

# Afatinib

## GIOTRIF® (Boehringer Ingelheim)

### CÁNCER DE PULMÓN

Según el Instituto Nacional de Estadística (INE, 2014) los últimos datos disponibles (2012) indican que en España el de pulmón es el tipo de cáncer con mayor mortalidad asociada (21.487 fallecidos; 17.661 hombres y 3.826 mujeres), por delante del de colon (11.768), de mama (6.375) y próstata (6.045). De hecho, el cáncer de pulmón constituye globalmente la tercera causa de muerte, solo por detrás de las enfermedades isquémicas del corazón (34.751) y las enfermedades cerebrovasculares (29.520).

El cáncer de pulmón es diagnosticado sobre todo en personas entre los 60 y los 65 años y menos del 15% lo son en menores de 30 años. La asociación entre cáncer de pulmón y tabaquismo determina que la mayor incidencia se produzca entre los varones, que históricamente se han asociado más comúnmente con el tabaquismo, aunque la prevalencia del cáncer de pulmón (aparición de nuevos casos por año) va convergiendo paulatinamente entre ambos sexos a medida que se igualan las tasas de fumadores. Con todo, actualmente la tasa de mortalidad por cáncer de pulmón es 4,6 veces mayor entre los varones que entre las mujeres.

Sus principales causas incluyen carcinógenos, cuya exposición causa cambios acumulativos sobre el ADN celular, acumulándose progresivamente alteraciones genéticas que transforman el epitelio que reviste los bronquios del pulmón, hasta conducir a la transformación de células normales en neoplásicas. Aunque son varios los agentes etiológicos ambientales y laborales y los factores genéticos, el desarrollo del cáncer de pulmón ha ido en paralelo a la generalización del hábito de fumar.

Desde el punto de vista **etiopatogénico**, entre fumadores de tabaco el riesgo de padecer cáncer de pulmón es 22 veces superior que entre no fumadores. En el humo del tabaco existen agentes carcinógenos entre los que cabe destacar los hidrocarburos aromáticos policíclicos, sobre todo el benzopireno, el metilcolantreno y el benzoantraceno.

Hasta el 80% de los casos de cáncer de pulmón se detectan en etapas avanzadas, donde ya sólo es posible realizar tratamientos con quimioterapia o exclusivamente tratamientos de soporte. Por ello, el pronóstico general es desfavorable, con unas tasas globales de supervivencia a un año de aproximadamente el 30%, que son del 10-11% a cinco años. No se ha podido demostrar ningún factor responsable de la susceptibilidad genética, aunque cada día existe más evidencia de la participación de factores genéticos y otros biomarcadores de susceptibilidad en la predisposición al cáncer de pulmón.

Aunque existen otros tipos de cáncer de pulmón (sarcomas, carcinoides, etc.), la inmensa mayoría de los casos de cáncer de pulmón corresponde a **carcinomas**, es decir, tumores malignos que nacen de células epiteliales. Tradicionalmente, los carcinomas de pulmón se dividen en dos grandes grupos, en función de la estirpe celular de donde provengan. Si se originan en las células del sistema neuroendocrino se llama *cáncer de pulmón de células pequeñas o microcítico (CPM)*. Si el origen es el epitelio bronquial, bronquiolar o traqueal, conduce al *cáncer de pulmón de células no pequeñas o no microcítico (CPNM)*. Esta distinción responde no sólo a criterios histológicos sino a un comportamiento clínico sustancialmente diferente entre ambas entidades. En raras ocasiones los cánceres de pulmón tienen características

de los dos tipos celulares; estos cánceres se conocen como cánceres mixtos de células pequeñas/grandes.

El carcinoma indiferenciado de células pequeñas o microcítico (CPM) es el tumor pulmonar de crecimiento más rápido y de aparición de metástasis más precoces; supone el 15% de todos los casos de cáncer de pulmón. Por su parte, dentro del **cáncer de pulmón no microcítico (CPNM)** o de células no pequeñas se pueden definir tres grandes variantes, que acumulan prácticamente el 85% de los cánceres pulmonares:

- *Carcinoma epidermoide o de células escamosas*: es el más frecuente (alrededor del 31% de todos los cánceres de pulmón) y se localiza preferentemente en los bronquios principales, segmentarios o subsegmentarios. Es el más claramente relacionado con el consumo de tabaco. Comienza cerca de un bronquio central. Comúnmente se ve necrosis y cavitación en el centro del tumor. Aquellos tumores de células escamosas bien diferenciadas a menudo crecen más lentamente que los otros tipos de cáncer.
- *Adenocarcinomas*: representan también cerca del 30% de todos los carcinomas de pulmón y es característica la presencia de mucosustancias. Se suelen originar en el tejido pulmonar periférico y, aunque la mayoría de los casos de adenocarcinoma de pulmón están asociados al hábito de fumar cigarrillos, sin embargo entre aquellos que nunca han fumado en sus vidas o dejaron de fumar hace varias décadas, son la forma más frecuente de cáncer de pulmón. Uno de los subtipos de adenocarcinomas, el *carcinoma bronquioloalveolar* (3%), se ve con más frecuencia entre mujeres que nunca han fumado y generalmente mues-

tra grandes diferencias interindividuales en las respuestas a los tratamientos.

- Los *carcinomas de células grandes* representan un 11% de todas las formas de cáncer de pulmón y son tumores que crecen con rapidez cerca de la superficie del pulmón. A menudo son células pobremente diferenciadas y tienden a metastatizar pronto.
- El *carcinoma de células gigantes y estrelladas* supone apenas un 0,4% de todas las formas de cáncer de pulmón.

La **estadificación** del cáncer de pulmón (de I a IV) permite enfocar adecuadamente y comparar los resultados del tratamiento. Como se aprecia en la tabla 1, combina tres criterios básicos, como ocurre en otros tumores sólidos: características del tumor primario (T), afectación de ganglios linfáticos regionales (N) y existencia de metástasis a distancia (M).

El **tratamiento** indicado en los estadios precoces (estadios I y II) del cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) es la resección quirúrgica, sin haberse demostrado todavía beneficio con el tratamiento quimioterápico adyuvante.

Sin embargo, más del 65% de los casos son diagnosticados cuando ya se encuentran en fases más avanzadas (IIIB y IV). Los estadios IIIA caracterizados por presentar afectación ganglionar mediastínica limitada son susceptibles de tratamiento quirúrgico tras la administración de un tratamiento previo adyuvante de quimioterapia, con lo que se ha mejorado la supervivencia de la resección aislada.

En los estadios IIIB tradicionalmente el tratamiento estándar es la asociación de quimioterapia y radioterapia, considerándose tradicionalmente irreseccables quirúrgicamente. Sin embargo, son cada vez más los estudios que incluyen a determinados pacientes en este estadio (sin derrame pleural ni afectación ganglionar extensa) para recibir tratamiento preoperatorio quimiorradioterápico o quimioterápico solo, y en caso de buenas respuestas podrían pasar a ser reseccables. Con todo, prácticamente ningún paciente en fase IIIB o IV llega a curarse, por lo que el objetivo del tratamiento es, por el momento, solo paliativo. A pesar de ello, la introducción de los complejos de platino supuso un significativo

incremento de los tiempos de supervivencia y de la calidad de vida de estos pacientes.

Es importante tener en cuenta que la afectación linfática determina un peor pronóstico. La supervivencia se va reduciendo de forma significativa según avanza la evolución del tumor y oscila entre cinco años para un estadio inicial (IA) y menos de seis meses para un estadio final (IV). Por otra parte, si se atiende al grado de diferenciación celular, los tumores que contienen células más inmaduras son los que tienen un peor pronóstico. Globalmente, en torno al 20% de los pacientes con cáncer no microcítico de pulmón siguen vivos a los cinco años del diagnóstico.

El tratamiento quimioterápico estándar de primera línea para el CPNM consiste en la monoterapia con complejos de platino (cisplatino, carboplatino, oxaliplatino), que tienen tasas de respuesta objetiva del 15-32%, con medianas de 3-6 meses para la supervivencia libre de progresión tumoral y de 8-12 meses para la supervivencia global. En caso de progresión, la segunda línea estándar de quimioterapia del CPNM avanzado consiste en monoterapia

TABLA 1. ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER DE PULMÓN

	T	N0	N1	N2	N3
Tumor ≤ 2 cm en su mayor diámetro	T1a	IA	IIA	IIIA	IIIB
Tumor > 2 cm pero ≤ 3 cm en su mayor diámetro	T1b	IA	IIA	IIIA	IIIB
Tumor > 3 cm pero ≤ 5 cm en su mayor diámetro	T2a	IB	IIA	IIIA	IIIB
Tumor > 5 cm pero ≤ 7 cm en su mayor diámetro	T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB
Tumor > 7 cm o de cualquier tamaño que invada directamente cualquiera de las siguientes estructuras: pared torácica, diafragma, nervio frénico, pleura mediastínica, pericardio parietal; o un tumor a menos de 2 cm de la carina principal pero sin invadirla; o asociado a atelectasia o neumonitis obstructiva del pulmón entero o existencia de nódulo(s) del tumor primario, en su mismo lóbulo	T3	IIB	IIIA	IIIA	IIIB
Tumor de cualquier tamaño que invade cualquiera de las siguientes estructuras: mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, nervio recurrente laríngeo, esófago, cuerpo vertebral, carina; o existencia de nódulo(s) tumorale(s) separado(s) del tumor primario, en un lóbulo diferente del pulmón homolateral	T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB
Existencia de nódulo(s) tumorale(s) separado(s) del tumor primario, en un lóbulo del pulmón contralateral; tumor con nódulos pleurales o derrame pleural (o pericárdico) maligno	M1a	IV	IV	IV	IV
Existen metástasis a distancia	M1b	IV	IV	IV	IV

N: afectación ganglionar; N0: sin afectación ganglionar; N1: metástasis en los ganglios peribronquiales y/o hilares ipsilaterales, incluyendo la extensión directa; N2: metástasis en los ganglios mediastínicos ipsilaterales y/o subcarinales; N3: metástasis en los ganglios mediastínicos contralaterales, escalénicos o supraclaviculares (psi/contralaterales); T: tamaño

con taxanos (paclitaxel, docetaxel) o con pemetrexed, con tasas de respuesta objetiva de menos del 10% y medianas de 3 meses para la supervivencia libre de progresión tumoral y de 8 meses para la supervivencia global. Otros fármacos antineoplásicos utilizados en segunda línea son la gemcitabina y la vinorelbina.

Hay varios inhibidores de tirosina cinasas (TKI) autorizados para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico son **erlotinib** y **gefitinib**, cuyas tasas objetivas de respuestas son en pacientes sin selección de mutaciones oncogénicas bastante discretas (tasas de respuesta objetiva menores del 10% y medianas de poco más de dos meses para la supervivencia libre de progresión tumoral y de 7 meses para la supervivencia global). Sin embargo, cuando se emplean como primera línea en pacientes seleccionados con mutación sensibilizadora en el dominio de la *tirosina cinasa* del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR+) y con la ausencia de mutaciones *K-RAS*, se han conseguido tasas de respuesta objetiva por encima del 60% y una supervivencia libre de progresión tumoral de 9-13 meses. Además del gefitinib y del erlotinib, posteriormente fue comercializado en España otro TKI para el cáncer de pulmón no microcítico, el **crizotinib**, aunque en este caso la indicación difiere al tratarse de cuadros con marcador positivo para la *cinasa del linfoma anaplásico* (ALK) previamente tratados.

Sin duda, los **inhibidores de tirosina cinasas** (TKI, *tyrosin kinase inhibitors*; los "inib", cuya cabeza de línea es el imatinib) están alcanzando cada vez mayor proyección en diferentes tipos de cáncer, también en el de pulmón. Existen múltiples isoformas de *tirosina cinasa*, algunas de las cuales están implicadas en procesos de proliferación, angiogénesis y metástasis tumoral en diferentes formas de cáncer. En este sentido, cabe citar a los recep-

tores del *Factor de Crecimiento Epidérmico* (EGFR), del *Factor de Crecimiento Endotelial Vascular* (VEGFR), del *Factor Estimulante de Colonias de tipo 1* (CSF-1R), del *Factor Neurotrófico Derivado de Células Gliales* (GDNF)<sup>1</sup>, etc.

El EGFR es probablemente el tipo de *proteína cinasa* mejor estudiada hasta ahora en oncología. Se trata de una proteína enzimática que actúa como reguladora de diversas funciones celulares especialmente implicadas en el crecimiento celular neoplásico, tanto en lo que se refiere a la proliferación, supervivencia, reparación, adhesión, migración y angiogénesis; de ahí, que se haya convertido en un objetivo terapéutico de primer orden. Los ligandos específicos del EGFR son el propio EGF (*Factor de Crecimiento Epidérmico*) y otros péptidos relacionados con éste, entre los que cabe incluir el *Factor de Crecimiento Transformante alfa* (TGF- $\alpha$ ) y la *amfiroglina*, entre otros. Tanto el EGF como el TGF- $\alpha$  son capaces de desencadenar, tras su acción sobre el EGFR, una serie de eventos citoquímicos necesarios para continuar con el ciclo de división celular.

El EGFR forma parte de una familia bioquímica de receptores denominada *erbB*, formada por cuatro receptores (*Human Epidermic Receptor*, HER): EGFR (HER-1, *erbB1*, *c-erbB*), HER-2 (*erbB2/neu*), HER-3 (*erbB3*) y HER-4 (*erbB4*), que en condiciones normales se encuentran en la membrana de la célula. Las anomalías en el EGFR están involucradas en el complicado proceso de carcinogénesis que incluye entre otras la proliferación celular incontrolada, la migración celular, invasión del estroma, angiogénesis y resistencia a la apoptosis. Los *erbB* están presentes en células de otros tumores sólidos; en este sentido, se detecta en el 40-80% de los cánceres no microcíticos de pulmón,

<sup>1</sup> El factor neurotrófico derivado de células gliales (GDNF) es una proteína que promueve la supervivencia de muchos tipos de neuronas. La forma madura de la proteína es un ligando para el producto del protooncogén RET.

en el 95-100% de los cánceres de cabeza y cuello, en el 40-50% del cáncer renal, en el 25-80% de los tumores colorrectales y en el 25-35% de los cánceres de mama, en este caso, específicamente como *HER2/neu*.

La determinación de marcadores moleculares puede permitir una acción antitumoral más selectiva y, por tanto, mejorar la respuesta terapéutica del cáncer de pulmón no microcítico. Así, al considerar las mutaciones específicas del receptor del *factor de crecimiento epidérmico* (EGFR), la utilización de erlotinib y de gefitinib mejora notablemente los resultados en este tipo de cáncer. Igualmente, la presencia de una traslocación en el gen que codifica la *cinasa asociada al linfoma anaplásico* (ALK) ha sido identificada como un marcador biológico potencialmente útil para el tratamiento selectivo de determinados inhibidores de tirosina cinasas, como es el caso del crizotinib (Cuéllar, 2014).

## ACCIÓN Y MECANISMO

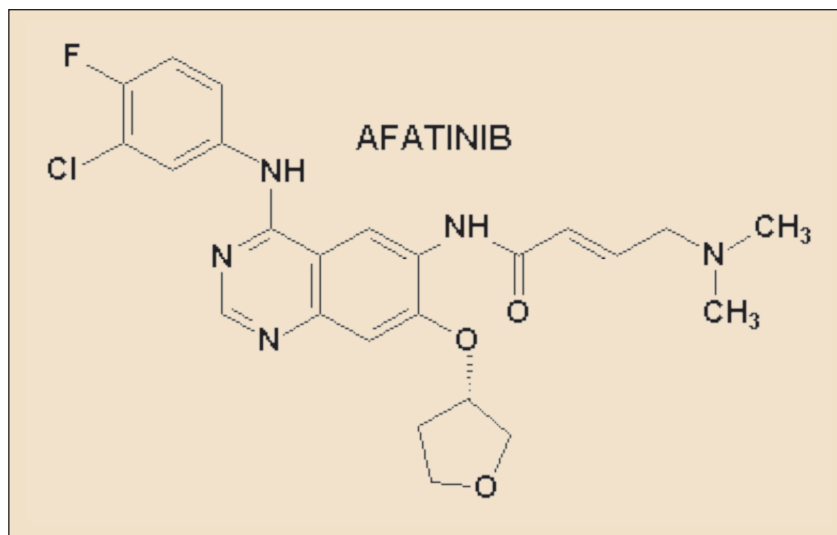
El afatinib es un agente anti-neoplásico, que actúa inhibiendo de forma potente, irreversible y selectiva determinadas *proteína cinasas* implicadas en la proliferación celular tumoral, en particular las cinasas que forman parte de los receptores de la familia *ErbB*, la cual está formada por varios receptores (*Human Epidermic Receptor*, HER), entre ellos el Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR, también denominado *HER-1*, *erbB1* o *c-erbB*). Atendiendo a estas características farmacodinámicas y a los datos clínicos disponibles, ha sido autorizado para el tratamiento en monoterapia de adultos naïve a inhibidores de tirosina cinasa (TKI) del Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR) con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico, con mutaciones activadoras del EGFR.

Las anomalías en el EGFR están involucradas en el complicado proceso de carcinogénesis que incluye entre otras la proliferación celular incontrolada, la migración celular, invasión del estroma, angiogénesis y resistencia a la apoptosis. Los *erbB* están presentes en células de diversos tumores sólidos; en este sentido, se detecta en el 40-80% de los cánceres no microcíticos de pulmón. Los ligandos específicos del EGFR son el propio EGF (*Factor de Crecimiento Epidérmico*) y otros péptidos relacionados con éste, entre los que cabe incluir el *Factor de Crecimiento Transformante alfa* (TGF- $\alpha$ ) y la *amfíregulina*, entre otros. Tanto el EGF como el TGF- $\alpha$  son capaces de desencadenar, tras su acción sobre el EGFR, una serie de eventos citoquímicos necesarios para continuar con el ciclo de división celular.

Las vías de señalización aberrantes del *ErbB* desencadenadas por mutaciones del receptor, por amplificación o por sobreexpresión de ligandos del receptor son las que contribuyen al comportamiento tumoral de las células implicadas, dando lugar a diferentes subtipos moleculares de cáncer de pulmón. En este sentido, son especialmente sensibles al afatinib los receptores *ErbB* que presentan las mutaciones *Del19*, *L858R*, *G719X* y *L861Q*. Es activo frente también frente a cinasas con mutaciones *T790M* y *T854A*, causantes de resistencia tumoral a los inhibidores reversibles de cinasas erlotinib y gefitinib.

## ASPECTOS MOLECULARES

El afatinib está estrechamente relacionado farmacológicamente con otros miembros de la serie de inhibidores de *proteína cinasas*, aunque se aprecia una cierta diversidad estructural entre ellos. Químicamente se trata de la (2*E*)-*N*-[4-(3-cloro-4-fluoroanilino)-7-[[3*S*]-oxolan-3-il]oxi}quinazolin-6-il]-4-(dimetilamino)but-2-enamida.



El afatinib se une de forma covalente a los restos de lisina de las proteínas, lo que facilita su acción específica antitumoral, pero también incrementa la persistencia del fármaco en el organismo, lo que puede complicar la seguridad del mismo.

Se han desarrollado modelos moleculares de relación estructura-actividad para este grupo de sustancias, con el fin de predecir las interacciones estéricas y electrónicas, facilitando la selección de aquellas estructuras con un mayor potencial inhibitorio selectivo sobre las diversas *proteína cinasa* conocidas e implicadas en mecanismos tumorales específicos.

## EFICACIA Y SEGURIDAD CLÍNICAS

La eficacia y seguridad clínicas del afatinib en las indicación autorizada han sido adecuadamente contrastadas mediante dos ensayos clínicos principales de fase III aleatorizadas y abiertos, comparando afatinib frente a quimioterapia convencional, en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico en estadio avanzado o metastásico (IIIb/IV).

En el primero de estos estudios (*LUX-Lung-3*; *Sequist, 2013*) se seleccionaron un total de 345 pacientes con adenocarcinoma de

pulmón confirmado<sup>2</sup>, mutación de EGFR y una esperanza de vida de al menos tres meses, que no hubieran sido tratados anteriormente (*naïve*) con inhibidores de tirosina cinasa (TKI) y sin metástasis cerebrales activas. El 35% eran varones, la mediana de edad era de 60,3 años (un 61% tenían menos de 65), un 72% eran asiáticos y un 26% caucásicos; un 68% no habían sido fumadores, la mediana del índice de masa corporal (IMC) era de 23,6. Un 11% estaban en estadio IIIb y el restante 89% en estadio IV; en cuanto a las mutaciones del EGFR, un 40% presentaban la *L858R*, un 49% la *Del-19* y el restante 11% tenían otras.

Los pacientes fueron aleatoriamente asignados a uno de los dos grupos paralelos de tratamiento. En el primero se administró afatinib por vía oral, en dosis de 40 mg/12 h durante el primer ciclo de 21 días, pudiendo subir a 50 mg/24 h en los siguientes, salvo que se manifestasen eventos adversos de intensidad moderada o grave (diarrea, mucositis o alteraciones dermatológicas de grado  $\geq 2$ ), en cuyo caso se mantuvo la dosis inicial hasta el final del tratamiento. En el segundo grupo se les administró mediante infusión IV **pemetrexed** (500 mg/m<sup>2</sup>) seguido de **cisplatino** (75 mg/m<sup>2</sup>) el día 1 de cada ciclo de 21, durante un conjunto planificado de 6 ciclos.

<sup>2</sup> Con efusión pleural o pericárdica confirmada por citología.

Como variable primaria de eficacia se estableció la mediana de la duración de la **supervivencia libre de progresión tumoral** (tiempo transcurrido desde la primera dosis de tratamiento hasta la progresión tumoral constatada o la muerte del paciente, lo que primero sucediese). Como variables secundarias se utilizaron, entre otras, la tasa de respuesta objetiva tumoral (respuestas completas y parciales) y la supervivencia global (mediante de tiempo transcurrido desde la primera dosis de tratamiento hasta la muerte del paciente).

Los resultados mostraron un valor mediano de la supervivencia libre de progresión tumoral de 11,1 meses (9,63-13,63) con afatinib vs. 6,9 (5,39-8,25) con la quimioterapia, con una reducción de la tasa de riesgo del 42% (HR= 0,58; IC<sub>95%</sub> 0,43 a 0,78; p= 0,0004); a los 12 meses, la tasa de pacientes libres de progresión tumoral era del 46,5% vs. 22,0%. En cuanto a la tasa de respuesta tumoral objetiva, fue del 56,1% (49,4-62,6%) vs. 22,6% (15,3-31,3%) (HR= 4,66; IC<sub>95%</sub> 2,77 a 7,83; p< 0,0004). No se pudieron establecer los valores de la supervivencia global, debido a que no había datos suficientes para ello en la fecha de corte. En cuanto a los parámetros clínicos y de calidad de vida (Yang, 2014), el afatinib retrasó significativamente, en comparación con la quimioterapia, la aparición de deterioro por tos (HR= 0,60; IC<sub>95%</sub> 0,41 a 0,87; p< 0,007) y disnea (HR= 0,68; IC<sub>95%</sub> 0,50 a 0,93; p= 0,015), pero no así por dolor (HR= 0,83; IC<sub>95%</sub> 0,62 a 1,10; p= 0,19); más pacientes con afatinib (64%) experimentaron una mejoría en su índice de disnea, en comparación con la quimioterapia (50%; p= 0,01), así como mejores índices de salud global y funciones físicas y cognitivas.

Considerando el estatus genotípico tumoral, los correspondientes valores (medianas) de supervivencia libre de progresión tumoral fueron para *Del-19* de 13,7 meses (11,1-16,4) con afatinib vs. 5,6 (3,1-8,2) con la quimioterapia (pemetrexed-cisplatino) (HR= 0,28; IC<sub>95%</sub> 0,18 a 0,44; p< 0,0001), pero en el

caso del genotipo tumoral *L858R* la diferencia no alcanzó la significación estadística: 10,8 meses (8,3-13,8) vs. 8,1 (5,7-9,7) (HR= 0,73; IC<sub>95%</sub> 0,46 a 1,17; p= 0,1871). Tampoco fueron estadísticamente significativas las diferencias en este parámetro en el caso de los pacientes no asiáticos, aunque con tendencia favorable a afatinib.

En el segundo estudio (*LUX-Lung-6; Wu, 2014*) se seleccionaron un total de 364 pacientes asiáticos con adenocarcinoma de pulmón confirmado procedentes de 36 centros de China, Tailandia y Corea del Sur, con características similares a los del anterior estudio. Los pacientes fueron aleatoriamente asignados para recibir afatinib por vía oral, en dosis de 40 mg/12 h o **gemcitabina** (1 g/m<sup>2</sup>; infusión IV) los días 1 y 8 de cada ciclo de 21, y **cisplatino** (75 mg/m<sup>2</sup>, infusión IV) el día 1 de cada ciclo, durante un conjunto de 6 ciclos.

Los resultados mostraron un valor mediano de la supervivencia libre de progresión tumoral de 11,0 meses (9,7-13,7) con afatinib vs. 5,6 (5,1-6,7), con una reducción de la tasa de riesgo del 72% (HR= 0,28; IC<sub>95%</sub> 0,20 a 0,39; p= 0,0001); a los 12 meses, la tasa de pacientes libres de progresión tumoral era del 56% con afatinib. Las respectivas tasas de respuesta tumoral objetiva fueron del 66,9% vs. 23,0%, mientras que los valores de supervivencia global fueron prácticamente idénticos: 22,1 vs. 22,2 meses (HR= 0,95; IC<sub>95%</sub> 0,68 a 1,33; p= 0,76). Considerando el estatus genotípico tumoral, los valores de supervivencia libre de progresión tumoral fueron de 13,7 meses vs. 5,6 (HR= 0,20; p< 0,0001) para *Del-19* y de 9,6 meses vs. 8,1 (HR= 0,32; p< 0,0001) para *L858R*.

El perfil de toxicidad mostrado por afatinib es fundamentalmente digestivo y dermatológico, lo que es congruente con su potente e irreversible efecto inhibitorio sobre las cinasas asociadas a los receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), de gran relevancia en la regulación de los epitelios. Los eventos adversos asociados al tratamiento con frecuentes y relativamente graves; entre ellos, los

más relevantes y de mayor gravedad (grado ≥3) se manifiestan en el 61% de los tratados con afatinib y 57% con la quimioterapia, destacando por su mayor frecuencia: diarrea (15 vs. 2%), alteraciones en las uñas (11,8 vs. 0%), estomatitis (8,7 vs. 0,9%), exantema (5,7 vs. 0%), anorexia (4,4 vs. 3,6%), vómitos (3,5 vs. 0,9%), fatiga (3,1 vs. 13%), dermatitis acneiforme (2,6 vs. 0%) y náusea (1,3 vs. 3,6%). Un 33-57% de los pacientes tratados con afatinib requirieron una reducción o modificación de la posología, y un 9,6-14% descontinuaron el tratamiento por este motivo. Asimismo, un 5,7-5,9% presentaron eventos adversos con desenlace fatal.

## ASPECTOS INNOVADORES

El afatinib es un antineoplásico que actúa inhibiendo de forma potente, irreversible y selectiva determinadas *proteína cinasas* implicadas en la proliferación celular tumoral, en particular las cinasas que forman parte de los receptores de la familia *ErbB* y, en particular, el EGFR o receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR, HER-1, *erbB1*, *c-erbB*). Ha sido autorizado para el tratamiento en monoterapia de adultos naïve a *inhibidores de tirosina cinasa* (TKI) del Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR) con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico, con mutaciones activadoras del EGFR.

Los ensayos clínicos disponibles permiten afirmar que el fármaco es capaz de retrasar significativamente la progresión tumoral en estos pacientes, al menos en comparación con la quimioterapia estándar, con valores medianos de 11,1 frente a 5,6-5,9 meses. La principal diferencia se aprecia en los pacientes con genotipo tumoral *Del-19* (13,7 vs. 5,6 meses), mientras que para *L858R* la diferencia es menor (9,6-10,8 vs. 5,6-8,1) hasta el punto de que en uno de los estudios no alcanza la significación estadística (aunque con una evidente tendencia); en el caso de otras mutaciones los resultados son poco

consistentes. Tampoco alcanza significación estadística la diferencia entre ambos tratamientos en el caso de pacientes no asiáticos (mayoritariamente caucásicos).

El perfil de toxicidad mostrado por afatinib es fundamentalmente digestivo y dermatológico, lo que es congruente con su potente e irreversible efecto inhibitorio sobre las cinasas asociadas al EGFR, de gran relevancia en la regulación de los epitelios. Los eventos adversos asociados al tratamiento con frecuentes y relativamente graves; entre ellos, los más relevantes y de mayor gravedad son diarrea, alteraciones en las uñas, estomatitis, exantemias, anorexia, vómitos, fatiga, dermatitis acnéiforme y náusea.

No se dispone de estudios directamente comparativos con otros inhibidores de tirosina cinasas (TKI) en pacientes *naïve* con cáncer de pulmón no microcítico, pero sí pueden hacerse algunas comparaciones indirectas. No obstante, conviene recordar que este tipo de comparaciones son meramente cualitativas, nunca valorables en términos clínicos cuantitativos, por múltiples y relevantes motivos (inequivalencia de las poblaciones estudiadas, diferencias en la duración del tratamiento y en el tipo e intensidad

de los tratamientos coadyuvantes, etc.). En este sentido, comparando los datos clínicos descritos de afatinib frente a los registrados con erlotinib y gefitinib (EMA, 2013) en tratamiento de primera línea, la supervivencia libre de progresión tumoral es de 11,1 meses con afatinib vs. 9,5 con gefitinib (G) y 9,7 con erlotinib, con porcentajes a los 12 meses del 50% (47-56), 38% y 40%, respectivamente; la supervivencia global (teniendo en cuenta que los valores disponibles para afatinib son aún incompletos) son de 26 meses (22,1-28,1), frente a 21,6 con gefitinib y 19,3 con erlotinib. Basado en estas mismas comparaciones indirectas, el perfil toxicológico del afatinib está en línea con el de los otros TKI utilizados en la misma indicación.

Además del gefitinib y del erlotinib, recientemente ha sido comercializado en España otro TKI para el cáncer de pulmón no microcítico, el **crizotinib**, aunque en este caso la indicación difiere al tratarse de cuadros con marcador positivo para la *cinasa del linfoma anaplásico* (ALK), y además previamente tratados.

En definitiva, los resultados obtenidos hasta ahora parecen indicar que, en términos de retraso de la progresión tumoral, afatinib mejora los conseguidos con la quimioterapia estándar y parecen ser

también algo mejores que los de erlotinib y gefitinib, aunque – como es obvio – las comparaciones indirectas son cuestionables; con todo, afatinib ha demostrado inhibir *in vitro* a cinasas con las mutaciones *T790M* y *T854A*, causantes de resistencia tumoral a los inhibidores reversibles de cinasas erlotinib y gefitinib.

Sea como fuere, no se aprecia ninguna mejora demostrable con afatinib en términos de supervivencia global, comparación con otros *inhibidores de tirosina cinasas* (TKI) o incluso la quimioterapia estándar, lo que viene a reafirmar el papel que, al menos por el momento, se suele reservar a la mayoría de los miembros de esta serie: retrasar la progresión tumoral y mejorar la calidad de vida de los pacientes, más que incrementar la duración total de la vida de estos. En este sentido, las mutaciones específicas del EGFR (o de otras cinasas asociadas a receptores) parecen constituir biomarcadores predictivos del beneficio terapéutico de los TKI (al menos en términos de retraso de la progresión tumoral), lo que justifica la necesidad de determinar el genotipo tumoral previamente al uso de estos fármacos en cáncer de pulmón no microcítico y, posiblemente, en otras indicaciones donde se emplean (Lee, 2013).

## BIBLIOGRAFIA

- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Bot PLUS WEB. <https://botplusweb.portalfarma.com/>
- Cuéllar Rodríguez S. Crizotinib (Xalkori®) en cáncer de pulmón no microcítico. *Panorama Actual Med.* 2014; 38(370): 49-55.
- European Medicines Agency (EMA). Giotrif. European Public Assessment Report (EPAR). *EMA/473990/2013; EMEA/H/C/002280.* <http://www.ema.europa.eu/>
- Instituto Nacional de Estadística (INE). Defunciones según la causa de muerte (2012). <http://www.ine.es/prensa/np830.pdf>
- Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, O'Byrne K, Hirsh V, Mok T, Geater SL, Orlov S, Tsai CM, Boyer M, Su WC, Bannoun J, Kato T, Gorbunova V, Lee KH, Shah R, Massey D, Zazulina V, Shahidi M, Schuler M. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol.* 2013; 31(27): 3327-34. doi: 10.1200/JCO.2012.44.2806.
- Lee CK, Brown C, Gralla RJ, Hirsh V, Thongprasert S, Tsai CM, Tan EH, Ho JC, Chu da T, Zaatar A, Osorio Sanchez JA, Vu VV, Au JS, Inoue A, Lee SM, GebSKI V, Yang JC. Impact of EGFR inhibitor in non-small cell lung cancer on progression-free and overall survival: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2013; 105(9): 595-605. doi: 10.1093/jnci/djt072.
- Yang JC, Hirsh V, Schuler M, Yamamoto N, O'Byrne KJ, Mok TS, Zazulina V, Shahidi M, Lungershausen J, Massey D, Palmer M, Sequist LV. Symptom control and quality of life in LUX-Lung 3: a phase III study of afatinib or cisplatin/pemetrexed in patients with advanced lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol.* 2013; 31(27): 3342-50. doi: 10.1200/JCO.2012.46.1764.
- Wu YL, Zhou C, Hu CP, Feng J, Lu S, Huang Y, Li W, Hou M, Shi JH, Lee KY, Xu CR, Massey D, Kim M, Shi Y, Geater SL. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014; 15: 213-22. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70604-1.

## VALORACIÓN

### AFATINIB

► **GIOTRIF® (Boehringer Ingelheim)**

**Grupo Terapéutico (ATC):** L01XE. TERAPIA ANTINEOPLÁSICA Y AGENTES INMUNOMODULADORES. Otros citostáticos: inhibidores directos de la proteína cinasa.

**Indicaciones autorizadas:** Tratamiento en monoterapia de adultos naïve a inhibidores de tirosina cinasa (TKI) del Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR) con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico, con mutaciones activadoras del EGFR.

**VALORACIÓN GLOBAL: INNOVACIÓN MODERADA.** *Aporta algunas mejoras, pero no implica cambios sustanciales en la terapéutica estándar.*



**Novedad clínica:** Mejora la eficacia clínica del tratamiento farmacológico estándar



### FÁRMACOS RELACIONADOS REGISTRADOS ANTERIORMENTE EN ESPAÑA

Fármaco	Medicamento®	Laboratorio	Año
Imatinib	Glivec	Novartis	2002
Erlotinib	Tarceva	Roche	2006
Sunitinib	Sutent	Pfizer	2007
Dasatinib	Sprycel	Bristol Myers Squibb	2007
Sorafenib	Nexavar	Bayer	2007
Lapatinib	Tyverb	Glaxo	2008
Nilotinib	Tasigna	Novartis	2008
Gefitinib	Iressa	AstraZenaca	2010
Pazopanib	Votrient	Glaxo	2011
Crizotinib	Xalkori	Pfizer	2014
Vemurafenib	Zelboraf	Roche	2014
Dabrafenib	Tafinlar	GlaxoSmithKline	2014
Axitinib	Inlyta	Pfizer	2014
Afatinib	Giotrif	Boehringer Ingelheim	2014

### COSTE DIRECTO DEL MEDICAMENTO

Fármaco	Dosis	Coste diario
Afatinib	40 mg/24 h	72,98 €
Erlotinib	150 mg/24 h	72,84 €
Gefitinib	250 mg/24 h	72,84 €