



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN - IETSI**

**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N°
002-SDEPFyOTS-DETS IETSI-2015**

**SEGURIDAD Y EFICACIA DE AFATINIB EN COMPARACIÓN A
QUIMIOTERAPIA ESTÁNDAR O ERLOTINIB COMO TRATAMIENTO DE
PRIMERA LÍNEA EN CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS Y
MUTACIÓN EN EL DOMINIO DEL GEN DEL RECEPTOR DE CRECIMIENTO
EPIDÉRMICO (EGFR)**



**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y OTRAS
TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFyOTS**

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN-
IETSI**



SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Octubre, 2015



IETSI
INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN

EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga - Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-IETSI-ESSALUD.
2. Maribel Marilú Castro Reyes - Sub Gerente, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías – IETSI-ESSALUD.
3. Paula Alejandra Burela Prado – Equipo Técnico Evaluador de Tecnologías Sanitarias – IETSI-ESSALUD.
4. Patricia Pimentel Álvarez – Médica Oncóloga, Jefa del Servicio de Especialidades Médica, Hospital Alberto Sabogal Sologuren- ESSALUD
5. Manuel Leiva Gálvez – Médico Oncólogo, Hospital Alberto Sabogal Sologuren- ESSALUD
6. Katty Chong Chinchay - Equipo Técnico Evaluador de Tecnologías Sanitarias – IETSI-ESSALUD.



CONFLICTO DE INTERÉS.

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento evaluado.



FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud-EsSalud

CONTENIDO

I.	RESUMEN	4
II.	INTRODUCCIÓN.....	6
A.	ANTECEDENTES	6
B.	ASPECTOS GENERALES	6
C.	TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: AFATINIB	8
III.	METODOLOGÍA	9
A.	ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	9
B.	TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	9
C.	CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD.....	9
IV.	RESULTADOS.....	10
A.	GUÍAS CLÍNICAS.....	12
B.	NETWORK META-ANÁLISIS	12
C.	OTRAS EVALUACIONES DE TECNOLOGÍAS	18
D.	ENSAYOS CLÍNICOS	20
V.	DISCUSIÓN.....	28
VI.	CONCLUSIONES	32
VII.	RECOMENDACIONES	34
VIII.	BIBLIOGRAFIA	35
IX.	ANEXO N° 1: Condiciones de uso	37
	TABLA DE EVIDENCIA.....	38



I. RESUMEN

- En la presente evaluación de tecnología sanitaria se ha encontrado evidencia consistente que los inhibidores de tirosina quinasa-TKIs, incluyendo aquellos que se encuentran en el mercado peruano con registro sanitario, como erlotinib y afatinib, son de mayor beneficio comparado con la quimioterapia basada en platinos en el tratamiento de cáncer de pulmón con enfermedad localmente avanzada o metastásica con mutaciones en EGFR (incluyendo la delección del exón 19 y sustitución en el exón 21 L858R, entre otras), en pacientes que no han sido tratados previamente.
- El beneficio de los TKIs en el tratamiento de este tipo de cáncer está fundamentalmente basado en que como primera línea de tratamiento mejora la calidad de vida, la sobrevida libre de progresión y el perfil de seguridad en comparación con la quimioterapia estándar. Sin embargo, no se ha podido demostrar que los TKIs mejoran la sobrevida global respecto a la quimioterapia basada en platino.
- Al no existir ensayos clínicos que comparen en forma directa afatinib con erlotinib, que son las alternativas existentes en el mercado peruano, la comunidad científica internacional ha realizado network meta-análisis para compararlos indirectamente y así tener alguna evidencia que pueda permitir hacer recomendaciones específicas para el uso de cualquiera de estas alternativas. Los análisis de los cuatro network meta-análisis evaluados no encuentran diferencias en sobrevida global, sobrevida libre de progresión, ni en el perfil de seguridad entre afatinib y erlotinib en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas con mutaciones en el gen EGFR.
- Estos hallazgos, provenientes de ensayos clínicos individuales y revisiones sistemáticas con meta-análisis, y network meta-análisis, son el sustento por los que las guías de práctica clínica internacionales recomiendan los TKIs como primera línea de tratamiento, sin hacer recomendaciones específicas que favorezcan algunos de los TKIs sobre otros.
- Siendo afatinib y erlotinib similares en su eficacia y seguridad para el tratamiento de este tipo de cáncer de pulmón, las diferencias en sus costos toma relevancia en el momento de la toma de decisiones de su empleo en un sistema de salud de prestación de servicios como es ESSALUD. Así, basado en la compra histórica de erlotinib en ESSALUD en los últimos 5 años, se tiene que el costo mensual de tratamiento por paciente ha sido de 6600 nuevos soles. Por su parte, el costo presentado por la empresa proveedora de afatinib a ESSALUD, dado que a la fecha de elaboración del presente documento la institución no ha hecho compras de dicho medicamento, ha sido de un costo mensual de tratamiento de 8700



nuevos soles por paciente. Con lo que se establece que el costo es menor con erlotinib respecto al afatinib para lograr un mismo beneficio por paciente en cuanto a la supervivencia global, supervivencia libre de progresión y calidad de vida.

- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI, aprueba el uso de erlotinib (tableta 150mg) para el tratamiento de cáncer de pulmón de células no pequeñas con mutaciones en el gen EGFR como primera línea, según las condiciones especificadas en el Anexo N° 1.
- Al momento no se aprueba el uso del afatinib para el tratamiento de cáncer de pulmón de células no pequeñas con mutaciones en el gen EGFR como primera línea por razones de costo del tratamiento, pudiéndose reconsiderar esta decisión si las condiciones de costo cambian de tal manera que afatinib compita con erlotinib en el mercado peruano, o aparezca nueva información proveniente de estudios clínicos de calidad metodológica que evidencie diferencias clínicas entre afatinib y erlotinib.

Diagnóstico/condición de salud	Cáncer de pulmón de células no pequeñas con mutación confirmada del gen EGFR, estadio clínico IIIB o IV
Grupo Etario	18 años o mayor
Condición clínica del paciente	<ol style="list-style-type: none"> 1. ECOG 0-1 2. Sin alteraciones orgánicas o metabólicas clínicamente significativas respecto a los exámenes auxiliares de función hepática, función renal, hematológica. Adicionalmente, el Comité Farmacoterapéutico a cargo de la evaluación de cada expediente puede solicitar los exámenes auxiliares que considere pertinentes para cada caso específico de pacientes con condiciones particulares.
Presentar los resultados de los siguientes exámenes	<ol style="list-style-type: none"> 1. Supervivencia global medida desde el diagnóstico (fecha de resultado de la anatomía patológica), y medida desde la enfermedad metastásica (fecha de reporte de primera lesión metastásica en tomografía o gammagrafía). 2. Supervivencia medida desde el inicio de tratamiento con erlotinib. 3. Supervivencia libre de progresión medido desde el inicio del tratamiento con erlotinib en base a criterios del RECIST. 4. Eventos adversos con severidad según el CTCAE, versión 4.0: diarrea, mucositis, rash, fatiga, eventos hematológicos. Otros eventos adversos clínicamente significativos pueden ser reportados según criterio del médico tratante. 5. Estado general según el ECOG.



II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente informe expone la evaluación del medicamento afatinib respecto a su uso en pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés), con mutación en el dominio de tirosina quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, por sus siglas en inglés) que no hayan recibido tratamiento previo. Se realiza esta evaluación a solicitud del Dr. Manuel Philco Salas a través del Comité Farmacológico del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren. Así, la Red Sabogal, siguiendo la **Directiva 002-IETSI-ESSALUD-2015**, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de uso afatinib fuera del petitorio según la siguiente pregunta PICO:

P	Paciente con cáncer de pulmón de células no pequeñas con mutación (NSCLC) en el dominio de tirosina quinasa del gen del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), con enfermedad localmente avanzada o metastásica, sin tratamiento sistémico previo.
I	Afatinib 40 mg VO (como primera línea de tratamiento)
C	Quimioterapia estándar basada en platino, o Erlotinib tableta 150mg
O	Primario: Sobrevida global, calidad de vida. Secundario: sobrevida libre de progresión, tasa de respuesta objetiva, efectos adversos.

B. ASPECTOS GENERALES

El cáncer de pulmón es la principal causa de mortalidad en los Estados Unidos y en el mundo, y ocupa la séptima posición entre los tipos de cáncer más prevalentes en el Perú (ASIS, DGE, 2013). El cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) representa el 85% de todos los casos de cáncer de pulmón.

Dentro del NSCLC existen tres subtipos principales, los cuales se diferencian según sus características anatómo-patológicas. (i.e., carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma y carcinoma de células grandes) lo cual tiene importantes implicancias terapéuticas(1).

El adenocarcinoma es el subtipo de mayor prevalencia, alrededor de 40% de personas con NSCLC presenta este subtipo. Este tipo de cáncer de pulmón ocurre tanto en fumadores como en no fumadores y es más común en las mujeres que en los hombres. En comparación con otros tipos de cáncer de pulmón, el adenocarcinoma es más probable que ocurra en personas jóvenes. Por lo general se encuentra en partes externas del pulmón y en comparación con otros tipos de cáncer de pulmón, suele crecer más lentamente. Además, es más probable de ser diagnosticado antes de que se propague fuera del pulmón. Las personas con un tipo de adenocarcinoma, llamado adenocarcinoma in situ (en el pasado se le llamaba carcinoma bronquioalveolar), suelen tener mejor pronóstico que aquellas que padecen otros tipos de cáncer de pulmón(2).

El factor de crecimiento epidérmico (EGF, por sus siglas en inglés) y su receptor (EGFR, por su siglas en inglés-Epidermal Growth Factor Receptor), han sido identificados como los responsables del proceso de crecimiento y proliferación de las células normales. Se sabe que en varios tipos de cánceres humanos comunes, como el cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), el EGFR se expresa en cantidades mucho mayores que en el tejido pulmonar normal(3).

Después del diagnóstico inicial, la estratificación mediante tomografía por emisión de positrones o la tomografía computarizada es crucial para determinar la terapia apropiada. Cuando la resección es posible, la cirugía sigue siendo la opción más consistente y exitosa para la curación. Sin embargo, cerca del 70% de los pacientes con cáncer de pulmón se presentan con enfermedad localmente avanzada o con metástasis en el momento del diagnóstico. La quimioterapia es beneficiosa para los pacientes con enfermedad metastásica, y la administración de la quimioterapia y la radiación está indicada para el cáncer de pulmón estadio III. La introducción de nuevos agentes quimioterapéuticos, como los inhibidores de la tirosina quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico, han sido propuestos como componentes del tratamiento en estos pacientes ya que mejorarán la supervivencia libre de progresión de la enfermedad(3). El tratamiento de cáncer de pulmón depende además de factores como la histología, el estadiaje, las características moleculares y la condición clínica del paciente. En NSCLC el tratamiento involucra la cirugía, quimioterapia, radioterapia o la combinación de ambos. La quimioterapia se indica en pacientes con enfermedad avanzada (estadio IV, previamente tratados que no mejoran), en NSCLC avanzado el objetivo es prolongar la supervivencia, mejorar la calidad de vida y evitar los efectos secundarios(4).

Para los pacientes jóvenes sin comorbilidades la elección del tratamiento sistémico depende de las características clínicas, histopatológicas y moleculares, por lo que debe evaluarse el tamaño tumoral y si presenta mutación que condiciona crecimiento del tumor(1,2). Cuando el tumor presenta mutación del gen EGFR están recomendados los inhibidores de la tirosina quinasa (TKI por sus siglas en inglés, tyrosine kinase inhibitors), como erlotinib, gefitinib, afatinib entre otros, los que están indicados como tratamiento



Único inicial por su efecto especialmente en la sobrevida libre progresión comparado con la quimioterapia a base de platino.

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: AFATINIB

Afatinib es un fármaco inhibidor de la tirosina quinasa de segunda generación. Éste se une de forma irreversible al dominio de tirosina quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) ErbB1 y otros miembros de la familia ErbB. A diferencia de otros inhibidores de la tirosina quinasa de primera generación (como el erlotinib, gefitinib, entre otros), los que se unen solo reversiblemente y a un número reducido de los receptores de dicha familia ErbB. Erlotinib está indicado para el tratamiento de cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) localmente avanzando o metastásico siempre y cuando el paciente tenga una mutación en el dominio de tirosina quinasa del gen EGFR y el paciente no haya sido tratando previamente con otro inhibidor de tirosina quinasa (5).



III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad de afatinib para el tratamiento de cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) en pacientes con mutaciones en el dominio de tirosina quinasa del EGFR, en las bases de datos de MEDLINE y TRIPDATABASE. Se hizo una búsqueda adicional en www.clinicaltrials.gov, para poder identificar ensayos aún en elaboración o que no hayan sido publicados. Adicionalmente, se hizo una búsqueda dentro de la información generada por grupos que realizan revisiones sistemáticas, evaluación de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica, tales como The Cochrane Library, The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), The National Guideline of Clearinghouse y The National Comprehensive Cancer Network (NCCN).

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para la búsqueda en las bases de datos consultadas se utilizaron los siguientes términos generales: "non-small cell lung cancer", NSCLC, afatinib, epidermic growth factor receptor, EGFR.

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Se seleccionaron guías de práctica clínica, evaluación de tecnologías sanitarias, revisiones sistemáticas, meta-análisis, network meta-análisis y ensayos clínicos que permitieran responder a la pregunta PICO formulada. En la actualidad no existen resultados de ensayos clínicos comparando de forma directa (head-to-head) las diferentes alternativas de inhibidores de tirosina quinasa disponibles. Por lo tanto, se incluyeron los network meta-análisis que comparan de forma indirecta dichas alternativas. Las revisiones sistemáticas y los meta-análisis que no incluyeran estas comparaciones indirectas, se excluyeron. No obstante, se hizo una revisión de los ensayos clínicos que habían sido considerados en estos artículos excluidos, para así corroborar que el presente trabajo estuviera incluyendo todos los ensayos clínicos que pudieran responder a la pregunta PICO de interés. Adicionalmente, se incluyeron las recomendaciones para el tratamiento de NSCLC avanzando en personas que presentan mutaciones en el gen EGFR en la muestra tumoral, brindadas por distintas guías de práctica clínica, tales como la guía de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN), American Society of Clinical Oncology (ASCO) y la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN); así como la calidad de la evidencia utilizada para su recomendación. Asimismo, se incluyeron revisiones de tecnologías sanitarias realizadas sobre la tecnología de interés de la presente evaluación (i.e., afatinib). Por último, se incluyeron todos los ensayos clínicos relevantes a la preguntas PICO planteadas.



IV.RESULTADOS

Se realizó la búsqueda bibliográfica y de evidencia científica para el sustento del uso de afatinib como tratamiento para cáncer de pulmón, NSCLC avanzado (IIIB) o metastásico (IV) como tratamiento de primera línea en pacientes con mutaciones en el gen EGFR, en comparación con quimioterapia estándar a base de platino o erlotinib. Se presenta la evidencia disponible en guías de práctica clínica, Evaluación de tecnologías sanitarias, network meta-análisis y ensayos clínicos.

Guías Clínicas: Se incluyeron las recomendaciones generales de las guías de ASCO, SIGN y NCCN.

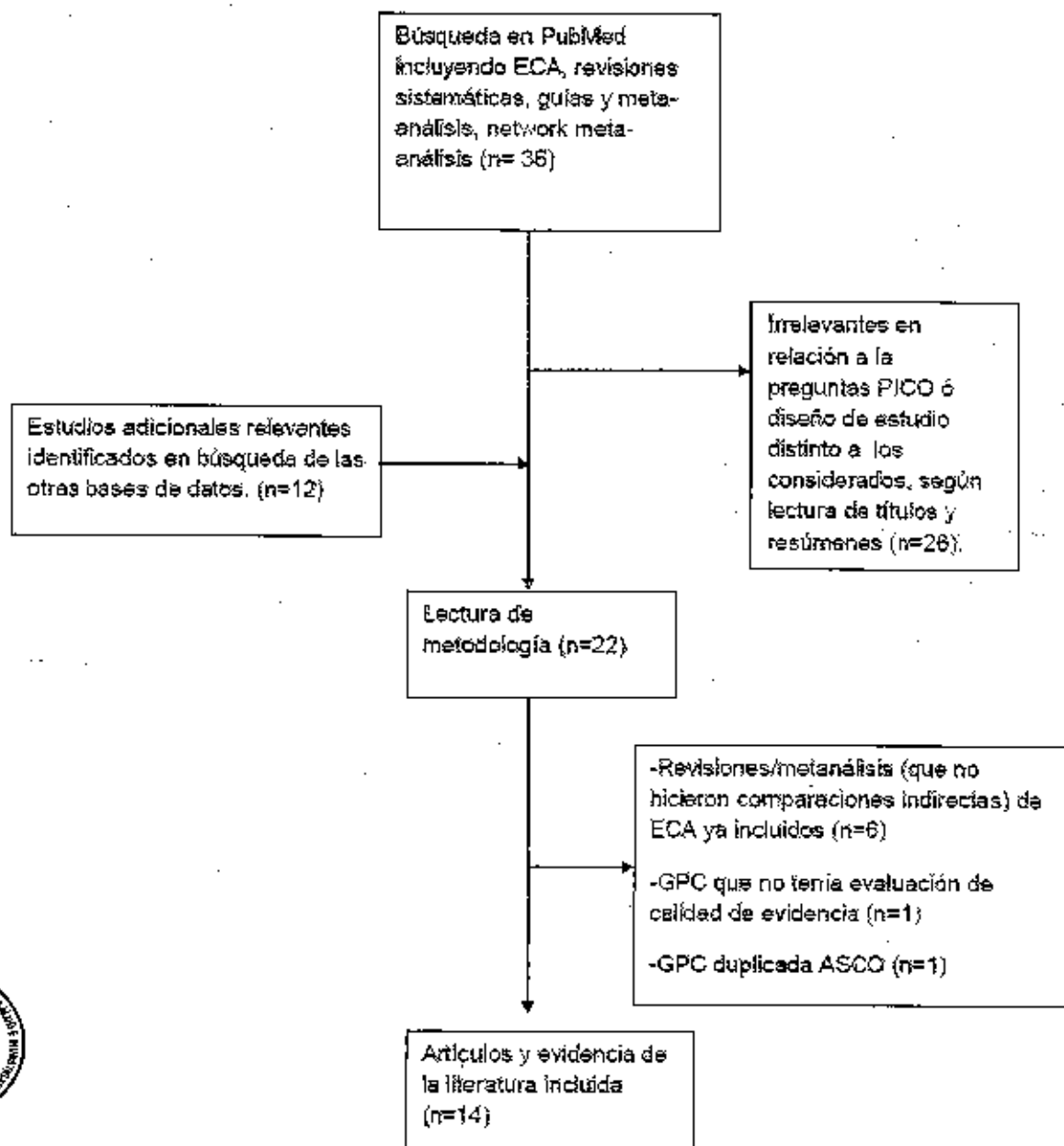
Evaluación de tecnología: Se incluyó la evaluación de afatinib realizada por NICE y la evaluación de diferentes inhibidores de tirosina quinasa incluyendo afatinib, realizada por el programa de salud basado en evidencia (PEBC, por sus siglas en inglés) del Cancer Care Ontario (CCO).

Ensayos Clínicos: En la búsqueda realizada se identificaron 2 ensayos clínicos (i.e LUX-Lung 3, LUX- LUNG 6 y LUX- LUNG 7) relacionados a las preguntas PICO. Sin embargo, el ensayo LUX- Lung 7 aún no ha concluido y no cuenta con resultados a la fecha de elaboración del presente documento. Por lo tanto, no se pudo incluir en la presente evaluación. De los ensayos restantes (LUX- LUNG 3 y 6) se encontraron 5 artículos diferentes relacionados a la preguntas de interés. De los cuáles 2 de ellos eran estudios de salud global y calidad de vida para LUX- Lung 3 y 6, otros 2 eran los resultados de los ensayos LUX- LUNG 3 y 6 y 1 era el resultado de la sobrevida global (OS, por sus siglas en inglés, overall survival) final de los ensayos LUX- LUNG 3 y 6.

Network Metanálisis: Se incluyeron 4 Network meta-análisis que evaluaron los diferentes inhibidores de tirosina quinasa (TKIs) respecto a su seguridad y eficacia en comparación con quimioterapia estándar a base de platino además de hacer comparaciones entre los mismos.



Flujograma de Selección de Bibliografía Encontrada



A. GUÍAS CLÍNICAS

La guía de práctica clínica de la NCCN (2015)(6), en relación a la terapia sistémica de NSCLC metastásico para personas positivas a mutaciones en EGFR, recomienda como tratamiento de primera línea el uso de cualquiera de los inhibidores de la tirosina quinasa, como erlotinib , afatinib, y otros TKIs (como el gefitinib, el cual no se comercializa en el Perú al no contar con registro sanitario). El nivel de evidencia de esta recomendación es de categoría 1, es decir el nivel de evidencia es alto y hay consenso dentro del panel que desarrolla la guía de que la intervención es apropiada. Asimismo, recomienda que para pacientes en los que se descubra presencia de mutaciones en el gen EGFR durante quimioterapia, se interrumpa la quimioterapia y se prosiga con un inhibidor de tirosina quinasa. El nivel de evidencia de esta recomendación es categoría 2A, es decir existe baja evidencia pero hay consenso dentro del panel elaborador de la guía de que la intervención es apropiada

La guía de práctica clínica realizada por ASCO (2015)(7), en relación a la terapia sistémica de NSCLC metastásico, para personas positivas a mutaciones en EGFR, como primera línea de tratamiento también se recomienda el uso de afatinib, erlotinib u otros TKIs. La calidad de la evidencia en la que se basa esta recomendación es alta y la fuerza de la recomendación es fuerte.

La guía de práctica clínica realizada por SIGN (2014)(8), con respecto al manejo de pacientes con cáncer de pulmón NSCLC en estadio IIIB y IV, recomienda el uso de inhibidores de tirosina quinasa como primera línea de tratamiento en pacientes con NSCLC avanzando o metastásico que tengan mutaciones en el EGFR. El grado de evidencia es A, es decir que está basado por lo menos en un meta-análisis, revisión sistemática o ensayo clínico de alta calidad, con muy bajo riesgo de sesgo y aplicable a la población de interés o está basado en un conjunto de evidencias que se basa en su mayoría en estudios conducidos de manera adecuada, con bajo riesgo de sesgo y dichos estudios han demostrado consistencias y son aplicables a la población a la cual se hace la recomendación.

B. NETWORK META-ANÁLISIS

Popat et al, 2014(9) Es un network meta-análisis, que incluyó estudios con los siguientes criterios de inclusión: pacientes con NSCLC avanzando o metastásico; intervención inhibidores de tirosina quinasa o quimioterapia estándar; comparador quimioterapia estándar, inhibidores de tirosina quinasa, placebo o el mejor cuidado de soporte. Se tomaron en cuenta desenlaces de sobrevida global (OS), sobrevida libre de progresión (PFS por sus siglas en inglés, progression-free survival) y tiempo de progresión. Solo se incluyeron ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA). Adicionalmente, los autores consideraron las revisiones sistemáticas y los meta-análisis previamente publicados para

corroborar que se incluyeran todos los ECAs incluidos en dichos estudios que cumplieran con los criterios de inclusión previamente mencionados. Sin embargo, debido al limitado número de estudios que incluyen pacientes positivos para la mutación EGFR, también se incluyeron ECAs con pacientes negativos a mutaciones en EGFR. Adicionalmente, se excluyeron ECAs que no fueran de primera línea de tratamiento. Se asumió similitud entre las poblaciones de los estudios incluidos. Se evaluó la calidad de los estudios incluidos en este análisis utilizando criterios del NICE.

El objetivo de este estudio fue comparar el efecto de afatinib, erlotinib y otros TKIs (como gefitinib, el cual, como se ha mencionado anteriormente, no se comercializa en el Perú) como primera línea de tratamiento en pacientes con NSCLC positivos a mutaciones en EGFR. Los análisis se basaron en los estimados de riesgo instantáneo (HR, por sus siglas en inglés, Hazard Ratio) de la PFS según evaluación del investigador (no de la revisión independiente, debido a que no todos los estudios incluían una revisión independiente) y del HR de la OS. En total se incluyeron 21 estudios, de los cuales 2 evalúan afatinib (LUX-Lung 3 y LUX-Lung 6). En ambos estudios el OS reportado era preliminar, dado que no se había llegado al número de eventos necesarios para poder hacer la estimación final. Las características basales de todos los estudios incluidos fueron similares en relación a edad y la escala para medir nivel de desempeño Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0-1.

Para efectos de la presente evaluación de tecnología sanitaria, se toman solo los resultados de la comparación entre afatinib y erlotinib, así como también los resultados de ambos inhibidores en comparación con la quimioterapia estándar a base de platino. Así, el estudio de Popat et al., consideró los resultados en los estudios primarios realizados en la población de intención a tratar para estimar diferencias respecto a la PFS, pero solo de pacientes con mutaciones comunes (i.e., delección exón 19 y sustitución en el exón 21-L858R) debido a que los ensayos de erlotinib solo incluían pacientes con estas mutaciones.

Se realizó una análisis de sensibilidad con la finalidad de confirmar la robustez de los resultados, el cual incluyó información de la PFS comparando los resultados obtenidos por una revisión independiente y la revisión realizada por el investigador. Dado que los ensayos donde se estudió al erlotinib solo incluyeron participantes con mutaciones comunes, también se realizó un análisis de sensibilidad para los otros estudios que incluyeron además otros tipos de mutaciones en el gen EGFR. Se realizó un modelo de efectos fijos y efectos aleatorios y se utilizó la desviación total de residuales como medida absoluta de ajuste para analizar el ajuste del modelo. Para el análisis de la PFS evaluada por el investigador, el modelo de efectos aleatorios tuvo un mejor ajuste y es el que se reporta. Así, este network meta-análisis encuentra que afatinib y erlotinib no se diferencian respecto a la PFS. Específicamente, el HR de la PFS de afatinib comparado con erlotinib fue de 0.86 (IC95%: 0.50-1.50). Por otra parte, este estudio realiza análisis



exploratorios para hacer inferencias preliminares que permitan identificar potenciales ventajas que diferencien las alternativas existentes de TKIs. Así, este estimó que la probabilidad de mejor tratamiento con respecto a la PFS en el total de la población fue de 70% para afatinib, 27% para erlotinib, de 3% para gefitinib y de 0% para alguna quimioterapia estándar. Esta similitud de efecto se mantuvo cuando se evaluó la PFS de pacientes solo con las mutaciones comunes (HR para afatinib versus erlotinib de 0.73; IC95%: 0.42-1.24). La probabilidad estimada de mejor tratamiento con respecto al PFS en la población con mutaciones comunes fue de 88% para afatinib, 10% erlotinib, 1% gefitinib y <0.1 % para quimioterapia estándar (i.e carboplatino más docetaxel y cisplatino más pemetrexed). Estos resultados deben ser tomados con cautela dado que solo representan hipótesis de trabajo a ser luego puestas a prueba con ensayos clínicos aleatorizados que comparen directamente (head-to-head) entre los TKIs existentes. Iniciativas en este sentido se están llevando a cabo actualmente, como es el caso del ensayo clínico LUX-Lung 7, en el que se está comparando directamente afatinib con gefitinib.

Para el cálculo de la OS se utilizó el modelo de efectos fijos, debido a que presentó un criterio de información de desviación (DIC) más bajo que el de efectos aleatorios y el total de desviación residual fue similar. El HR estimado de Afatinib con Erlotinib fue de 0.81 (IC95% 0.58-1.15) La probabilidad estimada de mejor tratamiento con respecto a la OS en el total de la población fue de 45% para Afatinib, 3 Erlotinib, 39% para quimioterapia de Cisplatino más Pemetrexed y <7% de otras quimioterapias estándar. Hay que tener en cuenta lo mencionado previamente respecto a este tipo de estimaciones exploratorias de probabilidades. No se evaluaron eventos adversos.

Haaland et al 2014(10) Es un network meta-análisis que incluyó ECAs en fase 3 que comparan erlotinib o afatinib con quimioterapia estándar o estudios que comparan un TKI contra otro como primera línea de tratamiento en pacientes con NSCLC avanzando. Se incluyeron estudios con pacientes que fueran positivos a mutaciones en EGFR o estudios que hayan tenido relativa eficacia al tratamiento con TKI en el subgrupo de pacientes que sí eran positivos a alguna mutación en EGFR. Los desenlaces a evaluar fueron PFS, OS, tasa de respuesta global y tasa de control de la enfermedad. Se incluyeron un total de 11 estudios que cumplieran dichas características. Los estudios que evaluaron afatinib de forma directa fueron el LUX- Lung 3 y el LUX- Lung 6, en ambos estudios que reportan los resultados de estos ensayos el OS aún era preliminar debido a que aún no se habían llegado al número de eventos necesarios para estimar la OS final.

El objetivo de este estudio fue comparar erlotinib, afatinib y quimioterapia estándar como terapias de primera línea en pacientes con NSCLC avanzando positivos a mutaciones en EGFR (se incluyeron otros TKIs en este estudio de Haaland et al., como el gefitinib, pero no se reportan en la presente evaluación de tecnología por no encontrarse en el mercado peruano). Así, Haaland et al., utilizaron modelos mixtos, modelos de efectos fijos para comparaciones relativas y modelos de efecto aleatorios para comparaciones para cada



estudio. Se evalúa la heterogeneidad de los estudios usando χ^2 y I^2 (según Higgins and Thompson). Se calcularon intervalos predictivos usando la varianza entre estudios de cada modelo mixto.

Se describen los resultados en relación a la PFS, la OS y eventos adversos. La prueba de heterogeneidad para calcular la PFS indica una heterogeneidad moderadamente alta entre estudios con un $Q= 16.1$, 5 (DF, grados de libertad), $p =0.007$ y un I^2 de 69%. El HR estimado para erlotinib en comparación a quimioterapia fue de 0.25 (IC95%:0.15-0.42) (IP95%: 0.11-0.55). Por su parte, el HR estimado para afatinib en comparación quimioterapia fue de 0.44 (IC95% 0.26-0.75) (IP95% 0.20-0.98). Por otro lado, el HR estimado para Erlotinib versus Afatinib fue de 0.56 (IC95% 0.27-1.18) (IP95%:0.22-1.46). Con respecto a la OS, la prueba de heterogeneidad indica una heterogeneidad leve entre estudios con un $Q= 2.39$, 5 DG, $p =0.793$ y un $I^2 =0\%$. El HR de la OS estimado para cada inhibidor con respecto a quimioterapia estándar fueron los siguientes: erlotinib (HR: 1.06, IC95% 0.82-1.37, IP95%0.82-1.37) y afatinib (HR: 1.01, IC95%0.78-1.31, IP95% 0.78-1.31). Por otro lado, el HR estimado para la OS entre erlotinib en comparación con afatinib fue de 1.05 (IC95% 0.73-1.51, IP95% 0.73-1.51). Por último, con respecto a los eventos adversos, los eventos más comunes para los inhibidores de tirosina quinasa fueron diarrea, rash/acné, piel seca y prurito. Por otro lado, para quimioterapia los eventos más frecuentes fueron anorexia, anemia, fatiga, náuseas, vómitos, alopecia y neutropenia. En general, entre los inhibidores de tirosina quinasa los eventos adversos fueron similares, con la excepción de la elevación de las enzimas hepáticas que se reportó en erlotinib pero no en afatinib. Además la estomatitis/mucositis estuvo más asociado a afatinib que a otros TKIs. Los eventos adversos serios (de grado 3-4) se presentaron en mayor proporción en el grupo que recibió quimioterapia en comparación al grupo que recibió los TKIs.

Haspinger et al, 2014(11) Es un network meta-análisis que incluye estudios de tipo ECAs que tengan alguna mutación en EGFR confirmada y que comparen primera línea de TKIs con respecto a quimioterapia estándar a base de platino. El desenlace primario a evaluar fue la PFS, se trató de utilizar los estimados evaluados por la revisión independiente y no los evaluados por el investigador (cuando fue posible). Los desenlaces secundarios fueron la PFS para los pacientes con mutación de delección en exón 19 y el PFS para pacientes con sustitución en el exón 21-L858R, la O, la tasa de respuesta objetiva y eventos adversos. El objetivo del estudio fue comparar en términos de eficacia y seguridad los diferentes TKIs. La extracción de los estudios incluidos se hizo por dos investigadores de forma independiente y se hizo una revisión de la calidad de dichos estudios con respecto a la evaluación del sesgo usando el manual de Cochrane para revisiones sistemáticas. Se incluyó un total de 9 ECAs. Los ensayos incluidos que evaluaron Afatinib fueron LUX-Lung 3 y LUX- Lung 6. En ambos estudios el OS es aun preliminar, debido a que aún no se había llegado al número de eventos necesarios para poder hacer la estimación final.

La medida estimada fue el HR. Sin embargo, si el estudio no había calculado este estimado se obtuvo de forma indirecta usando el método descrito en (Pammar 1998). Para la comparación indirecta se utilizó el método descrito por (Bucher and Gleny extendido) para poder estimar riesgo instantáneo (HR). Las comparaciones indirectas se evaluaron utilizando un punto de corte de $p < 0.05$ y modelos de efectos aleatorios. Se utilizó la prueba de χ^2 para evaluar heterogeneidad. Se utilizó la guía PRISMA para reportar resultados de revisiones sistemáticas. La eficacia se calculó solo en la población positiva a mutaciones en EGFR, pero los eventos adversos se evaluaron en el total de la población. Se presentan los resultados con respecto a la PFS y la OS. Con respecto a los estimados calculados para observar la eficacia, en relación a la PFS de TKIs de forma independiente en comparación con quimioterapia estándar se encontró lo siguiente: erlotinib, con un $I^2=54\%$, tuvo un HR de 0.32 (IC95% 0.16-0.65) y afatinib, con un $I^2=90\%$, tuvo un HR de 0.41 (IC95%0.20-0.82) Adicionalmente, el estimado calculado para la comparación entre Erlotinib y afatinib tuvo un HR de 0.78 (IC95% 0.39-1.55). Con respecto a los análisis realizados por subgrupo de mutación de EGFR para erlotinib en comparación con afatinib se obtuvo un HR de 0.83 (IC95%0.35-2.01) para la mutación de delección de exón 19 y un HR de 0.78 (IC95%0.26-2.32) para la mutación de sustitución del exón 21-L858R. Por otro lado, con respecto a la OS comparando TKIs con quimioterapia estándar se estimó lo siguiente: erlotinib, con un $I^2=0\%$, tuvo un HR de 1.11 (IC95% 0.83-1.50) y afatinib, con un $I^2=0\%$, tuvo un HR de 1.01 (IC95%: 0.77-1.32). Así también, la OS calculada para la comparación entre erlotinib y afatinib se obtuvo un HR de 1.10 (IC95% 0.74-1.64). Este network meta-análisis no realizó comparaciones de eventos adversos entre TKIs.

Liang et al, 2014(12) Es un network meta-análisis cuyo objetivo fue comparar cuatro TKIs a través de métodos directos e indirectos en pacientes con NSCLC en estadios avanzados (IIIB o IV,) que presentan mutaciones en el EGFR. El método directo comparó la información obtenida dentro del mismo ensayo clínico, mientras que el método indirecto comparó la información obtenida entre los diferentes ensayos clínicos utilizando un mismo comparador.

Se incluyeron ECAs fase 3, cuyo objetivo fuese comparar un TKIs como erlotinib y afatinib contra otro TKI o contra quimioterapia estándar de primera o segunda línea de tratamiento (Este estudio de Liang et al., incluyó también gefitinib e icotinib, pero dado que estos medicamentos no se encuentran en la pregunta PICO que guía la presente evaluación de tecnología al no estar en el mercado peruano, no se consideran los resultados respecto a las mismas). En total se incluyeron 12 ECAs que cumplían los criterios de elegibilidad, dando como resultado una muestra total de 1572 registros. La quimioterapia estándar consistió en un fármaco de tercera generación (incluyendo o no pemetrexed) más un fármaco basado en platino o tratamientos de segunda línea con docetaxel o pemetrexed. Debido a que en algunos ensayos incluidos en este meta-análisis tenían un régimen de

quimioterapia estándar de pemetrexed más un platino, mientras que otros tenían un régimen que consistió en una droga de tercera generación distinta a Pemetrexed más platino, se seleccionaron 4 ensayos de los 12 ensayos incluidos para ser analizados de forma adicional y poder comparar ambos regímenes. Debido a que se mostró equivalencia de ambas quimioterapias estándar, éstas se combinaron como un grupo único de comparación. Los desenlaces evaluados fueron la OS, la PFS, la tasa de respuesta objetiva y los eventos adversos.

Respecto a la eficacia de los TKIs en comparación a quimioterapia estándar se obtuvieron valores significativamente más altos para la tasa de respuesta objetiva y la PFS de los TKIs en comparación a los de la quimioterapia estándar con una tasa de respuesta objetiva de 66.6% (IC95% 0.596 - 0.729) para los TKIs en comparación a una tasa de respuesta objetiva de 30.9% (IC 95% 0.245 -0.381) para la quimioterapia estándar (Odds Ratio, OR: 5.46, IC95% 3.59 -8.30, $p < 0.00001$). Asimismo, la PFS luego de un año de tratamiento fue de 42.9% (IC95% 0.366 - 0.494) para los TKIs a comparación de la PFS luego de un año de tratamiento de 9.7% (IC95% 0.058 a 0.158) para la quimioterapia estándar (OR: 7.83, IC95% 4.50 - 13.61, $p < 0.00001$). La OS luego de un año fue de 79.2% (IC95% 0.745 -0.833) para los TKIs, mientras que para la quimioterapia estándar fue de 78.9% (IC95% 0.709 - 0.852) (OR: 1.04, IC95% 0.79 - 1.36, $p = 0.79$). La OS luego de dos años fue de 49.7% (IC95% 0.432 a 0.563) para los TKIs, mientras que para la quimioterapia estándar fue de 51.0% (IC95% 0.432 a 0.563) (OR: 0.95, IC95% 0.76 - 1.17, $p = 0.62$).

Respecto a la comparación entre TKIs se establecieron dos modelos de networks meta-análisis. El primero fue más extenso e incluyó la evidencia independientemente de la línea de tratamiento, mientras que el segundo solo consideró los ensayos que estudiaron los TKIs como primera línea de tratamiento debido a que los desenlaces de eficacia y sobrevida para los TKIs pueden disminuir al ser usados como segunda línea de tratamiento (Bai et al., 2012). De acuerdo a los resultados encontrados en ambos modelos de networks meta-análisis, todos los TKIs tienen una eficacia equivalente para todos los desenlaces mencionados (i.e tasa de respuesta objetiva, 1año-PFS, 1año-OS y 2años-OS). Es decir, que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los ORs estimados.

Basándose en los dos modelos de networks meta-análisis que se analizaron, se creó un ranking de los TKIs analizados en base a las probabilidades de ser el mejor TKI, según los desenlaces analizados. (i.e tasa de respuesta objetiva, 1año-PFS, 1año-OS y 2años-OS). Las probabilidades acumuladas de ser el tratamiento más eficaz fueron más altas para erlotinib, en lo que respecta a la tasa objetiva de respuesta y la PFS de 1 año, en comparación a los demás TKIs. Por otro parte, en lo que respecta a la OS, la probabilidades acumuladas de ser el tratamiento más eficaz fueron más altas para erlotinib y en especial para afatinib. Sin embargo, se debe tener en cuenta que los



análisis realizados para generar estos órdenes probabilísticos son aún exploratorios y cuya utilidad está referida a generar hipótesis de trabajo que puedan luego probarse con metodologías de tipo ensayo clínico. Así, estos resultados exploratorios permiten plantear la hipótesis que afatinib y erlotinib están en mayor cercanía respecto al beneficio que pueden proporcionar a los pacientes, con lo cual se puede justificar un ensayo clínico controlado que pueda comparar head-to-head estas dos tecnologías directamente.

Respecto a los eventos adversos, este estudio de Liang et al., evaluó dos de los eventos adversos más comunes de los TKIs: diarrea y rash. Se encontró que afatinib y erlotinib, aunque no se evidencia diferencias claras entre ellos, tuvieron significativamente más diarrea en general y de grado 3 y 4 en comparación con otros TKIs. Para rash la única diferencia que se halló fue entre afatinib y gefitinib (uno de los TKIs considerados en el estudio de Liang), donde afatinib mostró una mayor frecuencia de rash severo. En general, este network meta-análisis encuentra que afatinib presenta mayor probabilidad de diarrea y rash (en los diferentes grados de severidad) en comparación a otros TKIs, incluyendo erlotinib. Sin embargo, estas aparentes diferencias en el perfil de seguridad de afatinib y erlotinib provienen de análisis exploratorios por lo que deben ser testeadas en futuros ensayos clínicos de comparación directa (head-to-head).

C. OTRAS EVALUACIONES DE TECNOLOGÍAS

Evaluación de tecnología del NICE, 2014(4) Se realizó una evaluación sobre la evidencia acerca de la eficacia y seguridad de afatinib "*Afatinib for treating epidermal growth factor receptor mutation positive locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer*". Esta evaluación se basa en dos ensayos clínicos. El ensayo clínico LUX-Lung 3, donde se compara afatinib con pemetrexed más cisplatino y LUX-Lung 6, donde se compara Afatinib con gemcitabina más cisplatino y el LUX-Lung 2, donde se reporta la eficacia de afatinib en pacientes que han recibido un tratamiento previo de quimioterapia en comparación a los que no han recibido quimioterapia previa. Adicionalmente, debido a la falta de resultados de ensayos clínicos que comparen de forma directa (head-to-head) los diversos TKIs con afatinib, se evaluó un network meta-análisis proporcionado por los desarrolladores de afatinib, pero no especificado en el documento, donde se compara afatinib con otros dos TKIs de primera generación (i.e erlotinib y gefitinib). En base a esta revisión NICE resalta los siguientes comentarios:

- Los TKIs son el tratamiento estándar de primera línea para personas con NSCLC localmente avanzando o metastásico que presenten mutación en el dominio de tirosina quinasa de EGFR, siendo erlotinib y gefitinib los fármacos más utilizados. (Notar que gefitinib no se encuentra en el mercado peruano al no contar con registro sanitario).
- Afatinib podría considerarse como una opción adicional a erlotinib y otros TKIs para primera línea de tratamiento en NSCLC localmente avanzando o metastásico

estándar. Sin embargo, no hay evidencia de que un TKI sea mejor que otro. Por lo tanto la elección del inhibidor debe basarse en el perfil de toxicidad y en el costo de éste. La evidencia de afatinib no es clara con respecto al desenlace clínico de la OS.

Así, CCO concluye que existe evidencia de alta calidad que sugiere que los TKIs deberían ser la terapia de primera línea de preferencia para pacientes con la mutación en el gen EGFR. (Notar que no se hacen recomendaciones específicas con respecto al uso de un TKI en particular).

D. ENSAYOS CLÍNICOS

Sequist et al, 2013(13) Ensayo clínico abierto en fase 3, aleatorizado y estratificado por tipo de mutación (i.e delección exón 19, sustitución exón 21-L858R y otros) y raza (i.e asiático y no asiático) (LUX- Lung3). Este ensayo se realizó a nivel global y tuvo dos brazos aleatorizados en una razón de 2:1, un brazo de afatinib 40mg y el otro de quimioterapia estándar de pemetrexed con cisplatino. El objetivo del estudio fue comprar afatinib, en términos de eficacia y seguridad, como tratamiento de primera línea comparado con quimioterapia estándar de pemetrexed más cisplatino. Se incluyeron pacientes que tuvieran alguna mutación en EGFR confirmada, con adenocarcinoma pulmonar avanzando medible según el instrumento Response Evaluation Criteria in Solid Tumor (RECIST) y no tratado previamente (solo terapia adyuvante o neoadyuvante 12 meses antes del estudio), con ECOG 0-1 y con función adecuada de los órganos principales. Se excluyeron pacientes que recibieron terapia previa con otros TKIs o tratamiento biológico, que hubieran tenido una cirugía o recibido radioterapia en las 4 semanas previas a la aleatorización, que tuvieran metástasis cerebral, una neoplasia en los últimos 5 años, enfermedad de pulmón intersticial, desórdenes gastrointestinales, deficiencia o enfermedad cardiovascular, no tener un adecuado conteo de neutrófilos y plaquetas, no tener función hepática y renal normales y tener infecciones serias. El ensayo tuvo un total de 345 pacientes aleatorizados (230 para el grupo de afatinib y 115 para el grupo con quimioterapia estándar), 5 pacientes aleatorizados no llegaron a recibir tratamiento. Además, en el grupo de afatinib se perdieron 23 pacientes por algún evento adverso, 6 se rehusaron a continuar tratamiento y 2 se perdieron por otros motivos no descritos. Asimismo, en el grupo de quimioterapia estándar 17 se perdieron por algún evento adverso, 11 se rehusaron a continuar y 4 se perdieron por motivos no mencionados. Los análisis se realizaron por intención a tratar. El desenlace principal fue la PFS y los secundarios fueron tasa de respuesta objetiva, control de enfermedad y duración de respuesta de enfermedad, OS, desenlaces reportados por el paciente, seguridad, eventos adversos y farmacocinética. La mediana de la PFS fue de 11.1 meses para afatinib y de 6 meses para quimioterapia estándar con un HR de 0.58 (IC95%: 0.43-0.78, p=0.001). El análisis del subgrupo por mutaciones comunes dio una mediana de PFS de 13.6 meses para Afatinib y 6.9 meses para la quimioterapia estándar HR de 0.47



(IC95%: 0.34-0.65) $p=0.001$. El ORR confirmado fue para el 56% del grupo de afatinib a comparación de 23% para el grupo de quimioterapia $p=0.001$. Asimismo, la mediana de duración de la respuesta en el grupo de afatinib fue de 11.1 meses en comparación a 5.5 meses del grupo con quimioterapia y la mediana de duración de control de enfermedad fue de 13.6 meses para afatinib y 8.1 meses para Quimioterapia. Por último, no hubo una diferencia en la OS preliminar que fuese significativa (HR: 1.12, IC95%: 0.73-1.73, $p=0.60$). Por otro lado, los efectos adversos presentados para el grupo de afatinib fueron diarrea, rash, sequedad de la piel, mucosa y uñas, 3 casos de enfermedad pulmonar intersticial y 4 muertes que el investigador concluyó que se asociaron a afatinib. Para el brazo de quimioterapia estándar se observó fatiga, náuseas/vómito y mielosupresión, no hubo muertes relacionadas a quimioterapia. Con respecto a la calidad de vida, se presentan los desenlaces reportados por los paciente de tres de los síntomas más comunes del cáncer de pulmón: tos, disnea y dolor. Los pacientes en el grupo de afatinib presentaron un retraso significativo en el tiempo de deterioro clínico y de la tos (HR: 0.6, IC95% 0.41-0.87; $p=0.007$) y la disnea (HR: 0.68, IC95%: 0.50-0.93; $p=0.01$) en comparación al grupo de pacientes en quimioterapia. Sin embargo, no se observó una diferencia estadísticamente significativa con respecto al dolor (HR: 0.83, IC95%: 0.62-1.10; $p=0.19$).

La calidad de vida evaluada en el LUX-Lung 3, mencionado previamente, es detallado en el estudio de Yang et al, 2013, el cual se describe a continuación.

Yang et al, 2013(14) El ensayo LUX- Lung 3 evaluó los desenlaces reportados por los pacientes (PRO, por sus siglas en inglés, Patient-Reported Outcomes) en relación a los síntomas y los beneficios en la calidad de vida relacionados a salud, a través de la aplicación del cuestionario de calidad de vida (QLQ-C30 y el módulo específico para cáncer de pulmón, QLQ-LC13) de la European Organization For Research and Treatment of Cancer (EORTC). Estos desenlaces se evaluaron al momento de la aleatorización para ambos grupos (línea basal). Para el grupo de afatinib las evaluaciones se continuaron cada 21 días hasta la progresión de la enfermedad y para el grupo de quimioterapia estándar las evaluaciones se continuaron al inicio de cada ciclo de quimioterapia. Los cuestionarios se realizaron de forma electrónica en traducciones validadas para la lengua nativa de cada paciente. Los resultados del cuestionario no fueron mostrados a los pacientes hasta luego de concluir su evaluación para evitar influenciar sus respuestas. Se tomó en cuenta si el paciente estaba recibiendo medicamentos de forma paralela para disnea, tos o dolor. Se realizaron tres análisis para ambos brazos de tratamiento: 1) la proporción de pacientes que mejoró, permaneció estable o empeoró; 2) el tiempo de deterioro de los síntomas; y 3) la media de la diferencia en el tiempo de los puntajes obtenidos con respecto a los síntomas. La mejora de los síntomas se definió como una disminución de diez o más puntos en relación a los síntomas obtenidos al momento de la aleatorización (línea de base). Por otro lado, el empeoramiento de los síntomas se definió



como un incremento en diez o más puntos con respecto a la encuesta de línea de base, y de no haber un incremento o una disminución con respecto a la línea de base el paciente se consideró estable. Se realizó una regresión logística de múltiples variables controlado por tipo de mutaciones (i.e, delección exón 19, sustitución exón 21-L858R y otros) y raza. El tiempo de deterioro de los síntomas se midió en meses desde el tiempo de la aleatorización (línea de base) hasta que hubo un empeoramiento en los síntomas. Para los pacientes que fallecieron antes de ser evaluados se consideró que presentaron empeoramiento al momento de la muerte. Se realizó una regresión de COX estratificada por mutaciones y raza. Por último, la diferencia en los puntajes en el tiempo se evaluaron usando un modelo de curvas de crecimiento de efectos mixtos, el perfil longitudinal medio para cada desenlace reportado por el paciente se describió utilizando un modelo lineal para cada desenlace ajustado por los efectos fijos de tipo de mutación y raza. Adicionalmente, se hicieron análisis secundarios por subgrupo según estado de desempeño ECOG 0 en comparación a ECOG 1 y según presencia o ausencia de síntomas al inicio del estudio. Se analizó adherencia y datos perdidos. Adicionalmente, se evaluó la duración de la mejoría. Todos los análisis realizados tuvieron un nivel de significancia de 0.05 para dos colas.

En relación al síntoma de disnea, una mayor proporción de pacientes en el grupo de afatinib experimentaron una mejora clínica significativa (64% afatinib en comparación a 50% quimioterapia, $p=0.010$), de la misma forma, cuando se evaluó disnea utilizando el criterio de falta de aliento, también se observó una mejora significativa para el grupo de afatinib (57%) a comparación de quimioterapia (36%), $p < 0.001$. Con relación al dolor, no se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de comparación ($p=0.051$). Por último, con respecto al síntoma de tos, tampoco se encontró una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.244$).

Por otro lado, se observó un retraso significativo en el tiempo de deterioro de la tos y la disnea en el grupo de afatinib con respecto al grupo de quimioterapia (HR: 0.60, IC95%: 0.41-0.97, $p=0.007$) y (HR: 0.68, IC95% 0.50-0.93, $p = 0.015$), respectivamente. Sin embargo, con relación al tiempo de deterioro del dolor general, no se encontró una diferencia estadísticamente significativa (HR: 0.83, IC95% 0.62-1.10, $p=0.19$), con excepción de dolor en el pecho (HR: 0.65, IC95% 0.45-0.94, $p=0.023$). Asimismo, para el grupo de afatinib, se observó una mejora significativa con respecto a los síntomas de tos y disnea, en relación a la diferencias de las medias de los puntajes en el tiempo.

Con respecto a los análisis para cada ítem de desenlace reportado por los pacientes, en el grupo de quimioterapia se observó un empeoramiento en la fatiga y náusea (39% en comparación a 25% del grupo de afatinib) y (61% en comparación a 42% del grupo de afatinib), respectivamente. Por otro lado, en el grupo de afatinib, en comparación al grupo de quimioterapia, se observó un empeoramiento con respecto a diarrea (83% vs 24%), lesiones en mucosa oral (81% vs 61%) y disfagia (57% vs 38%). Estos resultados fueron



consistentes con los resultados del análisis de tiempo de deterioro, así como con los resultados del análisis longitudinal.

Finalmente, en relación al análisis de tiempo de deterioración y mejoramiento de las proporciones de estado de salud general medidas con escalas funcionales de calidad de vida, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre afatinib y quimioterapia estándar. En los análisis longitudinales, el grupo de afatinib presentó una mejor media de los puntajes EORTC en el tiempo para estado de salud general, calidad de vida y las funciones físicas y cognitivas. Estas mejoras se mantuvieron en el tiempo. En el análisis por subgrupo, se observaron que las mejoras en el grupo de afatinib en comparación al de quimioterapia fueron mayor para el grupo con presencia de síntomas en la línea basal en relación a los que no tenían síntomas.

Wu et al, 2014(15) Ensayo clínico abierto en fase 3, aleatorizado y estratificado por tipo de mutación en EGFR (i.e. delección exón 19, sustitución en exón 21-L858R y otros)(LUX-Lung6). Este ensayo se realizó en Asia. Tuvo dos brazos aleatorizados en una razón de 2:1, un brazo de afatinib 40mg y otro brazo de quimioterapia estándar con gemcitabina más cisplatino. El objetivo del estudio fue comprar afatinib, en términos de eficacia y seguridad, como tratamiento de primera línea con quimioterapia a base de gemcitabina más cisplatino en pacientes con adenocarcinoma y mutaciones en EGFR. Se incluyeron pacientes que tuvieran la mutación en EGFR confirmada, con diagnóstico de adenocarcinoma pulmonar medible (RECIST) en estadio IIIB con derrame pleural o estadio IV sin tratamiento previo, con ECOG 0-1 y función de órganos adecuado. Se excluyeron a pacientes que recibieron terapia previa con otros TKIs o tratamiento biológico, que hubieran tenido una cirugía o recibido radioterapia en las 4 semanas previas a la aleatorización, que tuvieran metástasis cerebral activo, neoplasia en los últimos 5 años, enfermedad de pulmón intersticial, desórdenes gastrointestinales, evidencia de insuficiencia cardíaca (con una función cardíaca del ventrículo izquierdo con una fracción de liberación en descanso menos al 50 %). Asimismo, se excluyeron personas con enfermedades serias concomitantes o con una disfunción del sistema orgánico que interfiriera con la seguridad del paciente y con la evaluación del ensayo. Además se excluyeron personas que tuvieran un conteo de neutrófilos menor a 1500/mm³ y de plaquetas menor a 100,000/mm³, depuración de creatinina menor a 60ml/min o suero de creatinina mayor a 1.5 veces el límite superior, tener un nivel de bilirrubina mayor a 1.5 veces el límite superior, tener aspartato o alanina aminotransferasa mayor a 3 veces el límite superior, ser mujer o hombre potencialmente padres que se rehúsen a utilizar métodos anticonceptivos durante el ensayo, mujeres embarazadas o en lactancia y presencia de infecciones importantes. También se excluyeron personas que tuvieran un trastorno de uso de alcohol o drogas, que hayan usado un medicamento contraindicado con el uso de afatinib o quimioterapia, que tengan hipersensibilidad a alguno de los fármacos utilizados en el ensayo o haber usado un fármaco experimental en las últimas 4



semanas antes de la aleatorización. El total de pacientes incluidos en el ensayo fue de 364, de los cuales 242 fueron para el brazo de afatinib y 122 para el brazo de quimioterapia, 12 pacientes aleatorizados no recibieron tratamiento. Del grupo que recibió Afatinib, 21 participantes se retiraron por efectos adversos, 6 se rehusaron a seguir con el tratamiento y 1 paciente se perdió por un motivo no especificado. Para el grupo de quimioterapia, 45 pacientes se perdieron por eventos adversos, 3 no se adherieron al tratamiento y 7 se rehusaron a continuar. En análisis se realizó por intención a tratar. El desenlace primario fue la PFS y los secundarios fueron la tasa de respuesta objetiva, control de la enfermedad, OS, duración de respuesta, desenlaces reportados por los pacientes, seguridad, y farmacocinética. La mediana de la PFS fue de 11.0 (IC95%: 9.7-13.7) meses para afatinib y de 5.6 (IC95%: 5.1-6.7) meses para quimioterapia (HR: 0.28, IC95%: 0.20-0.39, $p < 0.0001$). La tasa de respuesta objetiva, tanto respuesta completa como parcial, fue de 66.9% para el grupo de afatinib y 23.0% para el grupo de quimioterapia, esta diferencia fue estadísticamente significativa (OR: 7.28, IC95%: 4.36-12.18, $p < 0.0001$). Por otro lado, la mediana de duración de respuesta fue de 9.7 (IC95%: 8.3-12.5) meses para afatinib y de 4.3 (IC95%: 2.7-5.8) meses para quimioterapia. La mediana de duración de control de la enfermedad fue de 11.1 (IC95% 9.7-13.8) meses para afatinib y 5.7 (IC95% 5.5-6.9) meses para quimioterapia (OR: 3.84, IC95%: 2.04-7.24, $p < 0.001$). Por último, la mediana de la OS fue de 22.1 (IC95% 20.0-falta) meses para afatinib y 22.2 (IC95%: 18-falta) meses para quimioterapia, esta diferencia no fue estadísticamente significativa (HR: 0.95, IC95% 0.68-1.33; $p = 0.76$). Adicionalmente, se realizó un análisis de la PFS dentro del subgrupo de pacientes con mutaciones comunes (i.e. delección exón 19 y sustitución exón 21-L858R), donde se encontró una mediana de 11.0 (IC95% 9.7-13.7) meses para afatinib y 5.6 (IC95% 4.5-6.2) meses para la quimioterapia estándar (HR: 0.25, IC95%: 0.18-0.35; $p < 0.0001$). En relación a la calidad de vida, se utilizaron los desenlaces reportados por los pacientes con relación a síntomas de cáncer de pulmón como tos, disnea y dolor. Los desenlaces reportados por los pacientes en el grupo de afatinib tuvieron un puntaje medio significativamente mejor respecto a tos, disnea y dolor. Asimismo, el tiempo para deterioro clínico fue significativamente mayor para el grupo de afatinib en comparación con el grupo de quimioterapia estándar. Los eventos adversos que se presentaron en el grupo de afatinib fueron diarrea, rash/acné, estomatitis/mucositis y los eventos adversos serios más comunes fueron rash/acné y diarrea. Por otro lado, los eventos adversos más comunes en el grupo de quimioterapia estándar fueron vómitos, náuseas, neutropenia y leucopenia, siendo la trombocitopenia el evento adverso serio más común.

La calidad de vida evaluada en el LUX-Lung 6, mencionado previamente, es detallada en el estudio de Geater et al, 2015, el cual se describe a continuación.

Geater et al, 2015(16) El ensayo LUX- Lung 6 también evaluó los desenlaces reportados por los pacientes (PRO) en relación a los síntomas reportados y los beneficios en la

calidad de vida relacionados a salud, a través de la aplicación del cuestionario de calidad de vida (QLQ-C30 y el módulo específico para cáncer de pulmón QLQ-LC13) de la EORTC.

Para los pacientes en el grupo de afatinib, los PRO se recogieron cada seis semanas a partir de la aleatorización hasta que se presentó progresión de la enfermedad o hasta que se empezara nuevo régimen de tratamiento. Para el grupo de quimioterapia estándar los PRO se recogieron al inicio de cada ciclo de tratamiento. Los pacientes respondieron el cuestionario sin tener conocimiento de los resultados de los PRO evaluados previamente para evitar sesgos.

Se consideró un cambio de 10 puntos o más para definir la proporción de personas que mejoraron o empeoraron con respecto a la escala de síntomas y de funciones. Se presentaron las proporciones de pacientes que mejoraron, empeoraron o se mantuvieron estables y adicionalmente se realizó una regresión logística estratificada según el tipo de mutación (i.e. delección exón 19, sustitución exón 21-L858R, y otras). El tiempo de deterioro del puntaje se definió como el tiempo desde la aleatorización hasta que el puntaje empeorara en 10 puntos o más, ya sea en un aumento de los síntomas o una disminución de las funciones. Los pacientes que no realizaron el cuestionario de línea de base para evaluar PRO fueron censurados y para los pacientes que fallecieron antes de ser evaluados se consideró que presentaron empeoramiento al momento de la muerte. Se realizó un modelo de COX estratificado por tipo de mutación para comparar el tiempo de deterioro para cada grupo. Por otro lado, el cambio en la media de los puntajes totales de los cuestionarios de calidad de vida se evaluó mediante un análisis longitudinal, utilizando un modelo de crecimiento de curva de efectos mixtos. Finalmente, el efecto del tratamiento se basó en los promedio de la diferencia de la media de los puntajes entre los grupos. Se realizaron análisis por subgrupo según género, edad, ECOG, tipo de mutación EGFR y ausencia o presencia de síntomas en la línea de base. Se hicieron análisis de sensibilidad y de pérdidas. El efecto de progresión de la enfermedad en el tiempo, en relación a la calidad de vida, también se evaluó con un modelo de curva de crecimiento longitudinal de efectos mixtos. La adherencia para completar los cuestionarios fue bastante alta (96% para afatinib y 88% para quimioterapia estándar). Con respecto al estado de salud general y a la calidad de vida, se presentaron mejoras en una mayor proporción de pacientes del grupo de afatinib ($p < 0.0001$). Así también, se observó una mayor proporción de pacientes en el grupo de afatinib con mejoras en las funciones físicas ($p < 0.0001$), de rol ($p = 0.013$) y sociales ($p < 0.001$). Adicionalmente, también se encontraron diferencias estadísticamente significativas con respecto al síntoma de fatiga (77.2% para el grupo de afatinib y 52.5% para el grupo de quimioterapia estándar, $p < 0.0001$). En relación al tiempo hasta el deterioro, se observó un tiempo más prologando para los principales síntomas de cáncer de pulmón (i.e., tos, disnea y dolor) en el grupo de afatinib. Así como también, para todas las escalas de funcionamiento y para el estado



de salud general medidos a través de los puntajes de calidad de vida. También se observaron mejoras en el grupo de afatinib en comparación con el de quimioterapia, en relación a la media de los puntajes para los síntomas de tos, disnea y dolor, así como para todas las escalas funcionales y el estado de salud general medidos con el puntaje de calidad de vida. El análisis por subgrupos fue consistente. Sin embargo, las mejoras observadas en el grupo de afatinib fueron mayores para los pacientes con presencia de síntomas en la línea basal en relación a los que no tenían síntomas. Por último, el análisis longitudinal demostró que la progresión tiene un impacto significativamente negativo en el estado de salud general (-7.69 puntos, IC95% -9.22-6.17, $p < 0.0001$)

Yang et al, 2015(17) En este estudio se presentan los resultados de la OS final de los ensayos LUX-Lung 3 y 6. Los resultados de ambos estudios se presentan en los artículos Sequist et al, 2013 y Wu et al, 2014, respectivamente. Sin embargo, al momento de la publicación de dichos artículos aún no se había llegado al número de muertes calculadas para poder tener un estimado válido de la OS. El análisis del desenlace de la OS total, se realizó por intención a tratar al igual que en lo reportado en los estudios previos. El LUX-Lung 3 no encontró una mejora en la OS total estadísticamente significativa para el afatinib con respecto a la quimioterapia estándar (HR: 0.88, IC95%: 0.66, 1.17; $p = 0.39$). De igual manera, en el análisis de la OS para el subgrupo de mutaciones comunes (i.e., delección exón 19 y sustitución exón 21- L858R) no se encontró una ventaja del afatinib sobre la quimioterapia estándar (HR: 0.78, IC95%: 0.58-1.06; $p = 0.11$), mientras que para el análisis dentro del subgrupo específico de la mutación común del tipo delección en exón 19, sí se encontró una diferencia en la OS estadísticamente significativa de afatinib en comparación a quimioterapia estándar (HR: 0.54, IC95%: 0.36-0.79; $p = 0.0015$). Sin embargo, este resultado debe ser interpretado con cautela, dado que al ser un análisis por subgrupo pierde el principio de la aleatorización, que es el factor clave en los ensayos clínicos para controlar factores confusores no medidos lo que asegura la validez interna de este tipo de estudios. Así, este hallazgo de que afatinib estaría incrementando la OS en pacientes específicos con la mutación de delección en el exón 19 es aun preliminar ya que no está exenta de la influencia de factores confusores no medidos. Futuros ensayos clínicos diseñados específicamente para evaluar la eficacia y seguridad de afatinib en personas con la mutación específica de delección del exón 19 deben ser realizados para confirmar este hallazgo.

Por otro lado, el LUX-Lung 6 vuelve a no encontrar un beneficio del afatinib en la OS comparado con la quimioterapia (HR: 0.93, IC95% 0.72-1.22, $p = 0.61$). De igual manera, en el análisis por subgrupo para las mutaciones comunes (i.e delección exón 19 y sustitución exón 21- L858R), tampoco se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la OS (HR: 0.83, IC95%: 0.62-1.09; $p = 0.18$). Sin embargo, en el análisis del subgrupo específico de la mutación común de delección en el exón 19, se volvió a encontrar una diferencia estadísticamente significativa, aunque esta fue bastante marginal



(HR: 0.64, IC95%: 0.44-0.94; p=0.023), lo que debe ser interpretado con la cautela correspondiente como se ha explicado en el párrafo anterior.

El siguiente estudio realizado por Chen et al, 2013 reporta la calidad de vida relacionada al uso de erlotinib en comparación con quimioterapia estándar.

Chen et al, 2013(18) Ensayo clínico en fase 3, abierto, aleatorizado y estratificado por tipo de mutación (i.e delección exón 19, sustitución exón 21-L858R y otras), subtipo histológico (i.e adenocarcinoma y diferente a adenocarcinoma), y condición de fumador. (OPTIMAL). Este ensayo se realizó en China y tuvo dos brazos de tratamiento. Los pacientes se asignaron en una proporción de 1:1 para el brazo de erlotinib 150mg al día y el brazo de quimioterapia estándar (gemcitabina más carboplatino). La dosis mínima que se recibió de erlotinib fue de 50mg. Se recibió erlotinib hasta progresión o toxicidad o quimioterapia hasta por 4 ciclos. El desenlace primario fue la PFS y los secundarios fueron OS, tasa de respuesta objetiva, tiempo de progresión, duración de respuesta y calidad de vida. Para medir la calidad de vida y los síntomas relacionados al cáncer de pulmón, se utilizó el cuestionario de Functional Assessment of Cancer Therapy-Lung (FACT-L), el cual evalúa el bienestar físico, social/familiar, emocional y funcional. Además, incluye una sub-escala específica para evaluar síntomas de cáncer de pulmón (Lung Cancer Subscale, LCS) tales como tos, disnea, dolor torácico, dificultades para respirar, anorexia, pérdida de peso y el funcionamiento cognitivo. Adicionalmente, se incluyó el Trial Outcome Index (TOI), que evalúa los desenlaces del LCS, el bienestar funcional y físico. Este cuestionario se aplicó como línea base y luego cada 6 semanas. Para cada escala un puntaje mayor representó una mejor calidad de vida o una reducción en los síntomas. Se realizó una regresión logística ajustando por tipo de mutación, condición de fumador, subtipo histológico (covariables consideradas en el ensayo OPTIMAL) y también se ajustó por estado funcional, condición de fumador y género (covariables consideradas en el estudio IPASS). La calidad de vida fue un análisis secundario, por lo tanto el estudio no está diseñado para asegurar que el poder estadístico sea el adecuado para encontrar diferencias de calidad de vida entre ambos brazos. El grupo de erlotinib tuvo un mejor desempeño en toda la sub-escalas de FACT-L en los ciclos 2 y 4 con respecto a la línea de base en comparación al grupo de quimioterapia. Así, comprando la línea de base con el ciclo 2 se encontraron diferencias significativas en relación al bienestar físico (p=0.0032), el bienestar emocional (p=0.0357) y LCS (p=0.0041) a favor del grupo de erlotinib. La mediana de tiempo de mejora para FACT-L fue menor en el grupo de erlotinib en comparación del grupo de quimioterapia (1.51 meses vs 3.19; p=0.0067), para TOI (2.79 vs 3.48, p=0.0030) y para LCS (1.48 vs 3.15, p=0.0010). Ambos modelos de regresión logística ajustados mostraron una mejora significativa en el FACT-L total, TOI y LCS para el grupo de erlotinib en comparación a la quimioterapia estándar (p<0.0001). Se realizó un análisis de correlación entre calidad de vida y la PFS y se observó que ambos están directamente correlacionados.



V. DISCUSIÓN

La presente evaluación de tecnología recoge la evidencia existente tanto en guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas con meta-análisis, evaluación de tecnologías y ensayos clínicos respecto a la seguridad y eficacia del afatinib en comparación con quimioterapia estándar o con erlotinib en el tratamiento de cáncer de pulmón de células no pequeñas con mutaciones en EGFR que no han recibido previamente otros tratamientos (es decir, el uso de afatinib como primera línea de tratamiento).

Así, se ha encontrado que las guías de práctica clínica consultadas en general concuerdan que los inhibidores de tirosina quinasa, como el afatinib y el erlotinib (así como otros TKIs, como el gefitinib o el icotinib, los cuales no se encuentran en el mercado peruano), están recomendados como tratamientos de primera línea en cáncer de pulmón de células no pequeñas con mutación demostrada del EGFR. Esta recomendación está fundamentalmente basada en la evidencia sólida de que, en personas con mutaciones en EGFR, los TKIs mejoran desenlaces clínicos como la sobrevida libre de progresión, la cual está sustentada tanto en ensayos clínicos individuales como en revisiones sistemáticas con estimaciones meta-analíticas de comparación directa entre los TKIs y los regímenes de quimioterapia basada en platino. Sin embargo, es preciso advertir que al comparar estos tratamientos, erlotinib y afatinib no han demostrado tener un beneficio mayor en la sobrevida global comparado con la quimioterapia basada en platino como se demuestra en la comparación indirecta en los network meta-análisis. Este resultado de no ganancia en la sobrevida global en los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas que se pueda atribuir a los TKIs ha sido razón por la que la autoridad nacional en medicamentos del Perú (i.e., Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas-DIGEMID) no considere la inclusión de uno de estos TKIs, específicamente erlotinib, el cual al momento era el único de los TKIs con registro sanitario en el Perú, en la lista de medicamentos esenciales-Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales. (http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/EURacMed/SeIRacMed/INFO/RME-13_ERLOTINIB.pdf).

Así, el hecho de que los TKIs no signifiquen un beneficio en la sobrevida global de las personas con este tipo de cáncer de pulmón impone una debilidad en la argumentación acerca de su utilidad en los esquemas de tratamiento específico en estas personas. Especialmente, en el contexto en que no es claro en qué se traduce en términos de beneficio real para el paciente una sobrevida libre de progresión, que es el desenlace clínico (outcome) con el que se ha evaluado la eficacia de estos tratamientos, si finalmente la sobrevida va a ser la misma para cualquier tipo de tratamiento (esto es, TKIs comparados con la quimioterapia estándar). Sin embargo, es importante resaltar que la sobrevida libre de progresión, así como las diferencias en la presentación de efectos adversos son argumentos de fuerza para decidir acerca del beneficio que puede tener el

uso de los TKIs respecto a la quimioterapia estándar ya que ello, junto al perfil de seguridad de los tratamientos, está relacionado a la calidad de vida.

De hecho, respecto a los efectos adversos, se ha encontrado que los TKIs tienen en general un mejor perfil de seguridad que la quimioterapia estándar. Así, los reportes de estudios y meta-análisis encontrados en la presente evaluación de tecnología son consistentes en reportar que la terapia con TKIs tiene en general menor frecuencia de eventos serios, como vómitos, náuseas, neutropenia y leucopenia, trombocitopenia, comparado con la quimioterapia estándar, aunque a diarrea y la rash fueron los efectos adversos más comúnmente asociados a los TKIs, especialmente a afatinib y erlotinib. Este perfil de seguridad se condice con los hallazgos en los ensayos clínicos de que los TKIs están asociados a una mejor calidad de vida respecto a la quimioterapia. Así, tanto erlotinib como afatinib representan un tratamiento que mejora la sobrevida libre de progresión y la calidad de vida de los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas con mutaciones en EGFR.

Con todo lo expuesto, existe un beneficio de afatinib y erlotinib, cada uno comparado con la quimioterapia estándar basada en platino, como tratamiento de primera línea, en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas con mutaciones en EGFR. Éste beneficio se basa principalmente en que éstos mejoran la calidad de vida, la sobrevida libre de progresión y en tienen una frecuencia de presentación de efectos adversos serios menor que la que se presenta con la quimioterapia estándar. Sin embargo, los TKIs no representan un beneficio sobre la quimioterapia estándar en lo referente a la sobrevida global.

Con todo ello, siendo que en general los TKIs representan un beneficio respecto a la quimioterapia basada en platino en el tratamiento de cáncer de pulmón de células no pequeñas con mutación EGFR, la pregunta siguiente que surge inevitablemente, es: ¿Cuál de los TKIs disponibles en el mercado peruano, afatinib y erlotinib, representa el de mayor beneficio? Esta pregunta es de extrema relevancia en el contexto de que la evidencia de superioridad en mejorar la calidad de vida y la sobrevida libre de progresión es similar en ambos respecto a la quimioterapia estándar. Sin embargo, esta evidencia proviene de ensayos clínicos independientes entre sí, por lo que la comparación directa no es posible. Aún más, existe evidencia de estudios pre-clínicos (in vitro) que sugieren que afatinib podría ser superior al erlotinib al tener la capacidad de inhibir la actividad de tirosina quinasa de todos los miembros de la familia ErbB, lo que podría dar una potencial menor riesgo de resistencia los TKIs, lo que debería probarse con evidencia de estudios clínicos.

Además, la pertinencia de responder esta pregunta se relaciona también a la diferencia de precio que existe entre ambas tecnologías a pesar de tener un perfil de eficacia y seguridad similar. Erlotinib ha sido adquirido por EsSalud en los últimos 5 años, y en el



último año el precio de tratamiento mensual es de aproximadamente 6600 nuevos soles. Por su parte, el afatinib es un medicamento que no tiene un historial de adquisición por EsSalud, y el precio al que ha sido ofrecido a la entidad es de aproximadamente 8,700 nuevos soles el tratamiento mensual. Dado que ambas tecnologías son recomendadas por las guías de práctica clínica internacionales y evaluaciones de tecnologías como alternativas de tratamiento de primera línea para pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas con mutaciones en EGFR (independientemente del tipo de mutación), y ESSALUD ya tiene experiencia institucional con el uso de erlotinib presentándose el afatinib como una nueva alternativa, entonces es menester conocer la evidencia que apoye el uso de cada una de estas alternativas para el mismo problema de salud. Esto, especialmente en el contexto de la diferencia de costos de la tecnología.

El resultado más resaltante respecto a la comparación en eficacia y seguridad entre afatinib y erlotinib en el tratamiento de cáncer de pulmón de células no pequeñas con mutación EGFR, es que no se han realizado a la fecha ensayos clínicos aleatorizados, comparativos entre ambos (head-to-head). Así, dado que ambas alternativas comparten un mismo ámbito terapéutico en el tratamiento de un tipo específico de cáncer de pulmón, la comunidad científica se ha visto en la necesidad de estimar parámetros estadísticos de comparación indirecta que permita generar cierta evidencia que vierta luces respecto a diferencias en la seguridad y eficacia del afatinib respecto al erlotinib. Es por ello que se han desarrollado cuatro network meta-análisis en los que se hace el ejercicio de comparar indirectamente la eficacia (a través de medidas de sobrevida global, sobrevida libre de progresión, tasa de respuesta objetiva) y seguridad (a través del riesgo de la aparición de efectos adversos).

Como ha sido presentado en cada uno de los cuatro network meta-análisis que se han publicado a la fecha, respecto a los estimados estadísticos de comparación indirecta, no se ha podido obtener evidencia que sugiera que afatinib y erlotinib se diferencian respecto a la sobrevida global, sobrevida libre de progresión y la tasa de respuesta en el tratamiento de cáncer de pulmón de células no pequeñas con mutación EGFR (incluyendo la delección del exón 19, la sustitución en 21 L858R, u otro). Los cuatro network meta-análisis coinciden en estos resultados de estimación estadística indirecta de eficacia comparando afatinib con erlotinib, independientemente de la fuente de financiación y los conflictos de interés entre los autores. De manera similar, en los 4 network meta-análisis, se evidencia que tanto afatinib como erlotinib tienen un perfil de seguridad similar. Cabe mencionar, que en varios de estos estudios se realizan análisis adicionales exploratorios en las que se intenta sortear en orden de probabilidad cual sería la alternativa mejor de todos los TKIs. Sin embargo, se debe tener en cuenta que estos análisis son preliminares y sujetos a potenciales sesgos que surgen cuando se comparan resultados provenientes de estudios con muestras diferentes, por lo que deben ser tomados con precaución y solo



como generadores de hipótesis a ser probadas en futuros ensayos clínicos donde se compare head-to-head los TKIs, principalmente afatinib con erlotinib.



VI. CONCLUSIONES

- En la presente evaluación de tecnología sanitaria se ha encontrado evidencia consistente que los inhibidores de tirosina quinasa-TKIs, incluyendo aquellos que se encuentran en el mercado peruano con registro sanitario, como erlotinib y afatinib, son de mayor beneficio comparado con la quimioterapia basada en platinos en el tratamiento de cáncer de pulmón con enfermedad localmente avanzada o metastásica con mutaciones en EGFR (incluyendo la delección del exón 19 y sustitución en el exón 21 L858R, entre otras), en pacientes que no han sido tratados previamente.
- El beneficio de los TKIs en el tratamiento de este tipo de cáncer está fundamentalmente basado en que como primera línea de tratamiento mejora la calidad de vida, la sobrevida libre de progresión y el perfil de seguridad en comparación con la quimioterapia estándar. Sin embargo, no se ha podido demostrar que los TKIs mejoran la sobrevida global respecto a la quimioterapia basada en platino.
- Al no existir ensayos clínicos que comparen en forma directa afatinib con erlotinib, que son las alternativas existentes en el mercado peruano, la comunidad científica internacional ha realizado network meta-análisis para compararlos indirectamente y así tener alguna evidencia que pueda permitir hacer recomendaciones específicas para el uso de cualquiera de estas alternativas. Los análisis de los cuatro network meta-análisis evaluados no encuentran diferencias en sobrevida global, sobrevida libre de progresión, ni en el perfil de seguridad entre afatinib y erlotinib en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas con mutaciones en el gen EGFR.
- Estos hallazgos, provenientes de ensayos clínicos individuales y revisiones sistemáticas con meta-análisis, y network meta-análisis, son el sustento por los que las guías de práctica clínica internacionales recomiendan los TKIs como primera línea de tratamiento, sin hacer recomendaciones específicas que favorezcan algunos de los TKIs sobre otros.
- Siendo afatinib y erlotinib similares en su eficacia y seguridad para el tratamiento de este tipo de cáncer de pulmón, las diferencias en sus costos toma relevancia en el momento de la toma de decisiones de su empleo en un sistema de salud de prestación de servicios como es ESSALUD. Así, basado en la compra histórica de erlotinib en ESSALUD en los últimos 5 años, se tiene que el costo mensual de tratamiento por paciente ha sido de 6600 nuevos soles. Por su parte, el costo presentado por la empresa proveedora de afatinib a ESSALUD, dado que a la fecha de elaboración del presente documento la institución no ha hecho compras



de dicho medicamento, ha sido de un costo mensual de tratamiento de 8700 nuevos soles por paciente. Con lo que se establece que el costo es menor con erlotinib respecto al afatinib para lograr un mismo beneficio por paciente en cuanto a la sobrevida global, sobrevida libre de progresión y calidad de vida.

- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-JETSI, aprueba el uso de erlotinib (tableta 150mg) para el tratamiento de cáncer de pulmón de células no pequeñas con mutaciones en el gen EGFR como primera línea, según las condiciones especificadas en el Anexo N° 1.
- Al momento no se aprueba el uso del afatinib para el tratamiento de cáncer de pulmón de células no pequeñas con mutaciones en el gen EGFR como primera línea por razones de costo del tratamiento, pudiéndose reconsiderar esta decisión si las condiciones de costo cambian de tal manera que afatinib compita con erlotinib en el mercado peruano, o aparezca nueva información proveniente de estudios clínicos de calidad metodológica que evidencie diferencias clínicas entre afatinib y erlotinib.



VII. RECOMENDACIONES

Luego de usado el medicamento se debe reportar al Comité Farmacoterapéutico correspondiente y al IETSI según la Directiva 002-IETSI-ESSALUD.

Cada informe debe contener principalmente y de manera sistemática la siguiente información:

Desenlaces clínicos a reportar:

1. Sobrevida global medida desde el diagnóstico
2. Sobrevida medida desde el inicio de tratamiento con erlotinib
3. Sobrevida libre de progresión (RECIST), medido desde el inicio del tratamiento con erlotinib.
4. Eventos adversos con severidad según el CTCAE: diarrea, mucositis, rash, fatiga, eventos hematológicos. Otros eventos adversos clínicamente significativos pueden ser reportados según criterio del médico tratante.
5. Estado general según el ECOG



VIII. BIBLIOGRAFIA

1. ESMO/ACF Patient Guide Series. Cáncer de pulmón de células no pequeñas [Internet]. 2014. Available from: <http://www.esmo.org/content/download/7253/143223/file/ES-Cancer-de-Pulmon-de-Celulas-no-Pequeñas-PDF>
2. American Cancer Society. ¿Qué es el cáncer de pulmón no microcítico? [Internet]. 2015. Available from: <http://www.cancer.org/espanol/cancer/cancerdepulmonnomicrocítico-celulasno/guadetallada/cancer-de-pulmon-no-microcítico-celulas-no-pequeñas-what-is-non-small-cell-lung-cancer>
3. Lee DH, Srimuninnimit V, Cheng R, Wang X, Orlando M. Epidermal Growth Factor Receptor Mutation Status in the Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer: Lessons Learned. *Cancer Res Treat Off J Korean Cancer Assoc.* 2015 Apr 29;
4. Afatinib for treating epidermal growth factor receptor mutation-positive locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer | Guidance and guidelines | NICE [Internet]. [cited 2015 Oct 29]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta310>
5. (PEBC) P in E care, Cancer Care Ontario (CCO). Use of the Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors Gefitinib (Iressa®), Erlotinib (Tarceva®), Afatinib, Dacomitinib or Icotinib in the Treatment of Non-SmallCell Lung Cancer: A Clinical Practice Guideline [Internet]. 2014. Available from: <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=34353>
6. National Comprehensive Cancer Network. Non-Small Cell Lung Cancer V 1.2016 [Internet]. 2015. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf
7. Masters GA, Temin S, Azzoli CG, Giaccone G, Baker S, Brahmer JR, et al. Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2015 Oct 20;33(30):3488–515.
8. SIGN. Management of lung cancer- A national clinical guideline [Internet]. 2014. Available from: <http://www.sign.ac.uk/pdf/SIGN137.pdf>
9. Popat S, Mok T, Yang JC-H, Wu Y-L, Lungershausen J, Stammberger U, et al. Afatinib in the treatment of EGFR mutation-positive NSCLC--a network meta-analysis. *Lung Cancer Amst Neth.* 2014 Aug;85(2):230–8.
10. Haaland B, Tan PS, de Castro G, Lopes G. Meta-analysis of first-line therapies in advanced non-small-cell lung cancer harboring EGFR-activating mutations. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer.* 2014 Jun;9(6):805–11.
11. Haspinger ER, Agustoni F, Torri V, Gelsomino F, Platania M, Zilembo N, et al. Is there evidence for different effects among EGFR-TKIs? Systematic review and meta-analysis of EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKIs) versus chemotherapy as first-line treatment for patients harboring EGFR mutations. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2015 May;94(2):213–27.
12. Liang W, Wu X, Fang W, Zhao Y, Yang Y, Hu Z, 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 [Internet].* 2014 Feb 12 [cited 2015 Oct 13];9(2). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3922700/>



13. Sequist LV, Yang JC-H, Yamamoto N, O'Byrne K, Hirsh V, Mok T, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2013 Sep 20;31(27):3327-34.
14. Yang JC-H, Hirsh V, Schuler M, Yamamoto N, O'Byrne KJ, Mok TSK, et al. Symptom control and quality of life in LUX-Lung 3: a phase III study of afatinib or cisplatin/pemetrexed in patients with advanced lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2013 Sep 20;31(27):3342-50.
15. Wu Y-L, Zhou C, Hu C-P, Feng J, Lu S, Huang Y, 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.
16. Geater SL, Xu C-R, Zhou C, Hu C-P, Feng J, Lu S, 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 Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. 2015 Jun;10(6):883-9.
17. Yang JC-H, Wu Y-L, Schuler M, Sebastian M, Popat S, Yamamoto N, et al. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol*. 2015 Feb;16(2):141-51.
18. Chen G, Feng J, Zhou C, Wu Y-L, Liu X-Q, Wang C, et al. Quality of life (QoL) analyses from OPTIMAL (CTONG-0802), a phase III, randomised, open-label study of first-line erlotinib versus chemotherapy in patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. 2013 Jun;24(6):1615-22.



IX. ANEXO N° 1: Condiciones de uso

La persona a ser considerada para recibir el Erlotinib (tableta 150mg), debe cumplir con los siguientes criterios clínicos (estos criterios deben ser acreditados por el médico tratante al momento de solicitar la aprobación del medicamento al comité farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico):

Diagnóstico/condición de salud	Cáncer de pulmón de células no pequeñas con mutación confirmada del gen EGFR, estadio clínico IIIB o IV
Grupo Etario	18 años o mayor
Condición clínica del paciente	<ol style="list-style-type: none">3. ECOG 0-14. Sin alteraciones orgánicas o metabólicas clínicamente significativas respecto a los exámenes auxiliares de función hepática, función renal, hematológica. Adicionalmente, el Comité Farmacoterapéutico a cargo de la evaluación de cada expediente puede solicitar los exámenes auxiliares que considere pertinentes para cada caso específico de pacientes con condiciones particulares.
Presentar los resultados de los siguientes exámenes	<ol style="list-style-type: none">6. Sobrevida global medida desde el diagnóstico (fecha de resultado de la anatomía patológica), y medida desde la enfermedad metastásica (fecha de reporte de primera lesión metastásica en tomografía o gammagrafía).7. Sobrevida medida desde el inicio de tratamiento con erlotinib.8. Sobrevida libre de progresión medido desde el inicio del tratamiento con erlotinib en base a criterios del RECIST.9. Eventos adversos con severidad según el CTCAE, versión 4.0: diarrea, mucositis, rash, fatiga, eventos hematológicos. Otros eventos adversos clínicamente significativos pueden ser reportados según criterio del médico tratante.10. Estado general según el ECOG.



TABLA DE EVIDENCIA

Autor	Objetivo	Diseño	Desenlace primario GLOBAL*	Desenlace primario sub grupos	Desenlaces secundarios*	Eventos adversos
Sequisi2013-LUX-Lung3	Comparar Afatinib, en términos de eficacia y seguridad, como tto de 1ra línea con QT (Pemetrexed+Cisplatino) en pacientes con adenocarcinoma y mutaciones en EGFR.	-ECA en fase 3 y abierto. Global -Aleatorización 2:1 (Afatinib 40mg/día vs. QT) -G17y raza (asiática y no asiática) - 345 pacientes aleatorizados (230 Afatinib vs 115 QT)	PFS: Mediana de 11.1 meses Afatinib y 6.9 meses QT. (HR:0.58, IC95%:0.43-0.78) p=0.001	PFS mutaciones comunes: Mediana de 13.6 meses Afatinib y 6.9 meses QT. (HR:0.47, IC95%:0.34-0.65) p=0.001	ORR : 56% (confirmado) Afatinib y 23% QT. P=0.001 Duración respuesta: Mediana Afatinib de 11.1 vs QT 5.5 meses Duración control enfermedad: Mediana Afatinib 13.6 vs QT 81 meses OS preliminar: HR:1.12 (IC95%:0.73-1.73) p=0.60	Afatinib: diarrea, erupción, sequedad e irritación de la piel, mucosa y uñas, 3 casos de enter pulmonal intersticial y 4 muertes asociadas. QT: pérdida apetito, fatiga, náusea/vómito, mielosupresión
Wu2014-LUX-Lung6	Comparar Afatinib, en términos de eficacia y seguridad, como tto de 1ra línea con QT (Gemcitabina+Cisplatino) en pacientes con adenocarcinoma y mutaciones en EGFR.	ECA en fase 3 y abierto. Asia Aleatorización 2:1 (Afatinib 40mg vs QT) Estratificado por tipo de mutación (L858R, exon19, otros) 364 pacientes aleatorizados (242 Afatinib vs 122 QT)	PFS: Mediana de 11.0 (IC95% 8.7-13.7) meses Afatinib y 5.6 (IC95% 5.1-6.7) meses QT. (HR:0.28, IC95%:0.20-0.39) p<0.0001	PFS mutaciones comunes: Mediana de 11.0 (IC95% 9.7-13.7) meses Afatinib y 5.6 (IC95% 4.5-6.2) meses QT. (HR:0.25, IC95%:0.18-0.35) p<0.0001	ORR : 66.9% Afatinib y 23.0% QT (OR: 7.28, IC95%: 4.36-12.18) p<0.0001 Duración respuesta: Mediana Afatinib de 9.7 (IC95%: 8.3-12.5) vs QT 4.3 (IC95%: 2.8-5.8) meses Duración control enfermedad: Mediana Afatinib 11.1 (IC95% 9.7-13.8) meses y QT 5.7 (IC95% 5.5-6.9) meses (OR: 3.84, IC95%: 2.04-7.24) p<0.001 OS preliminar: Mediana Afatinib 22.1 (IC95% 20.0-187) meses y QT 22.2 (IC 95% .187) meses HR:0.95 (IC95%:0.68-1.33) p=0.76	Afatinib: Diarrea, erupción/acne stomatilis/mucositis. En el total de status de salud y calidad de vida la mejora fue significativamente mayor para el grupo de Afatinib. 1 muerte asociada y 1 neumonitis intersticial QT: Vómito, náusea, neutropenia y leucopenia, trombocitopenia, 1 muerte asociada



<p>Yang 2015 LUX- Lung3 LUX- Lung6</p>	<p>Evaluar el efecto de Afatinib en la supervivencia total en pacientes con adenocarcinoma y mutaciones en EGFR</p>	<p>OS maduro LUX- Lung 3: HR:0.86, IC95%: 0.66-1.17 OS maduro LUX- Lung 6: HR 0.93 (IC95%: 0.72-1.22)</p>	<p>OS maduro mutaciones comunes LUX- Lung 3: HR:0.78, IC95%: 0.58-1.06) p=0.11 OS maduro mutaciones comunes LUX- Lung 6: HR 0.83 (IC95%: 0.62-1.09) p=0.18 OS subgrupo del19 LUX-Lung 3: HR:0.54, (IC95%: 0.36-0.79) p=0.0015 OS subgrupo del19 LUX-Lung 6: HR 0.54 (IC95%: 0.44-0.94) p=0.023</p>	
--	---	---	--	--

