



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE  
EMILIA-ROMAGNA

**Raccomandazioni evidence-based**

***Afatinib***

***Nel tumore polmonare non a piccole cellule (NSCLC)  
metastatico o non operabile  
(I linea di terapia)***

**A cura del Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)**

Raccomandazione d'uso n. 41  
Febbraio 2015

Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali

## Gruppo Regionale

### Panel GReFO, membri (votanti)

Magrini Nicola - *Coordinatore Gruppo GREFO - Area Valutazione del Farmaco. Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale (ER)*  
Ardizzoni Andrea - *Oncologia, Az. Osp. di Parma*

Banzi Maria Chiara - *Oncologia, Az. Osp. ASMN, Reggio Emilia - Area Valutazione del Farmaco. Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale (ER)*

Boni Corrado - *Oncologia, Az. Osp. ASMN, Reggio Emilia*

Borghi Athos - *Medicina Interna, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena*

Cavanna Luigi, *Oncologia, Ausl Piacenza*

Cioni Giorgio - *Medicina Interna, Ospedale Pavullo, Ausl Modena*

Frassoldati Antonio - *Oncologia, Arcispedale S. Anna - Cona Ferrara*

Frezza Giovanni - *Radioterapia, Ospedale Bellaria, Bologna*

Ibrahim Toni- *Oncologia, IRST Meldola (FC)*

Leoni Maurizio - *Oncologia, Ospedale di Ravenna - Ausl Ravenna*

Longo Giuseppe - *Onco-ematologia, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena - CRF*

Manghi Iva - *Direttore Sanitario Az. Osp. ASMN, Reggio Emilia*

Tassinari Davide - *Oncologia, Ospedale Infermi - Ausl Rimini - CRF*

Valenti Danila - *Oncologia e Cure Palliative, Ausl Bologna*

Viani Nilla - *Dipartimento Farmaceutico, Ausl Modena*

Zamagni Claudio - *Oncologia, Policlinico S.Orsola Malpighi, Az. Ospedaliero-Universitaria Bologna*

### Segreteria Scientifica GReFO

Magrini Nicola - *Farmacologo clinico - Coordinatore Gruppo GREFO - Area Valutazione del Farmaco. Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale (ER)*

Banzi Maria Chiara - *Oncologia, Az. Osp. ASMN, Reggio Emilia - Area Valutazione del Farmaco. Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale (ER)*

Longo Giuseppe - *Onco-ematologia, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena*

Magnano Lucia - *Farmacista, Area Valutazione del Farmaco. Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale (ER)*

Barbara Paltrinieri - *Editing e impaginazione Area Valutazione del Farmaco. Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale (ER)*

### Servizio Politica del Farmaco - Regione Emilia-Romagna

Carati Daniela - *Servizio Politica del Farmaco Regione Emilia-Romagna*

Sapigni Ester - *Servizio Politica del Farmaco Regione Emilia-Romagna*

Trapanese Maria - *Servizio Politica del Farmaco Regione Emilia-Romagna*

.....  
© Regione Emilia-Romagna 2015

Tutti i diritti riservati.

La riproduzione, in parte o totale, o la traduzione di questo documento sono consentite a condizione che venga citata la fonte e che la distribuzione non avvenga a fini di lucro o congiuntamente a prodotti commerciali.

Il presente documento è stato commissionato dalla Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali della Regione Emilia Romagna coerentemente con le strategie definite dalla Commissione Terapeutica Regionale e realizzato da un gruppo di lavoro multidisciplinare col supporto metodologico dell'Area valutazione del Farmaco dell'Agenzia Sanitaria e Sociale regionale in collaborazione col Servizio Politica del Farmaco.

Il presente documento va citato come:

Gruppo regionale farmaci oncologici (GReFO). Afatinib nel tumore polmonare non a piccole cellule (NSCLC) metastatico o non operabile (I linea di terapia). *Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali, febbraio 2015*

## Indicazione registrata EMA/AIFA

GIOTRIF® in monoterapia è indicato nel trattamento di pazienti adulti naïve agli inibitori tirosinchinasici del recettore del fattore di crescita dell'epidermide (EGFR-TKI) con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato o metastatico con mutazione(i) attivante(i) l'EGFR

## Sintesi delle raccomandazioni

### Quesito clinico

Nei pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato o metastatico, con mutazione attivante l'EGFR, naïve al trattamento con inibitori tirosinchinasici del recettore del fattore di crescita dell'epidermide (EGFR-TKI), è raccomandabile l'utilizzo in monoterapia di afatinib?

### Raccomandazione

#### Positiva forte

Nei pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato o metastatico con mutazioni attivanti l'EGFR in prima linea o **Gefitinib** (vedi raccomandazione GREFO n.9—luglio 2011)<sup>1</sup> o **Erlotinib** (vedi raccomandazione GREFO n.23)<sup>2</sup> o **Afatinib** deve essere utilizzato nella maggior parte dei pazienti, tenendo conto che afatinib può essere utilizzato solo in pazienti naïve al trattamento con EGFR-TKI.

Raccomandazione formulata sulla base di:

**evidenze considerate di qualità:** moderata ★★☆☆

**rapporto benefici/rischi:** favorevole 😊

### Indicatore di monitoraggio:

per la stessa tipologia di pazienti, sono già state formulate raccomandazioni positive forti anche per i farmaci gefitinib<sup>1</sup> ed erlotinib<sup>2</sup> impiegati nei NSCLC localmente avanzati o metastatici, selezionati per mutazione attivante l'EGFR-TK, in prima linea.

Il panel, considerata la popolazione interessata, ha individuato un indicatore di monitoraggio complessivo che prevede l'utilizzo di questi tre farmaci in una percentuale fino all' 80% dei NSCLC localmente avanzati o metastatici, selezionati per mutazione attivante l'EGFR-TK, in prima linea.

Il Panel ha inoltre suggerito che data l'assenza, al momento, di confronti diretti, nella scelta dell'inibitore della tirosinchinasi (EGFR-TKI) da utilizzare si tenga conto del profilo di tollerabilità e del rapporto costo/beneficio.

1. Il documento è disponibile on line all'indirizzo <http://www.saluter.it/documentazione/ptr/elaborati/115-raccomandazioni-gefitinib-rev2011/view>
2. Il documento è disponibile on line all'indirizzo [http://salute.regione.emilia-romagna.it/documentazione/ptr/elaborati/191\\_erlotinib\\_polmone.pdf/view](http://salute.regione.emilia-romagna.it/documentazione/ptr/elaborati/191_erlotinib_polmone.pdf/view)

## Valutazioni generali del gruppo di lavoro

### Quesito clinico

Nei pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato o metastatico, con mutazione attivante l'EGFR, naïve al trattamento con inibitori tirosinchinasici del recettore del fattore di crescita dell'epidermide (EGFR-TKI), è raccomandabile l'utilizzo in monoterapia di afatinib?

### Sintesi delle evidenze disponibili e valutazione della qualità metodologica

Gli studi principali che hanno valutato efficacia e sicurezza di afatinib sono due RCT, di fase III, in pazienti con NSCLC localmente avanzato o metastatico con mutazione attivante l'EGFR (Lux-Lung 3 e 6). Sono stati condotti altri studi di supporto: Lux-Lung 1; Lux-Lung 2; Lux-Lung 5. E' in corso uno studio di confronto, di fase IIb, tra afatinib e gefitinib in prima linea. Clinical-Trials.gov Identifier NCT01466660.

#### Sequist LV et Al. JCO 2013; LUX-Lung 3 study.

E' uno studio randomizzato controllato multicentrico di fase III in aperto in cui 1269 pazienti affetti da NSCLC stadio IIIB-IV sono stati selezionati per presenza di mutazioni attivanti EGFR (Del19e, L858Arg. ed altre) e 345 sono poi stati randomizzati 2:1 a ricevere afatinib (inibitore irreversibile del recettore tirosin-chinasico della famiglia ErbB) 40 mg/die per via orale fino a progressione, a tossicità inaccettabile o rifiuto oppure cisplatino 75 mg/mq + pemetrexed 500 mg/mq ev ogni 21 per un massimo di 6 cicli. Obiettivo principale la sopravvivenza libera da progressione (PFS) valutata in modo indipendente, obiettivi secondari la risposta obiettiva, la durata della risposta, la sopravvivenza, la tossicità e le preferenze dei pazienti (PROs). I pazienti con PS 0-1 e età mediana 61 aa sono stati stratificati per tipo di mutazione riscontrata e per razza (asiatica sì/no). La durata mediana del trattamento con afatinib è stata di 11 mesi e nel 52% dei casi si è resa necessaria una riduzione di dose dai 40 mg/die (nel 19% con più di 1 riduzione di dose). Nel 7% è stato possibile aumentare la dose a 50 mg/die dopo il 1° ciclo. Dopo un followup mediano di 16.4 mesi e 221 eventi, la PFS da rivalutazione indipendente è risultata statisticamente migliore nel braccio con afatinib (11.1 vs 6.9 mesi, HR 0.58; 95%CI 0.43-0.78;  $P=.001$ ). Analogo risultato si è avuto nella valutazione effettuata dai ricercatori. Analizzando solo le mutazioni più comuni (Del19e e L858Arg: 304 pz) il vantaggio nel braccio trattato con afatinib aumenta (13.6 vs 6.9 mesi; HR 0.47;  $P<.001$ ). Nel 56% dei pazienti trattati con afatinib si è verificata una risposta rispetto al 23% di quelli trattati con chemioterapia (69% vs 44% quando valutata dai ricercatori;  $P=.001$ ). Controllo di malattia c'è stato nel 90% rispetto all'81% con la chemioterapia. La durata della risposta è stata di 11.1 vs 5.5 mesi, mentre la durata del controllo di malattia di 13.6 vs 8.1 mesi. La sopravvivenza non differisce tra i due bracci, con un 65% dei pazienti trattati con chemioterapia che è passato a un inibitore delle TK e viceversa un 62% da afatinib a chemioterapia. Dall'analisi dei PROs nel braccio con afatinib si è verificato un ritardo statisticamente significativo nel deterioramento di dispnea e tosse. Migliore è stato anche il controllo del dolore, ma non statisticamente significativo. Eventi avversi di grado  $\geq 3$  si sono verificati nel 49% dei pazienti trattati con afatinib e nel 48% di quelli sottoposti a chemioterapia. Diarrea, rash, secchezza cutanea, mucosite e paronichia sono stati gli eventi avversi più frequenti nei pazienti trattati con antiTK. Afatinib è stato interrotto per AE nell'8% dei casi (diarrea 1.3% e paronichia 0.9%) e nel 12% dei pazienti è stata interrotta la chemioterapia. Ci sono stati 3 casi di interstiziopatia polmonare potenzialmente correlati ad afatinib e 4 eventi fatali (2 insufficienze respiratorie, 1 sepsi e 1 evento sconosciuto).

#### Wu YL et Al. Lancet Oncol 2014. LUX-Lung 6 study

Studio randomizzato controllato multicentrico (solo Paesi asiatici) di fase III in aperto in cui 910 pazienti affetti da NSCLC stadio IIIB-IV sono stati selezionati per presenza di mutazioni attivanti EGFR (Del19e, L858Arg. ed altre) e 364 sono poi stati randomizzati 2:1 a ricevere afatinib (inibitore irreversibile della famiglia ErbB) 40 mg/die per via orale fino a progressione, a tossicità inaccettabile o rifiuto, oppure cisplatino 75 mg/mq gg 1 + gemcitabina 1000 mg/mq ev gg 1,8

ogni 21 per un massimo di 6 cicli. Obiettivo principale era la sopravvivenza libera da progressione (PFS) valutata in modo indipendente in cieco, obiettivi secondari la risposta obiettiva, la durata della risposta, la sopravvivenza, la tossicità e le preferenze dei pazienti (PROs). I pazienti con PS 0-1 e età mediana 58 aa sono stati stratificati per tipo di mutazione riscontrata. La durata mediana del trattamento con afatinib è stata di 398 giorni e nel 28% dei casi si è resa necessaria una riduzione di dose dai 40 mg/die (nel 4.2% con più di 1 riduzione di dose). Nel 15.9% è stato possibile aumentare la dose a 50 mg/die dopo il 1° ciclo. Dopo un follow-up mediano di 16.6 mesi e 221 eventi, la **PFS da rivalutazione indipendente** è risultata statisticamente migliore nel braccio con **afatinib** (11.0 vs 5.6 mesi, HR 0.28; 95%CI 0.20-0.39;  $P=.0001$ ). Analogo risultato si è avuto nella valutazione effettuata dai ricercatori (13.7 vs 5.6 mesi). Analizzando solo le mutazioni più comuni (Del19e e L858Arg) il vantaggio in termini di PFS nel braccio trattato con afatinib è confermato con una forza di associazione maggiore aumentata (11.0 vs 5.6 mesi; HR 0.25; CI95% :0,18-0,35;  $p<0.0001$ ). Nel 66.9% dei pazienti trattati con afatinib si è verificata una risposta rispetto al 23% di quelli trattati con chemioterapia (OR=7.28; CI95%:4.36-12.18;  $p<0.0001$ ); analoga la valutazione fatta dai ricercatori. Controllo di malattia c'è stato nel 90% circa rispetto a 75% circa con la chemioterapia ( $p<0.0001$ ). La durata della risposta è stata di 9.7 vs 4.3 mesi, mentre la durata del controllo di malattia di 11.1 vs 5.7 mesi. I dati per la valutazione della sopravvivenza globale non erano maturi al tempo della prima analisi; a questa prima analisi la sopravvivenza globale non differisce tra i due bracci (OS mediana 22.1 mesi vs 22.2 mesi; HR: 0.95 CI95%:0.68-1.33). Tra i pazienti che interrompevano il farmaco in studio, circa il 60% continuava con almeno un altro trattamento; in particolare tra i pazienti del gruppo chemioterapia il 48.4% veniva trattato con un inibitore delle TK e un 54.6% del gruppo afatinib con cisplatino-gemcitabina. Dall'analisi dei PROs (85%) nel braccio con Afatinib si è verificato un ritardo statisticamente significativo nel deterioramento di dispnea, tosse e dolore. Eventi avversi di grado  $\geq 3$  si sono verificati nel 36.0% dei pazienti trattati con afatinib e nel 60.2% di quelli sottoposti a chemioterapia. Diarrea, rash e mucosite sono stati gli eventi avversi più frequenti nei pazienti trattati con antiTK. Afatinib è stato interrotto per AE nel 5.9% e nel 39.8% dei pazienti è stata interrotta la chemioterapia. C'è stato 1 caso di interstiziopatia polmonare potenzialmente correlato a afatinib e 1 evento fatale (morte improvvisa e infarto miocardico) per ciascun gruppo, afatinib e chemioterapia.

#### **Yang JC et AL. Lancet Oncol. 2015**

In questa pubblicazione vengono presentati i dati di sopravvivenza dei due precedenti trial e vengono combinati i dati dei due studi per analisi esplorative della sopravvivenza in sottogruppi pre-specificati (tipi di mutazioni, etnia solo nel LUX-Lung 3). Al momento dell'analisi la durata mediana del follow-up nel LUX-Lung 3 era di 41 mesi e di 33 nel LUX-Lung 6. La sopravvivenza globale in entrambi gli studi non differisce tra i due gruppi di trattamento neppure combinando i dati e analizzando il gruppo dei pazienti con le principali mutazioni attivanti (LUX-Lung 3: 28.2 mesi in entrambi i gruppi; HR 0.88,  $p=0.39$ ; LUX-Lung 6 nel gruppo afatinib 23.1 mesi vs 23.5 mesi per i pazienti trattati con la chemioterapia).

Considerando invece singolarmente le due mutazioni, si nota un aumento statisticamente significativo della sopravvivenza nei pazienti con mutazione Del19e trattati con afatinib (LUX-Lung 3—  $>$  HR 0.54;  $p=0.0015$ ; LUX-Lung 6 HR 0.64;  $p=0.23$ ). Nessuna differenza è stata notata nei pazienti con mutazione L858Arg.

### **Qualità delle evidenze**

Gli studi disponibili sono studi sponsorizzati con obiettivo principale la PFS in aperto, rivalutata da panel indipendente in cieco, per il trattamento assegnato. Il dato della sopravvivenza (a vantaggio di afatinib solo per la malattia con mutazione Del19e) è ottenuta da un'analisi cumulativa dei due studi LUX-Lung 3 e LUX-Lung 6.

#### **In conclusione:**

Il Panel sulla base delle considerazioni sopra riportate ha giudicato **la qualità complessiva delle evidenze MODERATA.**

## Valutazione di benefici e rischi e votazioni del Panel

Si riportano di seguito le votazioni del panel (14 votanti presenti) sul bilancio tra i benefici e i rischi e sulla raccomandazione.

*Bilancio  
Benefici rischi*

**Il bilancio benefici/rischi** è stato considerato da tutti i membri presenti del panel **FAVOREVOLE**. (votazione: 14 favorevole)

*Forza della  
raccomandazione*

**La forza della raccomandazione** è stata definita dal panel come **POSITIVA FORTE**. (votazione: 14 positiva forte).

### Raccomandazione

**Positiva  
forte**

Nei pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato o metastatico con mutazioni attivanti dell'EGFR in prima linea o **Gefitinib** (vedi raccomandazione GREFO n.9—luglio 2011)<sup>1</sup> o **Erlotinib** (vedi raccomandazione GREFO n.23)<sup>2</sup> o **Afatinib** deve essere utilizzato nella maggior parte dei pazienti, tenendo conto che afatinib può essere utilizzato solo in pazienti naive al trattamento con EGFR-TKI.

Raccomandazione formulata sulla base di:

**evidenze considerate di qualità: moderata** ★★☆☆

**rapporto benefici/rischi: favorevole** 😊

### Indicatore di monitoraggio:

per la stessa tipologia di pazienti, sono già state formulate raccomandazioni positive forti anche per i farmaci gefitinib<sup>1</sup> ed erlotinib<sup>2</sup> impiegati nei NSCLC localmente avanzati o metastatici, selezionati per mutazione attivante l'EGFR-TK, in prima linea.

Il panel, considerata la popolazione interessata, ha individuato un indicatore di monitoraggio complessivo che prevede l'utilizzo di questi tre farmaci in una percentuale fino all' 80% dei NSCLC localmente avanzati o metastatici, selezionati per mutazione attivante l'EGFR-TK, in prima linea.

Il Panel ha inoltre suggerito che data l'assenza, al momento, di confronti diretti nella scelta dell'inibitore della tirosinchinasi (EGFR-TKI) da utilizzare si tenga conto del profilo di tollerabilità e del rapporto costo/beneficio.

### Nota

1. Il documento è disponibile on line all'indirizzo <http://www.saluter.it/documentazione/ptr/elaborati/115-raccomandazioni-gefitinib-rev2011/view>
2. Il documento è disponibile on line all'indirizzo [http://salute.regione.emilia-romagna.it/documentazione/ptr/elaborati/191\\_erlotinib\\_polmone.pdf/view](http://salute.regione.emilia-romagna.it/documentazione/ptr/elaborati/191_erlotinib_polmone.pdf/view)

## Bibliografia

EPAR RCP Giotrif®

EMA. CHMP assessment report: Giotrif®. EMA/491185/2013. Giugno 2013. Disponibile on line: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002280/WC500152394.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002280/WC500152394.pdf) (ultimo accesso 2 marzo 2015)

Sequist L.V. et Al. Phase III Study of Afatinib or Cisplatin Plus Pemetrexed in Patients With Metastatic Lung Adenocarcinoma With *EGFR* Mutations LUX-Lung 3 study. *J Clin Oncol.* 2013; 31:3327-3334.

Yang J.CH. et Al. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for *EGFR* mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol.* 2015; Published online January 12, 2015

Wu Y.L. 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.* 2014; 15: 213–22

### Legenda

Qualità delle evidenze:

alta ★★★★★  
moderata ★★★★★☆  
bassa ★★★★★☆  
Molto bassa ★☆☆☆☆

Valutazione benefici/rischi:

😊 favorevole  
😐 incerto  
☹ sfavorevole

**PS:** Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS). [0=Fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction; 5=Dead].

As published in Am. J. Clin. Oncol.: Oken, M.M., Creech, R.H., Tormey, D.C., Horton, J., Davis, T.E., McFadden, E.T., Carbone, P.P.: Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 5:649-655, 1982. Disponibile on-line: [http://www.ecog.org/general/perf\\_stat.html](http://www.ecog.org/general/perf_stat.html).

PFS: Progression free survival

OS: Overall Survival

## Appendice 1. Metodologia

Il metodo GRADE suggerisce, in merito alla valutazione della qualità delle evidenze, di procedere valutando prima la qualità per singolo outcome e successivamente formulando un giudizio complessivo sulla qualità delle evidenze, considerando soltanto gli outcome essenziali (critici o essenziali) per la formulazione della raccomandazione relativa al quesito clinico.

La qualità delle evidenze è classificata (secondo il GRADE) in quattro categorie: alta, moderata, bassa, molto bassa. Partendo dalla qualità teoricamente alta di uno studio randomizzato, la qualità si può abbassare per alcuni fattori: bias nella conduzione e analisi dello studio, trasferibilità, incoerenza tra studi, stime imprecise, scelta del gruppo di controllo.

Se la qualità è diversa fra i singoli outcome essenziali, il metodo suggerisce di utilizzare come qualità delle evidenze quella relativa all'outcome critico che ha ricevuto il giudizio più basso. Il metodo prevede nelle fasi successive, la valutazione del rapporto tra i benefici e i rischi correlati all'intervento e la formulazione della raccomandazione relativa al quesito clinico posto.

Il panel ha deciso di effettuare la valutazione del bilancio tra benefici e rischi tramite votazio-

ne con esplicitazione dei risultati (rapporto: favorevole, incerto o sfavorevole). Infine, per la formulazione della raccomandazione, sulla base della qualità delle prove disponibili, dell'entità dei benefici e dei rischi riportati negli studi, il panel ha proceduto, tramite votazione, alla formulazione della raccomandazione (direzione e forza).

Si riportano i passaggi metodologici seguiti per la valutazione della qualità e l'analisi delle evidenze disponibili che hanno condotto alla formulazione della raccomandazione:

- Analisi del contesto clinico
- Valutazione della qualità metodologica delle evidenze disponibili
- Sintesi dei benefici e dei rischi di afatinib
- Valutazione dei benefici e dei rischi e votazione della raccomandazione