

# INFORME TÉCNICO DE EVALUACIÓN

## GEFITINIB

### CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO

ENERO 2011

Servicio de Farmacia

#### 1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

**Fármaco:** Gefitinib

**Indicación clínica solicitada:** Cáncer de pulmón no microcítico

**Autores / Revisores:** Vicente Arocas y Amelia de la Rubia.

**Tipo de informe:** Original.

**Declaración Conflicto de Intereses de los autores:** No existe conflicto de intereses.

#### 2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

**Justificación de la solicitud:** Revisión a solicitud de la dirección médica por tratarse de un fármaco de diagnóstico hospitalario que en la Región de Murcia debe ser dispensado a través de los Servicios de Farmacia Hospitalarios.

#### 3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

**Nombre genérico:** Gefitinib

**Nombre comercial:** Iressa®

**Laboratorio:** Astra Zeneca

**Grupo terapéutico.** Inhibidores directos de la proteínquinasa. **Código ATC:** L01XE

**Vía de administración:** oral

**Tipo de dispensación:** diagnóstico hospitalario de dispensación hospitalaria

**Vía de registro:** centralizado EMEA

Presentación	Código	Coste por envase PVL + IVA
Iressa 250 mg comprimidos c/30	662980	2.127 €

#### 4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

##### 4.1 Mecanismo de acción.

Gefitinib inhibe selectivamente la tirosina quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), inhibiendo así el proceso de crecimiento celular y proliferación de células normales y cancerígenas. La mutación activadora del EGFR (EGFR M+) en una célula cancerígena es un factor importante en el aumento del crecimiento de la célula tumoral, en el bloqueo de la apoptosis, en el aumento de la producción de factores angiogénicos y para facilitar los procesos de metástasis.

Gefitinib es efectivo para pacientes con tumores con mutaciones activadoras del dominio de la tirosina quinasa del EGFR, no habiendo mostrado actividad clínicamente relevante en pacientes con tumores con mutación negativa del EGFR conocida.

##### 4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación:

**AEMyPS y EMEA:** tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras de EGFR-TK (EMEA: 24/6/2009; AEMyPS: 20/7/2009).

**FDA:** En monoterapia para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastático, tras fallo a un régimen que contenga platino más docetaxel. (5/5/2003). Posteriormente, en junio de 2005, un nuevo dictamen rechazó el fármaco, ya que en un nuevo estudio no se había demostrado una prolongación de la supervivencia. Desde ese momento, solo puede utilizarse el fármaco en pacientes que ya lo tomaban previamente.

#### 4.3 Posología, forma de preparación y administración.

Un comprimido de 250 mg una vez al día, vía oral, administrado con o sin alimentos. Se debe tragar el comprimido entero con agua (no carbonatada). Si no es posible, puede ser dispersado en agua. Esta dispersión puede administrarse a través de sonda nasogástrica o gastrostomía. Para preparar la dispersión, el comprimido se añade entero a medio vaso de agua no carbonatada (no usar otros líquidos) y se agita de vez en cuando hasta total dispersión (puede tardar hasta 20 minutos). La dispersión debe ser consumida inmediatamente, y el vaso debe ser enjuagado posteriormente con medio vaso de agua que debe beberse también.

#### 4.4 Farmacocinética.

**Absorción:** moderadamente lenta; las concentraciones plasmáticas se obtienen a las 3-7 h de su administración. La biodisponibilidad es de un 59%, pudiendo reducirse hasta un 47% a pH gástrico > 5, probablemente por problemas para solubilizarse el comprimido adecuadamente en el estómago.

**Distribución:** amplia distribución a los tejidos; se une en un 90% a proteínas plasmáticas, principalmente albúmina y glicoproteína ácida alfa 1.

**Metabolismo:** oxidativo, mediante CYP3A4 y CYP2P6. En estudios en animales, gefitinib no muestra efectos de inducción enzimática ni inhibición significativa (in vitro) de cualquier otro enzima del citocromo P450. Se metaboliza extensamente en humanos siendo el principal metabolito O-desmetil gefitinib, 14 veces menos potente que gefitinib y sin efecto inhibitorio sobre el crecimiento de células tumorales en ratones, por lo que no se considera que contribuya a la actividad clínica de gefitinib. Metabolizadores lentos del CYP2D6 no tuvieron niveles cuantificables de O-desmetil gefitinib, y la exposición a gefitinib se duplicó.

**Eliminación:** es excretado principalmente a través de las heces, siendo la eliminación renal menos del 4% de la dosis administrada.

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

Características comparadas con otros medicamentos similares en primera línea			
Nombre	Cisplatino + docetaxel	Cisplatino + gemcitabina	Cisplatino + pemetrexed
<b>Presentación</b>	Cisplatino viales de 50 mg y docetaxel viales de 80 y 160 mg	Gemcitabina viales de 200 mg, 1 y 2 g	Pemetrexed viales de 100 y 500 mg
<b>Posología</b>	Cisplatino 75 mg/m <sup>2</sup> iv día 1, docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> iv día 1, cada 21 días 4-6 ciclos	Cisplatino 100 mg/m <sup>2</sup> iv día 1, gemcitabina 1250 mg/m <sup>2</sup> iv días 1 y 8, cada 21 días 4-6 ciclos	Cisplatino 75 mg/m <sup>2</sup> iv día 1, pemetrexed 500 mg iv día 1, cada 21 días
<b>Características diferenciales</b>	Toxicidad: emesis, nefrotoxicidad, neutropenia, neuropatía, reacciones hipersensibilidad. Indicado en todas las histologías CPNM	Toxicidad: emesis, nefrotoxicidad, neutropenia, trombopenia. Indicado en todas las histologías CPNM	Toxicidad: emesis, nefrotoxicidad, astenia. Menor toxicidad hematológica. NICE lo recomienda como comparador en CPNM de histología no escamosa

Características comparadas con otros medicamentos similares en segunda línea			
Nombre	Docetaxel	Erlotinib	Pemetrexed
Presentación	Viales de 80 y 160 mg	Comprimidos de 25, 100 y 150 mg	Viales de 100 y 500 mg
Posología	75 mg/m <sup>2</sup> iv día 1, cada 21 días 4-6 ciclos	150 mg vo/día	500 mg/m <sup>2</sup> iv cada 21 días, 4-6 ciclos
Características diferenciales	Administración iv (ver tabla anterior)	<b>Administración oral.</b> Toxicidad: rash cutáneo y diarrea	Administración iv (ver tabla anterior)

## 5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

### 5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

#### Estudios pivotaes:

Primera línea:

- Mok TS, Wu YL, Thongprasert S et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. N Engl J Med 2009;361:947-57.

Segunda línea:

- Kim ES, Hirsh V, Mok T et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. Lancet 2008; 372:1809-18.

#### Estudios posteriores realizados en pacientes con mutación del EGFR:

- Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K. Gefitinib or chemotherapy for non-small cell lung cancer with mutated EGFR. N Engl J Med 2010; 362:2380-8.
- Mitsudoni T, Morita S, Yatabe Y. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJT0G3405): an open label, randomised phase 3 trial. The lancet oncology. 2010; 11:121-28.

### 5.2. Resultados de los ensayos clínicos

#### PRIMERA LÍNEA

Mok TS, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. N Engl J Med. 2009; 361: 947-57. **(Estudio IPASS)**

**Nº de pacientes:** 1217.

**Diseño:** Ensayo Fase III de no inferioridad, randomizado, multicéntrico, abierto, de grupos paralelos.

**Tratamiento grupo activo:** gefitinib 250 mg/24h via oral

**Tratamiento grupo control:** carboplatino AUC= 5 o 6 mg/mL/min en perfusión iv 15-30 min + paclitaxel 200 mg/m<sup>2</sup> perfusión iv de 3 h cada 21 días

**Criterios de inclusión:** > 18 años, con carcinoma de pulmón no microcítico, estadio IIIB ó IV, histología de adenocarcinoma, no fumadores o exfumadores (desde al menos 15 años y que hubieran fumado <10 paquetes/año), que no hubieran recibido quimioterapia, inmunoterapia ni terapia biológica previa.

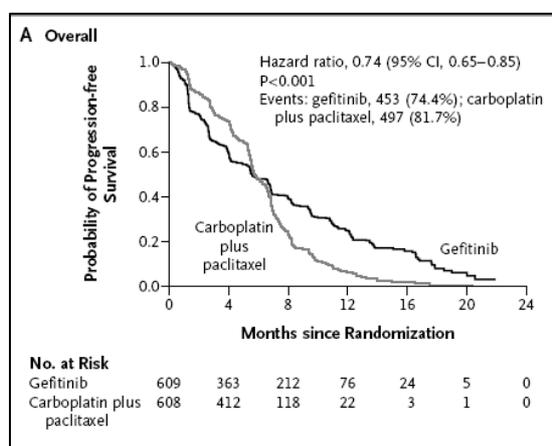
**Criterios de exclusión:** hipersensibilidad conocida a gefitinib, carboplatino, paclitaxel, a alguno de sus excipientes o a la premedicación requerida para el esquema de quimioterapia, metástasis cerebrales, otros diagnósticos de cáncer, enfermedad intersticial, neumonitis por radiación, fibrosis pulmonar, toxicidades grado 2 no resueltas de quimioterapia previas, expectativa de vida < 12 semanas, en tratamiento con fenitoína, rifampicina, carbamazepina y barbitúricos .

**Pérdidas:** 2 pacientes en el grupo experimental y 19 pacientes en el grupo control, tras la randomización, no recibieron tratamiento

**Tipo de análisis:** por intención de tratar. Límite de no inferioridad HR (IC95) < 1.2.

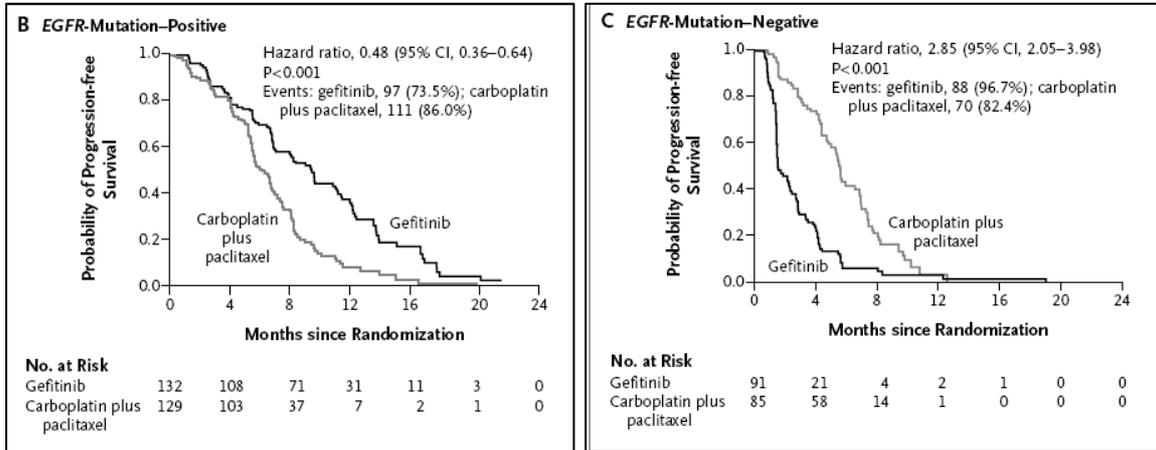
Variable principal	Gefitinib (609)	Carboplatino/Paclitaxel (608)	Diferencia (IC95%)	P	
Supervivencia libre de progresión (SLP) (mediana)	5.7 meses	5.8 meses	(- 0.1 meses) HR=0.74 (0.65-0.85)	<0.0001	
Variables secundarias	Gefitinib (609)	Carboplatino/Paclitaxel (608)	Diferencia (IC95%)	P	
Supervivencia global (SG) (mediana)	18.6 meses	17.3 meses	+ 1.3 meses HR=0.911 (0.75-1.09)	ns	
Tasa de respuesta: RC+RP	43%	32.2%	RAR=10.8% (5.3% a 16.1%)	<0.001	
Mejoría en calidad de vida FACT-L QoL	48%	40.8%	RAR=7.2%	0.01	
TOI	46.4%	32.8%	RAR=13.6%	<0.001	
Mejoría en síntomas LCS	51.5%	48.5%	RAR=3%	0.30	
Análisis por subgrupos: EGFR M+ (N=261) EGFR M- (N=176)	Gefitinib	Carboplatino/Paclitaxel	Diferencia (IC95%)	P	
Supervivencia libre de progresión (mediana)	EGFR M+	9.5 meses	6.3 meses	+3.2 meses HR= 0.48 (0.36-0.64)	<0.001
	EGFR M-	1.5 meses	5.5 meses	-4 meses HR= 2.85 (2.05-3.98)	<0.001
Supervivencia global (post-hoc) (mediana)	EGFR M+	NA	19.5 meses	HR=0.78 (0.5-1.2)	ns
	EGFR M-	12.1 meses	12.6 meses	-0.5 meses HR=1.38 (0.92-2.09)	ns
Tasa de respuesta: RC+RP	EGFR M+	71.2%	47.3%	RAR=23.9% (12% a 34.9%)	0.0001
	EGFR M-	1.1%	23.5%	RAR=-22.4% (-32.5% a -13.3%)	0.0013
Mejoría en calidad de vida FACT-L QoL	EGFR M+	70.2%	44.5%	RAR=25.7%	<0.0001
	EGFR M-	14.6%	36.3%	RAR=-22.3%	0.0021
Mejoría en síntomas LCS	EGFR M+	75.6%	53.9%	RAR=21.7%	0.0003
	EGFR M-	20.2%	47.5%	RAR=-27.3%	0.0002

La duración mediana del tratamiento para gefitinib fue de 5.6 meses (0.1 a 22.8). La mediana de ciclos administrados en el grupo de paclitaxel-carboplatino fue 6. En la población global, gefitinib, cuando se compara con carboplatino-paclitaxel, demuestra no inferioridad en la variable principal (SLP). La probabilidad de que el paciente permanezca libre de progresión es mayor con carboplatino-paclitaxel en los primeros seis meses y mayor con gefitinib en los siguientes 16, aunque en los últimos meses la población es mucho menor que en los primeros 6.

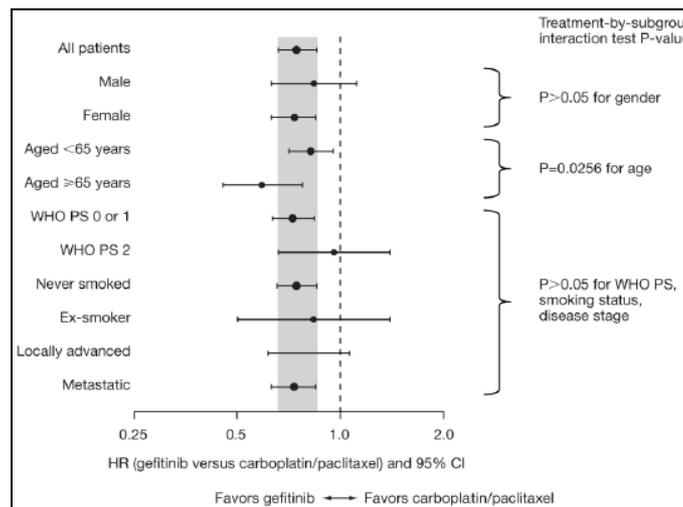


No hubo diferencias significativas en la SG ni en población global, ni en la población con mutación del EGFR.

En la población con mutación EGFR la SLP fue mayor en el grupo de gefitinib y en la población sin mutación fue mayor en el grupo de carboplatino-paclitaxel.



Los resultados se analizaron en función de la edad, el sexo, historia de fumador (no fumador frente a fumador ligero) y performance status. El único factor que afectó a la SLP fue la edad.



**Validez externa y limitaciones del estudio:**

- 1.- El estudio fue realizado únicamente en población asiática, en la que es más frecuente la presencia de mutación EGFR (30-40% frente a 10-15% de los pacientes de raza caucásica). La población seleccionada fue no fumadora, que no es la población habitual con CPNM en nuestro medio.
- 2.- Un comparador más adecuado hubiera sido una asociación de paclitaxel con cisplatino, en lugar de con carboplatino. En un meta-análisis que incluyó datos de 2.968 pacientes en nueve estudios, la utilización de carboplatino en lugar de cisplatino se asoció con una tasa de respuesta significativamente menor (24% versus 30%, odds ratio = 1,37 IC95% (1,16-1,61) y una reducción de la supervivencia (mediana de 8,4 frente a 9,1 meses, HR de la muerte de 1,07, IC 95% 0,99-1,15).
- 3.- Las medidas de SLP pueden no ser reales, ya que el estudio no fue ciego.
- 4.- Por otro lado, tras progresión se realizó un cruce de tratamientos, por lo que los resultados de supervivencia global pueden no deberse al tratamiento inicialmente asignado.

**SEGUNDA LÍNEA**

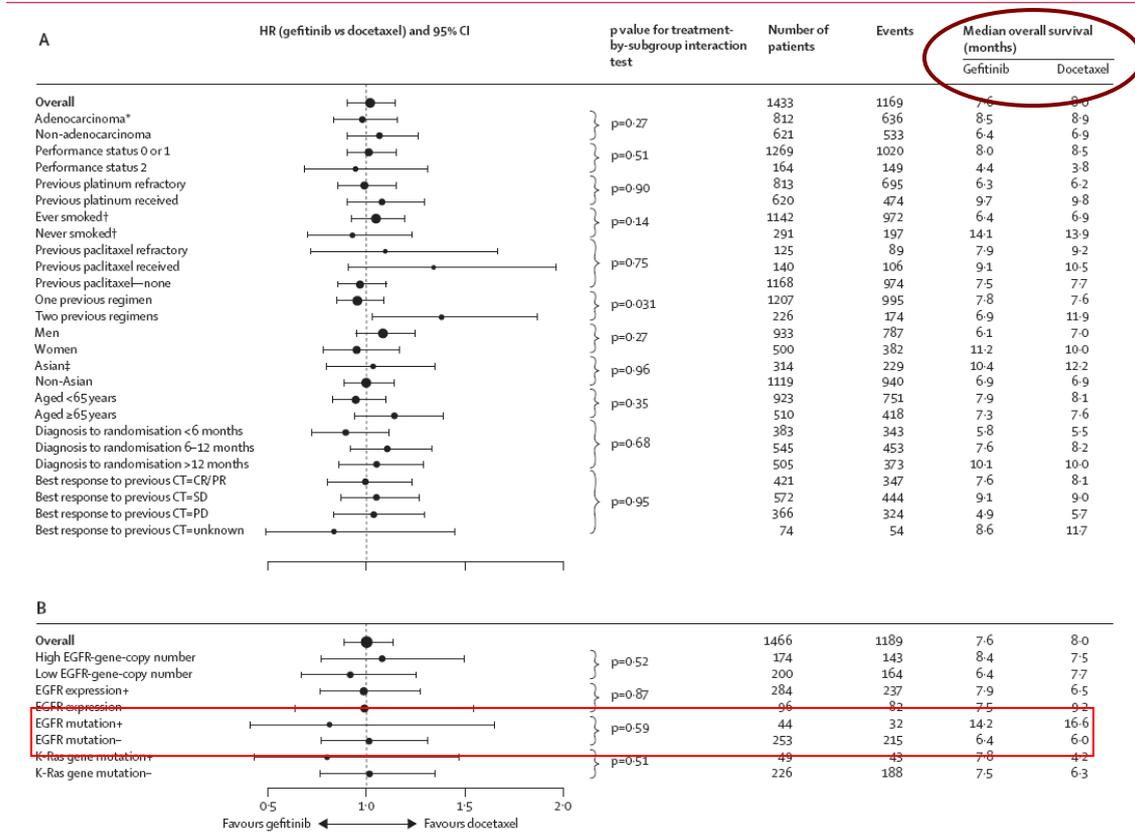
Kim ES, et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. Lancet 2008; 372:1809-18.

**Nº de pacientes:** 1466 (población predominantemente no asiática).  
**Diseño:** Ensayo Fase III, randomizado, multicéntrico, abierto, de grupos paralelos, internacional.  
**Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control:** gefitinib 250 mg/24 h oral frente a docetaxel 75mg/m<sup>2</sup> en 1 hora cada 3 semanas.  
**Criterios de inclusión:** > 18 años, con cáncer de pulmón no microcítico con confirmación histológica o citológica localmente avanzado o metastásico que progresa o recurre después de al menos un régimen de quimioterapia previo basado en platino (hasta 2 regimenes permitidos), performances status 0-2 con enfermedad medible según criterios RECIST que no hubieran recibido quimioterapia previa con un inhibidor de EGFR tirosina quinasa, salvo en adyuvancia si hacía más de 6 meses, y que hiciera 6 meses desde radioterapia o cirugía, con función hematológica, hepática y renal normales, y recuento absoluto de neutrófilos mayor de 1.5x10<sup>9</sup>.  
**Criterios de exclusión:** hipersensibilidad conocida a gefitinib, docetaxel, a alguno de sus excipientes o a la premedicación requerida para el esquema de quimioterapia, neumonitis por radiación, fibrosis pulmonar, expectativa de vida menor de 8 semanas, en tratamiento con fenitoína, rifampicina, hierba de San Juan, carbamazepina y barbitúricos, pacientes con neuropatía periférica preexistente grado ≥2.  
**Pérdidas:** 4 pacientes en el grupo experimental y 18 pacientes en el grupo control que tras la randomización no recibieron tratamiento.  
**Tipo de análisis:** por protocolo en población global para demostrar no inferioridad en la supervivencia global y por intención de tratar en pacientes con mutación en el EGFR+ para demostrar superioridad.

Variable evaluada en el estudio	Gefitinib (733)	Docetaxel (733)	Diferencia (IC95%)	p
Resultado principal: - Supervivencia global (mediana)	7,6 meses	8,0 meses	-0.4 meses HR=1,020 [0,905-1,150]	NS
Resultados secundarios: - Supervivencia libre de progresión (mediana)	2.2 meses	2.7 meses	-0.5 meses HR=1,04 [0,9 a 1,18]	NS
- Tasa de respuesta objetiva:(RC+RP)	9.1%	7.6%	1.5% (-1.5% a 4.5%)	
- Mejoras en calidad de vida(*) FACT-L QoL TOI LCS	<b>(N=490)</b> 25.1% 17.3% 20.4%	<b>(N=476)</b> 14.7% 10.3% 16.8%		<0.0001 0.0026 0.1329
Análisis por subgrupos	Gefitinib ITT:(733) PP:(723)	Docetaxel ITT:(733) PP:(710)	Diferencia (IC95%)	p
<b>Supervivencia global (mediana)</b> Según mutación EGFR (ITT)				
-EGFR M+ (44)	14,2 meses	16,6 meses	-2.4 meses HR 0,83 [0,41-1,67]	NS
-EGFR M- (253)	6,4 meses	6,0 meses	0.4 meses HR 1,02 [0,78-1,33]	NS
Según raza (PP)				
-Asiáticos (323)	10.4 meses	12.2 meses	-1.8 meses HR 1,04 [0,80-1,35]	NS
-No asiáticos (1143)	6.9 meses	6.9 meses	0 meses HR 1,01 [0,89-1,14]	NS
<b>Supervivencia libre de progresión (mediana)</b> Según mutación EGFR (ITT)				
-EGFR M+	7 meses	4.1 meses	2.9 meses HR 0,16 [0,05-0,49]	p=0,0012
-EGFR M-	1.7 meses	2.6 meses	-0.9 meses HR 1,24 [0,94-1,64]	NS
Según raza (PP)				
-Asiáticos	2.9 meses	2.8 meses	0.1 meses HR 0,83 [0,64-1,08]	NS
-No asiáticos	2.0 meses	2.7 meses	-0.7 meses HR 1,12 [0,98-1,28]	NS
<b>Tasa de respuesta (objetiva: RC+RP)</b>				
-EGFR M+	42.1%	21.1%	21% (-8.2% a 46%)	
-EGFR M-	6.6%	9.8%	-3.2% (-10.55% a 4.4%)	
-Asiáticos	19.7%	8.7%	11% (3.1% a 19.2%)	
-No asiáticos	6.2%	7.3%	-1.1% (-4.3% a 2%)	

(\*) se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el grupo de gefitinib, medidas por FACT-L y TOI pero no se consideraron clínicamente relevantes (en base a los criterios definidos previamente de >6 puntos de diferencia).  
 TOI: trial outcome index (rango 0-84).

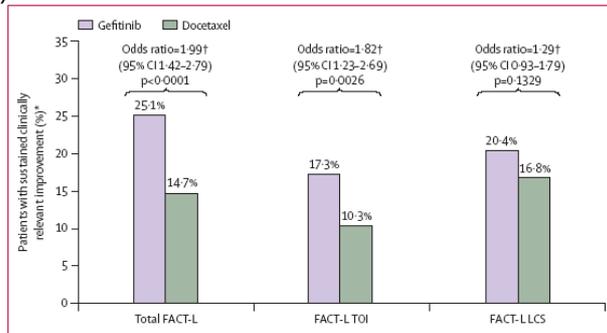
La duración mediana del tratamiento fue de **2.4 meses** para gefitinib (0 a 33.3) y de **3.0 meses** para docetaxel (1 a 18), administrándose una mediana de 4 ciclos (1 a 24). Este estudio demuestra no inferioridad en la población global en cuanto a supervivencia cuando se compara con docetaxel en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico pretratados. En cuanto a la población con alto número de copias de EGFR, no se pudo probar la superioridad.



- Se observó que, además de la mutación EGFR, varios factores predictores positivos (no fumador, origen asiático, sexo femenino e histología de adenocarcinoma) mostraban en este estudio beneficios con ambos tratamientos (gefitinib y docetaxel). Cabe destacar que solo 44 de los 1466 pacientes incluidos en el estudio presentaban mutación EGFR M+ (3%).

- En cuanto a la **supervivencia libre de progresión**, solo se observó superioridad para gefitinib en el subgrupo de pacientes con mutación EGFR M+ (7 meses frente a 4,1 con docetaxel), aunque esta superioridad no se correspondió con aumento significativo en la **supervivencia global** (14.2 meses para gefitinib frente a 16.6 meses para docetaxel en este subgrupo).

- Respecto a la **calidad de vida**, hubieron más pacientes que lograron una mejoría significativa con gefitinib cuando se evaluaron por el FACT-L total score y por el FACT-L TOI. **No hubo diferencias cuando se evaluó por el FACT-L LCS.**



**Figure 4: Improvement rates for quality of life and disease-related symptoms in population who were evaluable for quality of life**  
 FACT-L-Functional Assessment of Cancer Therapy-Lung; TOI-Trial Outcome Index. LCS-Lung Cancer Subscale.  
 \*Clinically relevant improvement predefined as 6-point improvement for FACT-L and TOI; and 2-point improvement for LCS, maintained for at least 21 days. †From multivariate logistic regression model including terms for histology (adenocarcinoma vs other), performance status (0 or 1 vs 2), previous platinum therapy (refractory vs received), smoking history (ever vs never), previous paclitaxel therapy (refractory vs received vs none), previous regimens (one vs two), sex (men vs women), and racial origin (Asian vs other).

**ESTUDIOS EN PACIENTES CON MUTACION EGFR EN PRIMERA LÍNEA**

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

**Nº de pacientes:** 230

**Diseño:** Ensayo Fase III, randomizado, multicéntrico, abierto, de grupos paralelos, internacional.

**Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control:** gefitinib 250 mg/24 frente a paclitaxel 200 mg/m<sup>2</sup> iv en 3 horas y carboplatino iv AUC=6 en 1 hora, cada 21 días.

**Criterios de inclusión:** hombres y mujeres con cáncer de pulmón no microcítico con mutación EGFR, ausencia de resistencia de mutación EGFR T90M, con performance status de 0 o 1, no historial de quimioterapia previa, entre 20 y 75 años, con pronóstico mayor de 3 meses.

**Criterios de exclusión:** pacientes con neumonía intersticial o fibrosis pulmonar que se sospeche que pueda causar problemas serios durante el tratamiento, metástasis cerebral sintomática (excepto los que los síntomas se resuelvan tras radiación), que recibieron radiación para lesiones primarias, embarazo, lactancia o mujeres que quieran quedarse embarazadas, con malabsorción severa o enfermedad que afecte la función digestiva, que recibieron administración sistémica de esteroides 4 semanas o más, con doble cáncer activo.

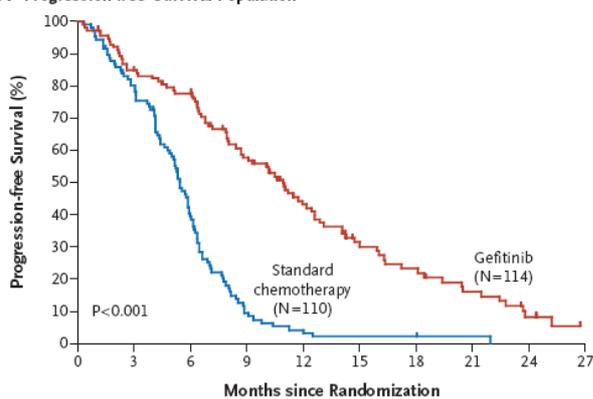
**Pérdidas:** 1 en el grupo control y ninguno en el grupo experimental.

**Tipo de análisis:** ITT

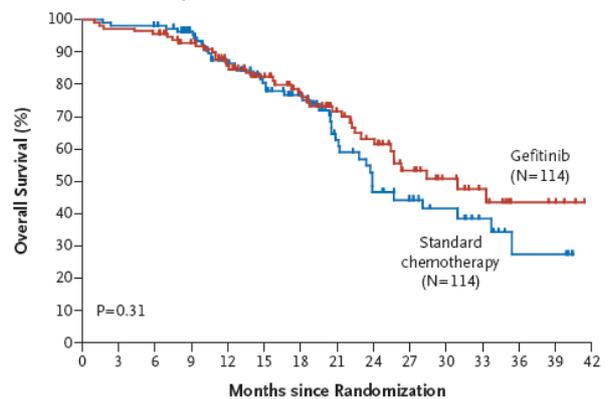
Variable principal	Gefitinib (114)	Carboplatino paclitaxel (114)	Diferencia (IC95%)	p
SLP (mediana)	10.8 meses	5.4 meses	5.4 meses HR=0.30 (0.22- 0.41)	<0.001
Resultados secundarios:	Gefitinib (114)	Carboplatino paclitaxel (114)	Diferencia (IC95%)	p
SG (mediana)	30.5 meses	23.6 meses	6.9 meses	NS
Tasa de respuesta objetiva: (RC+RP)	84 (73.7%)	35 (30.7%)	43% (31,3%- 54,7%)	
SLP a 1 año	42,1%	3.2%		
SLP a 2 años	8.4%	0%		
SG a 2 años	61.4%	46.7%	14,5% (1.7 a 27.3)	<0.05

Este estudio se suspendió anticipadamente cuando en un análisis interno con datos de los primeros 200 pacientes la **SLP** del grupo de gefitinib fue **significativamente mayor que la del grupo que recibió carboplatino/paclitaxel**. En cambio, **no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la mediana de SG** (figuras A y C).

A Progression-free-Survival Population



C Intention-to-Treat Population



**Validez externa y limitaciones del estudio:**

1.- La población incluida era asiática, en la que es más frecuente la presencia de mutación EGFR (30-40% frente a 10-15% de los pacientes de raza caucásica) y en su mayoría con histología de adenocarcinoma y con ECOG 0-1. La población seleccionada fue no fumadora, que no es la población habitual con CPNM en nuestro medio. Se aprecia una pequeña diferencia a favor del grupo de gefitinib en porcentaje de pacientes incluidos que nunca fumaron (65.8% vs 57.9%).

2.- El comparador más adecuado hubiera sido una asociación de paclitaxel con cisplatino, en lugar de con carboplatino. La elección del comparador en los EC es determinante para conocer si hay relevancia clínica en los datos obtenidos en las variables seleccionadas.

Mitsudoni T, Morita S, Yatabe Y. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJT0G3405): an open label, randomised phase 3 trial. The lancet 2010; 11:121-28.

**Nº de pacientes:** 177  
**Diseño:** Ensayo Fase III, randomizado, multicéntrico, abierto, de grupos paralelos, internacional.  
**Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control:** gefitinib 250 mg/24h frente a docetaxel 60 mg/m<sup>2</sup> iv en 1 hora y cisplatino iv 80 mg/m<sup>2</sup> en 90 min ambos administrados cada 21 días, de 3 a 6 ciclos.  
**Criterios de inclusión:** hombres y mujeres con cáncer de pulmón no microcítico confirmado histológicamente o citológicamente con mutación EGFR (deleción del exón 19 o L858R en el exón 21) con recurrencia post-intervención o estadio IIIB/IV, no historial de quimioterapia, <75 años, con performance status 0-1, con enfermedad medible por la escala RECIST y adecuada función orgánica. De los pacientes con recurrencia post-intervención se incluyeron aquellos que no fueron tratados con cisplatino/docetaxel y cuando el intervalo entre la quimioterapia adyuvante y el registro fue mayor de 6 meses en la terapia doble con platino y más de un mes para tegafur oral y uracilo.  
**Criterios de exclusión:** pacientes con terapia previa sobre EGFR, con historia de enfermedad pulmonar intersticial, alergia severa a los fármacos del estudio, infección activa u otra enfermedad seria, metástasis cerebral sintomática, efusión pleural mal controlada, doble cáncer activo, embarazo o lactancia, pacientes que no puedan acudir al médico.  
**Pérdidas:** 1 paciente en cada grupo.  
**Tipo de análisis:** ITT

Variable principal	Gefitinib (88)	Cisplatino/docetaxel (89)	Diferencia (IC95%)	p
SLP	9.2 meses	6.3 meses	2.9 meses HR=0.489 (0.336-0.710)	<0.0001
Resultados secundarios	Gefitinib (88)	Cisplatino/docetaxel (89)	Diferencia (IC95%)	p
Tasa de respuesta objetiva: (RC+RP)	36 (62.1%)	19 (32.2%)	29.9% (12.4%-47.1%)	<0.001
SG *	30.5 meses	NA		

\*SG: No ha alcanzado la mediana en el grupo de cisplatino/docetaxel, pero si en el grupo de gefitinib.

## MANTENIMIENTO

Koji Takeda, et al. Randomized Phase III Trial of Platinum-Doublet Chemotherapy Followed by Gefitinib Compared With Continued Platinum-Doublet Chemotherapy in Japanese Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Results of a West Japan Thoracic Oncology Group Trial (WJTOG0203). JCO. 2010; 28 (5): 753-60.

**Nº de pacientes:** 604  
**Diseño:** Estudio multicéntrico en Fase III, randomizado, controlado.  
**Tratamiento grupo activo:** doblete con platino durante 3 ciclos seguido de gefitinib 250 mg v.o. hasta progresión. Brazo B.  
**Tratamiento grupo control:** doblete con platino durante 6 ciclos. Brazo A.  
**Criterios de inclusión:** Pacientes con del cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC) localmente avanzado ó metastático, ECOG 0-1.

Variable	Brazo B (N= 298)	Brazo A (N= 297)	HR (IC 95%)	p
SLP en población total (meses)	4.6	4.3	0.68 (0.57-0.80)	<0.001
Supervivencia global en población total (meses)	13.7	12.9	0.86 (0.72-1.03)	0.11

Respuesta global	34,2%	29.3%	--	0.20
<b>Subgrupos</b>	<b>Brazo B (N= 298)</b>	<b>Brazo A (N= 297)</b>	<b>HR (IC 95%)</b>	<b>p</b>
Supervivencia global en población con adenocarcinoma	--	--	0.79 (0.65-0.98)	0.03
Supervivencia global en población sin adenocarcinoma	--	--	1.24 (0.85-1.79)	0.25

En este estudio se demuestra la eficacia de gefitinib en mantenimiento tras tres ciclos de QT basada en platino, sobre todo en pacientes con CPNM con histología de adenocarcinoma. No se analizó la influencia de la mutación del EGFR.

### 5.3 Comparación indirecta ajustada.

Dado que no se ha realizado ningún gran ensayo clínico randomizando que compare gefitinib y pemetrexed-cisplatino realizamos la comparación indirecta ajustada entre ellos, en el tratamiento de primera línea.

Los datos relativos a **gefitinib** proceden del EC pivotal en el que se comparaba frente a carboplatino-paclitaxel, específicamente del subgrupo con mutación EGFR, que es la población que más se beneficia del tratamiento.

Los datos relativos a **pemetrexed-cisplatino** proceden del EC pivotal en el que se comparaba frente a gemcitabina-cisplatino, específicamente del subgrupo con histología no escamosa que más se beneficia de este tratamiento.

Aunque los comparadores no son los mismos, asumimos equivalencia entre ellos (carboplatino-paclitaxel y cisplatino-gemcitabina). La eficacia de los dobles de Pt son todas equivalentes.

	<b>Gefitinib vs carboplatino-paclitaxel HR (IC 95%)</b>	<b>Pemetrexed-CisPt vs Gemcitabina CisPt HR (IC 95%)</b>	<b>Comparación indirecta ajustada HR (IC 95%)</b>
OS	0.78 (0.5 a 1.2)	0.81 (0.7 a 0.94)	0.963 (0.607 a 1.528)
SLP	0.48 (0.36 a 0.64)	1.36 (1.12 a 1.65)	0.353 (0.25 a 0.499)

En la comparación indirecta ajustada, no existen diferencias significativas en cuanto a supervivencia global o riesgo relativo del evento muerte HR=0.963 (0.607 a 1.528), pero sí en supervivencia libre de progresión o riesgo relativo de progresión, que favorece a gefitinib HR=0.353 (0.25 a 0.499).

### 5.4 Otros estudios

Hong J et al. Pemetrexed versus Gefitinib, versus Erlotinib in previously treated patients with non-small cell lung cancer. Korean J Intern Med 2010;25:294-300

En un pequeño estudio retrospectivo con 57 pacientes asiáticos con CPNM estadio IIIB-IV pretratados salvo con cualquiera de los tres fármacos estudiados, se comparó la eficacia y seguridad de Pemetrexed, Gefitinib y Erlotinib. Los pacientes tenían un ECOG entre 0-2. Entre los pacientes asignados a Pemetrexed, se encontraban 9 de histología escamosa (peores resultados).

#### Resultados:

Variable principal	Pemetrexed (20)	Gefitinib (20)	Erlotinib (17)
Tasa de respuesta objetiva: (RC+RP)	5,3%	25.0%	12,5%
Control de la enfermedad (enfermedad estable)	5,3%	40.0%	50.0%
SLP (meses)	1,7	3,5	4,4
SG (meses)	5,6	21,8	21,5

En el análisis de subgrupos los pacientes con histología no escamosa, varones y con historia de fumadores, tuvieron un mayor control de la enfermedad y una mayor SLP con Gefitinib y Erlotinib que con Pemetrexed. La toxicidad con los tres fármacos fue similar y manejable.

### 5.5 Eficacia de alternativas terapéuticas: ERLOTINIB.

#### Indicaciones clínicas formalmente aprobadas:

Tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico tras fallo, al menos, a un tratamiento quimioterápico anterior.

Está indicado en monoterapia como tratamiento de mantenimiento en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico, con enfermedad estable, tras 4 ciclos de quimioterapia estándar de primera línea, basada en compuestos de platino.

Se deberían considerar los factores asociados con el aumento de la supervivencia cuando se prescriba erlotinib. No se ha demostrado beneficio en la supervivencia u otros efectos clínicamente relevantes del tratamiento en pacientes con tumores que no expresen el Receptor del Factor de Crecimiento epidérmico (EGFR).

#### Posología:

Un comprimido de 150 mg, administrado al menos una hora antes o dos después de la ingestión de alimentos. Cuando sea necesario un ajuste de dosis, ésta se reducirá en fracciones de 50 mg.

### ENSAYOS CLÍNICOS EN PRIMERA LÍNEA

Rosell et al. Screening for Epidermal Growth Factor Receptor Mutations in Lung Cancer. N Engl J Med 2005;353:123-32.

<b>Nº de pacientes:</b> 350 con mutación EGFR (de los 2105 pacientes)			
<b>Pérdidas:</b> 296 pacientes fueron seleccionados para recibir erlotinib. 217 lo recibieron finalmente y fueron evaluados para SLP y SG. 197 fueron evaluados para respuesta.			
<b>Diseño:</b> Ensayo Fase II, no comparativo, multicéntrico.			
<b>Tratamiento grupo activo:</b> erlotinib 150 mg/24h vía oral.			
<b>Criterios de inclusión:</b> hombres y mujeres con cáncer de pulmón no microcítico con mutación EGFR, estadio IIIB/IV.			
<b>Variable principal</b>	<b>Erlotinib (350)</b>		
SLP (todas las líneas de tto.)	14.0 meses (11.3 a 16.7)		
Duración de la respuesta (1ª línea)	14.0 meses (9.7 a 18.3)		
Duración de la respuesta (2ª línea)	13.0 meses (9.7 a 16.3)		
SG (todas las líneas de tto.)	27.0 meses (22.7 a 31.3)		
SG (1ª línea)	28.0 meses (22.7 a 33)		
SG (2ª línea)	27.0 meses (19.9 a 34.1)		
<b>Variables secundarias</b>	<b>Erlotinib (197)</b>		
RC	24 (12.2%)		
RP	115 (58.4%)		
SD	38 (19.2%)		
Progresión	20 (10.1%)		
<b>Subgrupos</b>	<b>Hombres</b>	<b>Mujeres</b>	<b>P</b>
SLP (meses)	9.0 (6.1 a 11.9)	16.0 (12.7 a 19.2)	0.003
SG	18.0 (14.5 a 21.5)	29.0 (24.9 a 33.1)	0.05

En este estudio prospectivo no controlado realizado en España en 129 centros, se realizó screening para mutación EGFR en 2105 pacientes con cáncer de pulmón. Se encontraron mutaciones en 350 pacientes (16.6%).

Las mutaciones fueron más frecuentes en mujeres (69.7%), en pacientes que nunca fumaron (66.6%) y en pacientes con adenocarcinoma (80.9%) ( $p < 0.001$  para todas las comparaciones). Las mutaciones fueron delecciones en el axon 19 (62.2%) y en el L858R (37.8%).

No hubo diferencias significativas en SLP en función del performance status, edad, primera versus segunda o tercera línea de tratamiento, historia de tabaquismo o tipo de mutación, aunque en el análisis multivariante se asoció respuesta peor con el sexo masculino (HR 2.94 (1.72 a 5.03,  $p < 0.001$ ) y con la presencia de mutación L858R (HR 1.92 (1.19 a 3.10,  $p = 0.02$ ).

Los efectos adversos más frecuentes fueron el rash cutáneo (69.6%) y la diarrea (43.8%), que fueron de grado 3 en 16 (7,4%) y 8 pacientes (3.7%) respectivamente.

EUTARC (Resultados aún no disponibles). (28/1/2011).

Un gran estudio fase III que compara erlotinib con la terapia estandar basada en platino en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico recién diagnosticado con mutación EGFR ha sido interrumpido anticipadamente debido a que los resultados preliminares han demostrado superioridad en el objetivo principal (SLP).

El análisis de seguridad preliminar, a su vez, mostró una toxicidad similar a los estudios previos con erlotinib.

## ENSAYOS CLÍNICOS EN SEGUNDA LÍNEA

Uhm, Ji Eun et al. Comparison of erlotinib (Tarceva<sup>TM</sup>) versus gefitinib (Iressa<sup>®</sup>) as the second line Therapy for the treatment of advanced non-small cell lung cancer patients: a randomized phase II trial. J Thorac Oncol. 2009; 4 (9, suppl 1):S292.

**Nº de pacientes:** 96

**Diseño:** Ensayo Fase II, randomizado, en un único centro de Corea. Estudio no publicado. Comunicado en la 13<sup>th</sup> World Conference on Lung Cancer.

**Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control:** gefitinib 250 mg/24h frente a erlotinib 150 mg diarios

**Criterios de inclusión:** pacientes con cáncer de pulmón no microcítico confirmado histológicamente o citológicamente, estadio IIIB/IV, ECOG 0 a 2 que hubieran fracasado o fueran intolerantes a la QT de primera línea. Los pacientes debían tener al menos dos de las siguientes características: mujer o no fumador o adenocarcinoma.

Variable principal	Gefitinib (48)	Erlotinib (48)	p
SLP (meses)	4.9 (2.7 a 6.9)	3.1 (0 a 6.8)	0.394
Respuesta global	47.9% (33.8 a 62.0)	39.6% (25.7 a 53.4)	0.411
Rash grado 2/3	20.3%	43.7%	0.003

En este estudio no publicado, que compara directamente gefitinib y erlotinib, no se encontraron diferencias significativas en cuanto a eficacia (SLP y RG) en el tratamiento en segunda línea del CPNM. No se estudió la presencia de mutación EGFR, aunque dada la procedencia asiática y la necesidad de cumplir al menos dos características con alta prevalencia de mutación (mujer, no fumador o adenocarcinoma) hace que, probablemente, muchos de los pacientes la presentaran.

En cuanto a la toxicidad, apareció rash grado 2/3 en más pacientes en el grupo de erlotinib, aunque el número de pacientes que requirió reducción de dosis en cada grupo fue similar (4 en el grupo de gefitinib y 6 en el de erlotinib).

Shepherd FA, Pereira J, Ciuleanu TE et al. Erlotinib in Previously treated Non-Small-Cell-Lung cancer. The New England Journal of Medicine. 2005; 353(2): 123-32.

**Nº de pacientes:** 731. Se randomizó 2:1 Erlotinib/placebo.

**Diseño:** Estudio multicéntrico en Fase III, randomizado, doble ciego, controlado frente a placebo.

**Tratamiento grupo activo:** erlotinib 150 mg oral una vez al día.

**Criterios de inclusión:** Pacientes con del cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC) localmente avanzado ó metastásico refractarios a 1 ó 2 líneas previas de quimioterapia, ECOG 0 a 3.

**Analisis:** por intención de tratar.

Variable	Erlotinib (N= 448)	Placebo (N= 243)	RAR (IC 95%)	Hazard ratio	p
Supervivencia global mediana (meses)	6.7	4.70	-	0.70 (0.58-0.85)	<0.001
SLP (meses)	2.2	1.8		0.61 (0.51- 0.74)	<0.001
<b>Resultados secundarios</b>					
%Supervivencia al año	31.2%	21.5%	9.7%	-	<0.05
Tasa de Respuesta (RC+RP)	8.9%	<1%	7.9%		<0.001

### Resultados por subgrupos

Los subgrupos que han mostrado mejora en la supervivencia fueron:

- Pacientes con Adenocarcinoma (p=0.004)
- Raza asiática (p=0.01)
- No tener antecedentes de fumador: Erlotinib prolonga la supervivencia en pacientes que no hayan sido nunca fumadores (HR:0.442, p=0.001) pero la mejora no es estadísticamente significativa en fumadores (HR:0.865, p:0.141).
- Pacientes con receptor HER1 positivo: Aunque la determinación del receptor no se llevó a cabo en la totalidad de los pacientes, en los pacientes HER 1 negativo no se obtuvo un beneficio clínico. (HR =1.01 (0.65 a 1.57)).

### Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

- El ensayo no fue comparativo frente a docetaxel, terapia de referencia en esta indicación.
- No se determinó el receptor HER-1 en todos los pacientes del estudio.

### ENSAYOS CLÍNICOS EN MANTENIMIENTO

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

**Nº de pacientes:** 884.

**Diseño:** Estudio multicéntrico en Fase III, randomizado, controlado frente a placebo.

**Tratamiento grupo activo:** erlotinib 150 mg oral una vez al día hasta progresión o toxicidad inaceptable.

**Tratamiento grupo control:** placebo.

**Criterios de inclusión:** Pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC) localmente avanzado ó metastásico que no progresaban tras recibir una primera línea de QT basada en platino (4 ciclos), ECOG 0-1.

**Analisis:** por intención de tratar.

Variable	Erlotinib (N= 437)	Placebo (N= 447)	HR (IC 95%)	p
SLP en población total (semanas)	12.3	11.1	0.71 (0.62-0.82)	<0.0001
Supervivencia global en población total (meses)	12.0	11.0	0.81 (0.70-0.95)	0.0088
Subgrupos	Erlotinib (N= 307)	Placebo (N= 311)	HR (IC 95%)	p
SLP en población con EGFR mutado (semanas)	12.3	11.1	0.69 (0.58-0.82)	<0.0001
Supervivencia global en población con EGFR mutado (meses)	--	--	0.77 (0.64-0.93)	0.0063

En este estudio erlotinib demostró aumentar la SLP y la SG en pacientes con CPNM que no habían progresado a una primera línea de QT basada en platino, tanto en población global como en población con mutación del EGFR.

El efecto adverso grado 3/4 más común fue el rash, que apareció en 37 pacientes del grupo de erlotinib (9%) y en ninguno del grupo placebo y la diarrea (7 en el grupo de erlotinib (2%) y ninguna en el grupo placebo). En el grupo de erlotinib se dieron efectos adversos graves en el 11% de los pacientes, frente al 8% en el grupo placebo. El efecto adverso grave más frecuente fue la neumonía (7 casos en el grupo de erlotinib (2%) y 4 en el placebo (<1%).

Miller et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase IIIb trial (ATLAS) comparing bevacizumab (B) therapy with or without erlotinib (E) after completion of chemotherapy with B for first-line treatment of locally advanced, recurrent, or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). Journal of Clinical Oncology, 2009; 27 (18S):LBA8002.

**Nº de pacientes:** 768

**Diseño:** Estudio multicéntrico en Fase III, randomizado, controlado frente a placebo.

**Tratamiento grupo activo:** bevacizumab 15 mg/kg cada 3 semanas + erlotinib 150 mg oral una vez al día hasta progresión o toxicidad inaceptable.

**Tratamiento grupo control:** bevacizumab 15 mg/kg cada 3 semanas + placebo.

**Criterios de inclusión:** Pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC) localmente avanzado ó metastásico que no progresaban tras recibir una primera línea de QT basada en platino (4 ciclos) + bevacizumab 15 mg Kg cada 3 semanas

Variable	Erlotinib + bevacizumab	Placebo+ bevacizumab	HR (IC 95%)	p
SLP en población total (meses)	4.8	3.7	0.722 (0.592-0.881)	0.0012

En este estudio no publicado, comunicado en el Congreso Anual de la ASCO 2009, se demuestra que la asociación de bevacizumab + erlotinib prolonga la SLP en 1.1 meses en pacientes con CPNM localmente avanzado o metastático.

## ESTUDIOS CON ERLOTINIB TRAS RESISTENCIA A GEFITINIB

Daniel B. Costa et al. Effects of Erlotinib in EGFR Mutated Non-Small cell Lung Cancers with Resistance to Gefitinib. Clin Cancer Res. 2008; 14 (21): 7060-7

**Nº de pacientes:** 18

**Diseño:** revisión retrospectiva.

**Tratamiento grupo activo:** gefitinib 250 mg vía oral seguido de erlotinib 150 mg oral una vez al día cuando apareciera resistencia a gefitinib.

**Criterios de inclusión:** Pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC) localmente avanzado ó metastásico y mutación EGFR.

Catorce de los dieciocho pacientes respondieron a gefitinib, con una SLP de 11 meses IC95% (4-16). Tras aparecer la resistencia (de novo o adquirida) el 78% de los pacientes (14/18) manifestaron progresión de la enfermedad mientras estaban en tratamiento con erlotinib, con una SLP de 2 meses IC95% (2-3). Solo un paciente con resistencia logró una respuesta parcial con erlotinib.

Este pequeño estudio retrospectivo concluye que el cambio de gefitinib a erlotinib en pacientes con resistencia no se traduce en respuesta en la mayoría de los pacientes, por lo que habría que buscar otras alternativas cuando esto ocurre.

## Resumen de los EEC disponibles de GEFITINIB y ERLOTINIB

## Ensayos clínicos disponibles en primera línea

## GEFITINIB:

Autor	Fase (n)	Comparador	SLP (meses)	SG (meses)	Observaciones
Mok TS et al. IPASS	Fase III (1217)* (261)**	Carboplatino/paclitaxel	5.7 vs 5.8* 9.5 vs 6.3 **	18.6 vs 17.3* NA vs 19.5 **	Población asiática
Maemondo et al.	Fase III (230)**	Carboplatino/paclitaxel	10.8 vs 5.4	30.5 vs 23.6	Población asiática 100% EGFR M+
Mitsudoni et al. WJOG 3405	Fase III (177)**	Cisplatino/docetaxel	9.2 vs 6.3	30.5 vs NA	Población asiática 100% EGFR M+

\* población global

\*\* población con mutación EGFR

## ERLOTINIB:

Autor	Fase (n)	Comparador	SLP (meses)	SG (meses)	Observaciones
Rosell R et al.	Fase II (182)**	No comparativo	14	28	Población española
Estudio EUTARC	Fase III**	Doblete con platino	DATOS NO DISPONIBLES	DATOS NO DISPONIBLES	Todavía no publicado

\*\* población con mutación EGFR

## Ensayos clínicos disponibles en segunda línea

## GEFITINIB:

Autor	Fase (n)	Comparador	SLP (meses)	SG (meses)	Observaciones
Kim ES et al. INTEREST	Fase III (1466)* (44)**	Docetaxel	2.2 vs 2.7* 7 vs 4.1**	7.6 vs 8.0* 14.2 vs 16.6**	22% asiáticos
Uhm JE et al	Fase II (96)*	Erlotinib	4.9 vs 3.1	-----	No publicado. Asiáticos

\* población global

\*\* población con mutación EGFR

## ERLOTINIB:

Autor	Fase (n)	Comparador	SLP (meses)	SG (meses)	Observaciones
Shepherd et al.	Fase III (731)*	Placebo	2.2 vs 1.8*	6.7 vs 4.7*	12% asiáticos 50% 2ª línea 50% 3ª línea
Rosell R et al.	Fase II (168)**	No comparativo	13	27	2ª o 3ª línea

\* población global

\*\* población con mutación EGFR

### Ensayos clínicos disponibles en mantenimiento

#### GEFITINIB:

Autor	Fase (n)	Comparador	SLP (meses)	SG (meses)	Observaciones
Takeda et al. WJTOG0203	Fase III (604)*	6 ciclos de QT	4.6 vs 4.3*	13.7 vs 12.9	6 ciclos de QT vs 3 ciclos + gefitinib hasta progresión

\* población global

#### ERLOTINIB:

Autor	Fase (n)	Comparador	SLP (semanas)	SG (meses)	Observaciones
Capuzzo et al. SATURN	Fase III (884)* (618)**	Placebo	12.3 vs 11.1* 12.3 vs 11.1**	--	
Autor	Fase (n)	Comparador	SLP (meses)	SG (meses)	Observaciones
Miller et al. ATLAS	Fase III *	Placebo+bevacizumab	4.8 vs 3.7 *	--	+ bevacizumab

\* población global

\*\* población con mutación EGFR

### Ensayos clínicos con ERLOTINIB en pacientes con resistencia a GEFITINIB.

Autor	(n)	Respuesta tras resistencia a gefitinib
Costa et al.	(18)**	1 respuesta parcial

\*\* población con mutación EGFR

### 5.6 Evaluación de fuentes secundarias

#### National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE).

Gefitinib for the first-line treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. July 2010.

NICE recomienda gefitinib como una opción para la primera línea en el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastático si:

- es positivo el test para la mutación del receptor EGFR-TK y
- el laboratorio fabricante pacta un precio fijo por paciente con el Sistema Nacional de Salud Británico.

En cuanto a las evidencias disponibles, NICE extrae los datos fundamentalmente del ensayo de IPASS y opina que, aunque la población era mayoritariamente asiática, no fumadora con histología de adenocarcinoma y de sexo femenino, la eficacia de gefitinib depende sobretodo de la presencia de mutación en el EGFR-TK y no del resto de factores.

El grupo revisor señala que las medidas de SLP en el ensayo IPASS pueden no ser reales, debido a que el estudio no era ciego.

Por otro lado, NICE opina que pemetrexed-cisplatino hubiera sido un comparador más adecuado para gefitinib, ya que parece tener un mayor impacto en la supervivencia global que otros dobles con platino.

#### Scottish Medicines Consortium.

Scottish Medicines Consortium. Gefitinib N° (615/10), 09 April 2010 & 05 nov 2010.

El SMC no recomienda el uso de gefitinib en Escocia en base a que la compañía no ha presentado un estudio farmacoeconómico lo suficientemente robusto para alto coste del tratamiento. En concreto, las debilidades del estudio farmacoeconómico fueron:

- Se asumió un máximo de seis ciclos de QT, en lugar de los cuatro recomendados por el Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).

- Posible sesgo en cuanto a la utilización de una segunda línea activa.
- Incerteza en la prevalencia de población con mutación EGFR en Escocia.

Por otro lado, los tratamientos más habituales en Escocia son carboplatino/gemcitabina o cisplatino/vinorelbina, mientras que la comparación del estudio pivotal fue frente a carboplatino/paclitaxel.

Además, la utilización de test para determinar el estado de mutación de EGFR no es práctica clínica rutinaria en Escocia, y no queda claro que los utilizados en el ensayo sean los mismos que se utilizan en la práctica asistencial.

### National Comprehensive Cancer Network (NCCN).

National Comprehensive Cancer Network (NCCN. Version 3.2011. (7/1/2011).

La NCCN no incluye gefitinib en sus algoritmos de decisión, pero lo presenta como opción frente a erlotinib en primera línea, en pacientes con mutación, en lugares donde esté disponible.

En el carcinoma bronquioalveolar (uno de los tres subtipos de **adenocarcinoma**) en el que es muy frecuente la mutación EGFR, **se recomienda erlotinib o gefitinib** donde esté disponible.

### 5.7 Opiniones de fuentes independientes

Prescrire Editorial Staff. Gefitinib (non-small cell lung cancer) (A Second Look). Prescrire International. 2009;108:145-7

Prescrire opina que no hay evidencias firmes de que gefitinib sea efectivo en la primera línea del CPNM. A su vez, tampoco ha demostrado que en segunda línea sea más eficaz que docetaxel. Además, gefitinib presenta graves efectos adversos, incluyendo neumonía intersticial.

Esta revisión de Prescrire se realizó antes de que se publicaran los dos ensayos realizados en población con mutación EGFR.

## 6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

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

En los estudios realizados hasta la comercialización con 2462 pacientes, los efectos adversos más frecuentes (20% pacientes) fueron reacciones cutáneas (rash, acné, sequedad cutánea y prurito). Las RAMs normalmente ocurrieron durante el primer mes de tratamiento y fueron generalmente reversibles. Aproximadamente el 8% de los pacientes tuvieron una RAM grave, grado 3-4 y el 3% de los pacientes interrumpieron el tratamiento por reacciones adversas. **Apareció neumonitis intersticial, en el 1.3% de los pacientes de las que 1/3 fueron fatales.**

En las tablas aparece la incidencia comparada de efectos adversos. Los datos descritos reflejan la exposición de gefitinib en 1342 pacientes para la indicación CPNM en primera o segunda línea al menos expuestos durante 7 meses en estudios controlados.

**Mok TS, Wu YL, Thongprasert S et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. N Engl J Med 2009;361:947-57. (Estudio IPASS)**

Efectos adversos	Gefitinib (607)	Carboplatin/ paclitaxel (589)	RAR (IC 95%)	NNH o NND (IC 95%)
-Rash o acné	402(66.2%)	132(22.4%)	43,8% (38,8% a 48,9%)	3 (3 a 3)
Grado 3,4 o 5	19 (31%)	5 (0.8%)	2,3%(0,7% a 3,9%)	24 (26 a 143)
-Diarrea	283(46.6%)	128(21.7%)	24,9% (19,7%a30,1%)	5 (4 a 6)
Grado 3, 4 o 5	23(3.8%)	8(1.4%)	2,4% (0,6% a 4,2%)	42 (26 a 167)
-Efectos neurotóxicos	66(10.9%)	412(69.9%)	-59,1% (-63,5%a -54,6%)	-2 (-2 a -2)
Grado 3,4 o 5	2(0.3%)	29(4.9%)	-4,6% (-6,4%a-2,8%)	-22 (-36 a -16)
-Alopecia	67(11%)	344 (58.4%)	-47,4% (-52,1% a -2,7%)	-3(-3 a -2)
-Astenia	102 (16.8%)	259(44%)	-27,2%(-32,2% a -22,2%)	-4(-5 a -4)
Grado 3,4 o 5	2 (0.3%)	11(1.9%)	-1,5%(-2,7% a -0,4%)	-66(-250 a -38)
-Vómitos	78(12.9%)	196 (33.3%)	-20,4%(-25,1%a -15,8%)	-5(-7 a -4)
Grado 3, 4 o 5	1 (0.2%)	16 (2.7%)	-2,6%(-3,9%a -1,2%)	-40(-84 a -26)
-Piel seca	145 (23.9%)	17 (2.9%)	21,0%(17,4%a 24,7%)	5(5 a 6)
-Anorexia	133(21.9%)	251(42.6%)	-20,7%(-25,9% a -15,5%)	-5(-7 a -4)
Grado 3,4 o 5	9 (1.5%)	16 (2.7%)	-1,2%(-2,9% a 0,4%)	-
-Prurito	118 (19.4%)	74(12.6%)	6,9% (2,7% a 11,0%)	15(10 a 38)
Grado 3,4 o 5	4 (0.7%)	1 (0.2%)	0,5%(-0,2% a 1,2%)	205(84 a -500)
-Estomatitis	103 (17.0%)	51 (8.7%)	8,3%(4,6% a 12,1%)	13(9 a 22)
-Nauseas	101 (16.6%)	261(44.3%)	-27,7%(-32,7% a -22,7%)	-4 (-5 a -4)
Grado 3,4 o 5	2 (0.3%)	9 (1.5%)	-1,2%(-2,3% a -0,1%)	-84(-1000 a -44)
-Paroniquia	82(13.5%)	0	13,5%(10,8% a 16,2%)	8 (7 a 10)
-Estreñimiento	73(12%)	173 (29.4%)	-17,3%(-21,8% a -12,8%)	-6(-8 a -5)
-Mialgia	47 (7.7%)	186 (31.6%)	-23,8%(-28,2% a -19,5%)	-5(-6 a -4)
Grado 3,4 o 5	3(0.5%)	10(1.7%)	-1,2%(-2,4% a 0%)	-
-Artralgia	39(6.4%)	113(19.2%)	-12,8%(-16,5% a -9,0%)	-8 (-12 a -7)
Grado 3,4 o 5	1 (0.2)	6 (1.0%)	-0,9%(-1,7% a 0%)	-
- Neutropenia (Grado 3,4 o 5)	22 (3.7%)	387(67.1%)	-62,1%(-66,2% a -58,0%)	-2 (-2 a -2)
-Febril	1(0.2%)	17 (2.9%)	-2,7%(-4,1% a -1,3%)	-37 (-77 a -25)
-Anemia (Grado 3,4 o 5)	13 (2.2%)	61 (10.7%)	-8,2%(-10,9% a -5,5%)	-13(-19 a -10)
-Leucopenia (Grado 3,4 o 5)	9 (1.5%)	202(35.5%)	-32,8%(-36,8% a -28,9%)	-4 (-4 a -3)

**Kim ES, Hirsh V, Mok T et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST):a randomised phase III trial. Lancet 2008; 372:1809-18.**

Efectos adversos (grado 3-4)	Gefitinib (733)	Docetaxel (733)	RAR (IC 95%)	NNH (IC 95%)
-Neutropenia	15(2.2%)	406(58.2%)	-54,7%(-58,5% a -51,0%)	-2 (-2 a -2)
Neutropenia febril	9(1.2%)	72(10.1%)	-8,8% (-11,2% a -6,5%)	-12 (-16 a -9)
- Rash/ acné	15(2.1%)	4(0.6%)	1,5%(0,3% a 2,7%)	67 (38 a 334)
-Diarrea	18 (2.5%)	22 (3.1%)	-0,6%(-2,3% a 1,1%)	-
-Astenia	32(4.4%)	64(9.0%)	-4,6%(-7,1% a -2,0%)	-22 (-50 a -15)
-Nauseas	3(0.4%)	9(1.3%)	-0,8%(-1,8% a 0,1%)	-
-Anorexia	11(1.5%)	7(1%)	0,5%(-0,6% a 1,7%)	-
-Disfonia	45 (6.2%)	55(7.7%)	-1,5%(-4,1% a 1,1%)	-
-Vómitos	4 (0.5%)	8 (1.1%)	-0,6%(-1,5% a 0,4%)	-
-Neurotoxicidad	1(0.1%)	17(2.4%)	-2,2%(-3,4% a -1,1%)	-45 (-91 a -30)
-Estreñimiento	6(0.8%)	13(1.8%)	-1,0%(-2,2% a 0,2%)	-
-Retención de fluidos	0	5 (0.7%)	-0,7%(-1,3%a -0,1%)	-143 (-1000 a -77)
- Infecciones respiratorias del tracto inferior e infecciones pulmonares	23 (3.2%)	25(3.5%)	-0,3%(-2,2% a 1,5%)	-
-Anemia	11(1.5%)	15(2.1%)	-0,6%(-2,0% a 0,8%)	-

**Descripción de la seguridad de la alternativa ERLLOTINIB.**

Las reacciones adversas al medicamento observadas más frecuentemente fueron rash (75%) y diarrea (54%). La mayoría fueron de gravedad grado 1/2 y no necesitaron intervención.

En el estudio BR.21, las reacciones adversas que se observaron con más frecuencia se resumen en la tabla siguiente en función de los criterios comunes de toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer de EEUU (NCI-CTC)

National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Erlotinib in previously treated non-small cell lung cancer. N Engl J Med 2005; 353 : 123-32						
Grado del NCI-CTG	Erlotinib n=485			Placebo n=242		
	Cualquier grado	3	4	Cualquier grado	3	4
Término Medida	%	%	%	%	%	%
Total de pacientes con cualquier RA	99	40	22	96	36	22
<i>Infecciones e infestaciones</i>						
Infección	24	4	0	15	2	0
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>						
Anorexia	52	8	1	38	5	<1
<i>Trastornos oculares</i>						
Conjuntivitis	12	<1	0	2	<1	0
Queratoconjuntivitis seca	12	0	0	3	0	0
<i>Trastornos respirat, torácic y mediastínicos.</i>						
Disnea	41	17	11	35	15	11
Tos	33	4	0	29	2	0
<i>Trastornos gastrointestinales</i>						
Diarrea						
Náuseas	54	6	<1	18	<1	0
Vómitos	33	3	0	24	2	0
Estomatitis	23	2	<1	19	2	0
Dolor abdominal	17	<1	0	3	0	0
	11	2	<1	7	1	<1
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>						
Rash	75	8	<1	17	0	0
Prurito	13	<1	0	5	0	0
Sequedad de la piel	12	0	0	4	0	0
<i>Trastornos generales</i>						
Fatiga	52	14	4	45	16	4

## 6.2. Precauciones de empleo en casos especiales

### -Insuficiencia hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave (grado B o C de Child-Pugh) debida a cirrosis presentan concentraciones plasmáticas de gefitinib elevadas. Estos pacientes deben ser cuidadosamente monitorizados para detectar posibles reacciones adversas. Las concentraciones en plasma no aumentaron en pacientes con aspartato aminotransferasa (AST), fosfatasa alcalina o bilirrubina elevadas debido a metástasis hepáticas.

### -Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal si tienen un aclaramiento de creatinina > 20 ml/min. En pacientes con un aclaramiento de creatinina ≤ 20 ml/min los datos disponibles son limitados y se aconseja precaución.

### -Metabolizadores lentos del CYP2D6

En pacientes que se conoce presentan genotipo metabolizador lento del CYP2D6 no está recomendado un ajuste de dosis específica, pero estos pacientes deben ser cuidadosamente monitorizados para detectar posibles reacciones adversas

### -Ajuste de dosis por toxicidad

Los pacientes con diarrea mal tolerada o reacciones adversas cutáneas pueden ser manejados satisfactoriamente interrumpiendo brevemente el tratamiento (hasta 14 días) y reinstaurándolo después a una dosis de 250 mg. Los pacientes que no puedan tolerar el tratamiento tras la interrupción de la terapia, deben dejar de tomar gefitinib y se considerará un tratamiento alternativo.

**-Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

**- Embarazo y lactancia**

No existen datos sobre el uso de gefitinib en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. Se desconoce el riesgo potencial para humanos.

No se sabe si gefitinib se excreta en la leche humana. Gefitinib está contraindicado durante la lactancia, por lo tanto ésta debe interrumpirse mientras se esté recibiendo tratamiento con gefitinib.

**Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

El metabolismo de gefitinib es vía la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450 (predominantemente) y vía CYP2D6.

**Principios activos que pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de gefitinib**

- Las sustancias que inhiben el CYP3A4 pueden disminuir el aclaramiento de gefitinib. La administración concomitante de inhibidores potentes de la actividad del CYP3A4 (por ejemplo ketoconazol, posaconazol, voriconazol, inhibidores de la proteasa, claritromicina, telitromicina) puede aumentar las concentraciones plasmáticas de gefitinib. El aumento puede ser clínicamente relevante ya que las reacciones adversas están relacionadas con la dosis y la exposición. En pacientes con un genotipo metabolizador lento del CYP2D6 el aumento podría ser más alto. En aquellos casos en que se esté administrando el tratamiento de forma concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4, el paciente debe ser cuidadosamente monitorizado para detectar posibles reacciones adversas a gefitinib.
- No existen datos sobre el tratamiento concomitante con un inhibidor del CYP2D6, pero inhibidores potentes de este enzima podrían aumentar en unas dos veces las concentraciones plasmáticas de gefitinib en metabolizadores rápidos del CYP2D6. Si se inicia tratamiento concomitante con un inhibidor potente del CYP2D6, el paciente debe ser cuidadosamente monitorizado para detectar posibles reacciones adversas.

**Principios activos que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de gefitinib**

- Los principios activos que inducen la actividad del CYP3A4 pueden aumentar el metabolismo y disminuir las concentraciones plasmáticas de gefitinib y por lo tanto reducir su eficacia. Debe evitarse la administración concomitante de medicamentos que induzcan el CYP3A4 (por ejemplo fenitoína, carbamazepina, rifampicina, barbitúricos o la Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)).
- Las sustancias que causan elevación prolongada significativa en el pH gástrico pueden reducir las concentraciones plasmáticas de gefitinib y por lo tanto reducir su eficacia. Dosis altas de antiácidos de acción corta pueden tener un efecto similar si se toman regularmente próximos en el tiempo a la administración de gefitinib.

**-Principios activos cuyas concentraciones plasmáticas pueden ser alteradas por gefitinib**

- Estudios *in vitro* han mostrado que gefitinib presenta un potencial limitado para inhibir el CYP2D6. Cuando se considere el uso de sustratos del CYP2D6 en combinación con gefitinib, se debe considerar realizar un ajuste de la dosis del

sustrato del CYP2D6, especialmente para aquellos que tengan una ventana terapéutica estrecha.

-Otras interacciones potenciales

- En algunos pacientes que toman concomitantemente warfarina se han notificado elevaciones del INR y/o acontecimientos hemorrágicos

**7. AREA ECONÓMICA**

**7.1-Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental.**

Coste incremental en primera línea		
	<b>Gefitinib Iressa®</b>	<b>Carboplatino + Paclitaxel</b>
Precio unitario (PVL+IVA-descuentos)	70,9 €/comp	Carboplatino: 0.023 €/mg paclitaxel: 0.119 €/mg
Posología Para un paciente varón de 50 años de 1,8 m <sup>2</sup> , 170 cm, 70 kg y Cr sérica=1 mg/dL	250 mg/24 h	carboplatino AUC=5: <b>712 mg</b> paclitaxel 200 mg/m <sup>2</sup> : <b>360 mg</b>
Coste ciclo	2127 €/mes	16.4 + 42.84= <b>59.24 €</b>
Duración mediana de tratamiento o número de ciclos administrados (estudio IPASS)	5.6 meses	6 ciclos
Coste tratamiento completo	<b>11.911 €</b> (5.6 meses)	<b>355 €</b> (6 ciclos)
Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia	<b>11.556 €</b>	---

Coste incremental en segunda línea		
	<b>Gefitinib Iressa®</b>	<b>Docetaxel</b>
Precio unitario (PVL+IVA-descuentos)	70,9 €/comp	1.72 €/mg
Posología Para un paciente de 1,8 m <sup>2</sup>	250 mg/24 h	75 mg/m <sup>2</sup> (135 mg)
Coste ciclo	2127 €/mes	160,3 €
Duración mediana de tratamiento o número de ciclos administrados (estudio INTEREST)	2.4 meses	4 ciclos
Coste tratamiento completo	<b>5.105 €</b>	<b>641,2 €</b> (4 ciclos)
Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia	<b>4.464 €</b>	

No se han tenido en cuenta los costes asociados a la preparación de carboplatino y paclitaxel en el Servicio de Farmacia ni los de administración en el hospital de día. Teniendo en cuenta que actualmente se prepara y administra tratamiento citostático para unos 50 pacientes mensuales con cáncer de pulmón no microcítico, suponiendo que el 75% tuvieran histología no escamosa y que el 15% presentara mutación EGFR, **6 pacientes** serían candidatos al tratamiento con gefitinib cada mes, lo que supondrían 12.762 € mensuales y **153.144 € anuales** (unos 125.000 € más que si se utilizara un doblete estándar con platino). Durante 2010 desde nuestro hospital se dispensó erlotinib a 73 pacientes con CPNM (24% en primera línea, 32% en segunda línea, 20% en 3ª línea y 24% en 4ª línea).

**7.2.-Coste Eficacia Incremental (CEI). DATOS PROPIOS.**

Coste Eficacia Incremental (CEI)						
Referencia	Tipo de resultado	VARIABLE evaluada	Medicamento con que se compara	Incremento (mediana)	Coste incremental	CEI
Estudio IPASS	Diferencia de medianas en EGFR M+	SLP	Paclitaxel + carboplatino	3,2 meses	11.556 €	3.611€ por cada mes adicional libre de progresión
Estudio IPASS	Diferencia de AVACs	AVAC	Paclitaxel + carboplatino	0,19 AVACs	19.213 € (*)	101.123 €/AVAC ganado

(\*) calculado según la SLP para gefitinib: 9,2 meses= 0,76 años

**7.3.-Coste eficacia incremental estudios publicados****National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE).**

Gefitinib for the first-line treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. July 2010.

NICE analiza el estudio económico presentado por el fabricante. El estudio utiliza un modelo de Markov con 4 estados de salud: respuesta al tratamiento, enfermedad estable, progresión y muerte. El horizonte temporal fue de cinco años. Se asume una prevalencia de mutación EGFR del 16.6%.

Los datos de efectividad se extraen de un metanálisis realizado por el fabricante, con un HR calculado de 0.43 para SLP comparado con paclitaxel-carboplatino en población con mutación.

En los costes se incluyen: medicación, administración de QT, test de mutación EGFR, monitorización del paciente, servicio de transporte, manejo de efectos adversos grado 3-4, mejor terapia de soporte y tratamiento activo después de progresión.

Se calcula un **coste eficacia incremental** (CEI) de **19.402 £** por QALY ganado comparado con paclitaxel-carboplatino y **35.992 £** por QALY ganado cuando se compara con vinorelbina-cisplatino. Se analizan diferentes escenarios sin aparecer grandes diferencias en el CEI.

Para un umbral de 30.000 £ por QALY ganado, la probabilidad de que cada tratamiento sea el más costo-efectivo para pacientes con mutación EGFR M+ fue: vinorelbina-cisplatino (75%), gefitinib (18%), gemcitabina-carboplatino (4%), gemcitabina-cisplatin (3%) y paclitaxel-carboplatino (0%).

El comité revisor señala que las medidas de SLP en el estudio IPASS pueden no ser reales, ya que el estudio no fue ciego. Por otro lado, tras progresión se realizaba un cruce de tratamientos, por lo que los resultados de supervivencia global pueden no deberse al tratamiento inicialmente asignado.

El comité de NICE también critica el horizonte temporal, que debería haber sido de 6 años que es la esperanza de vida del grupo de pacientes con mutación. Corrigiendo este horizonte temporal el CEI comparado con paclitaxel-carboplatino sería de **20.010 £** por QALY ganado.

Por otro lado, también se cree que los 6 ciclos de QT supuestos son excesivos, ya que lo habitual en el Reino Unido son cuatros, con un máximo de seis si el paciente responde bien. Con esta modificación el CEI pasaría de 20.010 £ a **25.427 £** por QALY ganado cuando se compara con paclitaxel-carboplatino.

En un primer análisis, el comité solicitó al laboratorio fabricante que se incluyera en el estudio la combinación cisplatino-pemetrexed. Esta actualización sugirió que pemetrexed-cisplatino tiene mayor efecto en la supervivencia que otras combinaciones de platino, que gefitinib muestra similar efecto en la supervivencia que pemetrexed-cisplatino y que gefitinib muestra mayor SLP que pemetrexed-cisplatino. El comité concluye que gefitinib no es menos eficaz que pemetrexed-cisplatino y que es el comparador relevante. Ante esta incerteza, el comité decide recomendar gefitinib para el tratamiento de primera línea del CPNM localmente avanzado o metastático en pacientes con mutación EGFR dentro de un plan con un precio fijo por paciente.

## Scottish Medicines Consortium.

Scottish Medicines Consortium. Gefitinib N° (615/10), 09 April 2010 & 05 nov 2010

El Scottish Medicines Consortium (SMC), analiza el mismo informe económico presentado por el laboratorio fabricante.

En general, su crítica es similar a la de NICE. Además hace hincapié en el hecho de que asumen que cuando los pacientes progresan, la mitad de ellos recibe una segunda línea activa: paclitaxel/carboplatino en el caso de utilizar gefitinib en primera y erlotinib en el caso de haber utilizado un doblete de platino. Dado el alto coste de erlotinib, el coste final en el análisis aumenta mucho en el grupo de doblete de platino en primera línea.

El modelo, para la comparación de gefitinib con gemcitabina/carboplatino estima un incremento de 0.186 QALY favorable a gefitinib. El coste incremental estimado fue 13.692 £, por lo que el coste efectividad incremental sería de **73.827 £** por QALY.

Para otros comparadores se estimaron unos CEI de:

Comparadores	Coste Efectividad Incremental por QALY
Gemcitabina/carboplatino	73.827 £
gemcitabina/cisplatino	95.163 £
paclitaxel/carboplatino	85.969 £
vinorelbina/cisplatino	79.001 £
pemetrexed/cisplatino	154.022 £

En base a que los beneficios en salud no justificaban el aumento de los costes, el SMC no recomendó el uso de gefitinib dentro del NHS escocés.

## 8.- AREA DE CONCLUSIONES.

### 8.1 Resumen de los aspectos más significativos

- En primera línea en los pacientes con mutación EGFR, gefitinib en monoterapia ha demostrado aumentar la SLP entre 3 y 5 meses cuando se compara con el tratamiento estándar (un doblete que contenga platino), aunque no se ha registrado aumento en la supervivencia global. Sin embargo, en primera línea no se ha comparado directamente con pemetrexed-cisplatino, aunque indirectamente parecen ser equivalentes en cuanto a supervivencia global, mostrando superioridad gefitinib en cuanto a SLP. Tampoco hay comparativas directas con erlotinib.
- En segunda línea, en pacientes con mutación EGFR, gefitinib en monoterapia ha demostrado aumentar la SLP en unos 3 meses cuando se compara con docetaxel. Al igual que en primera línea, este aumento de SLP no se correspondió con aumento en la supervivencia global. En nuestro hospital, no se suele usar siempre docetaxel en segunda línea. Tampoco se puede concluir nada respecto al estudio de Uhm JE et al. con erlotinib en esta línea de tratamiento.
- Aunque la SLP es una variable subrogada utilizada generalmente por la industria para conseguir una aprobación rápida por las agencias reguladoras, en los EC de este fármaco, es probable que la supervivencia global sea sesgada debido a los tratamientos usados tras progresión, lo que hace igualarlas. Por tanto, la SLP puede considerarse en este caso una variable adecuada con menos sesgos que la supervivencia global.
- Gefitinib presenta graves efectos adversos, incluyendo neumonía intersticial, que apareció en el 1.3% de los pacientes, de las que 1/3 fueron mortales, lo

que hizo suspender el ensayo Fase III 1839IL/0504 en el 2008. Las reacciones adversas más frecuentes son similares a erlotinib: rash y diarrea.

- El metabolismo de gefitinib es vía la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450 (predominantemente) y también vía CYP2D6 por lo que interactúa con muchos fármacos. En los EC como criterios de exclusión incorpora la toma de muchos medicamentos.
- Gefitinib ha demostrado mejorar la calidad de vida en los pacientes con mutación EGFR por la escala *The Functional Assessment of Cancer Therapy–Lung total score* (FACT-L) y por el FACT-L TOI. No hubo diferencias cuando se evaluó por el FACT-L LCS, tanto en primera como en segunda línea.
- El cálculo del coste por año de vida ajustado a calidad con gefitinib tomando como base los datos de calidad de vida del EC IPASS y nuestros propios datos económicos, resulta en 101.123 € muy por encima de los umbrales de coste-efectividad aceptables (en torno a 30.000 -50.000 €). Estos datos son muy similares a los calculados por el Scottish Medicines Consortium.
- Actualmente la terapia estándar del CPNM en nuestro hospital, utiliza básicamente 10 fármacos incorporados en distintos esquemas. Introducir este fármaco repercutiría en un incremento importante del coste total del tratamiento ya que el coste directo del fármaco es muy superior al de la terapia estándar (11.556 € más en primera línea y 4.464 € más en segunda línea).
- La administración de gefitinib es oral al igual que erlotinib y la dispensación en nuestra región se realizaría desde los servicios de farmacia de los hospitales. Suponiendo que se dispensara gefitinib a 6 pacientes mensuales durante todo el año y tomando como base de cálculo el que en nuestro hospital el 75% son con histología no escamosa y que el 15% es la prevalencia de mutación EGFR, supondría un aumento de unos 125.000 € anuales sólo por éste fármaco.
- El kit para el diagnóstico de la mutación tiene un precio de 313 €. Teniendo presente el nº de pacientes susceptibles anuales donde puede ser aplicado y el ahorro potencial del coste de estos fármacos empleándolos sólo a los casos donde aparezca la mutación, es muy recomendable su establecimiento en el hospital.

## 8.2 Conclusiones

- La FDA en 2003 autorizó inicialmente el fármaco, pero en 2005 lo rechazó en base a no conseguir demostrar un aumento de la supervivencia.
- Los EC pivotaes no se han realizado frente al mejor comparador disponible. Esto hace dudar de la validez externa de los resultados. Por otro lado, respecto a validez interna, el comité revisor del NICE señala que las medidas de SLP en el estudio IPASS pueden no ser reales, ya que el estudio no fue ciego y que tras progresión se realizaba un cruce de tratamientos, por lo que los resultados de supervivencia global podrían no deberse al tratamiento inicialmente asignado.
- La determinación de la mutación EGFR no es una técnica habitual en nuestro centro, aunque se considera muy conveniente su establecimiento.
- **La National Comprehensive Cancer Network** (NCCN del 7-01-2011), da como opción gefitinib en pacientes con mutación EGFR, frente a erlotinib. Erlotinib se incluyó directamente en GFT de nuestro hospital cuando se traspasaron los antineoplásicos orales de DH a dispensación hospitalaria. Erlotinib es también un inhibidor del dominio tirosina quinasa del factor de crecimiento epidérmico humano EGFR y en nuestro hospital durante el 2010 se utilizó en 73 pacientes con CPNM primordialmente en 2º, 3º y 4º línea de tratamiento y de los que no se conocía si existía mutación en el EGFR o no.
- **El SMC nov 2010**, no recomienda el uso de gefitinib en Escocia por no ser un fármaco costo-efectivo.

- **NICE julio 2010** , sólo autoriza el fármaco cuando se den dos condiciones:
  - a) El paciente es positivo en el test para la mutación del receptor EGFR-TK y
  - b) El laboratorio fabricante pacte un precio fijo por paciente con el Sistema Nacional de Salud Británico.
- **El cálculo del coste por año de vida ajustado a calidad con gefitinib** tomando como base los datos de calidad de vida del EC IPASS y nuestros propios datos económicos, resulta en **101.123 €** muy por encima de los umbrales de coste-efectividad aceptables (en torno a 30.000 -50.000 €). Estos datos son muy similares a los calculados por el Scottish Medicines Consortium.
- Está próximo de comercializarse otro fármaco de la misma clase: afatinib, lo que puede llevar a que coexistieran con erlotinib y gefitinib sin ser valorada la superioridad terapéutica de unos sobre otros en la Comisión de Farmacia del hospital, incluso añadiendo líneas de tratamiento.

### 8.3 Decisión de la Comisión de Farmacia

- Implantar la técnica para la determinación de la mutación EGFR por parte del Servicio Murciano de Salud en el hospital.
- Aplazar la decisión hasta que se conozcan los resultados del estudio EUTARC, que compara erlotinib con la terapia basada en platino, para decidir si erlotinib y gefitinib tienen una eficacia y seguridad similares en el tratamiento del CPNM.
- A partir de estas decisiones, se deberá elaborar en Comisión de Farmacia, un protocolo de tratamiento del CPNM basado en la histología.

### 9.- BIBLIOGRAFÍA.

1. Ficha Técnica Iressa® European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA).
2. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. N Engl J Med 2009;361:947-57.
3. Kim ES, Hirsh V, Mok T et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. Lancet 2008; 372:1809-18.
4. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K. Gefitinib or chemotherapy for non-small cell lung cancer with mutated EGFR. N Engl J Med 2010; 362:2380-8.
5. Mitsudoni T, Morita S, Yatabe Y. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJT0G3405): an open label, randomised phase 3 trial. The Lancet 2010; 11:121-28.
6. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). NICE technology appraisal guidance 192 Gefitinib for the first-line treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer, Julio 2010.
7. Scottish Medicines Consortium. Gefitinib N° (615/10), 09 April 2010. En: [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/gefitinib\\_Iressa\\_FINAL\\_April\\_2010\\_for\\_website.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/gefitinib_Iressa_FINAL_April_2010_for_website.pdf)
8. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology. En: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/nscl.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/nscl.pdf)
9. Scagliotti 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; 26:3543-3551
10. Prescrire Editorial Staff. Gefitinib (non-small cell lung cancer) (A Second Look). Prescrire International. 2009;108:145-7.
11. FDA Dictamen sobre Gefitinib. [www.fda.gov](http://www.fda.gov)

12. Puigventós Latorre F, Calderón Hernanz B, Queralt Gorgas M. Posicionamiento de los medicamentos en guías terapéuticas y protocolos clínicos. Monografía SEFH 2009; ed Mayo Barcelona-Madrid
13. GEFITINIB en carcinoma de pulmón no microcítico. Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía – BORRADOR PÚBLICO. En: [http://genesis.sefh.es/Documents/GEFITINIB\\_GFTHA\\_11\\_2010\\_BORRADOR.doc](http://genesis.sefh.es/Documents/GEFITINIB_GFTHA_11_2010_BORRADOR.doc)
14. Hong J et al. Pemetrexed versus Gefitinib, versus Erlotinib in previously treated patients with non-small cell lung cancer. Korean J Internal Med 2010; 25:294-300
15. Measuring effectiveness and cost effectiveness: the QALY.NICE. Disponible en : <http://www.nice.org.uk/newsroom/features/measuringeffectivenessandcosteffectiveness/theyaly.jsp> [consultado el 14/10/2010]
16. Daniel B. Costa et al. Effects of Erlotinib in EGFR Mutated Non-Small cell Lung Cancers with Resistance to Gefitinib. Clin Cancer Res. 2008; 14 (21): 7060-7
17. Miller et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase IIIb trial (ATLAS) comparing bevacizumab (B) therapy with or without erlotinib (E) after completion of chemotherapy with B for first-line treatment of locally advanced, recurrent, or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). Journal of Clinical Oncology, 2009; 27 (18S):LBA8002
18. Federico Cappuzzo, et al. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study. Lancet Oncol 2010; 11: 521–29
19. Koji Takeda, et al. Randomized Phase III Trial of Platinum-Doublet Chemotherapy Followed by Gefitinib Compared With Continued Platinum-Doublet Chemotherapy in Japanese Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Results of a West Japan Thoracic Oncology Group Trial (WJTOG0203). JCO. 2010; 28 (5): 753-60.
20. Shepherd FA, Pereira J, Ciuleanu TE et al. Erlotinib in Previously treated Non-Small-Cell-Lung cancer. The New England Journal of Medicine. 2005; 353(2): 123-32.
21. Uhm, Ji Eun et al. Comparison of erlotinib (Tarceva™) versus gefitinib (Iressa®) as the second line Therapy for the treatment of advanced non-small cell lung cancer patients: a randomized phase II trial. J Thorac Oncol. 2009; 4 (9, suppl 1):S292.
22. Rosell et al. Screening for Epidermal Growth Factor Receptor Mutations in Lung Cancer. N Engl J Med 2005;353:123-32.

**ANEXO. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.**
**Seguridad. Prevención de errores de medicación en la selección e introducción de un nuevo fármaco.**
**PRIMERA PARTE: ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL MEDICAMENTO**
**1. ¿El nombre del medicamento es similar al de otro ya incluido en la Guía Farmacoterapéutica (GFT)?**

- Cuando se escriba el nombre del medicamento, se podrá equivocar con otro
- Cuando se pronuncie el nombre del medicamento, se podrá equivocar con otro
- Otros factores pueden contribuir al error: mismas indicaciones, misma dosis e intervalo, etc.

**2. ¿El envasado o el etiquetado del medicamento es similar al de otro medicamento ya incluido en la GFT?**

- Envasado similar en tamaño, diseño, color, etc.
- Etiquetado similar en tamaño, diseño, color, etc.
- Otros factores pueden contribuir al error: proximidad de almacenamiento, misma dosis, etc.


**3. ¿El etiquetado del medicamento es correcto?**

- Indica el nombre de la especialidad, principios activos y dosis
- La composición cuantitativa indica la dosis y el volumen total de la ampolla o vial y además se expresa la concentración por unidad de volumen
- Se indica la vía de administración
- Indica las condiciones de conservación: en nevera, protegido de la luz, etc.
- Otros factores pueden contribuir a error en la interpretación de los datos del etiquetado: tamaño de los caracteres, símbolos, etc.

**4. ¿Se debe establecer la dosis de una forma especial?**

- Es necesario calcular la dosis por kg de peso o según superficie corporal, etc.
- Es necesario ajustar la dosis según parámetros bioquímicos, hematológicos u otros datos del paciente: ClCr, INR, edad, etc.
- La dosis varía según la indicación
- Es necesario controlar y ajustar la dosis según progresa el tratamiento

**NO REQUIERE AJUSTE DE DOSIS.** En insuficiencia hepática de moderada a grave (grado B o C de Child-Pugh) debida a cirrosis presentan concentraciones plasmáticas de gefitinib elevadas. Estos pacientes deben ser cuidadosamente monitorizados para detectar posibles reacciones adversas.

**5. ¿Se debe tener especial precaución con la preparación del medicamento?**

- Es incompatible con alguna solución inyectable habitual (G-5% o ClNa-0,9%)
- Es incompatible con otros medicamentos
- Es necesario observar alguna otra precaución especial: se reconstituye con un disolvente especial, la concentración de la solución preparada debe estar entre determinados límites, se debe usar filtro, se debe evitar el PVC, etc.

**NO REQUIERE MANIPULACIÓN PREVIA A LA ADMINISTRACIÓN**
**6. ¿Se debe tener especial precaución con la administración del medicamento?**

- No se pueden fraccionar o triturar las presentaciones orales
- Se debe considerar el horario de administración respecto a las comidas o el tipo de alimentos
- Es preciso utilizar algún dispositivo especial para la administración
- Es necesaria una determinada velocidad de infusión
- Es necesario considerar alguna otra precaución especial: administrar por vía central, usar filtros, etc.

El comprimido se puede tomar con o sin alimentos. Tragar entero con agua o bien dispersarlo, sin triturar, en medio vaso de agua (no carbonatada), removiendo de vez en cuando hasta dispersión completa (esto puede llevar hasta 20 minutos). Se debe beber inmediatamente tras la dispersión (en 60 minutos). El vaso se debe enjuagar con medio vaso

de agua, que debe beberse también. La dispersión se puede administrar a través de sonda nasogástrica o de gastrostomía.

**7. ¿Se debe prestar especial atención a las posibles reacciones adversas asociadas con el medicamento (RAM)?**

- Es necesario monitorizar estrechamente al paciente para detectar las posibles RAM
- Hay algún grupo de pacientes que presentan mayor riesgo de presentar RAM y que conviene identificar
- Es necesario aplicar medidas específicas para prevenir la aparición de RAM
- Es necesario administrar otros medicamentos para prevenir la aparición de RAM

En pacientes con insuficiencia hepática, se recomiendan pruebas periódicas de la función hepática. Se han observado alteraciones en las pruebas de función hepática (incluyendo aumento de los niveles de alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, bilirrubina), presentándose de forma poco frecuente como hepatitis. Debe usarse con precaución en presencia de cambios leves a moderados de la función hepática. Debe considerarse la interrupción del tratamiento si los cambios producidos son graves. Se han descrito casos de perforación intestinal en el uso concomitante de esteroides o AINES, historial subyacente de úlcera GI, edad, fumador o metástasis intestinal en las zonas perforadas.

**8. ¿Se debe prestar especial atención a las posibles interacciones del medicamento?**

- Es necesario evitar su uso concomitante con algunos medicamentos
- Es necesario tener precauciones especiales o ajustar la dosis si se usa concomitantemente con algunos medicamentos
- Es necesario realizar un análisis detallado de la medicación concomitante del paciente para evitar interacciones debido al elevado riesgo y gravedad de sus consecuencias
- Es necesario evitar su administración concomitante con algunos alimentos

Los inductores del CYP3A4 pueden aumentar el metabolismo de gefitinib y disminuir sus concentraciones plasmáticas. Las sustancias que inhiben el CYP3A4 pueden disminuir el aclaramiento de gefitinib. Los medicamentos que causan elevación prolongada significativa en el pH gástrico, como los inhibidores de la bomba de protones y antagonistas-H2 pueden reducir la biodisponibilidad y las concentraciones plasmáticas de gefitinib. Estudios *in vitro* han mostrado que gefitinib es un sustrato de la glicoproteína p pero los datos disponibles no sugieren ninguna consecuencia clínica.

**9. ¿Está contraindicado su uso en determinados pacientes o situaciones?**

- Es necesario evitar su uso en determinados pacientes: niños, pacientes con insuficiencia renal o hepática, intolerancia a la lactosa, etc
- Es necesario evitar su uso en determinadas situaciones: embarazo, lactancia, etc.

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes: este medicamento contiene lactosa.  
Lactancia: contraindicado.

**SEGUNDA PARTE: ANÁLISIS DEL CIRCUITO DE UTILIZACIÓN DEL MEDICAMENTO**

**1. ¿Quién prescribirá el medicamento?**

- Podrán prescribir el medicamento todos los médicos
- Sólo podrán prescribir el medicamento determinados especialistas

**2. ¿Cómo se prescribirá el medicamento?**

- Prescripción manual
- Prescripción manual y transcripción electrónica en el Servicio de Farmacia
- Prescripción médica electrónica
- Órdenes preimpresas: protocolos de uso, uso restringido, etc.

**3. ¿A qué pacientes se prescribirá el medicamento?**

- A todos los pacientes que cumplan los criterios de indicación
- Sólo a subgrupos de pacientes que, además de cumplir los criterios de indicación aprobada, reúnan una serie de requisitos adicionales exigidos por la Comisión de Farmacia y Terapéutica: medicamento restringido, protocolo de uso, etc.

**4. ¿Está el medicamento incluido en el Programa de Intercambio Terapéutico?**

No está incluido

- Sí está incluido y requiere cambio de dosis o de frecuencia de administración
- Sí está incluido, pero con excepciones al intercambio

**5. ¿Cómo se dispensará?** Siempre validará la prescripción un farmacéutico antes de la dispensación

- En algunas ocasiones se podrá dispensar el medicamento sin que un farmacéutico valide la prescripción: medicamento disponible en el botiquín de planta, en armarios automatizados de dispensación, etc.
- No se validará la prescripción por un farmacéutico

DISPENSACIÓN AMBULATORIA**6. ¿Dónde se almacenará el medicamento?** Se almacenará sólo en el Servicio de Farmacia

- Estará disponible en los botiquines de planta
- Estará en los carros de urgencias
- Se almacenará en armarios automatizados de dispensación
- Necesita condiciones especiales de almacenamiento (nevera, protección de la luz, etc.)

**7. ¿Dónde se preparará el medicamento?**

- En el Servicio de Farmacia
- En las unidades de hospitalización
- En el domicilio del paciente

NO REQUIERE PREPARACIÓN**8. ¿Dónde recibirá el paciente el medicamento?**

- Se administrará en muchas unidades de hospitalización
- Se administrará sólo en ciertas unidades especiales
- Se administrará en el Servicio de Urgencias
- Se administrará en el hospital de día
- Se administrará en consultas externas
- Se administrará en el domicilio del paciente

**9. ¿Quién administrará el medicamento?**

- Lo administrará cualquier enfermera
- Lo administrará una enfermera adscrita a una unidad especializada: neonatología, oncología, etc.
- El propio paciente o un familiar o cuidador

**10. ¿Quién y cómo se controlará el tratamiento?** El seguimiento del tratamiento lo efectuará un especialista

- El seguimiento del tratamiento lo efectuará un médico general
- La institución dispone de medios para efectuar la monitorización que se precisa