

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

|                                              |                                                                            |
|----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| <b>Nombre del producto:</b>                  | <b>GIOTRIF® 30 mg</b><br>(Dimaleato de afatinib)                           |
| <b>Forma farmacéutica:</b>                   | Tableta recubierta                                                         |
| <b>Fortaleza:</b>                            | 30,0 mg                                                                    |
| <b>Presentación:</b>                         | Caja por 4 blister de PVC/PVDC/Alç<br>con 7 tabletas recubiertas cada uno. |
| <b>Titular del Registro Sanitario, país:</b> | Boehringer Ingelheim Promeco<br>S.A. de C.V., México.                      |
| <b>Fabricante, país:</b>                     | Boehringer Ingelheim Pharma<br>GmbH Co. KG., Alemania                      |
| <b>Número de Registro Sanitario:</b>         | M-14-194-L01                                                               |
| <b>Fecha de Inscripción:</b>                 | 23 de septiembre 2014.                                                     |
| <b>Composición:</b>                          |                                                                            |
| Cada tableta recubierta contiene:            |                                                                            |
| Afatinib                                     | 30,0 mg                                                                    |
| (Eq. a 44,34 mg de Dimaleato de afatinib)    |                                                                            |
| Lactosa monohidrato                          | 185,79 mg                                                                  |
| <b>Plazo de validez:</b>                     | 36 meses                                                                   |
| <b>Condiciones de almacenamiento:</b>        | Almacenar por debajo de 30 °C.<br>Protéjase de la luz.                     |

### Indicaciones terapéuticas:

GIOTRIF® está indicado para el tratamiento de pacientes con:

Cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico con mutación(es) del gen del Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico de histología escamosa, con progresión al recibir quimioterapia basada en platino o posteriormente.

### Contraindicaciones:

GIOTRIF® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a afatinib o a cualquiera de los excipientes. Niños y adolescentes. Deterioro hepático severo.

Lactosa

GIOTRIF® contiene lactosa. Los pacientes con trastornos hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o mala absorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

### Precauciones:

## Evaluación del estado de mutación del EGFR

Cuando se evalúe el estado de mutación del EGFR de un paciente, es importante elegir una metodología bien validada y robusta para evitar resultados falsos negativos o falsos positivos.

## Diarrea

Se ha informado diarrea, incluso diarrea severa, durante el tratamiento con GIOTRIF® (ver “Efectos secundarios”). La diarrea puede causar deshidratación con o sin deterioro renal, cuadro éste que, en casos raros, ha tenido un desenlace fatal. La diarrea usualmente se presenta dentro de las 2 primeras semanas de tratamiento. La diarrea de Grado 3 se presenta con mayor frecuencia dentro de las primeras 6 semanas de tratamiento. El tratamiento proactivo de la diarrea, incluyendo la hidratación adecuada combinada con agentes antidiarreicos, en especial dentro de las primeras 6 semanas de tratamiento, es importante y debe iniciarse cuando aparecen los primeros signos de diarrea. Deben utilizarse antidiarreicos (p. ej., loperamida) y, de ser necesario, debe aumentarse gradualmente la dosis hasta llegar a la dosis aprobada recomendada máxima. Los antidiarreicos deben estar fácilmente asequibles para los pacientes, de manera que el tratamiento pueda iniciarse ante los primeros signos de diarrea y continuarse hasta que las deposiciones blandas hayan cesado durante 12 horas. Puede ser necesario que los pacientes con diarrea severa tengan que interrumpir o reducir la dosis o discontinuar el tratamiento con GIOTRIF® (ver “Dosis y vía de administración”). En caso de deshidratación, puede ser necesario que los pacientes reciban electrolitos y líquidos por vía intravenosa.

## Eventos adversos cutáneos

En pacientes tratados con GIOTRIF® se ha informado erupción cutánea/acné (ver “Efectos secundarios”). En general, la erupción cutánea se manifiesta como una erupción eritematosa y acneiforme leve o moderada, que puede producirse o empeorar en las zonas expuestas al sol. Se aconseja el uso de ropa de protección y/o el uso de pantalla solar en los pacientes que se expongan al sol. La intervención temprana (p. ej., emolientes, antibióticos) de las reacciones dermatológicas puede facilitar la continuación del tratamiento con GIOTRIF®.

Los pacientes con reacciones cutáneas severas o prolongadas también pueden requerir la interrupción temporaria del tratamiento, una reducción de la dosis (ver “Dosis y vía de administración”) intervenciones terapéuticas adicionales o derivación a un especialista con experiencia en el manejo de estos efectos dermatológicos. Se han notificado cuadros cutáneos bullosos, vesiculares y exfoliativos, incluyendo casos raros indicativos de síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis tóxica epidérmica. Se debe interrumpir o discontinuar el tratamiento con GIOTRIF® si el paciente presenta cuadros bullosos, vesiculares o exfoliativos severos.

## Sexo femenino, bajo peso corporal y deterioro renal subyacente

Se ha observado una mayor exposición a afatinib en pacientes de sexo femenino, en pacientes con bajo peso corporal y en pacientes con deterioro renal subyacente (ver “Farmacocinética”). Esto podría dar como resultado un mayor riesgo de padecer eventos adversos mediados por el EGFR, como diarrea, erupción cutánea/acné y estomatitis. Se recomienda un monitoreo más estrecho en los pacientes con dichos factores de riesgo.

## Enfermedad pulmonar intersticial (ILD)

Se han informado casos de ILD o eventos similares a la ILD (como infiltración pulmonar, neumonitis, síndrome de distrés respiratorio agudo, alveolitis alérgica), incluyendo casos con desenlace fatal, en pacientes que recibieron GIOTRIF® para el tratamiento del **CPCNP**. Los eventos similares a la ILD relacionados con el fármaco se informaron en el 0.7% de pacientes tratados con GIOTRIF® en todos los estudios clínicos (incluyendo el 0.5% de

pacientes con reacciones adversas similares a la ILD de grado  $\geq 3$  según los CTCAE. (ver “Efectos secundarios”). No se han estudiado pacientes con antecedentes de ILD. Se debe realizar una evaluación cuidadosa de todos los pacientes con un comienzo agudo y/o un empeoramiento inexplicable de los síntomas pulmonares (disnea, tos, fiebre) para excluir la posibilidad de un cuadro de ILD. Se debe interrumpir la administración de GIOTRIF® mientras se investigan dichos síntomas. Si se diagnostica ILD, GIOTRIF® se discontinuará de forma permanente y se instaurará el tratamiento adecuado según sea necesario (ver “Dosis y vía de administración”).

#### Deterioro hepático severo

Se ha notificado insuficiencia hepática, incluyendo casos con desenlace fatal, durante el tratamiento con GIOTRIF® en menos del 1 % de los pacientes. En dichos pacientes, existían factores de confusión tales como hepatopatía preexistente y/o comorbilidades asociadas con la progresión de la enfermedad maligna subyacente. Se recomienda la realización de pruebas de función hepática periódicas en los pacientes con afecciones hepáticas preexistentes. La interrupción de la dosis de GIOTRIF® puede llegar a resultar necesaria en pacientes que presenten empeoramiento de la función hepática (ver “Dosis y vía de administración”). Se debe discontinuar el tratamiento con GIOTRIF® en los pacientes que desarrollen un deterioro hepático severo mientras reciban dicho fármaco.

#### Queratitis

Los pacientes que presenten síntomas como inflamación ocular aguda o empeoramiento de la misma, lagrimeo, sensibilidad a la luz, visión borrosa, dolor ocular y/u ojos rojos deben ser derivados sin demora a un especialista en oftalmología. Si se confirma un diagnóstico de queratitis ulcerativa, se debe interrumpir o discontinuar el tratamiento con GIOTRIF®. Si se diagnostica queratitis, los beneficios y riesgos de continuar el tratamiento deben ser cuidadosamente sopesados. GIOTRIF® debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de queratitis, queratitis ulcerativa y sequedad ocular severa. El uso de lentes de contacto constituye también un factor de riesgo para la queratitis y la ulceración (ver “Efectos secundarios”).

#### Función ventricular izquierda

La disfunción ventricular izquierda se ha asociado con la inhibición del HER2. Sobre la base de los datos de estudios clínicos disponibles, no existen indicios de que GIOTRIF® provoque efectos adversos sobre la contractilidad cardíaca. Sin embargo, GIOTRIF® no ha sido estudiado en pacientes con anomalías de la fracción de eyección ventricular izquierda (LVEF) o antecedentes de afecciones cardíacas importantes. En los pacientes que tengan factores de riesgo cardíacos y en los pacientes con trastornos que puedan afectar la LVEF, debe considerarse un control cardíaco, incluyendo una evaluación de la LVEF al inicio del tratamiento con GIOTRIF® y durante el mismo. En los pacientes que desarrollan signos/síntomas cardíacos relevantes durante el tratamiento, debe considerarse un control cardíaco, que incluya la evaluación de la LVEF.

En los pacientes cuya fracción de eyección sea menor que el límite inferior del rango normal de la institución, debe considerarse la realización de una consulta cardiológica y la interrupción o discontinuación del tratamiento con GIOTRIF®.

#### Interacciones con la glucoproteína P (P-gp)

Los inhibidores potentes de la P-gp pueden conducir a una mayor exposición a afatinib si se administran antes de la toma de GIOTRIF®, y es por ello que se deben utilizar con precaución. Si fuera necesario administrar inhibidores de la P-gp, deben administrarse en forma simultánea con la toma de GIOTRIF® o posteriormente. El tratamiento concomitante con inductores potentes de la P-gp puede reducir la exposición a afatinib (ver “Dosis y vía de administración”, “Interacciones” y “Farmacocinética”).

#### Pacientes con diabetes mellitus

**Advertencias especiales y precauciones de uso:**

Ver Precauciones.

**Efectos indeseables:**

La evaluación de seguridad de GIOTRIF® se basa en datos obtenidos de estudios clínicos y de la experiencia posterior a la comercialización.

#### Estudios controlados

En el estudio pivote LUX-Lung 3 (1200.32), un total de 229 pacientes no tratados previamente con un EGFR TKI fueron tratados con GIOTRIF® con una dosis inicial de 40 mg administrada una vez al día. Un total de 111 pacientes fueron tratados con pemetrexed/cisplatino. La incidencia general de reacciones adversas al fármaco (ADRs) en los pacientes tratados con 40 mg de GIOTRIF® una vez al día fue similar a la observada con pemetrexed/cisplatino (100 % vs. 96 %). La incidencia de ADRs de diarrea (95 % vs. 15 %) y de erupción cutánea/acné (89 % vs. 6 %) fue más alta en los pacientes tratados con GIOTRIF® que en aquellos tratados con pemetrexed/cisplatino, respectivamente. En el 57 % de los pacientes tratados con GIOTRIF® se efectuaron reducciones de dosis a raíz de ADRs. Las reducciones de la dosis observadas en el conjunto de pacientes condujo a una menor frecuencia de eventos adversos (p. ej., después de la primera reducción de la dosis, la frecuencia de la diarrea, independientemente de la causalidad, se redujo del 96 % al 52 %).

La discontinuación del tratamiento a raíz de ADRs fue menor en los pacientes que recibieron 40 mg de GIOTRIF® una vez al día en comparación con aquellos que recibieron pemetrexed/cisplatino (8 % vs. 12 %). En los pacientes tratados con GIOTRIF®, las tasas de discontinuaciones debido a ADRs de diarrea y erupción cutánea/acné fueron del 1,3 % y del 0 %, respectivamente.

En el estudio de aval controlado con placebo, LUX-Lung 1 (1200.23), un total de 390 pacientes tratados previamente con un EGFR TKI fueron aleatorizados a GIOTRIF® y recibieron una dosis inicial de 50 mg una vez al día. Un total de 195 pacientes recibieron placebo. La incidencia general de ADRs en los pacientes tratados con 50 mg de GIOTRIF® una vez al día fue superior que en aquellos que recibieron placebo (95 % vs. 38 %). La incidencia de ADRs de diarrea (85 % vs. 6 %) y de erupción cutánea/acné (77 % vs. 13 %) fue más alta en los pacientes tratados con GIOTRIF®. En el 38 % de los pacientes tratados con GIOTRIF® hubo reducciones de dosis a raíz de ADRs. Las reducciones de la dosis observadas en el conjunto de pacientes condujo a una menor frecuencia de eventos adversos (p. ej., después de la primera reducción de la dosis, la frecuencia de la diarrea, independientemente de la causalidad, se redujo del 87 % al 49 %).

La tasa de discontinuación del tratamiento a raíz de ADRs fue más alta en los pacientes que recibieron 50 mg de GIOTRIF® una vez al día en comparación con aquellos que recibieron placebo (8 % vs. <1 %). En los pacientes tratados con GIOTRIF®, las tasas de discontinuaciones como consecuencia de eventos de diarrea y erupción cutánea/acné fueron del 3,6 % y del 1,8 %, respectivamente.

En el estudio pivote LUX-Lung 8 (1200.125), un total de 392 pacientes con CPCNP escamoso fueron tratados con GIOTRIF® con una dosis inicial de 40 mg administrada una vez al día y un total de 395 pacientes fueron tratados con 150 mg de erlotinib una vez al día. Después del primer ciclo de tratamiento (28 días) se ajustó la dosis de GIOTRIF® a 50 mg en 39 (10%) pacientes. La incidencia general de ADR en los pacientes tratados con GIOTRIF® o erlotinib fue del 93% vs. 81% respectivamente. La incidencia de ADR de diarrea fue más alta en los pacientes tratados con GIOTRIF® en comparación con aquellos que recibieron erlotinib (70% vs. 33%), mientras que la incidencia de exantema/acné fue similar en ambos grupos (67% vs. 67%). En el 27 % de los pacientes tratados con GIOTRIF® hubo reducciones de dosis. El tratamiento se discontinuó a raíz de ADR en el 11% de los pacientes tratados con GIOTRIF®, y en el 5% de los pacientes tratados con erlotinib.

Todos los estudios de CPCNP con dosis diarias de 40 mg o 50 mg de GIOTRIF®

La seguridad de la monoterapia de GIOTRIF® se evaluó con dosis iniciales de 40 mg o 50 mg administradas una vez al día en análisis combinados de estudios de CPCNP en pacientes con mutaciones del EGFR o enriquecidos por las mismas. El tipo de histología

predominante en esta población de pacientes fue el adenocarcinoma de pulmón. En general, los tipos de ADRs estuvieron generalmente asociados con el modo de acción inhibitorio del EGFR que posee afatinib. El perfil de ADRs obtenido del análisis combinado de pacientes expuestos a 40 mg o 50 mg de GIOTRIF® una vez al día es concordante con el observado en los estudios LUX-Lung 3 y LUX-Lung 1, respectivamente. Las ADRs de Grado 1 ó 2 de los CTCAE se produjeron en el 58,8 % y en el 53,1 % de los pacientes tratados con 40 mg y 50 mg de GIOTRIF®, respectivamente. Para ambas dosis, en estas 2 poblaciones de pacientes diferentes, la mayoría de las ADRs fueron Grado 1 ó 2 de los CTCAE y fueron manejables, según se describe en las secciones “Dosis y vía de administración” y “Advertencias y precauciones especiales”. Las ADRs de Grado 3 ó 4 de los CTCAE se produjeron en el 38 % y en el 41 % de los pacientes tratados con 40 mg y 50 mg de GIOTRIF®, respectivamente. Las ADRs de Grado 3 de los CTCAE fueron también manejables, como se describe en las secciones “Dosis y vía de administración” y “Advertencias y precauciones especiales”, lo que se vio reflejado en las bajas tasas de discontinuación del tratamiento debido a ADRs observadas para ambas dosis iniciales (7 % y 11,7 %).

En la Tabla 2 se proporciona un resumen de las ADRs frecuentes de diarrea y erupción cutánea/acné en una población con CPCNP positivo para mutación del EGFR o enriquecida por la misma, tratada con GIOTRIF® como monoterapia.

Tabla 6: Análisis combinados de eventos de diarrea y erupción cutánea/acné relacionados con el fármaco tomados de una población con CPCNP positivo para mutación del EGFR o enriquecida por la misma que recibió monoterapia de GIOTRIF® en estudios clínicos.

|                                                                          | <b>Pacientes no tratados previamente con un EGFR TKI</b><br><b>(dosis inicial 40 mg/día)</b><br>N = 497 | <b>Pacientes tratados previamente con un EGFR TKI</b><br><b>(dosis inicial 50 mg/día)</b><br>N = 1638 |
|--------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Erupción cutánea/acné de Grado 3 según CTCAE</b>                      | 14,3 %                                                                                                  | 11,8 %                                                                                                |
| <b>Diarrea de Grado 3 según CTCAE</b>                                    | 9,9 %                                                                                                   | 17,6 %                                                                                                |
| <b>Discontinuación debido a erupción cutánea/acné (todos los grados)</b> | 1,2 %                                                                                                   | 1,9 %                                                                                                 |
| <b>Discontinuación debido a diarrea (todos los grados)</b>               | 0,6 %                                                                                                   | 4,5 %                                                                                                 |

De los pacientes que recibieron una dosis inicial de 40 mg, 1 (0,24 %) tuvo en evento de erupción cutánea/acné de Grado 4. Entre los pacientes que recibieron una dosis inicial de 50 mg, 1 (0,1 %) tuvo en evento de erupción cutánea/acné de Grado 4, y 3 (0,2 %) tuvieron diarrea de Grado 4.

La seguridad de la monoterapia de GIOTRIF® se evaluó en el estudio LUX-Lung 8 en pacientes con carcinoma de pulmón de células escamosas que recibieron una dosis inicial de 40 mg. Las ADR más frecuentes estuvieron asociadas con el modo de acción inhibitorio del EGFR que posee GIOTRIF® y fueron concordantes con las observadas en los estudios LUX-Lung 3 y LUX-Lung 1 en pacientes con adenocarcinoma de pulmón. La mayoría de los

pacientes con ADR (65%) tuvo eventos de Grado 1 o 2. La ADR de Grado 3 / 4 de los CTCAE de diarrea se produjo en el 9,9% / 0,5% de los pacientes. La tasa de exantema de grado 3 de los CTCAE relacionada con el fármaco fue del 5,9%. Las ADR condujeron a la discontinuación del tratamiento en el 11% de los pacientes. La discontinuación del tratamiento debido a las ADR de diarrea y exantema/acné independientemente del grado de severidad, se produjo en el 3,8% y el 2,0% de los pacientes.

En la Tabla 7 se presentan las ADRs clasificadas por SOC y términos preferentes del MedDRA reportados a partir de cualquiera de los grupos de dosis de GIOTRIF®, ordenados por población, obtenidos a partir del total de estudios de CPCNP, con dosis iniciales diarias de 40 mg y 50 mg de GIOTRIF®.

Tabla 7: Efectos secundarios identificados a partir del total de estudios de CPCNP con dosis diarias iniciales de 40 mg y 50 mg de GIOTRIF® como monoterapia y de la experiencia posterior a la comercialización:

Infecciones e infestaciones

Paroniquia

Cistitis

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Disminución del apetito

Deshidratación

Hipopotasemia

Trastornos del sistema nervioso

Disgeusia

Trastornos oculares

Conjuntivitis

Sequedad ocular

Queratitis

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Epistaxis

Rinorrea

Enfermedad pulmonar intersticial

Trastornos gastrointestinales

Diarrea

Estomatitis

Queilitis

Dispepsia

Náuseas

Vómitos

Pancreatitis

Trastornos hepatobiliares

Elevación de la alanina aminotransferasa

Elevación de la aspartato aminotransferasa

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Erupción cutánea

Dermatitis acneiforme

Prurito

Piel seca

Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar

Síndrome de Stevens-Johnson\*

Necrólisis epidérmica tóxica\*

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

Espasmos musculares

Trastornos renales y urinarios

Deterioro renal / Insuficiencia renal

Trastornos generales y afecciones del sitio de administración

Pirexia

Investigaciones

Descenso de peso

\*Derivados de la experiencia posterior a la comercialización

**Posología y método de administración:**

|                                                                                                                                            |                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Pacientes no tratados previamente con un inhibidor de la tirosina cinasa ( <i>tyrosine kinase inhibitor</i> , TKI) del EGFR                | Dosis Recomendada                 | Ajuste de dosis hasta en los pacientes que toleren una dosis inicial de 40 mg/día (es decir, ausencia de diarrea, erupción cutánea, estomatitis y otros eventos relacionados con el fármaco de Grado > 1 según los CTCAE) en el primer ciclo de tratamiento (para la definición de ciclo de tratamiento ver Propiedades farmacológicas) |
|                                                                                                                                            | 40mg por vía oral una vez al día  | Máximo de 50mg por vía oral una vez al día                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Pacientes que recibieron tratamiento previo con un inhibidor de la tirosina cinasa del EGFR (pacientes con tratamiento previo de EGFR TKI) | Dosis Recomendada                 | Ajuste de dosis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|                                                                                                                                            | 50mg por vía oral una vez al día  | No recomendado                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Pacientes que recibieron tratamiento previo con platino con CPCNP escamoso                                                                 | Dosis Recomendada                 | Ajuste de dosis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|                                                                                                                                            | 40 mg por vía oral una vez al día | Máximo de 50mg por vía oral una vez al día                                                                                                                                                                                                                                                                                              |



GIOTRIF® se debe administrar sin alimentos. No se deben consumir alimentos al menos 3 horas antes y 1 hora después, como mínimo, de haber tomado Giotrif® (ver “Interacciones” y “Farmacocinética”). Los comprimidos deben tragarse enteros, con agua.

El tratamiento con Giotrif® se debe continuar hasta la progresión de la enfermedad o hasta que el paciente ya no lo tolere (ver Tabla 8 a continuación).

#### Aumento escalonado de dosis

Se puede considerar un aumento escalonado de dosis hasta un máximo de 50 mg/día en los pacientes que toleren una dosis inicial de 40 mg/día (es decir, ausencia de diarrea, exantema, estomatitis y otros eventos relacionados con el fármaco de Grado

> 1 según los CTCAE) en el primer ciclo de tratamiento (para la definición de ciclo de tratamiento ver “Farmacocinética y Farmacodinamia”). La dosis no se debe ajustar en los pacientes con una reducción de dosis anterior. No está recomendado el aumento escalonado de dosis en pacientes tratados previamente con un EGFR TKI.

La dosis diaria máxima en todos los casos es 50 mg.

#### Ajuste de dosis por reacciones adversas

Las reacciones adversas al medicamento sintomáticas (p. ej., diarrea severa/persistente o reacciones adversas cutáneas) pueden manejarse exitosamente mediante la interrupción del tratamiento y la implementación de reducciones de la dosis de Giotrif® según se detalla en la Tabla 8 (ver “Efectos secundarios”; para más detalles sobre el manejo de los eventos adversos (AEs) específicos relacionados con el medicamento, ver “Advertencias y precauciones especiales”).

Tabla 8: Información sobre el ajuste de dosis por reacciones adversas:

| Evento adverso relacionado con el medicamento según los CTCAEa | Posología recomendada de Giotrif® |                                                             |
|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| Grado 1 o Grado 2                                              | No interrumpir b                  | Ningún ajuste de dosis                                      |
| Grado 2 (prolongado c o intolerable) o Grado > 3               | Interrumpir hasta Grado 0/1 b     | Reanudar con reducción de dosis en disminuciones de 10 mg d |

a Criterios Terminológicos Comunes del NCI para Eventos Adversos v3.0

b En el caso de diarrea, se deben administrar medicamentos antidiarreicos (p. ej., loperamida) de inmediato y continuarlos en caso de diarrea persistente hasta que cesen las deposiciones líquidas.

c >48 horas de diarrea y/o >7 días de erupción cutánea

d Si un paciente no puede tolerar 20 mg/día, se debe considerar la discontinuación permanente de Giotrif®

Si un paciente presenta un cuadro de síntomas respiratorios agudo o un empeoramiento de tales síntomas, se debe considerar la posibilidad de enfermedad pulmonar intersticial (interstitial lung disease, ILD), en cuyo caso Giotrif® debe interrumpirse hasta tanto esté

disponible el resultado de la evaluación. Si se diagnostica ILD, GIOTRIF® se debe discontinuar y se debe instaurar el tratamiento adecuado, según sea necesario [ver “Advertencias y precauciones especiales”].

#### Dosis omitidas

Si se omite una dosis de GIOTRIF®, se debe tomar durante el mismo día tan pronto como el paciente lo recuerde. No obstante, si la próxima dosis programada se debe tomar dentro de las 8 horas, entonces la dosis omitida se debe saltar.

#### Pacientes con deterioro renal

La exposición a afatinib se encontró incrementada en pacientes con deterioro renal moderado o severo (ver sección “Farmacocinética y Farmacodinamia”). No fue necesario ajustar dosis inicial en pacientes con deterioro renal leve, moderado o severo (TFGe 15-29mL/min). Se debe monitorear a los pacientes con deterioro renal severo y se debe ajustar GIOTRIF® si la dosis no es tolerada. El tratamiento con GIOTRIF® en pacientes con una TFGe <15mL/min o en diálisis no está recomendado.

#### Pacientes con deterioro hepático

La exposición a afatinib no cambia significativamente en pacientes con deterioro hepático leve (Child Pugh A) o moderado (Child Pugh B) (ver “Farmacocinética”). No es necesario realizar ajustes en la dosis inicial en los pacientes con deterioro hepático leve o moderado. GIOTRIF® no ha sido estudiado en pacientes con deterioro hepático severo (Child Pugh C). No está recomendado el tratamiento con GIOTRIF® en esta población.

#### Edad, raza, sexo

No es necesario ningún ajuste de dosis en función de la edad, la raza o el sexo del paciente (ver “Farmacocinética”).

#### Población pediátrica

La seguridad y la eficacia de GIOTRIF® no han sido estudiadas en pacientes pediátricos. Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento con GIOTRIF® en niños o adolescentes.

#### Uso de inhibidores de la glucoproteína P (P-gp)

En el caso de que sea necesario el tratamiento con inhibidores de la P-gp, los mismos deben administrarse en forma simultánea con GIOTRIF® o después de la toma de este fármaco (ver “Advertencias y precauciones especiales”, “Interacciones” y “Farmacocinética”).

#### Método alternativo de administración

Si no es posible administrar los comprimidos enteros, los comprimidos de GIOTRIF® se pueden disolver en aproximadamente 100 ml de agua sin gas. No se deben usar otros líquidos. El comprimido debe colocarse en el agua, sin aplastarlo, y se debe revolver de tanto en tanto el líquido durante 15 minutos hasta que el comprimido se desintegre en partículas muy pequeñas. La dispersión se debe ingerir de inmediato. El vaso se debe enjuagar con aproximadamente 100 ml de agua, que también se debe beber. La dispersión también se puede administrar mediante una sonda gástrica.

#### **Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

##### Interacciones con la glucoproteína P (P-gp)

Sobre la base de los datos in vitro, se ha determinado que afatinib es un sustrato de la P-gp. Los datos clínicos indican que la administración concomitante de inhibidores o inductores potentes de la P-gp pueden alterar la exposición a afatinib. Los resultados de un estudio de interacción farmacológica demostraron que GIOTRIF® puede combinarse de manera segura con inhibidores de la P-gp (como ritonavir) siempre que el inhibidor se administre de forma simultánea al GIOTRIF® o después de éste. Si se administran antes de GIOTRIF®, los inhibidores potentes de la P-gp (incluyendo, entre otros, ritonavir, ciclosporina A,

ketoconazol, itraconazol, eritromicina, verapamilo, quinidina, tacrolimus, nelfinavir, saquinavir y amiodarona) pueden aumentar la exposición a afatinib y deben utilizarse con precaución (ver “Dosis y vía de administración”, “Advertencias y precauciones especiales” y “Farmacocinética”).

Los inductores potentes de P-gp (incluyendo, entre otros, rifampicina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital o hierba de San Juan) pueden reducir la exposición a afatinib. (Ver “Advertencias y precauciones especiales” y “Farmacocinética”).

#### Efecto de los alimentos sobre afatinib

La coadministración de una comida de alto contenido graso con GIOTRIF® dio como resultado una disminución significativa de la exposición a afatinib de aproximadamente un 50 % en lo que respecta a la  $C_{\text{máx}}$  y de un 39 % en lo que respecta al  $AUC_{0-\infty}$ . GIOTRIF® se debe administrar lejos de las comidas (ver “Dosis y vía de administración” y “Farmacocinética”).

#### Interacciones medicamentosas farmacocinéticas

##### Transportadores del fármaco:

##### Glucoproteína P (P-gp)

##### Efecto de los inhibidores e inductores de la P-gp sobre afatinib

Se realizaron dos estudios para evaluar el efecto de ritonavir, un potente inhibidor de la P-gp, sobre la farmacocinética de afatinib. En un estudio, se investigó la biodisponibilidad relativa de afatinib cuando se administró ritonavir (200 mg b.i.d. durante tres días), ya sea en forma simultánea o 6 horas después de una dosis única 40 mg de GIOTRIF®. La biodisponibilidad relativa de afatinib fue del 119 % ( $AUC_{0-\infty}$ ) y el 104 % ( $C_{\text{máx}}$ ) cuando se administró de manera simultánea con ritonavir y de 111 % ( $AUC_{0-\infty}$ ) y el 105 % ( $C_{\text{máx}}$ ) cuando ritonavir se administró 6 horas después de GIOTRIF®. En un segundo estudio, cuando ritonavir (200 mg b.i.d. durante tres días) se administró 1 hora antes de una dosis única de 20 mg de GIOTRIF®, la exposición a afatinib aumentó un 48 % ( $AUC_{0-\infty}$ ) y un 39 % ( $C_{\text{máx}}$ ) (ver “Dosis y vía de administración”, “Advertencias y precauciones especiales” e “Interacciones”).

El pretratamiento con rifampicina (600 mg q.d. durante 7 días), un potente inductor de la P-gp, disminuyó la exposición plasmática a afatinib un 34% ( $AUC_{0-\infty}$ ) y un 22% ( $C_{\text{máx}}$ ) después de la administración de una dosis única de 40 mg de GIOTRIF® (ver “Advertencias y precauciones especiales” e “Interacciones”).

##### Efecto de afatinib sobre los sustratos de la P-gp

Sobre la base de los datos *in vitro*, se ha determinado que afatinib es un inhibidor moderado de la P-gp. Se considera improbable que el tratamiento con GIOTRIF® se traduzca en cambios en las concentraciones plasmáticas de otros sustratos de la P-gp.

##### Proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP)

Los estudios *in vitro* indicaron que afatinib es un sustrato y un inhibidor del transportador BCRP (*breast cancer resistance protein*).

##### Sistemas de transporte de captación del fármaco

Los datos *in vitro* indicaron que se considera improbable que se produzcan interacciones medicamentosas con afatinib como consecuencia de la inhibición de los transportadores OATB1B1, OATP1B3, OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, y OCT3.

##### Enzimas metabolizadoras del fármaco:

##### Enzimas del citocromo P450 (CYP)

##### Efectos de las enzimas del CYP inductoras e inhibidoras de afatinib

Los datos *in vitro* indicaron que es improbable que se produzcan interacciones medicamentosas con afatinib como consecuencia de una inhibición o inducción de las enzimas del CYP por la medicación concomitante. En los seres humanos, se ha determinado que las reacciones metabólicas catalizadas por enzimas desempeñan un papel insignificante en el metabolismo de afatinib. Aproximadamente el 2 % de la dosis de afatinib fue metabolizada por FMO3 y la N-desmetilación dependiente del CYP3A4 fue demasiado baja para ser detectada en forma cuantitativa.

#### Efecto de afatinib sobre las enzimas del CYP

Afatinib no es un inhibidor ni un inductor de las enzimas del CYP. Por lo tanto, es improbable que GIOTRIF® afecte el metabolismo de otros fármacos que dependan de las enzimas del CYP.

#### UDP-glucuronosiltransferasa 1A1 (UGT1A1)

Sobre la base de datos *in vitro*, se considera improbable que se produzcan interacciones medicamentosas con afatinib como consecuencia de la inhibición de UGT1A1.

#### ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE LABORATORIO:

No se han reportado cambios clínicamente significativos en los parámetros de laboratorio y de ECG.

#### PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:

##### Toxicología

La administración oral de dosis únicas a ratones y a ratas indicó un bajo potencial tóxico agudo de afatinib. En estudios de dosis orales repetidas de hasta 26 semanas de duración en ratas, o de 52 semanas en cerdos *minipig*, los principales efectos se identificaron en la piel (cambios dérmicos, atrofia epitelial y foliculitis en ratas), en el aparato gastrointestinal (diarrea, erosiones estomacales, atrofia epitelial en ratas y cerdos *minipig*) y en los riñones (necrosis papilar en ratas). Dependiendo de los hallazgos, dichos cambios se produjeron ante niveles de exposición ubicados por encima, por debajo o dentro del rango de valores clínicamente relevantes. Además, en varios órganos se observó atrofia del epitelio mediada farmacodinámicamente en ambas especies.

##### Toxicidad reproductiva

Debido a su mecanismo de acción, GIOTRIF® tiene el potencial de causar daño fetal. Los estudios de desarrollo embriofetal realizados con afatinib no revelaron ningún indicio de teratogenia en niveles de hasta las concentraciones letales para las madres. Los cambios identificados estuvieron limitados a alternaciones esqueléticas que consistieron en osificaciones incompletas/elementos no osificados (ratas) y abortos en niveles de dosis tóxicos para las madres, reducción del peso fetal, como también variaciones principalmente viscerales y dérmicas (conejos). Los respectivos valores de exposición sistémica total (AUC) de los animales fueron ligeramente más altos (2,2 veces en las ratas) o más bajos (0,3 veces en los conejos) que los niveles observados en los pacientes.

Afatinib radiomarcado administrado por vía oral a ratas en el Día 11 del período de lactancia se excretó en la leche de las madres. Las concentraciones promedio en la leche en los puntos temporales de 1 h y 6 h postdosis fueron aproximadamente 80 y 150 veces superiores a la concentración respectiva en plasma.

Un estudio de fertilidad en ratas macho y hembra de administración por vía oral en niveles de hasta la máxima dosis tolerada no reveló ninguna repercusión significativa sobre la fertilidad. La exposición sistémica total (AUC<sub>0-24</sub>) que se pudo alcanzar en las ratas macho y hembra se ubicó dentro o por debajo del rango de los valores observados en los pacientes (1,3 veces y 0,51 veces, respectivamente).

Un estudio en ratas de administración por vía oral hasta la máxima dosis tolerada, no reveló ninguna repercusión significativa en el desarrollo pre/post natal. Los efectos se vieron limitados a pesos inferiores al nacer y un menor aumento del peso corporal de las crías, pero sin que ello afectara significativamente el logro de los parámetros de desarrollo, la maduración o el desempeño sexual en las evaluaciones conductuales. La exposición sistémica total más elevada ( $AUC_{0-24}$ ) que se pudo alcanzar en las ratas hembra fue inferior a la observada en los pacientes (0,23 veces).

#### Fototoxicidad

Se realizó una prueba de fototoxicidad 3T3 *in vitro* con afatinib. Se concluyó que GIOTRIF® puede tener potencial de fototoxicidad.

#### Carcinogenia

No se han realizado estudios de carcinogenia con afatinib.

Se observó una respuesta marginal a afatinib en una prueba de mutagenia en células bacterianas (Ames) con cepa única. Sin embargo, no se pudo identificar potencial mutagénico ni genotóxico en una prueba de aberración cromosómica *in vitro* efectuada en concentraciones no citotóxicas, y tampoco en el ensayo de micronúcleo de médula ósea *in vivo*, en el ensayo Comet *in vivo* ni en el estudio *in vivo* de mutación oral de 4 semanas en Muta™ Mouse

#### Fertilidad

No se han realizado estudios de fertilidad en seres humanos con GIOTRIF®. Los datos de toxicología no clínicos disponibles han indicado efectos sobre los órganos reproductores con dosis elevadas (ver “Toxicología”). Por lo tanto, no se puede descartar la posibilidad de que el tratamiento con GIOTRIF® tenga efectos adversos sobre la fertilidad en los seres humanos.

### **Uso en Embarazo y lactancia:**

#### Embarazo

Los estudios no clínicos con afatinib no han revelado ningún signo de teratogenia hasta los niveles de dosis letales para las madres, inclusive. Los cambios adversos estuvieron limitados a los niveles de dosis francamente tóxicos (ver “Toxicología”).

No existe ningún estudio en mujeres embarazadas en los que se haya utilizado GIOTRIF®. Por lo tanto, el potencial de riesgo para los seres humanos es desconocido. Se debe advertir a las mujeres con capacidad reproductiva que eviten quedar embarazadas mientras reciben tratamiento con GIOTRIF®. Se deben utilizar métodos anticonceptivos adecuados durante el tratamiento y durante por lo menos 2 semanas después de la última dosis. Si GIOTRIF® se usa durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras recibe GIOTRIF®, se le debe informar de los posibles daños al feto.

#### Lactancia

En base a los datos no clínicos (ver “Toxicología”), es probable que afatinib sea excretado en la leche humana. No se puede excluir un riesgo para el lactante. Se debe informar a las madres que no deben amamantar mientras reciban GIOTRIF®.

### **Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

No se ha realizado ningún estudio de los efectos sobre la capacidad de conducir vehículos u operar maquinarias.

### **Sobredosis:**

#### Síntomas

La dosis más alta de GIOTRIF® estudiada en un número limitado de pacientes en estudios clínicos de Fase I es de 160 mg una vez al día durante 3 días y de 100 mg una vez al día durante 2 semanas. Las reacciones adversas observadas con esta dosis fueron principalmente de tipo dermatológico (erupción cutánea/acné) y gastrointestinal (especialmente diarrea). Los casos de sobredosis en 2 adolescentes sanos, que involucraron la ingesta de 360 mg de GIOTRIF® cada uno (como parte de una ingesta farmacológica mixta), estuvieron asociados con reacciones adversas al fármaco que consistieron en náuseas, vómitos, astenia, mareos, cefalea, dolor abdominal y elevación de la amilasa (<1,5 veces el límite superior del rango normal [*upper limit of normal*, ULN]). Ambos sujetos se recuperaron de dichos eventos adversos.

#### Tratamiento

No existe un antídoto específico para la sobredosis de GIOTRIF®. Cuando se sospeche de una sobredosis, se debe suspender GIOTRIF® e instituir cuidado de soporte.

Si está indicado, se puede lograr la eliminación del afatinib no absorbido mediante vómitos o lavado gástrico.

#### Propiedades farmacodinámicas:

Grupo farmacoterapéutico: otros agentes antineoplásicos – inhibidores de la proteína cinasa, código ATC: L01XE13.

#### Mecanismo de acción

Afatinib es un bloqueador irreversible potente y selectivo de la familia ErbB. Afatinib se une mediante enlace covalente y bloquea en forma irreversible la señalización de todos los homodímeros y heterodímeros formados por los siguientes integrantes de la familia ErbB: EGFR (ErbB1), HER 2 (ErbB2), ErbB3 y ErbB4.

#### Efectos farmacodinámicos

La señalización aberrante de ErbB desencadenada, por ejemplo, por las mutaciones y/o la amplificación del EGFR, por la amplificación o la mutación del HER2 y/o por la sobreexpresión del ligando o receptor ErbB contribuye al fenotipo maligno en subconjuntos de pacientes en diversos tipos de cáncer.

En modelos preclínicos de esta patología con desregulación de la vía ErbB, afatinib administrado como agente único bloqueó efectivamente la señalización del receptor ErbB, lo cual condujo a la inhibición del crecimiento tumoral o bien a la regresión del tumor. Los modelos de CPCNP con mutaciones L858R o Del 19 del EGFR son particularmente sensibles al tratamiento con afatinib. Afatinib conserva una actividad antitumoral significativa en las líneas celulares de CPCNP *in vitro* y en modelos de tumor *in vivo* (xenoinjertos o modelos transgénicos) impulsados por isoformas mutantes del EGFR conocidas por ser resistentes a los inhibidores del EGFR reversibles erlotinib y gefitinib, como T790M.

#### Estudios clínicos

##### GIOTRIF® en cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP)

La eficacia y seguridad de la monoterapia de GIOTRIF® en el tratamiento de pacientes con CPCNP con mutaciones del EGFR se demostró en 3 estudios aleatorizados y controlados (LUX-Lung 3, 1200.32; LUX-Lung 1, 1200.23 y LUX-Lung 7; 1200.123), en un estudio a gran escala de Fase III (LUX-Lung 5, 1200.42) y en un estudio a gran escala de rama única de Fase II (LUX-Lung 2, 1200.22). En estos cinco estudios se enrolaron pacientes caucásicos y asiáticos. En dichos estudios, la proporción de pacientes caucásicos y asiáticos fue del 12% al 39% y del 43% al 87%, respectivamente. En los estudios LUX-Lung 3 y LUX-Lung 2 se enrolaron pacientes con mutación positiva del EGFR no tratados previamente con un EGFR TKI. En los estudios LUX-Lung 1 y LUX-Lung 5 se enrolaron pacientes clínicamente enriquecidos en términos de mutaciones del EGFR que habían recibido tratamiento previo con un EGFR TKI (gefitinib o erlotinib) y tuvieron progresión de la enfermedad con dicho

tratamiento. Se esperaba que las poblaciones de los estudios LUX-Lung 1 y 5 contuvieran una gran proporción de pacientes con mutación de resistencia T790M, la cual es detectable en aproximadamente el 50% de los pacientes con CPCNP previamente respondedores que presentan resistencia a erlotinib y/o gefitinib.

La eficacia y la seguridad de GIOTRIF® como tratamiento de segunda línea para pacientes con CPCNP de histología escamosa se investigó en un estudio de diseño abierto controlado con tratamiento activo LUX-Lung 8.

GIOTRIF® en pacientes con mutación positiva del EGFR no tratados previamente con un EGFR TKI

#### LUX-Lung 3 (1200.32)

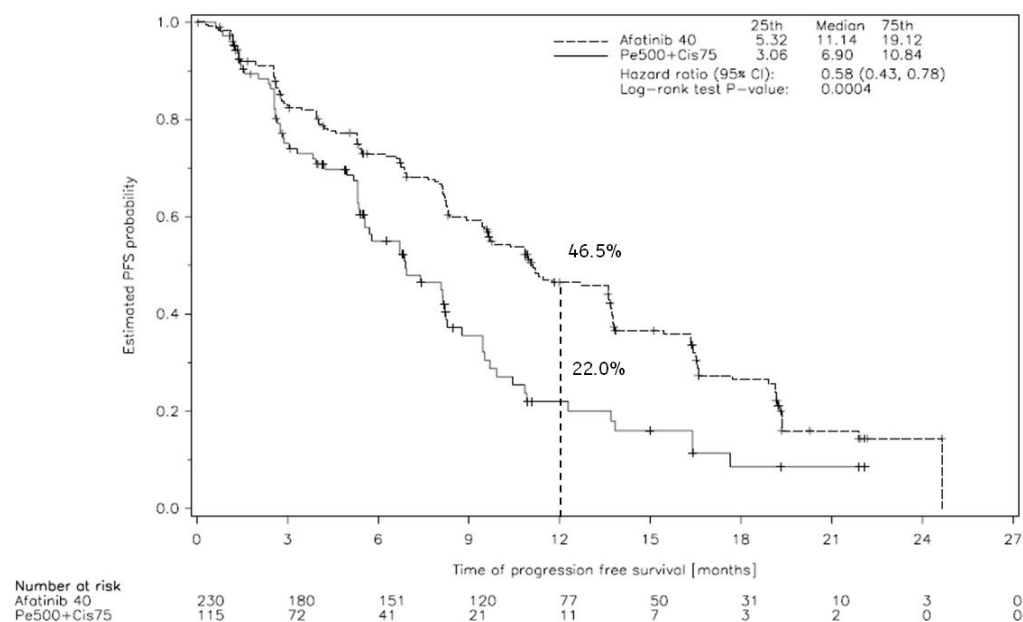
En el contexto del tratamiento de primera línea, la eficacia y seguridad de GIOTRIF® en pacientes con CPCNP localmente avanzado o metastásico (estadio IIIB o IV) positivo para mutación del EGFR se evaluó en un estudio internacional, aleatorizado, multicéntrico, de diseño abierto (LUX-Lung 3). Los pacientes, que no habían recibido tratamiento sistémico previo para su enfermedad avanzada o metastásica, fueron sometidos a pruebas destinadas a detectar la presencia de 29 mutaciones del EGFR diferentes, usando un método basado en una reacción de la cadena polimerasa (PCR) (TheraScreen®: EGFR29 Mutation Kit, Qiagen Manchester Ltd.). Los pacientes (N = 345) fueron aleatorizados (en una proporción de 2:1) a recibir 40 mg de GIOTRIF® por vía oral una vez al día (N = 230) o bien un total de hasta 6 ciclos de pemetrexed/cisplatino (N = 115). La aleatorización se estratificó en función del estado de mutación del EGFR (L858R; Del 19; otra) y de la raza (asiática, no asiática). Se permitió el ajuste creciente de la dosis de GIOTRIF® hasta 50 mg después del primer ciclo (21 días) de tratamiento en el caso de que el paciente no presentara ningún evento adverso relacionado con el medicamento o de que, en el caso de presentarse, el evento adverso fuera limitado (es decir, ausencia de diarrea, erupción cutánea, estomatitis y/u otros eventos relacionados con el fármaco > Grado 1 de los CTCAE), y de que cumpliera con el régimen posológico y no hubiera tenido ninguna reducción de la dosis en el pasado.

El criterio de valoración primario de progresión libre de enfermedad (*progression free survival*, PFS) (revisión independiente, 221 eventos) indicó una mejoría estadísticamente significativa en la mediana de PFS entre los pacientes tratados con GIOTRIF® y aquellos tratados con quimioterapia (11.1 vs. 6.9 meses). Cuando se compararon los subgrupos preespecificados de mutaciones frecuentes del EGFR (L858R o Del 19), las diferencias en términos de PFS fueron más pronunciadas (13.6 vs. 6.9 meses). El porcentaje de pacientes vivos y sin progresión (tasa de PFS) a los 12 meses fue 46,5 % en los pacientes tratados con GIOTRIF® y del 22 % en los pacientes tratados con quimioterapia para la población total del estudio, y del 51.1% frente a un 21.4% en el caso del subgrupo de mutaciones frecuentes.

El subgrupo de “otras” mutaciones (infrecuentes) fue reducido (N = 37; 11 %) y genéticamente heterogéneo (10 subtipos moleculares diferentes, con distribución desigual entre los grupos de tratamiento), lo cual limitó el valor y la interpretación de los análisis estadísticos combinados en este subconjunto. Se observaron respuestas individuales y estabilización prolongada de la enfermedad en algunos pacientes con mutaciones “infrecuentes”.

La curva de Kaplan-Meier del análisis primario de PFS se presenta en la Figura 1 y los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 1. Al momento de la realización del análisis primario, un total de 45 (20%) pacientes tratados con GIOTRIF y 3 (3%) pacientes tratados con quimioterapia estaban vivos y libres de progresión; sus datos están censurados en la –

Figura 1 Curva de Kaplan-Meier para la PFS, por revisión independiente, por grupo de tratamiento, en el Estudio LUX-Lung 3 (población total)



#### Referencias de la figura:

*Estimated PFS Probability*: Probabilidad de PFS estimada

*Time of progression free survival (months)*: Tiempo de sobrevida libre de progresión (meses)

*Median*: Mediana

*Hazard ratio*: Cociente de riesgos

*Long-rank test*: Prueba de rangos logarítmicos

*P-value*: Valor p

*Number at risk*: Número de pacientes en riesgo

Tabla 1 Resultados de eficacia GIOTRIF® vs. Pemetrexed/cisplatino (Estudio LUX-Lung 3) obtenidos en base al análisis primario al 9 de febrero de 2012 (revisión independiente)

|                                       | GIOTRIF®<br><br>(N = 230) | Pemetrexed/<br>Cisplatino<br><br>(N = 115) | Cociente de riesgo<br>( <i>hazard ratio</i> , HR) /<br><br>Cociente de<br>probabilidades<br>( <i>odds ratio</i> , OR)<br>(IC del 95%)<br><br>Valor p <sup>4</sup> |
|---------------------------------------|---------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| PFS, Población general<br>del estudio |                           |                                            |                                                                                                                                                                   |



|                                                                 |               |               |                                                |
|-----------------------------------------------------------------|---------------|---------------|------------------------------------------------|
| <b>Meses (mediana)</b>                                          | <b>11.1</b>   | <b>6.9</b>    | <b>HR 0.58<br/>(0.43-0.78)</b>                 |
| <b>Tasa de PFS a 1 año</b>                                      | <b>46.5 %</b> | <b>22 %</b>   | <b>0.0004</b>                                  |
| <b>Tasa de PFS a 18 meses</b>                                   | <b>26.4 %</b> | <b>8.6 %</b>  |                                                |
| <b>PFS, Pacientes con mutaciones L858R o Del 19<sup>1</sup></b> |               |               |                                                |
| <b>Meses (mediana)</b>                                          | <b>13.6</b>   | <b>6.9</b>    | <b>HR 0.47<br/>(0.34-0.65)</b>                 |
| <b>Tasa de PFS a 1 año</b>                                      | <b>51.1 %</b> | <b>21.4 %</b> | <b>&lt; 0.0001</b>                             |
| <b>Tasa de PFS a 18 meses</b>                                   | <b>28.6 %</b> | <b>7.4 %</b>  |                                                |
| <b>Tasa de respuesta objetiva (CR+PR)<sup>2</sup></b>           | <b>56.1 %</b> | <b>22.6 %</b> | <b>OR 4.66<br/>(2.77-7.83)<br/>&lt; 0.0001</b> |
| <b>Tasa de control de la enfermedad (CR+PR+SD)<sup>2</sup></b>  | <b>90.0 %</b> | <b>80.9 %</b> | <b>OR 2.14<br/>(1.13-4.04)<br/>0.0189</b>      |
| <b>Duración de la respuesta<br/>Meses (mediana)</b>             | <b>11.1</b>   | <b>5.5</b>    | <b>-</b>                                       |
| <b>Duración de la respuesta<br/>Meses (mediana)</b>             | <b>11.1</b>   | <b>5.5</b>    | <b>-</b>                                       |
| <b>Sobrevida general (OS), Población del estudio total</b>      |               |               |                                                |
| <b>Meses (mediana)<sup>3</sup></b>                              | <b>28.2</b>   | <b>28.2</b>   | <b>HR 0.88<br/>(0.66, 1.17)<br/>0.39</b>       |

<sup>1</sup> N = 308 (GIOTRIF®: 204, pemetrexed/cisplatino: 104)

<sup>2</sup> CR = respuesta completa (*complete response*); PR = respuesta parcial (*partial response*); SD = enfermedad estable (*stable disease*)

<sup>3</sup> Análisis de OS actualizado a diciembre de 2013

<sup>4</sup> Valor-p para la PFS/OS basado en la prueba de rangos logarítmicos estratificada; Valor-p para la Tasa de Respuesta Objetiva y Tasa de Control de la Enfermedad basado en regresión logística.

El análisis de la PFS basado en la revisión del investigador arrojó resultados similares (mediana de PFS 11.1 vs. 6.7 meses, HR = 0.49,  $p < 0.0001$ ) a los de la revisión independiente. El efecto sobre la PFS fue concordante dentro de los principales subgrupos, lo que incluyó el sexo, la edad, la raza, el estado ECOG y el tipo de mutación (L858R, Del 19) tanto en la revisión independiente como en la revisión del investigador. Sobre la base de la revisión del investigador, la ORR fue 69.1 % vs. 44.3 % y la DCR fue 90.0 % vs. 82.6 % en los pacientes tratados con GIOTRIF® en comparación con aquellos tratados con quimioterapia. En el subgrupo predefinido de mutaciones comunes (Del 19, L858R) para GIOTRIF (N = 203) y quimioterapia (N = 104), la mediana de OS fue 31.6 meses frente a 28.2 meses (HR = 0.78, IC del 95 % (0.58, 1.06),  $p = 0.1090$ ). En el subgrupo pre-definido de mutaciones, la mediana en SG en primera línea con Giotrif vs quimioterapia fue de 33.3 meses vs 21.1 meses (HR=0.54, (95% CI 0.36-0.79),  $p=0.0015$ ) en pacientes con Del19 (n=169) y 27.6 meses vs 40.3 meses (HR=1.30, (95% CI: 0.80-2.11),  $p=0.2919$ ) en pacientes con L858R (n=138).

El beneficio en términos de PFS estuvo acompañado por una mejoría en los síntomas relacionados con la enfermedad, según lo determinado mediante los Cuestionarios de Calidad de Vida (*Quality of Life Questionnaires*) (QLQ-C30 y QLQ-LC13) de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (*European Organization for Research and Treatment of Cancer*, EORTC). GIOTRIF® prolongó significativamente el tiempo hasta el deterioro de síntomas preespecificados de tos (HR 0.6;  $p = 0.0072$ ) y disnea (HR 0.68;  $p = 0.0145$ ) a razón de más de 7 meses en comparación con la quimioterapia. El tiempo hasta el deterioro del dolor también se prolongó con GIOTRIF®, pero no alcanzó un grado de significación estadística (HR 0.83;  $p = 0.1913$ ). Se observó un porcentaje significativamente mayor de mejoría de la disnea entre los pacientes tratados con GIOTRIF® en comparación con aquellos tratados con quimioterapia (64 % vs. 50 %;  $p = 0.0103$ ). Se observó una tendencia a favor de GIOTRIF® en lo que respecta al dolor (59% vs. 48%;  $p = 0.0513$ ); con ítems de dolor individuales que alcanzaron significación (“Con dolor”: 56.0% vs. 40.0%;  $p = 0.0095$ ; “Dolor en el pecho”: 51.0% vs. 37,0%;  $p = 0,0184$ ; “Dolor en el brazo o en el hombro”: 41.0% vs. 26.0%;  $p = 0.0103$ ). En lo que a la tos se refiere, un número mayor de pacientes mejoró con GIOTRIF® (67% vs. 60%;  $p = 0.2444$ ).

Los puntajes medios a través del tiempo para la calidad de vida relacionada con la salud (*health-related quality of life*, HRQoL) se midieron utilizando la herramienta QLQ-C30 de la EORTC. Los puntajes medios a lo largo del tiempo para la calidad de vida general y el estado de general fueron significativamente mejores con GIOTRIF® que con la quimioterapia. Los puntajes medios fueron significativamente mejores en 3 de los 5 dominios funcionales (físico, rol, cognitivo) y no indicaron ninguna diferencia en los dominios de desempeño social y emocional.

#### LUX-Lung 2 (1200.22)

El estudio LUX-Lung 2 fue un ensayo de diseño abierto, de rama única, de Fase II, en el cual se investigó la eficacia y seguridad de GIOTRIF® en 129 pacientes con adenocarcinoma pulmonar localmente avanzado o metastásico (estadio IIIB o IV) con mutaciones del EGFR no tratados previamente con un EGFR TKI. Los pacientes fueron enrolados en un régimen de primera línea (N = 61) o de segunda línea (N = 68) (es decir, después de haber fracasado a 1 régimen de quimioterapia previo). Los pacientes fueron seleccionados centralmente en función de las mutaciones del EGFR. Los pacientes recibieron 40 mg (N = 30) o 50 mg (N = 99) de GIOTRIF® una vez al día.

El criterio de valoración primario fue la ORR. Los criterios de valoración secundarios fueron PFS, DCR y OS.

En 61 pacientes tratados con el régimen de primera línea, la ORR confirmada fue 65.6% y la DCR fue 86.9% de acuerdo con la revisión independiente. La mediana de PFS fue de 12.0 meses según la revisión independiente y de 15.6 meses de acuerdo a la evaluación del investigador. La mediana de OS no se alcanzó en la población que recibió el régimen de primera línea. La eficacia fue similarmente alta en el grupo de pacientes que había recibido quimioterapia previa (N = 68; ORR 57.4%; PFS de 8 meses según la revisión independiente y de 10.5 meses según la evaluación del investigador; DCR 77.9%). La mediana de la OS en los pacientes que recibieron el régimen de segunda línea fue 23.3 meses (IC del 95% 18.5-38).

#### LUX-Lung 7 (1200.123)

El estudio LUX-Lung 7 es un ensayo internacional, aleatorizado, de diseño abierto, de Fase IIb, en el cual se investigó la eficacia y seguridad de GIOTRIF® en pacientes con adenocarcinoma pulmonar localmente avanzado o metastásico (estadio IIIB o IV) con mutaciones del EGFR en un régimen de primera línea. Los pacientes fueron seleccionados en función de la presencia de mutaciones activadoras del EGFR (Del 19 y/o L858R) usando el método TheraScreen® EGFR RGQ PCR Kit, Qiagen Manchester Ltd. Los pacientes (N = 319) fueron aleatorizados (1:1) a recibir 40 mg de GIOTRIF® por vía oral una vez al día (N = 160) o 250 mg de gefitinib por vía oral una vez al día (N = 159). La aleatorización se estratificó en función del estado de mutación del EGFR (Del 19; L858R) y de la presencia de metástasis cerebral (sí; no).

Entre los pacientes aleatorizados, el 62% era de sexo femenino, la edad media fue de 63 años, el 16% de los pacientes tenía metástasis cerebral, el estado funcional ECOG inicial fue 0 (31%) o 1 (69%), el 57% eran asiáticos y el 43% eran no-asiáticos. Los pacientes tenían una muestra tumoral con una mutación del EGFR categorizada como delección del exón 19 (58%) o sustitución del exón 21 L858R (42%).

Los criterios de valoración co-primarios son PFS determinada por la revisión independiente, tiempo hasta el fracaso del tratamiento (TTS) y OS. Los criterios de valoración secundarios incluyen ORR y DCR. El riesgo de progresión se redujo significativamente en el caso de Afatinib versus gefitinib (ver Tabla 2) y la ORR fue 70% para Afatinib y 56% para gefitinib. El análisis primario de la OS se llevará a cabo luego de que hayan ocurrido la cantidad de eventos requeridos según protocolo.

Tabla 2 Resultados de eficacia de GIOTRIF® vs. gefitinib (Estudio LUX-Lung 7) obtenidos en base al análisis primario a agosto de 2015

|                                                             | GIOTRIF®<br>(N = 160) | Gefitinib<br>(N = 159) | Razón de riesgos<br>instantáneos /<br>Cociente de<br>probabilidades<br>(IC del 95%)<br>Valor p2 |
|-------------------------------------------------------------|-----------------------|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Mediana de PFS (meses),<br>Población general del<br>estudio | 11,0                  | 10,9                   | HR 0,73<br>(0,57-0,95)<br>0,0165                                                                |
| Tasa de PFS a 18 meses                                      | 27%                   | 15%                    |                                                                                                 |
| Tasa de PFS a 24 meses                                      | 18%                   | 8%                     |                                                                                                 |

|                                                                       |       |      |                                  |
|-----------------------------------------------------------------------|-------|------|----------------------------------|
| Tiempo hasta fracaso del tratamiento (meses)                          | 13,7  | 11,5 | HR 0,73<br>(0,58-0,92)<br>0,0073 |
| Tasa de TTF a 18 meses                                                | 35%   | 27%  |                                  |
| Tasa de TTF a 24 meses                                                | 25%   | 13%  |                                  |
| Mediana de OS (meses) <sup>1</sup> ,<br>Población general del estudio | 27,9% | 25%  | HR 0,87<br>(0,65, 1,15)<br>0,33  |

1 Análisis de OS en desarrollo a agosto de 2015

2 Valor p para la PFS/TTF/OS basado en la prueba de rangos logarítmicos estratificada

La razón de riesgos instantáneos de la PFS para pacientes con mutaciones DEL 19 y mutaciones L858R fue 0,76 (IC del 95% [0,55, 1,06]; p = 0,1071), y 0,71 (IC del 95% [0,47, 1,06]; p = 0,0856) respectivamente para afatinib vs. gefitinib.

GIOTRIF® en pacientes con tratamiento previo con un EGFR TKI

LUX-Lung 1 (1200.23)

En un estudio internacional, doble ciego, comparativo con placebo, de Fase IIb/III (LUX-Lung 1), se evaluó la eficacia y seguridad de GIOTRIF® en pacientes con CPCNP localmente avanzado o metastásico (estadio IIIB o IV) que habían recibido previamente 1 ó 2 líneas de quimioterapia y que tuvieron progresión después del tratamiento con un EGFR TKI (gefitinib o erlotinib). En este estudio se enrolaron 585 pacientes que fueron aleatorizados (2:1) a recibir 50 mg de GIOTRIF® una vez al día más el mejor cuidado de soporte (*best supportive care*, BSC) (N = 390) o placebo más BSC (N = 195). La población del estudio estuvo clínicamente enriquecida por mutaciones del EGFR, al requerir que los pacientes hubieran tenido tratamiento previo con un EGFR TKI durante al menos 12 semanas.

El criterio de valoración primario del estudio fue la OS. Los criterios de valoración secundarios incluyeron PFS, ORR, DCR y calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL), evaluada mediante los cuestionarios QLQ-C30, QLQ-LC13 y EQ-5D de la EORTC. La PFS fue evaluada por el investigador y por un comité de revisión independiente.

Entre los 585 pacientes aleatorizados, el 60% había recibido 1 línea y el 39% había recibido 2 líneas de quimioterapia previa para la enfermedad metastásica. El 55% de los pacientes habían recibido tratamiento previo con erlotinib como EGFR TKI, el 40% había recibido gefitinib y el 5% había recibido ambos. Un total de 214 (36.5%) pacientes cumplieron los criterios de resistencia adquirida a erlotinib/gefitinib (es decir, CR/PR a erlotinib/gefitinib o SD ≥ 6 meses con el régimen previo de erlotinib/gefitinib, progresión dentro de las últimas 4 semanas con erlotinib/gefitinib y ningún tratamiento sistémico de intervención previo al tratamiento con GIOTRIF®).

Se realizaron pruebas opcionales de mutaciones del EGFR en 141 pacientes, de los cuales 96 (68%) tuvieron un resultado positivo, lo que indica una elevada tasa de positividad para mutaciones en la población total del estudio. Una duración prolongada del tratamiento previo con un EGFR TKI (≥48 semanas) y/o una respuesta del tumor (CR/PR) al EGFR TKI previo estuvieron asociadas con una mayor probabilidad de positividad para mutaciones del EGFR (subpoblación altamente enriquecida en términos de mutaciones del EGFR; ver Tabla 2).

Tabla 3 Enriquecimiento clínico en términos de mutaciones del EGFR dentro de la población total del estudio LUX-Lung 1 (N = 585)

| Subpoblación altamente enriquecida en mutaciones del EGFR<br>(CR/PR a EGFR TKI previo y/o $\geq 48$ semanas de EGFR TKI) <sup>1</sup> | Número de pacientes de la subpoblación | Número de pacientes con resultados interpretables en la prueba de mutaciones del EGFR <sup>2</sup> | Número de pacientes con resultados positivos en la prueba de mutaciones del EGFR | Proporción estimada de pacientes con mutaciones del EGFR |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| Sí                                                                                                                                    | 391                                    | 103                                                                                                | 86                                                                               | 83%                                                      |
| No                                                                                                                                    | 194                                    | 38                                                                                                 | 10                                                                               | 26%                                                      |

<sup>1</sup> CR = respuesta completa (*complete response*); PR = respuesta parcial (*partial response*)

<sup>2</sup> En base a las pruebas del tejido archivado (analizado en forma central o local)

Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 3. El criterio de valoración primario de OS no indicó ninguna diferencia estadística entre los pacientes tratados con GIOTRIF® y aquellos que recibieron placebo (10.8 meses vs. 12.0 meses). Lo más probable es que este resultado sea atribuible al tiempo inesperadamente prolongado de supervivencia observado tras la progresión en ambos grupos de tratamiento y a la mayor duración y la elevada frecuencia de tratamientos oncológicos posteriores, que evidenciaron un desequilibrio a favor del grupo de placebo. El criterio de valoración secundario de PFS evidenció una mejoría estadísticamente significativa en la mediana de la PFS entre los pacientes tratados con GIOTRIF® y aquellos que recibieron placebo (3.3 meses vs. 1.1 meses). El porcentaje de pacientes vivos y sin progresión a los 6 meses fue del 26.1% en el caso de GIOTRIF® y del 6.0% en el caso del placebo. Esta diferencia fue más pronunciada cuando se compararon las subpoblaciones con un elevado grado de enriquecimiento clínico por mutaciones del EGFR (N = 391) (PFS 4.4 meses vs. 1.0 mes; tasa de PFS a 6 meses 29.9% vs. 3.7%). En la subpoblación complementaria que no cumplió con los criterios de alto enriquecimiento clínico (N = 194), las diferencias entre GIOTRIF® y el placebo fueron menores (PFS 2.76 vs. 1.84 meses, tasa de PFS a 6 meses 18.7% vs. 11.5%).

Tabla 4 Resultados de eficacia de GIOTRIF® más BSC vs. placebo más BSC en el estudio LUX-Lung 1 obtenidos a partir del análisis primario al 8 de julio de 2010:

|  | Población total del estudio<br>(N = 585; est. 68% positivo para mutaciones del EGFR) |               |                                                                 | Subpoblación altamente enriquecida<br>(N = 391; est. 83% positivo para mutaciones del EGFR) |               |                                                                 |
|--|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------|-----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|-----------------------------------------------------------------|
|  | GIOTRIF® + BSC                                                                       | Placebo + BSC | Cociente de riesgo ( <i>hazard ratio, HR</i> ) /<br>Cociente de | GIOTRIF® + BSC                                                                              | Placebo + BSC | Cociente de riesgo ( <i>hazard ratio, HR</i> ) /<br>Cociente de |

|                                                                            |                   |                  | probabilidades<br>(odds ratio,<br>OR)<br>(IC del 95%)<br>Valor p |                  |                 | probabilidades<br>(odds ratio,<br>OR)<br>(IC del 95%)<br>Valor p <sup>4</sup> |
|----------------------------------------------------------------------------|-------------------|------------------|------------------------------------------------------------------|------------------|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| Nro. de<br>pacientes                                                       | 390               | 195              | -                                                                | 257              | 134             | -                                                                             |
| OS<br>Meses<br>(mediana)<br><br>358 eventos                                | 10.8              | 12.0             | HR 1.08<br>(0.86-1.35)<br>0.7428                                 | 11.8             | 11.2            | HR 0.90<br>(0.69-1.18)<br>0.433                                               |
| OS<br>actualizada <sup>1</sup><br>Meses<br>(mediana)<br><br>501 eventos    | 10.9              | 11.7             | HR 1.01<br>(0.84-1.22)<br>0.5445                                 | 12.0             | 11.2            | HR 0.91<br>(0.73-1.14)<br>0.419                                               |
| PFS<br>Meses<br>(mediana) <sup>2</sup><br><br>Tasa de PFS<br>a 6 meses     | 3.3<br><br>26.1 % | 1.1<br><br>6.0 % | HR 0.38<br>(0.31-0.48)<br>< 0.0001                               | 4.4<br><br>29.9% | 1.0<br><br>3.7% | HR 0.28<br>(0.21-0.36)<br>< 0.0001                                            |
| Tasa de<br>respuesta<br>objetiva<br>(CR + PR) <sup>2,3</sup>               | 7.4 %             | 0.5 %            | OR 15.61<br>(2.1-115)<br>0.0071                                  | 8.9 %            | 0.7 %           | OR 13.07<br>(1.7-97.9)<br>0.0123                                              |
| Tasa de<br>control de la<br>enfermedad<br>(CR + PR +<br>SD) <sup>2,3</sup> | 58.2 %            | 18.5 %           | OR 6.28<br>(4.1-9.5)<br>< 0.0001                                 | 63.8 %           | 15.7 %          | OR 9.49<br>(5.6-16.1)<br>< 0.0001                                             |

<sup>1</sup> Análisis de sobrevida actualizado al 9 de febrero de 2012

<sup>2</sup> Sobre la base de la revisión independiente

<sup>3</sup> CR = respuesta completa (*complete response*); PR = respuesta parcial (*partial response*); SD = enfermedad estable (*stable disease*)

<sup>4</sup> Valor-p para la PFS/OS basado en la prueba de rangos logarítmicos estratificada; Valor-p para la Tasa de Respuesta Objetiva y Tasa de Control de la Enfermedad basado en regresión logística.

En un análisis de los pacientes que cumplieron con los criterios de resistencia adquirida (133 [34%] pacientes tratados con GIOTRIF®, 81 [42%] de los pacientes que recibieron placebo), la mediana de PFS determinada por la revisión independiente fue de 4.5 meses (IC del 95% 2.73-4.73) para los pacientes tratados con GIOTRIF® en comparación con 1.0 mes (IC 95% 0.95-1.71) para los pacientes que recibieron placebo.

La actividad de GIOTRIF® en este subgrupo (en el cual el intervalo entre el final del tratamiento previo con un EGFR TKI y el inicio del tratamiento del estudio fue  $\leq 4$  semanas) sugiere que el efecto de GIOTRIF® no es un mero resultado de la reexposición un tratamiento orientado al EGFR.

El beneficio en términos de la PFS estuvo acompañado de una mejoría en los síntomas relacionados con la enfermedad, según lo determinado por las herramientas QLQ-C30 y QLQ-LC13 de la EORTC. GIOTRIF® prolongó significativamente el tiempo hasta el deterioro de los síntomas preespecificados de tos a razón de más de 3 meses (HR 0.60;  $p < 0.001$ ) en comparación con el placebo. El tiempo hasta el deterioro de la disnea (HR 0.84;  $p = 0.1701$ ) y el dolor (HR 0.88;  $p = 0.2876$ ) también fue más prolongado con GIOTRIF®, pero no alcanzó significación estadística. Un número significativamente mayor de pacientes tratados con GIOTRIF® en comparación con aquellos tratados con placebo tuvo mejorías clínicamente significativas en la tos (46% vs. 25%,  $p < 0.0001$ ), la disnea (51% vs. 36%,  $p = 0.0006$ ) y el dolor (50% vs. 32%,  $p < 0.0001$ ).

Los puntajes medios a través del tiempo para la HRQoL se midieron utilizando la herramienta QLQ-C30 de la EORTC. Los puntajes medios a lo largo del tiempo para la calidad de vida general y el estado de general fueron significativamente mejores para GIOTRIF® que para el placebo. Los puntajes medios fueron significativamente mejores en 1 de los 5 dominios funcionales (físico) y favorecieron a GIOTRIF® en el dominio del rol, y no indicaron ninguna diferencia en 3 de los 5 dominios (desempeño social, cognitivo y emocional).

#### LUX-Lung 5 (1200.42)

LUX-Lung 5 es un estudio internacional, de diseño abierto, aleatorizado, de Fase III, en una población de pacientes enriquecida con mutaciones del EGFR similar a la del estudio LUX-Lung 1. En la Parte A, los pacientes con CPCNP metastásico, de estadio IIIB/IV, confirmado patológicamente, luego de  $\geq 1$  línea de quimioterapia y progresión tras el tratamiento con gefitinib o erlotinib durante generalmente 12 semanas o más, recibieron 50 mg de GIOTRIF® una vez al día hasta la progresión de la enfermedad. Después de la progresión, en la Parte B, los pacientes con beneficio clínico ( $\geq 12$  semanas) fueron elegibles para continuar con 40 mg de GIOTRIF® más paclitaxel o para recibir la quimioterapia elegida por el investigador.

El criterio de valoración primario para la Parte A fue la evaluación de la PFS efectuada por el investigador. Los criterios de valoración secundarios fueron ORR, DCR y OS.

Se llevó a cabo un análisis intermedio de la Parte A, el cual confirmó los resultados del estudio LUX-Lung 1. La mediana de PFS en la población total del estudio ( $N = 1154$ ) fue 3.3 meses, la tasas de PFS a 6 meses fue 24.5 %, y la ORR y la DCR fueron del 7.6% y del 63.6%, respectivamente. En forma similar a lo observado en el estudio LUX-Lung 1, la eficacia en el subgrupo altamente enriquecido clínicamente ( $N=598$ ) fue más pronunciada, con una mediana de PFS de 4.2 meses y una ORR y una DCR de 9.5% y 72.2%, respectivamente.

El número de pacientes con un evento de OS fue 301 (26.1%). La mediana de la OS fue 13.70 meses.

GIOTRIF® en pacientes con CPCNP de histología escamosa

## LUX-Lung 8 (1200.125)

La eficacia y seguridad de GIOTRIF® como tratamiento de segunda línea para pacientes con CPCNP avanzado de histología escamosa se investigó en un estudio internacional de diseño abierto aleatorizado de Fase III LUX-Lung 8. Los pacientes que recibieron como mínimo 4 ciclos de terapia a base de platino en el contexto del tratamiento de primera línea posteriormente fueron aleatorizados 1:1 a una dosis diaria de 40 mg de GIOTRIF® o 150 mg de erlotinib hasta la progresión. Se permitió el ajuste creciente de la dosis de GIOTRIF® hasta 50 mg después del primer ciclo (28 días) de tratamiento en el caso de que el paciente no presentara ningún evento adverso relacionado con el medicamento o de que, en el caso de presentarse, el evento adverso fuera limitado (es decir, ausencia de diarrea, exantema, estomatitis y/u otros eventos relacionados con el fármaco > Grado 1 de los CTCAE), y de que cumpliera con el régimen posológico y no hubiera tenido ninguna reducción de la dosis en el pasado. La aleatorización se estratificó en función de la raza (asiática oriental vs. no asiática oriental). El criterio de valoración primario fue la PFS (analizado cuando fueron informados al menos 372 eventos a partir de una revisión independiente); la OS fue el criterio de valoración secundario (analizado al producirse las primeras 632 muertes). Otros criterios de valoración secundarios incluyeron ORR, DCR, cambio en el tamaño del tumor y HRQOL.

Entre los 795 pacientes aleatorizados, la mayoría fue del sexo masculino (83,8%), de raza blanca (72,8%), fumadores o ex-fumadores (91,6%) con estado funcional ECOG 1 inicial (66,8%).

GIOTRIF® como tratamiento de segunda línea mejoró significativamente la PFS y la OS de pacientes con CPCNP escamoso en comparación con erlotinib. En el análisis primario de PFS la mediana de PFS fue de 2,43 meses en el grupo de GIOTRIF® y de 1,94 meses en el de erlotinib (HR=0,82, IC 95% (0,676, 0,998), p=0,0427). El análisis final de PFS que incluyó a todos los pacientes aleatorizados confirmó los resultados anteriores (Tabla 4). El análisis primario de OS demostró una reducción significativa del riesgo de muerte para pacientes tratados con GIOTRIF® en comparación con erlotinib (HR=0,81 IC 95% (0,69, 0,95), p=0,0077) con proporciones significativamente más altas de pacientes tratados con GIOTRIF® que se hallaban con vida en los parámetros de referencia a lo largo del período de observación, tales como 12 y 18 meses posteriores a la aleatorización.

Las tasas de respuesta tumoral objetiva y estabilización de la enfermedad fueron mayores con GIOTRIF®. La mediana de duración de la respuesta fue de 7,29 meses en el caso de GIOTRIF® y de 3,71 en el caso de erlotinib.

Tabla 5 Resultados de eficacia de GIOTRIF® vs. erlotinib en el estudio LUX-Lung 8, obtenidos a partir del análisis primario de OS, incluidos todos los pacientes aleatorizados

|                        | GIOTRIF®<br>(N=398) | Erlotinib<br>(n=397) | Cociente de<br>riesgo/<br>Cociente de<br>probabilidades<br>(IC 95%)<br>p-value <sup>1</sup> |
|------------------------|---------------------|----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| PFS<br>Meses (mediana) | 2.63                | 1.94                 | HR 0.81<br>(0.69, 0.96)<br>0.0103                                                           |

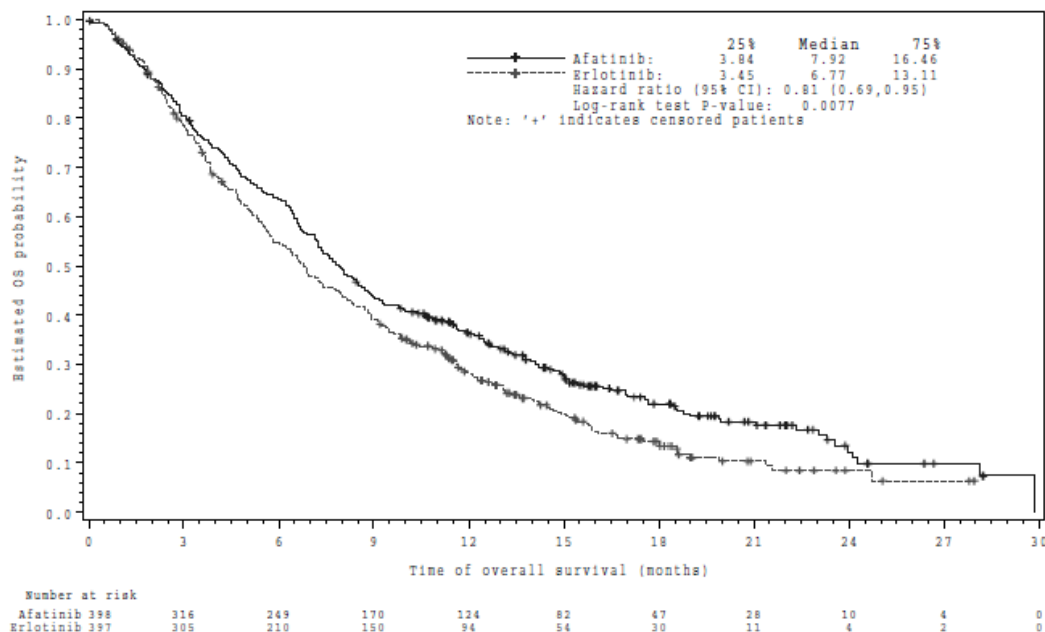


|                                                    |       |       |                                   |
|----------------------------------------------------|-------|-------|-----------------------------------|
| OS                                                 |       |       |                                   |
| Meses (mediana)                                    | 7.92  | 6.77  | HR 0.81<br>(0.69, 0.95)           |
| Vivo a los 12 meses                                | 36.4% | 28.2% | 0.0077                            |
| Vivo a los 18 meses                                | 22.0% | 14.4% |                                   |
| Tasa de respuesta<br>objetiva (CR+PR)*             | 5.5%  | 2.8%  | OR 2.06<br>(0.98, 4.32)<br>0.0551 |
| Tasa de control de la<br>enfermedad<br>(CR+PR+SD)* | 50.5% | 39.5% | OR 1.56<br>(1.18, 2.06)<br>0.0020 |

\*CR = respuesta completa; PR = respuesta parcial; SD = enfermedad estable

<sup>1</sup>Valor-p para la PFS/OS basado en la prueba de rangos logarítmicos estratificada; Valor-p para la Tasa de Respuesta Objetiva y Tasa de Control de la Enfermedad basado en regresión logística.

**Figura 2** Curva de Kaplan-Meier para la OS por grupo de tratamiento, en el Estudio LUX-Lung 8



Referencias de la figura:

*Estimated OS Probability*: Probabilidad de OS estimada

*Time of progression free survival (months)*: Tiempo de supervivencia libre de progresión (meses)

*Median*: Mediana

*Hazard ratio:* Cociente de riesgos

*Log-rank test:* Prueba de rangos logarítmicos

*P-value:* Valor p

*Nota:* "\*" indica los datos censurados de pacientes

*Number at risk:* Número de pacientes en riesgo

El análisis de los resultados informados por pacientes, según los cuestionarios QLQ-C30 y QLQ-LC13 favoreció a GIOTRIF®. Un número significativamente mayor de pacientes en el grupo con GIOTRIF® informó una mejoría del estado de salud general/calidad de vida en comparación con erlotinib (35,7% vs. 28,3%,  $p=0,0406$ ). Una mayor proporción de pacientes tratados con GIOTRIF® presentó una mejoría de la tos (43,4% vs. 35,2%,  $p=0,0294$ ) y la disnea (51,3% vs. 44,1%,  $p=0,0605$ ), mientras que no se observó diferencias en relación al dolor (40,2% vs. 39,2%,  $p=0,7752$ ). GIOTRIF® retrasó significativamente el tiempo hasta el deterioro de la disnea (HR 0,79,  $p=0,0078$ ). Los puntajes medios a lo largo del tiempo para la tos, la disnea, y el dolor, así como para los dominios funcionales físico, rol, cognitivo, y de desempeño emocional fueron significativamente mejores con GIOTRIF® que con erlotinib.

#### **Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):**

##### **Absorción y distribución**

Tras la administración oral de GIOTRIF®, las concentraciones máximas ( $C_{\text{máx}}$ ) de afatinib se observan aproximadamente de 2 a 5 horas después de la administración de la dosis. La media de los valores de  $C_{\text{máx}}$  y  $AUC_{0-\infty}$  aumentó en forma ligeramente más que proporcional en el rango de dosis de 20 mg a 50 mg de GIOTRIF®. La exposición sistémica a afatinib disminuyó en un 50 % ( $C_{\text{máx}}$ ) y un 39 % ( $AUC_{0-\infty}$ ) cuando se administró con una comida de alto contenido graso en comparación con la administración en ayunas. En base a los datos de farmacocinética poblacionales obtenidos de estudios clínicos en diversos tipos de tumores, se observó una disminución promedio del 26 % en el  $AUC_{\text{T,ss}}$  cuando se consumieron alimentos dentro del lapso de 3 horas antes o 1 hora después de la toma de GIOTRIF®. Por lo tanto, no se deben consumir alimentos 3 horas antes y 1 hora después, como mínimo, de la toma de GIOTRIF® (ver "Dosis y vía de administración" e "Interacciones"). Después de la administración de GIOTRIF®, la biodisponibilidad relativa media fue del 92 % (cociente de la media geométrica ajustada del  $AUC_{0-\infty}$ ) cuando se la comparó con una solución oral. La unión *in vitro* de afatinib a las proteínas plasmáticas humanas es de aproximadamente un 95 %.

##### **Metabolismo y excreción**

Las reacciones metabólicas catalizadas por enzimas juegan un papel insignificante para afatinib *in vivo*. Los aductos covalentes a proteínas son los principales metabolitos circulantes de afatinib.

Tras la administración de una solución oral de 15 mg de afatinib, el 85,4 % de la dosis se recuperó en las heces y el 4,3 % en la orina. El compuesto original afatinib representó el 88 % de la dosis recuperada. La semivida terminal aparente es de 37 horas. Las concentraciones plasmáticas de afatinib en estado de equilibrio dinámico se alcanzan dentro de los 8 días de la administración de dosis múltiples de afatinib, lo cual conduce a una acumulación de 2,77 veces (AUC) y 2,11 veces ( $C_{\text{máx}}$ ).

##### **Deterioro renal**

Menos del 5 % de una dosis única de afatinib se excreta a través de los riñones. La exposición al afatinib en pacientes con deterioro renal fue comparado con voluntarios sanos después de una dosis de 40 mg de GIOTRIF®. Los sujetos con deterioro renal moderado

(tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) de 30 a 59 mL de acuerdo a la fórmula MDRD) tuvieron una exposición de 101% ( $C_{max}$ ) y de 122% ( $AUC_{0-tz}$ ) en comparación con los controles sanos. Sujetos con deterioro renal severo (TFGe 15 a 29 mL/min de acuerdo a la fórmula MDRD) tuvieron una exposición de 122% ( $C_{max}$ ) y 150% ( $AUC_{0-tz}$ ) en comparación con los controles sanos. Con base en este estudio y en el análisis poblacional de farmacocinética de los datos derivados de este estudio clínico en varios tipos de tumores se concluyó que los ajustes a la dosis inicial no fue necesario en pacientes con deterioro renal leve (TFGe 60-89 mL/min), moderado (TFGe 30-59 mL/min) o severo (TFGe 15-29 mL/min), pero en pacientes con deterioro renal severo deben ser monitoreados (Ver Apartado “Análisis farmacocinético en poblaciones especiales” y Sección de “Dosis y Vía de Administración”). GIOTRIF<sup>®</sup> no ha sido estudiado en pacientes con una TFGe de <15 mL/min o en diálisis.

#### Deterioro hepático

Afatinib es eliminado principalmente por vía de excreción biliar/fecal. Los sujetos con deterioro hepático leve (Child Pugh A) y moderado (Child Pugh B) tuvieron una exposición similar en comparación con los voluntarios sanos después de una dosis única de 50 mg de GIOTRIF<sup>®</sup>. Esto coincide con los datos de farmacocinética poblacional obtenidos de estudios clínicos en diversos tipos de tumor (ver “Análisis de farmacocinética poblacional en poblaciones especiales”, más adelante). No se considera necesario ningún ajuste de dosis inicial en los pacientes con deterioro hepático leve o moderado (ver “Dosis y vía de administración”). No se ha estudiado la farmacocinética de afatinib en sujetos con disfunción hepática severa (Child Pugh C) (ver “Advertencias y precauciones especiales”).

#### Análisis farmacocinético en poblaciones especiales

Se realizó un análisis de farmacocinética poblacional en 927 pacientes con cáncer (764 con CPCNP) que recibieron monoterapia de GIOTRIF<sup>®</sup>. No se considera necesario ningún ajuste de dosis inicial para ninguna de las siguientes covariables estudiadas.

##### Edad

No se pudo observar ninguna repercusión significativa de la edad (rango: 28 a 87 años) sobre la base de la farmacocinética de afatinib.

##### Peso corporal

La exposición plasmática ( $AUC_{T,ss}$ ) se incrementó un 26% para un paciente de 42 kg (percentil 2,5) y se redujo un 22% para un paciente de 95 kg (percentil 97,5) en relación con un paciente con un peso corporal de 62 kg (mediana del peso corporal de los pacientes de la población general del estudio).

##### Sexo

Las mujeres tuvieron una exposición plasmática ( $AUC_{T,ss}$ , con corrección para peso corporal) un 15 % más alta que los hombres.

##### Raza

No existe ninguna diferencia estadísticamente significativa en la farmacocinética de afatinib entre los pacientes asiáticos y los caucásicos. Tampoco se detectaron diferencias evidentes en la farmacocinética para los pacientes indoamericanos, nativos de Alaska o negros, en base a los limitados datos disponibles de estas poblaciones (6 y 9 de 927 pacientes incluidos en el análisis, respectivamente).

#### Deterioro renal

La exposición a GIOTRIF<sup>®</sup> se incrementó moderadamente conforme menor fue el nivel de depuración de creatinina (*creatinine clearance*, CrCL), es decir, para un paciente con una CrCL de 60 ó 30 mL/min, la exposición ( $AUC_{T,ss}$ ) a afatinib aumentó un 13 % y un 42 %, respectivamente, y disminuyó un 6 % y un 20 % para un paciente con una CrCL de 90 ó 120

ml/min, respectivamente, en comparación con un paciente con una CrCL de 77 ml/min (mediana de CrCL de la población de pacientes total analizada).

#### Deterioro hepático

El deterioro hepático leve y moderado, identificado mediante resultados anómalos en las pruebas de función hepática, no se correlacionó con ningún cambio significativo en la exposición de afatinib.

#### Otras características/factores intrínsecos de los pacientes

Otras características/factores intrínsecos de los pacientes que tuvieron una repercusión significativa sobre la exposición a afatinib fueron: estado funcional ECOG, niveles de lactato deshidrogenasa, niveles de fosfatasa alcalina y proteínas totales. Las magnitudes del efecto individual de cada una de estas covariables no se consideraron clínicamente relevantes.

Los antecedentes de tabaquismo, el consumo de alcohol o la presencia de metástasis hepáticas no tuvieron ninguna repercusión significativa en la farmacocinética de afatinib.

#### Electrofisiología cardíaca

GIOTRIF® en dosis diarias de 50 mg no provocó ninguna prolongación significativa del intervalo QTcF tras la administración de dosis únicas y múltiples en pacientes con tumores sólidos recidivantes o refractarios. No hubo ningún hallazgo cardíaco de seguridad que fuera un motivo de inquietud desde el punto de vista clínico. Esto sugiere que GIOTRIF® no tiene un efecto relevante sobre el intervalo QTcF.

#### Estudios con pacientes mexicanos

En un protocolo clínico exclusivamente de pacientes mexicanos se incluyeron 65 sujetos de estudio para el tratamiento con Afatinib en primera línea de Inhibidores de tirosina cinasa encontrando una eficacia y toxicidad equiparable con los estudios de registro internacionales.

#### **Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:**

No procede.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 31 de marzo de 2017.