

INFORME TÉCNICO INS/MINSA

Proceso:	Revisión de la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)
Solicitante:	Equipo Técnico para el proceso de revisión de la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al PNUME

I. DATOS DE LA SOLICITUD

Medicamento solicitado:	Erlotinib (como clorhidrato) 150mg tableta
Indicación específica:	Cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico con mutación del gen EGFR, sin tratamiento previo para enfermedad metastásica
Institución que lo solicita:	ESSALUD
Número de casos anuales:	ESSALUD: 83 casos anuales estimados ¹

II. DATOS DEL MEDICAMENTO

Denominación Común Internacional:	Erlotinib
Formulación propuesta para inclusión	Erlotinib (como clorhidrato) 150mg tableta
Verificación de Registro Sanitario²:	Cuenta con 04 Registros Sanitarios vigentes
Alternativas en el PNUME³:	Carboplatino, Cisplatino, Oxaliplatino

III. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

a. PREGUNTA CLÍNICA

¿En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico (adenocarcinoma con mutación del gen EGFR), sin tratamiento previo para enfermedad metastásica, el tratamiento de primera línea con erlotinib es más eficaz y seguro que otros tratamientos, como quimioterapia basada en platino (carboplatino o cisplatino u oxaliplatino)?

P	Pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico (adenocarcinoma de pulmón con mutación del gen EGFR) sin tratamiento previo para enfermedad metastásica
I	Tratamiento de primera línea con erlotinib
C	Quimioterapia basada en platino
O	Sobrevida global, sobrevida libre de progresión, calidad de vida, eventos adversos

¹ Información proporcionada por el representante del Seguro Social de Salud del Perú

² DIGEMID. Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos. Fecha de acceso abril 2017.

³ Resolución Ministerial N° 399-2015-MINSA. Documento Técnico: “Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud” Perú 2015. Fecha de acceso diciembre 2016.

b. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA
Estudios primarios y revisiones sistemáticas

Teniendo en consideración la pregunta PICO se construyó una estrategia de búsqueda en Medline/Pubmed, incluyendo erlotinib como intervención, y neoplasia pulmonar para definir la población, tanto descriptor en salud como término libre. No especificamos el tipo de neoplasia (presencia de mutación del gen EGFR), ni de comparador con la finalidad de hacer la búsqueda más sensible. Finalmente, consideramos como filtro el idioma inglés y español, y revisión sistemática como tipo de estudio. A continuación, detallamos la estrategia de búsqueda realizada el 11 de abril del 2017:

Medline/Pubmed

Estrategia	Artículos encontrados
(((“Erlotinib”[Supplementary Concept] OR “Erlotinib”[All Fields]))) AND (“lung neoplasms”[MeSH Terms] OR (“lung”[All Fields] AND “neoplasms”[All Fields]) OR “lung neoplasms”[All Fields] OR (“lung”[All Fields] AND “cancer”[All Fields]) OR “lung cancer”[All Fields])) Filters: Systematic Reviews; Filters: English; Spanish	159

Igualmente, realizamos una búsqueda de Guías de Práctica Clínica y Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias en diversos repositorios utilizando términos libres, como se detalla a continuación:

Guías de Práctica Clínica

Repositorio	Estrategia/Término predeterminado	Resultado
American Society of Clinical Oncology (ASCO), Estados Unidos	Erlotinib Filtro: Guidelines	2
Cancer Care Ontario (CCO)	Erlotinib	1
Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), México	Cáncer de pulmón	2
European Society for Medical Oncology (ESMO)	Metastatic non-small-cell lung cancer Clinical practice guidelines	1
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), Perú	Cáncer de pulmón	1
Ministerio de Salud, Argentina	Tratamiento de alto costo Cáncer de pulmón	1
National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Reino Unido	Lung cancer AND erlotinib	1

Nuestra búsqueda identificó nueve Guías de Práctica Clínica de siete repositorios. Excluimos una guía de la American Society of Clinical Oncology (ASCO) por estar referida a cáncer de páncreas y dos guías de Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), de México por no considerar erlotinib como parte de sus preguntas de investigación.

Evaluaciones de Tecnología Sanitaria

Repositorio	Estrategia/Término predeterminado	Resultado
Agencia de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA), España	Erlotinib	3
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) Canadá	Erlotinib Filtro: Reportes	24
Institut National d' Excellence en Santé et en Services Sociaux (INESS), Canadá	Erlotinib	0
Instituto de Efectividad Clínica Sanitaria (IECS), Argentina	Erlotinib	1
Instituto de Evaluación de Tecnología en Salud (IETS), Colombia	Erlotinib	0
Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), Perú	Erlotinib	1
National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Reino Unido	Erlotinib	1
Observatorio de Medicamentos de Alto Impacto Financiero (OMAIF/DIME)	Erlotinib	0
Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (Redets)	Erlotinib Filtro: producto	0

Identificamos 30 evaluaciones de tecnologías sanitarias. Excluimos dos guías de la Agencia de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA), por ser la versión resumida y para pacientes de la guía incluida. Excluimos también las evaluaciones de tecnologías sanitarias de Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) por no ser pertinentes para nuestra pregunta de investigación.

IV. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

En países de altos ingresos los cánceres de tráquea, bronquios y pulmón representan la tercera causa de muerte. Es así que se ha estimado para el 2015 que dichos cánceres son responsables por 23,37 muertes por 100 000 habitantes a nivel mundial y 7,55 muertes por cada 100 000 habitantes en Perú^{4,5}. GLOBOCAN estimó una incidencia mundial de 16,8 por 100 000 habitantes y una mortalidad de 23,6 por 100 000 habitantes, ubicándolo así como el cáncer más frecuente y con mayor mortalidad⁶. Los casos de cáncer de pulmón en nuestro país han venido incrementándose con el paso de los años. El Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) reportó un incremento del 10% de los casos diagnosticados entre 2010 y 2014 (412 y 450, respectivamente)⁷.

⁴ Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJL. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet Lond Engl.* 2006;367(9524):1747–57.

⁵ Institute for Health Metrics and Evaluation. GBD Compare | IHME Viz Hub [Internet]. [citado el 17 de abril de 2017]. Disponible en: <http://vizhub.healthdata.org/gbd-compare>

⁶ International Agency for Research on Cancer. Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012 [Internet]. Globocan 2012. 2012 [citado el 6 de abril de 2014]. Disponible en: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx

⁷ Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Casos nuevos de cáncer registrados en el INEN, periodo 2000-2014 (ambos sexos) [Internet]. Lima, Perú: Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas; 2015 [citado el 4 de noviembre de 2017] p. 3. Disponible en: [http://www.inen.sld.pe/portal/documentos/pdf/estadistica/datos_estadisticos/02062016_DATOS_EPIDEMIOLOGICOS%20INEN\(2000-2014\).pdf](http://www.inen.sld.pe/portal/documentos/pdf/estadistica/datos_estadisticos/02062016_DATOS_EPIDEMIOLOGICOS%20INEN(2000-2014).pdf)

Existen diversos tipos de cáncer pulmonar, lo cual condiciona variaciones en el tratamiento, según las características de cada cáncer. Igualmente, según el estadio y presencia de metástasis se van a dar tratamientos diferenciados. En el caso de pacientes con cáncer pulmonar no microcítico (CPNM) estadio I y II el tratamiento estándar inicial es la cirugía (lobectomía o neumonectomía con linfadenectomía). Se puede optar por cirugías más limitadas como segmentectomías o resección en cuña pero se asocian con una mayor tasa de recurrencia local. Casi el 25-30% de pacientes con CPNM se puede intervenir con una intención curativa aunque la supervivencia a los cinco años oscila entre el 25-67%⁸.

La radioterapia radical o estereotáxica se puede intentar en aquellos pacientes en los que está contraindicado el tratamiento quirúrgico (sobre todo en tumores de tipo no central). Aproximadamente el 50% de los pacientes intervenidos recurren, y de ellos, el 70% recurre de forma sistémica y el resto recurre localmente. Por esta razón se justifica el uso de tratamiento adyuvante en pacientes operados de cáncer de pulmón⁹.

El meta-análisis del Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group (1995) analizó 14 estudios (4 357 pacientes y 2 574 muertes) en los que se comparaba cirugía exclusiva frente a cirugía más quimioterapia adyuvante. Ocho de los estudios (1 394 pacientes) que habían utilizado una combinación de quimioterapia basada en cisplatino mostraron una reducción del riesgo de muerte del 13%, con un beneficio absoluto en la supervivencia de 3% a los dos años y de 5% a los cinco años para pacientes que recibieron quimioterapia (*hazard ratio* [HR] 0,87; $p=0,008$)¹⁰.

En pacientes con cáncer pulmonar temprano el tratamiento sistémico es necesario debido a la alta incidencia de metástasis a distancia tras la resección quirúrgica. En el periodo 2003-2005, tres estudios aleatorizados (IALT, JBR.10 y ANITA) prácticamente han validado el papel de la quimioterapia adyuvante basada en combinaciones con cisplatino luego de la resección del cáncer pulmonar, especialmente en pacientes con estadio II-III^{11,12,13}.

Se han descrito variedades de cáncer de pulmón con mutaciones del gen receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). Un estudio en seis países de Latinoamérica reportó que dichas mutaciones están presentes en el 26% (IC95%: 24,9%-27,1%) de la población con CPNM, siendo el valor para Perú de 51,1% [IC95%: 46,2%-55,9%]¹⁴. Los inhibidores tirosín-quinasa (IT) del EGFR son fármacos dirigidos contra dominios específicos del receptor que muestran mayor actividad en el CPNM. Actualmente se dispone comercialmente de tres ITs de administración oral: afatinib, erlotinib y gefitinib, los cuales están aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) y la European Medicines Agency (EMA) para su uso como 2da y 3ra línea de tratamiento, frente a la falta de respuesta con las sales platinadas¹⁵. Arrieta et al reportan una tasa de respuesta global a IT de 60,6% (IC95%: 52%-69%), con un

⁸ Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest*. 1997;111(6):1710-7.

⁹ Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systemic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomized controlled trials. PORT Meta-analysis Trialists Group. *Lancet Lond Engl*. 1998;352(9124):257-63.

¹⁰ Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomized clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *BMJ*. 1995;311(7010):899-909.

¹¹ Arriagada R, Bergman B, Dunant A, Le Chevalier T, Pignon J-P, Vansteenkiste J, et al. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2004;350(4):351-60.

¹² Douillard J-Y, Rosell R, De Lena M, Carpagnano F, Ramlau R, González-Larriba JL, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomized controlled trial. *Lancet Oncol*. 2006;7(9):719-27.

¹³ Winton T, Livingston R, Johnson D, Rigas J, Johnston M, Butts C, et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2005;352(25):2589-97.

¹⁴ Arrieta O, Cardona AF, Martín C, Más-López L, Corrales-Rodríguez L, Bramuglia G, et al. Updated Frequency of EGFR and KRAS Mutations in Non-Small-Cell Lung Cancer in Latin America: The Latin-American Consortium for the Investigation of Lung Cancer (CLICaP). *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. Mayo de 2015;10(5):838-43.

¹⁵ Reina-Zoilo J. Quimioterapia basada en el perfil genético en el cáncer de pulmón: nuevos tratamientos para nuevas dianas. *Neumosur*. 2008;20(4):181-2.

tiempo promedio de sobrevida libre de enfermedad de 15,9 meses (IC95%: 12,4-20,6 meses) y un promedio de sobrevida global de 32 meses (IC95%: 26,5-37,6 meses)¹⁶.

La quimioterapia adyuvante en cáncer de pulmón mejora la supervivencia a cinco años entre 4-15%, aunque solo se beneficiaría una parte de los pacientes tratados. Una parte relevante de la investigación está en identificar factores pronósticos que permitan predecir aquellos pacientes que van a recurrir tras la cirugía, además de definir factores predictivos de respuesta al tratamiento que ayuden a seleccionar terapias individualizadas¹⁷.

V. INFORMACIÓN DEL MEDICAMENTO

a. FARMACOLOGIA¹⁸

Mecanismo de acción

El receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) se expresa en la superficie celular de las células normales y cancerosas. En algunas células tumorales, la señalización a través de este receptor desempeña un papel en la supervivencia y proliferación de células tumorales independientemente del estado de mutación de EGFR. Erlotinib inhibe de forma reversible la actividad quinasa del EGFR, impidiendo la autofosforilación de los residuos de tirosina asociados con el receptor e inhibiendo de este modo más señales posteriores. Erlotinib tiene afinidad para mutaciones de delección del exón 19 o exón 21 (L858R) de EGFR, que es mayor que su afinidad para el receptor de tipo salvaje. La inhibición de Erlotinib sobre otros receptores de tirosina quinasa no se ha caracterizado completamente.

b. FARMACOCINÉTICA

Absorción

Erlotinib es absorbido aproximadamente el 60%, después de la administración oral. Los niveles plasmáticos máximos ocurren 4 horas después de la dosificación.

Efecto de los alimentos: Los alimentos aumentan la biodisponibilidad del Erlotinib hasta aproximadamente un 100%.

Distribución:

Erlotinib tiene 93% de proteína unida a la albúmina plasmática y alfa-1 glicoproteína ácida (AAG). Erlotinib tiene un aparente volumen de distribución de 232 litros.

Eliminación

Erlotinib se elimina con una mediana de vida media de 36,2 horas en pacientes que lo reciben en régimen de un solo agente de segunda y tercera línea. Por lo tanto, el tiempo para alcanzar la concentración plasmática en estado estable será de 7-8 días.

Metabolismo: Erlotinib es metabolizado principalmente por el citocromo P450 3A4 (CYP3A4) y en menor medida por el citocromo P450 1A2 (CYP1A2), y la isoforma extrahepática CYP1A1, in vitro.

Excreción: Después de una dosis oral de 100mg, el 91% de la dosis fue recuperada: 83% en heces y 8% en orina.

¹⁶ Arrieta O, Cardona AF, Martín C, Más-López L, Corrales-Rodríguez L, Bramuglia G, et al. Updated Frequency of EGFR and KRAS Mutations in Non-Small-Cell Lung Cancer in Latin America: The Latin-American Consortium for the Investigation of Lung Cancer (CLICaP). J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer. Mayo de 2015;10(5):838–43.

¹⁷ Reina-Zoilo J, Rodríguez-Jiménez A, Vicente-Baz D. Manual de diagnóstico y terapéutica en neumología. Capítulo 48. Cáncer de pulmón. Tratamiento quimioterápico y radioterápico. [Internet]. 1a ed. Madrid, España.: Neumosur; 2005. Disponible en: <http://www.neumosur.net/files/EB03-48%20cancer%20RT-QT.pdf>

¹⁸ Food and Drug Administration (FDA). Erlotinib (Tarceva) [En línea]. [Fecha de consulta: 17-de abril de 2017]. URL disponible en: <https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm525739.htm>

VI. TRATAMIENTO

a. SUMARIOS

Dynamed®

En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas, enfermedad metastásica con deleciones del exón 19 del EGFR o mutaciones de sustitución del exón 21; erlotinib es el tratamiento de primera línea, de mantenimiento o tratamiento de segunda, o mayor línea, después de al menos un régimen de quimioterapia previo: 150mg por vía oral 1 hora antes o 2 horas después de la ingestión de alimentos una vez al día hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable (*Grado de evidencia IIA y fuerza de recomendación B*)¹⁹.

Erlotinib, en tratamiento de primera línea, puede aumentar la supervivencia libre de progresión en comparación con la quimioterapia estándar en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadio IIIB-IV y mutaciones en el EGFR (nivel de evidencia 2 nivel medio) basándose en un ensayo aleatorizado sin cegamiento, en Europa, que incluía a 173 adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas de etapa IIIB-IV y mutaciones de EGFR²⁰.

b. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

Ministerio de Salud, Argentina (2015)²¹

La Guía de Práctica Clínica de cáncer de pulmón y tratamiento de alto costo en la enfermedad avanzada, elaborada por el Instituto Nacional del Cáncer de Argentina, recomienda el uso de erlotinib o gefitinib como tratamiento de primera línea para los pacientes con CPNM avanzado y presencia de mutaciones activantes del EGFR (DEL19 o L858R), considerando que el beneficio en supervivencia libre de progresión supera a los eventos adversos al ser una medicación vía oral. Así mismo, indican que no hay evidencia que avale la superioridad de un IT sobre otro en términos de eficacia y seguridad (recomendación fuerte y alta calidad de la evidencia).

American Society of Clinical Oncology (ASCO), Estados Unidos (2015)²²

Esta guía se limita a pacientes con CPNM en estadio IV y recomiendan afatinib, erlotinib o gefitinib (recomendación fuerte y alta calidad de la evidencia) como tratamiento de primera línea para los pacientes con mutaciones de EFGR.

European Society for Medical Oncology (ESMO), Europa (2014)²³

Los autores recomiendan el uso de inhibidores de la tirosina quinasa (erlotinib, gefitinib o afatinib) como estándar de cuidado para los pacientes con tumores con mutación del gen EGFR (recomendación fuerte, alta calidad de la evidencia).

¹⁹ Erlotinib. DynaMed Plus [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995 [Fecha de consulta: 17 de abril de 2017]. URL disponible en: <http://www.dynamed.com/login.aspx?direct=true&site=DynaMed&id=232962>. Registration and login required.

²⁰ Management of advanced non-small cell lung cancer. DynaMed Plus [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995 [Fecha de consulta: 17 de abril de 2017]. URL disponible en: <http://www.dynamed.com/topics/dmp~AN~T906059/Management-of-advanced-non-small-cell-lung-cancer#TKI-Erlotinib>

²¹ Ismael J, Gabay C, Cesaroni S, Díaz C. Drogas de alto costo en el tratamiento del cáncer de pulmón avanzado [Internet]. Argentina: Instituto Nacional del Cáncer. Ministerio de Salud; 2015 p. 92. Disponible en: <http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000829cnt-68-cancer-de-pulmon.pdf>

²² Masters GA, Temin S, Azzoli CG, Giaccone G, Baker S, Brahmer JR, et al. Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2015;33(30):3488–515.

²³ Novello S, Barlesi F, Califano R, Cufer T, Ekman S, Levra MG, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. 2016;27(suppl 5):v1–27.

Cancer Care Ontario (CCO), Canadá (2014)²⁴

Recomienda el tratamiento de primera línea con gefitinib, erlotinib o afatinib, en comparación con las terapias basadas en platino. No reportan evidencia que demuestre una mayor superioridad terapéutica entre alguno de los IT anteriormente descritos, por lo que la elección de alguno de ellos deberá tomar en consideración la toxicidad, así como el costo.

National Institute for Health and Care Excellence NICE, Reino Unido (2011)²⁵

En relación al erlotinib menciona revisar las recomendaciones de la Evaluación de Tecnología Sanitaria NICE del 2008 (*ver detalle en la sección Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias*).

Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), Perú (2011)²⁶

El INEN adoptó la Guía de Práctica Clínica del National Comprehensive Cancer Network (NCCN) en la que se recomienda el uso de erlotinib como tratamiento de primera línea en pacientes con CPNM con mutación de EGFR.

c. INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS***Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), Perú (2015)²⁷***

La ETS reporta los resultados de un meta-análisis en red, ante la falta de ensayos clínicos que comparen directamente afatinib con erlotinib, no encontrando diferencia en relación a sobrevida global, sobrevida libre de progresión y perfil de seguridad. Ante similar eficacia y seguridad, la decisión de usar erlotinib como tratamiento de primera línea para el CPNM con mutaciones del gen EFGR se basó en una diferencia de costos de los medicamentos.

Agencia de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA) España (2013)²⁸

La ETS reporta que para el tratamiento de primera línea en el cáncer de pulmón avanzado o metastásico con mutación activadora de EGFR, erlotinib y gefitinib tiene eficacia similar en términos de sobrevida global, sobrevida libre de progresión y la tasa de respuesta objetiva, frente a quimioterapia basada en platino. Finalmente, mencionan que ambos medicamentos presentan una efectividad y seguridad similar siendo ambos una alternativa válida, recomendando que la elección de algún IT dependerá del precio y de los factores clínicos que condicionen su elección.

²⁴ Ellis P, Coakley N, Feld R, Kuruvilla S, Ung Y, Lung Disease Site Group. Use of the Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors Gefitinib (Iressa®), Erlotinib (Tarceva®), Afatinib, Dacomitinib or Icotinib in the Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer: A Clinical Practice Guideline [Internet]. Toronto (ON): Cancer Care Ontario; 2014 abr [citado el 4 de noviembre de 2017] p. 104. (Program in Evidence-based Care Evidence-based Series No.: 7-9 Version 2.). Disponible en: <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=34353>

²⁵ National Institute for health and Care Excellence. Lung cancer: diagnosis and management [Internet]. Reino Unido: National Institute for health and Care Excellence; 2011 abr p. 45. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg121>

²⁶ Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Guía de Práctica Clínica de Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas [Internet]. Lima, Perú: Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas; 2011 abr [citado el 11 de abril de 2017] p. 98. Disponible en: http://www.inen.sld.pe/portal/documentos/pdf/normas_tecnicas/2011/20102011_CANCER_PULMON_CEL_NO_PEQ.pdf

²⁷ Fiestas F, Castro M, Burela P, Pimentel P, Leiva M, Chong K. Seguridad y eficacia de afatinib en comparación a quimioterapia estándar o erlotinib como tratamiento de primera línea en cáncer de pulmón de células no pequeñas y mutación en el dominio del gen del receptor de crecimiento epidérmico (EGFR). Lima Perú: Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. Seguro Social de Salud (EsSalud); 2015 oct p. 39. (Dictamen preliminar de evaluación de tecnología sanitaria). Report No.: 002-SDEPFyOTS-DETS IETSI-2015.

²⁸ Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía. Recomendaciones para la elección y monitorización del tratamiento de primera línea de cáncer de pulmón no microcítico en estadio avanzado o metastásico, con mutación activada del EGFR con inhibidores de la tirosina quinasa (erlotinib y gefitinib) [Internet]. Sevilla, España: Junta de Andalucía; 2013 sep p. 62. Disponible en: http://www.aetsa.org/download/publicaciones/antiguas/Recomendaciones-2013_9_TirosinKinasa_CaPulmon.pdf

National Institute for Health and Care Excellence NICE, Reino Unido (2012)²⁹

La ETS recomienda el uso de erlotinib como una opción para el tratamiento de primera línea de CPNM, siempre que los casos sean positivos para la mutación del gen EGFR y el proveedor otorgue un descuento en el costo del medicamento, bajo el esquema de acuerdo de riesgo compartido existente en el Reino Unido. Además, NICE recomienda para erlotinib usar una dosis de 150mg/día, pudiendo variar entre 100 o 50mg/día según lo considere el médico tratante. El costo de un paquete de 30 comprimidos es de £1 631.53, aunque la institución no lo considera como una carga administrativa ya que en el 2012 se estableció un descuento confidencial con el fabricante del medicamento. Cabe mencionar que como comparador se usó gefitinib, dado que una anterior evaluación de tecnología había recomendado su uso como tratamiento de primera línea en los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas con mutación del gen EGFR en el Reino Unido (NICE, 2010). Finalmente, el comité responsable llegó a la conclusión que no había pruebas suficientes para sugerir una diferencia en la eficacia clínica entre erlotinib y gefitinib. Asimismo, consideran que el método oral de administración y las reacciones adversas menos comunes con erlotinib ofrecen una ventaja para los pacientes, en comparación con la quimioterapia. Al mismo tiempo, erlotinib ofrece la ventaja de poder variar la dosificación mediante el uso de comprimidos de diferentes dosis.

VII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD

a. META-ANÁLISIS Y/O REVISIONES SISTEMÁTICAS

La estrategia de búsqueda arrojó 159 estudios de los cuales seleccionamos una revisión sistemática reciente que cumplía con los criterios de la pregunta PICO.

Greenhalgh *et al.*³⁰, realizaron una revisión sistemática con el objetivo de evaluar la efectividad clínica de diferentes inhibidores del gen receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR), como tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas con mutación del gen EGFR, localmente avanzado o metastásico, en comparación con otros agentes quimioterápicos o con el mejor cuidado de soporte. El resultado primario fue la sobrevida global. Los resultados secundarios incluyeron: sobrevida libre de progresión, tasa de respuesta tumoral, toxicidad y efectos adversos al tratamiento, calidad de vida y paliación de síntomas. Los autores incluyeron 19 ensayos clínicos, de los cuales erlotinib fue el tratamiento de intervención utilizado en ocho ensayos. De estos ensayos, cinco cumplieron con los criterios de la pregunta clínica:

N°	Ensayo	Intervención	Comparación
1	GTOWG	Erlotinib	Vinorelbina + Carboplatino
2	ENSURE	Erlotinib	Gemcitabina + Cisplatino
3	TORCH	Erlotinib	Gemcitabina + Cisplatino
4	EURTAC	Erlotinib	Docetaxel + Cisplatino o Gemcitabina + Cisplatino
5	OPTIMAL	Erlotinib	Gemcitabina + Carboplatino

²⁹ National Institute for health and Care Excellence. Erlotinib for the first-line treatment of locally advanced or metastatic EGFR-TK mutation-positive non-small-cell lung cancer [Internet]. Reino Unido: National Institute for health and Care Excellence; 2012 jun [citado el 17 de abril de 2017] p. 40. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta258/resources/erlotinib-for-the-firstline-treatment-of-locally-advanced-or-metastatic-egfrtk-mutationpositive-nonsmallcell-lung-cancer-82600498244293>

³⁰ Greenhalgh J, Dwan K, Boland A, Bates V, Vecchio F, Dundar Y, et al. First-line treatment of advanced epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation positive non-squamous non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* el 25 de mayo de 2016;(5):CD010383.

No se incluyó en el análisis de evidencias los ensayos CHEN y TOPICAL, por no incluir quimioterapia basada en platino como comparador; y FASTACT 2, por incluir quimioterapia en ambos brazos de tratamiento (intervención y comparación). Debido a la exclusión de estos ensayos, solo se tomaron en consideración los resultados del meta-análisis del subgrupo de ensayos que compararon erlotinib versus quimioterapia basada en sales de platino.

Sobrevida global

La estimación del efecto combinado del tratamiento para 03 ensayos (ENSURE, EURTAC, TORCH), no encontró diferencias significativas en la sobrevida global entre los grupos. El *hazard risk* (HR) calculado fue 0,95 (IC95%: 0,75-1,22; $I^2=0$). El ensayo OPTIMAL solo informó que los dos brazos de tratamiento no presentaron diferencias significativas en la sobrevida global (HR=1,07; $p=0,685$), sin informar ningún error estándar, por lo que los resultados no fueron introducidos en el meta-análisis. El ensayo GTOWG no presentó información respecto a la sobrevida global. La calidad de la evidencia para este desenlace fue alta según el sistema de calificación GRADE.

Sobrevida libre de progresión

La estimación combinada del efecto del tratamiento en 04 ensayos (ENSURE, EURTAC, OPTIMAL, TORCH), indicó un aumento significativamente mayor en la sobrevida libre de progresión a favor del erlotinib, en comparación con la quimioterapia basada en platino (HR: 0,30; IC 95%: 0,24 - 0,38; modelo de efectos fijos; $I^2=74\%$). Al encontrar una heterogeneidad alta, se realizó un análisis de sensibilidad utilizando el modelo de efectos aleatorios, con resultados similares al análisis principal (HR: 0,31; IC 95%: 0,20 -0,50). El ensayo GTOWG no presentó información respecto a la sobrevida libre de progresión. La calidad de la evidencia para este desenlace fue alta según el sistema de calificación GRADE.

Calidad de vida

Dos ensayos (OPTIMAL y TORCH) informaron resultados sobre la calidad de vida. El ensayo GTOWG refirió haber medido este outcome, pero los resultados no fueron publicados. El ensayo TORCH utilizó el módulo para cáncer de pulmón del cuestionario *Quality of Life Questionnaire – Core 30 (QLQ-C30)* de la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC). Se observó una mejora en términos de calidad de vida global y funcionamiento físico en el pequeño número de participantes con mutación positiva del EGFR ($n=31$) que recibieron erlotinib, en comparación con la quimioterapia citotóxica. Un 50% de pacientes con mutación del EGFR que recibieron erlotinib mejoraron en la evaluación de la calidad global y funcionamiento físico, respecto a un 40% y 33% que lo hicieron en el grupo control, respectivamente. El ensayo OPTIMAL utilizó los cuestionarios *Functional Assessment of Cancer Therapy – Lung (FACT-L)*, *Lung Cancer Symptom Scale (LCSS)* y el *Trial Outcome Index (TOI)* para evaluar la calidad de vida. Los odds ratios (OR) ajustados según tipo de mutación EGFR, historial de tabaquismo y tipo histológico fueron favorables a erlotinib: 6,69 (IC 95%: 3,01 a 14,85; $p<0,001$) para FACT-L, 7,54 (IC 95%: 3,38 a 16,85; $p<0,001$) para LCSS, y 8,07 (IC 95%: 3,57 a 18,26; $p<0,001$) para TOI, respectivamente.

b. ENSAYOS CONTROLADOS ALEATORIZADOS – ECAS

Todos los ensayos clínicos relevantes que respondieron a nuestra pregunta de investigación fueron incluidos en la revisión sistemática del año 2016 realizada por Greenhalgh *et al.* No se encontraron estudios relevantes posteriores a la fecha de publicación de esta revisión.

VIII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD

a. META-ANÁLISIS Y/O REVISIONES SISTEMÁTICAS

En la revisión sistemática de Greenhalgh *et al.*³¹ se evaluó la presencia de efectos adversos en cinco estudios que respondían a la pregunta de investigación (ENSURE, EURTAC, OPTIMAL, TORCH y GTOWG). En estos estudios, se observó presencia de neutropenia significativamente menor en el grupo que recibió erlotinib, en comparación con quimioterapia citotóxica (ENSURE 0,9% frente a 25%; EURTAC 0% frente a 22%; GTOWG 36% frente a 0%; OPTIMAL 42% frente a 0%; y TORCH 21% frente a 0%, respectivamente). Del mismo modo, se observó una menor proporción de anemia en los grupos tratados con erlotinib, en comparación con quimioterapia citotóxica (ENSURE 12,5% frente a 0,9%; GTOWG 11% frente a 0,7%; y OPTIMAL 13% frente a 0%). Los efectos adversos de grado 3 y 4 más comunes en los grupos que recibieron erlotinib fueron erupciones cutáneas, diarrea y fatiga; otros menos frecuentes fueron úlceras bucales, náuseas, incremento de alanina aminotransferasa, disnea y toxicidad pulmonar.

b. ENSAYOS CONTROLADOS ALEATORIZADOS – ECAS

Todos los ensayos clínicos relevantes que respondieron a nuestra pregunta de investigación en lo concerniente a la evaluación de seguridad de erlotinib fueron incluidos en la revisión sistemática del año 2016 realizada por Greenhalgh *et al.* No se encontraron estudios relevantes posteriores a la fecha de publicación de esta revisión.

c. VIGIACCES³²

En la base de datos VigiAccess de la OMS indica que desde 2006 hasta el 2017 se reportaron 55037 tipos de sospechas de reacciones adversas divididas de la siguiente forma:

Desórdenes generales y alteraciones en el lugar de administración	15986
Desórdenes de la piel y del tejido subcutáneo	6785
Desórdenes gastrointestinales	5824
Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastínicos	3615
Neoplasias	3371
Infecciones e infestaciones	2948
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos	2407
Investigaciones	2217
Desórdenes del sistema nervioso	2041
Desórdenes del metabolismo y de la nutrición	2028
Desórdenes de la sangre y el sistema linfático	1134
Desórdenes vasculares	1051
Desórdenes musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	1002
Desórdenes oculares	933
Desórdenes cardíacos	879
Desórdenes psiquiátricos	800

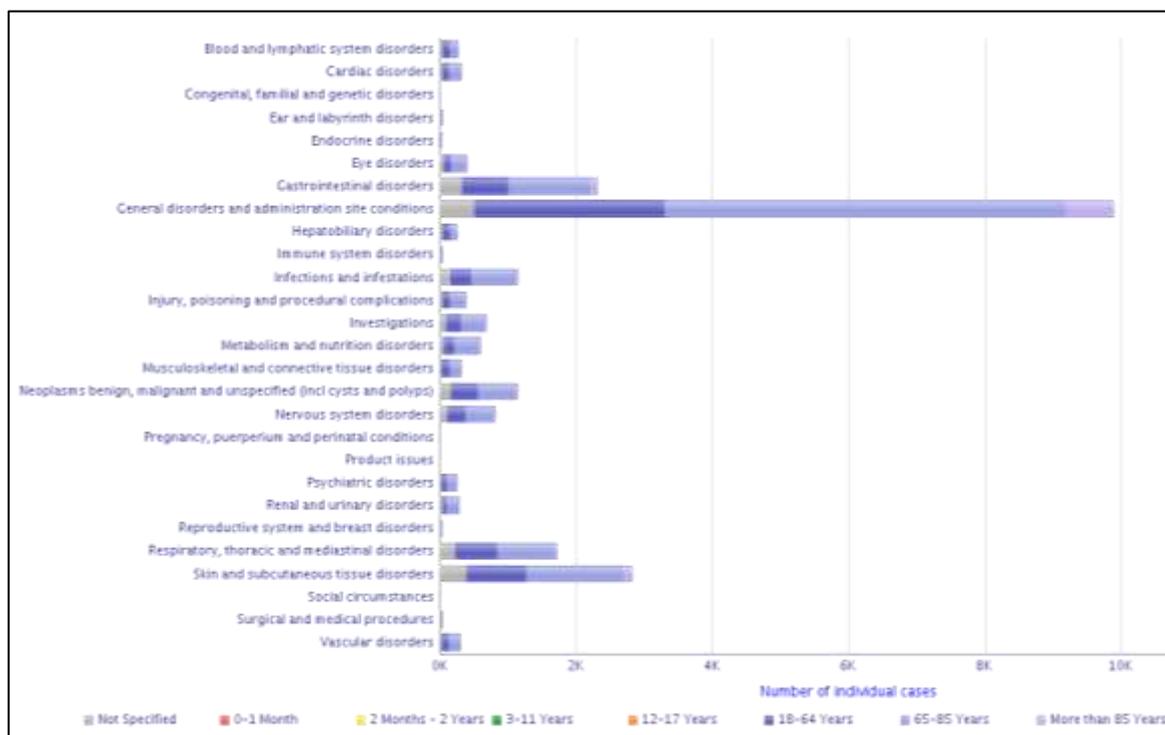
³¹ Greenhalgh J, Dwan K, Boland A, Bates V, Vecchio F, Dundar Y, et al. First-line treatment of advanced epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation positive non-squamous non-small cell lung cancer. Cochrane Database Syst Rev. el 25 de mayo de 2016;(5):CD010383.

³² WHO. VigiAccess.Uppsala Monitoring Centre. [Internet]. [Fecha de consulta: abril 2017]. URL disponible en : <http://www.vigiaccess.org/>

Desórdenes renales y urinarios	673
Desórdenes hepatobiliares	515
Procedimientos quirúrgicos y médicos	251
Desórdenes del oído y del laberinto	157
Desórdenes del sistema inmunológico	112
Desórdenes del aparato reproductor y de mama	110
Circunstancias sociales	75
Desórdenes endocrinos	56
Problemas con el producto	32
Desórdenes congénitos, familiares y genéticos	25
Embarazo, puerperio y condiciones perinatales	10

d. EUDRAVIGILANCIA³³

En la base de datos Eudravigilancia de la Agencia Europea de Medicamentos indica que hasta marzo del 2017 se reportaron las siguientes sospechas de reacciones adversas divididas de la siguiente forma:



IX. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN COSTO

a. Estimación de casos

Para la estimación de casos se utilizó la Tasa de incidencia estandarizada por sexo y edad de cáncer de pulmón en el Perú³⁴ y proyección de población INEI-2018³⁵, siendo 3248 casos anuales estimados para el país para el año 2018.

³³ Tarceva (Erlotinib). Base de datos Europea de Informes de presuntas reacciones adversas. Disponible en: <http://www.adrreports.eu/es/search.html#>

³⁴ Informe de GLOBOCAN – 2012. Organización Mundial de la Salud (OMS)

³⁵ Perú: Estimaciones y Proyecciones de población, 1950 – 2050. Instituto Nacional de Estadística e Informática (INEI)

Teniendo en cuenta la clasificación histológica^{36,37}, mutación de EGFR³⁸, estadio clínico al diagnóstico³⁹ y afiliación al Seguro Integral de Salud⁴⁰ (SIS) a junio del 2017, se obtendría 194 casos al año.

b. COSTOS

Medicamento	Precio unitario (S/)	Dosis diaria	Costo anual por paciente (S/)	Costo anual por casos estimados de ESSALUD ⁴¹ (S/)	Costo anual por casos estimados de MINSA ⁴² (S/)	Costo total anual por casos estimados (S/)
Erlotinib 150mg tableta	219.09 ⁴³	150mg	S/ 79 967.85	S/ 6 637 331.55	S/ 15 513 762.90	S/ 22 151 094.50

X. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO

a. AGENCIAS REGULADORAS

Medicamento	Food and Drug Administration (FDA) ⁴⁴	European Medicines Agency (EMA) ⁴⁵
Erlotinib (como clorhidrato) 150mg tableta	Indicado para el tratamiento de cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) localmente avanzado o metastásico después de la falla de al menos un régimen de quimioterapia previo.	Indicado en cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) metastásico. Se utiliza en: (1) pacientes con mutaciones activadoras del gen del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) que no han recibido quimioterapia previa; (2) pacientes con mutaciones activadoras de EGFR cuya enfermedad es estable después de la quimioterapia inicial. (3) pacientes que han tenido al menos un tratamiento de quimioterapia anterior que ha fracasado. También se utiliza en pacientes con cáncer de páncreas metastásico, en combinación con gemcitabina. Para el cáncer de pulmón y páncreas, los médicos deben tener en cuenta las posibilidades de supervivencia del paciente al prescribir el medicamento.

b. LISTA MODELO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD⁴⁶

En la 20° Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS para adultos, no se encuentra incluido el medicamento erlotinib 150mg tableta.

³⁶ C. Ho, K.M. Tong, K. Ramsden, D.N. Ionescu, J. Laskin. Histologic classification of non-small-cell lung cancer over time: reducing the rates of not-otherwise-specified. *Current Oncology*. 2015

³⁷ E. Amorin. *Cáncer de Pulmón*. Perú Offset Editores. 1° edición. 2012.

³⁸ Arrieta et al. Updated Frequency of EGFR and KRAS Mutations in NonSmall-Cell Lung Cancer in Latin America. *Journal of Thoracic Oncology*. 2015

³⁹ Información de Cáncer por estadio clínico. Departamento de Epidemiología y Estadística del Cáncer. INEN 2010

⁴⁰ Reporte de Afiliación al Seguro Integral de Salud (SIS). Junio 2017

⁴¹ 83 casos reportados por ESSALUD

⁴² 194 casos de MINSA

⁴³ Sistema Electrónico de Contrataciones del Estado (SEACE). ESSALUD 30/01/2017. [Internet]. [Fecha de consulta: abril 2017]. URL disponible en: <http://www.seace.gob.pe/>

⁴⁴ U.S. Food and Drug Administration (FDA). Center for Drug Evaluation and Research. [En línea]. [Fecha de consulta: Abril 2017]. URL disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2004/21743ltr.pdf

⁴⁵ European Medicines Agency (EMA). [Internet]. Fecha de consulta Abril 2017 a través de: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000618/human_med_001077.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

⁴⁶ World Health Organization (WHO) WHO model list of essential medicines – 20th edition. March 2017 [Fecha de consulta: Junio 2017]; URL disponible en: http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/20th_EML2017.pdf?ua=1

c. PNUME⁴⁷

En el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) no se encuentra incluido el medicamento erlotinib 150mg tableta.

XI. CONCLUSIONES

En base a la revisión de la literatura científica respecto al medicamento Erlotinib 150mg tableta, el Equipo Técnico acuerda incluir a la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas para el tratamiento de cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico (adenocarcinoma con mutación del gen EGFR) sin tratamiento previo para enfermedad metastásica, debido a que a pesar que no hay un impacto sobre la sobrevida global, ofrece una ventaja sobre la quimioterapia basada en platino en lo que respecta a sobrevida libre de progresión asociada a calidad de vida y a un menor riesgo de eventos adversos.

Asimismo, la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública (DGIESP) debe establecer mediante un documento técnico normativo las condiciones de uso, seguimiento y evaluación de este medicamento en relación a las conclusiones antes mencionadas.

⁴⁷ Resolución Ministerial N° 399-2015-MINSA. Documento Técnico: “Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud” Perú 2015. Fecha de acceso: Abril 2017