



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°
003-SDEPFyOTS-DETS IETSI-2015**

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

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

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

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

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Noviembre, 2015



EQUIPO REDACTOR:

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

CONFLICTO DE INTERÉS.

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

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud-EsSalud

Contenido

I.	RESÚMEN.....	4
II.	INTRODUCCIÓN.....	5
	A. ANTECEDENTES.....	5
	B. ASPECTOS GENERALES.....	6
	C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: AFATINIB.....	7
III.	METODOLOGÍA.....	8
	A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	8
	B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	8
	C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD.....	8
IV.	RESULTADOS.....	9
	A. GUÍAS CLÍNICAS.....	10
	B. REVISIONES SISTEMÁTICAS Y META-ANÁLISIS.....	13
	C. OTRAS EVALUACIONES DE TECNOLOGÍA.....	18
	D. ENSAYOS CLÍNICOS.....	20
V.	DISCUSIÓN.....	22
VI.	CONCLUSIONES.....	24
VII.	RECOMENDACIONES.....	25
VIII.	BIBLIOGRAFIA.....	26
	TABLA DE EVIDENCIA.....	28

I. RESÚMEN

- Las guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas y evaluación de tecnologías recomiendan de manera consistente erlotinib, docetaxel o pemetrexed como alternativas de tratamiento de segunda línea en cáncer de pulmón de células no pequeñas, independientemente de la mutación del gen del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), ya que presentan similar perfil de seguridad y eficacia valorada en diversos ensayos clínicos aleatorizados y comparativos, especialmente, respecto a sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad.
- La evidencia científica que apoya el uso de inhibidores de la tirosina quinasa (TKI, por sus siglas en inglés, tyrosine kinase inhibitors) de entre los que erlotinib y gefitinib (el cual no se encuentra en el mercado peruano), como segunda línea de tratamiento en este tipo de cáncer con mutación EGFR es débil ya que ha sido generada a partir de análisis post hoc de ensayos clínicos donde la aleatorización no fue realizada en base al estado de la mutación EGFR.
- La presente evaluación de tecnología ha encontrado que la evidencia científica que apoya el uso de afatinib como segunda línea de tratamiento en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas con mutación EGFR es muy escasa, limitándose a un único ensayo clínico de fase 2, LUX-Lung 2, el cual tuvo un diseño no controlado, y por lo tanto no establece el beneficio de afatinib en comparación con otras alternativas existentes para el tratamiento de este tipo de pacientes (como son docetaxel, pemetrexed o erlotinib).
- Es de notar que afatinib no es consistentemente recomendado o evaluado como alternativa en este tipo de tratamiento en las guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas, meta-análisis y evaluaciones de tecnologías.
- El Petitorio Farmacológico de Essalud vigente incluye docetaxel y pemetrexed, quienes tienen evidencia de eficacia como tratamiento de segunda línea de tratamiento en cáncer de células no pequeñas, independientemente de la mutación EGFR. Este hecho de estar incluido en el Petitorio Farmacológico de Essalud hace que sea el tratamiento de mejor evidencia de eficacia más accesible para los beneficiarios de Essalud, lo que se traduce en una óptima oportunidad de uso.
- Al momento, la evidencia clínica que apoya el uso de erlotinib como segunda línea de tratamiento de cáncer de pulmón de células no pequeñas con mutaciones en el gen EGFR con enfermedad avanzada o metastásica es limitada. La escasez de evidencia es una limitación aún mayor para el caso de afatinib. La consideración de estos medicamentos como de uso fuera del petitorio para casos de cáncer de pulmón de células no pequeñas con mutación EGFR se puede reconsiderar si aparece nueva información proveniente de estudios clínicos de calidad metodológica que evidencie diferencias clínicas entre TKIs disponibles en el mercado peruano y docetaxel o pemetrexed (los cuales están disponibles en el Petitorio Farmacológico de Essalud).

II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente informe expone la evaluación del medicamento afatinib respecto a su uso en pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés), con mutación en el dominio de tirosina quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, por sus siglas en inglés) que haya progresado a primera línea de tratamiento con quimioterapia estándar basada en platinos. Se realiza esta evaluación a solicitud del Dr. Alejandro Kobashigawa Miyahira a través del Comité Farmacológico del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen.

Así, la Red Almenara, siguiendo la **Directiva 002-IETSI-ESSALUD-2015**, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de uso afatinib fuera del petitorio según la siguiente pregunta PICO:

P	Paciente adulto con adenocarcinoma de pulmón, recurrente y/o metastásico. Y presencia de delección en el exón 19 del gen EGFR.
I	Afatinib 40 mg VO 1 tableta diaria por vía oral Erlotinib tableta 150mg
C	Quimioterapia
O	Primario: Sobrevida global, calidad de vida. Secundario: sobrevida libre de progresión, tasa de respuesta objetiva, efectos adversos.

Subsecuentemente, en reunión con el Dr. Jaime Collins Camones, Presidente del Comité Farmacoterapéutico de la Red Almenara, se hicieron precisiones a dicha solicitud, llegando a la siguiente pregunta PICO:

P	Paciente con cáncer de pulmón de células no pequeñas con mutación en el dominio de tirosina kinasa del gen del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), recurrente o progresivo a quimioterapia estándar.
I	Afatinib 40 mg VO (como segunda línea de tratamiento)
C	Quimioterapia, o Erlotinib tableta 150mg
O	Primario: Sobrevida global, calidad de vida. Secundario: sobrevida libre de progresión, tasa de respuesta objetiva, efectos adversos.

B. ASPECTOS GENERALES

El cáncer de pulmón está entre los tipos de cáncer más comunes reportados en países desarrollados. Por ejemplo, en el Reino Unido es la segunda causa más común de cáncer, y en Estados Unidos es la principal causa de mortalidad por cáncer. En el Perú, este tipo de cáncer ocupa la séptima posición entre los tipos de cáncer más prevalentes en el Perú (ASIS, DGE, 2013). El cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés, non-small-cell lung cancer) representa entre el 75% y 85% de todos los casos de cáncer de pulmón.

Dentro del NSCLC existen tres subtipos principales, los cuales se diferencian según sus características anatómo-patológicas. (i.e., carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma y carcinoma de células grandes) lo cual tiene importantes implicancias terapéuticas (1). El adenocarcinoma es el subtipo de mayor prevalencia, alrededor de 40% de personas con NSCLC presenta este subtipo (2).

El factor de crecimiento epidérmico (EGF, por sus siglas en inglés) y su receptor (EGFR, por su siglas en inglés-Epidermal Growth Factor Receptor), han sido identificados como los responsables del proceso de crecimiento y proliferación de las células normales. Se sabe que en varios tipos de cánceres humanos comunes, como el cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), el EGFR se expresa en cantidades mucho mayores que en el tejido pulmonar normal(3). Así, cuando el tumor presenta mutación del gen EGFR están recomendados los inhibidores de la tirosina quinasa (TKI por sus siglas en inglés, tyrosine kinase inhibitors), como primera línea de tratamiento. En ESSALUD, recientemente, con el DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 003-SDEPFyOTS-DETS IETSI-2015 se acepta el uso de erlotinib, de entre los TKIs existentes en el mercado peruano, como medicamento fuera del Petitorio

Institucional como primera línea de tratamiento de pacientes con NSCLC con mutaciones en el dominio tirosina quinasa del gen EGFR que cumplan con criterios específicos estipulados en dicho dictamen preliminar. En esta mismo Dictamen Preliminar se evaluó el uso de afatinib (el otro TKI disponible en el mercado peruano) como primera línea de tratamiento para dicho tipo de cáncer, encontrándose que compartía con erlotinib en general el mismo perfil de eficacia y seguridad como tratamiento de primera línea, aunque se diferenciaban en el costo. Así, dicho dictamen preliminar no favoreció el uso de afatinib en ESSALUD como alternativa de primera línea para el tratamiento de NSCLC con mutaciones activadoras en el gen EGFR.

En la presente evaluación de tecnología, se hace una valoración de uso afatinib como alternativa para el tratamiento de NSCLC con mutaciones en el gen EGFR que han progresado al tratamiento con quimioterapia basada en platinos como primera línea. Esta valoración del afatinib se hace en comparación con las alternativas también disponibles, las cuales incluyen quimioterapia (docetaxel, pemetrexed) u otro TKI, como es erlotinib. Es importante resaltar que docetaxel y pemetrexed son tratamientos que la comunidad médica a nivel internacional acepta como buenas alternativas en el tratamiento de este tipo de cáncer, y se encuentran además incluidos en el Petitorio Farmacológico de Essalud, por lo que constituirían las alternativas más accesibles para sus beneficiarios.

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: AFATINIB

Afatinib es un fármaco inhibidor de la tirosina quinasa de segunda generación. Éste se une de forma irreversible al dominio de tirosina quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) ErbB1 y otros miembros de la familia ErbB, a diferencia de otros inhibidores de la tirosina quinasa de primera generación (como el erlotinib, gefitinib, entre otros), los que se unen solo reversiblemente y a un número menor de los receptores de dicha familia ErbB.

III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad de afatinib para el tratamiento de cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) en pacientes con mutaciones en el dominio de tirosina quinasa del EGFR que hubiera recibido quimioterapia estándar de primera línea. Esta búsqueda se realizó en las bases de datos de MEDLINE y TRIPDATABASE. Adicionalmente, se hizo una búsqueda dentro de la información generada por grupos que realizan revisiones sistemáticas, evaluación de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica, tales como The Cochrane Library, The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), The American Society of Clinical Oncology (ASCO), The European Society for Medical Oncology (ESMO) y The National Comprehensive Cancer Network (NCCN).

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

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

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Se seleccionaron guías de práctica clínica con una antigüedad no mayor de 3 años, evaluación de tecnologías sanitarias, revisiones sistemáticas, meta-análisis y ensayos clínicos que permitieran responder a la pregunta PICO formulada.

IV.RESULTADOS

La búsqueda bibliográfica y de evidencia científica para el sustento del uso de afatinib comparado en su beneficio respecto a erlotinib o quimioterapia como tratamiento de segunda línea para cáncer de pulmón, NSCLC avanzando (IIIB) o metastásico (IV) en pacientes con mutaciones en el gen EGFR, identificó guías de práctica clínica, evaluación de tecnologías sanitarias, revisiones sistemáticas, meta-análisis y ensayos clínicos.

Guías Clínicas: Se incluyeron las recomendaciones de las guías de ASCO, ESMO, SIGN y NCCN. También se incluye la evaluación de diferentes inhibidores de tirosina quinasa como segunda línea de tratamiento, incluyendo afatinib y erlotinib, realizada por el programa de salud basado en evidencia (PEBC, por sus siglas en inglés) del Cáncer Care Ontario (CCO).

Evaluación de tecnología: No se encontró una evaluación de afatinib como segunda línea de tratamiento en pacientes progresivos a primera línea de quimioterapia. Sin embargo, se encontró una evaluación realizada por NICE sobre erlotinib y gefitinib como segunda línea de tratamiento.

Ensayos Clínicos: En la búsqueda realizada se identificó un ensayo clínico (i.e LUX-Lung 2) donde parte de su población de estudio incluyó pacientes que hubieran progresado a primera línea de quimioterapia estándar a base de platino.

Revisiones sistemáticas y meta-análisis: Se incluyeron cuatro meta-análisis que evaluaron diferentes inhibidores de tirosina quinasa (TKIs) respecto a su seguridad y eficacia en comparación con quimioterapia estándar (docetaxel y pemetrexed) como segunda línea de tratamiento. Tres de estos estudios incluyeron erlotinib pero no afatinib, solo 1 meta-análisis incluyó afatinib pero al revisar el estudio a detalle se encontró que esta revisión incluyó afatinib como primera línea (LUX-Lung 3 y 6) y como tercera o cuarta línea (LUX-Lung 1). Sin embargo, se incluye debido a que sí evaluó erlotinib como segunda línea de tratamiento.

A. GUÍAS CLÍNICAS

La guía de práctica clínica de SING, Febrero 2014 (4), establece que para pacientes en buen estado general (estado de desempeño, ECOG de 2 o menor) con progresión del NSCLC, una segunda línea de tratamiento con docetaxel, erlotinib o pemetrexed puede mejorar las tasas de supervivencia comparado con el mejor cuidado de soporte. Específicamente, esta guía estipula con un alto nivel de evidencia:

1. Tratamiento de segunda línea con un único agente, docetaxel o erlotinib, debe ser considerado para pacientes con NSCLC recurrente con un ECOG 0-2, quienes han sido tratados previamente con una primera línea de tratamiento sistémico por enfermedad avanzada.
2. Una segunda línea de tratamiento con pemetrexed debe ser considerada para pacientes con NSCLC de células no-escamosas que han sido previamente tratadas con una primera línea de tratamiento sistémico por enfermedad avanzada.

La evidencia que apoya esta recomendación está considerada como evidencia de grado A, es decir, que está basada por lo menos en un meta-análisis, una revisión sistemática o un ensayo clínico de alta calidad, con muy bajo riesgo de sesgo y aplicable a la población de interés o está basado en un conjunto de evidencias que provienen en su mayoría de estudios conducidos de manera adecuada, con bajo riesgo de sesgo, que han demostrado consistencia y que son aplicables a la población a la cual se hace la recomendación.

Llama la atención en esta guía de práctica clínica el hecho que el tratamiento de segunda línea se recomienda sin hacer mención al estado del paciente respecto a la mutación en el gen EGFR. Esto se condice, como se verá más adelante, con la escasez de evidencia que se haya generado respecto a la eficacia y seguridad del erlotinib como segunda línea de tratamiento específicamente para pacientes con mutación en el gen EGFR. Tampoco se hace recomendaciones respecto a otros TKIs, como afatinib, en esta guía de práctica clínica.

La guía de práctica clínica de ESMO 2014(5). Esta GPC establece que para pacientes que han progresado clínica o radiológicamente luego de la primera línea de tratamiento, con buen estado general (ECOG, 0 – 2) debe ofrecérseles quimioterapia de segunda línea. Menciona que agentes únicos pueden ser suficientes como segunda línea ya que regímenes combinados no han mostrado superioridad sobre los que involucran solo agentes únicos. Además, especifica que pemetrexed (solo para el tipo histológico no escamoso) y docetaxel son alternativas comparables. La evidencia que apoya esta recomendación es de nivel IB, es decir esta evidencia se basa en al menos un ensayo clínico metodológicamente adecuado con un bajo riesgo de sesgo o un meta-análisis bien conducido que incluye ensayos clínicos metodológicamente adecuados sin heterogeneidad. Asimismo, señala que erlotinib también constituye una alternativa como segunda línea de tratamiento en pacientes previamente tratados que tienen un estado no determinado del gen EGFR, o es del tipo salvaje (Wild Type, WT, EGFR). El nivel de

evidencia que apoya esta recomendación es IIB, es decir que se basa en un ensayo clínico aleatorizado (ECA) con sospecha de sesgo o en un meta-análisis que incluya ECAs de poca calidad metodológica o heterogéneos.

Adicionalmente, la guía estipula que en pacientes que tienen un tumor con mutación activadora del gen EGFR se debe ofrecer un TKI (sin especificar alguno de ellos) como segunda línea si no ha recibido previamente. El nivel de evidencia de esta recomendación es de, IA, es decir que se basa en un ECA, controlado y grande con una calidad metodológica alta o en meta-análisis de ECAs bien conducidos sin heterogeneidad. Recomendaciones que se basan en evidencia fuerte con respecto a la eficacia y con un beneficio clínico importante son altamente recomendadas. Notar que esta guía no hace mención directa de afatinib, sino de TKIs, siendo el erlotinib el único TKI analizado en esta guía de práctica clínica.

La guía de práctica clínica de ASCO 2014 (6), menciona que en pacientes con NSCLC no escamoso en estadio IV el tratamiento con docetaxel, erlotinib, gefitinib o pemetrexed son alternativas aceptables de segunda línea de tratamiento. Esta recomendación esta basa en evidencia de calidad alta y la fuerza de la recomendación es fuerte. Por otro lado, también menciona que en pacientes con NSCLC no escamosos, con mutaciones en EGFR que progresaron a TKIs como primera línea de tratamiento se recomienda usar quimioterapia citotóxica combinada. La calidad de esta evidencia es intermedia, el conceso dentro del comité que realiza la guía es informal pero la fuerza de la recomendación es fuerte.

La guía de práctica clínica de la NCCN (2016) (7).

Esta GPC establece para los casos de enfermedad avanzada o metastásica, como segunda línea de tratamiento en personas que han experimentado progresión de la enfermedad durante o luego de la primera línea de tratamiento lo siguiente (respecto a TKIs o docetaxel o pemetrexed, que son los medicamentos, de entre los incluidos en esta GPC, disponibles en el mercado peruano).

- *Docetaxel es superior a vinorelbine o ifosfamida*
- *Pemetrexed es equivalente a docetaxel con mejor toxicidad en pacientes con adenocarcinoma y carcinoma de células grandes.*
- *Erlotinib es superior al mejor cuidado de soporte.*

Como es de notar, no se hace referencia a una comparación entre erlotinib y docetaxel, ni al uso de afatinib como segunda línea de tratamiento. Sin embargo, en la sección donde describe el rol del afatinib en el tratamiento de NCSLC, establece que afatinib “está también recomendado como terapia subsecuente, basado en datos que muestran eficacia en pacientes que han progresado luego de quimioterapia de primea línea”. No obstante, la referencia que indican como soporte de esta declaración de la GPC NCCN es la opinión de un consultor de los desarrolladores de afatinib expuesto un editorial(8).

CCO 2014 (9), Adicionalmente, en Marzo 2014, El programa de salud basado en evidencia (PEBC) de la CCO realizó una revisión del uso de inhibidores de tirosina quinasa “Use of the Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors Gefitinib (Iressa®),

Erlotinib (Tarceva®), Afatinib, Dacomitinib or Icotinib in the Treatment of Non–SmallCell Lung Cancer: A Clinical Practice Guideline”. En todas las preguntas que se resuelven en esta guía se consideran los inhibidores de tirosina quinasa: Gefitinib, Erlotinib, Afatinib, Dacomitinib e Icotinib. La población objetivo son adultos con estadios de NSCLC avanzando (estadio IIIB o IV).

En relación a la pregunta PICO que hace referencia al uso de Inhibidores de tirosina quinasa como segunda línea de tratamiento, la guía responde la siguiente pregunta: ¿En pacientes con NSCLC avanzando, que han progresado a quimioterapia a base de un platino, la terapia con inhibidores de tirosina quinasa mejoran la sobrevida global (OS por sus siglas en inglés, overall survival) o la sobrevida libre de progresión (PFS, por sus siglas en inglés, progression free survival)? ¿Existe una secuencia preferida para la terapia de segunda línea con inhibidores de tirosina quinasa o quimioterapia?

Así, esta GPC establece que si el paciente se encuentra en buenas condiciones que puede ser considerado como para recibir una segunda línea de tratamiento, se puede recomendar TKIs como segunda o tercera línea. Además, añade esta guía que “existe insuficiente evidencia que recomiende el uso de un segundo TKI EGFR, tal como afatinib, en pacientes cuya enfermedad ha progresado seguido a quimioterapia y gefitinib o erlotinib, ya que los datos disponibles no han demostrado mejoría en la sobrevida global”.

Esta guía basa sus recomendaciones en tres estudios donde se evalúa el beneficio de TKI como segunda línea de tratamiento respecto al placebo o el mejor cuidado de soporte. En uno de esos estudios se vio que erlotinib mejoró la sobrevida libre de progresión (PFS) y la sobrevida global (10). Los otros dos estudios, evalúan el beneficio de gefitinib, el cual no se encuentra en el mercado peruano, pero que encuentran también un beneficio de este TKI respecto a placebo o el mejor cuidado de soporte. Sin embargo, cuando se compara con quimioterapia, esta guía señala que los datos disponibles sugieren que los TKIs no ofrecen un beneficio adicional. Específicamente, esta guía señala que “la terapia de segunda línea con quimioterapia o con un TKI EGFR resulta en una similar PFS y una sobrevida global”, aunque hay cierta evidencia que apoyaría el uso de erlotinib o gefitinib en esta situación. Es importante resaltar que esta guía no recomienda directamente el uso de afatinib como una segunda línea de tratamiento, sino que lo sugiere de manera conservadora como tercera o cuarta línea de tratamiento en concordancia con lo evidenciado en el estudio LUX-Lung 1 (estudio de fase II, que incluyó a pacientes que habían recibido hasta dos líneas de quimioterapia o terapia dirigida), el que encuentra que comparado con placebo, afatinib estuvo asociado a mejor PFS pero no mejor sobrevida global.

Es de notar que estas recomendaciones realizadas por la guía de práctica clínica CCO se hacen sin hacer mención del estado de mutación del gen EGFR. Esto se explica por el hecho que los estudios en los que se basan sus recomendaciones en este aspecto fueron realizados sin basarse en dichas mutaciones.

B. REVISIONES SISTEMÁTICAS Y META-ANÁLISIS

Li et al. 2014 (11), Es un meta-análisis que incluyó ensayos clínicos aleatorizados que comparó algún inhibidor de TKI (i.e., erlotinib o gefitinib; esta revisión no incluyó afatinib) con quimioterapia de segunda línea como docetaxel o pemetrexed y cuyos pacientes hubieran recibido como tratamiento de primera línea quimioterapia a base de platino en pacientes con NSCLC avanzando. La revisión de los ensayos incluidos se hizo hasta julio 2013 y fue realizada por dos revisores pares y un tercer revisor que permitió evaluar desacuerdos sobre los estudios a incluir según los criterios mencionados previamente. Adicionalmente, se revisaron los ensayos clínicos que habían sido considerados en revisiones sistemáticas y meta-análisis identificados en la búsqueda de la literatura para verificar que estos fueran incluidos. El objetivo de este estudio fue comparar el uso de TKIs y quimioterapia, en relación a su eficacia y seguridad, como tratamientos de segunda línea para el NSCLC avanzando. Se evaluaron la PFS, la OS, la tasa de respuesta objetiva y los eventos adversos. La PFS y la OS se definieron como el tiempo desde aleatorización. Se planeó un análisis por subgrupo según presencia o ausencia de mutaciones en el EGFR. Se incluyó un total de 10 ECAs, de los cuales 8 fueron ECAs en fase 3 y dos fase 2, lo que dio un total de 3825 pacientes, 1905 para el brazo de TKIs y 1920 para el brazo de quimioterapia. Con respecto al desenlace de PFS, no se encontró una diferencia estadísticamente significativa en el grupo de los TKIs en comparación con el grupo de quimioterapia como segunda línea de tratamiento (HR: 1.03, IC95%: 0.87-1.21; $p=0.73$). Para calcular el HR de la PFS se utilizó un modelo de efectos aleatorios debido a que la heterogeneidad de los estudios fue significativamente alta ($I^2=78.7\%$, $p<0.001$). En relación a la OS, solo 8 ensayos calcularon este desenlace. Tampoco se encontró una diferencia estadísticamente significativa (HR: 1.0, IC95%: 0.92-1.08; $p=0.90$). Para calcular este estimado se utilizó un modelo de efectos fijos debido a que no se encontró una heterogeneidad estadísticamente significativa entre los ensayos ($I^2=0.0\%$, $p=0.88$). Por último, con respecto a la tasa de respuesta objetiva tampoco se encontró una diferencia estadísticamente significativa (OR: 1.34, IC95%: 0.86-2.08; $p=0.20$). Se utilizó un modelo de efectos aleatorios para calcular el OR debido a que la heterogeneidad entre estudios fue significativamente alta ($I^2=73.1\%$, $p<0.001$). Por otro lado, se realizó un análisis por subgrupo según presencia o ausencia de mutaciones en EGFR, 6 ensayos reportaron PFS y 2 ensayos reportaron la OS en pacientes sin mutaciones en EGFR, mientras que 3 ensayos reportaron PFS y 2 ensayos reportaron la OS para pacientes con mutaciones en EGFR. Con respecto a los pacientes sin mutaciones en EGFR se encontró una mejora estadísticamente significativa en la PFS para el grupo de quimioterapia en comparación al grupo de TKIs. (HR: 1.35, IC95%: 1.09-1.66; $p=0.01$). Sin embargo, la OS no resultó ser estadísticamente significativa (HR: 0.96, IC95%: 0.77-1.19; $p=0.69$) para dichos pacientes. Sin embargo, con respecto a los pacientes con alguna mutación en EGFR sí se encontró diferencias estadísticamente significativas en relación a la PFS (HR: 0.28, IC95%: 0.15-0.53; $p<0.001$) pero no con respecto a la OS (HR: 0.86, IC95%: 0.44-1.68; $p=0.65$). Finalmente, en relación con los eventos adversos, se realizó un modelo de efectos fijos con excepción del evento de leucopenia debido a la alta heterogeneidad. El grupo de TKIs presentó más rash con

grado de severidad 3-4 en relación al grupo de quimioterapia. (OR: 7.55, IC95%: 3.97-14.37; $p < 0.001$) y una disminución significativa en fatiga/astenia (OR: 0.45, IC95%: 0.32-0.64; $p < 0.001$), leucopenia (OR: 0.04, IC95%: 0.01-0.10; $p < 0.001$) y trombocitopenia (OR: 0.25, IC95%: 0.08-0.83; $p = 0.02$).

Vale et al. 2015 (12). Meta-análisis que incluyó ECAs que compararan TKIs (i.e erlotinib o gefitinib; no incluyó esta revisión afatinib) como segunda línea de tratamiento luego de haber recibido quimioterapia como tratamiento de primera línea para el NSCLC. En estos estudios los TKIs se compararon contra quimioterapia o ningún tratamiento. Uno de los objetivos de este estudio fue comparar los TKIs con quimioterapia como tratamiento de segunda línea en NSCLC y a su vez evaluar la interacción entre los grupos de tratamiento y la presencia o ausencia de mutaciones en EGFR. El desenlace primario fue la PFS y el secundario la OS. La presencia o ausencia de mutaciones en EGFR se estimó basándose en las características de base (e.i. locación geográfica), cuando no se tuvo esa información. Se incluyeron 14 ECAs, realizados entre el 2003 y 2012, que evaluaron TKIs como segunda línea de tratamiento con un total de 4388 pacientes. Los ensayos compararon TKIs con Docetaxel o Pemetrexed. Los autores realizaron una evaluación de la calidad de los ensayos incluidos donde se evaluó el riesgo de sesgo y no se encontró ensayos que tuvieran un alto riesgo de sesgo.

Se encontró interacción entre el efecto de los TKIs y la presencia o ausencia de mutaciones en EGFR para la PFS, con un beneficio para los pacientes con presencia de mutaciones en EGFR (HR: 2.69, IC95%: 1.37-5.29; $p = 0.004$). La información de HR para la PFS solo estuvo disponible en 4 ensayos con un total de 442 pacientes sin mutaciones en EGFR y 113 pacientes con mutaciones en EGFR. (Heterogeneidad $p = 0.179$, $I^2 = 39\%$)

La PFS en pacientes sin mutaciones en EGFR se estimó de 9 ensayos con un total de 1302 pacientes, se observó un incremento en el riesgo instantáneo para los pacientes que usaron TKIs en comparación a los que usaron quimioterapia (HR: 1.31, IC95%: 1.16-1.48; $p < 0.001$) La mediana de la PFS de línea de base fue de 13 semanas por lo que este resultado se traduce como una reducción de la mediana de la PFS en tres semanas para el grupo de TKIs. Se utilizó un modelo de efectos fijos (heterogeneidad $p = 0.09$, $I^2 = 41\%$). Por otro lado, la PFS de pacientes con mutaciones en EGFR se estimó usando 4 ensayos lo que dio un total de 113 pacientes. Se observó una disminución del riesgo instantáneo en el grupo de TKIs en comparación al grupo de quimioterapia (HR: 0.34, IC95%: 0.20-0.60; $p = 0.0002$). La mediana de la PFS de línea de base fue de 13 semanas por lo que este resultado se traduce como un aumento de la mediana de la PFS en 25 semanas para el grupo de TKIs. Se utilizó un modelo de efectos fijos (heterogeneidad $p = 0.26$, $I^2 = 26\%$).

Para poder utilizar la información de los ensayos clínicos incluidos sin tener que considerar si se había reportado la presencia o ausencia de mutaciones en EGFR se realizó una meta-regresión basándose en la proporción de pacientes con o sin mutación, utilizando las características de línea de base de los pacientes como la prevalencia de mutación en EGFR según la locación geográfica. Por lo tanto, se pudieron incluir todos los ensayos que reportaron PFS, un total de 12 ensayos con 3963 pacientes. La meta-regresión sugirió una disminución del efecto de los TKI a medida que aumentaba la proporción de pacientes sin mutaciones en EGFR ($p = 0.014$). Así, comparando el uso de

TKIs versus la quimioterapia se observó que cuando todos los pacientes no tenían mutaciones en EGFR el efecto predicho por el modelo favorecía la quimioterapia (HR: 1.28, IC95% 1.08-1.53; p=0.005) mientras que cuando todos los pacientes tenían mutaciones en EGFR el efecto predicho favorecía el uso de TKIs (HR: 0.45, IC95% 0.25-0.80; p=0.007)

Con respecto a la OS, 4 ensayos reportaron la OS según presencia o ausencia de mutación, con un total de 540 pacientes sin mutaciones en EGFR y 97 con mutaciones. No se encontró interacción entre el efecto de los TKIs y la presencia o ausencia de mutación (HR: 1.15, IC95%: 0.60-2.18; p=0.68) la heterogeneidad fue baja (p=0.37, I²=4%).

Es claro que esta revisión encuentra una ausencia de estudios específicos, del tipo ensayo clínico aleatorizado y controlado, donde alguno de los TKI incluidos (i.e., erlotinib y gefitinib) es evaluado respecto a su seguridad y eficacia en el tratamiento de segunda línea en pacientes NSCLC con mutación del gen EGFR comparados con quimioterapia (docetaxel y pemetrexed). De hecho, encuentra que los estudios existentes realizaron la aleatorización sin tener en cuenta el estado de la mutación del gen EGFR, por lo que sus hallazgos tienen solidez solo para ser generalizados a dicho tipo de pacientes (i.e., independientemente de la mutación). Ante dicha limitación de la evidencia existente, los autores realizan un meta-análisis con una serie de análisis estadísticos exploratorios que les permita tener algún indicio que pueda sugerir que para aquellos pacientes con mutación EGFR los TKIs (ya sea erlotinib o gefitinib) sean de mayor beneficio respecto a docetaxel o pemetrexed. Aunque encuentran evidencia estadística que sugiere que cuando existe mutación en el gen EGFR los TKIs son más efectivos, se debe tener en cuenta que estos resultados tienen riesgo de sesgo, dado que los datos de los que son derivados no provienen de la población de intención a tratar de los ensayos clínicos primarios, sino más bien de una minoría (2%) de la población estudiada, donde además se pierde la aleatorización original. De hecho, consistentemente con esta limitación es que los autores de este meta-análisis concluyen de manera conservadora solo enfocándose en los pacientes con gen EGFR de tipo salvaje (Wild Type), diciendo: "Hay aún incertidumbre respecto a la mejor opción de tratamiento para la gran mayoría de pacientes con NSCLC en todo el mundo con EGFR de tipo salvaje. Sin embargo, basado en estos resultados, los TKIs no son apropiados como segunda línea de tratamiento para quienes pueden recibir quimioterapia, aunque podrían ofrecer algún beneficio como tratamiento de mantenimiento."

Ellis et al 2015(13), Es un revisión sistemática/meta-análisis cuya búsqueda, realizada hasta marzo del 2014, incluyó bases de datos como EMBASE, MEDLINE y Cochrane Library. Adicionalmente, se buscaron guías de práctica clínica, conferencias de ASCO, revisiones sistemáticas y ECAs. Se seleccionaron solo meta-análisis o ECAs en fase 2 o 3 que compararan gefitinib, erlotinib, afatinib, dacomitinib e icotinib (como monoterapia o en combinación con quimioterapia) con placebo/quimioterapia o que compraran diferentes esquemas de los TKIs previamente mencionados o que se incluyera al menos uno de los siguientes desenlaces: control de los síntomas, calidad de vida, tasa de respuesta, sobrevida o toxicidad. El objetivo de este estudio fue evaluar el uso de TKIs en pacientes

no seleccionados, seleccionados clínicamente (pacientes con características predictivas de mutaciones en EGFR, tales como etnicidad, sexo, histología de tumor, edad y condición de fumador) y seleccionados molecularmente (pacientes que tuvieran confirmado la ausencia o presencia de mutaciones en EGFR) como tratamiento de primera línea, segunda línea y mantenimiento. Se incluyeron un total de 96 ECAs que cumplieron con los requisitos de elegibilidad. En el presente resumen se reporta solo los resultados obtenidos para la evaluación de los TKIs como segunda línea de tratamiento. En pacientes no seleccionados, es decir cualquier paciente con NSCLC a pesar de no tener una prueba molecular de EGFR, se encontraron diez estudios que compararon los TKIs con quimioterapia (docetaxel o pemetrexed) cuatro de los estudios incluidos fueron realizados en población asiática de los cuales en tres estudios se observó una tasa de respuesta significativamente más alta en los pacientes que usaron TKIs en comparación a quimioterapia. Adicionalmente se realizó un meta-análisis en 7 de los 10 ensayos, debido a que evaluaron poblaciones homogéneas y permitían evaluar eficacia, seguridad y calidad de vida. Con respecto a eficacia se calcularon la PFS y la OS. En relación a la PFS, no se encontró diferencias estadísticamente significativas con respecto a los TKIs en comparación a quimioterapia (HR: 0.99, IC95% 0.87-1.31; $p=0.83$; $I^2=54\%$). Sin embargo, en pacientes que utilizaron gefitinib y en los cuales se conocía si había o no mutación en el EGFR, sí se encontró una diferencia estadísticamente significativa (HR: 0.16, IC95%:0.05-0.49; $p=0.001$). Con respecto a la OS tampoco se encontró diferencias estadísticamente significativas entre el grupo que usó un TKI versus los que usaron quimioterapia (HR: 1.02, IC95%: 0.95-1.09; $p=0.56$; $I^2=0\%$). Por último, con relación a calidad de vida y eventos adversos, se encontró que los TKIs mejoraron la calidad de vida con un buen control de los síntomas y los eventos adversos fueron consistentes con los encontrados previamente asociados a TKIs y quimioterapia, en pacientes clínicamente seleccionados según características mencionadas previamente. Dos ensayos compararon TKIs con quimioterapia (i.e pemetrexed) en pacientes que nunca habían fumado. En ellos se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la tasa de respuesta total y la PFS favoreciendo a gefitinib (30.1% vs 14.9%; $p<0.001$) (9.4 meses vs 2.9 meses; $p=0.010$), respectivamente. Sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en relación a la OS. Por otro lado, un estudio que evalúa gefitinib en pacientes con NSCLC no escamoso no se encontraron diferencias en la tasa de respuesta total, pero sí en la PFS en donde se favoreció el uso de pemetrexed (0.51, IC95% 0.36-0.73; $p<0.001$), no se evaluó el efecto respecto al OS. Por último, en los pacientes en los que se sabía el estado de mutación de EGFR, se encontró que en pacientes sin mutaciones la quimioterapia (docetaxel) mejoró la PFS en comparación a los TKIs (HR: 0.71, IC95%: 0.53-0.95; $p=0.02$). Se reporta que también hubo una mejora estadísticamente significativa en la OS en los pacientes que usaron docetaxel, pero el valor p fue igual a 0.05 (HR: 0.73, IC95% 0.53-1.00; $p=0,05$)

Wei-Xiang et al. 2012 (14), Es una revisión sistemática/meta-análisis el cual incluyó búsquedas realizadas en pubmed EMBASE, The Cochrane Register of Controlled Trials and China National Knowledge Infrastructure, también se consideraron los pósteres de ESMO y ASCO en los últimos 10 años. Se seleccionaron ECAs en fase 2 o 3 que compararan TKIs como monoterapia con quimioterapia (docetaxel o pemetrexed), que

incluyera pacientes con NSCLC confirmado y previamente tratados y que tuvieran información suficiente para extraer los datos necesarios. Lo que dio un total de 3218 pacientes de 8 ensayos clínicos, 1602 para el grupo de TKIs y 1616 para el de quimioterapia. La revisión de los ensayos incluidos se hizo hasta marzo 2012 y fue realizada por dos revisores pares, los cuales a su vez realizaron una evaluación de la calidad de los estudios utilizando la escala Jadad, todos los ensayos incluidos tuvieron una puntuación de 3 a más, a excepción de un ensayo que obtuvo una puntuación de 2. También se evaluó el sesgo de publicación utilizando las pruebas de Begg (funnel plot) y Egger en donde no se encontró evidencia de sesgo. Se calculó la PFS, la OS, la tasa de respuesta, la tasa de sobrevida a un 1 año y los eventos adversos de grado 3 y 4. En los casos en el que los valores individuales de la PFS o de la OS no estaba reportados, se calculó utilizando el método de Parmer et al 1988. Se evaluó la heterogeneidad y si esta se encontró estadísticamente significativa se utilizó un modelo de efectos aleatorios, de lo contrario se utilizó un modelo de efectos fijos. El objetivo del estudio fue comparar los TKIs como monoterapia, en relación a su eficacia y seguridad, con quimioterapia (docetaxel o pemetrexed) como tratamiento de segunda línea para pacientes con NSCLC previamente tratados. Con respecto a la OS, no se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la OS de los HR reportados en seis de los ocho ensayos incluidos (HR: 1.00, IC95% 0.92-1.10; $p=0.943$), no se encontró heterogeneidad en los estudios ($p=0.52$). Con respecto a la PFS, también se calculó el HR usando el estimado reportado por seis de los ocho ensayos y tampoco se encontró diferencias estadísticamente significativas entre los TKIs y la quimioterapia (HR: 0.90; IC95% 0.75-1.08; $p=0.258$), se encontró heterogeneidad para el cálculo de este estimado ($p=0.003$). En el análisis por sub-grupo realizado según locación geográfica sí se encontró una diferencia en la PFS estadísticamente significativa que favorecía el uso de los TKIs en pacientes del Este asiático (HR: 0.73, IC95%: 0.55-0.97; $p=0.03$), no se encontró heterogeneidad ($p=0.067$). Por otro lado, con relación a la tasa de respuesta total, se estimó el RR (donde un RR mayor a 1 significa una tasa de respuesta total en el grupo de TKIs) incluyendo valores reportados por los ocho ensayos clínicos y se encontró que si hubo una mejora estadísticamente significativa para los pacientes que utilizaron TKIs (RR: 1.50, IC95%: 1.22-1.83; $p=0.000$), no se encontró heterogeneidad ($p=0.336$). De la misma forma para el análisis por subgrupo según localización geográfica también se encontró una mejora en la tasa de respuesta total para los pacientes en el grupo de TKIs del Este Asiático (RR: 1.96, IC95%: 1.46-2.63; $p=0.000$) sin evidencia de heterogeneidad ($p=0.642$). Con respecto a la tasa de sobrevida a un año cinco de los ocho ensayos reportaron este dato, se encontró que tanto TKI como quimioterapia eran tratamientos comparables, dado que no hubo una diferencia estadísticamente significativa, tampoco hubo evidencia de heterogeneidad ($p=0.928$). Por último, con respecto a eventos adversos de severidad 3-4, se reportó una mayor proporción de casos nuevos de neutropenia, neutropenia febril y neurotoxicidad en el grupo de quimioterapia pero menor proporción de casos nuevos de rash; mucositis, náuseas y vómitos fueron similares en ambos grupos para estos niveles de severidad.

C. OTRAS EVALUACIONES DE TECNOLOGÍA

Greenhalgh et al 2015 (review of NICE technology appraisals 162 and 175) (15). En esta evaluación de tecnología, se menciona que actualmente NICE recomienda erlotinib o docetaxel como tratamientos de segunda línea para NSCLC. Sin embargo, también menciona, que NICE no recomienda erlotinib en pacientes que tienen enfermedad avanzada o metastásica que tengan contraindicado o que no toleren docetaxel. Asimismo, menciona que gefitinib y pemetrexed actualmente no cuentan con la recomendación de NICE como alternativas de tratamiento en segunda línea para NSCLC, en Inglaterra y Gales. No se mencionan otros medicamentos o TKIs, como afatinib.

El objetivo de esta evaluación de tecnología fue valorar el uso de TKIs (i.e erlotinib y gefitinib) como segunda línea de tratamiento en comparación con quimioterapia en pacientes con NSCLC. Se incluyeron solo ensayos clínicos aleatorizados y controlados que estudiaran la eficacia de erlotinib o gefitinib como monoterapia comparado con docetaxel o la mejor terapia de soporte o entre los mismos TKIs en pacientes con NSCLC localmente avanzando o metastásico que hubieran progresado a quimioterapia como primera línea de tratamiento. Los desenlaces evaluados en relación a la eficacia clínica fueron la OS, la PFS, tasa de respuesta, eventos adversos y calidad de vida. El proceso de selección de estudios fue realizada por dos revisores y de haber discrepancias se consultó a un tercer revisor, lo que dio un total de 12 ensayos clínicos incluidos en 25 artículos, de los cuales 5 ensayos evaluaron erlotinib, dos ensayos compraron erlotinib con Docetaxel en población con y sin mutaciones en EGFR (DELTA) y solo en población sin mutaciones en EGFR (TAILOR), un ensayo comparó erlotinib con quimioterapia (docetaxel o pemetrexed) en pacientes en los que no se sabía si tenían o no mutaciones en EGFR al momento de la aleatorización (TITAN), un ensayo que comparó erlotinib con placebo en pacientes donde tampoco se conocía si tenían o no mutaciones en EGFR (BR.21) y un ensayo que comparó erlotinib con gefitinib en pacientes con mutaciones en EGFR confirmada o probables (Kim et al). El ensayo TITAN y BR.21 reportaron resultados por subgrupo según tipo de mutación. Adicionalmente, se realizó una evaluación de la calidad de dichos ensayos incluidos y se concluyó que todos tenían una buena calidad metodológica. En relación a la OS en pacientes con mutaciones en EGFR se presenta los resultados del ensayo TITAN y BR.21, en ninguno de los dos ensayos se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la OS en pacientes que recibieron erlotinib en comparación a pacientes que recibieron Docetaxel/Pemetrexed o la mejor terapia de soporte (HR: 1.19, IC95%: 0.12-11.49; p=0.88) y (HR: 0.55, IC95%: 0.25-1.19; p=0.12), respectivamente. Por otro lado, con respecto a la PFS en pacientes con mutaciones en EGFR se presenta los resultados de Kim et al. y TITAN. En Kim et al. no se reporta el estimado de HR para la PFS. Sin embargo, se menciona la mediana de la PFS en meses la cual fue de 11.9 para ambos brazos, tanto para gefitinib como erlotinib. En el ensayo TITAN no se encontraron diferencias estadísticamente significativas de la PFS en pacientes que recibieron erlotinib en comparación a pacientes que recibieron docetaxel/pemetrexed (HR: 0.71, IC95%: 0.13-3.97; (valor p no reportado).

Por último, con respecto a la tasa de respuesta se presentan los resultados de Kim et al y BR.21. En el ensayo Kim et al, la tasa de respuesta para el grupo de gefitinib fue de 66.70% y para el grupo de erlotinib de 62.50% no se presenta el valor p, por lo tanto no podemos definir si esta diferencia fue estadísticamente significativa. Por otro lado, en el ensayo BR.21 no se presentan las tasas de respuesta por grupo de erlotinib y la mejor terapia de soporte, pero se presenta la tasa de respuesta total 26.67% con un valor p = 0.035. Por último, la calidad de vida y los eventos adversos fueron evaluados en toda la población. Con respecto a la calidad de vida el estudio de Kim et al., y el ensayo TITAN no encontraron diferencias estadísticamente significativas en la calidad de vida. Sin embargo, el ensayo BR.21 en el que se compara erlotinib en relación a la mejor terapia de soporte, sí encontró una mejor calidad de vida global en los pacientes que recibieron erlotinib. El ensayo TITAN y BR.21 reportaron resultados por subgrupo según tipo de mutación. Con respecto a los eventos adversos de grado 3-4 de severidad en relación a fatiga, diarrea y rash. Se encontró que había una mayor proporción de fatiga en el grupo que recibió quimioterapia en comparación al grupo que recibió erlotinib (TITAN, TAILOR), así como en relación al grupo que recibió la mejor terapia de soporte (BR.21). En comparación a gefitinib, al igual que para el grupo de erlotinib no se presentó fatiga (Kim et al) En relación a diarrea y rash, se observó que el grupo que recibió erlotinib presentó una mayor proporción de eventos en comparación a el grupo que recibió quimioterapia (TITAN, TAILOR) así como en relación al grupo que recibió la mejor terapia de soporte (BR.21) erlotinib comprado con gefitinib presentó una mayor proporción de rash, pero en relación a diarrea no se presentaron eventos en ninguno de los dos grupos (Kim et al).

Así, en relación a la población con NSCLC con mutación en el gen EGFR, la evaluación de tecnología del NICE concluye lo siguiente respecto al erlotinib y gefitinib (el cual no se encuentra en el mercado peruano) como tratamiento de segunda línea:

“No se identificaron ensayos realizados solo en población con presencia de alguna mutación en EGFR. La información de la presencia o ausencia de las mutaciones fue obtenida de forma retrospectiva de pequeños análisis de sub-grupos de los ensayos que incluyeron pacientes en los que se desconocía si tenían o no mutaciones en EGFR al momento de la aleatorización. Los datos descritos en estos análisis fueron basados en un pequeño número de pacientes. Los resultados reportados fueron diversos y, en muchos casos, tienen limitaciones de pobre reporte y carencia de poder estadístico”.

Respecto a la población NSCLC sin mutación en el gen EGFR, la evaluación de la tecnología del NICE establece que no se encontró diferencias entre los TKIs, erlotinib o gefitinib, y cualquier otro tratamiento. Sin embargo, respecto a la PFS, dos ensayos clínicos sí encontraron un beneficio mayor en aquellos que recibieron docetaxel, respecto a los que recibieron erlotinib.

Debido a lo limitado de la data en pacientes con mutaciones en EGFR, NICE concluye que la evidencia que apoya los tratamientos de segunda línea con TKIs para esta población es limitada, y que ensayos clínicos futuros deben realizarse para probar que existe un efecto diferenciado de los TKIs dependiendo si existe o no mutaciones en el gen EGFR.

D. ENSAYOS CLÍNICOS

Debido a que el foco de la presente evaluación es determinar la eficacia y seguridad de afatinib como segunda línea de tratamiento en NSCLC avanzado, se hace una descripción en el presente trabajo del único estudio encontrado en la búsqueda bibliográfica realizada que responde a la pregunta PICO que guía la presente evaluación de tecnología (Yang et al., 2012).

Yang et al, 2012 (16) Ensayo clínico en fase 2 (LUX-Lung2). Este ensayo se realizó en Taiwán y Estados Unidos. El objetivo del estudio fue evaluar la eficacia de Afatinib en pacientes con adenocarcinoma pulmonar y mutaciones en EGFR. El ensayo tuvo un solo brazo con 129 pacientes tratados con Afatinib, de los cuales 61 recibieron Afatinib como primera línea y 68 como segunda línea luego de un régimen de quimioterapia estándar. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma pulmonar medible según TNM en estadio IIIB con derrame pleural y IV, que tuvieran mutaciones confirmadas en EGFR, con progresión luego de un régimen de quimioterapia estándar o que nunca hubiera recibido quimioterapia estándar, con un ECOG de 0-2. El estudio excluyó a aquellos pacientes que hubieran recibido tratamiento previo con quimioterapia estándar, terapia biológica o endocrina en las 4 semanas previas al inicio del ensayo, radioterapia en las 2 semanas previas al inicio del ensayo o tratamiento previo con otros inhibidores de tirosina quinasa, cáncer metastásico cerebral solo si el estado era inestable, problemas gastrointestinales serios, infecciones serias. Disfunción o enfermedades cardíacas, funciones hepática, renales o hematologías normales, o alguna enfermedad importante en los últimos 5 años. El desenlace primario fue la tasa de respuesta objetiva y los desenlaces secundarios fueron el control y duración de respuesta de la enfermedad, la disminución del tumor, la PFS y la OS. De los 129 pacientes, 99 empezaron con una dosis de 50mg y 30 con una dosis de 40mg. En el grupo de Afatinib de 50mg, 38 pacientes recibían Afatinib como primera línea y 61 como segunda línea. En el grupo de Afatinib de 40mg, 23 pacientes recibieron Afatinib como primera línea y 7 como segunda línea. Se perdieron 16 pacientes recibiendo Afatinib 50mg: 12 por efectos adversos, 2 se rehusaron a continuar el tratamiento y 2 se retiraron. Asimismo, se perdieron 4 pacientes que recibieron Afatinib 40mg por algún evento adverso. Con respecto al desenlace principal (ORR) 2 pacientes (2%) del total de pacientes tuvieron una respuesta completa, estos pacientes tenían mutaciones comunes (i.e. delección exón 19 y sustitución exón 21 L858R), 77 pacientes (60%) tuvieron una respuesta parcial, de los cuales 68 tenían las mutaciones comunes y 9 otras mutaciones. Con respecto a los desenlaces secundarios PFS y OS se observó una mediana de 10.1 (IC95%: 8.12-13.80) meses y una media de 24.8 (IC95%:21.98-38.74) meses, respectivamente. En los análisis por subgrupo de Afatinib como primera línea obtuvo una mediana de PFS de 12 (IC95%: 8.12-15.64) meses y la OS no se pudo calcular. En el análisis de Afatinib como segunda línea se obtuvo una mediana de PFS de 8 (IC95%: 4.63-13.83) meses y una mediana de OS de 23.3 (IC95%:18.53-38.01) meses.

Los resultados de este ensayo clínico de fase 2, de un único brazo, no controlado deben ser interpretados con cautela, y aún como preliminares que justifican futuros estudios controlados, de fase 3 (i.e., ensayos clínicos aleatorizados, controlados, con poder suficiente para probar hipótesis), pero que son aún resultado muy limitados como para sustentar decisiones clínicas en la práctica. Esto es especialmente relevante en el contexto actual, donde existen otras alternativas para el tratamiento de segunda línea para NSCLC, como el docetaxel, pemetrexed y erlotinib, los cuales cuentan en la actualidad con un mayor cuerpo de evidencia que los sustentan.

V. DISCUSIÓN

La presente evaluación de tecnología encuentra, desde la base de guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas, evaluación de tecnologías y ensayos clínicos, que la evidencia que apoya el uso de afatinib como segunda línea de tratamiento es muy escasa. De hecho, solo existe un ensayo clínico fase 2, que evalúa el impacto de dicho medicamento en pacientes NSCLC con mutación EGFR positivo en pacientes que han progresado luego de estar recibiendo tratamiento de primera línea. Sin embargo, este estudio, LUX-Lung 2, consistió en un solo brazo por lo que no es posible conocer su beneficio sobre otros tratamientos disponibles como segunda línea, los cuales incluyen otros TKIs y especialmente quimioterapia con docetaxel o pemetrexed.

Esta escasez de evidencia científica para apoyar el uso de afatinib como terapia de segunda línea en cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), explica la relativa ausencia en la mayoría de guías de práctica clínica revisadas de recomendaciones específicas que involucren afatinib. De manera similar, es notoria la ausencia de afatinib en revisiones sistemáticas donde se valore la eficacia y seguridad de TKIs como segunda línea de tratamiento en comparación con las otras alternativas disponibles, incluyendo docetaxel y pemetrexed.

De hecho, la mayoría de guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas y evaluación de tecnología incluyen erlotinib y gefitinib (este último no se encuentra disponible en el mercado peruano), así como también docetaxel y pemetrexed, como alternativas comparables como tratamiento de segunda línea para cáncer de pulmón de células no pequeñas. Esto se debe a la existencia de un cuerpo de evidencia mayor, generada a partir de ensayos clínicos aleatorizados y comparativos donde se evalúan estos medicamentos como segunda línea de tratamiento. Así, en términos generales, se evidencia que las guías de práctica clínica, son consistentes en recomendar quimioterapia con docetaxel o pemetrexed como segunda línea de tratamiento. Esta recomendación es hecha en general sin ligarla al estado de mutación del gen EGFR, siendo que la evidencia científica surge de ensayos clínicos donde la población estudiada no fue aleatorizada en base a la existencia de la mutación en este gen, lo cual habría sido importante para poder valorar diferencias en la eficacia y seguridad de TKIs comparados con quimioterapia con medicamentos como docetaxel o pemetrexed. Estos estudios reportan en sus análisis de población a tratar que en general ambos tipos de tratamiento (i.e., TKIs y quimioterapia con docetaxel y pemetrexed) tienen similar beneficio en términos de seguridad y eficacia como segunda línea de tratamiento en cáncer de pulmón de células no pequeñas. Sin embargo, es preciso notar que erlotinib también es recomendado, en general, de manera consistente en las guías consultadas, especialmente para casos de cáncer de pulmón de células no pequeñas con presencia de mutaciones en el gen EGFR.

Esta recomendación de erlotinib como segunda línea de tratamiento en presencia de mutación en el gen EGFR tiene en general una fuerza débil en las guías consultadas. Esto se debe a que la recomendación no se basa en ensayos clínicos en los que se haya

estudiado directamente el efecto de este medicamento en poblaciones con cáncer de pulmón de células no pequeñas con mutación en el gen EGFR, sino más bien de estudios con análisis *post hoc* y revisiones sistemáticas donde se hacen análisis meta-analíticos exploratorios de dichos estudios. Esta limitación en la evidencia científica respecto al uso de erlotinib en segunda línea de tratamiento es demostrada con mayor rigurosidad por la evaluación de tecnología realizada por Greenhalgh et al. (Review of NICE technology appraisals 162 and 175), publicada en junio del 2015. Así, respecto al beneficio de erlotinib con respecto a docetaxel en el tratamiento de segunda línea, esta evaluación del NICE especifica que “No se identificaron ensayos realizados solo en población con presencia de alguna mutación en EGFR. La información de la presencia o ausencia de las mutaciones fue obtenida de forma retrospectiva de pequeños análisis de sub-grupos de los ensayos que incluyeron pacientes en los que se desconocía si tenían o no mutaciones en EGFR al momento de la aleatorización. Los datos descritos en estos análisis fueron basados en un pequeño número de pacientes. Los resultados reportados fueron diversos y, en muchos casos, tienen limitaciones de pobre reporte y carencia de poder estadístico.” Con ello, esta evaluación del NICE concluye que para pacientes con mutación EGFR hay limitada evidencia por lo que no es posible determinar el mejor tratamiento entre erlotinib y docetaxel.

Debido a la escasez de evidencia directa que favorezca el uso de erlotinib respecto a docetaxel o pemetrexed para el tratamiento de cáncer de pulmón de células no pequeñas con mutaciones en el gen EGFR que ha progresado luego del tratamiento de primera línea con quimioterapia estándar, se hace necesario que futuras investigaciones puedan evaluar esta área. Así, ensayos clínicos aleatorizados y comparativos, realizados en la población específica con cáncer de células no pequeñas con mutación EGFR, podrán identificar diferencias si las hubiese en el beneficio otorgado por erlotinib, u otros TKIs, respecto a docetaxel o pemetrexed. Dicha información es clave, especialmente en el contexto de un sistema de provisión de servicios de salud del seguro social, como es ESSALUD, que tiene en su petitorio farmacológico tratamientos como el docetaxel y pemetrexed, con probado beneficio como tratamiento de segunda línea para cáncer de células no pequeñas avanzado o metastásico, como ha sido evidenciado en la presente evaluación de tecnología. El hecho que docetaxel y pemetrexed estén incluidos en el Petitorio Farmacológico de Essalud permite un acceso rápido de los pacientes a los mismos, lo que se traduce en una mejor oportunidad de uso.

VI. CONCLUSIONES

- Las guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas y evaluación de tecnologías recomiendan de manera consistente erlotinib, docetaxel o pemetrexed como alternativas de tratamiento de segunda línea en cáncer de pulmón de células no pequeñas, independientemente de la mutación EGFR, ya que presentan similar perfil de seguridad y eficacia valorada en diversos ensayos clínicos aleatorizados y comparativos, especialmente, respecto a sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad.
- La evidencia científica que apoya el uso de TKIs, de entre los que erlotinib y gefitinib (el cual no se encuentra en el mercado peruano), como segunda línea de tratamiento en este tipo de cáncer con mutación EGFR es débil ya que ha sido generada a partir de análisis post hoc de ensayos clínicos donde la aleatorización no fue realizada en base al estado de la mutación EGFR.
- La presente evaluación de tecnología ha encontrado que la evidencia científica que apoya el uso de afatinib como segunda línea de tratamiento en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas con mutación EGFR es muy escasa, limitándose a un único ensayo clínico de fase 2, LUX-Lung 2, el cual tuvo un diseño no controlado.
- Es de notar que afatinib no es consistentemente recomendado o evaluado como alternativa en este tipo de tratamiento en las guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas, meta-análisis y evaluaciones de tecnologías.
- El Petitorio Farmacológico de Essalud vigente incluye docetaxel y pemetrexed, quienes tienen evidencia de eficacia como tratamiento de segunda línea de tratamiento en cáncer de células no pequeñas, independientemente de la mutación EGFR. Este hecho de estar incluido en el Petitorio Farmacológico de Essalud hace que sea el tratamiento de mejor evidencia de eficacia más accesible para los beneficiarios de Essalud, lo que se traduce en una óptima oportunidad de uso.
- Al momento, la evidencia clínica que apoya el uso de erlotinib como segunda línea de tratamiento de cáncer de pulmón de células no pequeñas con mutaciones en el gen EGFR con enfermedad avanzada o metastásica es limitada. La escasez de evidencia es una limitación aún mayor para el caso de afatinib. La consideración de estos medicamentos como de uso fuera del petitorio para casos de cáncer de pulmón de células no pequeñas con mutación EGFR se puede reconsiderar si aparece nueva información proveniente de estudios clínicos de calidad metodológica que evidencie diferencias clínicas entre TKIs disponibles en el mercado peruano y docetaxel o pemetrexed (los cuales están disponibles en el Petitorio Farmacológico de Essalud).

VII. RECOMENDACIONES

Seguir las recomendaciones de las guías de práctica clínica internacionales respecto al tratamiento de segunda línea de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas que han progresado a primera línea con quimioterapia basada en platinos según disponibilidad de medicamentos en el Petitorio Farmacológico de Essalud.

VIII. BIBLIOGRAFIA

1. ESMO/ACF Patient Guide Series. Cáncer de pulmón de células no pequeñas [Internet]. 2014. Available from: <http://www.esmo.org/content/download/7253/143223/file/ES-Cancer-de-Pulmon-de-Celulas-no-Pequeñas-PDF>
2. American Cancer Society. ¿Qué es el cáncer de pulmón no microcítico? [Internet]. 2015. Available from: <http://www.cancer.org/espanol/cancer/cancerdepulmonnomicrocitico-celulasno/guiadetallada/cancer-de-pulmon-no-microcitico-celulas-no-pequeñas-what-is-non-small-cell-lung-cancer>
3. Lee DH, Srimuninnimit V, Cheng R, Wang X, Orlando M. Epidermal Growth Factor Receptor Mutation Status in the Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer: Lessons Learned. *Cancer Res Treat Off J Korean Cancer Assoc.* 2015 Apr 29;
4. SIGN. Management of lung cancer- A national clinical guideline [Internet]. 2014. Available from: <http://www.sign.ac.uk/pdf/SIGN137.pdf>
5. M. Reck, S. Popat, N. Reinmuth, D. De Ruysscher, K. M. Kerr, S. Peters, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2014 Agosto;1:1–13.
6. Masters GA, Temin S, Azzoli CG, Giaccone G, Baker S, Brahmer JR, et al. Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2015 Oct 20;33(30):3488–515.
7. National Comprehensive Cancer Network. Non-Small Cell Lung Cancer V 1.2016 [Internet]. 2015. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf
8. Langer CJ. Epidermal growth factor receptor inhibition in mutation-positive non-small-cell lung cancer: is afatinib better or simply newer? *J Clin Oncol.* 2013 Sep;31(27):3303–6.
9. (PEBC) P in E care, Cancer Care Ontario (CCO). Use of the Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors Gefitinib (Iressa®), Erlotinib (Tarceva®), Afatinib, Dacomitinib or Icotinib in the Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer: A Clinical Practice Guideline [Internet]. 2014. Available from: <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=34353>

10. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2005 Jul 14;353(2):123–32.
11. Ning Li, Lu Yang, Wei Ou, Liang Zhang, Song-liang Zhang, Si-yu Wang. Meta-Analysis of EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors Compared with Chemotherapy as Second-Line Treatment in Pretreated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *PLoS ONE*. 2014 Jul;9(7):e102777.doi:10.1371.
12. Claire L. Vale, Sarah Burdett, David J. Fisher, Neal Navani. Should Tyrosine Kinase Inhibitors Be Considered for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Patients With Wild Type EGFR? Two Systematic Reviews and Meta-Analyses of Randomized Trials. *Clin Lung Cancer*. 2015 May;16(3):173–82.
13. P.M. Ellis, N. Coakley, R. Feld, S. Kuruvilla, Y.C. Ung. Use of the epidermal growth factor receptor inhibitors gefitinib, erlotinib, afatinib, dacomitinib, and icotinib in the treatment of non-small-cell lung cancer: a systematic review. *Curr Oncol*. 2015 Jun;22(3):e183–2015.
14. Wei-Xiang Qi, Zan Shen, Feng Lin, Yuan-Jue Sun, Da-Liu Min, Li-Na Tang, et al. Comparison of the Efficacy and Safety of EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor Monotherapy with Standard Second-line Chemotherapy in Previously Treated Advanced Non-small-cell Lung Cancer: a Systematic Review and Meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2012;13:5177–82.
15. Janette Greenhalgh, Adrian Bagust, Angela Boland, Kerry Dwan, Sophie Beale, Juliet Hockenhull, et al. Erlotinib and gefitinib for treating non-small cell lung cancer that has progressed following prior chemotherapy (review of NICE technology appraisals 162 and 175): a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2015 Jun;19(47):1366–5278.
16. Yang JC, Shih JY, Su WC, Hsia TC, Tsai CM, Ou SH, et al. Afatinib for patients with lung adenocarcinoma and epidermal growth factor receptor mutations (LUX-Lung 2): a phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2012 May;13(5):539–48.

TABLA DE EVIDENCIA

Autor	Objetivo	Diseño	Desenlace primario GLOBAL*	Desenlace primario sub grupos
Yang et al., 2012. LUX-Lung-2	Evalúa eficacia de Afatinib en pacientes con Adenocarcinoma pulmonar y mutaciones en EGFR	E.C. de un solo brazo, fase 2, en Taiwán y USA. 129 tratados (61 Afatinib como primera línea y 68 después de un régimen de QT)	PFS: mediana 10.1 (IC95%: 8.12-13.80) meses OS: mediana 24.8 (IC95%21.98-38-74) meses	PFS 1ra línea: mediana 12 (IC95%: 8.21-15.64) meses PFS 2da línea: 8.0 (IC95%4.63-13.83) OS 1ra línea: NA OS 2da línea: mediana 23.3 (IC95%: 18.53-38.01) meses