PEMETREXED
en CPNM no escamoso

(Borrador Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía)
Fecha 05/11/2012

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Pemetrexed
Indicación clínica solicitada: Tratamiento en primera línea en combinación con cisplatino, y mantenimiento en monoterapia, de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metástasico de histología no escamosa.
Autores / Revisores: Yolanda Borrego Izquierdo*, Emilio Jesús Alegre del Rey**, Javier Bautista Paloma***
*Hospital Universitario Virgen de Valme. **Hospital Universitario de Puerto Real.***Hospital Universitario Virgen del Rocío.

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

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Justificación de la solicitud: Informe realizado a petición de la GFTHA, por la disponibilidad de nuevas evidencias relevantes en el ámbito de la atención especializada. Se había evaluado previamente pemetrexed en primera línea con cisplatino y alternativamente en mantenimiento. En este informe se aborda, además, el uso de cisplatino con pemetrexed en inicio siguiendo luego con mantenimiento a base de pemetrexed en monoterapia.

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD

3.1 Área descriptiva del medicamento

Nombre genérico: Pemetrexed
Nombre comercial: Alimta®
Laboratorio: Eli Lilly Netherland BV
Grupo terapéutico. Denominación: Análogos de ácido fólico Código ATC: L01BA04
Vía de administración: Perfusión intravenosa
Tipo de dispensación: H (Uso Hospitalario)
Información de registro: Centralizado EMA

Presentaciones y precio			
Forma farmacéutica y dosis	Nº de unidades por envase	Código	Coste por unidad PVL con IVA

Vial 500 mg	1	6504055	1154.40 €
Vial 100 mg	1	6604373	213.12 €

3.2 Área descriptiva del problema de salud

3.2.a Descripción estructurada del problema de salud

Definición	Pacientes cáncer pulmón no microcítico no escamoso estadío IIIB o IV
Incidencia y prevalencia de la enfermedad	En el año 2008 se diagnosticaron en España alrededor de 23.200 casos de cáncer de pulmón[1]. Por población, a Andalucía le corresponderían unos 4.640 casos, coincidiendo aproximadamente con la incidencia estimada en los hospitales españoles. El 44.5% de los casos que se diagnostican son CPNM en estadios IIIB y IV, pero solo el 55% son candidatos a tratamiento no quirúrgico. El 14.5% de estos pacientes tendrían un ECOG mayor de 1, por lo que no serían candidatos a doblete basado en platino. Al 31.55% de los pacientes restantes no se le administraría un platino por presentar edad mayor de 75 años, quedando un total de 665 pacientes[2,3]. Siguiendo la proporción citada en el estudio farmacoeconómico realizado por el laboratorio para la evaluación del NICE[4,5], un 44% de los casos de CPNM tendrían histología no escamosa (6% con carcinoma de células grandes y 38% con adenocarcinoma). Esto supone un total aproximado de 53 nuevos pacientes de carcinoma de células grandes y 332 pacientes nuevos con adenocarcinoma, al año en Andalucía.
Evolución / Pronóstico	Tasa de respuesta 28-30%. Supervivencia global 7 – 11.8 meses
Grados de gravedad / Estadiaje	Oculto Tx N0 M0 Estadio 0 Tis N0 M0 Estadio IA T1 N0 M0 Estadio IB T2 N0 M0 Estadio IIA T1 N1 M0 Estadio IIB T2 N1 M0 / T3 N0 M0 Estadio IIIA T1-3 N2 M0 / T3 N1 M0 Estadio IIIB T4 N0-3 M0 / T1-3 N3 M0 Estadio IV T1-4 N0-3 M1

3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias

Actualmente, el tratamiento de CPNM avanzado o metastático se realiza con distintos fármacos en función de las características basales del paciente. Hay que caracterizar histológicamente el CPNM en escamoso o no escamoso (adenocarcinoma o carcinoma de células grandes) y realizar un estudio genético para determinar la presencia de mutación EGFR. Las primeras líneas terapéuticas se basan en doblete de platino con gemcitabina, vinorelbina, taxano o pemetrexed (con o sin mantenimiento con pemetrexed, erlotinib u otros fármacos) o con un inhibidor de tirosina-kinasa (erlotinib o gefitinib) en pacientes con mutación del EGFR[6,7,15].

La finalidad del tratamiento es paliativa. El objetivo es aumentar la supervivencia y la calidad de vida del paciente.

Comparando cisplatino más pemetrexed con el doblete cisplatino más gemcitabina, el aumento de la supervivencia global (SG) es de 1.7 meses (HR=0.84 p=0.03) en adenocarcinoma y 3.7 meses (HR=0.67 p=0.03) en carcinoma de células grandes[7,8]. Sobre el tratamiento de base del CPNM no escamoso con doblete de platino más gemcitabina, vinorelbina o taxano, la introducción de pemetrexed en mantenimiento presenta un aumento en la SG de 5.3 meses (HR=0.73, p=0.026) en adenocarcinoma y 0.5 meses (HR=0.67, p=0.1) en carcinoma de células grandes[7,9]. Este último análisis en carcinoma de células grandes carece de poder estadístico por lo reducido de la muestra.

3.3 Características comparadas con otros medicamentos con la misma indicación disponibles en el Hospital.

Características comparadas con otros medicamentos similares				
Nombre	Platino* + (gemcitabina/taxano/vinorelbina)	Platino* + (gemcitabina/taxano/vinorelbina) x 4 + pemetrexed mto	Platino* + pemetrexed	(Platino* + pemetrexed) x4 + pemetrexed mto
Presentación	Pemetrexed viales 500mg y 100 mg; Docetaxel viales 20, 80, 120, 160 y 180mg; Paclitaxel viales 30,100,150 y 300mg, Gemcitabina viales 2g, 1g y 200 mg, Vinorelbina viales 10 y 50mg y cápsulas 20 y 30mg.			
Posología Ciclos de 21 días	Cisplatino 100 mg/m2 día 1 Gemcitabina 1000mg/m2 días 1 y 8 Docetaxel 75mg/m2 día1 Vinorelbina 25 mg/m2 dias 1 y 8 Máximo 6 ciclos	Cisplatino 75 mg/m2 Docetaxel 75 mg/m2 día 1 cada 21 días Pemetrexed mto día 1 hasta progresión.	Cisplatino 75 mg/m2 día 1 Pemetrexed 500 mg/m2 día1 Máximo 6 ciclos	Cisplatino 75 mg/m2 Pemetrexed 500 mg/m2 día1 Pemetrexed mto día 1 hasta progresión.
Características diferenciales	Tratamiento estándar en CPNM escamoso. Sin diferencias de eficacia entre los fármacos que acompañan al platino.	Tratamiento actualmente aprobado por la GFTHA en CPNM no escamoso, incluyendo adenocarcinoma.	Tratamiento actualmente aprobado por la GFTHA exclusivamente para cáncer de células grandes.	Tratamiento evaluado en este informe.

* Platino: Cisplatino o carboplatino (éste último solo en pacientes no candidatos a cisplatino)

3.4. Características de otras opciones terapéuticas no medicamentosas

No procede: se trata aquí exclusivamente de pacientes candidatos a quimioterapia.

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA

4.1 Mecanismo de acción.

Pemetrexed se comporta como un antifolato multidiana inhibiendo la timidilato sintetasa (TS), la dihidrofolato reductasa (DHFR) y la glicinamida ribonucleótido formiltransferasa (GARFT), que son enzimas dependientes del folato, claves para la biosíntesis *de novo* de los nucleótidos de timidina y purina.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.

AEMPS, EMA[10]:

Mesotelioma pleural maligno

- Tratamiento, en combinación con cisplatino, pacientes con mesotelioma pleural maligno no resecable que no han recibido quimioterapia previamente (septiembre 2004)

Cáncer de pulmón no microcítico:

- Tratamiento, en combinación con cisplatino, en primera línea de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico, salvo aquellos que tengan una histología predominantemente de célula escamosa (abril 2008).
- Tratamiento en monoterapia de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico (septiembre 2004), salvo aquéllos que tengan histología predominantemente de célula escamosa, cuya enfermedad no ha progresado inmediatamente después de un régimen quimioterápico basado en un platino (restricción añadida abril 2008).

- Tratamiento en segunda línea, en monoterapia, para pacientes con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico, salvo aquellos que tengan histología predominantemente de célula escamosa (abril 2009).

FDA[11]:
Mesotelioma pleural maligno:

- Tratamiento, en combinación con cisplatino, de pacientes con mesotelioma pleural maligno no resecable o aquellos que no son candidatos a cirugía curativa (abril 2004).

Cáncer de pulmón no microcítico:

- Tratamiento, en combinación con cisplatino, en primera línea de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastático (septiembre 2008).
- Tratamiento de mantenimiento en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico que han recibido cuatro ciclos de quimioterapia basada en platino y no han progresado.
- Tratamiento, como agente único, de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico tras quimioterapia previa (abril 2004).

Pemetrexed no está indicado para el tratamiento de CPNM escamoso (septiembre 2008).

4.3 Posología, forma de preparación y administración.

La dosis recomendada de pemetrexed es de 500 mg/m2 administrados por perfusión intravenosa durante 10 minutos el primer día de cada ciclo de 21 días, ya sea en monoterapia o en combinación con cisplatino. Para reducir la incidencia y gravedad de los efectos adversos cutáneos, se administrarán corticoides (dexametasona 4 mg/12 h o equivalente) el día previo, el mismo día y el día posterior a la administración de pemetrexed. Para reducir la toxicidad, los pacientes tratados con pemetrexed deben recibir también diariamente ácido fólico por vía oral o un complejo polivitamínico que contenga ácido fólico (350 a 1000 microgramos). Deben tomarse por lo menos cinco dosis de ácido fólico durante los siete días previos a la primera dosis de pemetrexed, y la administración debe continuar durante todo el tratamiento y durante 21 días después de la última dosis de pemetrexed. Los pacientes deben recibir también una inyección intramuscular de vitamina B12 (1.000 microgramos) en la semana anterior a la de la primera dosis de pemetrexed y a partir de ahí una vez cada tres ciclos. Tras la primera inyección de vitamina B12, las inyecciones posteriores se pueden administrar el mismo día que la perfusión de pemetrexed.

4.4 Utilización en poblaciones especiales.

Pediatría: No hay datos relevantes del uso de pemetrexed en población pediátrica con mesotelioma pleural maligno y cáncer de pulmón no microcítico.

Mayores de 65 años: no se ha demostrado en ningún ensayo clínico que los pacientes de 65 años de edad o mayores posean un mayor riesgo de presentar efectos adversos que los pacientes menores de 65 años. No son necesarios otros ajustes de la dosis aparte de los recomendados para todos los pacientes.

Insuficiencia renal: En estudios clínicos, los pacientes con un aclaramiento de creatinina ≥ 45 mL/min no requirieron ajustes de dosis diferentes de los recomendados para todos los pacientes. No existen suficientes datos sobre el uso de pemetrexed en pacientes con aclaramiento de creatinina inferior a 45 ml/min, por lo tanto no se recomienda el uso de pemetrexed en estos pacientes.

Insuficiencia hepática: no se ha identificado ninguna relación entre la farmacocinética de pemetrexed y la AST (SGOT), la ALT (SGPT) o la bilirrubina total. Sin embargo, no se han

estudiado específicamente pacientes con disfunción hepática tales como bilirrubina > 1,5 veces el límite superior de la normalidad y/o transaminasas > 3,0 veces el límite superior de la normalidad en ausencia de metástasis hepáticas, o transaminasas > 5,0 veces el límite superior de la normalidad en presencia de metástasis hepáticas.

Embarazo: no se dispone de datos en mujeres embarazadas pero se sospecha que cuando se administra durante el embarazo, puede causar defectos congénitos graves. No debe administrarse pemetrexed durante el embarazo a no ser que sea claramente necesario, después de evaluar cuidadosamente la necesidad de tratamiento de la madre y el riesgo para el feto.

Lactancia: no existen datos sobre la excreción en leche materna de pemetrexed. La lactancia debe interrumpirse durante el tratamiento con pemetrexed.

4.5 Farmacocinética.

Distribución: Pemetrexed tiene un volumen de distribución en estado de equilibrio de 9 L/m^2. Estudios *in vitro* indican que pemetrexed se une a proteínas plasmáticas en aproximadamente un 81 %. La unión a proteínas plasmáticas no se ve afectada de manera notable por los diferentes grados de disfunción renal.

Metabolismo: Presenta un escaso metabolismo hepático.

Eliminación: se elimina principalmente por vía urinaria, entre un 70 % y un 90 % de la dosis administrada se recupera inalterada en orina en las primeras 24 horas tras su administración. Estudios *in vitro* indican que pemetrexed se secreta de forma activa por el TAO3 (transportador de aniones orgánicos). El aclaramiento sistémico total es de 91,8 mL/min y la vida media de eliminación del plasma es de 3,5 horas en pacientes con función renal normal (aclaramiento de creatinina de 90 mL/min). La variabilidad del aclaramiento entre pacientes es moderada (19,3 %). El área bajo la curva (AUC) y la concentración máxima en plasma, aumentan proporcionalmente con la dosis. Las propiedades farmacocinéticas de pemetrexed permanecen durante múltiples ciclos de tratamiento.

Las propiedades farmacocinéticas de pemetrexed no se ven influenciadas por la administración concomitante de cisplatino. Los suplementos con ácido fólico oral y vitamina B_{12} intramuscular no afectan a la farmacocinética de pemetrexed.

5.-EVALUACION DE LA EFICACIA

*5.*1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Disponemos de los estudios pivotales en el informe EPAR de la EMA[10] para la utilización de pemetrexed en mantenimiento.

Se realiza una búsqueda bibliográfica con fecha 27 noviembre 2012 en Medline (Pubmed) mediante los términos: *pemetrexed*, *maintenance* y *lung cancer* y el filtro de *clinical trial*. Se obtuvieron 18 estudios, de los cuales 4 eran ensayos clínicos en fase III, pero sólo dos de ellos eran en CPNM no escamoso con estadio avanzado o metastásico tratados con ciclos previos de doblete con platino y antes de presentar progresión[9,12].

Se realizó búsqueda de comunicaciones a congresos de la especialidad de oncología. Se localizaron los resultados del ensayo clínico PARAMOUNT (ASCO 2012)[13].

*5.*1.b Variables utilizadas en los ensayos

Tabla nº 1: Scagliotti G et al[8]. Estudio pivotal cisplatino + pemetrexed vs cisplatino + gemcitabina primera línea de CPNM avanzado o metastático.

Variables empleadas en el ensayo clínico:			
EFICACIA	**Enunciado**	**Descripción**	**Variable intermedia o final**
Variable principal	SG	Supervivencia global (meses)	V. final
Variable secundaria	SLP	Supervivencia libre progresión (meses)	V. predictora intermedia
Variable secundaria		Tiempo hasta progresión (meses)	V. predictora intermedia
Variable secundaria		Tiempo hasta fallo tratamiento (meses)	V. predictora intermedia
Variable secundaria		Tasa respuesta objetiva	V. predictora intermedia
SEGURIDAD	**Enunciado**	**Descripción**	**Variable intermedia o final**
Variable principal		RAM hematológicas	V. final
Variable secundaria		RAM no hematológicas	V. final

Tabla nº 2: Ciuleanu T et al[9]. Maintenance pemetrexed plus best supportive care (BSC) versus placebo plus BSC for non small cell lung cancer: a randomised, double blind, phase III study. Variables empleadas en el ensayo clínico :			
EFICACIA	**Enunciado**	**Descripción**	**Variable intermedia o final**
Variable principal	SLP	Tiempo hasta la progresión de la enfermedad o muerte (meses)	V. predictora intermedia
Variable secundaria	SG	Tiempo hasta el exitus del paciente (meses)	V. final
Variable secundaria	Tasa de respuesta objetiva del tumor	Reducción tamaño tumor	V. predictora intermedia
SEGURIDAD	**Enunciado**	**Descripción**	**Variable intermedia o final (3)**
Variable principal		RAM hematológicas	V. final
Variable secundaria a		RAM no hematológicas	V. final

Tabla nº 3: Paz-Ares L et al[112]. Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial Variables empleadas en el ensayo clínico:			
EFICACIA	**Enunciado**	**Descripción**	**Variable intermedia o final**
Variable principal	SLP	Tiempo hasta la progresión de la enfermedad (meses)	V. predictora intermedia
Variable secundaria	SG	Tiempo hasta el éxitus del paciente (meses)	V. final
Variable secundaria	Tasa respuesta tumoral	Reducción del tamaño del tumor	V. predictora intermedia
Variable secundaria	Uso de recursos		V. predictora intermedia
SEGURIDAD	**Enunciado**	**Descripción**	**Variable intermedia o final**
Variable principal		RAM hematológicas	V. final
Variable secundaria		RAM no hematológicas	V. final

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

Scagliotti G et al. Estudio pivotal de cisplatino (CDDP) más pemetrexed vs CDDP más gemcitabina en primera línea de CPNM avanzado o mestastásico[8].

- Nº de pacientes: 1.725
- Diseño: Fase III, aleatorizado 1:1, no ciego. Estudio de no inferioridad; el objetivo es que el IC95% del HR para supervivencia global no supere el valor de 1,176 (equivalente a HR=0,85 en sentido inverso). Se realiza análisis preespecificado de supervivencia por subgrupos con factores balanceados en la aleatorización: edad, grupo étnico, tabaquismo e histología del tumor. Variables secundarias: supervivencia libre de progresión, tiempo hasta progresión, tiempo hasta fallo del tratamiento, tasa de respuesta objetiva, duración de la respuesta y toxicidad.
- Tratamiento grupo activo y control: Ambos grupos recibieron un máximo de 6 ciclos (21 días) de cisplatino 75 mg/m^2 el día 1; el grupo experimental recibió pemetrexed 500 mg/m^2 el día 1, y el grupo control gemcitabina 1.250 mg/m^2 los días 1 y 8. Ambos grupos reciben medicación con dexametasona, vitamina B12 y ácido fólico.
- Criterios de inclusión: Pacientes mayores de 18 años con CPNM no pretratado con quimioterapia, en estadío IIIB no candidatos a terapia curativa o IV, con al menos una lesión medible en una dimensión, ECOG 0-1, con adecuada reserva

medular ósea y aclaramiento de creatinina superior a 45 mL/min; se permitía radioterapia previa si ésta había acabado 4 semanas antes del estudio y el paciente se había recuperado de sus efectos adversos.
- Criterios de exclusión: Neuropatía periférica de cualquier grado, metástasis cerebral progresiva o retención incontrolada de fluidos en tercer espacio, incapacidad de suspender AINE o de tomar corticoides, fólico o vitamina B_{12}.
- Pérdidas: 22 (experimental)/34 (control) no recibieron tratamiento tras ser aleatorizados.
- Tipo de análisis: Por intención de tratar y por protocolo.

Resultados

Variable evaluada en el estudio	***CDDP pemetrexed N=839***	***CDDP + gemcitabina N=830***	Diferencia	***p***	***NNT (IC 95%)***
Resultado principal - Supervivencia global (mediana) No inferioridad: HR (IC95)< 1,176	10,3 meses	10,3 meses	0 meses HR=0,94 (IC95: 0,84-1,05)	n.s. (<0,001 para no-inferior.)	-
Resultados secundarios de interés - Supervivencia libre de progresión (mediana)	4,8 meses	5,1 meses	-0,3 meses; HR=1,04	n.s.	-
- Tasa de respuesta objetiva	30,6%	28,2%	2,4%	n.s.	-
- Duración de respuesta	4,5 meses	5,1 meses	-0,6 meses	n.s.	-
Resultados por subgrupos (% de cada subgrupo sobre total) - Supervivencia global (mediana)					
Adenocarcinoma (49%)	12,6 meses	10,9 meses	1,7 meses; HR=0,84	0,03	-
Carcinoma de cél. grandes (9%)	10,4 meses	6,7 meses	3,7 meses; HR=0,67	0,03	-
TOTAL no escamoso (58%)	**11,8 meses**	**10,4 meses**	**1,4 meses; HR=0,81**	**0,005**	-
Tumor escamoso (27%)	9,4 meses	10,8 meses	-1,4 meses; HR=1,23	0,05	-
No especificado (15%)	8,6 meses	9,2 meses	-0,6 meses; HR=1,08	n.s.	-
- Supervivencia libre de progresión TOTAL no escamoso	5,3 meses	4,7 meses	0,6 meses; HR=0,90	n.s.	-

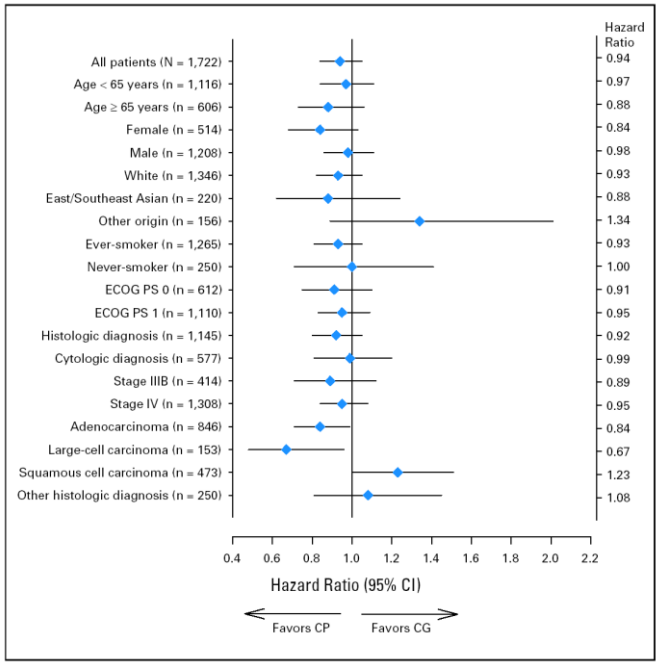
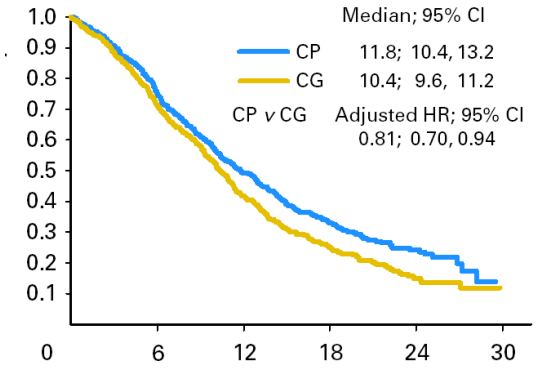


Fig. 2. HR para supervivencia global; Scagliotti et al.

Fig. 1. Supervivencia en el subgrupo de pacientes con histología no escamosa (adenocarcinoma o tumor de células grandes), Scagliotti et al.



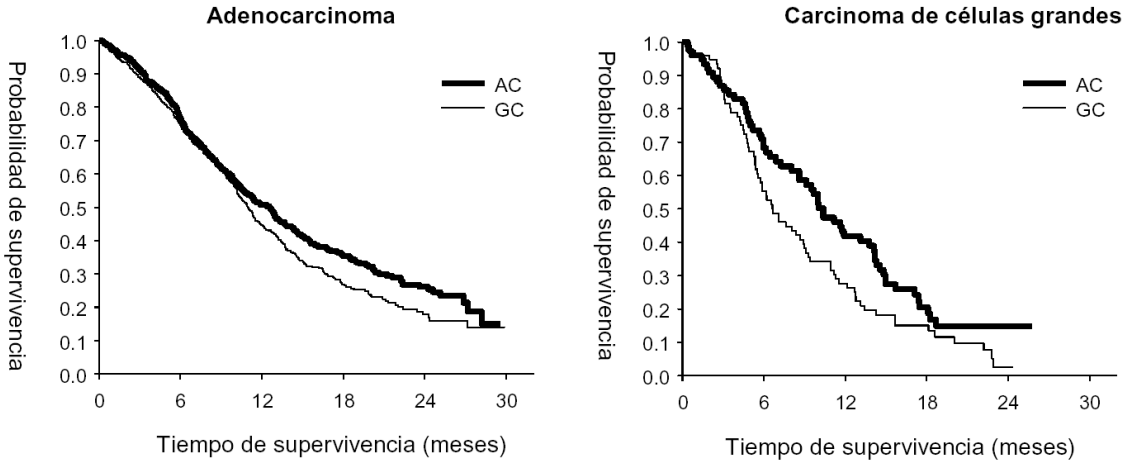


Fig. 3. Supervivencia global en los subgrupos de tumores no escamosos. Informe EPAR.

***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 study [9].**

- 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 recibieron 4 ciclos de inducción con platino y gemcitabina o taxano, y cuidados de soporte; tras la aleatorización, un grupo recibió pemetrexed 500 mg/m^2 c/21 días y el otro, placebo, ambos hasta progresión. Ambos grupos recibieron dexametasona, vitamina B12 y ácido fólico.
- Criterios de inclusión: Pacientes con CPNM en estadío 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: 7 en el grupo de pemetrexed y 0 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	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	n.s.	-
Otros (20%)	11,3 meses	7,7 meses	3,6 meses; HR=0,61	0,025	-
- Supervivencia Libre de Progres.					
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	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	n.s.	-
Otros	4,2 meses	2,8 meses	1,4 meses; HR=0,43	0,0002	-
					-

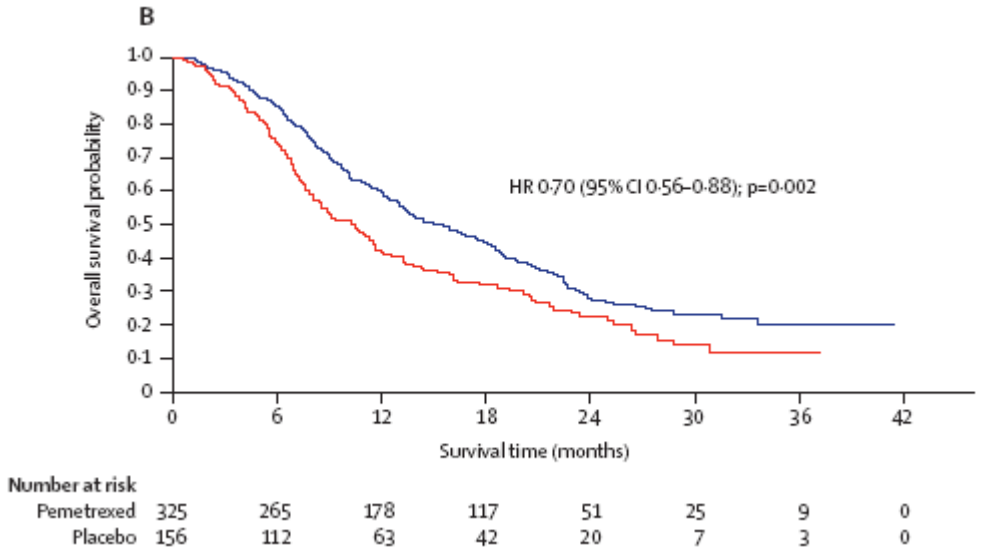


Figura 4: Supervivencia global en CPNM no escamoso en el estudio de Ciuleanu et al.

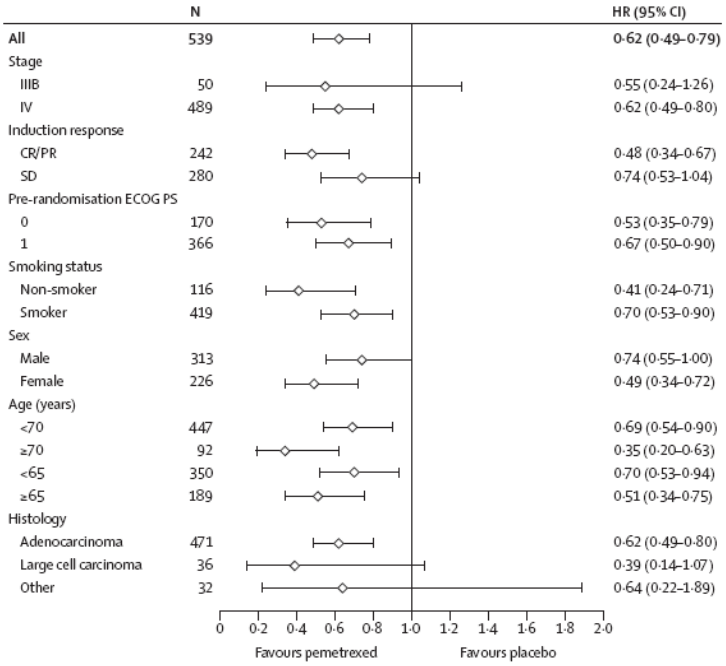
Paz-Ares L et al. Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial[12].

-Nº de pacientes: 939 fase inducción, 539 fase de mantenimiento
-Diseño: Fase III aleatorizado 2:1, doble ciego, multicéntrico controlado con placebo. Variable principal: supervivencia libre de progresión. Variable secundaria: tasa de respuesta tumoral, supervivencia global, uso de recursos, patient-reported outcomes y efectos adversos
-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: Todos los pacientes recibieron 4 ciclos de inducción con pemetrexed (500 mg/m^2) y cisplatino (75 mg/m^2) en el día 1 de cada ciclo de 21 días, además de cuidados de soporte. Tras la aleatorización, un grupo recibió pemetrexed 500 mg/m^2 cada 21 días y el otro, placebo, ambos hasta progresión, suspensión por efectos adversos o decisión del paciente o médico. Ambos grupos recibieron medicación con ácido fólico, vitamina B12 y dexametasona.
-Criterios de inclusión inicial: CPNM no escamoso estadio IIIB-IV, edad >18 años, no tratamiento previo con quimioterapia para cáncer de pulmón, presentar una o más lesiones, buena función orgánica. ECOG 0-1.
-Criterios de inclusión mantenimiento: Tratamiento completo de 4 ciclos de inducción con pemetrexed y cisplatino y haber obtenido una respuesta completa o parcial o estabilización de la enfermedad. ECOG 0-1.
-Criterios de exclusión: otra enfermedad maligna en tratamiento, histología escamosa o células pequeñas, metástasis cerebrales no estables y no tratadas.
-Pérdidas: 223 pacientes en el grupo de pemetrexed y 137 en el grupo de placebo discontinuaron el tratamiento. 26 pacientes en el grupo pemetrexed y 13 en el grupo placebo no recibieron ningún tratamiento tras la aleatorización. Tras la presentación de datos no maduros de supervivencia global en el artículo publicado, se presentaron datos con un análisis más avanzado en el Congreso ASCO 2012[13], que también se expresan en la tabla.
-Tipo de análisis: por intención de tratar.

Resultados *(datos obtenidos tras la aleatorización, tras la fase de inducción, salvo que se especifique lo contrario)*

Variable evaluada en el estudio	***Pemetrexed N (359)***	***Placebo N (180)***	***Diferencia***	***p***	***NNT***
Resultado principal					
-Supervivencia libre progresión medida por radiólogos independientes (mediana)	*3.9 meses*	*2.6 meses*	*1.3 meses HR: 0.64 IC95%: 0.51-0.81*	*0.00020*	-
Resultados secundarios de interés					
-Supervivencia global (mediana)	*13.9 meses*	*11.0 meses*	*2.9 meses HR: 0.78 IC95%: 0.64-0.96*	*0.02*	-
-Supervivencia global desde el inicio de la inducción	*16.9 meses*	*14.0 meses*	*2.9 meses HR: 0.78 (IC95%: 0.64-0.96)*	*0.02*	-
- Supervivencia libre progresión desde el inicio de la inducción	*6.9 meses*	*5.6 meses*	*1.3 meses HR: 0.59 (IC95%: 0.47-0.74)*	*<0.0001*	-
Resultados SLP por subgrupos					
Adenocarcinoma	-	-	*HR: 0.62 IC95%: 0.49-0.80*	*<0.05*	-
Carcinoma células grandes	-	-	*HR: 0.39 IC95%: 0.14-1.07*	*n.s.*	-
Otros	-	-	*HR: 0.64 IC95%:0.22-1.89*	*n.s.*	-

Fig. 5. Análisis de PFS por subgrupos



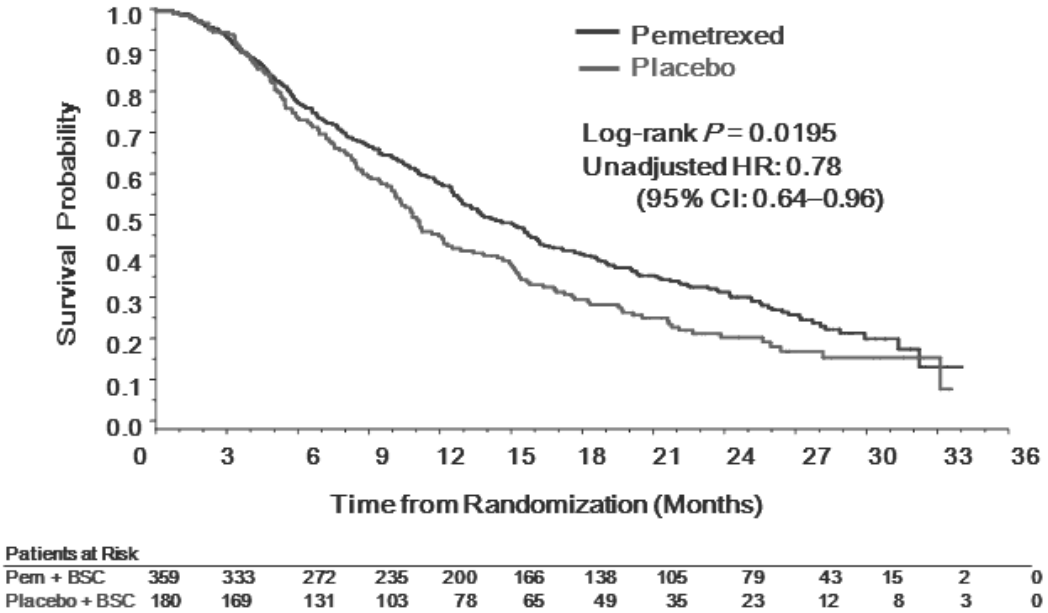


Figura 6.- Curva de supervivencia global desde la aleatorización (es decir, tras la fase de inducción)

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

1-Validez interna. Limitaciones de diseño y/o comentarios

El estudio PARAMOUNT presenta validez interna adecuada; es aleatorizado, doble ciego y comparado con placebo. Se realiza aleatorización de los pacientes mediante el método de minimización de Pocock y Simon. Se llevó a cabo un seguimiento de los pacientes hasta el éxitus

o fin del estudio y se estudió la causa de discontinuación de cada paciente. Se realizó un análisis por intención de tratar. Las variables estudiadas fueron supervivencia libre de progresión (variable principal) y supervivencia global (variable secundaria).

2-Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital

El comparador utilizado en el ensayo PARAMOUNT es adecuado pero insuficiente. Para aportar una evidencia científica más aplicable a la práctica, hubiera sido necesario un comparador adicional consistente en el empleo, en la fase de inducción, de un doblete de cisplatino + (gemcitabina/vinorelbina/taxano) seguido de pemetrexed en mantenimiento. Así se podría valorar si el uso de pemetrexed en inicio + mantenimiento –que es la pauta que se propone- aporta algo sobre el uso de pemetrexed sólo en mantenimiento. Hasta ahora, esta última parece la estrategia más exitosa en adenocarcinoma (5,2 meses adicionales de supervivencia si pemetrexed se usa sólo en matenimiento vs. 1,7 meses si pemetrexed se usa sólo en inicio).

Actualmente en la Guía Farmacoterapéutica de Andalucía no está aprobada la utilización doblete de cisplatino + pemetrexed en primera línea en adenocarcinoma, siendo utilizado en carcinoma de células grandes.

En la población del ensayo, la relación entre pacientes con adenocarcinoma y pacientes con cáncer de células grandes es de 12 a 1. En un estudio realizado sobre la población española por Salmerón et al.[14], la relación obtenida es muy diferente: 2.5 a 1. En un informe farmacoeconómico realizado por el laboratorio fabricante, se cita una relación de 6.25 a 1. En la clasificación histológica realizada en dicho informe, un 39% de los pacientes fueron incluidos en el grupo de histología no determinada[4,5].

La variable estudiada es adecuada, aunque sería preferible haber determinado como variable principal la supervivencia global y como variable secundaria la supervivencia libre de progresión. Sin embargo, se han publicado con posterioridad los datos maduros de supervivencia global con poder estadístico suficiente, paliando ese problema.

La pauta de tratamiento de cisplatino 75 mg/m^2 + pemetrexed 500 mg/m2 cada 21 días y la pauta de mantenimiento de pemetrexed 500 mg/m^2 cada 21 días en el ensayo, son las mismas que se utilizan en la práctica clínica.

La duración de tratamiento en la pauta de inducción, tanto en el estudio de Ciuleanu et al. como en el de Paz-Ares et al., puede presentar alguna duda, porque en la práctica clínica los ciclos administrados de doblete con platino son a menudo 6, y no sólo 4. Un ensayo clínico comparó la pauta de 6 ciclos de cisplatino con taxano o gemcitabina frente a la de 4 ciclos[15]. La SLP fue favorable a los 6 ciclos (HR=0,63; p<0,05), pero se mostró no-inferioridad en cuanto a la supervivencia global (Fig.7). Esto nos indica que, al menos en el estudio de Ciuleanu et al. (pemetrexed en mantenimiento tras 4 ciclos de doblete con platino), la ganancia en supervivencia se habría mantenido si la rama sin mantenimiento hubiera llegado a los 6 ciclos de inducción.

No tenemos datos fiables sobre dobletes con platino más pemetrexed usando 4 vs. 6 ciclos. La supervivencia global con 4 ciclos de inducción a base de platino + pemetrexed seguidos de placebo en el estudio de Paz-Ares et al. es de 14 meses. En el de Scagliotti et al., que usa hasta 6 ciclos, la supervivencia global es de 12,6 meses. Los datos no son comparables directamente, pues se trata de ramas no ajustadas de estudios distintos, pero se pueden considerar un indicio de que en los dobletes con pemetrexed también se daría la equivalencia entre el uso de 4 y 6 ciclos.

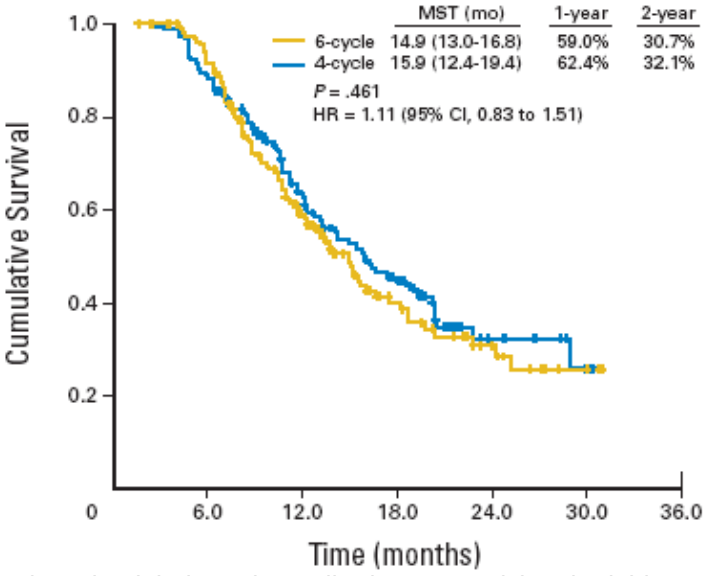


Fig.7 Curva de supervivencia global en el estudio de 4 vs. 6 ciclos de doblete con cisplatino (Park et al., 2007).

3-Relevancia clínica de los resultados:

La variable *supervivencia global* tiene una máxima relevancia clínica. El ensayo clínico comparativo de cisplatino + gemcitabina con otros dobletes de platino nos aporta la equivalencia entre las distintas alternativas de dobletes de platino[10]. El estudio comparativo de cisplatino + pemetrexed vs. cisplatino + gemcitabina como terapia de inicio en CPNM avanzado o metastático[8], nos aporta una mejoría discreta en eficacia en el grupo de pacientes con adenocarcinoma (1.7 meses en el grupo de pemetrexed HR=0.84 p=0.03), encontrándose este valor de HR en el límite de la relevancia clínica.

En el estudio pivotal de platino + (gemcitabina/vinorelbina/taxano) + mantenimiento con pemetrexed vs. platino + (gemcitabina/vinorelbina/taxano) + placebo en mantenimiento, se aporta un aumento bastante relevante de la supervivencia global, de 5.2 meses (HR=0.70 p=0.002), alcanzando una mediana de supervivencia de 15.5 meses[9].

El estudio PARAMOUNT, donde se realiza la comparación entre cisplatino + pemetrexed y posteriormente pemetrexed en mantenimiento vs. cisplatino + pemetrexed y posteriormente placebo en lugar del mantenimiento, se aporta un aumento de la supervivencia global de 2.9 meses, con HR=0.78 (0.64-0.96, p=0.02) y una mediana de supervivencia global de 13.9 meses[13].

Comparando los datos obtenidos en los dos estudios que valoran el uso de mantenimiento con pemetrexed, se observa aparentemente que los pacientes que iniciaron tratamiento con otros esquemas que no contenían pemetrexed presentaron al menos tan buenos resultados como los que usaron pemetrexed desde el principio. Cabe la hipótesis de que los pacientes que tienen el primer contacto con el fármaco en la fase de mantenimiento, obtengan un resultado superior en esta fase.

Hay que tener en cuenta que, en el estudio de Scagliotti et al., con cisplatino más pemetrexed o gemcitabina de inicio, a pesar de que, en pacientes con histología no escamosa, la supervivencia

global fue ligeramente superior para pemetrexed, sin embargo la supervivencia libre de progresión a los 3 meses, tras cuatro ciclos, fue equivalente en ambos grupos, es decir, el mismo número de pacientes llegarían hasta la fase de mantenimiento usando un doblete con pemetrexed que usando doblete con gemcitabina.

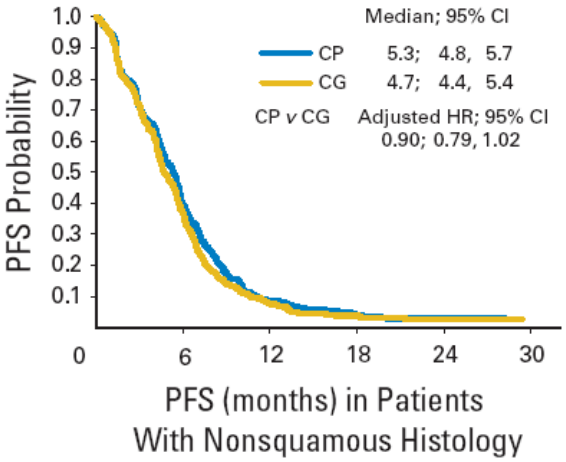


Fig. 8. Curvas de supervivencia global en pacientes con tumor no escamoso del estudio de Scagliotti et al: cisplatino más pemetrexed vs. cisplatino más gemcitabina.

5.2.c Evaluación de las pruebas de cribado utilizadas (farmacogenéticas, biomarcadores)

- Actualmente, las pruebas de cribado utilizadas son, en primer lugar, el biomarcador EGFR-M+ (mutación activadora del receptor para el marcador de crecimiento epidérmico), con el fin de comprobar la susceptibilidad al uso de TKI.

- En relación ya al uso de pemetrexed, las pruebas son de tipo histológico, para diferenciar, primero, entre CPNM escamoso y no escamoso. Esta diferenciación es imprescindible para usar pemetrexed, ya que este fármaco consigue peores resultados en el carcinoma escamoso que el tratamiento estándar[10].

- Una diferenciación adicional es, dentro del carcinoma no escamoso, entre cáncer de células grandes y adenocarcinoma. Es una diferenciación que hasta ahora quizá no se hacía rutinariamente en muchos servicios de Anatomía Patológica, al no tener asociada una decisión terapéutica diferenciada. Por la diferente eficacia de ambos subtipos en el uso de pemetrexed en primera línea, convendría disponer a esta diferenciación adicional, que es posible y de hecho se hace ya en muchos casos.

5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones

5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas

No disponibles.

5.3.b Comparaciones indirectas

5.3.b.1 Comparaciones Indirectas publicadas

No disponibles.

5.3.b.2 Comparaciones indirectas de elaboración propia

Nuestra incógnita en esta evaluación es conocer si el resultado de pemetrexed en mantenimiento es mejor en pacientes que han recibido previamente doblete con pemetrexed o en los que han recibido previamente doblete con otros agentes. A priori, no tenemos evidencia comparativa, por lo que no podemos suponer que uno sea superior al otro.

Sin embargo, disponemos de dos estudios que en ambos casos usan un comparador de placebo en mantenimiento, uno tras inducción con pemetrexed y otro tras inducción con otros agentes. Nos planteamos ajustar los resultados por este grupo placebo. Así podríamos comparar los resultados de un grupo de pacientes que había recibido pemetrexed en la inducción con los de otro grupo que había recibido otros agentes.

Tabla
COMPARACIÓN INDIRECTA PROPIA (Método Bucher, Calculadora Wells 2009)

	Mediana de supervivencia con pemetrexed	Mediana de supervivencia con placebo	HR (IC 95%)	P
Supervivencia global Pemetrexed 1*vs Placebo en mantenimiento (pretratados con pemetrexed)	13.9	11.0	0.78 (IC95%: 0.64-0.96)	0.0195
Supervivencia global Pemetrexed 2** vs Placebo (pretratados con otros agentes)	15.5	10.3	0.70 (IC95%: 0.56-0.88)	0.002
Comparación indirecta ajustada				
	HR (IC 95%)			P
Variable estudiada Pemetrexed 1 vs. Pemetrexed 2	0.897 (IC95%: 0.662-1.216)			-

-Software ITC Wells GA, Sultan SA, Chen L, Khan M, Coyle D. Indirect treatment comparison [computer program]. Version 1.0. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009.

*Pemetrexed 1: terapia de inicio doblete de platino + pemetrexed durante cuatro ciclos y no progresión de la enfermedad
*Pemetrexed 2: terapia de inicio doblete de platino + (gemcitabina/taxano/vinorelbina) durante cuatro ciclos y no progresión de la enfermedad

En esta comparación indirecta obtenemos la no existencia de diferencias estadísticamente significativas (HR: 0.90, IC95%: 0.66-1.22) en la supervivencia global en CPNM no escamoso entre el grupo de pemetrexed de mantenimiento posterior a doblete de platino + (gemcitabina/taxano/vinorelbina) y el grupo de pemetrexed de mantenimiento posterior al doblete de platino con pemetrexed. El intervalo de confianza es muy amplio, indicando escaso poder estadístico. Sin embargo, resulta suficiente como para considerar que el resultado en pacientes que han recibido otros agentes es al menos no inferior al de los que han recibido pemetrexed en la inducción (límite superior del HR=1.22, equivalente al inverso 0.82, clínicamente no relevante), mientras que no se podría decir lo mismo a la inversa (límite inferior del HR=0.66, extremo clínicamente relevante).

Por consiguiente, consideramos que:

1. En los pacientes que llegan al mantenimiento con pemetrexed, el resultado cuando se usa pemetrexed en inducción no es superior (y podría incluso ser inferior) al que se obtiene cuando se usa otro fármaco en la inducción, extremo que tendría plausibilidad biológica (mayor actividad de pemetrexed en tumores naive para pemetrexed).

2. El número de pacientes que progresan antes de poder iniciar el mantenimiento es idéntico en pacientes con inducción a base de pemetrexed que en los que hicieron la inducción con otros fármacos (misma SLP en el estudio de Scagliotti et al.).

3. En aquellos pacientes que presentan progresión en los 4 primeros ciclos, no tenemos razones para esperar un resultado mejor si el doblete incluyó pemetrexed que si hubiera incluido otro agente.

4. Los pacientes que, habiendo recibido docetaxel o pemetrexed durante el período de inducción hayan progresado (23%), ya no se podrán beneficiar del uso de estos agentes en la siguiente línea de tratamiento. El uso de gemcitabina o vinorelbina no es tan interesante para una línea posterior.

Es decir, la estrategia de platino más pemetrexed en inducción seguido de pemetrexed en mantenimiento no ha demostrado ser no inferior que la alternativa: platino más otro agente en inicio seguido de pemetrexed en mantenimiento. Sí ha demostrado ser mejor que 4 ciclos de platino más pemetrexed solos, sin mantenimiento. Pero eso nos parece insuficiente para recomendar esta estrategia en la práctica clínica.

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

5.4.1 Guías de Práctica clínica

Guía ICOPraxis (Instituto Catalán de Oncología)[16]: Se recomienda individualizar los beneficios y riesgos esperados en cada paciente de la estrategia de mantenimiento en el CPNM. En pacientes con CPNM de histología no escamosa, estadío IIIB/IV, con buen PS (0-1), y respuesta completa o parcial tras 4 ciclos de QT de inducción con pemetrexed y platino, valorar la administración de pemetrexed como terapia de mantenimiento.

NCCN[17]: Como primera línea de tratamiento contempla, entre las distintas posibilidades, el uso de pemetrexed en combinación con cisplatino en CPNM no escamoso. En el caso de no progresión de la enfermedad, se utiliza terapia de mantenimiento con pemetrexed posterior a un doblete de quimioterapia.

5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes

A nivel nacional: No hemos encontrado evaluaciones adicionales que consideren el estudio PARAMOUNT.

Otros países: La guía NICE[18,19], en la revisión de noviembre de 2012, indica lo siguiente:

"Las personas que han recibido pemetrexed combinado con cisplatino en primera línea no pueden recibir pemetrexed en mantenimiento.

Se recomienda pemetrexed como opción para el mantenimiento en pacientes con CPNM avanzado o metastásico de histología no predominantemente escamosa, si la enfermedad no ha progresado inmediatamente tras quimioterapia basada en platino con gemcitabina, paclitaxel o docetaxel".

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica

- Además de la revisión de los datos de seguridad de los ensayos pivotales de pemetrexed, se realiza una búsqueda bibliográfica por las diferentes bases de datos de alertas de seguridad. Se revisa la AEMPS, FDA, EMA, Drug Safety Update y The Canada Vigilance Adverse Reaction Online Database.

6.1.b 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 toxicidad hematológica, alopecia, emesis y astenia, y los más graves neutropenia y anemia grado 3-4.

En las tablas adjuntas se expone la incidencia comparada de efectos adversos. Los datos descritos en la primera tabla reflejan la exposición del fármaco pemetrexed + cisplatino en 839 pacientes para la indicación CPNM no escamoso que recibieron 6 ciclos de tratamiento. Entre ellos se presentan diferencias significativas, en los casos siguientes: toxicidad hematológica, pirexia y alopecia favorables a la combinación con pemetrexed, así como anorexia, insuficiencia renal aguda y náuseas, desfavorables.

En la segunda tabla, se expone la exposición al fármaco pemetrexed en mantenimiento con respecto a placebo, hasta progresión de la enfermedad o discontinuación por no tolerabilidad, en 539 pacientes. Los efectos adversos que presentaron diferencias significativas fueron los siguientes: anemia, neutropenia, leucopenia y fatiga.

Scagliotti G et al.[8] Datos del informe EPAR[10].					
Estudio pivotal de cisplatino (CDDP) más pemetrexed vs CDDP más gemcitabina en primera línea de CPNM avanzado o mestastásico.					
Resultados de seguridad					
Variable de seguridad evaluada en el estudio	***Pemetrexed + CDDP N=839***	***Gemcitabina + CDDP N=830***	***RAR (IC 95%)*** Diferencia Riesgo Absoluto	***p***	***NNH o NND (IC 95%)***
Reacciones adversas graves (RAG) posiblemente atribuidas al fármaco[2]					
- Pacientes con ≥1RAG	*16,6%*	*16,4%*	*0,2% (-3,4 a 3,7%)*	*n.s.*	*-*
- Retirada por RAG	*1,8%*	*2,8%*	*-1,0% (-2,4 a 0,5%)*	*n.s.*	*-*
- Muertes	*1,1%*	*0,7%*	*0,4% (-0,5 a 1,2%)*	*n.s.*	*-*
- Vómitos	*4,1%*	*2,8%*	*1,3% (-0,5 a 3%)*	*n.s.*	*-*
- Anemia	*2,6%*	*3,4%*	*-0,6% (-2,4% a 0,9%)*	*n.s.*	*-*
- Trombocitopenia	*1,9%*	*3,4%*	*-1,5% (-3,0 a 0,1%)*	*n.s.*	*-*
- Neutropenia febril	*1,1%*	*3,0%*	*-1,9% (-0,6 a -3,3%)*	*0,005*	*52 (30-171)*
- Anorexia	*1,3%*	*0,1%*	*1,2% (0,4 a 2,0%)*	*0,006*	*84 (50-259)*
- Pirexia	*0,1%*	*1,2%*	*-1,1% (-0,3 a -1,9%)*	*0,006*	*92 (54 a 325)*
- Insuficiencia renal aguda	*0,7%*	*0,0%*	*0,7% (0,1 a 1,3%)*	*0,031*	*140 (78-690)*
- Insuficiencia renal	*0,6%*	*0,7%*	*-0,1% (-0,9 a 0,6%)*	*n.s.*	*-*
Toxicidades de grado 3 y 4 con al menos un 3% en una rama[6]					
HEMATOLÓGICAS					
- Neutropenia	*15,1%*	*26,7%*	*-11,6%*	*<0,001*	*9*
- Anemia	*5,6%*	*9,9%*	*-4,3%*	*0,001*	*23*
- Trombocitopenia	*4,1%*	*12,7%*	*-8,6%*	*<0,001*	*12*
- Leucopenia	*4,8%*	*7,6%*	*-2,8%*	*0,019*	*36*
NO HEMATOLÓGICAS					
- Neutropenia febril	*1,3%*	*3,7%*	*-2,4%*	*0,002*	*42*
- Alopecia (cualquier grado)	*11,9%*	*21,4%*	*-9,5%*	*<0,001*	*11*
- Náuseas	*7,2%*	*3,9%*	*3,3%*	*0,004*	*30*
- Vómitos	*6,1%*	*6,1%*	*0,0%*	*n.s.*	*-*
- Deshidratación (cualquier grado)	*3,6%*	*2,0%*	*1,6%*	*n.s.*	*-*
- Fatiga	*6,7%*	*4,9%*	*1,8%*	*n.s.*	*-*

Intervalos de confianza calculados por los autores de esta revisión. En negativo se presentan los valores de RAR favorables a la combinación con pemetrexed.

Ciuleanu T et al.[9] Maintenance pemetrexed plus best supportive care (BSC) versus placebo plus BSC for non small-cell lung cancer: a randomised, double blind, phase III study.					
Resultados de seguridad					
Variable de seguridad evaluada en el estudio	***Pemetrexed mantenimiento N=441***	***Placebo N=222***	***RAR (IC 95%)*** Diferencia Riesgo Absoluto	***p***	***NNH o NND (IC 95%)***

Reacciones adversas graves (RAG) posiblemente atribuidas al fármaco[2]					
-Hematológicas				.	
- Neutropenia	*6 %*	*0 %*		*n.s.*	
- Anemia	*15 %*	*5 %*		*n.s.*	
- Leucopenia	*6 %*	*1 %*		*n.s.*	
- No hematológicas				.	
- ALT	*10 %*	*4 %*		*n.s.*	
-AST	*8 %*	*4 %*		*n.s.*	
- Fatiga	*24 %*	*10 %*		*n.s.*	
- Anorexia	*19 %*	*5 %*		*n.s.*	
- Infección	*5 %*	*2 %*		*n.s.*	
- Diarrea	*5 %*	*3 %*		*n.s.*	
- Náusea	*19 %*	*5 %*		*n.s.*	
-Vómitos	*9 %*	*1 %*		*n.s.*	
- Neuropatía sensitiva	*9 %*	*4 %*		*n.s.*	
- Mucositis/estomatitis	*7 %*	*2 %*		*n.s.*	
- Rash	*2 %*	*<1 %*		*n.s.*	
Toxicidades de grado 3 y 4 relacionada					
HEMATOLÓGICAS					
- Neutropenia	*3 %*	*0 %*	*3 % (1.4-4.5 %)*	*<0,05*	*34 (23-72)*
- Anemia	*3 %*	*<1 %*		*n.s.*	
- Leucopenia	*2 %*	*<1 %*		*n.s.*	
NO HEMATOLÓGICAS					
- ALT	*<1 %*	*0 %*		*n.s*	
-AST	*0 %*	*0 %*		*n.s.*	
- Fatiga	*5 %*	*<1 %*	*4.5 % (2.3-6.8%)*	*<0.05*	*23 (15-44)*
- Anorexia	*2 %*	*0 %*		*n.s.*	
- Infección	*2 %*	*0 %*		*n.s.*	
- Diarrea	*<1 %*	*0 %*		*n.s.*	
- Náusea	*<1 %*	*<1 %*		*n.s.*	
-Vómitos	*<1 %*	*0 %*		*n.s.*	
- Neuropatía sensitiva	*<1 %*	*0 %*		*n.s.*	
- Mucositis/estomatitis	*<1 %*	*0 %*		*n.s.*	
- Rash	*<1 %*	*0 %*		*n.s.*	

Paz Ares et al.[12] Datos del estudio PARAMOUNT					
Ensayo clínico de pemetrexed en mantenimiento vs placebo en CPNM avanzado o metastático en paciente que ha recibido tratamiento inducción pemetrexed + cisplatino (4 ciclos) y no ha progresado la enfermedad					
Resultados de seguridad					
Variable de seguridad evaluada en el estudio	***Pemetrexed N (nº 359)***	***Placebo N (nº 180)***	***RAR (IC 95%)*** Diferencia Riesgo Absoluto	***p***	***NNH o NND (IC 95%)****

Reacciones adversas graves (RAG) posiblemente atribuidas al fármaco					
- Pacientes con ≥1 RAG	*24%*	*7%*	*9% (14% a 5%)*	*p≤0.05*	*10.5 (7.1- 20.8)*
- Anemia	*14%*	*4%*	*17%(23% a 12%)*	*p≤0.05*	*5.7 (4.3 a 8.5)*
- Neutropenia	*8%*	*<1%*	*8% (11% a 5%)*	*p≤0.05*	*12.8 (9.2 a 21.1)*
- Leucopenia	*4%*	*0%*	*4% (6% a 2%)*	*p≤0.05*	*27.6 (18.0, 59.2)*
- Trombocitopenia	*3%*	*<1%*		*n.s.*	
- Alanina aminotransferasa	*3%*	*<1%*		*n.s.*	
- Fatiga	*16%*	*11%*		*n.s*	
- Náuseas	*11%*	*2%*	*9% (13% a 5%)*	*p≤0.05*	*11.6 (8.0 a 21.0)*
- Vómitos	*6%*	*2%*	*4% (7% a 1%)*	*p≤0.05*	*23.9 (13.8, 89.4)*
- Mucositis o estomatitis	*5%*	*2%*		*n.s.*	
- Edema	*5%*	*3%*		*n.s.*	
- Anorexia	*4%*	*1%*		*n.s.*	
- Dolor, algún evento	*3%*	*2%*		*n.s.*	
- Infección	*3%*	*2%*		*n.s.*	
- Diarrea	*3%*	*2%*		*n.s.*	
- Neuropatía	*3%*	*6%*		*n.s*	
- Lagrimeo ocular	*2%*	*<1%*		*n.s.*	
- Constipación	*2%*	*3%*		*n.s.*	
Toxicidades de grado 3-4 con al menos 1% en alguna rama					
- Anemia	*4%*	*<1%*	*4% (6% a 2%)*	*p≤0.05*	*25.6 (15.9, 66.4)*
- Neutropenia	*4%*	*0%*	*4% (6% a 2%)*	*p≤0.05*	*27.6 (18.0, 59.2)*
- Leucopenia	*2%*	*0%*		*n.s.*	
- Trombocitopenia	*1%*	*0%*		*n.s.*	
- Alanina aminotransferasa	*<1%*	*0%*		*n.s*	
- Fatiga	*4%*	*<1%*	*4% (6% a 1%)*	*p≤0.05*	*27.6 (16.8, 77.8)*
- Náuseas	*<1%*	*0%*		*n.s.*	
- Mucositis	*<1%*	*0%*		*n.s.*	
- Anorexia	*<1%*	*0%*		*n.s.*	
- Dolor	*<1%*	*0%*		*n.s.*	
- Infección	*1%*	*1%*		*n.s*	
- Neuropatía	*<1%*	*<1%*		*n.s*	

6.2. Seguridad. Ensayos Clínicos comparativos.

No se han localizado ensayos clínicos específicos sobre seguridad. Los datos de seguridad figuran en el apartado anterior.

6.3. Fuentes secundarias sobre seguridad.

Hasta el momento, la AEMPS no ha emitido ninguna alerta relacionada con este fármaco

6.4. Precauciones de empleo en casos especiales

-Precauciones

- Se debe administrar un corticosteroide para reducir la incidencia y gravedad de las reacciones cutáneas.
- La mielotoxicidad suele ser la toxicidad limitante de la dosis. Deben seguirse las indicaciones del ajuste posológico además de la administración de ácido fólico para reducir esta toxicidad.
- Se debe realizar una valoración de la función renal y hepática antes cada administración del medicamento.
- Se ha estudiado un número insuficiente de pacientes con aclaramiento de creatinina inferior a 45 mL/min, no se recomienda su uso en este tipo de pacientes. En caso de insuficiencia renal leve o moderada deben evitar tomar AINEs desde dos días antes a dos después de la administración de pemetrexed.
- Se han notificado acontecimientos renales graves, en ocasiones relacionados con factores de riesgo como deshidratación, hipertensión preexistente o diabetes.
- Los valores de bilirrubina total debe ser ≤ 1,5 veces el límite superior de la normalidad. La fosfatasa alcalina (FA), aspartato transaminasa (AST o SGOT) y alanina transaminasa

(ALT o SGPT) deben ser ≤ 3 veces el límite superior de la normalidad. Se aceptan valores de fosfatasa alcalina, AST y ALT ≤ 5 veces el límite superior de la normalidad si existe afectación tumoral en el hígado.

- Se desconoce el efecto de la presencia de líquido en tercer espacio, tal como derrame pleural o ascitis, en el tratamiento con pemetrexed. Se debe considerar el drenaje estos líquidos antes de iniciar el tratamiento.
- Se ha observado deshidratación severa a causa de la toxicidad gastrointestinal. Los pacientes deben recibir tratamiento antiemético adecuado e hidratación apropiada antes y/o después de recibir el tratamiento.
- Se han comunicado con poca frecuencia acontecimientos cardiovasculares graves, incluyendo infarto de miocardio, y acontecimientos cerebrovasculares, normalmente cuando se administraba en combinación con otro agente citotóxico. La mayoría de los pacientes en los que se han observado estos efectos tenían factores de riesgo cardiovascular previos
- No se recomienda el uso concomitante de vacunas de microorganismos vivos atenuados debido a la inmunosupresión que presentan los pacientes oncológicos.
- Pemetrexed puede ser genotóxico y causar infertilidad irreversible, por ello se advierte a los pacientes varones en edad fértil que no engendren hijos durante el tratamiento y hasta 6 meses después y se aconseja que los pacientes varones soliciten asesoramiento sobre la posibilidad de acudir a un banco de esperma antes de comenzar el tratamiento.
- Se han notificado casos de neumonitis por irradiación en pacientes tratados con radioterapia previa, concomitante o posterior a su tratamiento con pemetrexed. Se debe prestar especial atención a estos pacientes, y tener precaución cuando se utilicen otros agentes radiosensibilizantes.
- Pemetrexed puede causar astenia, se debe informar a los pacientes de que tengan precaución a la hora de conducir y manejar maquinaria.
- Embarazo: No se dispone de datos sobre el uso de pemetrexed en mujeres embarazadas pero se sospecha que el pemetrexed, cuando se administra durante el embarazo, puede causar defectos congénitos graves. No debe administrarse pemetrexed durante el embarazo a no ser que sea claramente necesario, después de evaluar cuidadosamente la necesidad de tratamiento de la madre y el riesgo para el feto.

-Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a pemetrexed o alguno de los excipientes
- Lactancia materna, no se sabe si pemetrexed se excreta en la leche materna por lo que no se puede excluir la posibilidad de aparición de reacciones adversas en el lactante.
- Administración concomitante de la vacuna de la fiebre amarilla

-Interacciones

- Uso concomitante de pemetrexed con fármacos nefrotóxicos (p. ej. aminoglucósidos, diuréticos del asa, derivados del platino, ciclosporinas) podrían, potencialmente, producir un retraso en el aclaramiento de pemetrexed. Esta combinación debe usarse con precaución. Si fuera necesario utilizar alguno de estos fármacos, el aclaramiento de creatinina debe vigilarse estrechamente. La misma recomendación se llevaría a cabo en la administración concomitante de sustancias que se eliminan por secreción tubular (p. ej. probenecid, penicilina)

- En pacientes con la función renal normal (aclaramiento de creatinina ≥ 80 ml/min), la administración de altas dosis de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs, como ibuprofeno > 1.600 mg/día) y ácido acetilsalicílico a dosis elevadas (≥ 1,3 g diarios) pueden disminuir la eliminación de pemetrexed. Por lo tanto debe tenerse precaución. En pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina de 45 a 79 ml/min), debe evitarse la administración concomitante de pemetrexed con AINEs durante 2 días antes, el mismo día y 2 días después de la administración de pemetrexed. En ausencia de datos relativos a la posible interacción con AINEs de semividas más largas tales como piroxicam o rofecoxib, en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada, debe interrumpirse la administración concomitante con pemetrexed durante al menos los 5 días anteriores, el mismo día y 2 días después de la administración de pemetrexed.

- El pemetrexed sufre un metabolismo hepático limitado. Los resultados de los estudios *in vitro* con microsomas hepáticos humanos indicaron que no es previsible que pemetrexed produzca una inhibición clínicamente significativa del aclaramiento metabólico de los fármacos metabolizados a través de los citocromos CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 y CYP1A2.
- La elevada variabilidad intraindividual del estado de la coagulación durante las enfermedades y la posibilidad de interacción entre los anticoagulantes orales y la quimioterapia antineoplásica, requiere un aumento de la frecuencia de control del INR (Cociente Normalizado Internacional) si se decide tratar al paciente con anticoagulantes orales.

-Monitorización de efectos adversos:

- Ajuste de dosis: Si los pacientes desarrollan toxicidades ≥ Grado 3, se debe retrasar la administración de pemetrexed hasta que la toxicidad se haya recuperado hasta un valor menor o igual al que el paciente presentaba antes del tratamiento.

Tabla de modificación de la dosis de pemetrexed (como agente único o en combinación) y cisplatino – Toxicidades hematológicas	
Nadir de recuento absoluto de neutrófilos (ANC) < 500 /mm3 y nadir de plaquetas ≥ 50.000 /mm3	75 % de la dosis previa (de pemetrexed y de cisplatino).
Nadir de plaquetas < 50.000 /mm3 independientemente del nadir del recuento absoluto de neutrófilos (ANC)	75 % de la dosis previa (de pemetrexed y de cisplatino).
Nadir de plaquetas < 50.000 /mm3 con hemorragia, con independencia del nadir de recuento absoluto de neutrófilos (ANC)	50 % de la dosis previa (de pemetrexed y de cisplatino)

Tabla de modificación de la dosis de pemetrexed (como agente único o en combinación) y cisplatino – Toxicidades no hematológicas excepto neurotoxicidad		
	Dosis de pemetrexed (mg/m2)	**Dosis cisplatino (mg/m2)**
Cualquier toxicidad grado 3 ó 4 excepto mucositis	75 % de la dosis previa	75 % de la dosis previa
Cualquier diarrea que requiera hospitalización (independientemente del grado) o diarrea grado 3 ó 4.	75 % de la dosis previa	75 % de la dosis previa
Mucositis grado 3 ó 4	50 % de la dosis previa	100 % de la dosis previa

Tabla de modificación de la dosis de pemetrexed (como agente único o en combinación) y cisplatino – Neurotoxicidad		
Grado CTCa	**Dosis de pemetrexed (mg/m2)**	**Dosis de cisplatino (mg/m2)**
0 – 1	100 % de la dosis previa	100 % de la dosis previa
2	100 % de la dosis previa	50 % de la dosis previa

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

- La falta de prescripción o administración del complejo vitamínico aumentaría la toxicidad hematológica o gastrointestinal. Debe asegurarse su prescripción en el protocolo de tratamiento, explicando al paciente la necesidad de tomárselo.
- Para la prevención de las reacciones adversas cutáneas, debe asegurarse la prescripción de dexametasona, explicando al paciente la necesidad de tomárselo.
- Informar la toxicidad renal de pemetrexed con el uso concomitante con AINE. Debe avisarse en los protocolos con este fármaco.

7. AREA ECONÓMICA

7.1-Coste del tratamiento. Coste incremental

Consideramos que el coste de cisplatino es igual en las distintas opciones. Las dosis se han calculado para una superficie corporal de 1.65m^2, y los costes se estimaron suponiendo un máximo de aprovechamiento de los viales. Una superficie corporal mayor sería más desfavorable al fármaco más caro (pemetrexed). Para el cálculo de precio con un sentido pragmático, se ha tomado un coste aproximado de las ofertas disponibles actualmente. Puede haber variaciones a la baja en el coste real, sobre todo en el caso de los medicamentos en los que existen varias alternativas comerciales, como gemcitabina, paclitaxel o vinorelbina.

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s medicamento				
	Pemetrexed (+ CDDP) Presentación	**Gemcitabina (+CDDP)** Presentación	**Paclitaxel (+ CDDP)** Presentación	**Vinorelbina (+ CDDP)** Presentación
Precio unitario (PVL+IVA)	1154,00 € vial 500 mg 2,308€/mg	20,46 € vial 2 g 10,23 €/g	30.00 € vial 300 mg 0,10 €/mg	14,20 € vial 50 mg 0,284 €/mg
Posología (ciclos 21 días)	500 mg/m2 (825 mg) día 1	1.250 mg/m2 (2.062,5 mg) días 1 y 8	200 mg/m2 (330 mg) día 1	30 mg/m2 (49.5 mg) días 1 y 8
Coste ciclo	1.904,10 €	42.20 €	33,00 €	28.12 €
Coste tratamiento completo 4 ciclos 5 ciclos**	7.616,40 € 9.520,50 €	168,80 € 211,00 €	132,00 € 165,00 €	112.48 € 140.60 €
Coste incremental (diferencial)* respecto a la terapia de referencia 4 ciclos 5 ciclos	7.447,60 € 9.309,50 €	referencia	36,80 € 46,00 €	56.32 € 70.40
*Diferencia de coste global respecto al fármaco evaluado				

** Mediana de supervivencia libre de progresión; puede estar minusvalorada porque incluye a los pacientes con carcinoma escamoso, que tienen una progresión mucho más rápida y que por tanto reciben menos ciclos. Una SLP mayor aportaría datos más perjudiciales para el producto más caro (pemetrexed). En el informe realizado anteriormente para el uso de pemetrexed en primera línea se realiza esta comparación de costes y se emplea como mediana, para el cálculo de costes, 6 meses (teniendo en cuenta que la SLP en pacientes con tumores no escamosos supera esa cifra). Hemos optado aquí por una estimación más conservadora, considerando que ninguno recibe más de 6 ciclos y que algunos no llegan a recibirlos, por lo que la media real se situaría entre 5 y 6 ciclos.

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s		
	Medicamento	
	Pemetrexed mantenimiento Presentación	**Placebo** Presentación
Precio unitario (PVL+IVA)	1154,00 € vial 500 mg 2,308€/mg	
Posología (ciclos 21 días)	500 mg/m2 (825 mg) día 1	
Coste día	1.904,10 €	sin coste
Coste tratamiento completo Total no escamoso (6,4 ciclos) Adenocarcinoma (6,7 ciclos) Carcinoma células grandes (5 ciclos)	12.186,24 € 12.757,47 € 9.520,50 €	
Coste incremental (diferencial) ** respecto a la terapia de referencia Total no escamoso (6.4 ciclos) Adenocarcinoma (6,7 ciclos) Carcinoma células grandes (5 ciclos)	12.186,24 € 12.757,47 € 9.520,50 €	referencia

El coste incremental podría ser inferior teniendo en cuenta algunos costes asociados como la menor incidencia de efectos adversos en el grupo de pemetrexed. Esto supondría una reducción de medicación concomitante. Además, en el caso de tratamiento de inicio con gemcitabina, hay que considerar la administración de la medicación en los día 1 y 8 de cada ciclo. Existen otros

costes asociados aún más difíciles de conocer y valorar, como el coste de la atención médica a pacientes que aumentan la supervivencia a pesar de haber presentado progresión tumoral. Estos extremos exceden las limitaciones de este informe.

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s		
	Medicamento	
	Cisplatino + pemetrexed inicio y pemetrexed mantenimiento	**Cisplatino + gemcitabina inicio y pemetrexed mantenimiento**
Precio unitario (PVL+IVA)	Cispt: 2.9 € vial 50 mg 0.058 €/mg Pem:154,00€vial 500mg 2,308€/mg	Cispt: 2.9 € vial 50 mg 0.058 €/mg Gem: 20,46 € vial 2 g 10,23 €/g Pem:154,00€vial 500mg 2,308€/mg
Posología (ciclos 21 días)	Cispt: 75 mg/m2 (123.75 mg) día 1 Pem: 500 mg/m2 (825 mg) día 1	Cispt: 75 mg/m2 (123.75 mg) día 1 Gem: 1.250 mg/m2 (2.062,5 mg) días 1 y 8 Pem: 500 mg/m2 (825 mg) día 1
Coste tratamiento inicio	7.645,1 €	197,5 €
Coste tratamiento mantenimiento Total no escamoso* (6,4 ciclos) Adenocarcinoma* (6,7 ciclos) Carcinoma células grandes* (5 ciclos)	 9.383,4 € 9.823,2 € 7.330,8 €	 9.383,4 € 9.823,2 € 7.330,8 €
Coste tratamiento completo Total no escamoso (6,4 ciclos) Adenocarcinoma (6,7 ciclos) Carcinoma células grandes (5 ciclos)	 17.028,5 € 17.468,3 € 14.975,9 €	 9.580,7 € 10.020,7 € 7.528,3 €
Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia Total no escamoso (6.4 ciclos) Adenocarcinoma (6.7 ciclos) Carcinoma células grandes (5 ciclos)	 7.447,6 € 7.447,6 € 7.447,6 €	Referencia

En el coste de pemetrexed en mantenimiento se ha tenido en cuenta que el 77% de pacientes no progresan y sólo ellos reciben la medicación, por lo que los costes se han multiplicado por el factor 0,77.

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

Coste Eficacia Incremental (CEI)
Variables continuas

Referencia	Tipo de resultado	**VARIABLE evaluada**	**Eficacia de A**	**Eficacia de B**	**Diferencia de eficacia**	**Coste incremental**	**CEI (IC95%)**
E. pivotal primera línea Scagliotti Pemetrexed vs gemcitabina	Total no escamoso	Supervivencia global (SG)	11,8 meses	10,4 meses	1,4 meses	9.309,5 €	6.649,6 €/mes 79.795,7 €/año
	Adenocarcinoma	SG	12.6 meses	10.9 meses	1,7 meses	9.309,5 €	5.476,2 €/mes 65.714,1 €/año
	Células grandes	SG	10.4 meses	6.7 meses	3.7 meses	9.309,5 €	2.516,1 €/mes 30.193,0 €/año
Ciuleanu: mantenimiento tras platino + gemcitabina /taxano	Total no escamoso	SG	15.5 meses	10.3 meses	5.2 meses (IC95%: 0.56-0.88)	12.186,2 €	2.343,5 €/mes 28.122,1 €/año
	Adenocarcinoma	SG	16.8 meses	11.5 meses	5.3 meses (IC95%: 0.56-0.96)	12.757,5 €	2.407,1 €/mes 28.884,8 €/año
	Células grandes*	SG	8.4 meses	7.9 meses	0.5 meses (IC95%: 0.36-2.65)	9.502,5 €	19.005,0 €/mes 228.060,0 €/año

Los datos de eficacia se extraen del apartado 4.1 y los de coste incremental o diferencial del apartado 7.1

*Los datos obtenidos de los pacientes de carcinoma de células grandes en el estudio de Ciuleanu et al. no tienen relevancia debido al escaso número de pacientes incluidos en este grupo, que condiciona un insuficiente poder estadístico.

Interpretación: Según los datos de eficacia del ensayo pivotal en primera línea y el coste del tratamiento, por cada año adicional de supervivencia, el coste adicional estimado es de 79.795,68€. Esto parece encontrarse por encima de los dinteles de eficiencia habitualmente utilizados internacionalmente. Estudiando por subgrupos, en los pacientes con carcinoma de células grandes, el coste adicional es menor debido a una mayor eficacia del tratamiento (30.193,0 €). En los pacientes con adenocarcinoma no ocurre lo mismo, el coste adicional calculado es de 65.714,1 €. El hecho de que el resultado en el total de no escamosos sea superior al de ambos grupos por separado se debe al artefacto que aparece al utilizar la diferencia de medianas, que es un valor algo errático.

La alternativa de tratamiento con pemetrexed en mantenimiento, en pacientes que no progresan a 4 ciclos de terapia basada en doblete de platino más gemcitabina, sería mucho más coste-eficiente (28.884,8 €/año vida ganado), como ya se consideró en la evaluación previa. Estos datos mantienen la idea de que es preferible reservar pemetrexed para el mantenimiento que usarlo en la inducción.

Coste Eficacia Incremental (CEI) **Variables continuas**							
Referencia	Tipo de resultado	**VARIABLE evaluada**	**Eficacia de A**	**Eficacia de B**	**Diferencia de eficacia (IC95%)**	**Coste incremental**	**CEI (IC95%)**
Ciuleanu: mantenimiento tras platino + gemcitabina /taxano	Total no escamoso	Supervivencia global	15.5 meses	10.3 meses	5.2 meses	12.186,2 €	2.343,5 €/mes 28.122,1 €/año
Paz-Ares: mantenimiento tras platino + pemetrexed	Total no escamoso	Supervivencia global	13.9 meses	11.0 meses	2.9 meses	12.186,2 €	4.202,1 €/mes 50.425,8 €/año
Los datos de eficacia se extraen del apartado 4.1, y los de coste incremental o diferencial, del apartado 7.1.							

Se lleva a cabo la comparación de ambos estudios de pemetrexed en mantenimiento, uno de ellos utilizando cisplatino + gemcitabina como terapia de inicio y el otro usando cisplatino + pemetrexed, ya que según el estudio pivotal realizado por Scagliotti et al la proporción de pacientes que no progresa en ambos estudios es la misma, con lo cual se benefician del tratamiento de mantenimiento los mismos pacientes.

Según los datos de eficacia de ambos estudios, por cada año adicional de supervivencia, el coste adicional con el uso de pemetrexed en mantenimiento en aquellos pacientes que han recibido como primera línea gemcitabina es de 28.122,1 €, coste que se encuentra dentro de los rangos de eficiencia aceptados (30.000-50.000€/AVG). En el caso de utilizar pemetrexed en mantenimiento previo tratamiento de primera línea con pemetrexed, el coste-eficacia por año de vida adicional es de 50.425,82 €, superando el dintel de eficiencia establecido.

No se obtiene el CEI de comparar ambas estrategias, ya que la más cara (pemetrexed en mantenimiento cuando ya se ha usado pemetrexed en inducción) no presenta superioridad en eficacia frente a la más económica (doblete con gemcitabina de inducción y pemetrexed en mantenimiento).

7.2.b-Coste eficacia incremental. Estudios publicados

El modelo fármaco-económico presentado por el laboratorio al NICE en el tratamiento del CPNM de primera línea, toma como media de tratamientos administrados 3.6 ciclos, cuando la mediana obtenida en el estudio es de 5 ciclos. Esta diferencia entre los dos valores es debida a que no se ha excluido a los pacientes con CPNM escamoso, que reciben menor número de ciclos.

Ese mismo estudio realiza una clasificación de los pacientes en respondedores (regla de continuidad), para los cuales establece un máximo de administración de 4 ciclos, y no respondedores (regla de no continuidad) donde el número de ciclos máximo es de 3. Esta dosis máxima de cuatro ciclos se realiza de acuerdo con las guías inglesas y galesas, basándose en el no beneficio de extender el tratamiento después de los cuatro ciclos. Se citan los estudios de Smith 2001 y von Plessen 2006, aunque la evidencia de ambos artículos es claramente insuficiente, y uno de ellos está basado en una pauta quimioterápica que no se emplea en la actualidad. La media de número de ciclos estimados como dato de partida en el estudio farmacoeconómico para pacientes con adenocarcinoma, en el caso de no aplicar la regla de la continuación es de 3.23 ciclos, y si se aplica la regla de la continuación sería de 2.88 ciclos. Esto resulta favorable para el fármaco más caro (pemetrexed).

El estudio anterior tiene en cuenta diferencias en la proporción de pacientes que progresan en ambas ramas, cuando esa diferencia está lejos de la significación estadística, como se ha visto en el apartado de eficacia; lo mismo ocurre con otras variables que condicionan el resultado económico. Los datos obtenidos en este análisis presentado por el laboratorio al NICE, fueron los siguientes: £18.370/QALY para adenocarcinoma y £8.035/QALY para carcinoma de células grandes.

El estudio de Klein et al.[20], publicado en noviembre de 2009, compara el impacto de dos años de tratamiento con Cis/Pem frente a otras tres alternativas comercializadas en EEUU. Los datos se obtuvieron del ensayo que compara directamente Cis/Gem frente a Cis/Pem y de un modelo de comparación de tratamientos mixto. El coste incremental por año de vida ganado en todos los pacientes con CPNM es de 104,577$ para Cis/Pem frente a Cis/Gem y de 231,291$ para Cis/Pem frente a Carb/Pac. En el subtipo preespecificado de tumor no escamoso, el coste incremental por año de vida ganado es de 83,537$ para Cis/Pem frente a Cis/Gem y de 178,613$ para Cis/Pem frente a Carb/Pac.

El estudio de Matter-Walstra et al.[21], publicado en 2012, valora el coste/utilidad del uso de pemetrexed en mantenimiento tras una primera línea de tratamiento no basada en pemetrexed para el sistema sanitario suizo. El coste de la terapia de mantenimiento + cuidados paliativos supone 99.705€ con un efecto de 0,82 QALY, frente a la terapia soporte, que cuesta 71.316€ con un efecto de 0,56 QALY. Esto supone un incremento de 0,27 QALY con la terapia de mantenimiento asociado a un incremento de coste de 28.389€. El coste/utilidad de la terapia de mantenimiento + cuidados paliativos vs. cuidados paliativos únicamente, supone 106.202 €/QALY. En este estudio se consideran todos los costes de la terapia de soporte de los pacientes que sobreviven durante más tiempo con el tratamiento de mantenimiento; a esto se debe la gran diferencia de costes entre ambas alternativas.

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

Se compara la nueva estrategia (usar platino + pemetrexed en inducción y pemetrexed mantenimiento), frente a la recomendada hasta ahora por la GFTHA: usar platino + otro fármaco en inducción y pemetrexed en mantenimiento.

Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento en un hospital de 500 camas, coste estimado anual y unidades de eficacia anuales				
Nº anual de pacientes	Coste incremental por paciente	Diferencia de eficacia entre medicamentos estudiados	Impacto económico anual	Unidades de eficacia anuales
Total no escamoso N= 22	7.447,6 €	0 meses	163.847,2 €	0

Interpretación. Se estima que durante un año serán tratados un total de 22 pacientes con el nuevo fármaco. El coste anual adicional para el hospital será de 163.847,2 €. Debido a la ausencia de comparación directa y con los resultados obtenidos de la comparación indirecta realizada, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (HR: 0.897 IC95%: 0.662-1.216) en la supervivencia global entre el uso de las dos opciones terapéuticas estudiadas. Los pacientes no obtendrían un beneficio al ser tratados con pemetrexed desde el inicio de tratamiento.

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

No procede

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

Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento en Andalucia, coste estimado anual y unidades de eficacia anuales				
Nº anual de pacientes	Coste incremental por paciente	Diferencia de eficacia entre medicamentos estudiados	Impacto económico anual	Unidades de eficacia anuales
Total no escamoso N= 385	7.447,6 €	0 meses	2.867.326 €	0

Interpretación. Se estima que durante un año serían tratados en Andalucía un total de 385 pacientes con CPNM no escamoso con la línea terapéutica de mantenimiento con pemetrexed tras doblete de cisplatino + pemetrexed. El coste anual adicional para el SSPA sería de 2.867.326€. Debido a la ausencia de comparación directa y con los resultados obtenidos de la comparación indirecta realizada, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (HR: 0.897 IC95%: 0.662-1.216) en la supervivencia global entre el uso de las dos opciones terapéuticas estudiadas. Los pacientes no obtendrían un beneficio al ser tratados con pemetrexed desde el inicio de tratamiento.

8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA.

8.1 Descripción de la conveniencia

La administración de vinorelbina y gemcitabina se realiza los días 1 y 8 de cada ciclo (cada 21 días). La administración de pemetrexed, paclitaxel y docetaxel es solamente el día 1 de cada ciclo. Vinorelbina se puede administrar por vía oral, aunque con un aumento importante de reacciones adversas gastrointestinales y a un coste muy superior.

El tiempo de infusión de vinorelbina es el mismo que pemetrexed (15 minutos); la infusión de gemcitabina se realiza en 30 minutos, la infusión de paclitaxel en 3 horas y la infusión de docetaxel dura aproximadamente una hora.

8.2 Influencia de la conveniencia en la efectividad del tratamiento

No parece que pueda influir de forma relevante.

9.- AREA DE CONCLUSIONES.

9.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas

A) Aspectos clínico-terapéuticos

EFICACIA: la investigación clínica no avala la superioridad de la pauta propuesta (platino más pemetrexed seguido de pemetrexed en mantenimiento) sobre la pauta de platino más otro fármaco, seguidos de pemetrexed en mantenimiento (recomendada por la GFTHA). Una comparación indirecta ajustada obtiene no inferioridad de la pauta recomendada frente a la propuesta ahora. En cambio, no asegura la no inferioridad de la pauta propuesta frente a la recomendada (HR: 0.897; IC95%: 0.662-1.216).

El uso de pemetrexed o docetaxel en la inducción, impide la posibilidad de utilizar estos fármacos como segunda o tercera línea de tratamiento en los pacientes que progresan en los cuatro primeros ciclos.

En los pacientes con carcinoma de células grandes, la GFTHA sí recomendaba su uso desde el inicio, debido a una ventaja más relevante en eficacia (mediana supervivencia 3.7 meses).

SEGURIDAD: La toxicidad de pemetrexed asociado con platino, parece algo menor en las reacciones hematológicas que el resto de combinaciones (gemcitabina/taxano/vinorelbina). La incidencia de reacciones adversas graves es similar con ambos esquemas de tratamiento.

B) Aspectos relacionados con la evaluación económica

- Coste eficacia incremental e impacto presupuestario

El coste de pemetrexed es mucho más elevado que las alternativas, aunque resulta razonablemente eficiente en carcinoma de células grandes en inicio y mantenimiento y en adenocarcinoma en mantenimiento. El impacto sobre el coste global sería muy superior de incluirlo en adenocarcinoma (38%) que solo en carcinoma de células grandes (6%). El coste global en Andalucía sería de 2.8 millones de euros y unos 160 mil euros en un hospital de 500 camas.

9.2 Decisión

- 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.
- X **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.

9.3 Condiciones de uso
(Solo en caso de clasificación D-E de la guía GINF)

No procede.

10.- BIBLIOGRAFÍA.

1. Spain. Estimated cancer prevalence, adult population: both sexes. GLOBOCAN 2008, IARC. Disponible: http://globocan.iarc.fr/summary_table_pop_prev.asp?selection=184724&title=Spain&sex=0&window=1&sort=0&submit=%A0Execute%A0 [acceso 12.11.2012].

2. Sanchez de Cos Escuin J. El cáncer de pulmón en España. Epidemiología, supervivencia y tratamientos actuales. Arch Bronconeumol 2009;45(7):341-8.

3. Sánchez de Cos Escuin J, Miravet Sorribes L, Abal Arca J, Nuñez Ares A, Hernández Hernández J, Castañar Jover, et al. Estudio multicéntrico epidemiológico-clínico de cáncer de pulmón en España (estudio EpicliCP-2003). Arch Bronconeumol 2006;42(9):446-52

4. National Lung Cancer Audit (LUCADA 2007). Key findings about the quality of care for people with Lung Cancer in England and Wales, for the audit period 2006. The Information Centre. Disponible: http://www.ic.nhs.uk/webfiles/Services/NCASP/audits%20and%20reports/19100507%20IC%20Lung%20Cancer%20Audit%20Report%202006-FV.pdf [acceso 12.11.2012].

5. Pemetrexed. Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía. Disponible http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/InformesHosp_abc.htm#P [consultado 30/11/2012].

6. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2008 Jul 20;26(21):3543-51.

7. Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, Kim JH, Krzakowski M, Laack E, Wu YL, Bover I, Begbie S, Tzekova V, Cucevic B, Pereira JR, Yang SH, Madhavan J, Sugarman KP, Peterson P, John WJ, Krejcy K, Belani CP. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. Lancet. 2009 Oct 24;374(9699):1432-40.

8. Alimta®. European Public Asessment Report. Disponible: http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/alimta/alimta.htm [consultado: 18.11.2012].

9. Alimta®. FDA. Disponible: http://www.accessdata.fda.gov/Scripts/cder/DrugsatFDA/index.cfm?fuseaction=Search.Overview&DrugName=ALIMTA [consultado: 18.11.2012].

10. Paz-Ares L, de Marinis F, Dediu M, Thomas M, Pujol JL, Bidoli P, Molinier O, Sahoo TP, Laack E, Reck M, Corral J, Melemed S, John W, Chouaki N, Zimmermann AH, Visseren-Grul C, Gridelli C. Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2012 Mar;13(3):247-55.

11. Paz-Ares L, De Marinis F, Dediu M, Thomas M, Pujol J-L, Bidoli R. PARAMOUNT: Final overall survival (OS) results of the phase III study of maintenance pemetrexed (pem) plus best supportive care (BSC) versus placebo (plb) plus BSC immediately following induction treatment with pem plus cisplatin (cis) for advanced nonsquamous (NS) non-small cell lung cancer (NSCLC). ASCO Annual Meeting 2012.

12. Salmerón D, Chirlaque MD, Isabel Izarzugaza M, Sánchez MJ, Marcos-Gragera R, Ardanaz E, Galceran J, Mateos A, Navarro C. Lung cancer prognosis in Spain: the role of histology, age and sex. Respir Med. 2012 Sep;106(9):1301-8.

13. Pemetrexed for the first line treatment of non-small cell lung cancer. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Submission Eli Lilly and Company Limited-December 2008.

14. ICOPraxis para el tratamiento médico y con irradiación del cáncer de pulmón de célula no pequeña. 1ª edición: Noviembre de 2011, Instituto Catalán de Oncología. Departamento de Salud. Generalitat de Cataluña.

15. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Pemetrexed for the first-line treatment of non-small-cell lung cancer Disponible: www.nice.org.uk/TA181 [acceso 12.11.2012].

16. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Pemetrexed for the maintenance treatment of non-small-cell lung cancer. Disponible en: www.nice.org.uk/guidance/TA190 [acceso 12.11.2012].

17. Klein R, Muehlenbein C, Liepa AM, Babineaux C, Welage R, Schwartzberg L. Cost-effectiveness of pemetrexed plus cisplatin as first-line therapy for advanced nonsquamous non-small cell lung cancer. J Thorac Oncol. 2009(4):1404–14.

18. Matter-Walstra K, Joerger M, Kühnel U, Szucs T, Pestalozzi B, Schwenkglenks M. Cost-effectiveness of maintenance pemetrexed in patients with advanced nonsquamous-cell lung cancer from the perspective of the Swiss health care system. Value Health. 2012 Jan;15(1):65-71.

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

Fecha de evaluación por el Comité: 07/02/2013

Decisión adoptada por el Comité: **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 I 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**:**
Yolanda Borrego Izquierdo, Emilio Jesús Alegre del Rey, Javier Bautista Paloma
Diciembre 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

ANEXOS

APARTADO 5.2.b.1

Análisis de validez interna de un ensayo clínico

Referencia del ensayo evaluado:

Tabla 5.2.b1 **Tabla unificada de sesgos (Colaboración Cochrane)** **Evaluaciones del riesgo de sesgo**			
Item	**Descripción** **(cita) Paz-Ares L et al. Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial**	**Apoyo para la valoración**, observaciones que fundamentan la evaluación.	**Evaluación del riesgo de sesgo** (Alto riesgo, Bajo riesgo, Riesgo poco claro)
Sesgo de selección			
Generación de la secuencia de aleatorización	Se realizó la aleatorización mediante el Método de minimización de Pocock y Simon		Bajo riesgo
Ocultación de la asignación	La asignación al grupo pemetrexed o placebo se realizó mediante un programa informático centralizado interactivo.		Bajo riesgo
Sesgo de realización			
Cegamiento de los participantes y del personal	Para ocultar el enmascaramiento, interviene una tercera persona (desconocida por paciente y médico) quien conoce la asignación del paciente a control o placebo. Las soluciones preparadas tienen las mismas características		Bajo riesgo
Sesgo de detección			
Cegamiento de los evaluadores	Se realizó un enmascaramiento de los datos de laboratorio y los pacientes mediante un código para evitar posible vinculación a los pacientes en tratamiento con pemetrexed		Bajo riesgo
Cegamiento de los evaluadores del resultado			
Sesgo de desgaste			
Manejo de los datos de resultado incompletos	Se comunica las causas de discontinuación en el ensayo. Se llevó a cabo el análisis de todos los pacientes que fueron randomizados		Bajo riesgo
Sesgo de notificación			
Notificación selectiva de resultados	Se desenmascaró a los pacientes que progresaron en la enfermedad, para comunicarselo al paciente		Riesgo poco claro
Otros sesgos			

Ver instrucciones del apartado 5.2.b1.

APARTADO 5.2.b.2

Análisis de aplicabilidad (Validez externa) de un ensayo clínico.

5.2.b2 Tabla 3 **CUESTIONARIO SOBRE LA APLICABILIDAD DE UN ENSAYO CLÍNICO**		
	SI/NO	**JUSTIFICAR**
¿Considera adecuado el comparador? ¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio?	SI	El comparador es adecuado pero insuficiente, obtendríamos evidencias adicionales necesarias para la practica clínica actual comparando con la inducción mediante un doblete de platino + (gemcitabina/vinorelbina/taxano) y posteriormente pemetrexed de mantenimiento.
¿Son importantes clínicamente los resultados?	SI	Es relevante para la toma de decisiones en la práctica clínica, aunque los datos de supervivencia global no favorecen al uso de pemetrexed como inicio de tratamiento y posterior mantenimiento comparándolo con platino + (gemcitabina/vinorelbina/taxano) + pemetrexed mantenimiento
¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?	SI	La variable principal es adecuada (supervivencia libre de progresión), aunque sería mejor que la variable principal fuera supervivencia global

¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?	SI	
¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?	SI	
Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio	NO	

APARTADO 5.3.b.1.3

a) Análisis de validez interna de una comparación indirecta

Referencia de la comparación indirecta evaluada:

Tabla 5.2.b.1.3 **CUESTIONARIO SOBRE LA VALIDEZ DE UNA COMPARACIÓN INDIRECTA**		
	SI/NO	**JUSTIFICAR**
-¿Es adecuado el método utilizado para realizar la comparación indirecta? **Rechazar comparaciones "*naïve*" realizadas con estimaciones puntuales derivadas de diferentes ensayos controlados o de los brazos activos de diferentes ensayos controlados**	SI	La comparación indirecta se realiza mediante el Método de Bucher, usando la calculadora ITC
-¿Se establece claramente cómo se realizó la búsqueda y la selección de los ensayos para la inclusión?	SI	En el apartado 5.1.a se explica la búsqueda bibliográfica realizada.
-¿Se hace una descripción de los métodos de análisis/síntesis de la evidencia? **Manejo de sesgos**	SI	
-¿Se analiza la homogeneidad de los ensayos y la estabilidad de los efectos? **Todo los ensayos responden a la misma pregunta clínica en relación con el tipo de pacientes estudiado y los tratamientos comparados**	?	El objetivo, variables principal y secundaria y los criterios de inclusión son iguales en ambos ensayos. Se toman resultados en pacientes con CPNM no escamoso en ambos ensayos. La diferencia basal en ambos ensayos es la línea previa, que es doblete con pemetrexed en un caso y sin pemetrexed en el otro. Al ajustar el grupo control se pretende comparar la influencia de este factor en los grupos de tratamiento. Consideramos que es una metodología de ajuste adecuada en este caso.
-¿Existe consistencia de los resultados? **El resultado es el mismo independientemente de la cadena de comparaciones usadas para obtenerlo**	SI	En este caso al existir únicamente dos tratamientos, la cadena de comparaciones utilizada es única.
-Si existe una comparación directa ¿se observa concordancia en los resultados?	?	No existe
-Interpretación de los resultados. ¿Permiten obtener conclusiones claras? **Analizar diferencias significativas en los riesgos basales y las respuestas en el grupo placebo**	SI	
-Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio		

APARTADO 5.3.b.1.4

b) Análisis de Aplicabilidad de la comparación indirecta

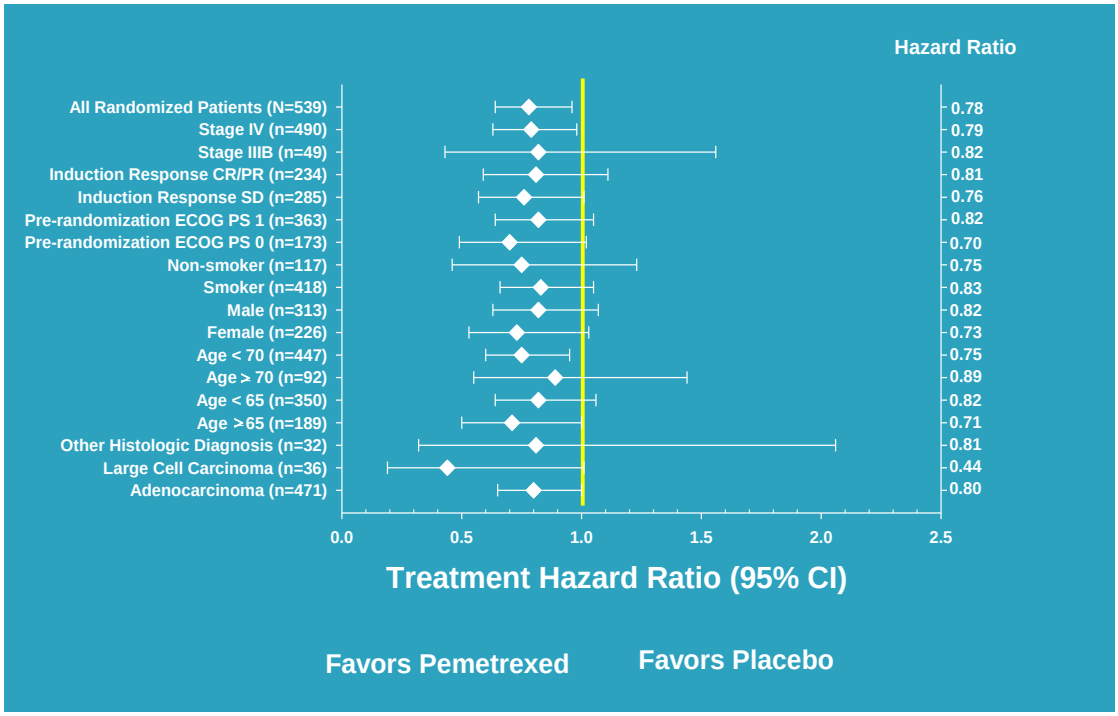
Tabla 5.3.b.1.4 **CUESTIONARIO SOBRE LA APLICABILIDAD DE UNA COMPARACIÓN INDIRECTA**		
	SI/NO	**JUSTIFICAR**
¿Considera adecuado el/los comparadores? ¿Es el tratamiento del comparador común adecuado en nuestro medio?	SI	El tratamiento comparador el común en ambos ensayos
¿Son importantes clínicamente los resultados?	SI	Las variables estudiadas son de máxima relevancia clínica
¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?	SI	

¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes? **Generalización de los hallazgos (Población de pacientes en los ensayos y entre los ensayos)**	SI	Los criterios de inclusión y exclusión de ambos ensayos son iguales
¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?	SI	El tratamiento en estudio se aplicará en la práctica clínica a los pacientes que cumplan el mismo perfil que los incluidos en el ensayo
Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio		

ANEXO: PROPUESTAS Y ALEGACIONES AL BORRADOR PUBLICADO PREVIAMENTE

Propuestas o alegaciones al borrador público		
Autor. Cargo. Centro, sociedad o empresa.	**Texto de la alegación**	**Respuesta**
Dr. Alejo Cassinello Gerente del Departamento Médico, Ärea de Oncolgía, España y Portugal Lilly S.A	Referente al apartado 5.2.b-2: Se señala que no se ha realizado una comparación directa del estudio PARAMOUNT con un régimen o esquema de tratamiento de Switch o mantenimiento con cambio, restando aceptabilidad del ensayo en la práctica del hospital. El estudio PARAMOUNT no se diseñó con esa finalidad, sino precisamente para ver el comportamiento del CPNM de celularidad no escamosa al ser tratado desde la inducción (4 ciclos) y hasta la progresión de la enfermedad con pemetrexed, ya que no existían datos hasta la fecha con dicho esquema. El comparador usado fue un esquema que refleja la práctica clínica habitual de un esquema de tratamiento en 1ª línea seguido de un periodo sin tratamiento hasta la introducción de una segunda línea en el momento de la progresión de la enfermedad según diferentes guías de recomendación clínicas aceptadas internacionalmente (ASCO, NCCN, ESMO, SEOM..) (1-6). Los resultados del estudio (objetivo primario) muestran que el beneficio obtenido frente al esquema estándar en SLP fue clínicamente relevante HR 0.60 (0.50–0.73); p<0.0001) y una SG de 16, 9 meses desde el inicio de tratamiento (incremento de 2,9 meses frente a la rama control; HR 0.78 (IC 95%: 0,64-0,96) Log-rank: p=0,0191, también con relevancia clínica (7). **El esquema de tratamiento de switch o cambio introduce varias variables que evitan la comparabilidad con este estudio, ya que se está empleando un agente distinto al empleado en la inducción, como segunda línea precoz antes de la progresión de la enfermedad. En el contexto de esta enfermedad, y concretamente en estadio avanzado-metastásico, se deben aprovechar al máximo las escasas opciones de tratamiento de que dispone el paciente siempre que se cumplan determinadas características irrenunciables como control de la enfermedad, tolerabilidad, y datos de SG y SLP con beneficio clínico demostrable.**	En el informe se señala que el comparador (pemetrexed en inducción, sin mantenimiento) es adecuado, pero que hubiese sido preferible la existencia de un tercer brazo (doblete de platino sin pemetrexed y mantenimiento con pemetrexed), lo que hubiese permitido tener una comparación directa con la estrategia más eficaz en adenocarcinoma. **Se desestima.**
Dr. Alejo Cassinello Gerente del Departamento Médico, Ärea de Oncolgía, España y Portugal Lilly S.A	Referente al apartado 5.2.b-3: Se señala que cabe la hipótesis de que los pacientes que tienen el primer contacto con el fármaco en la fase de mantenimiento, obtengan un resultado superior en esta fase, basado en los datos equivalentes de SLP tras 4 ciclos de inicio de tratamiento en los esquemas de Scagliotti et al. Y Paz-Ares et al. En el estudio de Scagliotti (8) se comparó gemcitabina/cisplatino frente a pemetrexed/cisplatino como tratamiento de 1ª línea, siendo superior la SG con el esquema experimental específicamente en adenocacinoma. El beneficio clínico obtenido en el estudio PARAMOUNT deriva precisamente de exponer a pemetrexed a los tumores con celularidad no escamosa el mayor tiempo posible, desde la inducción y hasta progresión de la enfermedad, traduciéndose en mayor tiempo supervivencia y HR más favorable. De hecho, un 32% de los pacientes que fueron expuestos desde la inducción a pemetrexed y respondieron, continuaban vivos a dos años, frente al 21% de los que recibieron el tratamiento control (7). Esto queda patente al comparar los HR más que las medianas de supervivencia, y mostrando que 1 de cada 3 pacientes aproximadamente se beneficia de recibir pemetrexed desde la inducción y mantenimiento hasta progresión	Se incluye en el texto referencia a que, en el estudio de Scagliotti, el tratamiento de 1ª línea con cisplatino + pemetrexed, en pacientes con tumores no escamosos, consiguió un mayor beneficio en términos de supervivencia global.

	convirtiéndose en largos supervivientes en el contexto de esta enfermedad.	
Dr. Alejo Cassinello Gerente del Departamento Médico, Área de Oncolgía, España y Portugal Lilly S.A	Referente al apartado 5.3.b-2 (Consideraciones): El hecho de que el esquema experimental del estudio PARAMOUNT haya demostrado superioridad de eficacia de su brazo experimental (mantenimiento de continuación) frente a 4 ciclos de platimo más pemetrexed, indica que en todos los subgupos de histología, los pacientes se beneficiaros del mantenimiento de pemetrexed. Es decir, los pacientes que presentan respuesta o estabilización de su enfermedad en los 4 primeros ciclos, se benefician manteniendo el tratamiento con pemetrexed hasta la progresión del tumor, despejando las dudas sobre desarrollo de resistencias al fármaco debido a los 4 primeros ciclos de inducción, (Ver HR expuestos anteriormente), o si se tiene la duda de que 2ª y posteriores líneas de tratamiento sean subóptimas por haber empleado pemetrexed desde el inicio de tratamiento. El grupo de pacientes con adenocarcinoma (n=471) no fue una excepción (Ver Forest plot) (7,9).	En el apartado 5.3.b-2, no se señala que el mantenimiento con pemetrexed tras doblete con pemetrexed no sea superior al doblete con pemetrexed sin mantenimiento. Lo que se aborda es la comparación indirecta frente a doblete sin pemetrexed y mantenimiento con pemetrexed, estableciéndose la equivalencia de ambas estrategias. **Se desestima**



Referencias:

- (1) Lustberg MB, et al. Curr Treat Options Oncol. 2007;8:38-46.
- (2) Socinski MA, et al. J Clin Oncol. 2007;25:5155-5157.
- (3) Soon YY, et al. J Clin Oncol. 2009;27:3277-3283.
- (4) National Cromprehensive Cancer Network®. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN GuidelinesTM); Non-Small Cell Lung Cancer. V3.2012.
- (5) Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 23 (Supplement 7): vii56–vii64, 2012
- (6) American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Chemotherapy for Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer. Focused Update of Recommendation A6 published in Journal of Clinical Oncology, Vol 29, No 28 (October 1), 2011:3825-3831
- (7) Paz-Ares et al. J Clin Oncol 2012;30 (suppl; abstr LBA7507). ESMO 2012.
- (8) Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2008; 26: 3543–51.
- (9) Reck et al. Ann Oncol 23, 2012 (suppl; abstr 1235PD).