

ERLOTINIB/GEFITINIB

Tractament del càncer de pulmó no microcític (CPNCP) localment avançat ó metastàtic en primera línia amb mutacions activadores de EFGR-TK.

Informe per la Comissió de Farmàcia i Terapèutica de l'Institut Càtala d'Oncologia

Data: 20/07/2010

Informe tècnic d'avaluació comparatiu dels fàrmacs inhibidors de tirosin-kinasa (TK) del receptor EFGR erlotinib (informe complementari a 12_2006) i gefitinib (nou informe) en la indicació de CPNCP avançat o metastàtic en 1ª línia amb mutacions activadores de EFGR-TK. La realització d'aquest informe tècnic es basa en les següents raons:

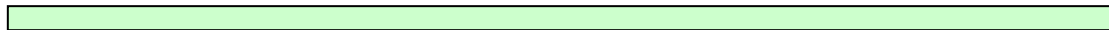
1.-Acta CFT 2010_01:

“Es presenten les dades de les sol.licituds realitzades des de la posada en marxa del nou **PNT de medicaments especials** (10/2009) fins a febrer del 2010.

Erlotinib: Ja s'està treballant en un protocol assistencial, amb avaluació en la pròxima reunió de la CFT junt amb gefitinib i junt amb la inclusió del seu posicionament a la ICOPRaxi de Càncer de pulmó no cèl.lula petita”

2.-ICO PRAXI

Indicació inclosa en la Guia Terapèutica de l'ICO **pel Tractament mèdic i amb irradiació del càncer de pulmó cèl.lula no petita:**



RECOMANACIÓ ICOPRAXI :

“En base a lo expuesto hasta este punto, en el Institut Català d'Oncologia se define el siguiente algoritmo de **tratamiento de primera línea de la enfermedad avanzada o metastásica (estadio IIIB no candidato a RDT- estadio IV):**

1. **Metástasis únicas potencialmente resecables:** tratamiento quirúrgico radical de las metástasis y posibilidad de ofrecer QT post-resección (consenso de expertos).
2. **CPCNP irresecable primera línea de tratamiento quimioterápico paliativo:**

2.1. Carcinoma escamoso:

- paciente candidato a recibir cisplatino:

Ante la equivalencia de eficacia de los dobles de cisplatino con un agente de 3ª generación, e incorporando criterios de coste-efectividad, se recomienda tratar a estos pacientes con un **máximo de 6 ciclos de Cisplatino/Gemcitabina o Cisplatino/Docetaxel**, según las características del paciente y la toxicidad asociada a cada uno de los esquemas.

- paciente NO candidato a recibir cisplatino:

Se recomienda tratamiento con **Carboplatino/Paclitaxel por 6 ciclos máximo.**

2.2. Carcinoma NO escamoso:

- paciente candidato a recibir cisplatino:

Se recomienda el mismo tratamiento que en los pacientes con carcinoma escamoso (**Cisplatino/Gemcitabina** o **Cisplatino/ Docetaxel** por un **máximo de 6 ciclos**), o **Cisplatino/Pemetrexed**, máximo 6 ciclos.

- paciente NO candidato a recibir cisplatino:

Se recomienda el mismo tratamiento que en los pacientes con carcinoma escamoso (**Carboplatino/Paclitaxel** por **6 ciclos máximo**), añadiendo la posibilidad de administrar **Carboplatino/Pemetrexed**, máximo 6 ciclos.

- pacientes con CPCNP de histología no escamosa (incluyendo adenocarcinoma, BAC, CCG e indiferenciado), no fumadores, ex-fumadores o fumadores ligeros, no candidatos a ensayo clínico ni a recibir QT sistémica, de los cuales no se dispone de material para determinar el estado de la mutación de EGFR o en los que debe empezarse tratamiento sin demora:

Valorar la administración de un inhibidor de la tirosín-kinasa (solicitud vía Medicamento fuera ficha técnica-Protocolo Asistencial), evaluando la respuesta precozmente y suspendiendo el fármaco en caso de no respuesta en este periodo.

2.3. Pacientes con mutación positiva del EGFR:

Valorar la administración de un inhibidor de la tirosín-kinasa.

2.4. Pacientes no candidato a poli-QT:

Valorar tratamiento en monoterapia.

3.- Acords **reunió del 18/6/2010 de Mesures de l'Ús racional del medicament en front la crisi** a l'ICO on s'indica "Inici de proves pilot de risc-compartir: Oncologia: erlotinib/gefitinib en CPNCP

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

Fàrmac: Erlotinib/Gefitinib

Indicació clínica sol·licitada/avaluada: Tractament del càncer de pulmó no microcític (CPNCP) localment avançat ó metastàtic en primera línia de quimioteràpia amb mutacions activadores de EFGR-TK.

Declaració Conflicte d' Interessos dels autors: No existeixen conflicte d'interessos

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENT.

Nom genèric i comercial: Erlotinib (Tarceva®), Gefitinib (Iressa ®)

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 seva dispensació es pugui efectuar des dels serveis de farmàcia dels hospitals de la XHUP.

Via de registre: centralitzada (EMEA)

Presentacions i preu			
Forma farmacèutica i dosi	Envàs de 30 unitats	Codi nacional	Cost per unitat (PVL+ IVA)
Tarceva 25 mg comp	30 comprimits	652159	18.04 €
Tarceva 100 mg comp	30 comprimits	652160	59.14 €
Tarceva 150 mg comp	30 comprimits	652161	72.50 €
Gefitinib 250 mg comp	30 comprimits	662980	72.50 €

4.- AREA D' ACCIÓ FARMACOLÒGICA.

4.1 Mecanisme d' acció.

Erlotinib i Gefitinib són inhibidors tirosin-kinasa del receptor del factor de creixement epidèrmic humà tipus 1 (EGFR/HER1). Actuen inhibint la fosforilació intracel·lular de la tirosin-kinasa associada al EGFR. La especificitat de la inhibició d'altres receptors tirosin-kinases no està caracteritzada.

4.2 Indicacions clíniques formalment aprovades

Erlotinib

AEMyPS y EMEA (Agost 2007)

- ❑ Tractament de pacients amb càncer de pulmó no microcític localment avançat o metastàtic després de fracàs de com a mínim una quimioteràpia prèvia. En la seva prescripció, s'han de tenir en compte els factors associats amb una supervivència més llarga. No s'han demostrat beneficis en supervivència o altres efectes clínicament rellevants del tractament en malalts amb tumors EGFR negatius.
- ❑ Tractament en combinació amb gemcitabina en primera línia en càncer de pàncrees localment avançat, metastàtic o no ressecable.

FDA (Novembre 2004):

- ❑ Tractament de pacients amb càncer de pulmó no microcític localment avançat o metastàtic després de fracàs de com a mínim una quimioteràpia prèvia.
- ❑ Tractament en combinació amb gemcitabina en primera línia en càncer de pàncrees localment avançat, metastàtic o no ressecable.

Gefitinib

AEMyPS y EMEA

- Tractament de pacients amb càncer de pulmó no microcític localment avançat o metastàtic amb mutacions activadores de EGFR-TK (Juliol 2009)

FDA:

- Tractament en monoteràpia de pacients amb càncer de pulmó no microcític localment avançat o metastàtic que hagi rebut prèviament quimioteràpia basada en platí i docetaxel . (Maig 2003)

4.3 Posologia, forma de preparació i administració.

Administració via oral:

- **Erlotinib:** 150 mg/dia administrat una hora abans o dos hores després de la ingestió d'aliments.
- **Gefitinib:** 250 mg/dia administrats amb o sense aliments.

El tractament s'ha d'administrar fins progressió de la malaltia o toxicitat inacceptable.

Modificació de dosi:

Pacients amb diarrea greu que no responguin a loperamida o poden tenir risc de deshidratació poden requerir reducció de dosis i suspensió temporal.

- Erlotinib i Gefitinib s'eliminen per metabolisme hepàtic i excreció biliar. En malats amb insuficiència hepàtica s'han d'administrar amb precaució i s'ha de considerar la reducció de la dosi o la suspensió del tractament.
- En pacients que rebin tractament concomitant amb inhibidors potents del CYP3A4 s'ha de considerar l'opció de reducció de dosis.

4.4 Farmacocinètica.

Absorció: Biodisponibilitat del 60% en erlotinib i 59 % en gefitinib.

Distribució: erlotinib s'uneix a proteïnes plasmàtiques aproximadament un 93% i presenta un volum aparent de distribució de 232l. Gefitinib s'uneix en un 90% a proteïnes plasmàtiques i té un volum de distribució mig a l'estat d'equilibri estacionari de 1400 l.

Metabolisme: erlotinib es metabolitza per via hepàtica, primàriament pel CYP3A4 i en menys extensió pel CYP1A2 i per la isoforma extrahepàtica del CYP1A1. Gefitinib es metabolitza també hepàticament pel CYP3A4 i per CYP2P6.

Eliminació: el procés d'eliminació en els dos fàrmacs és molt similar, principalment per via hepàtica.

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

Es compara amb les altres alternatives disponibles en 1^a línia de CPNCP:

Nom	Cisplatí (CDDP) +Gemcitabina	CBDCA +Paclitaxel	CDDP +Docetaxel	CDDP +Vinorelbina	CDDP+ Pemetrexed	Erlotinib monoteràpia	Gefitinib monoteràpia
Posologia	CDDP 75mg/m ² D1 Gemcitabina 1250mg/m ² D1 i 8	CBDCA AUC=6 D1 Paclitaxel 200mg/m ² D1	CDDP 75mg/m ² D1 Docetaxel 75mg/m ² D1	CDDP 75mg/m ² D1 Vinorelbina 25mg/m ² D1 i 8	CDDP 75mg/m ² D1 Pemetrexed 500mg/m ² D1	Erlotinib 150mg/24h	Gefitinib 250mg/24h
Periodicitat	21 dies	21 dies	21 dies	21 dies	21 dies	diària	
Toxicitat	Nàusees i vòmits, neutropènia, trombocitopènia	Neutropènia, trombocitopènia. Neuropaties	Nàusees i vòmits, neutropènia	Nàusees i vòmits neutropènia, neuropatia	Neutropènia, trombocitopèni a, nàusees i vòmits	Rash cutani Diarrea Nàusees i vòmits	

Per complementar aquesta taula, en l'annex 1 consten les taules incloses en la **Guia Terapèutica de l'ICO (ICOPRaxi) per al Tractament Mèdic i Radioteràpic del Càncer de pulmó cèl.lula no petita** on es realitza:

Taula 1. Avaluació dels diferents règims amb QT platino+agente de 3^a generació, pel tractament de la malaltia avançada en primera línia ^a

Taula 2. Avaluació del tractament de la malaltia avançada amb teràpies dirigides en primer línia

Taula 3. Estudis comparatius entre TKIs en la malaltia avançada

5.- EVALUACIÓ DE L' EFICÀCIA.

5.1 Assaigs clínics disponibles per la indicació clínica avaluada.

La cerca bibliogràfica s'ha realitzat mitjançant:

- Amb data 06/06/2010 es va realitzar una cerca bibliogràfica mitjançant les bases de dades PubMed;
- Es disposa dels informe EPAR de la EMEA . En aquests informe de Gefitinib es descriu 1 assaig pivotal (IPASS) fase III, per a la indicació avaluada .
- Cerca dels treballs presentants en els congressos ASCO, inclòs ASCO 2010

Estudi	Objectiu estudi	Tipus d'estudi / control	Tractaments assajats	Nº pacients	Subgrup Mutació Si/No (n)
ASSAIGS CLÍNICS ERLOTINIB					
Assaig clínic no controlat (Erlotinib)					
Rossell et al. Fase II	Eficàcia i seguretat en CPNCP avançat	Estudi obert	Erlotinib 150 mg/dia	197 erlotinib	Si, tots
Assaig clínic controlat amb comparador actiu (Erlotinib vs QT)					
Fase II Lilienbaum et al	Eficàcia i seguretat en CPNCP. En malalts amb PS 2	Estudi obert	Erlotinib 150 mg/dia Carboplatí/Paclitaxel cada 21 dies / 6 cicles.	103 pacients (52 erlotinib/51 Carbo/pacl)	NA
Assaigs clínics controlats amb erlotinib: altres comparadors					
CALGB 30406 Fase II	Comparació erlotinib amb QT vs erlotinib en monoteràpia OP SLP	Estudi obert	Erlotinib 150mg/dia+ Carboplatí/paclitaxel Vs Erlotinib 150mg/dia	182	No Mai fumadors o lleugers
TORCH trial Fase III	Comparació seqüencial erlotinib↔QT Vs QT↔erlotinib		Erlotinib↔Cisplati/gemcitabina Vs Cisplati/gemcitabina↔erlotinib	760	NA
ASSAIGS CLÍNICS GEFITINIB					
Assaig clínic controlat amb comparador actiu (Gefitinib vs QT)					
IPASS Fase III	Eficàcia i seguretat en CPNCP. OP SLP	Pivotal Estudi obert No inferioritat	Gefitinib 250 mg/dia Carboplatí/Paclitaxel cada 21 dies / 6 cicles.	1217 pacients	Si (261 amb mutació per EGFR)
WJTOG34 05 Mitsudomi et al Fase III	OP: SLP	Estudi obert No inferioritat	Gefitinib 250 mg/dia Cisplati/Docetaxel cada 21 dies / 6 cicle	172	Si, tots
NEJ002 Meamondo et al	OP: SLP	Estudi obert No inferioritat	Gefitinib 250 mg/dia Carboplatí/Paclitaxel cada 21 dies / 6 cicles	230	Si, tots
ASSAIG CLÍNIC GEFITINIB VS ERLOTINIB					
Ahn ASCO 2010 Fase II	2ª línia OP: taxa resposta	Estudi obert	Gefitinib 250mg/dia vs Erlotinib 150mg/dia	96	NA

SLP= supervivència lliure progressió

5.2.a Resultats dels assaigs clínics.

Assaigs clínics amb Gefitinib:

➤ **Estudi Iressa Pan-Asia Study: IPASS (Estudi Pivotal)** Mok et al. NEJM 2009

-Número de pacients: 1217 pacients de 87 centres asiàtics amb CPNM localment avançat o metastàtic previament no tractats.

-Disseny: Estudio fase III, aleatoritzat, multicèntric, obert.

-Tractament:

- Grup actiu: Gefitinib 250 mg/dia fins a progressió de la malaltia, toxicitat o criteri mèdic.
- Grup control: Carboplatí (AUC= 5 ó 6) + Paclitaxel 200 mg/m² administrats el dia 1 de cada 21 dies durant 6 cicles.

-Objeti principal: demostrar la no inferioritat de Gefitinib versus carboplatino-paclitaxel en termes de supervivència lliure de progressió.

-Objetius secundaris: Supervivència global, taxa de respostes objectives, taxa de control de la malaltia, seguretat, qualitat de vida i taxa de respostes, supervivència lliure de progressió i supervivència global segons l'estat mutacional d' EGFR.

-Criteris d' inclusió: edat > 18 anys, histologia d'adenocarcinoma estadi IIIb o IV, no fumadors o exfumadors lleugers, entenent com a tals fumadors que haguessin deixat de fumar feia més de 15 anys i que haguessin fumats menys de 10 paquets/any.

-Criteris d'exclusió: metàstasis cerebrals no controlades, evidència de malaltia pulmonar intersticial activa, evidència de malaltia sistèmica no controlada o ús concomitant de: fenitoïna, carbamazepina, rifampicina, barbitúrics o herba de St. Joan.

-Tipus d'anàlisis: per intenció de tractar

La supervivència lliure de progressió es va avaluar des del primer dia d'inclusió a l'assaig fins a l'aparició del primer símptoma de progressió segons criteris RCIST. La resposta tumoral es va avaluar cada 6 setmanes i fins a la progressió.

Per avaluar la qualitat de vida dels pacients es van utilitzar els qüestionaris: FACT-L (Functional Assessment of Cancer Therapy-Lung), TOI (Trial Outcome Index) i LCS (Lung cancer subscale). Els pacients responien als qüestionaris la primera setmana de cada 3 fins al dia 127. Del dia 128 fins a progressió responien als qüestionaris cada 6 setmanes.

Resultats obtinguts sense tenir en compte la mutació en EGFR:

Variable avaluada a l'estudi	Gefitinib (N=609)	Carbo-Pacli (N =608)	RAR (IC95%)	HR (IC 95%)	NNT	P
<i>Resultat principal</i> Supervivència lliure de progressió (mesos) Dades informe EPAR	5,7	5,8	7,4 (12-2,7)	0.74 (0,65-0,85)	14 (38-9)	< 0,001
Supervivència lliure de progressió als 12 mesos (%) Dades Mok et al	24.9%	6.7%				
<i>Resultats secundaris</i>						
- Supervivència global (mesos)	18,6%	17,3%	-	0.91 (0,.76-1,10)	-	-
- Supervivència lliure de Progressió a l'any.	24,9%	6,7%	-			

Es van obtenir mostres per a l'estudi de mutacions en l'EGFR de 683 pacients entre els 1217 randomitzats a l'assaig.

D'aquests 437 (36%) van proporcionar mostres avaluables i d'aquestes 261 (59.7%) van donar positiu per a mutació en l'EGFR.

Les mutacions detectades van ser: 140 (53.6%) delecions en l'exó 19, 111 (42.5%) delecions en l'exó 21, 11 (4.2%) delecions en l'exó 20, 10 (3.8%) van patir altres mutacions i 11 pacients presentaven mutacions múltiples.

Resultats per subgrups tenint en compte mutació en EGFR:

Mutació per EGFR	Gefitinib	Carboplatí/paclitaxel	HR	IC 95%	P
Supervivència lliure de progressió (mesos)					
M+ (n=261)	9.5	6.3	0.482	0.362 – 0.642	< 0.0001
M- (n=176)	1.5	5.5	2.853	2.048 – 3.975	< 0.0001

Validesa interna:

El primer de tots els punts d'anàlisi que cal tenir en compte és que es tracta d'un estudi per demostrar la **no inferioritat** de Gefitinib en vers carboplatí-paclitaxel.

Es tracta d'un estudi **obert** i prospectiu dissenyat per a avaluar l'eficàcia de gefitinib en front a la combinació carboplatí-paclitaxel en CPCNP localment avançat o metastàtic amb histologia d'adenocarcinoma i en **pacients que mai haguessin fumats** o haguessin deixat de fumar fa més de 15 anys i no haguessin fumats més de 10 paquets a l'any.

Tant la supervivència global com la supervivència lliure de progressió són endpoints acceptats per la majoria d'agències reguladores com a endpoints primaris.

L'anàlisi principal d'eficàcia es va realitzar sobre la població ITT.

Es fa un primer anàlisi estadístic en el que es comparen els dos grups de tractament amb independència de la mutació d'EGFR i posteriorment es fa un **anàlisi de subpoblacions** en el que es té en compte la correlació entre la presència de EGFR mutat i la resposta a Gefitinib.

Validesa externa

L'escenari correspon a pacients amb càncer de pulmó no microcític localment avançat o metastàtic amb PS 0-2 no tractats prèviament. L'esquema de tractament **carboplatí-paclitaxel no és el que s'empra com a primera línia de tractament d'aquests pacients en el nostre entorn** i per tant no seria el més adequat com a comparador.

La població inclosa en l'assaig és **diferent de la població atesa per l'ICO** ja que 99% són **asiàtics** i s'ha de tenir en compte que també que s'ha inclòs població amb característiques diferenciades: **mai fumadors** (93,7%) i **dones** (79,3%).

Estudis previs han demostrat una relació entre la presència de mutacions en EGFR i la resposta a inhibidors de tirosinquinassa. Per aquest motiu és important prestar especial atenció en l'anàlisi de subgrups que es realitza en aquest assaig clínic i on es reafirma l'associació entre mutació de EGFR i bona resposta a Gefitinib.

➤ **Estudi WJTOG3405 Mitsudomi et al. Lancet Oncol 2010**

- **Nº de pacients:** 172 pacients

-**Disseny:** assaig clínic fase III, multicèntric, randomitzat i obert

-**Tractament:**

- Grup actiu: Gefitinib 250 mg/dia fins a progressió de la malaltia, toxicitat o criteri mèdic.
- Grup control: Cisplatí 80 mg/m² i docetaxel 60 mg/m² administrats el dia 1 de cada 21 dies durant 3-6 cicles.

-**Objetiu principal:** demostrar la no inferioritat de Gefitinib versus carboplatino-paclitaxel en termes de supervivència lliure de progressió.

-**Objetius secundaris:** taxa de respostes.

-**Criteris d'inclusió:** CPCNP amb mutació en el gen EGFR (delecció en l'exó 19 o mutació L858R en l'exó 21).

Resultats obtinguts:

Variable avaluada	Gefitinib (N=86)	Cisplatí-Doce (N =86)	HR (IC 95%)	P
<i>Objectiu principal: Supervivència lliure de Progressió (mesos)</i>	9,2	6,3	0.489 (0.336-0.71)	< 0,001
<i>Objectiu secundari Taxa de respostes objectives.</i>	62,1%	32,9%	-	>0,0001

➤ **Estudi NEJ002. Meamondo et al. NEJM 2010**

- **Nº de pacients:** 230 pacients

-**Disseny:** assaig clínic fase III, multicèntric, randomitzat i obert

-**Tractament:**

- Grup actiu: Gefitinib 250 mg/dia fins a progressió de la malaltia, toxicitat o criteri mèdic.
- Grup control: Carboplatí (AUC=5-6) i paclitaxel 200 mg/m² administrats el dia 1 de cada 21 dies durant 3 cicles com a mínim.

-**Objectiu principal:** demostrar la no inferioritat de Gefitinib versus carboplatino-paclitaxel en termes de supervivència lliure de progressió.

-**Objectius secundaris:** taxes de resposta objectiva, supervivència global i efectes secundaris

-**Criteris d'inclusió:** CPCNP localment avançat o metastàtic amb presència de la mutació en el gen EGFR.

Resultats obtinguts:

Variable avaluada	Gefitinib (N=115)	Carboplatí-Paclitaxel (N =115)	HR (IC 95%)	P
<i>Objectiu principal Supervivència lliure de Progressió (meses)</i>	10,8	5,4	0.30 (0,22-0,41)	< 0,001
<i>Objectiu secundari: Supervivència global (mesos)</i>	30,5	23,6	-	0,31
<i>Taxa de respostes objectives</i>	73,7%	30,7%	-	< 0,001

Assaigs clínics amb Erlotinib:

➤ **Screening for EGFR mutations in lung cancer. Rosell et al. N Engl J Med 2009**

Assaig clínic no randomitzat, obert, pacients amb CPCNP i mutació en EGFR.

Es va realitzar un screening de 2105 malalts amb CPCNP, dels quals 350 van donar positiu per mutació en EGFR (16.6%). Aquesta mutació va ser més freqüent en dones (69.7%) pacients no fumadors (69.7%) i amb adenocarcinoma (80.9%).

Es van randomitzar 296 pacients a rebre erlotinib dels quals 79 no van rebre el fàrmac per diversos motius. Dels 217 pacients tractats amb erlotinib 197 van ser avaluables.

Objectiu:

Principal: Avaluar relació entre mutació d'EGFR i resposta a tractament amb erlotinib.

- **Secundari:** Resposta tumoral, supervivència global, qualitat de vida i toxicitat

Resultats	
Variable	Erlotinib (n=197)
Resposta completa	24
Resposta parcial	115
Malaltia estable	38
Progressió de la malaltia	20
Temps a la progressió (mesos)	14
Supervivència global (mesos)	28

➤ **Randomized phase II trial of erlotinib or standard chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer and performance status of 2. Lilenbaum et al.**

Assaig clínic multicèntric, randomitzat, obert, en fase II per avaluar l'eficàcia d'erlotinib versus teràpia convencional en pacients naive amb CPNCP i **PS 2**.

Es van randomitzar 52 pacients a rebre erlotinib i 51 a rebre Carboplatí 6AUC/Paclitaxel 200mg/m2.

Objectiu:

Principal: Avaluar la supervivència lliure de progressió, definida com el temps que transcorre des del dia de randomització al primer dia de progressió de la malaltia o fins a la mort del pacient en cas d'absència de progressió. El tractament es considera inefectiu si la mitjana de temps fins la progressió era inferior a 2 mesos.

- **Secundari:** supervivència global, taxa de resposta, qualitat de vida i toxicitat

	Erlotinib 150mg/dia (n=52)	Carboplatí/Paclitaxel (n=51)	Canvi a Erlotinib (n=29)
Resposta:			
- RC	0% (0)	0% (0)	3% (1)
- RP	4% (2)	12% (6)	7% (2)
- ME	37%(19)	43% (22)	17% (5)
- PM	44%(23)	20% (10)	48% (14)
- NE	15%(8)	25% (13)	24% (7)
PFS, mesos			
- Mediana	1.9	3.5	
- IC 95%	1.28 – 2.69	1.48 – 4.73	
SG, mesos			
- Mediana	6.6	9.5	14.9
- IC 95%	3.78 – 8.25	1.94 – 12.45	8.64 – 19.25
Eficàcia segons perfils de pacients	Erlotinib 150mg/dia (n=52)	Carboplatí/Paclitaxel (n=51)	HR, IC95%
Supervivència lliure de progressió (mesos)			
- Homes	1.7	2.9	2.88, 1.54 a 5.39 (p=0.001)
- Dones	2.1	1.6	1.07; 0.61 a 1.88 (p= 0.807)
-Adenocarcinoma	2.1	1.8	1.21; 0.72 a 2.04 (p=0.461)
-Escamós	2.1	5.1	3.45; 1.11 a 10.72(p=0.024)
-No fumadors	4.2	2.4	0.85;0.2 a 3.6 (p=0.828)
	1.3	4.7	2.94; 1.48 a 5.84 (p=0.001)

Validesa interna:

El primer de tots els punts d'anàlisi que cal tenir en compte és que es tracta d'un estudi per avaluar l'eficàcia d'Erlotinib en vers carboplatí-paclitaxel.

Es tracta d'un estudi randomitzat, obert i prospectiu dissenyat per a avaluar l'eficàcia d'erlotinib en front a la combinació carboplati-paclitaxel en CPCNP estadis IIIB o IV i pacients amb un PS de 2 segons la ECOG.

Tant la supervivència global com la supervivència lliure de progressió són endpoints acceptats per la majoria d'agències reguladores com a endpoints primaris.

L'anàlisi principal d'eficàcia es va realitzar sobre la població ITT.

Cal tenir en compte que 29 dels 51 pacients que van iniciar tractament amb Carboplatí/Paclitaxel van canviar de tractament a Erlotinib

Validesa externa

L'escenari correspon a pacients amb càncer de pulmó no microcític estadi IIIb-IV i PS 2 no tractats prèviament. L'esquema de tractament carboplatí-paclitaxel, utilitzat en l'assaig com a comparador, és un dels esquemes que s'empra com a primera línia de tractament en pacients debilitats dins el nostre entorn.

Estudis previs com el de Rossell et al. Demostren que Erlotinib és superior a Carboplatí/Paclitaxel en pacients amb mutació d'EGFR. En aquest assaig clínic la presència o absència de mutacions en l'EGFR no és té en compte com a criteri d'inclusió/exclusió. Per aquest motiu els resultats negatius obtinguts amb erlotinib no són extrapolables a la pràctica clínica on es tracten amb aquest fàrmac aquells pacients que donen positiu al tests de mutació d'EGFR . Els pacients que no presenten mutació d'EGFR responen millor a Carboplatí/Paclitaxel. El fet que només s'analitzessin 33 mostres tumorals dels 103 pacients per tal de valorar la presència de mutacions en l'EGFR fa que els resultats obtinguts en aquest assaig no siguin vàlids a l'hora de traslladar-los a la població del nostre hospital.

- ***Randomized phase II trial of erlotinib alone or in combination with carboplatin/paclitaxel in never or light former smokers with advanced lung adenocarcinoma (CALGB 30406). Janne PA J Clin Oncol 2010***

Nº de pacients: 182 pacients

-Disseny: assaig clínic fase II, aleatoritzat, prospectiu, en primera línia de malaltia avançada, adenocarcinoma, no fumadors o ex-fumadors lleugers.

-Tractament:

- Grup actiu: : erlotinib 150 mg/dia + CbP/T x 6 cicles.
- Grup control: erlotinib 150 mg/dia.

-Objectiu principal: Supervivència lliure de progressió

-Objectius secundaris: taxes de resposta objectiva i supervivència global.

-Criteris d'inclusió: CPCNP localment avançat o metastàtic.

Resultats:

Objectius principals			
	Grup experimental	Grup control	RAR
SLP (mediana) mesos	6,0	6,7	-0,7
SLP en: -EGFR mutado (67):	17,2	16,4	
-EGFR no mutado (105):	4,8	2,8	
Objectius secundaris:			
TR:	47%	34%	10%
TR en: -EGFR mutado:	69%	66%	
-EGFR no mutado	31%	8%	

SG (med, m):	19,6	24,0	-4,4
SG en:	39,0	27,6	
-EGFR mutado:	13,7	15,4	
-EGFR no mut:			

- **International multicenter of first-line erlotinib followed by second-line cisplatin plus gemcitabine versus first line cisplatin gemcitabine followed by second-line erlotinib in advanced non small cell lung cancer (aNSCLC): The TORCH trial Gridelli et al J Clin Oncol 2010**

Nº de pacients: 760 pacients

-**Disseny:** assaig clínic fase III, aleatoritzat, prospectiu, en malaltia avançada, PS 0-1.

-**Tractament:**

- Grup actiu: : erlotinib 150 mg/dia a la progressió canvi per Cisplatí-gemcitabina.
- Grup control: Cisplatí-gemcitabina a la progressió canvi per erlotinib 150 mg/dia.

-**Objectiu principal:** Supervivència global.

-**Criteris d'inclusió:** pacients amb CPCNP i PS 0-1.

Resultats:

Objectiu principal					
	Grup experimental	Grup control	RAR	P	HR (IC95%)
SG (med, m):	7,7	10,8	3,1	0,002	1,40 [1,13-1,73]

Assaig clínic d'Erlotinib cersus Gefitinib:

- **Randomized phase II study of gefitinib versus erlotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer who failed previous chemotherapy. Ahn et al J Clin Oncol 2010**

Nº de pacients: 96 pacients

-**Disseny:** assaig clínic fase II, aleatoritzat, dut a terme en una sola institució, en malaltia avançada estadi IIIb – IV, 2a línia.

-**Tractament:**

- Grup experimental: : gefitinib 250 mg/dia.
- Grup control: erlotinib 150 mg/dia.

- **Objectiu principal:** taxa de resposta global

- **Objectius secundaris:** supervivència lliure de progressió, tolerabilitat i qualitat de vida.

-**Criteris d'inclusió:** pacients amb CPCNP en estadi IIIb- IV després de fracàs de primera línia de quimioteràpia.

Paràmetres eficàcia	Grup exptal (n=48)	Grup control (n=48)	RAR	p	HR (IC 95%)
Objectiu principal					
TR global:	47,9%	39,6%	8,3%	0,411	
Objectius secundaris					
SLP (med, m):	4,9	3,1	1,8	0,336	0,81 [0,52-1,25]
Millora en QoL i tolerabilidad:	Similar entre els dos grups.				

6. AVALUACIÓ SEGURETAT

En els assajos realitzats amb Erlotinib es van observar com a efectes secundaris més freqüents: rash cutani (69.6%), diarrea (43.8%) en la majoria dels casos de grau 1-2. Un 7.4% dels pacients van patir toxicitat cutània grau 3 i un 3.7% diarrea grau 3. Com a efecte greu es va produir malaltia pulmonar intersticial.

El perfil de seguretat de Gefitinib avaluat en els assajos IPASS, INTEREST i ISEL (2462 pacients) és molt similar al d'Erlotinib, es van reportar com a efectes secundaris més freqüents diarrea (35%) majoritàriament grau 1-2 i rash cutani (58%). Com a efecte advers greu es va produir malaltia intersticial pulmonar grau 3-4 en un 1.3% dels pacients.

7. AREA ECONÓMICA

7.1-Cost tractament . Cost incremental.

Cost tractament

Tractament complet: erlotinib 150mg/dia, Gefitinib 250 mg/dia

	Dosis/dia	Cost(€/setmana)	Cost(€/12 setmanes*
Erlotinib	150mg/dia	496.37€	5956.44 €
Gefitinib	250mg/dia	496.37€	5956.44 €

* es calcula tractament per 12 setmanes (durada mitja del tractament segons estudi IRESSA) amb PVL+IVA

Cost tractament comparat amb estàndard de tractament

Els comparadors en CPNCP-1^a línia es consideren les teràpies aprovades en aquesta indicació, cisplatí i gemcitabina:

Comparació de costos del tractament avaluat enfront a d'altres alternatives							
Nom	Cisplatí (CDDP) +Gemcitabina	CBDC A +Paclitaxel	CDDP +Docetaxel	CDDP +Vinorelbina	CDDP+ Pemetrexed	Erlotinib monoteràpia	Gefitinib monoteràpia
Posologia	CDDP 75mg/m ² D1 Gemcitabina 1250mg/m ² D1 i 8	CBDC AUC=6 D1 Paclitaxel 200mg/m ² D1	CDDP 75mg/m ² D1 Docetaxel 75mg/m ² D1	CDDP 75mg/m ² D1 Vinorelbina 25mg/m ² D1 i 8	CDDP 75mg/m ² D1 Pemetrexed 500mg/m ² D1	Erlotinib 150mg/24h	Gefitinib 250mg/24h
Periodicitat del cicle	21 dies	21 dies	21 dies	21 dies	21 dies		
Cost per cicle	211€	92€	844€	91€	2005€		
Cost tractament complet (6 cicles)	1267€	554€	5.063€	544€	12.031€	8.934€	
Cost incrementat diferencial (respecte CDDP-Gem)	- 713€	3.795€	- 722€	10.764€	7.667€	

*Preus calculats per malalt de 70Kg, ClCr 75 i SC 1.73m², amb preu mig de compra a l'ICO. En el cas d'erlotinib i Gefitinib s'apliquen els preus del tractament sense reducció de dosis i durant 18 setmanes (durada mitja del tractament a l'assaig IRESSA).

Cost-eficàcia incremental

Variable: Supervivència lliure de progressió

Comparació directe segons assaig Mok et al

Cost/Eficàcia Incremental (CEI)							
Variables contínues							
Referència		VARIABLE avaluada	Gefitinib	Carbo	Diferència de eficàcia	Cost incremental	CEI (IC95%)
Informe EPAR Iressa Mok et al	Mutació +	Supervivència lliure progressió (mesos)	9,5 mesos	6,3 mesos	3,2 mesos HR 0,482 (0,362-0,642)	8.380€€	2.619 €/mes addicional sense progressió

9.- BIBLIOGRAFIA.

1. Fitxa Tècnica Tarceva®
2. Fitxa Tècnica Iressa®
3. Micromedex Drug-Dex, Drug Consults 2010.
4. EMEA. European Public Assessment Report
5. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. N Engl J Med 2009;361:947-57
6. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamo I, Tsurutami J et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel for patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2010;11(2):121-128
7. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. N Engl J Med.2010; 25(362):23801-2388.
8. Rosell R et al Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. N Engl J Med 2009; 361:958-67.
9. Lilenbaum et al. Randomized phase II trial of erlotinib or standard chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer and performance status of 2.
10. Janne PA, Wang XF, Socinski MA, et al. Randomized phase II trial of erlotinib (E) alone or in combination with carboplatin/paclitaxel (CP) in never or light former smokers with advanced lung adenocarcinoma: CALGB 30406. J Clin Oncol 2010; 28: abstr 7503.
11. Gridelli C, Ciardiello F, Feld R, et al. International multicenter randomized phase III study of first-line erlotinib (E) followed by second-line cisplatin plus gemcitabine (CG) versus first-line CG followed by second-line E in advanced non-small cell lung cancer (aNSCLC): The TORCH trial. J Clin Oncol 2010; 28: abstr 7508.
12. Ahn J, Kim S, Ahn M, et al. Randomized phase II study of gefitinib versus erlotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer who failed previous chemotherapy. J Clin Oncol 2010; 28: abstr 7551.
13. Shepherd F A, Rodrigues Pereira J., Ciuleanu T et al: Erlotinib in Previously Treated Non-Small-Cell Lung Cancer. New Engl J Med. 2005:353:123-32.

Annex 1. ICOPraxi para el tratamiento médico y con irradiación del cáncer de pulmón célula no pequeña

Tabla 1. Evaluación de distintos regímenes de QT con platino+agente de 3ª generación, para el tratamiento de la enfermedad avanzada en primera línea.

Ref	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados						Observaciones/ Validez	
					Parámetros eficacia	Grupo exptal (n)	Grupo control (n)	RAR	p	HR (IC 95%)		
1	Le Chevalier et al. Lung Cancer 2005	MA con 13 EC aleatorizados, en 1a línea, enf avanzada.	4556	- Exptal: Gem+platino - Ctrl: QT basada en platino, sin Gem.		1861	2695					*Resultados favorables a Gem-platino. 7 EC con IPD.
					Objetivo ppal:							
					SG (med, m):	9	8,2	0,8	<0,001	0,90 [0,84-0,96]*		
					SG en EC con rama ctrl platino+fco 1a o 2a grc					0,84 [0,71-0,998]*		
					SG en EC con rama ctrl platino+fco 3a grc					0,93 [0,86-1,01]		
					Objetivos 2º:							
					SLP (med, m)(n=4249):	5,1	4,4	0,7	<0,001	0,88 [0,82-0,93]*		
SLP en EC con rama ctrl platino+fco 1a o 2a grc					0,85 [0,77-0,94]*							
SLP en EC con rama ctrl platino+fco 3a grc					0,89 [0,82-0,96]*							
2	Schiller et al. NEJM 2002	EC aleatorizado, abierto, comparativo, en 1a línea de enf avanzada.	1155	R1:P+Gem c/4s R2:P+Doce c/3s R3: CbP+T c/3s Ctrl: P+T c/3s		R1: 288	R2: 289	R3: 290	Ctrl:288			Med seguimiento: 8m. Grupos bien equilibrados. Modificación del protocolo para incluir solamente ptes PS 0-1, ante la tox en ptes PS 2.
					Objetivo ppal:							
					SG (med, m):	8,1	7,4	8,1	7,8	Diferencias NS.		
					SG 1a:	36%	31%	34%	31%			
					Objetivos 2º:							
					SLP (med, m):	4,2*	3,7	3,1	3,4	*p<0,05 vs ctrl		
					TR global:	22%	17%	17%	21%	Diferencias NS.		
Neutropenia febril gr ≥3:	4%*	11%	4%*	16%	*p<0,05 vs ctrl							
Trombopenia gr≥3:	50%*	3%	10%	6%								
Anemia gr≥3:	28%*	15%	10%	13%								
Nefrotoxicidad gr≥3:	9%*	3%	1%	3%								
3	Scagliotti et al. JCO 2002	EC fase III, aleatorizado, comparativo, en 1a línea de enf avanzada.	612	R1: P+Gem c/3s R2: P+V c/4s R3: CbP+T c/3s		R1:205	R2: 201	R3: 201				Análisi por ITT. Grupos bien equilibrados.
					Objetivo ppal:							
					TR global:	30%	30%	32%	NS			
					Objetivos 2º:							
					TTP (med, m):	5,3	4,6	5,5	NS			
					SG (med, m):	9,8	9,5	10,0	NS			
					Neutropenia gr≥3:	17%*	43%	35%*	NS	*p<0,001 vs P+V **p<0,001 P+V vs resta		
Trombopenia gr≥3:	16%	3%										
Anemia gr≥3:	6%*	7%	2%*									

Tabla 1. Evaluación de distintos regímenes de QT con platino+agente de 3ª generación, para el tratamiento de la enfermedad avanzada en primera línea.

Ref	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados						Observaciones/ Validez		
					Parámetros eficacia	Grupo exptal (n)	Grupo control (n)	RAR	p	HR (IC 95%)			
4	Fossella et al. JCO 2003	EC fase III, aleatorizado, comparativo, en 1a línea de enf avanzada.	1218	R1:P+Doce c/3s R2:P+V c/4s R3:CbP+Doce c/3s		R1:408	R2: 404	R3: 406					
					Objetivo ppal:								
					SG (med, m):	11,3	10,1	9,4	0,044*	1,183			
					SG a 2a:	21%	14%	18%		[IC97,5% 0,99-1,42]**			
					Objetivos 2º:								
					TR:	31,6%	24,5%	23,9%	0,029*				
					SLP (med, s):	22	23	20	NS				
Neutropenia gr≥3:	74,8%	79%	74,4%										
Trombopenia gr≥3:	2,7%	3,8%	7,0%	NS									
Neutropenia febril:	4,9%	4,5%	3,7%		P+Doce y P+CbP mejor tolerados que P+V.								
5	Douillard et al. J Thorac Oncol 2007	MA con 7 EC aleatorizados, en 1a línea, enf avanzada.	2867		Objetivo ppal: SG								
					QT con Doce vs QT con alcaloides de la Vinca:				0,004	0,89 [0,82-0,96]			
					QT con P+Doce vs QT con P+alcaloides de la Vinca:					0,87 [0,79-0,96]			
					Objetivos 2º:								
					QT con Doce vs QT con alcaloides de la Vinca:				Neutropenia gr 3-4:	0,013	0,59 [0,38-0,89]		
				Febre neutropenica:	0,028	0,57 [0,35-0,94]							
6	Scagliotti et al. JCO 2008	EC fase III, aleatorizado, controlado, de no inferioridad, en 1a línea de enf avanzada.	1725	-Exptal: P+Peme c/3s. -Ctrl: P+Gem c/3s. Por 6 ciclos o hasta tox.		862	863						
					Objetivo ppal:								
					SG (med, m):	10,3	10,3	-	NS	0,94 [0,84-1,05]*			
					SG a 1a:	43,5%	41,9%	1,6%	NS				
					SG por histología (m):								
					▪ No escamoso (n=1000):	11,8	10,4	1,4	0,005	0,81 [0,70-0,94]			
					-adenocarcinoma (847)	12,6	10,9	1,7	0,03	0,84 [0,71-0,99]			
					-célula grande (153)	10,4	6,7	3,7	0,03	0,67 [0,48-0,96]			
					▪ Escamoso (n=473):	9,4	10,8	-1,4	0,05	1,23 [1,00-1,51]			
					Objetivos 2º:								
SLP (med, m):	4,8	5,1	-0,3	NS	1,04 [0,94-1,15]								
TR objetiva:	30,6%	28,2%	2,4%	NS									
Tox: neutropenia gr≥3	15%												
anemia gr≥3	6%	27%	12%										
trombopenia gr≥3	4%	10%	4%	≤0,001									
		13%	9%										

Tabla 1. Evaluación de distintos regímenes de QT con platino+agente de 3ª generación, para el tratamiento de la enfermedad avanzada en primera línea.

Ref	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados						Observaciones/ Validez
					Parámetros eficacia	Grupo exptal (n)	Grupo control (n)	RAR	p	HR (IC 95%)	
7	Grønberg et al. JCO 2009	EC fase III, aleatorizado, controlado, en 1a línea de enf avanzada. Evaluación de la relación toxicidad-QoL.	446	- Exptal: CbP+ Peme c/3s - Ctrl: CbP+ Gem c/3s. Por 4 ciclos.	Objetivo ppal:						Grupos bien equilibrats. Med seguimiento: 18,7m. Cuestionario de evaluación de QoL: EORTC QLQ-C30/LC13.
					QoL: Evaluación con puntuación de 4 parámetros (QoL global, náuseas/vómitos, fatiga y disnea) obtenida de cuestionarios respondidos durante 20s → diferencias NS (<10 puntos) entre puntuación media en ninguno de los 4 parámetros entre los 2 grupos.						
					Objetivos 2º:						
					SG (med, m):	7,3	7,0	0,3	0,63		
					SG a 1a:	34%	31%	3%			
					SG (análisis subgrupos):						
					-no escamoso (127 vs121):	7,8	7,5	0,3	0,77		
-mujeres (96 vs 89):	11,0	7,5	3,5	0,022							
Tox: leucopenia gr≥3	23%	46%	23%	<0,001							
neutropenia gr≥3	40%	51%	11%	0,024							
trombopenia gr≥3	24%	56%	32%	<0,001							

MA: metanálisis; EC: ensayo clínico; Exptal: experimental; Ctrl: control; RAR: reducción absoluta del riesgo; ppal: principal; HR: hazard ratio; QT: quimioterapia; fco: fármaco; tox: toxicidad; ptes: pacientes; a: año; m: mes; s: semana; med: mediana; grc: generación; gr: grado; E: estadi; rspta: respuesta; R: rama; IPD: datos individuales de ptes; NS: estadísticamente no significativo; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión; TR: tasa de respuesta; QoL: calidad de vida; TTP: tiempo a la progresión; P: cisplatino; CbP: carboplatino; Gem: gemcitabina; Doce: docetaxel; T: paclitaxel; Peme: pemetrexed.

Tabla 2. Evaluación del tratamiento de la enfermedad avanzada con terapias dirigidas, primera línea.

Ref	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados						Observaciones/ Validez	
					Parámetros eficacia	Grupo exptal (n)	Grupo control (n)	RAR	p	HR (IC 95%)		
Esquemas con inhibidores de tirosín-kinasa EGFR												
8	Mok et al. NEJM 2009 IPASS	EC fase III, aleatorizado, abierto, de no inferioridad, en 1a línea de enf avanzada, adenoca, no fumadores o ex-fumadores ligeros.	1217	- Exptal: gefitinib c/d. - Ctrl: CbP+T c/3s x6 ciclos.		609	608					Med seguimiento: 5,6m. Grupos equilibrados. Análisis ITT. *Intervalo por debajo limite de no inferioridad. Ptes asiáticos. 60% de los ptes evaluables eran EGFR mutados. Pendiente datos de SG más maduros.
					Objetivo ppal:							
					SLP (med, m):	5,7	5,8	-0,1	<0,001	0,74 [0,65-0,85]*		
					SLP en: -EGFR mutado (261):				<0,001	0,48 [0,36-0,64]		
					-EGFR no mutado (176):				<0,001	2,85 [2,05-3,98]		
					Objetivos 2º:							
					TR objetiva:	43%	32,2%	10,8%	<0,001	OR 1,59 [1,25-2,01]		
					TR en: -EGFR mutado:	71,2%	47,3%		<0,001	OR 2,75 [1,65-4,60]		
					-EGFR no mutado:	1,1%	23,5%		0,001	0,04 [0,005-0,27]		
SG (med, m):	18,6	17,3	1,3		0,91 [0,76-1,10]							
SG en: -EGFR mutado:					0,78 [0,50-1,20]							
-EGFR no mut:					1,38 [0,92-2,09]							
Tox: neurotoxicidad gr≥3	0,3%	4,9%	4,6%									
neutrop febril gr≥3	0,2%	2,9%	2,7%									
leucopenia gr≥3	1,5%	35%	33,5%									
		86	86								Med seguimiento: 81 días (74-1253). Grupos equilibrados. Análisis ITT.	
9	Mitsudomi et al. Lancet Oncol 2010 WJTOG3405	EC fase III, aleatorizado, abierto, 1a línea de enf avanzada, ptes con EGFR- mut.	172	- Exptal: gefitinib c/d. -Ctrl: P+Doce c/3s x 3-6 ciclos	Objetivo ppal:							
					SLP (med, m):	9,2	6,3	2,9	<0,0001	0,489 [0,34-0,71]		
					Objetivos 2º:							
					TR objetiva:	62,1%	32,2%	29,9%	<0,0001			
					SG (med, m):	NA	NA	Pendiente datos de SG más maduros.				
10	Meamondo et al. NEJM 2010 NEJ002	EC fase III, aleatorizado, abierto, 1a línea enf avanzada, ptes EGFR- mut.	230	-Exptal: gefitinib c/d. - Ctrl: CbP+T c/3s.	Objetivo ppal:							
					SLP (med, m):	10,8	5,4	5,4	<0,001	0,30 [0,22-0,41]		
					Objetivos 2º:							
					TR:	73,7%	30,7%	43%	<0,001			
SG (med, m):	30,5	23,6	6,9	0,31	Datos inmaduros.							
11	Janne et al. JCO 2010 CALGB 30406	EC fase II, aleatorizado, prospectivo, en 1a línea de enf avanzada,	182	- Exptal: erlotinib c/d + CbP/T x6. - Ctrl: erlotinib c/d.		100	82					Med seguimiento: 25m. Grupos equilibrados.
					Objetivo ppal:							
					SLP (med, m):	6,0	6,7	-0,7				
					SLP en:							
-EGFR mutado (67):	17,2	16,4										
-EGFR no mutado (105):	4,8	2,8										

Tabla 2. Evaluación del tratamiento de la enfermedad avanzada con terapias dirigidas, primera línea.

Ref	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados						Observaciones/ Validez
					Parámetros eficacia	Grupo exptal (n)	Grupo control (n)	RAR	p	HR (IC 95%)	
		adenoca, no fumadores o ex-fumadores ligeros.			Objetivos 2º:						
					TR:	47%	34%	10%			
					TR en: -EGFR mutado:	69%	66%				
					-EGFR no mutado:	31%	8%				
					SG (med, m):	19,6	24,0	-4,4			
					SG en: -EGFR mutado:	39,0	27,6				
					-EGFR no mut:	13,7	15,4				
						380	380				
12	Gridelli et al. JCO 2010 TORCH	EC fase III, aleatorizado, prospectivo, de no inferioridad, enf avanzada, PS 0-1.	760	- Exptal: erlotinib → P/Gem a la progresión. - Ctrl: P/Gem → erlotinib a la progresión.	Objetivo ppal:						Grupos equilibrados. Población no seleccionada.
					SG (med, m):	7,7	10,8	3,1	0,002	1,40 [1,13-1,73]	
					EC cerrado prematuramente según resultados de análisis intermedio.						

EC: ensayo clínico; Exptal: experimental; Ctrl: control; RAR: reducción absoluta del riesgo; ppal: principal; HR: hazard ratio; tox: toxicidad; pts: pacientes; a: año; m: mes; s: semana; med: mediana; gr: grado; rspta: respuesta; NS: estadísticamente no significativo; NA: no alcanzado; M1: metástasis; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión; TR: tasa de respuesta; QoL: calidad de vida; P: cisplatino; CbP: carboplatino; Gem: gemcitabina; Doce: docetaxel; T: paclitaxel; V: vinorelbina; Bv: bevacizumab; Cetu: cetuximab.

Tabla 3. Estudios comparativos entre TKIs en la enfermedad avanzada.

Ref	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados						Observaciones/ Validez	
					Parámetros eficacia	Grupo exptal (n)	Grupo control (n)	RAR	p	HR (IC 95%)		
13	Ahn et al. JCO 2010	Fase II, aleatorizado, en una sola institución, en enf avanzada IIIB-IV, 2a línea.	96	- Exptal: gefitinib c/d. - Ctrl: erlotinib c/d.		48	48					Grupos equilibrados.
					Objetivo ppal:							
					TR global:	47,9%	39,6%	8,3%	0,411			
					Objetivos 2º:							
					SLP (med, m):	4,9	3,1	1,8	0,336	0,81 [0,52-1,25]		
Mejora en QoL y tolerabilidad:		Similar entre ramas.										

Exptal: experimental; Ctrl: control; RAR: reducción absoluta del riesgo; HR: hazard ratio; m: mes; med: mediana; TR: tasa de respuesta; SLP: supervivencia libre de progresión; QoL: calidad de vida.

BIBLIOGRAFIA

1. Le Chevalier T, Scagliotti G, Natale R, et al. Efficacy of gemcitabine plus platinum chemotherapy compared with other platinum containing regimens in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of survival outcomes. [Lung Cancer 2005;47:69-80.](#)
2. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002;346:92-8.
3. Scagliotti GV, De Marinis F, Rinaldi M, et al. Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:4285-91.
4. Fossella F, Pereira JR, von Pawel J, et al. Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer: the TAX 326 study group. *J Clin Oncol* 2003;21:3016-24.
5. NSCLC Meta-Analyses Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *BMJ* 1995;311:899-909.
6. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:3543-51.
7. Grønberg BH, Bremnes RM, Fløtten O, et al. Phase III study by the Norwegian lung cancer study group: pemetrexed plus carboplatin compared with gemcitabine plus carboplatin as first-line chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:3217-24.
8. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009;361:947-57.

9. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010;11:121-8.
10. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* 2010;362:2380-8.
11. Janne PA, Wang XF, Socinski MA, et al. Randomized phase II trial of erlotinib (E) alone or in combination with carboplatin/paclitaxel (CP) in never or light former smokers with advanced lung adenocarcinoma: CALGB 30406. *J Clin Oncol* 2010; 28: abstr 7503.
12. Gridelli C, Ciardiello F, Feld R, et al. International multicenter randomized phase III study of first-line erlotinib (E) followed by second-line cisplatin plus gemcitabine (CG) versus first-line CG followed by second-line E in advanced non-small cell lung cancer (aNSCLC): The TORCH trial. *J Clin Oncol* 2010; 28: abstr 7508.
13. Ahn J, Kim S, Ahn M, et al. Randomized phase II study of gefitinib versus erlotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer who failed previous chemotherapy. *J Clin Oncol* 2010; 28: abstr 7551.