



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 | : Pemetrexed 500mg inyectable |
| Indicación/Condición Clínica | : Cáncer de pulmón de células no pequeñas <ul style="list-style-type: none">• Terapia de primera línea• Terapia de mantenimiento |

II. ANÁLISIS DE LA LITERATURA CIENTÍFICA

El cáncer de pulmón comprende un grupo de tumores epiteliales malignos derivados de las células que recubren el tracto respiratorio inferior. Se divide en dos categorías: cáncer de pulmón no microcítico o de células no pequeñas (NSCLC) y cáncer de pulmón de células pequeñas. El NSCLC representa más del 85% de todos los cánceres de pulmón. Hay tres tipos principales de NSCLC (adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas y carcinoma de células grandes) y se agrupan en subtipos.¹

Aproximadamente el 32% de NSCLC son adenocarcinomas, que tienden a estar situados periféricamente en el pulmón. La frecuencia de adenocarcinoma está aumentando y actualmente es la histología más frecuente en las mujeres y no fumadores. Los adenocarcinomas se consideran metástasis tempranas². La introducción en la clínica de los fármacos tirosina quinasa (TKI), inhibidores del receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR) ha llevado a la identificación de dos mutaciones somáticas específicas del tumor que definen subconjuntos moleculares de adenocarcinoma avanzado clínicamente relevantes: mutaciones en la quinasa de los dominio de EGFR (más frecuentes en los no fumadores y poblaciones de Asia oriental, estas mutaciones son deleciones en el exón 19 y el exón 21) y las mutaciones en K-RAS (más frecuentes en los tumores de los ex/actuales fumadores y en las poblaciones de América del Norte y Europa). En América del Norte, la prevalencia de estas mutaciones (EGFR y KRAS) en el adenocarcinoma de pulmón es de aproximadamente 10% y 20% respectivamente.³

Los carcinomas de células escamosas que tienden a involucrar a las vías aéreas centrales constituyen aproximadamente el 30% de los cánceres de pulmón. En comparación con los adenocarcinomas, se cree que metastizan más tarde en el curso de la enfermedad.⁴ Este tipo de cáncer se inicia en las versiones tempranas de las células escamosas, que cubren el

¹ Non-small cell lung cancer (NSCLC). Best practice. BMJ Evidence Centro. Feb. 21, 2013

² Non-small cell lung cancer (NSCLC). Best practice. BMJ Evidence Centro. Feb. 21, 2013

³ Jenifer L. Marks J, Stephen Broderick, Qin Zhou, Dhananjay Chitale, Allan R. Li and Col. Prognostic and Therapeutic Implications of EGFR and KRAS Mutations in Resected Lung Adenocarcinoma. J Thorac Oncol. 2008;3: 111–116

⁴ Non-small cell lung cancer (NSCLC). Best practice. BMJ Evidence Centro. Feb. 21, 2013



interior de las vías respiratorias en los pulmones y a menudo está asociado con antecedentes de fumadores.⁵

Los carcinomas de células grandes, que representan alrededor del 10% de los cánceres de pulmón, son tumores no diferenciados sin características histológicas típicas de células escamosas o adenocarcinoma y tienden a surgir de forma centralizada. Un raro subconjunto de NSCLC son los carcinomas sarcomatoides pobremente diferenciado que se encuentra en una proporción de casos de NSCLC en los que aún no es posible establecer una mejor clasificación del tumor.⁶

En estadio avanzado (estadio IIIB o IV) de NSCLC la elección entre los diversos regímenes de quimioterapia es compleja, generalmente se recomienda, combinaciones de 2 agentes constituidos por compuestos de platino (cisplatino o carboplatino) con gemcitabina, vinorelbina, o taxanos (paclitaxel o docetaxel). Estas combinaciones son considerados regímenes referencia y en estudios de fase III, han demostrado una eficacia comparable, con diferencias en el perfil de toxicidad. Dentro de estos regímenes cisplatino más gemcitabina, en una terapia de tres semanas de duración, es considerado un régimen eficaz y ampliamente utilizado para el tratamiento de primera línea de NSCLC.⁷

Cisplatino es a menudo sustituido por carboplatino en regímenes de combinación para pacientes con NSCLC avanzado, debido a su perfil de toxicidad más favorable. En general, la evidencia sugiere que el cisplatino proporciona una mayor tasa de respuesta objetiva que carboplatino, aunque el beneficio de supervivencia es pequeño y no es clínicamente significativa.⁸ Sin embargo en el análisis de subconjuntos, la diferencia en la supervivencia fue estadísticamente significativa cuando el análisis se limitó a pacientes con cánceres de células no escamosas y cuando el compuesto de platino se combina con un agente de quimioterapia tercera generación (paclitaxel, docetaxel o gemcitabina).

Pemetrexed es un inhibidor de la timidilato sintetasa y otras enzimas dependiente de folato incluyendo la dihidrofolato reductasa y glicinamida ribonucleótido formil transferasa.

Pemetrexed está aprobado por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) para las siguientes indicaciones:

- En primer línea en combinación con cisplatino
Para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado o metastásico con histología predominantemente no escamosa.
- En monoterapia
 - Para el tratamiento de mantenimiento de cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado o metastásico con histología predominantemente de células no escamosas en pacientes cuya enfermedad no ha progresado inmediatamente después de quimioterapia basada en platino.
 - Para el tratamiento de segunda línea de pacientes con NSCLC localmente avanzado metastásico con histología de células predominantemente no escamosas.

⁵ American Cancer Society. Cáncer de pulmón no microcítico. Last Revised: 1/11/2013

⁶ Non-small cell lung cancer (NSCLC). Best practice. BMJ Evidence Centro. Feb. 21, 2013

⁷ Giorgio Vittorio Scagliotti, Purvish Parikh, Joachim von Pawel, Bonne Biesma, Johan Vansteenkiste and col. Phase III Study Comparing Cisplatin Plus Gemcitabine With Cisplatin Plus Pemetrexed in Chemotherapy-Naïve Patients With Advanced-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. Volume 26, Number 21, July 20, 2008.

⁸ Cisplatin- versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis. Ardizzoni A, Boni L, Tiseo M, Fossella FV, Schiller JH and col.. J Natl Cancer Inst. 2007;99(11):847.



La Agencia Reguladora de Escocia⁹ autorizó la comercialización de pemetrexed para uso restringido en el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas, localmente avanzado o metastásico con histología predominantemente no escamoso. Se limita a pacientes en los que la histología ha sido confirmada como adenocarcinoma o carcinoma de células grandes. En un análisis de subgrupos planificado de un estudio que comparó pemetrexed más cisplatino con otro régimen de combinación basada en platino, el tratamiento con pemetrexed más cisplatino resultó en una mejoría en la mediana de supervivencia en los pacientes con NSCLC no escamoso (adenocarcinoma y carcinoma de células grandes).

2.1 EFICACIA

La primera autorización de comercialización de pemetrexed en NSCLC fue como agente de segunda línea de acuerdo al estudio de fase III en el que se evaluó pemetrexed en comparación con docetaxel. Posteriormente en un análisis retrospectivo de este ensayo, se identificaron las asociaciones entre el subtipo histológico y los resultados de eficacia de pemetrexed realizándose un segundo estudio de fase III de no inferioridad en el que se comparó cisplatino pemetrexed con cisplatino gemcitabina como terapia de primera línea en NSCLC. Finalmente con el estudio PARAMOUNT se solicitó ampliar las indicaciones de pemetrexed en NSCLC en terapia de mantenimiento.

TERAPIA DE PRIMERA LINEA

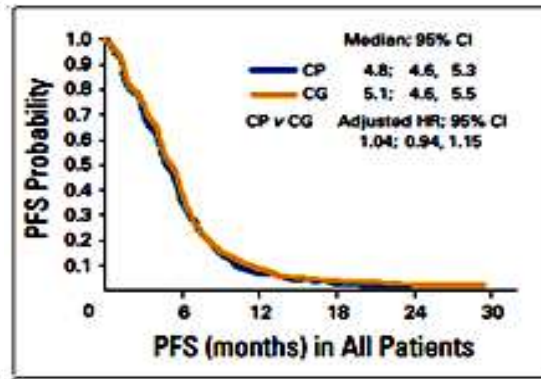
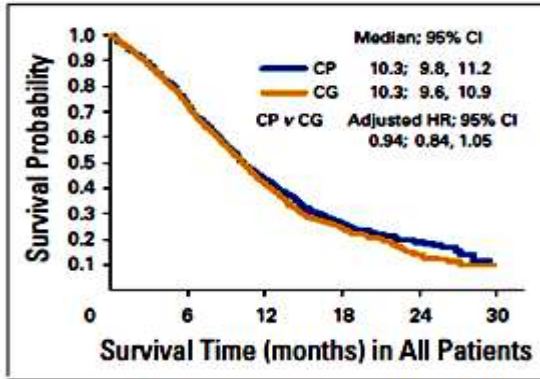
Pemetrexed-Cisplatino vs Gemcitabina-Cisplatino

El estudio que sustentó la eficacia como terapia de primera línea en NSCLC, fue el realizado por Scagliotti, y col. (2008)¹⁰, el cual fue un estudio de fase III de no inferioridad, en el que se comparó la eficacia entre pemetrexed/cisplatino vs gemcitabina/cisplatino en pacientes con NSCLC avanzado quienes no habían recibido quimioterapia previa como tratamiento. El **objetivo primario** fue comparar la supervivencia global de ambos regímenes. Los resultados fueron los siguientes:

- La supervivencia global (SG) para los pacientes asignados a cisplatino/pemetrexed no fue inferior a la supervivencia de los pacientes asignados a cisplatino/gemcitabina. Se observó una mediana SG de 10.3 vs 10.3 meses; HR=0.94, IC 95%: 0,84 a 1,05, con el IC para el HR por debajo de 1.176 (valor marginal) y no inferior del margen establecido.
- Las tasas de supervivencia a los 12 y 24 meses fueron 43,5% y 18,9% para cisplatino/pemetrexed; y 41,9% y 14,0% de cisplatino/gemcitabina respectivamente.
- La mediana de SLP fue de 4,8 meses para cisplatino/pemetrexed vs 5,1 meses cisplatino/gemcitabina (HR=1.04, IC 95%, 0.94 a 1.15).
- Las tasas de respuesta objetiva fueron comparables cisplatino/pemetrexed 30.6%; cisplatino/gemcitabina 28.2%.
- La duración de la respuesta fue mayor para el cisplatino/gemcitabina 4,5 meses vs 5,1 meses de cisplatino/pemetrexed aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

⁹ Scottish Medicines Consortium.NHS. Pemetrexed 100mg, 500mg, powder for concentrate for solution for Infusion. 15 January 2010.

¹⁰ Giorgio Vittorio Scagliotti, Purvish Parikh, Joachim von Pawel, Bonne Biesma, Johan Vansteenkiste and col. Phase III Study Comparing Cisplatin Plus Gemcitabine With Cisplatin Plus Pemetrexed in Chemotherapy-Naïve. Patients With Advanced-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol 26:3543-3551.© 2008 by American Society of Clinical Oncology



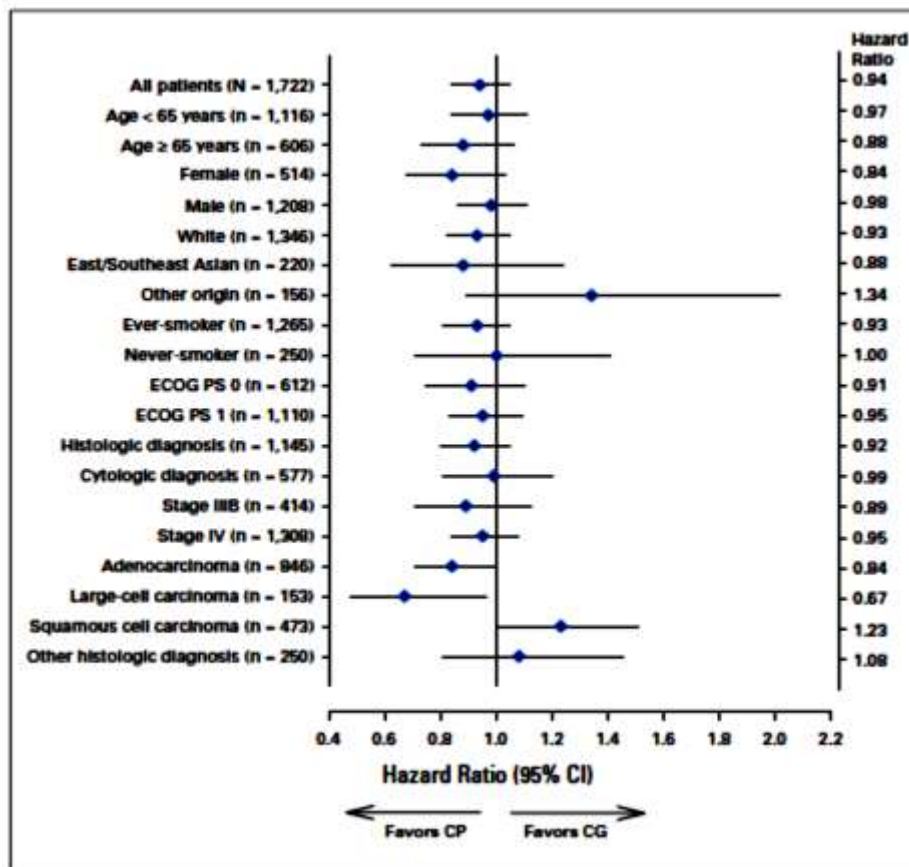
- Este estudio incluyó un análisis pre-planificado en el que se evaluó las diferencias en la SG de acuerdo a la histología de los carcinomas: escamoso en comparación con no escamoso (carcinoma de células grandes y adenocarcinoma).

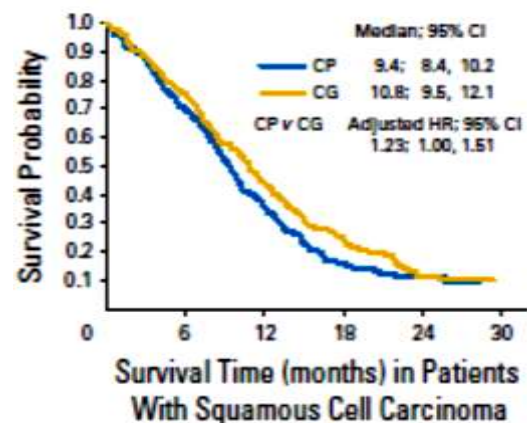
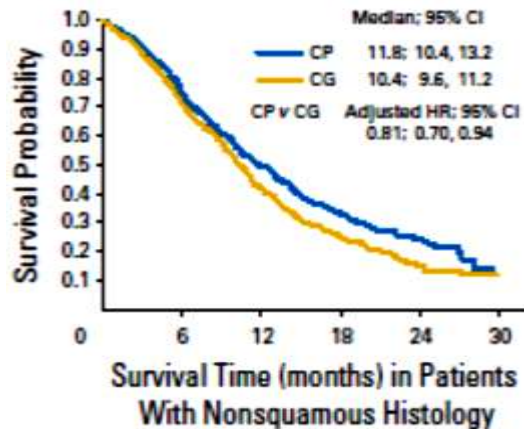
Por grupo de tratamiento cisplatino/pemetrexed vs cisplatino/gemcitabina la SG observada fue la siguiente:

- En adenocarcinoma 12,6 vs 10,9 meses con un HR=0,84, IC 95%, 0,71 a 0,99; p=0.03.
- Para carcinoma de células grandes 10,4 vs 6,7 meses con un HR=0.67 IC 95%: 0.48 a 0.96; p=0.03.

La mediana de supervivencia alcanzada fue:

- En carcinoma no escamoso 11,8 vs 10,4 meses con un HR=0,81, IC 95%, 0.70 a 0.94; p=0.005.
- En carcinoma escamoso 9,4 meses vs 10,8 meses (HR=1,23, IC 95%, 1.00 a 1.51; p= 0.05).





- La SG de un cuarto grupo histológico que consistió en todos los pacientes con un diagnóstico citológico genérico de NSCLC en los que no se realizó una clasificación según subtipo, no se observó una diferencia significativa entre los dos grupos de tratamiento (cisplatino/pemetrexed vs cisplatino/gemcitabina) 8,6 meses vs 9,2 meses respectivamente con un HR=1,08, IC 95%, 0.81 a 1.45; p=0.586. Cuando se analizó de acuerdo con otras características basales y de enfermedad, la supervivencia fue consistente con los resultados generales del estudio.¹¹

| Survival Based on Baseline Patient and Disease Characteristics | | | | | | | |
|--|-----------------|----------------------|--------------|-----------------------|--------------|-----------------------|--------------|
| Characteristic | No. of Patients | Survival (months) | | | | Adjusted Hazard Ratio | 95% CI |
| | | Cisplatin/Pemetrexed | | Cisplatin/Gemcitabine | | | |
| | | Median | 95% CI | Median | 95% CI | | |
| Age | | | | | | | |
| < 65 years | 1,118 | 10.3 | 9.6 to 11.3 | 10.3 | 9.6 to 11.3 | 0.97 | 0.84 to 1.11 |
| ≥ 65 years | 607 | 10.1 | 9.2 to 12.0 | 10.2 | 8.5 to 11.2 | 0.88 | 0.73 to 1.06 |
| Sex | | | | | | | |
| Males | 1,210 | 9.6 | 8.8 to 10.2 | 9.9 | 9.1 to 10.6 | 0.98 | 0.86 to 1.11 |
| Females | 515 | 13.3 | 12.3 to 15.0 | 11.4 | 10.2 to 12.7 | 0.84 | 0.68 to 1.03 |
| Race | | | | | | | |
| White | 1,349 | 10.0 | 9.3 to 10.8 | 10.1 | 9.3 to 10.8 | 0.93 | 0.82 to 1.05 |
| East/South East Asian | 220 | 13.8 | 10.2 to 17.1 | 11.9 | 9.0 to 14.7 | 0.88 | 0.62 to 1.24 |
| All other | 156 | 9.9 | 8.6 to 12.8 | 11.5 | 9.6 to 14.1 | 1.34 | 0.89 to 2.01 |
| Smoking status* | | | | | | | |
| Former/current smoker | 1,266 | 10.0 | 9.4 to 11.1 | 10.3 | 9.5 to 10.9 | 0.93 | 0.81 to 1.05 |
| Never-smoker | 250 | 15.9 | 13.8 to 20.2 | 15.3 | 12.1 to 22.9 | 1.00 | 0.71 to 1.41 |
| Disease stage | | | | | | | |
| IIIb | 415 | 11.9 | 10.0 to 14.2 | 11.3 | 9.6 to 13.1 | 0.89 | 0.71 to 1.12 |
| IV | 1,310 | 10.0 | 9.3 to 10.8 | 10.1 | 9.3 to 10.8 | 0.95 | 0.84 to 1.08 |
| Performance status† | | | | | | | |
| 0 | 612 | 13.4 | 11.9 to 14.9 | 12.2 | 11.3 to 13.4 | 0.91 | 0.75 to 1.10 |
| 1 | 1,110 | 9.1 | 8.1 to 9.9 | 9.0 | 8.3 to 9.8 | 0.95 | 0.83 to 1.09 |

*Two hundred nine patients with unknown smoking history were not included in the smoking history analysis.
 †Three patients with unknown Eastern Cooperative Oncology Group performance status were not included in the performance status analysis.

¹¹ Giorgio Vittorio Scagliotti, Purvish Parikh, Joachim von Pawel, Bonne Biesma, Johan Vansteenkiste and col. Phase III Study Comparing Cisplatin Plus Gemcitabine With Cisplatin Plus Pemetrexed in Chemotherapy-Naïve Patients With Advanced-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol 26:3543-3551. © 2008 by American Society of Clinical Oncology



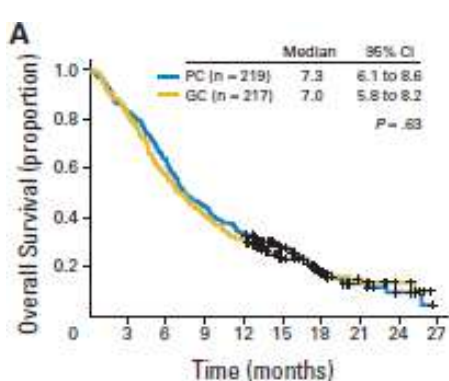
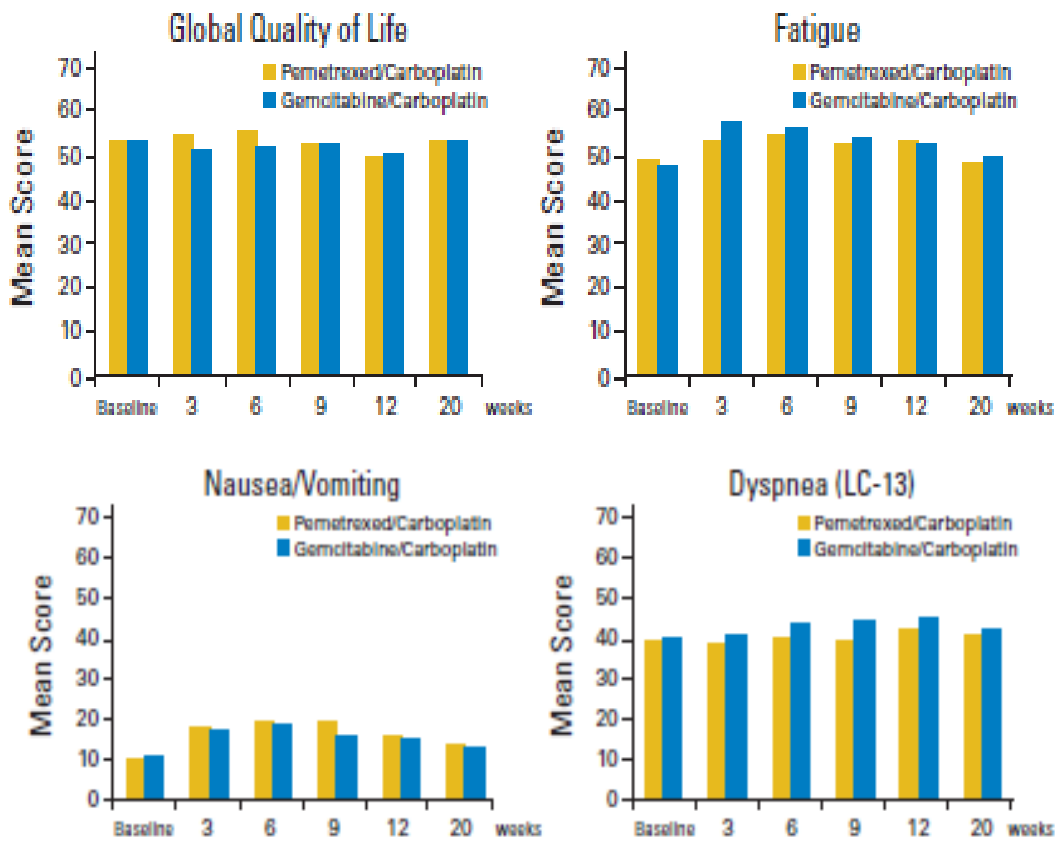
- En este estudio se puede observar lo siguiente:
 - ✓ El régimen cisplatino/pemetrexed si bien no fue inferior con respecto a cisplatino/gemcitabina, no logró demostrar superioridad como terapia de primera línea en NSCLC (HR=1.05 vs 1.17 [valor marginal establecido]).
 - ✓ Una ventaja de la eficacia de pemetrexed/cisplatino en relación a gemcitabina/cisplatino como terapia de primera línea en pacientes con NSCLC se reduce a carcinoma de células grandes (diferencia entre las medianas de supervivencia de 3,7 meses con un HR=0,67) ya que para adenocarcinoma el beneficio es mucho más discreto (1,7 meses con un HR=0.84).
 - ✓ En esta situación el uso de pemetrexed está prácticamente en el límite de la relevancia clínica.

Pemetrexed-Carboplatino vs Carboplatino-Gemcitabina

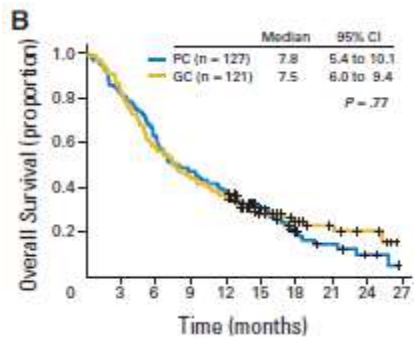
Con la finalidad de comparar pemetrexed/carboplatino con un régimen estándar como terapia de primera línea en NSCLC avanzado, Bjørn H et col.¹² Realizaron un estudio en el que se reclutaron pacientes en estadio IIIB o IV, con estado funcional de 0 a 2 quienes fueron asignados aleatoriamente para recibir pemetrexed 500mg/m² más carboplatino (AUC)=5mg (fórmula de Calvert) en el día 1 y gemcitabina 1000mg/m² los días 1 y 8 más carboplatino AUC=5mg en el día 1 cada 3 semanas durante cuatro ciclos. **El objetivo primario** fue evaluar la calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL). Se definió como calidad de vida global náuseas/vómitos, disnea y fatiga reportados de acuerdo al cuestionario de calidad de vida C30 de la Organización Europea de Investigación y Tratamiento del Cáncer y el módulo LC13 específico para cáncer del pulmón, registrados durante las primeras 20 semanas. **Los objetivos secundarios** fueron supervivencia global y toxicidad. Se observaron los siguientes resultados:

- Se reclutaron 436 pacientes elegibles desde abril de 2005 hasta julio 2006. Los pacientes que completaron el cuestionario inicial se analizaron para HRQoL (n=427) y los que recibieron un ciclo de quimioterapia se analizaron para determinar toxicidad (n=423). El cumplimiento de los cuestionarios de HRQoL fue del 87%.
- No se encontraron diferencias significativas para las variables principales de HRQoL o en la SG entre los dos grupos de tratamiento (pemetrexed/carboplatino 7,3 meses vs gemcitabina/carboplatino 7,0 meses p=0,63).
- Los pacientes que recibieron gemcitabina/carboplatino presentaron más toxicidad hematológica de grado 3 a 4 que los pacientes que recibieron pemetrexed/carboplatino incluyendo leucopenia (46% vs 23% respectivamente; p=0.001), neutropenia (51% vs 40% respectivamente; p=0.024) y trombocitopenia (56% v 24% respectivamente; p=0,001). Los pacientes en el grupo de gemcitabina/carboplatino recibieron más transfusiones de glóbulos rojos y plaquetas mientras que la frecuencia de infecciones neutropénicas y hemorragias trombocitopenicas fueron similares en ambos grupos de tratamiento.

¹² Bjørn H. Grønberg, Roy M. Bremnes, Øystein Fløtten. Phase III Study by the Norwegian Lung Cancer Study Group: Pemetrexed Plus Carboplatin Compared With Gemcitabine Plus Carboplatin As First-Line Chemotherapy in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol 2009. Sociedad Americana de Oncología Clínica



A. Todos los pacientes



B Pacientes con histología no escamosa

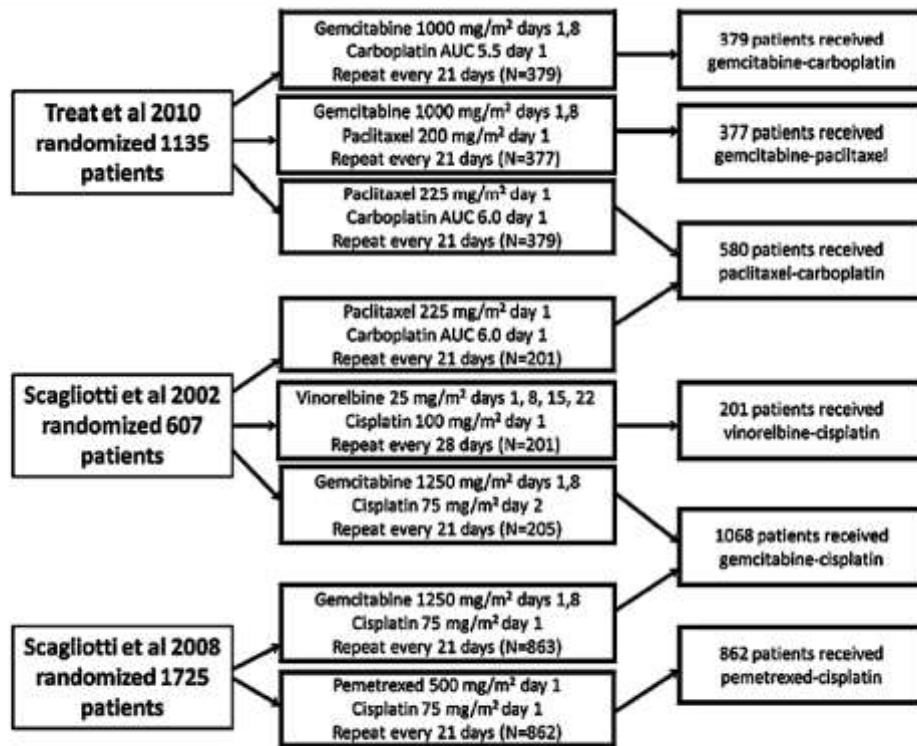
Pemetrexed en comparación con otros regímenes

Según Joseph Treata et col.¹³ a falta de datos de ensayos clínicos aleatorizados que comparen pemetrexed/cisplatino frente a otros regímenes dobles diferentes de Gemcitabina/Cisplatino de uso común en NSCLC avanzado realizaron un análisis combinado de varios ensayos que permita establecer comparaciones entre dichos regímenes.

¹³ Joseph Treata, Giorgio V. Scagliotti b, Guangbin Penga, Matthew J. Monberga, Coleman K. Obasajua, Mark A. Socinskic. Comparison of pemetrexed plus cisplatin with other first-line doublets in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): A combined analysis of three phase 3 trials. Lung Cancer 76 (2012) 222– 227



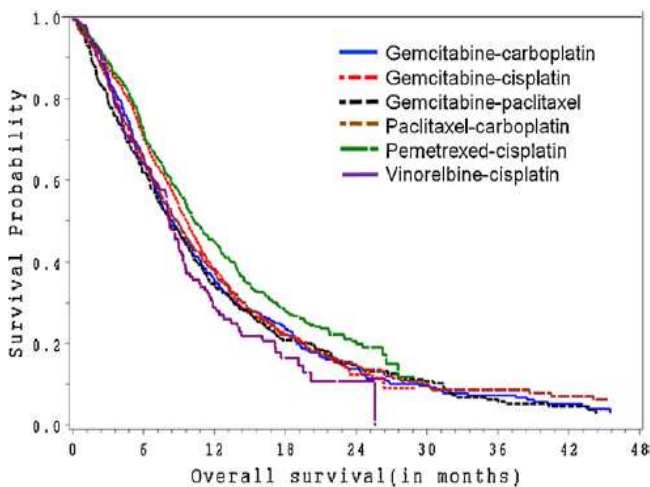
Este análisis retrospectivo combinó los datos de los pacientes de 03 ensayos controlados aleatorizados de fase III que compararon la eficacia de diferentes regímenes dobles de tercera generación en base a platino o sin platino.



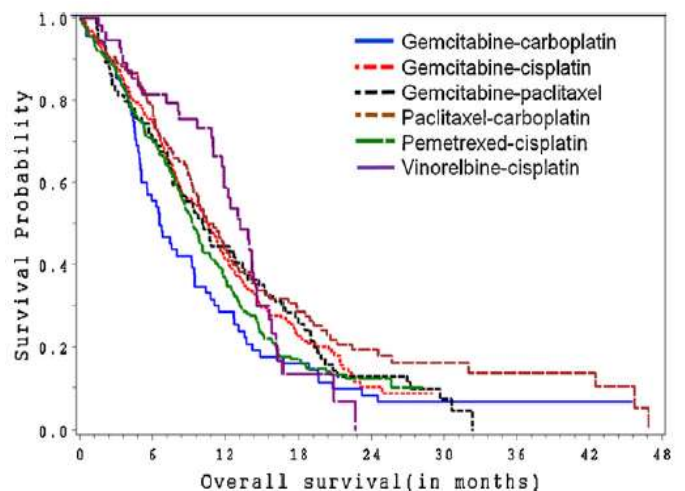
CONSORT diagram. In all studies, patients were randomized to receive a maximum of 6 cycles of therapy. Abbreviation: AUC, area under the concentration curve.

Los resultados generales y de los subgrupos por tipo histológico son los siguientes:

- El análisis combinado evaluó 3467 pacientes.
- En el análisis global los HR ajustados favorecieron a pemetrexed (HR<1,0) en relación a cada uno de los otros 5 regímenes aunque ninguno de estos HRs fueron estadísticamente significativos.



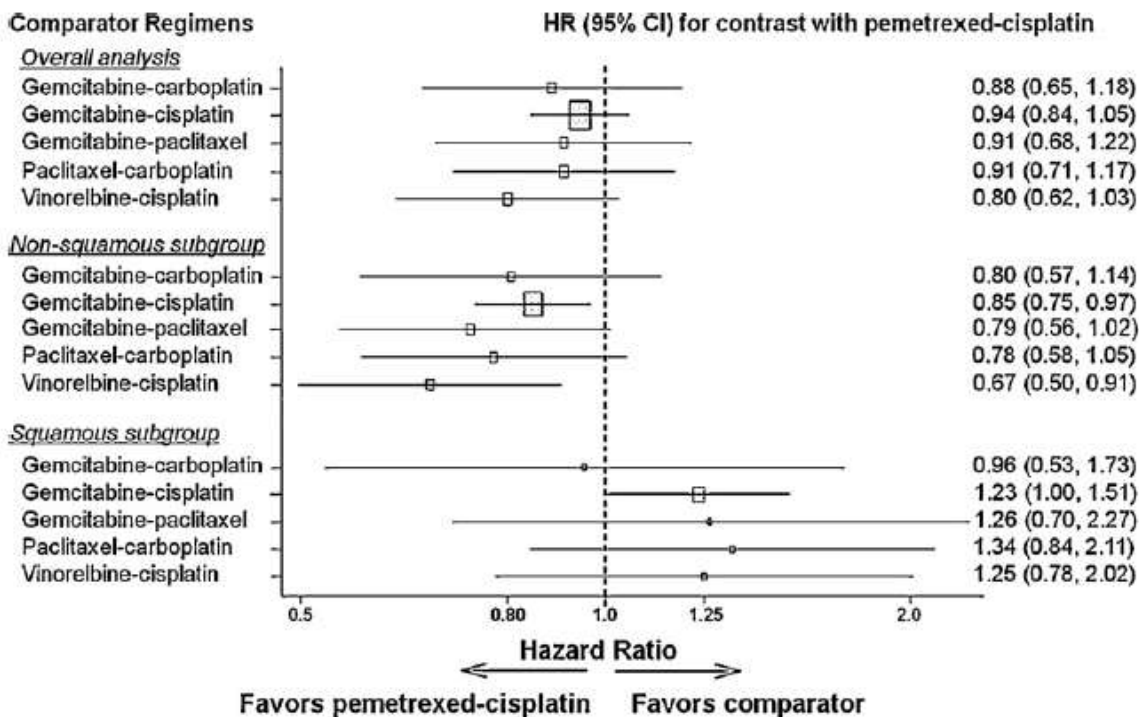
Overall survival among patients with non-squamous histology.



Overall survival among patients with squamous histology.



- Entre los pacientes con histología no escamosa los HRs fueron favorables a pemetrexed/cisplatino en relación a los otros regímenes alcanzando solo significación estadística cuando se comparó con vinorelbina/cisplatino (HR=0,67, IC 95%: 0,50 - 0,91) y gemcitabina/cisplatino (HR=0,85, IC 95%: 0,75 a 0,97).
- En la comparación entre los pacientes con histología escamosa los HRs de 4 de los 5 regímenes fueron favorables (HR>1,0) a pemetrexed-cisplatino con sólo la comparación con gemcitabina-cisplatino que fue estadística significativa (HR=1,23, IC 95%: 1,00- 1,51).



Survival hazard ratios (HRs) comparing pemetrexed-cisplatin (the reference) to each of 5 other regimens (comparators) based on histology. Each row represents the HR for a comparator regimen versus pemetrexed-cisplatin. HRs <1.0 favor pemetrexed-cisplatin while HRs >1.0 favor the comparator. Results based on Cox adjusted analyses for histology (in the overall analysis only), as well as gender, age, disease stage, performance status, presence of brain metastases, and study. CI indicates confidence interval.

TERAPIA DE MANTENIMIENTO:

Permetrexed con mejor cuidado de soporte vs placebo con mejor cuidado de soporte

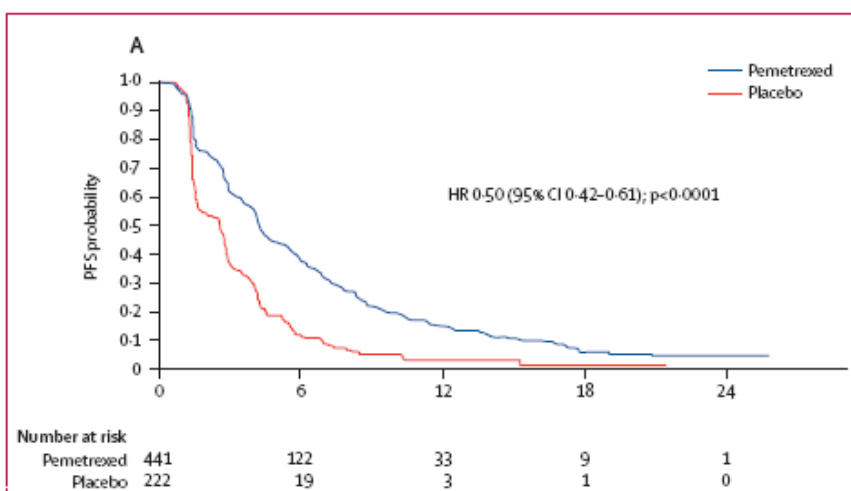
Ciuleanu y col. (2009)¹⁴ realizaron un estudio en el que evaluaron pemetrexed como terapia de mantenimiento en pacientes con NSCLC. Este estudio aleatorizado, doble ciego se llevó a cabo en 83 centros de 20 países. Se enrolaron 663 pacientes con NSCLC en estadio IIIB o IV que no se habían progresado después de cuatro ciclos de quimioterapia basada en platino. Los pacientes (n=441) fueron asignados aleatoriamente (ratio 2:1) para recibir pemetrexed (500mg/m², día 1) más el mejor cuidado de soporte o placebo más el mejor cuidado de soporte (n=222) en ciclos de 21 días hasta la progresión de la enfermedad. **La variable**

¹⁴ Tudor Ciuleanu, Thomas Brodowicz, Christoph Zielinski, Joo Hang Kim, Maciej Krzakowski. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet* 2009; 374: 1432-40

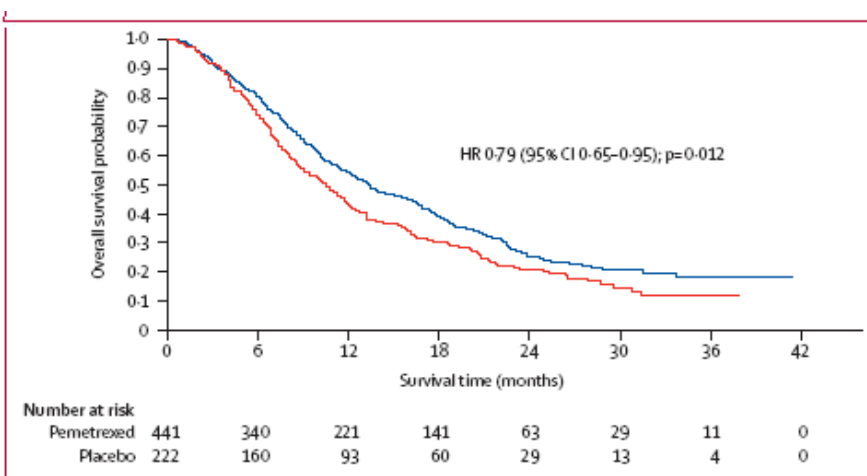


primaria fue supervivencia libre de progresión y la **variable secundaria** supervivencia global. Los resultados fueron los siguientes:

- Todos los participantes asignados al azar fueron incluidos en el análisis.
- Pemetrexed mejoró significativamente SLP (4,3 meses [IC 95%: 4.1 - 4.7] vs 2,6 meses [1.7-2.8], HR=0,50, IC 95%: 0,42 -0.61, $p<0,0001$)
- SG de pemetrexed fue 13,4 meses (IC 95%: 11.9-15.9) frente a 10,6 meses (8,7-12); HR=0,79, 0,65 -0.95, $p=0,012$) en comparación con el placebo.
- Las interrupciones del tratamiento debidos a eventos adversos fueron mayores en el grupo pemetrexed que en el grupo placebo (21 [5%] frente a 3[1%]).
- Los eventos adversos de grado 3 o superior fueron mayores con pemetrexed que con placebo (70 [16%] vs 9 [4%], $p<0,0001$) especialmente fatiga (22 [5%] vs 1 [1%], $p=0,001$) y neutropenia (13 [3%] vs 0, $p=0,006$). No se registraron muertes relacionadas con pemetrexed.
- Relativamente pocos pacientes en el grupo de pemetrexed con respecto al grupo placebo recibió terapia sistémica después de suspender la terapia (227 [51%] vs 149 [67%], $p=0,0001$).



Progression-free survival



Overall survival



| | Median PFS* (months [95% CI; investigator assessed]) | | HR (95% CI); p value | Median OS (months; 95% CI) | | HR (95% CI); p value | Patients with CR+PR+SD (%)‡ | | p value |
|------------------------|--|---------------|---------------------------|----------------------------|-----------------|-------------------------|-----------------------------|----------|---------|
| | Pemetrexed | Placebo | | Pemetrexed | Placebo | | Pemetrexed | Placebo | |
| Overall population | 4.3 (4.1-4.7) | 2.6 (1.7-2.8) | 0.50 (0.42-0.61); <0.0001 | 13.4 (11.9-15.9) | 10.6 (8.7-12.0) | 0.79 (0.65-0.95); 0.012 | 228 (52%) | 74 (33%) | <0.0001 |
| Non-squamous§ (n=481) | 4.5 (4.2-5.6) | 2.6 (1.6-2.8) | 0.44 (0.36-0.55); <0.0001 | 15.5 (13.2-18.1) | 10.3 (8.1-12.0) | 0.70 (0.56-0.88); 0.002 | 188 (58%) | 51 (33%) | <0.0001 |
| Adenocarcinoma (n=328) | 4.7 (4.2-6.1) | 2.6 (1.6-2.8) | 0.45 (0.35-0.59); <0.0001 | 16.8 (14.0-19.7) | 11.5 (9.1-15.3) | 0.73 (0.56-0.96); 0.026 | 136 (61%) | 35 (33%) | <0.0001 |
| Large cell (n=20) | 3.5 (1.6-6.9) | 2.1 (1.4-2.9) | 0.40 (0.13-1.22); 0.109 | 8.4 (6.4-10.3) | 7.9 (4.1-13.2) | 0.98 (0.36-2.65); 0.964 | 5 (46%) | 3 (33%) | 0.670 |
| Other (n=133) | 4.2 (3.1-5.6) | 2.8 (1.5-3.6) | 0.43 (0.28-0.68); 0.0002 | 11.3 (9.5-18.3) | 7.7 (6.6-11.0) | 0.61 (0.40-0.94); 0.025 | 47 (51%) | 13 (32%) | 0.041 |
| Squamous (n=182) | 2.8 (2.4-4.0) | 2.6 (1.6-3.2) | 0.69 (0.49-0.98); 0.039 | 9.9 (7.5-11.5) | 10.8 (8.5-13.2) | 1.07 (0.77-1.50); 0.678 | 40 (35%) | 23 (35%) | >0.999 |

Efficacy by histology

PFS=progression-free survival. HR=hazard ratio. OS=overall survival. CR=complete response. PR=partial response. SD=stable disease

Paz y col. 2012) en el estudio PARAMOUNT¹⁵ investigaron si el mantenimiento con pemetrexed después de la terapia de inducción con cisplatino más pemetrexed mejora la SLP. En este estudio doble ciego, multicéntrico, de fase III, aleatorizado y controlado con placebo, participaron pacientes mayores de 18 años con NSCLC no escamoso avanzado, sin tratamiento previo con quimioterapia sistémica, con al menos un estado de lesión medible y estado funcional (ECOG) de 0 ó 1. Antes de la aleatorización los pacientes recibieron terapia de inducción que consistió en 4 ciclos de pemetrexed (500mg/m²) más cisplatino (75mg/m²) en el día 1 de un ciclo de 21 días. Los pacientes que no progresan después de la finalización de 4 ciclos de inducción y con estado funcional ECOG de 0 ó 1 fueron estratificados de acuerdo con la enfermedad en estadio IIIB o IV y se asignaron aleatoriamente (2:1 ratio) para recibir terapia de mantenimiento, ya sea con pemetrexed (500mg/m² cada 21 días) más el mejor cuidado de soporte o placebo más el mejor cuidado de soporte hasta la progresión de la enfermedad. **La variable primaria** del estudio fue SLP.

Se reportaron los siguientes resultados:

- De los 1022 pacientes reclutados 939 participaron en la fase de inducción. De ellos 539 pacientes fueron asignados aleatoriamente a una continuación de la terapia con pemetrexed más el mejor cuidado de soporte (n=359) o recibir placebo más mejor cuidado de soporte (n=180).
- Entre los 359 pacientes asignados al tratamiento de mantenimiento con pemetrexed se observó una reducción significativa en el riesgo de progresión de la enfermedad sobre el grupo placebo (HR=0,62, IC 95% 0.49 - 0.79, p<0,0001).
- La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 4,1 meses (95% IC: 3.2-4.6) para pemetrexed y 2.8 (2.6-3.1) para el placebo.
- Los eventos adversos más comunes de grado 3-4 en el grupo de pemetrexed fueron anemia (16 [4%]), neutropenia (13 [4%]) y fatiga (15 [4%]). En el grupo de placebo estos eventos adversos fueron menos frecuentes: anemia (1 [<1%]), neutropenia (ninguno) y fatiga

¹⁵ Luis Paz-Ares, Filippo de Marinis, Mircea Dediu, Michael Thomas, Jean-Louis Pujol, Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. Lancet Oncol 2012; 13: 247-55



(1[<1%]). Los eventos adversos graves más frecuentes fueron anemia (8 [2%] en el grupo pemetrexed vs ninguno en el grupo placebo) y neutropenia febril (5 [1%] frente a ninguno). Los abandonos debido a eventos adversos relacionados con el tratamiento se observaron en 19 (5%) pacientes en el grupo de pemetrexed y 6 (3%) de los pacientes en el grupo de placebo. Una muerte relacionada con el tratamiento se observó en cada grupo de pacientes).

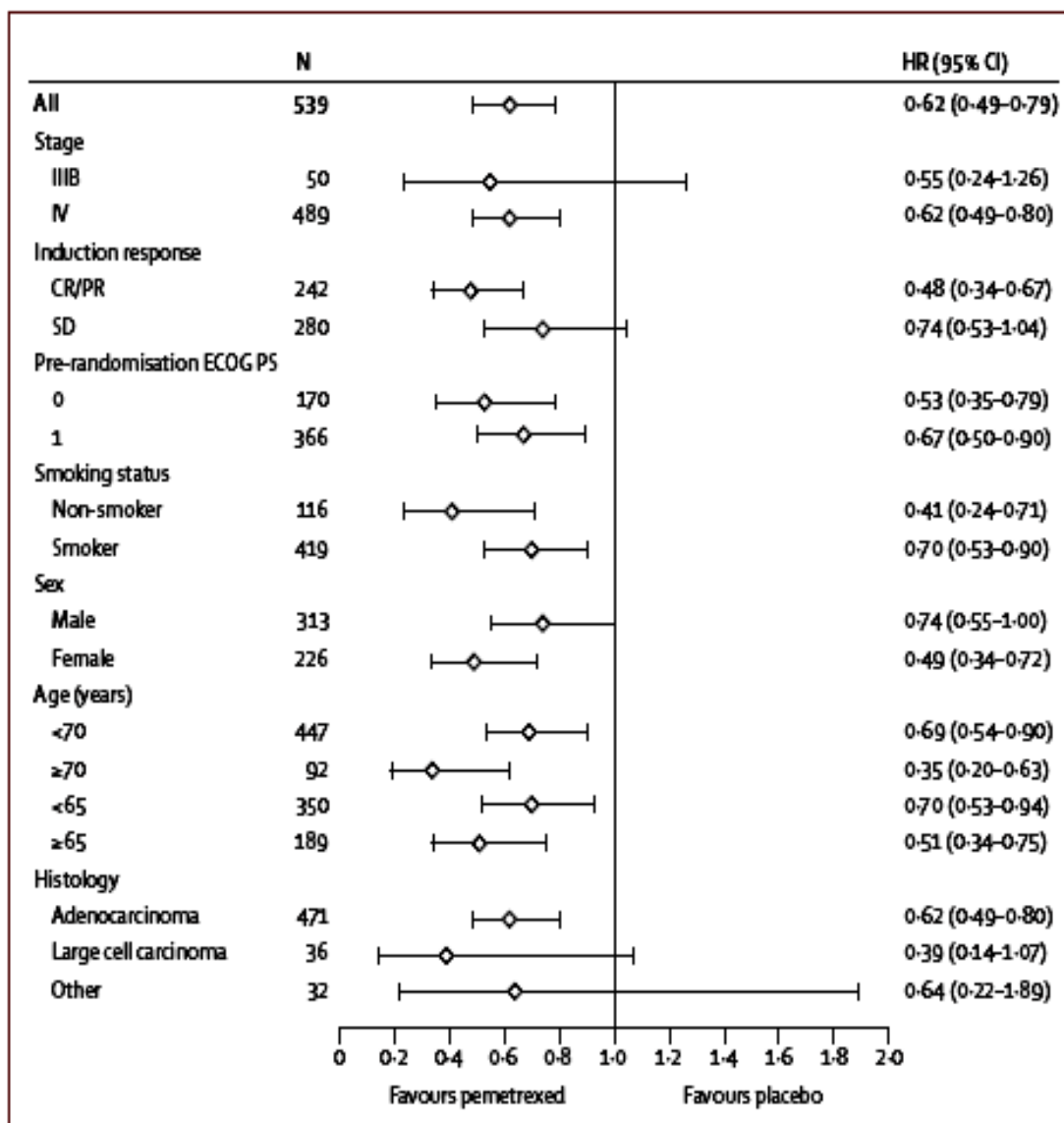


Figure 3: Progression-free survival HRs (pemetrexed over placebo) in subgroups according to baseline characteristics as assessed by investigator

HR=hazard ratio. CR=complete response. PR=partial response. SD=stable disease. ECOG PS=Eastern Cooperative Oncology Group performance status.



| | Pemetrexed (N=316) | | Placebo (N=156) | | p value† |
|---|--------------------|-----------------|-----------------|-----------------|----------|
| | n | % (95% CI) | n | % (95% CI) | |
| Complete response | 0 | 0% | 0 | 0% | NE |
| Partial response | 9 | 3% (1.3-5.3) | 1 | 0.6% (0.02-3.5) | 0.18 |
| Overall response rate (complete and partial response) | 9 | 3% (1.3-5.3) | 1 | 0.6% (0.02-3.5) | 0.18 |
| Stable disease | 218 | 69% (63.6-74.1) | 92 | 59% (50.8-66.8) | 0.039 |
| Disease control rate (complete response, partial response or stable disease lasting a minimum of 6 weeks) | 227 | 72% (66.5-76.7) | 93 | 60% (51.5-67.4) | 0.009 |
| Progressive disease | 88 | 28% (23.0-33.1) | 61 | 39% (31.4-47.2) | 0.015 |
| Unknown‡§ | 1 | 0.3% (0.01-1.8) | 2 | 1% (0.2-4.6) | NE |

NE=not estimable. *RECIST response criteria were used. Patients with complete or partial response during induction were not required to have response confirmation to be randomised into maintenance therapy. Assessment of tumour response during the maintenance phase used the radiological assessment before randomisation as the baseline measurement. Patients who discontinued study therapy before disease progression had imaging done around once every 6 weeks to determine the date of radiographical progression. †p value is from the Fisher's exact test. ‡Progression was not documented or one or more target or non-target sites were not assessed. §As of the data cutoff date (June 30, 2010), 179 patients were still receiving maintenance treatment. The best overall response is not known for all patients.

Table 2: Best tumour responses* in randomised patients during maintenance treatment assessed by an independent reviewer

DOCETAXEL

Panos M. Fidas et col.¹⁶ realizaron un estudio de fase III, aleatorizado en el que se evaluó la eficacia y seguridad de docetaxel administrado ya sea inmediatamente después de GC o en la progresión de la enfermedad. Se enrolaron pacientes con NSCLC en estadio IIIB con derrame pleural o estadio IV quienes no habían recibido quimioterapia previa. A los pacientes se les administró gemcitabina (1000mg/m²) en el día 1 y 8 seguido de carboplatino (AUC=5mg) en el día 1. Después de 4 ciclos de 21 días los pacientes que no presentaron progresión fueron asignados aleatoriamente para recibir docetaxel 75mg/m² en el día 1 cada 21 días con un máximo de 6 ciclos inmediatamente después de la terapia de inducción o recibir docetaxel diferido. El objetivo primario fue supervivencia global (SG). Los objetivos secundarios incluyeron respuesta del tumor, toxicidad, supervivencia libre de progresión (SLP) y calidad de vida (QoL).

Los resultados fueron los siguientes:

- Se enrolaron 566 pacientes de los cuales 398 pacientes completaron la terapia de inducción con GC, 309 pacientes fueron asignados al azar por igual a los dos grupos de tratamiento con docetaxel.
- Los perfiles de toxicidad fueron generalmente comparables para los grupos de docetaxel.
- La mediana de SLP de docetaxel administrado inmediatamente luego de la terapia de inducción fue significativamente mayor (5,7 meses p=0,0001) que en el otro grupo que recibió docetaxel (2,7 meses).

¹⁶ Panos M. Fidas, Shaker R. Dakhil, Alan P. Lyss, David M. Loesch and col. Phase III Study of Immediate Compared With Delayed Docetaxel After Front-Line Therapy With Gemcitabine Plus Carboplatin in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol 27:591-598. © 2008 by American Society of Clinical Oncology



- La mediana SG de docetaxel administrado de inmediato fue mayor (12,3 meses) vs el otro grupo que recibió docetaxel (9,7 meses) pero la diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0,0853$).
- Los resultados de calidad de vida no fueron estadísticamente diferentes ($p=0,76$) entre los grupos de docetaxel.

GEMCITABINA

En un artículo de revisión realizado por Gerald Schmid-Bindert¹⁷ en el cual evaluaron 03 ensayos de fase III en el que analizaron gemcitabina como una terapia de mantenimiento de "continuación" en NSCLC avanzado. Uno de los estudios fue aleatorio de fase III realizado por Brodowicz y col. con la finalidad de mostrar diferencias significativas en la mediana de tiempo hasta la progresión (TTP) en pacientes con terapia de mantenimiento con gemcitabina como agente único vs la mejor atención de apoyo luego de una terapia inicial de primera línea con gemcitabina más cisplatino. Se enrolaron 352 pacientes. Después del tratamiento inicial, 206 pacientes fueron asignados al azar y tratados con gemcitabina o mejor atención de apoyo (BSC). Tiempo hasta la progresión (TTP) fue 6,6 y 5 meses para brazos de gemcitabina y BSC respectivamente, mientras que valores durante los meses de mantenimiento fue 3.6 y 2.0 (para $p<0.001$ para ambos). La mediana de SG a lo largo del estudio fue 13.0 meses para gemcitabina y 11.0 para BSC ($p=0.195$). El perfil de toxicidad fue leve siendo la neutropenia la más común toxicidad de grado 3/4.

Otro de los estudios realizado por Belani y col. con un diseño similar a los estudios anteriores no pudo demostrar una diferencia en SLP o SG entre la gemcitabina y el grupo BSC. Sin embargo, en este estudio sólo 16% de los pacientes en el brazo de tratamiento y un 16% en el brazo BSC recibieron tratamiento adicional que puede ser explicado por el bajo SP de los pacientes.

ERLOTINIB vs GEMCITABINA

Pérol y col.¹⁸ realizaron un estudio de fase III para investigar si la terapia de mantenimiento de continuación con gemcitabina o terapia de mantenimiento de interrupción con erlotinib mejora el resultado clínico en comparación con la observación en pacientes con NSCLC avanzado cuya enfermedad fue controlada luego de la quimioterapia de inducción con cisplatino/gemcitabina.

464 pacientes con NSCLC en estadio IIIB/IV sin progresión del tumor después de 4 ciclos de gemcitabina-cisplatino se asignaron al azar para recibir gemcitabina (1250mg/m² días 1 y 8 de un ciclo de 3 semanas) o erlotinib (150mg/día) u observación. A la progresión de la enfermedad los pacientes en los tres brazos recibieron tratamiento de segunda línea predefinido con pemetrexed (500mg/m² una vez cada 21 días). La respuesta objetiva principal fue la supervivencia libre de progresión (SLP).

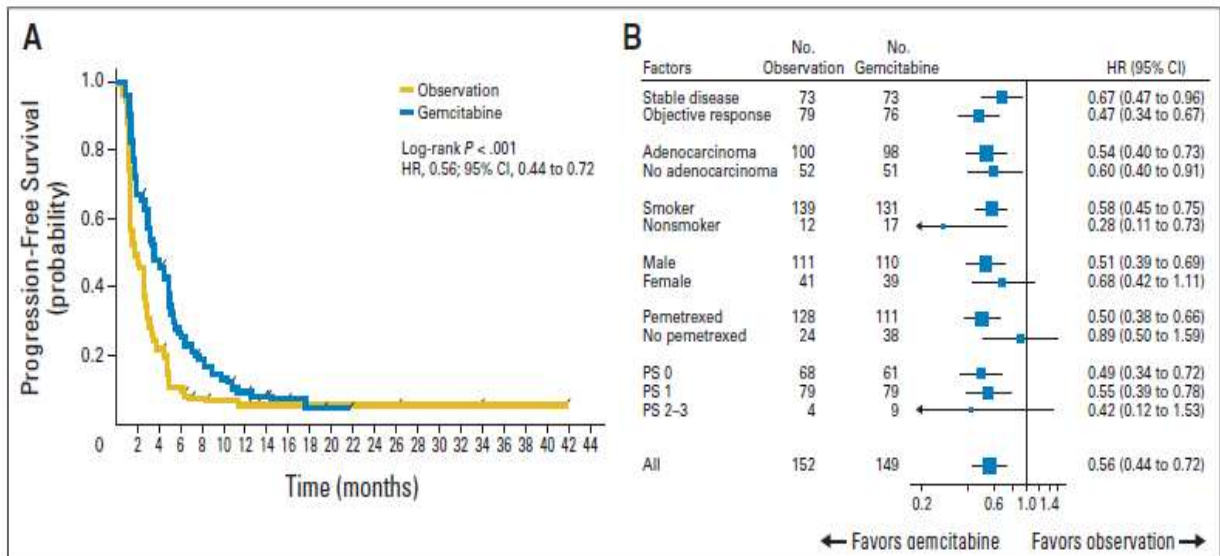
La SLP fue significativamente prolongada para el grupo de gemcitabina (mediana 3.8 vs 1.9 meses; HR=0.56; IC 95% 0.44 - 0.72; log-rank $p=0.001$) y erlotinib (mediana 2.9 vs 1.9 meses; HR=0.69; IC 95% 0.54 - 0.88; log-rank $p=0.003$) ambos vs observación, este beneficio

¹⁷ Gerald Schmid-Bindert. Maintenance therapy in non-small-cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res* 2012;1(2):105-110

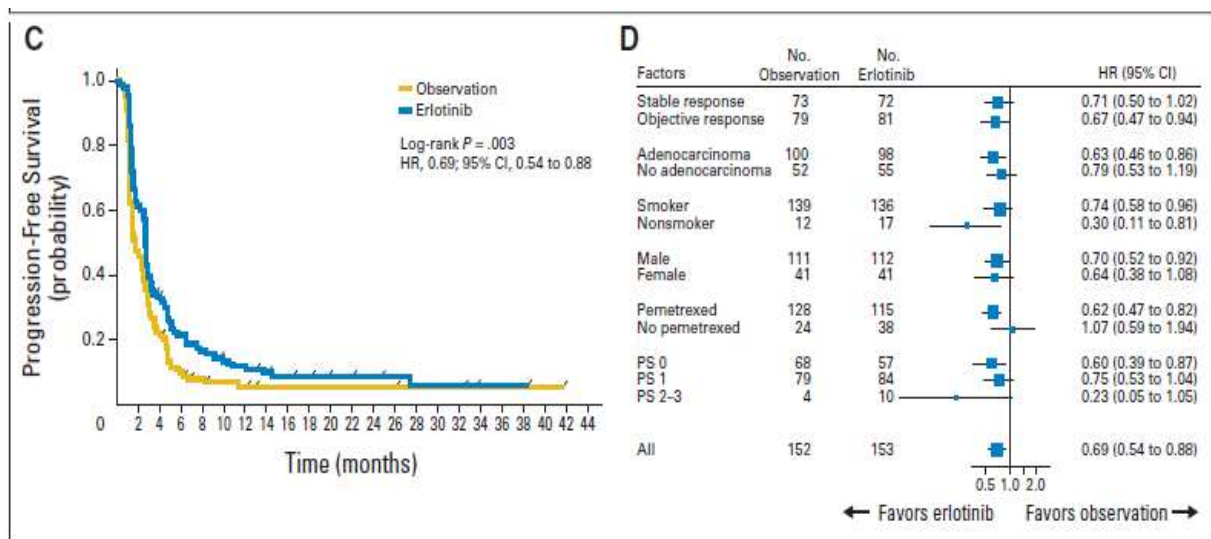
¹⁸ Maurice Pérol, Christos Chouaid, David Pérol, Fabrice Barle'si, Radj Gervais and Col. Randomized, Phase III Study of Gemcitabine or Erlotinib. Maintenance Therapy Versus Observation, With Predefined Second-Line Treatment, After Cisplatin-Gemcitabine Induction Chemotherapy in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 30:3516-3524. © 2012 by American Society of Clinical Oncology.



fue consistente a través de todos los subgrupos clínicos. Ambas estrategias de mantenimiento resultaron en mejora no significativa en la sobrevida global (SG) en los pacientes quienes recibieron en segunda línea pemetrexed o en los que presentaban un status de performance 0. Un análisis exploratorio mostró que la magnitud de la respuesta a la quimioterapia de inducción tal vez afecte los beneficios de la SG como un resultado de mantenimiento de gemcitabina. La terapia de mantenimiento con gemcitabina y erlotinib fueron bien tolerados.



(A) Progression-free survival (PFS; panel review) and (B) PFS subgroup univariate analysis for patients treated with gemcitabine maintenance versus observation.



(C) PFS (panel review) and (D) PFS subgroup univariate analysis for patients treated with erlotinib maintenance versus observation. HR, hazard ratio; PS, performance status.



Table 1 Chemotherapeutic agents in maintenance designed trials

| Trial | Number randomized | First line agents | Maintenance | Survival in months (Hazard ratio; P-value) |
|------------------------------|-------------------|-------------------|-------------|--|
| Westeel <i>et al.</i> (13) | 181 | MIC | Vinorelbine | 12.3 vs. 12.3 (HR=1.08; P=0.48) |
| Brodowicz <i>et al.</i> (14) | 206 | GC | Gemcitabine | OS 13 vs. 11 (HR=n.r.; P=0.195) |
| Perol <i>et al.</i> (15) | 464 | GC | Gemcitabine | PFS 3.7 vs. 2.1 (HR=0.51; P<0.001) |
| Belani <i>et al.</i> (16) | 255 | GCb | Gemcitabine | OS 8 vs. 9.3 (HR=0.97, P=0.84) |
| Fidias <i>et al.</i> (17) | 307 | GCb | Docetaxel | OS 12.3 vs. 9.7 (HR=n.r.; P=0.0853) |
| Ciuleanu <i>et al.</i> (18) | 663 | Cb/C G/Pac/D | Pemetrexed | OS 13.4 vs. 10.6 (HR=0.79; P=0.012) |
| Paz-Ares <i>et al.</i> (19) | 539 | PemC | Pemetrexed | PFS 3.9 vs. 2.6 (HR=0.64; P=0.002) |

C=Cisplatin; Cb=Carboplatin; D=Docetaxel; G=Gemcitabine; I=Ifosfamide; M=Mitomycin; Pac=Paclitaxel; Pem=Pemetrexed; V=Vinorelbine; n.r.=not reported

2.2 SEGURIDAD

Los eventos adversos relacionados con pemetrexed/cisplatino en comparación con gemcitabina/cisplatino¹⁹ se muestran en el siguiente cuadro:

| Table 4. Randomly Assigned and Treated Patients with Common Toxicity Criteria Grade 3 or 4 Drug-Related Toxicities (worst grade)* | | | | | |
|--|---------------------------------------|------|--|------|--------|
| Toxicity | Cisplatin/ Pemetrexed (n = 839) | | Cisplatin/ Gemcitabine (n = 830) | | P |
| | No. of Patients | % | No. of Patients | % | |
| Hematologic | | | | | |
| Neutropenia | 127 | 15.1 | 222 | 26.7 | < .001 |
| Anemia, hemoglobin | 47 | 5.6 | 82 | 9.9 | .001 |
| Thrombocytopenia, platelets | 34 | 4.1 | 105 | 12.7 | < .001 |
| Leukopenia | 40 | 4.8 | 63 | 7.6 | .019 |
| Nonhematologic | | | | | |
| Febrile neutropenia | 11 | 1.3 | 31 | 3.7 | .002 |
| Alopecia, any grade | 100 | 11.9 | 178 | 21.4 | < .001 |
| Nausea | 60 | 7.2 | 32 | 3.9 | .004 |
| Vomiting | 51 | 6.1 | 51 | 6.1 | 1.000 |
| Dehydration, any grade | 30 | 3.6 | 17 | 2.0 | .075 |
| Fatigue | 56 | 6.7 | 41 | 4.9 | .143 |

*Only toxicities reported in at least 3% of patients on at least one arm are listed.

¹⁹ Giorgio Vittorio Scagliotti, Purvish Parikh, Joachim von Pawel, Bonne Biesma, Johan Vansteenkiste and col. Phase III Study Comparing Cisplatin Plus Gemcitabine With Cisplatin Plus Pemetrexed in Chemotherapy-Naïve. Patients With Advanced-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 26:3543-3551. © 2008 by American Society of Clinical Oncology



En los estudios de la terapia de mantenimiento se reportaron los siguientes eventos adversos

- ✓ Ciuleanu y col. (2009)²⁰

| | Pemetrexed | | Placebo | |
|--------------------------------------|------------|---------------|------------|---------------|
| | All grades | Grades 3 or 4 | All grades | Grades 3 or 4 |
| Haematological toxicities | | | | |
| Neutropenia* | 26 (6%) | 13 (3%) | 0 | 0 |
| Anaemia | 67 (15%) | 12 (3%) | 12 (5%) | 1 (<1%) |
| Leukopenia | 27 (6%) | 7 (2%) | 3 (1%) | 1 (<1%) |
| Non-haematological toxicities | | | | |
| ALT | 42 (10%) | 1 (<1%) | 8 (4%) | 0 |
| AST | 36 (8%) | 0 | 8 (4%) | 0 |
| Fatigue* | 108 (24%) | 22 (5%) | 23 (10%) | 1 (<1%) |
| Anorexia | 82 (19%) | 8 (2%) | 11 (5%) | 0 |
| Infection | 23 (5%) | 7 (2%) | 4 (2%) | 0 |
| Diarrhoea | 23 (5%) | 2 (<1%) | 6 (3%) | 0 |
| Nausea | 83 (19%) | 4 (<1%) | 12 (5%) | 1 (<1%) |
| Vomiting | 38 (9%) | 1 (<1%) | 3 (1%) | 0 |
| Sensory neuropathy | 39 (9%) | 3 (<1%) | 9 (4%) | 0 |
| Mucositis/stomatitis | 31 (7%) | 3 (<1%) | 4 (2%) | 0 |
| Rash | 9 (2%) | 1 (<1%) | 2 (<1%) | 0 |

ALT=alanine aminotransferase. AST=aspartate aminotransferase. *p<0.05 for grade 3 or 4 rates of neutropenia and fatigue between study groups. †Updated safety analysis done 6 months after initial analysis of progression-free survival. For the purpose of this table, a cut-off of 5% was used for inclusion of all events for which the investigator considered a possible link with pemetrexed.

Table 3: Drug-related toxic effects†

²⁰ Tudor Ciuleanu, Thomas Brodowicz, Christoph Zielinski, Joo Hang Kim, Maciej Krzakowski. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. Lancet 2009; 374: 1432–40

✓ Estudio PARAMOUNT²¹

| | Pemetrexed (N=359) | | Placebo (N=180) | |
|--|--------------------|--------------------|-----------------|--------------------|
| | All grades | Grades 3, 4, or 5* | All grades | Grades 3, 4, or 5* |
| Patients with ≥1 laboratory adverse event† | 86 (24%)‡ | 33 (9%)‡ | 12 (7%)‡ | 1 (<1%)‡ |
| Haematological adverse events | | | | |
| Anaemia | 50 (14%)‡ | 16 (4%)‡ | 8 (4%)‡ | 1 (<1%)‡ |
| Neutropenia | 30 (8%)‡ | 13 (4%)‡ | 1 (<1%)‡ | 0‡ |
| Leucopenia | 13 (4%)‡ | 6 (2%) | 0‡ | 0 |
| Thrombocytopenia | 11 (3%) | 4 (1%) | 1 (<1%) | 0 |
| Non-haematological adverse events | | | | |
| Alanine aminotransferase | 9 (3%) | 1 (<1%) | 1 (<1%) | 0 |
| Patients with ≥1 non-laboratory adverse event† | 146 (41%)‡ | 32 (9%) | 49 (27%)‡ | 8 (4%) |
| Fatigue (asthenia, lethargy, malaise) | 59 (16%) | 15 (4%)‡ | 19 (11%) | 1 (<1%)‡ |
| Nausea | 39 (11%)‡ | 1 (<1%) | 4 (2%)‡ | 0 |
| Vomiting | 21 (6%)‡ | 0 | 3 (2%)‡ | 0 |
| Mucositis or stomatitis | 18 (5%) | 1 (<1%) | 4 (2%) | 0 |
| Oedema | 17 (5%) | 0 | 6 (3%) | 0 |
| Anorexia | 14 (4%) | 1 (<1%) | 2 (1%) | 0 |
| Pain, any event | 13 (4%) | 3 (<1%) | 3 (2%) | 0 |
| Infection | 12 (3%) | 4 (1%) | 3 (2%) | 2 (1%) |
| Diarrhoea | 10 (3%) | 0 | 3 (2%) | 0 |
| Neuropathy: sensory | 10 (3%) | 1 (<1%) | 10 (6%) | 1 (<1%) |
| Watery eye (epiphora, tearing) | 9 (3%) | 0 | 1 (<1%) | 0 |
| Constipation | 8 (2%) | 0 | 5 (3%) | 0 |

Data are number of patients in the specified category (%). *Among possibly drug-related adverse events during the maintenance treatment period, no laboratory adverse events of grade 5 (deaths) and two non-laboratory adverse events of grade 5 (deaths) were recorded: one patient died in the pemetrexed group (pneumonia) and one died in the placebo group (sudden death—not otherwise specified). †Adverse events were reported using Common Terminology Criteria for Adverse Events version 3.0 (NCI 2006). ‡Difference between treatment groups was significant (Fisher's exact test $p \leq 0.05$).

Table 3: Adverse events possibly related to study drug occurring in 3% or more of patients in either group during maintenance treatment

2.3 COSTO

El costo de pemetrexed 500mg inyectable es de S/. 1350.00²²
Gemcitabina 200mg inyectable S/. 36.70

2.4 REGISTROS

Pemetrexed 500mg inyectable cuenta con 08 Registros Sanitarios de acuerdo a la base de datos de SI-DIGEMID²³

²¹ Luis Paz-Ares, Filippo de Marinis, Mircea Dediu, Michael Thomas, Jean-Louis Pujol, Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 247–55

²² SEACE 2013



III. CONCLUSIONES

En base a la información revisada respecto a Pemetrexed inyectable para cáncer de pulmón de células no pequeñas como primera línea de tratamiento y terapia de mantenimiento, el Equipo Técnico no considera su inclusión en la Lista Complementaria para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al PNUME debido a que a la fecha no se cuenta con información suficiente que respalde su utilización.

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.

²³ Base de Datos de SI DIGEMID. 27-02-13