



## EVALUACIÓN DE MEDICAMENTOS PARA LA ELABORACIÓN DE LA LISTA COMPLEMENTARIA DE MEDICAMENTOS PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS AL PETITORIO NACIONAL ÚNICO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES

### I. DATOS DEL MEDICAMENTO

**Medicamento** : Erlotinib 150mg tableta

**Indicación/Condición Clínica** :

Tratamiento en primera línea para pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) con mutaciones activadoras del EGFR – Monoterapia.

### II. ANÁLISIS DE LA LITERATURA CIENTÍFICA

Una de las mayores revoluciones en el tratamiento de cáncer en general y del cáncer del pulmón en particular, ha sido la identificación de alteraciones moleculares (mutaciones, amplificaciones génicas) que son las responsables de la supervivencia tumoral. Una de estas dianas en el cáncer de pulmón es el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). EGFR forma parte de una red de señalización que es componente central de varios procesos celulares críticos, como es el crecimiento, la proliferación y la mortalidad celular.

Erlotinib es un inhibidor tirosin-quinasa (TKI) utilizados en el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) que inhiben de forma reversible al EGFR, interrumpiendo la transducción de la señal de crecimiento y produciendo un efecto antitumoral. La mayoría de los tumores que responden a los TKI de EGFR presentan mutaciones activadoras en el dominio de tirosin-quinasa del gen EGFR. De forma global, la frecuencia de la mutación en los CPCNP es de 5-20% dependiendo de la población estudiada, siendo más frecuentes en mujeres, no fumadores, histología de adenocarcinoma y raza asiática. En España la mutación del gen EGFR se observa aproximadamente en el 15% de las CPCNP. Alrededor de un 75% de los pacientes con mutación en el gen del EGFR responde al tratamiento con erlotinib/gefitinib, mientras que entre los no mutados solo responden un 10%. A pesar de la buena y prolongada respuesta inicial, en prácticamente todos los casos se observa una adquisición de resistencia a los inhibidores de la tirosin-quinasa de EGFR (EGFR-TKI).<sup>1</sup>

#### Indicaciones clínicas aprobadas:

##### AEMyPS y EMA<sup>2</sup>:

- Tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras de EGFR (24/08/11).
- También como tratamiento de mantenimiento en pacientes con enfermedad estable, tras 4 ciclos de quimioterapia estándar de primera línea basada en compuestos de platino, o tras fallo, al menos, a un tratamiento quimioterápico anterior. (EMA: 19/09/2005; AEMyPS: 04/10/2005).

<sup>1</sup> Álvaro Tous et al. Mutaciones de sensibilidad y Resistencia del gen epidérmico growth factor receptor (EGFR) en el cáncer de pulmón de células no pequeñas: una realidad clínica. Fecha de acceso Febrero 2013. Disponible en Archivos de Bronco neumología 2011; 47(2): 103-105.

<sup>2</sup> Tarceva® (erlotinib). Ficha técnica. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Disponible: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/0010168/WC500033994.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/0010168/WC500033994.pdf)



Asimismo, en el apartado de indicaciones de la ficha técnica, se especifica (referido a tratamiento en mantenimiento o pacientes pre-tratados, para los cuales la ficha técnica no exige la mutación): *"Se deberían considerar los factores asociados con el aumento de la supervivencia cuando se prescriba erlotinib. No se ha demostrado beneficio en la supervivencia u otros efectos clínicamente relevantes del tratamiento en pacientes con tumores que no expresen el Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR) IHQ negativa"*

- En combinación con gemcitabina está indicado en el tratamiento de pacientes con cáncer de páncreas metastásico (24/01/07).

### FDA<sup>3</sup>:

- Tratamiento de mantenimiento en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico con enfermedad estable tras 4 ciclos de quimioterapia basada en compuestos de platino (16/04/10) o tras fallo de al menos un régimen de quimioterapia anterior (18/11/04).
- Como primera línea en combinación con gemcitabina en pacientes con cáncer de páncreas localmente avanzado, irreseccable o metastásico (02/05/05).

## 2.1 EFICACIA

Up ToDate. Drug information.<sup>4</sup> Dosificación:

- Erlotinib en adultos:
  - **NSCLC**, tratamiento de primera línea en pacientes con mutaciones del EGFR (U.S. unlabeled use): Oral: 150 mg una vez al día hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable (Rosell, 2012; Zhou, 2011).

BNF. British National Formulary 2012<sup>5</sup> Indica:

- Erlotinib, está autorizado para el tratamiento localmente avanzado o metastásico de cáncer pulmón microcítico después del fracaso de quimioterapia previa y como monoterapia. Asimismo para el tratamiento de mantenimiento localmente avanzado o metastásico en cáncer del pulmón de células no microcítico con enfermedad estable después de 4 ciclos de quimioterapia con platino.

Fred R Hirsch, et al (2013).<sup>6</sup> Epidermal Growth Factor Receptor Inhibition in Lung Cancer: Status 2012. Indican:

El cáncer de pulmón es la causa más común de muerte por cáncer. La mayoría de los pacientes se presentan con enfermedad en estadio avanzado, y el pronóstico es generalmente pobre. Sin embargo, en el entendimiento de la biología del cáncer de pulmón, y el desarrollo de agentes moleculares específicas, se han producido mejoras en los resultados del tratamiento en subgrupos seleccionados de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM). Los factores de crecimiento epidérmico receptor (EGFR) TKIs han demostrado una mejora significativa en las respuestas tumorales y la supervivencia sin progresión en subgrupos de pacientes con CPNM avanzado, especialmente aquellos con tumores que albergan activadoras de EGFR mutaciones. Pruebas de EGFR mutaciones es un procedimiento estándar para la identificación de los pacientes que se beneficiarán de EGFR TKIs primera línea. Para los pacientes con CPNM avanzado y no hay activación de

<sup>3</sup> Tarceva® (erlotinib). Label. FDA/ Center for Drug Information and Research. Disponible: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.DrugDetails>.

<sup>4</sup>Up ToDate. Erlotinib. Fecha de acceso Febrero 2013. Disponible en [http://www.uptodate.com/contents/erlotinib-drug-information?source=search\\_result&search=erlotinib&selectedTitle=1%7E62](http://www.uptodate.com/contents/erlotinib-drug-information?source=search_result&search=erlotinib&selectedTitle=1%7E62)

<sup>5</sup>British National Formulary 2012. Erlotinib. Fecha de acceso Febrero 2013. Disponible en <http://bnfc.org/bnfc/bnfc/current/3724.htm>

<sup>6</sup> Fred R. et al. Epidermal Growth Factor Receptor Inhibition in Lung Cancer Status 2012. Fecha de acceso Marzo 2013. Disponible en Journal of Thoracic Oncology, volumen (8), número (3), March 2013



EGFR mutaciones (EGFR tipo salvaje), la quimioterapia sigue siendo el estándar de cuidado. Una nueva generación de TKIs EGFR, dirigido a múltiples receptor y con unión irreversibles a los receptores, se encuentran en ensayos clínicos y ha demostrado efectos alentadores. La investigación sobre los mecanismos de resistencia primaria y adquirida a TKIs EGFR está en curso. Los anticuerpos monoclonales (cetuximab por ejemplo), en combinación con la quimioterapia, han demostrado mejores resultados, sobre todo para los subgrupos de pacientes con CPNM, pero validaciones adicionales son necesarios. Los nuevos anticuerpos monoclonales combinada con quimioterapia, y los estudios comparativos aleatorios están en curso. Esta revisión resume el estado actual de los inhibidores de EGFR en CPNM en 2012.

TABLE 1. Randomized Studies Comparing EGFR TKI with Chemotherapy in Patients with EGFR Mutation

Author	Study	EGFR TKI	No. of Patients	Tumor Response Rate (%)	Median PFS <sup>a</sup> (Mo) HR (95% CI)	Median OS <sup>a</sup> (Mo) HR (95% CI)
Mok et al. <sup>2</sup>	IPASS	Gefitinib	261	71.2 vs. 47.3	9.8 vs. 6.4 HR = 0.48 (0.36–0.64, <i>p</i> < 0.001)	21.6 vs. 21.9 HR = 1.00 (0.76–1.33, <i>p</i> = 0.99)
Han et al. <sup>4</sup>	First-SIGNAL	Gefitinib	42	84.6 vs. 37.5	8.4 vs. 6.7 HR = 0.61 (0.308–1.221, <i>p</i> = 0.084)	30.6 vs. 26.5 HR = 0.82 (0.352–1.922, <i>p</i> = 0.65)
Mitsudomi et al. <sup>5</sup>	WJTOG 3405	Gefitinib	172	62.1 vs. 32.2	9.6 vs. 6.6 HR = 0.52 (0.38–0.72, <i>p</i> < 0.0001)	35.5 vs. 38.8 HR = 1.18 (0.77–1.83)
Maemondo et al. <sup>6</sup>	NEJ002	Gefitinib	228	73.7 vs. 30.7	10.8 vs. 5.4 HR = 0.32 (0.24–0.44, <i>p</i> < 0.001)	27.7 vs. 26.6 HR = 0.88 (0.63–1.24, <i>p</i> = 0.31)
Zhou et al. <sup>7</sup>	OPTIMAL	Erlotinib	154	83.0 vs. 36.0	13.7 vs. 4.6 HR = 0.16 (0.11–0.26, <i>p</i> < 0.0001)	22.7 vs. 28.9 HR = 1.04 (0.69–1.58)
Rosell et al. <sup>8</sup>	EURTAC	Erlotinib	173	58.1 vs. 14.9	9.7 vs. 5.2 HR = 0.37 (0.25–0.54, <i>p</i> < 0.0001)	19.3 vs. 19.5 HR = 1.04 (0.65–1.68)
Yang et al. <sup>14</sup>	LUX-Lung 3	Afatinib	345	56.1 vs. 22.6 <sup>b</sup>	11.1 vs. 6.9 HR = 0.59 (0.43–0.78, <i>p</i> = 0.0004)	

<sup>a</sup>EGFR TKI vs. chemotherapy.

<sup>b</sup>LUX-Lung 3: response by independent review.

IPASS, Iressa Pan-Asia Study; First-SIGNAL, first-line single agent Iressa versus Gemcitabine and cisplatin trial in never-smokers with adenocarcinoma of the lung; WJTOG, West Japan Thoracic Oncology Group; NEJ, North East Japan; OPTIMAL, Randomised phase III study comparing first-line erlotinib versus carboplatin plus gemcitabine in Chinese advanced non-small-cell lung cancer patients with EGFR-activating mutations; EURTAC, European Tarceva (erlotinib) vs. chemotherapy. EGFR TKI, epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor; HR, hazard ratio; CI, confidence interval; PFS, progression-free survival; OS, overall survival.

Pallis AG, Syrigos KN. (2013).<sup>7</sup> Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in the treatment of NSCLC. Indican:

Las mejoras en la comprensión de la biología molecular del cáncer se han desplazado al cáncer del pulmón hacia una diana molecular, como tratamiento individualizado. El desarrollo de factor de crecimiento epidérmico inhibidores de los receptores de tirosina quinasa, erlotinib y gefitinib, representan el mejor ejemplo de este enfoque.

El erlotinib fue probado como tratamiento de segunda/tercera línea en población no seleccionada de pacientes y demostró una prolongación estadísticamente significativa de la supervivencia global, mientras que gefitinib ha demostrado ser no inferior a Docetaxel como tratamiento de segunda línea. El descubrimiento de mutaciones activadoras de EGFR facilitó la selección de pacientes con más probabilidades de beneficiarse de erlotinib/gefitinib. Estos fármacos en pacientes con activación de EGFR mutaciones ofrecen una mayor supervivencia libre de progresión y comparado las tasas de respuesta significativamente más altos a la quimioterapia. El propósito de este trabajo es presentar los datos clínicos relevantes, describir la predicción de marcadores disponibles para el tratamiento TKIs en CPNM, y describir los mecanismos asociados con la resistencia a tratamiento con estos agentes.

<sup>7</sup> Pallis AG, Syrigos KN.<sup>7</sup> Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in the treatment of NSCLC. Lung Cancer (2013), Fecha de acceso Febrero 2013. Disponible en <http://dx.doi.org/10.1016/j.lungcan.2012.12.025>



Table 1

Phase III trials of EGFR tyrosine kinase inhibitors vs. chemotherapy as first-line treatment in NSCLC in patients with EGFR mutations.

Study	n	Treatment	PFS (median)	p-Value	OS (median)	p-Value
IPASS [7] EGFR mutated	261	Gefitinib vs. paclitaxel/carboplatin	HR for progression, 0.48; 95% CI, 0.36–0.64	<0.001	NR	
WJTOG3405 [8] <sup>a</sup>	177	Gefitinib vs. cisplatin/docetaxel	9.2 months 6.3 months	<0.0001	NR	
NEJ002 [9] <sup>a</sup>	230	Gefitinib vs. paclitaxel/carboplatin	10.4 months 5.5 months	<0.001	30.5 23.6	NS
CTONG 0802 [10] <sup>a</sup>	154	Erlotinib vs. gemcitabine/carboplatin	13.1 months 4.6 months	<0.0001	NR	
EURTAC [11] <sup>a</sup>	174	Erlotinib vs. platinum based doublet <sup>b</sup>	9.7 months 5.3 months	<0.0001	19.3 19.5	NS
LUX-Lung 3 <sup>a,c</sup>	345	Afatinib vs. cisplatin/pemetrexed	11.1 months 6.9 months	0.0004	NR	

HR: hazard ratio; NR: not reported; NA: not applicable; NS: non-significant.

<sup>a</sup> Only patients with EGFR mutated tumors.<sup>b</sup> Physicians were allowed to select among several standard platinum-based doublets.<sup>c</sup> Randomization in a 2:1 ratio in favor of afatinib.

Rafael Rosell et al.<sup>8</sup>Erlotinib versus quimioterapia estándar como primera línea de tratamiento para pacientes europeos con cáncer avanzado de pulmón de células no pequeñas de mutación-positivo EGFR (EURTAC): un multicéntrico, open-label, aleatorizado de fase 3:

El objetivo fue evaluar la seguridad y eficacia de erlotinib en comparación con el tratamiento de quimioterapia estándar para el tratamiento de primera línea pacientes europeos con NSCLC avanzado con EGFR-mutación positivo.

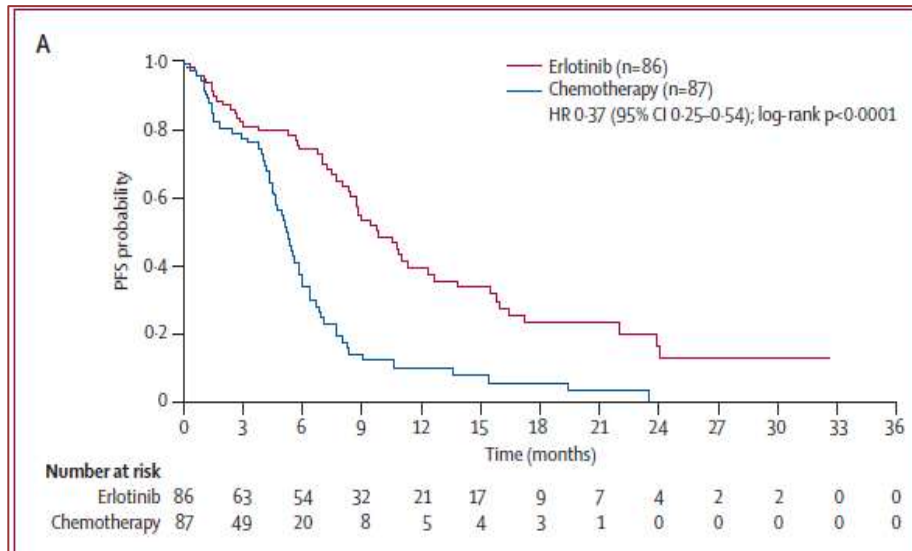
Se realizó el ensayo EURTAC, open-label, aleatorio fase 3 en 42 hospitales en Francia, Italia y España. Los participantes elegibles eran adultos (> 18 años) con NSCLC y EGFR mutaciones. Asignaron al azar a los participantes (1:1) de acuerdo con un calendario de asignación generados por computadora para recibir erlotinib 150mg oral por día o 3 ciclos semana de quimioterapia intravenosa estándar de cisplatino 75mg/m<sup>2</sup> el día 1 más Docetaxel (75mg/m<sup>2</sup> el día 1) o gemcitabina (1250mg/m<sup>2</sup> los días 1 y 8). Carboplatino (AUC 6 con Docetaxel 75mg/m<sup>2</sup>) o 5 de las AUC con gemcitabina 1000mg/m<sup>2</sup> fue permitido en pacientes incapaces de tomar cisplatino. Los pacientes fueron estratificados por tipo de mutación de EGFR y estado de funcionamiento Eastern Cooperative Oncology Group (0 vs 1 vs 2). El objetivo primario fue la supervivencia libre de progresión (SLP) en la población por intención de tratar. Se evaluó la seguridad en todos los pacientes que recibieron el fármaco de estudio (≥1 dosis).

Resultados: se incluyeron entre el 15 de febrero de 2007 y 04 de enero de 2011, 174 pacientes con mutaciones de EGFR. Un paciente recibió tratamiento antes de la asignación al azar y se retiró del estudio; de los pacientes restantes, 86 fueron asignados aleatoriamente para recibir erlotinib y 87 para recibir quimioterapia estándar. El análisis provisional pre-planeado mostró que el estudio alcanzó su meta primaria; el seguimiento se detuvo, y se recomienda una evaluación completa de los resultados. Datos de corte (26 de enero de 2011), mediana PFS fue 9.7 meses (IC 95%: 8.4–12.3) en el grupo de erlotinib, en comparación con 5.2 meses (4.5–5.8) en el grupo de quimioterapia estándar (cociente de riesgo 0.37, IC del 95%: 0.25–0.54; p < 0.0001).

<sup>8</sup>Rafael Rosell et al. Erlotinib versus quimioterapia estándar como primero - línea tratamiento para pacientes Europeos con cáncer avanzado de pulmón de células no pequeñas de mutación-positivo EGFR (EURTAC): un multicéntrico, open-label, aleatorizado de fase 3. Fecha de acceso Febrero 2013. Disponible en [www.thelancet.com/oncology](http://www.thelancet.com/oncology) Vol 13 February 2012.

La supervivencia global no fue significativamente diferente entre los grupos de tratamiento, la supervivencia global mediana fue de 19.3 meses (95% IC 14.7-26.8) en el grupo de erlotinib en comparación con 19.5 meses (16.1-no evaluable) en el grupo de la quimioterapia estándar (HR 1.04, IC del 95% 0.65-1.68,  $p=0.87$ ).

Toxicidades principales grado 3 ó 4 fueron: erupción (11 [13%] de 84 pacientes que recibieron erlotinib vs ninguno de 82 pacientes en el grupo de quimioterapia), neutropenia (ninguno vs 18 [22%]), anemia (1 [1%] vs 3 [4%]) y aumentó las concentraciones de la aminotransferasa (2 [2%] vs 0). 5 pacientes (6%) en el erlotinib tuvieron eventos adversos graves relacionados con el tratamiento en comparación con 16 pacientes (20%) en la quimioterapia.



Caicun Zhou et al.<sup>9</sup>Erlotinib versus quimioterapia como tratamiento de primera línea de para pacientes con cáncer avanzado de pulmón de células no pequeñas de mutación-positivo *EGFR* (OPTIMAL, CTONG-0802): un estudio multicéntrico, abierto, aleatorizado, fase 3:

El estudio OPTIMAL comparó la eficacia y la tolerabilidad del TKI erlotinib versus quimioterapia estándar en el tratamiento de primera línea de pacientes con avanzada *EGFR* mutación-positivo NSCLC.

Estudio abierto, aleatorizado, fase 3 en 22 centros en China. Pacientes mayores de 18 años con confirmación histológica etapa IIIB o IV NSCLC y una mutación activadora confirmada de *EGFR* (supresión del exón 19 o mutación de punto L858R exón 21) recibieron ya sea erlotinib oral (150mg/día) hasta la progresión de la enfermedad o los efectos tóxicos inaceptables, o hasta 4 ciclos de gemcitabina más carboplatino. Los pacientes fueron asignados al azar (1:1) con un procedimiento de minimización y se estratificaron según *EGFR* tipo de mutación, subtipo histológico (adenocarcinoma vs no-adenocarcinoma) y el estatus de tabaquismo. El resultado primario fue la supervivencia libre de progresión, analizada en pacientes con enfermedad confirmado que recibe por lo menos una dosis de tratamiento del estudio. Se ha completado la inscripción; los pacientes todavía están en seguimiento.

Resultados: 83 pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir erlotinib y 82 para recibir gemcitabina más carboplatino; 82 en el grupo de erlotinib y 72 en el grupo de quimioterapia se incluyeron en el análisis de la variable primaria. La mediana de la supervivencia libre de progresión fue significativamente mayor en los pacientes tratados

<sup>9</sup> Caicun Zhou et al. Erlotinib versus quimioterapia como tratamiento de primera línea de fi para pacientes con cáncer avanzado de pulmón de células no pequeñas de mutación-positivo *EGFR* (OPTIMAL, CTONG-0802): un estudio multicéntrico, abierto, aleatorizado, fase 3. Fecha de acceso Febrero 2013. Disponible en [www.thelancet.com/oncology](http://www.thelancet.com/oncology) Vol 12 August 2011.

con erlotinib que en aquellos en quimioterapia (13.1 [95% CI 10.58–16.53] vs 4.6 [4.21–5.42] meses; HR 0.16, 95% CI 0.10–0.26;  $p < 0.0001$ ).

La quimioterapia se asoció con más efectos tóxicos de grado 3 ó 4 que fue erlotinib (incluyendo neutropenia en 30 [42%] de 72 pacientes y trombocitopenia en 29 [40%] pacientes en quimioterapia vs ningún paciente con cualquier evento de erlotinib); los efectos tóxicos más comunes de grado 3 o 4 con erlotinib fueron concentraciones de aumento de la alanina aminotransferasa (3 [4%] de 83 pacientes) y erupciones en la piel (2 pacientes [2%]). La quimioterapia también se asoció con un aumento del tratamiento relacionando eventos adversos graves (10 [14%] de 72 pacientes [disminución del conteo de plaquetas,  $n = 8$ ; disminución del conteo de neutrófilo,  $n = 1$ ; disfunción hepática,  $n = 1$ ] vs 2 [2%] de 83 pacientes [ambos disfunción hepática]).

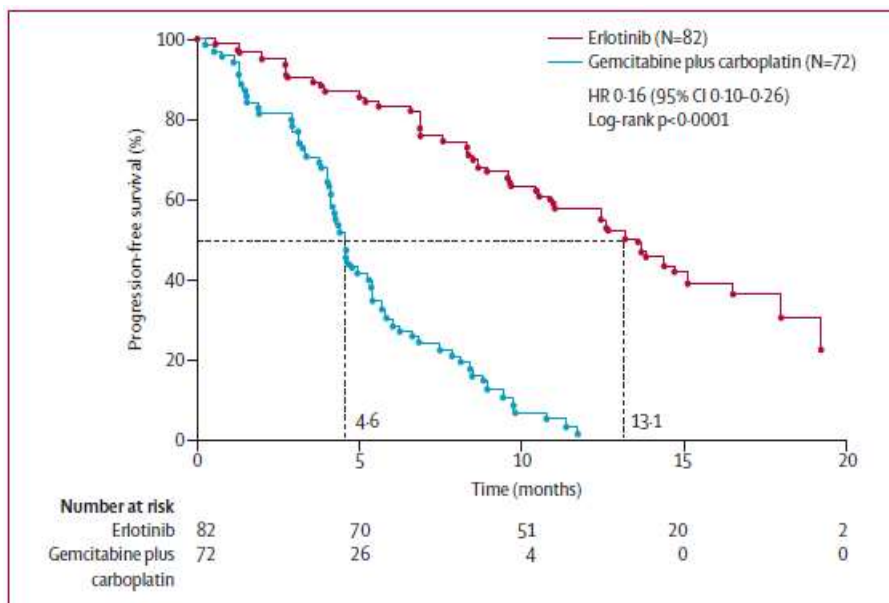


Figure 2: Progression-free survival in both treatment groups  
PFS=progression-free survival. HR=hazard ratio.

EMA.<sup>10</sup> Tratamiento en primera línea para pacientes con Cáncer de Pulmón No Microcítico (CPNM) con mutaciones activadoras del EGFR (Erlotinib administrado en monoterapia):

La eficacia de Erlotinib (Tarceva) en el tratamiento en primera línea para los pacientes que presentan mutaciones activadoras del EGFR en CPNM, se demostró en un ensayo fase III, aleatorizado, abierto (ML20650, EURTAC). Este estudio se llevó a cabo en pacientes caucásicos con CPNM metastásico o localmente avanzado (estadio IIIB y IV) que no habían recibido quimioterapia previa o cualquier terapia antitumoral sistémica para su enfermedad avanzada y que presentaban mutaciones en el dominio de la tirosina kinasa del EGFR (supresión del exón 19 o mutación del exón 21). Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 para ser tratados con Erlotinib (Tarceva) 150mg o quimioterapia doble basada en platinos. La SLP, variable principal del investigador, fue determinada en un análisis intermedio pre-planificado ( $n=153$ , HR=0,42, 95 % IC, 0,27 hasta 0,64;  $p < 0,0001$  para el grupo de Erlotinib (Tarceva) ( $n=77$ ) frente al grupo de quimioterapia( $n=76$ )). Se observó una reducción del 58% en el riesgo de la progresión de la enfermedad o muerte. En los grupos de Erlotinib (Tarceva) versus quimioterapia, la mediana de SLP fue de 9,4 y 5,2 meses y la tasa de respuesta objetiva fue de 54,5 % y 10,5% respectivamente,  $p < 0,0001$ . Los resultados de SLP fueron confirmados por una revisión independiente de las exploraciones, la mediana

<sup>10</sup> European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Ficha Técnica de Erlotinib (Tarceva®). Fecha de acceso Febrero 2013. Disponible en <http://www.ema.europa.eu/>.



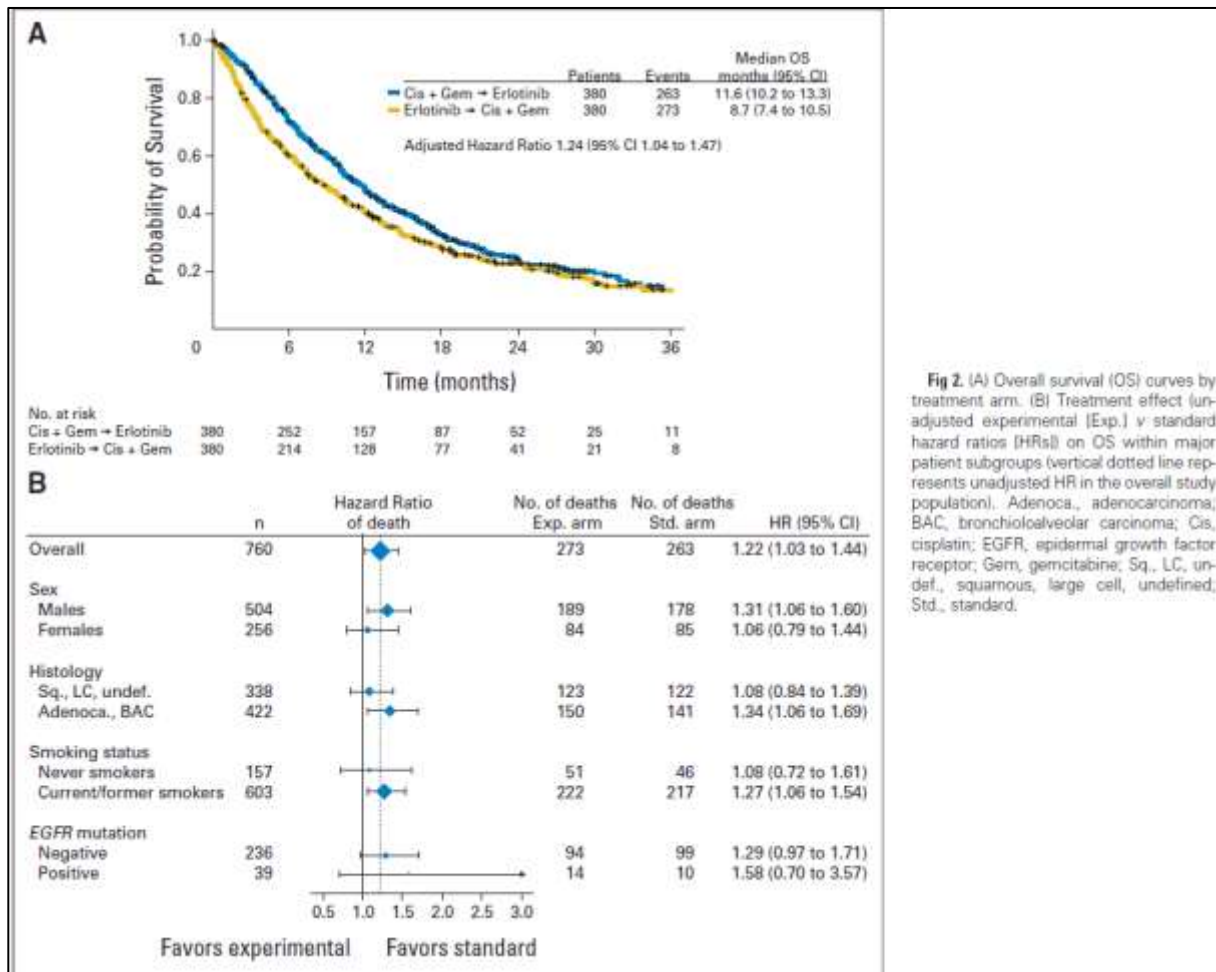
de SLP fue de 10,4 meses para el grupo de Erlotinib (Tarceva) en comparación con 5,4 meses en el grupo de quimioterapia (HR=0,47, 95 % IC, 0,27 a 0,78; p=0,003). El número de pacientes incluidos en la evaluación del investigador de la SLP fue 129, el número de pacientes evaluados por el Comité de Revisión Independiente fue de 107. La tasa de concordancia global de la SLP, entre la evaluación por el investigador y el Comité de Revisión Independiente, fue del 70%. Los datos de supervivencia global eran preliminares cuando se realizó en análisis intermedio (HR=0,80, 95 % IC, 0,47 a 1,37; p=0,4170).

Cesare Gridelli, et al.<sup>11</sup> Primera línea Erlotinib seguida por quimioterapia de segunda línea cisplatino-gemcitabina en cáncer de pulmón celular no microcítico avanzado: Ensayo aleatorizado TORCH.

Entre diciembre de 2006 y noviembre de 2009, 760 pacientes fueron asignados al azar, 612 en Italia (80,5%) y 148 en Canadá (19,5%). Características basales fueron equilibradas entre los brazos. Edad promedio fue de 62 años (rango, 27 a 81 años), 33,7% eran mujeres, 20,7% eran no fumadores y 55,5% tenían adenocarcinoma. La mayoría de los pacientes eran blancos, con 3,2% de origen étnico de Asia oriental. *EGFR* estado mutacional de exón 19 y el exón 21 fue conocido en 275 pacientes (36,2%). 39 pacientes (14,2%) tenían *EGFR* mutación-positivo tumor: 20 en el brazo estándar y 19 en el brazo experimental. En el brazo estándar, 371 pacientes (97,6%) recibieron al menos un ciclo de cisplatino y gemcitabina, primera línea, con un número promedio de 5 ciclos recibidos. De 316 pacientes con progresión documentada durante o después de la terapia de primera línea, 90 pacientes (28,5%) no recibieron erlotinib de segunda línea, sobre todo a causa del empeoramiento de las condiciones o la muerte. En el brazo experimental, 373 pacientes (98,2%) recibieron al menos una dosis de primera línea erlotinib. De 333 pacientes con progresión documentada con erlotinib de primera línea, 139 pacientes (41,7%) no recibieron cisplatino y gemcitabina, segunda línea mayormente a causa del empeoramiento de las condiciones o la muerte. Los primeros análisis de la actividad fue realizada en mayo 2008. 101 pacientes asignados a la primera línea erlotinib (2 pacientes se retiraron con consentimiento), 38 (38%) fueron sin progresión 9 semanas después de la asignación al azar. El IDMC acordó que el estudio debería seguir según el protocolo del estudio. El primer análisis provisional previsto se realizó con datos cegados en noviembre de 2009 sobre la base de 340 muertes: 151 en el brazo estándar y 189 en el brazo experimental. En aquel momento, 760 pacientes habían sido inscritos, con un seguimiento medio de 8,3 meses. La estadística de prueba es igual a 1.030, mucho menor que el límite de la frontera de 0,583 por reclamar la inferioridad del brazo experimental. El IDMC recomendó la terminación anticipada del estudio.

Tras un seguimiento medio de 24,3 meses, se registraron 536 defunciones: 263 en el brazo estándar y 273 en el brazo experimental. La mediana de supervivencia total fue 11,6 meses (95% CI, 10.2 a 13.3 meses) en el brazo estándar y 8,7 meses (95% CI, 7.4 a 10.5 meses) en el brazo experimental. No hubo ninguna heterogeneidad significativa del efecto del tratamiento entre subgrupos definidos por sexo, histología, estatus de tabaquismo y mutaciones de *EGFR*.

<sup>11</sup> Cesare Gridelli, et al.<sup>11</sup> First-Line Erlotinib Followed by Second-Line Cisplatin-Gemcitabine Chemotherapy in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: The TORCH Randomized Trial. Fecha de acceso Febrero 2013. Disponible en American Society of Clinical Oncology. VOLUME 30, NUMBER 24, AUGUST 20 2012.



**Fig 2.** (A) Overall survival (OS) curves by treatment arm. (B) Treatment effect (unadjusted experimental [Exp.] v standard hazard ratios [HRs]) on OS within major patient subgroups (vertical dotted line represents unadjusted HR in the overall study population). Adenoca., adenocarcinoma; BAC, bronchioloalveolar carcinoma; Cis, cisplatin; EGFR, epidermal growth factor receptor; Gem, gemcitabine; Sq., LC, undef., squamous, large cell, undefined; Std., standard.

Luis Paz-Ares, et al (2010).<sup>12</sup> Clinical outcomes in non-small-cell lung cancer patients with EGFR mutations: pooled analysis.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) con mutaciones en el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) es un subgrupo distinto de NSCLCs que es particularmente sensible a EGFR de tirosina-quinasa (TKIs). Un análisis ponderado global de los estudios disponibles se realizó para evaluar el resultado clínico en pacientes con EGFR-mutado NSCLC que fueron tratados con quimioterapia o TKIs EGFR. La mediana de progresión supervivencia libre de enfermedad (PFS) se agruparon los estudios prospectivos o retrospectivos que evaluaron la quimioterapia o de un solo agente-EGFR TKI (erlotinib o gefitinib) en pacientes con NSCLC y mutaciones de EGFR. Entre los estudios identificados para su inclusión en el análisis, 12 evaluó erlotinib (365 pacientes), 39 evaluó gefitinib (1069 pacientes) y 9 evaluó la quimioterapia (375 pacientes). A través de todos los estudios, las mutaciones del EGFR más frecuentes fueron las de elecciones en el exón 19 y la sustitución L858R en el exón 21. En el análisis ponderado agrupado, el total PFS mediana fue de 13,2 meses con erlotinib, 9,8 meses con gefitinib y 5,9 meses con quimioterapia. El uso de erlotinib y gefitinib produce una mayor mediana de la SLP en comparación con la quimioterapia, tanto individualmente ( $p=0,000$  y  $p=0,002$ , respectivamente) y como un grupo combinado (EGFR TKI vs quimioterapia,  $p=0,000$ ). TKIs EGFR parece ser un tratamiento más eficaz para los pacientes con EGFR mutante NSCLC. Los ensayos prospectivos que compararon la eficacia de la primera línea quimioterapia y EGFR TKIs en

<sup>12</sup> Luis Paz-Ares, et al. Clinical outcomes in non-small-cell lung cancer patients with EGFR mutations: pooled analysis. Personalized Medicine Review Series. J. Cell. Mol. Med. Vol 14, No 1-2, 2010 pp. 51-69





EGFR mutante deberían proporcionar más información sobre la forma más adecuada para tratar este grupo específico de pacientes.

**Table 1** Characteristics of included studies for the pooled studies that evaluated the effects of chemotherapy or EGFR TKIs in patients with EGFR-mutant NSCLC

Study	Design	Patients	Treatment	PFS/TTP/TF
<i>Erlotinib</i>				
Ahn <i>et al.</i> [81]	Prospective	$n = 24$ : Korean; $\geq 1$ prior treatment; exon 19 deletion ( $n = 17$ ); L858R ( $n = 5$ ); exon 20 mutation ( $n = 1$ ); exon 18 mutation and exon 19 deletion ( $n = 1$ )	Erlotinib 150 mg/day	TTP: 8.6 months
Amann <i>et al.</i> [82]	Ph II, single-arm	$n = 3$ : chemo-naïve	Erlotinib 150 mg/day	PFS: 13.1 months
Hirsch <i>et al.</i> [83]	Ph II; randomized comparison with erlotinib intercalated with carboplatin/ paclitaxel	$n = 13$ : chemo-naïve; EGFR mutation	Erlotinib 150 mg/day	PFS: 11.04 months
Jackman <i>et al.</i> [84]	Ph II, single-arm	$n = 9$ : primarily white; chemo-naïve; $\geq 70$ years; exon 19 deletion ( $n = 3$ ); L858R ( $n = 5$ ); L861Q and exon 19 deletion ( $n = 1$ )	Erlotinib 150 mg/day	TTP: 13 months
Jackman <i>et al.</i> [85]	Ph II, single-arm	$n = 33$ : female; chemo-naïve; adenocarcinoma; EGFR mutations	Erlotinib 150 mg/day	TTP: 12.6 months
Massuti <i>et al.</i> [55]	Prospective	$n = 217$ : Spanish; 0–2 prior treatments; exon 19 deletion ( $n = 134$ ); L858R ( $n = 83$ )	Erlotinib 150 mg/day	PFS: 14 months
Miller <i>et al.</i> [86]	Ph II, single-arm	$n = 18$ : BAC and adenocarcinoma, BAC subtype; 0–1 prior treatments; exon 19 or 21 EGFR mutation	Erlotinib 150 mg/day	PFS: 13 months
Pirker <i>et al.</i> [87]	Prospective (TRUST study)	$n = 12$ : primarily white; chemo-naïve or previously treated; exon 19 deletion ( $n = 7$ ); L858R ( $n = 5$ )	Erlotinib 150 mg/day	PFS: 405 days
Riely <i>et al.</i> [75]	Retrospective	$n = 12$ : primarily white; chemo-naïve or previously treated; exon 19 deletion ( $n = 8$ ); L858R ( $n = 4$ )	Erlotinib 150 mg/day	PFS: 12 months
Rosell <i>et al.</i> [88]	Prospective, ph II	$n = 12$ : Spanish; non-squamous cell carcinoma; exon 19 or 21 EGFR mutation	Erlotinib 150 mg/day	PFS: 13 months
Schneider <i>et al.</i> [89]	Prospective (TRUST study)	$n = 6$ : German; chemo-naïve or previously treated; exon 19 deletion ( $n = 2$ ); L858R ( $n = 4$ )	Erlotinib 150 mg/day	PFS: 12.4 months
Zhou <i>et al.</i> [90]	Retrospective	$n = 6$ : Chinese; $\geq 1$ previous treatment; EGFR mutations	Erlotinib 150 mg/day	TTP: 15.8 months

## 2.2 SEGURIDAD

Up ToDate.<sup>13</sup> Drug information, menciona:

❖ Las reacciones adversas significativas de Erlotinib:

- > 10%:
  - Cardiovascular: dolor en el pecho ( $\leq 17\%$ )
  - Sistema nervioso central: fatiga (9% a 52%), pirexia ( $\leq 11\%$ )
  - Dermatológico: erupción (49% a 75%, **grado 3**: 5% a 13%, **grado 4**: < 1%; Inicio mediana: 8 días), piel seca (4% a 17%), paroniquia (4% a 16%), alopecia (14% a 15%), prurito (7% a 13%), acné (6% a 12%)

<sup>13</sup>UpToDate. Drug Information. Erlotinib. Fecha de acceso Febrero 2013. Disponible en [http://www.uptodate.com/contents/erlotinib-drug-information?source=search\\_result&search=erlotinib&selectedTitle=1%7E62](http://www.uptodate.com/contents/erlotinib-drug-information?source=search_result&search=erlotinib&selectedTitle=1%7E62)



- Gastrointestinales: diarrea (20% a 57%; grado 3: 2% a 6%, grado 4: < 1%; Inicio mediana: 12 días), anorexia (9% a 52%), náuseas (23% a 33%), disminuida del apetito ( $\leq 28\%$ ), vómitos (13% a 23%), estomatitis (11% a 17%), inflamación mucosa ( $\leq 17\%$ ), dolor abdominal (3% a 11%), estreñimiento ( $\leq 8\%$ )
- Genitourinario: infección del tracto urinario ( $\leq 4\%$ )
- Hematológicos: anemia ( $\leq 11\%$ , grado 4: 1%)
- Neuromuscular y esquelético: debilidad ( $\leq 53\%$ ), lumbalgia ( $\leq 16\%$ )
- Ocular: conjuntivitis (12%), queratoconjuntivitis seca (12%)
- Respiratorio: disnea (41%), tos (33% a 45%)
- Varios: infecciones (4% a 24%)

Micromedex<sup>14</sup> menciona que las reacciones adversas graves de Erlotinib son: insuficiencia renal aguda, accidente cerebrovascular, úlcera corneal, trombosis venosa profunda, diarrea (grado 3 ó 4), hemorragia gastrointestinal, perforación gastrointestinal, síndrome hepatorenal, enfermedad pulmonar intersticial, anemia hemolítica microangiopática, con trombocitopenia, infarto de miocardio, perforación de la córnea, erupción (grado 3 ó 4), síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica.

Rafael Rosell et al.<sup>15</sup> Erlotinib versus quimioterapia estándar como primera línea de tratamiento para pacientes europeos con cáncer avanzado de pulmón de células no pequeñas de mutación-positivo EGFR (EURTAC): un multicéntrico, open-label, aleatorizado de fase 3: eventos adversos:

	Erlotinib (n=84)			Standard chemotherapy (n=82)			p value for grade 3-4
	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4	
Fatigue	43 (51%)	5 (6%)	0	43 (52%)	16 (20%)	0	0.0086
Rash	56 (67%)	11 (13%)	0	4 (5%)	0	0	0.0007
Diarrhoea	44 (52%)	4 (5%)	0	15 (18%)	0	0	0.1206
Appetite loss	26 (31%)	0	0	26 (32%)	2 (2%)	0	0.2425
Anaemia	9 (11%)	0	1 (1%)	37 (45%)	3 (4%)	0	0.3644
Neutropenia	0	0	0	15 (18%)	12 (15%)	6 (7%)	<0.0001
Alopecia	12 (14%)	0	0	13 (16%)	2 (2%)	0	0.2425
Neuropathy	7 (8%)	0	1 (1%)	11 (13%)	1 (1%)	0	1.0000
Arthralgia	8 (10%)	1 (1%)	0	4 (5%)	1 (1%)	0	1.0000
Thrombocytopenia	1 (1%)	0	0	1 (1%)	6 (7%)	6 (7%)	0.0003
Aminotransferase rise	3 (4%)	2 (2%)	0	5 (6%)	0	0	0.4970
Febrile neutropenia	0	0	0	1 (1%)	1 (1%)	2 (2%)	0.1183
Pneumonitis	0	1 (1%)	0	0	1 (1%)	0	1.0000

Adverse events were assessed according to the National Cancer Institute Common Terminology Criteria version 3.0.<sup>15</sup>

Table 2: Common adverse events in the safety population

<sup>14</sup>Micromedex. Erlotinib. Fecha de acceso Febrero 2013. Disponible en [http://www.thomsonhc.com/micromedex2/librarian/ND\\_T/evidencexpert/ND\\_PR/evidencexpert/CS/F46C16/ND\\_AppProduct/ev idencexpert/ DUPLICATIONSHIELDSYNC/8F4E11/ND\\_PG/evidencexpert/ND\\_B/evidencexpert/ND\\_P/evidencexpert/PFActionI d/evidencexpert.IntermediateToFullDocumentLink/docId/2280/contentSetId/31/title/ERLOTINIB/servicesTitle/ERLOTINIB](http://www.thomsonhc.com/micromedex2/librarian/ND_T/evidencexpert/ND_PR/evidencexpert/CS/F46C16/ND_AppProduct/ev idencexpert/ DUPLICATIONSHIELDSYNC/8F4E11/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/PFActionI d/evidencexpert.IntermediateToFullDocumentLink/docId/2280/contentSetId/31/title/ERLOTINIB/servicesTitle/ERLOTINIB)

<sup>15</sup>Rafael Rosell et al. Erlotinib versus quimioterapia estándar como primero - línea tratamiento para pacientes Europeos con cáncer avanzado de pulmón de células no pequeñas de mutación-positivo EGFR (EURTAC): un multicéntrico, open-label, aleatorizado de fase 3. Fecha de acceso Febrero 2013. Disponible en [www.thelancet.com/oncology](http://www.thelancet.com/oncology) Vol 13 February 2012.



	Erlotinib group (n=84)	Standard chemotherapy group (n=82)
Any adverse event (all grades)	82 (98%)	81 (99%)
Treatment-related adverse event (all grades)	78 (93%)	78 (95%)
Grade 3 or 4 adverse event	38 (45%)	55 (67%)
Dose reduction due to adverse event	18 (21%)	23 (28%)
Dose reduction due to drug-related adverse event	18 (21%)	21 (26%)
Discontinuation due to an adverse event	11 (13%)	19 (23%)
Discontinuation due to drug-related adverse event	5 (6%)	16 (20%)
Any severe adverse event	27 (32%)	25 (30%)
Treatment-related severe adverse event	5 (6%)	16 (20%)
Treatment-related death*	1 (1%)	2 (2%)
Interstitial lung disease-like events	1 (1%)	1 (1%)

The safety analysis included all patients who were randomly allocated to treatment groups and received at least one dose of study drug. We prospectively defined adverse events and used the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 13.0 for the reporting of adverse events,<sup>16</sup> and prespecified a list of events in the protocol. \*One patient in erlotinib group had hepatotoxicity, two patients in the chemotherapy group had cerebrovascular accidents (one after related grade 5 infection).

**Table 3: Safety data**

Caicun Zhou et al.<sup>16</sup> Erlotinib versus quimioterapia como tratamiento de primera línea de para pacientes con cáncer avanzado de pulmón de células no pequeñas de mutación-positivo *EGFR* (OPTIMAL, CTONG-0802): un estudio multicéntrico, abierto, aleatorizado, fase 3: eventos adversos:

	Erlotinib (N=83)		Gemcitabine plus carboplatin (N=72)	
	Any grade	Grade 3 or 4	Any grade	Grade 3 or 4
Neutropenia	5 (6%)	0	50 (69%)	30 (42%)
Thrombocytopenia	3 (4%)	0	46 (64%)	29 (40%)
Anaemia	4 (5%)	0	52 (72%)	9 (13%)
Infection	14 (17%)	1 (1%)	7 (10%)	0
Skin rash	61 (73%)	2 (2%)	14 (19%)	0
Diarrhoea	21 (25%)	1 (1%)	4 (6%)	0
Stomatitis	11 (13%)	1 (1%)	1 (1%)	0
Paronychia	3 (4%)	0	0	0
Vomiting or nausea	1 (1%)	0	33 (46%)	1 (1%)
Constipation	0	0	11 (15%)	0
Increased ALT	31 (37%)	3 (4%)	24 (33%)	1 (1%)
Fatigue	4 (5%)	0	17 (24%)	1 (1%)

Data are n (%) and are for the safety population (all patients who received at least one dose of study drug); each patient was only counted once even though they might have had several events across different body systems. ALT=alanine aminotransferase.

**Table 2: Most common adverse events of all grades reported in 3% of patients or more in either treatment group**

<sup>16</sup> Caicun Zhou et al. Erlotinib versus quimioterapia como tratamiento de primera línea de fi para pacientes con cáncer avanzado de pulmón de células no pequeñas de mutación-positivo *EGFR* (OPTIMAL, CTONG-0802): un estudio multicéntrico, abierto, aleatorizado, fase 3. Fecha de acceso Febrero 2013. Disponible en [www.thelancet.com/oncology](http://www.thelancet.com/oncology) Vol 12 August 2011.



	Erlotinib (N=83)	Gemcitabine plus carboplatin (N=72)
Any AE (all grades)	77 (93%)	69 (96%)
Treatment-related AEs (all grades)	72 (87%)	68 (94%)
Grade 3 or 4 AE	14 (17%)	47 (65%)
Dose reduction due to an AE	5 (6%)*	38 (53%)
Dose reduction due to a drug-related AE	5 (6%)*	38 (53%)
Discontinuation due to AE	1 (1%)†	4 (6%)
Discontinuation due to drug-related AE	0	4 (6%)
Any SAE	10 (12%)	10 (14%)
Treatment-related SAE	2 (2%)‡	10 (14%)§
Treatment-related death	0	0
ILD-like events	0	0

Data are n (%) and are for the safety population (all patients who received at least one dose of study drug); each patient was only counted once even though they might have had several events across different body systems. AE=adverse event. ALT=alanine aminotransferase. SAE=serious adverse event. ILD=interstitial lung disease. \*Increased ALT concentration (n=3), skin rash (n=1), total bilirubin increase (n=1), stomatitis (n=1); one patient had both rash and raised ALT concentration. †Spleen cyst. ‡Two cases of ALT increase. §Decreased platelet count (n=8), decreased neutrophil count (n=1), and hepatic dysfunction (n=1).

**Table 3: Summary of safety data**

## 2.3 COSTO

Lista de precios publicado en el Observatorio Peruano de Precios OPP<sup>17</sup>:

Institución	Medicamento	Precio
Privado	Erlotinib 150mg tableta	269.55
Privado	Erlotinib 100mg tableta	229.11
Público (ESSALUD)	Erlotinib 150mg tableta (SEACE)	219.09

## 2.4 REGISTROS

Medicamento	Registro sanitario vigente <sup>18</sup>
Erlotinib 150mg tableta	03
Erlotinib 100mg tableta	01

Erlotinib no está considerado en la 17<sup>o</sup> Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud.<sup>19</sup>

## III. CONCLUSIÓN

En base a la información revisada respecto a Erlotinib 150mg tableta para el tratamiento como monoterapia en primera línea para pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) con mutaciones activadoras del EGFR, el Equipo Técnico no considera su inclusión en la Lista Complementaria de Medicamentos para el tratamiento de

<sup>17</sup> Observatorio Peruano de Precio de Medicamento V2. Fecha de acceso Febrero 2013. Disponible en <http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/>

<sup>18</sup> Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Sistema Integrado SI-DIGEMID de Registro de Productos Farmacéuticos. Fecha de acceso Febrero 2013.

<sup>19</sup> 17<sup>o</sup> Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud. Fecha de acceso Febrero 2013. Disponible en: [http://whqlibdoc.who.int/hq/2011/a95053\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2011/a95053_eng.pdf)



PERÚ

Ministerio  
de Salud

Dirección General  
de Medicamentos, Insumos y Drogas

DECENIO DE LAS PERSONAS CON DISCAPACIDAD EN EL PERÚ  
"Año de la Inversión para el Desarrollo Rural y la Seguridad Alimentaria"

enfermedades neoplásicas al PNUME por no presentar a la fecha impacto importante sobre la supervivencia global.

Recomendamos que la DIGEMID al amparo del Art. 6.14 de la Resolución Ministerial N° 540-2011/MINSA tenga en consideración estas conclusiones para la opinión sustentada sobre este medicamento.