

ERLOTINIB en cáncer de pulmón no microcítico EGFR M+

Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía
18/04/2012

Tabla de contenido (control + clic para seguir hipervínculo)

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME.....	2
2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN	2
3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO	2
4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.	2
5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.	4
5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada.....	4
5.2.a Resultados de los ensayos clínicos	5
5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados	12
5.3 Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones	16
5.4 Evaluación de fuentes secundarias	16
6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.....	17
6.1. Descripción de los efectos adversos más significativos (por su frecuencia o gravedad).....	17
6.2. Seguridad. Ensayos Clínicos comparativos.	19
6.3. Fuentes secundarias sobre seguridad.	19
6.4. Precauciones de empleo en casos especiales	19
6.5. Seguridad: prevención de errores de medicación en la selección e introducción de un nuevo fármaco.....	21
7. AREA ECONÓMICA	21
7.1-Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental. Comparación con la terapia de referencia o alternativa a dosis usuales.....	21
7.2.a-Coste Eficacia Incremental (CEI). Datos propios.	22
7.2.b-Coste eficacia incremental estudios publicados	23
7.3. Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anuales.	23
7.4.Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria.	24
7.5.Estimación del impacto económico global a nivel autonómico/estatal	24
8.- AREA DE CONCLUSIONES.	24
8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.....	24
8.2 Lugar en terapéutica. Condiciones de uso en el hospital. Aplicación de los datos y conclusiones al hospital.	25
8.3 Indicaciones y servicios aprobados.	26
8.4 Especificar si la inclusión del fármaco va acompañada con la propuesta de retirada de algún otro fármaco.....	26
8.5 Especificar si se produce algún cambio en el PIT (Programa de Intercambio Terapéutico).	26
9.- BIBLIOGRAFÍA.....	27
EVALUACIÓN: Conclusiones finales del Comité de Actualización de la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía.....	30
ANEXO APARTADO 1 del informe modelo base.....	30

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Erlotinib

Indicación clínica solicitada: Tratamiento en primera línea del cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado o metastásico (ver apartado 4.2).

Autores / Revisores: Eloísa Márquez Fernández*, María José Martínez Bautista**, Emilio Jesús Alegre del Rey***, Patricia Monje Agudo****, Carmen Martínez Díaz***, José Francisco López Vallejo***.

*Hospital de la Línea de la Concepción.

**Hospital Puerta del Mar

***Hospital Universitario de Puerto Real.

****Hospital Universitario Ntra. Sra. de Valme.

Este informe ha sido revisado finalmente por el Comité de Actualización de la GFTHA.

Con la colaboración del CADIME para la búsqueda bibliográfica.

Un borrador de este informe fue expuesto públicamente para propuestas y alegaciones, y enviado por correo electrónico a las principales sociedades científicas relacionadas, al Grupo Hospitalario Andaluz de Evaluación de Medicamentos (GHEMA) y al laboratorio fabricante. Las propuestas presentadas y su repercusión en el informe final se reflejan en el anexo correspondiente.

Declaración Conflicto de Intereses de los autores: Ver declaración en anexo al final del informe. No existe conflicto de intereses.

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Justificación de la solicitud: Revisión a solicitud del Comité de Actualización de la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía, por tratarse de un fármaco con nuevas indicaciones aprobadas que son relevantes en el ámbito de la atención sanitaria especializada. Este informe actualiza el informe previo de gefitinib de la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía (GFTHA)¹, cuya revisión se programó para cuando erlotinib dispusiera de la nueva indicación en primera línea.

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

Nombre genérico: Erlotinib

Nombre comercial: Tarceva

Laboratorio: Roche Farma

Grupo terapéutico. Inhibidores directos de la proteínquinasa **Código ATC:** L01XE03

Vía de administración: Oral

Tipo de dispensación: Diagnóstico hospitalario (dispensación hospitalaria)

Vía de registro: Centralizado EMA

Presentaciones y precio

Forma farmacéutica y dosis	Unidades por envase	Código	Coste por unidad PVL con IVA
comprimidos 25 mg	30	6521595	15,81 €
comprimidos 100 mg	30	6521601	53,23 €
comprimidos 150 mg	30	6521618	65,59 €

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

4.1 Mecanismo de acción

Erlotinib es un inhibidor de la tirosina quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano tipo 1 (EGFR o HER1). Inhibe potentemente la fosforilación intracelular del EGFR, lo que da lugar a que la célula, normal o cancerosa, quede en fase de equilibrio y/o conduce a la

muerte celular. Mutaciones a nivel del EGFR pueden conducir a la activación constitutiva de rutas de señalización antiapoptóticas y de proliferación. Erlotinib bloquea la señal mediada por el EGFR en estos tumores con mutación positiva del EGFR, detiene así la proliferación celular y activa la ruta intrínseca de apoptosis².

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación

AEMyPS y EMA²: tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras de EGFR (24/08/11). Esta indicación coincide exactamente con la de gefitinib³.

También como tratamiento de mantenimiento en pacientes con enfermedad estable, tras 4 ciclos de quimioterapia estándar de primera línea basada en compuestos de platino, o tras fallo, al menos, a un tratamiento quimioterápico anterior. (EMA: 19/09/2005; AEMyPS: 04/10/2005).

Asimismo, en el apartado de indicaciones de la ficha técnica, se especifica (referido a tratamiento en mantenimiento o pacientes pretratados, para los cuales la ficha técnica no exige la mutación): *“Se deberían considerar los factores asociados con el aumento de la supervivencia cuando se prescriba Tarceva. No se ha demostrado beneficio en la supervivencia u otros efectos clínicamente relevantes del tratamiento en pacientes con tumores que no expresen el Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR) IHQ negativa (ver sección 5.1 –de la ficha técnica-)”*.

En combinación con gemcitabina está indicado en el tratamiento de pacientes con cáncer de páncreas metastásico (24/01/07).

FDA⁴: tratamiento de mantenimiento en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico con enfermedad estable tras 4 ciclos de quimioterapia basada en compuestos de platino (16/04/10) o tras fallo de al menos un régimen de quimioterapia anterior (18/11/04).

Como primera línea en combinación con gemcitabina en pacientes con cáncer de páncreas localmente avanzado, irsecable o metastásico (02/05/05).

4.3 Posología, forma de preparación y administración.

CPNM: 150 mg una vez al día, vía oral, administrado al menos una hora antes o dos horas después de la ingesta de alimentos.

4.4 Farmacocinética.

Absorción: tras la administración oral, los niveles plasmáticos máximos de erlotinib se obtienen a las 4 horas aproximadamente. En un ensayo con voluntarios sanos se pudo estimar que la biodisponibilidad absoluta es del 59 %. La exposición tras una dosis oral puede verse incrementada por los alimentos.

Distribución: Erlotinib tiene un volumen de distribución aparente medio de 232 l y se distribuye dentro del tejido tumoral en humanos. La unión a las proteínas plasmáticas es aproximadamente de un 95 %. Erlotinib se une a la albúmina sérica y a la glicoproteína ácida alfa1 (AAG).

Metabolismo: en humanos, erlotinib se metaboliza en el hígado por los citocromos hepáticos, principalmente por el CYP3A4 y en menor medida por el CYP1A2. También contribuye potencialmente al aclaramiento metabólico de erlotinib el metabolismo extrahepático por el CYP3A4 en el intestino, por el CYP1A1 en pulmones y por el CYP1B1 en tejido tumoral.

Se han identificado tres rutas metabólicas principales: 1) O-demetilación de cualquiera de las cadenas laterales o de ambas, seguida de la oxidación de los ácidos carboxílicos; 2) oxidación del grupo acetileno, seguida de la hidrólisis del ácido aril carboxílico y 3) hidroxilación aromática del grupo fenil-acetileno. Los metabolitos principales de erlotinib, OSI-420 y OSI-413,

producidos por la O-demetilación de cualquiera de las cadenas laterales, tuvieron una potencia comparable a erlotinib en ensayos no clínicos *in vitro* y en modelos tumorales *in vivo*. Estos metabolitos están presentes en el plasma a niveles < 10 % de erlotinib y muestran una farmacocinética similar a la de erlotinib.

Eliminación: erlotinib se excreta predominantemente por las heces en forma de metabolitos (90 %) y una pequeña cantidad de una dosis oral se elimina por vía renal (aproximadamente el 9 %). Menos del 2 % de la dosis administrada oralmente se excreta como sustancia sin alterar. En un análisis farmacocinético poblacional realizado en 591 pacientes que recibieron erlotinib como medicamento único, se determinó un aclaramiento aparente medio de 4,47 l/hora con una mediana de semivida de 36,2 horas. Por lo tanto, el tiempo en alcanzar la concentración plasmática en equilibrio se espera que sea de 7-8 días aproximadamente.

4.5 Características comparadas con otros medicamentos habitualmente disponibles para esta indicación.

Planteamiento comparativo: En primera línea, en pacientes con EGFR-TK M+, erlotinib compete con gefitinib. Ambos TKI compiten en esta línea con la quimioterapia estándar (doblete con platino), tras la que se puede añadir como mantenimiento pemetrexed o el propio erlotinib. Hasta ahora, en pacientes con carcinoma no escamoso, el estándar que considera la GFTHA es un doblete con platino seguido de pemetrexed en mantenimiento.

En segunda línea tras un doblete con platino, las alternativas son erlotinib, docetaxel o pemetrexed (en carcinoma no escamoso). Este análisis sólo se plantea la posibilidad de usar erlotinib en mantenimiento o en segunda línea en aquellos pacientes con EGFR-TK M+. El uso en pacientes no mutados plantea gran controversia (ver 5.2.b) y no se aborda en esta revisión.

Características comparadas con otros medicamentos en la misma indicación			
Tratamiento	Cisplatino o carboplatino + taxano, gemcitabina, vinorelbina o pemetrexed +/- pemetrexed en mantenimiento*	Erlotinib	Gefitinib
Presentación	Varias presentaciones para administración IV	Comprimidos de 150 mg, 100 mg y 25 mg	Comprimidos de 250 mg
Posología	4-6 ciclos de doblete con platino (diversas pautas) seguido de mantenimiento con pemetrexed hasta progresión	150 mg vo/día	250 mg vo/día
Características diferenciales	Toxicidad elevada: emesis, nefrotoxicidad, neutropenia, neuropatía, reacciones hipersensibilidad.	Administración oral. Toxicidad más leve: rash cutáneo y diarrea. Indicación adicional en mantenimiento (sólo en pacientes con enfermedad estable) y pretratados. En ambos casos, en pacientes EGFR+ (IHQ)**	Administración oral. Toxicidad más leve: rash cutáneo y diarrea.

* Pemetrexed se usa sólo en pacientes con carcinoma no escamoso. Los diversos regímenes recomendados en cada subtipo histológico, se comentan en el apartado 5.2b. En adenocarcinoma se recomienda doblete con platino más vinorelbina, taxano o gemcitabina seguido de pemetrexed en mantenimiento. En cáncer de células grandes, se puede adelantar el pemetrexed y usarlo con platino. El uso de bevacizumab sería en pacientes muy seleccionados, y no se ha considerado aquí.

** La sobreexpresión del EGFR medida por inmunohistoquímica (EGFR+ IHQ) es un marcador distinto a la mutación activadora en el gen de la tirosina-quinasa del EGFR (EGFR-TK M+ o EGFR M+). La sobreexpresión se presenta en aproximadamente un 70% de los pacientes. La mutación activadora (requisito para la nueva indicación en primera línea), se manifiesta sólo en un 10% de los pacientes europeos; es mucho más frecuente en asiáticos (ver apartado 5.2b).

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Se dispone del estudio en primera línea en el informe EPAR de la EMA: estudio EURTAC^{2,6}. También se ha realizado una búsqueda en Medline (Pubmed) con filtro para ensayos clínicos y palabras clave “erlotinib”, “non small cell lung cancer” y “first line” encontrando 46 resultados de los que se ha considerado para la evaluación un ensayo clínico fase III más publicado en 2011 (estudio OPTIMAL⁷) por haberse realizado igualmente en pacientes con mutación del EGFR y con erlotinib en primera línea. En mantenimiento, disponemos del estudio pivotal referido en el EPAR² (estudio SATURN⁸). Para las alternativas, disponemos de los ensayos clínicos pivotaes y sus análisis, realizados en los informes previos para la GFTHA de gefitinib¹, pemetrexed⁵ y bevacizumab⁹.

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

Tabla 1. Rosell R et al. Erlotinib vs quimioterapia en pacientes con CPNM avanzado con mutaciones del EGFR (Estudio EURTAC)⁶

CPNM avanzado PRIMERA LÍNEA					
-Nº de pacientes: 173					
-Diseño: Ensayo Fase III, aleatorizado, multicéntrico (España, Francia, Italia), abierto, controlado.					
-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: erlotinib 150 mg/24h frente a doblete con platino (cisplatino 75mg/m ² d1/docetaxel 75mg/m ² d1, o cisplatino 75mg/m ² d1/gemcitabina 1250mg/m ² d1,8, o carboplatino AUC 6 d1/docetaxel 75mg/m ² d1, o carboplatino AUC 5 d1/gemcitabina 1000mg/m ² d1,8) cada 3 semanas por 4 ciclos. A los pacientes se les ofreció el cross-over tras fallo al primer tratamiento:					
-Criterios de inclusión: hombres y mujeres > 18 años, con carcinoma de pulmón no microcítico estadio IIIB ó IV confirmado histológicamente, que no hubieran recibido quimioterapia previa, salvo en adyuvancia o neoadyuvancia si había sido completada al menos 6 meses antes del estudio, con función hematológica, bioquímica y orgánica adecuada. Con mutación activadora de la tirosina-kinasa del EGFR: delección del exón 19 o mutación L858R del exón 21 del gen EGFR. Enfermedad medible o evaluable (criterio RECIST versión 1.0); performance status de 0 a 2.					
-Criterios de exclusión: mujeres embarazadas o lactantes, neurotoxicidad motora o sensorial preexistente grado ≥2 de acuerdo con NCI-CTC, evidencia de compresión espinal, enfermedad cardíaca inestable, historial de desórdenes neurológicos o psiquiátricos, infección activa, úlcera péptica incontrolada, DM no controlada o cualquier otra contraindicación para el uso de corticoides, ASP/SGOT y/o ALT/SGPT >1.5 x ULN asociada a fosfatasa alcalina > 2.5 x ULN, quimioterapia previa para enfermedad metastásica, metástasis cerebrales no controladas.					
-Pérdidas: 1 paciente en el grupo control recibió quimioterapia antes de la randomización y fue excluido de la población ITT.					
-Tipo de análisis: por intención de tratar.					
Resultados					
Variable evaluada en el estudio	Erlotinib N=86	Doblete con platino N=87	Diferencia (IC95%)	p	NNT (IC95%)
Resultado principal: - Supervivencia libre de progresión (SLP) (mediana)	9.7 meses	5.2 meses	4.5 meses HR=0.37 (0.25-0.54)	<0.0001	
Resultados secundarios: -Supervivencia global (SG) (mediana) (análisis preliminar)	(N=77) 22.9 meses	(N=76) 18.8 meses	4.1 meses HR=0.80 (0.47-1.37)	NS	
Otros Resultados secundarios de interés					
- Tasa de respuesta (objetiva: RC+RP)	58%	15%	43% (30 a 55)*	<0,05	2 (2 a 3)
Análisis por subgrupos** Supervivencia libre de progresión					
Fumador actual (N=56)			HR= 0.56 (0.15-2.15)		
Exfumador (N=34)			HR=1.05 (0.40-2.74)		
Nunca fumó (N=120)			HR=0.24 (0.15-0.39)		

*Datos obtenidos por los autores del informe mediante calculadora de riesgo¹⁰ **Sin diferencias relevantes en los demás subgrupos.

SLP en el estudio EURTAC⁶.

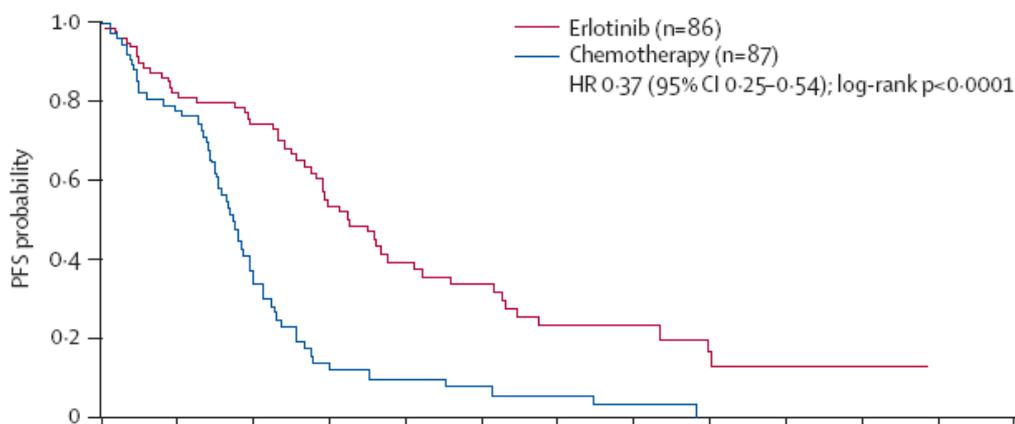
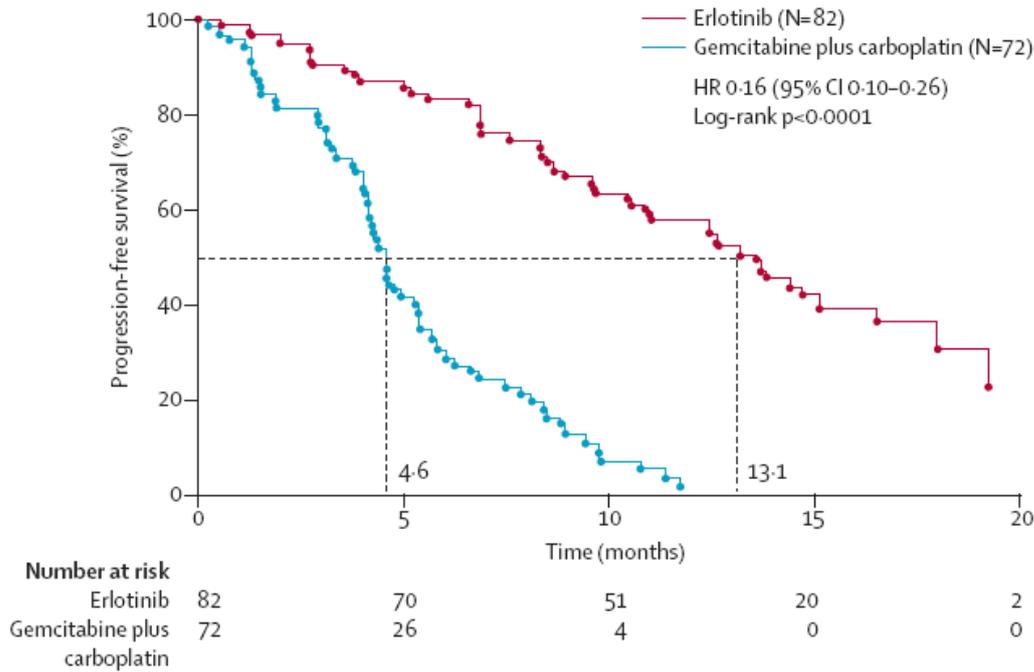


Tabla 2. Zhou C, et al. Erlotinib vs. quimioterapia estándar en pacientes con CPNM avanzado y EGFR mutado Estudio OPTIMAL					
CPNM avanzado PRIMERA LÍNEA					
-Nº de pacientes: 165 -Diseño: Ensayo Fase III, randomizado, multicéntrico (China), abierto y controlado. -Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: erlotinib 150 mg/24 h frente a gemcitabina 1000 mg/m ² días 1,8 más carboplatino AUC=5 día 1 cada 3 semanas durante 4 ciclos. -Criterios de inclusión: hombres y mujeres > 18 años, con cáncer de pulmón no microcítico con confirmación histológica localmente avanzado o metastásico, con mutación activadora del EGFR, enfermedad medible (criterio RECIST), performances status 0-2, adecuada función hematológica, bioquímica y orgánica. -Criterios de exclusión: metástasis cerebrales incontroladas, quimioterapia sistémica previa (salvo en adyuvancia o neoadyuvancia si había sido completada al menos 6 meses antes del estudio). -Pérdidas: 1 paciente en el grupo experimental (no presentaba lesión medible) y 10 pacientes en el grupo control (9 retiraron su consentimiento y 1 no recibió tratamiento) -Tipo de análisis: por intención de tratar					
Resultados					
Variable evaluada en el estudio	Erlotinib N=82	Carboplatino + gemcitabina N=72	Diferencia (IC95%)	p	NNT
Resultado principal: - Supervivencia libre de progresión (mediana)	13,1 meses	4,6 meses	8,5 meses HR 0,16 (0,10-0,26)	<0.0001	
Resultados secundarios: - Supervivencia global	-	-	datos no maduros	-	
- Tasa de respuesta (objetiva:RC+RP)	83%	36%	47%	<0.0001	2
Análisis por subgrupos - Supervivencia libre de progresión No fumador Fumador o exfumador			HR= 0.14 (0.08-0.25) HR= 0.21 (0.09-0.49)		

SLP en el estudio OPTIMAL⁷



Ensayos clínicos con otras alternativas terapéuticas: gefitinib¹.

Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K. Gefitinib or chemotherapy for non-small cell lung cancer with mutated EGFR. N Engl J Med 2010; 362:2380-8.

CPNM PRIMERA LÍNEA

-Nº de pacientes: 230
 -Diseño: Ensayo Fase III, randomizado, multicéntrico, abierto, de grupos paralelos, internacional (pacientes orientales).
 -Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: gefitinib 250 mg/24 frente a paclitaxel 200 mg/m² iv en 3 horas y carboplatino iv AUC=6 en 1 hora, cada 21 días.
 -Criterios de inclusión: hombres y mujeres con cáncer de pulmón no microcítico con mutación EGFR, ausencia de resistencia de mutación EGFR T90M, con performance status de 0 o 1, no historial de quimioterapia, entre 20 y 75 años, con pronóstico mayor de 3 meses.
 -Criterios de exclusión: pacientes con neumonía intersticial o fibrosis pulmonar que se sospeche que pueda causar problemas serios durante el tratamiento, metástasis cerebral sintomática (excepto los que los síntomas se resuelvan tras radiación), que recibieron radiación para lesiones primarias, embarazo, lactancia o mujeres que quieran quedarse embarazadas, con malabsorción severa o enfermedad que afecte la función digestiva, que recibieron administración sistémica de esteroides 4 semanas o más, con doble cáncer activo.
 -Pérdidas: 1 en el grupo control y ninguno en el grupo experimental.
 -Tipo de análisis: ITT

Resultados

Variable evaluada en el estudio	Gefitinib N (114)	Carboplatino paclitaxel N (114)	Diferencia (IC95%)	p
Resultado principal: SLP (mediana)	10.8 meses	5.4 meses	5.4 meses HR=0.30 (0.22- 0.41)	<0.001
Resultados secundarios: SG (mediana)*	30.5 meses	23.6 meses	6.9 meses	NS
Tasa de respuesta objetiva: (RC+RP)	84 (73.7%)	35 (30.7%)	43,0% (31,3%- 54,7%)	<0,05

* 95% de los pacientes en la rama carboplatino+paclitaxel, recibieron gefitinib tras progresar.

Mitsudoni T, Morita S, Yatabe Y. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. The lancet 2010; 11:121-28.

CPNM PRIMERA LÍNEA

-Nº de pacientes: 177
 -Diseño: Ensayo Fase III, randomizado, multicéntrico, abierto, de grupos paralelos, internacional (pacientes orientales).
 -Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: gefitinib 250 mg/24h frente a docetaxel 60 mg/m² iv en 1 hora y cisplatino iv 80 mg/m² en 90 min a ambos administrados cada 21 días, de 3 a 6 ciclos.
 -Criterios de inclusión: hombres y mujeres con cáncer de pulmón no microcítico confirmado histológicamente o citológicamente con mutación EGFR (deleción del exón 19 o L858R en el exón 21) con recurrencia postintervención o estadio IIIB/IV, no historial de quimioterapia, <75 años, con performance status 0-1, con enfermedad medible por la escala RECIST y adecuada función orgánica. De pacientes con recurrencia postintervención se incluyeron aquellos que no fueron tratados con cisplatino/docetaxel y cuando el intervalo entre la quimioterapia adyuvante y el registro fue mayor de 6 meses en la terapia doble con platino y más de un mes para tegafur oral y uracilo.
 -Criterios de exclusión: pacientes con terapia previa sobre EGFR, con historia de enfermedad pulmonar intersticial, alergia severa a los fármacos del estudio, infección activa u otra enfermedad seria, metástasis cerebral sintomática, efusión pleural mal controlada, doble cáncer activo, embarazo o lactancia, pacientes que no puedan acudir al médico.
 -Pérdidas: 1 paciente en cada grupo.
 -Tipo de análisis:ITT

Resultados

Variable evaluada en el estudio	Gefitinib N (88)	Cisplatino/docetaxel N(89)	Diferencia (IC95%)	p
Resultado principal: SLP	9.2 meses	6.3 meses	1.9 meses HR=0.489 (0.336-0.710)	<0.0001
Resultados secundarios: Tasa de respuesta (objetiva:RC+RP)	36 (62.1%)	19 (32.2%)	29.9% (12.4%-47.1%)	<0.001
SG *	30.5 meses	no alcanzada		

*SG: No ha alcanzado la mediana en el grupo de cisplatino/docetaxel.

Ensayos clínicos con otras alternativas terapéuticas: **doblete con platino seguido de pemetrexed en mantenimiento**⁵.

Ciuleanu T et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care (BSC) versus placebo plus BSC for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase III study⁹.

- Nº de pacientes: 663
- Diseño: Fase III, aleatorizado 2:1, doble ciego, multicéntrico controlado con placebo. Variable principal: supervivencia libre de progresión. Variable secundaria: supervivencia global, tasa de respuesta objetiva del tumor, seguridad y acontecimientos notificados por el paciente. Se realiza análisis por subgrupos histológicos, no se indica si pre-especificados o no.
- Tratamiento grupo activo y control: Ambos grupos reciben cuidados de soporte; un grupo recibe pemetrexed 500 mg/m² c/21 días y el otro, placebo, ambos hasta progresión. Ambos grupos reciben medicación con dexametasona, vitamina B12 y ácido fólico.
- Criterios de inclusión: Pacientes con CPNM en estadio IIIB o IV, que no han progresado tras 4 ciclos de tratamiento basado en platino. Antes de ser incluidos tenían que haber recibido al menos 4 semanas de radioterapia.
- Criterios de exclusión: otra enfermedad maligna, no poder tomar corticoides, vitamina B12 o ácido fólico, insuficiencia cardiaca no controlada, metástasis cerebrales, fluidos en el tercer espacio, embarazo o lactancia.
- Pérdidas: 394 en el grupo de Pemetrexed y 194 en el grupo control no recibieron ningún tratamiento tras la aleatorización. 434 en el grupo de Pemetrexed y 220 en el de placebo interrumpieron el tratamiento en cada grupo
- Tipo de análisis: por intención de tratar.

Resultados

Variable evaluada en el estudio	Pemetrexed N=441	Placebo N=222	Diferencia	p	NNT
Resultados					
- Supervivencia global (OS, mediana)	13,4 meses	10,6 meses	2,8 meses HR=0,79 (IC95%:0,65-0,95)	0,012	-
- Supervivencia libre de progresión (PFS, mediana)	4,3 meses	2,6 meses	1,7 meses HR=0,50	<0,0001	-
- Respuesta (RC+RP+EE)	51,7%	33,3%	18,4%	<0,001	5-6
Resultados por subgrupos (% de cada subgrupo sobre total)					
- Supervivencia global (mediana)					
Adenocarcinoma (50%)	16,8 meses	11,5 meses	5,3 meses; HR=0,73	0,026	-
Carcinoma de cél. grandes (3%)	8,4 meses	7,9 meses	0,5 meses; HR=0,67	0,1 (n.s.)	-
TOTAL no escamoso(53%)	15,5 meses	10,3 meses	5,2 meses; HR=0,70	0,002	-
Tumor escamoso (27%)	9,9 meses	10,8 meses	-0,9 meses; HR=1,07	0,7 (n.s.)	-
Otros (20%)	11,3 meses	7,7 meses	3,6 meses; HR=0,61	0,025	-
- Supervivencia libre de progresión					
Adenocarcinoma	4,7 meses	2,6 meses	2,1 meses; HR=0,45	<0,00001	-
Carcinoma de cél. grandes	3,5 meses	2,1 meses	1,4 meses; HR=0,40	0,1 (n.s.)	-
TOTAL no escamoso	4,5 meses	2,6 meses	1,9 meses; HR=0,44	<0,00001	-
Tumor escamoso	2,8 meses	2,6 meses	0,2 meses; HR=0,039	0,69	-
Otros	4,2 meses	2,8 meses	1,4 meses; HR=0,43	0,0002	-

Ensayos clínicos con otras alternativas terapéuticas: **doblete con platino seguido de erlotinib**

Tabla 3. Capuzzo F, et al. Erlotinib vs. placebo en CPNM avanzado, secuencial tras QT con platino. Estudio SATURN^{8,11}

CPNM avanzado MANTENIMIENTO

-Nº de pacientes: Del total de pacientes que empiezan a recibir los 4 ciclos de doblete con platino, el 35% no llegan a poder recibir el mantenimiento con erlotinib por muerte (8%), progresión (22%) o deterioro de PS (5%). Finalmente, se aleatorizan para el mantenimiento 889 pacientes, en dos ramas: 438 erlotinib/451 placebo.

-Diseño: Fase III, aleatorizado, triple ciego (paciente, investigador y analizador de los datos). Multicéntrico (26 países). El 84% de los pacientes son caucásicos, el 15% son orientales.

-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: Erlotinib 150 mg/día vs. placebo. A los pacientes seleccionados inicialmente (1.949) se les programó una quimioterapia con 4 ciclos de doblete con platino a elección del prescriptor, sin uso de pemetrexed ni de bevacizumab. Más de la mitad usaron carboplatino. Un 55% de los pacientes no llegaron a ser aleatorizados para el mantenimiento, debido a fallecimiento (8%), progresión (22%), incumplimiento de los criterios de selección (20%, 5% por deterioro PS) y retirada de consentimiento (5%).

-Criterios de inclusión: pacientes con 18 años o más que presentasen CPNM irreseccable o metastásico, y que recibieran los 4 ciclos de quimioterapia previa sin toxicidad inaceptable ni progresión, PS ECOG 0-1, funcionalidad renal, hematológica y hepática adecuadas, test de embarazo negativo en mujeres de edad fértil.

-Criterios de exclusión: exposición previa a agentes que actúan sobre EGFR, metástasis cerebral sintomática incontrolada, enfermedad maligna previa en los 5 años anteriores.

-Tipo de análisis: por intención de tratar

Análisis post-hoc en EGFR M+

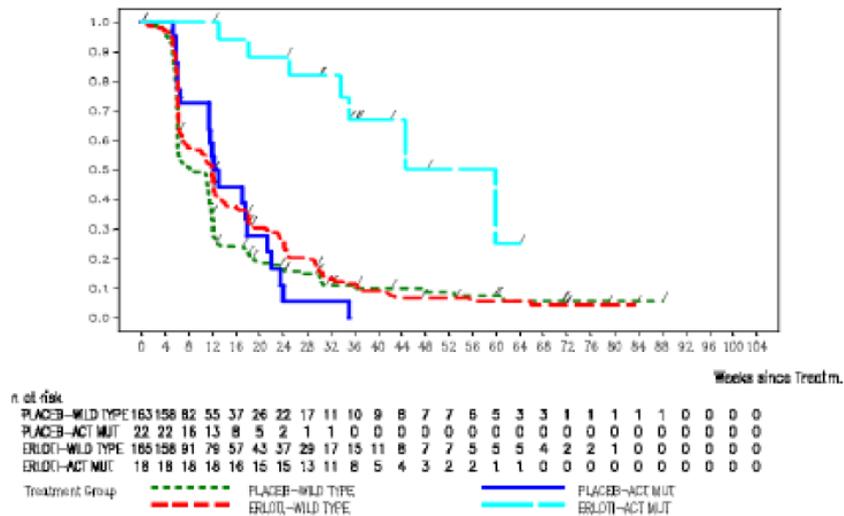
*En el 51% de los pacientes se pudo hacer la determinación. El 11% de ellos presentaban EGFR M+
Los datos temporales son medianas*

en mantenimiento

Variable evaluada en el estudio	Erlotinib (tras doblete con platino) N=22	Placebo (tras doblete con platino) N=18	Diferencia (IC95%)	p
- SLP (meses)	14,0	3,0	11,0 meses HR 0,10 (0,04-0,25)	<0,0001
- Supervivencia global (datos no maduros)*	no alcanzada	23,8	- HR 0,83 (0,34-2,02)	0,68
Resultados globales del estudio				
Variable evaluada en el estudio	Erlotinib N=438	Placebo N=451	Diferencia (IC95%)	p
Resultado principal				
-Supervivencia libre de progresión (SLP, meses)	2,9	2,6	0,3 meses HR 0,71 (0,62-0,82)	<0,0001
- Íd (SLP) en EGFR+ (IHQ)**	2,9	2,6	0,3 meses HR 0,69 (0,58-0,82)	<0,0001
Resultados secundarios				
- Supervivencia global (SG)	12,0	11,0	1,0 meses HR 0,81 (0,70-0,95)	0,0088
- SG en EGFR+ (IHQ)**	12,8	11,0	1,8 meses HR 0,77 (0,64-0,93)	0,0063

* Los datos de supervivencia global en EGFR M+ están inmaduros; no se había alcanzado la mediana en el momento del análisis en la rama de erlotinib¹¹. Además, un 67% de los pacientes con placebo se cruzan a TKI en segunda línea.
 ** Los pacientes con EGFR + (IHQ) son el 70% de los incluidos en el estudio.

SLP en el estudio SATURN, según presencia de mutación activadora de EGFR (“act. mut.”) o no (“wild type”) ¹¹.

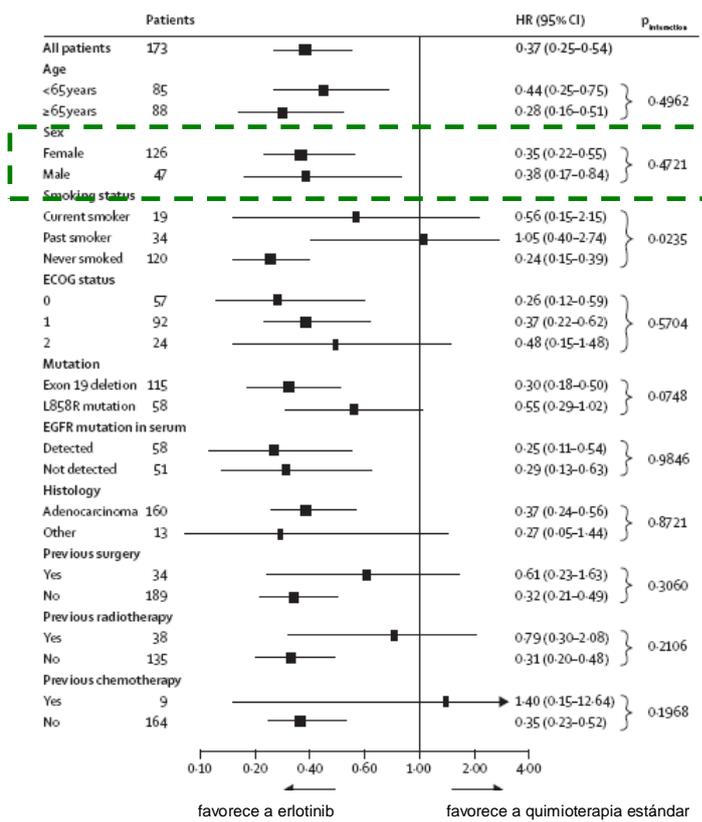


5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

Los dos ensayos pivotaes (OPTIMAL y EURTAC) muestran una enorme ventaja de erlotinib en estos pacientes EGFR M+ en términos de retraso de la progresión (SLP). Consideramos que la validez externa del estudio EURTAC es superior, puesto que está realizado en pacientes de nuestro medio. La epidemiología del CPNM es considerablemente diferente en las poblaciones europeas y orientales, y existen interacciones entre el tabaquismo, el sexo y las mutaciones del tumor¹². Los pacientes con CPNM no fumadores orientales son mucho más jóvenes (más jóvenes que los fumadores, a diferencia de los occidentales), y hay más mujeres con CPNM en oriente, a pesar de un tabaquismo mucho más bajo.

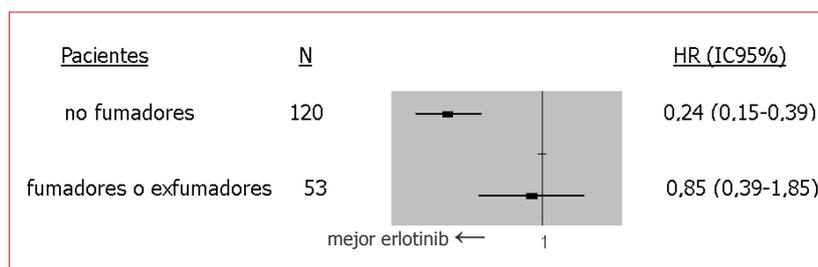
La falta de datos favorables de supervivencia global puede ser explicable por el cruce de pacientes a recibir erlotinib en segunda línea. Por tanto, a pesar de ello, y dada la gran magnitud de la diferencia en SLP, creemos que se debe considerar erlotinib superior al comparador (doblete con platino). En cualquier caso, estos datos muestran que el retraso de erlotinib a segunda línea no empeoraría la supervivencia, y esto también hay que tenerlo en cuenta al valorarlo frente a sus alternativas.

Análisis de SLP por subgrupos. Estudio EURTAC⁶.



El estudio EURTAC muestra un análisis de SLP por subgrupos separando fumadores, no fumadores y exfumadores. Se muestra interacción del tabaquismo en la eficacia del tratamiento ($p=0,02$). Sin embargo, los fumadores y exfumadores son un número reducido y su HR presenta unos límites de confianza muy amplios. Hemos reagrupado fumadores y exfumadores usando una calculadora para meta-análisis de estudios de supervivencia¹³. Al combinar los resultados de SLP de fumadores y exfumadores por el método de efectos aleatorios (DerSimonian-Laird) obtenemos un HR de 0,85 (IC95% 0,39-1,85); I^2 0%. Con esto observamos que los resultados de pacientes fumadores y exfumadores son homogéneos y se comportan de forma distinta que los no fumadores, de manera que en aquéllos no se mantiene la reducción de SLP (ver figura abajo).

SLP calculada según datos del estudio EURTAC, reagrupando los datos de fumadores y exfumadores:



Según estos datos, consideramos que erlotinib no ha demostrado su superioridad en pacientes fumadores o exfumadores, mientras que la ventaja es aún mayor en no fumadores. En el estudio EURTAC hay 120 no fumadores (69%), y 53 fumadores + exfumadores (31%). Esta selección de pacientes no fumadores (y por tanto, también más mujeres) se debe a la presencia de mutación. Los pacientes con el gen TK mutado tienden a ser los no fumadores (Pao et al., 2004)¹⁴. Hay una relación entre mutación (sobre todo la del exon 21, L858R) y ausencia de historial de tabaquismo (Sasaki et al., 2006)¹⁵. La mutación supone una respuesta mucho mejor, no sólo a los TKI, también a la quimioterapia (Sakurada et al. 2006)¹⁶. Como sabemos, las mutaciones son mucho más frecuentes en pacientes orientales.

La diferencia de eficacia de erlotinib entre fumadores y no fumadores no apareció cuando se estudió en pacientes orientales (estudio OPTIMAL). Pero, como hemos comentado antes, la epidemiología del cáncer de pulmón es muy distinta en los orientales, y existen interacciones entre el tabaquismo, el sexo y las mutaciones del tumor (Zhou y Christiani, 2011)¹². Los pacientes con CPNM no fumadores orientales son mucho más jóvenes (más jóvenes que los fumadores, a diferencia de los occidentales), y hay más mujeres con CPNM en oriente, a pesar de un tabaquismo mucho más reducido. Por tanto, cuando hablamos de fumadores orientales estamos hablando de pacientes más jóvenes y más mujeres que en occidente, además de diferencias en otros marcadores, como la mutación K-Ras y el tipo de mutación en TK.

Preferencia en pacientes EGFR M+ que son fumadores o exfumadores

Puesto que doblete con platino seguido de mantenimiento con pemetrexed sí ha demostrado mejorar la supervivencia de forma importante en pacientes con adenocarcinoma, creemos que en estos, si son fumadores o exfumadores, sería preferible este tratamiento de primera línea. Los pacientes con cáncer de células grandes han obtenido beneficio estadísticamente significativo y clínicamente relevante con pemetrexed más cisplatino en primera línea, en términos de supervivencia global⁵ (HR 0,67; diferencia de medianas de SG 3,7 meses): si además, son fumadores, en ellos sería preferible este tratamiento. Cabría la opción de usar erlotinib en mantenimiento o, bien utilizarlo en segunda línea.

Sin embargo, el TKI en primera línea sigue siendo tan eficaz como un doblete con platino y puede permitir una mejor calidad de vida en todos estos pacientes. Por tanto, parecen opciones que se pueden considerar según las preferencias.

Preferencia en pacientes EGFR M+ que son NO fumadores

En pacientes no fumadores, la diferencia en SLP con erlotinib es aún más relevante. La estrategia de tratamiento supone usar las dos líneas eficaces, a saber: TKI y doblete con platino, con la opción de pemetrexed en carcinoma no escamoso. Por una parte, parece razonable usar el tratamiento más tóxico en primera línea, porque en segunda línea es posible que ya no se tolere. Pero, por otra parte, si pensamos que el TKI tiene una eficacia muy elevada, y teniendo en cuenta que, por desgracia, buena parte de los pacientes pueden no llegar a recibir una segunda línea, empezar por el TKI parece preferible, además de facilitar una mejor calidad de vida.

En los pacientes con tumor no escamoso la mutación activadora del EGFR es rara y no se recomienda hacer la prueba rutinariamente¹⁷.

Comparación entre gefitinib y erlotinib en primera línea de CPNM avanzado o metastásico con mutación EGFR+.

- Carecemos de una comparación directa entre erlotinib y gefitinib.
- Ambos han demostrado, en estudios frente a dobletes con platino, que han mejorado de forma muy importante la SLP, con HR inferiores a 0,4.

- Ninguno de ellos ha demostrado aumento de la supervivencia global, pero los estudios ofrecen datos aún inmaduros sobre ésta, y además, resulta difícilmente valorable, ya que la mayoría de los pacientes del grupo control se cruzan a un tratamiento con TKI en segunda línea.
- Gefitinib, en uno de sus ensayos (IPASS, 2009), demostró una mejora en la calidad de vida del 21-25% según el cuestionario utilizado. Los estudios de erlotinib no proporcionan, por el momento, datos de calidad de vida.
- Todos los estudios en fase III ha sido llevados a cabo en pacientes asiáticos, con excepción del estudio EURTAC de erlotinib, que incluye a pacientes europeos y muestra un resultado igualmente satisfactorio (HR 0,36 para SLP).
- Resulta metodológicamente complejo y puede presentar algunos sesgos, realizar una comparación indirecta ajustada de dos estudios de supervivencia. Los estudios más parecidos entre sí por el comparador utilizado (doblete basado en carboplatino), y por el propio diseño del estudio, que incluye desde el principio sólo a pacientes con mutación positiva y asiáticos en ambos casos, son el de Maemondo et al. (2010) para gefitinib vs. carboplatino + paclitaxel, y el OPTIMAL para erlotinib vs. carboplatino + gemcitabina. Los resultados de ambos en SLP se ofrecen a continuación.

Estudio, N	Mediana de SLP		diferencia de medianas	HR (IC95%)	p
	TKI	doblete con carboplatino			
Maemondo et al. (GEFITINIB) N=228	10,8 meses	5,4 meses	5,4 meses	0,30 (0,22-0,41)	<0,001
OPTIMAL (ERLOTINIB) N=154	13,1 meses	4,6 meses	8,5 meses	0,16 (0,10-0,26)	<0,0001

Comprobamos que la SLP en el grupo control es similar, por lo que parece que se trata de pacientes que pueden haberse comportado de forma parecida. Realizando una comparación indirecta ajustada por el método de Bucher con la calculadora de Wells et al. (CADTH)¹⁸, los resultados obtenidos son favorables a erlotinib: HR 0,53 (IC95% 0,30-0,94)¹⁹. Este resultado tiene un potencial de sesgo elevado y un nivel de evidencia limitado, similar al de un estudio de cohortes. Sin embargo, unido a la disponibilidad de un estudio en pacientes europeos para erlotinib, puede ser la mejor (aunque precaria) evidencia disponible a favor de este fármaco, si no hubiera otros condicionantes que facilitarían decidirse por alguno de los dos. Aun así, no creemos que se pueda avalar fehacientemente la superioridad de ninguno de los fármacos en esta población, debido a las limitaciones de la comparación indirecta aportada, por lo que presumiendo una equivalencia de seguridad y eficacia, creemos que otros criterios como el coste serán muy relevantes a la hora de escoger entre uno y otro

Reposicionamiento de erlotinib en mantenimiento y segunda línea en pacientes EGFR M-

El paso de erlotinib a dispensación hospitalaria, permitiendo un seguimiento de su prescripción y el cumplimiento de los protocolos, y la investigación científica actual sobre el marcador EGFR M+ condicionan un posible reposicionamiento del fármaco en segunda línea. Hasta ahora, erlotinib se venía usando como tratamiento de segunda línea en pacientes a los que no se realizaba la determinación de mutación activadora, al presentar un aumento de supervivencia frente a placebo quizá similar al de docetaxel, con un perfil de toxicidad más favorable. Posteriormente, apareció la indicación de erlotinib en mantenimiento, y la EMA tampoco lo restringió a pacientes con mutación activadora, contra la opinión del grupo asesor en oncología de la propia Agencia¹¹. La indicación oficial sí excluye, tanto en mantenimiento como en segunda línea a los pacientes con EGFR – (IHK), que representan cerca del 30%, práctica que lamentablemente no está extendida en nuestro medio, en el que no suele hacerse la determinación de este marcador. La indicación aprobada también excluye, del tratamiento con mantenimiento, a los pacientes que presentan respuesta tras los 4 ciclos de quimioterapia, para quedarse sólo con los que se han quedado en enfermedad estable. Esto es debido a que, tras considerar el CHMP de la EMA los pobres resultados obtenidos en la población global del

estudio (aumento de 1 mes en la mediana de supervivencia global), el fabricante mostró un estudio post hoc en el que dichos resultados se mostraban un poco mejores en el subgrupo que presentaba enfermedad estable (aumento de 3 meses), a diferencia de los que presentaban respuesta parcial (<1% presentó respuesta completa). La relevancia clínica de esa supuesta mayor supervivencia en dicho subgrupo fue también cuestionada por el comité asesor, pero se decidió finalmente que fuera este subgrupo, y no el más restrictivo marcador EGFRM+ el que fijara la limitación del tratamiento.

En este estado de cosas, surge la duda de si la supervivencia que se mostró en el estudio pivotal BR.21 de erlotinib en segunda línea sería también achacable fundamentalmente a la subpoblación de pacientes con EGFR M+ no identificados en su día. Se llevó a cabo un reanálisis de ese estudio, pero sólo se pudieron hacer determinaciones aceptables de la mutación para las muestras conservadas de una pequeña parte de los pacientes: 177 de un total de 731. En el reanálisis de estos pacientes se obtuvo, para la supervivencia global, un HR favorable a erlotinib de 0,75 en pacientes con EGFR M- y de 0,52 en aquellos con EGFR M+, pero en ninguno de los casos la diferencia fue estadísticamente significativa, tal vez por falta de muestra¹⁶.

Uno de los estudios pivotaes de gefitinib incluyó a pacientes no seleccionados por la mutación, pero sí se realizó análisis de la misma en una pequeña parte de ellos. El objetivo del estudio era mostrar el beneficio de gefitinib en pacientes pretratados sin considerar la presencia de mutación, tal como lo había conseguido el BR.21 de erlotinib vs. placebo, con la diferencia de que gefitinib se compara con docetaxel, el estándar en segunda línea. El estudio, denominado INTEREST, recluta 733 pacientes por cada rama, y muestra equivalencia en la supervivencia global: HR 1,02 (IC95% 0,9 a 1,1). Sin embargo, posteriormente se hace análisis de la mutación a 141 pacientes. La SLP muestra un resultado favorable a gefitinib en EGFR M+, con HR 0,16 (IC95% 0,05-0,49), mientras que en no mutados el HR es 1,24 (0,93-1,64). En supervivencia global, sin embargo, no se encuentran diferencias estadísticamente significativas, con HR 0,83 en mutados y 1,01 en no mutados²⁰.

En el estudio IPASS en primera línea frente a doblete con platino, se analiza la mutación en 223 de los 1.217 pacientes incluidos. Se obtiene en la SLP un HR 0,48 (favorable a gefitinib) en pacientes mutados, y 2,45 (favorable al doblete con platino) en los no mutados, en ambos casos estadísticamente significativos. En supervivencia global, el HR en mutados es 0,78, y 1,38 en no mutados, en ambos casos sin significación estadística. En general, es claro que gefitinib muestra alta eficacia en pacientes mutados, pero no llega a mostrarla en los no mutados. Así lo considera el Comité de la EMA, y restringe su indicación a pacientes mutados²⁰.

En el estudio de mantenimiento para erlotinib, el “Scientific Advisory Group (SAG)-Oncology” de la EMA hace la misma consideración sobre el estado mutacional:

“El SAG no estuvo de acuerdo con el argumento de que se había observado también alguna actividad en pacientes en los que no había evidencia de mutación en el gen EGFR, y que esto sería una cuestión importante en el criterio de selección. EL SAG argumentó que la actividad en pacientes en los que no había evidencia de mutación había sido demasiado marginal para concederle alguna significación clínica. Es más, el SAG argumentó que cualquier actividad remanente en este subgrupo podría ser debida a la baja sensibilidad del ensayo (67%), de forma que tumores con la mutación activadora podrían ser erróneamente clasificados como no portadores de la misma”.

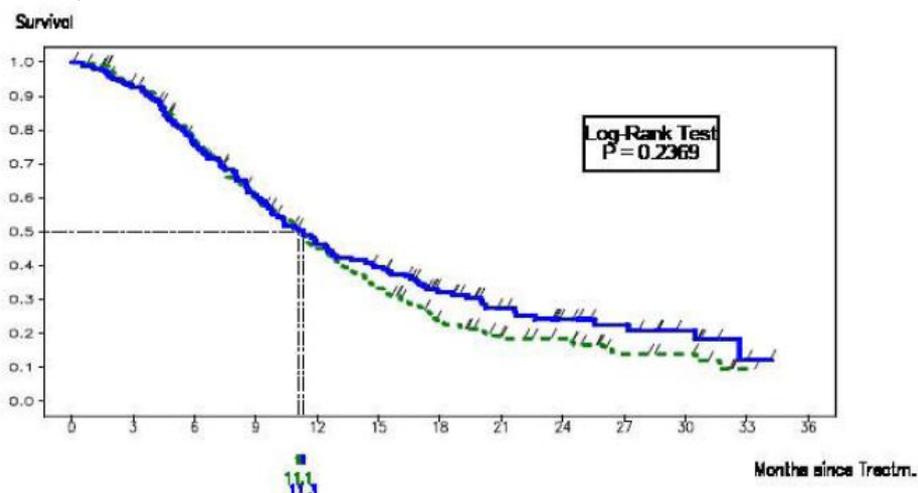
“El SAG acordó por consenso que, de acuerdo con los datos presentados y el conocimiento sobre el papel de las mutaciones para los TKI en CPNM, la presencia de

mutación activadora en el gen EGFR es actualmente la única característica convincente para seleccionar pacientes para el tratamiento con erlotinib. Se espera que esta característica sea necesaria, independientemente de la indicación de mantenimiento o segunda línea”¹¹.

Estamos de acuerdo con que la ventaja en eficacia de erlotinib en estas circunstancias no se ha demostrado en pacientes sin la mutación activadora, y esto debe inducir un reposicionamiento de su uso, en mantenimiento y en segunda línea.

Presentaría especial interés el uso de erlotinib en mantenimiento **en pacientes con carcinoma escamoso**, ya que en ellos no existe la alternativa de usar pemetrexed o bevacizumab. Sin embargo, los pacientes con carcinoma escamoso no presentan tampoco mutación activadora del EGFR y, como era de esperar, los resultados en ellos son aún más pobres que en la población general o en adenocarcinoma (ver figura siguiente)¹¹. Esto es consultado por el Comité de la EMA al grupo asesor oncológico, el cual insiste en que el único criterio para seleccionar pacientes para el TKI es la mutación activadora.

Supervivencia en pacientes con carcinoma escamoso: **erlotinib en mantenimiento (línea continua) vs. placebo (línea discontinua)**¹¹



Por último, es necesario comentar que se han encontrado mutaciones de resistencia en el 50% de los pacientes que progresan con TKI²¹, lo que hace ineficaz el cambio de un TKI a otro tras progresión. La mutación de resistencia, junto al marcador ALK, son dos de las próximas innovaciones que se esperan en la terapia del CPNM.

5.3 Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones

No disponibles

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

- La guía NCCN plantea el uso de erlotinib o gefitinib en pacientes con mutación activadora. En pacientes sin dicha mutación, en pretratados, se dan las opciones de docetaxel o erlotinib, siendo pemetrexed otra opción en carcinoma escamoso¹⁷. Esta guía refiere ya el uso de otro marcador -ALK- para la selección de pacientes candidatos a tratamiento con crizotinib.

- Un informe previo del ICO recomienda considerar el uso de gefitinib o erlotinib en pacientes cuyo tumor presenta la mutación activadora²².
- Un informe del NICE sobre uso de erlotinib en segunda línea (sin determinación de la mutación), concluyó que éste sólo debía usarse como alternativa a docetaxel en caso de que el laboratorio lo suministrase al mismo coste (incluyendo costes de administración, efectos adversos y monitorización). En una comparación indirecta, atribuyen a erlotinib una ganancia de supervivencia de 9,5 meses, por 8,9 meses con docetaxel²³. No se recomienda en mantenimiento²⁴. El informe de erlotinib en pacientes con EGFR M+ está aún en proceso.

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

6.1. Descripción de los efectos adversos más significativos (por su frecuencia o gravedad)

En los estudios realizados hasta la comercialización, los efectos adversos más frecuentes son rash (75% en estudio BR.21 de erlotinib en segunda línea de tratamiento, 49% en estudio SATURN de erlotinib en mantenimiento y 80% en estudio EURTAC de erlotinib en primera línea) y diarrea (54% en BR.21, 20% en SATURN y 57% en EURTAC). La mayoría de gravedad grado 1/2. Los más graves incluyen rash y diarrea grado 3/4, neumonía, sepsis, celulitis.

En las tablas adjuntas se expone la incidencia comparada de efectos adversos. Los datos descritos reflejan la exposición del fármaco erlotinib en 517 pacientes para la indicación CPNM en primera línea o en mantenimiento, tratados con al menos una dosis de erlotinib 150 mg en estudios controlados. Entre ellos se presentan diferencias significativas, en los casos siguientes: rash, fatiga, neutropenia, trombocitopenia.

Referencia: Grupo Español de Cáncer de Pulmón. Rosell R et al. Erlotinib vs standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2012; 13:239-46

-Nº de pacientes: 173

-Diseño: Ensayo Fase III, randomizado, multicéntrico (España, Francia, Italia), abierto, controlado.

-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: erlotinib 150 mg/24h frente a doblete con platino (cisplatino 75mg/m² d1/docetaxel 75mg/m² d1, o cisplatino 75mg/m² d1/gemcitabina 1250mg/m² d1,8, o carboplatino AUC 6 d1/docetaxel 75mg/m² d1, o carboplatino AUC 5 d1/gemcitabina 1000mg/m² d1,8) cada 3 semanas por 4 ciclos.

-Criterios de inclusión: hombres y mujeres > 18 años, con carcinoma de pulmón no microcítico estadio IIIB ó IV confirmado histológicamente, que no hubieran recibido quimioterapia previa, salvo en adyuvancia o neoadyuvancia si había sido completada al menos 6 meses antes del estudio, con función hematológica, bioquímica y orgánica adecuada. Con mutación activadora de la tirosina-kinasa del EGFR: delección del exón 19 o mutación L858R del exón 21 del gen EGFR. Enfermedad medible o evaluable (criterio RECIST versión 1.0); performance status de 0 a 2.

-Criterios de exclusión: mujeres embarazadas o lactantes, neurotoxicidad motora o sensorial preexistente grado ≥2 de acuerdo con NCI-CTC, evidencia de compresión espinal, enfermedad cardíaca inestable, historial de desórdenes neurológicos o psiquiátricos, infección activa, úlcera péptica incontrolada, DM no controlada o cualquier otra contraindicación para el uso de corticoides, ASP/SGOT y/o ALT/SGPT >1.5 x ULN asociada a fosfatasa alcalina > 2.5 x ULN, quimioterapia previa para enfermedad metastásica, metástasis cerebrales no controladas.

Resultados de seguridad

Variable de seguridad evaluada en el estudio	Erlotinib N (84)	Doblete platino N (82)	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto	P (grado 3-4)	NNH o NND (IC 95%)
--	---------------------	------------------------------	---	------------------	-----------------------

- Fatiga (grado 1-2)	43(51%)	43(52%)	1% (-14,2% a 16,2%)	0,0086	100 (6,7 a -7,4)
Grado 3	5(6%)	16(20%)	14% (3,9% a 24%)		7 (4,3 a 25,2)
- Rash (grado 1-2)	56(67%)	4(5%)	-62% (-73,1% a -50,9%)	0,0007	-2 (-2,0 a -1,3)
Grado 3	11(13%)	0	-13% (-20,1% a -5,8%)		-8 (-17,2 a -5,0)
- Diarrea (grado 1-2)	44(52%)	15(18%)	-34% (-47,5% a -20,4%)	0,1206	-3 (-4,9 a -2,1)
Grado 3)	4(5%)	0	-5% (-9,7% a -0,3%)		-20 (-294,9 a -10,4)
- Anorexia (grado 1-2)	26(31%)	26(32%)	1% (-13,1% a 15,1%)	0,2425	100 (6,6 a -7,6)
Grado 3	0	2(2%)	2% (-1,0% a 5,0%)		50 (19,9 a -97,1)
- Anemia (grado 1-2)	9(11%)	37(45%)	34% (21,3% a 46,7%)	0,3644	3 (2,1 a 4,7)
Grado 3	0	3(4%)	4% (-0,2% a 8,2%)		25 (12,1 a -414,1)
Grado 4	1(1%)	0	-1% (-3,1% a 1,1%)		-100 (88,7 a -32,0)
- Neutropenia (grado 1-2)	0	15(18%)	18% (9,7% a 26,3%)	<0,0001	6 (3,8 a 10,3)
Grado 3	0	12(15%)	15% (7,3% a 22,8%)		7 (4,4 a 13,8)
Grado 4	0	6(7%)	7% (1,5% a 12,5%)		14 (8,0 a 67,7)
- Alopecia (grado 1-2)	12(14%)	13(16%)	2% (-8,9% a 12,9%)	0,2425	50 (7,8 a -11,3)
Grado 3	0	2(2%)	-1% (-3,1% a 1,1%)		-100 (88,7 a -32,0)
- Neuropatía (grado 1-2)	7(8%)	11(13%)	5% (-4,3% a 14,3%)	1,0000	20 (7,0 a -23,2)
Grado 3	0	1(1%)	1% (-1,2% a 3,2%)		100 (31,7 a -86,7)
Grado 4	1(1%)	0	-1% (-3,1% a 1,1%)		-100 (88,7 a -32,0)
- Artralgia (grado 1-2)	8(10%)	4(5%)	-5% (-13,0% a 3,0%)	1,0000	-20 (33,8 a -7,7)
Grado 3	1(1%)	1(1%)	0% (-3,0% a 3,0%)		-
- Trombocitopenia (grado 1-2)	1(1%)	1(1%)	0% (-3,0% a 3,0%)	0,0003	-
Grado 3	0	6(7%)	7% (1,5% a 12,5%)		14 (8,0 a 67,7)
Grado 4	0	6(7%)	7% (1,5% a 12,5%)		14 (8,0 a 67,7)
- Aumento de aminotransferasas (grado 1-2)	3(4%)	5(6%)	2% (-4,6% a 8,6%)	0,4970	50 (11,6 a -21,6)
Grado 3	2(2%)	0	-2,0% (-5,0% a 1,0%)		-50 (100,6 a -20,0)
- Neutropenia febril (grado 1-2)	0	1(1%)	1% (-1,2% a 3,2%)	0,1183	100 (31,7 a -86,7)
Grado 3	0	1(1%)	1% (-1,2% a 3,2%)		100 (31,7 a -86,7)
Grado 4	0	2(2%)	2% (-1,0% a 5,0%)		50 (19,9 a -97,1)
- Neumonitis (grado 1-2)	0	0	-	1,0000	-
Grado 3	1(1%)	1(1%)	0% (-3,0% a 3,0%)		-

Referencia: Capupuzzo F et al. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study. Lancet Oncol 2010; 11:521-29

-Nº de pacientes: 889

-Diseño: Ensayo Fase III, randomizado, multicéntrico, controlado.

-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: erlotinib 150 mg/24h frente a placebo, tras haber recibido cuatro ciclos de quimioterapia basada en doblete de platino y en ausencia de progresión de la enfermedad.

-Criterios de inclusión: hombres y mujeres > 18 años, con carcinoma de pulmón no microcítico irresecable o metastásico confirmado histológicamente, que no hubieran presentado progresión de la enfermedad tras una primera fase de cuatro ciclos de quimioterapia basada en doblete de platino, ECOG 0-1, con función hematológica, renal y hepática adecuada.

-Criterios de exclusión: mujeres embarazadas, exposición previa a algún agente anti-EGFR, presencia de metástasis cerebrales sintomáticas o incontroladas y cualquier otro tumor maligno en cinco años previos.

Resultados de seguridad

Variable de seguridad evaluada en el estudio	Erlotinib N (433)	Placebo N (445)	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto	NNH o NND (IC 95%)
- Rash (todos los grados)	258(60%)	34(8%)	-52 (-57,3% a 46,7%)	-2 (-2,1 a -1,8)
Grado ≥3	37(9%)	-	-	-
- Prurito (todos los grados)	27(6%)	9(2%)	-4% (-6,6% a -1,4%)	-25 (-70,8 a -15,2)
Grado ≥3	1(<1%)	-	-	-
- Diarrea (todos los grados)	79(18%)	14(3%)	-15% (-19,0% a -11,1%)	-7 (-9,1 a -5,3)
Grado ≥3	7(2%)	0	-2% (-3,3% a -0,7%)	-50 (-146,8 a -30,1)
- Anorexia (todos los grados)	22(5%)	10(2%)	-3% (-5,4% a -0,6%)	-33 (-175,5 a -18,4)
Grado ≥3	1(<1%)	1(<1%)	-0,01% (-0,6% a 0,6%)	-16057 (160,1 a -157,0)
- Infecciones e infestaciones (todos los grados)	23(5%)	1(<1%)	-5% (-7,2% a -2,9%)	-20 (-34,1 a -13,8)
Grado ≥3	4(1%)	0	-1% (-1,9% a -0,1%)	-100 (-1592,2 a -51,6)

Estas reacciones adversas son prácticamente superponibles a las de gefitinib^{1,22}, con una incidencia similar de las más frecuentes (rash, diarrea) y las más graves (enfermedad pulmonar intersticial).

En comparación con docetaxel en segunda línea, los TKI son menos tóxicos. Disponemos de una comparación adecuada en el ensayo INTEREST, de gefitinib vs. docetaxel en pacientes

pretratados²⁰. En la tabla siguiente se señalan las reacciones adversas en las que las diferencias son más apreciables:

Reacciones adversas al medicamento (RAM)	Gefitinib N=729	Docetaxel N=715
RAM totales	94%	92%
RAM graves	22%	29%
RAM fatales	4,3%	3,9%
neutropenia	1,1%	17,6%
neutropenia febril	1,2%	10,1%
anemia	4,7%	11,7%
diarrea	35%	25%
astenia	25%	47%
neurotoxicidad	7%	24%
rash	49%	10%
alopecia	3%	35%

6.2. Seguridad. Ensayos Clínicos comparativos.

Se comentan en el apartado anterior.

6.3. Fuentes secundarias sobre seguridad.

No disponible.

6.4. Precauciones de empleo en casos especiales

Insuficiencia hepática: Erlotinib se elimina por metabolismo hepático y excreción biliar. Aunque la exposición a erlotinib fue similar en pacientes con insuficiencia hepática moderada (valor Child-Pugh 7-9) en comparación con la de pacientes con buena función hepática, deberá tenerse precaución cuando se administre a pacientes con insuficiencia hepática. Si aparecen reacciones adversas graves, debe considerarse la posibilidad de reducir la dosis o interrumpir la administración.

La seguridad y eficacia de erlotinib no ha sido estudiada en pacientes con disfunción hepática grave (AST/SGOT y ALT/SGPT > 5x ULN), por lo que no se recomienda su uso en tal caso.

Insuficiencia renal: La seguridad y eficacia de erlotinib no ha sido estudiada en pacientes con Insuficiencia renal (concentración sérica de creatinina > 1,5 veces el límite superior normal). En base a los datos farmacocinéticos, no parece necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal media o moderada. No se recomienda el uso de erlotinib en pacientes con insuficiencia renal grave.

Uso pediátrico: La seguridad y eficacia de erlotinib no ha sido estudiada en pacientes menores de 18 años. No está recomendado su uso en pacientes pediátricos.

Fumadores: Se ha demostrado que fumar cigarrillos reduce la exposición a erlotinib en un 50-60%. La dosis máxima tolerada en pacientes fumadores activos con CPNM fue de 300 mg. No se ha establecido la eficacia y seguridad a largo plazo de dosis mayores a las dosis iniciales recomendadas en pacientes que continúan fumando cigarrillos. Por lo tanto se debe recomendar a los fumadores activos que dejen de fumar ya que las concentraciones plasmáticas de erlotinib en fumadores se reducen respecto a las que presentan los no fumadores.

Embarazo y Lactancia

No hay datos relativos al uso de erlotinib en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no han mostrado evidencia de teratogenicidad o parto anormal. Sin embargo, no se puede excluir un efecto adverso en el embarazo, ya que los estudios llevados a cabo en ratas y

conejos han mostrado un incremento de la letalidad embrio/fetal. El riesgo potencial en humanos se desconoce. Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que eviten quedarse embarazadas mientras estén en tratamiento con erlotinib. Deberán emplearse métodos anticonceptivos adecuados durante el tratamiento y durante al menos las 2 semanas siguientes a su terminación. Sólo se continuará el tratamiento en mujeres embarazadas si el beneficio potencial para la madre supera al riesgo para el feto.

Se desconoce si erlotinib se excreta en la leche humana. Se debe desaconsejar a las madres la lactancia materna mientras sean tratadas con erlotinib por el daño potencial que se pueda causar al niño.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a erlotinib o a alguno de los excipientes.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Erlotinib es un inhibidor potente del citocromo CYP1A1 y un inhibidor moderado del CYP3A4 y CYP2C8, y es también un inhibidor fuerte de la glucuronidación por UGT1A1 *in vitro*.

Se desconoce la relevancia fisiológica de la fuerte inhibición del CYP1A1 debido a que la expresión de CYP1A1 es muy limitada en tejidos humanos.

La inhibición de la glucuronidación puede provocar interacciones con medicamentos que son sustratos de UGT1A1 y que sólo se eliminan por esta vía. Los pacientes con bajos niveles de expresión de UGT1A1 o alteraciones genéticas de la glucuronidación (por ej. enfermedad de Gilbert) pueden tener un aumento de la concentración de bilirrubina en suero y deben ser tratados con precaución.

En humanos, erlotinib es metabolizado en el hígado por los citocromos hepáticos, principalmente por CYP3A4 y en menor medida por CYP1A2. También contribuye potencialmente al aclaramiento metabólico de erlotinib, el metabolismo extrahepático por CYP3A4 en el intestino, CYP1A1 en pulmones y CYP1B1 en tejido tumoral. Pueden darse interacciones potenciales con sustancias activas que se metabolicen por esas enzimas o sean inhibidores o inductores de dichas enzimas.

Los inhibidores potentes de la actividad del CYP3A4 disminuyen el metabolismo de erlotinib y aumentan su concentración plasmática. Debe tenerse precaución cuando se combine erlotinib con un inhibidor potente del CYP3A4, como por ej. antifúngicos azoles (como ketoconazol, itraconazol, voriconazol), inhibidores de la proteasa, eritromicina o claritromicina. Si es necesario se deberá reducir la dosis de erlotinib, particularmente si se observa toxicidad.

Los inductores potentes de la actividad del CYP3A4 aumentan el metabolismo de erlotinib y disminuyen significativamente su concentración plasmáticas. Por lo tanto, debe evitarse la coadministración de erlotinib con inductores del CYP3A4 como rifamicina o rifampicina. También puede darse una exposición reducida con otros inductores como por ej. fenitoína, carbamazepina, barbitúricos o Hipérico (*hypericum perforatum*, hierba de San Juan). Debe tenerse precaución cuando estas sustancias activas se combinen con erlotinib.

En pacientes tratados con erlotinib se han notificado casos de interacción con anticoagulantes derivados de la cumarina, incluyendo la warfarina, que produjeron aumentos en el Ratio Internacional Normalizado (INR) y hemorragias, que en algunos casos fueron mortales. Los pacientes a los que se les administre anticoagulantes derivados de la cumarina deben ser monitorizados regularmente para detectar cualquier cambio en el tiempo de protombina o en el INR.

Erlotinib es sustrato de la P-glicoproteína (transportador de sustancias activas). La administración concomitante de inhibidores de la P-glicoproteína, como p. ej. ciclosporina y verapamilo, puede producir una alteración en la distribución y/o eliminación de erlotinib. Deberá tenerse precaución en dichas situaciones.

Erlotinib se caracteriza por una disminución de su solubilidad a un pH superior a 5. Los medicamentos que alteran el pH del tracto Gastro-Intestinal (GI) superior pueden alterar la solubilidad de erlotinib y por lo tanto su biodisponibilidad.

6.5. Seguridad: prevención de errores de medicación en la selección e introducción de un nuevo fármaco

Al ser un fármaco oral, habría que establecer mecanismos que aseguren una buena adherencia al tratamiento.

La dosis diaria recomendada de erlotinib debe ser administrada al menos una hora antes o dos después de la ingestión de alimentos.

Se ha comentado la importante interacción con el tabaco, que reduce su biodisponibilidad. Es importante tenerlo en cuenta en la prescripción e información al paciente sobre erlotinib.

Dado que interacciona con muchos fármacos, deberá analizarse el tratamiento del paciente para evitar toxicidad y/o ineficacia.

No se debe administrar conjuntamente con fármacos que produzcan un aumento del pH gástrico, como inhibidores de la bomba de protones, antagonistas H2 y antiácidos, ya que puede producirse una disminución de la exposición a erlotinib.

Los comprimidos contienen lactosa y no deben ser administrados a pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa.

7. AREA ECONÓMICA

7.1-Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental. Comparación con la terapia de referencia o alternativa a dosis usuales.

El coste del medicamento con erlotinib es idéntico al de gefitinib, ya considerado en el informe anterior^{1,22}. Para los cálculos hemos tenido en cuenta una duración del tratamiento idéntica para ambos, coincidente con la SLP del estudio EURTAC, realizado en nuestro medio: 9,7 meses.

Los costes del doblete con platino son variables. Como referencia, tomamos un régimen de coste intermedio y frecuentemente utilizado en nuestro medio, como cisplatino más gemcitabina (82 €/ciclo).

Para los cálculos hemos considerado un paciente con una SC de 1.7 m² y un total aprovechamiento de los viales.

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s (1ª línea en EGFR M+)			
	Tratamiento		
	TKI en 1ª línea (erlotinib o gefitinib)	Doblete con platino	Doblete con platino + pemetrexed en mantenimiento
Precio unitario (PVL+IVA)	65,59 €	82 €/ciclo	Íd. + 1.955 €/ciclo de pemetrexed
Posología	150 mg/día	Cisplatino 100 mg/m ² d1, gemcitabina 1250 mg/m ² d 1 y 8 c/21 días	500 mg/m ² c/21 días
Coste día	65,59	3,9 €	3,9 €, luego 93 €
Duración del tratamiento	9,7 meses*	5,2 meses* (máximo 6 ciclos)	4 ciclos + 4,5 meses con pemetrexed x 0,65**
Coste tratamiento completo	19.087 €	492 €	8.489 €
Costes asociados	-	Administración en hospital de día 6 ciclos	Administración en hospital de día
Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia	referencia	- 18.595 €	-10.598 €

* Estudio EURTAC. ** Ciuleanu et al.²⁵ Consideramos que sólo el 65% de pacientes llegan a recibir el mantenimiento (por muerte, progresión previa o empeoramiento del estado funcional). Por tanto, multiplicamos el coste del tratamiento de mantenimiento por 0,65.

En segunda línea, no disponemos de un estudio comparativo de erlotinib vs. docetaxel. Para la duración del tratamiento, hemos tomado los datos de SLP del estudio de gefitinib vs. docetaxel²⁰. Añadimos una tercera columna con el dato (no comparable) del coste de erlotinib en mantenimiento. Se ha tomado la SLP para pacientes con enfermedad estable tras 4 ciclos de doblete con platino (que es la indicación aprobada)¹¹.

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s (en pac. sin mutación activadora)			
	Tratamiento		
	Erlotinib en segunda línea	Docetaxel en segunda línea	Doblete con platino en 1ª línea + erlotinib en mantenimiento
Precio unitario (PVL+IVA)	65,59 €	60 €/ciclo	65,59 € erlotinib*
Posología	150 mg/día	75 mg/m ² c/21 días	150 mg/día
Coste día	65,59 €	2,85 €	65,59 €
Duración del tratamiento	2,2 meses	2,7 meses	2,8 meses
Coste tratamiento completo o tratamiento/año	4.329 €	230,85 €	5.509,5 €
Costes asociados		Administración en hospital de día 3-4 ciclos	
Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia	+4.098 €	referencia	no procede

* Sólo se tiene en cuenta el coste añadido de erlotinib, ya que el doblete con platino en primera línea deben recibirlo todos los pacientes.

7.2.a-Coste Eficacia Incremental (CEI). Datos propios.

Para la comparación de gefitinib vs. erlotinib carecemos de un ensayo clínico que los enfrente. Una revisión del NICE considera que el estudio económico debe considerar ambos tratamientos como equivalentes. Además, su coste es idéntico. Por tanto, no existen diferencias económicas entre ellos²⁶.

En el "Final Appraisal Determination del National Institute for Health and Clinical Excellence" (NICE) de erlotinib en primera línea de tratamiento en pacientes con CPNM III/IV y EGFR+ se evaluó la eficiencia de erlotinib en comparación con gefitinib, apoyándose en un modelo de Markov de tres estados de salud y los datos de eficacia de un análisis de comparación indirecta ajustada que incorporaba el estudio EURTAC (erlotinib) y el metaanálisis de Ku et al. 2011 (gefitinib).

El comité rechazó el análisis presentado por el laboratorio fabricante, ya que, los datos de eficacia (comparación indirecta ajustada) usados en el modelo, no permitían concluir qué alternativa era la más efectiva debido a la heterogeneidad y las variaciones de los factores pronósticos entre la población estudiada. Por tanto, el comité concluyó que debido a la ausencia de evidencia que sugiriera una diferencia en la eficacia clínica entre erlotinib y gefitinib, el hazard ratio más adecuado para la progresión libre de enfermedad entre los dos tratamientos debería ser 1.

Una segunda comparación consiste en sopesar el coste de usar TKI frente al de usar un doblete con platino con pemetrexed en mantenimiento, que mejora la supervivencia pacientes con carcinoma no escamoso, incluso con el propio erlotinib. Sin embargo, no disponemos de datos comparativos entre ellos.

Sí podemos obtener el coste eficacia incremental de usar erlotinib vs. doblete con platino, partiendo del estudio EURTAC. Pero no disponemos de datos fiables de supervivencia global, y tenemos que limitarnos a partir de un dato con menor interés, el de SLP:

Coste Eficacia Incremental (CEI) de erlotinib en primera línea en pacientes con tumor EGFR M+						
Referencia	Tipo de resultado	VARIABLE evaluada	Medicamento con que se compara	Diferencia	Coste incremental (A-B)	CEI

Estudio EURTAC	Principal	SLP (diferencia de medianas)	Doblete con platino	4,5 meses (0,375 años)	18.595 €	49.587 €/año de SLP
----------------	-----------	------------------------------	---------------------	------------------------	----------	---------------------

En segunda línea, en pacientes sin mutación activadora, no tenemos evidencia de que erlotinib proporcione mejor resultado que docetaxel. En mantenimiento, en la indicación aprobada, sí tiene interés calcular el CEI. El beneficio en la indicación aprobada (pacientes con enfermedad estable tras los 4 ciclos de quimioterapia) es un resultado *post-hoc* bastante discutible.

Coste Eficacia Incremental (CEI) de erlotinib en mantenimiento (sin determinación de mutación)						
Referencia	Tipo de resultado	VARIABLE evaluada	Medicamento con que se compara	Diferencia	Coste incremental (A-B)	CEI
Estudio SATURN	Principal	Supervivencia global (diferencia de medianas)	placebo	1 mes (0,083 años)	4.098 €	49.373 €/AVG

AVG: año de vida ganada

7.2.b-Coste eficacia incremental estudios publicados

El reporte del fabricante dirigido al NICE para la evaluación de erlotinib calcula un coste/utilidad de 21.874 libras o 26.523€/QALY (según cambio a 13.4.2012 a 0,8247 libras/€).

7.3. Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anuales.

Se ha calculado que al año se diagnostican unos 4.000 casos de cáncer de pulmón en Andalucía, de los que 1.260 serían pacientes con CPNM avanzado candidatos a tratamiento médico⁵. Un hospital medio de 500 camas atendería a 73 de ellos. Un 10% aproximadamente presentarían EGFR M+, lo que supondría 7 pacientes anuales.

En cuanto a pacientes en los cuales, sin determinación positiva para la mutación, se puede usar erlotinib en segunda línea en lugar de docetaxel, tendríamos 1.134 pacientes en Andalucía sin mutación, de los cuales podemos calcular que el 50% llegarían a poder recibir una segunda línea: 567 pacientes (33 en un hospital de 500 camas).

Por último, para el cálculo correspondiente a erlotinib en mantenimiento, de los 1.134 pacientes, el 25% tendrían PS>1, y de los restantes, sólo un 65% llegarían a poder recibir tratamiento de mantenimiento, según los datos del estudio SATURN (552 pacientes). Un 58% tiene enfermedad estable (indicación aprobada): 320 pacientes (18 en un hospital de 500 camas). Aún habría que restringir esta cifra al 70% que presentan EGFR+ (IHQ), pero este, a diferencia de la mutación activadora, es un marcador que no se suele determinar en nuestro medio, aunque debería hacerse (figura como condicionante en la ficha técnica).

Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anuales				
Nº anual de pacientes	Coste incremental por paciente	Beneficio adicional por paciente	Impacto económico anual	Unidades de eficacia anuales
7 con EGFR M+	18.595 € (frente a doblote con platino)	0,375 años de SLP	130.165 €	2,62 años de SLP
	10.598 € (frente a doblote con platino + pemetrexed en mto.)		74.186 €	

33 sin mutación, en 2ª línea	4.098 € (frente a docetaxel)		135.234 €	
17 sin mutación, candidatos a mantenimiento	5.509,5 €		93.661,5 €	

7.4. Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria.

Sin impacto.

7.5. Estimación del impacto económico global a nivel autonómico/estatal

Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento en Andalucía, coste estimado anual y unidades de eficacia anuales

Nº anual de pacientes	Coste incremental por paciente	Beneficio adicional por paciente	Impacto económico anual	Unidades de eficacia anuales
126 con EGFR M+	18.595 € (frente a doblete con platino)	0,375 años de SLP	2.342.970 €	47 años de SLP
	10.598 € (frente a doblete con platino + pemetrexed en mto.)		1.335.348 €	
567 sin mutación, en 2ª línea	4.098 € (frente a docetaxel)		2.323.566 €	
320 sin mutación, candidatos a mantenimiento	5.509,5 €		1.763.040 €	

8.- AREA DE CONCLUSIONES.

8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.

En el apartado de eficacia se han comentado los aspectos más relevantes revisando las distintas situaciones. En conclusión, recomendaríamos:

En pacientes con EGFR M+, erlotinib y gefitinib son alternativas terapéuticas equivalentes que se podrían usar en primera línea, mantenimiento o en pacientes pretratados. En estos pacientes, se alternarían el TKI y el doblete con platino en primera/segunda línea. En pacientes fumadores o exfumadores, no se ha observado beneficio del TKI sobre el doblete, y por el contrario, pemetrexed en mantenimiento ofrece beneficio en supervivencia para los que presentan adenocarcinoma. Por tanto, en fumadores o exfumadores con adenocarcinoma, se podría recomendar doblete con platino más gemcitabina, vinorelbina o taxano, y pemetrexed en mantenimiento, dejando para segunda línea el TKI. En pacientes fumadores/exfumadores con cáncer de células grandes, ha ofrecido ventaja significativa un doblete con platino y pemetrexed, y podría ser una opción recomendable en primera línea, dejando el TKI para segunda.

Tras evaluar la evidencia disponible, no creemos que se pueda avalar la superioridad de ninguno de los fármacos en esta población, debido a las limitaciones de la comparación indirecta aportada, por lo que presumiendo una equivalencia de seguridad y eficacia, creemos que otros criterios como el coste serán muy relevantes a la hora de escoger entre uno y otro

En pacientes con EGFR M-, el tratamiento recomendado de primera línea es un doblete con platino. En pacientes pretratados, se recomienda el uso de docetaxel. Creemos, con el Comité Asesor en Oncología de la EMA, que el uso de TKI en pacientes sin mutación activadora muestra un beneficio marginal y debe desecharse, ya sea en mantenimiento o en pretratados. La nueva asignación de recursos al tratamiento de pacientes con EGFR M+ puede compensarse parcialmente por la desasignación de recursos a pacientes sin mutación, ya que no parece justificado seguir empleando estos recursos sin obtener un beneficio evidente. Si acaso, esta opción podría quedar disponible sólo para pacientes candidatos en los que por falta de muestra no se haya podido determinar la mutación, si es que presentan marcadores relacionados con la misma (por tanto, en no fumadores con carcinoma no escamoso). En cualquier caso, el tratamiento de mantenimiento sólo debe hacerse en pacientes con enfermedad estable (no respuesta) tras los 4 ciclos de doblete con platino.

- **La propuesta de los autores del informe es que sea clasificado como:**

- A- EL FARMACO NO SE INCLUYE EN LA GFT** por ausencia de algunos requisitos básicos.
- A-1. NO SE INCLUYE EN LA GFT** porque no es posible la evaluación por información insuficiente de la solicitud.
- A-2. NO SE INCLUYE EN LA GFT** por esta indicado en una patología que no requiere ser atendida desde la hospitalización o las unidades de día.
- B-1.- NO SE INCLUYE EN LA GFT** por insuficiente evidencia de que exista una mejor relación eficacia/seguridad comparada con el tratamiento actual que se realiza en el hospital.
- B-2.-NO SE INCLUYE EN LA GFT** porque la evidencia existente indica un *peor perfil de eficacia/seguridad* respecto al tratamiento actual que se realiza en el hospital
- C-1.-** El medicamento *es de una eficacia y seguridad comparable* a las alternativas existentes para las indicaciones propuestas. Además, *no aporta ninguna mejora en el perfil de coste-efectividad, ni en la organización o gestión de los servicios*. Por tanto **NO SE INCLUYE EN LA GFT**
- C-2.-** El medicamento es de *una eficacia y seguridad comparable* a las alternativas existentes para las indicaciones propuestas. Además no aporta ninguna mejora en la *relación coste-efectividad*. Sin embargo, se estima que su incorporación a los procedimientos de compra podría suponer ventajas en la *gestión*. Por tanto, **SE INCLUYE EN LA GUÍA COMO EQUIVALENTE TERAPÉUTICO** a las opciones existentes por lo que el fármaco concreto que existirá en cada momento será el que resulte del procedimiento público de adquisiciones
- D-1.- SE INCLUYE EN LA GFT** *con* recomendaciones específicas
- D-2.- SE INCLUYE EN LA GFT** *con* recomendaciones específicas y con el compromiso de reevaluación del mismo tras el periodo que la CFyT estime oportuno.
- E.- SE INCLUYE EN LA GFT** *sin* recomendaciones específicas.

8.2 Lugar en terapéutica. Condiciones de uso en el hospital. Aplicación de los datos y conclusiones al hospital.

Tratamiento de pacientes con CPNM avanzado que presentan mutación activadora del EGFR. Uso hasta progresión. Alternativa terapéutica equivalente a gefitinib en esta indicación. Se recomienda como tratamiento de primera línea en no fumadores.

Tratamiento de pacientes con CPNM avanzado pretratados, en los que no se ha podido realizar una determinación de la mutación activadora, que presentan tumor no escamoso y que no son fumadores ni exfumadores. En esta indicación es una alternativa a docetaxel.

Teniendo en cuenta éste y los informes de pemetrexed⁵ y gefitinib¹ de la GFTHA, así como un informe previo sobre bevacizumab²⁷, elaboramos una propuesta de protocolo para el CPNM (ver página siguiente).

8.3 Indicaciones y servicios aprobados.

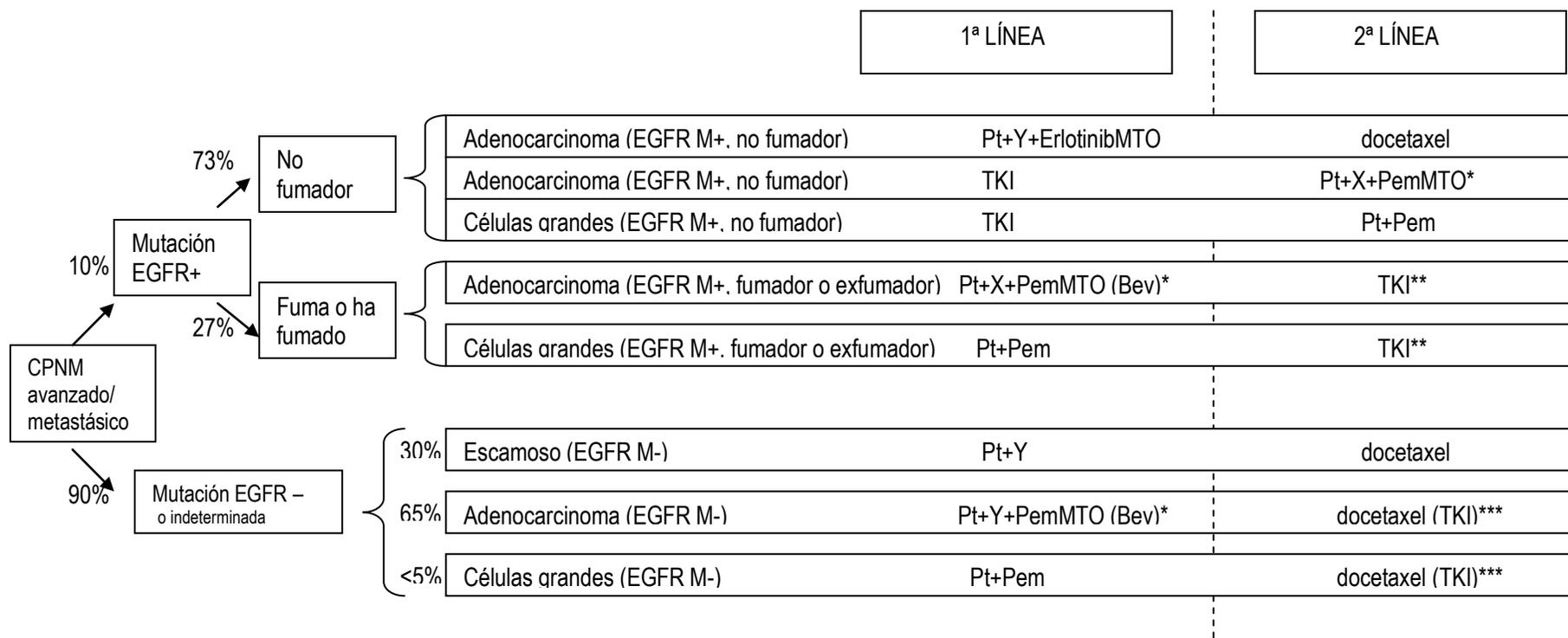
Oncología.

8.4 Especificar si la inclusión del fármaco va acompañada con la propuesta de retirada de algún otro fármaco.

Retirada del uso de erlotinib en pacientes cuyo tumor no presente la mutación activadora de EGFR.

8.5 Especificar si se produce algún cambio en el PIT (Programa de Intercambio Terapéutico).

No.



PROPUESTA DE PROTOCOLO PARA EL TRATAMIENTO MÉDICO DEL CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO AVANZADO / METASTÁSICO

Pt: Cisplatino (o carboplatino en pacientes que no sean candidatos a cisplatino). X: gemcitabina, vinorelbina o taxano. Y: gemcitabina o vinorelbina (reservando taxano para 2ª línea). PemMTO: pemetrexed en mantenimiento. Bev: bevacizumab. * En pacientes con adenocarcinoma no candidatos a cisplatino, de sexo masculino, con PS 0-1, <70 años y que cumplan los criterios de seguridad para uso de bevacizumab, éste podría ser una alternativa a pemetrexed en mantenimiento. ** El TKI se puede adelantar a 1ª línea en pacientes con menor tolerancia esperada a la quimioterapia o que prefieran un régimen menos tóxico, aunque pueda ser menos eficaz. *** En pacientes con carcinoma no escamoso en los que no se ha podido hacer la prueba de mutación, que son no fumadores, se podría usar TKI en segunda línea como alternativa a docetaxel.

9.- BIBLIOGRAFÍA.

1. González-Carrascosa Vega T, González Macías MP, Martínez Bautista MJ. Gefinib en cáncer de pulmón no microcítico. Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía, 15.10.2010. Disponible: <http://www.sas.junta-andalucia.es/library/plantillas/externa.asp?pag=../publicaciones/datos/321/html/Home.htm> [acceso 10.4.2012].
2. Tarceva® (erlotinib). Ficha técnica. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Disponible: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000618/WC500033994.pdf [consultado el 07/11/2012].
3. Iressa® (gefitinib). Ficha técnica. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Disponible: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001016/WC500036358.pdf [consultado el 10/4/2012].
4. Tarceva® (erlotinib). Label. FDA/Center for Drug Information and Research. Disponible: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.DrugDetails> [consultado 10/4/2012].
5. Alegre del Rey EJ, Castaño Lara R, Sierra Sánchez J, Martínez Díaz C. Pemetrexed en CPNM no escamoso. Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía, 15.6.2009; revisado el 11.6.2010. Disponible: <http://www.sas.junta-andalucia.es/library/plantillas/externa.asp?pag=../publicaciones/datos/321/html/Home.htm> [acceso 10.4.2012].
6. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, et al.; Spanish Lung Cancer Group in collaboration with Groupe Français de Pneumo-Cancérologie and Associazione Italiana Oncologia Toracica. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012 Mar;13(3):239-46.
7. Zhou C, Wu YL, Chen G, Feng J, Liu XQ, Wang C, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2011 Aug;12(8):735-42.
8. Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L, Cicenias S, Szczésna A, Juhász E, et al.; SATURN investigators. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2010 Jun;11(6):521-9.
9. Bautista Paloma J, Flores Moreno S. Bevacizumab en cáncer de pulmón no microcítico. Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía; 25/6/2008. Disponible: <http://www.sas.junta-andalucia.es/library/plantillas/externa.asp?pag=../publicaciones/datos/321/html/Home.htm> [acceso 10.4.2012].
10. Riera R. Calculadora de riesgo. Disponible en: <http://www.infodoctor.org/rafabravo/herramientas.htm> [consultado 11.4.2012].
11. Assessment report for Tarceva (erlotinib). Procedure No. EMEA/H/C/000618/II/0017. EMA, 2010. Disponible: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000618/WC500090680.pdf [consultado 13.4.2012].
12. Zhou W, Christiani DC. East meets West: ethnic differences in epidemiology and clinical behaviours of lung cancer between East Asians and Caucasians. *Chin J Cancer* 2011;30(5):287-92. Disponible: <http://www.cjcsysu.com/ENpdf/2011/5/287.pdf> [consultado 07.11.2012].
13. Primo J, Escrig J. MetaSurv: calculadora Excel para metaanálisis de supervivencia. 2008. Disponible en: <http://www.redcaspe.org/herramientas/descargas/MetaSurv.xls> [consultado 10.4.2012].
14. Pao W, Miller V, Zakowski M, Doherty J, Politi K, Sarkaria I, et al. EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from “never smokers” and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. *PNAS* 2004;101(36):13306-11. Disponible: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC516528/pdf/10113306.pdf> [consultado 13.4.2012].
15. Sasaki H, Endo H, Takada M, Kawahara M, Kitahara N, Tanaka H. L858R EGFR mutation status correlated with clinico-pathological features of Japanese lung cancer. *Lung Cancer* 2006;54(1):103-8.

16. Sakurada A, Shepherd FA, Tsao M-S. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in lung cancer: impact of primary or secondary mutations. Clin Lung Cancer 2006;7(Suppl4):S138-44.
17. Non-Small Cell Lung Cancer. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 2.2012. Disponible: <http://www.nccn.org> [consultado 14.4.2012].
18. Wells GA, Sultan SA, Chen L, Khan M, Coyle D. Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009. Disponible: <http://cadth.ca/en/products/health-technology-assessment/publication/884> [consultado: 13.4.2012].
19. Prieto Callejero A, Toro Chico P, Smits Cuberes A, Pérez Encinas M. Comparación indirecta de efectividad entre erlotinib y gefitinib como terapia en CPNM avanzado de primera línea. Comunicación oral al Congreso de la SEFH, 2011. Disponible: http://www.sefh.es/sefhpublicaciones/documentos/56_congreso/jueves_16.30_obradoiro_genesis_oral6_prieto_callejero.pdf [consultado 14.4.2012].
20. Assessment report for Iressa (gefitinib). Procedure No. EMEA/H/C/001016. EMA, 2009. Disponible: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001016/WC500036361.pdf [consultado: 14.4.2012].
21. Costa DB, Cho BC, Sequist LV, Riely GJ, Halmos B, Kim J, et al. Lack of efficacy of erlotinib in most EGFR mutated non-small cell lung cancers (NSCLCs) with acquired resistance to gefitinib. Comunicación al Congreso de la ASCO 2008. Disponible: http://www.asco.org/ascov2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=55&abstractID=30374 [consultado 14.4.2012].
22. Erlotinib/gefitinib. Tractament del càncer de pulmó no microcític (CPNCP) localment avançat ó metastàtic en primera línia amb mutacions activadores de EFGR-TK. Informe per la Comissió de Farmàcia i Terapèutica de l'Institut Càtala d'Oncologia, 20.7.2010. Disponible: http://www20.gencat.cat/docs/salut/Minisite/ICO/Professionals/Documents/Medicaments/Arxiu_/COMPARATIU_inhibidors_tirosinquinasa_20100720.pdf [consultado 14.4.2012].
23. Erlotinib for the treatment of non-small cell lung cancer. NHS National Institute for Clinical Excellence, Nov 2008 (review Jun 2010). Disponible: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11777/42657/42657.pdf> [accedido 14.4.2012].
24. Erlotinib monotherapy for maintenance treatment of non-small cell lung cancer. NHS National Institute for Clinical Excellence, Jun 2011. Disponible: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13497/55122/55122.pdf> [accedido 14.4.2012].
25. Ciuleanu T, Brodowicz T, Ciuleanu T, Kim JH, Krzakowski M, Laack E, et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care (BSC) versus placebo plus BSC : a randomized phase III study in advanced non-small cell lung cancer. Lancet 2009; 24;374(9699):1432-40.
26. Lung cancer (non small cell, EGFR-TK mutation positive) - erlotinib (1st line): appraisal consultation. NHS National Institute for Clinical Excellence. Last updated Mar 2012. Disponible: <http://guidance.nice.org.uk/TA/Wave27/1/Consultation/Latest> [consultado 15.4.2012].
27. Alegre del Rey EJ, Fénix Caballero S, Martínez Díaz C. Bevacizumab en CPNM. Informe para la Comisión de Farmacia del HU del Puerto Real, Jul 2011. Disponible: <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/> [consultado 15.4.2012].

EVALUACIÓN: Conclusiones finales del Comité de Actualización de la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía

Fecha de evaluación por el Comité: 09/07/2012

Decisión adoptada por el Comité:

En pacientes con EGFR M+: **C2 : erlotinib y gefitinib** son alternativas terapéuticas equivalentes que se podrían usar en primera línea, mantenimiento o en pacientes pretratados.

En pacientes con EGFR M-: **B-1.- NO SE INCLUYE EN LA GFT** por insuficiente evidencia de que exista una mejor relación eficacia/seguridad comparada con el tratamiento actual que se realiza en el hospital.

ANEXO APARTADO 1 del informe modelo base

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES DE LOS AUTORES/REVISORES DE LA EVALUACIÓN

Los autores/revisores de este informe, declaran:

-No tener ningún contrato con las compañías farmacéuticas que tienen registrado el medicamento que se evalúa, ni tampoco con los laboratorios que compiten comercialmente con el mismo.

-No beneficiarse de ninguna beca o ayuda por parte de dichas compañías.

-No tener ninguna otra relación personal, comercial o profesional que pueda influir en la valoración objetiva y científica del medicamento

Nombre, fecha y firma:

Eloísa Márquez, Emilio Alegre, Patricia Monje, Jose F López, Carmen Martínez, M^a José Martínez Bautista

16.4.2012.

-Se consideran contrato, becas y ayudas:

-De importe superior a 2.000 € anuales

- Vigentes en la actualidad y en el periodo de un año anterior a la fecha de la declaración.
 - Contratos para actividades promocionales de los laboratorios como por ejemplo participación como ponente en mesas redondas, simposiums y presentaciones de nuevos medicamentos organizadas por las compañías farmacéuticas
 - Cualquier tipo de beca o ayuda financiada por el laboratorio de forma directa.
 - Cualquier otra relación que los autores consideren de interés declarar
- No se consideran para la declaración de conflicto de intereses**
- Ayudas puntuales para asistencia a cursos y congresos
 - Participación como ponente en actividades docentes y científicas organizadas por sociedades científicas

ANEXO: PROPUESTAS Y ALEGACIONES AL BORRADOR PUBLICADO PREVIAMENTE

Propuestas o alegaciones al borrador público																															
<p>Autores: 1. M Carmen Gonzalez Arenas. 2. Juan Luis López-Belmonte</p> <p>Cargo: 1. Gerente Médico de Oncología 2. Especialista en Farmacoecología</p> <p>Empresa: AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.</p>	<p>5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados Comparación entre gefitinib y erlotinib en primera línea de CPNM avanzado o metastásico con mutación EGFR+. (Pág. 12)</p> <p><i>“Resulta metodológicamente complejo y puede presentar algunos sesgos, realizar una comparación indirecta ajustada de dos estudios de supervivencia. Los estudios más parecidos entre sí por el comparador utilizado (doblete basado en carboplatino), y por el propio diseño del estudio, que incluye desde el principio sólo a pacientes con mutación positiva y asiáticos en ambos casos, son el de Maemondo et al. (2010) para gefitinib vs. carboplatino + paclitaxel, y el OPTIMAL para erlotinib vs. carboplatino + gemcitabina”</i></p> <p><i>“Comprobamos que la SLP en el grupo control es similar, por lo que parece que se trata de pacientes que pueden haberse comportado de forma parecida. Realizando una comparación indirecta ajustada por el método de Bucher con la calculadora de Wells et al. (CADTH)18, los resultados obtenidos son favorables a erlotinib: HR 0,53 (IC95% 0,30-0,94)19. Este resultado tiene un potencial de sesgo elevado y un nivel de evidencia limitado, similar al de un estudio de cohortes. Sin embargo, unido a la disponibilidad de un estudio en pacientes europeos para erlotinib, puede ser la mejor (aunque precaria) evidencia disponible a favor de este fármaco, si no hubiera otros condicionantes que facilitaran decidirse por alguno de los dos”.</i></p> <p>De acuerdo a lo que se establece en el informe, no existe un ensayo clínico randomizado que compare directamente Gefitinib y Erlotinib en primera línea de pacientes con CPNM avanzado con mutación en el EGFR. Solo existen comparaciones directas entre Gefitinib o Erlotinib y diferentes esquemas de quimioterapia considerados estándar en primera línea de tratamiento del CPNM.</p> <p>Desde el punto de vista metodológico, para realizar una comparación indirecta utilizando el método de Bucher debería existir una rama de tratamiento común. El doblete de quimioterapia utilizado en el estudio NEJ002, carboplatino-paclitaxel, no es el mismo que el utilizado en el estudio OPTIMAL, carboplatino-gemcitabina. Tampoco existe un ensayo que compare directamente carboplatino-paclitaxel versus carboplatino-gemcitabina, por lo que consideramos que estos dos ensayos (NEJ002 y OPTIMAL) no serían comparables dentro de una comparación indirecta por el método de Bucher.</p> <p>El estudio OPTIMAL tiene algunos “puntos débiles” que se deberían tener en cuenta antes de considerarlo adecuado para comparaciones indirectas:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Utilizó un brazo control con una dosis subóptima, (carbo (AUC=5), gem 1000 mg/m², días 1 y 8) cuando el estándar y recomendado en la ficha técnica de Gemcitabina es 1000 mg/m², días 1, 8 y 15) en ciclos cada 21 días, obteniendo una SLP más baja de lo esperable en esta población mutada tratada con doblete de quimioterapia. 2. No hubo un comité independiente ni una revisión central de las pruebas de imagen para determinar la SLP y la tasa de respuestas 3. Se reportaron algunos porcentajes de toxicidad bajos en relación con el resto de estudios de erlotinib, tanto en población mutada (EURTAC) como población sin seleccionar (BR 21) 	<p>De acuerdo que no se puede hacer una comparación indirecta, al no haber un brazo común. Se ha realizado en base a que la SLP del grupo control es similar. Se está reconociendo que el resultado de la misma tiene un potencial de sesgo elevado y evidencia limitada.</p> <p>Aunque no es nuestra intención en este informe valorar la validez interna y externa del ensayo de Maemondo et al (2010), tampoco está exento de “puntos débiles”: ensayo abierto, tamaño de muestra pequeño, resultados de SG mejores en brazo control que en otros ensayos, pacientes con buen PS (informe para la GFT de hospitales Andalucía, oct 2010)</p> <p>En ningún momento se afirma que un fármaco es superior a otro.</p> <p>No se ha considerado este estudio fase II, al no tratarse de una primera línea (motivo del informe)</p> <p>De acuerdo, se modificará en el</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>OPTIMAL</th> <th>EURTAC</th> <th>BR 21</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Rash G 3-4</td> <td>2%</td> <td>13%</td> <td>9%</td> </tr> <tr> <td>Diarrea</td> <td>26%</td> <td>57%</td> <td>55%</td> </tr> <tr> <td>Fatiga</td> <td>5%</td> <td>57%</td> <td>79%</td> </tr> <tr> <td>Anemia</td> <td>5%</td> <td>12%</td> <td>NR</td> </tr> <tr> <td>EA G 3-4</td> <td>17%</td> <td>45%</td> <td>57%</td> </tr> <tr> <td>EA Grave</td> <td>12%</td> <td>32%</td> <td>NR</td> </tr> </tbody> </table> <p>Como se afirma en el texto del documento, esta comparación indirecta tiene un potencial de sesgo elevado y no se considera adecuada desde el punto de vista metodológico. Además, el resultado que ofrece de HR</p>		OPTIMAL	EURTAC	BR 21	Rash G 3-4	2%	13%	9%	Diarrea	26%	57%	55%	Fatiga	5%	57%	79%	Anemia	5%	12%	NR	EA G 3-4	17%	45%	57%	EA Grave	12%	32%	NR
	OPTIMAL	EURTAC	BR 21																												
Rash G 3-4	2%	13%	9%																												
Diarrea	26%	57%	55%																												
Fatiga	5%	57%	79%																												
Anemia	5%	12%	NR																												
EA G 3-4	17%	45%	57%																												
EA Grave	12%	32%	NR																												

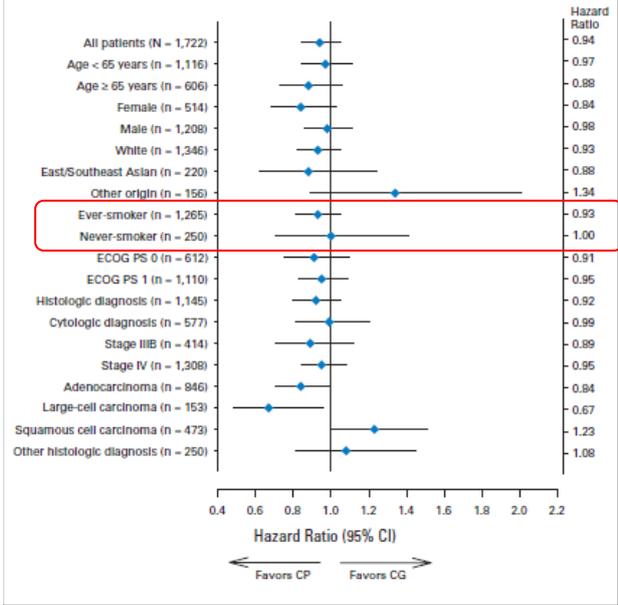
	<p>0,53, tiene una p de 0.391 <u>no significativa desde el punto de vista estadístico</u>, por lo que basándose en esta comparación no se debería llegar a la conclusión que un fármaco es superior al otro.</p> <p>Además, de manera prospectiva, gefitinib se ha comparado con erlotinib en un estudio fase II, coreano, de una sola institución, si bien este estudio incluyó pacientes previamente tratados y seleccionados tanto por mutación como por características clínicas, es la única comparación directa entre ambos. Este estudio encontró algunas diferencias en cuanto a seguridad. Así, los pacientes tratados con gefitinib presentaron significativamente menos toxicidad cutánea de grado 2/3 (10,4% vs 47,3) y menos fatiga (0% vs 16,7%). Sin embargo, tanto en la tasa de respuestas como en la SLP no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Kim ST, Uhm JE, Lee J, Sun JM, Sohn I, Kim SW et al. Randomized phase II study of gefitinib versus erlotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer who failed previous chemotherapy. Lung Cancer. 2012 Jan;75(1):82-8.</p> <p>8.- AREA DE CONCLUSIONES. 8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta. <i>“ En caso de que se mantuviera la igualdad de costes y no hubiera otro criterio para elegir uno de los dos fármacos, creemos que sería preferible erlotinib, por su mejor resultado en la comparación indirecta ajustada”</i></p> <p>Por tanto, apoyándonos en los comentarios anteriores y en la resolución del NICE (ver siguiente apartado), no se puede afirmar que un fármaco es mejor que el otro en términos de eficacia y no se debería dar una recomendación para elegir entre uno u otro basándose en esta comparación indirecta.</p>	<p>informe</p>
<p>Autores: 1. M Carmen Gonzalez Arenas. 2. Juan Luis López-Belmonte</p> <p>Cargo: 1. Gerente Médico de Oncología 2. Especialista en Farmacoecología</p> <p>Empresa: AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A</p>	<p>7.2.b. Coste eficacia incremental estudios publicados. <i>“El reporte del fabricante dirigido al NICE para la evaluación de erlotinib calcula un coste/utilidad de 21.874 libras o 26.523€/QALY (según cambio a 13.4.2012 a 0,8247 libras/€”.</i></p> <p>En el “Final Appraisal Determination del National Institute for Health and Clinical Excellence” (NICE) de Erlotinib en primera línea de tratamiento en pacientes con CPNM III/IV y EGFR+ se evaluó la eficiencia de Erlotinib en comparación con Gefitinib, apoyándose en un modelo de markov de tres estados de salud y los datos de eficacia de un análisis de comparación indirecta ajustada que incorporaba el estudio EURTAC (Erlotinib)y el metaanálisis de Ku et al. 2011 (Gefitinib).</p> <p>El comité rechazó el análisis presentado por el laboratorio fabricante ya que los datos de eficacia (comparación indirecta ajustada) usados en el modelo no permitían concluir qué alternativa era la más efectiva debido a la heterogeneidad y las variaciones de los factores pronósticos entre la población estudiada. Por tanto, el comité concluyó que debido a la ausencia de evidencia que sugiriera una diferencia en la eficacia clínica entre erlotinib y gefitinib el hazard ratio más adecuado para la progresión libre de enfermedad entre los dos tratamientos debería ser 1.</p>	<p>Se incorpora</p>
<p>Autores: 1. M Carmen Gonzalez Arenas. 2. Juan Luis López-Belmonte</p> <p>Cargo: 1. Gerente</p>	<p>No nos parece adecuado, desde el punto de vista metodológico, hacer recomendaciones basándose únicamente en el análisis de subgrupos dentro de un ensayo clínico. La “n” de estos subgrupos es tan pequeña que hace que los intervalos de confianza sean muy amplios y no se vean resultados estadísticamente significativos como en la población global del estudio, sin embargo esto no excluye que el fármaco pueda tener un efecto en ese subgrupo (valoración de subgrupos en estudio IPASS y EURTAC). Por tanto, hacer la recomendación de utilizar un TKI, solo en pacientes no fumadores, y en exfumadores y fumadores prescribir primero doblete de quimioterapia creemos que no es una recomendación adecuada. Sobre todo teniendo en cuenta que hasta un</p>	<p>Se incorpora flexibilidad al algoritmo ** El TKI se puede adelantar a 1ª línea en pacientes con menor tolerancia esperada a la quimioterapia o que prefieran un</p>

<p>Médico de Oncología 2. Especialista en Farmacoecología Empresa: AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.</p>	<p>30% de pacientes pueden no llegar a recibir segunda línea de tratamiento y en este caso solo recibirían quimioterapia que tiene más efectos secundarios y peor calidad de vida que un TKI.</p>	<p>régimen menos tóxico, aunque pueda ser menos eficaz</p>
<p>Autores: 1. M Carmen Gonzalez Arenas. 2. Juan Luis López-Belmonte Cargo: 1. Gerente Médico de Oncología 2. Especialista en Farmacoecología Empresa: AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.</p>	<p>Rogamos incorporen al texto como elemento de valor añadido a Gefitinib AstraZeneca, en su compromiso para mejorar el tratamiento de los pacientes con CPNM avanzado, ha puesto en marcha un servicio para la determinación del EGFR en toda España.</p> <p>Desde Marzo de 2010, para poder identificar a los pacientes con cáncer de pulmón no microcítico avanzado (CPNM) que presentan mutación del gen EGFR, AstraZeneca, ha desarrollado la plataforma diagnóstica 1DENTIFY, que a través de un servicio web, permite realizar la determinación EGFR a dichos pacientes. De esta forma, los hospitales de España que así lo deseen, pueden gestionar el proceso de realización de la determinación, que incluye la obtención del resultado así como la realización de informes.</p> <p>Desde su lanzamiento en Marzo de 2010, se han analizado a través de la plataforma diagnóstica 1DENTIFY más de 12.000 muestras procedentes de más de 200 centros usuarios a nivel nacional.</p> <p>En Andalucía hasta Abril 2012 se han realizado, gracias a la plataforma diagnóstica 1DENTIFY, 2.100 determinaciones procedentes de 39 centros.</p> <p>El coste del servicio es íntegramente asumido por AstraZeneca:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Realización de la prueba diagnóstica • Recogida y devolución de muestras • Suministro de los kits de diagnóstico a los laboratorios de Anatomía Patológica <p>Para los clínicos, la plataforma 1DENTIFY, proporciona los siguientes beneficios:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Solicitud de las determinaciones EGFR vía online, de manera sencilla y rápida. • Tiempo de obtención de resultados de la mutación inferior a 7 días laborales con una media de 5,4 días. • Garantía de calidad en la realización de la determinación del EGFR • Análisis estadístico de la información de las muestras analizadas en el propio centro. • Comparación de los resultados de la determinación del EGFR del Hospital, vs. Provincia, CCAA, y Total España. 	<p>Desconocemos si Roche también ofrece con las mismas condiciones la determinación de EGFR. En cualquier caso, se deberá acordar con los gerentes a nivel provincial o autonómico la determinación del mismo.</p>
<p>Dr. Javier de Castro Carpeño Servicio de Oncología Médica Hospital Universitario La Paz (Madrid)</p>	<p>4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación (...) “Se deberían considerar los factores asociados con el aumento de la supervivencia cuando se prescriba Tarceva. No se ha demostrado beneficio en la supervivencia u otros efectos clínicamente relevantes del tratamiento en pacientes con tumores que no expresen el Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR) IHQ negativa (ver sección 5.1 – de la ficha técnica-)”.</p> <p>Conviene no confundir la expresión de EGFR, medida por inmunohistoquímica, con la ausencia de mutaciones de EGFR. Referido a la EGFR IHQ+, esta afirmación proviene del estudio de factores moleculares del BR.21 (Tsao)¹:</p>	<p>En ningún momento estamos confundiendo la expresión de EGFR (que actualmente no se realiza en CPNM) con las mutaciones de EGFR. Tal y como se titula el epígrafe en el informe (Indicaciones clínicas)</p>

<p>Cristina Flores Medical Manager (Roche)</p> <p>Begoña López Técnico de Registros (Roche)</p> <p>Javier Navarro Gerente de Registros (Roche)</p>	<p><i>Among the patients in both the placebo and erlotinib groups who had at least one EGFR test, the status of EGFR protein expression, the number of copies of EGFR, and EGFR mutational status were not significantly associated with survival in multivariate analysis, nor were there significant interactions between treatment groups with respect to the status of protein expression (P=0.25), the number of copies of EGFR (P=0.10), or mutational status (P=0.97).</i></p> <p>Survival among patients with expression of EGFR was longer in the erlotinib group than in the placebo group (hazard ratio for death, 0.68; 95 percent confidence interval, 0.49 to 0.95; P=0.02), but there was no survival advantage among patients with EGFR-negative tumors (hazard ratio, 0.93; 95 percent confidence interval, 0.63 to 1.36; P=0.70).</p> <p>En el mismo artículo, en la discusión se menciona lo siguiente:</p> <p><i>A meta-analysis has suggested that in patients with non-small-cell lung cancer who are not receiving EGFR-inhibitor therapy, expression of EGFR is not a strong prognostic factor for survival.</i></p> <p>Estos datos son corroborados en el análisis por subgrupos del estudio SATURN, en el que se analizaron específicamente los pacientes con EGFR IHC- y +.</p> <p>Además, en ASCO y WCLC del año pasado se publicó el metaanálisis BIOLOGUE (Soulières)², en el que se concluía lo siguiente:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Routine clinical testing for EGFR protein expression using IHC is not currently recommended as a means of selecting patients for erlotinib therapy <p>El estudio BR.21, es un estudio publicado en 2005. En un momento inicial, se propuso que la IHC podría ser un marcador asociado a respuesta, pero actualmente, está perfectamente identificado que la determinación de EGFR es el único factor que ha demostrado ser un marcador de respuesta.</p> <p>En el momento actual no existe ninguna duda sobre la validez de la determinación de EGFR y la no validez de IHC en este escenario. En la actualidad, no se realiza IHC en cáncer de pulmón, ya que no está probado que exista una correlación entre el resultado de la prueba y la respuesta al tratamiento. Se ha avanzado tan rápido en este campo, que 5 años pueden marcar grandes diferencias. No se deberían de tener en cuenta trabajos de 2006 sin compararlos con trabajos actuales.</p> <p>Erlotinib obtuvo la aprobación de la EMA para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico tras fallo, al menos, a un tratamiento quimioterápico anterior el 19/09/2005, mientras que la aprobación en monoterapia como tratamiento de mantenimiento la consiguió el 27/04/2010. En dichas aprobaciones no aparece restricción alguna para subtipos específicos de pacientes, siendo por tanto aprobado su uso en todos los pacientes con CPCNP³.</p>	<p>formalmente aprobadas y fecha de aprobación) el párrafo es copiado textualmente de la ficha técnica de tarceva, no conociendo hasta la fecha que se haya modificado el mismo.</p> <p>Es cierto que inicialmente (en 2005) se pensó que podía ser un marcador asociado a respuesta, al igual que es cierto que tampoco se conocía la importancia de la mutación EGFR en la obtención de respuesta.</p> <p>Totalmente de acuerdo. Del mismo modo, con los conocimientos que tenemos en la actualidad creemos que se debería exigir la mutación de EGFR (desarrollada a partir de 2004), independientemente de la línea de tratamiento.</p>
<p>Dr. Javier de Castro Carpeño Servicio de Oncología Médica Hospital Universitario La Paz (Madrid)</p> <p>Cristina Flores Medical Manager (Roche)</p> <p>Begoña López Técnico de Registros (Roche)</p>	<p>4.5 Características comparadas con otros medicamentos habitualmente disponibles para esta indicación.</p> <p>Planteamiento comparativo: En primera línea, en pacientes con EGFR-TK M+, erlotinib compite con gefitinib. Ambos TKI compiten en esta línea con la quimioterapia estándar (doblete con platino), tras la que se puede añadir como mantenimiento pemetrexed o el propio erlotinib. Hasta ahora, en pacientes con carcinoma no escamoso, el estándar que considera la GFTHA es un doblete con platino seguido de pemetrexed en mantenimiento.</p> <p>Los estudios moleculares señalan que el CPCNP EGFR mut+ puede ser un subtipo distinto de cáncer de pulmón^{4,5}, con diferentes características genéticas y vías oncogénicas diferenciadas en comparación con otras formas de CPCNP. Esto le confiere la necesidad de ser tratado de manera diferente.</p> <p>La frecuencia de mutaciones en el EGFR generalmente es superior en población asiática (~30%)^{6,7}, que en personas de raza caucásica (~10%)⁸.</p> <p>El diagnóstico molecular del cáncer de pulmón con la detección de las mutaciones del gen EGFR constituye el mayor avance hasta la fecha que se ha logrado en este tipo de cáncer.</p> <p>La evidencia clínica disponible en los estudios fase III (EURTAC y OPTIMAL), así como otros estudios de soporte, ponen de manifiesto que el tratamiento de primera línea con erlotinib de pacientes con CPCNP localmente avanzado o</p>	<p>En el informe no se considera estándar el doblete con platino seguido de pemetrexed. En la página 11 dice... <i>el TKI en primera línea sigue siendo tan eficaz como un doblete con platino y puede permitir una mejor calidad de vida en todos estos pacientes. Por tanto, parecen opciones que se pueden considerar según las preferencias. En pacientes no fumadores, la diferencia en SLP con erlotinib es aún más</i></p>

<p>Javier Navarro Gerente de Registros (Roche)</p>	<p>metastásico con mutaciones activadoras del EGFR es más eficaz que la quimioterapia basada en platino, con un aumento significativo de la mediana de SLP y una disminución de la probabilidad de progresión o muerte. Además, erlotinib presenta un perfil de seguridad conocido y manejable, y carece de toxicidad hematológica significativa (mielosupresión), y acumulativa (neurotoxicidad y neurotoxicidad).</p> <p>A diferencia de lo que se considera en este informe como estándar de tratamiento del carcinoma no escamoso (doblete con platino seguido de pemetrexed en mantenimiento), el CHMP (Comité de evaluación de medicamentos de Uso Humano de la EMA) en el informe de evaluación de la primera línea de Erlotinib en pacientes con mutaciones activadoras del EGFR, indica que la quimioterapia basada en platinos, administrada como tratamiento de primera línea, prolonga modestamente la supervivencia del paciente cuando se compara con el mejor tratamiento de soporte. El CHMP indica también que la quimioterapia basada en platino está asociada con efectos adversos a corto plazo que ponen en peligro la vida del paciente, así como efectos adversos a largo plazo. Hay evidencias científicas que indican que la eficacia de la quimioterapia basada en platinos es modesta y con elevada toxicidad. Agentes quimioterápicos de tercera generación en combinación con platinos (paclitaxel, pemetrexed, gemcitabina, docetaxel, vinorelbina e irinotecan), mejoran la calidad de vida y modestamente la supervivencia, sin probar ser superiores³:</p> <p><i><< Platinum-based chemotherapy, when given as first-line therapy, modestly prolongs survival compared with best supportive care. Several third-generation chemotherapeutic agents (paclitaxel, pemetrexed, gemcitabine, docetaxel, vinorelbine and irinotecan) have also shown single-agent activity. In randomized Phase III trials, these agents in combinations with platinum have been associated with improved quality of life (QoL) and modest improvements in survival. However, no doublet regimen has proved superior and survival outcomes are poor (median survival, 8-10 months; 1 year survival rate 35% to 40%). Furthermore, platinum-based chemotherapy is associated with several life-threatening short-term side effects (e.g. febrile neutropenia and sepsis) as well as long-term side effects. This is particularly relevant for the use of cisplatin which can cause neuropathy that may be exacerbated when combined with other potentially neurotoxic agents such as paclitaxel or vinorelbine. Additionally, there is a sub-set of patients from whom cisplatin-based doublets are not indicated as they have poor performance status and are at risk of life-threatening toxicities >></i></p> <p>Por todo ello, la bibliografía disponible sustenta el uso de los EGFR TKIs como tratamiento de elección en pacientes con CPCNP avanzado portadores de una mutación activadora de EGFR, y como tal se recoge en las guías terapéuticas nacionales e internacionales⁹:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Informe NICE¹⁰ • La ESMO guidelines¹¹ • Guía NCCN¹² • American Society of Clinical Oncology¹³ • SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small-cell lung cancer¹⁴ <p>Además, conviene recordar que en base a la documentación científica disponible, TODOS los subgrupos de pacientes se ven beneficiados por el tratamiento con Erlotinib en primera línea en pacientes con EGFR Mut+, independiente del hábito tabáquico que tengan.</p>	<p>relevante. La estrategia de tratamiento supone usar las dos líneas eficaces, a saber: TKI y doblote con platino, con la opción de pemetrexed en carcinoma no escamoso. Por una parte, parece razonable usar el tratamiento más tóxico en primera línea, porque en segunda línea es posible que ya no se tolere. Pero, por otra parte, si pensamos que el TKI tiene una eficacia muy elevada, y teniendo en cuenta que, por desgracia, buena parte de los pacientes pueden no llegar a recibir una segunda línea, empezar por el TKI parece preferible, además de facilitar una mejor calidad de vida.</p>									
<p>Dr. Javier de Castro Carpeño Servicio de Oncología Médica Hospital Universitario La Paz (Madrid)</p> <p>Cristina Flores Medical Manager (Roche)</p>	<p>5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados</p> <p>El estudio EURTAC muestra un análisis de SLP por subgrupos separando fumadores, no fumadores y exfumadores. Se muestra interacción del tabaquismo en la eficacia del tratamiento (p=0,02). Sin embargo, los fumadores y exfumadores son un número reducido y su HR presenta unos límites de confianza muy amplios. Hemos reagrupado fumadores y exfumadores usando una calculadora para meta-análisis de estudios de supervivencia¹³. Al combinar los resultados de SLP de fumadores y exfumadores por el método de efectos aleatorios (DerSimonian-Laird) obtenemos un HR de 0,85 (IC95% 0,39-1,85); 12 0%. Con esto observamos que los resultados de pacientes fumadores y exfumadores son homogéneos y se comportan de forma distinta que los no fumadores, de manera que en aquéllos no se mantiene la reducción de SLP (ver figura abajo).</p> <p>SLP calculada según datos del estudio EURTAC, reagrupando los datos de fumadores y exfumadores:</p> <div data-bbox="539 1948 970 2105" style="border: 1px solid red; padding: 5px;"> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Pacientes</th> <th>N</th> <th>HR (IC95%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>no fumadores</td> <td>120</td> <td>0,24 (0,15-0,39)</td> </tr> <tr> <td>fumadores o exfumadores</td> <td>53</td> <td>0,85 (0,39-1,85)</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: center;">mejor </p> </div>	Pacientes	N	HR (IC95%)	no fumadores	120	0,24 (0,15-0,39)	fumadores o exfumadores	53	0,85 (0,39-1,85)	<p>Se incorpora flexibilidad al algoritmo ** El TKI se puede adelantar a 1ª línea en pacientes con menor tolerancia esperada a la quimioterapia o que prefieran un régimen menos tóxico, aunque pueda ser menos eficaz</p>
Pacientes	N	HR (IC95%)									
no fumadores	120	0,24 (0,15-0,39)									
fumadores o exfumadores	53	0,85 (0,39-1,85)									

	<p>Según estos datos, consideramos que erlotinib no ha demostrado su superioridad en pacientes fumadores o exfumadores, mientras que la ventaja es aún mayor en no fumadores. En el estudio EURTAC hay 120 no fumadores (69%), y 53 fumadores + exfumadores (31%). Esta selección de pacientes no fumadores (y por tanto, también más mujeres) se debe a la presencia de mutación. Los pacientes con el gen TK mutado tienden a ser los no fumadores (Pao et al., 2004)¹⁴. Hay una relación entre mutación (sobre todo la del exon 21, L858R) y ausencia de historial de tabaquismo (Sasaki et al., 2006)¹⁵. La mutación supone una respuesta mucho mejor, no sólo a los TKI, también a la quimioterapia (Sakurada et al. 2006)¹⁶. Como sabemos, las mutaciones son mucho más frecuentes en pacientes orientales.</p> <p>No hay base estadística ni científica suficiente para poder concluir que los pacientes EGFR Mut+ fumadores o exfumadores no se benefician del uso de un TKI en primera línea.</p> <p>Si se toman como referencia los datos de los subgrupos del estudio EURTAC, cabría reseñar que éstos son referidos al total de la población de estudio, independientemente del tratamiento recibido. Por tanto, demostrarían que los pacientes fumadores y exfumadores responden peor a cualquier tratamiento quimioterápico (Independientemente de tratarse de Erlotinib o de otra quimioterapia). Esto es debido a motivos metabólicos, ya que este subgrupo de pacientes presenta una activación del metabolismo hepático que hace que la disponibilidad del fármaco en sangre sea menor.</p> <p>A continuación se señalan los resultados del estudio EURTAC del subgrupo de fumadores y exfumadores en función del tratamiento recibido, tal y como aparecen en el artículo¹⁵:</p> <p>Results (...) <i>“Median PFS for never smokers was 9.7 (95% CI 8.3–15.5) in the erlotinib group and 5.1 (4.4–5.6) in the standard chemotherapy group. For current smokers it was 8.7 (5.7–15.8) in the erlotinib group and 4.2 (1.0–15.4) in the standard chemotherapy group and for previous smokers it was 10.7 (2.7–13.8) in the erlotinib group and 8.0 (1.2–not assessable) in the standard chemo therapy group.”</i></p> <p>De esta manera queda reflejado que TODOS los subgrupos se ven beneficiados por el tratamiento con Erlotinib en primera línea. En la discusión posterior del artículo se hace también la siguiente mención:</p> <p>(...) <i>“Current smokers seemed to benefit more from erlotinib than did former smokers, but the subgroups were too small to draw definite conclusions. This finding was unexpected and not in line with previous studies. In the OPTIMAL trial, both present and former smokers showed a benefit from erlotinib and former smokers seemed to have a longer PFS compared with never smokers in our previous study.”</i></p> <p>Para poder poner los datos en contexto, nos gustaría referimos también al análisis de subgrupos del estudio de Scagliotti¹⁶:</p> <ul style="list-style-type: none">• Ever smoker: HR=0,93• Smoker: HR=1,00	
--	--	--

	 <p>Por todo ello, consideramos que el meta-análisis realizado en estos pacientes carece de validez.</p> <p>Además nos gustaría señalar que no es cierta la afirmación de que la mutación haga que los pacientes respondan mejor a cualquier tratamiento, incluso con quimioterapia. En los estudios randomizados fase III realizados en población mutada (EURTAC, OPTIMAL, IPASS) el brazo de quimioterapia en pacientes mutados presenta menor eficacia que el tratado con TKI, incluso siendo ésta inferior a la obtenida en los estudios tradicionales de quimioterapia en población no mutada.</p>	
<p>Dr. Javier de Castro Carpeño Servicio de Oncología Médica Hospital Universitario La Paz (Madrid)</p> <p>Cristina Flores Medical Manager (Roche)</p> <p>Begoña López Técnico de Registros (Roche)</p> <p>Javier Navarro Gerente de Registros (Roche)</p>	<p>Aunque el objeto del presente informe es la evaluación de erlotinib en cáncer de pulmón no microcítico EGFR Mut+, en vista de las menciones que se realizan al uso del fármaco en mantenimiento y segunda línea, nos gustaría aclarar algunos aspectos referidos a estas indicaciones ya aprobadas del fármaco.</p> <p>Reposicionamiento de erlotinib en mantenimiento y segunda línea en pacientes EGFR M-</p> <p>(...) La indicación aprobada también excluye, del tratamiento con mantenimiento, a los pacientes que presentan respuesta tras los 4 ciclos de quimioterapia, para quedarse sólo con los que se han quedado en enfermedad estable. Esto es debido a que, tras considerar el CHMP de la EMA los pobres resultados obtenidos en la población global del estudio (aumento de 1 mes en la mediana de supervivencia global), el fabricante mostró un estudio post hoc en el que dicho resultados se mostraban un poco mejores en el subgrupo que presentaba enfermedad estable (aumento de 3 meses), a diferencia de los que presentaban respuesta parcial (<1% presentó respuesta completa). La relevancia clínica de esa supuesta mayor supervivencia en dicho subgrupo fue también cuestionada por el comité asesor, pero se decidió finalmente que fuera este subgrupo, y no el más restrictivo marcador EGFRM+ el que fijara la limitación del tratamiento. Erlotinib obtuvo la aprobación de la EMA para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico tras fallo, al menos, a un tratamiento quimioterápico anterior el 19/09/2005, mientras que la aprobación en monoterapia como tratamiento de mantenimiento la consiguió el 27/04/2010. En dichas aprobaciones no aparece restricción alguna para subtipos específicos de pacientes, siendo por tanto aprobado su uso en todos los pacientes con CPCNP.</p> <p>Adicionalmente, el CHMP en el Informe de evaluación de la primera línea de Erlotinib confirma la relación beneficio/riesgo de erlotinib en mantenimiento en pacientes EGFR mutados y salvajes:</p> <p><i>“The SATURN study formed the basis of the approval of erlotinib as maintenance therapy in patients with SD after 4 cycles of platinum-based chemotherapy. Although, the benefit was much larger in patients with activating EGFR mutations, this subgroup was limited and the Risk/Benefit -balance was also</i></p>	<p>Página 13 del informe: “El SAG acordó por consenso que, de acuerdo con los datos presentados y el conocimiento sobre el papel de las mutaciones para los TKI en CPNM, la presencia de mutación activadora en el gen EGFR es actualmente la única característica convincente para seleccionar pacientes para el tratamiento con erlotinib. Se espera que esta característica sea necesaria, independientemente de la indicación de mantenimiento</p>

	<p><i>considered to be positive in patients with EGFR WT tumours why the indication was not restricted to patients with EGFR activating mutation”</i></p> <p>Conviene no confundir la expresión de EGFR, medida por inmunohistoquímica, con la ausencia de mutaciones de EGFR. Referido a la EGFR IHQ+, nos gustaría remitirnos a lo anteriormente descrito sobre el tema, recordando que en ASCO y WCLC del 2011 se publicó el metaanálisis BIOLOGUE (Soulières)², en el que se concluía lo siguiente:</p> <p style="text-align: center;">– Routine clinical testing for EGFR protein expression using IHC is not currently recommended as a means of selecting patients for erlotinib therapy</p> <p>El análisis por inmunohistoquímica del EGFR no se realiza en nuestro medio debido a que, a día de hoy, no existen estudios que demuestren una correlación entre la respuesta y la sobreexpresión de la proteína. De ahí la falta de efectividad de la prueba.</p> <p>Los datos de un aumento de 3,7 meses de vida en población EGFR Mut- habría que ponerlos en contexto con los datos disponibles para pacientes con CPCNP, como por ejemplo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Estudio JMEN¹⁷: overall survival (13.4 months [11.9–15.9] vs 10.6 months [8.7–12.0]); Por tanto un aumento de 2,8 meses • Datos del estudio PARAMOUNT presentados en ASCO 2012: overall survival 13.9 months vs 11 months; Lo que supone un aumento de 2,9 meses de vida <p>Por tanto, cabría asegurar que el aumento de vida demostrado por Erlotinib para pacientes EGFR Mut- con estabilización de enfermedad es una mejoría relevante.</p>	<p>o segunda línea.</p>
<p>Antonio Jesús Castro Técnico de Farmacoconomía (Roche)</p>	<p>7.1-Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental. Comparación con la terapia de referencia o alternativa a dosis usuales.</p> <p>Hemos encontrado algunos datos en el área económica, que en nuestra opinión pueden resultar algo confusos.</p> <p>Con relación a la tabla: Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s (1ª línea en EGFR M+), a la hora de calcular el coste/tratamiento de la estrategia de quimioterapia + mantenimiento con Alimta consideramos que el hecho de multiplicar el coste por 0,65 para ajustar los pacientes que reciben mantenimiento no se corresponde con la realidad, ya que el coste unitario del paciente que recibe terapia de inducción con quimioterapia y mantenimiento con Alimta es independiente del número de pacientes que lo reciben, y debe reflejar el coste completo de la estrategia de tratamiento desde que se inicia la inducción hasta que progresa tras recibir mantenimiento.</p> <p>Consideramos que se debe contabilizar el coste del tratamiento, con independencia del número de pacientes que lo reciban, ya que los que son tratados con pemetrexed lo hacen al coste total del fármaco, no con un 35% de descuento</p>	<p>Metodológicamente es correcto 2 opciones: A) TKI B) cisplatino+X con intención de usar luego pemetrexed en mantenimiento. Pero al pemetrexed en mantenimiento llegan el 65% de los pacientes, porque la tercera parte progresan antes de que se les ponga. Así que no puedes imputarles el coste de pemetrexed al 100% de los pacientes de la opción B.</p>