

# GEFITINIB

## en carcinoma de pulmón no microcítico

Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía  
15/10/2010

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

**Fármaco:** Gefitinib

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

**Autores / Revisores:** Triana González-Carrascosa Vega<sup>a</sup>, M<sup>a</sup> del Pilar González Macías<sup>b</sup>, M<sup>a</sup> José Martínez Bautista<sup>a</sup> (<sup>a</sup>Servicio de Farmacia Hospital Universitario Puerta del Mar de Cádiz, <sup>b</sup>Servicio de Farmacia Hospital Blanca Paloma de Huelva). Con la colaboración del CADIME para la búsqueda bibliográfica.

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

Un borrador de este informe fue hecho público para la aportación de propuestas al mismo. Las propuestas presentadas se refieren en el anexo.

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

**Justificación de la solicitud:** Revisión a solicitud del Comité de Actualización de la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía, por tratarse de un fármaco novedoso cuyas indicaciones aprobadas son relevantes en el ámbito de la atención sanitaria especializada.

### 3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

**Nombre genérico:** Gefitinib

**Nombre comercial:** Iressa<sup>®</sup>

**Laboratorio:** Astra Zeneca

**Grupo terapéutico:** Inhibidores directos de la proteinquinasa **Código ATC:** L01XE02

**Vía de administración:** oral

**Tipo de dispensación:** diagnóstico hospitalario

**Vía de registro:** centralizado EMEA

Presentaciones y precio			
Forma farmacéutica y dosis	Unidades por envase	Código	Coste por envase PVL con IVA
comprimidos 250 mg	30	6629802	2127

### 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.<sup>1</sup>

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

**AEMyPS y EMA<sup>2</sup>:** tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras de EGFR-TK (EMA: 24/6/2009; AEMyPS: 20/7/2009)

**FDA<sup>3</sup>:** En monoterapia para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico, tras fallo a un régimen que contenga platino más docetaxel. (5/5/2003)

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

250 mg una vez al día, vía oral, administrado con o sin alimentos. Se debe tragar el comprimido entero con agua (no carbonatada), aunque 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
Presentación	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
Posología	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
Características diferenciales	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 escamoso

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)	Administración oral. 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

Se dispone de los estudios pivotaes en el informe EPAR de la EMEA: en primera línea el estudio IPASS<sup>4</sup> (publicado en The New England Journal of Medicine) y en segunda línea o líneas posteriores el estudio INTEREST<sup>5</sup> (publicado en Lancet). También se ha realizado una búsqueda en Medline (Pubmed) con filtro para ensayos clínicos y palabras clave “gefitinib”, “non small cell lung cancer” y “mutated EGFR” encontrando 38 resultados de los que se han considerado para la evaluación dos ensayos clínicos fase III más publicados en 2010, por haberse realizado en pacientes con mutación del EGFR<sup>6,7</sup>.

#### 5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

##### 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) CPNM PRIMERA LÍNEA

-Nº de pacientes: 1217  
 -Diseño: Ensayo Fase III, randomizado, multicéntrico (en Asia), abierto, de grupos paralelos.  
 -Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: gefitinib 250 mg/24h frente a carboplatino AUC= 5 en perfusión iv 15-30 min + paclitaxel 200 mg/m<sup>2</sup> perfusión iv de 3 h.  
 -Criterios de inclusión: hombres y mujeres > 18 años, con carcinoma de pulmón no microcítico, estadio IIIB ó IV, histología de adenocarcinoma, no fumadores o exfumadores de al menos 15 años y que hubieran fumado <10 paquetes/año, que no hubieran recibido quimioterapia previa, salvo en adyuvancia si hacía más de 6 meses o que hiciera 6 meses desde radioterapia o cirugía, con función hematológica, hepática y renal normales. Enfermedad medible según criterios RECIST con al menos una lesión medible no irradiada previamente, performance status de 0 a 2 y con capacidad para rellenar un cuestionario de calidad de vida.  
 -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 menor de 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. Ensayo de no inferioridad

##### Resultados

Variable evaluada en el estudio	Gefitinib N (609)	Carboplatino/ Paclitaxel N (608)	Diferencia (IC95%)	P
Resultado principal: - Supervivencia libre de progresión (SLP) (mediana) No inferioridad: HR (IC95%)<1.2	5.7 meses	5.8 meses	- 0.1 meses HR=0.74 (0.65-0.85)	<0.001
Resultados secundarios: -Supervivencia global (SG) (mediana)  Otros Resultados secundarios de interés	18.6 meses	17.3 meses	1.3 meses HR=0.911 (0.75-1.09)	NS
- Tasa de respuesta (objetiva: RC+RP)	43%	32.2%	10.8% (5.3%-16.1%)	
- Calidad de vida Población Completa:				
FACT-L QoL	48%	40.8%	7.2%	0.0148
LCS	51.5%	48.5%	3%	0.3037

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)	<0.0001
EGFR M-	1.5 meses	5.5 meses	-4 meses HR= 2.85 (2.05-3.98)	<0.0001
-Supervivencia global				
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 (objetiva: RC+RP)				
EGFR M+	71.2%	47.3%	23.9% (12%-34.9%)	
EGFR M-	1.1%	23.5%	-22.4% (-32.5%--13.3%)	
-CALIDAD DE VIDA				
EGFR M+:				
FACT-L	70.2%	44.5%	25.7%	<0.0001
LCS	75.6%	53.9%	21.7%	0.0003
EGFR M-:				
FACT-L	14.6%	36.3%	22.3%	0.0021
LCS	20.2%	47.5%	-27.3%	0.0002

NA: no alcanzada. NS: no significativo. FACT-L: functional assessment of cancer therapy (rango 0-136). LCS: lung cancer subscale (rango 0-28). RC: respuesta completa. RP: respuesta parcial. El 39% de cada grupo pasaron a recibir el tratamiento del grupo contrario tras progresión.

Curvas de supervivencia del ensayo clínico publicado:

Figure 4 Comparison of gefitinib and carboplatin/paclitaxel treatment arms for PFS based on their EGFR mutations status – IPASS study

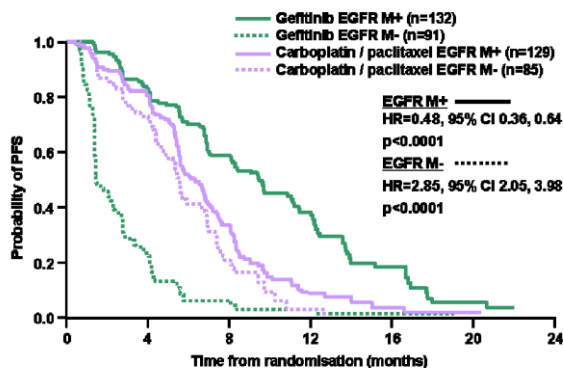
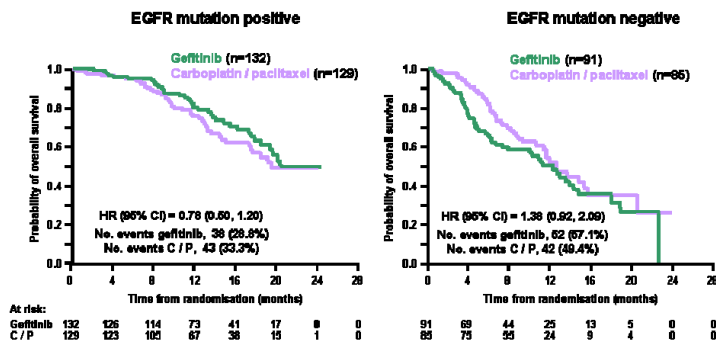


Figure 5 Comparison in OS between the gefitinib and carboplatin/paclitaxel treatment arms based on the EGFR mutation status – IPASS study



**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. CPNM PACIENTES PRETRATADOS**

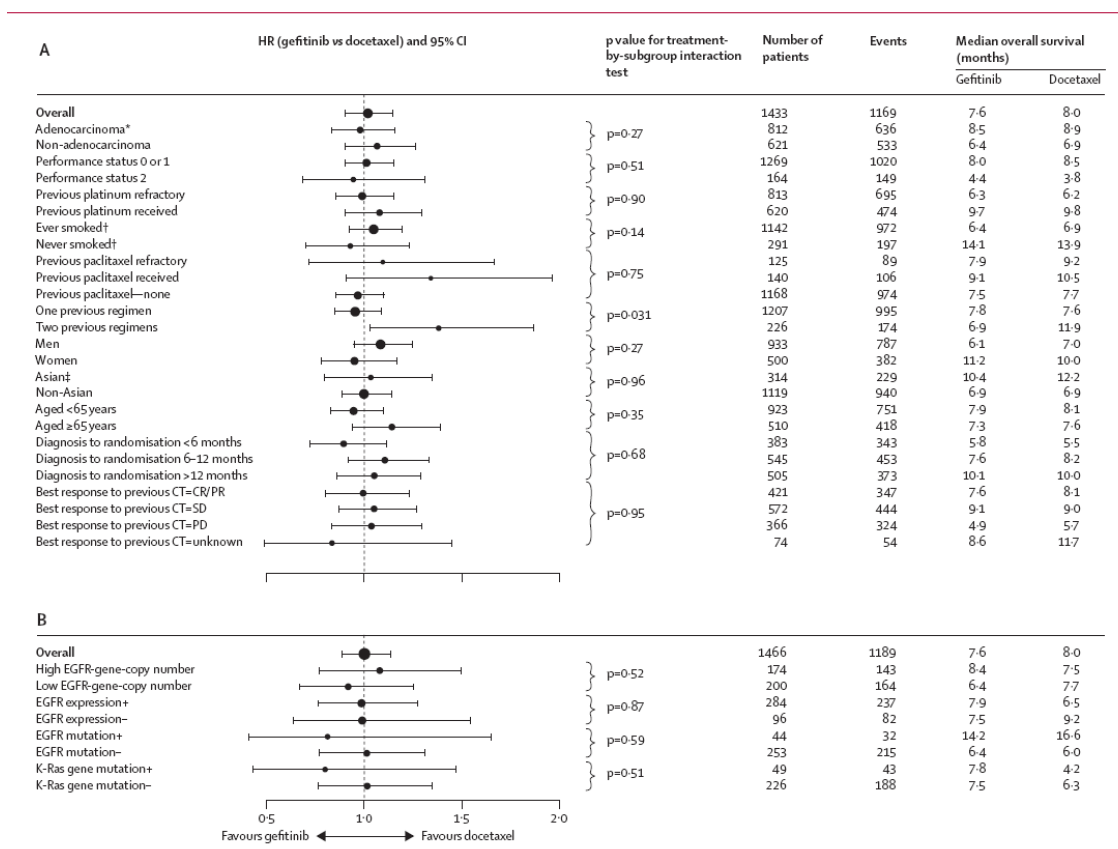
-Nº de pacientes: 1466  
 -Diseño: Ensayo Fase III, randomizado, multicéntrico, abierto, de grupos paralelos, internacional,  
 -Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: gefitinib 250 mg/24 h frente a docetaxel 75mg/m<sup>2</sup> en 1 hora cada 3 semanas.  
 -Criterios de inclusión: hombres y mujeres > 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 no hubieran recibido quimioterapia previa con un inhibidor de EGFR tirosina quinasa, salvo en adyuvancia si hacía más de 6 meses, 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 o >.  
 -Pérdidas: 4 pacientes en el grupo experimental y 18 pacientes en el grupo control, tras la randomización, no recibieron tratamiento  
 -Tipo de análisis: por intención de tratar y por protocolo  
 El ensayo estaba diseñado para demostrar no inferioridad de gefitinib frente a docetaxel en la población por protocolo y si era así, demostrar superioridad en la población por intención de tratar y para demostrar superioridad en población por intención de tratar en EGFR+

**Resultados**

Variable evaluada en el estudio	Gefitinib N (733)	Docetaxel N (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) - Tasa de respuesta (objetiva:RC+RP)	2.2 meses 9.1%	2.7 meses 7.6%	-0.5 meses HR 1,04 [0,9-1,18] 1.5% (-1.5%-4.5%)	NS
- Mejoras en calidad de vida(*)	(N=490) 25.1% 17.3% 20.4%	(N=476) 14.7% 10.3% 16.8%		<0.0001 0.0026 0.1329
<b>Análisis por subgrupos</b> <b>EGFR M+: 44; EGFR M-: 253</b> <b>Asiáticos:323; No asiáticos:1143</b>	<b>Gefitinib</b> <b>ITT:N (733)</b> <b>PP: N(723)</b>	<b>Docetaxel N</b> <b>ITT(733)</b> <b>PP:N(710)</b>		
Supervivencia global (mediana) Según mutación EGFR(ITT)				
- EGFR M+	14,2 meses	16,6 meses	-2.4 meses HR 0,83 [0,41-1,67]	NS
-EGFR M-	6,4 meses	6,0 meses	0.4 meses HR 1,02 [0,78-1,33]	NS
Raza(PP)				
-Asiáticos	10.4 meses	12.2 meses	-1.8 meses HR 1,04 [0,80-1,35]	NS
-No asiáticos	6.9 meses	6.9 meses	0 meses HR 1,01 [0,89-1,14]	NS
Supervivencia libre de progresión (mediana) 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
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
- Tasa de respuesta (objetiva: RC+RP)				
EGFR M+	42.1%	21.1%	21% (-8.2%-46%)	
EGFR M-	6.6%	9.8%	-3.2%(-10.55%-4.4%)	
Asiáticos	19.7%	8.7%	11% (3.1%-19.2%)	
No asiáticos	6.2%	7.3%	-1.1% (-4.3%-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)



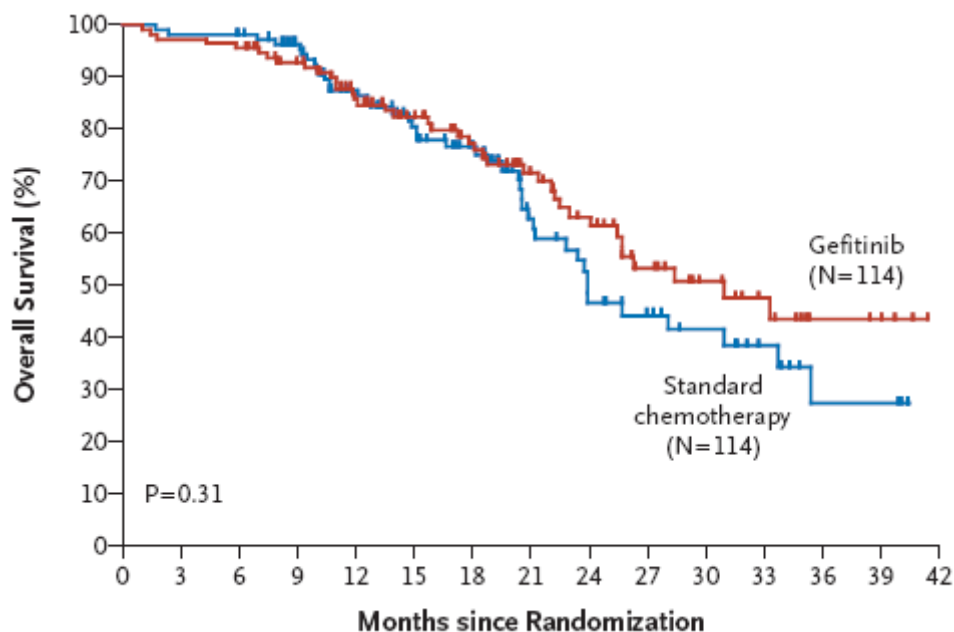
**Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K. Gefitinib or chemotherapy for non-small cell lung cancer with mutated EGFR. N Engl J Med 2010; 362:2380-8. CPNM PRIMERA LÍNEA**

-Nº de pacientes: 230  
 -Diseño: Ensayo Fase III, randomizado, multicéntrico, abierto, de grupos paralelos, internacional.  
 -Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: gefitinib 250 mg/24 frente a paclitaxel 120 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, entre 20 y 75 años, con pronóstico mayor de 3 meses.  
 -Criterios de exclusión: pacientes con neumonía intersticial o fibrosis pulmonar que se sospeche que pueda causar problemas serios durante el tratamiento, metástasis cerebral sintomática (excepto los que los síntomas se resuelvan tras radiación), que recibieron radiación para lesiones primarias, embarazo, lactancia o mujeres que quieran quedarse embarazadas, con malabsorción severa o enfermedad que afecte la función digestiva, que recibieron administración sistémica de esteroides 4 semanas o más, con doble cáncer activo.  
 -Pérdidas: 1 en el grupo control y ninguno en el grupo experimental.  
 -Tipo de análisis: ITT

**Resultados**

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

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



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

-Nº de pacientes: 177

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

-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 a ambos administrados cada 21 días, de 3 a 6 ciclos.

-Criterios de inclusión: hombres y mujeres con cáncer de pulmón no microcítico confirmado histológicamente o citológicamente con mutación EGFR (delección del exón 19 o L858R en el exón 21) con recurrencia postintervención o estadio IIIB/IV, no historial de quimioterapia, <75 años, con performance status 0-1, con enfermedad medible por la escala RECIST y adecuada función orgánica. De pacientes con recurrencia postintervención se incluyeron aquellos que no fueron tratados con cisplatino/docetaxel y cuando el intervalo entre la quimioterapia adyuvante y el registro fue mayor de 6 meses en la terapia doble con platino y más de un mes para tegafur oral y uracilo.

-Criterios de exclusión: pacientes con terapia previa sobre EGFR, con historia de enfermedad pulmonar intersticial, alergia severa a los fármacos del estudio, infección activa u otra enfermedad seria, metástasis cerebral sintomática, efusión pleural mal controlada, doble cáncer activo, embarazo o lactancia, pacientes que no puedan acudir al médico.

-Pérdidas: 1 paciente en cada grupo.

-Tipo de análisis:ITT

#### Resultados

Variable evaluada en el estudio	Gefitinib N (88)	Cisplatino/docetaxel N(89)	Diferencia (IC95%)	p
Resultado principal: SLP	9.2 meses	6.3 meses	1.9 meses HR=0.489 (0.336-0.710)	<0.0001
Resultados secundarios: Tasa de respuesta (objetiva:RC+RP)	36 (62.1%)	19 (32.2%)	29.9% (12.4%-47.1%)	<0.001
SG *	30.5 meses	NA		

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

En el informe EPAR de la EMA se describe otro ensayo clínico fase III, doble ciego aleatorizado, controlado con placebo en pacientes pretratados (ensayo ISEL). Gefitinib no produjo un aumento significativo de SG, variable principal (5.6 frente a 5.1 meses, HR 0.89; IC95%:0.77-1.02). Sin embargo, en un ensayo de diseño comparable de erlotinib, otro inhibidor de EGFR, frente a placebo<sup>8</sup> se encontró un aumento significativo tanto de la SLP como de la SG (SLP: 2.2 frente a 1.8 meses, HR 0.61; p<0.001; SG: 6.7 frente a 4.7 meses, HR 0.7; p<0.001).

En dicho informe también se cita un análisis multivariante de 786 pacientes caucásicos, habiéndose observado que las características clínicas de no fumador, histología de adenocarcinoma y sexo femenino son predictores independientes del estado de mutación positivo del EGFR (de los estudios INTEREST, ISEL, INTACT 1&2, IDEAL 1&2, INVITE).

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

**VALIDEZ INTERNA:** La falta de enmascaramiento es justificada, al ser el fármaco comparador administrado de forma intravenosa y el fármaco a experimentar por vía oral. En el ensayo IPASS excluye los pacientes con otras histologías salvo adenocarcinoma. En las características de los pacientes incluidos se observa una mayor proporción de mujeres frente a hombres (965 frente a 252) y la mayoría es de mejor pronóstico (1091 PS 0-1 frente a 126 PS 2), aunque en ambos grupos de tratamiento la distribución es homogénea. En el ensayo INTEREST la población se asemeja más a nuestro entorno, habiendo más hombres, de raza caucásica y fumadores, con un diseño adecuado, aunque la mayoría eran también adenocarcinomas y ex o no fumadores. A favor de los ensayos pivotaes, se ha medido la calidad de vida, muy importante en pacientes en las que la intención del tratamiento es paliativa. En el ensayo de Maemondo M et al aunque considera solo pacientes con EGFR M+, el tamaño de muestra es pequeño. Obtiene resultados de SG mayores que en otros ensayos, pero solo se incluyen pacientes con PS 0-1, la mayoría eran adenocarcinoma. En el ensayo de Mitsudoni et al se observa una diferencia menor entre los dos grupos, posiblemente debida a que el comparador en este caso es cisplatino. Vuelven a ser pacientes asiáticos, en su mayoría mujeres, no fumadoras, con adenocarcinoma y buen estado funcional. A diferencia de los ensayos pivotaes estos no han medido la calidad de vida.

**VALIDEZ EXTERNA:** el comparador elegido en los ensayos en primera línea no es la mejor alternativa disponible, ya que aunque se considera que cualquier doblete con platino es eficaz para el tratamiento de primera línea de CPNM, se ha demostrado que la quimioterapia basada en cisplatino es superior a las combinaciones con carboplatino, especialmente en CPNM de células no escamosas.

Parece que los mejores resultados se dan en población asiática, mujeres, no fumadores, histología de adenocarcinoma y con la mutación activadora de EGFR-TK, no siendo estas características representativas de los pacientes con CPNM en nuestro medio. Además, la mutación de EGFR (condición indispensable en la indicación aprobada en la EMEA) se da solamente en un 10-15% de los pacientes de raza caucásica frente a un 30-40% de los pacientes de raza asiática<sup>9</sup>.

Si se incluyera, sería necesario extender la determinación del estado de mutación de EGFR para llevar a cabo la elección de pacientes candidatos a este tratamiento, lo cual no es práctica habitual.

**RELEVANCIA CLÍNICA:** Teniendo en cuenta que el propósito del tratamiento en la enfermedad localmente avanzada o metastásica es aumentar la supervivencia libre de progresión y la supervivencia total, con la menor incidencia posible de efectos adversos y la mejor calidad de vida posible para los meses de supervivencia, los resultados son clínicamente relevantes en el tratamiento en primera línea de los pacientes con mutación positiva del EGFR. En los ensayos IPASS e INTEREST se ha medido la calidad de vida, muy importante en pacientes en los que la intención del tratamiento es paliativa, siendo los resultados significativos en el subgrupo de la mutación activadora de EGFR.

Los ensayos pivotaes estaban diseñados para mostrar no inferioridad frente a la quimioterapia convencional.

### 5.3 Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones

No disponible

### 5.4 Evaluación de fuentes secundarias

**National Comprehensive Cancer Network (NCCN)**<sup>9</sup>: existe una relación significativa entre la mutación de EGFR y la respuesta a los inhibidores de tirosinquinasa, aunque la presencia de esta mutación no es factor pronóstico de supervivencia, independientemente de la terapia. En



el carcinoma bronquioalveolar (subtipo de adenocarcinoma) recomienda gefitinib o erlotinib. Entre las opciones que sugiere para primera línea en CPNM en estadios avanzados está erlotinib, en pacientes con EGFR M+. También sugiere la utilización de este fármaco como terapia de mantenimiento tras 4-6 ciclos de un doblete que contenga cisplatino (categoría 2B) y como segunda y tercera línea ya que ha mostrado mejores resultados que la mejor terapia de soporte, sin embargo no incluye gefitinib en los algoritmos de decisión.

**National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)<sup>10</sup>**: recomienda el uso de gefitinib en CPNM en primera línea, en pacientes con test positivo para la mutación EGFR-TK, determinado con un método validado para evitar falsos positivos o negativos. La determinación del estado de mutación del receptor EGFR no es una práctica rutinaria en el Reino Unido y la prevalencia de esta mutación en los pacientes en Inglaterra y Gales oscila entre un 5 – 17% de los pacientes con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico. Además en el tipo histológico de adenocarcinoma se presenta solamente en el 10%. Por lo tanto, considera urgente la implantación de un test específico que además evite la aparición de falsos positivos. Además señalan que en pacientes con mutación negativa, los resultados obtenidos con gefitinib son peores que los obtenidos con la quimioterapia habitual. Considera que actualmente el comparador más adecuado para gefitinib en esta indicación es cisplatino+pemetrexed.

El Comité subraya los resultados favorables sobre el perfil de efectos adversos y la mejora de calidad de vida con menores ingresos hospitalarios.

El laboratorio fabricante y el Sistema Nacional de Salud han pactado un precio fijo por paciente, independientemente de la duración del tratamiento en primera línea y además los pacientes que estén menos de 3 meses con el tratamiento, no supondrán coste alguno.

**Scottish Medicines Consortium<sup>11</sup>**: Por el tipo de pacientes enrolados en los ensayos (pacientes con adenocarcinoma, no fumadores o exfumadores y de sexo femenino en su mayoría) junto con la prevalencia de la mutación del EGFR, la generalización de resultados a la población escocesa es discutible.

Según la Scottish Intercollegiate Guidelines Network, se recomiendan un máximo de 4 ciclos de tratamiento con una combinación basada en derivados de platino en los pacientes con cáncer de pulmón no microcítico avanzado. Sin embargo en el ensayo pivotal, se admiten incluso más de seis ciclos de carboplatino/paclitaxel (mediana=6 ciclos).

No hay comparación directa entre gefitinib y carboplatino/gemcitabina o cisplatino/vinorelbina, que son los tratamientos más habituales utilizados en Escocia para esta indicación.

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. Por ello, no recomiendan su utilización.

## 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 2462 pacientes (de los ensayos IPASS, INTEREST e ISEL), los efectos adversos más frecuentes (20% pacientes) son reacciones cutáneas (rash, acné, sequedad cutánea y prurito). Las RAMs normalmente ocurren durante el primer mes de tratamiento y son generalmente reversibles. Aproximadamente el 8% de los pacientes tuvieron una RAM grave, grado 3-4. El 3% de los pacientes interrumpieron el tratamiento por reacciones adversas. La reacción adversa más grave ha sido neumonitis intersticial, grado 3-4 habiéndose producido en 1.3% de los pacientes.

En la tablas adjuntas se expone 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.

A diferencia de otras variables del ensayo, no se realizó un análisis de efectos adversos por subgrupos en los pacientes con EGFR M+.

**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)**

<b>Resultados de seguridad</b>				
<b>Efectos adversos</b>	<b>Gefitinib N (607)</b>	<b>Carboplatin o/paclitaxel N (589)</b>	<b>RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto</b>	<b>NNH o NND (IC 95%)</b>
-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.**

<b>Resultados de seguridad</b>				
<b>Efectos adversos (grado 3-4)</b>	<b>Gefitinib N (733)</b>	<b>Docetaxel N (733)</b>	<b>RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto</b>	<b>NNH (IC 95%)</b>
-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(-1000a -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%)	-

## 6.2. Seguridad. Ensayos Clínicos comparativos.

No disponible

### 6.3. Fuentes secundarias sobre seguridad.

No disponible

### 6.4. 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

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

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

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

No se debe administrar conjuntamente con fármacos que produzcan un aumento del pH gástrico, ya que puede producirse una disminución de la exposición a gefitinib.

### 7. AREA ECONÓMICA

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

Para el cálculo del coste consideramos un paciente con una superficie corporal de 1.65 m<sup>2</sup> y el máximo aprovechamiento de los viales, al precio ofertado en el hospital (todos son genéricos).

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s medicamento			
	Gefitinib Iressa®	Primera línea Carboplatino + Paclitaxel	Segunda línea Docetaxel
<b>Precio unitario (PVL+IVA)</b>	70,9 €/comp	Carboplatino: 0.05€/mg; paclitaxel: 0.14€/mg	2.8 €/mg
<b>Posología</b>	250 mg/24 h	200 mg/m <sup>2</sup> paclitaxel (330 mg) + carboplatino AUC=5 (Ej.: para un paciente con ClCr 0.8 y 60 Kg serían 745 mg, según fórmula de Calvert 2001)	75 mg/m <sup>2</sup> (123.75 mg)
<b>Coste ciclo</b>	2127 €/mes	83,45 €	346,5 €
<b>Duración del tratamiento</b> SLP en pacientes EGFR M+ en 1ª línea y SG en pacientes EGFR M+ en 2ª línea	9.5 meses en 1ª línea y 14.2 meses en 2ª línea	6.3 meses	16.6 meses
<b>Coste tratamiento completo*</b>	1ª línea: 20.206,5 €		

	2ª línea: 30.203,4 €	500,7 € (6 ciclos)	1.386 € (4 ciclos)
<b>Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia</b>	1ª línea: 19.705,8 € 2ª línea: 28.817,4 €		

(\*) Los pacientes CPNM metastático suelen recibir como máximo 4-6 ciclos de tratamiento, mientras que el tratamiento con gefitinib se mantiene hasta progresión o toxicidad inaceptable. En el ensayo IPASS el número máximo de ciclos permitido fue de 6, mientras que en el ensayo INTEREST se continuaba la quimioterapia hasta progresión o toxicidad inaceptable, recibiendo los pacientes una mediana de 4 ciclos (de 1 a 24)

No se han tenido en cuenta los costes asociados a la administración de quimioterapia en hospital de día (ningún coste en el caso de gefitinib).

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

Coste Eficacia Incremental (CEI)						
Variables binarias						
Referencia	Tipo de resultado	VARIABLE evaluada	Medicamento con que se compara	Incremento (mediana)	Coste incremental	CEI
Estudio IPASS	Diferencia de medianas en pacientes EGFR M+	SLP	Paclitaxel + carboplatino	3,2 meses	19.705,9 €	6.158 €/mes libre de progresión, sin repercusión demostrada en supervivencia

Según los datos de eficacia del ensayo IPASS y el coste del tratamiento, por cada mes adicional de supervivencia libre de progresión, el coste adicional estimado es de 6.158 €, sin repercusión estadísticamente significativa en la supervivencia global, aunque con una mejor calidad de vida para los pacientes.

Como se conocen los datos de calidad de vida, podemos calcular los años de vida ajustados por calidad. Desconocemos durante qué período de tiempo se ha medido la calidad de vida en los ensayos, por lo que asumimos la calidad de vida perteneciente al período en que ha habido tratamiento, ya que se ha administrado hasta progresión o toxicidad.

Tomando como referencia el tiempo de supervivencia libre de progresión en pacientes EGFR M+ en tratamiento con gefitinib (9.5 meses = 0.79 años) y la calidad de vida aportada por cada uno de los fármacos, podríamos aproximar la siguiente ventaja cuantificada en AVAC: la calidad de vida medida de 0.70 para gefitinib y 0.45 para carboplatino-paclitaxel, en 9.5 meses supondría un incremento de calidad de 0.25.  
 $0.25 \times 0.79 \text{ años} = 0.197 \text{ AVAC}$ .

NOTA: Consideramos que la supervivencia mediana en tratamiento con gefitinib se encuentra entre 20 y 30 meses (estudios IPASS-NEJS). Una mejora continuada del 25% en pacientes con EGFR M+ supondría 0,42-0,63 AVAC. Con un coste incremental del tratamiento de 19.705€, el coste/beneficio sería de 31.278-46.917€/AVAC.

El coste de gefitinib durante 9.5 meses de tratamiento es de 20.206,5 € y el coste de 6 ciclos de carboplatino-paclitaxel es de 500,7 €, por lo que 0.197 AVAC supondrían 19.705,8 €. Por lo tanto, el tratamiento con con gefitinib supondría 100.029,44 € por año de vida ajustado a calidad, muy por encima de los dinteles de coste efectividad aceptables (en torno a 30.000-50.000 €)<sup>12</sup>.

### 7.2.b-Coste eficacia incremental estudios publicados

Scottish Medicines Consortium (SMC) y NICE evalúan el análisis económico presentado (modelo de Markov) por el laboratorio fabricante, que compara gefitinib con gemcitabina/carboplatino para primera línea de tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastático con mutación positiva de EGFR-TK. Los comparadores adicionales (gemcitabina/cisplatino, paclitaxel/carboplatino, vinorelbina/cisplatino y pemetrexed/cisplatino) también fueron considerados pero sin el rango de análisis de

sensibilidad que fue presentado para la comparación principal (gefitinib vs gemcitabina/carboplatino).

Cuando los pacientes progresaban, un grupo recibió una segunda línea de tratamiento y el resto, el mejor tratamiento de soporte. La segunda línea de tratamiento fue paclitaxel/carboplatino para los pacientes del brazo gefitinib y erlotinib para los demás. Esta segunda línea de tratamiento incrementó el coste alrededor de un 10% en los pacientes del brazo tratado con esquema de 2 medicamentos respecto del brazo tratado con gefitinib debido al elevado coste de erlotinib.

#### SMC

Para la primera comparación de gefitinib vs carboplatino/gemcitabina, resulta un incremento estimado de 0.186 años de vida ajustados por calidad (QALY) del uso de gefitinib. El coste incremental fue estimado como £13.692, y el coste efectividad estimado fue £73.827/QALY. Para los otros comparadores, el coste efectividad de gefitinib fue estimado como:

-gemcitabina/cisplatino .....	£95.163/QALY
-paclitaxel/carboplatino .....	£85.969/QALY
-vinorelbina/cisplatino .....	£79.001/QALY
-pemetrexed/cisplatino .....	£154.022/QALY

Los resultados de la comparación con carboplatino/gemcitabina fueron particularmente sensibles al hazard ratio (HR) para supervivencia global para gefitinib, habiendo una considerable incertidumbre en torno a esto. Los resultados también fueron sensibles al HR para supervivencia global y progresión libre de enfermedad para carboplatino/gemcitabina, el coste de la segunda línea de tratamiento con erlotinib para el grupo carboplatino/gemcitabina, el número máximo de de ciclos para carboplatino/gemcitabina, los costes de la administración iv y la prevalencia de la mutación positiva de EGFR.

Otros puntos débiles incluyen:

- un máximo de 6 ciclos de quimioterapia (SIGN recomienda 4)
- una posible desviación por el manejo de la segunda línea de tratamiento activo
- el ajuste de las diferencias en el uso de la segunda línea en los grupos pretratados con esquemas basados en platino
- falta de certeza en la prevalencia de la mutación positiva de EGFR en la población escocesa.

#### NICE

A cerca del número de ciclos utilizados en el modelo presentado por el fabricante, el Comité acepta que esto es consecuencia de la disponibilidad de mejores antieméticos y el aumento de la tolerancia a los ciclos.

En cuanto a las dudas en torno a la sensibilidad del ratio coste-efectividad incremental a la prevalencia de mutación positiva de EGFR, al número de test y al coste asociado, el Comité acepta que la prevalencia se encuentra en torno al 10 – 15% en la población diana y que el coste del test es de £157 aproximadamente. Asumiendo además 6 ciclos de quimioterapia, el rango en el que se encontró el coste eficacia incremental iba desde £31.800 por QALY ganado (con un 10% de prevalencia de mutación positiva de EGFR) hasta £27.500 por QALY ganado (con un 17% de prevalencia de mutación positiva de EGFR) para gefitinib comparado con carboplatino/gemcitabina.

El Comité señala que el coste eficacia incremental estimado para gefitinib por el fabricante estaba entre £19.400 y £36.000 por QALY ganado, dependiendo del comparador elegido.

Consideran que los beneficios derivados del mejor perfil de efectos adversos no fueron capturados totalmente en los valores de utilidad usados en el modelo económico, y que los beneficios sobre la calidad de vida eran un importante aspecto del tratamiento con gefitinib. Incluyendo esto en la valoración, el coste-eficacia incremental se ve reducido para gefitinib.

También señalan que aunque la selección de pacientes con una alta probabilidad de mutación positiva de EGFR (basado en la etnia o el género o en el hábito fumador) reduce los costes para el sistema sanitario, el limitar los test a estos pacientes puede ser poco equitativo.

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

La presencia de la mutación activadora de EGFR no es factor pronóstico de supervivencia, por lo que no es un análisis que se haga de forma rutinaria en los hospitales ni está disponible en todos ellos.

Por otra parte, no conocemos la proporción de pacientes con CPNM con la mutación activadora de EGFR en Andalucía, por lo que sería muy difícil hacer una estimación.

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

Ninguno.

## 8.- AREA DE CONCLUSIONES.

### 8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.

#### EFICACIA

La combinación de un platino con un fármaco de tercera generación (vinorelbina, gemcitabina, pemetrexed o taxanos) es la quimioterapia de elección de primera línea en el CPNM estadio IV con buen estado funcional (PS 0-1), habiendo incrementado la supervivencia en 1.5-3 meses, con mejoras en la calidad de vida, con respecto al mejor tratamiento de soporte. Faltan estudios aleatorizados específicos para pacientes con PS 2, por lo que el estándar de tratamiento en estos pacientes no está claro. En segunda línea, docetaxel y pemetrexed han demostrado medianas de supervivencia global alrededor de 8 meses, con diferente perfil de toxicidad y coste<sup>13</sup>.

En primera línea, el estudio IPASS<sup>3</sup> demuestra que gefitinib es algo más eficaz en pacientes con la mutación activadora de EGFR. La SLP fue favorable para el brazo de gefitinib (HR 0.74; 95%CI 0.65-0.85; p<0.0001) y mucho mejor en pacientes con EGFR M+, siendo de 9.5 meses para gefitinib frente a 6.3 meses para carboplatino/paclitaxel (HR 0.48; 95%CI 0.36-0.64; p<0.0001). La tasa de respuesta objetiva y la supervivencia global también fueron favorables en los pacientes EGFR M+. Esto se confirma en ensayos posteriores realizado exclusivamente con pacientes EGFR M+ encontrando una mejor SLP.

En segunda línea, en el ensayo INTEREST<sup>4</sup> la SG, SLP y tasa de repuesta objetiva fueron similares en el brazo de gefitinib y docetaxel, independientemente del estado de EGFR.

Los estudios realizados con gefitinib sugieren que los pacientes que se benefician de esta terapia son: sexo femenino, histología de adenocarcinoma o carcinoma brocoalveolar, ausencia de hábito tabáquico y raza oriental. Por otra parte, no existen ensayos que comparen los dos inhibidores de tirosinquinasa para esta indicación, erlotinib y gefitinib.

#### SEGURIDAD

El perfil de seguridad de gefitinib es mejor que el de la quimioterapia parenteral, siendo las reacciones adversas más frecuentes rash y diarrea. Las reacciones adversas grado 3-5 fueron menos frecuentes en el brazo de gefitinib, salvo la neumonitis intersticial, más frecuente en los pacientes tratados con gefitinib. Las muertes fueron similares en ambos grupos.

#### ADECUACIÓN

Al ser un tratamiento oral, puede ser mejor aceptado por los pacientes.

#### COSTE

Mucho mayor coste que los tratamientos disponibles, pero menos costes indirectos.

Conclusión: En primera línea de CPNM, las combinaciones con platino son el tratamiento de referencia. Gefitinib, en primera línea, en pacientes EGFRM+, consigue 3,2 meses adicionales de SLP, con mejoras en calidad de vida (ensayo IPASS), lo que se traduce en aprox. 0,2 AVAC (2,4 meses de vida adicionales ajustados por calidad). Erlotinib, en este mismo tipo

de pacientes (ensayo OPTIMA), consigue 8,5 meses adicionales de SLP, resultado como mínimo no inferior al de gefitinib, salvando las posibles diferencias en las poblaciones incluidas. No hay diferencias apreciables en el coste de ambos, y con los precios actuales, su eficiencia estaría muy por debajo de los niveles comúnmente aceptados. La competencia de precios, considerándolos alternativas terapéuticas equivalentes, podría reducir sus costes a niveles aceptables de eficiencia. En pacientes con CPNM de células grandes, seguiría siendo preferible la combinación de platino con pemetrexed, por sus buenos resultados en supervivencia.

Para que los costes permitieran alcanzar niveles de eficiencia razonables (30.000 €/AVAC), considerando que actualmente se encuentra en 100.000€/AVAC, sería precisa una reducción del precio próxima al 70%.

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

Fecha de evaluación por el Comité: 13.12.2010

Decisión adoptada por el Comité: **D2.-** Se incluye en la GFT con recomendaciones específicas, valoración que sería revisada si se aprueba el uso de erlotinib en esta misma indicación (primera línea).

Mientras tanto, el uso de gefitinib estará delimitado a pacientes con CPNM localmente avanzado o metastático y mutación activadora del EGFR-TK que no puedan recibir una combinación con platino como primera línea de tratamiento.

En caso de aprobación del uso de erlotinib para primera línea en esta indicación, ambos podrían ser valorados como **C-2.-** El medicamento es *de una eficacia y seguridad comparable* a las alternativas existentes para las indicaciones propuestas. Además no aporta ninguna mejora en la relación *coste-efectividad*. Sin embargo, se estima que su incorporación a los procedimientos de compra podría suponer ventajas en la *gestión*. Por tanto, **SE INCLUYE EN LA GUÍA COMO ALTERNATIVA TERAPÉUTICA EQUIVALENTE (ATE)\*** a las opciones existentes, por lo que el fármaco concreto que existirá en cada momento será el que resulte del procedimiento público de adquisiciones.

En caso de que la reducción de precios permitiera una eficiencia aceptable, su uso en primera línea no precisaría de las restricciones antes comentadas, salvo la preferencia de pemetrexed asociado o secuencial al tratamiento con platino en carcinoma de células grandes.

\* La declaración como ATE no necesariamente implica demostración de equivalencia terapéutica. Se basa en que, en la mayoría de los pacientes, *no hay resultados objetivos de eficacia/seguridad que obliguen a decantarse por un fármaco o por otro en la decisión terapéutica*. Por tanto, es razonable y exigible, para un aprovechamiento adecuado de los recursos públicos, utilizar el que resulte más ventajoso a nivel de gestión económica, sin perjuicio de posibles excepciones justificadas en pacientes concretos.

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

Ver punto anterior.

#### **8.3 Indicaciones y servicios aprobados.**

Oncología médica, con las condiciones de uso indicadas.

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

No

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

No



## 9.- BIBLIOGRAFÍA.

1. Ficha Técnica Iressa® European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Disponible en [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001016/WC500036358.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001016/WC500036358.pdf) [consultado el 20/9/2010].
2. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). European Public Assessment Report (EPAR). Iresa Procedure No. EMA/H/C/001016 Assessment Report. EMA. Disponible en [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/001016/WC500036361.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001016/WC500036361.pdf) [consultado el 20/9/2010]
3. Center for Drug Evaluation and Research (CEDER). Iressa, application number 21-399. Disponible en [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2003/21-399\\_IRESSA\\_Clinr.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2003/21-399_IRESSA_Clinr.pdf) [consultado el 1/11/2010]
4. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. N Engl J Med 2009;361:947-57.
5. 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.
6. 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.
7. Mitsudoni T, Morita S, Yatabe Y. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. The lancet 2010; 11:121-28.
8. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T et al. Erlotinib in previously treated non small cell lung cancer. N Engl J Med 2005;353(2):123-132
9. 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 Disponible en : <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13058/49880/49880.pdf> [consultado el 21/9/2010].
10. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology. Disponible en: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/nscl.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/nscl.pdf) [consultado el 15/09/2010].
11. Scottish Medicines Consortium. Gefitinib N° (615/10), 09 April 2010. Disponible 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) [consultado el 1/11/2010].
12. Measuring effectiveness and cost effectiveness: the QALY.NICE. Disponible en : <http://www.nice.org.uk/newsroom/features/measuringeffectivenessandcosteffectivenessstheqaly.jsp> [consultado el 14/10/2010]
13. Bernárdez B y Lamas MJ. Cáncer de pulmón. Curso de formación continuada en Farmacia Oncológica. Ed. Mayo 2009

**ANEXO**

**APARTADO 1 del informe modelo base**

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

Los autores/revisores de este informe, declaran:

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

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

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

Nombre, fecha y firma:

Triana González-Carrascosa Vega  
M<sup>a</sup> Pilar González Macías  
M<sup>a</sup> José Martínez Bautista

15 octubre 2010

**ANEXO**

**APARTADO 5.2.b**

Referencia del ensayo evaluado:

a-1) Análisis de validez interna del ensayo de superioridad

5.2.b Tabla 1 ESCALA DE VALIDACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS DE SUPERIORIDAD ( A. JADAD)	PUNTUACIÓN
¿Se describe el estudio como aleatorizado? (*)	1
¿Se describe el estudio como doble ciego? (*)	0
¿Se describen los abandonos y exclusiones del estudio? (*)	1
¿Es adecuado el método de aleatorización? (**)	0
¿Es adecuado el método de doble ciego? (**)	-1
TOTAL	1
(*) Sí= 1 / NO= 0 (**) Sí= 1 / NO= -1 / no consta= 0 Rango de puntuación: 0-5 Estudio de baja calidad: Puntuación < 3	