

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de ramucirumab (Cyramza®) en combinación con erlotinib en el tratamiento de primera línea de cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico con mutación EGFR

IPT, 19/2021. V1

Fecha de publicación: 5 de mayo de 2021¹

El cáncer de pulmón (CP) es uno de los tipos de cáncer más frecuente en los países desarrollados (1), siendo la primera causa de muerte por cáncer a nivel mundial (18,4% del total de muertes por cáncer en 2018, con un aumento del 0,2% respecto a 2017) (2), siendo el tabaco el principal factor de riesgo de CP y el responsable del 71% de las muertes (3). No obstante, se estima que alrededor del 25% de los casos de CP se dan en personas que nunca han fumado. Entre los factores de riesgo en no fumadores se incluyen la exposición (ambiental, ocupacional o doméstica) al tabaco, exposición a ciertos carcinógenos como asbesto o radón, factores hormonales, genéticos y la dieta (4, 5). El CP se caracteriza por una elevada incidencia de metástasis cerebrales (6).

En 2019, el CP ha seguido siendo la principal causa de muerte por tumor en varones en España, aunque con una reducción del 0,4% respecto al año 2017 y un aumento del 2,2% en mujeres (2). En España, el CP es el cuarto tipo de cáncer más frecuente situándose por detrás del cáncer colorrectal, de próstata y de mama. Para 2020 se estiman 29.638 nuevos casos de CP en España (21.847 en hombres y 7.791 mujeres) (2). La edad media al diagnóstico del CP oscila entre los 55 y los 75 años (3). La tasa de incidencia ajustada por edad en Europa es de 53,5 por cada 100.000 habitantes/año (3). Mientras la incidencia parece estar disminuyendo en hombres, continúa aumentando en la población femenina en nuestro país (7). En el año 2019 se registraron en nuestro país 22.153 muertes por CP, la mayoría en varones (2).

Los tumores pulmonares se clasifican en dos grandes grupos, carcinomas de pulmón microcíticos o de células pequeñas (CPM), que representan aproximadamente un 15-20% de los CP, y carcinomas de pulmón no microcíticos o de células no pequeñas (CPNM), los cuales representan el 80-85% de los CP (3, 8). Dentro de los CPNM se distinguen a su vez distintos subtipos histológicos, siendo los más prevalentes: adenocarcinoma (37-47%), carcinoma epidermoide o de células escamosas (25-32%) y carcinoma de células grandes (10-18%) (9). La caracterización histológica del tumor es un elemento esencial por sus implicaciones en el pronóstico y en el tratamiento de la enfermedad (10).

Más de dos tercios de los pacientes son diagnosticados en un estadio avanzado o metastásico de la enfermedad (estadio IIIB y estadio IV), sin opciones de tratamiento potencialmente curativo, por lo que su pronóstico es muy desfavorable, especialmente en la enfermedad

metastásica, donde las tasas de supervivencia a 5 años no superan el 4% (11).

En comparación con otros tipos de cáncer, el CPNM es uno de los que más alteraciones genéticas presentan (*EGFR*, *ALK*, *BRAF*, *HER2*, *ERBB2*, *ROS1*), hecho que le hace candidato al tratamiento dirigido mediante fármacos más selectivos. Estas terapias han logrado un mejor control de los síntomas de la enfermedad y una mejora en la supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) (3, 12, 13).

El factor de crecimiento epidérmico (EGF) y su receptor (EGFR), han sido identificados como elementos clave que promueven el proceso de crecimiento celular y proliferación de células normales y neoplásicas. El EGFR es detectable en aproximadamente el 85-90% (14) de las muestras de CPNM metastásico. Se calcula que la frecuencia de mutaciones sobre EGFR es aproximadamente del 10% en la población de raza caucásica mientras que la frecuencia es mayor, alrededor del 30%, para la población asiática. Las mutaciones activadoras EGFR son más frecuentes en mujeres y en no fumadores, en tumores de histología no escamosa y en asiáticos. Aproximadamente entre el 25-40% de los pacientes con CPNM con mutaciones activadoras EGFR presentan metástasis cerebrales (15). Las mutaciones de sensibilización más frecuentes en CPNM son Ex19del y L858R que representan el 85-90%. Los tumores que albergan estas mutaciones son particularmente sensibles a los inhibidores de la tirosina-quinasa (TKI) asociadas con el EGFR (TKI-EGFR).

Los objetivos del abordaje del CPNM son: el incremento de la SG, el manejo de síntomas y la mejora de la calidad de vida (9). La elección del tratamiento debe tener en cuenta factores como la histología del tumor, la afectación ganglionar, el tamaño del tumor primario, la presencia de metástasis, la función pulmonar basal, las características moleculares para las que existe terapia dirigida (mutación EGFR, traslocación EML4-ALK, ROS1), el sexo, la edad del paciente, el estado funcional, así como otras comorbilidades y las preferencias del paciente (3, 9). Las guías de tratamiento (16-19) recomiendan la realización de test moleculares para priorizar las terapias dirigidas.

Actualmente los TKI se consideran el tratamiento estándar en primera línea de CPNM localmente avanzado o metastásico en aquellos tumores que presentan mutación del EGFR (3, 19), al haber demostrado superioridad frente a la quimioterapia convencional en estudios fase III (20-22). Sin embargo, los tumores casi siempre desarrollan resistencia al tratamiento con TKI-EGFR y la enfermedad progresa. Son varios los mecanismos de resistencia que puede exhibir el tumor frente al tratamiento con TKI-EGFR, pero quizá uno de los más frecuentes sea la presencia de la mutación T790M (50-60%) (19). La presencia de esta mutación en pacientes sin tratamiento previo tiene baja prevalencia (2-5%) (3).

En el caso del CPNM en estadio IV, metastásico, el enfoque suele ser paliativo, ya que está más centrado en aumentar la supervivencia y calidad de vida del paciente, reduciendo al mínimo los posibles efectos secundarios producidos por el tratamiento.

Los TKI-EGFR aprobados en Europa para el tratamiento de primera línea en pacientes con CPNM metastásico con mutaciones activadoras EGFR en primera línea son: los TKI-EGFR de 1ª generación gefitinib (23) y erlotinib (24), la combinación de erlotinib con bevacizumab (no financiado) (25, 26), los TKI-EGFR de 2ª generación afatinib (27) y dacomitinib (28) y el TKI-EGFR de 3ª generación osimertinib (29).

Por otro lado, nos encontramos con terapias antitumorales antiangiogénicas que neutralizan la actividad biológica del VEGF y

¹Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 20 de octubre de 2020.

con ello producen una regresión de la vascularización de los tumores, inhibiendo su crecimiento. En el caso concreto del CPNM tenemos los antiangiogénicos, bevacizumab y ramucirumab, que han mostrado aumentar la eficacia de terapias habituales en el tratamiento del CPNM como la quimioterapia o TKI-EGFR cuando se utilizan de manera combinada (si bien, a fecha de elaboración del informe no se encuentran financiadas).

Al igual que en el resto de pacientes con cáncer, las intervenciones psicológicas constituyen una parte esencial de los cuidados de estos pacientes (30). Es frecuente, además, que el paciente se vea afectado emocionalmente (miedo, ira, dolor, ansiedad, depresión, soledad, etc.), requiriendo ser atendido psicológicamente (30).

RAMUCIRUMAB (CYRAMZA®)

La indicación autorizada objeto del presente informe es ramucirumab en combinación con erlotinib para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico metastásico con mutaciones activadoras del receptor del factor de crecimiento epidérmico. Ramucirumab también tiene indicaciones autorizadas en diferentes tipos de tumores (31).

La dosis recomendada de ramucirumab en combinación con erlotinib es 10 mg/kg cada dos semanas en perfusión intravenosa, hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La dosis recomendada de erlotinib es 150 mg por vía oral una vez al día.

El estado de mutación del EGFR debe determinarse antes del inicio del tratamiento utilizando un test validado.

Pueden requerirse modificaciones de la dosis (reducciones y/o interrupciones de dosis) en función de la toxicidad y la tolerabilidad individuales.

Farmacología

Ramucirumab es un anticuerpo monoclonal humano IgG1 dirigido contra el receptor 2 del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR-2) que es el mediador clave de la angiogénesis inducida por el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) (31). Hasta ahora no se han identificado biomarcadores predictivos de la actividad de ramucirumab.

Eficacia (32)

La eficacia de ramucirumab en combinación con erlotinib en el tratamiento de pacientes con CPNM metastásico, con mutación positiva del EGFR (Ex19del o L858R), que no han recibido tratamiento sistémico previo para la enfermedad metastásica procede de la parte B del ensayo clínico de fase Ib/III, I4T-MC-JVCY (RELAY).

La selección de la dosis de ramucirumab 10 mg/kg Q2W del estudio RELAY se llevó a cabo por simulación PK, teniendo en cuenta otros estudios con ramucirumab (32) (datos de seguridad clínica en estudios iniciales de dosis múltiples ascendentes (MAD) (32), I4T-IE-JVBM (32, 33), I4T-IE-JVBN (32, 34), REGARD (32, 35) y RAINBOW (32, 36, 37)).

La Parte B del ensayo clínico RELAY de fase III, multicéntrico, aleatorizado (1:1), doble ciego, con control activo comparó la eficacia y la seguridad de ramucirumab en combinación con erlotinib frente a placebo+erlotinib. Se incluyeron pacientes adultos con CPNM metastásico (CPNMm) en estadio IV o recurrente (intervalo mínimo de 12 meses sin enfermedad entre la finalización de la terapia sistémica y la recurrencia), con mutaciones activadoras (deleción del exón 19 o mutación L858R en el exón 21) del EGFR al inicio del estudio, que no habían recibido tratamiento sistémico previo, con estado funcional 0 o 1 según la escala Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) y una función orgánica adecuada. Los pacientes debían ser candidatos a recibir tratamiento con erlotinib en primera línea y tener al menos una o más lesiones medibles documentadas por tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM), según criterios RECIST v1.1. Se

excluyeron del estudio los pacientes con metástasis cerebrales o leptomeníngeas, con compresión de la médula espinal no controlada/inestable o con la mutación T90M. También se excluyeron los pacientes con alto riesgo de sangrado, con riesgo cardiovascular incluyendo cualquier problema tromboembólico arterial en los 6 meses previos al reclutamiento y pacientes con enfermedad cardiovascular no controlada o significativa, pacientes con insuficiencia hepática (cirrosis hepática grave Child-Pugh B [o peor]), pacientes con antecedentes hepatorenales, pacientes con evidencia de enfermedad pulmonar intersticial (EPI) o neumonitis, fibrosis pulmonar idiopática, neumonía por radiación o neumonía inducida por fármacos. Tampoco se incluyeron pacientes en tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos o antiagregantes plaquetarios (se permitió hasta 325 mg/día de ácido acetilsalicílico).

Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) para recibir ramucirumab (10 mg/Kg Q2W) y erlotinib (150 mg/día) o placebo y erlotinib (150 mg/día). El día 1 de cada ciclo, los pacientes recibieron erlotinib después de completar la infusión de ramucirumab. Los pacientes fueron tratados hasta progresión clínica o radiológica o toxicidad inaceptable.

Las evaluaciones del tumor se realizaron de acuerdo con los "Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos" (RECIST) versión 1.1.

Los factores de estratificación en la aleatorización fueron el género (hombre vs. mujer), región (Este asiático vs. otros) y el tipo de mutación del EGFR (deleción del exón 19 frente a la mutación L858R en el exón 21).

La variable principal del estudio fue la supervivencia libre de progresión evaluada por el investigador (SLP-INV) según criterios RECIST v1.1 por revisión radiológica, definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la progresión radiográfica o muerte por cualquier causa, lo que ocurriera antes. Las variables secundarias clave fueron la supervivencia global (SG) definida como el tiempo desde la aleatorización hasta muerte por cualquier causa, la tasa de respuesta objetiva (TRO) definida como el porcentaje de pacientes que alcanza respuesta completa (RC) y respuesta parcial (RP), la tasa de control de la enfermedad (TCE) definida como el porcentaje de pacientes que alcanzan RC, RP o enfermedad estable (EE) y la duración de la respuesta (DR). Además, se evaluó la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) mediante resultados informados por los pacientes (PRO, por sus siglas en inglés) con los cuestionarios LCSS (escala de síntomas de cáncer de pulmón) y EQ-5D-5L (cuestionario EuroQol de 5 dimensiones y 5 niveles). Las variables exploratorias fueron la supervivencia libre de progresión después del siguiente tratamiento (SLP2), el tiempo de deterioro (TTD), el tiempo hasta el diagnóstico de metástasis cerebrales y en pacientes que recibieron osimertinib después de la progresión de la enfermedad, la SLP2 y SG, y estudio de biomarcadores. Se realizaron análisis de sensibilidad para la SLP y la SG. Los pacientes sin evaluación de respuesta tumoral posterior al inicio del estudio por cualquier motivo se consideran no respondedores.

El análisis principal de eficacia se llevó a cabo en la población por intención de tratar (ITT), definida como todos los pacientes aleatorizados, independientemente de si recibieron o no la medicación en estudio.

Se aleatorizaron 449 pacientes (1:1) a recibir ramucirumab+erlotinib (n=224) o placebo+erlotinib (N=225). El tratamiento se administró hasta progresión de la enfermedad, el inicio de un nuevo tratamiento frente al cáncer, toxicidad inaceptable, retirada del consentimiento, muerte o la decisión del investigador, lo que ocurriera primero. Los pacientes con al menos una desviación importante del protocolo fueron similares en ambos brazos de tratamiento (22,3% en el brazo de ramucirumab+erlotinib y 17,8% en

el brazo de placebo+erlotinib), siendo las más frecuentes las relacionadas con la administración de medicamentos concomitantes no permitidos (4,9% en el brazo de ramucirumab+erlotinib y 2,2% en el brazo de placebo+erlotinib), estratificación incorrecta de pacientes (4,5% en el brazo de ramucirumab+erlotinib y 4,0% en el brazo de placebo+erlotinib); no suspender el tratamiento o reducción de dosis indicadas (2,7% en el brazo de ramucirumab+erlotinib y 2,2% en el brazo de placebo+erlotinib), pacientes que permanecieron en estudio y en tratamiento después de la progresión (1,3% en el brazo de ramucirumab+erlotinib y 2,7% en el brazo de placebo+erlotinib). Las desviaciones del protocolo no se consideraron que hubieran afectado a los resultados del estudio.

En general, las características basales, demográficas y de la enfermedad de los pacientes en la población ITT estaban equilibradas entre los brazos de tratamiento. La población asiática estaba sobrerrepresentada en el estudio. La mediana de edad fue 65 años (rango, 27 a 86 años) en el brazo de ramucirumab+erlotinib y 64 años (rango, 23 a 89 años) en el brazo de placebo+erlotinib. El 51,9% de los pacientes eran ≥ 65 años y el 12,9% ≥ 75 años. La mayoría de los pacientes en ambos brazos de tratamiento eran mujeres (62,9% frente a 63,1%), asiáticos (76,8% frente a 77,3%). Un 22,3% eran pacientes de raza blanca, el 60,8% nunca había fumado (59,8% frente a 61,8%), y todos tenían un ECOG PS de 0 o 1 (52,3% con estado funcional ECOG de 0 y 47,7% ECOG de 1). Respecto a las características de la enfermedad, el 96,4% presentaban histología de adenocarcinoma y la mayoría presentaba enfermedad metastásica (85,5%). El 54,1% de los pacientes presentaba una delección del exón 19 y el 45,4% una mutación L858R en el exón 21. En el 43,9% de los pacientes el estado de EGFR se determinó por Therascreen® y Cobas® y en el 55,9% con otros métodos, PCR o métodos de secuenciación de nueva generación (NGS, por sus siglas en inglés).

Los resultados de la variable principal de eficacia (SLP-INV) a fecha de corte de datos de 23-Enero-2019, cuando se había producido el 54,5% de los eventos en el brazo de ramucirumab+erlotinib y el 70,2% en el brazo de placebo+erlotinib y con una mediana de seguimiento de 20,7 meses (rango, 0,1-35,4) mostraron una reducción estadísticamente significativa del 41% en el riesgo de progresión y un aumento de 7 meses en la mediana de SLP a favor del brazo de ramucirumab+erlotinib vs. placebo+erlotinib (mediana de SLP: 19,4 meses (IC 95%: 15,38 – 21,55) y 12,4 meses (IC 95%: 10,97-13,50), respectivamente, HR 0,591 (IC 95%: 0,461 – 0,760); $p < 0,0001$). Las tasas de SLP a los 12, 24 y 30 meses en el brazo de ramucirumab+erlotinib fueron del 71,9%, 32,4% y 21,7%, respectivamente, y en el brazo de placebo+erlotinib del 50,7%, 22,9% y 11,3%, respectivamente.

El análisis de sensibilidad de SLP realizado por Revisión Central Independiente Enmascarada (RCIE), previamente especificado, fue consistente con la SLP-INV. De los 449 pacientes aleatorizados, se evaluaron 440 (217 en el grupo de ramucirumab+erlotinib y 223 en el grupo de placebo+erlotinib). La mediana de SLP evaluada por RCIE fue de 16,5 meses el brazo de ramucirumab+erlotinib y de 11,1 meses en el brazo de placebo+erlotinib, con un HR estratificado de 0,671 (IC 95%: 0,518-0,869) similar al del primer análisis evaluado por el investigador. Las tasas de concordancia fueron del 80,6% en el brazo de ramucirumab+erlotinib y del 76,7% en el brazo de placebo+erlotinib.

En la Tabla 1 se muestran los resultados de eficacia del estudio RELAY y en la Figura 1 se muestra la gráfica de Kaplan-Meier de SLP (variable principal) para la población ITT.

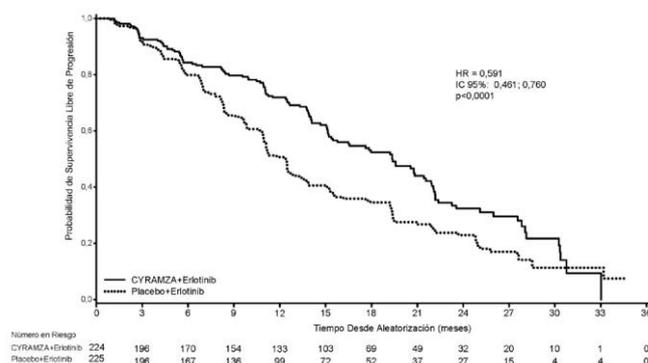
Tabla 1: Resumen de los datos de eficacia en RELAY – Población por intención de tratar (ITT)

	Ramucirumab y erlotinib N=224	Placebo y erlotinib N=225
Supervivencia libre de progresión (SLP)		
Número de eventos (%)	122 (54,5)	158 (70,2)
Mediana – meses (IC 95%)	19,4 (15,38; 21,55)	12,4 (10,97; 13,50)
Hazard Ratio (IC 95%)	0,591 (0,461; 0,760)	
Valor de p estratificado (Log-rank)	0 <0,0001	
Análisis intermedio de supervivencia global		
Número de fallecimientos (%)	37 (16,5)	42 (18,7)
Mediana – meses (IC 95%)	NA	NA
Hazard Ratio (IC 95%)	0,832 (0,532; 1,303)	
Valor de p estratificado (Log-rank)	0,4209	
Tasa de respuesta objetiva (Respuesta Completa + Respuesta Parcial)		
Ratio – porcentaje (IC 95%)	76 (70,8; 81,9)	75 (69,0; 80,3)
RC, n (%)	3 (1,3)	2 (0,9)
RP, n (%)	168 (75,0)	166 (73,8)
	N = 171	N = 168
Número de acontecimientos (%)	101 (59,1)	128 (76,2,1)
Mediana – meses (IC 95%)	18,0 (13,86; 19,78)	11,1 (9,69; 12,29)
Hazard Ratio (IC 95%)	0,619 (0,477; 0,805)	
Valor de p no estratificado (Log-rank)	0,0003	

Datos basados en la fecha de corte de datos del 23 de enero de 2019.

Abreviaturas: IC = intervalo de confianza, NA= no alcanzado, RC = respuesta completa, RP = respuesta parcial, HR = hazard ratio; ITT = intención de tratar; N = número total; SG = supervivencia global. Se utilizó un procedimiento de prueba jerárquico para evaluar la SG. Solo se evaluó la SG si la SLP era significativa. El valor alfa se controló para ambas variables.

Figura 1: Curvas de Kaplan-Meier para supervivencia libre de progresión de ramucirumab y erlotinib frente a placebo y erlotinib en el estudio RELAY



Los resultados de las variables secundarias se muestran en la tabla 1. Los datos de SG (variable secundaria) eran todavía inmaduros en el momento del análisis final de la SLP ya que solo se había producido el 26% de las muertes necesarias para el análisis final, la mediana de SG no se había alcanzado en ninguno de los brazos de tratamiento, (HR 0,832; IC 95%: 0,532-1,303; $p=0,4206$). Las TRO fueron similares en ambos brazos de tratamiento (76% y 75%), y fueron principalmente RP (75% vs. 73,8%, respectivamente). La mediana de DR fue mayor en el brazo de ramucirumab+erlotinib que en el grupo de placebo+erlotinib (18,0 meses (IC 95%: 13,9-19,8) frente a 11,1 meses (IC 95%: 9,7-12,3); HR no estratificado: 0,619 (IC 95%: 0,477-0,805); $p = 0,0003$). La DR por revisión independiente fue de 13,73

meses en el brazo de ramucirumab+erlotinib y de 8,38 meses en el brazo de placebo+erlotinib. La tasa de control de la enfermedad (RC+RP+EE) fue similar en ambos brazos de tratamiento (95,1% vs. 95,6%, $p=1,000$). No hubo diferencias en el tiempo para la respuesta objetiva (RC + RP) entre los brazos de tratamiento (mediana de 1,4 meses (rango: 0,9 a 21,9 meses) en ambos brazos de tratamiento).

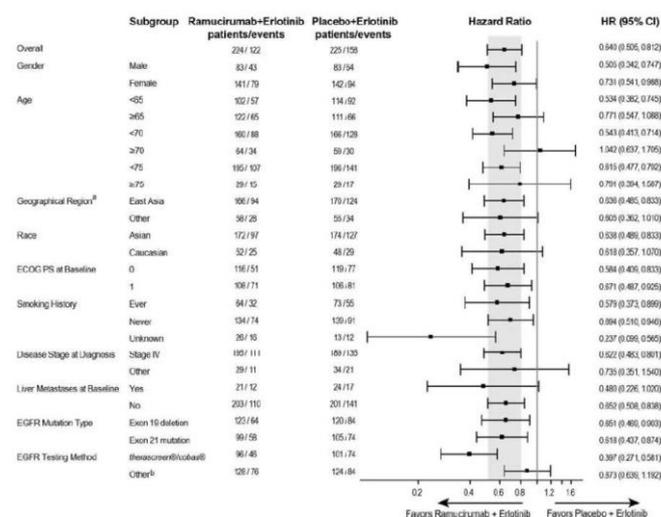
Los resultados de las variables exploratorias favorecieron al brazo de ramucirumab+erlotinib vs. placebo+erlotinib. En una actualización de datos con fecha corte 25-septiembre-2019, la mediana de SLP2 (variable exploratoria preespecificada) fue de 35,98 meses (IC 95%: 31,21 - NA) y de 29,17 meses (IC 95%: 24,77-37,82), respectivamente, HR 0,755 (IC 95%: 0,567-1,006), $p=0,0536$.

A fecha de corte de datos de 23-enero-2019, un 53,6% en el brazo de ramucirumab+erlotinib y un 69,3% en el brazo de placebo+erlotinib recibieron al menos una terapia anticancerígena posterior. El tratamiento anticancerígeno posterior recibido fue similar entre los brazos de tratamiento, el 24% de los pacientes recibieron quimioterapia (22,5% y 25,6% en los brazos de ramucirumab+erlotinib y placebo+erlotinib, respectivamente, principalmente quimioterapia basada en platino (21,7% vs. 21,8%) y el 73% recibió un TKI-EGFR (74,2% vs. 72,4%), principalmente erlotinib (50,8% vs. 35,3%), osimertinib (15% vs. 22,4%) y gefitinib (6,7% vs. 5,8%). Un 3,3% vs. 1,9% recibieron inmunoterapia, respectivamente. En cuanto a la segunda terapia posterior (tercera línea de tratamiento), el 28,1% de los pacientes del brazo de ramucirumab+erlotinib y el 33,8% del brazo placebo+erlotinib, recibieron una segunda terapia posterior, principalmente quimioterapia (42,9% y 56,6%, respectivamente) basada en platino (27% vs. 38,2%, respectivamente) y un 54% vs. 31,6%, respectivamente, recibió un TKI-EGFR, siendo osimertinib el más frecuente (41,3% vs. 25%, respectivamente), seguido de afatinib (7,9% vs. 1,3%) y gefitinib (3,2% vs. 2,6%). El tratamiento de tercera línea más frecuente fue osimertinib (41,3%) en el brazo de ramucirumab+erlotinib, mientras que en el brazo de placebo+erlotinib fue la quimioterapia (56,6%) y en concreto quimioterapia basada en platino (38,2%).

Análisis de subgrupos

Se observó un efecto favorable consistente para ramucirumab+erlotinib respecto a placebo+erlotinib en términos de SLP en los subgrupos preespecificados de SLP, por región, sexo, historia de tabaquismo y el tipo de mutación EGFR, excepto para los pacientes ≥ 70 años de edad y la forma de determinación de EGFR; en todos los demás subgrupos de edad, incluidos ≥ 65 , < 75 y ≥ 75 años, el efecto fue favorable al brazo de ramucirumab+erlotinib. En la Figura 2 se muestra el diagrama de Forest-Plot para la SLP en la población ITT para todos los subgrupos especificados previamente.

Figura 2. Forest-plot del análisis de subgrupos pre-especificados no estratificado de la SLP evaluada por el investigador en la población ITT.



Abbreviations: CI = confidence interval; CRF = case report form; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR = epidermal growth factor receptor; HR = hazard ratio; ITT = intent-to-treat; IWRS = interactive web-response system; N = number of patients; n = number of patients in the specified category. PCR = polymerase chain reaction; PS = performance status.
^a East Asia includes South Korea, Hong Kong, Japan, and Taiwan, and Other includes Canada, France, Germany, Italy, Romania, Spain, Turkey, United States, and United Kingdom
^b Testing method for 1 patient was missing on the CRF. Patient was stratified by Other PCR and Sequencing-based Method in IWRS.
 Data cutoff date: 23 January 2019
 Source: b_f_forest_fpfsmstra (R_docs_race).png

Resultados informados por el paciente (PRO)

En general, los pacientes que respondieron a los cuestionarios LCSS y EQ-5D-5L en ambos brazos de tratamiento fue alto, un 96,4% en el brazo de ramucirumab+erlotinib y 96,9% en el brazo de placebo+erlotinib para el cuestionario LCSS y del 97,6% para el cuestionario EQ-5D-5L en ambos brazos de tratamiento. En la visita de seguimiento de seguridad a 30 días, el cumplimiento del LCSS fue del 74,4% en el brazo de ramucirumab+erlotinib y del 79,1% en el brazo de placebo+erlotinib, y el cumplimiento del EQ-5D-5L fue del 74,4% en el brazo de ramucirumab+erlotinib y del 79,7% en el brazo de placebo+erlotinib.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el tiempo hasta el deterioro (TTD) en las puntuaciones individuales de los ítems del cuestionario LCSS, excepto para la hemoptisis (HR 1,987 [IC 95%: 1,206-3,275]), tampoco se observaron diferencias en el tiempo hasta el deterioro en la puntuación total de LCSS (HR 0,962 [IC 95%: 0,690-1,343]). Tampoco se observaron diferencias entre los brazos de tratamiento en el índice promedio de carga de síntomas (ASBI, por sus siglas en inglés, *Average Symptom Burden Index*), con HR 1,012 [IC 95%: 0,732-1,400]).

En relación a la modificación del estado general de salud medido por el cuestionario EQ-5D-5L, se obtuvieron resultados similares en ambos brazos de tratamiento, no hubo ningún cambio estadísticamente significativo con respecto a la situación basal en la calidad de vida.

Análisis de la mutación T790M

Se determinó la mutación T790M por biopsia líquida centralizada (secuenciación de próxima generación o NGS), a los pacientes que progresaron a fecha de corte de datos de 23-enero-2019. Las tasas acumuladas de T790M en pacientes que habían progresado en los ciclos 12, 24 y 72 fueron del 10%, 13% y 25% para el brazo de ramucirumab+erlotinib y 19%, 27% y 30% para el brazo de placebo+erlotinib.

Seguridad (32)

Los datos de seguridad de la combinación de ramucirumab con erlotinib en CPNM proceden de la parte B del estudio pivotal RELAY. La población de seguridad incluyó 446 pacientes (221 pacientes del brazo de ramucirumab con erlotinib y 225 pacientes del brazo de placebo y erlotinib) que recibieron al menos una dosis de algún fármaco del estudio. La mediana de exposición al tratamiento en el brazo de ramucirumab+erlotinib fue de 11 meses para ramucirumab y 14,1 meses para erlotinib, mientras que en el brazo de placebo+erlotinib, fue de 9,7 meses para placebo y de 11,2 meses para erlotinib. La mediana de intensidad de dosis fue similar en ambos brazos de tratamiento.

En general, hubo mayor porcentaje de pacientes con ajustes de dosis de ramucirumab, si bien se debe tener en cuenta que estos incluyeron retrasos en la administración, reducción u omisión de dosis, mientras que con erlotinib no se registraron los retrasos en la administración de la dosis. Mayor número de pacientes en el grupo de ramucirumab+erlotinib respecto al grupo de placebo+erlotinib tuvo ajustes de dosis de erlotinib (reducciones y omisiones de dosis). Fueron más frecuentes los ajustes de dosis (76% frente a 59,1%), reducciones de dosis (10,4 frente a 1,8%), retrasos en la dosis (66,5 frente a 53,8%) y omisiones de dosis (28,1 frente a 12,4%) con ramucirumab frente a placebo, respectivamente. La mayoría de los ajustes de dosis se debieron a EA (21,7% ramucirumab vs. 8,9% placebo). Entre los grupos de edad, los pacientes <65 años que precisaron ajuste de dosis con ramucirumab o placebo fueron del 79,4 vs. 54,4% y en pacientes ≥65 años fueron del 73,1 vs. 64%, principalmente por proteinuria, hipertensión, citopenia, aumento de alanina aminotransferasa (ALT) o aumento de bilirrubina. Los ajustes de dosis para ramucirumab también fueron más frecuentes en varones que en mujeres (79,3 frente a 55,4% y 74,1 frente a 61,3%, respectivamente). Las diferencias fueron menores en el caso de la región geográfica y la raza.

A fecha de corte de datos de 23-Enero-2019, todos los pacientes (100%), en ambos brazos de tratamiento informaron al menos un EA, estando relacionados con el tratamiento en el 98,2% vs. 97,8% en los brazos ramucirumab+erlotinib vs. placebo+erlotinib, respectivamente. La incidencia de EA de grado ≥3 fue mayor en el grupo de ramucirumab+erlotinib que en el grupo de placebo+erlotinib (71,9% frente a 53,8%), así como los EA de grado ≥3 relacionados con el tratamiento (58,8% vs. 41,8%), EA de grado 3 (64,3% vs. 49,3%) y EA de grado 4 (5% vs. 4%), EA graves (EAG) de cualquier grado (29,4% frente a 20,9%), EAG relacionados con el tratamiento (15,4% frente a 11,6%), así como los abandonos del tratamiento por EA y EAG (13,1% vs. 10,7% y 4,5% vs. 4%, respectivamente). Los EA más frecuentes (≥20% de los pacientes) en el brazo de ramucirumab+erlotinib vs. placebo+erlotinib fueron diarrea (70,1% vs. 71,1%), dermatitis acneiforme (67,4% vs. 68%), paroniquia (53,4% vs. 50,7%), hipertensión (45,2% vs. 12,0%), elevación de ALT (42,5% vs. 31,1%), elevación de aspartato aminotransferasa (AST) (41,6% vs. 25,8%), estomatitis (41,6% vs. 36,4%), sequedad cutánea (37,6% vs. 40,4%), alopecia (33,9% vs. 19,6%), proteinuria (33,9 vs. 8,4%), epistaxis (33,5% vs. 12,0%), aumento de bilirrubina sérica (30,8% vs. 31,1%), disminución del apetito (25,8% vs. 20,9%), náuseas (25,8% vs. 19,6%), prurito (23,1 vs. 29,3%), edema periférico (22,6% vs. 4,4%), tos (21,7% vs. 15,6%), pirexia (21,3% vs. 12,4%) y rash (17,6% vs. 24%), y en general fueron EA de grado 1 o 2, a excepción de la hipertensión, dermatitis acneiforme, diarrea y alteraciones en la función hepática. Los EA de grado 3 más frecuentes fueron: hipertensión (23,5% vs. 5,3%), dermatitis acneiforme (14,9% vs. 8,9%) y diarrea (7,2% vs. 1,3%) y los EA de grado 4 más frecuentes: aumento de ALT (0,9% vs. 1,3%) y alteraciones de la función hepática (0,9% vs. 0,9%).

Los EAG ocurrieron con mayor frecuencia en el brazo de ramucirumab+erlotinib que en el brazo de placebo+erlotinib (29,4% vs. 20,9%), así como los EAG de grado ≥3 (22,6% vs. 15,6%), siendo los EAG principalmente neumonía, celulitis y neumotorax (3,2%, 1,8% y 1,8%, respectivamente) en el brazo de ramucirumab+erlotinib y pirexia y neumotórax (1,8% y 1,3%, respectivamente) en el brazo de placebo+erlotinib.

La incidencia de muerte fue menor en el brazo de ramucirumab+erlotinib que en el brazo de placebo+erlotinib (16,7% vs. 18,7%), si bien se debieron a progresión de la enfermedad y sólo una de las muertes en cada brazo de tratamiento lo fue por EA relacionados con el tratamiento.

Los EA de interés con erlotinib son la enfermedad pulmonar intersticial (ILD, por sus siglas en inglés), reacciones cutáneas, diarrea y paroniquia. En el brazo de ramucirumab+erlotinib hubo un 1,8% de ILD vs. 3,1% en el brazo de placebo+erlotinib, ILD de grado ≥3 en el 0,5% y 1,3%, respectivamente y un paciente (0,4%) en el brazo de placebo+erlotinib presentó ILD de grado 5, que ocurrió 30 días después de la interrupción del tratamiento del estudio. Tres pacientes (1,3%) suspendieron el tratamiento debido a ILD en el grupo placebo+erlotinib, y un paciente en cada brazo de tratamiento suspendió solo el tratamiento con erlotinib por ILD y continuó con ramucirumab. Se comunicó mayor incidencia de dermatitis acneiforme de grado ≥3 en el brazo de ramucirumab+erlotinib que en el brazo de placebo+erlotinib (14,9% vs. 8,9%), siendo mayor la incidencia de dermatitis acneiforme de grado ≥3 en pacientes asiáticos en comparación con pacientes no asiáticos (18,2% vs. 3,9%, respectivamente [todos EA de grado 3]). La incidencia de diarrea de cualquier grado fue similar en ambos brazos de tratamiento (70,1% con ramucirumab+erlotinib vs. 71,1% con placebo+erlotinib, mientras que la diarrea de grado ≥3 fue mayor en el brazo de ramucirumab+erlotinib que en el brazo de placebo+erlotinib (7,2% frente a 1,3%, respectivamente; todos EA de grado 3)). La incidencia de trastornos ungueales de grado ≥3 (incluida la paroniquia) fue similar en ambos brazos de tratamiento (4,1% en el brazo de ramucirumab+erlotinib y 3,1% en el brazo de placebo+erlotinib).

Los EA de especial interés (EAEI) con ramucirumab son las reacciones relacionadas con la perfusión (IRR), hipertensión (HTA), proteinuria, acontecimientos tromboembólicos arteriales (ATE), acontecimientos tromboembólicos venosos (TEV), acontecimientos hemorrágicos, perforación gastrointestinal, insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), complicaciones en la curación de heridas, fístula, insuficiencia hepática y síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR), siendo las reacciones adversas más graves la perforación gastrointestinal, hemorragia gastrointestinal grave y enfermedad tromboembólica arterial. En el estudio RELAY no hubo SLPR. La incidencia de IRR de cualquier grado fue baja y similar en ambos brazos de tratamiento (2,7% en el brazo de ramucirumab+erlotinib vs. 1,8% en el brazo placebo+erlotinib) y no se comunicaron IRR de grado ≥3. La HTA de cualquier grado y de grado ≥3 fue mayor en el brazo de ramucirumab+erlotinib en comparación con el brazo de placebo+erlotinib (HTA cualquier grado: 45,2% vs. 12,0%; HTA de grado ≥3: 23,5% vs. 5,3%, respectivamente), no hubo HTA de grado 4 o 5, aunque si hubo retrasos en la administración de dosis de ramucirumab por HTA (12%) y omisiones de dosis (1,0%). La proteinuria de cualquier grado ocurrió con más frecuencia en el brazo de ramucirumab+erlotinib (34,4%) que en el brazo de placebo+erlotinib (8,4%), siendo principalmente de grado 1 ó 2, en el 2,7% fue de grado 3 y sólo en el brazo de ramucirumab+erlotinib, aunque se tuvo que ajustar la dosis de ramucirumab en el 12,2% de los pacientes (8,1% reducciones de dosis, 7,2% retrasos de dosis y 6,8% omisiones de dosis) y en el 0,9% se suspendió el tratamiento. En el brazo de ramucirumab+erlotinib, 19 pacientes (8,6%), incluidos todos los pacientes con proteinuria de

grado 3 (proteína urinaria $\geq 3,5$ g/24 horas), interrumpieron el tratamiento con ramucirumab solo y continuaron el tratamiento con erlotinib y ningún paciente interrumpió el placebo o erlotinib solo debido a proteinuria. La incidencia de ATE de cualquier grado fue del 0,9% en el brazo de ramucirumab+erlotinib y no se comunicó en el brazo placebo+erlotinib, hubo un infarto de miocardio de grado 3 en el brazo de ramucirumab+erlotinib. Los TEV de cualquier grado ocurrieron en el 3,2% de los pacientes en el brazo de ramucirumab+erlotinib en comparación con el 4,0% en el grupo de placebo+erlotinib, siendo de grado ≥ 3 en el 1,4% y 2,2%, respectivamente. También en el brazo de ramucirumab+erlotinib hubo una mayor incidencia de acontecimientos hemorrágicos (54,8% vs. 26,2%), siendo en su mayoría episodios de epistaxis de grado < 3 (33% vs. 12%) (38), no observándose diferencias en los acontecimientos hemorrágicos de grado ≥ 3 entre los brazos de tratamiento (1,8% en ambos brazos). La incidencia de hemorragia pulmonar de grado ≥ 3 fue baja y similar entre los brazos de tratamiento (0,5% frente a 0,4%). En un paciente se comunicó hemotórax de grado 5 relacionado con el tratamiento en el brazo de ramucirumab+erlotinib. También se observó una mayor incidencia de hemorragia gastrointestinal de cualquier grado en el brazo de ramucirumab+erlotinib en comparación con el grupo de placebo+erlotinib (10,4% vs. 2,7%), la mayoría hemorragia anal y hemorroidal, siendo similar la hemorragia gastrointestinal de grado ≥ 3 (1,4% vs. 0,4%) y se tuvo que ajustar la dosis en el 5,0% vs. 1,8%, respectivamente. Un paciente (0,5%) en el brazo de ramucirumab+erlotinib tuvo una perforación gastrointestinal relacionada con el tratamiento y en el 1,8% ICC. La incidencia de complicaciones de curación de heridas fue similar en ambos brazos de tratamiento (0,9% vs. 0,4%). La incidencia de insuficiencia hepática/lesión hepática de cualquier grado, fue mayor en el brazo de ramucirumab+erlotinib que en el brazo de placebo+erlotinib (63,3% vs. 53,3%, respectivamente) y AET relacionados con el laboratorio (61,5% frente a 49,3%, respectivamente), principalmente debido al aumento de las enzimas ALT y AST, que fueron de grado ≥ 3 , en el 14% y 12,4%, respectivamente. La incidencia de neutropenia fue similar en ambos brazos de tratamiento (grado ≥ 3 : 2,7% frente a 1,3%, respectivamente) y no se comunicaron EAG, ni asociación entre neutropenia o neutropenia febril e infecciones. Las infecciones fueron también más frecuentes en el grupo de ramucirumab+erlotinib que en el de placebo+erlotinib (de grado ≥ 3 : 17,2% vs. 6,7%, respectivamente).

Las suspensiones del tratamiento por EA fueron similar en ambos brazos de tratamiento (12,7% vs. 10,7%, en el brazo de ramucirumab+erlotinib y de placebo+erlotinib, respectivamente), si bien un mayor porcentaje de pacientes suspendió el tratamiento con ramucirumab por EA respecto al placebo (33% vs. 15,1%, respectivamente). Los EA más frecuentes en el brazo de ramucirumab+erlotinib vs. brazo de placebo+erlotinib que llevaron a suspender el tratamiento con ramucirumab y continuaron el tratamiento con erlotinib, respectivamente, fueron: proteinuria (8,6% vs. 0%), hiperbilirrubinemia (5,9% vs. 6,7%), disminución del recuento de plaquetas (3,2% vs. 0,4%) y neutropenia (2,7% vs. 0,9%). Los EA que llevaron a suspender el tratamiento con erlotinib fueron similares entre los brazos de tratamiento (1,4% en el brazo de ramucirumab+erlotinib y 0,9% en el brazo de placebo+erlotinib). La intensidad relativa de dosis alcanzada en ambos brazos de tratamiento fue similar ($> 93\%$) (38).

Con respecto a la seguridad en poblaciones especiales, el perfil de EA en relación con el género fue consistente con el observado en la población general de seguridad, independientemente del brazo de tratamiento, una mayor proporción ($\geq 5\%$ de diferencia) de mujeres en comparación con los hombres tuvo acontecimientos hepáticos de laboratorio de grado ≥ 3 , principalmente por elevaciones de ALT y AST. El perfil de EA según la raza también fue consistente con el

perfil de seguridad general. La frecuencia de EA de grado ≥ 3 fue ligeramente mayor en pacientes ≥ 65 años que en < 65 años, sin embargo, la mayoría se observaron en EA de bajo grado (grado 1-2), a excepción de la hipertensión. En pacientes ≥ 70 años, las incidencias de EA de grado ≥ 3 y EAG más altas (al menos una diferencia de 5 puntos porcentuales) en el brazo de ramucirumab+placebo en comparación con el grupo placebo+erlotinib (EA de grado ≥ 3 : 81,3% vs. 55,9%; EAG de cualquier grado: 40,6% vs. 27,1%, respectivamente) (32).

Con respecto a los acontecimientos inmunológicos, las tasas de anticuerpos antifármaco (ADA) fueron bajas en ambos brazos, y ningún paciente desarrolló anticuerpos neutralizantes frente a ramucirumab.

Recientemente se han añadido nuevas advertencias de seguridad relacionadas con el síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES) con ramucirumab por posibles casos fatales y disfonía como EA, con incidencia categorizada como rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) (31). Se debe suspender el tratamiento con ramucirumab en caso de PRES y se desconoce la seguridad de reiniciar el tratamiento con ramucirumab en pacientes que desarrollan PRES y se recuperan.

DISCUSIÓN

El tratamiento recomendado en pacientes con CPNM que presentan mutación EGFR positiva sin tratamiento previo es la administración de un TKI, bien en monoterapia o en combinación con antiangiogénicos o quimioterapia (3). La respuesta inicial al tratamiento con TKI en el contexto de primera línea es en general muy buena, con tasas de respuesta que suelen oscilar entre el 60% y el 80%, lo cual proporciona un alto control de la sintomatología asociada a la progresión tumoral y una mayor calidad de vida al paciente. Pero a pesar de los avances terapéuticos, los pacientes con CPNM con mutaciones activadoras de EGFR continúan teniendo progresión de la enfermedad en un período de 8 a 18,9 meses después de la terapia de primera línea con TKI-EGFR y la gran mayoría de los pacientes terminan por desarrollar resistencias (22). Varios estudios clínicos aleatorizados han demostrado que la presencia de mutaciones EGFR comunes en pacientes con CPNM avanzado, son predictivas de respuesta y muestran mejores resultados al tratamiento con TKI-EGFR (39).

Los TKI actualmente aprobados por la EMA en CPNM con mutación EGFR positiva en primera línea son erlotinib, gefitinib, afatinib, dacomitinib y osimertinib.

En el entono metastásico del CPNM con mutaciones activadoras del EGFR y sin tratamiento previo, ramucirumab en combinación con erlotinib se ha comparado con erlotinib en el ensayo clínico RELAY de fase Ib/III, multicéntrico, aleatorizado, con control activo y doble ciego (32). Los pacientes con metástasis cerebrales fueron excluidos del estudio RELAY, así como los pacientes en los que era conocida la existencia de la mutación T790M, la cual confiere resistencia a algunos inhibidores de EGFR, como en el caso de erlotinib (40). El diseño doble ciego se considera adecuado para evaluar si la adición de ramucirumab a erlotinib mejora la eficacia. El comparador erlotinib se considera aceptable ya que cuando se inició el estudio, era considerado uno de los estándares de tratamiento en estos pacientes, si bien, hubiera sido deseable añadir otro brazo de tratamiento con un TKI de tercera generación osimertinib, pero en el momento en que se inició el estudio RELAY, osimertinib no estaba autorizado en primera línea. En el estudio RELAY se incluyeron pacientes con mutaciones del Exon19del o L858R (32), que ocurren en el 90% de los pacientes con una mutación EGFR (41), no es esperable que la combinación de ramucirumab con erlotinib tenga menor eficacia en otras mutaciones, de hecho, ninguno de los TKI actualmente autorizados en este contexto tienen un uso restringido basado en mutaciones específicas de EGFR. Por otra parte, la selección del régimen de dosificación de

ramucirumab 10 mg/kg Q2W en el estudio RELAY, se basó en la evaluación integrada de los datos clínicos disponibles y en simulaciones de PK. En general, las desviaciones del protocolo se consideraron como poco probables que tuvieran impacto en el análisis de eficacia. Las características demográficas y otras características basales estaban equilibradas entre los brazos de tratamiento, la mayoría de los pacientes fueron mujeres, asiáticos y no fumadores, siendo estos pacientes los que tienen más probabilidades de tener una mutación EGFR (42). En este estudio el tratamiento con ramucirumab+erlotinib obtuvo una mejora estadísticamente significativa en la SLP evaluada por el investigador (variable principal) en comparación con placebo+erlotinib (mediana de 19,4 vs. 12,4 meses, HR 0,591; IC 95%: 0,461-0,760; $p < 0,0001$). Una diferencia de 7 meses en la SLP en pacientes con CPNM con mutaciones EGFR no tratados previamente, se considera clínicamente relevante. Las curvas de Kaplan-Meier se separaron aproximadamente a los 3 meses y permanecieron separadas. Los análisis de sensibilidad respaldaron estos resultados, así como el análisis de subgrupos preespecificados que fueron favorables a la combinación ramucirumab+erlotinib en todos los subgrupos, incluyendo un beneficio similar en aquellos pacientes con la mutación exon 19 y exon 21 (38). Sin embargo, observando las curvas de supervivencia, se estima que las diferencias de medianas podrían estar sobreestimando el beneficio. El grado de acuerdo entre el comité de revisión independiente cegado (CRIE) y la SLP evaluada por el investigador fue similar entre los brazos (80,6% con ramucirumab+erlotinib y 76,7% con placebo+erlotinib) (32). Los datos de SG (variable secundaria) aún eran inmaduros (17,6% de eventos) en el momento del análisis final de SLP, no se alcanzó la mediana de SG en ninguno de los brazos de tratamiento (HR 0,832 (IC 95%: 0,532-1,303) y no alcanzó el umbral preespecificado para la significación estadística. El análisis final de SG preespecificado no estará disponible hasta finales de 2023.

El perfil de resistencia tumoral puede verse afectado por el tratamiento administrado en primera línea y puede ser relevante para la actividad de las terapias posteriores. El análisis de las variables exploratorias postprogresión en el estudio RELAY (32) mostraron que el beneficio en términos de SLP con ramucirumab+erlotinib en primera línea se conserva durante las líneas posteriores de tratamiento. Los análisis iniciales y actualizados de la primera terapia posterior (SLP2) con un seguimiento de 8 meses, favorecieron al brazo de ramucirumab+erlotinib, lo que parece indicar que no hay impacto negativo de la combinación en una línea de tratamiento posterior. La mediana de SLP2 (variable exploratoria) a fecha de corte de 25 de septiembre de 2019, fue de 35,98 meses (IC 95%: 31,21-NA) para el brazo de ramucirumab+erlotinib y de 29,17 meses (IC 95%: 24,77-37,82) para el brazo de placebo+erlotinib (HR 0,755; IC 95%: 0,567-1,006), resultados aún inmaduros con el 44,3% de eventos. El beneficio de la combinación ramucirumab+erlotinib en supervivencia posterior a la progresión en pacientes con CPNM EGFR positivo parece mantenerse después de la segunda progresión, según resultados preliminares del estudio RELAY (32). Las tasas de EGFR T790M fueron similares entre los brazos de tratamiento.

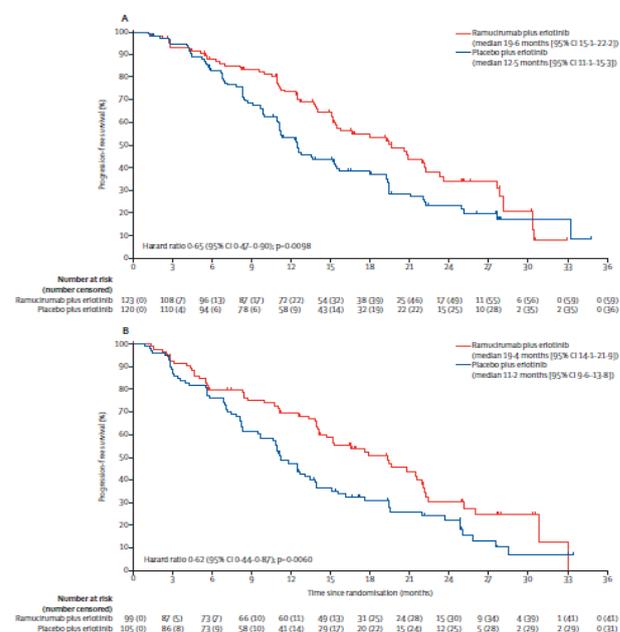
A pesar de TRO (76,3% vs 74,7%) y DCR (95,1% vs 95,6%) similares en ambos brazos de tratamiento en el estudio RELAY (32), la mediana de DR (criterio de valoración secundario) fue favorable al brazo de ramucirumab+erlotinib frente al brazo de placebo+erlotinib [18,0 meses (IC 95%: 13,9-19,8) vs. 11,1 meses (IC 95%: 9,7-12,3), respectivamente], la combinación de un inhibidor de VEGFR con un inhibidor de EGFR obtiene una respuesta de mayor duración, retrasando la progresión. Hubo algunas discrepancias entre la TRO evaluada por el investigador y por el CRIE, especialmente en el porcentaje de pacientes con RC (1,3% vs. 7,4% para el brazo de ramucirumab+erlotinib y 0,9% vs. 4,9% en el brazo de placebo+erlotinib, respectivamente). Los análisis de calidad de vida

no mostraron diferencias entre los brazos de tratamiento, excepto para la hemoptisis. Si bien, no es posible conocer si los PRO con las escalas utilizadas en el estudio RELAY (LCSS y EQ-5D-5L) son lo suficientemente sensibles como para determinar si la toxicidad adicional causada por la adición de ramucirumab a erlotinib tiene impacto o no en la calidad de vida (32).

Todos los subgrupos analizados en el estudio RELAY (32), favorecieron de forma consistente al brazo de ramucirumab+erlotinib con excepción del subgrupo de pacientes ≥ 70 años y la modalidad de análisis de EGFR. Se observaron HR constantes para la UE y Norteamérica (HR 0,68 [IC 95%: 0,36-1,28] frente a HR 0,51 [IC 95%: 0,21-1,21]), lo que permite suponer que los resultados son representativos para la UE/Norte Región de América. Aunque los pacientes asiáticos estaban sobrerrepresentados en el estudio RELAY, la estimación de las razones de riesgo de SLP no indicaron diferencias en el efecto del tratamiento entre la raza asiática versus caucásica.

En el CPNM metastásico con mutación EGFR, los resultados con TKI-EGFR varían en función del tipo de mutación presente, reportándose un beneficio menor en pacientes con una mutación L858R en el exón 21 versus una delección en el exón 19 (43). El estudio RELAY incluyó un análisis de subgrupos por tipo de mutación (32). En la figura 3 se muestran las curvas de Kaplan-Meier de la SLP en pacientes con mutación ex21del o L858R del estudio RELAY (38). La magnitud del beneficio de SLP observado para la mutación L858R en el exón 21, generalmente asociado a peores resultados de tratamiento en relación con la delección del exón 19, fue similar a la del ex19del en el estudio RELAY.

Figura 3. Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de progresión evaluada por el investigador de los pacientes con mutación ex19del (A) o L858R (B) (38).



La seguridad de la combinación de ramucirumab con erlotinib fue consistente con los perfiles de seguridad de cada fármaco individual en el estudio RELAY (32). Con la combinación de ramucirumab con erlotinib hubo mayor frecuencia de EA de cualquier tipo y grado, aunque fueron manejables con ajustes de dosis y/o retrasos y/o suspensiones de dosis. En todos los pacientes hubo EA, los EA de grado ≥ 3 se comunicaron en el 71,9% y 53,8% en los brazos de ramucirumab+erlotinib y placebo+erlotinib, respectivamente, los

EAG en el 29,4% y 20,9%, respectivamente. Los EA más frecuentes en el brazo de ramucirumab+erlotinib fueron acontecimientos hemorrágicos (EA: 54,8 vs. 26,2%, EA de grado ≥ 3 : 1,8% vs. 1,8%), en su mayoría eventos de epistaxis de bajo grado, hipertensión (EA: 42,2% vs. 12%, EA de grado ≥ 3 : 23,5% vs. 5,3%), proteinuria (EA: 33,9% vs. 8,4%, EA de grado ≥ 3 : 2,7% vs. 0%), infecciones (EA: 80,5% vs. 76%, EA de grado ≥ 3 : 17,2% vs. 6,7%), trombocitopenia y neutropenia. Ramucirumab aumentó la incidencia y/o la gravedad de las toxicidades específicas conocidas de erlotinib: elevación de enzimas hepáticas (ALT y AST), alopecia, dermatitis acneiforme y diarrea, si bien actualmente no hay pruebas suficientes para respaldar una asociación causal entre ramucirumab y dermatitis acneiforme por falta de plausibilidad biológica. La incidencia de infecciones fue alta en ambos grupos de tratamiento y mayor en el brazo de ramucirumab+erlotinib. Se observó una mayor incidencia de hemorragia gastrointestinal de cualquier grado en el brazo de ramucirumab+erlotinib en comparación con el placebo+erlotinib. En pacientes ≥ 70 años, los EA de grado ≥ 3 y EAG fueron más frecuentes en el brazo de ramucirumab+placebo en comparación con el grupo placebo+erlotinib (EA de grado ≥ 3 : 81,3% vs. 55,9%; EAG: 40,6% vs. 27,1%, respectivamente). Las suspensiones del tratamiento fueron similares en ambos brazos del estudio (13,1% vs. 10,7%, para ramucirumab+erlotinib y placebo+erlotinib, respectivamente), y se suspendieron por EA en el 12,7% y 10,7%, respectivamente. En el brazo de ramucirumab+erlotinib, hubo un paciente con hemotórax de grado 5 relacionado con el tratamiento.

Bevacizumab, en combinación con erlotinib, está autorizado (aunque no financiado) para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con CPNM no escamoso avanzado, no reseccable, metastásico o recidivante con mutaciones activadoras del EGFR (deleción del exón 19 o mutación L858R del exón 21) (25). Los resultados del estudio JO25567 de fase II aleatorizado, abierto, sirvieron para evidenciar la eficacia de la combinación en población japonesa. Se observó una mediana de SLP significativamente superior con la combinación (16 meses con erlotinib+bevacizumab vs. 9,7 meses con erlotinib, HR 0,54; IC 95%: 0,36-0,79; $p = 0,0015$). En el análisis exploratorio se obtuvo una mediana de SG de 48,4 meses con erlotinib+bevacizumab vs. 48,5 meses con erlotinib (HR 0,91; IC95%: 0,56-1,46; $p = 0,6838$), si bien son datos inmaduros y exploratorios (44).

Dacomitinib en monoterapia también está autorizado en primera línea del CPNM localmente avanzado no susceptible de cirugía o radioterapia curativa o metastásico, con mutaciones activadoras del EGFR (Ex19del o L858R) en base a los resultados del ensayo clínico pivotal de fase III ARCHER 1050 (45). La mediana de SLP fue mejor con dacomitinib en comparación con gefitinib (14,7 vs. 9,2 meses, HR 0,589; IC 95%: 0,469 - 0,739; $p < 0,0001$). Sin embargo, este beneficio en términos de SLP solo se observa a partir del 6º mes de tratamiento, cuando las curvas Kaplan-Meier comienzan a separarse. En cuanto a la variable secundaria TRO, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento (74,9% dacomitinib vs. 71,6% gefitinib, $p = 0,3883$) y la DR fue más prolongada en los pacientes tratados con dacomitinib en comparación con gefitinib (14,8 vs. 8,3 meses respectivamente). A fecha de corte de datos de 17-Feb-2017 con el 48,7% de eventos, hubo una diferencia de 7,3 meses en la SG a favor de dacomitinib (HR 0,760; $p = 0,0219$), sin embargo, no fue estadísticamente significativa. El perfil de toxicidad de dacomitinib parece peor que el de gefitinib, con porcentajes más altos de EA y EAG y EA de grado 3 relacionados con el tratamiento y modificaciones y suspensiones del tratamiento por EA, aunque el perfil de seguridad de dacomitinib en la indicación propuesta está en línea con el esperado para un TKI. Los EA relacionados con el tratamiento más frecuentes con dacomitinib fueron: diarrea, paroniquia, dermatitis acneiforme y estomatitis. Hubo dos muertes relacionadas con dacomitinib (un paciente con diarrea no

tratada y otro paciente con coleditiasis/enfermedad hepática no tratada) (46). Los pacientes con metástasis cerebrales o leptomeníngicas fueron excluidos del estudio ARCHER 1050 (46).

En el contexto de la indicación evaluada, osimertinib en el ensayo clínico FLAURA (39), mostró un incremento en la mediana de SLP en 8,7 meses respecto a erlotinib/gefitinib (18,9 vs. 10,2 meses, HR: 0,46; IC 95%: 0,37-0,57; $p < 0,0001$), de forma estadísticamente significativa y relevante para la práctica clínica. También se obtuvieron mejores resultados con osimertinib en comparación con gefitinib/erlotinib en la TRO aunque no fue estadísticamente significativa (79,9% vs. 75,8%, HR 1,27 (IC 95%: 0,85-1,90); $p = 0,2421$), y en la DR (17,2 vs. 8,5 meses) respectivamente. El análisis de las variables exploratorias postprogresión muestra que el beneficio en términos de SLP con osimertinib en primera línea se conserva durante las líneas posteriores de tratamiento. El beneficio de SLP con osimertinib se mantuvo a lo largo del tiempo post-progresión, con una mediana SLP2 con osimertinib no alcanzada (23,7-NA) frente a tratamiento estándar erlotinib/gefitinib de 20 meses (18,2-NA) [HR 0,58 (IC95%: 0,44-0,78) $p < 0,0001$]. Los resultados en el tiempo desde la aleatorización al primer tratamiento posterior o muerte (TFST) y el tiempo desde la aleatorización al segundo tratamiento posterior o muerte (TSST) favorecieron a osimertinib, si bien los resultados no son maduros, con un número limitado de pacientes con una segunda terapia posterior en el momento del primer corte de datos y la mediana de TSST no se alcanzó en ambos brazos (39). Aunque los datos de SG eran todavía inmaduros en el momento del análisis de los resultados, se obtuvo una HR de 0,63 [IC95%: (0,45-0,88), $p = 0,0068$] que no alcanzó el umbral preespecificado para la significación estadística ($p < 0,0015$), si bien, con datos más maduros recientemente publicados, osimertinib ha mostrado superioridad frente a erlotinib/gefitinib, siendo la HR para SG de 0,80 (IC95%: 0,64-1,00; $p = 0,046$) que alcanzó el umbral preespecificado para la significación estadística (valor p bilateral de 0,0495), con una mediana de 38,6 meses (IC 95%: 34,5-42,8 meses) para osimertinib y de 31,8 meses (IC 95%: 26,6-36,0 meses) para el control, la tasa de supervivencia a los 36 meses fue del 54% para osimertinib y del 44% para el control, y todos los subgrupos se vieron favorecidos salvo los pacientes asiáticos y aquellos con mutación L858R donde la HR para ambos subgrupos fue 1, por último indicar que aproximadamente un 31% (85 de 277 pacientes) de los pacientes tratados con erlotinib/gefitinib recibieron como 2ª línea osimertinib (47). Pero será difícil estimar la magnitud del efecto de la SG debido a la apertura del estudio, al consecuente cruce de pacientes del brazo control al brazo de osimertinib, así como al uso de otros tratamientos después de la progresión. Por otro lado, en comparación con gefitinib o erlotinib, el tratamiento con osimertinib ha demostrado una mejora en la SLP en los pacientes con metástasis cerebrales no sintomáticas al inicio (HR 0,48; $p < 0,014$), así como una menor incidencia de nuevas lesiones del SNC independientemente de la presencia o ausencia de metástasis cerebrales al inicio (3,9% en el brazo de osimertinib vs. 12,3% gefitinib/erlotinib).

En cuanto al perfil de seguridad de osimertinib, en comparación con la primera generación de TKI-EGFR (gefitinib y erlotinib) (39), osimertinib dio lugar a una mayor frecuencia de estomatitis (28,7% vs. 20,2%), y similar frecuencia de diarrea (58,1%). Los EA más frecuentes con osimertinib en comparación con gefitinib/erlotinib, fueron: estomatitis, disminución del apetito, disnea, pirexia, efectos cardiacos, EPI/neumonitis y prolongación del intervalo QT del ECG. Un menor número de pacientes tuvo que suspender el tratamiento con osimertinib que con gefitinib/erlotinib por EA relacionados con la medicación (13,3% frente a 17,7%). El perfil de toxicidad de osimertinib fue el esperado para un TKI, con un porcentaje de EAG similar a gefitinib/erlotinib y favorable frente a otros TKI en cuanto a EA grado ≥ 3 y suspensiones del tratamiento debido a EA. Con

osimertinib se deben monitorizar de forma estrecha los pacientes >65 años y peso < 50kg debido a un aumento del riesgo de EA grado ≥ 3 .

En la comparación indirecta ajustada entre osimertinib y dacomitinib, osimertinib muestra superioridad en términos de SLP (HR de la comparación indirecta ajustada de 0,78 [0,57-1,067] no estadísticamente significativa, según el comité de revisión independiente y de 0,73 [0,53-0,99] según el investigador).

Osimertinib se desarrolló inicialmente en base a su capacidad para superar la mutación de resistencia T790M y su selectividad para el receptor mutante. En este sentido, aún no se ha determinado si el estado basal de T790M es un factor decisivo en cuanto a qué pacientes pueden obtener un mayor beneficio del tratamiento con osimertinib en primera línea (48). Así mismo, los mecanismos de resistencia a osimertinib representan un área de investigación prioritaria dada la ausencia de tratamientos aprobados más allá de la quimioterapia (49). En el estudio RELAY, la proporción de pacientes con T790M con progresión fueron similares entre los grupos de tratamiento (32). En cuanto a afatinib, TKI de segunda generación, se han obtenido medianas de SLP de 11,2 meses en el estudio principal de fase III, LUX-Lung 3, en primera línea de tratamiento en pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico vs. pemetrexed, con una reducción del riesgo de progresión o muerte del 42% [HR 0,58 IC95% (0,43 - 0,78)], una TRO del 56,5% y una mediana de SG de 28,2 meses, no estadísticamente significativa [HR 0,88; IC95% (0,66-1,17), $p=0,3850$] (27). Los resultados del estudio LUX-Lung 7 abierto y fase IIb que comparaba afatinib con gefitinib, también son favorables a afatinib ya que mejora significativamente la SLP (HR: 0,73 IC95%:0,57-0,95, $p=0,017$), con medianas de 11,0 meses vs. 10,9 meses y con mejor perfil de seguridad (50). Y aunque afatinib se mostró más eficaz que erlotinib y gefitinib en estos estudios, la evidencia disponible hasta el momento (51), no muestra diferencias clínicamente relevantes de eficacia y seguridad.

Asumiendo las limitaciones implícitas de una comparación indirecta no ajustada de osimertinib con la combinación de ramucirumab con erlotinib, osimertinib por el momento continuaría siendo una opción preferente en los pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico no tratado previamente y con presencia de mutaciones activadoras de EGFR, con SLP similar (18,6 meses vs. 19,4 meses, respectivamente), así como TRO (79,9% vs. 76,3%, respectivamente) y DR (18 vs. 17,2 meses) y haber mostrado incremento en la SG frente a otros TKI, y presentar un mejor perfil de seguridad osimertinib comparado con la combinación de ramucirumab con erlotinib. Por otro lado, osimertinib ha mostrado actividad antitumoral en pacientes con metástasis cerebrales, con una mejora en la SLP [HR: 0,48 (0,26-0,86); $p=0,014$] y una TRO del 65,6% en estos pacientes (39), mientras que con la combinación de ramucirumab con erlotinib se desconoce, al ser los pacientes con metástasis cerebrales un criterio de exclusión del ensayo RELAY, así como de la mayoría de los estudios realizados con TKI (32).

No se han encontrado diferencias relevantes en la eficacia y seguridad entre los TKI de primera y segunda generación erlotinib, gefitinib y afatinib (52), y en base a la evidencia disponible a través de comparaciones directas e indirectas de tratamiento, gefitinib, erlotinib y afatinib pueden considerarse alternativas válidas en primera línea de tratamiento en pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico en presencia de mutaciones activadoras de EGFR (52, 53), y dacomitinib es una alternativa terapéutica a afatinib, erlotinib y gefitinib, habiendo demostrado un mayor beneficio en eficacia y peor en seguridad (54), en tanto que osimertinib sería la opción preferente en estos pacientes (52). Si bien, se debe considerar que aún no se disponen de datos maduros de SG, que se desconoce cómo actúa osimertinib sobre el desarrollo de resistencias secundarias y si la introducción temprana de osimertinib podría tener algún

impacto en las siguientes líneas de tratamiento, por tanto, la secuencia óptima de tratamiento está por determinar.

El análisis de subgrupos de la combinación ramucirumab+erlotinib en el brazo experimental para SLP mostró resultados positivos en pacientes con mutación de EGFR en el exón 21, si bien el valor de HR es más favorable en el estudio de osimertinib (HR 0,51 para osimertinib y HR 0,62 para la combinación).

Actualmente no es posible predecir con antelación qué pacientes desarrollarán resistencia a T790M [mecanismo más común de resistencia al tratamiento de primera línea con EGFR-TKI de primera y segunda generación (55)] antes de recibir terapia con TKI-EGFR, pero los resultados disponibles del uso de TKI como segunda línea de tratamiento indican que el porcentaje de pacientes candidatos a recibir líneas posteriores de tratamiento es bajo por lo que es esencial optimizar la primera línea de tratamiento.

CONCLUSIÓN

En base a los resultados de la parte B del estudio de fase III RELAY, la combinación de ramucirumab con erlotinib en pacientes adultos con CPNM metastásico con mutaciones activadoras del EGFR, que no han recibido tratamiento previo, ha mostrado mejorar la mediana de SLP (variable principal del estudio) en 7 meses y una reducción del riesgo de progresión o muerte del 41% respecto a erlotinib (mediana de SLP-INV de 19,4 meses vs. 12,4 meses, HR 0,591; IC 95%: 0,461-0,760, $p<0,0001$), este beneficio en términos de SLP se observa a partir del 3º mes de tratamiento. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la TRO entre los grupos de tratamiento (76,3% ramucirumab+erlotinib vs. 75% erlotinib, $p=0,7413$) y la DR fue más prolongada en los pacientes tratados con la combinación en comparación con erlotinib (18 vs. 11,1 meses). Por el momento, no se dispone de resultados maduros que confirmen la eficacia en términos de SG.

El análisis de subgrupos en el brazo experimental para SLP mostró resultados consistentes en la mayoría de los subgrupos analizados.

Desde el punto de vista de la seguridad, el perfil de toxicidad de la combinación de ramucirumab y erlotinib fue peor que el de erlotinib, con más casos de EAG (29,4 vs. 20,9) y EA de grado ≥ 3 (71,9 vs. 53,8%) y suspensiones del tratamiento por EA (12,7 vs. 10,7%). Los EA relacionados con el tratamiento más frecuentes con la combinación de ramucirumab y erlotinib fueron la hipertensión, proteinuria, infecciones y hemorragias.

No se dispone de información en pacientes con ECOG ≥ 2 ni en pacientes con metástasis cerebrales.

Hasta el momento no se han identificado biomarcadores que seleccionen el grupo de pacientes que más puedan beneficiarse del tratamiento con ramucirumab en combinación con erlotinib. Teniendo en cuenta que la mejora de SLP podría estar sobreestimada por la diferencia de medianas, que la supervivencia global no presenta aún resultados maduros y que la toxicidad aumenta al combinar ambos fármacos, resulta difícil por el momento asignar un lugar en terapéutica a la combinación de erlotinib y ramucirumab. Sería precisa la confirmación de un beneficio relevante en supervivencia global, que por el momento no está disponible.

Aunque no se dispone de una comparación directa entre osimertinib y ramucirumab combinado con erlotinib en el tratamiento en primera línea de pacientes con CPNM metastásico y mutaciones activadoras de EGFR, osimertinib continuaría siendo la opción preferente en estos pacientes. No parece haber diferencias entre osimertinib y la combinación de ramucirumab con erlotinib en variables intermedias como SLP, TRO o DR. Osimertinib ha mostrado mejorar la SG frente a otros TKI, y el perfil de seguridad de osimertinib es mejor que el de la combinación ramucirumab +

erlotinib. Además, osimertinib ha mostrado actividad sobre las metástasis cerebrales tanto en la prevención como control de las mismas. Por tanto, hasta que no se disponga de nueva información sobre biomarcadores o predictores de mutaciones específicas, parece esencial optimizar la primera línea de tratamiento con osimertinib.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia ha emitido resolución de no financiación para la indicación de CYRAMZA® (ramucirumab) en combinación con erlotinib, como tratamiento en primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico metastásico con mutaciones activadoras del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).

REFERENCIAS

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013; 63: 11–30.
2. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España 2020. Disponible en: https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Cifras_del_cancer_2020.pdf. (Acceso: Junio 2020)
3. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, et al. Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* (2018) 29 (suppl 4): iv192–iv237. Updated 18 September 2019.
4. Yano T, Haro A, Shikada Y, Maruyama R, Maehara Y. Nonsmall cell lung cancer in never smokers as a representative 'nonsmoking-associated lung cancer': epidemiology and clinical features. *Int J Clin Oncol*. 2011;16(4):287-93.
5. Couraud S, Zalcman G, Milleron B, Morin F, Souquet PJ. Lung cancer in never smokers-A review. *Eur J Cancer*. 2012;48(9):1299-311.
6. Lin J, Jandial R, Nesbit A, Badie B, Chen M. Current and emerging treatments for brain metastases. *Oncology (Williston Park)*. 2015 Apr;29(4):250-7.
7. Torre LA, Siegel RL, Ward EM, Jemal A. International variation in lung cancer mortality rates and trends among women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014 Jun;23(6):1025-36.
8. García-Campelo R, Bernabé R, Cobo M, Corral J, Coves J, Dómine M et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC). *Clin Transl Oncol*, 2015; 17(12):1020-9.
9. American Cancer Society. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-pulmon-no-microcítico/acerca/que-es-cancer-de-pulmon-no-microcítico.html> (último acceso febrero 2019).
10. Sos ML, Thomas RK. Genetic insight and therapeutic targets in squamous-cell lung cancer. *Oncogene*. 2012; 31:4811-14.
11. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics 2017. *Ca Cancer J Clin*. 2017;67:7–30
12. Maureen F, Zakowski MD. Analytic Inquiry: molecular testing in lung cancer. *Cancer cytopathol*, 2017; 125(S6):470-476.
13. Dearden S, Stevens J, Wu YL, Blowers D. Mutation incidence and coincidence in non small-cell lung cancer: meta-analyses by ethnicity and histology (mutMap). *Ann Oncol*, 2013; 24(9):2371-6.
14. Felip E, Concha A, de Castro J et al. Biomarker testing in advanced non-small-cell lung cancer: a National Consensus of the Spanish Society of Pathology and the Spanish Society of Medical Oncology. *Clin Transl Oncol* (2015) 17:103-112.
15. Preusser M, Winkler F, Valiente M, Manegold C, Moyal E, Widhalm G, et al. Recent advances in the biology and treatment of brain metastases of non-small cell lung cancer: summary of a multidisciplinary roundtable discussion. *ESMO Open* 2018;3:e000262. doi: 10.1136/esmooopen-2017-000262. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/esmooopen-2017-000262> (Acceso Junio 2020)
16. Síntomas del cáncer de pulmón. Asociación Española Contra el Cáncer (AECC). [Internet] [citado 06 de junio de 2019]. Recuperado a partir de: <https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/cancer-pulmon/sintomas-cancer-pulmon>
17. Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, et al. NCCN Guidelines. Non-Small Cell Lung Cancer. Version 2.2020. [Internet] Recuperado a partir de: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf
18. Hanna N, Johnson D, Temin S, Jr SB, Brahmer J et al. Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology* 2017;35:3484-3515.
19. Majem M, Juan O, Insa A, Reguart N, Trigo JM et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (2018). *Clinical and Translational Oncology* (2019) 21:3–17.
20. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutationpositive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 239-46.
21. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3327-34.
22. Mok TS1, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, et al. Gefitinib or carboplatin–paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361 (10): 947-57.
23. Ficha técnica Iressa® (Gefitinib). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/iressa-epar-product-information_es.pdf. (Acceso septiembre 2020).
24. Ficha técnica Tarceva® (Erlotinib). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tarceva-epar-product-information_es.pdf. (Acceso septiembre 2020).
25. Ficha técnica Avastin® (Bevacizumab). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/avastin-epar-product-information_es.pdf. (Acceso septiembre 2020).
26. BIFIMED: Buscador de la Información sobre la situación de financiación de los medicamentos - Nomenclátor de octubre - 2020. Disponible en: <https://www.msbs.gob.es/profesionales/medicamentos.do?metodo=verDetalle&cn=650602>. (Acceso septiembre 2020).
27. Ficha técnica Giotrif® (Afatinib). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/giotrif-epar-product-information_es.pdf. (Acceso septiembre 2020).
28. Ficha técnica Vizimpro® (Dacomitinib). Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product->

- [information/vizimpro-epar-product-information_es.pdf](#). (Acceso septiembre 2020).
29. Ficha técnica Tagrisso® (Osimertinib). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tagrisso-epar-product-information_es.pdf. (Acceso septiembre 2020).
30. Barre PV, Padmaja G, Rana S, Tiamongla. Stress and quality of life in cancer patients: medical and psychological intervention. *Indian J Psychol Med*. 2018 May-Jun;40(3):232-238.
31. Ficha técnica de Cymraza® (ramucirumab). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cymraza-epar-product-information_es.pdf. (Acceso julio 2020)
32. Informe público de evaluación (European Public Assessment Report, EPAR) de Cymraza® (ramucirumab). Procedimiento: EMEA/H/C/002829/II/0033. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/cymraza-h-c-2829-ii-0033-epar-assessment-report-variation_en.pdf. (Acceso junio 2020).
33. Ensayo clínico I4T-IE-JVBM. Study of IMC-1121B in Patients With Tumors That Have Not Responded to Therapy. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00793975?term=I4T-IE-JVBM>.
34. Ensayo clínico I4T-IE-JVBN. Study of IMC-1121B in Patients With Advanced Solid Tumors Not Responding To Standard Therapy. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00786383>.
35. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, Dumitru F, Passalacqua R, Goswami C, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (Ensayo clínico I4T-IE-JVBD, REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2014; 383: 31–9.
36. Ensayo clínico I4T-IE-JVBE. A Study of Paclitaxel With or Without Ramucirumab (IMC-1211B) in Metastatic Gastric Adenocarcinoma (RAINBOW). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01170663>
37. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, Oh SC, Bodoky G, Shimada Y, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 1224–35.
38. Nakagawa K, Garon EB, Seto T, Nishio M, Ponce Aix S, Paz-Ares L, et al. Ramucirumab plus erlotinib in patients with untreated, EGFR-mutated, advanced non-small-cell lung cancer (RELAY): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20 (12): 1655-1669. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30634-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30634-5).
39. Informe Evaluación EMA EPAR de Tagrisso® (Osimertinib) variación 19. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/004124/WC500251570.pdf. (Acceso junio 2020).
40. Saito H, Fukuhara T, Furuya N, Watanabe K, Sugawara S, Iwasawa S, et al. Erlotinib plus bevacizumab versus erlotinib alone in patients with EGFR-positive advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (NEJ026): interim analysis of an open-label, randomised, multicentre, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 2019; 20 (5): 625-635. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30035-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30035-X)
41. Gazdar AF. Activating and resistance mutations of EGFR in non-small-cell lung cancer: role in clinical response to EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Oncogene* 2009 Aug;28 Suppl 1(Suppl 1):S24-31. doi: 10.1038/onc.2009.198.
42. Zhang YL, Yuan JQ, Wang KF, Fu XH, Han XR, Threapleton D, et al. The prevalence of EGFR mutation in patients with non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2016, Vol. 7, No. 48. 78985- 78993. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5346692/pdf/otarget-07-78985.pdf>. (acceso Junio 2020).
43. Castellanos E, Feld E, Horn L. Driven by Mutations: The Predictive Value of Mutation Subtype in EGFR-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2017 Apr;12(4):612-623. doi: 10.1016/j.jtho.2016.12.014.
44. Seto T, Kato T, Nishio M, et al. Erlotinib alone or with bevacizumab as first-line therapy in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (JO25567): an open-label, randomised, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2014;15(11):1236–1244.
45. Yi-Long Wu, MD, Ying Cheng, MD, Xiangdong Zhou, MD, Ki Hyeon Lee, MD, Kazuhiko Nakagawa, MD, Seiji Niho, MD et al. Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2017, 18 (11), 1454- 1466.
46. Informe público de evaluación (EPAR) de Vizimpro® (dacomitinib). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vizimpro-epar-public-assessment-report_en.pdf.
47. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, Cho BC, Gray JE, Ohe Y, et al. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med* 2020; 382:41-50. DOI: 10.1056/NEJMoa1913662
48. Chong-Kin Liam. Osimertinib as first-line treatment of EGFR mutant advanced non-small-cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res* 2017;6(Suppl 1):S62-S66. doi: 10.21037/tlcr.2017.10.10 View this article at: <http://dx.doi.org/10.21037/tlcr.2017.10.10>.
49. Lu, X, Yu, L, Zhang, Z, Ren, X, Smaill, JB, Ding, K. Targeting EGFR and EGFR resistance mutations in NSCLC: Current developments in medicinal chemistry. *Med Res Rev*. 2018; 38: 1550– 1581. <https://doi.org/10.1002/med.21488>
50. Keunchil Park. Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2016 May;17(5):577-89.
51. Informe de Posicionamiento Terapéutico (IPT) de afatinib (Giotrif®) en el cáncer de pulmón no microcítico. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-afatinib-giotrif.pdf>. (Acceso marzo 2019).
52. Informe de Posicionamiento Terapéutico de osimertinib (Tagrisso®) en el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico en primera línea. IPT, 25/2019.V1. Fecha de publicación: 13 de junio de 2019. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-osimertinib-Tagrisso-cancer-pulmon-PL.pdf?x18026>. (Acceso junio 2020).
53. Batson S, Mitchell SA, Windisch R, Damonte E, Munk VC, Reguart N. Tyrosine kinase inhibitor combination therapy in first-line treatment of non-small-cell lung cancer: systematic



review and network meta-analysis. *Onco Targets Ther.* 2017 May 5;10:2473-2482. doi: 10.2147/OTT.S134382.

54. Informe de Posicionamiento Terapéutico de dacomitinib (Vizimpro®) en el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico en primera línea. IPT pendiente de publicar.
55. Xiaoyun Lu. Targeting EGFR L858R/T790M and EGFR L858R/T790M/C797S resistance mutations in NSCLC: Current developments in medicinal chemistry. *Med Res Rev* 2018;38:1550–1581.

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Centro de Información Farmacoterapéutica del Servizo Galego de Saúde

Comunidad Autónoma de la Región de Murcia

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Oncología Médica, la Asociación Española de Afectados de Cáncer de Pulmón, el Grupo Español de Cáncer de Pulmón, el Grupo Español de Pacientes con Cáncer, el Foro Español de Pacientes, la Alianza Global de Pacientes y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.