

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de dacomitinib (Vizimpro®) en el tratamiento de primera línea de cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico con mutación EGFR

IPT, 17/2020. V1

Fecha de publicación: 21 de octubre de 2020¹

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 (2). En 2017, el CP ha seguido siendo la principal causa de muerte por tumor a nivel europeo, aunque ha experimentado un descenso del 10,7% desde 2012. En el caso de las mujeres, en cambio, la mortalidad ha aumentado un 5,1%. En Europa, la incidencia estimada es de 470.000 casos (3). En España, el CP es el tercer tipo de cáncer más frecuente situándose por detrás del cáncer colorrectal y de próstata, con 28.347 casos diagnosticados en el año 2017 (22.430 en hombres y 5.917 en mujeres), siendo el segundo más frecuente en hombres y el cuarto en mujeres (4). La edad media al diagnóstico del CP oscila entre los 55 y los 75 años (5). El tabaco sigue siendo la principal causa de CP en la mayoría de los pacientes (71%) (3).

Los tumores pulmonares se clasifican en dos grandes grupos, carcinomas de pulmón microcíticos o de células pequeñas (CPM), que representan aproximadamente un 10-15% de los CP, y carcinomas de pulmón no microcíticos o de células no pequeñas (CPNM), los cuales representan el 80-85% de los CP (6, 7). 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 (10-15%) (7). La caracterización histológica del tumor es un elemento esencial por sus implicaciones en el pronóstico y en el tratamiento de la enfermedad (8).

Más de dos tercios de los pacientes son diagnosticados en un estadio avanzado o metastásico de la enfermedad (estadio IIIB-C y estadio IV), y no pueden someterse a cirugía, único tratamiento potencialmente curativo, por lo que su pronóstico es muy desfavorable, con medianas de supervivencia de 9-10 meses en la enfermedad metastásica. La supervivencia a los 5 años en pacientes con estadio IIIB es del 5%, siendo del 1% con estadio IV o metastásico (7).

En comparación con otros tipos de cáncer, el CP es uno de los que más alteraciones genéticas presentan (*EGFR*, *ALK*, *ROS*, *BRAF*, *ERBB2*), hecho que le hace candidato al tratamiento dirigido mediante fármacos más selectivos. Estas nuevas terapias han logrado un mejor control de los síntomas de la enfermedad y una mejora tanto de la supervivencia libre de progresión (SLP) como de la supervivencia global (SG) de los pacientes (9-11).

El factor de crecimiento epidérmico (EGF) y su receptor (EGFR), que se encuentra en las membranas celulares, 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% (12) 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 también en mujeres y en no fumadores, en tumores de histología no escamosa y en asiáticos. 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) del EGFR (TKI-EGFR) (13).

Los objetivos del abordaje del CPNM son: el incremento de la SG, el manejo de síntomas y la mejora de la calidad de vida (7). La elección del tratamiento debe tener en cuenta factores como la histología del tumor, las características moleculares para las que existe terapia dirigida (mutación EGFR, translocación EML4-ALK, ROS1), el nivel de expresión de PDL-1 en inmunohistoquímica, edad del paciente, estado funcional, así como otras comorbilidades y las preferencias del paciente y coste del tratamiento (7, 10, 14).

Actualmente los inhibidores de la tirosina-quinasa (TKI) se consideran como tratamiento estándar en primera línea de CPNM localmente avanzado o metastásico en aquellos tumores que presentan mutación del EGFR (10, 15, 16), los cuales han demostrado superioridad frente a la quimioterapia convencional como tratamiento de primera línea en estudios fase III (17-19). 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, pero quizá uno de los más frecuentes sea la presencia de la mutación T790M (50-60%) (20). La presencia de esta mutación en pacientes sin tratamiento previo tiene baja prevalencia (2-5%) (10).

Los TKI del EGFR (TKI-EGFR) aprobados en Europa para el tratamiento de CPNM localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras EGFR en primera línea son: gefitinib (Iressa®) y erlotinib (Tarceva®) de 1ª generación, afatinib (Giotrif®) y dacomitinib (Vizimpro®) de 2ª generación y osimertinib (Tagrisso®) de 3ª generación.

Al igual que en el resto de pacientes con cáncer, las intervenciones psicológicas constituyen una parte esencial de los cuidados de estos pacientes (21). Es frecuente que el paciente se vea afectado emocionalmente (miedo, ira, dolor, ansiedad, depresión, soledad, etc.), requiriendo ser atendido psicológicamente (21).

DACOMITINIB (VIZIMPRO®)

Dacomitinib en monoterapia está aprobado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). El estado de la mutación de EGFR se debe establecer antes del inicio del tratamiento con dacomitinib. Se presenta en forma de comprimidos recubiertos con película, disponibles en dosis de 15 mg, 30 mg y 45 mg de dacomitinib (monohidrato).

La dosis recomendada de dacomitinib es 45 mg por vía oral una vez al día, hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Pueden requerirse modificaciones de la dosis (reducciones y/o interrupciones de dosis) en función de la toxicidad y la tolerabilidad individuales.

Dacomitinib no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh), ni en pacientes que requieren

¹ Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 2 de julio de 2019.

hemodiálisis y los datos en pacientes con insuficiencia renal grave (CLcr <30 ml/min) son limitados.

Las mujeres en edad fértil deben evitar la concepción de forma efectiva.

Farmacología

Dacomitinib es un inhibidor universal del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano (HER) (EGFR/HER1, HER2 y HER4), con actividad contra el EGFR mutado con deleciones en el exón 19 o la sustitución L858R en el exón 21. Dacomitinib se une de forma selectiva e irreversible a sus dianas de la familia HER, lo que produce una inhibición prolongada.

Eficacia (22-25)

La eficacia de dacomitinib en monoterapia en CPNM localmente avanzado no susceptible de cirugía o radioterapia curativa o metastásico, con mutaciones activadoras del EGFR (Ex19del o L858R), sin tratamiento sistémico previo para la enfermedad avanzada, procede del ensayo clínico pivotal de fase 3 ARCHER 1050 (24).

Existen datos de otros estudios con dacomitinib en primera línea (45 pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras de EGFR de la cohorte A del estudio A1017) y en líneas posteriores de tratamiento: dos estudios de fase III, doble ciego, aleatorizados (Estudio A1009, comparado con erlotinib y Estudio 1011, comparado con placebo) y un estudio abierto, aleatorizado de fase II (estudio A1028, comparado con erlotinib).

La dosis máxima tolerada de dacomitinib (45 mg una vez al día) se determinó en el Estudio 1001 y fue confirmada en los estudios 1003 y 1005. Fue la dosis utilizada en los estudios de CPNM de Fase 2 (Estudios 1002, 1017, 1028 y 1042) y Fase 3 (Estudios 1009, 1011 y 1050).

El estudio ARCHER 1050 fue un estudio abierto, aleatorizado y multicéntrico, con control activo (gefitinib). Se aleatorizaron 452 pacientes (1:1) a dacomitinib 45 mg por vía oral una vez al día (n=227) o gefitinib 250 mg por vía oral una vez al día (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. No se permitió el cruce de pacientes de un brazo de tratamiento a otro después de la progresión de la enfermedad.

Los factores de estratificación en la aleatorización fueron la raza (japonés frente a chino continental y otros asiáticos orientales frente a no asiáticos, según lo declarado por el paciente), y el estado de mutación del EGFR (deleción del exón 19 frente a la mutación L858R en el exón 21).

Se incluyeron pacientes adultos con CPNM localmente avanzado recién diagnosticado o recurrente (intervalo mínimo de 12 meses sin enfermedad entre la finalización de la terapia sistémica y la recurrencia), histología de adenocarcinoma, con mutación activadora de EGFR (deleción del exón 19 o la mutación L858R en el exón 21) con o sin mutación T790M en el exón 20, que no hubieran recibido tratamiento previo para la enfermedad avanzada (estadio IIIB/IV) ni tratamiento con un TKI-EGFR u otros TKI, pacientes no susceptibles de cirugía curativa o radioterapia y pacientes con estado funcional 0 o 1 según la escala Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). Se excluyeron del estudio pacientes con histología mixta, pacientes con metástasis cerebrales o leptomeníngeas, pacientes con enfermedad pulmonar intersticial (EPI) o neumonitis, y si habían precisado cirugía, radioterapia paliativa o pleurodesis dentro de las 2 semanas posteriores a las evaluaciones iniciales o con EPI o neumonitis previa que hubiera necesitado tratamiento, pacientes con historia de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o malabsorción de glucosagalactosa y pacientes con enfermedad cardiovascular no controlada o

significativa, con disfunción hepática grave (Child-Pugh clase C) y pacientes con otro tumor maligno concurrente, a excepción del cáncer de piel no melanoma o cáncer cervical *in situ* sin evidencia de enfermedad activa.

La variable principal del estudio fue la supervivencia libre de progresión (SLP) según criterios RECIST v1.1 por la revisión radiológica central independiente y ciega (IRC, por sus siglas en inglés). Las variables secundarias clave fueron la supervivencia global (SG), la tasa de respuesta objetiva (TRO) y la duración de la respuesta (DR) evaluadas según criterios RECIST 1.1 por IRC y por el investigador (INV), la SLP evaluada por INV, el tiempo hasta el fracaso del tratamiento (TTF, por sus siglas en inglés) por IRC e INV y los resultados informados por los pacientes (PRO, por sus siglas en inglés).

El análisis de eficacia se llevó a cabo en la población por intención de tratar (ITT).

En la población ITT, a fecha de corte de datos del 29 de julio de 2016, la mayoría de los pacientes en cada brazo de tratamiento habían suspendido el tratamiento (70,9% en el brazo de dacomitinib y 82,7% en el brazo de gefitinib). Las razones más comunes para la suspender el tratamiento fueron la progresión objetiva o la recaída (34,8% de dacomitinib vs. 50,4% de gefitinib), el deterioro global de la salud (11,5% con dacomitinib vs. 14,7% con gefitinib) y por acontecimientos adversos (AA) (17,6% con dacomitinib vs. 12,1% con gefitinib).

En general, las características basales y demográficas estaban bien balanceadas entre los brazos. Las características demográficas de la población general del estudio fueron: en torno a un 60% mujeres (64,3% dacomitinib vs. 55,6% gefitinib), edad media 62 años (rango: 28 - 87 años) y el 10,8% de los pacientes ≥ 75 años. Un 77% de los pacientes eran asiáticos, un 23% de raza blanca y <1% de raza negra, el 64% de los pacientes nunca habían fumado y un 30% tenían un estado funcional ECOG 0 y un 70% ECOG 1. Respecto a las características de la enfermedad, todos los pacientes tenían histología de adenocarcinoma y la mayoría presentaban enfermedad en estadio IV (79,7% dacomitinib y 81,3% gefitinib). El 59,1% de los pacientes presentaba una deleción del exón 19 y el 40,9% una mutación L858R en el exón 21. El estado de EGFR no estuvo disponible en 84 pacientes en el brazo de dacomitinib y en 79 pacientes en el brazo de gefitinib debido a insuficiente muestra de tejido para el análisis. Aunque a los pacientes con mutaciones T790 se les permitió entrar en el ensayo, solo 4 pacientes tuvieron la mutación, lo cual es consistente con la baja prevalencia esperada para los pacientes en primera línea.

En el 9,3% de los pacientes del brazo de dacomitinib y en el 8,4% del brazo de gefitinib hubo cirugía previa y radioterapia en un 3,1% y 2,7%, respectivamente. En relación con la terapia sistémica posterior (SST, por sus siglas en inglés), el 49,8% de pacientes en el brazo de dacomitinib y 62,2% en el brazo de gefitinib recibieron SST. La mediana de la SST fue de 2 (rango: 1 a 7) en el grupo de dacomitinib y de 1 (rango: 1 a 8) en el grupo de gefitinib. Pemetrexed, cisplatino y carboplatino fueron las SST más frecuentes en ambos grupos de tratamiento. Osimertinib fue el TKI-EGFR más utilizado como SST (14,1% en el brazo de dacomitinib vs. 20,9% en el de gefitinib).

Los resultados de la variable principal de eficacia, SLP según IRC, fueron favorables a dacomitinib y estadísticamente significativos (ver Tabla 1 y Figura 1). Los resultados de SLP según el INV fueron consistentes y muestran una mejora de 5,6 meses con dacomitinib vs. gefitinib (mediana de SLP de 16,6 meses (IC 95%: 12,9 - 18,4) vs. 11 meses (IC 95%: 9,4 - 12,1) respectivamente, HR = 0,622 (IC 95%: 0,497 - 0,779), $p < 0,0001$). La mediana de seguimiento de la SLP en la población ITT según la revisión del IRC fue de 22,1 meses.

Los resultados de las variables secundarias clave se muestran en la Tabla 1. La TRO por IRC e INV fueron similares en ambos brazos de tratamiento: TRO por IRC: 74,9% (IC 95%: 68,7 - 80,4) y 71,6% (65,2 - 77,4) con dacomitinib y gefitinib respectivamente, $p = 0,1942$, y TRO

por INV: 75,3% (IC 95%: 69,2 – 80,8) en el brazo de dacomitinib y 70,2% (IC 95%: 63,8 – 76,1), en el brazo de gefitinib; valor $p = 0,0924$ estratificado por el estado de mutación del EGFR y por raza. El HR de la DR para los respondedores según IRC e INV con dacomitinib versus gefitinib fue de 0,403 (IC 95%: 0,307 - 0,529); $p < 0,0001$ y de 0,545 (IC 95%: (0,418 - 0,711); $p < 0,0001$, respectivamente.

Tabla 1. Resultados de eficacia del estudio ARCHER 1050 en pacientes con CPNM sin tratamiento previo y mutaciones activadoras del EGFR – población por intención de tratar (ITT, por sus siglas en inglés)

| | Dacomitinib N = 227 | Gefitinib N = 225 |
|---|--------------------------|-----------------------|
| Supervivencia libre de progresión (según IRC) | | |
| Número de pacientes con acontecimientos, n (%) | 136 (59,9%) | 179 (79,6%) |
| Mediana de SLP en meses (IC del 95%) | 14,7 (11,1-16,6) | 9,2 (9,1-11,0) |
| HR (IC del 95%) ^a | 0,589 (0,469-0,739) | |
| Valor p bilateral ^b | <0,0001 | |
| Tasa de respuesta objetiva (según IRC) | | |
| % de la tasa de respuesta objetiva (IC del 95%) | 74,9% (68,7-80,4) | 71,6% (65,2-77,4) |
| Valor p bilateral ^c | 0,3883 | |
| Mejor Respuesta Global, n (%) | | |
| Respuesta Completa | 12 (5,3) | 4 (1,8) |
| Respuesta Parcial | 158 (69,6) | 157 (69,8) |
| Enfermedad estable | 30 (13,2) | 27 (12,0) |
| Progresión de la enfermedad | 12 (5,3) | 15 (6,7) |
| Indeterminado | 15 (6,6) | 22 (9,8) |
| Duración de la respuesta en los pacientes que respondieron (según IRC) | | |
| Número de pacientes que respondieron según la revisión radiológica central independiente, n (%) | 170 (74,9) | 161 (71,6) |
| Mediana de la DR en meses (IC del 95%) | 14,8 (12,0-17,4) | 8,3 (7,4-9,2) |
| HR (IC del 95%) ^a | 0,403 (0,307-0,529) | |
| Valor p bilateral ^b | <0,0001 | |
| Supervivencia global (SG) | | |
| Mediana de la SG en meses (IC del 95%) | 34,1 (29,5 - 37,7) | 26,8 (23,7 - 32,1) |
| HR (IC del 95%) | HR 0,760 (0,582 - 0,993) | |
| Valor p bilateral ^b estratificado | P < 0,0219 | |
| TTF (IRC) | | |
| Mediana de la TTF en meses (IC del 95%) | 11,1 (9,2 - 14,6) | 9,2 (7,6 9,4) |
| HR (IC del 95%) | HR 0,670 (0,543 - 0,826) | |
| Valor p bilateral ^b estratificado | < 0,0001 | |

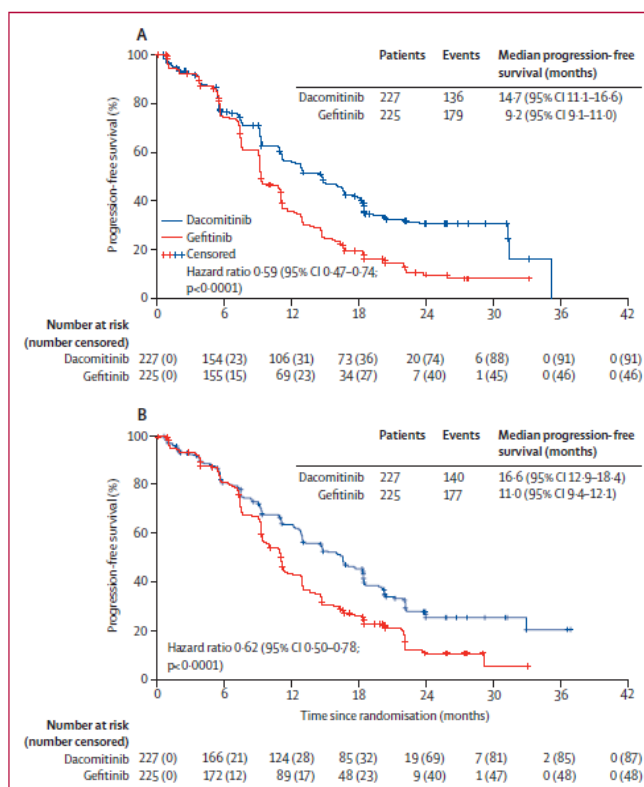
Datos basados en la fecha de corte de datos del 29 de julio de 2016.

Abreviaturas: IC = intervalo de confianza; EGFR = receptor del factor de crecimiento epidérmico; HR = hazard ratio; ITT = intención de tratar; IWRS = sistema interactivo de respuesta por web; N/n = número total; CPNM = cáncer de pulmón no microcítico; SLP = supervivencia libre de progresión; DR = duración de la respuesta; IRC = revisión radiológica central independiente; TTF = tiempo hasta el fracaso del tratamiento.

- Según la regresión de Cox estratificado. En la aleatorización por medio del IWRS, los factores de estratificación fueron la raza (japonés frente a chino continental y otros asiáticos orientales frente a no asiáticos) y el estado de mutación del EGFR (eliminación del exón 19 frente a la mutación L858R en el exón 21).
- Según el análisis log-rank estratificado. En la aleatorización por medio del IWRS, los factores de estratificación fueron la raza (japonés frente a chino continental y otros asiáticos orientales frente a no asiáticos) y el estado de mutación del EGFR (eliminación del exón 19 frente a la mutación L858R en el exón 21).

c. Según el análisis Cochran-Mantel-Haenszel estratificado. En la aleatorización por medio del IWRS, los factores de estratificación fueron la raza (japonés frente a chino continental y otros asiáticos orientales frente a no asiáticos) y el estado de mutación del EGFR (eliminación del exón 19 frente a la mutación L858R en el exón 21).

Figura 1: ARCHER 1050. Curva de Kaplan-Meier para SLP según IRC (Figura 1A) e INV (Figura 1B) – población por intención de tratar (ITT) (25)



Abreviaturas: IC= intervalo de confianza; HR = hazard ratio; ITT = intención de tratar; N = número total; PFS = supervivencia libre de progresión.

Los resultados de SG (fecha de corte de datos 17-Febrero-2017) cuando se había producido el 48,7% de los eventos y con una mediana de seguimiento de 31,3 meses (IC 95%: 30,9 - 31,9) mostraron una reducción del 24% del riesgo de muerte (HR 0,760; IC 95% 0,582-0,993, $p=0,0219$, 1 cola) y un aumento de 7,3 meses en la mediana de SG (mediana de SG: 34,1 meses [IC 95%: 29,5 - 37,7] y 26,8 meses [IC 95%: 23,7 - 32,1] con dacomitinib y gefitinib, respectivamente, HR 0,760 (IC 95%: 0,582 - 0,993); $p = 0,0219$).

En total, 168 pacientes (74,0%) en el brazo de dacomitinib y 197 pacientes (87,6%) en el brazo de gefitinib fracasaron al tratamiento. El TTF por revisión de IRC fue mejor con dacomitinib en comparación con gefitinib [HR = 0,670 (IC 95%: 0,543 - 0,826); $p < 0,0001$]. La mediana de TTF fue de 11,1 meses (IC 95%: 9,2 - 14,6) en el brazo de dacomitinib y de 9,2 meses (IC del 95%: 7,6 - 9,4) en el brazo de gefitinib. La HR de TTF por el INV fue de 0,695 (IC 95%: 0,563 - 0,858); $p = 0,0003$ para dacomitinib vs. gefitinib. La mediana del TTF por el INV fue de 13,0 meses (IC 95%: 11,1 - 16,6) y 11,0 meses (IC 95%: 9,3 - 11,1) con dacomitinib y de gefitinib respectivamente.

Resultados informados por el paciente (PRO)

Más del 90% de los pacientes respondieron a los cuestionarios EORTC QLQ-C30, QLQ-LC13 y EQ-5D en ambos brazos de tratamiento en este estudio abierto. En la población general, no se

observaron diferencias estadísticamente significativas en el tiempo hasta el deterioro entre los brazos de tratamiento (HR 1,173 [IC 95%: 0,928 – 1,483]) con respecto a los síntomas (dolor, disnea, fatiga o tos). La mejoría en la mayoría de los síntomas se informó en ambos brazos de tratamiento. En relación a la modificación del estado general de salud medido por el cuestionario EQ-5D/VAS, este fue significativamente menor con dacomitinib en comparación con gefitinib ($p = 0,0008$).

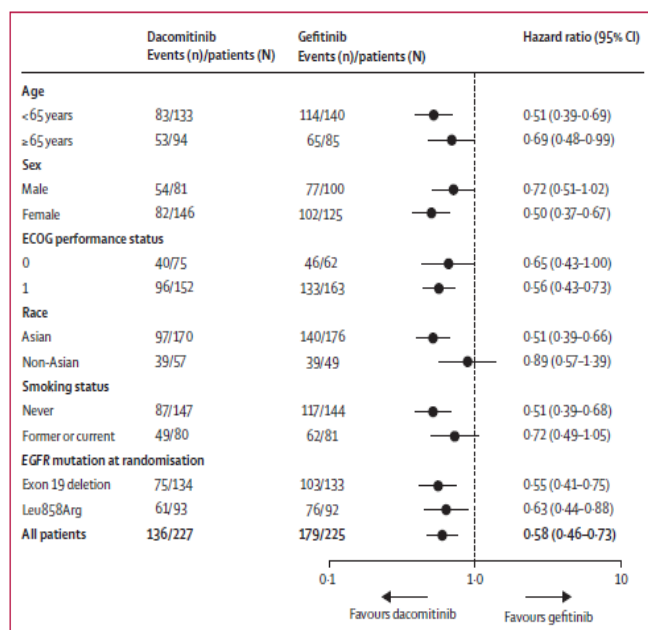
En el brazo de dacomitinib, no hubo ningún cambio estadísticamente significativo con respecto a la situación basal en la calidad de vida. En el brazo de gefitinib, se observó una mejora estadísticamente significativa ($p < 0,0001$), pero no alcanzó el umbral de 10 puntos.

Hubo una diferencia estadísticamente significativa en calidad de vida entre los dos grupos de tratamiento a favor de gefitinib ($p = 0,0002$).

Análisis de subgrupos

El HR de la SLP según el IRC en pacientes asiáticos y no asiáticos fue 0,509 (IC 95%: 0,391 - 0,662) y 0,889 (IC 95%: 0,568 - 1,391), respectivamente, siendo la mediana de la SLP en pacientes asiáticos de 16,5 meses con dacomitinib y de 9,3 meses con gefitinib, y en pacientes no asiáticos, fue de 9,3 meses con dacomitinib y de 9,2 meses con gefitinib. Los resultados de la SLP para los diferentes subgrupos se muestran en la figura 2.

Figura 2: Forest plot de la SLP por IRC en los subgrupos de pacientes del estudio pivotal ARCHER 1050 en la población ITT (24)



El análisis de subgrupos para SLP mostró resultados consistentes en la mayoría de los subgrupos analizados, excepto en pacientes mayores de 75 años y pacientes no asiáticos. Se obtuvo menor beneficio en el subgrupo de pacientes no asiáticos (HR: 0,889; IC 95%: 0,568 - 1,391) en comparación con los pacientes asiáticos (HR: 0,509; IC 95%: 0,391 – 0,662). Respecto a la edad, debido al pequeño tamaño de muestra, no se pueden extraer conclusiones definitivas.

En la cohorte A del estudio 1017 de fase 2, en pacientes con CPNM con mutaciones activadoras de EGFR que recibieron dacomitinib en primera línea, se obtuvo una mediana de SLP de 18,2

meses (IC 95%: 12,8 - 23,8), en línea con los resultados del ensayo pivotal.

Seguridad (22-23)

Los datos de seguridad proceden del estudio pivotal ARCHER 1050 a fecha de corte de datos 29-Jul-2016 en pacientes que recibieron al menos una dosis de dacomitinib, y 66 (29,1%) pacientes continuaban en tratamiento con dacomitinib. La mediana de duración del tratamiento en el brazo de dacomitinib fue de 66,6 semanas y en el de gefitinib de 52,1 semanas.

Se notificó al menos un acontecimiento adverso (AA) relacionado con el tratamiento en 220 pacientes en el brazo de dacomitinib (96,9%) y en 213 (95,1%) pacientes en el brazo de gefitinib. De ellos, 21 (9,3%) y 10 (4,5%) pacientes presentaron al menos un AA grave (AAG), y 22 (9,7%) y 15 (6,7%) pacientes suspendieron el tratamiento por AA relacionados con dacomitinib y gefitinib respectivamente y el 64,8% vs. 8% de los pacientes redujeron la dosis por AA relacionados con el tratamiento.

Los AA relacionados con el tratamiento más frecuentes ($\geq 20\%$ de los pacientes) fueron para dacomitinib vs. gefitinib respectivamente: diarrea (85% vs. 51,3%), paroniquia (61,7% vs. 20,1%), dermatitis acneiforme (48,9% vs. 28,6%), estomatitis (41% vs. 15,2%), sequedad de piel (27,3% vs. 16,1%), disminución del apetito (25,1% vs. 15,2%), alopecia (20,3% vs. 8,5%), aumento de transaminasas ALT (18,5% vs. 36,2%) y AST (17,2% vs. 34,4%). Los AA grado 3-4 más frecuentes ($\geq 4\%$ de los pacientes) relacionados con el tratamiento fueron para dacomitinib y gefitinib respectivamente: dermatitis acneiforme (13,7% vs. 0,0%), diarrea (7,9% vs. 0,4%), paroniquia (7,5% vs. 1,3%), rash maculo-palular (4,4% vs. 0,4%), rash (4% vs. 0%), aumento de ALT (0,9% vs. 8,0%), aumento de AST (0% vs. 3,6%) y los AAG relacionados con el tratamiento más frecuentes en el brazo de dacomitinib fueron diarrea (2,2%), dolor abdominal y lesión hepática (0,9%, cada uno).

Entre los AA de especial interés (AAEI) relacionados con el tratamiento, la diarrea fue el más frecuente (85% dacomitinib vs. 51,3% gefitinib) seguido de eritema/dermatitis acneiforme (76,7% vs. 54%), otros tipos de toxicidad cutánea (75,8% vs. 31,7%), estomatitis (66,5% vs. 27,2%) y aumento de las transaminasas y otros parámetros hepáticos (28,2% vs. 40,2%).

Los AA renales (4,8% dacomitinib vs. 5,8% gefitinib) fueron de grado 1 o grado 2. En el brazo de dacomitinib, se notificó un caso de anuria de grado 3 y un fallo renal agudo de grado 4.

Se notificaron 6 y 3 casos (2,6% vs. 1,3%) de enfermedad pulmonar intersticial (EPI) en los brazos de dacomitinib y gefitinib respectivamente, siendo AAG en 3 pacientes en el brazo de dacomitinib (1,3%) y 2 pacientes en el brazo de gefitinib (0,9%) y hubo un paciente vs. ninguno (0,4% vs. 0%) con AAG grado 5 respectivamente.

La hepatotoxicidad se informó en 4 y 8 pacientes (1,8% vs. 3,6%) en el brazo de dacomitinib y gefitinib respectivamente, y en 3 y 2 pacientes (1,3% vs. 0,9%) fueron AAG. En el grupo de dacomitinib se notificaron casos de AA de grado 3 de lesión hepática inducida por fármacos, lesión hepática y ascitis con dacomitinib (0,4% cada uno). En el brazo de gefitinib, los AA de grado 3 fueron lesión hepática (1,3%), lesión hepática inducida por fármacos (0,4%) e insuficiencia hepática (0,4%). No se notificaron AA de grado ≥ 4 .

En cuanto a los acontecimientos cardiovasculares, hubo 3 casos (1,3%) de prolongación del intervalo QT en el brazo de dacomitinib y sólo uno se consideró relacionado con el tratamiento. Cuatro (1,9%) pacientes tuvieron un aumento de aproximadamente 60 ms en QTcF desde el inicio. No se notificaron casos de Torsades de Pointes, fibrilación ventricular o aleteo ventricular con dacomitinib.

En general, la proporción de muertes en el estudio ARCHER 1050 fue menor en el brazo de dacomitinib que en el brazo de gefitinib (76 [33,5%] frente a 91 [40,6%], respectivamente), estando la mayoría relacionadas con la enfermedad (68 [30,0%] dacomitinib vs. 85 [37,9%] gefitinib). En el brazo de dacomitinib, hubo 2 muertes (0,9%) que se relacionaron con la toxicidad del tratamiento (un caso de diarrea y una muerte de causa desconocida en un paciente con AA de grado 3 por hepatotoxicidad con dacomitinib).

De los pacientes que suspendieron el tratamiento por AA, en un 1,3% de los pacientes con dacomitinib fue por dermatitis acneiforme y en un 1,8% de los pacientes con gefitinib por elevación de las transaminasas. Las reducciones de dosis fueron principalmente (> 5%) por dermatitis acneiforme (14,1%), paroniquia (12,3%) y diarrea (9,7%) en los pacientes con dacomitinib y elevaciones de ALT y AST (8,5% y 6,3% respectivamente) en el brazo de gefitinib.

La tolerabilidad de dacomitinib parece ser peor en pacientes ≥ 75 años en comparación con los pacientes < 75 años.

En cuanto al perfil de seguridad de dacomitinib por raza (no asiático vs. asiático), la incidencia general de AA fue similar entre los grupos, sin embargo, los AA de grado 3 y grado 5, así como las interrupciones del tratamiento fueron más frecuentes en los pacientes no asiáticos. Esta diferencia entre los grupos fue menos evidente en el grupo de gefitinib. Los AA de grado 3 y las reducciones de dosis e interrupciones del tratamiento se informaron con mayor frecuencia en mujeres en el brazo de dacomitinib.

DISCUSIÓN

El tratamiento recomendado en pacientes con CPNM que presentan mutación EGFR positiva sin tratamiento previo es la administración de un TKI. 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 75%, 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 11 meses después de la terapia de primera línea con TKI-EGFR y la gran mayoría de los pacientes terminan por desarrollar resistencias (19). 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 (13). Los TKI actualmente aprobados son erlotinib, gefitinib, afatinib, dacomitinib y osimertinib y no se han encontrado diferencias relevantes en la eficacia y seguridad entre los TKI de primera y segunda generación erlotinib, gefitinib y afatinib. 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 (26, 27). 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 IRC y de 0,73 [0,53-0,99] según el investigador).

Dacomitinib se ha comparado con gefitinib en el ensayo clínico fase 3 abierto ARCHER 1050 (23) y aunque hubiera sido deseable un diseño doble ciego, las diferentes estrategias de reducción de dosis utilizadas en el ensayo para dacomitinib y gefitinib no lo permitieron. El comparador gefitinib se considera aceptable ya que es considerado uno de los estándares de tratamiento en estos pacientes, si bien hubiera sido más apropiado otro TKI de segunda generación como afatinib. En este estudio solo se incluyeron pacientes con mutaciones del

Exon19del o L858R, pero no es esperable que dacomitinib 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.

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 (ver Figura 1). La probabilidad de SLP al año y a los 2 años también fue mayor para dacomitinib (55,7% vs. 35,9% y 30,3% vs. 9,6%, respectivamente).

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.

Un subgrupo preespecificado de pacientes donde se ha observado que existe interacción es el de los pacientes no asiáticos, en los que el beneficio podría ser diferente y no ha sido confirmado (SLP HR: 0,889; IC 95%: 0,568 - 1,391). La diversa epidemiología de la enfermedad e incidencia de la mutación en poblaciones asiáticas y no asiáticas, así como los resultados de otros fármacos de la misma clase en estas poblaciones, hacen que este factor sea especialmente considerado y estratificado en los ensayos clínicos con TKI (17, 19, 28). Aunque el análisis de subgrupos hace aflorar dudas sobre el beneficio adicional de dacomitinib sobre gefitinib en pacientes no asiáticos, el número de pacientes es reducido y este hallazgo presenta aún elevada incertidumbre para su valoración clínica en ausencia de estudios similares.

El perfil de toxicidad de dacomitinib en el estudio ARCHER 1050, parece peor que el de gefitinib, con porcentajes más altos de AA y AAG y AA de grado 3 relacionados con el tratamiento y modificaciones y suspensiones del tratamiento por AA, aunque el perfil de seguridad de dacomitinib en la indicación propuesta está en línea con el esperado para un TKI. Los AA relacionados con el tratamiento más frecuentes con dacomitinib fueron diarrea, paroniquia, dermatitis acneiforme, estomatitis, y con gefitinib aumento de transaminasas ALT y AST. Hubo dos muertes relacionadas con dacomitinib (un paciente con diarrea no tratada y otro paciente con colestiasis/enfermedad hepática no tratada) (23).

Teniendo en cuenta que estudios preclínicos con dacomitinib han puesto de manifiesto su capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica y alcanzar concentraciones terapéuticas relevantes en el cerebro, con niveles de exposición cerebral similares a los plasmáticos (23), los pacientes con metástasis cerebrales o leptomeníngeas no deberían haber sido excluidos del estudio. Los pacientes que desarrollan, o son diagnosticados de metástasis cerebrales actualmente tienen pocas opciones de tratamiento. Aproximadamente el 7,4% de los pacientes tienen metástasis cerebrales al inicio, y entre el 20-40% de los pacientes lo desarrollan como progresión de la enfermedad, siendo la mediana de supervivencia de 3,4 meses (29). Hay estudios que informan tasas de respuesta del 70-85% con TKI en pacientes con CPNM que albergan mutaciones de EGFR y con metástasis cerebrales (30). Pero a pesar de los importantes avances logrados desde la introducción de TKI-EGFR en la práctica clínica, todavía existe una necesidad de nuevas opciones de tratamiento en pacientes con metástasis cerebrales, dado que los TKI-EGFR actualmente comercializados (gefitinib, erlotinib y afatinib) no consiguen detener su desarrollo y los pacientes con CPNM con mutaciones en EGFR pueden tener una mayor

probabilidad de tener metástasis cerebrales (30). En este sentido, 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 en el ensayo clínico fase 3 FLAURA (30). En este estudio, con osimertinib también fue significativamente menor la progresión de las metástasis en comparación con los TKI de primera generación erlotinib y gefitinib (6% vs. 15% respectivamente) y la mediana de la DR fue significativamente más larga en pacientes tratados con osimertinib, siendo un 40% vs. 26,6% los pacientes que continuaban en respuesta a los 12 meses (30).

En el contexto de la indicación evaluada, osimertinib en el ensayo clínico FLAURA (30), 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. El beneficio observado en términos de SLP fue consistente en todos los subgrupos analizados, y a favor de osimertinib. 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. 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 ($p < 0,0015$), aunque una mayor proporción de pacientes tratados con osimertinib seguían vivos a los 12 meses y a los 18 meses comparado con los pacientes tratados con gefitinib/erlotinib (89,1% vs. 82,5% y 82,8% vs. 70,9%, respectivamente). 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 el momento, ninguno de los TKI ha demostrado prolongar de manera significativa la SG.

En cuanto al perfil de seguridad de osimertinib, en comparación con la primera generación de TKI-EGFR (gefitinib y erlotinib), osimertinib dio lugar a una mayor frecuencia de estomatitis (28,7% vs. 20,2%), y similar frecuencia de diarrea (58,1%). En el estudio FLAURA, el perfil de toxicidad de osimertinib fue mejor que el del comparador (gefitinib/erlotinib) con menos pacientes que tuvieron que suspender el tratamiento por efectos adversos relacionados con la medicación (13,3% frente a 17,7%). En cambio, en el estudio ARCHER, con dacomitinib hubo más suspensiones de tratamiento por toxicidad que con gefitinib (17,6% frente a 12,1%). La frecuencia de prolongación del QT del ECG fue mayor con osimertinib que con erlotinib/gefitinib (10% vs. 4,3%) y parece menos frecuente con dacomitinib que con osimertinib, lo que deberá tenerse en cuenta en pacientes con predisposición al mismo. El perfil de pacientes incluidos en el estudio FLAURA fue similar al de los incluidos en el estudio ARCHER en cuanto a ECOG, edad, mutaciones EGFR y tratamientos previos. Sin embargo presenta ciertas diferencias: FLAURA es doble ciego e incluye paciente con metástasis en SNC y ARCHER es abierto, no incluye pacientes con metástasis en SNC y la población incluida es mayoritariamente asiática.

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 (31).

Bevacizumab, en combinación con erlotinib, está autorizado (aunque no financiado) para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón no escamoso avanzado, no reseccable, metastásico o recidivante con mutaciones activadoras del EGFR (deleción del exón 19 o mutación L858R del exón 21) hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable (32). Los resultados del estudio JO25567 fase II aleatorizado, abierto, llevado a cabo en Japón sirvieron para evidenciar la eficacia de la combinación en la indicación evaluada. Se observó una mediana de SLP significativamente superior con la combinación (16 meses erlotinib + bevacizumab vs. 9,7 meses 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 deben tomarse con cautela por el análisis exploratorio de los mismos. La combinación de erlotinib y bevacizumab representa pues otra opción de tratamiento de primera línea para pacientes con CPNM que albergan mutaciones de EGFR positivas (14, 33, 34).

En cuanto a afatinib, TKI de segunda generación, se han obtenido medianas de SLP de 11,2 meses en el estudio principal 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), $p=0,3850$] (35). 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 un perfil de tolerabilidad manejable (36). Y aunque afatinib se mostró más eficaz que erlotinib y gefitinib en estos estudios, la evidencia disponible hasta el momento (26), no muestra diferencias clínicamente relevantes de eficacia y seguridad. También dacomitinib en comparación con gefitinib, muestra mejores resultados de eficacia en términos de SLP y DR en el estudio pivotal, pero un peor perfil de seguridad.

Asumiendo las limitaciones implícitas de una comparación indirecta entre los resultados de los estudios, osimertinib por el momento es una opción preferente en los pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico no tratado previamente y con presencia de mutaciones activadoras de EGFR, si bien aún no se dispone de datos maduros de SG y 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 mejor secuencia de tratamiento está por determinar.

Por el momento, el beneficio de osimertinib en primera línea en pacientes con mutaciones activadoras de EGFR supera las incertidumbres potenciales sobre la secuencia de tratamiento óptimo, ya que actualmente no es posible predecir con antelación qué pacientes desarrollarán resistencia a T790M antes de recibir terapia con TKI-EGFR.

Los resultados disponibles del uso de los 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.

Una mutación de EGFR predice si un paciente va a responder o no a los TKI-EGFR (37, 38), por ello es necesaria la determinación de la mutación de EGFR al diagnóstico, especialmente en el caso de cáncer de pulmón de células no escamosas y en pacientes que no han sido fumadores (39).

CONCLUSIÓN

En base a los resultados del estudio de fase 3 ARCHER 1050, dacomitinib en monoterapia en primera línea en pacientes adultos con CPNM localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras del EGFR, ha mostrado mejorar la mediana de SLP en 5,5 meses y una reducción del riesgo de progresión o muerte del 41% ($p < 0,0001$) respecto a gefitinib, este beneficio en términos de SLP se observa a partir del 6º mes de tratamiento. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la TRO 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). La mediana de SG fue de 34,1 meses con dacomitinib versus 26,8 meses con gefitinib (HR 0,76). Las probabilidades de SG a los 30 meses fueron de 56,2% y 46,3% con dacomitinib y gefitinib, respectivamente.

Desde el punto de vista de la seguridad, el perfil de toxicidad de dacomitinib es el esperado para un TKI, aunque en el estudio pivotal fue peor que el de gefitinib, con más casos de AAG y AA de grado 3 y modificaciones del tratamiento por AA. Los AA relacionados con el tratamiento más frecuentes con dacomitinib fueron la diarrea, paroniquia, dermatitis acneiforme y estomatitis.

Dacomitinib es una alternativa terapéutica a afatinib, erlotinib y gefitinib, habiendo demostrado un mayor beneficio en eficacia y peor en seguridad, en pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras del EGFR en primera línea de tratamiento. En este escenario, osimertinib se puede considerar como tratamiento preferente en pacientes con buen estado funcional y con una expectativa de supervivencia de al menos 3 meses. Aunque los datos preliminares sugieren que osimertinib no parece tener impacto negativo en las terapias de siguiente línea, se debe considerar que aún está por determinar la mejor secuencia de tratamiento, así como su posible impacto en el desarrollo de resistencias secundarias. Será necesario disponer de datos más maduros de SG y del cruce de pacientes para confirmar la mejor secuencia del tratamiento.

Los pacientes con metástasis cerebrales o carcinomatosis leptomeningea o con ECOG ≥ 2 se excluyeron del ensayo clínico.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

Vizimpro® ha sido financiado en monoterapia para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).

El GCPT no considera necesario modificar las conclusiones del IPT.

REFERENCIAS

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013; 63: 11–30.
2. Reck M, Popat S, Reinmuth N, De Ruyscher D, Kerr KM, Peters S; ESMO Guidelines Working Group. *Ann Oncol*. 2014 Sep;25 Suppl 3:iii27-39. doi: 10.1093/annonc/mdu199. Epub 2014 Aug 11.
3. Globocan 2018. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. <http://globocan.iarc.fr>.
4. Las cifras del cáncer en España 2018. Sociedad Española de Oncología Médica. Disponible en: https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las_Cifras_del_cancer_en_Espana2018.pdf.
5. Peters S, Adjei AA, Gridelli C et al. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 23 (Supplement 7): vii56–vii64, 2012.
6. 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.
7. American Cancer Society. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-pulmon-no-microcitico/acerca/que-es-cancer-de-pulmon-no-microcitico.html> (último acceso febrero 2019).
8. Sos ML, Thomas RK. Genetic insight and therapeutic targets in squamous-cell lung cancer. *Oncogene*. 2012; 31:4811-14.
9. Maureen F, Zakowski MD. Analytic Inquiry: molecular testing in lung cancer. *Cancer cytopathol*, 2017; 125(S6):470-476.
10. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2018; 29(4):iv192-iv237.
11. 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.
12. 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.
13. Informe de Posicionamiento Terapéutico (IPT) de osimertinib (Tagrisso®) en el cáncer de pulmón no microcítico con presencia de la mutación T790M. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-osimertinib-Tagrisso-cancer-pulmon-NM-MT790.pdf>. (Acceso marzo 2019).
14. Novello S, Barlesi F, Califano R, Cufer T, Ekman S, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016 Sep; 27(suppl 5):v1-v27.
15. Hanna N, Johnson D, Temin S, et al. Systemic therapy for stage IV non-smallcell lung cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline update. *J Clin Oncol* 2017; 35: 3484-515.
16. Majem M, Juan O, Insa A, Reguart N, Trigo JM, Carcereny E, García-Campelo R, García Y, Guirado M, Provencio M. SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (2018). *Clin Transl Oncol*. 2018 Nov 17.
17. 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
18. 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.
19. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, et al. Gefitinib or carboplatin–paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009; 3;361 (10): 947-57.
20. Yu HA, Arcila ME, Rekhtman N, et al. Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers. *Clin Cancer Res* 2013;19:2240-7.

21. 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.
22. Ficha Técnica de Vizimpro® (dacomitinib). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vizimpro-epar-product-information_es.pdf
23. 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
24. Yi-Long Wu, MD, Ying Cheng, MD, Xiangdong Zhou, MD, Ki Hyeong 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, Volume 18, Issue 11, 1454-1466.
25. Supplement to: Wu Y-L, Cheng Y, Zhou X, 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. *Lancet Oncol* 2017; published online Sept 25. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30608-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30608-3).
26. 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).
27. 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.
28. Kim ES, Hirsh V, Mok T, Socinski MA, Gervais R, Wu YL, et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. *Lancet.* 2008 Nov 22;372(9652):1809-18.
29. Batra U, Lokeshwar N, Gupta S, Shirsath P. Role of epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors in the management of central nervous system metastases in epidermal growth factor receptor mutation-positive nonsmall cell lung cancer patients. *Indian J Cancer* 2017;54, Suppl S1:37-44
30. 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 marzo 2019).
31. 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>
32. Ficha técnica Avastin® (Bevacizumab). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000582/WC500029271.pdf. (Acceso marzo 2019).
33. 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 openlabel, randomised, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2014;15(11):1236-1244.
34. Rosell R, Dafni U, Felip E, et al. Erlotinib and bevacizumab in patients with advanced non-small-cell lung cancer and activating EGFR mutations (BELIEF): an international, multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Respir Med.* 2017;5(5):435-444.
35. Ficha técnica Giotrif® (Afatinib). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/113879003/FT_113879003.html.pdf. (Acceso marzo 2019).
36. 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.
37. Paez JG, Jänne PA, Lee JC et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science.* 2004 Jun 4; 304(5676):1497-500.
38. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med.* 2004 May 20; 350(21):2129-39.
39. Trigo JM. Cáncer de pulmón no microcítico avanzado: novedades en la estrategia de tratamiento. I Jornada sobre avances en cáncer de pulmón. Granada: Escuela Andaluza de Salud Pública; 2017.



GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Servicio Aragonés de Salud

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

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