



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

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

**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA
SANITARIA N.º 055-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019
EFICACIA Y SEGURIDAD DE AFATINIB COMO TRATAMIENTO DE PRIMERA
LÍNEA EN PACIENTES ADULTOS CON CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS
NO PEQUEÑAS AVANZADO (ESTADIOS IIIB/IV), CON MUTACIONES
ACTIVADORAS DEL GEN DEL RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO
EPIDÉRMICO, CON CONTRAINDICACIÓN A ERLOTINIB POR
HIPERSENSIBILIDAD**

**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

Diciembre, 2019



EQUIPO REDACTOR

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
2. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Sub Gerente - Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
3. Paula Alejandra Burela Prado – Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
4. Paola Andrea Rivera Ramírez - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI – ESSALUD.

REVISOR CLINICO

- Sally Corrales Sequeiros – Médica Oncóloga, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – ESSALUD.

CONFLICTO DE INTERÉS

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

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad de afatinib como tratamiento de primera línea en pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado (estadios IIIB/IV), con mutaciones activadoras del gen del receptor del factor de crecimiento epidérmico, con contraindicación a erlotinib por hipersensibilidad. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 055-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2019. Lima, Perú. 2019.

LISTA DE SIGLAS Y ABREVIATURAS

AIOM	<i>Italian Association of Medical Oncology</i> (por sus siglas en italiano)
CPCNP	Cáncer de pulmón de células no pequeñas
EA	Evento adverso
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EGFR	Receptor del factor de crecimiento epidérmico (por sus siglas en inglés)
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
EsSalud	Seguro Social de Salud del Perú
ETS	Evaluación de tecnología sanitaria
FDA	<i>U.S. Food and Drug Administration</i>
GPC	Guía de práctica clínica
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
HR	<i>Hazard ratio</i>
IC	Intervalo de confianza
ICER	<i>Institute for Clinical and Economic Review</i>
IGWiG	<i>Institute for Quality and Efficiency in Health Care</i> (por sus siglas en inglés)
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
ITT	Intención de tratar
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
PRO	Desenlaces informados por el paciente (por sus siglas en inglés)
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>
RS	Revisión sistemática
RR	Riesgo relativo
SG	Sobrevida global
SLP	Sobrevida libre de progresión
TCA	Terapia de comparación apropiada
TKI	Inhibidor de la tirosina quinasa del EGFR

CONTENIDO

I.	RESUMEN EJECUTIVO.....	5
II.	INTRODUCCIÓN.....	8
	A. ANTECEDENTES.....	8
	B. ASPECTOS GENERALES	10
	C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: AFATINIB	11
III.	METODOLOGÍA	13
	A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	13
	B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	13
	C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD	14
IV.	RESULTADOS.....	15
	A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA	16
	B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA	19
	i. GUIAS CLÍNICAS.....	19
	ii. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS	24
	iii. ENSAYOS CLÍNICOS	28
V.	DISCUSIÓN.....	42
VI.	CONCLUSIONES.....	47
VII.	RECOMENDACIONES.....	49
VIII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	50
IX.	ANEXOS	54
	ANEXO N° 1: Condiciones de uso.....	54
X.	MATERIAL SUPLEMENTARIO	56

I. RESUMEN EJECUTIVO

- El cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) es la causa más frecuente (85 % - 90 %) de tumores pulmonares malignos que generalmente afectan a adultos que fuman y que tienen ≥ 65 años. En Perú, en 2017, el cáncer de pulmón fue la segunda causa de muerte entre todos los cánceres, con una mortalidad anual de 8.8 muertes por cada 100,000 personas.
- La terapia de primera línea del CPCNP avanzado (estadio IIIB/IV) depende del estado de las mutaciones conductoras oncogénicas, la expresión de PD-L1 y la histología. Así, para los casos en los que se detecta una mutación sensibilizante¹ del receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR, por sus siglas en inglés), se recomienda ofrecer una terapia dirigida contra el EGFR utilizando los inhibidores de la tirosina quinasa del EGFR (de aquí en adelante llamados TKI, por sus siglas en inglés) de primera línea (e.g., erlotinib, afatinib).
- En el Seguro Social de Salud del Perú (EsSalud), los pacientes con CPCNP avanzado cuyos tumores poseen mutaciones positivas² del EGFR disponen de erlotinib como tratamiento de primera línea según lo establecido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud. Sin embargo, existe un grupo de pacientes que presentan eventos adversos (EA) cutáneos severos (grado 3 o mayor) asociados al tratamiento con erlotinib, quienes, en ciertos casos, requerirán de la discontinuación de uso del medicamento, a pesar del manejo óptimo de las toxicidades cutáneas (e.g., reducción de dosis). En este grupo de pacientes con hipersensibilidad a erlotinib (contraindicación de uso), los médicos especialistas de la institución sugieren el uso de un TKI alternativo: afatinib.
- El objetivo del presente dictamen fue evaluar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de afatinib, en comparación con la quimioterapia, en pacientes adultos con CPCNP avanzado, con mutaciones activadoras³ del gen del EGFR, con contraindicación a erlotinib por hipersensibilidad.
- Para responder a la pregunta PICO establecida, se llevó a cabo una búsqueda sistemática de literatura publicada hasta noviembre de 2019. Dado que no se

¹ Mutaciones que confieren sensibilidad a los inhibidores de la tirosina quinasa del EGFR. Las mutaciones sensibilizantes más comunes son las deleciones en el exón 19 y la sustitución de leucina-858 con arginina (L858R) en el exón 21. Estas constituyen aproximadamente el 90% de todas las mutaciones del EGFR.

² Tumores que dan positivo para una mutación del gen del EGFR.

³ Las mutaciones del gen del EGFR se denominan "mutaciones activadoras" porque conducen a una activación independiente de ligando de la actividad de la tirosina quinasa, que conlleva a un aumento de la supervivencia, proliferación, invasión y metástasis de las células malignas. Estas mutaciones se encuentran en los primeros cuatro exones (18 a 21) del dominio de la tirosina quinasa.

identificaron estudios en la población específica de pacientes con contraindicación a erlotinib, se procedió a revisar la evidencia para la población general de pacientes con CPCNP avanzado, con mutaciones activadoras del gen del EGFR.

- En líneas generales, todas las guías de práctica clínica (GPC) y evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) basaron sus recomendaciones y/o conclusiones en los resultados de los estudios LUX-Lung 3 y/o LUX-Lung 6. Sin embargo, dado que no hubo consistencia entre las recomendaciones y/o conclusiones sobre el uso de afatinib en nuestra población de interés, se procedió a evaluar al detalle la evidencia de los estudios LUX-Lung 3 y LuX-Lung 6, que responden a la pregunta PICO del presente dictamen.
- Los estudios LUX-Lung y LUX-Lung 6 fueron dos ensayos clínicos aleatorizados (ECA), de etiqueta abierta, de fase 3, multicéntricos, que compararon el uso de afatinib de primera línea versus la quimioterapia (cisplatino más pemetrexed en LUX-Lung 3 y gemcitabina más cisplatino en LUX-Lung 6) en pacientes con adenocarcinoma de pulmón avanzado (estadios IV y IIIB con efusión pleural) y mutaciones positivas del EGFR. Ambos estudios incluyeron a pacientes sin tratamiento previo y con buen estado de rendimiento, definido como *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) 0-1.
- La evidencia procedente de los estudios LUX-Lung 3 y LUX-Lung 6 muestra que afatinib comparado con la quimioterapia ofrece un beneficio clínico en términos de una mayor supervivencia global (aproximadamente 11 meses adicionales) en los pacientes con CPCNP avanzado, ECOG 0-1 y mutaciones del EGFR tipo delección del exón 19 (Del19), sin tratamiento previo. Además, afatinib tuvo un perfil de seguridad similar al de la quimioterapia con cisplatino más pemetrexed y un mejor perfil de seguridad que la quimioterapia con gemcitabina más cisplatino, en términos de EA severos, EA serios y discontinuación debido a EA. A diferencia de las GPC identificadas, que recomendaron el uso de afatinib en la población general de pacientes con CPCNP y mutaciones positivas del EGFR, la presente evaluación identificó que los pacientes con mutaciones Del19 serían el subgrupo con mayor probabilidad de beneficiarse del tratamiento con afatinib.
- Por otro lado, no se identificó evidencia directa que sustente el uso de afatinib en el grupo de pacientes previamente tratados. Sin embargo, tal como se describe en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 041-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2019: Eficacia y Seguridad de erlotinib en pacientes adultos con CPCNP, metastásico o irreseccable, con mutación del gen del EGFR, tras fallo a al menos una línea de quimioterapia, se valora que la evidencia del uso de afatinib en el contexto de primera línea puede ser extrapolada al grupo de pacientes que han

sido previamente tratados con quimioterapia sistémica y que han experimentado hipersensibilidad severa a erlotinib.

- Adicionalmente, es importante analizar el contexto de intercambio de TKI (de erlotinib a afatinib) debido a EA cutáneos severos como resultado de una hipersensibilidad a erlotinib (contraindicación de uso) en pacientes con CPCNP avanzado y mutación del EGFR, ya que es el grupo específico de pacientes en quienes se propone el uso de afatinib en la institución. Así, si bien la evidencia sobre el intercambio de TKI debido a EA es limitada, algunas series de casos han sugerido que esta aproximación proporciona un efecto beneficioso en pacientes con CPCNP avanzado y mutaciones del EGFR. Por ejemplo, un estudio encontró que todos los pacientes que discontinuaron el tratamiento con el primer TKI debido a la toxicidad relacionada con el medicamento (n=5) pudieron continuar el tratamiento con un segundo TKI, con evidencia de respuesta objetiva y sin evidencia de EA recurrentes (Takeda et al. 2012). Además, el intercambio de erlotinib a afatinib podría justificarse biológicamente dada las diferencias en las estructuras químicas de erlotinib y afatinib, que podrían influir en los EA asociados con estos medicamentos (erlotinib y afatinib difieren en los sustituyentes unidos a los anillos de quinazolina y anilino). De este modo, teniendo en cuenta que los pacientes que recibirían un segundo TKI tendrían que haber demostrado no tener una mutación resistente a TKI, se estima que los pacientes que discontinúan el tratamiento con erlotinib debido a hipersensibilidad severa aún podrían beneficiarse de “cambiar” a un segundo TKI (afatinib).
- Con ello, y considerando la experiencia de uso de TKI a nivel institucional y la opinión favorable por parte de los médicos especialistas de la institución, el equipo evaluador del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) encuentra suficientes argumentos técnicos para aprobar el uso de afatinib en pacientes adultos con CPCNP avanzado, con mutaciones activadoras del gen del EGFR (mutación Del19), con contraindicación a erlotinib por hipersensibilidad.
- Por lo expuesto, el IETSI aprueba el uso de afatinib en pacientes adultos con CPCNP avanzado, con mutaciones activadoras del gen del EGFR, con contraindicación a erlotinib por hipersensibilidad, según lo establecido en el Anexo N° 1. La vigencia del presente dictamen preliminar es de un año a partir de la fecha de publicación. Así, la continuación de dicha aprobación estará sujeta a los resultados obtenidos de los pacientes que reciban este tratamiento, a los reportes de seguridad que puedan surgir durante farmacovigilancia activa y nueva evidencia que pueda surgir en el tiempo.

II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

En el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 002-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2015, luego de concluir que no existían diferencias en relación a la eficacia y seguridad entre afatinib y erlotinib como tratamiento de primera línea en pacientes con CPCNP avanzado con mutación del EGFR, se decide no aprobar el uso de afatinib y aprobar el uso de erlotinib por tener un menor costo en el mercado.

En el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 003-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2015, se encontró que la evidencia que apoyaba el uso de afatinib como tratamiento de segunda línea en pacientes con CPCNP avanzado con mutación del EGFR era muy escasa, no identificándose un beneficio adicional en comparación con otras alternativas disponibles en EsSalud (como son docetaxel y pemetrexed). En ese sentido, se decide no aprobar el uso de afatinib para el tratamiento de este tipo de pacientes.

En el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 006-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016, en donde se evaluó el uso consecutivo de afatinib en pacientes con CPCNP avanzado con mutación del EGFR y respuesta previa a afatinib recibido fuera de la institución, se concluyó que, ante la ausencia de evidencia directa que respalde el intercambio de TKI (erlotinib por afatinib) y en los casos de pacientes que presentan una respuesta completa al tratamiento, era preferible mantener la terapia con la que se ha logrado dicha respuesta y no correr el riesgo, aunque éste sea bajo, de que al cambiar de tratamiento de un TKI a otro, el curso de esta respuesta excepcional varíe. En ese sentido, se decide aprobar el uso consecutivo de afatinib para el tratamiento de este tipo de pacientes. Cabe precisar que este dictamen actualmente no se encuentra vigente ya que erlotinib se encuentra en primera línea en la institución.

El presente dictamen expone la evaluación de eficacia y seguridad de afatinib, en comparación con la quimioterapia, en pacientes adultos con CPCNP avanzado, con mutaciones activadoras del gen del receptor del factor de crecimiento epidérmico, con contraindicación a erlotinib por hipersensibilidad. Así, el médico oncólogo Manuel Humberto Leiva Gálvez del Servicio de Oncología Médica del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, siguiendo la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de uso fuera del petitorio del producto farmacéutico afatinib según la siguiente pregunta PICO inicial:

Tabla 1. Pregunta PICO inicial propuesta por el Comité Farmacoterapéutico del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren

P	Paciente mayor de 18 años con el diagnóstico de cáncer de pulmón de células no pequeñas EC IV por metástasis pleural EGFR mutado con delección del exón 19 con tratamiento con erlotinib con respuesta parcial de enfermedad y reacción adversa a erlotinib
I	Afatinib 400 mg diarios vía oral hasta la progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable
C	Quimioterapia en base a platino
O	Evaluación del estudio LL-3: - La mediana de sobrevida global fue de 31.6 versus 28.2 meses a favor de afatinib con un HR 0.54 (0.36 – 0.79), p=0.015. - La mediana de sobrevida libre de progresión fue 13.6 versus 6.9 meses a favor de afatinib con un HR 0.47 (0.34 – 0.65), p=0.001. - La tasa de respuesta objetiva fue de 56 versus 23% a favor de afatinib, p=0.001. - No se reportó diferencia significativa en reacciones adversas.

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se llevaron a cabo reuniones técnicas con la médica oncóloga Sally Corrales Sequeiros del Servicio de Oncología Médica del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins y representantes del equipo evaluador del IETSI. Las diferentes reuniones ayudaron a optimizar la formulación de la pregunta, estableciéndose como pregunta PICO final la siguiente:

Tabla 2. Pregunta PICO validada con especialista

P	Pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas, localmente avanzado* o metastásico, con mutaciones activadoras del gen del receptor del factor de crecimiento epidérmico**, con contraindicación a erlotinib por hipersensibilidad
I	Afatinib (como primera línea de tratamiento)
C	Quimioterapia

O	Sobrevida global Calidad de vida Sobrevida libre de progresión Eventos adversos
---	--

* Definido como estadio IIIB sin posibilidad de tratamiento curativo.

** Con o sin tratamiento previo con quimioterapia (en espera de resultados de prueba de mutación)

B. ASPECTOS GENERALES

Los aspectos generales del CPCNP y la mutación del EGFR se detallan con mayor profundidad en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 041-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2019. A continuación se describen los aspectos más relevantes que permitan entender las características de la enfermedad.

El CPCNP es la causa más frecuente (85 % - 90 %) de tumores pulmonares malignos, que generalmente afectan a adultos que fuman y que tienen ≥ 65 años. En 2018, hubo 2,093,876 casos nuevos de cáncer de pulmón en todo el mundo, con una incidencia anual estandarizada por edad de 31.5 por 100,000 hombres y 14.6 por 100,000 mujeres. El cáncer de pulmón también fue la causa más común de muerte por cáncer, con una mortalidad anual estandarizada por edad de 27.1 por 100,000 hombres y 14.3 por 100,000 mujeres (Dynamed [Internet] 2019b). En Perú, en 2017, el cáncer de pulmón fue la segunda causa de muerte entre todos los cánceres, con una mortalidad anual de 8.8 muertes por cada 100,000 personas (Institute for Health Metrics and Evaluation 2019).

Algunos síntomas comunes en el CPCNP incluyen tos, disnea, dolor en el pecho y hemoptisis, sin embargo, hasta el 25 % de estos cánceres pueden ser asintomáticos. Para los pacientes con sospecha de CPCNP según la historia clínica y el examen físico, el diagnóstico se basa en la tomografía computarizada de tórax y abdomen superior utilizando sustancia de contraste, biopsia de tejido con revisión de patología, así como análisis de sangre (Dynamed [Internet] 2019a).

El CPCNP generalmente se diagnostica en los estadios avanzados de la enfermedad, observándose que un 21 % de los pacientes presentan enfermedad localmente avanzada (IIIB) y un 48 % enfermedad metastásica (estadio IV) en el momento del diagnóstico (National Institute for Health and Care Excellence 2015).

En el manejo del CPCNP avanzado, se recomienda ofrecer cuidados paliativos integradores tempranos, que incluyen la discusión y la toma de decisiones compartidas con pacientes, familiares y cuidadores con respecto a los objetivos del tratamiento, la planificación de la

atención, así como las consideraciones acerca de la calidad de vida. La terapia de primera línea depende del estado de las mutaciones conductoras oncogénicas, la expresión de PD-L1 y la histología (Dynamed [Internet] 2019a).

Para los pacientes con CPCNP avanzado y mutaciones conductoras oncogénicas, independientemente de la histología, se recomienda ofrecer una terapia de primera línea impulsada por el genotipo. Asimismo, se recomienda completar o interrumpir la terapia sistémica planificada si las mutaciones se detectan durante la terapia sistémica de primera línea. En los casos en los que se detecte una mutación sensibilizante del EGFR, se recomienda ofrecer una terapia dirigida al EGFR como los TKI de primera línea: osimertinib, erlotinib, afatinib, gefitinib o dacomitinib (Dynamed [Internet] 2019a).

En EsSalud, los pacientes con CPCNP avanzado disponen de erlotinib como tratamiento de primera línea para los casos con mutación positiva del EGFR, según lo establecido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud. Sin embargo, existe un grupo de pacientes que presentan EA cutáneos severos (grado 3 o mayor) asociados al tratamiento con erlotinib, quienes, en ciertos casos, requerirán de la discontinuación de uso del medicamento, a pesar del manejo óptimo de las toxicidades cutáneas (e.g., interrupción de dosis). En este grupo de pacientes con hipersensibilidad a erlotinib (contraindicación de uso), los médicos especialistas de la institución sugieren el uso de un TKI alternativo: afatinib.

En ese sentido, el objetivo del presente dictamen fue evaluar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de afatinib, en comparación con la quimioterapia, en pacientes adultos con CPCNP avanzado, con mutaciones activadoras del gen del receptor del factor de crecimiento epidérmico, con contraindicación a erlotinib por hipersensibilidad.

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: AFATINIB

Afatinib es un inhibidor selectivo e irreversible de la actividad de la tirosina quinasa de los receptores de la familia ErbB: EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2), HER3 (ErbB3) y HER4 (ErbB4). Afatinib se une en forma covalente a los dominios de la tirosina quinasa de estos receptores e inhibe irreversiblemente la autofosforilación de la tirosina quinasa, lo que resulta en un bloqueo de las señales de los receptores ErbB (European Medicines Agency 2019).

Ciertas mutaciones en el EGFR, incluidas las mutaciones no resistentes en su dominio de quinasa, pueden dar lugar a un aumento de la autofosforilación del receptor, lo que lleva a la activación del receptor, a veces en ausencia de unión al ligando, lo que puede contribuir a la proliferación celular en el CPCNP (European Medicines Agency 2019). Las mutaciones

no resistentes se definen como aquellas que ocurren en exones que constituyen el dominio de quinasa del EGFR que conducen a una mayor activación del receptor y donde la eficacia se predice por 1) reducción tumoral clínicamente significativa con la dosis recomendada de afatinib y/o 2) inhibición de la proliferación celular o fosforilación de tirosina quinasa del EGFR a las dosis recomendada de afatinib. Las mutaciones más comúnmente encontradas son las deleciones del exón 19 y la sustitución de leucina-858 con arginina (L858R) en el exón 21 (European Medicines Agency 2019).

Afatinib está aprobado por la *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) para el tratamiento de primera línea de pacientes con CPCNP cuyos tumores tienen mutaciones no resistentes del EGFR detectadas por una prueba aprobada por la FDA. Asimismo, está aprobado por la *European Medicines Agency* (EMA) para el tratamiento de pacientes adultos *naïve* (sin tratamiento previo) a TKI del EGFR con CPCNP localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras del EGFR. La dosis diaria recomendada es de 40 mg. Las reacciones adversas más comunes ($\geq 20\%$) con afatinib son diarrea, erupción cutánea, estomatitis, paroniquia, piel seca, disminución del apetito, náuseas, vómitos y prurito (U.S. Food and Drug Administration 2019; European Medicines Agency 2019)..

En el Perú, afatinib no está incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud (IETSI-EsSalud 2019) ni tampoco en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) (MINSa 2018). En nuestro mercado, afatinib en presentación de 40 mg tiene los siguientes registros sanitarios:

Tabla 3. Registros sanitarios de afatinib 40 mg (DIGEMID - MINSa 2019)

Registro sanitario	Nombre	Titular	Fecha de vencimiento
EE00306	GIOTRIF 40 mg	BOEHRINGER INGELHEIM PERU S.A.C.	27/6/2024

Según los datos del Sistema Informático SAP de EsSalud (Sistema SAP - EsSalud 2019), el precio de afatinib de 40 mg es de S/ 354.34. Considerando el precio de adquisición de cada comprimido y una dosis diaria de 40 mg, el costo del tratamiento mensual con afatinib sería de aproximadamente S/ 9,921.52 por paciente y del tratamiento anual de aproximadamente S/ 129,334.10 por paciente.

III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda sistemática de literatura con el objetivo de identificar evidencia sobre la eficacia y seguridad de afatinib, en comparación con la quimioterapia, en pacientes adultos con CPCNP avanzado, con mutaciones activadoras del gen del EGFR, con contraindicación a erlotinib por hipersensibilidad. Se utilizó la base de datos *The Cochrane Library*, *PubMed*, LILACS y el metabuscador *TRIP Database*, priorizándose evidencia proveniente de ensayos clínicos aleatorizados.

Asimismo, se realizó una búsqueda dentro de bases de datos pertenecientes a grupos que realizan evaluaciones de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica, incluyendo el *Scottish Medicines Consortium (SMC)*, el *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, la *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*, la *Haute Autorité de Santé (HAS)*, el *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)*, además de la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA) y páginas web de sociedades especializadas en cáncer de pulmón. Se hizo una búsqueda adicional en la página web de *clinicaltrials.gov*, para poder identificar ensayos clínicos en curso o que no hayan sido publicados para, de este modo, disminuir el riesgo de sesgo de publicación.

La búsqueda sistemática se basó en una metodología escalonada, la cual consistió en la búsqueda inicial de estudios secundarios (tipo revisiones sistemáticas con o sin meta-análisis) que respondan a la pregunta PICO, seguido de la búsqueda de estudios primarios (tipo ensayos clínicos aleatorizados).

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para que la búsqueda de información pueda ser empleada para responder a la pregunta PICO se utilizaron estrategias de búsqueda que incluyeron términos relacionados a la población de interés, la intervención, y tipos de publicaciones de interés. Se emplearon términos MeSH⁴, términos controlados y términos generales de lenguaje libre junto con operadores booleanos acordes a cada una de las bases de datos elegidas para la búsqueda. Con la estrategia de búsqueda diseñada para *PubMed*, se generaron alertas diarias vía correo electrónico con el objetivo de identificar estudios publicados luego del 15 de noviembre de 2019.

⁴Término MeSH (acrónimo de *Medical Subject Headings*): es el nombre de un amplio vocabulario terminológico controlado para publicaciones de artículos y libros de ciencia.

La estrategia de búsqueda en *PubMed* junto con los resultados obtenidos se encuentra en las Tablas 1 y 2 del Material Suplementario.

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

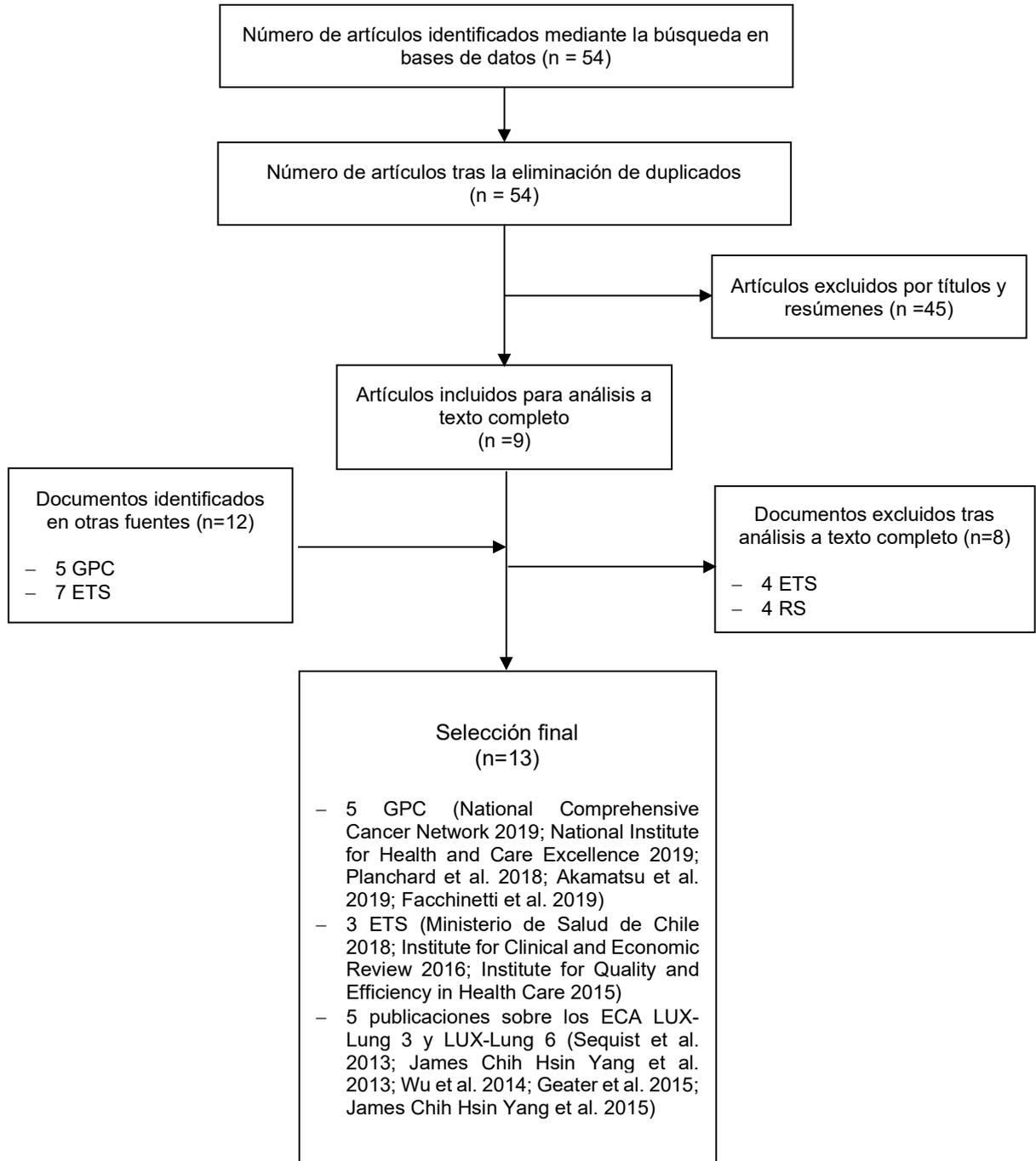
La búsqueda bibliográfica se limitó a guías de práctica clínica (GPC), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), revisiones sistemáticas (RS) de ECA basadas en comparaciones directas y/o ECA que hayan evaluado la pregunta PICO de interés del presente dictamen. La búsqueda se limitó a estudios en inglés y español.

La selección de los estudios fue llevada a cabo por dos evaluadores en dos fases. La primera fase consistió en la revisión de los títulos o los resúmenes, lo que permitió preseleccionar los estudios a incluir y/o a los que requerían más información para decidir. En la segunda fase se aplicaron de nuevo los criterios de elegibilidad empleando el texto completo de los estudios que fueron pre-seleccionados (Figura 1).

Con respecto a las GPC, se priorizaron las guías publicadas en los últimos 2 años que utilizaron una metodología basada en la búsqueda de la evidencia y el consenso de expertos, además de un sistema de gradación de las recomendaciones brindadas. En cuanto a las ETS y RS, se seleccionaron las publicadas en los últimos 5 años.

IV. RESULTADOS

Figura 1. Flujograma de selección de bibliografía encontrada



GPC=guía de práctica clínica, ETS=evaluación de tecnología sanitaria, RS=revisión sistemática, ECA=ensayo clínico controlado aleatorizado

A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

Se realizó una búsqueda de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad de afatinib, en comparación con la quimioterapia, en pacientes adultos con CPCNP avanzado, con mutaciones activadoras del gen del EGFR, con contraindicación a erlotinib por hipersensibilidad. Dado que no se identificaron estudios en una población específica de pacientes con contraindicación a erlotinib, se procedió a revisar la evidencia para la población general de pacientes con CPCNP avanzado, con mutaciones activadoras del gen del EGFR.

Guías de práctica clínica

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia:

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-Small Cell Lung. Version 1.2020 - November 6, 2019* (National Comprehensive Cancer Network 2019).
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). *Lung cancer: Diagnosis and management*. www.nice.org.uk/guidance/ng122 (National Institute for Health and Care Excellence 2019).
- Planchard et al. *Metastatic non-small cell Lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up* (Planchard et al. 2018).
- Akamatsu et al. *The Japanese Lung Cancer Society Guideline for non-small cell Lung cancer, stage IV* (Akamatsu et al. 2019).
- Facchinetti et al. *Treatment of metastatic non-small cell Lung cancer: 2018 guidelines of the Italian Association of Medical Oncology (AIOM)* (Facchinetti et al. 2019).

Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia:

- Ministerio de Salud de Chile. Informe de Evaluación Científica Basada en la Evidencia Disponible. Cáncer de Pulmón (Ministerio de Salud de Chile 2018).

- Institute for Clinical and Economic Review (ICER). *Treatment Options for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Effectiveness, Value and Value-Based Price Benchmarks* (Institute for Clinical and Economic Review 2016).
- Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG). *Afatinib – Benefit assessment according to §35a Social Code Book V. IQWiG Reports – Commission No. A15-17* (Institute for Quality and Efficiency in Health Care 2015).

Publicaciones **NO** incluidas en la evaluación de la evidencia:

Las siguientes ETS fueron excluidas del presente dictamen por superar el límite de antigüedad de 5 años.

- pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR) Expert Review Committee (pERC). *Final recommendation for afatinib (Giotrif) for advanced non-small cell Lung cancer* (pCODR Expert Review Committee 2014).
- Ludwig Boltzmann Institut. *Afatinib (Giotrif®) for the first-line treatment of EGFR TKI-naïve adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell Lung cancer (NSCLC) with activating EGFR mutation(s)* (Ludwig Boltzmann Institut 2013).
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). *Afatinib for treating epidermal growth factor receptor mutation-positive locally advanced or metastatic non-small-cell Lung cancer. nice.org.uk/guidance/ta310* (National Institute for Health and Care Excellence 2014).
- Scottish Medicines Consortium (SMC). *Afatinib 20mg, 30mg, 40mg, 50mg film-coated tablets (Giotrif®) SMC No. (920/13)* (Scottish Medicines Consortium 2014).

Revisiones sistemáticas

Publicaciones **NO** incluidas en la evaluación de la evidencia:

- Zhao et al., 2019. *Efficacy and safety of first line treatments for patients with advanced epidermal growth factor receptor mutated, non-small cell Lung cancer: systematic review and network meta-analysis* (Zhao et al. 2019). Esta RS fue excluida por estar basada en comparaciones indirectas (MA en red). Sin embargo, cabe resaltar que los únicos dos ECA identificados en esta RS que responden a la pregunta PICO del presente dictamen fueron los estudios LUX-Lung 3 y LUX-Lung 6, que fueron evaluados al detalle en la sección de ECA.

- Vickers et al., 2019. *Relative efficacy of interventions in the treatment of second-line non-small cell Lung cancer: A systematic review and network meta-analysis* (Vickers et al. 2019). Esta RS fue excluida por no evaluar el uso de afatinib.
- Huang et al., 2019. *Osimertinib or EGFR-TKIs/chemotherapy in patients with EGFR-mutated advanced nonsmall cell Lung cancer: A meta-analysis* (Huang et al. 2019). Esta RS fue excluida por no responder a la pregunta PICO.
- Franek et al., 2019. *Systematic review and network meta-analysis of first-line therapy for advanced EGFR -positive non-small-cell Lung cancer* (Franek et al. 2019). Esta RS fue excluida por no evaluar la comparación de interés.
-

Ensayos clínicos aleatorizados

Publicaciones del estudio LUX-Lung 3:

- Sequist et al., 2013. *Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic Lung adenocarcinoma with EGFR mutations* (Sequist et al. 2013).
- Yang et al., 2013. *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* (James Chih Hsin Yang et al. 2013).

Publicaciones del estudio LUX-Lung 6:

- Wu et al., 2014. *Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell Lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): An open-label, randomised phase 3 trial* (Wu et al. 2014).
- Geater et al., 2015. *Symptom and quality of life improvement in LUX-Lung 6: An open-label Phase III study of afatinib versus cisplatin/gemcitabine in asian patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell Lung cancer* (Geater et al. 2015).

Publicaciones de los estudios LUX-Lung 3 y LUX-Lung 6:

- Yang et al., 2015. *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* (James Chih Hsin Yang et al.

2015). Es un análisis combinado de los resultados finales de sobrevida global de 2 ECA que responden a la pregunta PICO de interés: los estudios LUX-Lung 3 y LUX-Lung 6. Además, esta publicación presenta los resultados finales de sobrevida global para cada estudio.

Ensayos clínicos en curso o no publicados registrados en clinicaltrials.gov: No se encontraron ensayos clínicos en curso o no publicados relacionados con la pregunta PICO de este dictamen.

B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. GUIAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

National Comprehensive Cancer Network (NCCN). *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-Small Cell Lung. Version 1.2020 - November 6, 2019* (National Comprehensive Cancer Network 2019).

Es una GPC para el diagnóstico y tratamiento del CPCNP elaborada por la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN). La NCCN basa sus recomendaciones en un sistema de gradación que las clasifica en 4 categorías (1, 2A, 2B y 3) de acuerdo con la calidad de la evidencia científica y el consenso del panel de miembros elaboradores de la guía.

Dentro de las opciones de tratamiento para el CPCNP avanzado o metastásico, con mutación sensibilizante del EGFR, en pacientes cuya mutación fue descubierta antes de la terapia sistémica de primera línea, la NCCN recomienda el uso de afatinib (categoría 1: basado en evidencia de alto nivel, existe un consenso uniforme de NCCN de que la intervención es apropiada), mientras que en pacientes cuya mutación fue descubierta durante la terapia sistemática de primera línea; la NCCN recomienda completar la terapia sistémica planificada, incluyendo el mantenimiento, o interrumpirla, seguido del uso de afatinib (categoría 2a: basado en evidencia de bajo nivel; existe un consenso uniforme de NCCN de que la intervención es apropiada). No se refiere el uso de la quimioterapia como opción de tratamiento para esta población de interés. La evidencia citada para sustentar dichas recomendaciones proviene del estudio LUX-Lung 3 (Sequist et al. 2013) y de un análisis combinado de los resultados de sobrevida global (SG) de los estudios LUX-Lung 3 y LUX-Lung 6 (James Chih Hsin Yang et al. 2015). Estos estudios fueron evaluados al detalle en la sección de ECA.

Los detalles de la elaboración y metodología de actualización de esta guía se encuentran en la página web de la organización <https://www.nccn.org>. Entre las limitaciones de la metodología se encuentran la falta de una descripción clara de los criterios para seleccionar la evidencia y la falta de revisores externos.

En consecuencia, la guía de la NCCN recomienda el uso de afatinib, y no de la quimioterapia, en los pacientes adultos con CPCNP avanzado, con mutaciones activadoras del EGFR. La calidad de la evidencia fue considerada alta para los pacientes sin tratamiento sistémico previo mientras que fue considerada baja para los pacientes cuya mutación positiva del EGFR fue detectada durante la terapia sistémica de primera línea sin erlotinib.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE). *Lung cancer: Diagnosis and management*. www.nice.org.uk/guidance/ng122 (National Institute for Health and Care Excellence 2019)

Es una GPC para el diagnóstico y tratamiento del cáncer de pulmón, elaborada por el *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE). Esta guía basa sus recomendaciones en el balance entre los beneficios y los daños de una intervención, así como en la calidad de la evidencia. Además, la manera en cómo se redactan las recomendaciones refleja la certeza de las mismas. Por ejemplo, NICE utiliza la palabra “ofrecer” para reflejar una recomendación fuerte, generalmente cuando hay evidencia clara de beneficio, mientras que utiliza la palabra “considerar” para reflejar una recomendación débil, para la que la evidencia de beneficio es menos certera.

Con respecto a la pregunta PICO de interés, NICE recomienda el uso de afatinib como una opción para el tratamiento inicial de pacientes con CPCNP, localmente avanzado (estadio IIIB) y metastásico (estadio IV), de tipo no escamoso, con mutación positiva del EGFR. No se hacen recomendaciones del uso de la quimioterapia en este contexto clínico. Tampoco se cita la evidencia utilizada para formular dicha recomendación; sin embargo, se hace referencia a una ETS sobre afatinib realizada por NICE en la población de interés. Al respecto, cabe mencionar que en esta ETS se opta por recomendar el uso de afatinib como una opción de tratamiento para el CPCNP localmente avanzado o metastásico, solo si existe una mutación positiva del EGFR, la persona no ha recibido previamente un TKI, y la compañía farmacéutica proporciona un descuento sobre el precio del medicamento. La evidencia utilizada para formular dicha recomendación provino de los estudios LUX-Lung 3 (Sequist et al. 2013) y LUX-Lung 6 (Wu et al. 2014), los cuales forman parte de la evidencia del presente dictamen.

Los detalles de la elaboración y metodología de actualización de esta guía se encuentran en la página web de la institución <https://www.nice.org.uk>. Entre las limitaciones

metodológicas debe mencionarse que esta guía no proporciona información suficiente que permita al lector conocer cuáles fueron los métodos empleados para buscar y seleccionar la evidencia, y las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia. Además, esta guía no fue revisada por expertos externos antes de su publicación.

En ese sentido, la guía NICE recomienda el uso de afatinib, y no de la quimioterapia, en los pacientes adultos con CPCNP avanzado, con mutaciones activadoras del EGFR.

Planchard et al. *Metastatic non-small cell Lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up* (Planchard et al. 2018)

Es una GPC para el diagnóstico y tratamiento del CPCNP metastásico elaborado por la *European Society for Medical Oncology* (ESMO). La guía utilizó un instrumento de gradación adaptado de la *Infectious Disease Society of America* para medir la calidad de la evidencia y fuerza de las recomendaciones, en donde la fuerza de las recomendaciones fue medida como A, B, C, D o E, y la calidad de la evidencia del I al V.

Respecto a la pregunta PICO de interés, ESMO recomienda el uso de afatinib como una opción de tratamiento de primera línea en pacientes con CPCNP metastásico que tienen mutaciones activadoras del EGFR [nivel de evidencia I⁵, grado de recomendación A⁶]. No se refiere el uso de la quimioterapia para esta población de interés. Además, ESMO indica que estos pacientes deben recibir terapia con TKI (incluyendo afatinib) independientemente de los parámetros clínicos, incluyendo el estado de rendimiento (ECOG 0-4), el género, la exposición al tabaco, la histología y la línea de tratamiento [I, A]. La evidencia citada para sustentar el uso de afatinib en la población de interés fueron los estudios los estudios LUX-Lung 3 (Sequist et al. 2013) y LUX-Lung 6 (Wu et al. 2014), que forman parte de la evidencia del presente dictamen.

Entre las principales limitaciones metodológicas de esta guía se encuentra la descripción poco clara sobre el uso de métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia, criterios para su selección, fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia y la falta de una revisión de la guía por expertos externos antes de su publicación.

De este modo, la guía de la ESMO recomienda fuertemente el uso de afatinib, y no el uso de la quimioterapia, en los pacientes adultos con CPCNP avanzado, con mutaciones activadoras del EGFR. La calidad de la evidencia fue considerada como alta para la población general de los pacientes de la pregunta PICO.

⁵ Evidencia de al menos un ensayo controlado aleatorio grande de buena calidad metodológica (bajo potencial de sesgo) o metaanálisis de ensayos aleatorios bien realizados sin heterogeneidad.

⁶ Una fuerte evidencia de eficacia con un beneficio clínico sustancial, muy recomendable.

Akamatsu et al., 2019. *The Japanese Lung Cancer Society Guideline for non-small cell Lung cancer, stage IV* (Akamatsu et al. 2019)

Es una GPC para el diagnóstico y tratamiento del CPCNP metastásico elaborada por la *Japanese Lung Cancer Society*. La guía utilizó un instrumento de gradación para medir la calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones, en donde la calidad de la evidencia fue medida como A, B, C o D, y la fuerza de las recomendaciones fue medida en dos niveles (1; fuerte o 2; débil) y en dos direcciones (a favor o en contra). Todo el proceso de desarrollo de la guía se llevó a cabo de acuerdo con el sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE).

A continuación se listan las recomendaciones realizadas con respecto a las preguntas clínicas de interés:

¿Cuál es el tratamiento de primera línea recomendado en pacientes que tienen mutación del EGFR (deleción del exón 19 o mutación L858R) con ECOG 0-1?

- Afatinib es recomendado débilmente como una opción de tratamiento. No se menciona la quimioterapia.
- Recomendación: 2 (débil a favor).
- Nivel de evidencia: A (alta; varios estudios de alta calidad con resultados consistentes).

¿Cuál es el tratamiento de primera línea recomendado en pacientes con mutación del EGFR (deleción del exón 19 o mutación L858R) con ECOG 2?

- No se menciona afatinib ni la quimioterapia.

¿Cuál es el tratamiento de primera línea recomendado en pacientes que tienen una mutación del EGFR que no es la deleción del exón 19 o la mutación L858R, con un ECOG 0-1?

- Afatinib es recomendado débilmente como una opción de tratamiento en pacientes que tienen mutación del EGFR del exón 18-21, excepto la deleción del exón 19, la mutación L858R, la inserción del exón 20 y la mutación T790M, con ECOG 0-1. No se menciona la quimioterapia.
- Recomendación: 2 (débil a favor).
- Nivel de evidencia: C (baja; estudios con limitaciones severas).

La evidencia citada para sustentar el uso de afatinib en la población de interés fueron los estudios LUX-Lung 3 (Sequist et al. 2013) y LUX-Lung 6 (Wu et al. 2014), que forman parte de la evidencia del presente dictamen.

Entre las principales limitaciones metodológicas de la guía se encuentran la falta de claridad en relación con los criterios para seleccionar la evidencia, las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia, así como la falta de una revisión de la guía por expertos externos antes de su publicación.

En resumen, esta guía recomienda débilmente el uso de afatinib, y no el uso de la quimioterapia, en pacientes adultos con CPCNP avanzado, con mutaciones activadoras del EGFR, con un ECOG 0-1. La calidad de la evidencia fue considerada como alta para los pacientes que tienen la delección del exón 19 o mutación L858R y baja para los pacientes que tienen la mutación del EGFR del exón 18-21 (con excepción de la inserción del exón 20 y la mutación T790M).

Facchinetti et al., 2018. *Treatment of metastatic non-small cell Lung cancer: 2018 guidelines of the Italian Association of Medical Oncology (AIOM)* (Facchinetti et al. 2019)

Es una GPC para el tratamiento del CPCNP metastásico elaborado por la *Italian Association of Medical Oncology (AIOM)*. La guía utilizó el sistema GRADE para evaluar la calidad global de la evidencia y formular las recomendaciones clínicas. La calidad de la evidencia se definió como alta, moderada, baja y muy baja, la solidez de las recomendaciones como fuerte a favor, condicional a favor, condicional en contra y fuerte en contra.

Respecto a las recomendaciones clínicas de interés, la AIOM recomienda administrar un inhibidor del EGFR (incluyendo afatinib) como tratamiento de primera línea para pacientes con CPCNP que albergan mutaciones clásicas del EGFR (delecciones del exón 19, L858R) (calidad de la evidencia: muy baja⁷; fuerza de la recomendación: fuerte a favor⁸). Asimismo, menciona que es posible considerar un inhibidor del EGFR (incluyendo afatinib) como tratamiento de primera línea para pacientes con CPCNP que albergan mutaciones del EGFR poco frecuentes (mutaciones/duplicaciones en los exones 18-21) (calidad de la evidencia: muy baja; fuerza de la recomendación: condicional a favor⁹). Además, la AIOM realiza una recomendación en contra del uso de un inhibidor del EGFR (incluyendo afatinib)

⁷ Los autores tienen muy poca confianza en la estimación del efecto: el efecto verdadero probablemente es marcadamente diferente del efecto estimado.

⁸ La intervención debe considerarse como la primera opción de tratamiento (los beneficios son mayores que los riesgos).

⁹ La intervención puede considerarse como una posible opción de tratamiento (no estoy seguro de que los beneficios sean mayores que los riesgos).

como tratamiento de primera línea para pacientes con CPCNP que contienen una inserción de exón 20 del EGFR o T790M *de novo* (calidad de la evidencia: muy baja; fuerza de la recomendación: fuerte en contra¹⁰).

En general, las recomendaciones previamente descritas se basaron en los estudios LUX-Lung 3 (Sequist et al. 2013) y LUX-Lung 6 (Wu et al. 2014), que fueron incluidos como parte de la evidencia del presente dictamen. Sin embargo, para el caso específico de los pacientes con mutaciones poco frecuentes (mutaciones/duplicaciones en los exones 18-21) o de inserción de exón 20 del EGFR o T790M *de novo* se cita un análisis *post-hoc* de subgrupos que utilizó los datos del estudio LUX-Lung 2, de fase 2, así como de los estudios LUX-Lung 3 y LUX-Lung 6, de fase 3 (James C.H. Yang et al. 2015). Este análisis *post-hoc* fue excluido de la presente evolución por tratarse de un estudio observacional. Sin embargo, es importante resaltar que este estudio tuvo como fuente primaria de información a los estudios LUX-Lung 3 y LUX-Lung 6.

Entre las limitaciones relacionadas al rigor metodológico de la guía se encuentran la descripción poco clara de los criterios para seleccionar la evidencia, de las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia, así como a la falta de una revisión de la guía por expertos externos antes de su publicación.

De este modo, la guía de la AIOM recomienda fuertemente el uso de afatinib, y no el uso de la quimioterapia, en pacientes adultos con CPCNP avanzado, con mutaciones clásicas del EGFR (deleciones del exón 19, L858R). Por otro lado, hace una recomendación débil del uso de afatinib en el grupo de pacientes con mutaciones poco frecuentes, como las mutaciones o duplicaciones en los exones 18-21. Finalmente, hace un recomendación en contra del uso de afatinib en el grupo de pacientes con inserciones de exón 20 del EGFR o T790M *de novo*. La calidad de la evidencia fue considerada como “muy baja” para la población general de los pacientes de la pregunta PICO.

ii. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Ministerio de Salud de Chile. Informe de Evaluación Científica Basada en la Evidencia Disponible. Cáncer de Pulmón (Ministerio de Salud de Chile 2018)

Es un informe de ETS elaborado el Ministerio de Salud de Chile en el marco del Sistema de Protección Financiera para Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo, Ley N° 20.850, “Ley Ricardo Soto”. El informe incluye la evaluación de afatinib para el tratamiento de

¹⁰ La intervención no debe considerarse como una posible opción de tratamiento (los riesgos son mayores que los beneficios).

CPCNP, cuyos tumores poseen mutaciones positivas del EGFR. Para evaluar la certeza de la evidencia se utilizó la metodología GRADE.

Con respecto a la eficacia de afatinib, se describe que se identificaron 2 ECA que evaluaron los efectos de afatinib en comparación con la quimioterapia en pacientes con CPCNP con mutaciones activadoras del EGFR, sin tratamiento previo. De acuerdo con esta evidencia, los elaboradores manifestaron que probablemente no existirían diferencias en mortalidad entre afatinib o la quimioterapia (certeza de la evidencia: moderada). Sin embargo, señalaron que el uso de afatinib podría asociarse con una menor tasa de eventos adversos severos comparado con la quimioterapia (certeza de la evidencia: baja). Los estudios citados corresponden a los estudios LUX-Lung 3 y LUX-Lung 6, que son analizados al detalle en la sección de ECA. En esta evaluación no se llevó a cabo un análisis económico, ya que, como es mencionado por los autores, afatinib no demostró eficacia en mortalidad en comparación con las alternativas de tratamiento disponibles en el sistema de salud de Chile.

Como consideraciones adicionales, se menciona que la evidencia revisada no aplica a pacientes portadores de la mutación activante T790M en el exón 20 del EGFR, que confiere resistencia a los TKI de primera y segunda generación (como erlotinib o afatinib), ni tampoco a los portadores de mutaciones en las cuales hay una menor actividad de los anti EGFR como las inserciones en el exón 20.

En ese sentido, se concluye que afatinib sería similar a la quimioterapia en el tratamiento de pacientes con CPCNP y mutaciones activadoras del EGFR, sin tratamiento previo, desde el punto de vista de la supervivencia global; por lo tanto, en el informe se formula una recomendación no favorable de uso de afatinib en los pacientes adultos con CPCNP avanzado, con mutaciones del EGFR.

Institute for Clinical and Economic Review (ICER). *Treatment Options for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Effectiveness, Value and Value-Based Price Benchmarks* (Institute for Clinical and Economic Review 2016)

Esta revisión llevada a cabo por el *Institute for Clinical and Economic Review (ICER)* incluyó la evaluación de la efectividad clínica comparativa de la terapia con TKI de primera línea para el CPCNP avanzado con mutación positiva del EGFR.

En la revisión se identificaron 2 ECA de fase III de afatinib versus quimioterapia en pacientes no tratados previamente con quimioterapia con una mutación del EGFR. En relación al desenlace de relevancia clínica: supervivencia global, se menciona que ningún estudio mostró diferencias estadísticamente significativas entre afatinib y la quimioterapia. Sobre la calidad

de vida, evaluada con el cuestionario *European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire C30 (QLQ C30)*, se menciona que solo uno de los dos estudios reportó mejoras clínicamente importantes. Con respecto al desenlace: supervivencia libre de progresión (SLP), se indica que afatinib estuvo asociado de manera estadísticamente significativa con un aumento de 4 meses en la mediana de SLP en comparación con la quimioterapia. En cuanto a la seguridad, se menciona que hubo tasas más bajas de discontinuación debido a EA y de EA de grado 3 o mayor con afatinib que con la quimioterapia. Los estudios identificados corresponden a los estudios LUX-Lung 3 y LUX-Lung 6, que son evaluados al detalle en la sección de ECA. No se reportó la relación de costo-efectividad incremental para afatinib versus la quimioterapia en la población de interés.

En cuanto a la certeza del beneficio, de manera general se concluye que hay una alta certeza de que la terapia con TKI (incluyendo afatinib) proporciona al menos un pequeño beneficio neto para la salud ("B +") en relación con la quimioterapia con platino. Esto debido a que el tratamiento de primera línea con TKI se toleraría mejor que la quimioterapia y lograría al menos una SG equivalente.

Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG). Afatinib – Benefit assessment according to §35a Social Code Book V. IQWiG Reports – Commission No. A15-17 (Institute for Quality and Efficiency in Health Care 2015)

El objetivo de esta ETS fue evaluar el beneficio adicional de afatinib en comparación con una terapia de comparación apropiada (TCA) en pacientes con CPCNP localmente avanzado y/o metastásico (estadio IIIB a IV), sin tratamiento previo con TKI, y con mutaciones activadoras del EGFR. Para la subpoblación de pacientes nunca antes tratados con ECOG 0 o 1, la TCA para afatinib fue cisplatino en combinación con gemcitabina o pemetrexed. Para las otras subpoblaciones, pacientes nunca antes tratados con ECOG 2 y pacientes previamente tratados con quimioterapia basado en platino, la TCA fue erlotinib o gefitinib. Dado que estas últimas comparaciones no son las de interés para el presente dictamen, no se reportan los resultados para estas dos últimas subpoblaciones.

La evaluación de afatinib en comparación con la quimioterapia en los pacientes con CPCNP localmente avanzado y/o metastásico, sin tratamiento previo con TKI, con mutaciones activadoras del EGFR y ECOG 0-1, se basó en el estudio LUX-Lung 3, que evaluó los efectos de afatinib versus cisplatino más pemetrexed. Sobre los resultados de SG, con fecha de corte de datos 14 de noviembre de 2013 (datos finales para la evaluación de la SG), se menciona que se observó una modificación del efecto por la característica "estado de mutación del EGFR" (Del19, L858R y otras mutaciones) (valor de p para interacción: $p=0.001$). Al respecto, se describe que hubo un efecto estadísticamente significativo a favor

de afatinib en comparación con cisplatino + pemetrexed para pacientes con mutación del EGFR tipo Del19 (mediana de SG, 33.3 meses vs 21.1 meses; *hazard ratio* [HR]: 0.54; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0.36 a 0.79; p=0.002). Además, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento para pacientes con mutación del EGFR tipo L858R (mediana de SG, 27.6 meses vs 40.3 meses; HR: 1.30; IC del 95%, 0.80 a 2.11; p=0.292). Contrariamente, se observó un efecto importante en contra de afatinib para pacientes con otras mutaciones del EGFR (mediana de SG, 15.4 meses vs 40.8 meses; HR: 2.42; IC del 95%, 0.96 a 6.11; p=0.054). Con respecto a los síntomas y la calidad de vida relacionada con la salud, en general, hubo indicios de efectos positivos y negativos de afatinib para todos los subgrupos con un mayor número de efectos positivos.

El riesgo de sesgo para el resultado "sobrevida global" se calificó como alto debido al cambio de tratamiento del brazo de quimioterapia al brazo de afatinib en una proporción de pacientes. Además, el riesgo de sesgo para los resultados de los síntomas y la calidad de vida relacionada con la salud se calificó como alto debido al diseño del estudio de etiqueta abierta, así como también a las censuras potencialmente informativas y las grandes diferencias en los periodos de tratamiento, probablemente asociadas con las grandes diferencias en los periodos de observación debido a que estos desenlaces solo se registraron hasta que se produjo la progresión de la enfermedad. Debido a ello, no se derivaron más que sugerencias para estos resultados. En el caso de los EA, no se llegó a una conclusión cuantitativa sobre el alcance del daño causado por afatinib debido principalmente a las diferencias en los periodos de tratamiento, sin embargo, se refiere que no se observaron diferencias importantes entre afatinib y la quimioterapia.

Por otro lado, se menciona que el estudio LUX-Lung 6 (que evaluó los efectos de afatinib versus cisplatino más gemcitabina) no fue considerado en la evaluación debido a que la dosis de gemcitabina utilizada en el estudio (dosis de 1000 mg/m² de superficie corporal) no era la dosis indicada en el Resumen de las Características del Producto aprobado para la comercialización en Alemania (dosis de 1250 mg/m² de superficie corporal para el tratamiento combinado con cisplatino). En ese sentido, se manifestó que el estudio LUX-Lung 6 no era adecuado para concluir sobre el beneficio adicional de afatinib versus cisplatino más gemcitabina.

Con ello, esta ETS concluye que hubo una indicación de un beneficio adicional importante con afatinib en comparación con cisplatino más pemetrexed para el subgrupo de pacientes con mutación Del19. Para los pacientes con mutación L858R, se concluye que hubo un indicio de un beneficio adicional modesto con afatinib en comparación cisplatino más pemetrexed y, para los pacientes con otras mutaciones del EGFR distintas a Del19 o L858R, se concluye que hubo un indicio de un beneficio menor con afatinib en comparación con cisplatino más pemetrexed.

iii. ENSAYOS CLÍNICOS

Ensayo clínico de fase III: LUX-Lung 3. ClinicalTrials.gov ID: NCT00949650

A continuación se presentan los resultados de tres publicaciones en relación con este ensayo clínico: Sequist et al., 2013, Yang et al., 2013 y Yang et al., 2015. La primera se trata de la publicación principal del estudio LUX-Lung 3, que reporta los resultados finales del desenlace primario SLP, conjuntamente con los resultados para los desenlaces secundarios, incluyendo la calidad de vida. La segunda publicación reporta resultados de análisis exploratorios adicionales sobre la calidad de vida. Y la tercera publicación reporta los resultados finales del desenlace sobrevida global. Además, se describen datos de seguridad adicionales que no fueron reportados en los artículos antes mencionados, utilizando como fuente el sitio web clinicaltrials.gov. El estudio fue financiado por la compañía farmacéutica que produce afatinib, Boehringer Ingelheim.

El estudio LUX-Lung 3 fue un ECA, de etiqueta abierta, de fase 3, multicéntrico (133 centros en 25 países en Asia, Europa, América del Norte, América el Sur y Australia), que comparó afatinib de primera línea con cisplatino más quimioterapia con pemetrexed en pacientes con adenocarcinoma de pulmón avanzado (estadios IV y IIIB [con efusión pleural]) y mutaciones confirmadas del EGFR. La asignación al azar se realizó con un sistema de generación de números aleatorios, implementado centralmente a través de un sistema de respuesta de voz interactiva en la web. La aleatorización se estratificó por tipo de mutación del EGFR (L858R, delección del exón 19 u otra) y raza (asiática o no asiática).

Para ser elegibles, los pacientes debían tener 18 años de edad o más; diagnóstico de adenocarcinoma de pulmón avanzado sin tratamiento previo; una mutación activadora del EGFR; buen estado de rendimiento, definido como 0 o 1 en la escala ECOG; adecuada función de los órganos internos; y enfermedad medible utilizando RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*), versión 1.1.

Los pacientes elegibles fueron asignados aleatoriamente de forma individual a 40 mg de afatinib oral una vez al día o cisplatino intravenoso 75 mg/m² y pemetrexed 500 mg/m² una vez cada 21 días hasta un máximo de seis ciclos. El tratamiento continuó hasta la progresión evaluada por el investigador. A los pacientes que recibieron afatinib se les permitió aumentar su dosis a 50 mg/día después del primer ciclo de 21 días si no tenían eventos adversos mayores que el grado 1 relacionados con el tratamiento. Se permitió la reducción de la dosis de afatinib hasta los 20mg/día para eventos adversos de grado 3 relacionados con el tratamiento o de eventos seleccionados de grado 2 que sean prolongados.

El desenlace primario del estudio fue la sobrevida libre de progresión (SLP) según la evaluación de un comité independiente. La SLP se definió como el tiempo desde la aleatorización hasta la progresión o la muerte por cualquier causa, lo que ocurriera primero. Los desenlaces secundarios incluyeron: la sobrevida global (SG), los desenlaces informados por el paciente (PRO, por sus siglas en inglés), incluyendo la calidad de vida y los EA. El análisis de eficacia se realizó en la población por intención de tratar (ITT), mientras que el análisis de seguridad se realizó en aquellos que recibieron la medicación del estudio. Los análisis de SG se planificaron para dos puntos en el tiempo. El primer análisis de SG fue concurrente con el análisis primario de SLP y el segundo análisis de SG se planificó después de 209 muertes cuando los investigadores estimaron que los datos estarían maduros.

Las evaluaciones tumorales se realizaron mediante tomografía computarizada o resonancia magnética cada 6 semanas durante las primeras 48 semanas y luego cada 12 semanas hasta la progresión de la enfermedad o el inicio de una nueva terapia contra el cáncer. Las exploraciones fueron revisadas por un grupo centralizado e independiente de imágenes que incluía revisores radiólogos y oncólogos cegados a las asignaciones de tratamiento. Después de la última visita de seguimiento programada para el desenlace primario, se contactó a los pacientes cada 2 meses para recopilar información sobre las terapias posteriores, la supervivencia hasta la muerte del paciente, la pérdida del seguimiento o la retirada del consentimiento.

Los PRO se evaluaron cada 21 días hasta la progresión de la enfermedad o el inicio de una nueva terapia contra el cáncer utilizando los cuestionarios EORTC QLQ-C30 y QLQ-LC13 (módulo específico para el cáncer de pulmón). El QLQ-C30 consiste en 30 ítems que se pueden combinar para producir 5 escalas funcionales (física, rol, cognitiva, emocional, social), 3 escalas de síntomas (fatiga, dolor, náuseas/vómitos), 5 ítems individuales (disnea, insomnio, pérdida de apetito, estreñimiento, diarrea) y una medida del estado de salud global/calidad de vida. El QLQ-LC13 es un módulo complementario que comprende 13 ítems para evaluar los síntomas del cáncer de pulmón y los efectos secundarios relacionados con el tratamiento. Para cada escala o ítem, se aplicó una transformación lineal para estandarizar el puntaje en un rango de 0 a 100 (los puntajes altos representan un nivel alto/saludable de funcionamiento o un nivel alto/severo de sintomatología). Un cambio de 10 puntos desde la línea basal en un elemento o dominio se consideró como el umbral para ser clínicamente significativo. Los PRO pre-establecidos fueron el tiempo hasta el deterioro (calculado como el tiempo desde la asignación aleatoria hasta el primer empeoramiento de 10 puntos) para las siguientes tres escalas/ítems de síntomas: i) tos (pregunta 1 del QLQ-LC13), ii) disnea (compuesto de las preguntas 3-5 en el QLQ-LC13), iii) dolor (compuesto de las preguntas 9 y 19 en el QLQ-C30).

Resultados

A continuación se reportan los resultados para los desenlaces contemplados en la pregunta PICO establecida en el presente dictamen.

Sequist et al., 2013. *Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic Lung adenocarcinoma with EGFR mutations* (Sequist et al. 2013)

Los hallazgos aquí descritos corresponden al análisis final para el desenlace primario, SLP, y a su vez, representan el primer análisis interino del desenlace SG.

Entre agosto de 2009 y febrero de 2011, se asignaron al azar un total de 345 pacientes (2:1), con 230 asignados a afatinib y 115 a quimioterapia (población ITT). Cinco pacientes asignados al azar se retiraron antes de recibir cualquier medicamento del estudio (1 en el grupo de afatinib y 4 en el grupo de quimioterapia). En el momento del corte de datos para el análisis primario (14 de noviembre de 2013), la mediana del tiempo de seguimiento fue de 16.4 meses. Además, 164 (71.6 %) pacientes en el grupo de afatinib y 111 (100 %) pacientes en el grupo quimioterapia habían discontinuado el tratamiento asignado. Las razones para la discontinuación en el grupo de afatinib fueron: progresión durante el tratamiento (58.1 %), eventos adversos (10.0 %), paciente rechazó continuar el tratamiento (2.6 %) y otras razones (0.9 %). Las razones para la discontinuación en el grupo de quimioterapia fueron: progresión durante el tratamiento (17.1 %), paciente completó el máximo de 6 ciclos (54.1 %), eventos adversos (15.3 %), paciente rechazó continuar el tratamiento (9.9 %) y otras razones (3.6 %).

Los brazos de tratamiento estaban balanceados en términos de perfil demográfico y características clínicas de los pacientes. Las mutaciones del EGFR fueron predominantemente deleciones del exón 19 (49 %) y mutaciones L858R (40 %).

Sobrevida libre de progresión

La SLP se prolongó significativamente para el grupo de afatinib en comparación con el grupo de quimioterapia; la mediana de SLP fue de 11.1 y 6.9 meses, respectivamente (HR, 0.58; IC del 95 %, 0.43 a 0.78; $p < 0.001$).

Sobrevida global (análisis interino)

En el momento del corte de datos para este análisis (14 de noviembre de 2013), solo 98 pacientes (28 %) habían muerto; por lo tanto, los datos de SG se consideraron preliminares.

La SG no difirió entre afatinib y la quimioterapia en la población total del estudio (HR, 1.12; IC del 95 %, 0.73 a 1.73; $p=0.60$). La mediana del SG aún no se había alcanzado para ningún grupo. Se observó un alto grado de cruce después de la progresión hacia TKI entre los pacientes que recibieron quimioterapia (65 %) y hacia quimioterapia entre aquellos que recibieron afatinib (62 %).

Calidad de vida

Para los PRO, los análisis preespecificados del tiempo hasta el deterioro de la tos (HR, 0.60; IC del 95 %, 0.41 a 0.87; $p=0.007$) y de la disnea (HR, 0.68; IC del 95 %, 0.50 a 0.93; $p=0.01$) mostraron un retraso significativo con afatinib en comparación con la quimioterapia. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos brazos en el tiempo hasta el deterioro del dolor (HR, 0.83; IC del 95 %, 0.62 a 1.10; $p=0.19$). No se informaron los resultados para las escalas de estado global de salud /calidad de vida y las escalas funcionales.

Seguridad

Los EA relacionados con el tratamiento de grado 3 o mayor ocurrieron en 112 pacientes (49 %) que recibieron afatinib y 53 pacientes (48 %) que recibieron quimioterapia. La diarrea, el sarpullido y la sequedad o irritación de la piel, la mucosa y las uñas fueron los EA más comunes con afatinib, mientras que la disminución del apetito, la fatiga, las náuseas/vómitos y la mielosupresión fueron los EA más comunes con la quimioterapia. La terapia se discontinuó debido a EA relacionados con el tratamiento en el 8 % de los que recibieron afatinib y el 12 % de los que recibieron quimioterapia. Hubo cuatro muertes entre los que recibieron afatinib que se consideraron potencialmente relacionadas con el tratamiento (dos descompensaciones respiratorias, una sepsis y una desconocida). No hubo toxicidades fatales relacionadas con el tratamiento en el brazo de quimioterapia. No se informaron las tasas de eventos adversos serios en cada grupo de estudio.

Información adicional en página web clinicaltrials.gov

Seguridad

Se menciona que el periodo de evaluación de los EA se realizó hasta 28 días después de la última administración de la medicación. Se reportó una mayor tasa de eventos adversos serios con afatinib que con la quimioterapia (72/229 [31.4 %] y 25/111 [22.5 %], respectivamente), sin embargo, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas (riesgo relativo [RR], 1.40, IC del 95 %, 0.94 a 2.07, $p=0.09$, cálculos realizados por el equipo evaluador del IETSI).

Yang et al., 2013. *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* (James Chih Hsin Yang et al. 2013)

Calidad de vida

Se menciona que no hubo diferencias significativas entre los brazos de tratamiento para los análisis de tiempo hasta el deterioro de las escalas de estado de salud global/calidad de vida y funcionales.

Yang et al., 2015. *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* (James Chih Hsin Yang et al. 2015)

Sobrevida global (análisis final)

En el momento del corte de datos para este análisis (14 de noviembre de 2013), la duración media del seguimiento era de 41 meses (IQR 35-44); 213 (62 %) pacientes habían muerto. La SG no difirió significativamente entre los grupos de tratamiento (HR, 0.88; IC del 95 %, 0.66 a 1.17; p=0.39). Del mismo modo, en pacientes con tumores que albergan mutaciones comunes del EGFR (Del19 y L858R), la SG no difirió significativamente entre los grupos de tratamiento (HR, 0.78; IC del 95 % 0.58 a 1.06; p=0.11). Sin embargo, en los análisis de subgrupos que examinaron diferentes mutaciones del EGFR, se observó una mejora significativa en la SG con afatinib en comparación con la quimioterapia en pacientes con tumores que albergan la mutación del EGFR tipo Del19 (mediana de SG: 33.3 meses con afatinib y 21.1 meses con quimioterapia; HR, 0.54; IC del 95 % 0.36 a 0.79; p=0.0015). Por el contrario, no se observaron diferencias significativas en la SG para pacientes con tumores positivos del EGFR tipo L858R (mediana de SG: 27.6 meses con afatinib y 40.3 meses con quimioterapia; HR, 1.30; IC del 95 % 0.80 a 2.11; p= 0.29).

Análisis crítico

Se procedió a analizar la validez interna del estudio utilizando la herramienta de evaluación del riesgo de sesgo para ECA de la Colaboración Cochrane.

Sesgo de selección. No se detectaron sesgos de selección (o asignación sesgada a las intervenciones) asociados al proceso de aleatorización. A pesar de que los autores no dieron detalle suficiente sobre el ocultamiento de la secuencia de la asignación, la descripción del uso de un sistema de asignación al azar de voz interactiva y la generación de grupos comparables al inicio del estudio sugirieron un bajo riesgo de sesgo de selección.

Sesgo de realización. Dado que el estudio tuvo un diseño de etiqueta abierta, existe la probabilidad de que los comportamientos relacionados con la salud por parte de los participantes o la implementación o administración de las intervenciones sin protocolo por parte de los investigadores hayan diferido entre los grupos de intervención. Esto podría repercutir sobre los efectos del tratamiento observados al final del estudio, especialmente en los desenlaces subjetivos como la calidad de vida. Por ello, el riesgo de sesgo de realización del estudio fue considerado como incierto.

Sesgo de detección. Dado el diseño de etiqueta abierta del estudio, existe la probabilidad de un sesgo de detección o de diferencias sistemáticas en la medición de los desenlaces entre los grupos de tratamiento, particularmente en desenlaces que dependen del juicio clínico como la calidad de vida. En consecuencia, el riesgo de sesgo de realización del estudio fue considerado como incierto.

Sesgo de desgaste. Este tipo de sesgo incluye la evaluación de la compleción de los datos de los resultados para cada desenlace, incluidas las retiradas del estudio, pérdidas de seguimiento y exclusiones del análisis. Con respecto al desenlace SG, dado que no existió pérdida de información debido a exclusiones del análisis (dado que se realizó en la población de intención a tratar) y siendo que se proporcionó información completa sobre la tasa de pacientes que fueron retirados del estudio, el riesgo de sesgo de desgaste para la SG fue considerado como bajo.

Con respecto a la evaluación de la calidad de vida, es necesario mencionar que el periodo de observación entre ambos grupos difirió de manera importante debido a que los pacientes fueron evaluados hasta la progresión de la enfermedad. Así, considerando que hubo un mayor retraso en la progresión de la enfermedad en los pacientes tratados con afatinib, el periodo de observación para este grupo fue significativamente más prolongado que para el grupo de quimioterapia. En ese sentido, existió una mayor probabilidad de observar eventos de deterioro a largo plazo en el grupo de afatinib y eventos de deterioro a corto plazo en el grupo de quimioterapia. En consecuencia, los resultados de calidad podrían ser resultados espurios producto de las diferencias en el periodo de observación entre ambos grupos de estudio. Por ello, el riesgo de sesgo de desgaste para el desenlace de calidad de vida fue considerado como alto.

Sesgo de notificación. No se identificaron sesgos que surjan de una notificación selectiva de resultados asociada al uso de múltiples medidas de desenlaces o múltiples análisis de información, Por ello, el sesgo de notificación fue considerado como bajo.

Otros sesgos. Es importante mencionar el potencial conflicto de interés dado el financiamiento del estudio por parte de la compañía elaboradora de afatinib , lo cual

aumenta el riesgo de sesgo a favor del fármaco de interés (*industry bias*) (Lundh et al. 2017).

En resumen, la evidencia del estudio LUX-Lung 3 muestra que el uso de afatinib resulta en una mayor SLP (desenlace principal del estudio) comparado al uso de la quimioterapia. Sin embargo, cabe mencionar que la SLP corresponde a desenlace subrogado que se supone debería predecir un beneficio clínico en desenlaces finales e importantes para los pacientes como SG y calidad de vida. Con respecto al desenlace SG, el estudio mostró que no hubo diferencias estadísticamente significativas entre afatinib y la quimioterapia en la población general de pacientes del estudio. Sin embargo, en el subgrupo de pacientes con mutaciones Del19 (subgrupo de pacientes que mantuvo la aleatorización inicial dado el diseño del estudio), afatinib se asoció con una SG más prolongada en comparación con la quimioterapia. En cuanto a la calidad de vida, los resultados tuvieron un alto riesgo de estar sesgados debido a diferencias en el periodo de observación entre ambos brazos del estudio; en consecuencia, los resultados de calidad de vida no fueron concluyentes. Por otro lado, no se observaron diferencias significativas en las tasas de EA entre ambos grupos.

Ensayo clínico de fase III: LUX-Lung 6. ClinicalTrials.gov ID: NCT01121393

A continuación se presentan los resultados de tres publicaciones en relación con este ensayo clínico: Wu et al., 2014 Geater et al., 2015 y Yang et al., 2015. La primera se trata de la publicación principal del estudio LUX-Lung 6, que reporta los resultados finales del desenlace primario SLP, conjuntamente con los resultados para los desenlaces secundarios, incluyendo la calidad de vida. La segunda publicación reporta resultados de análisis exploratorios adicionales sobre la calidad de vida. Y la tercera publicación reporta los resultados finales del desenlace sobrevida global. Además, se describen datos de seguridad adicionales utilizando como fuente el sitio web clinicaltrials.gov. El estudio fue financiado por la compañía farmacéutica que produce afatinib, Boehringer Ingelheim.

El estudio LUX-Lung 6 fue un ECA, de etiqueta abierta, de fase 3, multicéntrico (36 centros en China, Tailandia y Corea del Sur), que comparó afatinib con quimioterapia con gemcitabina y cisplatino como tratamiento de primera línea en pacientes con adenocarcinoma de pulmón avanzado y mutaciones positivas del EGFR. La asignación al azar se realizó con un sistema de generación de números aleatorios, implementado centralmente a través de un sistema de respuesta de voz interactiva en la web.

Para ser elegibles, los pacientes debían tener 18 años de edad o más; diagnóstico de adenocarcinoma de pulmón avanzado (estadios IV y IIIB [con efusión pleural]) sin tratamiento previo; una mutación activadora del EGFR; buen estado de rendimiento,

definido como 0 o 1 en la escala ECOG; adecuada función de los órganos internos; y enfermedad medible utilizando RECIST, versión 1.1.

Los pacientes elegibles fueron asignados aleatoriamente a recibir afatinib o gemcitabina más cisplatino (2:1), estratificados por mutación del EGFR (L858R, Del19 u otros). Los pacientes recibieron afatinib continuo por vía oral (40 mg por día) o gemcitabina intravenosa (1000 mg/m², en el día 1 y día 8) más cisplatino (75 mg/m², en el día 1), en un programa de 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad, efectos tóxicos intolerables o retiro del consentimiento. Se administró gemcitabina y cisplatino durante un máximo de seis ciclos. A los pacientes que recibieron afatinib se les permitió aumentar su dosis a 50 mg/día después del primer ciclo de 21 días si no tenían eventos adversos mayores que el grado 1 relacionados con el tratamiento. Se permitió la reducción de la dosis de afatinib hasta los 20mg/día para eventos adversos de grado 3 relacionados con el tratamiento o de grado 2 prolongados y seleccionados.

El desenlace primario del estudio fue la SLP según la evaluación de un comité independiente cegado. La SLP se definió como el tiempo desde la aleatorización hasta la hasta la progresión o la muerte por cualquier causa, lo que ocurriera primero. Los desenlaces secundarios incluyeron: la SG, los PRO, incluyendo la calidad de vida, y los EA. El análisis de eficacia se realizó en la población ITT, mientras que el análisis de seguridad se realizó en aquellos que recibieron la medicación del estudio. Los análisis de SG se planificaron para dos puntos en el tiempo. El primer análisis de SG fue concurrente con el análisis primario de SLP. El segundo análisis de SG se planificó después de 237 muertes, cuando los investigadores estimaron que los datos estarían maduros.

Las evaluaciones tumorales se realizaron mediante tomografía computarizada o resonancia magnética cada 6 semanas durante las primeras 48 semanas y luego cada 12 semanas hasta la progresión de la enfermedad o el inicio de una nueva terapia contra el cáncer. Las exploraciones fueron revisadas por un grupo centralizado e independiente de imágenes que incluía revisores radiólogos y oncólogos cegados a las asignaciones de tratamiento. Después de la última visita de seguimiento programada para el desenlace primario, se contactó a los pacientes cada 2 meses para recopilar información sobre las terapias posteriores, la supervivencia hasta la muerte del paciente, la pérdida del seguimiento o la retirada del consentimiento.

Los PRO se evaluaron cada 21 días hasta la progresión de la enfermedad o el inicio de una nueva terapia contra el cáncer utilizando los cuestionarios EORTC QLQ-C30 y QLQ-LC13 (módulo específico para el cáncer de pulmón). Para cada escala o ítem, se aplicó una transformación lineal para estandarizar el puntaje en un rango de 0 a 100 (los puntajes altos representan un nivel alto/saludable de funcionamiento o un nivel alto/severo de sintomatología). Un cambio de 10 puntos desde la línea basal en un elemento o dominio se

consideró como el umbral para ser clínicamente significativo. Los PRO pre-establecidos fueron el tiempo hasta el deterioro (calculado como el tiempo desde la asignación aleatoria hasta el primer empeoramiento de 10 puntos) para las siguientes tres escalas/ítems de síntomas: i) tos (pregunta 1 del QLQ-LC13), ii) disnea (compuesto de las preguntas 3-5 en el QLQ-LC13 y pregunta 8 del QLQ-C30), iii) dolor (compuesto de las preguntas 9 y 19 en el QLQ-C30 y 10-12 en el QLQ-LC13).

Resultados

A continuación se reportan los resultados para los desenlaces contemplados en la pregunta PICO establecida en el presente dictamen.

Wu et al., 2014. *Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell Lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): An open-label, randomised phase 3 trial* (Wu et al. 2014)

Los hallazgos aquí descritos corresponden al análisis final para el desenlace primario, SLP, y a su vez, representan el primer análisis interino del desenlace SG.

Entre abril de 2010 y noviembre de 2011, se asignaron al azar un total de 364 pacientes (2:1), con 242 asignados a afatinib y 122 a quimioterapia (población ITT). De estos, 352 recibieron al menos una dosis del medicamento del estudio. Doce pacientes asignados al azar se retiraron antes de recibir cualquier medicamento del estudio (3 en el grupo de afatinib [debido a inelegibilidad] y 9 en el grupo de quimioterapia [debido a rechazo para tomar la medicación]). En el momento del corte de datos para el análisis primario (29 de octubre de 2012), la mediana del tiempo de seguimiento fue de 16.6 meses. Además, 182 (76.2 %) pacientes en el grupo de afatinib y 113 (100 %) pacientes en el grupo quimioterapia habían discontinuado el tratamiento asignado. Las razones para la discontinuación en el grupo de afatinib fueron: progresión durante el tratamiento (64.4 %), eventos adversos (8.8 %), pérdida del seguimiento (0.4 %) y paciente rechazó continuar el tratamiento (2.5 %). Las razones para la discontinuación en el grupo de quimioterapia fueron: progresión durante el tratamiento (17.7 %), paciente completó el máximo de 6 ciclos (33.6 %), eventos adversos (39.8 %), paciente no cumplió con el protocolo (2.7 %) y paciente rechazó continuar el tratamiento (6.2 %).

La mayoría de las características de los pacientes se encontraban balanceadas entre los grupos de tratamiento, con excepción de la puntuación del estado de rendimiento: una mayor proporción de pacientes en el grupo de quimioterapia tenía una puntuación ECOG 0 en comparación con en el grupo de afatinib (33.6 % vs 19.8 %, diferencias estadísticamente significativas, $p=0.0038$, según lo calculado por el equipo evaluador del IETSI). Las mutaciones del EGFR fueron principalmente deleciones del exón 19 (51.2 % en el grupo de

afatinib y 50.8 % en el grupo de quimioterapia) y mutaciones L858R (38.0 % en el grupo de afatinib y 37.7 % en el grupo de quimioterapia).

Sobrevida libre de progresión

La SLP se prolongó significativamente para el grupo de afatinib en comparación con el grupo de quimioterapia; la mediana de SLP fue de 11.1 y 5.9 meses, respectivamente (HR, 0.28; IC del 95 %, 0.20 a 0.39; $p < 0.0001$).

Sobrevida global (análisis interino)

En el momento del corte de datos para este análisis (29 de octubre de 2012), solo 155 pacientes (42.6%) habían muerto; por lo tanto, los datos de SG se consideraron preliminares. La SG no difirió entre afatinib y la quimioterapia en la población general del estudio (HR, 0.95; IC del 95%, 0.68 a 1.33; $p = 0.76$). La mediana de SG fue de 22.1 meses (IC del 95%, 20.0 - no estimable) para afatinib versus 22.2 meses (IC del 95%, 18.0 - no estimable) para la quimioterapia. Se observó un alto grado de cruce después de la progresión hacia TKI entre los pacientes que recibieron quimioterapia (48.4%) y hacia quimioterapia entre aquellos que recibieron afatinib (54.6%).

Calidad de vida

Los análisis preespecificados del tiempo hasta el deterioro de la tos (HR, 0.45; IC del 95 %, 0.30 a 0.68; $p = 0.0001$), la disnea (HR, 0.54; IC del 95 %, 0.40 a 0.73; $p < 0.0001$) y el dolor (HR, 0.70; IC del 95 %, 0.51 a 0.96; $p = 0.0265$) mostraron un retraso significativo con afatinib en comparación con la quimioterapia. Para el estado de salud global/calidad de vida, los resultados también mostraron un retraso significativo en el tiempo hasta el deterioro con afatinib en comparación con la quimioterapia (HR, 0.56; IC del 95 % 0.41–0.77; $p = 0.0002$).

Seguridad

Los EA relacionados con el tratamiento de grado 3 o mayor ocurrieron en 86 pacientes (36.0 %) que recibieron afatinib y 68 pacientes (60.2 %) que recibieron quimioterapia. La diarrea, el sarpullido o el acné, y la estomatitis o mucositis fueron los EA más comunes con afatinib, mientras que los vómitos, las náuseas, la neutropenia y la leucopenia fueron los EA más comunes con la quimioterapia. La terapia se discontinuó debido a EA relacionados con el tratamiento en el 5.9 % de los que recibieron afatinib y el 39.8 % de los que recibieron quimioterapia. Los EA serios relacionados con el tratamiento se reportaron en 15 pacientes (6.3 %) en el grupo de afatinib y 9 (8.0 %) en el grupo de quimioterapia. Un paciente falleció en cada grupo. El investigador consideró que ambos estaban potencialmente relacionados con el tratamiento (muerte súbita en el grupo de afatinib e insuficiencia cardíaca en el grupo

de gemcitabina y cisplatino). Un paciente en el grupo de afatinib tuvo neumonitis intersticial relacionada con el tratamiento de grado 4.

Información adicional en página web clinicaltrials.gov

Seguridad

Se menciona que el periodo de evaluación de los EA se realizó hasta 28 días después de la última administración de la medicación. Se reportó una mayor tasa de eventos adversos serios con afatinib que con la quimioterapia (40/239 [16.7 %] y 12/113 [10.6 %], respectivamente); sin embargo, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas (Riesgo relativo [RR], 1.58, IC del 95 %, 0.86 a 2.89, $p=0.1310$, cálculos realizados por el equipo evaluador del IETSI).

Geater et al., 2015. *Symptom and quality of life improvement in LUX-Lung 6: An open-label Phase III study of afatinib versus cisplatin/gemcitabine in asian patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell Lung cancer* (Geater et al. 2015)

Calidad de vida

Se menciona que hubo diferencias significativas entre los brazos de tratamiento para los análisis de tiempo hasta el deterioro de las escalas funcionales, con un HR de 0.366 para la escala física, de 0.649 para la escala de rol, de 0.541 para la escala emocional, de 0.698 para la escala cognitiva y de 0.531 para la escala social. No se reportaron los IC del 95 %, ni los valores de p de las medidas de asociación reportadas; sin embargo, una gráfica muestra que la mayoría de valores del límite superior del IC del 95 % se encontraban cercanos a 1, el valor de la no diferencia o ausencia de asociación.

Yang et al., 2015. *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* (James Chih Hsin Yang et al. 2015).

Sobrevida global (análisis final)

En el momento del corte de datos para este análisis (27 de diciembre de 2013), la duración media del seguimiento era de 33 meses (rango intercuartil [IQR] 31–37); 246 (68 %) pacientes habían muerto. La SG no difirió significativamente entre los grupos de tratamiento (HR, 0.93; IC del 95 % 0.72 a 1.22; $p=0.61$). Del mismo modo, en pacientes con tumores que albergan mutaciones comunes del EGFR (Del19 y L858R), la SG no difirió significativamente entre los grupos de tratamiento (HR, 0.83; IC del 95 % 0.62 a 1.09; $p=0.18$). Sin embargo, en los análisis de subgrupos que examinaron diferentes mutaciones del EGFR en ambos ensayos, se observó una mejora significativa en la SG con afatinib en

comparación con la quimioterapia en pacientes con tumores que albergan la mutación del EGFR tipo Del19 (mediana de SG: 31.4 meses con afatinib y 18.4 meses con quimioterapia; HR, 0.64; IC del 95 % 0.44 a 0.94; $p=0.023$). Por el contrario, no se observaron diferencias significativas en la SG para pacientes con tumores positivos del EGFR tipo L858R (mediana de SG: 19.6 meses con afatinib y 24.3 meses con quimioterapia; HR, 1.22; IC del 95 % 0.81 a 1.83, $p=0.34$).

Análisis crítico

Se evaluó la validez interna del estudio utilizando la herramienta de evaluación del riesgo de sesgo para ECA de la Colaboración Cochrane.

Sesgo de selección. Si bien se describe el uso de un sistema de asignación al azar de voz interactiva para generar la secuencia de aleatorización, se observó un desbalance en la puntuación ECOG basal entre ambos grupos del estudio (una mayor proporción de pacientes en el grupo de afatinib tenía un ECOG 0 en comparación con el grupo de quimioterapia: 34 % vs 20 %, $p=0.0038$). Esto podría haber repercutido sobre los resultados del estudio, en el caso de que el estado de rendimiento sea un factor pronóstico de mejor o peor resultado en esta condición clínica. Debido a ello, el sesgo de selección fue considerado como alto.

Sesgo de realización. Dado que el diseño del estudio fue etiqueta abierta, existió una probabilidad de que los comportamientos relacionados a la salud por parte de los participantes o que la administración de las intervenciones sin protocolo por parte de los investigadores difirieran de manera sistemática entre los grupos de intervención. En consecuencia, el sesgo de realización fue considerado como incierto.

Sesgo de detección. Del mismo modo que para el análisis del sesgo de realización, siendo que el diseño del estudio fue etiqueta abierta, existió una probabilidad de sesgo de detección a causa del conocimiento por parte de los evaluadores de los resultados de las intervenciones asignadas. Debido a ello, el sesgo de detección fue considerado como incierto.

Sesgo de desgaste. Con respecto al desenlace SG, dado que el análisis se realizó en la población de intención a tratar, es decir, considerándose todos los pacientes aleatorizados (sin exclusiones) en el análisis, y que se proporcionó información completa sobre la tasa de pacientes que fueron retirados del estudio, el riesgo de sesgo de desgaste para la SG fue considerado como bajo.

En cuanto al desenlace de calidad de vida, se observó una diferencia importante en el periodo de observación entre ambos grupos del estudio. Esto debido a que el análisis solo

contempló un seguimiento hasta la progresión de la enfermedad. Y ya que la progresión de la enfermedad evolucionó de una manera más rápida en el grupo de la quimioterapia, este tuvo un periodo de observación más corto en comparación con el grupo de afatinib. Lo anterior aumenta la probabilidad de observar eventos de deterioro a corto plazo en el brazo de quimioterapia y, por el contrario, de identificar eventos de deterioro a largo plazo en el grupo de afatinib, lo que podría explicar las diferencias observadas en el tiempo hasta el deterioro de los síntomas y calidad de vida entre los grupos del estudio. Por ello, el riesgo de sesgo de desgaste para el desenlace de calidad de vida fue considerado como alto.

Sesgo de notificación. No se identificaron sesgos que surjan de una notificación selectiva de resultados asociada al uso de múltiples medidas de desenlaces o múltiples análisis de información. Esto debido a que el reporte de los hallazgos principales se realizó según el protocolo del estudio. En ese sentido, el sesgo de notificación fue considerado como bajo.

Otros sesgos. Dado que existe evidencia que muestra que el patrocinio de estudios de medicamentos por parte de la empresa fabricante produce resultados de eficacia más favorables que el patrocinio de otras fuentes, se valoró que el financiamiento del estudio LUX-Lung 6 por parte de la empresa fabricante de afatinib aumentó la probabilidad de sesgos a favor de afatinib (*industry bias*).

En resumen, la evidencia del estudio LUX-Lung 6 muestra que el uso de afatinib aumenta la supervivencia libre de progresión (desenlace principal del estudio) en comparación con la quimioterapia. Sin embargo, a pesar de la mejoría observada en la supervivencia libre de progresión, desenlace que se supone predice un beneficio en términos de desenlaces clínicamente relevantes para el paciente como SG, se observó que este último desenlace no difirió entre afatinib y la quimioterapia en la población general del estudio. Sin embargo, para el subgrupo de pacientes con mutaciones del EGFR tipo Del19 se observó una mayor SG con afatinib en comparación con la quimioterapia (subgrupo de pacientes que mantuvo la aleatorización inicial dado el diseño del estudio). Con respecto a la calidad de vida, los resultados tuvieron un alto riesgo de estar sesgados debido a diferencias en el periodo de observación entre ambos brazos del estudio. En consecuencia, los resultados de calidad de vida no fueron concluyentes. Con respecto a los EA, se describió una mayor tasa de EA severos, serios y discontinuación debido a EA relacionado con el tratamiento con la quimioterapia en comparación con afatinib.

Yang et al., 2015. 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 (James Chih Hsin Yang et al. 2015)

Además de reportar los resultados finales de SG de los estudios LUX-Lung 3 y LUX-Lung 6, Yang et al. reportaron los resultados de un análisis combinado de los datos de SG de los pacientes individuales de ambos estudios.

Análisis combinado de los datos de sobrevida global de LUX-Lung 3 y LUX-Lung 6

Se describe que dado que los dos estudios tenían diseños muy similares y se realizaron simultáneamente, no se observó heterogeneidad en el análisis combinado ($p = 0.92$). Los resultados mostraron que la mediana de SG en la población general combinada no difirió significativamente entre los grupos de tratamiento (HR, 0.91; IC del 95 %, 0.75 a 1.11; $p=0.37$). Entre los pacientes con tumores que albergan mutaciones comunes del EGFR (Del19 y L858R), la SG mejoró significativamente con afatinib en comparación con la quimioterapia (HR, 0.81; IC del 95 % 0.66 a 0.99; $p= 0.037$). De acuerdo con los hallazgos de los estudios individuales, los análisis de subgrupos sugirieron que el beneficio de SG de afatinib fue impulsado principalmente por los pacientes con tumores positivos a la mutación de EGFR tipo Del19 (mediana de SG: 31.7 meses con afatinib y 20.7 meses con quimioterapia; HR, 0.59; IC del 95 % 0.45 a 0.77; $p=0.0001$), mientras que en pacientes con tumores positivos a la mutación de EGFR tipo L858R, no hubo diferencias entre los grupos (mediana de SG: 22.1 meses con afatinib y 26.9 meses con quimioterapia; HR, 1.25; IC del 95 % 0.92 a 1.71; $p=0.16$).

V. DISCUSIÓN

El objetivo del presente dictamen fue evaluar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de afatinib, en comparación con la quimioterapia, en pacientes adultos con CPCNP avanzado, con mutaciones activadoras del gen del receptor del factor de crecimiento epidérmico, con contraindicación a erlotinib por hipersensibilidad. Los desenlaces de interés fueron la sobrevida global, la calidad de vida, la sobrevida libre de progresión y los eventos adversos.

Para responder a la pregunta PICO establecida, se llevó a cabo una búsqueda sistemática de literatura publicada hasta noviembre de 2019. Dado que no se identificaron estudios en la población específica de pacientes con contraindicación a erlotinib, se procedió a revisar la evidencia para la población general de pacientes con CPCNP avanzado, con mutaciones activadoras del gen del receptor del factor de crecimiento epidérmico. Como resultado de la búsqueda, se identificaron cinco GPC, elaboradas por la NCCN (National Comprehensive Cancer Network 2019), el NICE (National Institute for Health and Care Excellence 2019), la ESMO (Planchard et al. 2018), la *Japanese Lung Cancer Society* (Akamatsu et al. 2019), y la AIOM (Facchinetti et al. 2019); tres ETS realizadas por el Ministerio de Salud de Chile (Ministerio de Salud de Chile 2018), el ICER (Institute for Clinical and Economic Review 2016), y el IGWiG (Institute for Quality and Efficiency in Health Care 2015); y cinco publicaciones en relación a los ECA LUX-Lung 3 y LUX-Lung 6, dos sobre LUX-Lung 3 (Sequist et al. 2013) (James Chih Hsin Yang et al. 2013), dos sobre LUX-Lung 6 (Wu et al. 2014) (Geater et al. 2015) y un análisis de los datos finales de SG de ambos estudios (James Chih Hsin Yang et al. 2015).

En líneas generales, todas las GPC basaron sus recomendaciones en los resultados de los estudios LUX-Lung 3 y LUX-Lung 6. Sin embargo, las recomendaciones y/o niveles de evidencia que sustentaron las recomendaciones fueron establecidas de manera distinta. La GPC de la NCCN y la ESMO realizaron una recomendación fuerte del uso de afatinib como tratamiento de primera línea en pacientes con CPCNP metastásico, con mutación sensibilizante del EGFR, basado en evidencia calificada como de alto nivel. Para el caso de los pacientes que fueron diagnosticados con la mutación durante la terapia sistémica de primera línea, la NCCN recomendó completar la terapia seguido del uso de afatinib, basado en evidencia de bajo nivel. Del mismo modo, la ESMO recomendó que todos los pacientes de nuestra población de interés reciban afatinib independientemente de los parámetros clínicos, incluyendo el estado de rendimiento (ECOG 0-4), la histología y la línea de tratamiento, basado en evidencia de alto nivel. Además, la guía de la AIOM realizó una recomendación fuerte del uso de afatinib como tratamiento de primera línea en el CPCNP metastásico para los casos que albergan mutaciones clásicas del EGFR (deleciones del exón 19, L858R) y una recomendación débil para los casos de otras mutaciones (con

excepción de la inserción de exón 20 o la mutación T790M), ambas basadas en evidencia de muy baja calidad. Contrariamente a las anteriores recomendaciones, la GPC de la *Japanese Lung Cancer Society* realizó una recomendación débil de uso de afatinib como tratamiento de primera línea en CPCNP metastásico solo para los casos de pacientes con ECOG 0-1. El nivel de evidencia fue calificado como alto para las mutaciones comunes del EGFR (deleción del exón 19 o mutación L858R) y bajo para otras mutaciones (excluyendo la inserción del exón 20 y la mutación T790M). Por su parte, la GPC de NICE recomendó el uso de afatinib como una opción de tratamiento de primera línea en pacientes con CPCNP, localmente avanzado (estadio IIIB) o metastásico (IV), de tipo no escamoso, con mutación positiva del EGFR. Es importante mencionar que ninguna GPC recomendó el uso de la quimioterapia como una alternativa de tratamiento en nuestra población de interés.

Con respecto a las ETS, también existieron diversas recomendaciones y/o conclusiones sobre el uso de afatinib, a pesar de basarse en la misma evidencia: estudios LUX-Lung 3 y/o LUX-Lung 6. La ETS del Ministerio de Salud de Chile optó por desaprobar el uso de afatinib en los pacientes con CPCNP con mutaciones activadoras del EGFR, sin tratamiento previo, al concluir que afatinib no ofrecía un beneficio clínico en términos de sobrevida global, en comparación con la quimioterapia. La ETS de ICER concluyó que hubo una alta certeza en que afatinib ofrecía al menos un pequeño beneficio neto para la salud en comparación con la quimioterapia. Esto debido a que afatinib tendría un mejor perfil de seguridad y al menos lograría una SG equivalente a la quimioterapia. Por último, la ETS de ICER concluyó que hubo una indicación de un beneficio importante con afatinib en comparación con la quimioterapia para el subgrupo de pacientes con mutación Del19 y un indicio de beneficio modesto con afatinib en comparación con la quimioterapia para el subgrupo de pacientes con mutación L858R. No obstante, para el grupo de pacientes con otras mutaciones del EGFR distintas a Del19 o L858R, IQWiG concluyó que hubo un indicio de un beneficio menor con afatinib en comparación con la quimioterapia. Sobre la ETS de IQWiG también es importante mencionar que esta solo consideró la evidencia del estudio LUX-Lung 3, al indicar que en el estudio LUX-Lung 6 no se habían utilizado las dosis indicadas para la quimioterapia con gemcitabina.

En ese sentido, siendo que no hubo consistencia entre las recomendaciones y/o conclusiones sobre el uso de afatinib en comparación con la quimioterapia en nuestra población de interés, fue necesario evaluar al detalle la evidencia de los estudios LUX-Lung 3 y LUX-Lung 6, que responden a la pregunta PICO del presente dictamen. Los estudios LUX-Lung 3 y LUX-Lung 6 fueron dos ECA, de etiqueta abierta, de fase 3, multicéntricos, que compararon el uso de afatinib de primera línea versus la quimioterapia (cisplatino más pemetrexed en LUX-Lung 3 y gemcitabina más cisplatino en LUX-Lung 6) en pacientes con adenocarcinoma de pulmón avanzado (estadios IV y IIIB con efusión pleural) y mutaciones positivas del EGFR. Ambos estudios incluyeron a pacientes sin tratamiento previo y con

buen estado de rendimiento, definido como ECOG 0-1. El reporte de los resultados en ambos estudios se realizó en dos puntos en el tiempo. El primero correspondió al análisis final del desenlace primario SLP, mientras que el segundo correspondió al análisis final de la SG.

Así, en el momento del corte de datos para el análisis final de la SLP, con una mediana de seguimiento de aproximadamente 16 meses, los resultados mostraron que afatinib no prolongaba la SG en la población general de pacientes en ambos estudios. Contrariamente, se reportó una prolongación significativa en la SLP de aproximadamente 4 a 5 meses. Sin embargo, siendo que la SLP no ha demostrado ser un desenlace subrogado válido de la SG en pacientes con CPCNP, los resultados de SG tienen mayor relevancia para fines del presente dictamen. Con respecto a los resultados de calidad de vida, estos fueron controversiales, ya que en el estudio LUX-Lung 3 no se reportaron diferencias estadísticamente significativas entre afatinib y la quimioterapia en el tiempo hasta el deterioro de la calidad de vida, mientras que en el estudio LUX-Lung 6 si se reportaron diferencias significativas en este desenlace. En cuanto a los EA, no se observaron diferencias significativas entre afatinib y la quimioterapia con cisplatino más pemetrexed en LUX-Lung 3, mientras que se reportó una mayor tasa de EA severos, serios y discontinuación debido a EA con afatinib en comparación con la quimioterapia con gemcitabina más cisplatino en LUX-Lung 6. Los EA más comunes con afatinib fueron la diarrea, el sarpullido o el acné y la estomatitis o mucositis.

Además, en el momento del corte de datos para el análisis final de la SG, con una mediana de seguimiento de 41 meses en LUX-Lung 3 y de 33 meses en LUX-Lung 6, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la SG entre afatinib y la quimioterapia para la población general en ambos estudios. Sin embargo, los análisis de subgrupos pre-especificados realizados para ambos estudios mostraron consistentemente una prolongación estadísticamente significativa de la SG en el subgrupo de pacientes con mutaciones Del19, mientras que no hubo diferencias en el subgrupo de pacientes con mutaciones L858R y otras mutaciones. Al respecto, cabe recalcar que los subgrupos evaluados habían sido considerados en la estratificación de la aleatorización en ambos estudios, lo que significa que los tres subgrupos evaluados conservaron la aleatorización inicial. Esto es importante para poder interpretar los resultados previamente mencionados, ya que, al respetar la aleatorización, se disminuye el riesgo de encontrar resultados espurios producto de la introducción de variables de confusión en el análisis. Adicionalmente, el análisis combinado con los datos finales de SG de ambos estudios mostró que afatinib ofrecía aproximadamente 11 meses más de SG que la quimioterapia en el grupo de pacientes con mutación Del19.

Sobre la calidad de la evidencia, dado el diseño de etiqueta abierta de ambos estudio, se identificó un riesgo incierto de sesgo de realización (diferencias sistemáticas entre los grupos de estudio en los comportamientos relacionados con la salud por parte de los participantes o en la implementación o administración de intervenciones no consideradas en el protocolo por parte de los investigadores) o de detección (diferencias sistemáticas entre los grupos de estudio en la medición de los desenlaces), especialmente para los desenlaces subjetivos como la calidad de vida. Además, se identificó un alto riesgo de sesgo de desgaste para el desenlace de calidad de vida, ya que existieron importantes diferencias en los periodos de observación entre ambos grupos del estudio. Lo anterior pudo haber explicado las diferencias observadas en el tiempo hasta el deterioro en varios ítems o componentes de síntomas y/o calidad de vida. Debido a ello, para fines del presente dictamen, los resultados de calidad de vida fueron considerados como no concluyentes. Por otro lado, el riesgo de sesgo de desgaste para la SG fue considerado como bajo. Adicionalmente, en el estudio LUX-Lung 6 se detectó un alto riesgo de sesgo de selección asociado con el proceso de aleatorización u ocultación de la asignación. Esto debido a que existió una mayor proporción de pacientes con ECOG 0 en el grupo de afatinib que en el grupo de quimioterapia, lo que pudo llevar a resultados sesgados en el caso de que el estado de rendimiento sea un factor pronóstico de mejor o peor resultado en esta condición clínica.

Por otro lado, es importante analizar el contexto de intercambio de TKI (de erlotinib a afatinib) debido a EA cutáneos severos como resultado de una hipersensibilidad a erlotinib (contraindicación de uso) en pacientes con CPCNP avanzado y mutación del EGFR, ya que es el grupo específico de pacientes en quienes se propone el uso de afatinib en la institución. Al respecto, debemos señalar que los EA cutáneos son los efectos secundarios más comunes asociados con los TKI, que ocurren en la mayoría de los pacientes que reciben estos medicamentos. Los ensayos clínicos que evalúan los TKI para el tratamiento del CPCNP han informado sobre una variedad de toxicidades cutáneas, las más comunes son sarpullido acneiforme, xeroderma (piel seca), prurito y paroniquia. Aunque en la mayoría de los casos estas son leves y transitorias, también pueden tener un impacto considerable en la calidad de vida del paciente, y, si son particularmente severos y persistentes, pueden requerir de la discontinuación del tratamiento (en el 2.1 % de los pacientes tratados) y comprometer el resultado del mismo (Kiyohara, Yamazaki, and Kishi 2013; Takeda, Okamoto, and Nakagawa 2015). Si bien la evidencia sobre el intercambio de TKI debido a EA es limitada, algunas series de casos han sugerido que esta aproximación proporciona un efecto beneficioso en pacientes con CPCNP avanzado y mutaciones del EGFR (Sakata et al. 2018). Por ejemplo, un estudio encontró que todos los pacientes que discontinuaron el tratamiento con el primer TKI debido a la toxicidad relacionada con el medicamento (n=5) pudieron continuar el tratamiento con un segundo TKI, con evidencia de respuesta objetiva y sin evidencia de

EA recurrentes (Takeda et al. 2012). Además, el intercambio de erlotinib a afatinib podría justificarse biológicamente dada las diferencias en las estructuras químicas de erlotinib y afatinib, que podrían influir en los EA asociados con estos medicamentos (erlotinib y afatinib difieren en los sustituyentes unidos a los anillos de quinazolina y anilino) (do Amaral et al. 2019; Li et al. 2013). De este modo, teniendo en cuenta que los pacientes que recibirían un segundo TKI tendrían que haber demostrado no tener una mutación resistente a TKI, se estima que los pacientes que discontinúan el tratamiento con erlotinib debido a hipersensibilidad severa aún podrían beneficiarse de “cambiar” a un segundo TKI (afatinib).

De este modo, la evidencia procedente de los estudios LUX-Lung 3 y LUX-Lung 6 muestra que afatinib comparado con la quimioterapia ofrece un beneficio clínico en términos de una mayor sobrevida global (aproximadamente 11 meses adicionales) en los pacientes con CPCNP metastásico, ECOG 0-1 y mutaciones del EGFR tipo Del19, sin tratamiento previo. Además, afatinib tuvo un perfil de seguridad similar al de la quimioterapia con cisplatino más pemetrexed y un mejor perfil de seguridad que la quimioterapia con gemcitabina más cisplatino, en términos de EA severos, EA serios y discontinuación debido a EA. A diferencia de las GPC identificadas, que recomendaron el uso de afatinib en la población general de pacientes con CPCNP y mutaciones positivas del EGFR, esta evaluación de la evidencia identificó que los pacientes con mutaciones Del19 serían el subgrupo con mayor probabilidad de beneficiarse del tratamiento con afatinib, lo cual es consistente con las conclusiones elaboradas en la ETS del IQWiG. Por otro lado, no se identificó evidencia directa que sustente el uso de afatinib en el grupo de pacientes previamente tratados. Sin embargo, tal como se menciona en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 041-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2019: Eficacia y Seguridad de erlotinib en pacientes adultos con CPCNP, metastásico o irreseccable, con mutación del gen del EGFR, tras fallo a al menos una línea de quimioterapia, se valora que la evidencia del uso de afatinib en el contexto de primera línea puede ser extrapolada al grupo de pacientes que han sido previamente tratados con quimioterapia sistémica y que han experimentado hipersensibilidad severa a erlotinib.

Con ello, y considerando la experiencia de uso de TKI a nivel institucional y la opinión favorable por parte de los médicos especialistas de la institución, el equipo evaluador del IETSI encuentra suficientes argumentos técnicos para aprobar el uso de afatinib en pacientes adultos con CPCNP avanzado, con mutaciones activadoras del gen del EGFR (Del19), con contraindicación a erlotinib por hipersensibilidad, según lo establecido en el Anexo N° 1.

VI. CONCLUSIONES

- El objetivo del presente dictamen fue evaluar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de afatinib, en comparación con la quimioterapia, en pacientes adultos con CPCNP avanzado, con mutaciones activadoras del gen del receptor del factor de crecimiento epidérmico, con contraindicación a erlotinib por hipersensibilidad.
- Dado que no se identificaron estudios en la población específica de pacientes con contraindicación a erlotinib, se procedió a revisar la evidencia para la población general de pacientes con CPCNP avanzado, con mutaciones activadoras del gen del receptor del factor de crecimiento epidérmico.
- En líneas generales, todas las GPC y ETS basaron sus recomendaciones y/o conclusiones en los resultados de los estudios LUX-Lung 3 y/o LUX-Lung 6. La evidencia procedente de los estudios LUX-Lung 3 y LUX-Lung 6 muestra que afatinib comparado con la quimioterapia ofrece un beneficio clínico en términos de una mayor supervivencia global (aproximadamente 11 meses adicionales) en los pacientes con CPCNP metastásico, ECOG 0-1 y mutaciones del EGFR tipo Del19, sin tratamiento previo. Además, afatinib tuvo un perfil de seguridad similar al de la quimioterapia con cisplatino más pemetrexed y un mejor perfil de seguridad que la quimioterapia con gemcitabina más cisplatino, en términos de EA severos, EA serios y discontinuación debido a EA. A diferencia de las GPC identificadas, que recomendaron el uso de afatinib en la población general de pacientes con CPCNP y mutaciones positivas del EGFR, esta evaluación de la evidencia identificó que los pacientes con mutaciones Del19 serían el subgrupo con mayor probabilidad de beneficiarse del tratamiento con afatinib.
- Por otro lado, no se identificó evidencia directa que sustente el uso de afatinib en el grupo de pacientes previamente tratados. Sin embargo, tal como se menciona en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 041-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2019: Eficacia y Seguridad de erlotinib en pacientes adultos con CPCNP, metastásico o irreseccable, con mutación del gen del EGFR, tras fallo a al menos una línea de quimioterapia, se valora que la evidencia del uso de afatinib en el contexto de primera línea puede ser extrapolada al grupo de pacientes que han sido previamente tratados con quimioterapia sistémica y que han experimentado hipersensibilidad severa a erlotinib.
- Adicionalmente, es importante analizar el contexto de intercambio de TKI (de erlotinib a afatinib) debido a EA cutáneos severos como resultado de una

hipersensibilidad a erlotinib (contraindicación de uso) en pacientes con CPCNP avanzado y mutación del EGFR, ya que es el grupo específico de pacientes en quienes se propone el uso de afatinib en la institución. Así, si bien la evidencia sobre el intercambio de TKI debido a EA es limitada, algunas series de casos han sugerido que esta aproximación proporciona un efecto beneficioso en pacientes con CPCNP avanzado y mutaciones del EGFR. Además, el intercambio de erlotinib a afatinib podría justificarse biológicamente dada las diferencias en las estructuras químicas de erlotinib y afatinib, que podrían influir en los EA asociados con estos medicamentos. De este modo, teniendo en cuenta que los pacientes que recibirían un segundo TKI tendrían que haber demostrado no tener una mutación resistente a TKI, se estima que los pacientes que discontinúan el tratamiento con erlotinib debido a hipersensibilidad severa aún podrían beneficiarse de “cambiar” a un segundo TKI (afatinib).

- Con ello, y considerando la experiencia de uso de TKI a nivel institucional y la opinión favorable por parte de los médicos especialistas de la institución, el equipo evaluador del IETSI encuentra suficientes argumentos técnicos para aprobar el uso de afatinib en pacientes adultos con CPCNP avanzado, con mutaciones activadoras del gen del EGFR (Del19), con contraindicación a erlotinib por hipersensibilidad.
- Por lo expuesto, el IETSI aprueba el uso de afatinib en pacientes adultos con CPCNP avanzado, con mutaciones activadoras del gen del receptor del factor de crecimiento epidérmico, con contraindicación a erlotinib por hipersensibilidad, según lo establecido en el Anexo N° 1. La vigencia del presente dictamen preliminar es de un año a partir de la fecha de publicación. Así, la continuación de dicha aprobación estará sujeta a los resultados obtenidos de los pacientes que reciban este tratamiento, a los reportes de seguridad que puedan surgir durante farmacovigilancia activa y nueva evidencia que pueda surgir en el tiempo.

VII. RECOMENDACIONES

Se recomienda a los médicos tratantes llevar un registro sistemático de los resultados clínicos obtenidos del tratamiento con afatinib y reportar estos resultados al Comité Farmacoterapéutico correspondiente y al IETSI, según lo especificado en la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016.

Desenlaces clínicos a reportar por paciente (según Anexo N°1)

1. Reporte clínico (ECOG) mensual.
2. Reporte de laboratorio.
3. Reporte tomográfico cada 3 meses o ante sospecha de progresión de la enfermedad.
4. Reporte de eventos adversos durante el tratamiento con afatinib.
5. Reporte de tratamientos concomitantes.

Se recomienda que los especialistas o instancias pertinentes de EsSalud, de encontrar oportunidades para mejorar el acceso de los pacientes con CPCNP a métodos específicos de diagnóstico y manejo terapéutico, a fin de cumplir satisfactoriamente con las disposiciones de este dictamen, presenten sus propuestas siguiendo las normativas vigentes para la inclusión, exclusión y cambio de uso de tecnologías sanitarias. Para pruebas diagnósticas, dispositivos y equipos biomédicos, seguir la Directiva N° 001-IETSI-ESSALUD-2018, y para productos farmacéuticos, la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Akamatsu, Hiroaki, Kiichiro Ninomiya, Hirotsugu Kenmotsu, Masahiro Morise, Haruko Daga, Yasushi Goto, Toshiyuki Kozuki, et al. 2019. *The Japanese Lung Cancer Society Guideline for Non-Small Cell Lung Cancer, Stage IV. International Journal of Clinical Oncology*. Vol. 24. Springer Singapore. doi:10.1007/s10147-019-01431-z.

DIGEMID - MINSA. 2019. "Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos." *DIGEMID Website*. Accessed November 18. <http://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx>.

do Amaral, Daniel Nascimento, Jonas Lategahn, Harold Hilarion Fokoue, Eduardo Miguez Bastos da Silva, Carlos Mauricio R. Sant'Anna, Daniel Rauh, Eliezer J. Barreiro, Stefan Laufer, and Lidia Moreira Lima. 2019. "A Novel Scaffold for EGFR Inhibition: Introducing N-(3-(3-Phenylureido)quinoxalin-6-Yl) Acrylamide Derivatives." *Scientific Reports* 9 (1): 1–12. doi:10.1038/s41598-018-36846-7.

Dynamed [Internet]. 2019a. "Management of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer [Updated 2018 Nov 30]." *Record No. T906059*. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995. Accessed November 18. <https://www.dynamed.com/topics/dmp~AN~T906059>.

Dynamed [Internet]. 2019b. "Non-Small Cell Lung Cancer [Updated 2018 Dec 04]." *Record No. T114774*. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995. Accessed November 18. <https://www.dynamed.com/topics/dmp~AN~T114774>.

European Medicines Agency. 2019. "Find Medicines." Accessed November 18. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>.

Facchinetti, Francesco, Sara Pilotto, Giulio Metro, Editta Baldini, Luca Bertolaccini, Federico Cappuzzo, Angelo Delmonte, Stefano Gasparini, and Alessandro Inno. 2019. "Treatment of Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: 2018 Guidelines of the Italian Association of Medical Oncology (AIOM)." *Tumori Journal* 105(5S): 3–14. doi:10.1177/0300891619857418.

Franek, Jacob, Joseph C Cappelleri, Kelly A Larkin-Kaiser, Keith D Wilner, and Rickard Sandin. 2019. "Systematic Review and Network Meta-Analysis of First-Line Therapy for Advanced EGFR-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer." *Future Oncology* 15 (24): 2857–71. doi:10.2217/fon-2019-0270.

Geater, Sarayut L., Chong Rui Xu, Caicun Zhou, Cheng Ping Hu, Jifeng Feng, Shun Lu, Yunchao Huang, et al. 2015. "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." *Journal of Thoracic Oncology* 10 (6). International Association for the Study of Lung Cancer: 883–89. doi:10.1097/JTO.0000000000000517.

Huang, Lei, Hao Huang, Xiao Ping Zhou, Jin Feng Liu, Chun Rong Li, Min Fang, and Jun Rong Wu. 2019. "Osimertinib or EGFR-TKIs/chemotherapy in Patients with EGFR-Mutated Advanced Nonsmall Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis." *Medicine* 98 (43): e17705. doi:10.1097/MD.00000000000017705.

IETSI-EsSalud. 2019. "Petitorio Farmacológico de ESSALUD Actualizado Hasta Resolución N° 69-IETSI-ESSALUD-2019."

http://www.essalud.gob.pe/ietsi/eval_prod_farm_otros_normatv.html.

Institute for Clinical and Economic Review. 2016. "Treatment Options for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Effectiveness, Value and Value-Based Price Benchmarks."

Institute for Health Metrics and Evaluation. 2019. "Global Burden of Disease. Data Visualizations." *University of Washington*. <http://www.healthdata.org/results/data-visualizations>.

Institute for Quality and Efficiency in Health Care. 2015. "Afatinib – Benefit Assessment according to §35a Social Code Book V. IQWiG Reports – Commission No. A15-17."

Kiyohara, Yoshio, Naoya Yamazaki, and Akiko Kishi. 2013. "Erlotinib-Related Skin Toxicities: Treatment Strategies in Patients with Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer." *Journal of the American Academy of Dermatology* 69 (3). Elsevier Inc: 463–72. doi:10.1016/j.jaad.2013.02.025.

Li, Dong Dong, Ya Juan Qin, Jian Sun, Jing Ran Li, Fei Fang, Qian Ru Du, Yong Qian, Hai Bin Gong, and Hai Liang Zhu. 2013. "Optimization of Substituted 6-Salicyl-4-Anilinoquinazoline Derivatives as Dual EGFR/HER2 Tyrosine Kinase Inhibitors." *PLoS ONE* 8 (8). doi:10.1371/journal.pone.0069427.

Ludwig Boltzmann Institut. 2013. "Afatinib (Giotrif®) for the First-Line Treatment of EGFR TKI-Naïve Adult Patients with Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) with Activating EGFR Mutation(s)." Vienna.

Lundh, A, J Lexchin, B Mintzes, Schroll Jb, and L Bero. 2017. "Industry Sponsorship and Research Outcome (Review)." *Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 2. doi:10.1002/14651858.MR000033.pub3.www.cochranelibrary.com.

Ministerio de Salud de Chile. 2018. "Informe de Evaluación Científica Basada En La Evidencia Disponible. Cáncer de Pulmón." <https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2018/11/Cáncer-de-Pulmón.pdf>.

MINSA. 2018. "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales Para El Sector Salud. Resolución Ministerial N° 1361-2018/MINSA." Lima, Perú.

National Comprehensive Cancer Network. 2019. "NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-Small Cell Lung Cancer. Version 1.2020 — November 6, 2019." doi:10.1007/s10269-013-2303-9.

National Institute for Health and Care Excellence. 2014. "Afatinib for Treating Epidermal Growth Factor Receptor Mutation-Positive Locally Advanced or Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. nice.org.uk/guidance/ta310." <http://www.nice.org.uk/guidance/ta310/chapter/1-Guidance>.

National Institute for Health and Care Excellence. 2015. "Erlotinib and Gefitinib for Treating Non-Small-Cell Lung Cancer That Has Progressed after Prior Chemother Chemotherapy. nice.org.uk/guidance/ta374." www.nice.org.uk.

National Institute for Health and Care Excellence. 2019. "Lung Cancer: Diagnosis and Management. www.nice.org.uk/guidance/ng122." www.nice.org.uk.

pCODR Expert Review Committee. 2014. "Final Recommendation for Afatinib (Giotrif) for

Advanced Non-Small Cell Lung Cancer.” http://www.ghbook.ir/index.php?name=های رسانه و فرهنگ&option=com_dbook&task=readonline&book_id=13650&page=73&chckhashk=ED9C9491B4&Itemid=218&lang=fa&tmpl=component.

Planchard, D., S. Popat, K. Kerr, S. Novello, E. F. Smit, C. Faivre-Finn, T. S. Mok, et al. 2018. “Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up.” *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology* 29 (Supplement_4): iv192-iv237. doi:10.1093/annonc/mdy474.

Potthoff, K., R. Hofheinz, J. C. Hassel, M. Volkenandt, F. Lordick, J. T. Hartmann, M. Karthaus, et al. 2011. “Interdisciplinary Management of EGFR-Inhibitor-Induced Skin Reactions: A German Expert Opinion.” *Annals of Oncology* 22 (3): 524–35. doi:10.1093/annonc/mdq387.

Sakata, Yoshihiko, Kodai Kawamura, Naoki Shingu, Shigeo Hiroshige, Yuko Yasuda, Yoshitomo Eguchi, Keisuke Anan, et al. 2018. “The Effects of Switching EGFR-TKI Treatments for Nonsmall Cell Lung Cancer because of Adverse Events.” *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*, no. September: 1–5. doi:10.1111/ajco.13103.

Scottish Medicines Consortium. 2014. “Afatinib 20mg, 30mg, 40mg, 50mg Film-Coated Tablets (Giotrif®) SMC No. (920/13).” https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/afatinib_Giotrif_FINAL_November_2013_AMENDED_07.03.14_FOR_WEBSITE_.pdf.

Sequist, Lecia V., James Chih Hsin Yang, Nobuyuki Yamamoto, Kenneth O’Byrne, Vera Hirsh, Tony Mok, Sarayut Lucien Geater, et al. 2013. “Phase III Study of Afatinib or Cisplatin plus Pemetrexed in Patients with Metastatic Lung Adenocarcinoma with EGFR Mutations.” *Journal of Clinical Oncology* 31 (27): 3327–34. doi:10.1200/JCO.2012.44.2806.

Sistema SAP - EsSalud. 2019. “Sistema Informático SAP - EsSalud.”

Takeda, Masayuki, Isamu Okamoto, and Kazuhiko Nakagawa. 2015. “Pooled Safety Analysis of EGFR-TKI Treatment for EGFR Mutation-Positive Non-Small Cell Lung Cancer.” *Lung Cancer* 88 (1). Elsevier Ireland Ltd: 74–79. doi:10.1016/j.lungcan.2015.01.026.

Takeda, Masayuki, Isamu Okamoto, Junji Tsurutani, Naoki Oiso, Akira Kawada, and Kazuhiko Nakagawa. 2012. “Clinical Impact of Switching to a Second EGFR-TKI after a Severe AE Related to a First EGFR-TKI in EGFR-Mutated NSCLC.” *Japanese Journal of Clinical Oncology* 42 (6): 528–33. doi:10.1093/jjco/hys042.

U.S. Food and Drug Administration. 2019. “FDA Approved Drug Products.” Accessed November 18. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/>.

Vickers, Adrian D., Katherine B. Winfree, Gebra Cuyun Carter, Urpo Kiiskinen, Min Hua Jen, Donald Stull, James A. Kaye, and David P. Carbone. 2019. “Relative Efficacy of Interventions in the Treatment of Second-Line Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Network Meta-Analysis.” *BMC Cancer* 19 (353). BMC Cancer: 1–16. doi:10.1186/s12885-019-5569-5.

Wu, Yi Long, Caicun Zhou, Cheng Ping Hu, Jifeng Feng, Shun Lu, Yunchao Huang, Wei Li, et al. 2014. “Afatinib versus Cisplatin plus Gemcitabine for First-Line Treatment of Asian Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring EGFR Mutations (LUX-Lung 6): An Open-Label, Randomised Phase 3 Trial.” *The Lancet Oncology* 15 (2). Elsevier Ltd: 213–22. doi:10.1016/S1470-2045(13)70604-1.

Yang, James C.H., Lecia V. Sequist, Sarayut Lucien Geater, Chun Ming Tsai, Tony Shu Kam Mok, Martin Schuler, Nobuyuki Yamamoto, et al. 2015. "Clinical Activity of Afatinib in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring Uncommon EGFR Mutations: A Combined Post-Hoc Analysis of LUX-Lung 2, LUX-Lung 3, and LUX-Lung 6." *The Lancet Oncology* 16 (7). Elsevier Ltd: 830–38. doi:10.1016/S1470-2045(15)00026-1.

Yang, James Chih Hsin, Vera Hirsh, Martin Schuler, Nobuyuki Yamamoto, Kenneth J. O'Byrne, Tony S.K. Mok, Victoria Zazulina, et al. 2013. "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." *Journal of Clinical Oncology* 31 (27): 3342–50. doi:10.1200/JCO.2012.46.1764.

Yang, James Chih Hsin, Yi Long Wu, Martin Schuler, Martin Sebastian, Sanjay Popat, Nobuyuki Yamamoto, Caicun Zhou, et al. 2015. "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." *The Lancet Oncology* 16 (2). Elsevier Ltd: 141–51. doi:10.1016/S1470-2045(14)71173-8.

Zhao, Yi, Jingting Liu, Xiuyu Cai, Zhenkui Pan, Jun Liu, Weiqiang Yin, Hanzhang Chen, et al. 2019. "Efficacy and Safety of First Line Treatments for Patients with Advanced Epidermal Growth Factor Receptor Mutated, Non-Small Cell Lung Cancer: Systematic Review and Network Meta-Analysis." *Bmj* 367. doi:10.1136/bmj.l5460.

IX. ANEXOS

ANEXO N° 1: Condiciones de uso

El paciente a ser considerado para recibir afatinib (como primera línea de tratamiento) debe cumplir con los siguientes criterios clínicos, los cuales deben ser acreditados por el médico[&] tratante al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico, o en el Anexo N° 07 de la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016:

Diagnóstico/condición de salud	Cáncer de pulmón de células no pequeñas, con mutación confirmada del gen del EGFR, estadio clínico IIIB o IV**, con contraindicación a erlotinib debido a hipersensibilidad
Grupo Etario	18 años o mayor
Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento	Se debe acreditar con documentos de la historia clínica los siguientes criterios: <ol style="list-style-type: none"> 1. Diagnóstico confirmado por anatomía patológica de cáncer de pulmón de células no pequeñas. 2. Mutación sensibilizante confirmada del gen del EGFR tipo delección en el exón 19. Las técnicas empleadas para la determinación de mutaciones en el gen del EGFR incluyen: secuenciación directa por Sanger o NGS^a, PCR^b, cuantitativa en tiempo real, así como técnicas de enriquecimiento del alelo mutado. De no contar con el tejido tumoral de la lesión primaria, también se considera la obtención del ADN tumoral en sangre periférica para la detección de la mutación del gen del EGFR. 3. Reacciones adversas cutáneas severas (grado 3 o mayor)[†] asociados al tratamiento con erlotinib, que requieran de la discontinuación del tratamiento, a pesar del manejo óptimo de las toxicidades cutáneas (e.g. interrupción de dosis)[‡]. 4. ECOG 0-1 5. Que no ha progresado a TKI.
Presentar la siguiente información ADICIONAL*	<ol style="list-style-type: none"> 1. Resultados de anatomía patológica que sustente histología de cáncer de pulmón. 2. Resultados de estado mutacional del gen del EGFR. 3. Reporte clínico (ECOG). 4. Reporte de laboratorio. 5. Reporte tomográfico.

<p>Presentar la siguiente información debidamente documentada al seguimiento* con el Anexo N° 07</p>	<p>Se debe enviar un informe cada 6 meses, adjuntando la siguiente información clínica:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Reporte de seguimiento clínico (ECOG) mensual. 2. Reporte de seguimiento de laboratorio. 3. Reporte de seguimiento tomográfico cada 3 meses o ante sospecha de progresión de la enfermedad. 4. Reporte de sospecha de reacciones adversas a afatinib.
<p>Criterios para la suspensión del medicamento</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. 2. Según información de etiqueta del producto.

&El médico especialista solicitante debe pertenecer a la especialidad de oncología.

* El solicitante se responsabiliza de la veracidad de la información; dicha información puede ser verificable en la Historia clínica digital o física.

**Según criterios de *American Joint Committee on Cancer, Edition 6*.

^aNGS: *Next Generation Sequencing* ; ^bPCR: Reacción en cadena de polimerasa

† Según *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0*

‡ Según Panel de expertos alemanes (Potthoff et al. 2011)

X. MATERIAL SUPLEMENTARIO

Tabla 1. Estrategia de Búsqueda para revisiones sistemáticas en PubMed

Búsqueda	Estrategia	Ítems encontrados
#7	Search #6 AND "2019/01/01"[PDAT] : "3000/12/31"[PDAT]	10
#6	Search #5 AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb])	120
#5	Search #1 AND #2 AND #3 AND #4	3108
#4	Search ("tyrosine kinase inhibitor" OR "tyrosine kinase inhibitors" OR "TKI" OR "TKIs")	27529
#3	Search ("epidermal growth factor receptor" OR "EGFR")	72981
#2	Search (advanced OR metastatic OR "IIIB" OR "IV")	1857362
#1	Search ("non-small-cell Lung cancer" OR "NSCLC" OR "non-small cell Lung cancer" OR "Lung adenocarcinoma")	69941

Fecha de Búsqueda: 15 de noviembre de 2019

Tabla 2. Estrategia de Búsqueda para ensayos clínicos en PubMed

Búsqueda	Estrategia	Ítems encontrados
#6	Search #5 AND AND Clinical Trial[ptyp]	44
#5	Search #1 AND #2 AND #3 AND #4	453
#4	Search (afatinib[tiab] OR "Afatinib"[Mesh])	1271
#3	Search ("epidermal growth factor receptor" OR "EGFR")	72981
#2	Search (advanced OR metastatic OR "IIIB" OR "IV")	1857362
#1	Search ("non-small-cell Lung cancer" OR "NSCLC" OR "non-small cell Lung cancer" OR "Lung adenocarcinoma")	69941

Fecha de Búsqueda: 16 de noviembre de 2019