento. En general, las reducciones en la dosis dieron lugar a una reducción del número de AAs. La seguridad en los pacientes con tumores que mostraron resistencia al tratamiento con TKIs (LUX Lung 1) se mostró en línea con lo descrito anteriormente aunque se registró un mayor número de RA que desembocaron en muerte en el brazo de afatinib que en el de placebo (19/133 afatinib; 2/61 placebo), este hecho se atribuye principalmente a un mayor número de eventos por progresión del tumor.

DISCUSIÓN

Afatinib en primera línea

Tradicionalmente, el tratamiento de primera línea de pacientes con CPNM localmente avanzado (IIIB) o metastásico (IV) se ha basado en el uso de dobles de platino. Entre los más comunes se encuentran dobles de cisplatino con gemcitabina, vinorelbina ó pemetrexed así como carboplatino/paclitaxel. Dichas combinaciones han demostrado prolongar la supervivencia de los pacientes así como su calidad de vida, sin embargo la supervivencia en esta población sigue siendo limitada (8-10 meses; tasa de supervivencia a los 12 meses del 35-40%) (4,5).

En los últimos años, los inhibidores tirosina-quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR-TKI) se han posicionado como alternativa terapéutica para el subgrupo de pacientes con mutaciones activadoras de EGFR.

Los resultados del estudio principal llevado a cabo con afatinib, LUX-Lung 3, demostraron la superioridad de este compuesto frente a cisplatino/pemetrexed en términos de la variable primaria del estudio, SLP, para una población con adenocarcinoma grado IIIB o IV que no había sido tratada previamente para la enfermedad avanzada. Un incremento medio de tiempo hasta la progresión o muerte de 4,2 meses respecto a cisplatino/pemetrexed se considera clínicamente relevante en el contexto de la indicación tratada [HR 0,577 IC95% (0,425; 0,784)]. En este sentido, la elección del doblete comparador, considerado como uno de los más activos, proporciona mayor fortaleza al resultado (14).

El beneficio observado en términos de SLP fue consistente en la mayoría de los diferentes subgrupos analizados en el estudio LUX-Lung 3, con la salvedad de que se observó un efecto a favor de afatinib en el subgrupo de pacientes con mutaciones comunes (Del.19 más L858R) (n=308) [HR 0,471 IC95% (0,344; 0,646)], no siendo así en el subgrupo con mutaciones poco comunes (n=37) [HR 1,89 IC95% (0,836; 4,279)]. Aunque en base a estos resultados se podría anticipar una eficacia aparentemente dirigida por los resultados en pacientes con mutaciones comunes, no parece adecuado extraer conclusiones a este respecto si tenemos en cuenta primero, el carácter exploratorio de análisis y el pequeño tamaño de muestra en el grupo de mutaciones poco comunes, segundo, los resultados del estudio LUX-Lung 6, en el que se observa una tendencia opuesta en el subgrupo de población con mutaciones poco comunes (n=40) [HR 0,554 IC95% (0,215; 1,427)] y tercero, los datos preclínicos, que avalan la actividad *in vitro* y/o *in vivo* de afatinib en ambos tipos de mutaciones. Además cabe resaltar que el subgrupo de pacientes con mutaciones poco comunes es genéticamente muy heterogéneo, lo que contribuye aún más a la dificultad de interpretar los resultados.

Se observó también una diferencia del efecto del tratamiento en SLP con afatinib entre los pacientes que presentaron mutaciones Del.19 y los que presentaron mutación L858R: los datos del análisis de subgrupos (especificado a priori y estratificado la aleatorización en base al tipo de mutación) sugieren una mayor eficacia de afatinib en los pacientes con mutaciones Del19 en comparación con L858R.

Esta tendencia también se observó en los resultados de los análisis exploratorios llevados a cabo con otros TKIs en la misma indicación. En la siguiente tabla se muestran los resultados del efecto de los diferentes TKIs vs distintas combinaciones de QT en base al tipo de mutación Del19 ó L858R:

Aunque se observa una mayor reducción del riesgo de progresión o muerte en los pacientes con mutación Del19 respecto a L858R para afatinib en el estudio LUX-Lung 3, la magnitud de esta diferencia es menor cuando observamos los datos del estudio LUX-Lung 6 (estudio replicado en población asiática). Si tenemos en cuenta que ambos estudios fueron similares en diseño y que las poblaciones son parcialmente comparables (LUX-Lung 3 incluyó aproximadamente 2/3 de población asiática) parece arriesgado asumir una clara superioridad de afatinib en pacientes con mutaciones Del.19 en comparación con pacientes con la mutación L858R y por ello no se puede concluir a cerca del efecto diferencial de la actividad de los TKI en función de estos subtipos de mutación.

El efecto observado en SLP fue respaldado por las variables secundarias del estudio que se mostraron consistentes a favor del grupo experimental (tasa de respuesta objetiva, control de la enfermedad y duración de la respuesta). Los resultados del estudio LUX-Lung 6, llevado a cabo únicamente en población asiática, respaldan el beneficio de afatinib sobre la quimioterapia tradicional con unos resultados en términos de SLP claramente positivos [HR 0,26 IC95% (0,20; 0,39)].

TKI	Del19 HR (IC 95%)	n	L858R HR (IC 95%)	n
Erlotinib ^(a)	0.3 (0.18-0.5)	115	0.55 (0.29-1.02)	58
Erlotinib ^(b)	0.13 (0.07-0.25)	82	0.26 (0.14-0.49)	72
Gefitinib ^(c)	0.45 (0.27-0.77)	87	0.51 (0.29-0.9)	85
Afatinib ^(d)	0.28 (0.18-0.44)	170	0.73 (0.46-1.17)	138
Afatinib ^(e)	0.20 (0.13-.33)	186	0.32 (0.19-0.52)	138

a. Rosell R, et al. EORTC study. (15)
b. Zhou, et al. OPTIMAL, CTONG-0802 study. (26)
c. Mitsudomi T, et al. WJTOG3405 study. (27)
d. Sequist, et al. LUX-lung 3 study. (10)
e. Wu YL, et al. LUX-lung 6 study. (11)

Sin embargo, en el estudio pivotal el tratamiento con afatinib no demostró prolongar de manera significativa la supervivencia global de los pacientes incluidos en el estudio [HR 0,907 IC95% (0,660; 1,246)]. Sin duda, el alto número de pacientes que recibieron tratamiento con otros EGFR-TKI tras progresión en el estudio, han contribuido a la ausencia de significación estadística.

Aunque la magnitud del efecto mostrado por afatinib se considera clínicamente relevante por sí sola, se debe tener en cuenta que la población a la que va dirigido dispone de otras alternativas terapéuticas que de igual manera demostraron superioridad frente a la quimioterapia tradicional, por ello parece razonable que la siguiente cuestión sea plantear cuál es su lugar con respecto a las alternativas disponibles.

Gefitinib (Iressa®) y erlotinib (Tarceva®) fueron aprobados para el tratamiento de pacientes adultos con CPNM localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras EGFR, que no hubiesen recibido tratamiento previo, en base a los resultados de los estudios IPASS (gefitinib) (15) y EORTAC (erlotinib) (16), ambos ensayos fase III, abiertos y aleatorizados. Gefitinib se comparó frente a carboplatino/paclitaxel mientras que erlotinib se comparó frente a terapia con cisplatino o carboplatino en combinación con gemcitabina o docetaxel. Tanto gefitinib como erlotinib fueron aprobados en base a las mejores tasas de respuesta, mayor SLP así como mejor calidad de vida de los pacientes con respecto a la quimioterapia tradicional sin embargo, ninguno de ellos demostró prolongar de manera significativa la supervivencia global de los pacientes en estudio, probablemente debido al gran entrecruzamiento de tratamientos después de la progresión.

Como se puede observar, los tres estudios, LUX-Lung 3, IPASS y EORTAC poseen un diseño similar (estudios fase III, abiertos, comparados frente a quimioterapia tradicional) y las poblaciones incluidas en los estudios se pueden considerar, a rasgos generales, similares [pacientes con CPNM (adenocarcinoma) localmente avanzado o metastásico que no han recibido terapias previas para el tratamiento de la enfermedad] si bien, existen diferencias a tener en cuenta antes de interpretar los resultados de los tres estudios:

En primer lugar, los comparadores fueron diferentes. Segundo, las poblaciones, aunque balanceadas respecto a características demográficas y de la enfermedad entre los brazos de cada estudio, presentan diferencias en las razas estudiadas, ya que el estudio IPASS tan solo incluyó población asiática, mientras que el estudio EORTAC sólo incluyó pacientes de raza caucásica (la frecuencia de mutaciones sobre EGFR es de aproximadamente el 10% en la población de raza caucásica mientras que la frecuencia es mayor, alrededor del 30%, para la población asiática).

En tercer lugar, en el estudio IPASS, que fue el primero llevado a cabo, la presencia de mutaciones activadoras sobre EGFR no fue un criterio de inclusión, si no que fueron

diagnosticadas a posteriori. Por ello en la comparación entre gefitinib, y afatinib se muestran tan sólo los resultados correspondientes a la subpoblación de pacientes del estudio IPASS con mutaciones positivas sobre EGFR (identificadas retrospectivamente). Por el contrario, el estudio EURTAC fue el más restrictivo a este respecto y tan sólo reclutó pacientes con las dos mutaciones más comunes (Del.19 y L858R).

Por último, el análisis de las variables clínicas en el estudio IPASS, a diferencia de los otros dos estudios, fue llevado a cabo por los investigadores del estudio y no contó con la evaluación de un comité independiente.

Los resultados de los estudios junto a las principales características de los mismos se muestran a continuación:

		LUX-Lung 3 Afatinib	LUX-Lung 6 Afatinib	IPASS Gefitinib	EURTAC Erlotinib *
N en el brazo experimental (aleatorización)		230 (2:1)	242 (2:1)	132 (1:1)	86 (1:1)
Comparador		Cisplatino/ Pemetrexed	Cisplatin/ Gemcitabine	Carboplatino/ Paclitaxel	Cisplatino (Carboplatino)/ Gemcitabina ó Docetaxel
Centros de investigación		Europa, Asia, America, Australia.	China, Corea, Tailandia.	Asia del este.	Francia, Italia y España.
Mutaciones EGFR		29 mutaciones activadoras	29 activating mutations	29 mutaciones activadoras	Del 19 and L858R
SLP: Mediana (meses), HR	Comité Independiente	11.1 HR=0.58	11.0 HR=0.28	---	10.4 ^b HR=0.47
	Investigador	11.1 HR=0.49 ^b	13.7 HR=0.26	9.5 HR=0.48 ^c	9.7 HR=0.37
SLP, tasa a los 12-meses %	Comité Independiente	47	47	---	---
	Investigador	46	56	≈ 38 ^d	40
ORR, %	Comité Independiente	56	67	---	---
	Investigador	69	74	71	58
OS, mediana (meses), HR		28.1 * HR=0.91	22.1 HR=0.95	21.6 HR=1	19.3 HR=1.04

* Resultados del análisis actualizado (Enero 2011)

^b Análisis del comité independiente incompleto y retrospectivo

^c Resultados para el subgrupo de la población con mutaciones más comunes (Del 19+L858R)

^d Estimado a partir de la representación gráfica (Kaplan-Meier)

* Resultados del análisis actualizado (Enero 2013)

Teniendo en cuenta los sesgos y limitaciones implícitos a una comparación indirecta entre los resultados de los estudios, la magnitud del efecto alcanzado con afatinib en términos de SLP se encuentra en línea con los resultados de los estudios que llevaron a la aprobación tanto de erlotinib como de gefitinib.

La evidencia disponible hasta este momento sugiere que los tres medicamentos poseen una eficacia similar en una población con CPNM localmente avanzado o metastásico previamente no tratado con presencia de mutaciones activadoras de EGFR. Sin embargo no disponemos de comparaciones directas entre los medicamentos y habrá que esperar a los resultados de un estudio actualmente en curso para poder concluir sobre la eficacia comparada de afatinib frente a gefitinib en pacientes con adenocarcinoma (estudio fase IIb) (17).

Si bien los tres medicamentos en los estudios llevados a cabo se administraron hasta progresión de la enfermedad, aparición de toxicidad inaceptable o muerte, la media de exposición a afatinib en el estudio LUX-Lung 3 fue de 11 meses, siendo algo menor para erlotinib en el estudio EURTAC (mediana de exposición 8,2 meses) y de aproximadamente la mitad en el caso gefitinib en el estudio IPASS (mediana de exposición 5,6 meses). Merece la pena resaltar, que la información proveniente del estudio IPASS (gefitinib) recoge

datos de seguridad de dos subpoblaciones distintas, pacientes con y sin mutaciones sobre EGFR.

Atendiendo a las diferencias en exposición al fármaco en el brazo experimental, cualquier posible diferencia en el perfil de seguridad podría ser fácilmente atribuible al mayor o menor tiempo de exposición de un medicamento frente a los demás, dado además que no podemos descartar que existan diferencias en la tolerabilidad al fármaco en pacientes con y sin mutaciones sobre EGFR no parece adecuado hacer recomendaciones basadas en el perfil de seguridad comparado de los medicamentos.

Afatinib en segunda línea tras quimioterapia previa

La indicación aprobada para afatinib es restrictiva respecto al tratamiento previo con otros TKI. Sin embargo de ella se desprende que el tratamiento con afatinib es también una alternativa para aquellos pacientes que han recibido una primera línea de quimioterapia.

Los resultados del estudio Lung-LUX 2 sirvieron de base para evidenciar la eficacia de afatinib en pacientes que habían recibido previamente un tratamiento quimioterápico. Se observó una mediana de SLP de 8,3 meses para los pacientes que recibieron afatinib a dosis de 50 mg diarios tras una primera línea quimioterapia. En este grupo se observó un ORR del 57,4% y una mediana de SG de 24 meses. Para el grupo que recibió afatinib tras quimioterapia a dosis de 40 mg se registró una mediana de SLP de 4,5 meses, ORR del 57,1% y una mediana de SG de 14,6 meses.

En vista de los datos de los que disponemos, lo que sí parece necesario de nuevo, es analizar los resultados del estudio LUX-Lung 2, en el contexto de los resultados obtenidos por otros compuestos cuya eficacia tras una primera línea de quimioterapia ha sido demostrada con anterioridad.

La terapia de segunda línea con fármacos citotóxicos tales como docetaxel, gemcitabina o pemetrexed da lugar a medianas de SLP de alrededor de 3 meses, y unas mediana de SG de alrededor de 8 meses (18-20).

Más allá, gefitinib fue estudiado en el tratamiento de pacientes con CPNM previamente tratados con dobletes basados en platino en el estudio KCSG-LU08-01(21). Los resultados de este estudio fase III mostraron, en términos de SLP, una mediana de 9 meses para gefitinib (3 meses para pemetrexed; comparador en este estudio) y una mediana de SG de 22 meses. El análisis realizado post hoc sólo en aquellos pacientes que fueron diagnosticados de mutaciones EGFR activantes (N=33) mostraron una mediana de SLP de 15,7 meses para gefitinib (2,9 meses para su comparador pemetrexed).

El estudio ISEL (22) estudió gefitinib como tratamiento tras una o dos líneas previas. Los resultados mostraron un tiempo hasta el fallo del tratamiento (comienzo de nueva terapia) de 7 meses para gefitinib.

En contraste con lo anterior se encuentran los resultados del estudio INTEREST (23), en el que se comparó el tratamiento con gefitinib frente a docetaxel tras tratamiento con quimioterapia basada en platino. En el subgrupo de los pacientes con mutaciones EGFR positivas se registró una mediana de SLP de 7 meses para gefitinib frente a 4,1 meses para su comparador docetaxel.

El tratamiento con erlotinib fue estudiado en un estudio fase III (24) en el que se administró erlotinib seguido de cisplatino/gemcitabina tras progresión frente al tratamiento en secuencia inversa, es decir cisplatino/gemcitabina seguido de erlotinib tras progresión de la enfermedad. Los resultados de este estudio en los pacientes que presentaban mutaciones sobre EGFR positivas (n=39) y recibieron cisplatino/gemcitabina seguido de erlotinib mostraron una mediana de SLP definida como tiempo

desde la aleatorización hasta la progresión o muerte tras dos líneas de tratamiento de 14,3 meses siendo la mediana de “primera SLP” definida como tiempo desde la aleatorización hasta la progresión tras una única primera línea de tratamiento o muerte de 6,9 meses. Esto nos da una idea de la mediana de supervivencia libre de progresión tras quimioterapia que fue de aproximadamente 7,5 meses.

La eficacia de erlotinib en segunda/tercera línea se estudió en un estudio aleatorizado, doble ciego, comparado con placebo (estudio BR.21, 25) en 731 pacientes. La expresión de mutaciones sobre EGFR se analizó en un 45% (n=326) de los pacientes, siendo confirmados de las mismas 184 pacientes (25%). La mediana de supervivencia global fue de 6,7 meses en el grupo tratado con erlotinib en comparación con los 4,7 meses observados en el grupo placebo [HR 0,73 (CI 0,6-0,87)]. En el subgrupo de la población con mutaciones EGFR positivas se registró un índice de riesgo de OS de [HR 0,68 (CI 0,49-0,94)].

Los datos disponibles para afatinib provienen de un estudio fase II, sin comparador, en el que fue específicamente de un subgrupo de la población el que recibió afatinib tras una primera línea de tratamiento con quimioterapia y con un bajo número de pacientes que recibieron afatinib en segunda línea (n=68).

En perspectiva, aunque la actividad antitumoral de afatinib en la población estudiada no es discutible (menos aún si tenemos en cuenta el mecanismo de acción del medicamento y que no es de esperar que existan diferencias en los factores pronósticos de la enfermedad tras recibir una primera línea quimioterápica), merece la pena resaltar ciertas diferencias en cuanto a la calidad de los datos frente a las alternativas existentes.

Tanto erlotinib como gefitinib demostraron su actividad tras quimioterapia en base a los resultados de estudios fase III confirmatorios. Si bien es cierto que fue un subgrupo de pacientes los que fueron diagnosticados de mutaciones positivas, el número de sujetos incluidos en los ensayos y la aceptabilidad de esos subgrupos como prueba de eficacia fue suficiente para indicar el uso de los mismos en segunda línea.

En lo que a afatinib respecta, la dosis propuesta para el tratamiento en segunda línea (40 mg) ha sido estudiada en un número muy limitado de pacientes (n=7). La comparabilidad entre la eficacia de las dosis de 50 mg y 40 mg no puede ser asumida en vista de los resultados del estudio (menores medianas de PFS y SG para 40 mg en comparación con 50 mg) y la comparación de la dosis de 40 mg con respecto a otros TKIs resulta muy arriesgada debido al bajo tamaño de muestra de los pacientes tratados con afatinib a la dosis de 40 mg en segunda línea. Por tanto, podría parecer adecuado posicionar afatinib por detrás de las alternativas existentes como tratamiento de segunda línea en base a la evidencia clínica disponible, no así en términos de actividad antitumoral.

De cualquier manera, los TKI se han posicionado como el tratamiento de primera elección en pacientes con CPNM con mutaciones EGFR positivas.

Afatinib en tercera o cuarta línea

En lo que a líneas más tardías de tratamiento respecta, el LUX-Lung 1 fracasó en el intento de mostrar el beneficio de la terapia con afatinib en términos de SG en una población de pacientes que presentaban resistencia a gefitinib o erlotinib [HR=1,011, CI 95% 0,839-1,218]. La mediana de SG en el análisis más actualizado fue de 11,73 meses en el brazo placebo frente a 10,87 meses para afatinib. Aunque se observó un beneficio clínicamente relevante en favor del brazo de afatinib en términos de SLP (HR=0,381, CI 95% 0,306, 0,475), este resultado no se tradujo en un mayor tiempo de supervivencia para los pacientes. Mediana de SLP de 3,29 meses para afatinib y 1,08 meses para placebo.

En el análisis de la variable primaria de eficacia en el subgrupo de población definido a posteriori como población enriquecida de mutaciones (n=391; tasa de mutaciones del 83%; originalmente estimada del 68%), los resultados en términos de SG mostraron una tendencia favorable para afatinib (HR=0,91, CI 95% 0,73, 1,14), siendo esto acompañado de un resultado significativo en términos de SLP (HR=0,276, CI 95 % 0,210-0,363), con un incremento en la mediana de SLP con respecto al brazo control de 3,4 meses (4,40 afatinib vs. 0,99 placebo).

Los criterios más restrictivos, definidos a posteriori, para seleccionar a la población con resistencia secundaria a TKIs se consideran válidos y el subgrupo con resistencia secundaria a TKIs (enriquecido de mutaciones) puede ser considerado la verdadera población diana de afatinib en esta línea de tratamiento. Desafortunadamente, no se puede olvidar que los resultados en este subgrupo, aunque evidencian la actividad de afatinib en esta población, provienen de un análisis post-hoc en una sub-población del estudio no protegida por estratificación y por ello no se pueden considerar confirmatorios.

Si atendemos al resultado en el subgrupo complementario a la población enriquecida de mutaciones (n=194), los hallazgos en términos de SG resultan preocupantes (HR=1,23, CI 95% 0,89, 1,70) medianas de supervivencia de 8,7 meses para afatinib frente a 14,4 meses en el grupo tratado con placebo.

Una posible explicación a los resultados del estudio LUX.-lung 1 se centra en que el comparador elegido, placebo, podría no ser el más adecuado, dado que los desequilibrios entre los brazos del estudio en cuanto al uso de terapias tras progresión de la enfermedad posiblemente pudieran enmascarar las diferencias en términos de SG. Esta hipótesis se ve sustentada por los cortos tiempos de progresión en el brazo placebo (1 mes) y la alta supervivencia en este brazo del estudio (11,96 meses) lo cual sería indicativo de que existen terapias eficaces que bien podrían haber sido incluidas en el brazo comparador del ensayo.

A este respecto, pese a que los resultados en términos de SLP se muestran relevantes en el subgrupo de pacientes enriquecido de mutaciones EGFR (diferencia medianas de SLP mayor de 3 meses) no podemos adelantar cómo afatinib se compararía frente a otras alternativas terapéuticas eficaces.

CONCLUSIÓN

Afatinib ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de pacientes adultos con CPNM localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras del EGFR y que no hayan recibido terapia previa con inhibidores tirosina- quinasa EGFR. Afatinib se posiciona como superior a la quimioterapia basada en platino usada tradicionalmente.

No existe evidencia directa que establezca la superioridad o la equivalencia entre afatinib, erlotinib y gefitinib en primera línea de tratamiento de pacientes con CPNM en estadio avanzado o metastásico, con mutaciones activadoras del EGFR. Sin embargo, en base a la evidencia disponible a través de comparaciones indirectas de tratamiento, los tres TKIs pueden considerarse alternativas válidas.

Deberá tenerse en cuenta que la expectativa de vida del paciente (no inferior a 3 meses) y el estado funcional (ECOG 0-1) fueron criterios de inclusión en el ensayo clínico.

Se desconoce el efecto de este tratamiento en pacientes con metástasis cerebral activa.

Si bien tanto erlotinib, gefitinib como afatinib incluyen en su autorización el uso en pacientes con CPNM localmente avanzado o

metastásico con mutaciones activadoras del EGFR que hayan recibido una primera línea de tratamiento con quimioterapia y que no hayan sido tratados previamente con TKIs, la mayor evidencia clínica disponible actualmente en base al número de pacientes tratados, haría de erlotinib o gefitinib opciones de mayor solidez en esta segunda línea.

No se recomienda el uso de afatinib como tratamiento de tercera o cuarta línea.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

Dado que no se han encontrado diferencias clínicamente relevantes entre la eficacia y seguridad del medicamento evaluado y las alternativas en primera línea de tratamiento, la elección entre ellos se basará fundamentalmente en criterios de eficiencia.

REFERENCIAS

1. S. Peters¹, A.A. Adjei, C. Gridelli, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 23 (Supplement 7): vii56–vii64, 2012
2. Globocan 2012. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. <http://globocan.iarc.fr> (Acceso Enero 2014)
3. De Cos Escuín. El cancer de pulmón en España. *Epidemiología, supervivencia y tratamiento actuales*. Arch Bronconeumol. 2009; 45(7):341-348.
4. Schiller JH, Harrington D, Belani CP et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346: 92–98.2.
5. Scagliotti, F. Phase III Randomized Trial Comparing Three Platinum-Based Doublets in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20:4285-4291.
6. Assessment Report For Iressa (Gefitinib). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001016/WC500036361.pdf
7. Assessment Report For Tarceva (Erlotinib). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000618/WC500033991.pdf
8. Ficha Técnica de Afatinib. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002280/WC500152392.pdf
9. Lecia V. Sequist, et al. Phase III Study of Afatinib or Cisplatin Plus Pemetrexed in Patients With Metastatic Lung Adenocarcinoma With EGFR Mutations. *J Clin Oncol* 2013; 31:3327-3334
10. Wu YL, et al. LUX-Lung 6: A randomized, open-label, phase III study of afatinib (A) versus gemcitabine/cisplatin (GC) as first-line treatment for Asian patients (pts) with EGFR mutation-positive (EGFR M+) advanced adenocarcinoma of the lung. *Lancet Oncol* 2014; 15: 213–22
11. James Chih-Hsin Yang, et al. Afatinib for patients with lung adenocarcinoma and epidermal growth factor receptor mutations (LUX-Lung 2): a phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 539–48
12. Vincent A Miller, et al. Afatinib versus placebo for patients with advanced, metastatic non-small-cell lung cancer after failure of erlotinib, gefitinib, or both, and one or two lines of chemotherapy (LUX-Lung 1): a phase 2b/3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 528–38.
13. Assessment Report For Giotrif (afatinib). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002280/WC500152394.pdf (Acceso Octubre 2013)
14. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2008 Jul 20;26(21):3543-51
15. Mok TS, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361: 947–957.
16. Rosell R, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EORTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 239–246.
17. LUX-Lung 7: A Phase IIb Trial of Afatinib (BIBW2992) Versus Gefitinib for the Treatment of 1st Line EGFR Mutation Positive Adenocarcinoma of the Lung. EudraCT Number: 2011-001814-33. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=afatinib+gefitinib>
18. Hanna, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004; 22 (9), 1589 - 1597.
19. Nasser Hanna, et al. Randomized Phase III Trial of Pemetrexed Versus Docetaxel in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004; 22:1589-1597.
20. Frances A. Shepherd, et al. Prospective Randomized Trial of Docetaxel Versus Best Supportive Care in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Platinum-Based Chemotherapy. *J Clin Oncol*, 2000; 18:2095-2103.
21. Sun, et al. Gefitinib versus pemetrexed as second-line treatment in patients with nonsmall cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy (KCSG-LU08-01): an open-label, phase 3 trial. *Cancer*. 2012 Dec 15;118(24):6234-42.
22. Thatcher, et al. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). *Lancet*. 2005 Oct 29-Nov 4;366(9496):1527-37.
23. Kim, Et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. *Lancet*. 2008 Nov 22;372(9652):1809-18.
24. Gridelli, et al. First-line erlotinib followed by second-line cisplatin-gemcitabine chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: the TORCH randomized trial. *J Clin Oncol*. 2012 Aug 20;30(24):3002-11.
25. Frances A. Shepherd, M.D., et al. Erlotinib in Previously Treated Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2005;353:123-32.

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.
Madrid.

Carlos J. Andrés Blasco

Jefe Servicio Farmacia

Fundación Instituto Valenciano de Oncología

Carlos Camps Herrero

Jefe Servicio Oncología Médica. Hospital General Universitario de Valencia. Profesor Titular Departamento Medicina. Universidad de Valencia

Comunidad Autónoma de Andalucía

Mariano Provencio

Jefe del Servicio de Oncología Médica del Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Oncología Médica y el Grupo Español de Pacientes con Cáncer han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.