

Evaluación de Tecnologías Sanitarias

CÁNCER DE PULMÓN: TRATAMIENTO DE ALTO COSTO EN ENFERMEDAD AVANZADA

Guía de Práctica Clínica

Revisión | 2015



Ministerio de Salud
Presidencia de la Nación

Drogas de alto costo en el tratamiento del cáncer de pulmón avanzado

Actualización 2015

Próxima actualización: 2017

Terapia de alto costo en el tratamiento del cáncer de pulmón
metastásico / Carolina Gabay ... [et al.]. - 1a ed. - Ciudad
Autónoma de Buenos Aires: Instituto Nacional del Cáncer, 2016.
Libro digital, PDF

Archivo Digital: descarga y online
ISBN 978-987-3945-19-9

1. Cáncer. 2. Neoplasias Pulmonares. 3. Política sobre Drogas. I. Gabay, Carolina
CDD 616.9942

Autoridades

Presidente de la Nación

Ing. Mauricio Macri

Ministro de Salud de la Nación

Dr. Jorge Lemus

Instituto Nacional del Cáncer

Dr. Roberto N. Pradier

Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Dra. Julia Ismael

Dra. Celeste Díaz

Dra. Carolina Gabay

Dra. Paula Nannini

Autoras

Dra. Julia Ismael

Dra. Carolina Gabay

Dra. Silvana Cesaroni

Dra. Celeste Díaz

La presente guía representa la posición del Instituto Nacional del Cáncer de Argentina en referencia a la temática propuesta. Las recomendaciones son producto de una cuidadosa evaluación de la evidencia disponible. En ningún caso reemplaza el juicio clínico del médico tratante. Este documento no sustituye el criterio médico en la toma de las decisiones apropiadas para cada caso individual, la consulta del paciente, la familia o cuidadores.

Índice

Introducción: alcance y objetivos	12
Incidencia	13
Definición del problema	13
Revisión bibliográfica. Metodología.....	14
Preguntas de investigación.....	15
Enfermedad metastásica. Mutación EGFR.....	16
- <i>Erlotinib y Gefitinib</i>	17
- <i>Afatinib</i>	29
Re-arreglo ALK	44
- <i>Crizotinib</i>	44
- <i>Ceritinib</i>	48
Pemetrexed	50
Bevacizumab	59
Racotumomab	63
Reunión de consenso	65
Algoritmo propuesto	71
Glosario	72
Anexos	74
Bibliografía	84

Agradecimientos

A todos los profesionales e instituciones que hicieron posible la realización de este trabajo.

En especial al revisor externo, Dr. Paul Bunn, Profesor de la Division de Oncologia Medica de la Universidad de Colorado, James Dudley Chair en investigación en cáncer de pulmón, por su tiempo y dedicación para evaluar esta guía.

Por último, agradecemos a la Biblioteca de la Academia Nacional de Medicina por el soporte documental, y al panel de expertos por su participación durante el proceso de acuerdo.

Resumen ejecutivo

Introducción

Este documento es un resumen de la evidencia actual, ordenada y valorada según estándares internacionales, sumadas a las recomendaciones actuales de las sociedades médicas

Objetivo

El objetivo de este documento es aportar instrumentos para la toma de decisiones en la práctica diaria. Específicamente responde a la demanda del Banco Nacional de Drogas para drogas aprobadas en nuestro país por ANMAT. La presente actualización de la evidencia evalúa nuevos datos de las drogas ya aprobadas en nuestro país con anterioridad a 2013 (Erlotinib, Gefitinib, Bevacizumab, Pemetrexed y Crizotinib); sumándose como nuevas drogas autorizadas en este período Ceritinib y Afatinib.

Metodología

Se realizó una búsqueda bibliográfica sistemática en forma independiente por distintos miembros del Instituto Nacional del Cáncer. Para la búsqueda bibliográfica electrónica se consultó las bases de datos de Medline, Tripdatabase, Lilacs, la Biblioteca Cochrane y la base de datos de la Universidad de York. Se consultaron fuentes primarias (trabajos randomizados y controlados) y secundarias (Revisiones sistemáticas y Metaanálisis realizados con una metodología clara, evaluaciones de tecnologías sanitarias y estudios fármaco-económicos). Se sintetizó la información encontrada y se la analizó. En caso de desacuerdo las diferencias se resolvieron por consenso entre los investigadores.

Posteriormente se reunió a un panel de expertos seleccionados de distintas especialidades afines a esta patología, del ámbito público y privado, autoridades del Ministerio de Salud Nacionales (ANMAT y Banco de Drogas Nacional), representantes de diferentes puntos del territorio nacional. Bajo el método Delphi se realizaron dos rondas de preguntas y una reunión presencial, arribándose a Consenso en los distintos puntos con recomendaciones según GRADE. Un revisor externo realizó la valoración de la guía según AGREE II.

Público destinatario: enfermeros, farmacéuticos y médicos especializados en clínica, familia, oncología y neumología.

Población destinataria: pacientes con cáncer de pulmón metastásico.

Preguntas de investigación

1. ¿En pacientes CPCNP avanzado con EGFR mutado Erlotinib o Gefitinib versus quimioterapia es efectivo (SVG) y seguro como terapia de primera línea?
2. ¿En pacientes con CPCNP no seleccionados por EGFR Erlotinib o Gefitinib versus quimioterapia es efectivo (SVG) y seguro como terapia de mantenimiento?
3. ¿En pacientes con CPCNP no seleccionados por EGFR progresados a primera línea Erlotinib o Gefitinib versus quimioterapia es efectivo (SVG) y seguro?
4. ¿En pacientes CPCNP avanzado con EGFR mutado Afatinib versus quimioterapia es efectivo (SVG) y seguro como terapia de primera línea?
5. ¿En pacientes con CPCNP no seleccionados por EGFR progresados a primera línea Afatinib versus placebo es efectivo (SVG) y seguro?
6. ¿En pacientes con CPCNP no seleccionados por EGFR Erlotinib o Gefitinib versus quimioterapia es efectivo (SVG) y seguro como terapia de mantenimiento?
7. ¿En pacientes con CPCNP no seleccionados por EGFR Erlotinib o Gefitinib versus quimioterapia es efectivo (SVG) y seguro como terapia de segunda línea?
8. ¿En pacientes con CPCNP con re-arreglo ALK vírgenes de tratamiento Crizotinib versus quimioterapia es efectivo (SVG) y seguro?
9. ¿En pacientes con CPCNP con re-arreglo ALK progresados a Crizotinib o quimioterapia Ceritinib versus quimioterapia es efectivo (SVG) y seguro?
10. ¿En pacientes con CPCNP sin mutaciones activantes del EGFR ni ALK vírgenes de tratamiento el uso de Pemetrexed vs placebo o no tratamiento como terapia de mantenimiento es efectivo (SVG) y seguro?
11. ¿En pacientes con CPCNP sin mutaciones activantes del EGFR ni ALK vírgenes de tratamiento Bevacizumab vs placebo o no tratamiento como terapia de mantenimiento es efectivo (SVG) y seguro?
12. ¿En pacientes con CPCNP sin mutaciones activantes del EGFR ni ALK luego de primera línea de tratamiento Racotumomab versus placebo es efectivo (SVG) y seguro?

Desarrollo

El equipo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – ETS – perteneciente al Instituto Nacional del Cáncer de Argentina realizó una búsqueda sistemática de acuerdo a las preguntas arriba presentadas. El producto de la investigación (búsqueda de datos) fueron plasmados en un documento borrador, como la valoración crítica de la evidencia, las conclusiones y las recomendaciones según el sistema GRADE.

Recomendaciones

Erlotinib, Gefitinib primera línea:

Se recomienda en pacientes con CPCNP avanzado y presencia de mutaciones activantes del EGFR (DEL19 o L858R) Erlotinib o Gefitinib como primera línea.

Recomendación: 1A (recomendación fuerte). El beneficio en SLP y TRO supera a la carga al ser una medicación vía oral. Calidad de evidencia alta proveniente de estudios de fase III randomizados de alta calidad.

Erlotini , Gefitinib mantenimiento:

Se sugiere en pacientes con CPCNP metastásico con ausencia de mutaciones activantes del EGFR o desconocimiento de las mismas luego de 4 ciclos de quimioterapia con ausencia de progresión de enfermedad Erlotinib o Gefitinib como terapia de mantenimiento.

Recomendación: 2C (recomendación débil). Calidad de evidencia: baja. Comparaciones contra placebo, otras alternativas pueden ser igualmente razonables. El beneficio es marginal en SLP y SVG.

Segunda línea sistémica en ausencia de mutaciones activantes del EGFR:

Se desaconseja el uso de Erlotinib, Gefitinib, Afatinib en pacientes con CPCNP metastásico en ausencia de mutaciones del EGFR.

Recomendación: 1A (recomendación fuerte). El beneficio de indicar quimioterapia versus ITK EGFR en estos pacientes es superior a la carga. Calidad de evidencia: alta. Los datos son provenientes de dos ensayos randomizados diseñados para este subgrupo de pacientes.

Afatinib primera línea:

Se recomienda en pacientes con CPCNP avanzado y presencia de mutaciones activantes del EGFR (DEL19 y L858R) Afatinib como primera línea.

Recomendación: 1A (recomendación fuerte). Calidad de evidencia: alta. Los datos son provenientes de dos ensayos randomizados diseñados para este subgrupo de pacientes.

No hay evidencia que avale la superioridad de un ITK EGFR sobre otro en eficacia y seguridad.

Crizotinib primera línea:

Se recomienda Crizotinib en pacientes con CPCNP localmente avanzado o metastásico vírgenes de tratamiento con re-arreglo ALK (ALK positivo).

Recomendación: 1B. Fuerza de la recomendación fuerte, calidad de la evidencia moderada.

Crizotinib 2ª línea:

Se recomienda Crizotinib en pacientes con CPCNP localmente avanzado o metastásico con re-arreglo ALK (ALK positivo) que recibió en primera línea quimioterapia con platino.

Recomendación: 1B. Fuerza de la recomendación fuerte, calidad de la evidencia moderada.

Ceritinib:

Se recomienda Ceritinib en pacientes con CPNCP ALK+ que progresaron o presentaron intolerancia a Crizotinib.

Recomendación: 1C Recomendación fuerte, calidad de la evidencia baja.

Pemetrexed primera línea: Se recomienda el uso de la combinación platino + Pemetrexed en pacientes con CPCNP de histología no escamosa con driver oncogénico ausente (EGFR no mutado, sin re-arreglo ALK) como terapia de primera línea.

Recomendación 1A (Fuerza de recomendación: Fuerte. Calidad de evidencia: alta)

Pemetrexed mantenimiento: Se recomienda el uso de Pemetrexed (agente único) en pacientes con CPCNP de histología no escamosa que no progresaron luego de 4 - 6 ciclos de terapia de inducción basada en platino + pemetrexed, sin toxicidad residual significativa. Recomendación 1B (Fuerza de recomendación: Fuerte. Calidad de evidencia: moderada)

Bevacizumab primera línea: Se sugiere el uso de Bevacizumab asociado a la combinación de carboplatino + paclitaxel como terapia de primera línea en pacientes con diagnostico de CPCNP no escamoso EGFR no mutado, sin re-arreglo ALK, en presencia de enfermedad evaluable, PS 0-1 sin contraindicaciones clínicas para recibirlo (hemóptisis, HTA, comorbilidades CV, proteinuria significativa). Recomendación 2A (Fuerza de recomendación: Débil. Calidad de evidencia: alta)

Bevacizumab terapia de mantenimiento:

En pacientes candidatos que recibieron terapia de 1era línea con carboplatino+paclitaxel y Bevacizumab que no progresaron luego de 4-6 ciclos, pueden continuar con Bevacizumab agente único como estrategia de mantenimiento, ya que no hay estudios en los que se lo suspenda. Se debe tener en cuenta la toxicidad residual, la posibilidad de

aparición de EA serios y su monitoreo.

Racotumomab:

Se sugiere el uso de Racotumomab como terapia de mantenimiento en cáncer de pulmón no células pequeñas estadio III irresecable o estadio IV, luego de respuesta a quimioterapia de primera línea basada en platino y enfermedad de bajo volumen.

Recomendación 2C: Fuerza de recomendación débil, calidad de la evidencia baja.

Reunión de consenso 2015

El grupo coordinador del INC, diseñó un cuestionario con preguntas de tipo cerrado con opciones múltiples sobre las temáticas en cuestión representando distintos escenarios clínicos para arribar al algoritmo de tratamiento.

Preguntas al panel:

- 1- Primera línea de tratamiento en EGFR mutado
- 2- Segunda línea en ausencia de mutaciones activantes
- 3- Primera línea con re-arreglo ALK
- 4- Segunda línea con re-arreglo ALK, post Crizotinib asintomáticos
- 5- Segunda línea con re-arreglo ALK, post Crizotinib sintomáticos
- 6- Primera línea sin mutaciones activantes PS 0-1
- 7- Primera línea sin mutaciones activantes PS 2
- 8- Terapia de mantenimiento

El total elegido de expertos fue de 30, de los cuales 26 aceptaron participar del proceso. Se planificaron 2 rondas de preguntas. Se les envió por correo electrónico el cuestionario para que respondan la primera ronda de consulta a quienes habían enviado el formulario de declaración de conflictos de intereses completo. La tasa de respuesta de la primera ronda fue 92,31%. La segunda ronda de preguntas se inició 10 días antes de la reunión presencial, constanding también de 8 preguntas. Se envió el documento de cáncer de pulmón metastásico y material teórico del método Delphi. El total de encuestados en segunda ronda fue 23, con una tasa de respuesta de 73,91%. De los participantes de este consenso, asistieron a la reunión presencial un 70,83%.

Hubo acuerdo en todos los puntos planteados arribando al algoritmo final. En la discusión de todas las preguntas, surgió además la fuerte recomendación de que el paciente con cáncer de pulmón debe recibir el mejor cuidado de soporte clínico en forma simultánea a cualquier terapia, el médico tratante debe estar atento a los síntomas estratificarlos en el riesgo para el tratamiento oportuno y adecuado de los mismos. La derivación al médico de cuidados paliativos debe ser temprana en el cuidado de estos pacientes, ya que el punto final calidad de vida es cardinal en todo paciente oncológico, especialmente en aquellos sin chances de curación.

Todo médico a cargo de pacientes con esta patología debe estar muy bien entrenado en valorar el estado funcional del paciente tanto sea Performance Status o Score de Karnofsky, la recomendación del panel de expertos es añadir una tabla resumida de estas escalas en el documento final.

Asimismo, se planteó el alto costo de estas medicaciones, las cuales deben ser evaluadas a través de evaluaciones económicas de costo-efectividad. Se reconocen las desigualdades de acceso a la medicación y las diferentes barreras de accesibilidad. Deben implementarse políticas públicas de distribución de los recursos. Mencionan que es responsabilidad del médico prescriptor el uso racional del medicamento.

Se hizo referencia a que en un sistema de salud fragmentado, cuando un paciente se encuentra con la dificultad administrativa de conseguir tal o cual droga, que si bien está aprobado por la autoridad competente, no está disponible en el banco de droga hospitalario, le añade otro problema además de la enfermedad que lo aqueja. Se planteó que debe reforzarse a nivel hospitalario los Sistemas de Asistencia Social como apoyo de los pacientes enfermos oncológicos de menos recursos.

Introducción: alcance y objetivos

El cáncer de pulmón es la principal causa de muerte por cáncer en los Estados Unidos. Se estima que para el año 2015 se diagnosticaran 221.200 nuevos casos y aproximadamente 158040 muertes. Se han hecho progresos en relación los métodos de screening y diagnóstico. Los avances a nivel del tratamiento se relacionan principalmente con la radioterapia y la aparición de las terapias dirigidas.

Este documento es un resumen de la evidencia actual, ordenada y valorada según estándares internacionales, sumadas a las recomendaciones actuales de las sociedades médicas (nacionales e internacionales).

Las drogas seleccionadas responden a la demanda del Banco Nacional de Drogas, en cuanto a drogas de alto costo aprobadas en nuestro país.

Para el tratamiento sistémico del cáncer de pulmón en nuestro país se encuentran aprobadas las siguientes drogas de alto costo: Erlotinib, Gefitinib, Afatinib, Cetuximab, Crizotinib, Ceritinib, Bevacizumab, Pemetrexed y Racotumomab, los cuales presentan diferentes vías de administración y perfiles de efectividad y seguridad.

El objetivo de este documento es aportar instrumentos para la toma de decisiones en la práctica diaria relacionadas con las drogas de alto costo.

Tabla ANMAT

Tabla 1	ANMAT	FDA	DOSIS	INDICACION
Erlotinib	Disposicion: 8270/11 5453/10	1° línea en CPCNP metastásico con EGFR DEL19 o L858R (2013). Mantenimiento en CPCNP luego de 4 ciclos de doblete de platino con ausencia de PE (2010). CPCNP luego de fallo a una o dos líneas de tto sistémico (2004).	150 mg día vía oral.	(8270/11) 1° línea CPCNP metastásico con mutaciones activadoras del EGFR. (8270/11) Mantenimiento CPCNP metastásico luego de ausencia progresión de QT con platino. (5453/10) Monoterapia luego de por lo menos un régimen de quimioterapia en CPCNP metastásico.
Gefitinib	Disposición: 4262/12 0125/10	Primera línea en CPCNP metastásico con EGFR DEL19 o L858R (2015).	250 mg día vía oral	(4262/12) 1° línea en CPCNP metastásico con mutaciones activadoras del EGFR. (0125/10) CPCNP metastásico que hayan recibido quimioterapia previamente.
Afatinib	Disposición 7055/13	Primera línea CPCNP metastásico con EGFR DEL19 o L858R (2013).	40 mg/50 mg día via oral	(7055/13) CPCNP localmente avanzado o metastásico con mutaciones del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).
Crizotinib Xalkori	Disposición 1836/12	26/08/2011 20/11/2013	250mg V.O dos por día	(1836/12) CPCNP con resultado positivo para la quinasa de linfoma anaplásico (ALK+) localmente avanzado o metastásico determinado mediante test aprobado por la FDA.
Ceritinib Zycadia	Disposición 19757/15	04/2014	750mg V.O una vez por día	(19757/15)CPCNP localmente avanzado o metastásico positivo para la quinasa de linfoma anaplásico (ALK) que ha progresado o a presentado intolerancia al Crizotinib.
Pemetrexed	Disposicion 0754/11	Combinación con cisplatino como terapia de 1° línea en pts con CPCNP localmente	500 mg/m ² cada 21 días EV	(0754/11) En combinación con Cisplatino para el tto en 1° línea de pts con CPCNP no escamoso localmente avanzado o

		avanzado o metastásico no escamoso (2008) Monoterapia para mantenimiento en pts que no progresaron luego de QT basada en platino. Monoterapia en 2º línea (2004)		metastásico. Como monoterapia en pts con CPCNP no escamoso localmente avanzado o metastásico que recibieron QT previa. Para el tto de mantenimiento en pts con CPCNP no escamoso localmente avanzado o metastásico que no progresaron luego de 4 ciclos de QT 1º línea con un agente platino.
Bevacizumab	Disposicion 4390/10	En combinación con carboplatino y paclitaxel como tto 1º línea en ptes CPCNP no escamoso irresecable, metastásico o recidivante. (2010)	15 mg/kg de peso cada 21 días EV	(4390/10) Asociado a QT basada en platino para el tto de 1º línea en ptes CPCNP avanzado no resecable, metastásico o recidivante a excepción de los que tengan un predominio histológico de células escamosas.
Racotumomab	Disposición : - 1446/13		1mg en 4 sitios cada 14 días por 5 sesiones, luego 4 dosis cada 28 días	(1446/13) Tto de pts con CPCNP recurrentes o con estadios avanzados. Tto de pts con CPCNP independientemente del estadio, que no sean susceptibles de recibir ninguna otra opción terapéutica oncoespecífica estándar (QT y/o RT).

¹ Disposición ANMAT de aprobación del prospecto vigente.

² Fecha de aprobación FDA para la indicación descripta.

³ Dosis de presentación.

⁴ Dosis recomendada de tratamiento para la indicación descripta.

Incidencia

El promedio anual de casos en nuestro país, en ambos sexos es de 11.244 (9,8%) con una incidencia en hombres de 7690 (14%) y en mujeres de 3554 (5,9%) (datos estimados por la OMS para Argentina en el año 2012).

El cáncer de pulmón ocasiona más de 9000 muertes por año en ambos sexos lo cual equivaldría a un 15% del total de defunciones por cáncer, el 70% de las cuales se producen en hombres.

En la Argentina, la mortalidad por cáncer de pulmón ha disminuido en los hombres desde 1980. Este descenso es más marcado a partir de 1996 con un porcentaje estimado de cambio anual (PECA) de aproximadamente 2%. Por el contrario, en las mujeres la mortalidad por este cáncer aumentó – también a un ritmo sostenido – con un promedio anual del 2% en el periodo 1996-2011.

Definición del Problema

En los últimos años se han producido adelantos en el tratamiento del cáncer de pulmón debido principalmente al descubrimiento de alteraciones moleculares relacionadas con la carcinogénesis. La identificación de estas alteraciones permitió la creación de terapias moleculares dirigidas. Las nuevas moléculas están asociadas a un alto costo.

La presente actualización de la evidencia evalúa nuevos datos de las drogas ya aprobadas en nuestro país con anterioridad a 2013 (Erlotinib, Gefitinib, Bevacizumab, Pemetrexed y Crizotinib); sumándose como nuevas drogas autorizadas en este período Ceritinib y Afatinib.

Público destinatario: enfermeros, farmacéuticos y médicos especializados en clínica, familia, oncología y neumonología.

Población destinataria: pacientes con cáncer de pulmón metastásico.

Revisión Bibliográfica

Metodología

Se realizó una búsqueda electrónica de publicaciones en idioma inglés y español. La franja de tiempo para la búsqueda fue entre el 1 de mayo de 2013 hasta fines de julio de 2015 inclusive.

Los tipos de estudios buscados fueron ensayos clínicos randomizados, revisiones sistemáticas, metanálisis y estudios de costo-efectividad. La búsqueda se llevó a cabo en las siguientes bases: PubMed clinical queries, LILACS, The Cochrane library, Tripdatabase; búsquedas manuales en NICE, AHR, SIGN, SMC, HTA de NIHR, CIGNA, AETNA así como en google.

Se realizó una búsqueda bibliográfica sistemática en forma independiente por distintos miembros del Instituto Nacional del Cáncer. Para la búsqueda bibliográfica electrónica se consultó las bases de datos de Medline, Tripdatabase, Lilacs, la Biblioteca Cochrane y la base de datos de la Universidad de York. Se consultaron fuentes primarias (trabajos randomizados y controlados) y secundarias (revisiones sistemáticas y metanálisis realizados bajo una metodología clara, evaluaciones de tecnologías sanitarias y estudios fármaco-económicos). Se sintetizó dicha información y se la analizó.

En aquellos casos donde hubo desacuerdos, las diferencias se resolvieron por consenso entre los investigadores.

Los criterios de inclusión fueron:

- artículos en inglés o español;
- fecha de publicación: 2013 - 2015;
- adultos mayores de 18 años;
- artículos con reporte de efectividad, costo-efectividad o seguridad para la comparación de interés.
- estudios con descripción del diseño y métodos.
- evaluaciones de tecnologías sanitarias, guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas, metanálisis y ensayos clínicos aleatorizados.

Criterios de exclusión:

- otro idioma por fuera del inglés o español
- estudios en animales o in vitro
- reportes de casos, series de casos o casos y controles
- otras intervenciones por fuera del objeto de revisión (Erlotinib, Gefitinib, Afatinib, Cetuximab, Pemetrexed, Crizotinib, Ceritinib, Bevacizumab y Racotumomab)
- otra situación clínica que la analizada (para todas las drogas mencionadas: cáncer de pulmón metastásico o EIIIB NSCLC)
- otra patología (diferente a cáncer de pulmón)

Puntos finales: desde el paciente: SVG, SLP; desde las drogas: seguridad.

Luego de finalizar este proceso, se convocó al panel de expertos provenientes de diversas especialidades afines a esta patología, del ámbito público y privado, así como autoridades del Ministerio de Salud de la Nación (ANMAT y Banco de Drogas Nacional) y representantes provenientes de diferentes puntos del territorio nacional.

De acuerdo al método Delphi, se realizaron dos rondas de preguntas a distancia, arribándose al consenso en todos los puntos tratados.

Un revisor externo se encargó de la valoración de la guía, según el sistema AGREE.

Términos MESH

Erlotinib: ("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]) AND ("2013/08/01"[Date - Publication] : "2015/08/01"[Date - Publication])

Gefitinib: ("Gefitinib"[Supplementary Concept] OR "Gefitinib"[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]) AND ("2013/08/01"[Date - Publication] : "2015/08/01"[Date - Publication])

Afatinib: ("BIBW 2992"[Supplementary Concept] OR "BIBW 2992"[All Fields] OR "Afatinib"[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])

Crizotinib: ("Crizotinib"[Supplementary Concept] OR "Crizotinib"[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])

Ceritinib: ("Ceritinib"[Supplementary Concept] OR "Ceritinib"[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])

Bevacizumab: ("Bevacizumab"[Supplementary Concept] OR "Bevacizumab"[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])

Pemetrexed: ("pemetrexed"[Supplementary Concept] OR "pemetrexed"[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])

Racotumomab: Términos MESH: ("Racotumomab"[Supplementary Concept] OR "Racotumomab"[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])

Los resultados de la búsqueda se pueden consultar a continuación, según cada instrumento – tablas – todas ellas separadas de acuerdo al criterio de búsqueda.

De todos los artículos hallados, se realizó una primera selección mediante resumen (abstract), a fin de cotejar los criterios de inclusión. Se analizó la calidad de la evidencia a través de GRADE, utilizándose para la valoración de revisiones sistemáticas, metanálisis la herramienta SIGN y AGREE para las guías de práctica clínica.

Preguntas de investigación:

1. ¿En pacientes CPCNP avanzado con EGFR mutado Erlotinib o Gefitinib versus quimioterapia es efectivo (SVG) y seguro como terapia de primera línea?
2. ¿En pacientes con CPNPC no seleccionados por EGFR Erlotinib o Gefitinib versus quimioterapia es efectivo (SVG) y seguro como terapia de mantenimiento?
3. ¿En pacientes con CPNPC no seleccionados por EGFR progresados a primera línea Erlotinib o Gefitinib versus quimioterapia es efectivo (SVG) y seguro?
4. ¿En pacientes CPCNP avanzado con EGFR mutado Afatinib versus quimioterapia es efectivo (SVG) y seguro como terapia de primera línea?

5. ¿En pacientes con CPNPC no seleccionados por EGFR progresados a primera línea Afatinib versus placebo es efectivo (SVG) y seguro?
6. ¿En pacientes con CPNPC no seleccionados por EGFR Erlotinib o Gefitinib versus quimioterapia es efectivo (SVG) y seguro como terapia de mantenimiento?
7. ¿En pacientes con CPNPC no seleccionados por EGFR Erlotinib o Gefitinib versus quimioterapia es efectivo (SVG) y seguro como terapia de segunda línea?
8. ¿En pacientes con CPNPC con re-arreglo ALK vírgenes de tratamiento Crizotinib versus quimioterapia es efectivo (SVG) y seguro?
9. ¿En pacientes con CPNPC con re-arreglo ALK progresados a Crizotinib o quimioterapia Ceritinib versus quimioterapia es efectivo (SVG) y seguro?
10. ¿En pacientes con CPNPC sin mutación activantes del EGFR ni ALK vírgenes de tratamiento el uso de Pemetrexed vs. placebo o no tratamiento como terapia de mantenimiento es efectivo (SVG) y seguro?
11. ¿En pacientes con CPNPC sin mutaciones activantes del EGFR ni ALK vírgenes de tratamiento Bevacizumab vs placebo o no tratamiento como terapia de mantenimiento es efectivo (SVG) y seguro?
12. ¿En pacientes con CPNPC sin mutaciones activantes del EGFR ni ALK luego de primera línea de tratamiento RACOTUMOMAB versus placebo es efectivo (SVG) y seguro?

Enfermedad Metastásica

Inhibidores de tirosina quinasa del EGFR (ITK EGFR):

La tecnología

El receptor del factor de crecimiento epidérmico 1 (EGFR) pertenece a la familia de receptores de crecimiento transmembrana ErbB. Esta familia, de 4 miembros, presenta un dominio extracelular que reconoce el ligando, un dominio transmembrana y otro intracelular con actividad de tirosina quinasa. La activación del receptor a través de la unión al ligando genera dimerización del mismo con activación de la actividad de tirosina quinasa. Esta secuencia desencadena una vía de señalización intracelular que interviene en la proliferación celular e inhibición de la apoptosis.

Las mutaciones en el EGFR están presentes aproximadamente, según la serie, en un 10% de la población caucásica y un 25 a 35% de la población asiática con CPCNP. Con respecto a Latinoamérica y Argentina se publicó una cohorte de 5.738 muestras de pacientes con CPCNP hallándose un 26% de pacientes con mutaciones del EGFR con una frecuencia de 14,4% en Argentina. También se observó en esa cohorte asociación entre la presencia de la mutación con: género femenino, la ausencia del antecedente de tabaquismo y tener origen étnico aborigen o mestizo¹.

Las mutaciones en el EGFR generan activación constitutiva en ausencia del ligando con la siguiente estimulación de la proliferación celular y freno de la inhibición de la apoptosis. Más del 90% de las

mutaciones activantes del EGFR se encuentran dentro del dominio con actividad de tirosina quinasa entre los exones 18 y 24.

Las mutaciones del EGFR activantes más frecuentes, también llamadas comunes, son delección del exón 19 (DEL19) en un 45 a 50% y la mutación puntual en el exón 21 con sustitución de leucina por arginina (L858R) en un 40 a 45%.

Si bien inicialmente estas mutaciones se describieron con más frecuencia en pacientes con histología compatible con adenocarcinoma, en mujeres asiáticas y no fumadoras actualmente estas características clínico-patológicas no reemplazan el estudio de su presencia en el tejido tumoral. Siendo mandatorio su realización en pacientes con adenocarcinoma.

Los inhibidores de tirosina quinasa del EGFR (ITK EGFR) son drogas de administración oral y bajo peso molecular que inhiben dicha actividad del dominio intracelular del receptor por bloqueo del sitio de unión al ATP. Según su mecanismo pueden ser reversibles o irreversibles así como selectivos del EGFR o ser activos también contra otros miembros de la familia ErbB. Mediante la unión a dicho sitio, interrumpen la señalización río abajo inhibiendo la vía que se encuentra activada constitutivamente, ligando independiente, cuando el EGFR está mutado y de esta manera suprimen el estímulo proliferativo.

Erlotinib y Gefitinib son inhibidores reversibles, competitivos y selectivos del EGFR aprobados por la FDA para el tratamiento de CPCNP metastásico como primera línea en pacientes portadores de mutaciones del EGFR DEL19 y L858R, si bien Erlotinib también se encuentra aprobado por dicha agencia regulatoria para CPCNP metastásico luego de la falla a una línea de quimioterapia (2004) y mantenimiento en pacientes que no han progresado luego de 4 ciclos con doblete de platino (2010) independientemente de la presencia o no de mutación del EGFR.

Aunque el mecanismo de acción entre estos fármacos es similar, sus diferencias estructurales le dan distinto perfil fármaco-cinético con un patrón de toxicidad que se superpone pero no es equivalente.

Afatinib es un inhibidor irreversible, covalente, y no selectivo por bloquear a otros miembros de la familia ErbB, aprobado por la FDA en julio del año 2013 para CPCNP metastásico con mutación DEL19 o L858R del EGFR con patrón similar de toxicidad a Erlotinib y Gefitinib.

Por lo tanto, las mutaciones del EGFR y sus respectivos ITK EGFR han adquirido un rol importante en el tratamiento del CPCNP en los últimos años.

Análisis de la Evidencia:

Erlotinib y Gefitinib

RANDOMIZADOS FASE II- III PRIMERA LINEA EGFR MUTADO						
Referencia	Diseño	Punto Final	Periodo	Ramas	Resultados	GRADE
Zhou C. y colⁱ Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomized, phase 3 study. Lancet Oncol 12 (8): 735-42, 2011.	N: 165 Población: Pacientes con CPCNP estadio IIIB o IV (6° AJCC) con mutaciones del EGFR (delección del exón 19 o mutación puntual del exón 21 L858R), ECOG hasta 2 sin tratamiento sistémico previo. Origen chino. Incluye > 65 años. Diseño: Abierto	Primario: SLP Secundario: supervivencia global (SVG), TRO, tiempo a la progresión, duración de la respuesta, seguridad y calidad de vida.	24 de agosto 2008 a 17 de julio 2009. Fecha de corte para análisis: 16 de agosto 2010.	Experiment al: (n:82) Erlotinib 150mg día Control: (n: 72) Gemcitabina 1000mg/m ² D1 y D8 + Carboplatino AUC 5 D1, cada 21 días por 4	Mediana SLP: Erlotinib 13,1 meses (m) (IC95% 10,58-16,53) vs. Control 4,5 meses (IC95% 4,21-5,42). HR 0,16 (IC95% 0,10-0,26; p<0,0001). Este efecto fue independiente de la edad, sexo, PS, histología, estadio o estatus fumador. TRO: Erlotinib 83% (68/82) Control 36% (26/72); p<0,0001. Mediana SVG: al momento de la publicación no estaban disponibles los datos finales.	+++ No ciego

	<p>Randomizado 1:1 Multicéntrico <u>Estratificación:</u> Adenocarcinoma vs no adenocarcinoma. Exposición al tabaco. Tipo de mutación del EGFR.</p>			ciclos (QT).	<p><u>Mortalidad:</u> Erlotinib 16/82 (20%) y QT 12/72 (17%). <u>Toxicidad:</u> QT se asoció a eventos hematológicos en G3-G4 (neutropenia, trombocitopenia). Erlotinib se asoció a rash cutáneo, incremento de transaminasas y diarrea, en G1-G2 <u>Calidad de vida:</u> fue mejor para Erlotinib (FACT-L y LCS scores).</p>	
<p>Zhou C. y coliii</p> <p>Final overall survival from a randomised, phase III study of Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment of EGFR mutation positive advanced non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802)</p> <p>Annals of Oncology 26:1877-1833.2015</p> <p>Actualización 2015</p>	<p>Ver Arriba: Zhou C. y col Análisis final de sobrevida sobre población intentada tratar Análisis posthoc del impacto de la terapia a la progresión sobre sobrevida global.</p>	Reporte final de SVG	<p>Mediana de seguimiento para SVG: 25,9 meses.</p> <p>Fecha de corte para análisis: 21 de diciembre de 2012.</p>	<p>Ver Arriba: Zhou C. y col. La terapia a la progresión fue desbalanceada globalmente y en el subgrupo con delección del exón 19.</p>	<p><u>Mediana SVG:</u> Erlotinib 22,8 m vs. Control 27,2 m. HR= 1,19 (IC95% 0,83-1,71; p= 0,2663). <u>Mediana SVG DEL19:</u> Erlotinib 27m vs. Control 31,5m. HR: 1,52 (IC95% 0,91-2,52; p= 0,1037). <u>Mediana SVG L858R:</u> Erlotinib 21,5m vs. Control 18,3m. HR: 0,92 (IC95% 0,55-1,54; p= 0,7392). Sin diferencia en análisis de subgrupos clínicos. <u>Terapia post-progresión:</u> 36,6% en rama Erlotinib. 22,2 % en ram QT. Subgrupo de pts que recibieron ITK EGFR y QT >SVG que los que recibieron solamente Erlotinib o QT. SVG para Erlotinib y QT 29,7m vs 20,7m si recibieron solamente Erlotinib (p<0,0001). SVG para Erlotinib y QT 29,7m vs 11,2 m para los que recibieron QT sola (p<0,0001). HR: 1,69 (IC95% 1,74-5,07) ITK EGFR vs. ITK EGFR +QT. HR: 2,97(IC95% 1,74-5,07) QT vs ITK EGFR +QT.</p>	Ver arriba.
<p>Chen G. y coliv</p> <p>Quality of life (QoL) analyses from OPTIMAL (CTONG-0802), a phase III, randomised, open-label study of first-line Erlotinib versus chemotherapy in patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung</p>	<p>Ver Arriba: Zhou C. y col. Reporte de calidad de vida y SLP Fueron incluidos para el análisis de calidad de vida 128 pts (83.2%), 74 del grupo experimental y 54 del grupo control. Utilizan Functional Assessment of Cancer Therapy-Lung (FACT-L) questionnaire, Trial Outcome Index (TOI) and Lung Cancer Subscale (LCS Non adenocarcinoma). Fueron medidos al</p>	<u>Primario:</u> SLP	<p>Mediana de seguimiento de : 19,8 m Fecha de corte para análisis: 07 de enero 2011.</p>	<p>Ver Arriba: Zhou C. y col.</p>	<p>La rama de Erlotinib tuvo mejor calidad de vida comparada con QT para todas las escalas hasta el ciclo 4. No hay datos comparativos luego del ciclo 4 porque la mayoría de los pts del grupo QT habían progresado. <u>Mediana SLP:</u> Erlotinib 1,7m vs control 4,6 m HR: 0,164 (IC95% 0,105-0,256; P < 0,0001). La p no fue ajustada para comparaciones múltiples (regresión logística con co-variables). La calidad de vida no fue diseñada con poder para</p>	Ver arriba.

cancer (NSCLC). Annals of Oncology 24: 1615–1622, 2013 Actualización 2015	inicio y cada 6 semanas. La media del score inicial fue similar en ambos grupos.				detectar diferencia significativa. Hay desbalance entre los pts incluidos en ambas ramas (Los pts con Erlotinib por tener más tiempo de tto respondieron más veces los cuestionarios).	
Rosell R. y col^v Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomized phase 3 trial. Lancet Oncol 13 (3): 239-46, 2012. Actualización 2015	<u>N</u> : 1227 pacientes elegibles, 174 (10%) portadores de la mutación. <u>Población</u> : Pacientes con CPCNP estadio IIB o IV (6°AJCC) sin tratamiento previo con mutación del EGFR (deleción del exón 19 ó mutación puntual L858R del exón 21), ECOG hasta 2. <u>Población europea</u> . <u>Diseño</u> : Abierto Randomizado 1:1 Multicentrico <u>Estratificación</u> : Tipo de mutación. ECOG. El mayor porcentaje de pacientes fueron mujeres, no fumadores y subtipo histológico de adenocarcinoma. La mutación mas frecuente fue DEL 19.	<u>Primario</u> : SLP <u>Secundario</u> : Tasa de respuesta, SVG sin censura al momento del entrecruzamiento.	Febrero 2007 a Enero 2011. Mediana de seguimiento: 18,9 m para Erlotinib y 14,4 m para quimioterapia. Fecha de corte para análisis: 26 de enero de 2011.	<u>Experimental</u> : (n:86) Erlotinib 150 mg/día <u>Control</u> : (n:87) Cisplatino 75mg/m ² + Docetaxel 75mg/m ² o Gemcitabine 1250mg/m ² D1 y 8 o Carboplatin o AUC 5 si se asocia a Gemcitabine y AUC 6 si se asocia a Docetaxel Por 4 ciclos (QT).	<u>Mediana SLP</u> : Erlotinib 9,7m (IC95% 8,4-12,3) vs control 5,2m (IC95% 4,5-5,8) HR= 0,37 (IC 95% 0,25 - 0,54; p < 0,0001) <u>Toxicidad</u> : La toxicidad mas frecuente G3/G4 fue rash (13%) para Erlotinib seguida de elevación de transaminasas (2%) sin reporte de estas en grupo control. En el grupo control se registró neutropenia G3/G4 un 22% y anemia G3/G4 un 4% para QT. El registro de efectos adversos serios fue de 5% para Erlotinib vs 20% en QT. Hubo 1 muerte asociada al tto en la rama Erlotinib y 2 en el grupo control. 76% del grupo control entrecruzo a recibir ITK EGFR. <u>Mediana SVG</u> : Erlotinib 19,3m (IC95% 14,7-26,8) vs control 19,5m (16,1-no determinada). HR 1,04 (IC95% 0,65-1,68; p=0,87)	+++ No ciego
Leon L. F. y colvi Overall survival analyses of first -line Erlotinib versus chemotherapy in the EURTAC study population controlling for the use of post-study therapy. Annals of Oncology 25 (Supplement 4): iv426–iv470, 2014	Ver arriba: Rosell R. y col. Análisis de sobrevida global usando dos modelos estadísticos para control de terapia postestudio. Método 1: Modelo de hazard proporcional de Cox con datos censurados al tiempo de inicio de 2° línea. Método 2: Modelo de Cox ajustado para la exposición de tto de 2° línea como covariable tiempo dependiente.	<u>Primario</u> : SVG	fecha de corte para análisis: 11 de abril 2012.	Ver arriba: Rosell R. y col.	<u>Mediana SVG</u> : Erlotinib 22,9m vs Control 19,6m HR 0,92 (IC95% 0,63-1,35; p= 0,68) Cuando se ajustó por edad, género, ECOG, antecedentes de tabaquismo y subtipo de mutación: HR 0,86 (IC95% 0,58-1,27; p=0,21). <u>Método 1</u> : <u>Mediana SVG</u> : Erlotinib no alcanzada vs Control 20,8m HR 0,68 (IC95% 0,37-1,25 p= 0,21) HR ajustado: 0,63 (IC95% 0,34-1,19) <u>Método 2</u> : <u>Mediana SVG</u> : HR 0,69 (IC95% 0,38-1,26). HR ajustado 0,65 (IC95% 0,35-1,20)	No aplicable
Wu Y. y colvii First line Erlotinib versus Gemcitabine/Cisplatin in patients with advanced EGFR	<u>N</u> :217 <u>Población</u> : Pts asiáticos con CPCNP EIII B o IV (6° AJCC) con mutación del EGFR (deleción del exón 19 o mutación puntual L858R del exón	<u>Primario</u> : SLP <u>Secundario</u> : SVG, seguridad, tasa de respuesta objetiva.	Marzo 2011 a junio 2012. Mediana seguimiento	<u>Experimental</u> : (n:110) Erlotinib 150 mg día <u>Control</u>	<u>Mediana SLP</u> : Erlotinib 11m vs control 5,6m HR 0,42 (IC95% 0,27-0,66; p=0,0001) <u>Mediana SVG</u> : Erlotinib 26,3m vs Control 25,5m	+++ No ciego No explica como randomiza

<p>mutations positive non small cell lung cancer: analyses from phase III randomized, open-label ,ENSURE study.</p> <p>Annals of oncology 26:1883-1889,2015</p>	<p>21), ECOG hasta 2. Incluye > 65años. Diseño: Abierto. Multicéntrico (China, malasia, filipinas). Randomizado 1:1 Permite entrecruzamiento entre los 2 grupos. Estratificación: Subtipo de mutación, ECOG, género y país. Excluye MTS en SNC. No documenta terapia post progresión. El > porcentaje de pts en ambos grupos incluye mujeres y no fumadores. <2% histología escamosa. Subtipo de mutación más fcte DEL19 en ambos grupos (>50%)</p>		<p>28,9m para Erlotinib y 27,1m para QT. Fecha de corte para análisis: Jul/12 por análisis interino de comité revisor. Fecha de corte de análisis para SVG: 25/04/14</p>	<p>(n:107) Gemcitabine 1250 mg/m2 D1 y D8 + Cisplatino 75mg/ m2 cada 3 semanas por 4 ciclos.</p>	<p>HR 0,91 (IC95% 0,63-1,31; p=0,607). De la rama Erlotinib 65,5% realizó 2º línea con componentes de platino. De la rama control 85,6% realizó ITK EGFR como 2º línea. Toxicidad: Una muerte asociada a Erlotinib (tromboembolismo pulmonar). 3 muertes asociadas a grupo control. En grupo experimental la toxicidad más frecuente grado 3 fue rash.</p>	
<p>Mitsudomi T. y col ^{viii} Gefitinib versus Cisplatin plus Docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomized phase 3 trial. <i>Lancet Oncol 2010</i> Actualización 2015</p>	<p>N: 177 Población: japonesa menores de 75 años con CPCNP estadio IIIB-IV (6º AJCC) o recurrencia postoperatoria con EGFR mutado (delección del exón 19 ó mutación puntual L858R en el exón 21) sin tratamiento previo. Diseño: Abierto. Randomizado 1:1 Multicéntrico.</p>	<p>Primario: SLP Secundario: SVG</p>	<p>31 de marzo 2006 a 22 de junio 2009.</p>	<p>Experiment al: (n=88) Gefitinib 250 mg día. Control: (n=89) Docetaxel 60mg/m2 + Cisplatino 80mg/m² cada 21 días por 3 a 6 ciclos (QT).</p>	<p>Mediana SLP: Gefitinib 9,2m (IC95% 8-13,9) vs Control 6,3m (IC95% 5,8-7,8) HR 0,489 (IC95% 0,336-0,71; p<0, 0001). TRO: 62,1% Gefitinib (36/58) 32,2% QT (19/59). Toxicidad: mielosupresión, alopecia y fatiga fueron los efectos más frecuentes para Cisplatino-Docetaxel. Toxicidad dérmica, disfunción hepática y diarrea fueron más frecuentes en Gefitinib. Enfermedad intersticial pulmonar 2,3%, un caso mortal en la rama Gefitinib.</p>	<p>+++ No ciego</p>
<p>Mitsudomi T. y col ix Updated overall survival results of WJTOG 3405, a randomized phase III trial comparing Gefitinib (G) with cisplatin plus docetaxel (CD) as the first-line treatment for patients with non-small cell lung cancer harboring mutations of the epidermal growth factor receptor (EGFR). <i>J Clin Oncol 30, 2012 (suppl; abstr 7521)</i> Actualización 2015</p>	<p>Ver arriba: Mitsudomi T. y col. Reporte de sobrevida mediana.</p>	<p>Ver arriba: Mitsudomi T. y col.</p>	<p>Mediana de seguimiento: 34 m. Fecha de corte para análisis: 31 de julio 2011.</p>	<p>Ver arriba: Mitsudomi T. y col.</p>	<p>Mediana SVG: Gefitinib 36m vs Control 39m. HR 1,185 (IC95% 0,767-1,829). 91% de la rama QT recibió ITK EGFR. 61% de Gefitinib recibió doblete de platino</p>	<p>Ver arriba: Mitsudomi T. y col</p>
<p>Mitsudomi T. y colx Final overall survival results of WJTO3405 a randomized phase 3 trial comparing Gefitinib (G) with cisplatin plus</p>	<p>Ver arriba: Mitsudomi T y col. Reporte de sobrevida mediana final.</p>	<p>Ver arriba: Mitsudomi T y col.</p>	<p>Mediana de seguimiento: 59.1 m. Fecha de corte para</p>	<p>Ver arriba: Mitsudomi T y col.</p>	<p>Mediana SVG: Gefitinib 34,8m (IC95% 26-39,5) vs Control 37,3m (IC95% 31,2-45,5) HR: 1,252 (IC95% 0,883-1,775). En el grupo control 9% nunca recibió un ITK EGFR. 36% de grupo Gefitinib nunca</p>	<p>Ver arriba: Mitsudomi T. y col</p>

docetaxel (CD) as the first-line treatment for patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring mutations of the epidermal growth factor receptor (EGFR). JCO 2014 Actualización 2015			análisis: 30 de septiemb re 2013		recibió QT.	
Mok TS. y col^{xi} Gefitinib or Carboplatin-Paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. IPASS. N Engl J Med 361 (10): 947-57, 2009	N: 1217 Población: Pacientes asiáticos con CPCNP estadio IIIB o IV (6º AJCC) que no han recibido previamente quimioterapia, no fumadores o poco fumadores que han abandonado el hábito (<100 cigarrillos en su vida). Diseño: Abierto. Randomizado 1:1 Multicéntrico.	Primario: SLP Secundario: SVG, respuesta objetiva, calidad de vida, reducción de síntomas, seguridad y perfil de eventos adversos.	Marzo 2006 a Octubre 2007	Experiment al: (n:609) Gefitinib 250mg/día Control: (n:608) Carboplatino o (AUC 5 ó 6) + Paclitaxel 200mg/m ² cada 21 días por 6 ciclos.	SLP: a 12 meses la tasa de SLP fue 24,9% con Gefitinib vs 6,7% con Paclitaxel-Carboplatino. HR para muerte: 0,48 (IC95% 0,36-0,64; p<0.001). El subgrupo de pacientes sin mutación del EGFR tuvo SLP menor con Gefitinib que los que recibieron QT: HR 2,85 (IC95% 2,05-3,98; p<0.001) Respuesta objetiva: población total 43% vs 32,2% en favor a Gefitinib; Odds Ratio 1.59 (IC95% 1.25-2.01). En el subgrupo con mutación del EGFR 71,2% vs 47,3% en favor de Gefitinib. Toxicidad: EAS fueron similares en ambas ramas. > Tasa de discontinuación por tto en la rama de QT. La toxicidad más fcte en rama Gefitinib fue rash cutáneo. Neumonitis intersticial en 2,6% en Gefitinib (1,3% mortal)	+++ No ciego
Masahiro F. y col^{xii} Biomarker Analyses and Final Overall Survival Results From a Phase III, Randomized, Open-Label, First-Line Study of Gefitinib Versus Carboplatin/ Paclitaxel in Clinically Selected Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer in Asia (IPASS). J Clin Oncol 2011	Ver arriba Mok T. S. y col.	Primario: SVG acorde al estado de EGFR.	Marzo 2006 a Octubre 2007	Ver arriba Mok T. S. y col.	EGFR mutado (amplificación mutación n= 437). Número de copias del gen de EGFR 406 pts evaluables. Expresión de la proteína del receptor de EGFR 365 pacientes evaluables. Análisis de SVG se realizó con 78% de datos maduros. SVG población total: fue similar en ambas ramas HR: 0,90 (IC95% 0,79-1,2; p=0,109). Mutación Negativa (ausente): HR: 1,18 (IC95% 0,86-1,63; p=0,309). Mutación Positiva (presente) HR 1 (IC95% 0,76-1,33; p=0,990). SLP: > para Gefitinib cuando se asoció mutación de EGFR y aumento del número de copias del gen de EGFR. HR: 0,48 (IC95% 0,34-0,67).	
Maemondo M. y col^{xiii} Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung	N: 230 Población: Japonesa con CPCNP hasta 75 años estadios IIIB o IV	Primario: SLP. Secundario: SVG, tasa de	Marzo 2006 a Mayo 2009.	Experiment al: (n:114) Gefitinib	HR para muerte o progresión de enfermedad 0,36 (p <0,001) Mediana SLP: Gefitinib 10,8 m vs Control	+++ No ciego No explica randomiza

<p>cancer with mutated EGFR. N Engl J Med 2010.</p>	<p>(6° AJCC) con Mutaciones sensibilizantes del EGFR (excluye T790M) que no han recibido QT previa y ECOG hasta 2. <u>Diseño:</u> Abierto Randomizado 1:1 Multicéntrico (43 instituciones de Japón), Randomizado 1:1</p>	<p>respuesta y toxicidad.</p>	<p>Fecha de corte para análisis: diciembre 2009.</p>	<p>250mg/día <u>Control:</u> (n:114) Carboplatin o (AUC 6)- Paclitaxel 200mg/m², cada 21 días por lo menos hasta 3 ciclos (QT).</p>	<p>5,4m HR: 0,30 (IC95% 0,22-0,41; p<0,001). <u>TRO:</u> 73,7% vs 30,7% en favor de Gefitinib. <u>SV mediana:</u> Gefitinib 30,5m vs control 23,6m (p=0,31). <u>Toxicidad:</u> Gefitinib: Rash 71,1%, aumento transaminasas 55,3%. QT: neutropenia 77%, anemia 64,6%, pérdida apetito 56,6%. Una muerte por enfermedad pulmonar intersticial en Gefitinib.</p>	<p>cion</p>
<p>Inoue A. y colxiv Updated overall survival results from a randomized phase III trial comparing Gefitinib with carboplatin–paclitaxel for chemo-naïve non-small lung cancer with sensitive EGFR gene mutations(NEJ002) Annals of Oncology 24: 54–59, 2013 Actualización 2015</p>	<p><u>Diseño:</u> ver arriba Maemonondo M. y col.</p>	<p>Ver arriba Maemonondo M. y col.</p>	<p>Mediana de seguimiento: 74 meses (diciembre 2010).</p>	<p>Ver arriba Maemonondo M. y col.</p>	<p><u>Mediana SVG:</u> Gefitinib 27,7m vs control 26,6m HR 0,887 (IC95% 0,634-1,241; p=0,483). Ninguna variable incluida tipo de mutación de EGFR tuvo impacto en la SV <u>Mediana SLP:</u> Gefitinib 10,8m vs control 5,4m HR: 0,322 (IC95% 0,236–0,438; p<0,001). No se reportaron EAS adicionales. La incidencia de EAS fue > en grupo control (71,7% vs 41,2%; p<0,001). 72% de la rama Gefitinib recibió un tto posterior, de estos 65% fue doblete de platino. 99% de rama control recibió tto posterior, de estos, 98% recibió Gefitinib.</p>	<p>Ver arriba Maemonondo M. y col</p>
<p>Lee J.S. y col^{xv} A randomized phase III study of Gefitinib versus standard chemotherapy (gemcitabine plus cisplatin) as a first-line treatment for never-smokers with advanced or metastatic adenocarcinoma of the lung IRESSATM J Thorac Oncol 2009</p>	<p><u>N:</u> 313 <u>Población:</u> pacientes de Corea con adenocarcinoma de pulmón, no fumadores, estadio IIIB o IV (6° AJCC) sin QT previa con ECOG hasta 2. <u>Diseño:</u> Abierto. Randomizado 1:1 Multicéntrico. Estratificado. 88,7% mujeres 90% Estadio IV 9,1% ECOG 2. Mediana de edad: 57 años (19-74 años)</p>	<p><u>Primario:</u> SVG. <u>Secundario:</u> Tasa de Respuesta Objetiva (ORR), SLP, Toxicidad.</p>	<p>Octubre 2005 a Noviembre 2007.</p>	<p><u>Experiment al:</u> (n:159) Gefitinib 250mg/día <u>Control:</u> (n:150) Gemcitabine 1250 mg/m² D1 y D8 + Cisplatino 80mg/m² D1 cada 3 semanas, hasta 9 ciclos.</p>	<p><u>TRO:</u> mejor para Gefitinib 53,5% vs 42% para QT; p=0,0811. Mejor SLP para Gefitinib, HR=0,737 (IC95% 0,580-0,938; p=0,0063) Considerando el estado mutado de EGFR: en la rama de Gefitinib de 2,1m (ausencia de mutación; n: 26) vs 7,9m (mutación presente; n 27) con un HR= 0,385 (IC95% 0,208-0,711; p= 0,0090). No se observó esta diferencia en la rama de QT. Toxicidad grado 3/4 fue < en rama Gefitinib (28,3 % vs 67%)</p>	<p>+++ No ciego No explica randomización.</p>
<p>Han JY y col^{xvi} First-SIGNAL: first-line single-agent Iressa vs. gemcitabine and cisplatin trial in never smokers with adenocarcinoma of the lung.</p>	<p>Ver arriba: Lee J. S. y col. Reporte de datos de sobrevida.</p>	<p>Ver arriba: Lee J. S. y col.</p>	<p>Fecha de corte para análisis: 30 de noviembre 2009.</p>	<p>Ver arriba: Lee J. S. y col.</p>	<p><u>Mediana SVG:</u> Gefitinib 22,3m vs Control 22,9m HR: 0,932 (IC95% 0,716-1,213; p=0,604). <u>Mediana SLP:</u> Gefitinib 5,8m (IC95% 4,1-6,5m) vs Control 6,4m (IC95%</p>	

J Clin Oncol 30:1122-1128					5,8-7m) HR 1,198 (IC95% 0,944-1,520; p=0,138)	
---------------------------	--	--	--	--	---	--

Terapia de Mantenimiento:

RANDOMIZADOS FASE II- III MANTENIMIENTO						
Referencia	Diseño	Punto Final	Periodo	Ramas	Resultados	GRADE
<p>Cappuzzo F. y col^{xvii}</p> <p>Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomized, placebo-controlled phase 3 study SATURN Lancet Oncol 2010.</p>	<p>N: 1949 realizaron primera línea, de los cuales 889 no tuvieron enfermedad progresiva</p> <p>Población: CPCNP estadio IIIB o IV (6º AJCC) que habían recibido al menos 4 ciclos de quimioterapia basada en platino, ECOG hasta 1. Incluye > 65 años.</p> <p>Diseño: Doble ciego. Randomizados 1:1</p> <p>Determinación de sobreexpresión de EGFR por inmunohistoquímica.</p>	<p>Primarios: SLP en la población con intención de tratar y SLP en el subgrupo con sobreexpresión del EGFR por inmunohistoquímica.</p> <p>Secundario: SVG.</p>	<p>Diciembre 2005 a Mayo 2008.</p> <p>Mediana de seguimiento rama Erlotinib: 11,4 m.</p> <p>Mediana de seguimiento rama control: 11,5 m.</p>	<p>Experimental: Erlotinib 150 mg/día (n:438)</p> <p>Control: placebo hasta progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable.</p>	<p>Mediana SLP: Erlotinib 12,3 sem vs Placebo 11,1 sem.</p> <p>HR 0,71 (IC95% 0,62-0,82; p<0,0001).</p> <p>La SLP fue superior en toda la población tratada con Erlotinib independientemente de la expresión de EGFR, pero con un > beneficio en los sobreexpresados: Erlotinib 12,3sem vs placebo 11,1sem</p> <p>HR 0,69 (0,58-0,82; p<0,0001).</p> <p>Toxicidad: Más fctes con Erlotinib diarrea G3 o mayor (2% vs 0%); rash cutáneo grado 3 o mayor (9% vs 0%). Eventos serios 11% para Erlotinib vs 8% placebo. El más común fue neumonía 7 casos (2%) para Erlotinib vs. 4 casos (<1%) para placebo.</p> <p>No hubo diferencias ES entre las ramas en las escalas (FACT-L) de calidad de vida (HR 0,96; IC95% 0,79-1,16).</p>	++++
<p>Coudert B. y col^{xviii}</p> <p>Survival benefit with Erlotinib maintenance therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) according to response to first-line chemotherapy.</p> <p>Ann Oncol 2012.</p>	<p>Ver arriba: Cappuzzo F. y col.</p> <p>Análisis de SVG acorde a respuesta obtenida con quimioterapia.</p> <p>Realizaron mutaciones de EGFR a los participantes.</p>	<p>Ver arriba: Cappuzzo F. y col.</p>	<p>Ver arriba: Cappuzzo F. y col.</p>	<p>Ver arriba: Cappuzzo F. y col.</p>	<p>Mediana SVG en subgrupo EE: Erlotinib 11,9m vs Control 9,6m</p> <p>HR 0,72 (IC95% 0,59-0,89; p 0,0019).</p> <p>Este beneficio en SVG se sostuvo independientemente de la histología y la mutación del EGFR.</p> <p>Mediana SVG subgrupo RP/RC: Erlotinib 12,5m vs Control 12m</p> <p>HR 0,94 (IC95% 0,74-1,20; p= 0,6181).</p> <p>Mediana SLP en subgrupo EE: Erlotinib 12,1sem vs 11,3sem.</p> <p>HR 0,68 (IC95% 0,56-0,83; p< 0,0001).</p> <p>Mediana SLP en subgrupo RP/RC: Erlotinib 12,4sem vs control 11,1sem</p> <p>HR: 0,74 (0,60-0,92; p = 0,0059)</p>	<p>Ver arriba: Cappuzzo F. y col.</p>
<p>Juhász E. y col^{xix}</p> <p>Effects of Erlotinib first-line maintenance therapy versus placebo on the health-related quality of life</p>	<p>Ver arriba: Cappuzzo F. y col.</p> <p>Análisis de calidad de vida.</p>	<p>Ver arriba: Cappuzzo F. y col.</p>	<p>Ver arriba: Cappuzzo F. y col.</p>	<p>Ver arriba: Cappuzzo F. y col.</p>	<p>El mantenimiento con Erlotinib no impacto sobre el deterioro en la calidad de vida.</p>	<p>Ver arriba: Cappuzzo F. y col.</p>

of patients with metastatic non-small-cell lung cancer. Eur J Cancer. 2013 Apr;49(6):1205-15 Actualización 2015						
Perol M. y col^{xx} Randomized, Phase III Study of Gemcitabine or Erlotinib Maintenance Therapy Versus observation, With Predefined Induction Chemotherapy in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Hospital Lyon, France J Clin Oncol 2012	N: 464 Población: Pts hasta 70 años; ECOG hasta 1, CPCNP que no tuvieron PE luego de 4 ciclos de Cisplatino-Gemcitabine. El uso de Erlotinib no estuvo supeditado a la mutación de EGFR. Diseño: Abierto Randomizado 1:1:1 Multicéntrico. Estratificado. El número de pts con mutaciones activantes del EGFR fue escaso para sacar conclusiones.	Primario: SLP. Secundario: SVG, tolerancia, valor predictivo de expresión y mutación de EGFR.	Julio 2006 a Junio 2009. Fecha de corte para análisis: 30 de Agosto de 2010.	Experimental: 1: Gemcitabine 1250 mg/m ² D1 y D8 c/21 días. Experimental 2: Erlotinib 150mg/día Control: observación. En las 3 ramas ante PE recibieron Pemetrexed 500mg/m ² c/21 días.	Comparado con observación: SLP Gemcitabine: 3,8m vs Observación 1,9m HR: 0,56 (IC95% 0,44-0,72; p<0,001). SLP Erlotinib: 2,9m vs Observación 1,9m. HR 0,69 (IC95% 0,54-0,88; p=0,003). No hallaron diferencias en SVG. Los pts con ECOG 0 o que realizaron 2° línea con Pemetrexed tuvieron > beneficio; la magnitud de la respuesta a la inducción con Cisplatino- Gemcitabine puede afectar la SVG.	+++ No ciego
Zhang L. y col.^{xxi} Gefitinib versus placebo as maintenance therapy in patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (INFORM; C-TONG 0804): a multicentre, double-blind randomized phase 3 trial. Lancet Oncol. 2012 May	N: 296 Población: asiática con CPCNP estadio IIIB y IV (6° AJCC), PS 0-2 que habían completado 4 ciclos de quimioterapia basada en cisplatino. Estado de EGFR desconocido Diseño: Ciego. Multicéntrico. Randomizado 1:1	Primario: SLP.	Septiembre 2008 a Agosto 2009.	Experimental: (n:148) Gefitinib 250 mg/día Control: (n:148) Placebo 3 a 6 semanas luego de finalizado QT de 1° línea hasta PE o toxicidad inaceptable	Mediana SLP: Gefitinib 4,8m (IC95% 3,2-8,5) vs Placebo 2,6m (IC95% 1,6-2,8) HR: 0,42 (IC95% 0,33-0,55; p<0,0001). Toxicidad: EA fueron más fctes con Gefitinib. EA de cualquier grado fue rash 73 (50%) de 147 pts; diarrea 37 (25%) vs 13 (9%) y elevación de transaminasas 31 (21%) vs. 12 (8%). El más común de EA G3 o G4 para Gefitinib fue elevación de transaminasas 3 (2%) de 147 y ninguno para placebo. EAS: 7% en el grupo de Gefitinib y 5 pts (2%) de 147 en la rama Placebo. Tres muertes fueron atribuibles al tto con Gefitinib: 1 por infección pulmonar, otra por afección intersticial pulmonar y otra por neumonía.	++++
Hongyun Z. y col^{xxii} Final Overall Survival Results from a Phase III, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study of Gefitinib Versus Placebo as Maintenance Therapy in Patients with Locally Advanced or Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer (INFORM; C-TONG 0804). J Thorac Oncol. 2015;10: 655-664	Ver arriba Zhang L. y col. Análisis de SVG y subgrupos según estado mutacional EGFR (solo 79 pacientes con muestra disponible). Solo 30 pacientes presentaban EGFR mutado.	Ver arriba Zhang L. y col.	Mediana de seguimiento: 17,83 m. Fecha de corte para análisis de SVG: 17 de junio 2014.	Ver arriba Zhang L. y col.	Mediana SVG: Gefitinib 18,97m vs Placebo 16m HR: 0,88 (IC95% 0,68-1,14; p=0,335). Mediana SV subgrupo sin mutación del EGFR: Gefitinib 10,9m vs placebo 14m HR: 1,27 (IC95% 0,7-2,3; p=0,431). Mediana SV subgrupo EGFR desconocido: Gefitinib 20,6m vs Placebo 16,8m HR: 0,92 (IC95% 0,68-1,25; p=0,603). Mediana SV subgrupo EGFR	

Actualización 2015					<u>mutado:</u> Gefitinib 46,87m vs Placebo 20,97m. HR: 0,39 (IC95% 0,15-0,97; p=0,036).	
Yang J. C. y colxxiii First-line Pemetrexed plus cisplatin followed by Gefitinib maintenance therapy versus Gefitinib monotherapy in East Asian patients with locally advanced or metastatic non-squamous non-small cell lung cancer: a randomised, phase 3 trial. Eur J Cancer. 2014, Sep;50(13):2219-30 Actualización 2015	<u>N:</u> 236 <u>Población:</u> pacientes de sudeste asiático con CPCNP no escamoso avanzado sin tratamiento previo, sin antecedentes de tabaquismo o ex fumadores livianos. ECOG hasta 1 y EGFR desconocido. Incluye > 65 años. <u>Diseño:</u> Abierto. Multicéntrico. Randomizado 1:1 Análisis retrospectivo de EGFR.	<u>Primario:</u> SLP.	3 de noviembre e 2009 a 27 de abril 2012.	<u>Rama 1:</u> (n:114) Pemetrexed 500 mg/m2 + Cisplatino 75 mg/m2 cada 21 días por 6 ciclos seguido de Gefitinib 250 mg día como mantenimiento. <u>Rama 2:</u> (n:118) Gefitinib 250mg/día.	No hubo diferencia en SLP entre ramas (HR: 0,85; IC95% 0,63-1,13; p=0,217). Debe ser interpretado con cautela porque el hazard no es constante y no fue ajustado. Se determinó en 74 pts la mutación del EGFR. 50 pts fueron positivos, 24 rama 1 y 26 rama 2 sin diferencias en SLP. Rama 1 presentó > SLP para EGFR nativo (HR 0,18; IC95% 0,06-0,51; p= 0,001) comparado con rama2. Para subgrupo de EGFR desconocido la diferencia entre ttos no fue significativa (HR: 0,90; IC95% 0,64-1,28; p= 0,576) En análisis de subgrupo predeterminado solo la presencia de mutación del EGFR sobre el tratamiento fue positiva para SLP (p=0,008). >proporción de la rama 1 presentó efectos adversos grado 3/4 (34% vs 16%; p=0,002). No fue eficaz Gefitinib en pts no mutados cuando usaron la droga como 1º línea (rama 2). Los datos de SVG inmaduros al momento de la publicación requiriendo > seguimiento.	++ No ciego

Progresados a 1era línea:

RANDOMIZADOS FASE II- III SEGUNDA LINEA						
Referencia	Diseño	Punto Final	Periodo	Ramas	Resultados	GRADE
Shepherd F.A. y colxxiv Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. BR.21 N Engl J Med. 2005	<u>N:</u> 731 <u>Población:</u> CPCNP EIIIB o IV (6º AJCC), ECOG hasta 3, luego de al menos una línea de QT. Incluye > 65 años. <u>Diseño:</u> Doble ciego. Controlado con placebo. Randomizado 2:1 Edad mediana 61,4 años. 49% habían recibido 2 líneas de QT con 93% basado en platino <u>Estratificación:</u> Centro, ECOG, respuesta a línea previa, número de regímenes y régimen	<u>Primario:</u> SVG. <u>Secundarios:</u> SLP, tasa de respuesta objetiva, duración de la respuesta, toxicidad y calidad de vida.	Agosto 2001 a Enero 2003.	<u>Experiment al:</u> (n:488) Erlotinib 150 mg/día <u>Control:</u> (n:243) Placebo <u>Limitaciones:</u> Comparador placebo, no agente activo.	<u>Mediana SVG:</u> Erlotinib 6,7m vs. Placebo 4,7m HR: 0,70 (p<0,001). <u>TRO:</u> 8,9% para Erlotinib menos de 1% para placebo (p<0,001). Duración mediana de rta 7,9m y 3,7m, respectivamente. <u>Mediana SLP:</u> Erlotinib 2,2m vs Placebo 1,8m. HR: 0,61, ajustado por estratos (p<0,001). <u>Toxicidad:</u> 5% discontinuaron Erlotinib debido a toxicidad. Mejores resultados entre mujeres (p=0,006), no fumadores (p<0,001), asiáticos (p=0,02), adenocarcinoma	No aclara : Método del ciego, sobre qué población se realiza análisis, perdidas de seguimiento, randomización o masking.

	basado en platino.				(p<0,001) y aquellos con 10% o más de células tumorales que expresen EGFR (p= 0,10).	
Kim ES. y col^{xxv} Gefitinib versus Docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomized phase III trial Lancet 2008	N: 1.466 Población: Pacientes con CPCNP avanzado que habían recibido una o más líneas de quimioterapia basadas en platino y ECOG hasta 2. Incluye > 65 años Diseño: Abierto. Multicéntrico. Randomizado 1:1 Estudio de no inferioridad en la población total y superioridad en los portadores de mayor número de copias del EGFR.	Primario: SVG. Análisis pre-planeados: no inferioridad de Gefitinib y luego de superioridad del mismo contra Docetaxel.	1 de Marzo 2004 a 17 de Febrero 2006. Fecha de corte para análisis 06 de marzo de 2007.	Experiment al: (n: 733) Gefitinib 250 mg/día. Control: (n=733) Docetaxel 75 mg/m ² cada 21 días. Limitacion es: No selección por presencia de mutación del EGFR.	Análisis por protocolo: 1433 pts (Gefitinib: 723; Docetaxel: 710). Mediana SVG: Gefitinib 7,6m vs Docetaxel 8m HR: 1.020 (95%IC 0,905-1,150). Gefitinib no fue superior en pts con alto número de copias del gen EGFR (85 vs 89 pts) (72 vs 71 eventos; HR 1,09, IC95% 0,78-1,51; p=0,62; mediana SVG 8,4 vs. 7.5 meses). Mediana SLP: Gefitinib 2,2m vs Control 2,7m HR:1,04 (IC95% 0,93-1,18; p=0,47) Toxicidad: Grupo Gefitinib EA más fctes fueron rash cutáneo o acné (360 [49%] vs 73 [10%]) y diarrea (255 [35%] vs 177 [25%]); mientras que en el grupo Docetaxel fueron neutropenia (35 [5%] vs 514 [74%]), astenia (182 [25%] vs 334 [47%]), y alopecia (23 [3%] vs 254 [36%]). No detectaron diferencia en SVG entre Gefitinib y Docetaxel Independiente de la expresión de EGFR, mutación de EGFR o K ras.	+++ No ciego No explica ransomizacion /masking.
Garassino M.C. y col^{xxvi} Erlotinib versus docetaxel as second-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer and wild-type EGFR tumours (TAILOR): a randomized controlled trial. Lancet Oncol. 2013	N: 702 pts seleccionados, se incluyeron 222 candidatos luego de genotipificación de EGFR. Población: italianos con CPCNP estadio IV, con fallo a la 1° línea basada en platino, con EGFR nativo mediante secuenciación directa y ECOG hasta 2. Incluye > 65 años. Diseño: Abierto Randomizado 1:1 Multicéntrico Estratificación: centro, estadio, tipo de 1° línea y ECOG. No ciego para los médicos tratantes; sí para el análisis. No permitió entrecruzamiento.	Primario: SVG. Secundarios: SLP, Seguridad.	12 Octubre 2007 a 13 Marzo 2012	Experiment al: (n:112) Erlotinib 150 mg/día Control: (n:110) Docetaxel 75 mg/m ² cada 21 días o 35 mg/m ² D1, 8 y 15, cada 28 días (QT).	Mediana SVG : Docetaxel 8,2m (IC95% 5,8-10,9) vs Erlotinib 5,4m (IC95% 4,5-6,8). HR: 0,73 (IC95% 0,53-1,00; p=0,05). Ajustado. Mediana SLP: Docetaxel 2,9m (IC95% 2,4-3,8) vs Erlotinib 2,4m (IC95% 2,1-2,6) HR: 0,71 (IC95% 0,53-0,95; p=0,02). Ajustado. Toxicidad: Grado 3-4 neutropenia: 21/104 en Docetaxel (20%) vs. 0/107 Erlotinib. Toxicidad cutánea en Erlotinib (ninguna vs. 15; 14%). Astenia 10% para QT vs. 6% para Erlotinib.	+++ No ciego
Ciuleanu T. y col^{xxvii} Efficacy and safety of Erlotinib versus chemotherapy in second-line treatment of patients with advanced, NSCLC	N: De 2.590 que habían recibido 1° línea de QT basada en platino, 424 con enfermedad progresiva fueron incluidos. Población: Pts con	Primario: SVG.	10 Abril 2006 a 24 Febrero 2010. Mediana	Experiment al: (n: 203) Erlotinib 150 mg/día Control: (n: 221) Quimioterapia	Mediana SVG: Erlotinib 5,3 m (IC95% 4-6) vs QT 5,5 m (IC95% 4,4-7,1) HR: 0,96 (IC95% 0,78-1,19; p=0,73). Toxicidad: Rama Erlotinib: rash cutáneo	+++ No ciego

<p>with poor prognosis (TITAN): a randomized multicentre, open-label, phase 3 study.</p> <p>Lancet Oncol 2012</p>	<p>CPCNP progresados a 1° línea basada en platino, sin selección por estado de mutación de EGFR con ECOG hasta 2. Participaron 77 sitios de 24 países.</p> <p><u>Diseño:</u> Abierto Multicéntrico Randomizado 1:1 <u>Estratificación:</u> estadio, ECOG, estatus fumador y región de residencia.</p>		<p>de seguimiento Erlotinib: 27,9m (Rango 11-36m). Mediana de seguimiento QT: 24,8m (Rango 12,1-41,6).</p>	<p>plata con Docetaxel o Pemetrexed (QT) hasta enfermedad progresiva, toxicidad inaceptable o muerte.</p>	<p>98/196 (50%) vs 10/213 (5%) en QT de cualquier grado; G3/G4: 9 (5%) vs ninguno en QT. Diarrea 36 (18%) vs 4 (2%) de cualquier grado y G3/G4, 5 pts (3%) vs ninguno para QT. Rama QT: alopecia (23 (11%) vs ninguna).</p> <p><u>Determinación de EGFR:</u> <u>Rama Erlotinib</u> mutado 3%; nativo 37%; indeterminado 16%; perdido 43%. <u>Rama QT:</u> mutado 2%; nativo 33%; indeterminado 16%; perdido 46%.</p>	
<p>Cesare G. y cols^{xviii} TORCH Trial 2012 First-line Erlotinib followed by second-line Cisplatin-Gemcitabine chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer J Clin Oncol. 2012 Aug</p>	<p><u>N:</u> 760 <u>Población:</u> no seleccionada por mutación de EGFR con CPCNP estadio IIIB (derrame pleural o ganglio supraclavicular), IV (6° AJCC), ECOG hasta 1 y <70 años excepto en centros canadienses.</p> <p><u>Diseño:</u> Abierto. Randomizado 1:1 Multicéntrico. 37% mujeres. 20,7% nunca fumaron. 55,5% Adenocarcinoma. 14,2% pacientes con mutación de EGFR.</p>	<p><u>Primario:</u> SVG. <u>Secundario:</u> SLP, SLP luego de la primera línea, toxicidad y respuesta tumoral.</p> <p>No inferioridad de Erlotinib</p>	<p>Diciembre 2006 a Noviembre 2009.</p> <p>Mediana de seguimiento: 24,3 meses.</p>	<p><u>Experimental</u>: Erlotinib 150mg/día hasta PE; luego Cisplatino 80mg/m² D1+ Gemcitabine 1200 mg/m² D1 y D8 c/21 días máximo 6 ciclos. <u>Control:</u> Cisplatino-Gemcitabine a mismas dosis hasta 6 ciclos; a la PE Erlotinib 150mg/día</p>	<p><u>Mediana SVG:</u> Control 11,6m (IC95% 10,2-13,3) vs Experimental 8,7m (IC95% 7,4-10,5). HR: 1,22 (IC95% 1,03-1,44). <u>Mediana SLP:</u> Control 8,9m vs Experimental 6,4m HR: 1,21 (IC95% 1,04-1,42). En pts sin selección por estatus de EGFR, Erlotinib en 1° línea seguida de QT es inferior en términos de SVG y SLP.</p>	<p>+++ No ciego</p>
<p>Kawaguchi T. y cols^{xix} Randomized Phase III Trial of Erlotinib Versus Docetaxel As Second- or Third-Line Therapy in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Docetaxel and Erlotinib Lung Cancer Trial (DELTA). J Clin Oncol 32:1902-1908. © 2014 Actualización 2015</p>	<p><u>N:</u> 301 <u>Población:</u> pts japoneses con CPCNP estadio IIB o IV (6° AJCC), sin selección por mutación del EGFR que realizaron tto con 1 o 2 líneas de QT que incluya un platino, ECOG 0 a 2 y que no hayan recibido inhibidor de EGFR o Docetaxel. Incluye > 65 años. Excluye la presencia de metástasis en sistema nervioso central.</p> <p><u>Diseño:</u> Abierto. Randomizado 1:1 Multicéntrico. Terapia a la progresión fue determinada por el investigador. Entrecruzamiento fue permitido. Se determina en el 84,7% (n: 255) la presencia o no de la mutación del EGFR.</p>	<p><u>Primario:</u> SLP. <u>Secundario:</u> SVG, tasa de respuesta, seguridad</p>	<p><u>Experimental:</u> (n: 150) Erlotinib 150 mg día. <u>Control:</u> (n: 151) Docetaxel 60mg /m² cada 3 semanas Hasta progresión o toxicidad inaceptable.</p>	<p>Agosto 2009 a Julio 2012.</p> <p>Mediana de seguimiento: 8,9 m.</p> <p>Fecha de corte para análisis: 17 de enero 2013.</p>	<p><u>Mediana SLP:</u> Erlotinib 2m vs Docetaxel 3,2m HR: 1,22 (IC95% 0,97-1,55; p=0,09) <u>Mediana SVG:</u> Erlotinib 14,8m vs Docetaxel 12,2m. HR: 0,91 (IC95% 0,68-1,22; p=0,53) SLP EGFR nativo: 1,3m para Erlotinib vs 2,9m para Docetaxel HR: 1,45 (IC95% 1,09-1,94; p=0,01). Análisis con ajuste con estratificación de factores para SLP: HR: 1,57 (IC95% 1,18-2,11; p=0,01). Ajustado. Análisis con ajuste con estratificación de factores para SVG: HR: 0,98 (IC95% 0,69-1,39; p=0,91). El beneficio de Docetaxel fue para todas las características analizadas. En pts con EGFR mutado la mediana de SLP fue > para Erlotinib (9,3m) vs Docetaxel (7m) pero sin significancia</p>	

	EGFR nativo: 109 pts en rama experimental y 90 pts rama control.			estadística. En este subgrupo SVG no fue alcanzada para Erlotinib y fue de 27,8m para Docetaxel. 42,3% de la rama Erlotinib recibió Docetaxel. 37,9% de Docetaxel recibió ITK EGFR. No se registró diferencia en SVG en ambas ramas en pts que recibieron ttos subsecuentes HR: 0,91 (IC95%0.63-1.32; p=0,62) <u>Toxicidad:</u> EA más común con Erlotinib fue rash. Los EA más fctes con Docetaxel fueron fatiga, náusea y trastornos hematológicos. 2 pts que recibieron Erlotinib murieron por enfermedad intersticial pulmonar. 1 pt que recibió Docetaxel murió por infección. Neutropenia G3 o G4 y neutropenia febril fueron más fctes con Docetaxel. Con Erlotinib el rash (13.3%) fue el EA G3 más fcte.	
--	--	--	--	---	--

EVALUACION DE TECNOLOGIAS	
titulo	Diseño
<p>Greenhalgh J. y colxxx</p> <p>Erlotinib and Gefitinib for treating non-small cell lung cancer that has progressed following prior chemotherapy (review of NICE technology appraisals 162 and 175): a systematic review and economic evaluation.</p> <p>Health Technol Assess 2015 Actualización 2015</p>	<p><u>Objetivo:</u> evaluar la eficacia clínica y la costo eficacia de Erlotinib y Gefitinib comparados con el otro, con Docetaxel y tto de soporte para el tto del CPCNP luego de la progresión a QT. El tto con Gefitinib fue considerado sólo para pts con EGFR mutado porque Gefitinib no está aprobado para pts con EGFR nativo en el reino unido. <u>Métodos:</u> Usaron 4 bases electrónicas EMBASE, MEDLINE, The Cochrane Library, PubMed, buscaron ECA y evaluaciones económicas. Fue considerada la evidencia aportada por el fabricante al instituto nacional para la salud y cuidado. Un modelo económico fue desarrollado para comparar los ttos. <u>Resultados:</u> 12 estudios fueron incluidos en esta revisión. El uso de Gefitinib fue comparado con QT en 6 estudios y con cuidados de soporte en uno. El uso de Erlotinib fue comparado con QT en 3 estudios y en un estudio con tto de soporte. Un estudio comparó Gefitinib con el uso de Erlotinib. Ningún estudio incluyó solamente pts con EGFR mutado por lo que en este subgrupo todo los datos fueron derivados de análisis retrospectivos de subgrupos de 6 ECA. Limitando la conclusión con respecto a la eficacia clínica de un tto para EGFR mutado. Para pts con EGFR nativo los datos fueron derivados de TAILOR, DELTA y análisis retrospectivo de subgrupo de BR.21, TITAN, INTEREST e ISEL. Solamente hubo resultados estadísticamente significativos para SLP en el estudio DELTA y TAILOR para Docetaxel sobre Erlotinib. En pts con EGFR desconocido 9 estudios (INTEREST, KoreA, Li, Second-line Indication of Gefitinib in NSCLC, V-15-32, ISEL, DELTA, TITAN and BR.21) reportaron datos de SVG. Solamente BR.21 reporto resultado estadísticamente significativo para Erlotinib sobre tto de soporte. Para SLP BR.21 favoreció el uso de Erlotinib comparado con tto de soporte y el estudio ISEL favoreció el uso de Gefitinib sobre tto de soporte. En el modelo económico sugerido para EGFR nativo el uso de Erlotinib no fue costo efectivo comparado con el uso de Docetaxel y comparado con tto de soporte así como tampoco fue costo efectivo el uso de Erlotinib para EGFR desconocido comparado con tto de soporte. <u>Conclusiones:</u> la falta de datos clínicos disponibles para los distintos tipos de poblaciones limita la conclusión. Han identificado varias debilidades clínicas y metodológicas en la evidencia disponible que limita el uso de métodos de síntesis cuantitativas. La > debilidad es la falta de datos clínicos que describan las características claves de las poblaciones de pts. Algunos estudios reportan análisis ajustados y no ajustados, algunos reportan solo ajustados o no ajustados. Esto puede ser una forma de reporte selectivo. No es adecuado combinar resultados ajustados y no ajustados. Dado las debilidades estadísticas encontradas no sería apropiado realizar una meta o network metanálisis para</p>

	determinar los efectos del tto de Erlotinib o Gefitinib en cualquier poblacion luego de la progresión a QT. Los resultados de la revisión sistemática tiene limitado valor sobre la toma de decisiones debido al cambio del precio de Docetaxel (NHS) y la significancia en el testeo del EGFR.
--	---

Análisis de la Evidencia

Afatinib: actualización 2015

RANDOMIZADOS FASE II- III PRIMERA LINEA EGFR MUTADO						
Referencia	Diseño	Punto Final	Periodo	Ramas	Resultados	GRADE
<p>Sequist L. y col^{xxxi}</p> <p>Phase III Study of Afatinib or Cisplatin Plus Pemetrexed in Patients With Metastatic Lung Adenocarcinoma With EGFR mutations</p> <p><i>J Clin Oncol</i>, 2013, 31:3327-3334.</p>	<p>N: 345</p> <p>Población: CPCNP avanzados IIIB (con efusión pleural) o IV (6° AJCC)con mutación de EGFR presente, sin tratamiento previo y ECOG hasta 1. 72% asiáticos 68% nunca fumaron 65% mujeres 49% DEL19 40% L858R</p> <p>Diseño: Abierto. Randomizado 2:1</p> <p>Estratificación: Subtipo de mutación, etnia (asiático-no asiático). 72% asiáticos 68% nunca fumaron 65% mujeres 49% DEL19 40% L858R 11,7% en rama experimental y 13% de rama control tenía MTS en SNC</p>	<p>Primario:</p> <p>SLP</p> <p>Secundario: Respuesta tumoral, SVG, seguridad y resultados reportados por pacientes.</p>	<p>Agosto 2009 a febrero 2012. Mediana de seguimiento: 16,4 m. Fecha de corte para analisis: 11 de enero 2012.</p>	<p>Experiment al: (n: 230) 40 mg día Afatinib, 50 mg día si a día +21 no habían tenido EA grado 1.</p> <p>Control: (n: 115) Cisplatino 75mg/m² + Pemetrexe d 500mg/ m² por 6 ciclos cada 21 días (QT) No se permitió mantenerlo.</p>	<p>Mediana SLP: Afatinib 11,1m vs QT 6,9m HR: 0,58 (IC95% 0,43-0,78; p= 0,001)</p> <p>Mediana SLP DEL19 y L858R: (n: 308) Afatinib 13,6m vs QT 6,9m HR: 0,47 (IC95% 0,34-0,65; p= 0,001</p> <p>SVG: no fue diferente entre ambas ramas. HR: 1,12 (IC95% 0,73-1,73; p=0,60). No siendo alcanzada la mediana en el momento del reporte</p> <p>Toxicidad: Afatinib más fcte: diarrea, rash, acné y estomatitis QT: nauseas, fatiga e hiporexia. EA G3: 49% Afatinib; 48% QT. 8% rama Afatinib y 12% rama QT abandonaron tto por EA. 3 casos de potencial enfermedad intersticial pulmonar en rama Afatinib. 4 muertes potencialmente asociadas a rama Afatinib: 2 descompensaciones respiratorias, una sepsis y otra desconocida. No muertes asociadas a QT. 52% rama Afatinib requirió reducción de dosis (<40mg) El numero de pts con mutaciones poco comunes fue muy bajo como para poder realizar conclusiones (26 en rama Afatinib; 11 en QT) 65% de rama control realizó entrecruzamiento; 62% rama experimental realizo QT.</p>	<p>+++</p> <p>No ciego</p>
<p>Yang J. y col^{xxxii}</p> <p>Symptom Control and Quality of Life in LUX-Lung 3: A Phase III Study of Afatinib or Cisplatin/Pemetrexed in Patients With Advanced Lung</p>	<p>Ver arriba Sequist L. y col.</p> <p>Reporte de calidad de vida usando cuestionario EORTC QoL y su modulo cáncer de pulmón específico</p> <p>Adherencia basal del</p>	<p>Ver arriba Sequist L. y col</p>	<p>Ver arriba Sequist L. y col</p>	<p>Ver arriba Sequist L. y col</p>	<p>Comparado con QT, Afatinib retrasa el tiempo de deterioro para tos (HR: 0,60; IC95% 0,41-0,87; p=0,007) y disnea (HR: 0,68; IC95% 0,50-0,93; p= 0,015), sin diferencia para dolor (HR 0,83; IC95% 0,62-1,10; p= 0,19). 64% rama Afatinib vs 50% rama QT presentaron mejoría en scores de disnea (p= 0,010). Las diferencias en las medias</p>	<p>Ver arriba Sequist L. y col</p>

<p>Adenocarcinoma With EGFR Mutations</p> <p><i>J Clin Oncol 31:3342-3350</i></p>	<p>97% y continuo para las dos ramas</p>				<p>de score en el tiempo favorecen a Afatinib sobre QT para tos ($p=0,001$) y disnea ($p=0,001$). Afatinib reporto mejores scores en el tiempo para estado global de salud ($p=0,015$) y física ($p=0,001$), rol ($p=0,004$) y funcionamiento cognitivo ($p=0,007$) comparado con QT. Fatiga y nausea fueron peores con QT, sin embargo diarrea y disfagia fueron peores para Afatinib ($p=0,01$).</p>	
<p>Wu L. y col^[xxxiii]</p> <p>Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first line treatment of asian patients with advanced non small cell lung cancer harbouring EGFR mutation (LUX-LUNG 6): an open-label, randomized phase 3 trial</p> <p><i>Lancet oncol 2014;15:213-22</i></p>	<p>N:364 Población: asiática con CPCNP estadio IIIB o IV (6° AJCC), sin tto previo y ECOG hasta 1. Diseño: Abierto. Randomizado 2:1 Estratificación: subtipo de mutación de EGFR (L858R,DEL19, otras). 60% mujeres 74% no fumadores 51% DEL19 38% L858R 11% otras (40 ptes entre grupos, distribución no balanceada) Desproporción entre ECOG: Mayor proporción de ECOG 0 en rama control (33.6% vs 19.8%)</p>	<p>Primario: SLP Secundario: SVG y resultados reportados por pacientes</p>	<p>27 de abril 2010 a 16 de noviembre de 2011. Mediana de seguimiento: 16,6.m. Fecha de corte para análisis: 29 de diciembre de 2012.</p>	<p>Experiment al:(n:242) 40 mg Afatinib día si a día +21 no habian tenido EA grado 1. Control: (n:122) Cisplatino 75mg/m2 + Gemcitabina 1000 mg/m2 D1 y 8 cada 3 semanas por 6 ciclos (CG).</p>	<p>Mediana SLP: Afatinib 11m (IC95% 9,7-13,7) vs CG 5,6m (IC95% 5,1-6,7) HR: 0,28 (IC95% 0,20 -0,39; $p<0,0001$). SLP fue significativa en todos los subgrupos excepto en mutaciones poco frecuentes (n: 40) y fumadores <15 p/a (n: 12) (número pequeño para sacar conclusiones). SVG: no madura. Mediana de SVG Afatinib 22,1m (IC95% 18-na) vs. CG 22,2m (IC95% 18-na) HR: 0,95 (IC95% 0,68-1,33; $p=0,76$). Toxicidad: Afatinib: Rash grado 3/4: 14.6%. Diarrea G3-G4 5,4%. Estomatitis y mucositis G3-G4 5,4% CG: Neutropenia G3-G4 26,5%. Vómitos G3-G4 19,5%. Leucopenia G3-G4 15%. Efectos adversos serios (EAS): Afatinib 6,3%. CG 8%. EAS más fctes Afatinib: rash, acné (1,3%) y diarrea (0,8%) vs trombocitopenia (1.8%) en CG. 1 muerte probablemente relacionada en cada grupo al tto (muerte súbita en Afatinib y falla cardiaca en CG). 1 evento de neumonitis intersticial G4 en Afatinib (no fatal). 28% requirió reducción de dosis de Afatinib. 60% rama experimental hizo otro tto a la PE. 60,7% rama CG hizo otro tto a la PE (sin datos completos disponibles al momento de la publicación).</p>	<p>+++ No ciego</p>
<p>Sarayut L. y col^[xxxiv]</p> <p>Symptom and Quality of Life Improvement in LUX-Lung 6 An Open-Label Phase III Study of Afatinib</p>	<p>Diseño: Ver Wu L. y col. Reporte de calidad de vida usando cuestionario EORTC QoL y su modulo cancer de pulmon</p>	<p>Ver arriba Wu L. y col.</p>	<p>Ver arriba Wu L. y col.</p>	<p>Ver arriba Wu L. y col.</p>	<p>Mayor frecuencia de pts en rama experimental mostró mejorías en el estado global de salud ($p<0,0001$) y física ($p<0,0001$), rol ($p=0,013$) y funcionamiento social ($p<$</p>	<p>Diseño: Ver arriba Wu L y col.</p>

<p>Versus Cisplatin/ Gemcitabine in Asian Patients With EGFR Mutation-Positive Advanced Non-small- cell Lung Cancer <i>J Thorac Oncol.</i> 2015;10: 883-889</p>	<p>especifico. La tasa de adherencia para la realización fue alta para ambas ramas (Afatinib 96% y Cisplatino/Gemcitabine 88%)</p>				<p>0,001). El retraso en el deterioro sintomático fue mejor para rama Afatinib.</p>	
<p>Yang J.C. y col^{xxxv} Afatinib versus cisplatin –based chemotherapy for EGFR mutation positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung -3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised , phase3 trials. Lancet oncol 2015;16:141- 151</p>	<p>Reporte de datos maduros de SVG de trabajos de Wu y Sequist (ver diseño arriba). Análisis exploratorio (posthoc) de SVG sobre datos individuales combinado de ambos estudios. <u>N total:</u> 709 <u>N Afatinib:</u> 472 <u>N quimioterapia:</u> 237 Heterogeneidad: insignificante (p=0,92) No realizaron ajustes para comparaciones múltiples.</p>	<p><u>Primario:</u> SVG</p>	<p>Mediana de seguimie nto LUX- Lung 3: 41 meses. Mediana de seguimie nto LUX- Lung 6 :33 meses. Fecha de corte para análisis LUX- Lung 3: 14 de noviembr e 2013. Fecha de corte para análisis LUX- Lung 6: 27 diciembr e 2013.</p>	<p><u>Experiment al:</u> Afatinib en dosis reportadas en los estudios LUX-lung 3 y 6. <u>Control:</u> Cisplatino + otro agente (QT).</p>	<p>Ninguno de los dos estudios fue diseñado con poder para encontrar diferencias en análisis de SVG fundamentado en que los estudios previos de ITK EGFR fallaron en est epunto de eficacia. <u>Mediana SVG LUX-Lung 3:</u> Afatinib 28,2m (IC95% 24,6- 33,6) vs QT 28,2m (IC95% 20,7- 33,2) HR: 0,88 (IC95% 0,66- 1,17; p=0,39). <u>Mediana de SVG LUX-Lung 6:</u> Afatinib 23,1m (IC95% 20,4- 27,3) vs QT 23,5m (IC95% 18- 25,6) HR: 0,93 (IC95% 0,72- 1,22; p=0,61). <u>Mediana SVG LUX-Lung 3 DEL 19:</u> Afatinib 33,3m (IC95% 26,8-41,5) vs QT 21,1m (IC95% 16,3-30,7) HR: 0,54 (IC95% 0,36-0,79; p= 0,0015). <u>Mediana SVG LUX-Lung 3 L858R:</u> Afatinib 27,6m (IC95%19,8-41,7) vs QT 40,3m (IC95% 24,3-na). HR: 1,30 (IC95% 0,81-2,11; p=0,29). <u>Mediana SVG LUX-Lung 6 DEL19 :</u> Afatinib 31,4m (IC95% 24,2- 35,3) vs. QT 18,4m (IC95% 14,6-25,6) HR: 0,64 (IC95% 0,44-0,94; p=0,023). <u>Mediana SVG LUX-Lung 6 L858R:</u> Afatinib 19,6m (IC95% 17-22,1) vs QT 24,3m (IC95% 19-27) HR: 1,22 (IC95% 0,81-1,83; p= 0,34). Sin diferencias en SVG en L858R en ninguno de los 2 trabajos. <u>Mediana de SVG combinada:</u> Afatinib 25,8m (IC95% 23,1- 29,3) vs QT 24,5m (IC95% 21,1- 28,1) HR: 0,91 (IC95% 0,75-1,11; p= 0,37) <u>Mediana de SVG para mutaciones comunes combinado:</u> Afatinib 27,3m (IC95% 24,2-31) vs QT 24,3m (IC95% 20,6-27) HR: 0,81 (IC95% 0,66-0,99; p=0,037)</p>	<p>No aplicable</p>

					<p><u>Mediana de SVG combinado DEL19:</u> Afatinib 31,7m (IC95% 28,1-35,1) vs QT 20,7m (IC95% 16,3-25,6) HR: 0,59 (IC95% 0,45-0,77; p= 0,0001)</p> <p><u>Mediana de SVG combinado L858R:</u> Afatinib 22,1m (IC95% 19,6-25,4) vs QT 26,9m (IC95% 23,2-31,7) HR 1,25 (IC95% 0,92-1,71; 0,16)</p> <p><u>LUX-Lung 3:</u> 75% de CP cruzan a ITK EGFR 71% de Afatinib cruzan a QT</p> <p><u>LUX-Lung 6 :</u> 56% de QT cruzan a ITK EGFR 59% de Afatinib cruzan a QT Los pts que recibieron un ITK EGFR a la PE fue uno distinto a Afatinib debido a que no se encontraba disponible comercialmente.</p>	
<p>Yang J.C. y col^{xxxvi} Clinical activity of Afatinib in patients with advanced non small cell lung cancer harbouring uncommon EGFR MUTATIONS : a combined post hoc analysis of LUX-Lung 2, LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6 Lancet oncol 2015;16:830-38</p>	<p>Analisis posthoc de 3 estudios con pacientes que tienen mutaciones del EGFR distintas a L858R y DEL19</p>	No aplicable.	No aplicable.	No aplicable.	<p>Solo 12% (n: 75) tenían mutaciones poco comunes y recibieron Afatinib. <u>Grupo 1:</u> (n: 38) mutación puntual o duplicación exón 18-21. Mediana SLP: 10,7m. Mediana SVG: 19,5m. <u>Grupo 2:</u> (n: 14) T790M exón 20 o en combinación con otras. Mediana SLP: 2,9m. Mediana SVG: 14,9m. <u>Grupo 3:</u> (n: 23) Inserciones del exón 20. Mediana de SLP: 2,7m. Mediana de SVG: 9,2m.</p>	No aplicable

Progresados a 1era línea

RANDOMIZADOS FASE II- III LINEAS SUBSIGUIENTES						
Referencia	Diseño	Punto Final	Periodo	Ramas	Resultados	GRADE
<p>Miller A. y col^{xxxvii} Afatinib versus placebo for patients with advanced metastatic non-small cell lung cancer after failure of Erlotinib , Gefitinib , or both ,and one or two lines of chemotherapy (LUX-LUNG1): A PHASE 2B/3 RANDOMISED TRIAL Lancet oncol 2012;13:528-38</p>	<p><u>N:</u> 585 <u>Población:</u> Adenocarcinoma de pulmón estadio IIIB o IV(6° AJCC), ECOG hasta 2, que realizaron 1 ó 2 líneas de quimioterapia y luego progresaron a Erlotinib o Gefitinib por lo menos luego de 12 semanas de tratamiento. <u>Diseño:</u> Doble ciego (Controlado con placebo) Randomizado 2:1 Multicéntrico (Asia, Europa, Norteamérica)</p>	<p><u>Primario:</u> SVG. <u>Secundarios:</u> SLP, tasa de respuesta objetiva y calidad de vida.</p>	<p>26 de mayo 2008 a 21 de septiembre de 2009. Fecha de corte para análisis: 8 de julio 2010. Segunda fecha de corte para análisis:</p>	<p><u>Experiment al:</u> (n 390) Afatinib 50 mg día. <u>Control:</u> (n:195) Placebo. Ambos hasta progresion de enfermedad o toxicidad inaceptable .</p>	<p><u>Mediana SVG:</u> Afatinib 10,8m (IC95% 10-12) vs Placebo 12m (IC95% 10,2-14,3) HR= 1,08 (IC95% 0,86-1,35; p= 0,74) <u>Mediana SLP:</u> Afatinib 3,3m (IC95% 2,79-4,40) vs Placebo 1,1m (IC95% 0,95-1,68) HR: 0,38 (IC95% 0,31-0,48; p< 0,0001). 68% de rama experimental recibió tto post-estudio. 79% de rama control recibió tto post-estudio. <u>Toxicidad:</u> Afatinib: G3 diarrea 17% G3 rash 14%. 2 muertes probablemente asociadas a</p>	++++

	<p><u>Estratificación:</u> género, ECOG.</p> <p>La mayoría fueron: Mujeres, no fumadores, y tenían origen asiático. Excluye MTS en SNC. 68% con mutación positiva del EGFR (67% rama experimental y 71% control) Del subgrupo de mutados: 79% DEL19 o L858R. 8 pts con mutación T790M.</p>		febrero 2012.		<p>Afatinib: falla cardiaca, falla renal y hepática.</p> <p><u>2° fecha de análisis (Feb/2012):</u></p> <p><u>Mediana SVG:</u> Afatinib 10,9m (IC95% 10-12,3) vs Placebo 11,7m (IC95% 10,1-14,1) HR: 1,01 (IC95% 0,84-1,22; p= 0,54).</p> <p>Mejoría en calidad de vida con respecto a tos, disnea y dolor (p<0,0001).</p> <p><u>Eventos adversos serios:</u> (10%) diarrea más frecuente en Afatinib.</p>
<p>Hirsh V. y colxxxxviii</p> <p>Symptom and Quality of Life Benefit of Afatinib in advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Patients Previously treated with Erlotinib or Gefitinib results of a Randomized Phase IIb/III Trial (LUX-LUNG 1)</p> <p><i>J Thorac Oncol.</i> 2013;8: 229-237)</p>	<p>Ver Miller A. y col arriba.</p> <p>Análisis y reporte de síntomas y calidad de vida medidos usando "the lung cancer-specific European Organisation for Research and Treatment of Cancer (QLQ-C30/LC13)" y "EuroQol (EQ-5D) questionnaires." Non-small-cell lung cancer-related symptoms (cough,dyspnea,pain)".</p>	Ver Miller A. y col arriba	Ver Miller A. y col arriba.	Ver Miller A. y col arriba.	<p>En la medición basal no hay diferencias entre las ramas. Durante el tto el uso de medicación concomitante de soporte fue similar entre ambos grupos. Al inicio el score de ambos cuestionarios fue bajo entre ambos grupos probablemente relacionado al PS (ECOG). Alta adherencia en ambas ramas hasta semana 24, luego < adherencia debido sobre todo a rama placebo secundario a suspensión de tto.</p> <p>En comparación con placebo > proporción de pts en grupo Afatinib mostraron mejoría en tos (p <0,0001), disnea (p= 0,006) y dolor (p< 0,0001). Grupo Afatinib mejoró el promedio de score en el tiempo para tos (p< 0,0001), disnea (p= 0,0161) y dolor (p= 0,0056).</p> <p>Afatinib retrasó el deterioro de la tos (p<0,001); Grupo Afatinib > proporción de (p <0,05) diarrea, dolor de boca, disfagia y disminución de apetito vs placebo. Afatinib mejoró calidad de vida determinada con EQ-5D y QLQ-C30/LC13 (p <0,05).</p>

EVALUACION DE TECNOLOGIAS

Titulo	Desarrollo
<p>Institute for Quality and Efficiency in Health Care IQWiG Reports Commission No. A13-41 xxxix</p> <p>Afatinib – Benefit assessment according to §35a Social Code Book V1 13 February 2014</p>	<p><u>Objetivo:</u> determinar el beneficio de Afatinib en pts con CPCNP avanzado con mutaciones activantes del EGFR. Evalúan datos de búsqueda y aportados por el fabricante.</p> <p>Excluyen el trabajo LUX- Lung 6 por recibir en la rama control dosis de gemcitabine diferentes a las aprobadas por la agencia regulatoria alemana.</p> <p>Evalúan riesgo de sesgo de LUX -Lung 3:</p> <p>Riesgo de sesgo a nivel de estudio bajo.</p> <p>Riesgo de sesgo de los resultados de estudio: alto, excepto para SVG debido a la duración diferente del seguimiento entre ambas ramas (La duración mediana de tto para Afatinib fue de 336 días y de 105 días en CG) por que fue hasta PE y CG se recibió por 6 ciclos. Debido a esto el sesgo es más importante probablemente para EA más que los resultados en morbilidad y calidad de vida. Dado que estos últimos fueron recolectados en un tiempo predeterminado luego de la finalización del tto.</p> <p>Por lo tanto no se pueden determinar conclusiones cuantitativas de daño sobre Afatinib.</p> <p><u>Conclusión:</u></p>

	<p>Utiliza los resultados de SVG para la segunda fecha de corte (21/01/2013) por solicitud de la agencia regulatoria al fabricante. Aún no se ha llegado al número de eventos para el reporte final de SVG.</p> <p>Con respecto a SVG en pts portadores de mutación del EGFR subtipo DEL19 hay una indicación de beneficio de Afatinib vs Cisplatino-Pemetrexed, independiente de la edad.</p> <p>Para pts portadores de mutación del EGFR subtipo L858R Afatinib no resulto superior de manera ES para SVG comparado a Cisplatino+ Pemetrexed.</p> <p>Para pts con mutaciones diferentes a DEL19 y L858R hay evidencia de < beneficio con Afatinib para SVG comparado con Cisplatino+ Pemetrexed.</p> <p>Hay evidencia de beneficio para disnea, nausea, vómitos, tos, fatiga y alopecia de Afatinib sobre Cisplatino-Pemetrexed en pts portadores de mutaciones comunes (DEL19 o L858R) del EGFR.</p> <p>No hay diferencia ES para dolor, insomnio, hiporexia, constipación, hemoptisis y neuropatía periférica de Afatinib sobre Cisplatino + Pemetrexed.</p> <p>Con respecto a EA, la diferencia de observación entre ambas ramas no permite conclusión cuantitativa del daño potencial de Afatinib sobre Cisplatino+ Pemetrexed.</p> <p>No hay evidencia relevante para Afatinib en comparación con Erlotinib o Gefitinib en pts pretratados con QT.</p>
<p>NICE technology appraisal guidance 310^{xt}</p> <p>Afatinib for treating epidermal growth factor receptor mutation positive locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer Issued: April 2014</p>	<p>Afatinib está recomendado como una opción para adultos con CPCNP estadio IV o localmente avanzado si tiene mutación del EGFR y no recibió previamente un ITK EGFR y el proveedor lo da con descuento acordado por acceso al pte. No especifica que subtipo de mutación.</p> <p>El análisis de datos presentado por el fabricante (network metanálisis) de LUX-Lung 3 y LUX-Lung 6 no es suficientemente robusto por la metodología subyacente (violación de supuesto de proporcionalidad de hazard) y ser basado en población asiática predominantemente.</p> <p>Afatinib tendría actividad y eficacia clínica similar a Erlotinib y Gefitinib.</p> <p>Comparando LUX-Lung 3 con EURTAC e IPASS, la diarrea y rash fue > en el trabajo de Afatinib.</p> <p>El problema metodológico de la proporcionalidad de los hazard y la extrapolación de SLP y modelo poblacional basado en caso (aportado por el fabricante) no permite que el comité determine la costo efectividad de Afatinib comparado con Erlotinib y Gefitinib.</p> <p><u>Conclusión:</u> Afatinib es una opción razonable en comparación con Erlotinib y Gefitinib en esta población. Afatinib no tiene beneficio clínico agregado comparado con Erlotinib o Gefitinib. Los efectos adversos de Afatinib, Erlotinib y Gefitinib similares No especifica conclusiones acerca calidad de vida.</p>

REVISIONES METANALISIS ITK EGFR						
Referencia	Diseño	Población	Periodo	Ramas	Resultados	SIGN
<p>Haaland B. y col.xli Meta-Analysis of First-Line Therapies in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring EGFR-Activating mutations <i>J Thorac Oncol.</i> 2014;9: 805-811 Actualización 2015</p>	<p><u>Inclusión:</u> publicaciones de ECA fase III que comparan Gefitinib, Erlotinib o Afatinib con QT o entre ellos como 1º línea en pts con CPCNP metastásico con mutaciones activantes del EGFR. Hallaron 11 publicaciones de 8 ECA <u>Limitación:</u> Comparación indirecta entre ITK EGFR. No describe si fue extraído por al menos 2 personas. No describe listado de ECA excluidos. No determina la calidad de ECA incluidos. No determina el riesgo potencial de sesgo de los ECA.</p>	<p>Pacientes CPCNP avanzado portadores de mutaciones activantes del EGFR.</p>	<p>Últimos 5 años</p>	<p>1) Gefitinib vs QT 2) Erlotinib vs QT 3) Afatinib vs QT 4)Gefitinib vs Erlotinib 5) Erlotinib vs Afatinib 6) Afatinib vs Gefitinib</p>	<p><u>SLP:</u> Hallaron heterogeneidad moderadamente alta entre estudios. Variabilidad con $Q= 16,1$ en 5 grados de libertad ($p= 0,007$) y I^2 de 69%. <u>HR (meta-estimado) para SLP:</u> Gefitinib vs QT: 0,44 (IC95% 0,31-0,63; IP95% 0,22-0,88). Erlotinib vs QT: 0,25 (IC95% 0,15-0,42; IP95% 0,11-0,55). Afatinib vs QT: 0,44 (IC95% 0,26-0,75; IP95% 0,20-0,98). Erlotinib vs Gefitinib: 0,57 (IC95% 0,30-1,08; IP95% 0,24-1,36). Afatinib vs Gefitinib: 1,01 (IC95% 0,53-1,92; IP95% 0,41-2,42). Erlotinib vs Afatinib: 0,56 (IC95% 0,27-1,18; IP95% 0,22-1,46). <u>SVG:</u> Test de heterogeneidad es bajo entre estudios. Variabilidad con $Q= 2,39$ en 5 grados de libertad ($p= 0,793$) y $I^2= 0\%$. <u>HR (meta-estimado)</u> Gefitinib vs QT 0,99 (IC95% 0,81-1,21; IP95% 0,81-1,21). Erlotinib vs QT 1,06 (IC95%</p>	<p>+ acceptable</p>

					0,82-1,37; IP95% 0,82-1,37). Afatinib vs QT 1,01 (IC95% 0,78-1,31; IP95% 0,78-1,31). Erlotinib vs Gefitinib: 1,07 (IC95% 0,77-1,47; IP95% 0,77-1,47). Afatinib vs Gefitinib: 1,02 (IC95% 0,73-1,41; IP95% 0,73-1,41). Erlotinib vs Afatinib: 1,05 (IC95% 0,73-1,51; IP95% 0,73-1,51).	
Guetz G D y colxlii Is There a Survival Benefit of First-Line Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine-Kinase Inhibitor Monotherapy Versus Chemotherapy in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer?: A Meta-Analysis GuTarg Oncol June, 2015 Actualización 2015	N: 8 ECA. 2962 (780 hombres; 2182 mujeres. La mayoría asiáticos) Diseño: Metaanálisis de Edad mediana 60 años. 98% adenocarcinoma. 1739 mutaciones EGFR: 897 DEL19, 699 L858. 448 E11B; 2222 EIV. 85% nunca fumaron. Limitaciones: No describe listado de ECA excluidos. No determina la calidad de ECA incluidos. No determina el riesgo potencial de sesgo de los ECA.	Objetivo: analizar SVG en pts con CPCNP con mutaciones activantes del EGFR.	2011 hasta 03/2015.	ITK EGFR vs doblete de platino en 1° línea.	SVG: Similar entre pts que recibieron 1° ITK EGFR o QT (HR 0,98; IC95% 0,87-1,10, modelo de efecto fijo). Comparado con QT no hubo diferencia ES entre Gefitinib y Erlotinib (RRR 1,73; IC95% 0,656-4,566; p=0,29) o Afatinib y Erlotinib (RRR 1,53; IC95% 0,47-5,05; p= 0,24). Utiliza datos agregados para metanálisis. ITK EGFR mejoran SLP en pts con mutaciones activantes del EGFR (HR 0,37; IC95% 0,29-0,49, modelo de efecto de azar). La ausencia de efecto en SVG podría estar relacionado con el entrecruzamiento	
Ellis P. y colxliii Use of the epidermal growth factor receptor inhibitors Gefitinib, Erlotinib, Afatinib, dacomitinib, and icotinib in the treatment of non-small-cell lung cancer: a systematic review <i>Curr Oncol.</i> 2015 June;22(3):e183-e215 Actualización 2015	Uso de ITK EGFR en 3 poblaciones de pts con CPCNP no seleccionado, seleccionado clínicamente y molecularmente seleccionado en 3 momentos del tto: 1° línea, 2° línea y mantenimiento. Evalúan 96 ECA. No describe listado de ECA excluidos. No determina la calidad de ECA incluidos. No determina el riesgo potencial de sesgo de los ECA.	CPCNP con EGFR conocido y desconocido	Desde 2006 hasta marzo de 2014	ITK EGFR vs. QT	Primera línea: La evidencia sugiere que la 1° línea con ITK EGFR es inferior a QT para población no seleccionada. Estudios que seleccionaron pts clínicamente son inconsistentes Existe alta calidad de evidencia que ITK EGFR es preferido sobre doblete de platino en pts con mutaciones activantes del EGFR por asociarse a >SLP, >TRO y calidad de vida. El meta análisis de ITK EGFR vs QT en pts molecularmente seleccionados reporto un HR 1,01 (I ² = 0%; p=0,94) Mantenimiento: La magnitud en SVG fue modesta. Descripción de los estudios sin meta-análisis. 2° línea en población no seleccionada: en el metanálisis de estos trabajos (3 no fueron incluidos porque no proveían datos suficientes), no se halló diferencia en SLP entre ITK EGFR vs QT (HR 0,99; IC95% 0,87-1,312; p=0,83). El I ² también fue elevado (54%) demostrando heterogeneidad estadística. No se halló diferencia en SVG para ITK EGFR vs QT (HR 1,02; IC95%	+ Acceptable

					0,95-1,09; $p=0,56$. No se halló heterogeneidad significativa ($I^2=0\%$) para SVG.
--	--	--	--	--	---

GUIAS DE PRACTICA CLINICA		
Referencia	Recomendaciones	AGREE
NCCN 2015 xlv Versión 1.2016	Erlotinib, Afatinib o Gefitinib como 1º línea en pts con mutaciones sensibilizantes del EGFR (categoría 1), considerarlo en estos pts aún en ECOG 3/4. Erlotinib en pts con CPCNP metastásico con histología compatible con adenocarcinoma, NOS o células grandes sin mutaciones sensibilizantes de EGFR como línea subsiguiente. De ser posible realizar test proteómico en los pacientes con EGFR nativo o desconocido y de ser de clasificación pobre no indicarlo (categoría 2A). Erlotinib como cambio de mantenimiento en adenocarcinoma de pulmón no pequeñas células (categoría 2B).	Recomendada a 70%
Reck M. y colxlv Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up Ann Oncol (2014) 25 (suppl 3): iii27-iii39.	En pts con mutaciones activantes del EGFR los ITK retardan la PE con significancia estadística por lo que deben ser considerados como 1º línea en este grupo. Pacientes con ECOG 3 o 4 y mutaciones activantes del EGFR los pueden recibir también (IIA). En pts con EGFR nativo los ITK EGFR no están recomendados en primera línea (IA). Erlotinib representa un potencial agente de 2º línea en EGFR nativo o desconocido (IIB). En mantenimiento el análisis de subgrupo reveló el mayor beneficio en pts con enfermedad estable, esto determinó su aprobación. Para la decisión debe ser tenido en cuenta histología, toxicidad, ECOG y preferencia del pte (IB).	Recomendada a 73%
Ellis P y colxvi 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 Report Date: May 8, 2014	El uso de ITK EGFR no está recomendado como 1º línea en población no seleccionada o seleccionada clínicamente. La evidencia sugiere que es inferior a QT basada en dobles de platino en estos pts. En pts con la mutación del EGFR, los ITK EGFR están recomendados como 1º línea de preferencia (Gefitinib, Erlotinib o Afatinib). No hay evidencia que avale el uso de un ITK sobre otro. La decisión debe ser basada acerca de la toxicidad esperada. El uso de ITK EGFR está asociado a mejoría en la SLP, TRO y calidad de vida. Los ITK EGFR pueden ser recomendados como segunda o tercer línea. No hay evidencia suficiente para recomendar el uso de Afatinib en pts que progresaron a QT y/o un ITK EGFR por no demostrar aumento en SVG. Erlotinib o Gefitinib están recomendados como una opción de terapia de mantenimiento en pts que no han progresado luego de 4 ciclos de doblete de platino.	Recomendada a 100%

Conclusiones Erlotinib y Gefitinib

1) Pacientes con mutaciones activantes del EGFR primera línea

Tres estudios abiertos, multicéntricos, de fase 3 y randomizados compararon Erlotinib versus quimioterapia en este grupo de pacientes.

El estudio OPTIMAL (Zhou L. y col, 2011) realizado en distintos centros chinos, seleccionó pacientes con CPCNP metastásico con mutaciones del EGFR DEL19 o L858R sin tratamiento previo y con ECOG hasta 2, randomizándolos a recibir Erlotinib versus Gemcitabine 1000mg/m² día uno y ocho con carboplatino AUC 5 cada 21 días por 4 ciclos. El objetivo primario fue SLP con una mediana de 13,1 meses para Erlotinib versus 4,5 meses en la rama control con significancia estadística (HR 0,16 IC95% 0,10 - 0,26; $p < 0,0001$). La calidad de vida fue mejor para Erlotinib. Este año publicaron los resultados de SVG final (Zhou L. y col, 2015). La terapia post-progresión fue desbalanceada en la población global de este estudio (36,6% en Erlotinib y 22,2 % en control) y en el subgrupo con delección del exón 19. Los datos reportados no demostraron beneficios en SVG para Erlotinib sobre quimioterapia, sin diferencias tampoco en el análisis según el subtipo de mutación. El subgrupo de pacientes que recibió ITK EGFR y quimioterapia tuvo mayor SVG que los que recibieron solamente Erlotinib o solamente quimioterapia.

El estudio EURTAC (Rosell R. y col, 2012) con un diseño similar al ensayo OPTIMAL pero sobre población europea, comparó Erlotinib con quimioterapia. En esta rama los pacientes podían recibir Cisplatino 75mg/m² asociado a Docetaxel 75mg/m² o Gemcitabine 1250mg/m² día 1 y 8 o carboplatino AUC 5 si se asociaba a Gemcitabine y AUC 6 si se asociaba a Docetaxel por 4 ciclos. Su punto primario fue también SLP.

La rama Erlotinib tuvo una mediana de SLP de 9,7 meses comparado con 5,2 meses de la rama quimioterapia con un beneficio estadísticamente significativo (HR: 0,37 IC 95% 0,25 – 0,54; $p < 0,0001$). Este estudio no demostró beneficio para SVG teniendo en cuenta que el 76% del grupo control recibió ITK EGFR como terapia a la progresión.

Leon L. y col. publicaron en el año 2014 un análisis de sobrevida global del ensayo EURTAC usando dos modelos estadísticos para control de la terapia post-estudio. Un modelo utilizó datos censurados al tiempo de inicio de la segunda línea y el otro realizó ajuste para la exposición de tratamiento de segunda línea como una co-variable tiempo dependiente. Al utilizar dichos modelos estadísticos, no hallaron diferencias en SVG.

El estudio ENSURE (Wu Y. y col, 2015) reclutó 217 pacientes de centros asiáticos con CPCNP metastásico con mutaciones del EGFR (deleción del exón 19 o mutación puntual L858R del exón 21) y ECOG hasta 2 y los randomizó a recibir Erlotinib o Gemcitabine 1250 mg/m² día 1 y 8 con cisplatino 75 mg/m² cada 3 semanas por 4 ciclos. El punto final primario fue SLP con beneficio para el brazo de Erlotinib, con una mediana de 11 meses versus 5,6 meses para el brazo control (HR: 0,42; IC 95% 0,27 – 0,66; $p = 0,0001$). No hubo diferencia en SVG entre ambas ramas (Erlotinib 26,3 meses versus control 25,5 meses, HR: 0,91; IC 95% 0,63 – 1,31; $p = 0,607$). En este ensayo un 65,5% de la rama experimental realizó segunda línea con componentes de platino y un 85,6% del grupo control recibió ITK EGFR.

El estudio japonés WJTOG3405 (Mitsudomi T. y col 2010) randomizó a pacientes con EGFR mutado (deleción del exón 19 o mutación puntual L858R en el exón 21) sin tratamiento previo a Gefitinib versus Docetaxel 60 mg/m² asociado a cisplatino 80 mg/m² cada 21 días por 3 a 6 ciclos. Esta publicación reportó beneficio en su punto final primario de SLP de Gefitinib sobre quimioterapia (Gefitinib 9,2 meses versus quimioterapia 6,3 meses; HR 0,489; IC 95% 0,336 – 0,71; $p < 0,0001$).

Posteriormente se publicaron actualizaciones de datos de SVG de este estudio. El primero en el año 2012 (Mitsudomi T. y col) con una mediana de seguimiento de 34 meses sin hallarse beneficio en la rama Gefitinib sobre quimioterapia en este punto final. En ese reporte 91% de la rama quimioterapia había recibido ITK EGFR y 61% de la rama Gefitinib había recibido doblete de platino. Luego el mismo grupo en el año 2014 (Mitsudomi T. y col) y con una mediana de seguimiento de 59,1 meses, reportó una mediana de SVG para Gefitinib de 34,8 meses versus 37,3 meses para el grupo control (HR: 1.252, IC95% 0.883-1.775) sin diferencia estadísticamente significativa.

El estudio IPASS de Mok T. y colaboradores (2009) seleccionó pacientes asiáticos con CPCNP metastásico que no habían recibido previamente quimioterapia, no fumadores o poco fumadores que habían abandonado el hábito, a recibir Gefitinib o carboplatino AUC 5 o 6 asociado a Paclitaxel 200 mg/m² cada 21 días por 6 ciclos. Su objetivo primario fue SLP. El subgrupo de pacientes sin mutación del EGFR tuvo SLP menor con Gefitinib que los que recibieron quimioterapia (HR 2,85; IC 95% 2,05 – 3,98; $p < 0,001$). La tasa de SLP global a 12 meses fue de 24,9% con Gefitinib y de 6,7% para el brazo de quimioterapia.

En el año 2011, Masahiro F. y colaboradores publicaron los datos de sobrevida global final y acorde al estado de EGFR. Si bien la SLP fue mayor para Gefitinib en pacientes con mutación del EGFR, la sobrevida no fue diferente ni en lo global ni en el subgrupo de pacientes con mutación del EGFR entre ambas ramas de tratamiento.

EL ensayo NEJ002 (Maemondo M. y col, 2010) incluyó población japonesa con CPCNP metastásico de hasta 75 años con mutaciones sensibilizantes del EGFR (excluye T790M), ECOG hasta 2 y sin tratamiento sistémico previo. Este estudio comparó Gefitinib versus carboplatino AUC 6 asociado a Paclitaxel 200mg/m² con una mediana de SLP de 10,8 meses para la rama Gefitinib versus 5,4 meses para la rama control con diferencia estadísticamente significativa.

Inoue A. y col. realizan en el año 2013 una actualización de los datos de SVG de este estudio. Reportan que si bien el beneficio en SLP persistía, no hallaron beneficio en SVG de una rama de tratamiento sobre otra. Con respecto a la terapia postprogresión, un 72% de los pacientes de la rama experimental recibió un tratamiento posterior y de estos un 65 % fue con doblete de platino. Por otra parte de la rama control un 99% recibió tratamiento posterior y de estos un 98% recibió Gefitinib.

Con respecto a Afatinib en primera línea para pacientes portadores de mutaciones del EGFR en comparación con quimioterapia hay publicaciones de dos estudios que incluyen pacientes hasta ECOG 1. Ambos estudios tienen como objetivo final primario SLP. Uno fue publicado en el año 2013 por Sequist L. y col. (LUX- lung 3) que randomizó 2 a 1 a los participantes a recibir Afatinib o cisplatino 75 mg/m² asociado a Pemetrexed 500 mg/m² por 6 ciclos cada 21 días, sin permitir mantenimiento con esta última droga. Este estudio reportó una diferencia en la mediana de SLP de 11,1 meses para el grupo que recibió Afatinib y de 6,9 meses para el grupo que recibió quimioterapia con significancia estadística. En el análisis de SLP para mutaciones comunes del EGFR (DEL19 y L858R), que representan un 89% de los pacientes del estudio, también hubo beneficio para la rama que utilizó Afatinib. Sin embargo la SVG no fue diferente entre ambas ramas de tratamiento. El número de pacientes con mutaciones poco comunes fue muy bajo como para poder arribar a conclusiones (26 en rama Afatinib y 11 en la rama de quimioterapia). En cuanto a la terapia post-progresión un 65% de la rama control realizó entrecruzamiento a ITK EGFR y un 62% de la rama experimental recibió quimioterapia. Hay una publicación de este estudio (Yang J. C. y col., 2013) que analiza la diferencias entre ambas ramas con respecto a la calidad de vida. Concluyendo que comparado con quimioterapia, Afatinib retrasa el tiempo de deterioro para tos y disnea pero sin diferencia para dolor. Se observó beneficio también para el estado funcional global con el uso de Afatinib.

El otro ensayo fue publicado por Wu L. y col. en el año 2014 (LUX- lung 6) sobre población asiática con un 89% de los participantes con mutaciones comunes del EGFR. La rama control recibió cisplatino 75 mg/m² asociado a Gemcitabine 1000 mg/m² día 1 y 8 cada 3 semanas por 6 ciclos. La mediana de SLP fue de 11 meses para la rama que recibió Afatinib y de 5,6 meses para la rama que recibió quimioterapia, esta diferencia fue estadísticamente significativa. La SLP fue positiva para el grupo experimental en todos los subgrupos excepto en mutaciones poco frecuentes (n: 40). El número de estos participantes fue demasiado pequeño para sacar conclusiones. No hubo en este trabajo diferencias de SVG entre las dos ramas independientemente del subgrupo analizado. Este año Sarayut L. y colaboradores publicaron el análisis de calidad de vida del LUX-lung 6. Los pacientes en la rama experimental presentaron mejoría en el estado global de salud.

Yang J. C. y col. reportaron, este año, datos maduros de SVG de los trabajos LUX-lung 3 y 6, también realizaron un análisis exploratorio (posthoc) sobre datos individuales combinado de ambos estudios con heterogeneidad estadística insignificante. La limitación metodológica de esta evaluación es que no realizaron ajustes para comparaciones múltiples y ninguno de los dos estudios fue diseñado con poder para encontrar diferencias en análisis de SVG en su diseño, ya que éste no fue planificado como punto final primario. La mediana de SVG en ambos estudios no fue significativa entre ambas ramas. El análisis de SVG para el subgrupo DEL19 en ambos estudios fue positivo cuando Afatinib se comparó con quimioterapia basada en platino sin embargo, para el subgrupo portador de L858R no hubo beneficio para esta comparación. Cuando combinaron ambos estudios analizaron un total de 709 pacientes de los cuales 472 recibieron Afatinib y 237 recibieron quimioterapia encontrando que la SVG no fue diferente para la población total del estudio así como tampoco para el subgrupo de L858R cuando se comparó Afatinib con quimioterapia, pero que sí hubo beneficio en la SVG combinada para el subgrupo DEL19.

En cuanto al entrecruzamiento entre ramas y la terapia a la progresión en el ensayo LUX-Lung 3 un 75% de rama control recibió un ITK EGFR y un 71% del brazo Afatinib recibió quimioterapia. En el LUX-Lung 6 un 56% de los participantes del grupo control recibió un ITK EGFR y un 59% de la rama Afatinib recibió

quimioterapia. En ambos estudios al momento de la terapia a la progresión los pacientes que recibieron un ITK EGFR fue uno distinto a Afatinib ya que este no se encontraba disponible comercialmente.

En la búsqueda se halló un reporte del Instituto para la calidad y eficiencia en salud alemán (IQWiG, Reports Comisión, 2014). Esta evaluación de tecnología sanitaria concluye que con respecto a la sobrevida en pacientes portadores de la mutación del EGFR subtipo DEL19 hay una indicación de beneficio de Afatinib sobre cisplatino asociado a Pemetrexed independientemente de la edad y que para pacientes portadores de la mutación del EGFR subtipo L858R Afatinib no resultó superior de manera estadísticamente significativa para SVG comparado a cisplatino asociado a Pemetrexed. Esta valoración incluye el trabajo LUX-lung 3 y excluye el LUX-Lung 6 porque los pacientes en su rama control reciben dosis de Gemcitabine diferentes a las aprobadas por la agencia reguladora alemana y excluye también un análisis económico realizado por el Patrocinante debido a cuestiones metodológicas del modelo empleado. En cuanto a mutaciones diferentes a DEL19 y L858R concluyen que hay evidencia de menor beneficio Afatinib para sobrevida comparado con el esquema de cisplatino asociado a Pemetrexed.

La valoración de Afatinib en este grupo de pacientes por el NICE (technology appraisal guidance 310, 2014) sugiere que este droga es una opción razonable en comparación con Erlotinib y Gefitinib pero que Afatinib no tiene beneficio clínico agregado comparado con estas drogas y que los efectos adversos de estos 3 fármacos son similares.

Un metanálisis (Haaland B. y col. 2014) de publicaciones de ECA fase III que comparan Gefitinib, Erlotinib o Afatinib con quimioterapia o entre ellos como primera línea en pacientes con CPCNP metastásico con mutaciones activantes del EGFR reporta que en cuanto a SLP, con heterogeneidad moderadamente alta entre estudios, hay beneficio de los ITK EGFR sobre quimioterapia pero no hay diferencia entre ellos. Por otra parte, el test de heterogeneidad entre estudios fue bajo para sobrevida, sin beneficio en este parámetro de los ITK EGFR sobre quimioterapia ni cuando se lo comparan entre ellos. Estos datos tienen la limitación de ser comparaciones indirectas entre los distintos ITK EGFR ya que no hay publicaciones que los comparen cabeza a cabeza hasta el momento.

Guetz G. D. y col. (2015) realizaron un metanálisis con datos agregados de 2962 pacientes, llegando a la conclusión de que los ITK EGFR mejoran la SLP en personas con mutaciones activantes del EGFR con ausencia de efecto en sobrevida y que esta ausencia de beneficio podría estar relacionada con el entrecruzamiento entre los brazos de los distintos estudios publicados.

Las guías internacionales (NCCN, ESMO, Cancer Care Ontario) recomiendan como primera línea estos 3 ITK EGFR en pacientes con mutaciones sensibilizantes del EGFR sin sugerir beneficio de uno sobre otro.

Ante la presencia de mutaciones del EGFR poco comunes (distintas a DEL19 y L858R) la evidencia en cuanto a efectividad de los ITK EGFR es limitada dado su baja frecuencia de presentación y por este motivo tampoco fueron incluidas en la mayoría de los estudios. Yang J.C. y colaboradores hicieron un análisis posthoc de 3 estudios de Afatinib con pacientes que tienen mutaciones del EGFR distintas a DEL19 y L858R donde sólo un 12% (n= 75) tenían estas mutaciones. Dado el bajo número de pacientes solo realizan una descripción de su evolución. También hay un análisis posthoc del estudio NEJ002 que evalúa distintos factores pronósticos y describe que la sobrevida fue significativamente más corta en pacientes con mutaciones poco comunes comparada con aquellos que presentan mutaciones comunes en el brazo Gefitinib, y que en la rama quimioterapia la sobrevida entre ambos subgrupos fue similar (Watanabe S. y col, 2014)^{xlvii}. Por lo tanto no se pueden sacar conclusiones para realizar alguna recomendación en este grupo de pacientes debido a la poca representatividad de los mismos y la escasa calidad de evidencia. De todas formas impresiona que estos agentes no tienen la misma actividad ni eficacia sobre mutaciones diferentes de DEL19 o L858R en comparación con estas.

Dado el beneficio con estas drogas que experimentan los pacientes con mutaciones activantes del EGFR es importante realizar el esfuerzo para obtener material histológico suficiente para su análisis.

2) Mantenimiento

El estudio SATURN (Cappuzzo F. y col., 2010) realizado sobre población europea, doble ciego, incluyó pacientes que realizaron una primera línea de quimioterapia con doblete de platino hasta 4 ciclos y no habían presentado progresión de enfermedad. Sin ser seleccionados por mutación del EGFR, fueron randomizados a Erlotinib o placebo con SLP como punto final primario. El beneficio en este punto si bien fue estadísticamente significativo para Erlotinib, el beneficio clínico fue marginal (Erlotinib 12,3 semanas versus placebo 11,1 semanas).

De este estudio se publicaron los datos de SVG en el año 2012 (Coudert B. y col., 2012) encontrando beneficio sólo en pacientes que habían tenido enfermedad estable como valoración en la primera línea de tratamiento con quimioterapia (Erlotinib 11,9 meses versus control 9,6 meses) no así en pacientes que habían presentado respuesta completa o parcial (Erlotinib 12,5 meses versus control 12 meses). El beneficio en SLP se mantuvo en ambos grupos al momento de este reporte. En esta misma publicación se realizó EGFR por PCR en las muestras disponibles donde hallaron un 6,4% de pacientes con mutaciones activantes en el grupo que recibió Erlotinib y 8,2% en el grupo placebo. En aproximadamente 45% de los participantes el EGFR fue indeterminado.

En el año 2012 se publicó un estudio francés (Perol M. y col., 2012) que reclutó pacientes con CPCNP no seleccionados sin progresión de enfermedad luego de 4 ciclos de Cisplatino y Gemcitabine como primera línea de tratamiento y los randomizó a recibir Erlotinib, Gemcitabine u observación. Los brazos de Erlotinib y Gemcitabine fueron comparados con observación, como rama control, pero no realizaron comparaciones entre las dos ramas experimentales. En este ensayo no se halló beneficio en SVG en ninguna de las comparaciones. Con respecto a SLP, su punto final primario, fue estadísticamente positivo con beneficio clínico marginal de Erlotinib versus observación (SLP Erlotinib 2,9 meses versus observación 1,9 meses). En la comparación de Gemcitabine se observó también beneficio con significancia estadística para SLP (SLP Gemcitabine 3.8 meses vs. observación 1.9 meses).

El estudio INFORM; C-TONG 0804 (Zhang L. y col. 2012), doble ciego, realizado sobre población asiática, seleccionó a pacientes con CPCNP con mutación del EGFR desconocida que habían realizado 4 ciclos de quimioterapia basada en cisplatino sin progresión de enfermedad a recibir Gefitinib o placebo con el objetivo primario de SLP. Este estudio encontró beneficio con significancia estadística de 4,8 meses para la rama que recibió Gefitinib comparado con 2,6 meses para placebo. Este año se publicaron los resultados finales de SVG de este ensayo (Hongyun Z. y col, 2015). Solamente 79 muestras estuvieron disponibles para análisis del EGFR, sobre un total de 296 pacientes, y de estos solamente 30 pacientes presentaron mutaciones del EGFR. Los pacientes presentaron una mediana de SVG de 18,7 meses para Gefitinib comparado con 16 meses de la rama placebo sin significancia estadística. En el subgrupo sin mutación del EGFR la SVG mediana fue de 10,9 meses para la rama de Gefitinib y de 14 meses para la rama placebo. En el grupo con EGFR desconocido la SVG fue de 20,6 meses para la rama Gefitinib y de 16,8 meses para la rama placebo. En ninguno de estos grupos hubo significancia estadística para estas comparaciones.

Otro estudio publicado en pacientes asiáticos con CPCNP de histología no escamosa sin tratamiento previo, ni antecedentes de tabaquismo o ex fumadores livianos con ECOG 0-1 y con EGFR desconocido (Yang J. C. y col., 2014) randomizó a los participantes a recibir primera línea de quimioterapia con cisplatino y Pemetrexed hasta 6 ciclos seguido de Gefitinib en caso de no haber presentado progresión de enfermedad o Gefitinib como primer gesto de tratamiento sistémico hasta progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable. Este ensayo no halló diferencia en SLP entre ambos grupos siendo inmaduros los datos de SVG al momento de la publicación. De todos modos sus resultados deben ser interpretados con cautela porque el hazard no es constante y no fue ajustado. En la rama de quimioterapia inicial solo 62 de 118 pacientes

recibieron Gefitinib. La recolección de tejido no fue criterio de inclusión. Obtuvieron solamente 74 muestras para analizar de las cuales 50 (67,7%) dieron positivo. Los pacientes con mutación del EGFR desconocida fue el grupo más numeroso, 79 en la rama de quimioterapia y 83 en la rama que solo recibió Gefitinib, sin presentar entre ambos tratamientos diferencias significativas en SLP. Durante el periodo de tratamiento mayor proporción del brazo que recibió quimioterapia experimentó eventos adversos grado 3 o 4 (34% versus 16%; $p=0,002$).

La guía NCCN (v.1.2016) recomienda con categoría 2B Erlotinib como mantenimiento en adenocarcinoma de pulmón luego de ausencia de progresión a una primera línea de quimioterapia basada en platino. La Asociación Europea de Oncología Médica (2014) recomienda Erlotinib como mantenimiento en los pacientes con EGFR nativo o desconocido que han tenido enfermedad estable en primera línea. La guía canadiense (2014) sugiere Erlotinib o Gefitinib como opción de terapia de mantenimiento en pacientes que no han progresado luego de 4 ciclos de doblete de platino.

Un metanálisis publicado por Ellis P. y colaboradores (2015) reporta que la magnitud de beneficio en SVG es modesto en mantenimiento con descripción de los trabajos hallados sin meta-análisis de éstos.

3) Segunda línea sistémica en ausencia de mutaciones activantes del EGFR:

En el año 2005 se publican dos estudios que comparan Erlotinib y Gefitinib con placebo en pacientes con CPCNP no seleccionados en segunda o tercera línea de tratamiento sistémico. El estudio BR.21 (Shepherd F. y col., 2005) fue un estudio doble ciego que randomizó a pacientes para recibir Erlotinib o placebo. Este estudio fue estadísticamente positivo para SVG con una diferencia de 2 meses en su mediana por sobre placebo. El estudio ISEL^{xlviii}, que se realizó sobre una población similar a BR.21, comparó Gefitinib contra placebo sin encontrar diferencia significativa en su punto primario de SVG. Ambos estudios fueron diseñados antes del conocimiento de las mutaciones del EGFR como predictoras de respuesta a estos fármacos.

Posteriormente, el estudio INTEREST (Kim ES. y col, 2008), diseñado como un trabajo de no inferioridad, comparó Gefitinib con docetaxel en segunda o tercera línea en pacientes con CPCNP no seleccionados sin encontrar beneficios de Gefitinib sobre docetaxel con respecto a SVG. El estudio TITAN (Ciuleanu T. y col, 2012) comparó Erlotinib, también en población no seleccionada, con quimioterapia. En este caso se permitió el uso de Docetaxel o Pemetrexed como comparador. Con la limitación de detener el estudio por reclutamiento lento no hallaron beneficios en SVG. También fue publicado un estudio japonés en pacientes no seleccionados (DELTA; Kawaguchi T. y col., 2014) que comparó Erlotinib versus Docetaxel a una dosis de 60 mg/m² como segunda o tercera línea. Su punto final de SLP no reportó beneficio para Erlotinib así como tampoco registró mejoría en la SVG. En este estudio los pacientes con EGFR no mutado tuvieron una SLP de 1,3 meses para Erlotinib y de 2,9 meses para Docetaxel ($p=0,01$).

El estudio italiano TAILOR (Garassino M.C. y col., 2013) seleccionó pacientes con CPCNP y ausencia de mutación activante del EGFR a recibir Erlotinib o Docetaxel como segunda línea de tratamiento sistémico. El mismo presentó resultados negativos de SVG para Erlotinib sobre quimioterapia (Docetaxel 8,2 meses versus Erlotinib 5,4 meses) con significancia estadística.

El estudio TORCH (Cesare G. y col., 2012) randomizó pacientes con CPCNP sin seleccionarlos por presencia de mutación del EGFR a recibir Erlotinib como primera línea y quimioterapia a la progresión versus quimioterapia como primera línea. En este ensayo Erlotinib fue inferior en términos de SVG y SLP en su comparación con quimioterapia.

El estudio LUX-lung 1 (Miller A. y col., 2012) doble ciego, seleccionó pacientes con adenocarcinoma de pulmón estadio IIIB o IV de la 6ª AJCC edición con ECOG hasta 2 que realizaron una o más líneas de quimioterapia y luego progresaron a Erlotinib o Gefitinib y los randomizó dos a uno a recibir Afatinib o placebo. Un 68% de los pacientes tenían mutación del EGFR, 67% en la rama experimental y 71% en rama control. De estos pacientes 79% tenían subtipo DEL19 o L858R y 8 pacientes T790M. El ensayo reportó una mediana de SVG de 10,8 meses para Afatinib versus 12 meses para placebo, sin diferencias significativas. Con respecto a la SLP el grupo que recibió Afatinib tuvo 3,3 meses versus 1,1 mes para placebo con significancia estadística.

Un metanálisis publicado por Ellis P. y col., este año, evalúa la utilidad de Erlotinib, Gefitinib y Afatinib en población no seleccionada. Del conjunto de trabajos evaluados no hallaron diferencia en SLP entre ITK EGFR versus quimioterapia (HR: 0,99; IC95% 0,87 - 1,312; p= 0,83) con heterogeneidad estadística elevada ($I^2= 54\%$). En el análisis de los datos para SVG tampoco hallaron diferencia (HR: 1,02; IC 95% 0,95 - 1,09; p = 0,56) pero en este caso sin heterogeneidad significativa ($I^2= 0\%$).

La evaluación de tecnología sanitaria publicada este año por Greenhalgh J. y colaboradores evaluó la eficacia clínica y el costo eficacia de Erlotinib y Gefitinib comparando uno con el otro, con cuidado de soporte y con Docetaxel en pacientes luego de la progresión a una primera línea de quimioterapia. Para pacientes con EGFR nativo los datos fueron derivados de los estudios TAILOR, DELTA y el análisis retrospectivo de subgrupos de los estudios BR.21, TITAN, INTEREST e ISEL. Hubo resultados estadísticamente significativos para SLP en el estudio DELTA y TAILOR para Docetaxel sobre Erlotinib. En pacientes con EGFR desconocido 9 estudios reportaron datos de SVG y solamente BR.21 reportó resultados estadísticamente significativos para Erlotinib sobre tratamiento de soporte. Con respecto a SLP éste estudio favoreció el uso de Erlotinib comparado con tratamiento de soporte y el estudio ISEL favoreció el uso de Gefitinib sobre tratamiento de soporte. Algunos estudios reportan análisis ajustados y no ajustados y algunos solamente un tipo de estos. Esto puede ser una forma de reporte selectivo ya que no es adecuado combinar resultados ajustados y no ajustados. Dado las debilidades estadísticas encontradas no sería apropiado realizar una metanálisis o network metanálisis para determinar los efectos del tratamiento de Erlotinib o Gefitinib en cualquier población luego de la progresión a quimioterapia.

Si bien la guía de práctica clínica internacional NCCN (versión 1.2016) recomienda Erlotinib como línea subsiguiente en pacientes con histología no escamosa y ausencia de mutaciones sensibilizantes de EGFR, sugiere de ser posible en los pacientes con EGFR nativo realizar test proteómico (no disponible en nuestro país) y de ser de clasificación pobre no indicarlo. La guía de práctica clínica de la Asociación de Oncología Médica Europea (2014) sugiere Erlotinib como potencial segunda línea en pacientes con EGFR nativo o desconocido con un grado de recomendación 2B. La guía canadiense (Cancer Care Ontario, 2014), establece que los ITK EGFR pueden ser recomendados como segunda o tercera línea pero no avala el uso de Afatinib, por ser insuficiente la evidencia en pacientes que progresaron a quimioterapia y un ITK EGFR ya que no se demostró beneficio en SVG.

En conclusión, basados en la evidencia analizada, los inhibidores de tirosina quinasa en pacientes sin mutaciones del EGFR han mostrado ser inferiores a quimioterapia por lo que se desaconseja su uso.

Recomendación Erlotinib y Gefitinib:

1. Primera línea de tratamiento sistémico en pacientes con CPCNP metastásico y presencia de mutaciones activantes del EGFR (DEL19 y L858R): 1A

Recomendación fuerte. El beneficio en SLP y TRO supera a la carga al ser una medicación vía oral.

Calidad de evidencia: alta. Provenientes de estudios de fase III randomizados de alta calidad.

No hay evidencia que avale la superioridad de un ITK EGFR sobre otro en eficacia y seguridad.

2. Mantenimiento en pacientes con CPNP metastásico con ausencia o desconocimiento del estado mutacional del EGFR luego de 4 ciclos de quimioterapia con ausencia de progresión de enfermedad: 2C

Recomendación: débil. Existe beneficio en SLP y no en SVG.

Calidad de evidencia: baja. Comparaciones contra placebo, otras alternativas pueden ser igualmente razonables.

3. Segunda línea sistémica en ausencia de mutaciones activantes del EGFR: se desaconseja el uso de Erlotinib ó Gefitinib en ausencia de mutaciones del EGFR:1A

Recomendación: fuerte. El beneficio de indicar quimioterapia versus ITK EGFR en estos pacientes es superior a la carga.

Calidad de evidencia: alta. Los datos son provenientes de dos ensayos randomizados diseñados para este subgrupo de pacientes.

Recomendación Afatinib:

Primera línea de tratamiento sistémico en pacientes con CPNP metastásico y presencia de mutaciones activantes del EGFR (DEL19 y L858R): 1A

Recomendación: fuerte

Calidad de evidencia: alta. Los datos son provenientes de dos ensayos randomizados diseñados para este subgrupo de pacientes

No hay evidencia que avale la superioridad de un ITK EGFR sobre otro en eficacia y seguridad.

Crizotinib

Alrededor del 5% de los cánceres de pulmón no microcítico presentan un reordenamiento en un gen llamado ALK (quinasa de linfoma anaplasico). Esta alteración se observa con más frecuencia en pacientes no tabaquistas o tabaquistas leves y que tienen el subtipo adenocarcinoma de cáncer de pulmón no microcítico. El re-arreglo del gen ALK produce una proteína anormal que estimula el crecimiento celular. Los medicamentos que actúan al nivel del gen ALK incluyen: Crizotinib (Xalkori®) y Ceritinib (Zykadia™).

La tecnología: el gen ALK elabora una proteína perteneciente a la familia de receptores de tirosina quinasa las cuales están involucradas en el crecimiento y la propagación celular. El reordenamiento de este gen produce una proliferación no controlada de las células tumorales. Crizotinib actúa sobre la proteína ALK alterada inhibiendo la proliferación celular en pacientes con CPCNP con reordenamiento ALK-positivo.

La dosis recomendada es de 250 mg por vía oral, dos veces al día, con o sin comida.

Análisis de la Evidencia:

RANDOMIZADOS FASE II- III						
Referencia	Diseño	Punto Final	Periodo	Ramas	Resultados	GRADE
<p>Solomon y col. 2014^{xlix} First-Line Crizotinib versus Chemotherapy in ALK-Positive Lung Cancer. <i>N Engl J Med</i> 2014;371:2167-77. PROFILE 1014</p>	<p>N: 343 pacientes. Poplación: Criterios de inclusión: Diagnóstico de CPCNP localmente avanzado no candidato a tratamiento local, recurrente o metastásico, confirmado histológica o citológicamente. Diagnóstico de translocación o inversión que involucre el locus del gen ALK ALK+ (test de FISH). Sin tratamiento sistémico previo para la enfermedad localmente avanzada o metastásica, >18 años, enfermedad medible (RECIST), PS (ECOG) de 0, 1, o 2, adecuadas funciones hepática, renal y medular. Pts con MTS cerebrales tratadas estables neurológicamente durante al menos las 2 semanas previas al reclutamiento y sin necesidad permanente de GCC. Criterio de exclusión: Tto actual con otra droga en fase experimental. Tto previo con inhibidores ALK. Características basales similares entre ramas.</p>	<p>Primario: Mediana de SLP radiológica evaluada por un comité independiente. Secundarios: TRO Mediana SVG Calidad de vida Seguridad</p> <p>Mediana de duración del tratamiento: Crizotinib: 10,9 meses Quimioterapia: 4,1 meses</p> <p>Mediana duración del seguimiento para la evaluación de SVG: Crizotinib: 17,4 meses Quimioterapia: 16,7 meses.</p>	01/11-07/13	<p>Rama experimental (172): Crizotinib 250mg 2 veces por día. Rama control (171): Pemetrexed 500 mg/m² de superficie corporal + cisplatino 75 mg/m² O Carboplatin o AUC 5-6 mg/ml minuto Cada 3 semanas hasta un máximo de 6 ciclos</p>	<p>Mediana de SLP: Crizotinib: 10,9 meses (IC95% 8,3-13,9) QT: 7meses (IC95% 6,8-8,2); HR: 0,45 (IC95% 0,35-0,60) P<0,001 TRO: Crizotinib: 74% (IC95% 67-81) QT: 4,5% (IC95% 37-53) P<0,001 Mediana de duración de la respuesta: Crizotinib: 11,3 meses/QT: 5,3 meses Mediana de tiempo a la respuesta: Crizotinib: 1,4 meses /QT: 2,8 meses Progresión de las lesiones intracraneales o desarrollo de nuevas: Crizotinib: 25 ptes. QT: 26 ptes. SVG: HR 0,82 (IC95% 0,54-1,26) P=0,36. HR ajustado por entrecruzamiento: 0,69 (IC95% 0,27-1,42) Probabilidad de sobrevivir al año: Crizotinib: 84%/ QT: 79% 70% de los ptes asignados a la rama QT se cruzaron a la rama Crizotinib pos progresión. Calidad de vida: Diferencia significativa a favor de Crizotinib: mejora en la calidad de vida global y en los dominios físico, social, emocional, cognitivo y en el relacionado con actividades cotidianas. Disminución significativa de la progresión de la mayoría de los síntomas (QLQ-C30) (QLQ-C13) Seguridad: <u>Efectos adversos > 5% más</u></p>	<p>SVG Calidad de la evidencia ⊕⊕⊕○ Moderada</p> <p>Diferencia no significativa</p> <p>Riesgo de sesgo por entrecruzamiento de pacientes.</p> <p>Imprecisión</p>

	<p>Diseño: ECA fase 3 abierto.</p> <p>Características basales similares entre grupos.</p> <p>Metastásico: 336 pts. Localmente avanzado: 7 pacientes. MTS cerebrales: 92 pacientes.</p>				<p>frecuentes en rama Crizotinib: Alteraciones visuales (71%) Diarrea (61%) Edemas (49%) <u>Efectos adversos >5% más frecuentes en rama QT:</u> Fatiga (38%) Anemia (32%) Neutropenia (30%) <u>Elevación de GOT y GPT G3-G4</u> Crizotinib 14% vs QT 2% <u>Neutropenia grado 3 o 4:</u> Crizo-tinib 11% vs QT 15% (2 ptes neutropenia febril) <u>EA grado 5:</u> 1 sola muerte asociada al tto, neumonitis en un pte que había cruzado de rama QT a la de Crizotinib. La suspensión del tto se observó en el 5% de los ptes de la rama Crizotinib y en un 8% de la rama QT. Crizotinib: enf pulmonar intersticial: 2 ptes (1%)</p>	
REVISIONES METANALISIS						
	N	Población	Periodo	Ramas	Resultados	SIGN
<p>Qian y col. ⁱ The efficacy and safety of Crizotinib in the treatment of anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer: a meta-analysis of clinical trials. Qian et al. BMC Cancer 2014, 14:683</p>	<p>6 ensayos clínicos: Shaw y col. 2013, 173pts. Fase 3. Brosnan y col 2013, 38ptes No evaluable. Riely y col. 2012, 261 ptes Fase 2. Camidge y col 2012, 149 ptes, Fase 1. Shaw y col. 2011, 56 ptes Fase 1. Kwak y col. 2010, 82 ptes Fase 1.</p>	<p>CPCNP ALK+ Localmente avanzado o metastásico.</p>	<p>2010-2013</p>	<p>Evaluar eficacia y seguridad de Crizotinib.</p>	<p>SV al año: 66,8% (IC95% 52,2-78,8%). SLP: 8,6 meses (IC95% 7,3-9,9 meses). TRO: 61,2% (IC95% 57,4-64,8%). Enfermedad estable: 42,6% (IC95% 17,3-72,5%). Ptes que requirieron disminución o suspensión de la dosis por toxicidad 6,5% (IC95% 4,1-10,1%)</p>	<p>Validez interna: 9/12 Evaluación global del estudio: Aceptable. Aplicable a nuestra población: si</p>
<p>Djalalov ⁱⁱ Cost Effectiveness of EML4-ALK Fusion Testing and First-Line Crizotinib Treatment for Patients With Advanced ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. 2014</p>	<p>Estudio de costo/efectividad. Perspectiva: salud publica canadiense.</p>				<p>CPNPC ALK+ avanzado 1º línea ICER Crizotinib vs QT \$255.970 canadienses por QALY ganado.</p>	<p>N/E</p>
EVALUACION DE TECNOLOGIAS						
<p>NICE ⁱⁱⁱ Crizotinib for previously treated non-small-cell lung cancer associated with an anaplastic lymphoma kinase fusion gene NICE technology appraisal guidance [TA296] Published date: September 2013</p>		<p>No recomienda Crizotinib para las personas con CPCNP ALK-positivo y tratamiento previo. No lo considera costo/efectivo para el uso de recursos del NHS si se aplica sin descuento. Se consideraron los datos del PROFILE 1007. Considera los datos de SVG inciertos. Sobre la base de la evidencia de SLP y tasa de respuesta, Crizotinib es un tratamiento clínicamente eficaz en pacientes con CPCNP ALK-positivo en comparación con quimioterapia. Con la aplicación del descuento El Departamento de Salud considera que Crizotinib no constituye una carga administrativa excesiva para el NHS.</p>				
<p>FDA ⁱⁱⁱ 26/08/2011 20/11/2013</p>		<p>26/08/2011 Crizotinib recibió la aprobación acelerada para el tratamiento del CPCNP localmente avanzado o metastásico ALK + diagnosticado por test aprobado por FDA. La aprobación se basó en dos estudios de una sola rama que mostraron una TRO de 50% y</p>				

		61% y una mediana de duración de la respuesta de 42 y 48 semanas. El 20 de noviembre de 2013 , la FDA concedió la aprobación regular para Crizotinib (Xalkori, Pfizer, Inc.) para el tratamiento de pacientes con CPCNP ALK+ detectado por una prueba aprobada por la FDA. Esta aprobación se basa en los resultados a favor de Crizotinib (SLP, TRO) en comparación con QT del estudio PROFILE 1007 . La dosis recomendada es de 250 mg por vo, 2 veces al día, con o sin comida.
EMA^{lv} 10/07/2012		Autorización de comercialización condicional. Adultos con CPCNP ALK+ avanzado previamente tratados. 2015 renovación condicional. Dosis recomendada: 250 mg dos veces por día. 03/2014 incluir como advertencia y en la lista de efectos adversos la perforación gastrointestinal
GUIAS DE PRACTICA CLINICA		
Referencia	Recomendaciones	AGREE
NCCN⁴⁴ 2015	NCCN recomienda testear para mutaciones EGFR, ALK y otras alteraciones genéticas a todos los ptes con diagnóstico de adenocarcinoma. Realización de test diagnósticos para detectar las mutaciones ALK y EGFR en ptes con adenocarcinoma. Recomendación: categoría 1 Aunque muy poco frecuente los ptes portadores de mutaciones ALK o EGFR pueden tener histologías mixtas de carcinoma escamoso, por lo tanto se deberían realizar test para detectar mutaciones ALK y EGFR en ptes con histología de células escamosa si: nunca fumaron, la muestra para hacer el diagnostico histológico fue pequeña o si se reportó histología a mixta. El rearreglo ALK puede detectarse mediante el test de FISH (Fluorescence In Situ Hybridization) (Test aprobado por la FDA) En base a la información proveniente del estudio PROFILE 1007 que comparó Crizotinib con tratamiento estándar con QT en 2º línea y posteriores, que mostró mejoras en la SLP y en la TRO, se recomienda Crizotinib como droga de 2º línea en pts ALK+.2A . En base a la información proveniente de estudio PROFILE 1014 que comparó Crizotinib con Pemetrexed y que mostró mejoras en SLP, TRO, mejoría de los síntomas y calidad de vida Crizotinib se recomienda como categoría 1 en 1º línea en pts con CPCNP ALK+ .	AGREE Recomendada 75%
Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. ASCO 2015^{lv}	CPCNP ALK+ Estadio IV 1ª línea: PS 0-1 y posiblemente 2. Se recomienda Crizotinib. 2ª línea: Progresión post 1ª línea con Crizotinib: Se recomiendan QT o Ceritinib.	AGREE Recomendada 100%

Conclusiones Crizotinib:

En estudios fase 1^{lv} y 2^{lvii}, realizados en pacientes con CPCNP portadores del rearreglo ALK, Crizotinib mostró una TRO entre 50% y 60% y una SLP entre 7 y 10 meses. A partir de estos resultados se realizaron los estudios fase 3 que se describen a continuación:

Crizotinib en segunda línea pos quimioterapia (información extractada en documento previo)

Shaw y col. publicaron en el año 2013 un ECA Fase 3 abierto en el cual 347 pacientes con CPCNP ALK+ localmente avanzado o metastásico que habían recibido previamente un régimen basado en platino fueron aleatorizados a recibir Crizotinib 250 mg VO dos por día o quimioterapia con Pemetrexed (500mg/m²) o docetaxel (75 mg/m²) cada tres semanas. Los pacientes asignados a la rama quimioterapia que presentaban progresión de la enfermedad podían cruzarse a la rama Crizotinib. El punto final primario evaluado fue SLP, la cual fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron Crizotinib (mediana de SLP de 7,7 meses) en comparación con los que recibieron quimioterapia (mediana de SLP de 3 meses) con un HR de progresión o muerte con Crizotinib de 0,49 (IC 95% 0,37 - 0,64); p < 0,001). Los puntos finales secundarios evaluados fueron la TRO que fue significativamente mayor en la rama que recibió Crizotinib (TRO 65%) en comparación con la que recibió quimioterapia (TRO 20%; p < 0,001) y la SVG que no mostró diferencias significativas entre ramas. Los efectos adversos asociados con Crizotinib más frecuentemente observados fueron visuales, gastrointestinales, aumento de enzimas hepáticas y edemas. La mayor parte de estos

fueron grados 1 y 2 a excepción del aumento de enzimas hepáticas que fueron de grado 3 o 4 en 27 pacientes (16%) mientras que los eventos adversos más frecuentemente observados en la rama que recibió quimioterapia fueron fatiga, alopecia y disnea. En la rama que recibió Crizotinib se observó neutropenia grado 3 y 4 en 23 pacientes (13%) uno de los cuales presentó neutropenia febril, mientras que en la rama que recibió quimioterapia de los 33 pacientes (19%) con neutropenia, 16 presentaron neutropenia febril. Se produjeron muertes relacionadas con el tratamiento en tres pacientes de la rama Crizotinib (arritmia ventricular, alteraciones pulmonares) y en un paciente de la rama quimioterapia (sepsis). La incidencia de efectos adversos grados 3 y 4 fue similar entre ramas (33% Crizotinib versus 32% quimioterapia) como así la incidencia de efectos adversos serios (12% versus 14%). Efectos adversos que llevaron a la suspensión del tratamiento se observaron en el 6% de los pacientes de la rama Crizotinib y en el 10% de la rama quimioterapia. Los pacientes que recibieron Crizotinib reportaron una mayor disminución de los síntomas asociados al cáncer de pulmón y una mayor mejora en la calidad de vida global.

En el año 2014 Blackhall y col.^{lviii} publicaron un estudio pos hoc del estudio PROFILE 1007 en el cual se evaluaron aspectos relacionados con la calidad de vida de los pacientes. Se observaron mejorías significativamente mayores respecto al valor basal a favor de Crizotinib en comparación con quimioterapia en: estado general de salud, funcionalidad, calidad de vida global, disnea, fatiga y dolor. Aunque el empeoramiento de la diarrea y el estreñimiento fueron mayores con Crizotinib. Los beneficios de Crizotinib en la mejora de los síntomas y la calidad de vida se demostraron independientemente del comparador (Pemetrexed o Docetaxel).

Crizotinib en 1º línea

Solomon y col. publicaron en el año 2014 un ECA abierto fase 3 en el cual 343 pacientes con CPCNP localmente avanzado o metastásico, sin tratamiento sistémico previo fueron aleatorizados a recibir Crizotinib 250mg dos veces por día o quimioterapia EV con Pemetrexed 500 mg/m² de superficie corporal más cisplatino o carboplatino cada 3 semanas, hasta 6 ciclos. Se permitió el entrecruzamiento de los pacientes que presentaron progresión de la enfermedad de la rama quimioterapia a la rama Crizotinib. Las características basales de ambas ramas fueron similares. El punto final primario evaluado fue SLP, evaluada por un comité radiológico independiente la cual fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron Crizotinib (mediana de SLP de 10,9 meses) que en los que recibieron quimioterapia (mediana de SLP de 7 meses) con un HR de progresión o muerte con Crizotinib de 0,45 (IC 95% 0,35 - 0,60; p < 0,001). Los puntos finales secundarios evaluados fueron TRO que fue del 74% en los pacientes de la rama Crizotinib y de 45% en la rama que recibió quimioterapia (p<0,001) y la mediana de SVG la cual no fue alcanzada en ninguno de los dos grupos siendo la diferencia observada entre las ramas no significativa. Con respecto a la calidad de vida Crizotinib mostró una mejora en la calidad de vida global y en los dominios físico, social, emocional, cognitivo y en el relacionado con actividades cotidianas con disminución de la progresión de la mayoría de los síntomas. Los efectos adversos que se observaron con mayor frecuencia en los pacientes que recibieron Crizotinib fueron alteraciones visuales, diarrea, náuseas y edemas y los observados con mayor frecuencia con quimioterapia fueron náuseas, fatiga, vómitos y disminución del apetito. La mayor parte de los eventos adversos fueron grado 1 o 2 de severidad. Los eventos adversos grado 3 y 4 más frecuentemente observados fueron elevación de las aminotransferasas que fue de un 14% en la rama Crizotinib y del 2% en la rama quimioterapia y neutropenia que fue del 11% en la rama Crizotinib y del 15% en la rama quimioterapia. Se reportó una sola muerte asociada al tratamiento, fue un caso de neumonitis en un paciente que había cruzado de la rama quimioterapia a la rama Crizotinib. Con respecto a la suspensión del tratamiento un 5% de los pacientes de la rama Crizotinib y un 8% de la rama quimioterapia debieron suspender el tratamiento debido a los efectos adversos. Comparado con quimioterapia Crizotinib se asoció con una mayor disminución en los síntomas relacionados con cáncer de pulmón y una mejora en la calidad de vida.

En pacientes con CPCNP localmente avanzado no candidatos a tratamiento local, recurrente o metastásico con reordenamiento ALK sin tratamiento previo, Crizotinib mostró una mejora estadísticamente significativa en la SLP de 3,9 meses con respecto a quimioterapia y en la TRO sin embargo no se observó una diferencia significativa en relación a la SVG.

Recomendación Crizotinib:

1ª línea

Se recomienda en pacientes con CPCNP localmente avanzado o metastásico con re-arreglo ALK (ALK positivo).

Recomendación: 1B. Fuerza de la recomendación fuerte, calidad de la evidencia moderada.

2ª línea

Se recomienda en pacientes con CPCNP localmente avanzado o metastásico con re-arreglo ALK (ALK positivo) que recibió en primera línea quimioterapia con platino.

Recomendación: 1B. Recomendación fuerte, calidad de la evidencia moderada.

Ceritinib

La tecnología: es un inhibidor competitivo de ALK, de segunda generación, más potente que Crizotinib. Actúa bloqueando la acción de ALK la cual envía señales que estimulan la proliferación celular. Ceritinib es altamente selectivo para ALK, a diferencia de Crizotinib, Ceritinib no inhibe la actividad de MET.

Forma de administración: 750mg VO una vez por día con el estómago vacío.

Se encontró e incluyo un solo estudio primario fase 1.

Análisis de la Evidencia:

RANDOMIZADOS FASE II- III						
Referencia	Diseño	Punto Final	Periodo	Ramas	Resultados	GRADE
Shaw y col.^{13x} Ceritinib in ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2014 March 27; 370(13). ASCEND-1	N: 130 Población: CPCNP ALK+ localmente avanzado o metastásico, PS 0-1 o 2. Podían ingresar pts con MTS en el SNC asintomáticas y pts tratados previamente con inhibidores ALK. Diseño: Fase 1 Fase de evaluación de dosis máxima. Fase expansión. Tratamiento previo con Crizotinib 68%	Primario: dosis máxima tolerada. Secundarios: Eficacia. Seguridad. Farmacocinética.	10/12-08/13	Dosis escalonadas de Ceritinib de 50 a 750mg.	Dosis máxima tolerada: 750mg. Efectos adversos: diarrea, vómitos, náuseas, deshidratación, aumento de enzimas hepáticas e hipofosfatemia. 4 casos de enfermedad pulmonar intersticial. Tasa de respuesta global: Dosis: 750mg día TRG (78pts): 59% Pts tratados previamente con Crizotinib (50 pts): 56% Pts sin tratamiento previo con Crizotinib (28pt): 64% Mediana de duración de la respuesta: 8,2 meses Mediana de SLP: Subgrupo que recibió Crizotinib previo (80pts): Mediana de SLP: 6,9 meses Subgrupo que no recibió Crizotinib (34pts): Mediana de SLP: 10,4 meses SVG datos inmaduros.	Fase 1 Calidad de la evidencia baja

					Tasa SVG a los 12 meses: 65% En un paciente con una lesión en el SNC que había recibido Crizotinib previamente se observó disminución del tamaño de la lesión.	
GUIAS DE PRACTICA CLINICA						
Referencia	Recomendaciones					AGREE
NCCN 2015	Recomienda Ceritinib para ptes con CPCNP ALK+ que progresaron al tto con Crizotinib y en ptes con intolerancia a Crizotinib.					AGREE Recomendada 75%
EVALUACION DE TECNOLOGIAS						
FDA ^{ix} 2014		Indicado para el tratamiento de ptes con CPCNP ALK+ que progresaron o presentaron intolerancia a Crizotinib. Esta indicación se aprobó en base a la TRO y la duración de la misma. No se estableció aun si produce una mejoría en la SVG ni en la disminución de los síntomas relacionados con la enfermedad. Forma de administración: 750mg V.O una vez por día con el estómago vacío. Advertencias y precauciones: toxicidad alteración gastrointestinal severa o persistente, hepato-toxicidad, enfermedad pulmonar intersticial (ILD)/ Neumonitis, prolongación del intervalo QT, hiperglucemia y bradicardia. Los EA más frecuentemente observados fueron: diarrea, nauseas, aumento de las transaminasas, vómitos, dolor abdominal, fatiga, disminución del apetito y constipación. La eficacia de Ceritinib fue evaluada en el estudio publicado en el año 2015 por Shaw y col.				
EMA ^{xi}		Zykadia está indicado para el tratamiento de ptes adultos con CPCNP avanzado, positivo para la quinasa del linfoma anaplásico (ALK), previamente tratado con Crizotinib. La dosis recomendada de Zykadia es 750mg administrados por vía oral, una vez al día, a la misma hora cada día.				

Conclusiones Ceritinib:

No se encontraron ECA fase 2 o 3 que evaluaran efectividad y seguridad de Ceritinib.

La aprobación de Ceritinib por la FDA se basó en un estudio fase 1 publicado por Shaw y col. en el año 2014, en el cual se administró Ceritinib en dosis de 50 a 750 mg una vez por día en pacientes con cáncer avanzado ALK+. Se evaluó seguridad, propiedades farmacocinéticas y actividad antitumoral.

Se enrolaron 59 pacientes a los que se les administraron dosis escalonada de Ceritinib para evaluar la dosis máxima tolerada la cual fue de 750 mg una vez al día, lo eventos adversos relacionados con la dosis máxima fueron diarrea, vómitos, deshidratación, aumento de transaminasas e hipofosfatemia. Esta fase se continuó por una fase de expansión en la cual un adicional de 71 pacientes recibió tratamiento con Crizotinib 750 mg día. En relación a los datos de efectividad la tasa de respuesta en pacientes que recibieron 750 mg (78 pacientes) de Ceritinib fue del 59%, de estos los que habían recibido previamente Crizotinib (50 pacientes) presentaron una tasa de respuesta del 56% mientras en los que no habían recibido tratamiento previo (28 pacientes) la tasa de respuesta fue del 64%. La tasa de SVG a los 12 meses fue del 65%. Ceritinib mostró buena respuesta en pacientes con CPCNP ALK+, incluyendo aquellos que habían tenido progresión de la enfermedad durante el tratamiento con Crizotinib, independientemente de la presencia de mutaciones de resistencia a la tirosinquinasa ALK.

Recomendación Ceritinib:

Se recomienda en pacientes con CPCNP ALK+ que progresaron o presentaron intolerancia a Crizotinib.

Recomendación: 1C Recomendación fuerte, calidad de la evidencia baja.

Pemetrexed

La tecnología: Pemetrexed es un antifolato multi-target, cuya función es irrumpir en los procesos metabólicos dependientes de folatos esenciales para la replicación celular. Inhibe las enzimas timidilato sintetasa (TS), dihidrofolato reductasa (DHFR) y glicinamida ribonucleotido formiltransferasa (GARFT), involucradas en la síntesis de novo de timidina y purinas.

Se administra por vía IV (en 10 minutos), a una dosis de 500 mg/m² cada 21 días. Con el fin de reducir la incidencia y severidad de reacciones cutáneas, se debe administrar un corticoide (equivalente a 4 mg de dexametasona dos veces al día) el día previo, el día del tratamiento y el posterior. Para reducir la toxicidad, los pacientes deben recibir además suplemento de ácido fólico o un complejo vitamínico que lo contenga (350 a 1000 mcg diarios), iniciando 7 días previos a la primera aplicación de Pemetrexed, continuando hasta 21 días posteriores a la última dosis. Deben recibir, también, una inyección intramuscular de vitamina B12 (1000 mcg) en la semana precedente a la primera dosis de Pemetrexed y luego cada 3 ciclos (aplicadas en el mismo día que se administra Pemetrexed).

Análisis de la Evidencia:

RANDOMIZADOS FASE II- III						
Referencia	Diseño	Punto Final	Periodo	Ramas	Resultados	GRADE
<p>Paz-Ares L, y col^{lxii}</p> <p>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, randomized controlled trial. Lancet Oncol 2012</p>	<p>N: 1022 enrolados. 939 realizaron inducción.</p> <p>Población: Ptes con cáncer de pulmón no pequeñas células, no escamoso avanzado (estadios IIIB o IV). PS: 0-1. Sin tratamiento previo de quimioterapia. Al menos una lesión medible. Enfermedad en SNC tratada estable, sin corticoides al menos por 4 semanas</p> <p>Diseño: Doble ciego, multicéntrico, fase III, Randomizado controlado con placebo.</p> <p>Estratificación: EIIIB o IV, PS 0-1, respuesta a la inducción: EE o RP/RC.</p>	<p>Primario: SLP para la población con intención de tratar</p> <p>Secundario: tasa de respuesta, toxicidad, SVG, reporte de pacientes</p>	<p>Nov 2008 a Abril 2010</p>	<p>Inducción: 4 ciclos de Cisplatino 75mg/m² D1 + Pemetrexed 500mg/m² D1 c/21 días. Los ptes que no progresaron (57% con EE, RP o RC) y PS 0-1, randomización (2:1): (n: 539)</p> <p>Rama Experimental: (n: 359) Pemetrexed 500mg/m² D1 c/21 días + mejor soporte de cuidado (BSC)</p> <p>Rama control: (n: 180) BSC Tto hasta PE o toxicidad inaceptable</p>	<p>SLP: Mediana 4,1 (IC95% 3,2-4,6) meses para Pemetrexed vs 2,8 (IC95% 2,6-3,1) meses para placebo. Hallaron beneficio significativo en la rama experimental sobre los controles con reducción del riesgo de progresión HR 0,62 IC95% 0,49-0,79; p<0,0001.</p> <p>Pacientes con EE luego de inducción tuvieron una SLP de 4,1 m (95% IC 3,0-4,6) para el grupo Pemetrexed vs 3 m para placebo (95% IC 2,8-4,1) con un HR 0,74 (95% IC 0,53-1,04).</p> <p>SVG: datos inmaduros (123 eventos de 390 planeados).</p> <p>Toxicidad: Eventos grado 3-4 fueron más frecuentes en rama Pemetrexed. Entre los principales anemia 4%, neutropenia 4%, astenia 4%. Eventos serios: anemia 2% en Pemetrexed vs. 0 en placebo. Neutropenia febril 1% vs. 0</p>	<p>⊕⊕⊕⊕ ALTA</p>
<p>Luis G. Paz-Ares y col^{lxiii}</p> <p>PARAMOUNT: Final Overall Survival Results of the Phase III Study of Maintenance Pemetrexed Versus Placebo Immediately</p>	<p>Diseño descripto (Paz-Ares y col, 2013)</p>			<p>La mediana de ciclos fue 7,9 (rango 1- 44) para Pemetrexed y 5 (Rango 1-38) para placebo. Luego de 397 muertes (Pemetrexed, 71%; placebo, 78%) y una mediana de seguimiento de 24,3m (IC95% 23,2-25,1m), Pemetrexed obtuvo una reducción DES de 22% en el riesgo de muerte (HR 0,78; IC95% 0,64-0,96; p 0,0195)</p> <p>Mediana SVG: Pemetrexed 13,9 meses vs. 11</p>	<p>Ver Paz Ares y col, 2012</p>	

<p>After Induction Treatment With Pemetrexed Plus Cisplatin for Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer JCO 2013</p>		<p>meses placebo. El beneficio en SV fue independiente de los subgrupos evaluados: Respuesta a la terapia de inducción RC/RP (n 234) SVG HR 0,81; IC95% 0,59-1,11 y EE (n 285) SVG HR 0,76; IC95% 0,57-1,01). Terapia Post- discontinuación: Pemetrexed 64%; placebo 72%. Toxicidad: EA relacionados a la medicación G3 o G4: anemia, astenia, neutropenia fueron superiores en pts tratados con Pemetrexed.</p>	
<p>Gridelli C, y col^{lxiv} Final efficacy and safety results of Pemetrexed continuation maintenance therapy in the elderly from the PARAMOUNT phase III study. J Thorac Oncol. 2014 Jul</p>	<p>Diseño descripto (Paz-Ares y col, 2013) Análisis post hoc de resultados de eficacia y seguridad en subgrupos de ancianos (≥ 70 años) y no ancianos (<70 años). La mediana de edad fue 73 años en el grupo ancianos (n: 92) y 60 años en no ancianos (n: 447). Ambos subgrupos con las mismas características basales con excepción de mayor porcentaje de pacientes con PS 1 en el grupo ancianos. Dentro del subgrupo de ancianos, 52 pacientes (14%) recibieron Pemetrexed y 40 pacientes (22%) recibieron placebo.</p>	<p>SLP: Subgrupo ancianos 6,4m Pem vs 3m Placebo (HR = 0,35; IC95% 0,20-0,63, log-rank p= 0,0002). No ancianos fue 4 vs 2,8 a favor de Pem (HR= 0,69 IC95% 0,54-0,90; log-rank p= 0,005). SVG: Comparable entre ambos subgrupos. Ancianos 13,7 m vs 12,1 m y en no ancianos 13,9 m vs 10,8 m a favor de Pemetrexed. No estadísticamente significativo. Seguridad: los pts ancianos experimentaron similar toxicidad de bajo grado, con > porcentaje de anemia y neutropenia grado 3/4, sin incremento de incidencia de neutropenia febril. > Porcentaje de ancianos recibieron transfusiones (29%) con respecto a no ancianos (17%) en la rama Pemetrexed.</p>	<p>Ver Paz Ares y col, 2012</p>
<p>Reck M, y col^{lxv} PARAMOUNT: Descriptive subgroup analyses of final overall survival for the phase III study of maintenance Pemetrexed versus placebo following induction treatment with Pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. J Thorac Oncol. 2014 Feb</p>	<p>Diseño descripto (Paz-Ares y col, 2013) Limitación: análisis descriptivo de subgrupo del ensayo PARAMOUNT, de acuerdo a factores de estratificación (PS y respuesta al tto de inducción), sin embargo sin poder estadístico suficiente</p>	<p>Se dividió a los pts de acuerdo a intervalos de supervivencia, con características similares basales en aquellos con periodo de SV corta y en aquellos con periodos de SV prolongada. No hubo asociación entre la severidad de los EA durante la inducción y la SV. La respuesta a la inducción (EE vs respuesta) no fue un determinante en la SV. El PS fue la única característica asociada con una mejor SV, de todas maneras ambos subgrupos PS 0-1 tuvieron beneficio. SV mediana en pts rama Pemetrexed PS 0: 17,2m (IC95% 14,2-22,7) vs PS 1: 12,9m (IC95% 11,8-15,3) (log rank p=0,023). No hubo diferencias ES en la rama placebo (p=0,423)</p>	<p>Ver Paz Ares y col, 2012</p>
<p>Pujol JL y col^{lxvi} Long-term and low-grade safety results of a phase III study (PARAMOUNT): maintenance Pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care immediately after induction treatment with Pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. Clin Lung Cancer. 2014 Nov</p>	<p>Diseño descripto (Paz-Ares y col, 2013) Reporte de toxicidad G1 y 2 en relación a su impacto en QoL utilizando la escala EuroQol 5-dimensional (EQ-5D) en relación a movilidad, autocuidado, actividades usuales, dolor o disconfort y ansiedad o depresión y una escala analógica visual (que permite graduar el estado de salud de 0-100).</p>	<p>Se administró una mediana de 4 ciclos de mantenimiento, recibiendo >10 ciclos en 28% rama Pem vs 12% rama placebo. La intensidad de dosis para Pem fue 94%. La discontinuación por EA relacionados fue 12% Pem vs 4% Placebo (P=0,005) Pemetrexed asociado con mayor EA G1/2 (P<0,05) G1 fue similar (Pemetrexed 14,8%; placebo 13,3%). Nausea fue mayor en rama Pem ES (8,9% vs. 1,1% P <0,001) G2 fue > en rama Pem ES (23,4% vs 12,8%, P<0,01) con > incidencia de nausea, anemia, edema y neutropenia (P<0,05). Fatiga fue la toxicidad mas frecuentemente reportada (cualquier grado) 23,9 % Pem vs 11,7% placebo P <0,001. La mayoría de los pts (74%) la experimentaron durante la fase de inducción y el 26% reportaron su inicio durante la fase de mantenimiento. El análisis del cuestionario EQ-5D no demostró diferencias ES entre las ramas.</p>	<p>Ver Paz Ares y col, 2012</p>
<p>Scagliotti GV y col^{lxvii} Efficacy and safety of maintenance</p>	<p>Objetivo: comparación de dos ECA fase III JMDB (1° línea Cisplatino + Pemetrexed por un máximo de 6 ciclos) y PARAMOUNT (Pemetrexed mantenimiento vs</p>	<p>1) Rama placebo PARAMOUNT vs JMDB sin diferencias ES: mediana SLP 5,6 vs 6,2 meses p=0,117 HR 1,16; mediana SVG 14 vs 12 meses</p>	<p>N/A</p>

<p>Pemetrexed in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer following Pemetrexed plus cisplatin induction treatment: A cross-trial comparison of two phase III trials. Lung Cancer. 2014 Sep</p>	<p>placebo luego de 4 ciclos de induccion). 1) Rama placebo PARAMOUNT vs JMDB: evaluar 4 vs 6 ciclos. 2) Rama mantenimiento Pemetrexed PARAMOUNT vs JMDB: evaluar 6 ciclos de 1º línea seguidos de 2º línea vs 4 ciclos de 1era línea (inducción) seguidos de mantenimiento. Comparacion SVG, SLP y toxicidad. Poblacion del ensayo PARAMOUNT y 346 pacientes de JMDB con características similares.</p>			<p>p=0,979 HR 1. 2) Rama mantenimiento PARAMOUNT superior a JMDB: mediana SLP 7,5 vs 6,2 meses p < 0,00001, HR 0,66; mediana SVG 16,9 vs 14,2 meses p=0,003 HR 0,75. Mayor toxicidad (EA serios) con mantenimiento 10,6% versus 2,9% principalmente fatiga y toxicidad renal grado 3/4.</p>		
<p>Patel JD, y col^{lviii} PointBreak: a randomized phase III study of Pemetrexed plus carboplatin and Bevacizumab followed by maintenance Pemetrexed and Bevacizumab versus paclitaxel plus carboplatin and Bevacizumab followed by maintenance Bevacizumab in patients with stage IIIB or IV nonsquamous non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2013 Dec</p>	<p>N: 939 54 pac randomizados no fueron tratados (incluidos en población ITT) Población: Ca no escamoso EIIIB y EIV (AJCC 6 ed) sin tto previo. PS 0-1. Mtts en SNC tratadas Exclusion: fistula gastrointestinal, perforación, absceso, enf. inflamatoria intestinal o diverticulitis, enfermedad vascular significativa, coagulopatía, uso de ACO, enf. cardiovascular severa, hemoptisis dentro de 3 meses de ingreso al estudio. Diseño: Multicéntrico, Randomizado (1:1), abierto, Fase III Estratificación según: estadio (IIIB con derrame pleural vs IV), enfermedad medible vs no medible, ECOG (0 vs 1), y sexo.</p>	<p>Punto Final Primario: SVG Secundarios: SLP, TRO, tasa de control de enfermedad (RC+RP+EE), tiempo a la progresión de enfermedad, Toxicidad, QoL</p>	<p>Periodo: Dic 2008 – Feb 2012</p>	<p>Experimental n= 472 Pemetrexed 500mg/m²EV + Carboplatino AUC 6 + Bevacizumab 15 mg/kg D1 c/21 por 4 ciclos seguido de Pemetrexed 500mg/m² + Bevacizumab 15mg/kg para mantenimiento (n:292) Control: (n = 467) Paclitaxel 200 mg/m² + Carboplatino AUC 6 + Bevacizumab 15mg/kg D1c/21 días por 4 ciclos, seguido de Bevacizumab 15mg/kg de mantenimiento (n:298)</p>	<p>SVG: sin diferencias ES mediana 12,6 m rama experimental vs 13,4 m rama control (HR 1 95% IC, 0,86 -1,16; P =0,949). SLP: HR 0,83 (95% IC, 0,71 - 0,96; P =0,012) Mediana 6 vs 5,6 m a favor de rama experimental. Sin diferencias en TRO (33% vs 34%) y tasa de control de enfermedad (65,9% vs 69,8%). Toxicidad: Mayor en rama Pem+Carbo+ Bev G3-4 ES: Anemia (14,5% v 2,7%), trombocitopenia (23,3% v 5,6%) y fatiga (10,9% v 5,0%). Mayor en rama Paclitaxel + Carboplatino + Bev G3-4 ES: Neutropenia (40,6% v 25,8%), Neutropenia febril (4,1% v 1,4%), neuropatía sensitiva (4,1% v 0%) y alopecia (G1-2 36,8% v 6,6%). Muertes relacionadas al tto 2%, con causas similares entre las ramas. No hubo diferencias en hospitalizaciones por toxicidad (19%). Limitacion: dado el diseño, no permite la evaluación por separado de la contribución de cada agente como tto de inducción o mantenimiento en términos de eficacia. No tiene poder estadístico para demostrar equivalencia entre ambos regímenes.</p>	<p>⊕⊕⊕○ MODERADO</p>
<p>Barlesi F, y col^{lix} Randomized Phase III Trial of Maintenance Bevacizumab With or Without Pemetrexed After First-Line Induction With Bevacizumab, Cisplatin, and Pemetrexed in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer: AVAPERL (MO22089) JCO 2013</p>	<p>N: 376 Población: NSCLC metastásico o recurrente, EIIIB ó IV, no escamoso, al menos una lesión medible por RECIST, PS 0-2, mtts cerebrales asintomáticas. Exclusion: histología escamoso, HTA no controlada, hemoptisis G2 Diseño: Randomizado, abierto, multicéntrico de Fase III. Estratificación por sexo, estatus fumador</p>	<p>Punto Final Primario: SLP Secundario: SVG, TRO, QoL</p>	<p>Agosto 2009 y Julio 2010</p>	<p>Induccion: Bevacizumab (7.5mg/Kg)- Cisplatino (75mg/m²) y Pemetrexed (500mg/m²), cada 21 días por 4 ciclos; si responden o EE Randomización 1:1 a mantenimiento Experimental Bevacizumab</p>	<p>71,9% (269/374) tuvieron control de enfermedad, y 67,3% (253/376) fueron randomizados a mantenimiento. 98.4% tenían PS 0-1 Mediana de seguimiento 8,1 meses SLP fue superior para la rama combinada (mediana 3,7 vs 7,4 meses; HR 0,48; IC95% 0,35-0,66; p 0,001) Este beneficio fue independiente de edad, PS, historia de fumar y respuesta a la inducción (EE vs. RP) SVG: la mediana desde la randomización fue 12,8 meses (0-16 meses) en la rama</p>	<p>⊕⊕⊕○ MODERADO</p>

	vs no fumador, respuesta (RP vs EE).			7,5mg/kg c/21 días + Pemetrexed 500mg/m ² (n 128) <u>Control:</u> Bevacizumab 7,5 mg/kg c/21 días(n 125) hasta PE o toxicidad inaceptable	Bevacizumab y no alcanzada en la rama combinada. <u>Toxicidad:</u> de cualquier grado, grado 3 y eventos adversos serios fueron más frecuentes en la rama combinada 40,3% de pacientes en la población tratada tuvieron eventos adversos serios, la mayoría no hematológicos: neumonía, tromboembolismo pulmonar (35,7%). 33 muertes en la rama combinada y 41 en rama de Bevacizumab solo.	
Barlesi F, y col ^{lxxx} Maintenance Bevacizumab-Pemetrexed after first-line cisplatin-pemetrexed-Bevacizumab for advanced nonsquamous nonsmall-cell lung cancer: updated survival analysis of the AVAPERL (MO22089) randomized phase III trial. Ann Oncol. 2014	Descripto Barlesi y col, 2013 Mediana de seguimiento 14,8 meses (2,9-39,5 meses)			SLP: a favor de rama combinada 7,4 vs 3,7 meses, HR 0,57 IC95% 0,44-0,75 P < 0,0001. SVG: eventos en 58% de los pts con diferencia no significativa a favor de la rama combinada mediana 17,1 versus 13,2 meses, HR 0,87 (0,63-1,21); P = 0,29. SV al año 67,7% Bev y 71,5% Bev+Pem SV a 2 años 34,1% Bev y 39,1% Bev+Pem Terapia de segunda línea 77% rama control y 70% rama experimental. No se reportaron EA nuevos.		Ver Barlesi y col, 2013
Rittmeyer A, y col ^{lxxxi} Health-related quality of life in patients with advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer receiving Bevacizumab or Bevacizumab-plus-Pemetrexed maintenance therapy in AVAPERL (MO22089). J Thorac Oncol. 2013	Descripto Barlesi y col, 2013 Resultados de reporte de calidad de vida de pts desde el estado basal pre induccion hasta el ciclo 11 de mantenimiento. Comparacion de cambios en los scores entre las ramas del ensayo con respecto a 6 sintomas relacionados al tto del cancer de pulmon, 5 subescalas funcionales y estado global de salud durante el mantenimiento. Se utilizo el cuestionario de EORTC QLQ 30 (quality of life questionnaire 30) y EORTC QLQ-LC13 (Quality of life lung cancer-specific module 13) Fue considerada clinicamente significativa una diferencia de 10 o mas (diferencia minima importante)			Durante la induccion se reporto una leve mejoría en el sintoma tos, mientras que fatiga y perdida de apetito empeoraron con respecto al basal. Durante el mantenimiento, no hubo diferencias entre las ramas con respecto a los scores con excepción de status de rol funcional, fatiga y pérdida de apetito a favor de Bevacizumab, y dolor (hombro o brazo) a favor de la rama combinada.		Ver Barlesi y col, 2013
Zinner R. y col ^{lxxxii} PRONOUNCE: Randomized, Open-Label, Phase III Study of First-Line Pemetrexed + Carboplatin Followed by Maintenance Pemetrexed versus Paclitaxel + Carboplatin + Bevacizumab Followed by Maintenance Bevacizumab in Patients with Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. J Thorac Oncol. 2015	N: 361 Población: >18 años, cancer de pulmón no células pequeñas, no escamoso EIV, enfermedad medible por RECIST, ECOG 0/1. MTS en SNC tratadas y estables pueden incluirse. Diseño: estudio multicéntrico, randomizado, abierto, fase III. Randomización 1:1, con ramas bien balanceadas.	Punto final primario: sobrevida libre de progresión (SLP) sin toxicidad grado 4. Punto final secundario: SLP, supervivencia global (SVG), tasa de respuesta objetiva (TRO), tasa de control de enfermedad (TCE) y seguridad	Septiembre 2009 a enero 2013	4 ciclos de inducción con Pemetrexed 500 mg/m ² + carboplatino AUC 6 seguido de mantenimiento con Pemetrexed (pem+C) o 4 ciclos con paclitaxel 200 mg/m ² + carboplatino AUC 6 + Bevacizumab 15 mg/kg seguido de mantenimiento con Bevacizumab	-SLP sin toxicidad grado 4 fue 3,91 m para pem+C y 2,86 m para pac+C+B (HR 0,85, IC 90% 0,7-1,04; p= 0,176) -SLP, SG, TRO, TCE no hubo diferencias entre ambas ramas. -Mayor anemia grado 3-4 (18,7 vs 5,4%, p<0,001) y trombocitopenia (24 vs 9,6%, p<0,001) para pem+C -Mayor neutropenia grado 3-4 (48,8 vs 24,6%, p<0,001), alopecia 1-2 (28,3 vs 8,2%, p<0,001) y neuropatía sensitiva grado 1-2 para pac+C+B. -mayor eventos de hemorragias para pem+C y mayor trombosis o embolias para pac+C+B pero ambas no significativas. -Número de hospitalizaciones y la duración de las mismas sin diferencias entre las ramas.	⊕⊕⊕○ MODERADO

REVISIONES METANALISIS				
	Lista control Metodología SIGN	Diseño	Resultados	SIGN
<p>Pilkington G, y col^[xxiii] A systematic review of the clinical effectiveness of first-line chemotherapy for adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. Thorax. 2015 Apr</p>	<p>1.1. El estudio aborda una pregunta de investigación claramente definida. 1.2. Al menos dos personas seleccionaron los estudios y extrajeron datos. 1.3. Se realizó una búsqueda exhaustiva de la literatura. 1.4. Los autores describen claramente cómo limitaron su revisión por tipo de publicación. 1.5. Se listan los estudios incluidos y excluidos. 1.6. Se proporcionan las características de los estudios incluidos. 1.7. La calidad científica de los estudios incluidos fue evaluada y documentada. 1.8. La calidad científica de los estudios incluidos se evaluó adecuadamente. 1.10. Se evaluó la probabilidad de sesgo de publicación. 1.11. Los conflictos de intereses fueron declarados.</p>	<p>Inclusion de 23 ECA (5 FII y 16 FIII) comparando tto de 1º línea para pts con CPCNP localmente avanzado o metastásico. 18 ECA comparando QT basada en platino. 2 ECA comparando Pemetrexed 3 ECA comparando Gefitinib. Calidad de la evidencia fue considerada pobre. Publicacion entre 2001-2010 Puntos finales: SVG, SLP.</p>	<p>Poblacion CPCNP no escamoso: Basado en 20 ECA con 9553 pacientes y 7608 eventos. Pemetrexed+platino incrementa la SVG comparado con Gemcitabina+platino (HR= 0,85; IC95% 0,73-1). No fue efectuado MA con respecto a calidad de vida dado el bajo reporte en los ensayos incluidos.</p>	<p>¿Cuál es su evaluación general de la calidad metodológica de esta revisión? Alta calidad (++)</p>
EVALUACION DE TECNOLOGIAS Y GUIAS DE PRACTICA CLINICA				
<p>Chouaid C, y col^[xxiv] Economic evaluation of first-line and maintenance treatments for advanced non-small cell lung cancer: a systematic review. Clinicoecon Outcomes Res. 2015</p>	<p>Para la estrategia de mantenimiento con Pemetrexed, con la excepción de un solo estudio (Greenhalgh y col) se concluye que no es costo efectivo. Se expone el ICER desde el punto de vista de distintos pagadores: Desde la perspectiva del sistema de salud suizo, el ICER para el mantenimiento con Pemetrexed fue €106.202 por QALY. Tiene una gran influencia en el cálculo del costo efectividad la incertidumbre a cerca del recurso utilizado y los costos para la estrategia de mejor cuidado de soporte. Desde la perspectiva del sistema de salud chino el ICER para el mantenimiento con un horizonte de 1 o 2 años fue \$183.589 y \$126.353 por QALY respectivamente. Desde el pagador estadounidense, en el subgrupo preespecificado de pts con histología no escamosa el ICER año de vida ganado fue \$122.371 para Pemetrexed a observación y \$150.260 para Pemetrexed a Erlotinib.</p>			NO APLICA
<p>NHS Scotland^[xxv] SMC No. (770/12) Nov 2014</p>	<p>Resumen: Revisión de uso de Pemetrexed monoterapia en mantenimiento para pts con CPCNP histología no escamosa, quienes no progresaron a tto con doblete basado en platino. En pts con CPCNP localmente avanzado o metastásico no escamoso, la terapia de mantenimiento con Pemetrexed luego de completar tratamiento de 1º línea fue asociada con prolongación de SVG y SLP comparada contra placebo. Basado en los ensayos PARAMOUNT y JMEN. Ambos estudios compararon Pemetrexed contra</p>			NO APLICA

	<p>placebo y cuidados paliativos, el comparador mas relevante para NHS. El punto final 1° fue SLP, con poder estadístico para determinar SVG.</p> <p>El ensayo PARAMOUNT provee evidencia robusta para la terapia de mantenimiento con Pemetrexed (continuidad), con beneficios ES consistentes en todos los subgrupos analizados en SLP comparado con placebo, presentando una prolongación en SVG de 2,9 meses a favor de Pemetrexed.</p> <p>Cuando es usado como terapia de mantenimiento "switch" en el estudio JMEN, también fue asociado con un beneficio ES en SLP y SVG comparado con placebo (mediana prolongación de 5,2m)</p> <p>Los expertos identificaron una necesidad no satisfecha para la terapia de mantenimiento en CPCNP y que la estrategia actual es "watch and wait". La terapia con Pemetrexed podría tener implicancias para el pte y el servicio de oncología para dar lugar a aplicaciones adicionales c/3 sem (de 10 minutos) mas los corticoides orales profilácticos y vitaminas (ácido fólico oral e inyección de vitamina b12 requeridos para c/ciclo).</p> <p>Ademas los pts pueden requerir seguimiento mas frecuente para monitorizar la respuesta tumoral al mantenimiento comparado con la práctica actual.</p> <p><u>Análisis económico:</u></p> <p>Se utilizo un modelo Markov con 3 estados (SLP, post progresión y muerte) con un horizonte de tiempo de vida de 16 años (en el caso base), el cual es el mas relevante para NHS. Adicionalmente se efectuo un modelo con un horizonte de 12 años para comparar Pemetrexed mantenimiento vs "watch and wait" en pacientes que no recibieron doblete de platino sin Pemetrexed. Ya que el Erlotinib no esta recomendado dentro de NHS, el comparador "watch and wait"/cuidados paliativos fue considerado el apropiado.</p> <p>Los costos incluyeron la adquisición de la droga y los recursos adicionales asociados con la administración y monitoreo del tratamiento de mantenimiento. Una duración media de 8 ciclos aproximadamente con un area de superficie corporal asumida de 1,77 m2. Los requerimientos de monitoreo asumidos fueron 1 visita al hospital y una TC cada 12 semanas. Fueron incluidos los costos de terapia de 2da linea con Docetaxel y Erlotinib, sin diferencias asumidas entre las ramas del ensayo PARAMOUNT y con diferencias en el JMEN (mayor proporción de pacientes en "watch and wait" recibieron terapia post progresión con Docetaxel, Erlotinib y Pemetrexed (únicamente rama "watch and wait"). Los costos de la terapia de soporte de fin de vida fueron incluidos.</p> <p>El ICER para Pemetrexed mantenimiento siguiendo a Pemetrexed/cisplatino como inducción fue estimado en £57,835 por QALY (basado en un costo incremental de £14,342 e incremento de años de vida ganado de 4,1 meses con un QALY incremental de 0,248). Un ICER de £67-68k/QALY en el escenario asumido sin beneficio con tratamiento post progresión o un horizonte de vida de 5 años.</p> <p>El ICER para Pemetrexed mantenimiento siguiendo a un doblete con platino sin Pemetrexed fue estimado en £37,390/QALY (basado en un costo incremental de £12,887 e incremento de años de vida ganado de 6,1m con un QALY incremental de 0,345). Asumiendo que no hay diferencias en el uso de 2° linea entre las ramas, el ICER aumenta a aproximadamente ~£40k/QALY.</p> <p>Existe incertidumbre sobre el beneficio en SV extrapolado asociado con el analisis del PARAMOUNT y JMEN, los cuales demostraron un ICER superior. Asimismo es difícil calcular los ICERs relativos para la terapia de inducción sin Pemetrexed y post Pemetrexed/cisplatino debido a los diferentes modelos económicos utilizados para cada población y no se efectuó validación. La dirección del sesgo es desconocida.</p> <p>El comité ha considerado que se cumplieron los criterios de incremento en la expectativa de vida sustancial en la población objetivo y la ausencia de otros tratamientos de beneficio probado. Luego de considerar la evidencia disponible, se ha aceptado la terapia de mantenimiento con Pemetrexed para su uso en el marco de NHS.</p>	
<p>NICE 2014^{boxvi} Pemetrexed maintenance treatment following induction therapy with Pemetrexed and cisplatin for non-squamous non-small-cell lung cancer. National Institute for Health and Care Excellence; 2014 Apr. 45 p. (Technology appraisal guidance; no. 309).</p>	<p>Pemetrexed no esta recomendado como terapia de mantenimiento para CPCNP localmente avanzado o metastásico en pacientes que no progresaron siguiendo al tratamiento de inducción con cisplatino y pemetrexed.</p> <p>La evidencia proviene del ensayo fase III randomizado doble ciego multicentrico PARAMOUNT, el cual fue considerado bien diseñado.</p> <p>El comité evaluador concluyo que la monoterapia con Pemetrexed mantenimiento en dicha población (y con un PS 0-1) provee un beneficio ES en SLP (1,8 meses) y SVG (2,85 meses) comparado con placebo. No se identificaron subgrupos relevantes.</p> <p>Hubo diferentes abordajes para estimar la costoeffectividad de acuerdo al fabricante case (ICERs de £58.918 a £68.771 por QALY ganado) y el comité evaluador (£74.500 por QALY gained).</p> <p>Se considero el ICER más probable el de £74.500 por QALY ganado, por lo cual su uso no es recomendable.</p>	<p>NO APLICA</p>
<p>NCCN 2016^{boxvii}</p>	<p>Doblete de QT como platino+Pemetrexed son recomendados (categoría 1) por 4-6 ciclos en pts con CPCNP no escamoso, sin rearreglo ALK y sin mutacion de EGFR (y también recomendado en aquellos pts sin testeo molecular). QT+Bevacizumab es otra opción (categoría 1). La combinación Carboplatino+Pemetrexed+Bevacizumab reúne categoria de recomendación 2A.</p> <p>Dentro de las opciones de continuación de terapia de mantenimiento se incluyen Bevacizumab (categoría 1), Pemetrexed (categoría 1), Bevacizumab+Pemetrexed (categoría 2A). La terapia de</p>	<p>AGREE MUY RECOMENDADA</p>

	mantenimiento "switch" incluye Pemetrexed o Erlotinib (ambos categoría 2B).	
ASCO 2015 ^{boxviii} Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update	<p>Primera línea: - Pts sin mutación EGFR o rearrreglo ALK, PS 0-1 (o PS 2 apropiado): QT en combinación son de preferencia dobles basados en platino, con terapia paliativa temprana concurrente para manejo de síntomas. Existen variaciones basadas en la histología del tumor (escamoso vs no escamoso). Calidad de evidencia: Alta. Fuerza de recomendación: Fuerte</p> <p>- Agregado de Bevacizumab a la combinación Carboplatino+Paclitaxel esta recomendado si no existen contraindicaciones para recibirlo. Calidad de evidencia: Intermedia. Fuerza de recomendación: Moderada</p> <p>- Pts con PS 2: pueden recibir QT en combinación o agente único o solo cuidados paliativos. Calidad de evidencia: Intermedia. Fuerza de recomendación: Debil. Para cuidados paliativos: calidad de evidencia intermedia, fuerza de recomendación fuerte.</p> <p>- Ante PE o EE luego de 4 ciclos se debe discontinuar la QT de 1° línea.</p> <p>Mantenimiento: Con EE o respuesta luego de 4 ciclos de régimen con Pemetrexed en 1° línea: continuidad de Pemetrexed. Si el régimen inicial no contuvo Pemetrexed, puede usarse una QT alternativa (Switch) o puede recomendarse un descanso hasta PE. Pemetrexed (Calidad de evidencia: Intermedia. Fuerza de recomendación: moderada)</p> <p>Segunda Línea: Docetaxel, Erlotinib, Gefitinib o Pemetrexed son aceptables en histología no escamosa. Calidad de evidencia: Alta. Fuerza de recomendación: Fuerte.</p>	AGREE MUY RECOMEN DADA
ESMO 2014 ^{boxix}	<p>Las combinaciones de QT+Pemetrexed son una opción terapéutica en pts con CPCNP avanzado no escamoso basado en el resultado de un metaanálisis reciente que mostró un beneficio leve pero significativo en SV comparado con combinaciones basadas en gemcitabina o docetaxel y un análisis de subgrupo pre-planificado de un ensayo clínico fase III. Recomendación II A</p> <p>El beneficio en SV de la combinación con carboplatino fue investigada en un análisis exploratorio de subgrupo de un metaanálisis reciente, en donde el beneficio para Pemetrexed y platino fue a favor de la combinación con cisplatino y no con carboplatino. De todas maneras no hay estudios prospectivos randomizados que investiguen esta pregunta.</p> <p>Mantenimiento: La decisión de optar por terapia de mantenimiento debe tener en cuenta la histología y la toxicidad residual luego del tto de 1° línea, PS y preferencia del pte. Recomendación IB.</p> <p>Continuidad de Pemetrexed luego de inducción con EE o respuesta en histología no escamosa luego de recuperar la toxicidad. Recomendación IB</p>	AGREE MUY RECOMEN DADA
SIGN 2014 ^{boxx} Management of lung cancer	<p>Primera línea En pts con enfermedad avanzada y ECOG < 2 al diagnóstico se debe ofrecer una 1° línea de tto de acuerdo a la histología. En pts con histología no escamosa se demostró una SV superior cuando fueron tratados con cisplatino y Pemetrexed comparado con cisplatino y gemcitabina (HR 0,84 IC95% 0,74- 0,96, p=0,011). La SVG fue estadísticamente superior a favor del tratamiento con Pemetrexed (12,6 vs 10,9 meses). No fue demostrado beneficio para la combinación pemetrexed/platino para histología escamosa. RECOMENDACIÓN A Nivel de evidencia 1+</p> <p>Mantenimiento En base a dos ECA incluidos en una revisión sistemática (Erlotinib, Capuzzo y col 2010 y Pemetrexed, Ciuleanu y col 2009), se concluyó que la terapia de mantenimiento (con mismo agente o switch) aumenta la SLP y la SVG en pts sin PE luego de inducción con quimioterapia basada en platino. Es necesario obtener buenos datos de calidad de vida dada la toxicidad potencial. Nivel de evidencia 1+ (Sin grado de recomendación)</p> <p>Segunda línea En comparación con Docetaxel, Pemetrexed tiene eficacia clínica equivalente, pero con significativamente menor incidencia de efectos adversos. RECOMENDACIÓN A Nivel de evidencia 1++</p>	AGREE MUY RECOMEN DADA
Alberta Provincial Thoracic Tumour Team. ^{boxxi} Non-small cell lung cancer stage IV 2013	<p>La combinación de quimioterapia basada en platino es el estándar de cuidado de tratamiento de 1° línea en CPCNP (excepto para pts con mutación EGFR positiva). La combinación de 3 agentes QT en la 1° línea no esta recomendado rutinariamente basado en la evidencia actual. El tto debe continuarse por 4 ciclos y no más de 6 en los pts respondedores. Alternativas aceptables de combinaciones sin platinos dobles o monoterapia: para pts con PS 2, agente único Vinorelbine, Gemcitabine, taxanos o Pemetrexed (no escamoso), están recomendados sobre cuidados paliativos exclusivos. Para pts añosos que no pueden tolerar combinaciones basadas en platino, el tto con agente único esta asociado a una mejora en la SV y calidad de vida comparado con sólo cuidados paliativos. De todas maneras, los pts de este grupo etario con buen PS (0-1) pueden recibir dobles basados en platino. No esta explícita recomendación con respecto a la terapia de mantenimiento.</p>	AGREE MUY RECOMEN DADA
EMA ^{boxxii}	<p>Información de prospecto: Pemetrexed en combinación con cisplatino esta indicado como terapia de 1° línea en pts con CPCNP localmente avanzado o EIV no escamoso.</p>	NO APLICA

	Esta indicado como monoterapia para mantenimiento en pts que no progresaron luego de QT basada en platino. Como monoterapia en 2° linea.	
FDA ^{lxxxiii}	Información de prospecto: Pemetrexed en combinación con cisplatino esta indicado como terapia de 1° linea en pts con CPCNP localmente avanzado o metastásico no escamoso. Esta indicado como monoterapia para mantenimiento en pts que no progresaron luego de QT basada en platino. Como monoterapia en 2da linea.	NO APLICA

Conclusiones Pemetrexed:

Pemetrexed fue aprobado en el año 2004 mediante aprobación acelerada por FDA para su uso como terapia de 2da linea (monodroga) basado en los resultados del ensayo fase III randomizado abierto de Hanna y col,^{lxxxiv} comparado con docetaxel. En dicho ensayo no pudo demostrarse superioridad a favor de Pemetrexed en su punto final primario SVG (8,3 vs. 7,9 meses), con un mejor perfil de toxicidad frente a Docetaxel.

Como terapia de 1era linea, en un ensayo fase III randomizado de Scagliotti y col,^{lxxxv} fue demostrada la no inferioridad en el punto final primario SVG frente a la combinación cisplatino+gemcitabina (mediana de SVG 10,3 meses) con menor toxicidad hematológica y alopecia.

Terapia de mantenimiento. Pemetrexed agente único.

El ensayo de Cileanu y col^{lxxxvi} publicado en 2009 evaluó la estrategia de continuación de terapia de mantenimiento con Pemetrexed luego de 4 ciclos de inducción comparada con placebo + mejor soporte de cuidado. Se reportó un beneficio en SLP y SVG a favor del mantenimiento.

Posteriormente Paz-Ares y col publicaron en 2012 el ensayo PARAMOUNT con un diseño similar al anteriormente descrito involucrando 939 pacientes. Se confirma el beneficio en SLP a favor del mantenimiento con Pemetrexed frente a mejor soporte de cuidado (mediana 4,1 m vs 2,8 meses con un HR 0,62 estadísticamente significativo). La toxicidad fue mayor en la rama experimental principalmente hematológica, la discontinuacion por EA relacionados fue 12% Pem vs 4% Placebo (P 0,005). Fatiga fue la toxicidad mas frecuentemente reportada (cualquier grado) 23,9 % Pem vs. 11,7% placebo (p <0,001). No hubo mejoría en los parámetros de calidad de vida en el análisis del cuestionario EQ-5D el cual no demostró diferencias ES entre las ramas.

En la publicación con una mediana de seguimiento de 24 meses, Pemetrexed obtuvo una reducción ES de 22% en el riesgo de muerte (HR 0,78; IC95% 0,64-0,96; p 0,0195) con una mediana de SVG para Pemetrexed de 13,9 meses vs. 11 meses para placebo. El beneficio se mantuvo en los subgrupos analizados (respuesta al tratamiento de inducción y PS), así como en los pacientes añosos (>70 años) quienes experimentaron similar toxicidad de bajo grado, con mayor porcentaje de anemia y neutropenia grado 3 / 4, sin incremento de incidencia de neutropenia febril en esta población.

Se efectuó una comparación cruzada entre dos ensayos fase III (JMDB Scagliotti y col, 2008 y PARAMOUNT Paz-Ares y col., 2012) en la cual no hubo diferencias ES en SLP y SVG empleando 4 o 6 ciclos de inducción. Esta publicación tuvo como segundo objetivo evaluar la eficacia entre 6 ciclos de inducción seguido de terapia de 2da linea ante progresión vs la estrategia de mantenimiento planteada en el ensayo PARAMOUNT. Los resultados fueron favorables en la rama de mantenimiento en SLP (7,5 versus 6,2 meses, p < 0,00001, HR 0,66) y en SVG (16,9 versus 14,2 meses, p=0,003; HR 0,75).

El ensayo randomizado fase III abierto PRONOUNCE de Zinner y col, 2015 comparó terapia de inducción con carboplatino+Pemetrexed seguido de mantenimiento con Pemetrexed versus carboplatino + paclitaxel + Bevacizumab seguido de mantenimiento con Bevacizumab. No hubo diferencias ES entre las ramas en los puntos finales de eficacia, siendo mayor la incidencia de toxicidad hematológica (anemia y trombocitopenia)

en la rama que empleó Pemetrexed y mayor neuropatía, alopecia y neutropenia (G₃₋₄) en la rama combinada con Bevacizumab.

El uso de Pemetrexed en combinación con platino en 1era línea está recomendado en pacientes con CPCNP no escamoso en diferentes guías de práctica clínica: ASCO, ESMO, NCCN y SIGN como recomendación fuerte o categoría 1, con calidad de evidencia alta, salvo la guía ESMO que lo recomienda con un grado IIA.

Como terapia de mantenimiento, pemetrexed, está recomendado como categoría 1 para NCCN, con fuerza moderada y calidad de evidencia intermedia en la guía ASCO mientras que la guía SIGN apunta los beneficios en SLP y SVG con buena calidad de evidencia sin establecer una recomendación. En la guía ESMO la recomendación es IB, teniendo en cuenta el PS, la toxicidad residual luego de la 1era línea y preferencias del paciente.

Distintas evaluaciones económicas (USA, Suiza, China y NICE) no consideran esta estrategia como costo efectiva.

Terapia de mantenimiento combinación con Bevacizumab

El ensayo randomizado POINTBREAK, fase III abierto, de Patel y col publicado en el año 2013 comparó carboplatino + paclitaxel + Bevacizumab seguido de mantenimiento con Bevacizumab versus carboplatino + Pemetrexed + Bevacizumab seguido de mantenimiento con la combinación de Pemetrexed y Bevacizumab. No hubo diferencias estadísticamente significativas en el punto final primario SVG con una mejoría en SLP absoluta de 1,6 meses estadísticamente significativa. Dado el diseño de este estudio, no se pudo determinar la contribución de cada agente así como tampoco tuvo poder estadístico suficiente para establecer la equivalencia entre ambas ramas.

Barlesi y col reportó en 2013 resultados del ensayo AVAPERL, diseñado para comparar la terapia de mantenimiento con la combinación de Pemetrexed + Bevacizumab vs Bevacizumab luego de tto de inducción con cisplatino + Pemetrexed + Bevacizumab. Se demostró una SLP favorable a la rama experimental con una mediana 3,7 vs 7,4 meses (HR 0,48; IC_{95%} 0,35-0,66; p = 0,001) sin beneficio en SVG, con una mayor toxicidad sin un impacto significativo en la calidad de vida.

Dado estos resultados, solo las guías de NCCN recomiendan la combinación con categoría 2A.

Recomendación Pemetrexed:

Terapia de primera línea

Se recomienda el uso de la combinación platino + Pemetrexed en pacientes con CPCNP de histología no escamosa con driver oncogénico ausente (EGFR no mutado, sin rearrreglo ALK) como terapia de primera línea.

Recomendación 1A (Fuerza de recomendación: **Fuerte**. Calidad de evidencia: **alta**)

Terapia de mantenimiento

Se recomienda el uso de Pemetrexed (agente único) en pacientes con CPCNP de histología no escamosa que no progresaron luego de 4 - 6 ciclos de terapia de inducción basada en platino + pemetrexed, sin toxicidad residual significativa.

Recomendación 1B (Fuerza de recomendación: **Fuerte**. Calidad de evidencia: **moderada**)

Bevacizumab

La tecnología: Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal murino de administración endovenosa que se une selectivamente al VEGF-A bloqueando la unión de éste a sus receptores VEGFR-1 y -2. La neutralización de la actividad biológica del VEGF produce la regresión de la vascularización de los tumores, normaliza la vasculatura residual inhibiendo la neovascularización y el crecimiento del tumor.

Dosis recomendada en CPCNP c/3 semanas: 15mg/Kg de peso corporal.

Análisis de la Evidencia:

RANDOMIZADOS FASE II- III						
Referencia	Diseño	Punto Final	Periodo	Ramas	Resultados	GRADE
Zinner R. y col PRONOUNCE: Randomized, Open-Label, Phase III Study of First-Line Pemetrexed + Carboplatin Followed by Maintenance Pemetrexed versus Paclitaxel + Carboplatin + Bevacizumab Followed by Maintenance Bevacizumab in Patients with Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. J Thorac Oncol. 2015		Descripto en tabla PEMETREXED				
Patel JD, y col PointBreak: a randomized phase III study of Pemetrexed plus carboplatin and Bevacizumab followed by maintenance Pemetrexed and Bevacizumab versus paclitaxel plus carboplatin and Bevacizumab followed by maintenance Bevacizumab in patients with stage IIIB or IV nonsquamous non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2013 Dec		Descripto en table PEMETREXED				
Galetta y col ^{lxxxvii.} Cisplatin/Pemetrexed Followed by Maintenance Pemetrexed Versus Carboplatin/Paclitaxel/Bevacizumab Followed by maintenance Bevacizumab in Advanced Nonsquamous Lung Cancer: The GOIM (Gruppo Oncologico Italia Meridionale) ERACLE Phase III Randomized Trial Clinical Lung Cancer 2015	N: 118 Población: 18 a 70 años con NSCLC EIIIB- EIV, sin mutación del EGFR, ECOG 0-1, sin tratamiento previo, sin RT previa, sin falla de órgano. Se excluyeron: hemoptisis y compromiso grandes vasos, MTS SNC no tratadas con RT, neoadyuvancia o adyuvancia en los últimos 6 meses. Diseño: estudio fase III, multicéntrico, randomizado 1:1, bien balanceado	Primario: calidad de vida luego de 12 semanas de mantenimiento (medido por EQ5D-1 y EQ5D-VAS). Secundarios: toxicidad, TRO, SLP y SG		Cisplatino 75 mg/m ² + Pemetrexed 500 mg/m ² c/21 días x 6 ciclos seguido de mantenimiento con Pemetrexed (CP) vs carboplatino AUC 6 +paclitaxel 200 mg/m ² + Bevacizumab 15mg/kg c/21 días x 6 ciclos seguido de mantenimiento con Bevacizumab (CbTB).	Beneficio no significativo en calidad de vida a favor de CP 0,137 (IC95% 0,02-0,29; p= 0,078) según EQ5D-1. Diferencia en 0,97 (IC95% 9,37 a 11,31; p= 0,41) por EQ5D-VAS Limitacion: menos del n planeado	⊕⊕○○ BAJA
Barlesi F, y col Randomized Phase III Trial of Maintenance Bevacizumab With or Without Pemetrexed After First-Line Induction With Bevacizumab, Cisplatin, and Pemetrexed in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer: AVAPERL (MO22089) JCO2013		Descripto en tabla PEMETREXED				
REVISIONES METANALISIS						
	Lista de control metodología SIGN	Diseño		Resultados		SIGN
Lange A, y col ^{lxxxviii}		5 estudios evaluaron		El estudio de Giuliani y col evaluo		

<p>A systematic review of the cost-effectiveness of targeted therapies for metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC).</p> <p>BMC Pulm Med. 2014 Dec</p>		<p>costoefectividad de Bevacizumab en zera linea en CPCNP no escamoso. 4 de ellos comparo Bevacizumab + QT vs QT</p> <p>Se utilizo comparación indirecta para obtener datos de eficacia, ya que no existen ensayos que comparen cabeza a cabeza.</p>	<p>Bevacizumab en combinación con Cisplatino+Gemcitabina vs Pemetrexed, concluyendo que Bevacizumab puede ser considerado costoefectivo en Italia. Similares resultados se obtuvieron en estudios de Korea y Taiwan (Ahn y col).</p> <p>Goulart y col concluye que el agregado de Bevacizumab a QT (Carboplatino+Paclitaxel) no es costoefectivo en Estados Unidos. La costoefectividad de Bevacizumab (+carboplatino/paclitaxel) en comparación con Cisplatino+Pemetrexed fue evaluada por Klein y col, observándose beneficio marginal en términos de años de vida ganados o QALY alcanzado a muy alto costo (no costoefectivo).</p> <p>Concluye además que el mantenimiento con Bevacizumab es dominado por Pemetrexed dada la menor eficacia y costo mayor.</p>	
<p>Huang H, y col^[bxxix]</p> <p>An updated meta-analysis of fatal adverse events caused by Bevacizumab therapy in cancer patients.</p> <p>PLoS One. 2014</p>		<p>N: 25.424 incluyendo 34 ECA (8 Fase II y 26 Fase III) de diferentes patologías (colon, mama, pulmon, riñon, páncreas, ovario, próstata) Rama Bevacizumab N: 13656 y rama control N: 11768. EA fatales: hemorragia, TEP, neutropenia, perforación gastrointestinal y accidente cerebrovascular. CPNPC: 6 ECA (Bevacizumab N: 1623 y control N: 1212)</p>	<p>CPNPC: RR 1.88 (95% IC, 1,15–3,07). No hubo diferencia ES entre las dosis empleadas (P=0,90).</p> <p>Hubo incremento significativo de riesgo en la asociación de Bevacizumab y QT con taxano+platino (RR 3,57 95% IC: 1,83–7,00 P=0,005).</p>	
<p>Chen y col^{cc}</p> <p>Incidence and risk of hypertension with Bevacizumab in non-small-cell lung cancer patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Drug Des Devel Ther.</i> 2015 A</p>		<p>N: 3155 de 9 ECA (4 Fase III y 5 Fase II)</p>	<p>HTA cualquier grado: 402 pts tratados. La incidencia global fue 9,55% (IC95% 10,17%-34,3%; con elevada heterogeneidad ($I^2=88,3\%$, $P=0,001$)).</p> <p>OR de 8,07 (IC95% 3,87-16,85, $P=0,0002$)</p> <p>HTA G3-4: 1680 pts tratados, la incidencia global fue 6,95% (95% IC 5,81%–8,30%; $I^2=24,9\%$, $P=0,2392$).</p> <p>OR de 5,93 (95% IC 3,41–10,32 $P=0,0001$)</p>	
EVALUACION DE TECNOLOGIAS Y GPC				
<p>Chouaid C, y col</p> <p>Economic evaluation of first-line and maintenance treatments for advanced non-small cell lung cancer: a systematic review. <i>Clinico econ Outcomes Res.</i> 2015</p>			<p>En el análisis global, Bevacizumab tiene un ICER mayor a \$150.000 por QALY. Se concluye que los regímenes que contienen Bevacizumab no son costo efectivo. Los estudios publicados son heterogéneos por diferentes aspectos, como por ej la dosis (7.5 o 15 mg/kg) y el analisis de los costos directos (costo de las drogas, relativos al manejo de los EA y aumento de la SV) e indirectos (pérdida de productividad laboral, costo del cuidador, etc).</p>	<p>N/A</p>
<p>NCCN 2016</p>			<p>Doblete de QT como platino+Pemetrexed son recomendados (categoría 1) por 4-6 ciclos en pacientes con CPCNP no escamoso, sin rearreglo ALK y sin mutacion de EGFR (y también recomendado en aquellos pts sin testeo molecular). QT+Bevacizumab es otra opción (categoría 1). La combinación Carboplatino+Pemetrexed+Bevacizumab reúne categoría de recomendación 2A. Dentro de las opciones de continuación de terapia de mantenimiento se incluyen Bevacizumab (categoría 1), Pemetrexed (categoría 1), Bevacizumab+Pemetrexed (categoría 2A). La terapia de mantenimiento "switch" incluye Pemetrexed o Erlotinib (ambos categoría 2B).</p>	<p>AGREE MUY RECOMENDADA</p>
<p>ASCO 2015</p>			<p>Para pts que reciben Carboplatino+Paclitaxel se recomienda el agregado de Bevacizumab dosis 15 mg/kg cada 3 semanas para histología no escamosa, sin hemoptisis clínicamente significativa, función organica adecuada, PS 0-1, sin enfermedad cardiovascular clínicamente significativa ni HTA no controlada.</p> <p>Bevacizumab puede ser continuado si es tolerado hasta progresión de enfermedad (Fuerza de recomendación moderada, calidad de evidencia intermedia).</p> <p>No existe evidencia suficiente (a favor o en contra) para recomendar la combinación de Pemetrexed</p>	<p>AGREE MUY RECOMENDADA</p>

	y Bevacizumab + Carboplatino.	
ESMO 2014	Bevacizumab aumentó la SVG en combinación con Carboplatino+Paclitaxel en pts con histología no escamosa, PS 0-1 y puede ser ofrecido en ausencia de contraindicaciones. Recomendación IA. No esta explícita una recomendación a cerca de la terapia de mantenimiento con Bevacizumab.	AGREE MUY RECOMEN DADA

Conclusiones Bevacizumab:

Dos ECA Fase III evaluaron eficacia y seguridad del agregado de Bevacizumab a doblete de quimioterapia basada en platino como 1era línea en pacientes con CPNPC histología no escamosa.

La publicación de Sandler y col, 2006 (ECOG 4955)^{xci} con 878 pacientes demostró que el agregado de Bevacizumab mejoró su punto final primario SVG (12,3 versus 10,3 meses; HR: 0,79; p=0,003), SLP (6,2 versus 4,5 meses; HR= 0,66; p < 0,001) y la tasa de respuesta (35% versus 15%) con mayor toxicidad estadísticamente significativa. Se reportaron 15 muertes relacionadas al tratamiento.

Reck y col. publicaron en 2009 el ensayo AVAIL^{xcii}, comparando doblete platino + gemcitabina mas dos dosis diferentes de Bevacizumab o placebo. Si bien no se reportaron datos de SVG, se observó un beneficio estadísticamente significativa en SLP (punto final primario del estudio) a favor de ambas dosis empleadas de Bevacizumab: a dosis de 15 mg/kg fue un beneficio absoluto de 0,4 meses (mediana 6,5 versus 6,1 meses) y un HR 0,82.

La toxicidad fue mayor en las ramas que asociaron Bevacizumab relativa a la aparición de efectos adversos clásicos de la droga consistente con otros reportes en la literatura (HTA, neutropenia, neutropenia febril, proteinuria y sangrado). Dos metaanálisis reportaron un incremento significativo del riesgo de aparición de EA fatales (RR 1,88) con un incremento mayor observado con la asociación a taxano/platino y mayor riesgo de desarrollo de HTA, especialmente de G3/4 con una incidencia global cercana al 7% (OR de 5,93).

Teniendo en cuenta que la población mayoritaria tenían PS 0-1 y la mediana de edad estuvo entre 57-60 años, ésta podría ser una opción terapéutica cuando el objetivo es alcanzar la mayor tasa de respuesta objetiva en sujetos jóvenes en buen estado funcional, asumiendo las elevadas probabilidades de toxicidad. Como consenso de expertos en la guía precedente del INC (2013)^{xciii} se sugiere que los pacientes deben ser seleccionados siguiendo los criterios clásicos del ensayo pivotal. Son candidatos a recibir Bevacizumab todos los pacientes que cumplen con todos los criterios siguientes; enfermedad medible, PS menor o igual a 1, expectativa de vida mayor a 3 meses, el paciente no debe haber recibido tratamiento sistémico previo para cáncer de pulmón avanzado, tener una adecuada función hematológica, hepática, renal y coagulación. Bevacizumab está contraindicado en: tumores centrales o en contacto con grandes vasos, enfermedad cardiovascular clínicamente significativa, uso de dosis plena de anticoagulantes o trombolíticos; herida no cicatrizada, úlcera, fractura ósea, sangrado clínicamente significativo, diátesis, coagulopatía o proteinuria de 500 mg/24 horas.

Distintas guías de practica clínica recomiendan como opción de tratamiento en CPNPC no escamoso sin mutacion EGFR ni rearreglo ALK a la combinación carboplatino + paclitaxel y Bevacizumab (NCCN categoria 1, ESMO recomendación IA y ASCO).

Terapia de mantenimiento:

El tratamiento con Bevacizumab puede ser continuado luego de 4 a 6 ciclos de quimioterapia de inducción hasta progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable como estrategia de mantenimiento, tal lo planteado en el diseño de los ECA analizados. Es recomendado por guías de practica clínica (NCCN categoria 1, ASCO fuerza de recomendación moderada, calidad de evidencia intermedia y ESMO en donde no se explicita el nivel de recomendación apuntando solamente el beneficio en SVG demostrado por esta terapia en primera línea).

Frente a la combinación de platino + Pemetrexed (otra opción terapéutica de primera línea en esta población con mismo grado de recomendación) seguida de mantenimiento con pemetrexed, en el ensayo PRONOUNCE no pudo demostrarse superioridad de este esquema en los puntos finales de eficacia (descrito en apartado Terapia de mantenimiento. Pemetrexed agente único).

Evaluaciones económicas de diferentes países apuntan que el tratamiento con Bevacizumab no es costo efectivo.

La combinación de Pemetrexed y Bevacizumab evaluada en los ensayos POINTBREAK y AVAPERL (descritos previamente), solo demostró beneficios en SLP sin impacto en la SVG. Dado estos resultados, solo las guías de NCCN recomiendan la combinación con categoría 2A.

Recomendación Bevacizumab:

Terapia de primera línea:

Se sugiere el uso de Bevacizumab asociado a la combinación de carboplatino + paclitaxel como terapia de primera línea en pacientes con diagnóstico de CPNPC no escamoso, con driver oncogénico ausente (EGFR no mutado, sin rearrreglo ALK), en presencia de enfermedad evaluable, PS 0-1 sin contraindicaciones clínicas (*) para recibirlo.

(*) Hemóptisis, HTA, co-morbilidades CV, proteinuria significativa

Recomendación 2A (Fuerza de recomendación: Débil. Calidad de evidencia: alta)

Terapia de mantenimiento:

En pacientes candidatos que recibieron terapia de 1era línea con carboplatino+paclitaxel y Bevacizumab que no progresaron luego de 4-6 ciclos, pueden continuar con Bevacizumab agente único como estrategia de mantenimiento, ya que no hay estudios en los que se lo suspenda. Se debe tener en cuenta la toxicidad residual, la posibilidad de aparición de EA serios y su monitoreo.

Racotumomab

La tecnología:

Anticuerpo monoclonal de origen murino de isotipo IG1 generado contra el AcM P3, adsorbido en gel de hidróxido de aluminio como adyuvante.

Racotumomab reconoce al AcM P3 e inhibe específicamente la unión al gangliósido (NeuGcGM3) que es un antígeno tumor específico expresado en distintos tipos de células tumorales como pulmón, mama y melanoma.

Numerosos estudios preclínicos (Fase 0) han evaluado los mecanismos de acción de este compuesto. Racotumomab es un agente inmuno-estimulante contra antígenos tumorales del cáncer de pulmón de células no pequeñas, en particular del gangliósido (NeuGc GM3). Induciendo una respuesta inmunológica específica humoral y celular contra el gangliósido (NeuGc GM3) provocando la muerte de células tumorales.

1E10 denominado posteriormente Racotumomab) es un anticuerpo monoclonal específico contra el antígeno frecuentemente expresado en diversas líneas tumorales de melanoma, mama y pulmón (NeuGc GM3).

Su acción finalmente produce la muerte de las células que expresan el antígeno (NeuGcGM3) en superficie por un mecanismo diferente a la activación del complemento y a la inducción de apoptosis (independiente de la temperatura, sin condensación de cromatina, ni activación de Caspasa 3) ya que involucra la reorganización del cito-esqueleto, edema celular, lesiones en la membrana celular con pérdida de citoplasma y desintegración de la membrana plasmática. Lo cual es semejante al proceso de necrosis oncótica.

Análisis de la Evidencia:

RANDOMIZADOS FASE II- III						
Referencia	Diseño	Punto Final	Periodo	Ramas	Resultados	
Alfonso S y col^{keiv} A Randomized, Multicenter, Placebo-Controlled Clinical Trial of Racotumomab-Alum Vaccine as Switch Maintenance Therapy in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients 2014	N: 176 Población: IIIb/IV NSCLC con al menos EE luego de QT (entre el día 28 hasta los 60 días de finalizado el tto). PS ≤ 2 Exclusión antecedentes de reacciones alérgicas, MTS cerebrales, exposición a otras terapias inmunes previamente, uso de corticoides, HIV o Hep B o C positivos Diseño: randomizado, doble ciego	Primario: SVG Secundarios: SLP, fenómenos inmunológicos y seguridad		Randomización 1:1 Racotumomab (n 87) (5 inmunizaciones c/2 sem y reimmunizaciones c/4 sem) o placebo (n 89). Hasta PE, deterioro del PS o toxicidad.	A la PE solo 5 pts en cada grupo recibió tto ulterior. Mediana de SV fue 8,23 meses para RACOTUMOMAB y 6,80 meses para placebo (HR= 0,63; IC95% 0,46 - 0,87; p= 0,004). Mediana SLP: RACOTUMOMAB fue 5,33 versus 3,90 meses para placebo (HR= 0,73; IC95% 0,53-0,99; P= 0,039). Seguridad: el más común EA para RACOTUMOMAB fue dolor y flogosis en el sitio de la inyección, dolor óseo y astenia. Respuesta con elevación de IgM e IgG isotipo contra el gangliósido NeuGcGM3.	

Conclusiones Racotumomab:

Existe evidencia que sugiere actividad de Racotumomab en CPCNP basados en estudios de fase I y II publicados y detallados en el documento previo ^{xcv}

El estudio de Gómez y col.^{xvii}, no randomizado para enfermedad en progresión, en el que la comparación se realizó con un grupo control seleccionado de la misma institución pero no aleatorizado, fue favorable a Racotumomab, aunque la rama control era sin ninguna droga activa.

Existe un reporte de beneficio en supervivencia estadísticamente significativo proveniente de un estudio de Fase III^{xviii}, randomizado controlado en enfermedad de bajo volumen (pacientes que al finalizar quimioterapia convencional basada en cisplatino y/o radioterapia obtuvieron enfermedad estable o respuesta parcial). El beneficio observado en la supervivencia mediana fue de 10,9 meses versus 6,9 meses.

Las guías de ESMO y NCCN no hacen mención a esta droga, ya que no se encuentran aprobadas por FDA ni EMA.

La evidencia disponible apoya la indicación de este anticuerpo como terapia de mantenimiento en pacientes con estadio IIIB y IV luego de obtener respuesta al tratamiento quimioterápico basado en cisplatino y que no progresen en las 4 semanas siguientes a la finalización del mismo.

Recomendación Racotumomab:

Se sugiere el uso de Racotumomab como terapia de mantenimiento en cáncer de pulmón no células pequeñas estadio III irresecable o estadio IV, luego de respuesta a quimioterapia de primera línea basada en platino y enfermedad de bajo volumen.

Recomendación 2C: Fuerza de recomendación débil, calidad de la evidencia baja.

Reunion de Consenso

Metodología

Se planificó la reunión de consenso con expertos sobre drogas de alto costo en cáncer de pulmón metastásico en el Instituto Nacional del Cáncer el día 18 de noviembre del 2015, cuyo objetivo fue plantear los temas de controversia, generar un espacio de discusión y retroalimentación, y lograr un consenso final.

Desde un comienzo se tuvo en cuenta que estas Guías de Práctica Clínica serían evaluadas con el método AGREE II (ver Anexo Escalas), por lo que se utilizó esta herramienta como guía para su creación. La realización del documento de cáncer de pulmón avanzado se basó en la revisión sistemática de la bibliografía y la evaluación de la calidad de los estudios, ordenados de esta forma se volcaron en tablas con conclusiones y recomendaciones basadas en la evidencia analizada. No obstante se identificaron diversos puntos de controversia que requerían de un consenso local.

Con esta meta se decidió implementar un proceso Delphi, que es un método que trata de lograr consenso a través de la opinión de expertos. El grupo coordinador del INC, diseñó un cuestionario (ver Tabla 1) con preguntas de tipo cerrado con opciones múltiples sobre las temáticas en cuestión representando distintos escenarios clínicos para arribar al algoritmo de tratamiento. Luego seleccionó expertos de acuerdo a los siguientes criterios: representantes de diversos puntos geográficos del país; representantes del ámbito público y privado; especialidades médicas diversas: especialistas en cuidados paliativos, radioterapeutas, oncólogos clínicos, cirujanos y neumólogos. Representantes de entidades del Ministerio de Salud: ANMAT, Banco Nacional de Drogas y expertos dedicados a la gestión en salud. Estuvo representada la opinión de los pacientes en la figura de representantes de ONG de pacientes oncológicos.

El total elegido de expertos fue de 30, de los cuales 26 aceptaron participar del proceso. Se planificaron 2 rondas de preguntas. Se les envió por correo electrónico el cuestionario para que respondan la primera ronda de consulta, a quienes habían enviado el formulario de declaración de conflictos de intereses completo.

Se aclaró que en esta etapa sus respuestas serían anónimas para el análisis. Antes de que finalizara el plazo para la respuesta, se realizaron dos contactos: por correo electrónico y en algunos casos por teléfono. La tasa de respuesta de la primera ronda fue 92,31%.

El grupo coordinador analizó las respuestas anónimas de los expertos, volcando en forma gráfica los resultados en forma cuantitativa y recogiendo los datos cualitativos de sus opiniones. En la primera ronda que constó de 8 preguntas, se plantearon distintos escenarios clínicos para arribar al algoritmo terapéutico. Hubo acuerdo en la mayoría de los puntos planteados, posteriormente se procedió a la segunda ronda de consenso. La segunda ronda de preguntas se inició 10 días antes de la reunión presencial, constando también de 8 preguntas. Se envió el documento de cáncer de pulmón metastásico y material teórico del método Delphi. El total de encuestados en segunda ronda fue 23, con una tasa de respuesta de 73,91%. De los de los participantes de este consenso, asistieron a la reunión presencial un 70,83%.

Los resultados fueron expuestos en gráficos, separados por preguntas durante la sesión presencial para facilitar el intercambio.

Luego de añadir al presente documento los cambios propuestos por los expertos, y de chequear con cada uno de ellos su conformidad con los cambios efectuados, se enviará a un revisor externo anónimo como parte del proceso estándar de nuestras guías. Finalmente se procederá a su difusión por medios electrónicos y nuestra página web.

Tabla 1

- 1- Primera línea de tratamiento en EGFR mutado
- 2- Segunda línea en ausencia de mutaciones activantes
- 3- Primera línea con re-arreglo ALK
- 4- Segunda línea con re-arreglo ALK, post Crizotinib asintomáticos
- 5- Segunda línea con re-arreglo ALK, post Crizotinib sintomáticos
- 6- Primera línea sin mutaciones activantes PS 0-1
- 7- Primera línea sin mutaciones activantes PS 2
- 8- Terapia de mantenimiento

1. Primera línea con EGFR mutado:

En pacientes con CPCNP metastásico con mutaciones activantes del EGFR ¿Cual es de los siguientes tratamientos indicaría en primera línea?

- a. Gefitinib
- b. Afatinib
- c. Erlotinib
- d. Quimioterapia basada en platino

En la primera ronda un 83,3 % eligió Erlotinib seguido de un 45,83 % y un 37,5 % por Gefitinib y Afatinib respectivamente. Un 8,33% eligió quimioterapia basada en platinos.

En la segunda ronda Gefitinib y Afatinib tuvieron el mismo porcentaje, siendo las opciones elegidas por un 47,06 % y Erlotinib un 76,47 %. En este caso nadie eligió la opción de quimioterapia basada en doblete de platinos.

Durante la reunión presencial no hubo controversias y se llegó a la conclusión de que en este grupo de pacientes un ITK EGFR en primera línea es la mejor opción, independiente de cuál de ellos sea. Probablemente el más frecuentemente utilizado sea Erlotinib.

2. Segunda línea sin mutaciones activantes:

En pacientes con CPCNP metastásico sin mutaciones activantes del EGFR o rearreglo cromosómico ALK progresados a primera línea de quimioterapia ¿Cuál de los siguientes tratamientos indicaría preferentemente como terapia de segunda línea?

- a- Docetaxel
- b- Pemetrexed (subtipo no escamoso)
- c- Inhibidores de tirosin-quinasa

Para terapia de segunda línea, en la primera ronda hubo acuerdo de 54,17 % para Docetaxel, 29,17% para Pemetrexed monodroga en histología no escamosa en caso de no haberlo recibido previamente y un 16,67 % para inhibidores de tirosina quinasa (ITK EGFR). Debe tenerse en cuenta el estado funcional del paciente (ECOG) ya que en esta circunstancia siempre es importante valorar la calidad de vida.

En la segunda ronda, para terapia de segunda línea, Docetaxel fue elegido por un 64,71% alcanzando el nivel de acuerdo. Seguido por un porcentaje menor al 20 y 10% para Pemetrexed e ITK EGFR, respectivamente.

En el consenso hubo acuerdo en que los ITK EGFR en ausencia de mutaciones activantes del EGFR no tienen indicación en segunda línea de tratamiento. Con la excepción del estado de mutación desconocida (muchas veces por muestra insuficiente), donde la evidencia es controversial respecto a la indicación de ITK EGFR. Aunque nuevamente se destacó la necesidad de obtener, siempre que fuera posible, muestras con material suficiente.

Dentro de los comentarios se apuntó que el Pemetrexed es de preferencia en adenocarcinoma (si no fue recibido en primera línea) y Docetaxel en histología escamosa.

3. Re-arreglo ALK primera línea:

En paciente con CPCNP metastásico portadores del re-arreglo ALK ¿Cuál de los siguientes tratamientos indicaría en primera línea?

- a. Crizotinib
- b. Doblete de quimioterapia basado en platino
- c. Otro esquema

En la primera ronda de preguntas el 91,6% de los pacientes respondió que indicaría Crizotinib y el 8,3% quimioterapia. En la segunda ronda todos los participantes (100%) estuvieron de acuerdo en indicar Crizotinib. La indicación de Crizotinib en pacientes con CPCNP metastásico portadores del re-arreglo ALK no generó controversias.

4. Re-arreglo ALK segunda línea:

Pacientes con CPCNP metastásico portadores del re-arreglo ALK que progresaron a Crizotinib. Asintomáticos. ¿Cuál de los siguientes tratamientos indicaría?

- a. Continuar con Crizotinib
- b. Ceritinib
- c. Quimioterapia

Para este subgrupo de pacientes, en la primera ronda el 62,5% de los encuestados seleccionó la opción Ceritinib, el 33,33% eligió continuar con Crizotinib y el 20,83% quimioterapia. En la segunda ronda 75% seleccionó Ceritinib, el 18,75% Crizotinib y el 6,25% quimioterapia. Concluyendo que hubo acuerdo en ambas rondas en indicar Ceritinib como segunda línea de tratamiento, luego de la progresión a Crizotinib.

5. Re-arreglo ALK segunda línea:

Pacientes con CPCNP metastásico portadores del re-arreglo ALK que progresaron a Crizotinib. Sintomáticos. ¿Cuál de los siguientes tratamientos indicarían?

- a. Ceritinib

- b. Quimioterapia
- c. En caso de lesión aislada realizar tratamiento local y continuar con Crizotinib
- d. Otro esquema

En la primera ronda 62,5% de los encuestados selecciono la opción Ceritinib y el 37,5% quimioterapia, además el 37,5% de los participantes indico que en caso de lesión aislada se podría realizar tratamiento local y continuar con Crizotinib. En la segunda ronda el 82,35% seleccionó Ceritinib, el 23,53% quimioterapia y el 23,53% seleccionó que en caso de lesión aislada se podría realizar tratamiento local y continuar con Crizotinib.

Se discutió durante el consenso respecto a la fuerza de recomendación de Crizotinib en segunda línea post-quimioterapia; por considerar que el beneficio de esta droga es superior al riesgo dado que en pacientes con pocas alternativas terapéuticas que progresan a doblete basado en platino, Crizotinib constituye una aceptable alternativa de tratamiento con ventajas en supervivencia libre de progresión. Además se consideró que en la práctica estos pacientes podrían llegar a recibir quimioterapia en primera línea en vez de Crizotinib, que es la droga de elección, por barreras en el acceso a la misma entre las que se cuentan la demora en las determinaciones moleculares. Se acuerda cambiar la fuerza de débil a fuerte por estas razones. Recomendación de débil (2B) a fuerte (1B).

Aunque con referencia a esta droga se mencionó el elevado costo de la misma, en el marco de otras agencias regulatorias (Reino Unido, NICE) no lo consideran costo-efectivo.

6. Primera línea sin mutaciones activantes, PS 0-1:

En pacientes con CPCNP metastásico sin mutaciones activantes del EGFR y ECOG entre 0-1, sin co-morbilidades significativas. Basados en eficacia y seguridad ¿Cuál de los siguientes tratamientos indicaría en primera línea?

- a. Carboplatino Pemetrexed
- b. Carboplatino, paclitaxel y Bevacizumab
- c. Otro esquema

En primera ronda el 58,33% optó por la opción Carboplatino más Pemetrexed, seguida del triplete constituido por carboplatino, paclitaxel y Bevacizumab en un 45,83%. En segunda ronda se llega a acuerdo para la primera opción en un 64,71% (doblete sin el anticuerpo monoclonal)

No se plantearon controversias en este punto. Se discutió que aun en pacientes con ECOG 0-1 y sin comorbilidades significativas el esquema de preferencia considerando eficacia y seguridad es platino asociado a Pemetrexed frente a la triple combinación Carboplatino, Paclitaxel y Bevacizumab. Esta triple combinación (platino, paclitaxel y Bevacizumab) debe reservarse para pacientes altamente seleccionados dado el riesgo aumentado de eventos adversos serios y muertes tóxicas con esta terapia. Dentro de los criterios de selección (ya especificados en la guía precedente de 2013) se encuentran: enfermedad medible, PS menor o igual a 1, expectativa de vida mayor a 3 meses, el paciente no debe haber recibido tratamiento sistémico previo para cáncer de pulmón avanzado, tener una adecuada función hematológica, adecuada coagulación y una adecuada función hepática y renal. Está contraindicado en: tumores centrales o en contacto con grandes vasos, enfermedad cardiovascular clínicamente significativa, uso de dosis plena de anticoagulantes o trombolíticos; herida no cicatrizada, úlcera, fractura ósea, sangrado clínicamente significativo, diátesis o coagulopatía o proteinuria de 500 mg/24 horas. Se sugirió tomar en consideración asociado a estos criterios la edad > 70 años como un factor en contra a la hora de seleccionar pacientes

candidatos a recibir esta terapia, aunque el punto de corte estandarizado para los ensayos clínicos es edad mayor a 65 años.

7. Primera línea sin mutaciones activantes, PS 2:

En pacientes con CPCNP metastásico sin mutaciones activantes del EGFR y ECOG 2 y/o comorbilidades presentes ¿Cuál de los siguientes tratamientos indicaría en primera línea?

- a. Doblete de platino con Pemetrexed
- b. Carboplatino, paclitaxel, Bevacizumab
- c. Otro doblete de quimioterapia
- d. Quimioterapia monodroga

En este caso hubo acuerdo en primera ronda 66,67% en la indicación de doblete empleando Carboplatino más Pemetrexed. En segunda ronda el porcentaje ascendió a 76,47%.

No se plantearon controversias en esta pregunta, considerando que la evidencia disponible en esta población (ECOG 2) es escasa la elección del tratamiento (doblete vs monodroga) se basa en la evaluación de criterios clínicos.

8. Mantenimiento:

Se abordó una pregunta específica en esta población de pacientes (sin mutación EGFR ni re arreglo ALK) acerca de la estrategia seleccionada luego de recibir una primera línea de tratamiento.

- a. En caso de respuesta o enfermedad estable continuar estrategia de mantenimiento con mismo agente.
- b. En caso de respuesta o enfermedad estable continuar estrategia de mantenimiento con agente diferente.
- c. En caso de respuesta o enfermedad estable continuar estrategia de mantenimiento con Racotumomab.
- d. Indicaría una segunda línea de quimioterapia ante progresión (sin mantenimiento)

Hubo acuerdo en primera y segunda rondas (87,50% y 88,24% respectivamente) en la indicación de terapia de mantenimiento con el mismo agente utilizado en primera línea en caso de respuesta o enfermedad estable.

La segunda opción más seleccionada (25%) fue la estrategia de mantenimiento con un agente distinto del utilizado ("Switch").

Ninguno de los miembros del panel marcó en ninguna de las rondas la utilización de Racotumomab como opción de terapia de mantenimiento. La recomendación es débil con calidad de la evidencia baja 2C. Esto es dado que el ensayo clínico, si bien tuvo ventajas en SVG respecto a placebo, no contó con comité revisor independiente, el tamaño muestral fue pequeño. Se deberían esperar resultados de otros ensayos clínicos o los datos del plan de monitoreo realizado por ANMAT luego de su aprobación en 2013.

Con respecto a la recomendación del mantenimiento con Pemetrexed, teniendo en cuenta la evidencia proveniente de un único ensayo randomizado en donde se demostró beneficios en SVG contra placebo, mejor SLP y sin detrimento de los parámetros de calidad de vida (sin estar evaluado en estos estudios de forma correcta la carga asociada al tratamiento para el paciente al tratarse de una medicación de aplicación endovenosa cada 21 días y la medicación suplementaria intramuscular asociada) se efectuó una recomendación 1B (Recomendación fuerte, calidad de evidencia moderada: proveniente de un solo ensayo clínico de buena calidad metodológica) en lugar de 2A (Recomendación débil, calidad de evidencia alta). Lo que se traduce en basados en la mejor evidencia disponible, se realiza una recomendación fuerte pero que esta podría cambiar ante la aparición de nueva evidencia cuando se realicen estudios comparando dos ramas activas.

Durante la discusión de las diferentes preguntas se planteó el alto costo de estas medicaciones, las cuales deben ser evaluadas a través de evaluaciones económicas de costo-efectividad. Se reconocen las desigualdades de acceso a la medicación y las diferentes barreras de accesibilidad. Deben implementarse políticas públicas de distribución de los recursos. Mencionan que es responsabilidad del médico prescriptor el uso racional del medicamento.

Se hizo referencia a que en un sistema de salud fragmentado, cuando un paciente se encuentra con la dificultad administrativa de conseguir determinada droga, que si bien está aprobada por la autoridad competente, no está disponible en el banco de droga hospitalario, le añade otro problema además de la enfermedad que lo aqueja. Se planteó que debe reforzarse a nivel hospitalario los Sistemas de Asistencia Social como apoyo de los pacientes enfermos oncológicos de menos recursos.

Algoritmo Propuesto

CÁNCER DE PULMON NPC ADENOCARCINOMA			
PRIMERA LINEA			
CON MUTACIONES ACTIVANTES EGFR / RE ARREGLO ALK		SIN MUTACIONES ACTIVANTES EGFR / RE ARREGLO ALK	
EGFR MUTADO	RE ARREGLO ALK	ECOG 0-1	ECOG >1
ERLOTINIB/ GEFITINIB / AFATINIB (1 A)	CRIZOTINIB (1 B) ¹	CARBOPLATINO+PEM (1 A) CARBOPLATINO+ PACLITAXEL+ BEVACIZUMAB (2 A) ²	CARBOPLATINO+PEM (1 A)
		MANTENIMIENTO	
		-PEMETREXED (1 B) -BEVACIZUMAB ³ -ERLOTINIB/GEFITINIB (2C) -RACOTUMOMAB (2C)	-PEMETREXED (1 B) -ERLOTINIB/GEFITINIB (2C) -RACOTUMOMAB (2C)
SEGUNDA LINEA			
QUIMIOTERAPIA	CERITINIB (1 C)	- DOCETAXEL - PEMETREXED (SI NO FUE RECIBIDO PREVIAMENTE)	

1- En pacientes con re arreglo ALK que recibieron en 1era línea Quimioterapia, se sugiere el uso de Crizotinib como terapia de 2da línea (2B)

2- Pacientes sin contraindicaciones clínicas para recibirlo (hemóptisis, HTA, co-morbilidades CV, proteinuria significativa).

3- En pacientes candidatos que recibieron terapia de 1era línea con carboplatino+paclitaxel y Bevacizumab que no progresaron luego de 4-6 ciclos, pueden continuar con Bevacizumab agente único como estrategia de mantenimiento, ya que no hay estudios en los que se lo suspenda. Se debe tener en cuenta la toxicidad residual, la posibilidad de aparición de EA serios y su monitoreo

Glosario

ACV: Accidente Cerebro Vascular.

c/21d: cada 21 días lo que equivale decir cada 3 semanas.

CPCNP: Cancer de pulmon células no pequeñas

CTCAE: Common Toxicity Criteria Adverse Events, del NCI (National Cancer Institute) Criterios Comunes de Toxicidad de Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer Americano.

DX: diagnóstico

EA: Eventos Adversos

EAS: Evento adverso serio.

ECA: Ensayo Clínico Aleatorizado, por sus siglas en inglés RCT (randomized controlled trials)

EBRT: Radioterapia externa (External Beam Radio Therapy)

EV: endovenoso

EGF: Factor de crecimiento epitelial (por su sigla en inglés: Epithelial Growth Factor)

EGFR: Receptor del factor de crecimiento epitelial (EGFR por su sigla en inglés: Epithelial Growth Factor)

Enfermedad visceral: patrón metastásico que involucra uno de los siguientes órganos: hígado, pulmones o cerebro.

ES: Estadísticamente significativo

EIII/ EIV: Estadio III (o localmente avanzado)/ estadio IV o metastásico

FAL: Fosfatasa Alcalina sérica

FEVI: Fracción de Eyección del Ventriculo Izquierdo

Fcte: frecuente

FP: Falso Positivo

FX: fracturas

GI: Gastrointestinal

GPT: Aspartato aminotransferasa

HTA: Hipertensión Arterial

IAM: Infarto Agudo de Miocardio

IC 95%: intervalo de confianza 95%

ICC: Insuficiencia Cardíaca congestiva

ICER: incremental cost effectiveness ratio, tasa comparative incremental de costo-efectividad. Definida por NICE en 50.000 libras

IHQ: Inmuno Histo Quimica

ILE: Intervalo libre de enfermedad, tiempo transcurrido desde el tratamiento primario de la enfermedad (cirugía y tratamiento adyuvante) hasta la recaída.

ILP: Intervalo libre de progresión. Tiempo transcurrido desde obtención de respuesta con el tratamiento instituido en la enfermedad avanzada o recurrente hasta la progresión de enfermedad.

ITT: Análisis por intención de tratar

MTS: metástasis

N: número de pacientes.

NICE: National Institute for Clinical Excellence

NNT: número de pacientes necesarios a tratar para prevenir un evento.

ORR: Overall Response Rate = Tasa Global de Respuesta

PE: Progresión de Enfermedad

pRC: respuesta completa patológica

pRP: respuesta parcial patológica

PS: Performance Status; Estado Funcional. Ver ECOG

Pte/pts: paciente/ pacientes

QALY: quality-adjusted life-year. Años de vida ganados ajustados por calidad de vida

QT: Quimioterapia

RC: Respuesta Completa

RP: Respuesta Parcial

RR: riesgo relativo

SCR: screening o tamizaje

SV: sobrevida

SVG: Sobrevida global

SLP: Sobrevida libre de progresión

TEM: tasa estimada media

TTP: Tiempo a la progresión de enfermedad (time to progression)

Tasa de beneficio clínico: $RC + RP + EE \geq 6$ meses

TRO: Tasa de Respuesta Objetiva (RC + RP), equivalente a **ORR:** Overall Response Rate

VEGF: Factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF por su sigla en inglés: Vascular Endothelial Growth Factor)

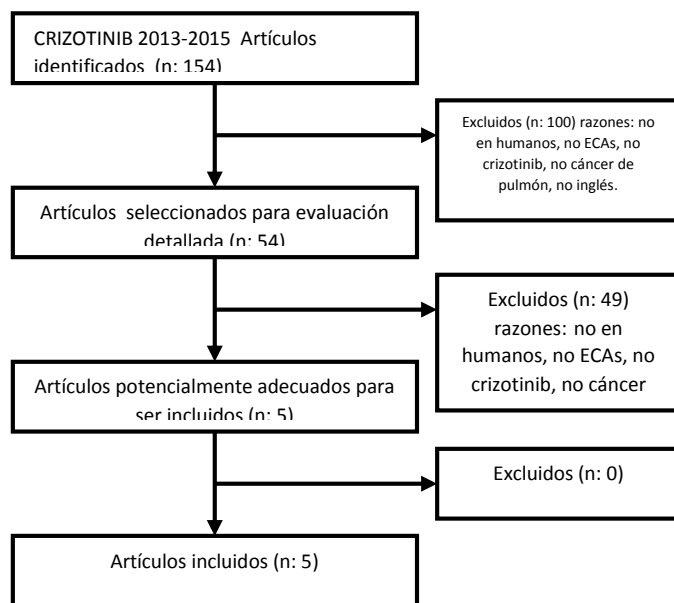
VEGFR: Receptor del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGFR por su sigla en inglés: Vascular Endothelial Growth Factor)

VVP: Valor Predictivo Positivo

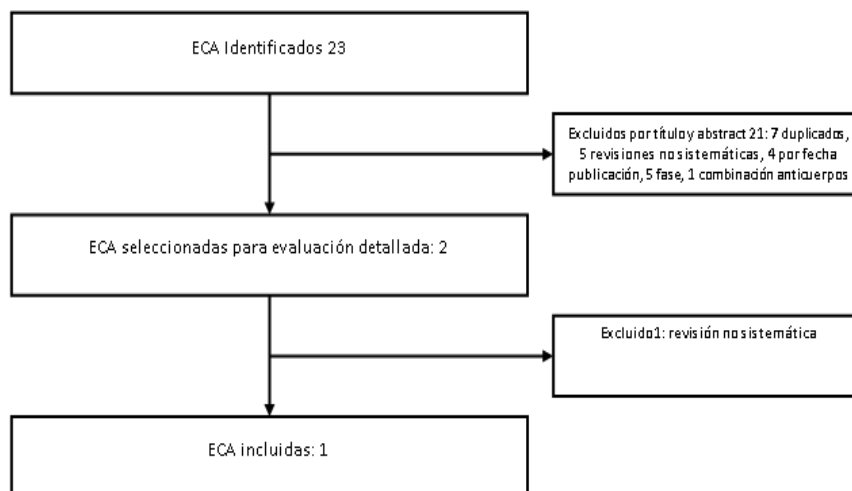
Anexos

Busquedas

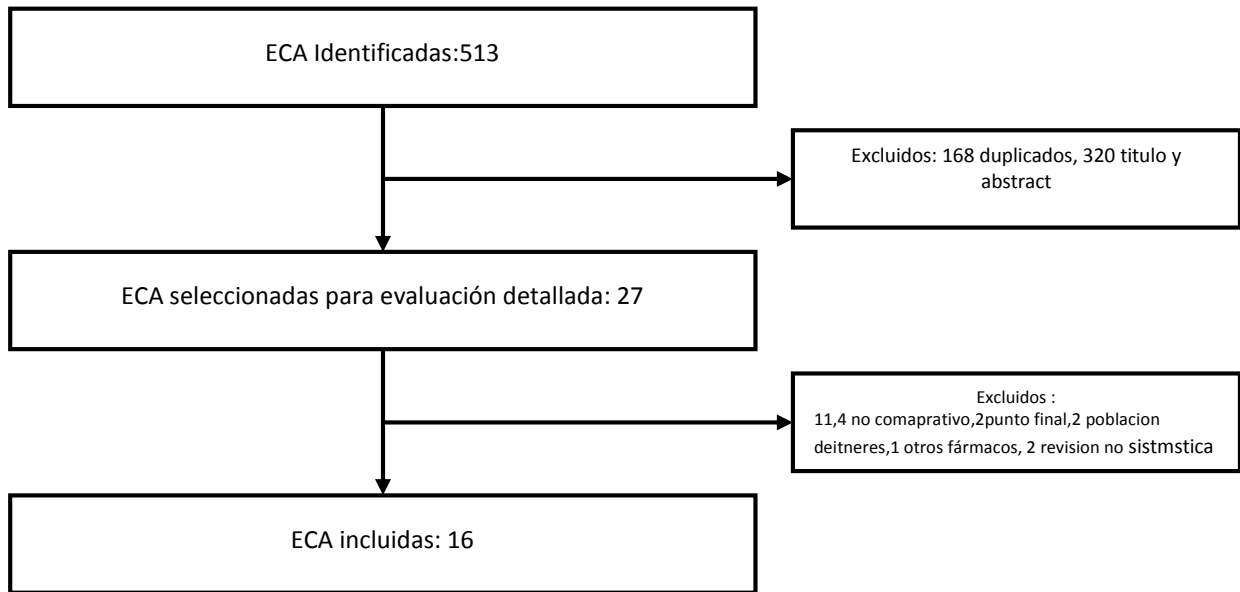
CRIZOTINIB



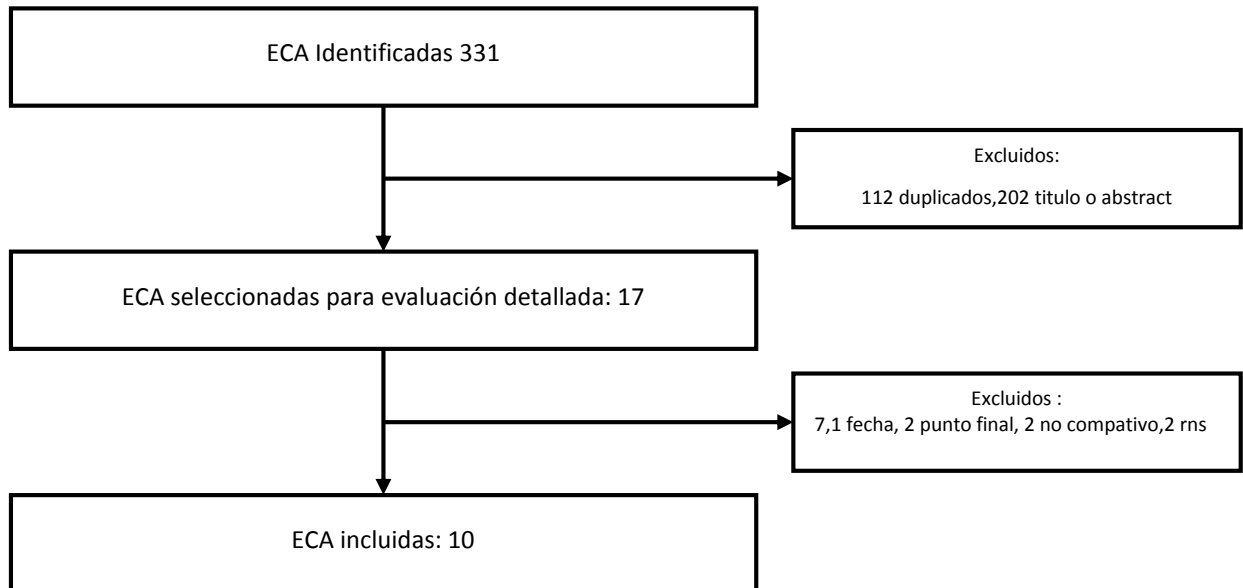
CERITINIB



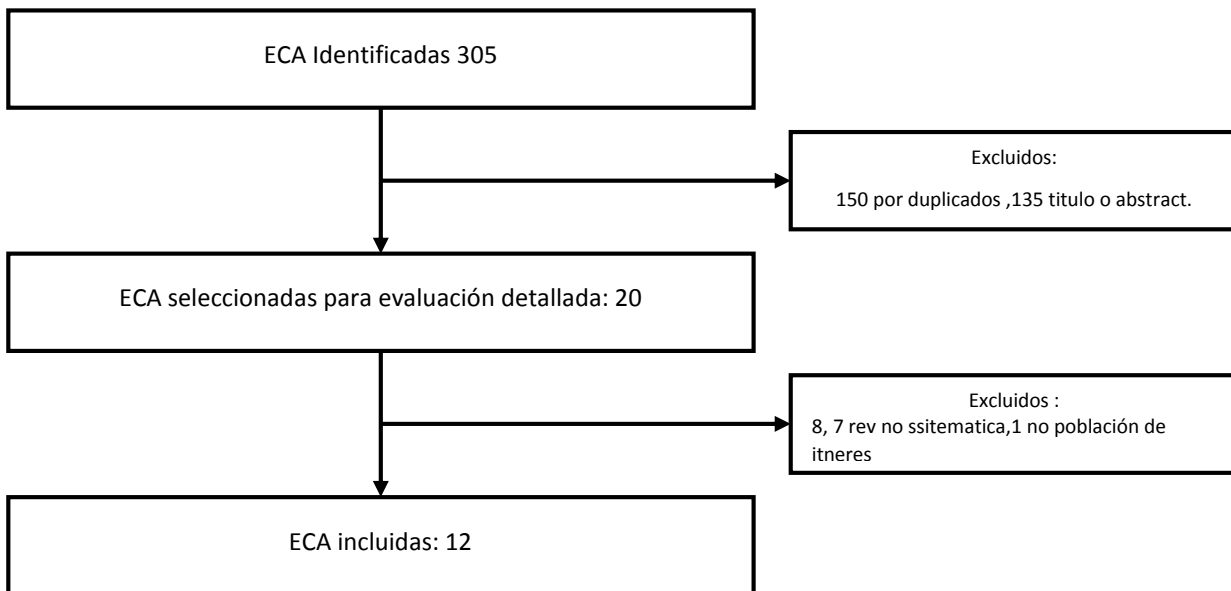
ERLOTINIB



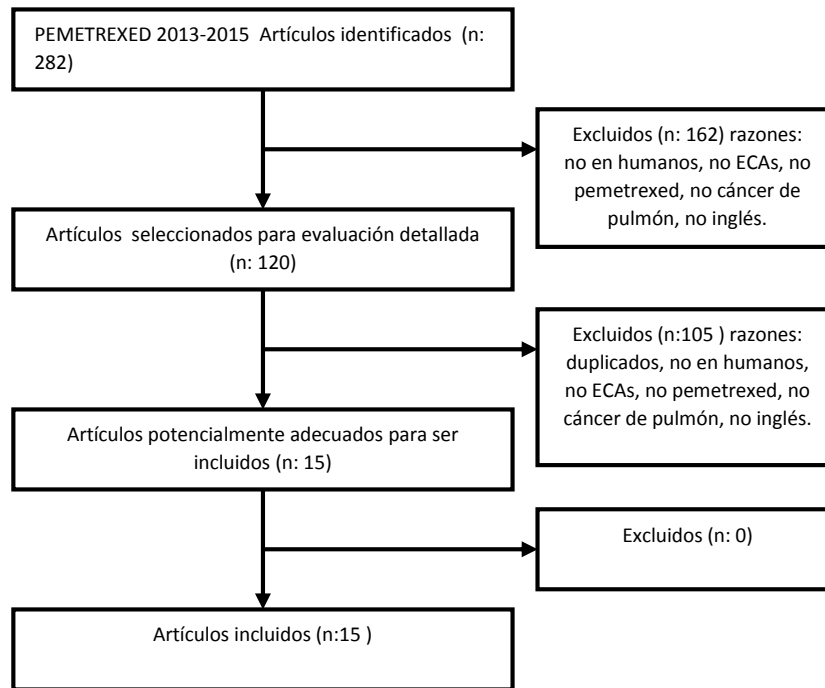
GEFITINIB



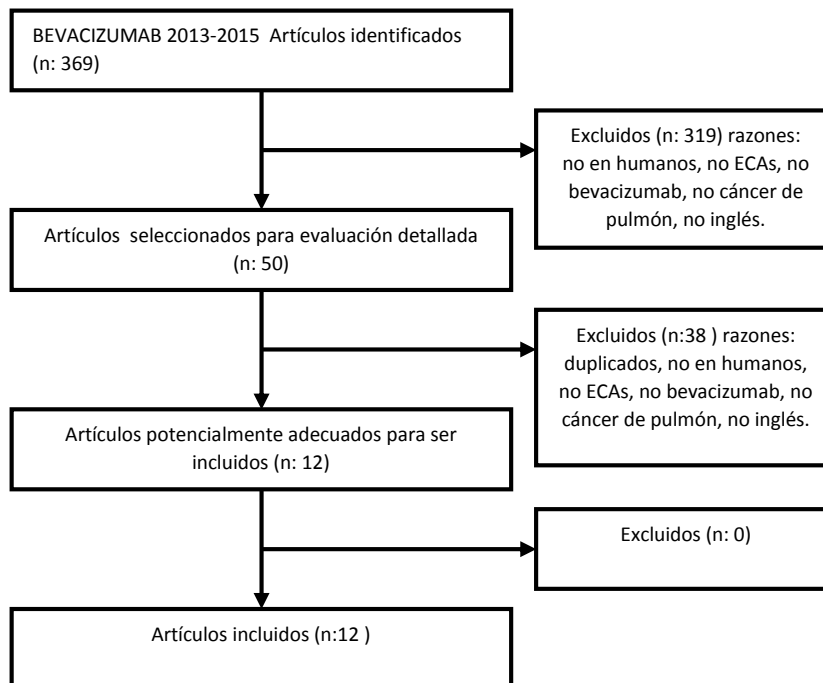
AFATINIB



PEMETREXED



BEVACIZUMAB



Escalas de Medición Actividad de la Enfermedad

Cuadro 1: Escala de Karnofsky^{xcviii}

Escala Karnofsky	Definición
100	Normal; sin molestias; sin evidencia de síntomas debidos a la enfermedad
90	Capaz de llevar a cabo una vida normal; mínimos signos o síntomas de la enfermedad
80	Actividad normal con esfuerzo; algunos signos o síntomas de la enfermedad
70	Autocuidado; incapaz de llevar una vida normal o trabajo activo
60	Requiere asistencia ocasional, pero es capaz de llevar adelante la mayoría de los cuidados personales
50	Requiere considerable asistencia y frecuentes cuidados médicos
40	Incapacitado; requiere especial cuidado y asistencia
30	Severamente incapacitado; indicación de hospitalización, aunque la muerte no es inminente
20	Muy enfermo; la hospitalización es necesaria; requerimiento de soporte activo
10	Moribundo
0	Muerto

Cuadro 2: Performance status (PS) según Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)^{xcix}

ECOG Grados (PS)	Definición
0	Actividad normal, capaz de llevar adelante toda la actividad previa a la enfermedad con casi nula restricción (KS 90-100)
1	Restringido en la actividad física extenuante pero ambulatorio y capaz de llevar a cabo trabajos de carácter ligero o sedentario (KS 70-80)
2	Ambulatorio y capaz de todos los auto-cuidados, pero incapaz de llevar a cabo cualquier actividad de trabajo. Fuera de la cama > 50% (KS 50-60)
3	Capaz de autocuidado limitado, confinado a la cama o de una silla > 50% de las horas del día (KS 30 - 40)
4	Completamente incapacitado, no puede llevar a cabo cualquier auto-cuidado, totalmente confinado a la cama o de una silla de ruedas (KS 10-20)

Cuadro 3: Comparación de PS ECOG y Karnofsky^c

ECOG	Karnofsky
0	100
1	80-90
2	60-70
3	40-50
4	20-30

RECIST^{ci}

Método estándar que se usa para medir el modo en que un paciente con cáncer responde al tratamiento. Permite determinar si los tumores se reducen, permanecen igual o se agrandan. Para poder usar RECIST, debe haber por lo menos un tumor que se pueda medir mediante radiografías, exploraciones por TC o exploraciones por IRM. Los tipos de respuesta que un paciente puede tener son: respuesta completa (RC), respuesta parcial (RP) enfermedad que avanza (EA) y enfermedad estable (EE).

También se llaman Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos.

Cuadro 4. Respuesta total de todas las posibles combinaciones de respuesta al tumor en lesiones blanco y no blanco, con y sin nuevas lesiones.

Lesiones blanco	Lesiones no blanco	Nuevas lesiones	Respuesta total
Respuesta completa	Respuesta completa	No	Respuesta completa
Respuesta completa	Respuesta incompleta/ enfermedad en progresión	No	Respuesta parcial
Respuesta parcial	No hay progresión de enfermedad	No	Respuesta parcial
Enfermedad estable	No hay progresión de enfermedad	No	Enfermedad estable
Enfermedad en progresión	Cualquiera	Si/No	Progresión de enfermedad
Cualquiera	Progresión de enfermedad	Si/No	Progresión de enfermedad
Cualquiera	Cualquiera	Si	Progresión de enfermedad

Del inglés, **Charlson Comorbidity Index (CCI)** es un sistema de evaluación de la esperanza de vida a los diez años, dependiendo de la edad en que se evalúa, y de las comorbilidades del sujeto. Además de la edad, consta de 19 ítems, que si están presentes, se ha comprobado que influyen de una forma concreta en la esperanza de vida del sujeto. Inicialmente adaptado para evaluar la sobrevida al año, se adaptó finalmente en su forma definitiva para sobrevida a los 10 años. Se ha utilizado para otros muchos propósitos, entre ellos al cálculo de costos a causa del padecimiento de alguna enfermedad crónica en enfermos de Atención Primaria.^{cii ciii}

CATC AE^{civ}.

Grado	Características	Tratamiento
Grado 1- Evento adverso leve.	Paciente asintomático o con síntomas leves.	Observación
Grado 2- Evento adverso moderado.	Paciente con síntomas moderados. Limitaciones instrumentales de la vida diaria.	Mínimo. Local o no invasivo.
Grado 3- Evento adverso severo.	Paciente con síntomas severos. Limitaciones instrumentales de la vida diaria.	Internación
Grado 4- Evento adverso con riesgo de muerte o de discapacidad.	Paciente con riesgo de muerte o de discapacidad por evento adverso.	Internación urgente.
Grado 5- Muerte asociada con un evento adverso.	Muerte producida por evento adverso.	

Escalas de valoración de la literatura según tipo de estudio:

1) Metanálisis y Revisiones sistemáticas: Se utiliza las listas de verificación de apreciación crítica de los MA y RS de SIGN 50.^{cv}

2) Ensayos clínicos

Se utiliza la **Escala de cinco puntos de evaluación de la calidad de los ensayos**^{cvi} de Jadad. La puntuación mínima para incluir un estudio en la revisión es de 2 (un punto cada uno de asignación al azar y doble ciego). La puntuación máxima posible es de 5 (2 puntos por descripciones de la asignación al azar, 2 puntos para las descripciones de doble ciego, y 1 punto para las descripciones de retiros).

La valoración del diseño y ejecución del estudio (evaluación del riesgo de sesgo) la realizamos según GRADE^{cvi} teniendo en cuenta los siguientes puntos: A- Método de generación de la secuencia de aleatorización inapropiado; B- Ausencia de ocultamiento de la secuencia de aleatorización; C- Enmascaramiento inadecuado de las intervenciones; D- Pérdida importante de seguimiento; E- Ausencia de análisis por intención de tratar; F- Descripción selectiva de desenlaces de interés.

3) Guías de Prácticas clínicas

El **AGREE II** es una herramienta genérica diseñada principalmente para ayudar a productores y usuarios de guías de práctica clínica, en la evaluación de la calidad metodológica de éstas^{cvi}. Evalúa tanto la calidad de la información aportada en el documento como la calidad de algunos aspectos de las recomendaciones. Ofrece una valoración de la validez de una guía, es decir, la probabilidad de que la guía logre los resultados esperados.

No valora el impacto de una guía sobre los resultados en los pacientes. El instrumento comprende 23 ítems agrupados en 6 dominios Cada dominio intenta abarcar una dimensión diferenciada de la calidad de la guía

Alcance y Objetivo (ítems 1-3) se refiere al propósito general de la guía, a las preguntas clínicas específicas y a la población diana de pacientes.

Participación de los implicados (ítems 4-7) se refiere al grado en el que la guía representa los puntos de vista de los usuarios a los que está destinada.

Rigor en la elaboración (ítems 8-14) hace referencia al proceso utilizado para reunir y sintetizar la evidencia, los métodos para formular las recomendaciones y para actualizarlas.

Claridad y presentación (ítems 15-18) se ocupa del lenguaje y del formato de la guía.

Aplicabilidad (ítems 19-21) hace referencia a las posibles implicaciones de la aplicación de la guía en aspectos organizativos, de comportamiento y de costes.

Independencia editorial (ítems 22-23) tiene que ver con la independencia de las recomendaciones y el reconocimiento de los posibles conflictos de intereses por parte del grupo de desarrollo de la guía.

Niveles de Evidencia y Grados de Recomendación (GRADE)

Descripción del grado de recomendación.	Beneficio vs riesgo y carga.	Calidad metodológica de la evidencia.	Implicaciones.
1A/Recomendación fuerte, calidad de la evidencia alta.	El beneficio es superior al riesgo y a la carga y viceversa.	ECAs sin limitaciones; importante o abrumadora evidencia proveniente de estudios observacionales.	Recomendación fuerte. Aplicable a la mayoría de los pacientes en la mayoría de las circunstancias sin limitaciones.
1B/Recomendación fuerte, calidad de la evidencia moderada.	El beneficio es superior al riesgo y a la carga y viceversa.	ECAs con importantes limitaciones (resultados inconsistentes o imprecisos, debilidades metodológicas, evidencia indirecta) o evidencia fuerte de estudios observacionales.	Recomendación fuerte. Aplicable a la mayoría de los pacientes en la mayoría de las circunstancias sin limitaciones.
1C/Recomendación fuerte, calidad de la evidencia baja o muy baja.	El beneficio es superior al riesgo y a la carga y viceversa.	Estudios observacionales o series de casos.	Fuerte recomendación, pero puede cambiar cuando esté disponible evidencia de mayor calidad.
2A/Recomendación débil, calidad de la evidencia alta	El beneficio está casi equilibrado con el riesgo y la carga.	ECAs sin limitaciones importantes o abrumadora evidencia proveniente de estudios observacionales	Recomendación débil. La mejor acción dependerá de las circunstancias del paciente o de valores sociales.
2B/ Recomendación débil, calidad de la evidencia moderada	El beneficio está casi equilibrado con el riesgo y la carga.	ECAs con importantes limitaciones (resultados inconsistentes o imprecisos, debilidades metodológicas, evidencia indirecta) o evidencia fuerte de estudios observacionales.	Recomendación débil. La mejor acción dependerá de las circunstancias del paciente o de valores sociales.
2C/Recomendación débil, calidad de la evidencia baja o muy baja.	Incertidumbre en la estimación de beneficio, riesgo y barreras, beneficio riesgo y barreras pueden estar estrechamente equilibrados	Estudios observacionales o series de casos.	Recomendación muy débil. Otras alternativas pueden ser igualmente razonables.

Declaración de conflictos de interés Equipo ETS

Yo, Julia Ismael declaro que respondo negativamente a todas y cada una de las siguientes:

- En los últimos 5 años, he recibido financiamiento desde o he prestado de servicios a alguna institución que pueda beneficiarse o perjudicarse con los resultados de este informe técnico (reembolso por conferencias, presentaciones, clases, consultoría, financiamiento de investigaciones)
- Estoy en posesión de acciones de alguna institución que pueda beneficiarse o perjudicarse con los resultados de este informe técnico
- Actué o actué como perito judicial en alguna causa relacionada con los resultados de este informe técnico
- Tengo alguna convicción personal relacionada al tema de este informe técnico que podría influenciar los resultados
- Participo en algún grupo de interés que pueda influenciar los resultados de este informe técnico
- Tengo sentimientos de antipatía, rivalidad o amigables en relación a alguna persona cuyos intereses podrían verse afectados por los resultados de este informe técnico

En caso de responder afirmativamente a alguno/s de los enunciados anteriores, por favor especifique:



(firma)

3 Noviembre 2015
(fecha)

Yo, María Celeste Díaz declaro que respondo negativamente a todas y cada una de las siguientes:

- a. En los últimos 5 años, he recibido financiamiento desde o he prestado de servicios a alguna institución que pueda beneficiarse o perjudicarse con los resultados de este informe técnico (reembolso por conferencias, presentaciones, clases, consultoría, financiamiento de investigaciones)
- b. Estoy en posesión de acciones de alguna institución que pueda beneficiarse o perjudicarse con los resultados de este informe técnico
- c. Actué o actúo como perito judicial en alguna causa relacionada con los resultados de este informe técnico
- d. Tengo alguna convicción personal relacionada al tema de este informe técnico que podría influenciar los resultados
- e. Participo en algún grupo de interés que pueda influenciar los resultados de este informe técnico
- f. Tengo sentimientos de antipatía, rivalidad o amigables en relación a alguna persona cuyos intereses podrían verse afectados por los resultados de este informe técnico

En caso de responder afirmativamente a alguno/s de los enunciados anteriores, por favor especifique:



(firma)

3 Noviembre 2015
(fecha)

Yo, Silvana Cesaroni declaro que respondo negativamente a todas y cada una de las siguientes:

- a. En los últimos 5 años, he recibido financiamiento desde o he prestado de servicios a alguna institución que pueda beneficiarse o perjudicarse con los resultados de este informe técnico (reembolso por conferencias, presentaciones, clases, consultoría, financiamiento de investigaciones)
- b. Estoy en posesión de acciones de alguna institución que pueda beneficiarse o perjudicarse con los resultados de este informe técnico
- c. Actué o actúo como perito judicial en alguna causa relacionada con los resultados de este informe técnico
- d. Tengo alguna convicción personal relacionada al tema de este informe técnico que podría influenciar los resultados
- e. Participo en algún grupo de interés que pueda influenciar los resultados de este informe técnico
- f. Tengo sentimientos de antipatía, rivalidad o amigables en relación a alguna persona cuyos intereses podrían verse afectados por los resultados de este informe técnico

En caso de responder afirmativamente a alguno/s de los enunciados anteriores, por favor especifique:



(firma)

3 Noviembre 2015
(fecha)

Yo, Carolina Gabay declaro que respondo negativamente a todas y cada una de las siguientes:

- a. En los últimos 5 años, he recibido financiamiento desde o he prestado de servicios a alguna institución que pueda beneficiarse o perjudicarse con los resultados de este informe técnico (reembolso por conferencias, presentaciones, clases, consultoría, financiamiento de investigaciones)
- b. Estoy en posesión de acciones de alguna institución que pueda beneficiarse o perjudicarse con los resultados de este informe técnico
- c. Actué o actúo como perito judicial en alguna causa relacionada con los resultados de este informe técnico
- d. Tengo alguna convicción personal relacionada al tema de este informe técnico que podría influenciar los resultados
- e. Participo en algún grupo de interés que pueda influenciar los resultados de este informe técnico
- f. Tengo sentimientos de antipatía, rivalidad o amigables en relación a alguna persona cuyos intereses podrían verse afectados por los resultados de este informe técnico

En caso de responder afirmativamente a alguno/s de los enunciados anteriores, por favor especifique:



(firma)

3 Noviembre 2015
(fecha)

Declaración de conflictos de interés del Panel de expertos

Nombre Apellido	Especialidad	Institución	DECLARA CONFL INTERES
Abal Mariana	Oncólogo	Henry Moore	Ninguno
Agosto Silvia	Oncóloga	B DE DROGAS	Ninguno
Alfie Margarita	ANMAT	ANMAT	Ninguno
Aman Enrique	Oncólogo	SWIS MEDICAL	
Bagnes Claudia	Oncóloga	Hospital Tornú. Representante AAOC	Roche, Pfizer, Boehringer Ingelheim, Astra Zeneca
Castro Mónica	Oncóloga, investigadora	Instituto Roffo	Ninguno
Cundom Juan	Oncólogo	Fundación Favaloro	Ninguno
Kirchuk Ricardo	Oncólogo	Hospital Roffo. OSDE	Beca asistencia a congresos: Roche, Boehringer Ingelheim, Astra Zeneca. Honorarios expositor Boehringer Ingelheim
Lyons Gustavo	Cirujano torácico	Hospital Británico	Honorarios expositor Pfizer
Martin Claudio	Oncólogo	IAF. Representante AAOC	Becas asistencia congresos Boehringer Ingelheim. Honorarios expositor Astra Zeneca
Olleary Karina	Oncóloga	Duran	Ninguno
Patane Karina	Cirujana torácica	Ferrer	Ninguno
Tomadoni Adriana	Oncóloga	Htal Posadas	Ninguno
Vidal Rosario	Oncóloga		Ninguno
Zerviño Ignacio	Representante ONG	ACIAPO	Ninguno
Anastasio Juan José	Cirugía torácica	Tucumán	Ninguno
Anton Andres	Oncólogo	Bariloche	Beca asistencia congreso Pfizer
Blajman César	Oncólogo	Santa Fé	Remuneración por protocolo de investigación por Bristol-Myers Squibb ensayo CA184024
Fein Luis	Oncólogo	Rosario. Grupo GAICO	Remuneración por protocolo de investigación EGF 108919 (GlaxoSmithKline, Bristol, MSD); Conferencias/Ad Board (Roche, MSD, Bristol)
Ferraris Gustavo	Radioterapia	Córdoba	Ninguno
Juarez Collados Marina	Oncóloga	Formosa	Ninguno
Ituarte Carolina	Oncóloga	Jujuy	Pfizer participación LAMMTO cese octubre 2015
Lirussi Mauricio	Oncólogo	San Juan	Ninguno
Magri Ignacio	Oncólogo	Córdoba	Ninguno
Ortiz Eduardo	Oncólogo	La Pampa	Investigador principal protocolo Roche, cese 2014
Romero Pablo	Oncólogo	Rio Negro	Ninguno
Rusz Maidana Cristina	Oncóloga	Santiago de Estero	Ninguno

Bibliografía

ⁱ Arrieta O, Cardona AF, Martín C, Más-López L, Corrales-Rodríguez L, Bramuglia G, Castillo-Fernandez O, Meyerson M, Amieva-Rivera E, Campos-Parra AD, Carranza H, Gómez de la Torre JC, Powazniak Y, Aldaco-Sarvide F, Vargas C, Trigo M, Magallanes-Maciel M, Otero J, Sánchez-Reyes R, Cuello M. Updated Frequency of EGFR and KRAS Mutations in NonSmall-Cell Lung Cancer in Latin America: The Latin-American Consortium for the Investigation of Lung Cancer (CLICaP). *J Thorac Oncol*. 2015 May;10(5):838-43. PMID:25634006

ⁱⁱ Zhou C, Wu YL, Chen G, Feng J, Liu XQ, Wang C, Zhang S, Wang J, Zhou S, Ren S, Lu S, Zhang L, Hu C, Hu C, Luo Y, Chen L, Ye M, Huang J, Zhi X, Zhang Y, Xiu Q, Ma J, Zhang L, You C. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2011 Aug;12(8):735-42.

ⁱⁱⁱ Zhou C, Wu YL, Chen G, Feng J, Liu XQ, Wang C, Zhang S, Wang J, Zhou S, Ren S, Lu S, Zhang L, Hu C, Hu C, Luo Y, Chen L, Ye M, Huang J, Zhi X, Zhang Y, Xiu Q, Ma J, Zhang L, You C. Final overall survival results from a randomised, phase III study of Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment of EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802). *Ann Oncol*. 2015 Sep;26(9):1877-83. PMID:26141208

^{iv} Chen G, Feng J, Zhou C, Wu YL, Liu XQ, Wang C, Zhang S, Wang J, Zhou S, Ren S, Lu S, Zhang L, Hu CP, Hu C, Luo Y, Chen L, Ye M, Huang J, Zhi X, Zhang Y, Xiu Q, Ma J, Zhang L, You C. Quality of life (QoL) analyses from OPTIMAL (CTONG-0802), a phase III, randomised, open-label study of first-line Erlotinib versus chemotherapy in patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Ann Oncol*. 2013 Jun;24(6):1615-22. PMID:23456778

^v Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al.: Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 13 (3): 239-46, 2012

^{vi} L.F. Leon¹, A. Golsorkhi², S. Liu³, A. Drozdowskyj⁴, R. Rosell. OVERALL SURVIVAL ANALYSES OF FIRST-LINE ERLOTINIB VERSUS CHEMOTHERAPY IN THE EURTAC STUDY POPULATION CONTROLLING FOR THE USE OF POST-STUDY THERAPY. *Annals of Oncology* 25 (Supplement 4): iv426–iv470, 2014

^{vii} Wu YL, Zhou C, Liang CK, Wu G, Liu X, Zhong Z, Lu S, Cheng Y, Han B, Chen L, Huang C, Qin S, Zhu Y, Pan H, Liang H, Li E, Jiang G, How SH, Fernando MC, Zhang Y, Xia F, Zuo Y. First-line Erlotinib versus gemcitabine/cisplatin in patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: analyses from the phase III, randomized, open-label, ENSURE study. *Ann Oncol*. 2015 Sep;26(9):1883-9. PMID:26105600

^{viii} Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, Tsurutani J, Seto T, Satouchi M, Tada H, Hirashima T, Asami K, Katakami N, Takada M, Yoshioka H, Shibata K, Kudoh S, Shimizu E, Saito H, Toyooka S, Nakagawa K, Fukuoka M; West Japan Oncology Group. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2010 Feb;11(2):121-8.

^{ix} Tetsuya Mitsudomi, Satoshi Morita, Yasushi Yatabe, Shunichi Negoro, Isamu Okamoto, Takashi Seto, Miyako Satouchi, Hirohito Tada, Tomonori Hirashima, Kazuhiro Asami, Nobuyuki Katakami, Minoru Takada, Hiroshige Yoshioka, Kazuhiko Shibata, Shinzoh Kudoh, Eiji Shimizu, Hiroshi Saito, Shinichi Toyooka, Kazuhiko Nakagawa, Masahiro Fukuoka. Updated overall survival results of WJTOG 3405, a randomized phase III trial comparing Gefitinib (G) with cisplatin plus docetaxel (CD) as the first-line treatment for patients with non-small cell lung cancer harboring mutations of the epidermal growth factor receptor (EGFR). *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl; abstr 7521)

^x Hiroshige Yoshioka, Tetsuya Mitsudomi, Satoshi Morita, Yasushi Yatabe, Shunichi Negoro, Isamu Okamoto, Takashi Seto, Miyako Satouchi, Hirohito Tada, Tomonori Hirashima, Kazuhiro Asami, Nobuyuki Katakami, Minoru Takada, Kazuhiko Shibata, Shinzoh Kudoh, Eiji Shimizu, Hiroshi Saito, Shinichi Toyooka, Kazuhiko Nakagawa, Masahiro Fukuoka. Final overall survival results of WJTOG 3405, a randomized phase 3 trial comparing Gefitinib (G) with cisplatin plus docetaxel (CD) as the first-line treatment for patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring mutations of the epidermal growth factor receptor (EGFR). *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; abstr 8117)

^{xii}Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, Sunpaweravong P, Han B, Margono B, Ichinose Y, Nishiwaki Y, Ohe Y, Yang JJ, Chewaskulyong B, Jiang H, Duffield EL, Watkins CL, Armour AA, Fukuoka M. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 2009 Sep 3;361(10):947-57.

^{xiii}Fukuoka M, Wu YL, Thongprasert S, Sunpaweravong P, Leong SS, Sriuranpong V, Chao TY, Nakagawa K, Chu DT, Saijo N, Duffield EL, Rukazenkov Y, Speake G, Jiang H, Armour AA, To KF, Yang JC, Mok TS. Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of Gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asia (IPASS). *J Clin Oncol*. 2011 Jul 20;29(21):2866-74

^{xiiii}Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, Gemma A, Harada M, Yoshizawa H, Kinoshita I, Fujita Y, Okinaga S, Hirano H, Yoshimori K, Harada T, Ogura T, Ando M, Miyazawa H, Tanaka T, Saijo Y, Hagiwara K, Morita S, Nukiwa T; North-East Japan Study Group. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med*. 2010 Jun 24;362(25):2380-8.

^{xv}Inoue A, Kobayashi K, Maemondo M, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, Gemma A, Harada M, Yoshizawa H, Kinoshita I, Fujita Y, Okinaga S, Hirano H, Yoshimori K, Harada T, Saijo Y, Hagiwara K, Morita S, Nukiwa T. Updated overall survival results from a randomized phase III trial comparing Gefitinib with carboplatin-paclitaxel for chemo-naïve non-small cell lung cancer with sensitive EGFR gene mutations (NEJ002). *Ann Oncol*. 2013 Jan;24(1):54-9. PMID:22967997

^{xvi}Lee JS, Park K, Kim S-W, et al. A randomized phase III study of Gefitinib versus standard chemotherapy (gemcitabine plus cisplatin) as a first-line treatment for never-smokers with advanced or metastatic adenocarcinoma of the lung. *J Thorac Oncol* 2009; 4 (suppl): abstr PRS.4.

^{xvii}Han JY, Park K, Kim SW, Lee DH, Kim HY, Kim HT, Ahn MJ, Yun T, Ahn JS, Suh C, Lee JS, Yoon SJ, Han JH, Lee JW, Jo SJ, Lee JS. First-SIGNAL: first-line single-agent Iressa versus gemcitabine and cisplatin trial in never-smokers with adenocarcinoma of the lung. *J Clin Oncol*. 2012 Apr 1; 30(10):1122-8. Epub 2012 Feb 27. Source National Cancer Center, Goyang, Republic of Korea

^{xviii}Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L, Cicenás S, Szczesna A, Juhász E, Esteban E, Molinier O, Brugger W, Melezánek I, Klingelschmitt G, Klughammer B, Giaccone G; SATURN investigators. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2010 Jun;11(6):521-9.

^{xix}Coudert B, Ciuleanu T, Park K, Wu YL, Giaccone G, Brugger W, Gopalakrishna P, Cappuzzo F; SATURN Investigators. Survival benefit with Erlotinib maintenance therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) according to response to first-line chemotherapy. *Ann Oncol*. 2012 Feb;23(2):388-94.

^{xx}Juhász E, Kim JH, Klingelschmitt G, Walzer S. Effects of Erlotinib first-line maintenance therapy versus placebo on the health-related quality of life of patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *Eur J Cancer*. 2013 Apr;49(6):1205-15

^{xxi}Pérol M, Chouaid C, Pérol D, Barlési F, Gervais R, Westeel V, Crequit J, Léna H, Vergnenègre A, Zalcman G, Monnet I, Le Caer H, Fournel P, Falchero L, Poudenx M, Vaylet F, Ségura-Ferlay C, Devouassoux-Shisheboran M, Taron M, Milleron B. 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*. 2012 Oct 1;30(28):3516-24.

^{xxii}Zhang L, Ma S, Song X, Han B, Cheng Y, Huang C, Yang S, Liu X, Liu Y, Lu S, Wang J, Zhang S, Zhou C, Zhang X, Hayashi N, Wang M; INFORM investigators. Gefitinib versus placebo as maintenance therapy in patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (INFORM; C-TONG 0804): a multicentre, double-blind randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2012 May; 13(5):466-75. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70117-1. Epub 2012 Apr 17. PubMed PMID: 22512843.

^{xxiii}Hongyun Zhao, Yun Fan, BS, Shenglin Ma, Xiangqun Song, Baohui Han, Ying Cheng, Cheng Huang, Shujun Yang, Xiaoqing Liu, Yunpeng Liu, Shun Lu, Jie Wang, Shucan Zhang, Caicun Zhou, Mengzhao Wang and Li Zhang. Final Overall Survival Results from a Phase III, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study of Gefitinib Versus Placebo as

Maintenance Therapy in Patients with Locally Advanced or Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer (INFORM; C-TONG 0804). *J Thorac Oncol.* 2015;10: 655–664. PMID:25546556

xxiii Yang JC, Kang JH, Mok T, Ahn MJ, Srimuninnimit V, Lin CC, Kim DW, Tsai CM, Barraclough H, Altug S, Orlando M, Park K. First-line pemetrexed plus cisplatin followed by Gefitinib maintenance therapy versus Gefitinib monotherapy in East Asian patients with locally advanced or metastatic non-squamous non-small cell lung cancer: a randomised, phase 3 trial. *Eur J Cancer.* 2014 Sep;50(13):2219-30. PMID:24953333

xxiv Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S, Campos D, Maoleekoonpiroj S, Smylie M, Martins R, van Kooten M, Dediu M, Findlay B, Tu D, Johnston D, Bezjak A, Clark G, Santabárbara P, Seymour L; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2005 Jul 14;353(2):123-32. PMID: 16014882 [PubMed - indexed for MEDLINE]

xxv Kim ES, Hirsh V, Mok T, Socinski MA, Gervais R, Wu YL, Li LY, Watkins CL, Sellers MV, Lowe ES, Sun Y, Liao ML, Osterlind K, Reck M, Armour AA, Shepherd FA, Lippman SM, Douillard JY. *Lancet.* 2008 Nov 22;372(9652):1809-18. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61758-4. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial.

xxvi Garassino MC, Martelli O, Brogгинi M, Farina G, Veronese S, Rulli E, Bianchi F, Bettini A, Longo F, Moscetti L, Tomirotti M, Marabese M, Ganzinelli M, Lauricella C, Labianca R, Floriani I, Giaccone G, Torri V, Scanni A, Marsoni S; on behalf of the TAILOR trialists. Erlotinib versus docetaxel as second-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer and wild-type EGFR tumours (TAILOR): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2013 Jul 19. doi:pii: S1470-2045(13)70310-3. 10.1016/S1470-2045(13)70310-3. [Epub ahead of print] PMID: 23883922 [PubMed - as supplied by publisher]

xxvii Ciuleanu T, Stelmakh L, Cienas S, Miliauskas S, Grigorescu AC, Hillenbach C, Johannsdottir HK, Klughammer B, Gonzalez EE. Efficacy and safety of Erlotinib versus chemotherapy in second-line treatment of patients with advanced, non-small-cell lung cancer with poor prognosis (TITAN): a randomised multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2012 Mar; 13(3):300-8. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70385-0. Epub 2012 Jan 24. PubMed PMID: 22277837.

xxviii Gridelli C, Ciardiello F, Gallo C, Feld R, Butts C, Gebbia V, Maione P, Morgillo F, Genestreti G, Favaretto A, Leigh N, Wierzbicki R, Cinieri S, Alam Y, Siena S, Tortora G, Felletti R, Riccardi F, Mancuso G, Rossi A, Cantile F, Tsao MS, Saieg M, da Cunha Santos G, Piccirillo MC, Di Maio M, Morabito A, Perrone F. First-line Erlotinib followed by second-line cisplatin-gemcitabine chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: the TORCH randomized trial. *J Clin Oncol.* 2012 Aug 20;30(24):3002-11. doi: 10.1200/JCO.2011.41.2056. Epub 2012 Jul 9. PubMed PMID: 22778317.

xxix Kawaguchi T, Ando M, Asami K, Okano Y, Fukuda M, Nakagawa H, Iбата H, Kozuki T, Endo T, Tamura A, Kamimura M, Sakamoto K, Yoshimi M, Soejima Y, Tomizawa Y, Isa S, Takada M, Saka H, Kubo A. Randomized phase III trial of Erlotinib versus docetaxel as second- or third-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: Docetaxel and Erlotinib Lung Cancer Trial (DELTA). *J Clin Oncol.* 2014 Jun 20;32(18):1902-8. PMID:24841974

xxx Greenhalgh J, Bagust A, Boland A, Dwan K, Beale S, Hockenhull J, Proudlove C, Dundar Y, Richardson M, Dickson R, Mullard A, Marshall E. Erlotinib and Gefitinib for treating non-small cell lung cancer that has progressed following prior chemotherapy (review of NICE technology appraisals 162 and 175): a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2015 Jun;19(47):1-134. PMID:26134145

xxxi Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, O'Byrne K, Hirsh V, Mok T, Geater SL, Orlov S, Tsai CM, Boyer M, Su WC, Bannouna J, Kato T, Gorbunova V, Lee KH, Shah R, Massey D, Zazulina V, Shahidi M, Schuler M. Phase III study of Afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol.* 2013 Sep 20;31(27):3327-34. doi: 10.1200/JCO.2012.44.2806. Epub 2013 Jul 1. PMID:23816960

xxxii Yang JC, Hirsh V, Schuler M, Yamamoto N, O'Byrne KJ, Mok TS, Zazulina V, Shahidi M, Lungershausen J, Massey D, Palmer M, Sequist LV. Symptom control and quality of life in LUX-Lung 3: a phase III study of Afatinib or cisplatin/pemetrexed in patients with advanced lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol.* 2013 Sep 20;31(27):3342-50. doi: 10.1200/JCO.2012.46.1764. Epub 2013 Jul 1. PMID:23816967

- xxxiii Wu YL, Zhou C, Hu CP, Feng J, Lu S, Huang Y, Li W, Hou M, Shi JH, Lee KY, Xu CR, Massey D, Kim M, Shi Y, Geater S. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2014 Feb;15(2):213-22. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70604-1. Epub 2014 Jan 15. PMID:24439929
- xxxiv Geater SL, Xu CR, Zhou C, Hu CP, Feng J, Lu S, Huang Y, Li W, Hou M, Shi JH, Lee KY, Palmer M, Shi Y, Lungershausen J, Wu YL. Symptom and Quality of Life Improvement in LUX-Lung 6: An Open-Label Phase III Study of Afatinib Versus Cisplatin/Gemcitabine in Asian Patients With EGFR Mutation-Positive Advanced Non-small-cell Lung Cancer. J Thorac Oncol. 2015 Jun;10(6):883-9. doi: 10.1097/JTO.0000000000000517. PMID:25933111
- xxxv Yang JC, Wu YL, Schuler M, Sebastian M, Popat S, Yamamoto N, Zhou C, Hu CP, O'Byrne K, Feng J, Lu S, Huang Y, Geater SL, Lee KY, Tsai CM, Gorbunova V, Hirsh V, Bennouna J, Orlov S, Mok T, Boyer M, Su WC, Lee KH, Kato T, Massey D, Shahidi M, Zazulina V, Sequist LV. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. Lancet Oncol. 2015 Feb;16(2):141-51. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71173-8. Epub 2015 Jan 12. PMID:25589191
- xxxvi Yang JC, Sequist LV, Geater SL, Tsai CM, Mok TS, Schuler M, Yamamoto N, Yu CJ, Ou SH, Zhou C, Massey D, Zazulina V, Wu YL. Clinical activity of Afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring uncommon EGFR mutations: a combined post-hoc analysis of LUX-Lung 2, LUX-Lung 3, and LUX-Lung 6. Lancet Oncol. 2015 Jul;16(7):830-8. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00026-1. Epub 2015 Jun 4. PMID:26051236
- xxxvii Miller VA, Hirsh V, Cadranel J, Chen YM, Park K, Kim SW, Zhou C, Su WC, Wang M, Sun Y, Heo DS, Crino L, Tan EH, Chao TY, Shahidi M, Cong XJ, Lorence RM, Yang JC. Afatinib versus placebo for patients with advanced, metastatic non-small-cell lung cancer after failure of Erlotinib, Gefitinib, or both, and one or two lines of chemotherapy (LUX-Lung 1): a phase 2b/3 randomised trial. Lancet Oncol. 2012 May;13(5):528-38. Erratum in Lancet Oncol. 2012 May;13(5):e186. PMID:22452896.
- xxxviii Hirsh V, Cadranel J, Cong XJ, Fairclough D, Finnnern HW, Lorence RM, Miller VA, Palmer M, Yang JC. Symptom and quality of life benefit of Afatinib in advanced non-small cell lung cancer patients previously treated with Erlotinib or Gefitinib: results of a randomized phase IIb/III trial (LUX-Lung 1). J Thorac Oncol. 2013 Feb;8(2):229-37. PMID:23328549
- xxxix Institute for Quality and Efficiency in Health Care IQWiG Reports Commission No. A13-41. Afatinib – Benefit assessment according to §35a Social Code Book V.1.3 February 2014. www.iqwig.de/download/A13-41_Afatinib_Extract-of-dossier-assessment.pdf
- xl NICE technology appraisal guidance 310. Afatinib for treating epidermal growth factor receptor mutation positive locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. Issued: April 2014. www.guidance.nice.org.uk/ta310
- xli Haaland B, Tan PS, de Castro G Jr, Lopes G. Meta-analysis of first-line therapies in advanced non-small-cell lung cancer harboring EGFR-activating mutations. J Thorac Oncol. 2014 Jun;9(6):805-11. PMID:24787964.
- xlii Guetz GD, Landre T, Uzzan B, Chouahnia K, Nicolas P, Morere JF. Is There a Survival Benefit of First-Line Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine-Kinase Inhibitor Monotherapy Versus Chemotherapy in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer?: A Meta-Analysis. Target Oncol. 2015 Jun 2015. PMID:26092590.
- xliii Ellis PM, Coakley N, Feld R, Kuruvilla S, Ung YC. Use of the epidermal growth factor receptor inhibitors Gefitinib, Erlotinib, Afatinib, dacomitinib, and icotinib in the treatment of non-small-cell lung cancer: a systematic review. Curr Oncol. 2015 Jun;22(3):e183-215. PMID:26089730.
- xliiv Disponible en http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp Acceso 10 de septiembre de 2015
- xlv M. Reck, S. Popat, N. Reinmuth, D. De Ruysscher, K. M. Kerr, S. Peters. Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol (2014) 25 (suppl 3): iii27-iii39.

^{xlvi} P.M. Ellis, N. Coakley, R. Feld, S. Kuruvilla, Y.C. Ung and the Lung Disease Site Group (DSG). 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. <http://www.cancercares.on.ca>

^{xlvii} Watanabe S, Minegishi Y, Yoshizawa H, Maemondo M, Inoue A, Sugawara S, Isobe H, Harada M, Ishii Y, Gemma A, Hagiwara K, Kobayashi K. Effectiveness of Gefitinib against non-small-cell lung cancer with the uncommon EGFR mutations G719X and L861Q. *J Thorac Oncol.* 2014 Feb;9(2):189-94. PMID:24419415

^{xlviii} Thatcher N, Chang A, Parikh P, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, von Pawel J, Thongprasert S, Tan EH, Pemberton K, Archer V, Carroll K. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). *Lancet.* 2005 Oct 29-Nov 4;366(9496):1527-37. PMID:16257339

^{xlix} Solomon J, Mok T, Wan Kim D. First-Line Crizotinib versus Chemotherapy in ALK-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med* 2014;371:2167-77. PMID: 25470694

^l Qian H, Gao F, Wang H, Ma F. The efficacy and safety of crizotinib in the treatment of anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer: a meta-analysis of clinical trials. *BMC Cancer* 2014, 14:683. PMID: 5239305

^{li} Djalalov S, Beca J, Hoch JS et al. Cost effectiveness of EML4-ALK fusion testing and first-line crizotinib treatment for patients with advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2014 Apr 1; 32(10):1012-9. PMID: 24567430.

^{lii} <https://www.nice.org.uk/guidance/ta296> (22/10/15)

^{liii} <http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm376058.htm> (22/10/14)

^{liv} http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002489/WC500134759.pdf (22/10/15)

^{lv} <http://www.esmo.org/Guidelines/Lung-and-Chest-Tumours> (22/10/15)

^{lvi} Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010; 363: 1693-703.

^{lvii} Kim D-W, Ahn M-J, Shi Y, et al. Results of a global phase II study with crizotinib in advanced ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2012; 30: Suppl. abstract.

^{lviii} Blackhall F, Kim DW, Besse B et al. Patient-reported outcomes and quality of life in PROFILE 1007: a randomized trial of crizotinib compared with chemotherapy in previously treated patients with ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2014 Nov;9(11):1625-33. PMID: 25436797

^{lix} Alice T. Shaw, Dong-Wan Kim, Raneer Mehra et al. Ceritinib in ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2014 March 27; 370(13): 1189–1197.

^{lx} <http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm395386.htm> (22/10/15)

^{lxi} http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003819/human_med_001860.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (22/10/15)

^{lxii} Paz-Ares L1, de Marinis F, Dediu M, Thomas M, Pujol JL, Bidoli P, Molinier O, Sahoo TP, Laack E, Reck M, Corral J, Melemed S, John W, Chouaki N, Zimmermann AH, Visseren-Grul C, Gridelli C. 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 Mar;13(3):247-55. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70063-3. Epub 2012 Feb 16. PMID: 22341744

^{lxiii} Paz-Ares LG, de Marinis F, Dediu M, Thomas M, Pujol JL, Bidoli P, Molinier O, Sahoo TP, Laack E, Reck M, Corral J, Melemed S, John W, Chouaki N, Zimmermann AH, Visseren-Grul C, Gridelli C. PARAMOUNT: Final Overall Survival Results of the Phase III Study of Maintenance Pemetrexed Versus Placebo Immediately After Induction Treatment With Pemetrexed Plus Cisplatin for Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2013 Aug 10;31(23):2895-902. doi: 10.1200/JCO.2012.47.1102. Epub 2013 Jul 8. PMID: 23835707

^{lxiv} Gridelli C, de Marinis F, Thomas M, Prabhaskar K, El Kouri C, Blackhall F, Bustin F, Pujol JL, John WJ, San Antonio B, Zimmermann A, Chouaki N, Visseren-Grul C, Paz-Ares LG.

Final efficacy and safety results of pemetrexed continuation maintenance therapy in the elderly from the PARAMOUNT phase III study. *J Thorac Oncol*. 2014 Jul 9(7):991-7. doi: 10.1097/JTO.0000000000000207. PMID:24926544

^{lxv} Reck M, Paz-Ares LG, de Marinis F, Molinier O, Sahoo TP, Laack E, John W, Zimmermann AH, Visseren-Grul C, Gridelli C.

PARAMOUNT: Descriptive subgroup analyses of final overall survival for the phase III study of maintenance pemetrexed versus placebo following induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2014 Feb 9(2):205-13. doi: 10.1097/JTO.0000000000000076. PMID:24419418 PMID:PMC4132027

^{lxvi} Pujol JL, Paz-Ares L, de Marinis F, Dediu M, Thomas M, Bidoli P, Corral J, San Antonio B, Chouaki N, John W, Zimmermann A, Visseren-Grul C, Gridelli C. Long-term and low-grade safety results of a phase III study (PARAMOUNT): maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care immediately after induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer*. 2014 Nov 15(6):418-25. doi: 10.1016/j.clc.2014.06.007. Epub 2014 Jun 21. PMID:25104617

^{lxvii} Scagliotti GV, Gridelli C, de Marinis F, Thomas M, Dediu M, Pujol JL, Manegold C, San Antonio B, Peterson PM, John W, Chouaki N, Visseren-Grul C, Paz-Ares LG. Efficacy and safety of maintenance pemetrexed in patients with advanced nonsquamous non-small cell lung cancer following pemetrexed plus cisplatin induction treatment: A cross-trial comparison of two phase III trials. *Lung Cancer*. 2014 Sep 85(3):408-14. doi: 10.1016/j.lungcan.2014.07.005. Epub 2014 Jul 16 PMID:25088661

^{lxviii} Patel JD, Socinski MA, Garon EB, Reynolds CH, Spigel DR, Olsen MR, Hermann RC, Jotte RM, Beck T, Richards DA, Guba SC, Liu J, Frimodt-Moller B, John WJ, Obasaju CK, Pennella EJ, Bonomi P, Govindan R. PointBreak: a randomized phase III study of pemetrexed plus carboplatin and bevacizumab followed by maintenance pemetrexed and bevacizumab versus paclitaxel plus carboplatin and bevacizumab followed by maintenance bevacizumab in patients with stage IIIB or IV nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2013 Dec 1 31(34):4349-57. doi: 10.1200/JCO.2012.47.9626. Epub 2013 Oct 21. PMID:24145346

^{lxix} Barlesi F, Scherpereel A, Rittmeyer A, Pazzola A, Ferrer Tur N, Kim JH, Ahn MJ, Aerts JG, Gorbunova V, Vikström A, Wong EK, Perez-Moreno P, Mitchell L, Groen HJ. Randomized Phase III Trial of Maintenance Bevacizumab With or Without Pemetrexed After First-Line Induction With Bevacizumab, Cisplatin, and Pemetrexed in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer: AVAPERL (MO22089). *J Clin Oncol*. 2013 Aug 20;31(24):3004-3011. Epub 2013 Jul 8. PMID: 23835708

^{lxx} Barlesi F, Scherpereel A, Gorbunova V, Gervais R, Vikström A, Chouaid C, Chella A, Kim JH, Ahn MJ, Reck M, Pazzola A, Kim HT, Aerts JG, Morando C, Loundou A, Groen HJ, Rittmeyer A. Maintenance bevacizumab-pemetrexed after first-line cisplatin-pemetrexed-bevacizumab for advanced nonsquamous nonsmall-cell lung cancer: updated survival analysis of the AVAPERL (MO22089) randomized phase III trial. *Ann Oncol*. 2014 May 25(5):1044-52. doi: 10.1093/annonc/mdu098. Epub 2014 Feb 27. PMID:24585722

^{lxxi} Rittmeyer A1, Gorbunova V, Vikström A, Scherpereel A, Kim JH, Ahn MJ, Chella A, Chouaid C, Campbell AK, Barlesi F. Health-related quality of life in patients with advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer receiving bevacizumab or bevacizumab-plus-pemetrexed maintenance therapy in AVAPERL (MO22089). *J Thorac Oncol*. 2013 Nov;8(11):1409-16. doi: 10.1097/JTO.0b013e3182a46bcf PMID: 24077452

^{lxxii} Ralph G. Zinner, MD, Coleman K. Obasaju, MD, PhD, David R. Spigel, MD, Robert W. Weaver, MD, J. Thaddeus Beck, MD, David M. Waterhouse, MD, MPH, Manuel R. Modiano, MD, Borys Hrinchenko, MD, PhD, Petros G. Nikolinos, MD,

Jingyi Liu, PhD, Andrew G. Koustenis, BPharm, Katherine B. Winfree, PhD, Symantha A. Melemed, PhD, Susan C. Guba, MD, Waldo I. Ortuzar, MD, Durisala Desaiyah, PhD, Joseph A. Treat, MD, Ramaswamy Govindan, MD, and Helen J. Ross, MD. PRONOUNCE: Randomized, Open-Label, Phase III Study of First-Line Pemetrexed + Carboplatin Followed by maintenance Pemetrexed versus Paclitaxel + Carboplatin + Bevacizumab Followed by Maintenance Bevacizumab in Patients with Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2015;10: 134–142. DOI: 10.1097/JTO.0000000000000366. PMID: 25371077

lxxiii Pilkington G, Boland A, Brown T, Oyee J, Bagust A, Dickson R. A systematic review of the clinical effectiveness of first-line chemotherapy for adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *Thorax*. 2015 Apr 70(4):359-67. doi: 10.1136/thoraxjnl-2014-205914. Epub 2015 Feb 6. PMID:25661113

lxxiv Chouaid C, Crequit P, Borget I, Vergnenegre A. Economic evaluation of first-line and maintenance treatments for advanced non-small cell lung cancer: a systematic review. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2015 7:9-15. doi: 10.2147/CEOR.S43328. Review PMID:25548525

lxxv Acceso Octubre de 2015. Disponible en https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/pemetrexed_Alimta_FINAL_November_2014_for_website.pdf

lxxvi Disponible en <https://www.nice.org.uk/guidance/ta309> Acceso Octubre de 2015

lxxvii Disponible en

lxxviii Disponible en <http://jco.ascopubs.org/cgi/doi/10.1200/JCO.2015.62.1342> Acceso Octubre de 2015

lxxix Disponible en http://annonc.oxfordjournals.org/content/25/suppl_3/iii27.long Acceso Octubre de 2015

lxxx Disponible en <http://www.sign.ac.uk/pdf/SIGN137.pdf> Acceso Octubre de 2015

lxxxi Disponible en <http://www.guideline.gov/content.aspx?id=47843> Acceso Octubre de 2015

lxxxii Disponible en http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000564/WC500025611.pdf Acceso Octubre de 2015

lxxxiii Disponible en http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/021462s039lbl.pdf Acceso Octubre de 2015

lxxxiv Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV y col. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004;22:1589–1597. PMID 15117980

lxxxv Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, Serwatowski P, Gatzemeier U, Digumarti R, Zukin M, Lee JS, Mellemegaard A, Park K, Patil S, Rolski J, Goksel T, de Marinis F, Simms L, Sugarman KP, Gandara D. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2008 Jul 20;26(21):3543-51. doi: 10.1200/JCO.2007.15.0375. Epub 2008 May 27. PMID: 18506025

lxxxvi Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, Kim JH, Krzakowski M, Laack E, Wu YL, Bover I, Begbie S, Tzekova V, Cucevic B, Pereira JR, Yang SH, Madhavan J, Sugarman KP, Peterson P, John WJ, Krejcy K, Belani CP. 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 Oct 24;374(9699):1432-40.

lxxxvii Domenico Galetta, Saverio Cinieri, Salvatore Pisconti, Vittorio Gebbia, Alessandro Morabito, Nicola Borsellino, Evaristo Maiello, Antonio Febraro, Annamaria Catino, Pietro Rizzo, Michele Montrone, Andrea Misino, Antonio Logroscino, Daniele Rizzi, Massimo Di Maio, Giuseppe Colucci. Cisplatin/Pemetrexed Followed by Maintenance Pemetrexed Versus Carboplatin/Paclitaxel/ Bevacizumab Followed by Maintenance Bevacizumab in Advanced Nonsquamous Lung Cancer: The GOIM (Gruppo Oncologico Italia Meridionale) ERACLE Phase III Randomized Trial. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clcc.2014.12.002>

-
- ^{lxxxviii} Lange A, Prenzler A, Frank M, Golpon H, Welte T, von der Schulenburg JM. A systematic review of the cost-effectiveness of targeted therapies for metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). *BMC Pulm Med*. 2014 Dec 4 14:192. doi: 10.1186/1471-2466-14-192. PMID:25471553
- ^{lxxxix} Huang H, Zheng Y, Zhu J, Zhang J, Chen H, Chen X. An updated meta-analysis of fatal adverse events caused by bevacizumab therapy in cancer patients. *PLoS One*. 2014(3):e89960. doi: 10.1371/journal.pone.0089960. PMID:24599121
- ^{xc} Chen J1, Lu Y2, Zheng Y3 Incidence and risk of hypertension with bevacizumab in non-small-cell lung cancer patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Drug Des Devel Ther*. 2015 Aug 18;9:4751-60. doi: 10.2147/DDDT.S87258 PMID: 26316712
- ^{xc1} Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, Lilienbaum R, Johnson DH. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2006 Dec 14;355(24):2542-50. Erratum in: *N Engl J Med*. 2007 Jan 18;356(3):318
- ^{xcii} Reck M, von Pawel J, Zatlouk P, Ramlau R, Gorbounova V, Hirsh V, Leighl N, Mezger J, Archer V, Moore N, Manegold C. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAIL. *J Clin Oncol*. 2009 Mar 10;27(8):1227-34. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2009 May 10;27(14):2415.
- ^{xciii} Disponible en: <http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000000399cnt-Drogas-de-Alto-costo-en-el-Tratamiento-del-Cancer-de-Pulmon-Avanzado.pdf>
- ^{xciv} Alfonso S, Valdés-Zayas A, Santiesteban ER, Flores YI, Areces F, Hernández M, Viada CE, Mendoza IC, Guerra PP, García E, Ortiz RA, de la Torre AV, Cepeda M, Pérez K, Chong E, Hernández AM, Toledo D, González Z, Mazorra Z, Crombet T, Pérez R, Vázquez AM, Macías AE. A randomized, multicenter, placebo-controlled clinical trial of racotumomab-alum vaccine as switch maintenance therapy in advanced non-small cell lung cancer patients. *Clin Cancer Res*. 2014 Jul 15;20(14):3660-71. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-1674. Epub 2014 May 1. PMID: 24788102 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- ^{xcv} Acceso 21 Octubre 2015: <http://www.msal.gob.ar/inc/index.php/investigacion-y-epidemiologia/evaluacion-de-tecnologias-sanitarias>
- ^{xcvi} Gomez Roberto, Alfonso Saily et al. Active Immunotherapy in Patients with Progressive Disease after first line therapy: Racotumomab experience. Sub-Category: Vaccines Category: Developmental Therapeutics- Immunotherapy Meeting: 2013 ASCO Annual Meeting Abstract n° 3086. *Journal of Clinical Oncology* 31, 2013 (suppl; abstr 3086)
- ^{xcvii} Roberto E Gomez, Amparo Macias, Tania Crombet, Ana Maria Vazquez, Rolando Perez, Maria Laura Ardigo, Agustin Lage; Laboratorio ELEA, Buenos Aires, Argentina; Center of Molecular Immunology, La Habana, Cuba; Center of Molecular Immunology, La Habana, Cuba; Recombio, Madrid, Spain; Center of Molecular Immunology, Havana, Cuba. A prospective, randomized, multicenter, open label phase III study of active specific immunotherapy with racotumomab plus best support treatment versus best support treatment in patients with advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl; abstr TPS3123) Publication-only abstracts (abstract number preceded by an "e")
- ^{xcviii} Yates JW, Chalmer B, McKegney FP. Evaluation of patients with advanced cancer using the Karnofsky performance status. *Cancer*. 1980 Apr 15;45(8):2220-4. PMID: 7370963
- ^{xcix} Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am. J. Clin. Oncol*. 5 (6): 649–55 PMID: 7165009
- ^c Buccheri G, Ferrigno D, Tamburini M. Karnofsky and ECOG performance status scoring in lung cancer: a prospective, longitudinal study of 536 patients from a single institution. *Eur J Cancer*. 1996 Jun;32A(7):1135-41. PMID: 8758243
- ^{ci} Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000 Feb;92(3):205-16. PMID: 19097774

^{cii} Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987; 40(5): 373-383. PMID: 3558716

^{ciii} Charlson ME, Charlson RE, Paterson JC, et al.: The Charlson comorbidity index is adapted to predict costs of chronic disease in primary care patients. *J Clin Epidemiol* 2008; 61(12): 1234-1240. PMID: 18619805

^{civ} Disponible en: http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf

^{cv} [Agosto 2013] SIGN 50. A guideline developer's handbook. 2013. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/annexc.html>

^{cvi} Jadad AR, Moore RA, Carroll D et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996; 17:1-12.

^{cvi} Guyatt, Gordon H. et al. GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence—study limitations (risk of bias) *Journal of Clinical Epidemiology*, Volume 64, Issue 4, 407 – 415

^{cvi} The AGREE Collaboration. AGREE Instrument Spanish version, www.agreecollaboration.org