

Erlotinib en Càncer de pàncrees metastàtic

Informe per a la Comissió de Farmàcia i Terapèutica de l' Institut Català d' Oncologia
Data 24/2/2010

Informe complementari d'un fàrmac ja avaluat en la CFT per una altra indicació.

1.- IDENTIFICACIÓ DEL FÀRMAC I AUTORS DE L' INFORME

Fàrmac: Erlotinib

2.- SOL·LICITUD I DADES DEL PROCÉS D' AVALUACIÓ

Indicació clínica sol·licitada: Tractament de primera línia del càncer de pàncrees metastàtic, en combinació amb gemcitabina, en pacients joves (< 65 anys), sense co-morbilitats, amb PS 2, no tributaris a assaig clínic. En aquells pacients que en el primer cicle no desenvolupin rash grau 2, es suspendria el tractament.

Justificació de la sol·licitud: Incorporació al protocol de tractament del càncer de pàncrees que s'ha enviat a la secretaria de la comissió.

Data recepció de la sol·licitud: 17/12/2010

3.- ÀREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENT

Nom genèric: Erlotinib

Nom comercial: Tarceva®

Laboratori: Roche

Grup terapèutic: Denominació: Altres citostàtics ; Codi ATC: L01XX34

Via d' administració: Oral

Tipus de dispensació: Medicament de Diagnòstic Hospitalari, però el Servei Català de la Salut estableix que en l'àmbit del CatSalut la dispensació de Tarceva® es pugui efectuar des dels serveis de farmàcia dels hospitals de la XHUP.

Via de registre: Centralitzada (EMEA)

Presentacions i preu	Codi nacional	PVL (-RD7.5%)+IVA	Cost per unitat PVL (-RD7.5%)+IVA
Tarceva 25 mg 30 comp	652159	456,33€	15,21 €
Tarceva 100 mg 30 comp	652160	1596,978€	53,23 €
Tarceva 150 mg 30 comp	652161	1967,65€	65,59 €

4.- ÀREA D' ACCIÓ FARMACOLÒGICA

4.2 Indicacions clíniques formalment aprovades i data d'aprovació.

AEMyPS, EMA, FDA :

Càncer de pulmó

- Càncer de pulmó no microcític localment avançat o metastàtic, quan ha fracassat, com a mínim, un tractament quimioteràpic anterior. (EMA: 09/2005 i FDA 11/2004)

- En monoteràpia com a tractament de manteniment en pacients amb càncer de pulmó no microcític localment avançat o metastàtic amb malaltia estable després de 4 cicles de tractament estàndard de primera línia basat amb platins. (EMA 3/2010, FDA 4/2010)

Càncer de pàncrees

- Càncer de pàncrees metastàtic en combinació amb gemcitabina EMA (03/2007), FDA (02/2005)

4.3 Posologia, forma de preparació i forma d'administració en la indicació clínica avaluada

La dosi d'erlotinib recomanada en càncer de pàncrees és **100 mg/dia** administrada 1 hora abans o 2 hores després dels àpats, en combinació amb gemcitabina.

Es recomana avaluar novament el tractament en pacients que no desenvolupin rash durant les primeres 4-8 setmanes de tractament.

Si cal ajustar la dosi, aquesta es reduirà en fraccions de 50 mg.

L'administració concomitant amb inhibidors o inductors del CYP3A4 pot requerir un ajustament de dosi.

4.4 Farmacocinètica.

- Absorció: Després de l'administració oral d'erlotinib els nivells plasmàtics màxims s'assoleixen a les 4 hores, i la seva biodisponibilitat és del 59%. La biodisponibilitat oral augmenta si s'administra concomitantment amb aliments.

- Distribució: La unió a les proteïnes plasmàtiques és aproximadament del 95%.

- Metabolisme: Erlotinib és metabolitzat pels citocroms hepàtics, principalment pel CYP3A4 i, en menor grau, pel CYP1B1. A més a més, es metabolitza pel CYP3A4 intestinal, pel CYP1A1 a nivell pulmonar i pel CYP1B1 al teixit tumoral.

- Eliminació: Erlotinib s'excreta, principalment, per la femta en forma de metabòlits (90%) i només una petita quantitat de la dosi (aproximadament el 9%) s'elimina per via renal. Menys del 2% de la dosi s'excreta com a substància sense alterar.

4.5 Característiques comparades amb altres medicaments amb la mateixa indicació, disponibles a l'Hospital/mercat

Nom	Gemcitabina EFG	Erlotinib (Tarceva®) Gemcitabina EFG	Gemcitabina+Capecitabina (GEMCAP)
Presentació	Vial 1 g	Erlotinib comp 25,100 o 150 mg Gemcitabina vial 1g	Gemcitabina: Vial 1 g Capecitabina: comp 150 mg i 500 mg
Posologia	1000 mg/m ² iv setmanals x 7 setmanes + 1 de descans. Posteriorment, els dies 1,8 i 15 cada 28 dies	Erlotinib vo 100 mg/dia Gemcitabina iv 1000 mg/m ² setmanals x 7 setmanes + 1 de descans. Posteriorment, els dies 1,8 i 15 cada 28 dies	G: 1000 mg/m ² setm dies 1,8,15 c/28d Capecitabina: 1300 mg ² x 14d
Característiques diferencials		Toxicitat: diarrees, rash Administració Oral	Neutropènia, plaquetopènia, sdme mà-peu

5.- AVALUACIÓ D' EFICÀCIA

5.1 Assaigs clínics disponibles per la indicació sol·licitada

Es disposa de l'informe EPAR d'erlotinib (EU/1/05/311/003) en la indicació sol·licitada:

Amb data 24/1/2011 es va realitzar una cerca a PubMed (paraules claus "erlotinib", "pancreatic cancer", obtenint dos assaigs fase III: l'estudi de Moore et al (PA-3), en el què es basa l'aprovació de la indicació d'erlotinib en càncer pancreàtic metastàtic, i l'estudi de Van Cutsem, de bevacizumab en combinació amb erlotinib i gemcitabina, no inclòs en l'informe d'avaluació de l'agència reguladora.

A. Assaigs que han conduït aprovació a EMA

Moore J, Goldstein D, Hamm J et al . Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: A phase III trial of the national cancer institute of Canada clinical trials group. *J Clin Oncol* 2007, 25(15):1960-6

Disseny: estudi fase III, internacional, doble-cec, aleatoritzat 1:1 i controlat amb placebo en pacients amb càncer de pàncrees avançat o metastàtic.

Nº de pacients: 569

Tractament grup actiu i tractament grup control (administració fins a progressió de la malaltia o toxicitat):

- Grup actiu:

Gemcitabina (G): 1000 mg/m² iv setmanals durant 7 setmanes (dies 1,8,15,22,29,36 i 43) amb una setmana de descans el primer cicle; després els dies 1, 8 i 15 de cada cicle de 4 setmanes.

Erlotinib (E): 100 o 150 mg/dia vo

- Grup control:

Gemcitabina: 1000 mg/m² iv setmanals durant 7 setmanes (dies 1,8,15,22,29,36 i 43) amb una

setmana de descans el primer cicle; després els dies 1, 8 i 15 de cada cicle de 4 setmanes.

Placebo (P)

Criteris d'inclusió: Pacients amb evidència histològica o citològica de càncer de pàncrees localment avançat no reseccable o metastàtic, puntuació de l'escala ECOG 0, 1 o 2 i funcions hematològica, hepàtica i renal correctes.

Criteris d'exclusió: quimioteràpia prèvia (excepte 5-FU o gemcitabina utilitzats com a radiosensibilitzants).

Variable principal: Supervivència Global (SG)

La mostra es va dissenyar per a tenir poder suficient per detectar una HR de 0.75. Per a detectar aquesta diferència amb un poder del 80%, calien 381 esdeveniments (morts) per a l'anàlisi final. La mida inicial de l'estudi era de 800 pacients, el que permetria l'anàlisi de resultats més ràpid. Malgrat això, en iniciar l'estudi es va haver de reduir la mostra a 450 pacients per problemes de recursos. Aquest canvi no va alterar el poder de l'estudi però va fer que es requerís un seguiment més llarg (18 mesos després del tancament) per a obtenir els 381 esdeveniments.

L'associació entre el EGFR i la variable resposta del tractament es va avaluar mitjançant un anàlisi univariat sense ajustar.

Es va emprar una regressió de Cox amb una covariable depenent del temps per a correlacionar el rash cutani i el temps fins a l'esdeveniment i una regressió logística per a correlacionar la resposta del tumor i el rash cutani i altres factors basals.

Variables secundàries: Supervivència lliure de progressió (SLP), Taxa de resposta (OR), durada de la resposta, toxicitat, qualitat de vida (EORTC-QLQ30), correlació del nivell de sobreexpressió de HER1/EGFR amb la resposta.

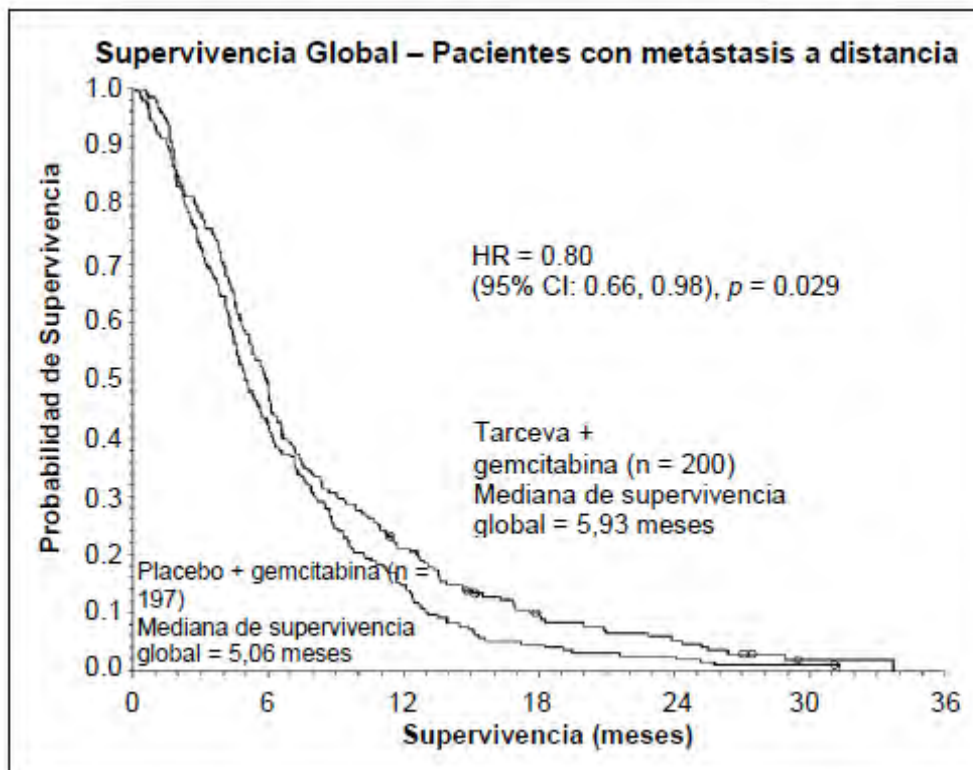
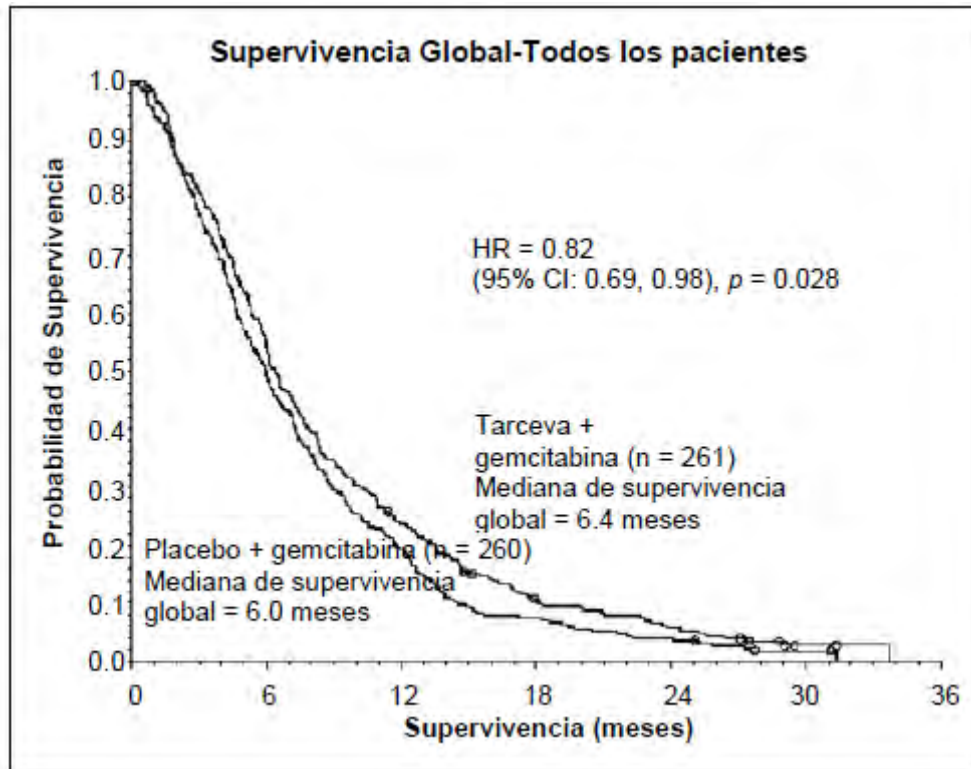
Tipus d'anàlisi: Per intenció de tractar

Resultats d'eficàcia

<i>Variable avaluada en l'estudi</i>	<i>Erlotinib+ Gemcitabina N=285</i>	<i>Placebo+ Gemcitabina N=284</i>	<i>HR (IC 95%)</i>	<i>P</i>
Variable principal				
<i>Mediana supervivència global (mesos, IC 95%)</i>				
-Cohort global (100 i 150 mg d'erlotinib/placebo)	6.37 (5.87-7.20)	5.91 (5.09-6.67)	0.82 (0.69-0.99)	0.038
-Cohort 100 mg d'erlotinib/placebo	6.47	5.95	0.81 (0.67-0.98)	0.03
<i>Supervivència a un any</i>	23.8%	16.8%		NNT=14
Variàbles secundàries				
Supervivència lliure de progressió (SLP)				
-Cohort 100 i 150 mg d'erlotinib/placebo	3.75 (3.58-4.83)	3.55 (3.22-3.71)	0.77 (0.64-0.92)	0.004
-Cohort 100 mg d'erlotinib/placebo	3.81 (3.58-4.93)	3.55 (3.29-3.75)	0.74 (0.64-0.93)	0.006
Taxa de resposta tumoral (RC+RP)	8.6%	8%	-	0.875 NNT=166
Durada de la resposta	23.3 setmanes (16.29-29.57)	23.3 setmanes (16.14-32.43)		
Qualitat de vida (dades no publicades)	+diarrees	-		NS

Anàlisi de subgrups segons:

MALALTIA METASTÀTICA				
<i>Mediana supervivència global (mesos, IC 95%)</i>	5.9	5.1	0.80 (0.66-0.98)	0.029
MALALTIA LOCALMENT AVANÇADA				
<i>Mediana supervivència global (mesos, IC 95%)</i>	8.5	8.2	0.93 (0.65-1.35)	0.713
Global pacients amb EGFR analitzat			0.82 (0.59-1.14)	NS
EGFR + (n=86)			0.80 (0.5-1.26)	
EGFR - (n=76)			0.81 (0.49-1.32)	
Pacients amb EGFR desconegut (n=407)			0.85 (0.69-1.05)	
RASH CUTANI				
Supervivència mediana Grau 0 (mesos)	5.3 (n=79)	5.91 (n=180)	0.68 (per al grup d'erlotinib grau 2/3 vs grau 0/1)	0.037 <0.001
Supervivència mediana Grau 1	5.8 (n=102)	6.29 (n=50)		
Supervivència mediana Grau ≥2	10.5 (n=101)	7.05 (n=26)		
SG 1 any Grau 0 (mesos) (%)	16%		0.92 (en el grup de placebo)	0.402
SG 1 any Grau 1 (n=102) (%)	9%			
SG 1 any Grau ≥2 (n=101) (%)	43%			
ECOG				
PS=0 o 1 (n=462)			0.87 (0.71-1.06)	<0.001
PS=2 (n=106)			0.61 (0.41-0.92)	



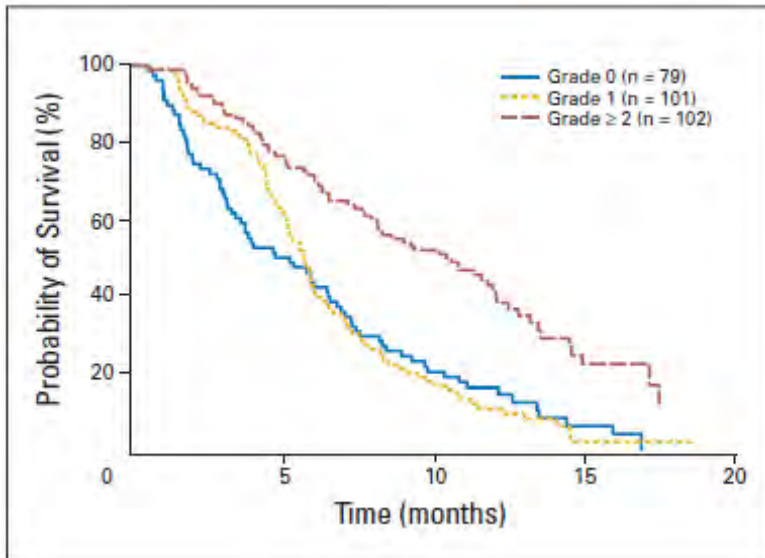


Fig. Supervivència global segons el grau de Rash en els pacients tractats amb erlotinib

- La diferència de la mediana de SG entre ambdós grups va ser de 0.41 mesos o aproximadament 12 dies en favor del braç d'erlotinib.
- La HR de la cohort de 100 mg va ser 0.82. Això es tradueix en una reducció del 18% del risc de mort dels pacients del braç E+G, o bé en un 22% d'increment en la SG, que correspon aproximadament a un augment mitjà de la supervivència de 5 setmanes
- La SLP va ser significativament superior amb una mediana de 6 dies a favor del braç d'erlotinib (diferència promig 3,9 setmanes)
- Erlotinib no va demostrar superioritat respecte els resultats secundaris d'eficàcia: resposta del tumor i durada de la resposta. No hi ha dades sobre la resposta objectiva del tumor del tractament amb la dosi de 150 mg.
- Les corbes de supervivència d'erlotinib i placebo van ser molt similars, amb una proporció de morts que només es diferenciava per uns quants esdeveniments en un curt període de temps. Les corbes transcorren molt properes fins als 8 mesos, i la diferència mitja de 5 setmanes es deu a la separació de la cua.
- Al juliol de 2006, el comitè avaluador de la EMA va considerar què, en base a les dades d'eficàcia disponibles, la mida de l'efecte observat no permetia concloure que la indicació avaluada suposa un benefici clínic rellevant.
- L'augment promig en la SG de 5 setmanes és de la mateixa magnitud que el que ofereix la monoteràpia amb gemcitabina respecte el clàssic tractament paliatiu amb 5-FU, però en aquest cas sí que va millorar la qualitat de vida dels pacients.
- A partir de les dades de l'anàlisi post-hoc de subgrups, el comitè va accedir, al desembre de 2006, a l'aprovació de la indicació en aquest subgrup de pacients, donada la seva curta esperança de vida, considerant el seu perfil benefici/risc acceptable. Es va acordar com a requeriments post-aprovació la realització d'estudis per avaluar:
 - Si els pacients sense rash es poden beneficiar de l'escalada de dosi d'erlotinib
 - L'ús de biomarcadors o factors genètics predictius en la selecció de pacients amb càncer de pàncrees avançat

Avaluació de la validesa interna

- Assaig aleatoritzat, doble cec, amb un disseny adequat.
- Ambdós grups de tractament estaven ben balancejats respecte les característiques basals excepte per una diferència d'un 10% més de dones en el grup d'erlotinib. També eren homogenis pel que fa a factors pronòstics del càncer de pàncrees, especialment ECOG, edat i metàstasis distants.
- El 23,5% dels pacients tenien malaltia localment avançada i el 76,5% metàstica.
- La variable principal d'eficàcia era una variable dura, supervivència global.

- Es van incloure dues dosis d'erlotinib a l'estudi (100 i 150mg). Es va avaluar inicialment la tolerància de la dosi d'erlotinib/placebo de 100 mg diaris en combinació amb gemcitabina. L'anàlisi d'aquests pacients va concloure la tolerabilitat de la dosi. Posteriorment es va repetir el procés per la dosi de 150 mg, i tot i que també es va concloure la tolerabilitat de la dosi de 150 mg, en aquell moment el reclutament de pacients estava tan avançat (405 pacients), que només 48 pacients van rebre la dosi més alta, quantitat insuficient per a realitzar un anàlisi de subgrups adequat. Finalment, dels 569 pacients, 285 es van aleatoritzar a rebre G+E (261 amb la dosi de 100 mg i 24 amb la de 150mg) i 284 a P+G (260 amb la dosi de 100 mg i 24 a la de 150mg)
- 3 pacients del grup d'E+G i 4 al grup de G no van rebre tractament. Els 569 pacients aleatoritzats es van incloure a l'anàlisi per intenció de tractar.
- Donada la elevada incidència de rash cutani associat a l'administració d'erlotinib, es va plantejar si podria comprometre l'emascament, però donat que el símptoma va aparèixer en ambdós grups, es va considerar adequat (70% vs 30%).
- Es va avaluar la progressió i la resposta cada 8 setmanes segons els criteris RECIST (response evaluation criteria in solid tumors), la toxicitat a cada visita segons els criteris National Cancer Institute Common Toxicity Criteria versió 2.0 i la Qualitat de vida EORTC-CQLQ 30 cada 4 setmanes fins a progressió.
- Es va considerar el HR com a mesura més apropiada de supervivència global i lliure de progressió en malalties de ràpida progressió com el càncer de pàncrees donat que té en compte tot el període de seguiment i no només una estimació puntual com la mediana. Cal tenir en compte però que dos terços dels pacients van morir abans de poder observar una diferència com a mínim moderada.

Avaluació vàlidesa externa (segons població inclosa en la sol.licitud)

- Estudi multicèntric
- El comparador és l'adequat.
- L'anàlisi post-hoc de les dades de l'estudi suggereix què, els pacients amb simptomatologia moderada i amb qualitat de vida favorable (ECOG de 2), poden beneficiar-se més del tractament amb erlotinib, en obtenir un HR de 0.63, independentment del seu KPS, i una mediana de supervivència de 2 mesos.
- El segon subgrup que sembla beneficiar-se són els pacients amb metàstasi, en comparació amb el de la malaltia localment avançada. Els pacients > 65 anys semblen no beneficiar-se (HR 0.96 (0.74-1.24)).
- El valor predictiu de resposta del rash grau 2/3 no està ben definit. Es recomana revalorar el tractament si després de 4 setmanes no apareix rash.
- No es van observar diferències segons el EGFR.
- No es va poder demostrar milloria global en la simptomatologia dels pacients però sí un empitjorament de les diarrees pel que fa a les respostes del EORTC QLQ-C30. Els aspectes "funcionament social" i "son" van millorar amb una significació estadística just al llindar, i el "dolor" va millorar en el 57% dels pacients amb erlotinib i un 50% al de placebo, però sense significació estadística. En qualsevol cas, l'estudi no tenia poder suficient per detectar diferències en la qualitat de vida.

B. Altres assaigs no inclosos en informes d'Agències avaluadores

Van Cutsem E et al. Phase III Trial of Bevacizumab in Combination With Gemcitabine and Erlotinib in Patients With Metastatic Pancreatic Cancer J Clin Oncol 2010; 27: 2231-2337

Disseny: Fase III, multicèntric, aleatoritzat, doble cec

Nº de pacients: 607

Tractament grup actiu i tractament grup control:

- Grup actiu: Gemcitabina 1000 mg/m²/setmana + erlotinib (100 mg/dia) + bevacizumab (5 mg/kg c/2 set)
- Grup control: Gemcitabina 1000 mg/m²/setmana + erlotinib (100 mg/dia) + placebo

Criteris d'inclusió: pacients ≥18anys, adenocarcinoma pancreàtic metastàtic, Karnofsky performance status (KPS) ≥60%, hemograma, funcions hepàtiques i renals correctes

Criteris d'exclusió: pacients amb malaltia localment avançada no resecable sense altres metàstasis, QMT prèvia per al c. pancreàtic o <6 mesos abans de la inclusió a l'estudi per al ttm d'altres càncers. Metàstasi cerebrals o dels grans vasos sanguinis.

Variable principal: durada de la supervivència, definida com el temps des del moment de l'aleatorització fins la data de la mort per qualsevol causa

Variables secundàries: SLP, OR, taxa de control de la malaltia

Tipus d'anàlisi: ITT

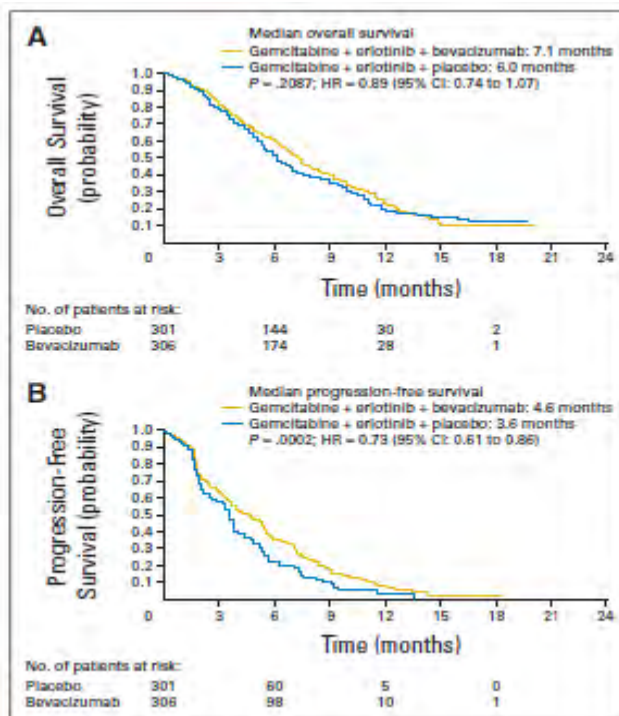
Resultats d'eficàcia

Variable avaluada en l'estudi	Gemcitabina+ Erlotinib+Placebo (n=301)	Gemcitabina+ Erlotinib+beva (n=306)	HR	P
Variable principal				
Supervivència global (mesos)	6 (0.1-19.5)	7.1 (0-19.8)	0.89	0.2087
Variables secundàries				
Supervivència lliure de progressió (mesos)	3.6 (0-13.6)	4.6 (0-18.3)	0.73	0.0002
Taxa de resposta global (CR+PR)	8.6 (5.6-12.4)	13.5 (9.8-17.9)	-	0.0574
Taxa de control de la malaltia (CR+PR+SD en la primera avaluació del tumor)	58.5 (52.7-64.1)	62.1 (56.4-67.6)	-	0.3621

-Els resultats de l'estudi no van assolir l'objectiu primari. L'addició de bevacizumab a la combinació d'Erlotinib amb Gemcitabina no millora significativament la SG en pacients amb càncer pancreàtic metastàtic.

- Les dades obtingudes sobre SG i SLP de la combinació d'erlotinib amb gemcitabina es corresponen als trobats a l'assaig de Moore.

Fig: (A) durada de la supervivència global i (B) SLP en pacients tractats amb placebo i bevacizumab



Ardavanis A, Kountourakis P, Karagiannis A et al , Biweekly Gemcitabine (GEM) in Combination with Erlotinib (ERL): An Active and Convenient Regimen for Advanced Pancreatic Cancer *Anticancer Res* 2009 Dec;29(12):5211-7.

Disseny: No controlat, obert

Nº de pacients: 27

Tractament: Gemcitabina (2000 mg/m²/quinzenal) + erlotinib (100 mg/dia) durant 6 cicles.

Criteris d'inclusió: pacients amb càncer de pàncrees metastàtic no operable, estadis III-IV

Variable principal: Taxa de resposta (OR)

Variables secundàries: SD (malaltia estable), Mediana Supervivència global, Mediana temps fins a la progressió , TTP, Supervivència global (als 12 mesos)

<i>Variable avaluada en l'estudi</i>	<i>Gemcitabina+ Erlotinib (n=27)</i>	<i>IC 95%</i>
Variable principal		
Taxa de resposta (OR)	25,9%	11.1-46.3
Variables secundàries		
SD (malaltia estable)	59.3%	38.8-77.6
Mediana Supervivència global (mesos)	7,5	3.6-42
Mediana temps fins a la progressió (mesos)	5.5	1.5-10
Supervivència global (als 12 mesos)	20%	

Els autors conclouen que la pauta bisetmanal de gemcitabina té una toxicitat similar a la setmanal, essent una alternativa convenient per al pacient i per a l'hospital. Novament, els valors de SG i TTP obtinguts són similars a les dades dels altres estudis d'erlotinib en combinació amb gemcitabina publicats.

A l'ASCO 2010 es van presentar els primers resultats de l'estudi de Manzano et al, actualment en curs, que té com a objectiu avaluar la relació entre el rash de grau ≥ 2 i la supervivència global (OS). Es un assaig de fase II, obert, d'un sol braç i no aleatoritzat. Els pacients van rebre gemcitabina 1.000 mg/m² iv durant 30 minuts els dies 1, 8, i 15 en cicles de quatre setmanes en combinació amb erlotinib 100 mg/24h per via oral fins a la progressió de la malaltia o toxicitat inacceptable. Els resultats preliminars van incloure l'avaluació de 154 dels 156 pacients inclosos des de 2007 a 2009, amb una mediana de seguiment de 5,42 mesos.

<i>Variable avaluada en l'estudi Gemcitabina+Erlotinib (n=154)</i>	<i>RASH grau ≥ 2 (n=36, 24%)</i>	<i>RASH grau <2 (n=118, 76%)</i>	<i>p</i>
Taxa de resposta (OR) %	21,9	15,3	0.390
SD (malaltia estable) %	90,6	54,1	<0.001
Mediana Supervivència (mesos)	10,15	5,03	0.001
Mediana de SG pacients sense rash		3,84 (n=74)	
Mediana de SG rash grau 1		6,77 (n=44)	<0.001
Mediana de SG global (mesos)		6,27	
Factors relacionats amb SG:			
KPS	HR=0,957, p<0.001		
Dosi acumulada d'erlotinib	HR=0,997 p<0.001		
ORR	HR=5,346, p=0.035		

5.2. Resultats d'assaigs clínics d'altres alternatives terapèutiques

Gemcitabina

Burris HA 3rd, Moore MJ, Andersen J et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. J Clin Oncol. 1997;15:2403-13.

En l'assaig fase III de Burris et al, es va aleatoritzar a 126 pacients amb càncer de pàncrees prèviament no tractat, a rebre en proporció 1:1 gemcitabina o 5-fluorouracil (F). La variable principal d'eficàcia era el Benefici Clínic, com a variable composta de dolor, Karnofsky performance status i pes. També es van avaluar com a variables secundàries el temps fins a la progressió, les taxes de resposta i la supervivència.

Els resultats de l'estudi van demostrar un benefici clínic a favor de la gemcitabina en el tractament dels pacients, que van obtenir una supervivència global 4-5 setmanes superior a la del F (5.6 vs 4.4), tot i que l'estudi no estava dissenyat per a demostrar diferències en supervivència. L'estudi també va demostrar una millora en la qualitat de vida dels pacients pel que fa a la milloria de símptomes relacionats amb la malaltia com per exemple el dolor, el *performance status* i els canvis de pes.

Gemcitabina-Capecitabina

1. Herrmann R, Bodoky G, Ruhstaller T et al. Gemcitabine plus capecitabine compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer: A randomized, phase III trial of the Swiss group for clinical cancer research and the Central European Cooperative Oncology Group. J Clin Oncol 2007; 25:2212-17.

L'assaig fase III de Herrmann et al, va comparar en 319 pacients amb càncer pancreàtic metastàtic o avançat, l'eficàcia i seguretat de Gemcitabina (1,000 mg/m² dies 1 i 8 cada 3 setmanes) en combinació amb capecitabina (650 mg/m² c/12h) respecte Gemcitabina en monoteràpia (1,000 mg/m² setmanals durant 7 setmanes seguides d'una de descans el primer cicle i posteriorment durant 3 setmanes de cada 4). Es van estratificar els pacients segons l'índex de Karnofsky (KPS), presència de dolor i extensió de la malaltia. La variable primària d'eficàcia va ser la SG que va ser de 8.4 mesos per al braç de Gemci+Cape i 7.2 mesos per a la gemcitabina en monoteràpia. Un posterior anàlisi de subgrups va demostrar que per als pacients amb una bona puntuació del KPS (90 sobre 100) la SG de la combinació millorava significativament: 10.1 vs 7.4 mesos P = .014). Com a conclusió, la combinació Gemci+Cape pot ser una alternativa a la monoteràpia amb gemcitabina en pacients amb bona puntuació de KPS.

2. Cunningham et al. Phase III randomized comparison of gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *Eu J Cancer* 3:4 2005 (suppl)

L'Assaig clínic GEMCAP va incloure 533 pacients amb adenocarcinoma de pàncrees avançat (71% metastàtic i 19% ECOG 2) a rebre Gemcitabina (1000 mg/m²) vs GEMCAP: Gemci+Capecitabina (830 mg/m²/12h durant 21 dies de cada 28). GEMCAP va millorar significativament la taxa de respostes objectives (19% vs 12,4% p=0.034) i la SLP (HR 0.78 IC 0.33-0.93, p= 0.004) i es va associar a una tendència a la millora de la supervivència tot i que de forma no significativa.

FOLFIRINOX

Conroy, F. Desseigne, M. Ychou et al. *Randomized phase III trial comparing FOLFIRINOX (F: 5FU/leucovorin [LV], irinotecan [I], and oxaliplatin [O]) versus gemcitabine (G) as first-line treatment for metastatic pancreatic adenocarcinoma (MPA): Preplanned interim analysis results of the PRODIGE 4/ACCORD 11 trial.*

Assaig fase III en què es compara la supervivència global del tractament estàndard amb Gemcitabina monoteràpia (G: 1,000 mg/m² setmanals durant 7 setmanes seguides d'una de descans el primer cicle i posteriorment durant 3 setmanes de cada 4) vs FOLFOXIRI (Oxaliplatí 85 mg/m² dia1 + Irinotecan 180 mg/m² dia 1 + Leucovorin 400 mg/m² dia 1 seguit de 5-FU 400 mg/m² en bolus el dia 1 i 2,400 mg/m² en infusió de 46h cada 15 dies).

L'estudi tenia una mida de mostra prevista de 360 pacients dels que finalment se'n van aleatoritzar 342 pacients. L'estudi estava dissenyat per detectar una diferència de 7 a 10 mesos en la SG. En l'anàlisi preliminar previst, el Comitè independent per a l'avaluació de les dades va suggerir aturar l'estudi i en l'anàlisi es van incloure 250 pacients. Les dades preliminars de l'estudi mostren taxes de resposta del 27.6% per G i del 10.9% per FOLFOXIRI (p = 0.0008). La mediana de seguiment va ser de 19.5 m, la mediana de SLP de FOLFOXIRI vs G va ser de 6.4 i 3.4 m (p < 0.0001) respectivament. En el moment de l'anàlisi (09/2009), la SG mediana va ser de 10.5 m per la branca de FOLFOXIRI i 6.9 m per G (HR = 0.61; 95%CI = 0.46-0.81; p < 0.001).

El percentatge de toxicitats però va ser superior al braç de FOLFOXIRI, principalment amb major toxicitat neurològica i hematològica, (47,9% vs 19,2% de neutropènia grau 3-4 i 5,7% neutropènies febrils), nàusees 12.3 vs 1.6%, vòmits 17.2 vs 6.3% i fatiga 24 vs 14.3% .

META-ANÀLISIS

Addicionalment, s'han publicat 3 meta-anàlisi que avaluaven el benefici de la teràpia combinada amb gemcitabina respecte la monoteràpia per al tractament del càncer pancreàtic.

Heinemann V, Boeck S, Hinke A, Labianca R, Louvet C. Meta-analysis of randomized trials: evaluation of benefit from gemcitabine-based combination chemotherapy applied in advanced pancreatic cancer. *BMC Cancer* 2008; 8:82

El meta-anàlisi de Heinemann et al va incloure 15 assaigs clínics aleatoritzats, amb un total de 4465 pacients. Els tractaments comparats eren G + Platí vs G, G+fluoropirimidines vs G, G + irinotecan ó pemetrexed ó exatecan. En els respectius assaigs, el percentatge de pacients amb malaltia metastàtica oscil·lava entre el 24-88%. Conclou que la combinació de gemcitabina amb platins o fluoropirimidines suposa una millora significativa en la supervivència dels pacients

amb càncer de pàncrees avançat, en concret en aquells pacients amb millor estat general (PS: performance status).

Xie D R, Liang H L, Wang Y, Guo S S, Yang Q. Meta-analysis on inoperable pancreatic cancer: a comparison between gemcitabine-based combination therapy and gemcitabine alone. *World Journal of Gastroenterology* 2006; 12(43): 6973-6981

Per la seva banda, Xie et al va incloure 22 assaigs (n=5473): 15 fase III i 7 fase II que avaluaven el tractament amb G en monoteràpia i en combinació. L'avaluació conclou que els esquemes basats en gemcitabina en comparació amb la monoteràpia poden millorar la supervivència en els pacients amb càncer de pàncrees avançat. L'anàlisi de subgrups post-hoc que va estratificar els estudis segons el tipus de tractament de combinació va revelar que només la combinació de G + teràpies dirigides (marimastat, tipifarnib o erlotinib) obtenien una millora significativa de la supervivència als 6 mesos.

Bria E, Milella M, Gelibter A, Cuppone F, Pino M S, Ruggeri E M, Carlini P, Nistico C, Terzoli E, Cognetti F, Giannarelli D. Gemcitabine-based combinations for inoperable pancreatic cancer: have we made real progress? A meta-analysis of 20 phase 3 trials. *Cancer* 2007; 110(3): 525-533

Per últim, Bria et al va incloure 20 assaigs clínics (n=6296) i els tractaments avaluats van ser G + Platí vs G, G+fluoropirimidines vs G, G + irinotecan ó pemetrexed ó exatecan, G + erlotinib o tipifarnib o marimastat, o G17DT (vacuna antigastrina). Els autors van concloure que la monoteràpia amb gemcitabina continua sent l'estàndard de tractament per als pacients amb càncer de pàncrees avançat, inoperable, tot i que alguns pacients es poden beneficiar de la combinació de G amb platins, ja que es van observar millores en la SLP i taxes de resposta amb aquesta combinació.

5.3 Avaluació de fonts secundàries

- L'Scottish Medicines Consortium no recomana l'ús d'erlotinib pel càncer de pàncrees perquè el fabricant no ha presentat la sol·licitud d'ús.
- NICE no ha avaluat aquesta indicació del fàrmac.
- Les guies NCCN consideren la gemcitabina com el tractament d'elecció tot i que la combinació d'erlotinib i gemcitabina la contemplen com una alternativa vàlida en el càncer pancreàtic metastàtic.

6. AVALUACIÓ DE LA SEGURETAT

6.1 Dades Assaigs clínics comparatius

La incidència d'efectes adversos greus va ser superior en el grup tractat amb erlotinib 100mg que en el grup placebo (51% vs. 39%).

El perfil d'efectes adversos de la combinació d'erlotinib amb gemcitabina es caracteritza per **rash cutani i diarrea**. El rash va aparèixer en un 75-85% del pacients i la diarrea en aproximadament el 50% del pacients. La majoria van ser de severitat lleu o moderada, van respondre al tractament amb loperamida, i només en dos casos es va suspendre el tractament. S'han observat casos poc freqüents de **malaltia pulmonar intersticial** (MPI) greu en pacients tractats amb erlotinib en diferents estudis. En l'assaig PA.3, la incidència de MPI observada en el grup tractat amb erlotinib va ser del 2.5% (7/282 pacients), mentre que en el grup control va ser del 0.4% (1/280 pacients). Tres dels set pacients del grup de l'erlotinib que van desenvolupar MPI van morir com a conseqüència d'aquesta.

En la següent taula s'exposa la incidència dels efectes adversos que van aparèixer amb més freqüència (≥3%) en el grup tractat amb erlotinib i gemcitabina versus el grup tractat amb placebo i gemcitabina, a l'assaig de Moore et al.

Variable de seguretat avaluada en el estudi	Erlotinib 100mg +Gemcitabina (259)			Placebo + Gemcitabina (256)		
	Total	Grau 3	Grau 4	Total	Grau 3	Grau 4
Total pacients amb	99%	48%	22%	97%	48%	16%

algun EA						
Fatiga	73%	14%	2	70%	13%	2%
Rash	69%	5%	0	30%	1%	0%
Diarrea	48%	5%	<1	36%	2%	0%
Pèrdua de pes	39%	2%	0	29%	<1%	0%
Pirèxia	36%	3%	0	30%	4%	0%
Infecció	31%	3%	<1	24%	6%	<1%
Estomatitis	22%	<1%	0	12%	0%	0%
Depressió	19%	2%	0	14%	<1%	0%
Dispèpsia	17%	<1%	0	13%	<1%	0%
Tos	16%	0%	0	11%	0%	0%
Mal de cap	15%	<1%	0	10%	0%	0%
Neuropatia	13%	1%	<1	10%	<1%	0%
Flatulència	13%	0%	0	9%	<1%	0%
Rigor	12%	0%	0	9%	0%	0%
Sequedat cutània	9%	0%	0	3%	0%	0%
Epistàxis	7%	0%	0	<1%	0%	0%
Dolor toràcic	7%	<1%	0	4%	<1%	0%
Disgèusia	6%	0%	0	3%	0%	0%

6.4 Precaucions d'ús

- Insuficiència hepàtica: Erlotinib s'elimina per metabolisme hepàtic i excreció biliar, per tant, cal administrar-lo amb precaució en pacients amb insuficiència hepàtica. La seguretat i l'eficàcia d'erlotinib en pacients amb insuficiència hepàtica greu no s'ha estudiat.
- Insuficiència renal: No hi ha dades de la utilització d'erlotinib en pacients amb insuficiència renal. No es recomana el seu ús en pacients amb insuficiència renal greu.
- Desaconsellat en embaràs, lactància i en pediatria:

Interaccions:

- Erlotinib és un inhibidor potent del citocrom CYP1A1, i un inhibidor moderat del CYP3A4 i CYP2C8. A més a més, inhibeix fortament la glucuronidació per UGT1A1. Per tant, cal vigilar l'administració concomitant d'erlotinib amb fàrmacs que es metabolitzin per aquests vies.
- Erlotinib és metabolitzat principalment pel citocrom hepàtic CYP3A4, per tant, cal anar en compte si s'administra concomitantment amb inhibidors del CYP3A4 (antiifúngics azols, inhibidors de la proteasa, eritromicina) o amb inductors del CYP3A4 (rifampicina, fenitoina, hipèric), ja que poden alterar la seva concentració plasmàtica.
- Erlotinib és substrat de la P-glucoproteïna, per tant, cal tenir precaució si s'administra concomitantment amb fàrmacs inhibidors de la P-glucoproteïna, com ciclosporina o verapamil.
- S'ha d'evitar la coadministració d'erlotinib amb inhibidors de la bomba de protons, ja que la solubilitat del fàrmac disminueix a pH superiors a 5. Es desconeixen els efectes de la coadministració d'erlotinib amb anti-H2 i antiàcids, però és probable que també disminueixin la seva biodisponibilitat, per tant, aquestes combinacions també s'han d'evitar. Si es considera necessari l'ús d'antiàcids, aquests s'hauran d'administrar com a mínim 4 hores abans o 2 hores després de la dosi diària d'erlotinib.

7. AREA ECONÓMICA

7.1- Cost tractament / cicle i cost del tractament anual.

Nom	Gemcitabina EFG	Erlotinib (Tarceva®) Gemcitabina EFG	Gemcitabina EFG+Capecitabina
Preu unitari	G vial 1g: 52,30€	Erlotinib comp 100: 53,23€ G vial 1g: 52,30€	G vial 1g: 52,30€ Cape: 0,91€ (1 comp 150 mg)/3,86€ (comp 500 mg)
Posologia	1000 mg/m ² setm x 7 setm + 1 de descans. Després, dies 1,8 i 15 c/28d	Erlotinib vo 100 mg/dia G: 1000 mg/m ² setm x 7 setm + 1 de descans. Després, dies 1,8 i 15 c/28d	G: 1000 mg/m ² setm dies 1,8,15 c/28d 1300 mg/m ² x 14d c/21d
Cicle inicial (8 set)	732€	3713€	
Cost cicles posteriors (28 dies)	314€	1804€	G:314€ (c/28 d) +Cape: 239,32€ (c/21 d)= 553 €
Cost fins progressió als 4 mesos	1.360€	7.323€	1.256+1.197€=2.453€
Cost incremental (4 cicles) G vs G+E E+G vs G+Cape		5.963€ 4.870€	

G=gemcitabina; Cape= capecitabina

*S'ha considerat una superfície corporal d'1,7 m²

Els preus corresponen al PVL (-reducció 7.5% RD) +IVA 4%

7.2- Cost eficàcia incremental.

Tractament control	Cost incremental	Diferència en supervivència	Cost per any de supervivència guanyat
G vs G+E	5963€	0,52 mesos	137.608€
E+G vs G+Cape	4870€	0,52 mesos	112.385€

7.4. Estudis econòmics publicats

En l'estudi de Danese et al es va avaluar l'impacte pressupostari que suposa l'addició d'erlotinib al tractament amb gemcitabina com a primera línia en pacients amb càncer de pàncrees no ressecable, localment avançat o metastàtic, en el cost d'un pla de salut americà. En l'avaluació es va incloure el cost del tractament, efectes adversos i administració d'ambdós tractaments. Es va considerar que d'una mostra hipotètica de 500.000 assegurats, es donarien 43 casos de càncer de pàncrees de nou diagnòstic per any, dels quals, el 56% (n=24) rebrien tractament amb gemcitabina com a primera línia. D'aquests, van estimar que el 40% (n=10) rebrien tractament combinat amb erlotinib durant 15,7 setmanes per pacient. Això implicava un cost anual esperat de 466.700\$ per a la combinació i de 346.700\$ per a gemcitabina en monoteràpia. El cost incremental estimat era de 120.000\$ o 0.020\$ per membre i per mes. L'avaluació conclou que el cost incremental estimat és petit.

9.- BIBLIOGRAFIA.

1. Informe EPAR TARCEVA®. Consultat a www.emea.com (gener 2011)
2. Web Grupo de Evaluación de Novedades, Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos (GENESIS) de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Programa MADRE. www.genesis-sefh.net
3. Ficha técnica de TARCEVA®. Consultat a www.agemed.es (gener 2011)
4. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.LabelApprovalHistory#apphist> (gener 2011)
5. <http://www.crd.york.ac.uk/> (gener 2011)
6. Moore J, Goldstein D, Hamm J et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: A phase III trial of the national cancer institute of Canada clinical trials group. *J Clin Oncol* 2007, 25(15):1960-6
7. Herrmann R, Bodoky G, Ruhstaller T et al. Gemcitabine plus capecitabine compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer: A randomized, phase III trial of the Swiss group for clinical cancer research and the Central European Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2007; 25:2212-17.
8. Ardavanis A, Kountourakis P, Karagiannis A et al , Biweekly Gemcitabine (GEM) in Combination with Erlotinib (ERL): An Active and Convenient Regimen for Advanced Pancreatic Cancer. *Anticancer Res* 2009 Dec;29(12):5211-7.
9. *Van Cutsem E et al.* Phase III Trial of Bevacizumab in Combination With Gemcitabine and Erlotinib in Patients With Metastatic Pancreatic Cancer *J Clin Oncol* 2010; 27: 2231-2337
10. Burris HA 3rd, Moore MJ, Andersen J et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol.* 1997;15:2403-13.
11. Conroy, F. Desseigne, M. Ychou et al. Randomized phase III trial comparing FOLFIRINOX (F: 5FU/leucovorin [LV], irinotecan [I], and oxaliplatin [O]) versus gemcitabine (G) as first-line treatment for metastatic pancreatic adenocarcinoma (MPA): Preplanned interim analysis results of the PRODIGE 4/ACCORD 11 trial. *J Clin Oncol* 28:15s, 2010 (suppl; abstr 4010)
12. Cunningham et al. Phase III randomized comparison of gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *Eu J Cancer* 3:4 2005 (suppl)
13. Danese M D, Reyes C, Northridge K, Lubeck D, Lin C Y, O'Connor P. Budget impact model of adding erlotinib to a regimen of gemcitabine for the treatment of locally advanced, nonresectable or metastatic pancreatic cancer. *Clinical Therapeutics* 2008; 30(4): 775-784
14. Heinemann V, Boeck S, Hinke A, Labianca R, Louvet C. Meta-analysis of randomized trials: evaluation of benefit from gemcitabine-based combination chemotherapy applied in advanced pancreatic cancer. *BMC Cancer* 2008; 8:82
15. Xie D R, Liang H L, Wang Y, Guo S S, Yang Q. Meta-analysis on inoperable pancreatic cancer: a comparison between gemcitabine-based combination therapy and gemcitabine alone. *World Journal of Gastroenterology* 2006; 12(43): 6973-6981
16. Brià E, Milella M, Gelibter A, Cuppone F, Pino M S, Ruggeri E M, Carlini P, Nistico C, Terzoli E, Cognetti F, Giannarelli D. Gemcitabine-based combinations for inoperable pancreatic cancer: have we made real progress? A meta-analysis of 20 phase 3 trials. *Cancer* 2007; 110(3): 525-533
17. Manzano et al. A phase II, open label study to evaluate the relationship between skin rash and survival in patients with unresectable and/or metastatic pancreatic cancer treated with erlotinib combined with gemcitabine. *ASCO 2010 J Clin Oncol* 28:15s, 2010 (suppl; abstr 4094)