



## Evidencia de afatinib en pacientes que progresan a un tratamiento de primera línea

Ángel Artal Cortés\*, Joaquín Gimeno Pelegrín y María Álvarez Alejandro

Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

### RESUMEN

#### Palabras clave:

Afatinib  
EGFR  
Segunda línea

Tras la descripción de la importancia de las mutaciones en EGFR en el carcinoma de pulmón no microcítico y una vez comprobado que los inhibidores de la tirosinasa superan el beneficio producido por quimioterapia en pacientes con tumores EGFR+, el tratamiento con uno de estos fármacos se ha convertido en la recomendación estándar. A pesar de este avance, los pacientes acaban progresando, por lo que es necesario buscar alternativas de tratamiento.

Existen estudios que han analizado la actividad de afatinib después de un tratamiento con un inhibidor de la tirosinasa de primera generación e incluso de la administración también de quimioterapia convencional. Produce una tasa de respuestas y un tiempo de control de la enfermedad significativos tras la aparición de resistencia clínica, que son independientes de la existencia de la mutación de resistencia T790M y que podemos atribuir a mantener el control pan-HER. Además del ensayo clínico inicial, LUX-Lung 1, tenemos datos de utilización en la práctica clínica habitual dentro de programas de uso expandido. En conjunto, podemos esperar tasas de respuesta de entre el 7 y el 15% con una duración de alrededor de 24 semanas y una mediana del tiempo hasta progresión de unos 4 meses. Un estudio que lo combina con cetuximab ha obtenido una alta tasa de respuestas.

La toxicidad de afatinib en segunda línea es semejante a cuando se utiliza en primera (fundamentalmente mucocutánea y diarreas) y manejable con las medidas habituales.

En conjunto hay que considerar afatinib como una opción de tratamiento en pacientes con mutación de EGFR que progresan tras un primer inhibidor de la tirosinasa.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

#### Keywords:

Afatinib  
EGFR  
Second-line

### Evidence on afatinib in patients progressing on a first-line treatment

#### ABSTRACT

After description of the importance of EGFR mutations in non-small cell lung cancer and confirmation that tyrosine-kinase inhibitors are more beneficial than chemotherapy in patients with EGFR+ tumours, treatment with one of these drugs has become the standard recommendation. Despite this advance, patients continue to progress and consequently there is a need to search for alternative treatments.

Some studies have analysed afatinib activity after first-generation TKI therapy, as well as its administration in combination with conventional chemotherapy. Afatinib produces significant response rates and progression-free survival times after the development of clinical resistance, which are independent of the presence of the T790M resistance mutation and can be attributed to continued pan-HER inhibition. In addition to the initial clinical trial, LUX-LUNG-1, data are available from the use of afatinib in routine clinical practice, within extended use programs. Overall, response rates of between 7 and 15% can be expected with a duration of approximately 24 months and a median progression-free time of about 4 months. A study combining afatinib with cetuximab has obtained a high response rate.

Afatinib toxicity in second-line treatment is similar to that appears when the drug is used as first-line therapy (mainly mucocutaneous and diarrhoea) and can be managed with routine measures.

In conclusion, afatinib should be considered as a treatment option in patients with EGFR mutations who show disease progression after a first tyrosine-kinase inhibitor.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: aartal@salud.aragon.es (A. Artal Cortés).

## Introducción

El conocimiento de las mutaciones en el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y su papel en el mantenimiento del crecimiento y la proliferación celular en el carcinoma de pulmón no microcítico ha sido, posiblemente, el avance más importante en esta enfermedad en la última década. Aunque se vea limitado a una proporción minoritaria de los pacientes con cáncer de pulmón (CP), esta supone al menos un 12-15% en la población europea y norteamericana con CP y en Asia alcanza el 30%<sup>1</sup>. Dado el volumen total de casos de CP, estos porcentajes suponen un número importante de pacientes candidatos a recibir un tratamiento específico.

La importancia del conocimiento de esta vía de activación oncogénica radica tanto en la demostración del concepto de su potencial terapéutico como en el beneficio clínico generado en pacientes tratados con inhibidores reversibles. Estos inhibidores de la tirosinasa (ITK) de primera generación incluyen erlotinib y gefitinib. Ambos demostraron mejores resultados que la quimioterapia (QT) convencional en términos de respuesta objetiva e intervalo de supervivencia libre de progresión (SLP) en primera línea, por lo que se han convertido en el tratamiento estándar como tratamiento inicial<sup>2,3</sup>.

No obstante, a pesar de este beneficio, el control de la enfermedad dura unos meses (entre 9 y 13 como mediana de SLP) y finalmente en todos los pacientes aparecen resistencias que conducen a la recaída, limitando su utilidad y haciendo necesario recurrir a otros tratamientos, bien sean ITK o QT estándar. Se han probado diversas estrategias en este contexto y posiblemente la más utilizada sea la QT, generalmente una combinación de 2 fármacos que incluya platino<sup>4</sup>. Hasta el momento, el uso conjunto de un ITK más QT no ha demostrado superioridad en términos de supervivencia.

Se ha establecido el concepto de resistencia adquirida tras un ITK y se han determinado criterios que la definen<sup>5</sup>. El mecanismo de resistencia primaria que aparece con más frecuencia (en más de la mitad de los pacientes en recaída tras el tratamiento inicial) es la aparición de la mutación T790M en el exón 20 del gen EGFR. Esta mutación modifica la conformación espacial del lugar de unión del fármaco e impide su actividad. Existen varios fármacos en desarrollo con actividad frente a esta mutación<sup>6</sup>.

Afatinib (A) es un inhibidor irreversible de la familia ErbB que ha demostrado actividad y ha sido aprobado en el tratamiento de primera línea de pacientes con mutación EGFR<sup>7</sup>. Además ha demostrado actividad *in vitro* frente a líneas celulares y xenoinjertos con mutaciones de resistencia (T790M, el mecanismo más frecuente de resistencia adquirida tras el tratamiento con estos inhibidores<sup>8</sup>, y otras). Estos datos condujeron a la realización de estudios en pacientes previamente tratados para evaluar su eficacia en esta situación y hoy en día tenemos datos que avalan su actividad y su potencial utilización tras el fracaso de un primer ITK.

## Afatinib en monoterapia

### Ensayo LUX-Lung 1

Los datos que tenemos de actividad de A tras un tratamiento previo comienzan con el ensayo LUX-Lung 1<sup>9</sup>. Se trató de un estudio aleatorizado 2:1, multicéntrico y doble ciego fase IIb/III, cuyo objetivo fue analizar la actividad de este fármaco junto con tratamiento de soporte frente a placebo (Pb) y tratamiento de soporte. Se incluyeron pacientes con ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 0-2. La dosis inicial de A fue de 50 mg/día, que se podía reducir a 40 mg/día si existía toxicidad de grado  $\geq 2$  (náuseas, vómitos y diarrea) o 3 (el resto de toxicidades) una vez recuperada.

Se incluyeron 585 pacientes (A 390, Pb 195), cuyas características, así como del tratamiento previo administrado, se recogen en la tabla 1. Se trataba de pacientes relativamente jóvenes, con mayoría de mujeres y ex fumadores. Habían recibido 1 o 2 líneas de QT previa, erlotinib como fármaco más frecuente y casi la mitad había estado en tratamiento con el ITK previo más de 48 semanas (cuando los criterios de inclusión requerían más de 12).

No era necesario conocer el estado de mutación del EGFR, pero se recogieron datos de los pacientes en que era conocido, que fueron 141. De ellos, 96 (68%) presentaban una de las mutaciones comunes (67% en el brazo de A y 71% en el de Pb) y su tasa de respuesta al ITK previo alcanzó el 88%. Ocho pacientes (4 en cada brazo) tenían la mutación T790M inicialmente (además de otra mutación sensibilizante).

El objetivo primario del estudio fue la supervivencia global (SG). Los secundarios, la SLP, la tasa de respuestas (criterios RECIST 1.1), la duración de la respuesta, la seguridad y la calidad de vida. Por lo que se refiere a la SG, no hubo diferencias entre los brazos: A 10,8 meses (intervalo de confianza [IC] del 95%, 10,0-12,0), Pb 12,0 meses (IC del 95%, 10,2-14,3),  $p = 0,74$ . Cuando se analizaron por subgrupos, tampoco hubo diferencias en ninguno de ellos.

Por lo que se refiere a SLP sí que hubo diferencias significativas a favor de A, ya que la mediana fue de 3,3 frente a 1,1 meses con Pb. El *hazard ratio* (HR) era 0,38 y se mantuvo en todos los subgrupos con excepción de los pacientes sin mutación EGFR (si bien su número era muy pequeño). En cuanto a la tasa de respuestas con A, esta fue del 7% (revisión independiente) y la mayor parte se encontró en el escáner de las 4 u 8 semanas tras el inicio del tratamiento. Hay que mencionar que, pese a este dato, casi la mitad de los pacientes presentó alguna reducción de tamaño del tumor por debajo del basal, si bien sin alcanzar criterios de respuesta. La mediana de duración de la respuesta fue de 24 semanas y se constató una reducción del volumen tumoral en el 53% de los pacientes con A (frente al 18% con Pb). En total, la tasa de control del tumor fue del 58%, con una duración mediana de 23 semanas.

**Tabla 1**  
Características de los pacientes tratados con afatinib en monoterapia en los ensayos clínicos LUX-Lung 1 (LL1; brazo de afatinib más tratamiento de soporte) y LUX-Lung 4 (LL4), así como en los usos expandidos en Reino Unido y Alemania

	LL1	LL4	Reino Unido	Alemania
N	390	62	63	541
Edad (mediana, años)	58	65	64	64
Mujeres (%)	59	77	58,7	35
EGFR, conocido/mutado (%)	24/67	90/80	73/27	72/83
PS, 0/1/2	24/69/8	46,8/53,2/0	-/79/18	-
Inhibidor previo, G/E/ambos (%)	55/39/6	79/11/10	33/60/3	-/-/15
Mejor respuesta a ITK, RC/RP/EE (%)	-/46/45	3/62/35	0/71/18	-
DOR a ITK previo (meses)	9	-	13	11
Líneas de QT previa (1/ $\geq 2$ )	59/41	83,2/16,1	78/13	43/51

DOR: duración de la respuesta; ITK: inhibidor de la tirosinasa.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3797660>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3797660>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)