



MÁSTER
UNIVERSITARIO EN
INVESTIGACIÓN
EN MEDICINA
CLÍNICA



UNIVERSITAS
Miguel Hernández

FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

TRABAJO FIN DE MÁSTER

Estudio de utilización, efectividad y seguridad
de quimioterapia oral en cáncer de pulmón no
microcítico

Alumno: José Ángel Cano Molina

Tutor: Rosa Fuster Ruiz de Apodaca

Curso: 2020-2021

RESUMEN

En los últimos años, la incidencia del cáncer de pulmón se ha incrementado significativamente en todo el mundo. La mortalidad por este tumor sigue siendo elevada, debido principalmente a la dificultad de un precoz diagnóstico.

Tradicionalmente, el tratamiento para este tipo de cáncer, en concreto para el cáncer de pulmón no microcítico, se ha basado en la utilización de quimioterapia con agentes que contienen platino, así como radioterapia. En los últimos años, el escenario ha cambiado con la introducción de nuevos fármacos, como pudiera ser la inmunoterapia o el uso de inhibidores de tirosín-kinasas. Estos últimos han supuesto un gran avance, con la ventaja principal de tratarse de fármacos administrados por vía oral, normalmente una sola vez al día.

En la propuesta de estudio que se expone en el trabajo, el objetivo principal es analizar los datos de efectividad y seguridad de los distintos inhibidores de tirosín-kinasas que tienen autorizada la indicación para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico. Para alcanzar los objetivos propuestos, se realizará un estudio observacional prospectivo, comprendiendo un periodo de estudio de 5 años.

PALABRAS CLAVE

Cáncer de pulmón no microcítico, inhibidor de tirosín-kinasas, efectividad, seguridad, evento adverso

ABSTRACT

In recent years, the incidence of lung cancer has increased significantly worldwide. Mortality from this tumor remains high, mainly due to the difficulty of early diagnosis.

Traditionally, treatment for this type of cancer, specifically non-small cell lung cancer, has been based on the use of chemotherapy with platinum-containing agents, as well as radiotherapy. In recent years, the scenario has changed with the introduction of new drugs, such as immunotherapy or the use of tyrosine kinase inhibitors. The latter have been a major breakthrough, with the main advantage of being orally administered drugs, normally only once a day.

In the study proposal presented in this paper, the main objective is to analyze the effectiveness and safety data of the different tyrosine kinase inhibitors that have been authorized for the treatment of non-small cell lung cancer. In order to achieve the proposed objectives, a prospective observational study will be carried out over a 5-year study period.

KEYWORDS

Non-small-cell lung carcinoma, tyrosine kinase inhibitors, effectiveness, safety, adverse event

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	6
JUSTIFICACIÓN	7
HIPÓTESIS	7
OBJETIVOS	7
ANTECEDENTES – REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	8
MATERIAL Y MÉTODOS	16
DISEÑO	16
POBLACIÓN A ESTUDIO	16
ÁMBITO Y TIEMPO	16
CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y DE EXCLUSIÓN	16
TAMAÑO MUESTRAL	17
VARIABLES DEL ESTUDIO	17
RECOGIDA DE VARIABLES Y FUENTES DE DATOS	19
ANÁLISIS DE DATOS	19
LIMITACIONES	20
ASPECTOS ÉTICOS	20
PLAN DE TRABAJO	21
PRESUPUESTO-FINANCIACIÓN	21
VIABILIDAD Y APLICACIÓN EN VIDA REAL	21
BIBLIOGRAFÍA	22
ANEXO I. CONSENTIMIENTO INFORMADO-HOJA INFORMACIÓN PACIENTE	26
ANEXO II. PROPUESTA DE PLAN DE TRABAJO	27
ANEXO III. HOJA RECOGIDA DATOS	28

LISTA DE ABREVIATURAS

EGFR: Receptor del factor de crecimiento epidérmico

CPNM: Cáncer de pulmón no microcítico

ITK: Inhibidor de tirosín-kinasa

ADC: Adenocarcinoma

SLP: Supervivencia libre de progresión

SG: Supervivencia global

TRO: Tasa de respuesta objetiva

TCE: Tasa de control de enfermedad

CRFyT: Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica

HR: Hazard Ratio

EMA (siglas en inglés): Agencia Europea del Medicamento

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group



INTRODUCCIÓN

En el último año, el cáncer de pulmón ha sido el segundo tumor más frecuentemente diagnosticado, superando los 2 millones de nuevos casos. En nuestro país, se prevé que durante el año 2021 la incidencia de este siga aumentando [1], considerando de especial importancia el incremento de casos en mujeres, en las que actualmente es el tercer tumor más frecuentemente diagnosticado.

Este tipo de tumor se clasifica tradicionalmente en carcinoma de células no pequeñas o no microcítico (85 % de los casos) y carcinoma de células pequeñas o microcítico (alrededor del 15 % de los casos). Dentro del cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) encontramos distintos tipos, atendiendo a la histología tumoral: escamosos y no escamosos o adenocarcinomas [2].

Uno de los principales problemas que conciernen a este tipo de cáncer es el diagnóstico tardío, puesto que los síntomas no suelen aparecer hasta que el tumor ha avanzado, y en la mayoría de los casos tenemos una enfermedad avanzada o metastásica (estadio IV). Para decidir el tratamiento en estos pacientes es fundamental conocer la presencia o no de distintos biomarcadores, pues estos son los que van a dirigir la actitud terapéutica.

En los últimos años, el desarrollo y posterior introducción de opciones terapéuticas dirigidas (inhibidores de tirosín-kinasas, inmunoterapia) ha supuesto un cambio sustancial sobre el tratamiento históricamente utilizado para tratar el CPNM, que se basaba principalmente en quimioterapia convencional y radioterapia.

Aunque los agentes dirigidos son habitualmente menos tóxicos que los agentes antineoplásicos tradicionales, los inhibidores de tirosín-kinasas (ITK) se asocian con una serie de efectos adversos que deben ser controlados. El tipo de eventos adversos que se produce con estos tratamientos tiene su origen por la localización primaria de los marcadores sobre los que se actúa, por ejemplo el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) se localiza mayoritariamente en la piel y mucosa intestinal. Por este motivo, los eventos adversos más comunes de esta familia de fármacos son erupciones cutáneas, rash, diarrea y molestias gastrointestinales [3].

JUSTIFICACIÓN

El estudio de las condiciones de utilización de estos fármacos y los resultados de efectividad y seguridad en práctica clínica nos permitirá comprobar los beneficios y riesgos en nuestro entorno inmediato. Estos estudios resultan fundamentales en un ámbito donde, además, existe el problema añadido del sobrecoste económico que supone la incorporación de estas estrategias de tratamiento frente a la quimioterapia convencional.

HIPÓTESIS

El conocimiento de la situación de los pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma pulmonar tratados con ITKs es útil para poder tomar decisiones en cuanto al correcto uso de los fármacos, así como identificar oportunidades de mejora sobre la atención farmacéutica que se realiza a los pacientes desde el Servicio de Farmacia Hospitalaria.

OBJETIVOS

El objetivo principal del presente estudio es:

1. Analizar la efectividad y seguridad de los inhibidores de tirosín-kinasas (gefitinib, erlotinib, afatinib y osimertinib) en pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón no microcítico en un entorno hospitalario.

Como objetivos secundarios se establecen:

2. Analizar la adecuación de las condiciones de utilización de los fármacos a las Guías Regionales de la Comisión de Farmacia y Terapéutica de la Región de Murcia (CRFyT).
3. Identificar oportunidades de mejora en la atención farmacéutica prestada a los pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma pulmonar tratados con alguno de los fármacos a evaluar desde la consulta del Servicio de Farmacia Hospitalaria.

ANTECEDENTES – REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

El receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) es una glicoproteína transmembrana que tras su activación, mediante distintas señales intracelulares, conduce a una activación anormal de distintas vías de señalización involucradas en la regulación de la proliferación, diferenciación y muerte celular. Una vez que se produce la activación de la cascada de señalización mediada por el EGFR, con la posterior desregulación de distintos procesos celulares, en determinados casos este proceso puede ocasionar el desarrollo de tumores, como sucede en un porcentaje elevado de cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) [4].

Uno de los principales problemas que se relacionan con el CPNM, particularmente en el adenocarcinoma (ADC), es el diagnóstico tardío, produciéndose en la mayoría de los casos el diagnóstico en estadio IV (avanzado o metastásico). Esta dificultad diagnóstica es debida, mayoritariamente, a la aparición tardía síntomas, sobre todo tos y disnea, los cuales no aparecen hasta varios años después del inicio del desarrollo tumoral. Por tanto, el abordaje terapéutico en un paciente diagnosticado de ADC pulmonar estadio IV se realiza con intención paliativa [5].

Tradicionalmente, el enfoque terapéutico del cáncer, y en concreto del CPNM, se ha basado en terapias poco selectivas con importantes toxicidades y en la mayoría de los casos que conllevaban al desarrollo de resistencias. En la última década, el panorama terapéutico ha cambiado de forma muy sustancial debido sobre todo al desarrollo de terapias con elevada selectividad dirigidas frente a marcadores concretos, aportando así beneficios frente a los tratamientos hasta el momento utilizados [6].

Actualmente, el conocimiento de la etiopatogenia de la enfermedad es de vital importancia para la elección terapéutica. Por este motivo, tras el diagnóstico de la enfermedad uno de los primeros objetivos por parte del médico especialista es realizar un análisis de las mutaciones, conocidas como mutaciones conductoras, presentes en distintos genes y que funcionan como biomarcadores. Los genes mutados con mayor frecuencia en el ADC pulmonar incluyen KRAS y EGFR y los genes supresores de tumores TP53, KEAP1, STK11 y NF1 [7].

Las guías actuales del manejo y tratamiento del CPNM distinguen la orientación terapéutica en función del estadio y la presencia o no de mutaciones. En el presente

trabajo, nos centraremos en el manejo de la enfermedad pulmonar metastásica o avanzada (estadio IV) con mutaciones conductoras.

Tras el diagnóstico inicial de un paciente con ADC pulmonar y mutación activadora en el gen EGFR (en la mayoría de los casos, delección del exón 19), el tratamiento de primera línea se realiza con gefitinib, erlotinib o afatinib [8]. La principal diferencia del tratamiento con estos fármacos es la vía de administración, vía oral, lo que supone una ventaja inicial para la gran mayoría de pacientes.

Erlotinib y gefitinib se les conoce como “primera generación” mientras que afatinib pertenece a una “segunda generación”, clasificación basada principalmente por la cronología de descubrimiento y autorización de las moléculas. Los tres fármacos basan su mecanismo de acción en la inhibición selectiva de la tirosina quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico, y mediante este bloqueo de la cascada de señalización consiguen detener la proliferación celular a través de la ruta intrínseca de apoptosis [4].

La eficacia de estos agentes terapéuticos ha quedado reflejada en distintos ensayos clínicos que se describen a continuación.

AFATINIB

- En el ensayo LUX-Lung 3 [9] se evaluó la eficacia y seguridad en pacientes con CPNM estadio IIIB o IV con mutaciones activadoras del EGFR. Se comparó el tratamiento con afatinib frente a la combinación cisplatino+pemetrexed. La variable principal a estudio fue la supervivencia libre de progresión (SLP) y como variables secundarias se evaluaron la supervivencia global (SG) y la tasa de respuesta objetiva (TRO). Los resultados mostraron que afatinib prolongó de forma significativa ($p=0,0002$), con una SLP en meses (mediana) de 11,2 para afatinib frente a 6,9 en el caso del tratamiento estándar con quimioterapia. En el subgrupo de pacientes que presentaban la mutación activadora debida a delección del exón 19, la SG también difería de forma significativa frente al tratamiento convencional ($p=0,0015$), con una mediana (meses) de 33,3 en el caso de afatinib frente a 21,1 en la combinación cisplatino+pemetrexed.
- El ensayo clínico LUX-Lung 6 [10] comparó la eficacia y seguridad del tratamiento con afatinib *versus* cisplatino+gemcitabina. Este ensayo se llevó a cabo en pacientes asiáticos, con ADC pulmonar estadios IIIB o IV, y con

mutaciones del EGFR. La variable principal fue la SLP, y las variables secundarias fueron SG y TRO. La SLP mostró diferencias significativas ($p < 0,0001$) entre ambos tratamientos, con una mediana (meses) de 11 meses en el grupo tratado con afatinib frente a 5,6 en el grupo tratado con la combinación de quimioterapia convencional. En el análisis por subgrupos para pacientes con delección del exón 19, al igual que en el ensayo anterior, la diferencia en la mediana para SG fue estadísticamente significativa ($p < 0,0001$), 31,4 meses en el grupo tratado con afatinib frente a 18,4 meses en el grupo que recibió la combinación con platino.

- Entre los ensayos que se han realizado con este fármaco, también se encuentra el estudio LUX-Lung 7 [11]. Este ensayo, fase IIb, se realizó posteriormente a la autorización de la indicación de fármaco, y el objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad de afatinib frente a gefitinib. Las variables co-principales fueron la SLP y la SG. Entre las variables secundarias encontramos la TRO y la tasa de control de enfermedad (TCE). Los resultados mostraron una mejoría significativa de la SLP y la TRO en pacientes con mutación activadora del EGFR para el grupo tratado con afatinib ($p = 0,0165$). En cuanto a la SG, sin haberse alcanzado una diferencia significativa entre ambos grupos, los resultados sugieren una ligera reducción del riesgo para el grupo de afatinib.

ERLOTINIB

En el caso de erlotinib, se han realizado a nivel global distintos ensayos clínicos que comparan el tratamiento del CPNM en estadios avanzados (IIIB o IV) con erlotinib en monoterapia. En Europa, el ensayo clínico principal y que sirvió de base para la autorización de la indicación en monoterapia en CPNM se describe brevemente a continuación:

- El ensayo clínico EURTAC [12] se trata de un estudio fase III, aleatorizado, abierto. Se llevó a cabo en pacientes caucásicos con diagnóstico de CPNM estadios IIIB o IV que no habían recibido previamente ningún tratamiento y que presentaban alguna mutación en el EGFR, concretamente delección en el exón 19 o mutación sobre el exón 21. Los pacientes se aleatorizaron 1:1 para ser tratados con: erlotinib 150 mg ($n = 77$) o un doblete con quimioterapia estándar basada en platinos ($n = 76$). El objetivo principal fue analizar la SLP y como variables

secundarias se analizaron la SG y la TRO. Los resultados (última actualización del análisis y SG con madurez del 62 %) mostraron la presencia de diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,0001$) en la SLP (mediana en meses), con 10,4 meses para el grupo de erlotinib y 5,1 meses para el grupo tratado con platinos, y un Hazard Ratio (HR) de 0,34 (IC 95%.: 0,23-0,49). En cuanto a la SG, no se observaron diferencias significativas entre los dos grupos de tratamientos.

- Cabe mencionar un ensayo desarrollado en los últimos años [13], que partiendo del conocimiento de que la causa principal del fracaso terapéutico al tratamiento con ITKs es el desarrollo de resistencias, pretendía comparar el tratamiento con erlotinib en monoterapia frente a erlotinib+bevacizumab (agente antiangiogénico). El principal inconveniente que presenta este ensayo es la falta de datos suficientemente maduros en este momento, pero en el análisis realizado cuando se publicaron los datos iniciales se encontraron diferencias significativas (HR=0,605 IC 95%: 0,417 – 0,877; $p=0,016$) en la SLP para los pacientes tratados con erlotinib+bevacizumab con una mediana (meses) de 16,9 meses frente a los 13,3 meses para el grupo de erlotinib en monoterapia. Hasta el momento, este ensayo no ha aportado datos sobre SG por la falta de datos maduros ya expuesta, requiriendo así un seguimiento en el tiempo para un análisis más exhaustivo.

GEFITINIB

- El ensayo clínico que sirvió como base para la autorización por parte de la Agencia Europea del Medicamento (EMA, de las siglas en inglés) es el conocido como IPASS [14]. Los resultados de este ensayo se publicaron en 2009 y mostraron unos resultados muy esperanzadores, ya que el ensayo se realizó en base a estudios que sugerían la posibilidad de tratar con un único fármaco, vía oral, un tipo de tumor que tradicionalmente se había tratado con quimioterapia intravenosa altamente agresiva.

En el estudio los pacientes ($n=1217$) fueron aleatorizados en dos grupos según el fármaco a recibir: 1) gefitinib o 2) carboplatino+paclitaxel. El objetivo primario fue analizar la SLP, y también se analizaron la SG y la TRO. El análisis de los parámetros se realizó en subgrupos: mutación desconocida del EGFR, mutación positiva o negativa del EGFR, y el grupo global de toda la muestra. Los

resultados mostraron datos estadísticamente significativos ($p < 0,0001$ HR=0,48 IC 95%=0,36 – 0,64)) para el grupo que poseía mutación positiva, con una mediana (meses) de 9,5 meses para gefitinib frente a 6,3 meses en los pacientes tratados con carboplatino+paclitaxel. En el grupo que no presentaba mutación del EGFR, la SLP no mostró beneficio del tratamiento en monoterapia con gefitinib frente al doblete de platino.

Mientras que la TRO mostró beneficio sobre el tratamiento con gefitinib frente a la quimioterapia convencional en el grupo de pacientes con mutación positiva para el EGFR [71,2 % vs 47,3%; gefitinib y carboplatino/paclitaxel, respectivamente], la SG no resultó estadísticamente significativa ($p=0,1087$) en el análisis global del tratamiento, ni en ninguno de los subgrupos en función de la mutación.

Se realizó un análisis sobre la calidad de vida y alivio de síntomas que evidenció ventajas del tratamiento con gefitinib frente al doblete de platinos.

Por todo ello, se consideró que el tratamiento con gefitinib estaba indicado en monoterapia en primera línea para pacientes con diagnóstico de CPNM y que posean mutación positiva para el EGFR.

Aunque no es objeto de estudio de este trabajo, por la reciente autorización de su indicación en CPNM con mutaciones activadoras de EGFR, así como la limitada experiencia de utilización, cabe mencionar un fármaco incluido junto a afatinib como segunda generación, dacomitinib.

- La eficacia de dacomitinib se demostró en el ensayo clínico, ARCHER 1050 [15], fase 3, abierto, multicéntrico, que pretendía demostrar la eficacia de dacomitinib frente a gefitinib, aleatorizando a los pacientes 1:1 para recibir una de las dos opciones.

La variable principal del estudio fue la SLP, mientras que las variables secundarias fueron la TRO, la SG y la duración de la respuesta. Se demostró una mejoría estadísticamente significativa en la SLP ($p < 0,0001$) para los pacientes tratados con dacomitinib, con una mediana (meses) de 14,7 para dacomitinib vs 9,2 para el grupo tratado con gefitinib. La duración de la respuesta mostró diferencias significativas, pero la TRO no resultó estadísticamente significativa, y siguiente la metodología del ensayo se detuvo el análisis de la SG, a pesar de

datos iniciales que parecían favorecer al grupo de dacomitinib, pero no se pudo evaluar formalmente la significación estadística.

Actualmente, dacomitinib se encuentra indicado y financiado para el tratamiento de la enfermedad como el resto de fármacos analizados en el presente trabajo [16].

Habiendo revisado las opciones de primera línea de tratamiento, propuestas por las principales guías [8], con los ITKs de primera y segunda generación, actualmente la elección entre uno u otro fármaco es decisión del facultativo especialista, basándose en criterios de eficiencia, como así se refleja en el Informe de Posicionamiento Terapéutico de afatinib, por ejemplo [17].

Una de las principales causas de fracaso terapéutico es la aparición de resistencias al tratamiento, concretamente hasta en el 60 % de los casos la causa molecular es la aparición de una mutación conocida como T790M, por la sustitución de treonina por metionina, que se produce en el exón 20 del gen EGFR [18]. Ante la progresión de la enfermedad, y atendiendo al estudio de la presencia o no de mutación T790M, encontramos distintos escenarios.

OSIMERTINIB

- Si tras el análisis, por biopsia líquida comúnmente, se encuentra la presencia de mutación T790M en el paciente, la actual decisión terapéutica es continuar el tratamiento con osimertinib, un ITK de tercera generación que inhibe de forma selectiva e irreversible del EGFR, con experiencia limitada en su uso pero que ha cobrado gran importancia en los últimos años.

El programa de ensayos AURA [19–21] que sirvió de base para la aprobación de la indicación de osimertinib en pacientes con CPNM con mutación positiva del EGFR T790M, tras el fracaso o progresión a primera línea de tratamiento con otro ITK. Se analizó el tratamiento con osimertinib frente a quimioterapia basada en combinación de pemetrexed+platino con datos de SLP estadísticamente superiores ($p < 0,0001$) y favorecedores para osimertinib. Se evaluó también en este grupo ensayos la TRO y la seguridad, resultando en todos ellos datos significativamente mejores para osimertinib en monoterapia.

En otro ensayo clínico [22] se evaluó el tratamiento con osimertinib frente a gefitinib o erlotinib (sin haber recibido tratamiento previo), donde también se

lograron datos estadísticamente significativos ($p < 0,0001$) para osimertinib con una mediana (meses) de la SLP de 18,9 meses frente a 10,2 meses para el grupo tratado con otro ITK.

En nuestro país, actualmente osimertinib posee dos indicaciones aprobadas [23]:

- 1) Tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPNM localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras del EGFR.
 - 2) Tratamiento de pacientes adultos con CPNM localmente avanzado o metastásico con mutación positiva del EGFR T790M.
- En pacientes que no poseen mutación EGFR T790M o que progresan al tratamiento con osimertinib, la quimioterapia basada en dobletes con platino sigue siendo la principal opción terapéutica [8]. No se ha evidenciado mejoría en ninguno de los parámetros de supervivencia cuando se combina un ITK con quimioterapia, por tanto esta no sería una opción a tener en cuenta [24].

Habiendo descrito el tratamiento ante pacientes que poseen mutación en el gen EGFR, las cuales ocupan un porcentaje elevado, mencionar que existen otras opciones terapéuticas (Figura I) en función de la existencia de otras alteraciones moleculares, principalmente: translocaciones en el gen ALK, en el gen ROS, y mutaciones en el gen BRAF.

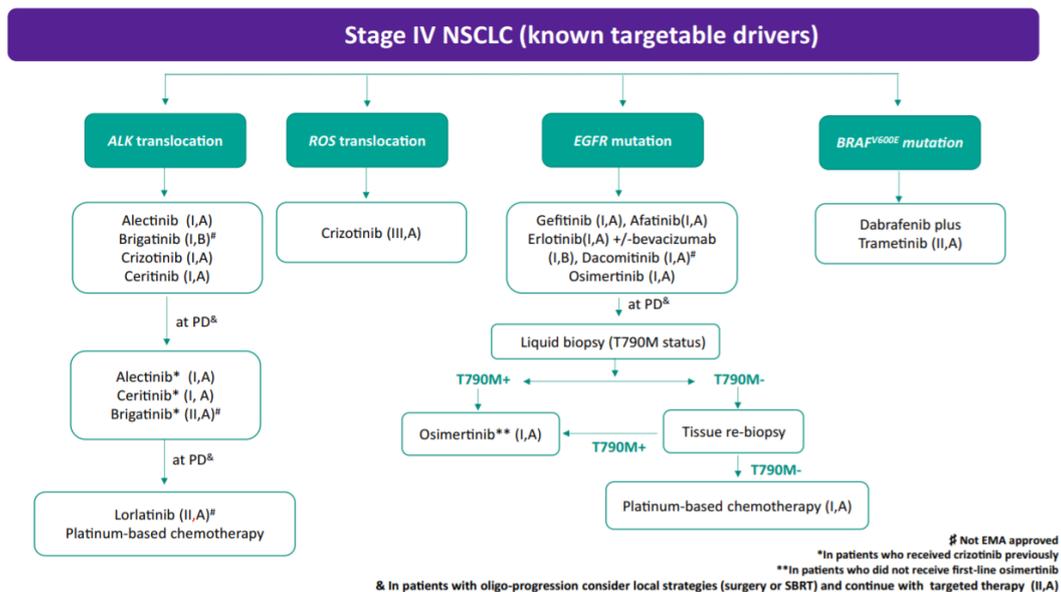


Figura I. Algoritmo de tratamiento en CPNM con mutaciones conductoras [8].

En prácticamente la totalidad de los ensayos clínicos de los distintos ITK descritos hasta el momento, se evaluó la seguridad de cada uno de los fármacos. *A priori*, cualquiera de los ITK muestra un perfil de seguridad ventajoso frente a la quimioterapia convencional, derivado de la especificidad que tienen sobre la diana terapéutica.

El perfil de toxicidades es muy similar para cualquiera de los ITK descritos en el presente trabajo, aunque en muchas ocasiones son necesarias reducciones de dosis para una lograr una adecuada tolerancia al tratamiento. La etiopatogenia de las toxicidades derivadas del tratamiento con un inhibidor del EGFR está directamente relacionada con la localización de este tipo de receptores, principalmente en el sistema digestivo y en la piel [4]. Los principales eventos adversos asociados son: rash cutáneo, diarrea, hepatotoxicidad, enfermedad pulmonar intersticial y toxicidad ocular. En general, son toxicidades que se manejan de forma ambulatoria, pero en algunos casos se requiere ingreso hospitalario para el tratamiento del evento adverso, pudiendo llegar a ser mortal.

La incidencia de unos u otros eventos adversos varía ligeramente entre el agente terapéutico que se esté utilizando. La monitorización de estos síntomas y la gravedad de los mismos es un punto clave en el seguimiento por parte del médico y una importante oportunidad de intervención para el farmacéutico hospitalario.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO

Estudio observacional descriptivo con carácter retrospectivo.

POBLACIÓN A ESTUDIO

Se incluirán a todos los pacientes adultos (>18 años) diagnosticados de adenocarcinoma pulmonar estadio IV, tratados con alguno de los fármacos ITK-antiEGFR: erlotinib, afatinib, gefitinib y osimertinib. Estos pacientes se encuentran a cargo del servicio de Oncología Médica del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (Murcia).

ÁMBITO Y TIEMPO

Se analizarán los datos de todos los pacientes susceptibles de estudio que hayan iniciado tratamiento con alguno de los ITK-antiEGFR mencionados en el apartado previo, durante el periodo de años 2015-2020. El centro del estudio será el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, que se trata de un centro hospitalario de tercer nivel, y cuenta con un número de camas cercano al millar. Además, se trata del centro hospitalario de referencia de la Región de Murcia, y sus servicios comprenden un área poblacional en torno a 600.000 habitantes.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y DE EXCLUSIÓN

Criterios de inclusión:

- 1) Pacientes mayores de 18 años diagnosticados de adenocarcinoma de pulmón con EGFR mutado y hayan recibido tratamiento con un inhibidor de EGFR entre los años 2015-2020.
- 2) Esperanza de vida ≥ 3 meses.
- 3) Pacientes que hayan recibido dos o más ciclos de tratamiento.

Criterios de exclusión:

- 1) Pacientes con un estado funcional (ECOG; Eastern Cooperative Oncology Group) ≥ 2 (escala de 0 a 5, de menor a mayor gravedad).
- 2) Pacientes que hayan sido *exitus* durante los 30 primeros días post-tratamiento.
- 3) Pacientes con otras neoplasias activas concomitantes.

TAMAÑO MUESTRAL

La muestra se seleccionará siguiendo un método de muestreo no probabilístico según criterios de inclusión y de exclusión, y así incluiremos a todos los pacientes que han recibido tratamiento anti-EGFR durante el periodo seleccionado de estudio.

Tratándose de un estudio puramente observacional y descriptivo, se decide coger el total de la población (universo) del centro que ha recibido tratamiento con afatinib, erlotinib, gefitinib u osimertinib en el periodo de estudio.

VARIABLES DEL ESTUDIO

- 1) Variables de caracterización de los pacientes:
 - a. Demográficas: edad y sexo → variables cuantitativa y cualitativa, respectivamente.
 - b. Número de Historia Clínica (NHC): identificación paciente → variable cuantitativa.
 - c. Estado funcional: ECOG (0 a 2), a través de la historia clínica (oncología médica) → variable cuantitativa.
- 2) Variables relacionadas con la enfermedad:
 - a. Histología tumoral: mediante historia clínica (anatomía patológica) → variable cualitativa.
 - b. Estadio: mediante historia clínica (oncología médica) → variable cualitativa.
 - c. Biomarcadores: expresión de EGFR mutado, y caracterización del tipo de mutación, principalmente delección del exón 19, mutación puntual en el exón 21 (L858R). Mutación en el exón 20 (T790M) para tratamiento con osimertinib. → variables cualitativas.
 - d. Comorbilidades o patologías concomitantes: según historia clínica → variable cualitativa.
 - e. Otros:
 - i. variables analíticas (objetivas): ALT, AST, GGT, fosfatasa alcalina, recuento de neutrófilos y linfocitos → variables cuantitativas.
 - ii. variables clínicas (subjetivas): exploración física → variable cualitativa.

3) Variables relacionadas con el tratamiento:

- a. Tratamiento antineoplásico previo → variable cualitativa.
- b. Tiempo de tratamiento antineoplásico previo (nº de ciclos) → variable cuantitativa.
- c. Tratamiento previo con otros ITKs → variable cualitativa.
- d. Número de ciclos recibidos con cada ITK → variable cuantitativa.
- e. Motivo de cambio de ITK (si procede) → variable cualitativa.
- f. Tratamiento farmacoterapéutico concomitante, incluyendo hierbas medicinales y/o homeopatía → variable cualitativa.
- g. Adherencia al tratamiento: según registro de dispensaciones desde el Servicio de Farmacia → variable cuantitativa.

4) Variables relacionadas con resultados:

- a. Efectividad (global, y subgrupos según cada fármaco)
 - i. Supervivencia libre de progresión (SLP): definida como el tiempo que comprende desde el inicio del tratamiento hasta la aparición de evento (progresión o muerte). Los resultados se expresarán como la mediana del tiempo (meses), según el estimador Kaplan-Meier → variable cuantitativa.
 - ii. Supervivencia global (SG): definida como el tiempo desde el inicio del tratamiento hasta la muerte del paciente. Los resultados se expresarán como la mediana del tiempo (meses) según el estimador Kaplan-Meier → variable cuantitativa.
 - iii. Tasa de respuesta objetiva (TRO): definida en porcentaje, atendiendo a los pacientes con reducción y/o desaparición del tamaño tumoral tras el tratamiento → variable cuantitativa.
- b. Seguridad (según cada fármaco)
 - i. Gravedad de eventos adversos (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v.5.0 [25]): historia y entrevista clínicas en la consulta de atención farmacéutica a pacientes externos, de forma coordinada con la consulta de oncología médica → variable cualitativa.
 - ii. Reducción de dosis y motivos → variable cualitativa.
 - iii. Suspensión de tratamiento y motivos → variable cualitativa.

RECOGIDA DE VARIABLES Y FUENTES DE DATOS

Los datos se obtendrán de los programas de historia clínica electrónica (Selene®), prescripción electrónica asistida (Silicon®), y mediante entrevista clínica con el paciente en la consulta de Atención Farmacéutica a Pacientes Ambulatorios por parte del farmacéutico desde el Servicio de Farmacia Hospitalaria.

ANÁLISIS DE DATOS

Se llevará a cabo el procesamiento de los datos y el manejo estadístico de los mismos con el programa informático IBM SPSS Statistics 26 para Windows®. En todos los modelos estadísticos que se desarrollen el nivel de significancia se fijará en 0,05 ($\alpha < 0,05 \rightarrow$ significativo).

Se analizará en primera instancia la estadística descriptiva de cada variable para así obtener distribución de frecuencias, y si se trata de variables cuantitativas se calcularán los parámetros siguientes: moda, mediana y media. Los intervalos de confianza se fijarán en el 95 % para las variables cuantitativas.

En relación con la estadística inferencial:

- Variables cualitativas: Utilizaremos el test de chi-cuadrado, corrigiendo por el contraste de continuidad de Yates o de Fisher en el análisis de las tablas de contingencia, según proceda en cada caso.
- Para el estudio de asociación o contraste de medias, si la distribución de la muestra es normal, analizada por la prueba de Kolmogorov-Smirnov, se utilizará el test estadístico de la T-Student. En el caso de distribución no normal, los test a utilizar serán: U-Mann Whitney (datos no pareados) o Wilcoxon (datos pareados).
- Se utilizará ANOVA o análisis de la varianza para la comparación de más de dos medias.
- Se diseñará un análisis multivariante mediante regresión logística entre la variable dependiente dicotómica [Evento adverso] y aquellas variables categóricas que tengan significación estadística previa.
- En relación con el análisis de supervivencia, se describirán la SLP y SG mediante el método de estudio estadístico Kaplan-Meier, que permitirá el cálculo de la media y mediana de supervivencia, con los intervalos de confianza fijados en el 95 %, y la representación gráfica de estos datos obtenidos. Se

utilizará el contraste de Log-Rank para comparar la probabilidad de supervivencia atendiendo a diferentes variables.

LIMITACIONES

En cuanto a la descripción de variables que puedan ser consideradas subjetivas (eventos adversos, por ejemplo) se recurrirá a escalas normalizadas y validadas para tal efecto. De esta forma, se evitarán posibles sesgos que limiten el estudio.

Existe la posibilidad de que existan discrepancias en la recogida de datos, en cuanto al número de ciclos recibido o fechas de inicio de tratamiento, por ejemplo.

Hay que tener en cuenta que no se podrán realizar comparaciones directas entre los distintos fármacos en los resultados obtenidos en cuanto a efectividad y seguridad, por tanto, es de especial importancia la abstención de opiniones subjetivas sobre dichos aspectos.

ASPECTOS ÉTICOS

El estudio será evaluado por el Comité de Investigación Clínica del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (Murcia, España).

Todos los pacientes que continúen en tratamiento, y la dispensación de la medicación en el momento del estudio se haga desde el Servicio de Farmacia del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, serán informados y será necesario su consentimiento para el tratamiento de los datos en la consulta de Atención Farmacéutica. El modelo de consentimiento informado y hoja de información al paciente se desarrollan en el Anexo I.

El tratamiento, la comunicación y la cesión de datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se llevarán de acuerdo con lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal y el Real Decreto 1720/2007 de desarrollo de esta.

PLAN DE TRABAJO

El estudio se llevará a cabo a lo largo del año 2022, con el siguiente plan provisional de trabajo (se adjunta ilustración en Anexo II):

- Propuesta del estudio por parte del personal implicado desde el Servicio de Farmacia, que tras el visto bueno y autorización por el jefe de servicio, será trasladado al servicio de Oncología Médica para conocimiento del estudio.
- Revisión bibliográfica sobre datos de efectividad y seguridad en vida real de distintos ITKs para el tratamiento del CPNM. Se utilizarán las bases de datos PubMed, Web of Sciences y Tripdatabase.

Estudio de la guía actualizada de tratamiento del CPNM de la CRFyT. Para la obtención de esta se utilizará la Biblioteca Virtual del portal MurciaSalud.

- Elaboración de base de datos.
- Recogida de datos y variables.
- Análisis estadístico.
- Evaluación e interpretación de resultados.

PRESUPUESTO-FINANCIACIÓN

El estudio no requiere financiación por parte de ninguna entidad ajena al centro hospitalario o del propio centro.

VIABILIDAD Y APLICACIÓN EN VIDA REAL

Este estudio analizará datos de vida real, y permitirá al personal sanitario implicado, principalmente, conocer el perfil de resultados que aporta el uso de ITKs en este tipo de tumor, que es cada vez más prevalente, y sobre el que el uso de esta familia de fármacos parece causar un gran impacto en la morbimortalidad de la enfermedad.

Permitirá, por tanto, comparar los resultados que se obtengan con los de los ensayos clínicos pivotaes que se utilizaron para la autorización de la indicación del fármaco. Se podrá comprobar así si aportan realmente el beneficio significativo que se extrae de los resultados de los ensayos clínicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cifras_del_cancer_en_Espnaha_2021 [Internet]. 2021 [cited 2021 Apr 15]. Available from: https://seom.org/images/Cifras_del_cancer_en_Espnaha_2021.pdf
2. Cáncer de pulmón - SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica © 2019 [Internet]. [cited 2021 Apr 15]. Available from: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/cancer-de-pulmon?showall=1>
3. Hirsh V. Managing treatment-related adverse events associated with EGFR tyrosine kinase inhibitors in advanced non-small-cell lung cancer. *Curr Oncol*. 2011;18(3):126–38.
4. Singh D, Attri B, Gill R, Bariwal J. Review On EGFR Inhibitors: Critical Updates. *Mini-Reviews Med Chem*. 2016;16(999):1–1.
5. Alberg AJ, Brock M V., Ford JG, Samet JM, Spivack SD. Epidemiology of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143(5 SUPPL):1–29.
6. Kamath S, Buolamwini JK. Targeting EGFR and HER-2 receptor tyrosine kinases for cancer drug discovery and development. *Med Res Rev*. 2006;26(5):569–94.
7. Herbst RS, Morgensztern D, Boshoff C. The biology and management of non-small cell lung cancer. *Nature*. 2018;553(7689):446–54.
8. Majem M, Juan O, Insa A, Reguart N, Trigo JM, Carcereny E, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (2018). *Clin Transl Oncol* [Internet]. 2019;21(1):3–17. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12094-018-1978-1>
9. Sequist L V., Yang JCH, Yamamoto N, O’Byrne K, Hirsh V, Mok T, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol*. 2013;31(27):3327–34.

10. Wu Y-L, Zhou C, Hu C-P, Feng J, Lu S, Huang Y, et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2014;15(2):213–22. Available from: <http://europepmc.org/abstract/MED/24439929>
11. Park K, Tan E-H, O’Byrne K, Zhang L, Boyer M, Mok T, et al. 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.
12. 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.
13. Saito H, Fukuhara T, Furuya N, Watanabe K, Sugawara S, Iwasawa S, et al. Erlotinib plus bevacizumab versus erlotinib alone in patients with EGFR-positive advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (NEJ026): interim analysis of an open-label, randomised, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019 May;20(5):625–35.
14. Mok TS, Wu Y-L, Thongprasert S, Yang C-H, Chu D-T, Saijo N, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 2009 Sep;361(10):947–57.
15. Wu Y-L, Cheng Y, Zhou X, Lee KH, Nakagawa K, Niho S, 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 Nov;18(11):1454–66.
16. Terap IDEP, Europa E, Espa E, Egfr E, Tki L. 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. 2020;1–9.

17. Agencia Española De Medicamentos Y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de afatinib (Giotrif®) en cáncer de pulmón no microcítico. INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO PT-AFATINIB/V1/12032015. Aemps. 2015;6:1–9.
18. Yu HA, Arcila ME, Rekhtman N, Sima CS, Zakowski MF, Pao W, 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 [Internet]. 2013 Apr 15;19(8):2240 LP – 2247. Available from: <http://clincancerres.aacrjournals.org/content/19/8/2240.abstract>
19. Goss G, Tsai C-M, Shepherd FA, Bazhenova L, Lee JS, Chang G-C, et al. Osimertinib for pretreated EGFR Thr790Met-positive advanced non-small-cell lung cancer (AURA2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol. 2016 Dec;17(12):1643–52.
20. Yang JC-H, Ahn M-J, Kim D-W, Ramalingam SS, Sequist L V, Su W-C, et al. Osimertinib in Pretreated T790M-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: AURA Study Phase II Extension Component. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2017 Apr;35(12):1288–96.
21. Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J, Garassino MC, Kim HR, Ramalingam SS, et al. Osimertinib or Platinum–Pemetrexed in EGFR T790M–Positive Lung Cancer . N Engl J Med. 2017;376(7):629–40.
22. Ramalingam SS, Rukazenzov Y, Thomas K, Soria J-C. A randomized, phase III study (FLAURA) of AZD9291, a novel EGFR-TKI, versus gefitinib or erlotinib in treatment-naïve patients with advanced non-small cell lung cancer and an EGFR-TKI-sensitizing mutation. J Clin Oncol [Internet]. 2015 May 20;33(15_suppl):TPS8102–TPS8102. Available from: https://doi.org/10.1200/jco.2015.33.15_suppl.tps8102
23. Agencia Española De Medicamentos Y Productos Sanitarios. Osimertinib. Anexo I: Ficha técnica o resumen de las características del producto [Internet]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1161086001/FT_1161086001.pdf
24. Mok TSK, Kim S-W, Wu Y-L, Nakagawa K, Yang J-J, Ahn M-J, et al. Gefitinib

Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy in Epidermal Growth Factor Receptor Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer Resistant to First-Line Gefitinib (IMPRESS): Overall Survival and Biomarker Analyses. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2017 Dec;35(36):4027–34.

25. Cancer Institute N. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0 [Internet]. 2017 [cited 2021 May 9]. Available from: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf



ANEXO I. CONSENTIMIENTO INFORMADO-HOJA INFORMACIÓN PACIENTE

Título del estudio	_____	
Investigador principal	_____	
Servicio y Hospital	_____	

Yo, _____ he sido informado por el Dr. _____, colaborador/a del citado proyecto de investigación, y declaro que:

- He leído la Hoja de Información que se me ha entregado
- He podido hacer preguntas sobre el estudio
- He recibido respuestas satisfactorias a mis preguntas
- He recibido suficiente información sobre el estudio

Comprendo que mi participación es voluntaria

Comprendo que todos mis datos serán tratados confidencialmente

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- Cuando quiera
- Sin tener que dar explicaciones
- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Con esto doy mi conformidad para participar en este estudio,

DNI del paciente _____
Fecha _____ Firma _____
Fecha _____ Firma investigador _____

Estudio de utilización, efectividad y seguridad de quimioterapia oral en cáncer de pulmón no microcítico

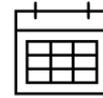


Se le ofrece la posibilidad de participar en el estudio que está siendo realizado por personal del Servicio de Farmacia Hospitalaria, dirigido por el investigador José Ángel Cano Molina, que ha sido evaluado y aprobado por el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Área de Salud 1 – Murcia Oeste (Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca)

- **¿Cuál es el objetivo de este estudio?**
Evaluar la efectividad y seguridad de los tratamientos utilizados para este tipo de cáncer de pulmón.
- **¿Por qué se solicita su participación?**
Como paciente con diagnóstico de cáncer de pulmón no microcítico, y en tratamiento con fármacos orales, sería interesante su participación para evaluar si el tratamiento es efectivo y seguro, y poder comparar con los resultados de ensayos previos.
- **¿En qué consiste su participación?**
Al tratarse de un estudio observacional, de los pacientes solo requerimos su autorización para el uso de los datos relacionados con su tratamiento antineoplásico.
- **¿Cuáles son los beneficios o riesgos de su participación?**
Es poco o nada probable que se obtengan beneficios directos sobre el curso de su enfermedad, pero ayudará a conocer mejor la enfermedad, los tratamientos y mejorar resultados sobre futuros pacientes.
- **¿Existen intereses económicos?**
Se trata de un estudio sin ningún fin de ganancia económica
- **¿A quién preguntar si tengo dudas?**
Puede contactar con el Servicio de Farmacia Hospitalaria, de forma presencial o telefónica, principalmente.

ANEXO II. PROPUESTA DE PLAN DE TRABAJO

PLAN DE TRABAJO



2022

- 1 Propuesta estudio (Farmacia Hospitalaria) → Jefe Servicio ✓ → Oncología Médica
- 2 Revisión bibliografía sobre efectividad y seguridad de ITKs en CPNM
Guía tratamiento CPNM por parte de la CRFyT
- 3 Elaboración base de datos
- 4 Recogida de datos y variables
- 5 Análisis estadístico
- 6 Evaluación e interpretación de resultados



ANEXO III. HOJA RECOGIDA DATOS

HOJA RECOGIDA DATOS



NHC	Sexo	Edad (diagnóstico)	Diagnóstico	Posología actual	Reducción dosis (SI/NO)	Fecha INICIO <u>tto.</u>	Fecha FIN <u>tto.</u>	Tratamiento previo	Evento adverso (SI/NO)	Grado evento adverso	Exitus (SI/NO)	Fecha exitus

