



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° 006-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016**

**SEGURIDAD Y EFICACIA DEL USO CONSECUTIVO DE AFATINIB Y
ERLOTINIB EN EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA DE CÁNCER DE
PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS (NSCLC) EN PACIENTES CON
MUTACION EN EL GEN DEL RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO
EPIDÉRMICO (EGFR), QUE HAYAN RESPONDIDO PREVIAMENTE AL
TRATAMIENTO CON UNO DE ELLOS.**



**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



Enero, 2016



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. Alejandra Burela Prado - Equipo Técnico Evaluador de Tecnologías Sanitarias – IETSI-ESSALUD.
4. Patricia Pimentel Álvarez - Médica Oncóloga, Jefa del Servicio de Especialidades Médica, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren-ESSALUD
5. Manuel Leiva Gálvez - Médico Oncólogo, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren-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



CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Seguridad y eficacia del uso consecutivo de afatinib y erlotinib en el tratamiento de primera línea de cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) en pacientes con mutación en el gen del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), que hayan respondido previamente al tratamiento con uno de ellos. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 006-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016. Lima, Perú. 2016.

ABREVIATURAS

AHRQ	The Agency for Healthcare Research and Quality
ASCO	American Society of Clinical Oncology
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (Receptor del factor de crecimiento epidérmico)
ESMO	European Society for Medical Oncology
NCCN	The National Comprehensive Cancer Network
NICE	The National Institute for Health and Care Excellence
NSCLC	Non Small Cell Lung Cancer (Cáncer de pulmón de células no pequeñas)
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
TKI	Tyrosine Kinase Inhibitors (Inhibidor de tirosina quinasa)



CONTENIDO

I. RESUMEN.....	5
II. INTRODUCCIÓN.....	7
A. ANTECEDENTES.....	7
B. TECNOLOGIA DE INTERÉS: AFATINIB.....	8
III. METODOLOGÍA.....	9
A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	9
B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	9
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD.....	9
D. EXTRACCIÓN DE DATOS Y SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA.....	9
IV. RESULTADOS.....	11
A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA.....	11
B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACION DE LA EVIDENCIA.....	12
V. DISCUSIÓN.....	13
VI. CONCLUSIONES.....	16
VII. RECOMENDACIONES.....	18
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	19
IX. ANEXOS.....	21
ANEXO N° 1: Condiciones de Uso.....	21



I. RESUMEN

- 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, se decide aprobar el uso de erlotinib por tener un menor costo en el mercado.
- A partir de la aprobación del uso de erlotinib, surge una nueva pregunta a resolver con respecto a los pacientes que ya se encontraban en tratamiento con afatinib extra institucionalmente. De hecho, existen situaciones como ésta en las que se plantea el cambio de un TKI a otro, aún en condiciones en las que se ha logrado buena evolución clínica y en ausencia de efectos adversos serios al TKI de inicio, por razones más bien extramédicas (como también pueden ser cambios en la disponibilidad del TKI y costos). Así, se plantea la pregunta si el intercambio entre TKIs en dichas condiciones mantiene la respuesta lograda con el primer TKI.
- Es por ello que el presente dictamen expone la evaluación de la eficacia y seguridad del uso consecutivo, de dos TKIs distintos (i.e afatinib y erlotinib) para el tratamiento de primera línea de NSCLC avanzando (estadio IIIB) o metastásico (estadio IV) en pacientes con mutaciones en el gen EGFR, que hayan obtenido respuesta completa sin toxicidad inaceptable previamente al tratamiento con un TKI.
- En la presente evaluación sobre el uso consecutivo de dos TKIs (i.e afatinib y erlotinib) no se ha encontrado evidencia directa que evalúe la eficacia y seguridad sostenida al intercambiar TKIs para el tratamiento de primera línea de NSCLC en pacientes con mutación en EGFR, en pacientes que han respondido a uno de dichos TKIs sin presentar toxicidad inaceptable.
- Tomando en consideración la evidencia expuesta en el dictamen N° 002-SDEPFyOTS-DETS IETSI-2015 donde no se encontraron diferencias entre afatinib y erlotinib a nivel clínico con respecto a su eficacia y seguridad, es razonable esperar por analogía que ambos fármacos al ser similares pueden ser intercambiables con un bajo riesgo de que se modifique el curso clínico de la enfermedad logrado con el TKI inicial.
- La población de interés en la presente evaluación de tecnología son los pacientes que han presentado una respuesta excepcional al TKI utilizado (i.e., respuesta completa sin toxicidad importante). En estos casos, y considerando la ausencia de evidencia directa que demuestre que el intercambio de TKIs, en el contexto de no progresión, mantiene la seguridad y eficacia del TKI ya iniciado, el grado de incertidumbre escala a un mayor nivel de complejidad. Por lo tanto, se acude a la opinión de expertos.



- Así, en opinión de expertos se establece que ante la ausencia de evidencia directa que respalde el intercambio de TKIs y en los casos de pacientes que presentan una respuesta completa al tratamiento, lo mejor es intentar 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.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI, aprueba por el periodo de un año a partir de la fecha de publicación del presente Dictamen Preliminar, el uso de afatinib en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) con mutación del gen EGFR, con enfermedad localmente avanzada o metastásica, que presentan respuesta completa sin toxicidad inaceptable con afatinib recibido extra institucionalmente (Anexo 01). Notar que todos aquellos pacientes nuevos con diagnóstico de NSCLC con mutación en el gen EGFR, y aquellos que no cumplen los criterios de respuesta completa al afatinib sin toxicidad inaceptable, deberán acogerse al Dictamen Preliminar N° 002-SDEPFyOTS-DETS IETSI-2015.
- Los Comités Farmacoterapéuticos de las redes asistenciales deberán evaluar estos casos de manera exhaustiva, bajo responsabilidad, teniendo en cuenta que el presente Dictamen Preliminar no reemplaza al Dictamen Preliminar N° 002-SDEPFyOTS-DETS IETSI-2015, dado que cada dictamen responde a una población diferente.
- Dado que la evidencia que respalda el intercambio de TKIs, es aún limitada, se establece que el efecto de dicho intercambio se evaluará con los datos de los pacientes que hayan recibido afatinib, bajo las condiciones del presente dictamen. Esta información será tomada en cuenta en la reevaluación de este medicamento al terminar la vigencia de este Dictamen Preliminar (un año a partir de la fecha de publicación).



II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

En el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 002-SDEPFyOTS-DETS IETSI-2015 se evaluó la eficacia y seguridad del uso de afatinib en pacientes con cáncer de pulmón de célula no pequeñas (NSCLC) con mutación en el dominio de tirosina quinasa del gen del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), que no hubieran recibido tratamiento previo. En aquel dictamen (N° 002-SDEPFyOTS-DETS IETSI-2015), luego de concluir que no existe diferencia en la eficacia y seguridad entre erlotinib y afatinib, y por las diferencias de costos, decide aprobar el uso de erlotinib.

Una vez aprobado el uso de erlotinib, surge una nueva pregunta a responder con respecto al tratamiento de NSCLC en pacientes con mutación en el dominio de tirosina quinasa del gen EGFR tributarios a erlotinib como tratamiento de primera línea, que hasta antes de la aprobación de erlotinib venían recibiendo tratamiento con afatinib de manera particular (fuera de la institución).

Así, la Dra. Patricia Pimentel Álvarez a través del Comité Farmacológico del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, siguiendo la Directiva N° 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, sobre la que ha sido elaborado el presente Dictamen:

P	Pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas con mutación del gen EGFR, con enfermedad localmente avanzada o metastásica, que actualmente reciben tratamiento en primera línea con un inhibidor de tirosina quinasa (afatinib) y presentan respuesta completa y que no ha presentado toxicidad inaceptable.
I	Afatinib 40mg vía oral diaria
C	Otro inhibidor de tirosina quinasa (Erlotinib)
O	Sobrevida global Sobrevida libre de enfermedad Calidad de vida tasa de respuesta objetiva Eventos adversos



Es por ello que en el presente dictamen se expone la evaluación de la eficacia y seguridad del uso consecutivo de dos TKIs distintos (i.e afatinib y erlotinib) para el tratamiento de primera línea de NSCLC, localmente avanzando o metastásico, en pacientes con mutaciones en el dominio de tirosina quinasa del gen del EGFR, que hayan respondido previamente al tratamiento con uno de ellos.

B. TECNOLOGIA DE INTERÉS: AFATINIB

Los Fármacos EGFR-TKI inhiben el dominio de la tirosina quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). El EGFR es un receptor de la familia de proteínas erbB. Los erbB son proteínas que incluyen cuatro receptores de tirosina quinasas (i.e erbB1, erbB2, erbB3, erbB4) Estos receptores también tiene otros nombres por los cuales son más conocidos, al erbB1 también se le denomina EGFR o HER1, al erbB2 también se le conoce como HER2 o Neu, al erbB3 y erbB4 se les llama HER3 y HER4, respectivamente(1).

Afatinib es un fármaco EGFR-TKI de segunda generación. Éste se une de forma irreversible al dominio de tirosina quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR/ErbB1/HER1) y a los otros receptores miembros de la familia ErbB (i.e HER2/erbB2 y erbB4/HER4) y de forma indirecta afecta la formación de heterodímeros activos para erbB3/HER3(2). Por lo tanto, afatinib inhibe la acción de todos los receptores de la familia erbB, a diferencia de otros EGFR-TKIs de primera generación (como el erlotinib, gefitinib, entre otros), de los cuales solo se ha caracterizado su acción en uno de los receptores de la familia erbB (i.e EGFR/ErbB1/HER1) y de manera reversible(3). Afatinib está indicado para el tratamiento de NSCLC localmente avanzando o metastásico siempre y cuando el paciente tenga una mutación en el dominio de tirosina quinasa del gen EGFR y el paciente no haya sido tratado previamente con otro inhibidor de tirosina quinasa(4).



III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad del uso consecutivo, independiente del orden, de dos TKIs distintos (i.e Afatinib y Erlotinib) para el tratamiento de primera línea de NSCLC localmente avanzando o metastásico en pacientes con mutaciones en el dominio de tirosina quinasa del gen EGFR, en las bases de datos de PubMed-MEDLINE y TRIPDATABASE. Se hizo una búsqueda adicional en la www.clinicaltrials.gov, para poder identificar ensayos aún en elaboración o que no hayan sido publicados. Adicionalmente, se hizo una búsqueda dentro de la información generada por grupos que realizan revisiones sistemáticas, evaluación de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica, tales como The Cochrane Library, The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), The Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) y The National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Por último, también se realizó una búsqueda en la información reportada por la sociedad americana de oncología (ASCO por sus siglas en inglés) y la sociedad europea de oncología médica (ESMO por sus siglas en inglés).

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para la búsqueda en las bases de datos consultadas se utilizaron los siguientes términos generales: "Non-Small-Cell Lung", "NSCLC", "non small cell lung cancer", "interchange" (como prefijo), "switch" (como prefijo), "tyrosine kinase inhibitors" y "TKI".

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Se prioriza la inclusión de guías de práctica clínica, evaluación de tecnologías sanitarias, revisiones sistemáticas/ meta-análisis y ensayos clínicos que permitan responder a la pregunta PICO formulada, los cuales constituyen el tipo de evidencia de mayor solidez. De no encontrarse este tipo de documentos, se decide ampliar la búsqueda con la finalidad de incluir estudios observacionales que permitan brindar cierto nivel de evidencia.

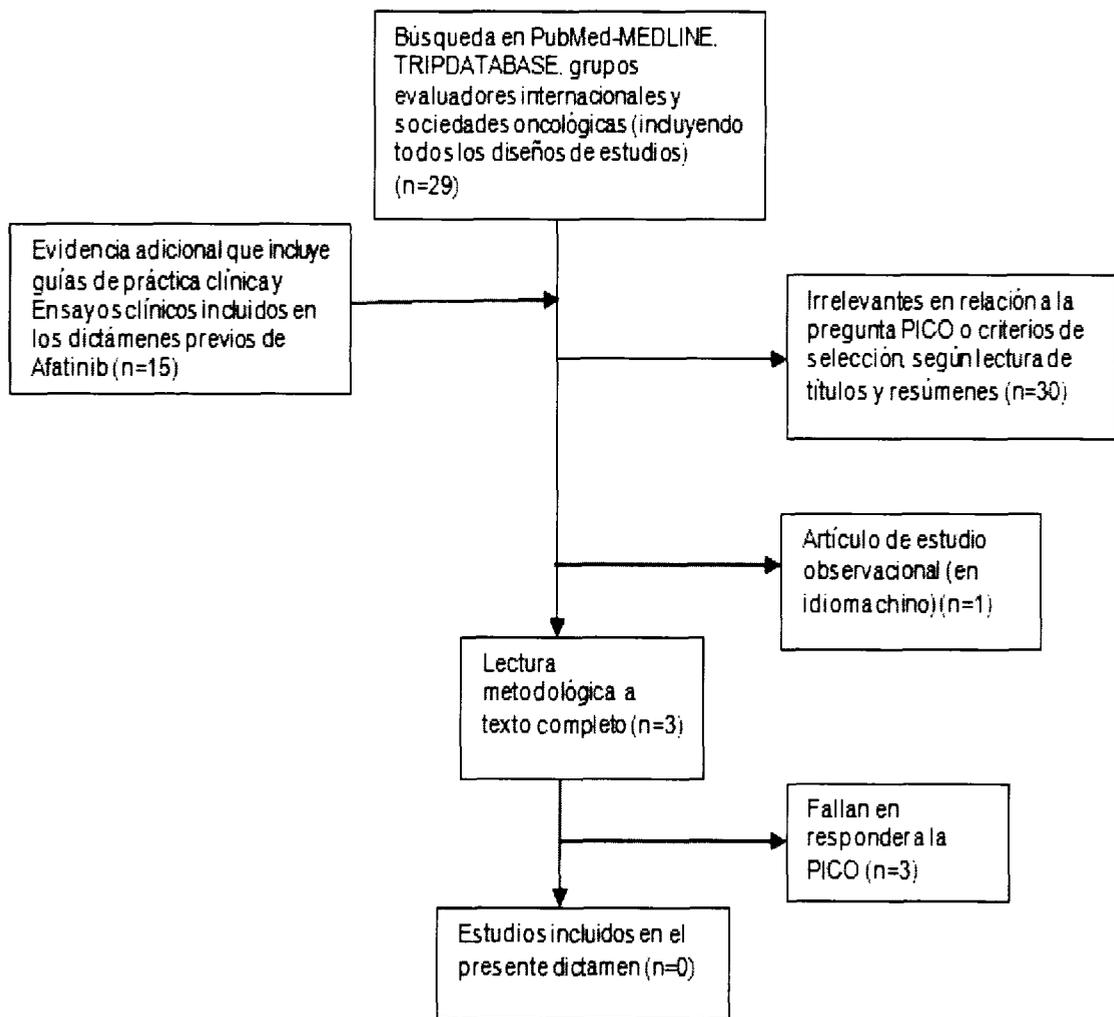
D. EXTRACCIÓN DE DATOS Y SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA

La búsqueda realizada estuvo orientada (como se observa en la pregunta PICO) a identificar evidencia científica que sustente la eficacia y seguridad del uso consecutivo



de dos TKIs distintos (i.e Afatinib y Erlotinib) como tratamiento de primera línea en pacientes con NSCLC localmente avanzando o metastásico con mutación en el gen EGFR que hubieran recibido previamente otro TKI y hubieran presentado una respuesta completa sin presencia de toxicidad inaceptable. Sin embargo, no se identificaron guías de práctica clínica, ensayos clínicos, revisiones sistemáticas/meta-análisis, ni estudios observacionales que respondieran a dicha pregunta PICO.

FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFÍA ENCONTRADA



IV. RESULTADOS

A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

A continuación, se sintetiza toda la evidencia considerada para el presente dictamen (tanto la evidencia encontrada en la presente evaluación como la evidencia utilizada en dos dictámenes previos de afatinib N° 002-SDEPFyOTS-DETS IETSI-2015 y N° 003-SDEPFyOTS-DETS IETSI-2015) y se explica cómo esta evidencia falla en responder de manera precisa la pregunta PICO de interés.

Guías de práctica clínica: No se encontraron guías que respondieran a la pregunta PICO

Revisiones sistemáticas/meta-análisis: No se encontraron revisiones que respondieran a la pregunta PICO

Ensayos Clínicos: No se encontraron ensayos clínicos que respondieran a la pregunta PICO de manera precisa.

En la búsqueda realizada previamente para el Dictamen N° 002-SDEPFyOTS-DETS IETSI-2015 se identificaron un total de 7 ensayos clínicos relacionados al uso de afatinib como tratamiento para el NSCLC (i.e LUX-Lung1, LUX-Lung 2, LUX-Lung 3, LUX-Lung 4, LUX-Lung 5, LUX-Lung 6, LUX-Lung 7). Asimismo, la revisión realizada para el dictamen N° 003-SDEPFyOTS-DETS IETSI-2015, permitió ampliar la búsqueda de ensayos clínicos para el uso de afatinib o erlotinib como tratamiento de segunda línea en pacientes con NSCLC. En aquella revisión se encontraron 3 ensayos clínicos adicionales que evaluaron Erlotinib (i.e DELTA, TAYLOR, TITAN y BR.21). De todos estos ensayos encontrados, tanto para afatinib como para erlotinib, sólo el LUX-Lung 1(5) y LUX-Lung 4(6) realizaron su estudio en población que previamente había recibido tratamiento con otro TKI de interés (i.e erlotinib). Sin embargo, en ambos casos, como parte del criterio de inclusión, los pacientes tenían que haber adquirido resistencia o ser progresivos al tratamiento con este TKI recibido previamente. Por otro lado, si bien no existen ensayos de comparación directa entre erlotinib y afatinib, el LUX-Lung 7 realizó una comparación directa (head-to-head) entre dos TKI de diferentes generaciones (i.e gefitinib y afatinib), si bien en este estudio no se compara directamente erlotinib con afatinib, sí compara dos TKIs de diferentes generaciones, lo que, por analogía, nos daría cierta evidencia con relación a los resultados obtenidos en los pacientes que hicieron cross over al tratamiento. Sin embargo, hasta la fecha no se ha publicado ningún resultado de este ensayo. Por último, con respecto a los ensayos que evaluaron el uso de Erlotinib como tratamiento de segunda línea, no hubo pacientes que previamente hubieran utilizado Afatinib, por tratarse de un fármaco



que salió al mercado posterior a Erlotinib y al ser tratamientos de segunda línea se estaría implicando progresión al primer TKI.

En conclusión, a la fecha no existe ningún ensayo clínico que nos permita evaluar la eficacia y seguridad del uso de erlotinib o afatinib de forma consecutiva en pacientes que no han realizado progresión al uso de un TKI.

Estudios observacionales: Se encontraron 4 estudios observacionales, potencialmente a incluir, que evaluaron el intercambio de TKIs (i.e erlotinib y gefitinib) en pacientes sin progresión al TKI usado inicialmente. Sin embargo, ninguno evalúa el uso consecutivo de afatinib y erlotinib.

B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACION DE LA EVIDENCIA

No se incluye resumen ni evaluación de ningún artículo debido a que todos los artículos evaluados fallan en responder a la pregunta PICO de interés.



V. DISCUSIÓN

La presente evaluación de tecnología realizó una búsqueda de la evidencia existente tanto en guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas, meta-análisis, evaluación de tecnologías, ensayos clínicos y estudios observacionales; respecto a la seguridad y eficacia del uso consecutivo de dos TKIs distintos (i.e afatinib y erlotinib) en el tratamiento de NSCLC con mutación en EGFR, en pacientes que hubieran respondido al tratamiento con el primer TKI y sin presentar toxicidad importante.

En la sección de resultados, se menciona que existen 2 ensayos clínicos (i.e LUX-Lung 1 y LUX-Lung 4) que evalúan el tratamiento con afatinib en pacientes que previamente han utilizado otro TKI (i.e erlotinib o gefitinib). Sin embargo, al revisar los artículos de dichos ensayos a texto completo, se observa en los criterios de inclusión que las personas que habían utilizado previamente otro TKI habían progresado a dicho tratamiento. Por lo tanto, ambos ensayos fallan en responder a la población de interés, la cual incluye pacientes que hayan respondido al tratamiento de primera línea con un TKI.

Es hecho de que existan diferencias en el mecanismo de acción de afatinib y erlotinib, ha llevado a hipotetizar que podrían tener distintos perfiles de eficacia y seguridad en el tratamiento de NSCLC. Específicamente, erlotinib, que es un TKI denominado de primera generación, se une de manera reversible al dominio de tirosina quinasa de un solo receptor de la familia erbB (i.e., el receptor del factor de crecimiento epidérmico, EGFR/ErbB1/HER1). Por su parte, Afatinib, considerado un TKI de segunda generación, se une de forma irreversible al dominio de tirosina quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR/ErbB1/HER1) y a los otros receptores miembros de la familia ErbB (i.e HER2/erbB2 y erbB4/HER4) y de forma indirecta afecta la formación de heterodímeros activos para erbB3. Sin embargo, hasta la fecha no se ha podido probar que estas diferencias a nivel pre-clínico se traduzcan en diferencias a un nivel clínico como ha sido discutido en el Dictamen N° 002-SDEPFyOTS-DETS IETSI-2015.

Así también, tal como se presenta en el dictamen N° 002-SDEPFyOTS-DETS IETSI-2015, es de notar que a la fecha ningún ensayo clínico ha encontrado diferencias en el tiempo de supervivencia global entre quimioterapia estándar y TKIs como tratamientos de primera línea en pacientes con NSCLC localmente avanzando o metastásico y mutación en el gen EGFR. De igual manera, si bien sí se ha demostrado que existe un aumento en la supervivencia libre de progresión en pacientes que reciben TKI, como tratamiento de primera línea, en comparación a los que reciben quimioterapia estándar, la mediana de progresión libre de enfermedad para afatinib es de aproximadamente 11 meses de vida, según lo reportado en los estudios de Sequist et al, 2013 y Wu et al, 2014(8,9) y para erlotinib de aproximadamente 9.7 a 13.1 meses, según el estudio de Rossel et al, 2012 y Zhou et al 2011, respectivamente(10,11). Por lo tanto, se espera que en algún momento del transcurso de la enfermedad haya

progresión independientemente del TKI utilizado, lo que, a juzgar por las medianas de los estudios mencionados, sucedería alrededor de los 12 meses de tratamiento.

Debido a la ausencia de estudios que permitan responder la pregunta PICO de interés en la presente evaluación, se considera pertinente tomar en cuenta una vez más la información obtenida en el dictamen N° 002-SDEPFyOTS-DETS IETSI-2015. En este dictamen se evidencia claramente que erlotinib y afatinib tienen un perfil de seguridad y eficacia similar como tratamiento de primera línea de NSCLC con mutación en el gen EGFR. Por analogía, este similar perfil de seguridad y eficacia entre erlotinib y afatinib conllevaría a esperar que el cambio de uno al otro, en el contexto de no progresión, no afectaría la respuesta obtenida al momento del cambio.

Así, es claro que al momento no existe evidencia directa que sugiera que el intercambio entre TKIs en el contexto de no progresión conlleve a cambios en el curso de la eficacia y seguridad obtenida con el TKI iniciado. Por otro lado, a pesar de que existen diferencias en el mecanismo de acción entre erlotinib y afatinib, estas diferencias pre-clínicas no se traducen en diferencias clínicas hasta donde se ha podido avanzar en la actualidad en la investigación científica. Y ya que ambos fármacos tienen perfiles de seguridad y eficacia similares, es razonable esperar que al intercambiarlos no habría mayor riesgo de cambiar el curso clínico ya establecido con el primer TKI. De hecho, según los ensayos clínicos se esperarían una sobrevida libre de progresión de aproximadamente 12 meses con cualquiera de los dos TKIs. Esto además es consistente con el hecho que la sobrevida global encontrada para ambos TKIs es similar a la obtenida con quimioterapia estándar, como se ha mostrado en el Dictamen Preliminar N° 002-SDEPFyOTS-DETS IETSI-2015. Es decir, con toda esta evidencia presentada, se espera que haya progresión de la enfermedad en algún momento, independiente al TKI utilizado, por el mismo curso clínico de la enfermedad.

Entonces, existen tres premisas a considerar 1) la ausencia de evidencia directa, 2) los perfiles similares de eficacia y seguridad entre erlotinib y afatinib y 3) la inminente progresión de la enfermedad. Teniendo en cuenta las dos últimas premisas, y a la luz de la mejor evidencia al momento disponible, es razonable esperar que no haya mayor riesgo en cambiar de un TKI al otro en el contexto de no progresión y en ausencia de efectos adversos serios (suponiendo que se desee hacer este cambio por alguna razón no médica, como por ejemplo disponibilidad del medicamento o costos). Sin embargo, es clave tener en cuenta que la población de interés en la presente evaluación de tecnología son los pacientes que han presentado una respuesta excepcional al TKI utilizado (i.e., respuesta completa sin toxicidad inaceptable). En estos casos, y considerado la premisa inicial de ausencia de evidencia directa que demuestre que el intercambio de TKIs, en el contexto de no progresión, mantiene la seguridad y eficacia del TKI ya iniciado, el grado de incertidumbre escala a un mayor nivel de complejidad. A este punto se acude a la opinión de expertos.

Así, dos de los médicos oncólogos de nuestra institución (Dra. Patricia Pimentel y el Dr. Manuel Leiva), opinan que ante la falta de evidencia directa que respalde el



intercambio de TKIs y en los pacientes que presenten una respuesta completa al tratamiento, lo mejor es intentar 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.



VI. CONCLUSIONES

- Existen situaciones en las que se plantea el cambio de un TKI a otro, aún en condiciones en las que se ha logrado buena evolución clínica y en ausencia de efectos adversos serios al TKI de inicio, por razones más bien extramédicas (como disponibilidad del TKI y costos). Así, se plantea la pregunta si el intercambio entre TKIs en dichas condiciones mantiene la respuesta lograda con el primer TKI.
- En la presente evaluación sobre el uso consecutivo de dos TKIs (i.e afatinib y erlotinib) no se ha encontrado evidencia directa que evalúe la eficacia y seguridad sostenida al intercambiar TKIs para el tratamiento de primera línea de NSCLC en pacientes con mutación en EGFR, en pacientes que han respondido a uno de dichos TKIs sin presentar toxicidad inaceptable.
- Tomando en consideración la evidencia expuesta en el dictamen N° 002-SDEPFyOTS-DETS IETSI-2015 donde no se encontraron diferencias entre afatinib y erlotinib a nivel clínico con respecto a su eficacia y seguridad, es razonable esperar por analogía que ambos fármacos al ser similares pueden ser intercambiables con un bajo riesgo de que se modifique el curso clínico de la enfermedad logrado con el TKI inicial.
- La población de interés en la presente evaluación de tecnología son los pacientes que han presentado una respuesta excepcional al TKI utilizado (i.e., respuesta completa sin toxicidad importante). En estos casos, y considerando la ausencia de evidencia directa que demuestre que el intercambio de TKIs, en el contexto de no progresión, mantiene la seguridad y eficacia del TKI ya iniciado, el grado de incertidumbre escala a un mayor nivel de complejidad. Por lo tanto, se acude a la opinión de expertos.
- Así, en opinión de expertos se establece que ante la falta de evidencia directa que respalde el intercambio de TKIs y en los casos de pacientes que presentan una respuesta completa al tratamiento, lo mejor es intentar 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.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI, aprueba por el periodo de un año a partir de la fecha de publicación del presente Dictamen Preliminar, el uso de afatinib en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) con mutación del gen EGFR, con enfermedad localmente avanzada o metastásica, que presentan respuesta completa sin toxicidad inaceptable con afatinib recibido extra institucionalmente (Anexo 01). Notar que todos aquellos pacientes nuevos con



diagnóstico de NSCLC con mutación en el gen EGFR, y aquellos que no cumplen los criterios de respuesta completa al afatinib sin toxicidad inaceptable, deberán acogerse al Dictamen Preliminar N° 002-SDEPFyOTS-DETS IETSI-2015.

- Los Comités Farmacoterapéuticos de las redes asistenciales deberán evaluar estos casos de manera exhaustiva, bajo responsabilidad, teniendo en cuenta que el presente Dictamen Preliminar no reemplaza al Dictamen Preliminar N° 002-SDEPFyOTS-DETS IETSI-2015, dado que cada dictamen responde a una población diferente.
- Dado que la evidencia que respalda el intercambio de TKIs, es aún limitada, se establece que el efecto de dicho intercambio se evaluará con los datos de los pacientes que hayan recibido afatinib, bajo las condiciones del presente dictamen. Esta información será tomada en cuenta en la reevaluación de este medicamento al terminar la vigencia de este Dictamen Preliminar (un año a partir de la fecha de publicación).



VII. RECOMENDACIONES

Luego de utilizado el medicamento, el médico tratante deberá reportar al Comité Farmacoterapéutico correspondiente la evolución clínica de cada paciente según lo estipulado en el Anexo N° 07 de la Directiva N°002-IETSI-ESSALUD-2015 y luego elevado al IETSI.

Este informe (Anexo N° 07) deberá contener de manera sistemática la siguiente información:

Desenlaces clínicos a reportar

1. Sobrevida global medida desde el diagnóstico
2. Sobrevida global medida desde el inicio de tratamiento con afatinib
3. Sobrevida libre de progresión (RECIST V 1.1) ,medido desde el inicio de tratamiento con afatinib
4. Eventos adversos con severidad según el CTCAE: diarrea, mucositis, rash, fatiga, eventos hematológicos y otros eventos adversos clínicamente significativos también podrán ser reportados según el criterio del médico tratante.
5. Estado general según ECOG.



VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hirsh V. Next-Generation Covalent Irreversible Kinase Inhibitors in NSCLC: Focus on Afatinib. *BioDrugs Clin Immunother Biopharm Gene Ther.* 2015 Jun;29(3):167–83.
2. Roskoski R. The ErbB/HER family of protein-tyrosine kinases and cancer. *Pharmacol Res.* 2014 Jan;79:34–74.
3. Solca F, Dahl G, Zoepfel A, Bader G, Sanderson M, Klein C, et al. Target binding properties and cellular activity of afatinib (BIBW 2992), an irreversible ErbB family blocker. *J Pharmacol Exp Ther.* 2012 Nov;343(2):342–50.
4. Program in Evidence-Based Care (PEBC), Cancer Care Ontario, (CCO). Use of the Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors Gefitinib (Iressa®), Erlotinib (Tarceva®), Afatinib, Dacomitinib or Icotinib in the Treatment of Non–SmallCell Lung Cancer: A Clinical Practice Guideline [Internet]. 2014. Available from: <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=34353>
5. Miller VA, Hirsh V, Cadranel J, Chen Y-M, Park K, Kim S-W, et al. Afatinib versus placebo for patients with advanced, metastatic non-small-cell lung cancer after failure of erlotinib, gefitinib, or both, and one or two lines of chemotherapy (LUX-Lung 1): a phase 2b/3 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2012 May;13(5):528–38.
6. Katakami N, Atagi S, Goto K, Hida T, Horai T, Inoue A, et al. LUX-Lung 4: a phase II trial of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer who progressed during prior treatment with erlotinib, gefitinib, or both. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2013 Sep 20;31(27):3335–41.
7. Takeda M, Okamoto I, Tsurutani J, Oiso N, Kawada A, Nakagawa K. Clinical impact of switching to a second EGFR-TKI after a severe AE related to a first EGFR-TKI in EGFR-mutated NSCLC. *Jpn J Clin Oncol.* 2012 Jun;42(6):528–33.
8. Sequist LV, Yang JC-H, Yamamoto N, O'Byrne K, Hirsh V, Mok T, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2013 Sep 20;31(27):3327–34.
9. Wu Y-L, Zhou C, Hu C-P, Feng J, Lu S, Huang Y, et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014 Feb;15(2):213–22.
10. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European



patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012 Mar;13(3):239–46.

11. Zhou C, Wu Y-L, Chen G, Feng J, Liu X-Q, Wang C, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2011 Aug;12(8):735–42.



IX. ANEXOS

ANEXO N° 1: Condiciones de Uso

La persona a ser considerada para recibir afatinib 40mg dosis diaria vía oral (que será aprobada por un periodo máximo de 6 meses), deberá cumplir con los siguientes criterios clínicos los cuales deberán ser acreditados por el médico tratante, al momento de solicitar la aprobación del medicamento, al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico.

Diagnóstico/condición de salud	<ul style="list-style-type: none"> - Cáncer de pulmón de células no pequeñas con mutación confirmada del gen EGFR, estadio clínico IIIB o IV que ha venido recibiendo afatinib, como tratamiento de primera línea, con respuesta completa y sin toxicidad inaceptable.
Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente	<p>6 meses</p>
Grupo Etario	<ul style="list-style-type: none"> - 18 años o más
Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento	<ul style="list-style-type: none"> - ECOG 0-1 - Paciente con respuesta completa según RECIST (Versión 1.1): Desaparición de lesiones target/medibles y no target/no medibles, acompañado de la no aparición de lesiones nuevas (medibles o no medibles) - Paciente no ha presentado una toxicidad importante a afatinib.
Presentar la siguiente información ADICIONAL debidamente documentada en el expediente del paciente de solicitud del medicamento.	<ul style="list-style-type: none"> - Pruebas de función hepática, función renal, hematológica. - Adicionalmente, el Comité Farmacoterapéutico a cargo de la evaluación de cada expediente puede solicitar los exámenes auxiliares que considere pertinentes para cada caso específico de pacientes con condiciones particulares.



Presentar la siguiente información debidamente documentada al término de la administración del tratamiento y al seguimiento con el Anexo 07 de la Directiva 002-IETSI-ESALUD-2015.

- Sobrevida global medida desde el diagnóstico (fecha de resultado de la anatomía patológica) y medida desde la enfermedad metastásica (fecha de reporta de primera lesión metastásica en tomografía o gammagrafía)
- Sobrevida medida desde el inicio de tratamiento con afatinib
- Sobrevida libre de progresión medida desde el inicio del tratamiento con afatinib en base a criterios RECIST (v 1.1)
- Eventos adversos con severidad según el CTCAE, versión 4.0: diarrea, mucositis, rash, fatiga, eventos hematológicos, otros eventos adversos clínicamente significativos puede ser reportados según el criterio del médico tratante.
- Estado general según el ECOG

