

AGENCIA DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
DE ANDALUCÍA (AETSA)

Erlotinib y gefitinib en primera línea de cáncer de pulmón no microcítico en estadio avanzado o metastásico, con mutación activadora del EGFR

Informe de evaluación de medicamentos

Erlotinib and gefitinib as first-line treatment with advanced or metastatic EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer. *Executive summary*

CONSEJERÍA DE IGUALDAD, SALUD Y
POLÍTICAS SOCIALES

Agencia de Evaluación de Tecnologías
Sanitarias de Andalucía (**AETSA**)

Informe de evaluación de medicamentos

Erlotinib y gefitinib en primera línea de cáncer de pulmón no microcítico en estadio avanzado o metastásico, con mutación activadora del EGFR



Avda. de la Innovación s/n. Edificio ARENA 1. Planta baja
CONSEJERÍA DE IGUALDAD, SALUD Y POLÍTICAS SOCIALES
41020 Sevilla - España (Spain)

Tlf.: +34 955 006 309 - Fax: +34 955 006 327

e-mail: aetsa.csbs@juntadeandalucia.es

Sevilla, septiembre de 2013

2013

INFORME_9-1

Erlotinib y gefitinib en primera línea de cáncer de pulmón no microcítico en estadio avanzado o metastásico, con mutación activadora del EGFR

Informe de evaluación de medicamentos

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía

CONSEJERÍA DE IGUALDAD, SALUD Y POLÍTICAS SOCIALES

JUNTA DE ANDALUCÍA

Autores: María Auxiliadora Castillo-Muñoz, Laila Abdel-Kader-Martín, Carmen Beltrán-Calvo, Rebeca Isabel-Gómez, Antonio Romero-Tabares, Teresa Molina-López.

Septiembre de 2013

Castillo Muñoz, María Auxiliadora

Erlotinib y gefitinib en primera línea de cáncer de pulmón no microcítico en estadio avanzado o metastásico, con mutación activadora del EGFR / María Auxiliadora Castillo Muñoz, Laila Abdel-Kader Martín, Carmen Beltrán Calvo, [et al]. — Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, 2013.

71 p; 29,7 cm. (Informe de Evaluación de medicamentos; 2013_9-1)

ISBN: 978-84-15600-33-6

1. Carcinoma de pulmón de células no pequeñas / farmacoterapia 2. Antineoplásicos / uso terapéutico 3. Quinazolininas / uso terapéutico I. Abdel-Kader Martín, Laila II. Beltrán Calvo, Carmen III. Isabel Gómez, Rebeca IV. Romero Tabares, Antonio V. Molina López, Teresa VI. Andalucía. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Edita: **Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía**

www.juntadeandalucia.es/salud/aetsa

aetsa.csbs@juntadeandalucia.es

Avda. de la Innovación, s/n. Edificio Arena 1, planta baja.

41020 Sevilla

España – Spain

ISBN: 978-84-15600-33-6

Cita sugerida: Castillo-Muñoz MA, Abdel-Kader-Martín L, Beltrán-Calvo C, Isabel-Gómez R, Romero-Tabares A, Molina-López T. Erlotinib y gefitinib en primera línea de cáncer de pulmón no microcítico en estadio avanzado o metastásico, con mutación activadora del EGFR. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; 2013.

Autoría

Autores

María Auxiliadora Castillo-Muñoz

Laila Abdel-Kader-Martín

Carmen Beltrán-Calvo

Rebeca Isabel-Gómez

Antonio Romero-Tabares

Teresa Molina-López

Coordinación

Carmen Beltrán-Calvo.

Dirección

Teresa Molina-López.

Contribuciones

LAKM, CBC, MACM y TML han intervenido en el planteamiento de la pregunta de investigación.

CBC ha realizado la coordinación técnica del proyecto.

LAKM y MACM han establecido la metodología de evaluación, búsqueda bibliográfica, selección de artículos, valoración de la calidad metodológica, extracción de datos, síntesis de resultados, redacción del informe y conclusiones.

ART y RIG han realizado las búsquedas bibliográficas de la literatura.

Todos los autores han revisado y aprobado el documento final.

Declaración de intereses

Todos los autores han realizado una declaración de intereses que se explicita en el Anexo I.

Fecha finalización del informe: septiembre de 2013

Índice

Autores	5
Índice	6
Listado de abreviaturas	8
Resumen ejecutivo	9
Executive summary	10
Introducción	11
Epidemiología	11
Tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico	11
Justificación	14
Objetivos	15
Metodología	16
Búsqueda en bases de datos electrónicas	16
Criterios de selección	17
Selección y lectura crítica de los estudios	17
Evaluación de la calidad	17
Extracción y síntesis de los datos	18
Metodología para evaluar la eficacia y seguridad comparada	18
Resultados	19
1.a. Resultados de la primera búsqueda bibliográfica	19
1.b. Resultados de la búsqueda de actualización de ECAs	20
2. Descripción de los documentos incluidos en la evaluación de la eficacia y seguridad	22
3. Resultados de eficacia	22
4. Resultados de seguridad	35
Evaluación económica	42
Conclusiones	43

Anexos.....	44
Anexo I. Declaración de Intereses.....	44
Anexo 2. Estrategias de búsqueda de eficacia y seguridad (actualización de ECAs).....	46
Anexo 3. Motivos de exclusión de las RS excluidas	48
Anexo 4. Artículos excluidos en la búsqueda de actualización, por estar incluidos previamente, o ser actualización de los datos de los ECAs incluidos en la RS.....	50
Anexo 5. Evaluación de la calidad de los ECAs.....	51
Bibliografía.....	69

Listado de abreviaturas

- AETSA:** Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía
- ALT:** Alanina aminotransferasa
- ASCO:** *American Society of Clinical Oncology*
- CADTH:** *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*
- CIT:** Comparaciones indirectas de tratamiento ajustadas
- CMT:** Comparaciones mixtas de tratamiento
- CP:** Cáncer de pulmón
- CPNM:** Cáncer de pulmón no microcítico
- CRD:** *Centre for Reviews and Dissemination*
- EAs:** Eventos adversos
- EAGs.** Eventos adversos graves
- ECA:** Ensayo clínico aleatorizado
- EGF:** Factor de crecimiento epidérmico
- EGFR:** Receptor del factor de crecimiento epidérmico
- EGFR-TKI:** Inhibidores de la tirosina kinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico
- EMA:** *European Medicines Agency*
- EPAR:** *European Public Assessment Report*
- ESMO:** *European Society of Medical Oncology*
- FDA:** *Food and Drug Administration*
- HR:** *Hazard Ratio*
- ITT:** Intención de tratar
- IVA:** Impuesto sobre el valor añadido
- MA:** Metaanálisis
- NICE:** *National Institute for Health and Care Excellence*
- PE:** Progresión de la enfermedad
- PVL:** Precio venta laboratorio
- QT:** Quimioterapia
- RS:** Revisión sistemática
- RT:** Radioterapia
- SG:** Supervivencia global
- SLP:** Supervivencia libre de progresión
- SSPA:** Sistema Sanitario Público de Andalucía
- TK:** Tirosin kinasa
- TR:** Tasa de respuesta objetiva

Resumen ejecutivo

Objetivos

Evaluación de la eficacia, seguridad y eficiencia comparada de erlotinib y gefitinib en el tratamiento en primera línea en pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) en estadio avanzado o metastásico, con mutación activadora de receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).

Metodología

Para responder a los objetivos, se realizó una búsqueda de la literatura publicada en las principales bases de datos, que abarcó hasta marzo de 2013. Además, se completó con otros sistemas de información y mediante la búsqueda manual cruzada de los estudios relevantes.

La selección, la lectura crítica, extracción de datos y síntesis cualitativa de los estudios se realizó por dos evaluadores, de manera independiente, para garantizar la reproducibilidad y minimizar los sesgos.

La calidad de la evidencia de los ensayos clínicos aleatorizados incluidos se evaluó siguiendo la metodología propuesta por la *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN50) para ensayos clínicos aleatorizados.

Conclusiones

En pacientes de CPNM en estadio avanzado o metastásico, con mutación activadora del EGFR, que sean candidatos al tratamiento en primera línea con inhibidores de la Tirosin Kinasa (TK):

- Los inhibidores de EGFR-TK (erlotinib y gefitinib) mejoran la supervivencia libre de progresión y la tasa de respuesta objetiva frente al doblete con quimioterapia basada en platino.
- No se observan diferencias estadísticamente significativas en supervivencia global entre los EGFR-TKI y el doblete con quimioterapia basada en platino. No obstante, la supervivencia global se ve afectada por el cruce de pacientes entre los grupos de tratamiento.
- En ausencia de evidencia directa que establezca la superioridad de uno de los medicamentos o la equivalencia entre ambos, en base a comparaciones indirectas, erlotinib y gefitinib pueden considerarse alternativas válidas con una eficacia y seguridad similar. No obstante, las comparaciones indirectas deben ser tomadas con cautela hasta disponer de datos comparativos directos. La validez de las comparaciones indirectas de tratamiento está limitada por la ausencia de similitud y la heterogeneidad a nivel metodológico entre los estudios de cada medicamento.
- En la elección de uno u otro inhibidor de la Tirosin Kinasa se debería tener en cuenta el precio, cuando no existan factores clínicos que condicionen la elección.

Executive summary

Objectives

To evaluate the relative efficacy, safety and efficiency of erlotinib and gefitinib in the first-line treatment, in adult patients with advanced or metastatic EGFR mutation positive non-small cell lung cancer.

Methodology

To accomplish evidence-based response to the relative efficacy, safety and efficiency objectives, exhaustive literature searches were carried out in the main databases, up to March 2013. Besides, other information systems were consulted, such as different web pages of medicines agencies and health technology assessment agencies. The reference lists of relevant key literature and selected literature were checked.

Selection, critical appraisal, data extraction, and qualitative synthesis of the evaluated literature were independently undertaken by two researchers in order to ensure reproducibility and to minimize bias.

The quality of the evidence of the included studies was assessed following the methodology proposed by Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN50) for RCT.

Conclusions

In adult patients with advanced or metastatic EGFR mutation positive non small cell lung cancer, candidates for first-line treatment with EGFR tyrosine kinase inhibitors:

- EGFR tyrosine Kinase inhibitors (erlotinib and gefitinib) improved progression-free survival and response rate compare with standard chemotherapy.
- No significant differences in overall survival are observed between EGFR tyrosine kinase compare with standard chemotherapy. Nevertheless, overall survival is considered to be influenced by the second line or subsequent treatment.
- In the absence of direct evidence to establish superiority or equivalence between drugs, based on indirect treatment comparisons, erlotinib and gefitinib can be considered therapeutics alternatives with similar efficacy and safety. However, indirect treatment comparisons should be taken with caution until direct evidence is available. Indirect treatment comparisons are limited by lack of methodological similarity between drug's studies.
- The price should be taken into account to select the TK inhibitor, when there are no clinical factors that influence the choice.

Introducción

Epidemiología

El cáncer de pulmón (CP) constituye un problema de salud de elevada relevancia con una incidencia estimada para España de 24.500 nuevos casos en el año 2012¹. La incidencia en varones de más de 70 años es 90 veces superior a la observada en menores de 45 años. La incidencia y mortalidad son también superiores en hombres respecto a las mujeres, aunque la mortalidad ha aumentado significativamente en los últimos años en las mujeres².

El CP supone el 12 % de todas las neoplasias malignas y el 20 % de las muertes por cáncer en España. La mayoría de pacientes que desarrollan CP fallecen por este motivo. Debido a su letalidad (>90 %), las tasas de incidencia y mortalidad son similares y las tasas de supervivencia a los 5 años del diagnóstico son globalmente inferiores al 15 %³.

El cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) constituye el 87 % de todos los casos de cáncer de pulmón. Es un agregado heterogéneo de histologías, siendo los tipos más comunes el epidermoide/escamoso, el adenocarcinoma y el carcinoma de células grandes o indiferenciado⁴.

Tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico

Aunque se han conseguido mejoras en los últimos años, el pronóstico de estos pacientes sigue siendo desfavorable, con tasas de respuesta a quimioterapia de primera línea en torno al 20 – 40 % y con una mediana de supervivencia de 7 a 12 meses⁵.

La cirugía es el tratamiento de elección para pacientes con enfermedad no avanzada, sin embargo, más del 65 % de los pacientes con CPNM presentan en el momento del diagnóstico enfermedad localmente avanzada (IIIB) o metastásica (IV) y no son candidatos adecuados para cirugía⁶.

El tratamiento de primera línea del CPNM avanzado depende de numerosos factores como el estadio del tumor, el subtipo histopatológico y el estado funcional del paciente⁷.

Los tratamientos de quimioterapia (QT) más ampliamente usados en primera línea para el CPNM en estadio avanzado o metastásico, independientemente del estado mutacional de EGFR son dobles de platino. En un ensayo clínico aleatorizado (ECA) fase III se compararon distintos regímenes de quimioterapia basada en platino (cisplatino/gemcitabina, cisplatino/paclitaxel, cisplatino/docetaxel y carboplatino/paclitaxel) y a pesar de las diferencias observadas en relación a la tolerabilidad, todos los esquemas de tratamiento demostraron una supervivencia global similar (mediana de 7,9 meses). Con los tratamientos con doblete de quimioterapia basada en platino en primera línea de CPNM avanzado, la supervivencia al año es del 33 % y a los dos años del 11 %⁸.

En un ECA realizado en pacientes con adenocarcinoma y en pacientes con carcinoma de células grandes, la supervivencia global fue superior en el grupo que recibió cisplatino/permetrexed frente a cisplatino/gemcitabina (12,6 vs. 10,9 meses y 10,4 vs. 6,7 meses, en cada subgrupo según histología, respectivamente)⁹.

Actualmente, en pacientes sin mutaciones en EGFR, el tratamiento estándar en primera línea en pacientes con CPNM avanzado o metastásico es un doblete de platino (cisplatino o carboplatino con uno de los siguientes agentes: paclitaxel, docetaxel, gemcitabina, etopósido, vinblastina, vinorelbina o perimetrexed) asociado o no a anticuerpos monoclonales. Debido a la toxicidad de los esquemas que contienen platino, también se utilizan en esta población otros esquemas de quimioterapia como gemcitabina asociada a docetaxel, paclitaxel, vinorelbina o perimetrexed o esquemas con paclitaxel y vinorelbina^{7,10}.

En pacientes con mutaciones en EGFR, los inhibidores de la Tirosin Kinasa (TK) del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR-TKI) como gefitinib y erlotinib se recomiendan como tratamiento estándar en primera línea en pacientes con CPNM avanzado o metastásico^{7,10,11}.

Agentes biológicos: erlotinib y gefitinib

Mecanismo de acción

El factor de crecimiento epidérmico (EGF) y su receptor (EGFR [HER1; ErbB1]) han sido identificados como los elementos clave que promueven el proceso de crecimiento celular y proliferación de células normales y cancerígenas. La mutación activadora del EGFR en una célula cancerígena es un factor importante en el aumento del crecimiento de la célula tumoral, en el bloqueo de la apoptosis, en el aumento de la producción de factores angiogénicos y para facilitar los procesos de metástasis.

Erlotinib es un inhibidor de la TK del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano tipo 1. El EGFR se expresa en la superficie de células normales y cancerosas. Erlotinib inhibe potentemente la fosforilación intracelular del EGFR, lo que da lugar a que la célula, normal o cancerosa, quede en fase de equilibrio y/o conduce a la muerte celular. Mutaciones a nivel del EGFR pueden conducir a la activación constitutiva de rutas de señalización antiapoptóticas y de proliferación. Erlotinib bloquea la señal mediada por el EGFR en estos tumores con mutación positiva del EGFR, detiene así la proliferación celular y activa la ruta intrínseca de la apoptosis¹².

Gefitinib es una molécula pequeña que inhibe selectivamente la TK del EGFR siendo un tratamiento efectivo para pacientes con tumores con mutaciones activadoras del EGFR-TK, independientemente de la línea del tratamiento¹³.

Indicación clínica aprobada por la EMA

Erlotinib: tratamiento de primera línea de pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras de EGFR¹².

Erlotinib además está indicado en:

- Monoterapia como tratamiento de mantenimiento en pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico, con enfermedad estable, tras 4 ciclos de quimioterapia estándar de primera línea, basada en compuestos de platino.
- Tratamiento de pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico tras fallo, al menos, de un tratamiento quimioterápico anterior.

Gefitinib: tratamiento de pacientes adultos con CPNM localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras de EGFR-TK¹³.

Características de los agentes biológicos

Tabla 1. Presentación y posología de los dos EGFR-TKI disponibles en España para el tratamiento del CPNM avanzado o metastásico		
Fármaco	ERLOTINIB (Tarceva®)	GEFITINIB (Iressa®)
Presentaciones autorizadas	comprimidos 25 mg, 100 mg y 150 mg	comprimidos 250 mg
Mecanismo de acción	Inhibición selectiva de la EGFR-TK	
Posología recomendada	150 mg/día	250 mg/día
Vía administración	Vía oral	
Precio unitario (PVL + IVA)	15,81 € comprimidos 25 mg, 53,23 € comprimidos 100 mg 65,59 € comprimidos 150 mg	70,9 €
Laboratorio	Roche Farma	Astra Zeneca

Factores predictivos de respuesta al tratamiento con TK

Los inhibidores de la EGFR-TK parecen presentar mejor eficacia en mujeres, pacientes no fumadores, población asiática y en pacientes con adenocarcinoma.

Entre el 5 – 15 % de pacientes con CPNM en Europa¹ y el 30 – 35 % de pacientes con CPNM en Asia presentan mutación activadora del EGFR. La incidencia de esta mutación es superior en mujeres, no fumadores y en pacientes con adenocarcinoma.

Justificación

El informe de evaluación de la eficacia y seguridad de los agentes biológicos (erlotinib y gefitinib) en el tratamiento de primera línea de pacientes con CPNM en estadio avanzado o metastásico, con mutación activadora de EGFR fue solicitado por la Dirección General de Calidad, Investigación, Desarrollo e Innovación y la Dirección del Plan de Armonización en Farmacia y Uso Adecuado de los Medicamentos en el SSPA, a la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía.

Objetivos

- Evaluación de la eficacia y seguridad comparada de erlotinib y gefitinib en el tratamiento en primera línea en pacientes adultos con CPNM en estadio avanzado o metastásico, con mutación activadora de EGFR.
- Evaluación de la eficiencia comparada de erlotinib y gefitinib en el tratamiento en primera línea en pacientes adultos con CPNM en estadio avanzado o metastásico, con mutación activadora de EGFR.

Metodología

Búsqueda en bases de datos electrónicas

Para responder a los objetivos de eficacia y seguridad, se realizó una búsqueda de la literatura publicada en las principales bases de datos hasta el 21 de marzo de 2013.

A. Búsqueda en bases de datos electrónicas

Se consultaron las bases de datos del *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD), [*Health Technology Assessment* (HTA) *database*, *Database of Abstracts of Reviews of Effects* (DARE), *NHS Economic Evaluation Database* (NHS EED)] y *The Cochrane Library*. La búsqueda en estas bases se realizó con lenguaje libre.

Posteriormente, se realizó una búsqueda exhaustiva de ECAs que comparasen de forma directa las dos terapias biológicas o cada una de ellas frente a quimioterapia en el tratamiento en primera línea en pacientes adultos con CPNM en estadio avanzado o metastásico, con mutación activadora de EGFR. El objetivo de esta segunda búsqueda fue averiguar si en el periodo posterior a la revisión sistemática (RS) incluida tras la primera búsqueda se publicó nueva bibliografía que pudiese modificar las conclusiones de ésta. Las bases de datos consultadas para la búsqueda de ECAs fueron MEDLINE (OVID) y EMBASE. Las búsquedas de ECAs comprendieron el periodo del 1 de enero de 2011 hasta el 29 de marzo de 2013. En el Anexo 2 se especifican las estrategias de búsqueda en MEDLINE y EMBASE.

B. Búsqueda en otras fuentes

B.1. Búsqueda en otras fuentes de información

Además, se buscó en *the National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) y en *National Institute for Health Research Health Technology Assessment* (NIHR HTA), *International Network of Agencies for Health Technology Assessment* (INAHTA), *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), y *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN).

Igualmente, se realizaron búsquedas en otras fuentes de información (UpToDate, Clinical Evidence) y en diversas páginas web de agencias reguladoras (EMA y FDA), y en la web de GENESIS (Grupo de Evaluación de Novedades, Estandarización e Investigación en Selección de medicamentos).

B.2. Búsqueda manual cruzada de los estudios relevantes

También se realizó una búsqueda cruzada a partir de las referencias bibliográficas de los artículos seleccionados.

Criterios de selección

- **Población:** pacientes adultos con CPNM en estadio avanzado o metastásico, con mutación activadora de EGFR.
- **Intervención:** tratamiento con erlotinib o gefitinib en monoterapia, a las dosis autorizadas por la EMA.
- **Comparador:** otro agente biológico distinto del administrado en el grupo de intervención (estudios *head to head*) o quimioterapia basada en platino.
- **Resultados:**
 - Eficacia:
 - supervivencia global (SG)
 - supervivencia libre de progresión (SLP)
 - tasa de respuesta objetiva (TR): suma de respuesta completa y respuesta parcial.
 - Seguridad: mortalidad asociada al tratamiento, toxicidad de cualquier grado y efectos adversos graves.
- **Diseño:**
 - **Primera búsqueda:** informes de evaluación de tecnologías sanitarias, metanálisis en red o comparaciones mixtas de tratamiento (CMT), metanálisis tradicionales y RS.
 - **Búsqueda de actualización:** ECAs en fase III que evaluaran directamente erlotinib vs. gefitinib, erlotinib vs. quimioterapia de referencia, o gefitinib vs. quimioterapia de referencia.

Selección y lectura crítica de los estudios

En primer lugar se seleccionaron los documentos por título y resumen. Posteriormente, se realizó la lectura a texto completo y se excluyeron los estudios que no cumplieron los criterios de inclusión.

Tanto la selección, como la lectura crítica, extracción de datos y síntesis cualitativa de los estudios se realizó por dos evaluadores, de manera independiente, para garantizar la reproducibilidad y minimizar los sesgos.

Evaluación de la calidad

Dado que la principal evidencia en la que se basa esta RS (estudio de Gao G, *et al.*)¹⁴, evaluó la calidad de los ECAs incluidos en su estudio, pero no lo detalla explícitamente se evaluó individualmente, la calidad de cada uno de los ECAs que componen la evidencia la RS¹⁴ incluida en este informe.

La calidad de la evidencia se evaluó siguiendo la metodología propuesta por la *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN50) para ECAs¹⁵.

El SIGN50 para la evaluación de la calidad de los ECAs se divide en tres secciones: validez interna, valoración global del estudio y descripción del estudio. Para la evaluación de la calidad de los ECAs incluidos en la revisión sistemática de eficacia y seguridad se utilizaron únicamente las dos primeras secciones. En la primera de ellas se incluyen 10 ítems que permiten valorar la validez interna de los estudios. La segunda sección incluye una gradación de la calidad metodológica de los estudios, en base a las respuestas de la sección anterior.

Según esto, la calidad de un estudio puede clasificarse en:

++: Se cumplen la mayoría o todos los criterios de evaluación de la validez interna. Es muy improbable que los criterios que no se cumplen puedan modificar las conclusiones del estudio.

+: Se cumplen algunos de los criterios de evaluación de la validez interna. Es improbable que los criterios que no se cumplen o no se describen de forma adecuada puedan afectar a las conclusiones del estudio.

-: Se cumplen muy pocos o ninguno de los criterios de evaluación de la validez interna. Es probable o muy probable que las conclusiones del estudio se vean afectadas.

Extracción y síntesis de los datos

Una vez identificados los documentos y seleccionados en base a los criterios de inclusión y exclusión previamente establecidos, se obtuvieron aquellos datos que se consideraron relevantes para la síntesis.

Todos los datos extraídos se revisaron por dos investigadores de manera independiente.

Se realizó una síntesis cualitativa de los datos.

Metodología para evaluar la eficacia y seguridad comparada

Para evaluar la eficacia y seguridad comparada de erlotinib y gefitinib en el tratamiento en primera línea en pacientes adultos con CPNM en estadio avanzado o metastásico, con mutación activadora de EGFR, lo idóneo es disponer de ECAs de alta calidad que comparen directamente las alternativas.

En ausencia de este tipo de ensayos, para realizar estimaciones de la eficacia y seguridad comparada, se consideran los análisis de CIT.

Para que el empleo de esta metodología sea apropiado es necesario la existencia de similitud entre los estudios de un fármaco y los del otro fármaco en términos de características basales de los pacientes incluidos en los diferentes estudios, diseño metodológico de los mismos, terapia de grupo de control y protocolos de tratamiento.

Con objeto de determinar la similitud se realiza una valoración cualitativa de los factores anteriormente indicados.

Resultados

1.a. Resultados de la primera búsqueda bibliográfica

En la búsqueda bibliográfica de eficacia y seguridad se localizaron 73 documentos en las bases de datos del CRD y 8 en la Cochrane Database of Systematic Reviews.

En la Figura 1 se observa el diagrama de flujo del proceso de selección de los documentos en la RS. Se obtuvo el texto completo de 16 documentos, de los cuales, seis cumplieron finalmente los criterios de inclusión. (Bagust A, *et al.*, Gao G, *et al.*, informe del NICE 2012, Márquez E, *et al.*, Nachtnebel A, 2011 y Nachtnebel A, 2012)^{17, 14, 16, 18, 7, 19}.

Los motivos de exclusión de los estudios se indican en la Tabla 2.

Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de selección de los documentos para la revisión sistemática

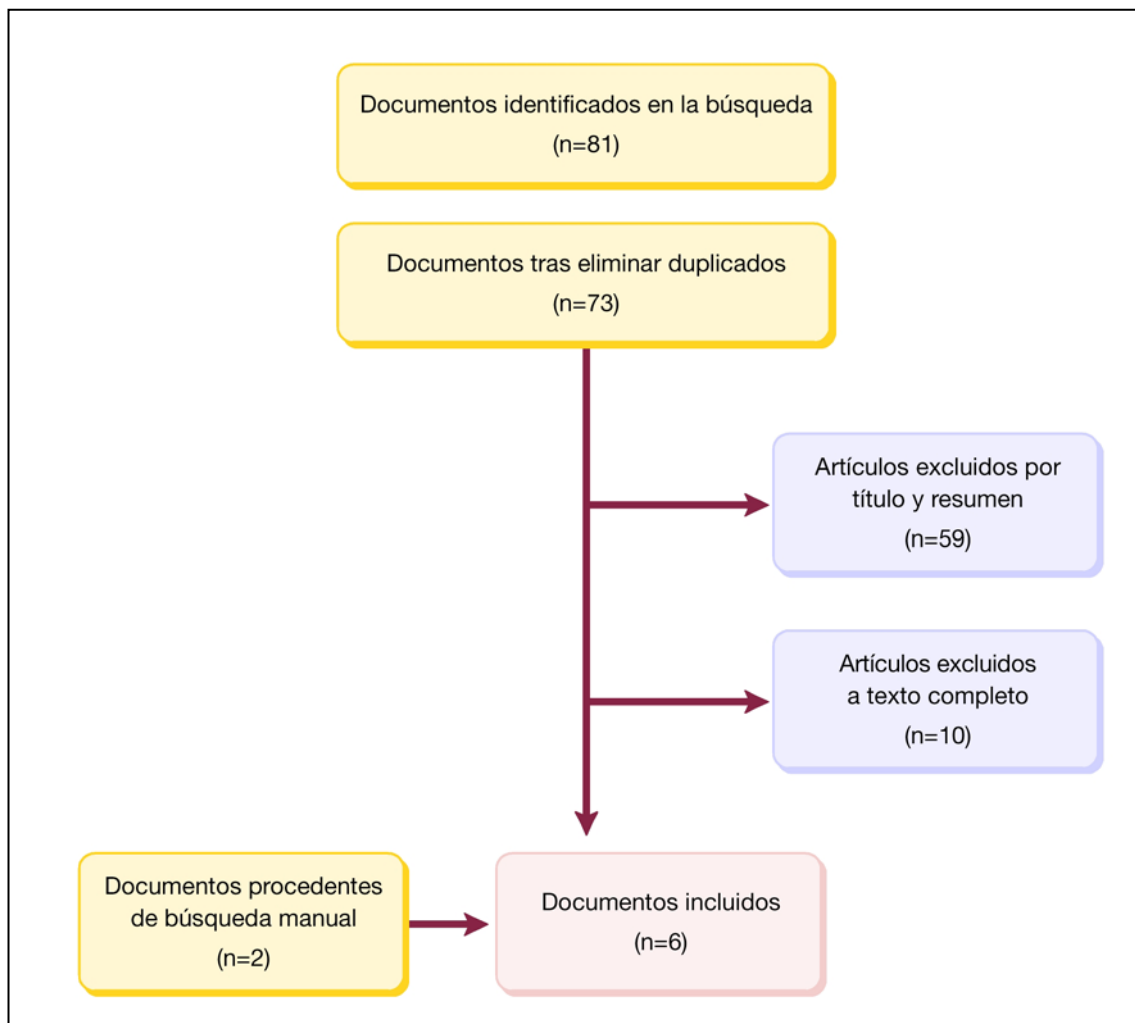


Tabla 2. Motivos de exclusión de los estudios excluidos por título y resumen, y por texto completo de la primera búsqueda	
Motivos exclusión	Nº artículos excluidos
No relacionado con el tema	2
No coincide con el objetivo de la RS (no se evalúa la eficacia, ni la seguridad)	8
Población: Patología distinta al CPNM o adenocarcinoma de pulmón en estadio avanzado o metastásico, con mutación activadora de EGFR	2
Otras intervenciones	7
Comparador: el mismo agente biológico que en el grupo de intervención asociado a RT o a QT, placebo o QT con un solo fármaco	4
Tratamiento de mantenimiento	12
Segunda y tercera líneas de tratamiento	18
Otros diseños	4
Protocolo de un estudio	1
Estudios excluidos por existir una RS más actualizada ¹⁴ cuya búsqueda abarcó hasta junio 2011 (los motivos de exclusión de estas RS se muestran en el Anexo 3).	10
Total	69

1.b. Resultados de la búsqueda de actualización de ECAs

En la búsqueda bibliográfica de ECAs se localizaron 221 documentos en las bases de datos de MEDLINE y EMBASE.

En la Figura 2 se observa el diagrama de flujo del proceso de selección de los documentos en la RS. Se obtuvo el texto completo de 11 documentos, de los cuales, 8 cumplieron los criterios de inclusión, aunque finalmente fueron excluidos. Estos estudios se excluyeron por estar incluidos en los informes obtenidos en la primera búsqueda bibliográfica, o porque los datos que presentaron fueron actualizaciones de los anteriores, que no modificaron la dirección de los resultados.

Figura 2. Diagrama de flujo del proceso de selección de los ECAs

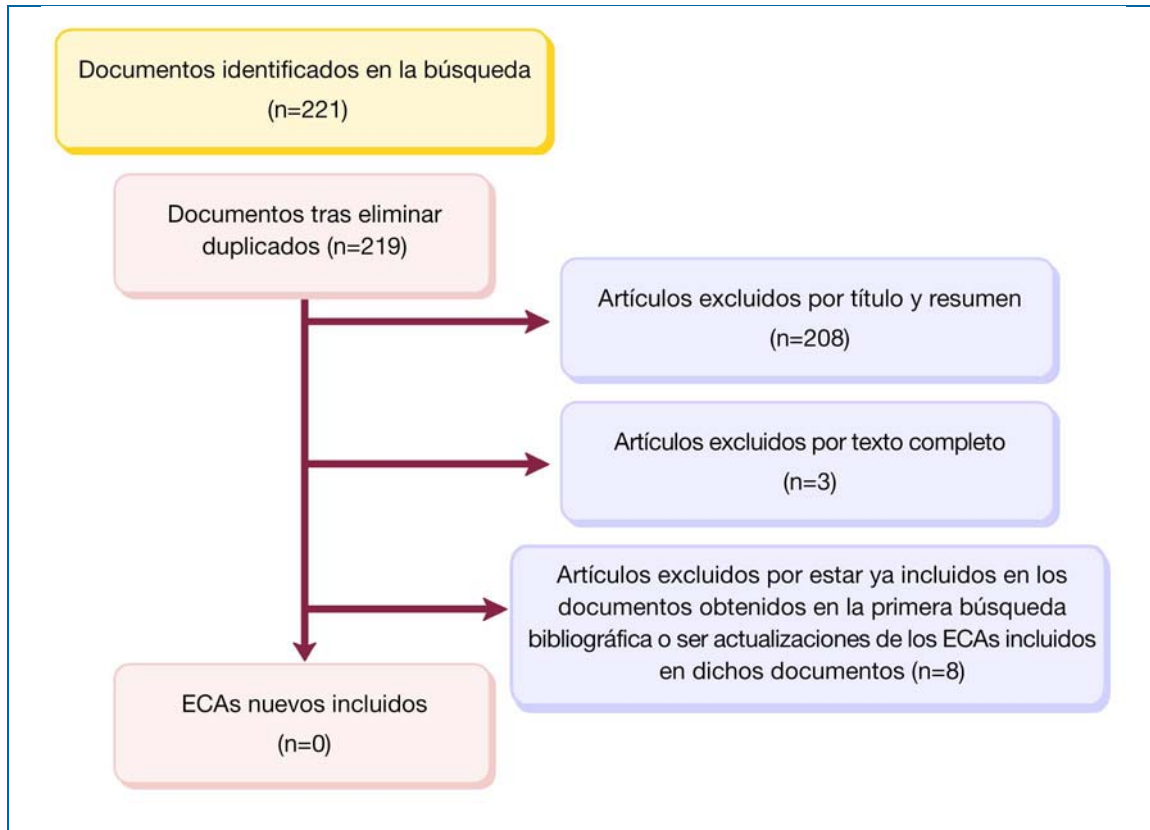


Tabla 3. Motivos de exclusión de los ECAs excluidos por título y resumen, y por texto completo

Motivos exclusión	Nº artículos excluidos
No relacionado con el tema	68
Población: Patología distinta al CPNM o adenocarcinoma de pulmón en estadio avanzado o metastásico, con mutación activadora de EGFR	11
Otras intervenciones	16
Comparador: el mismo agente biológico que en el grupo de intervención asociado a RT o a QT, placebo o QT con un solo fármaco	0
Tratamiento de mantenimiento	17
Segunda y tercera líneas de tratamiento	29
Otros diseños	70
Artículos excluidos por estar ya incluidos en la RS previa o ser actualizaciones de los ECAs incluidos en ellos (se encuentran detallados en el Anexo 4).	8
Total	219

2. Descripción de los documentos incluidos en la evaluación de la eficacia y seguridad

Se incluyeron un total de seis estudios^{7,14,16-19}:

- Gao G, *et al.*¹⁴.
- NICE¹⁶.
- Bagust A, *et al.*¹⁷.
- Márquez E, *et al.*¹⁸.
- Nachtnebel A.⁷.
- Nachtnebel A.¹⁹.

En cinco de los estudios se evaluó la eficacia y la seguridad^{7,15,17,18} y en uno (Gao G, *et al.*¹⁴), sólo la eficacia del tratamiento con EGFR-TKI en primera línea en pacientes adultos con CPNM en estadio avanzado o metastásico, con mutación activadora de EGFR.

En el estudio de Gao G, *et al.*¹⁴ se evaluó la eficacia de cada EGFR-TKI frente a quimioterapia.

En el informe del NICE¹⁶ y en Márquez E, *et al.*¹⁸, además de la comparación de erlotinib y gefitinib frente a quimioterapia, se aportaron CIT de tratamiento de los dos fármacos. El informe del NICE se basa en otro informe elaborado por un grupo de expertos (*Liverpool Reviews and Implementation*) a partir de la información del laboratorio. Este último informe es otro de los documentos incluidos¹⁷. Por tanto, ambos documentos^{16,17} se describen de forma conjunta en el apartado de eficacia comparada entre erlotinib y gefitinib.

De dos de los estudios que evaluaron la eficacia y seguridad de cada EGFR-TKI (Nachtnebel A, 2011 y Nachtnebel A, 2012)^{7,19} se consideraron en este informe sólo los resultados de seguridad, ya que aunque en ambos la fecha de búsqueda era posterior a la de la revisión sistemática de Gao G, *et al.*¹⁴, a nivel de eficacia, los estudios incluidos fueron los mismos y los resultados no se indicaron de forma cuantitativa, es decir, no se realizó metanálisis.

3. Resultados de eficacia

3.1. Resultados de eficacia de cada TKI frente a QT

- **Gao G, *et al.* Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor therapy is effective as first line treatment of advanced non small cell lung cancer with mutated EGFR: a meta-analysis from six phase III randomized controlled trials. *Int J Cancer*. 2012;131:E822-E829.**¹⁴

Metodología

RS con metanálisis, en la que se evaluó la eficacia de cada TKI (erlotinib y gefitinib) frente a quimioterapia basada en platino.

La búsqueda bibliográfica en esta RS abarcó hasta el 10 de junio de 2011. Las bases de datos consultadas fueron MEDLINE (Pubmed), EMBASE, *the Cochrane Controlled Trials Register* y *Chinese Biomedical Database*. Además, los autores realizaron una búsqueda manual de abstracts del periodo 2000-2011 en la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO), *European Society of Medical Oncology* (ESMO) e *International Association for the Study of Lung Cancer*.

Criterios de inclusión:

- **Población:** pacientes mayores de 18 años con CPNM y mutación activadora de EGFR, estadio IIIb-IV, previamente no tratados.
- **Intervención:** agentes biológicos inhibidores de EGFR-TK.
- **Comparador:** doblete de quimioterapia basada en platino.
- **Diseño:** ECAs.

Criterios de exclusión: estudios en desarrollo, estudios de intervención no aleatorizados y estudios con menos de 10 pacientes en cada grupo de tratamiento.

La variable principal fue la SLP. Como variables secundarias se incluyeron la supervivencia global y la tasa de respuesta. No se evaluó la seguridad de los tratamientos.

En todos los metanálisis realizados se utilizó el modelo de efectos aleatorios. Se usó el software STATA SE 11.0.

Resultados

Se incluyeron seis ECAs que compararon cada inhibidor de EGFR-TK (erlotinib o gefitinib) con doblete de quimioterapia basada en platino, como primera línea de tratamiento en CPNM avanzado o metastásico con mutación activadora EGFR. De los seis estudios incluidos, tres estaban publicados en revistas científicas con proceso de revisión por pares y otros tres fueron abstracts de congresos. Los estudios de estos tres abstracts se han publicado posteriormente en revistas²⁰⁻²².

Tabla 4: Características de los ECAs de gefitinib frente a QT en pacientes con CPNM con mutación en el EGFR, previamente no tratados

Estudio	País	Grupo de tratamiento	Variable principal	n	Mujeres (%)	Adenocarcinoma (%)	Pacientes que nunca han fumado (%)	Tipo de mutación EGFR	
								Deleción en exón 19 (%)	L858R (%)
IPASS Mok T, <i>et al.</i>	Este asiático	Gefitinib 250 mg/día	SLP	132	ND	ND	ND	50,0	48,5
		Paclitaxel 200 mg/m ² + carboplatino (AUC= 5-6), ambos día 1, ciclos de 21 días x 6 ciclos		139	ND	ND	ND	57,4	36,4
FIRST-SIGNAL Lee SM, <i>et al.</i>	Korea	Gefitinib 250 mg/día	SG	26	ND	100	100	ND	ND
		Gemcitabina 1.250 mg/m ² días 1 y 8 + cisplatino 80 mg/m ² día 1, ciclos de 21 días x 9 ciclos		16	ND	100	100	ND	ND
Maemondo M, <i>et al.</i>	Japón	Gefitinib 250 mg/día	SLP	114	63,2	90,4	65,8	50,9	43,0
		Paclitaxel 200 mg/m ² + carboplatino (AUC= 6), ambos día 1, ciclos de 21 días, más de 3 ciclos		114	64,0	96,5	57,9	51,8	42,1
Mitsudomi T, <i>et al.</i>	Japón	Gefitinib 250 mg/día	SLP	86	68,6	96,5	70,9	58,1	41,9
		Docetaxel 60 mg/m ² + cisplatino 80 mg/m ² , ambos día 1, ciclos de 21 días, de 3 a 6 ciclos		86	69,8	97,7	66,3	43,0	57,0

AUC = área bajo la curva

ND = datos no disponibles

SLP = supervivencia libre de progresión

SG = supervivencia global

Tabla 5: Características de los ECAs de erlotinib frente a QT en pacientes con CPNM con mutación en el EGFR, previamente no tratados

Estudio	País	Grupo de tratamiento	Variable principal	n	Mujeres (%)	Adenocarcinoma (%)	Pacientes que nunca han fumado (%)	Tipo de mutación EGFR	
								Deleción en exon 19 (%)	L858R (%)
OPTIMAL <i>Zhou C, et al.</i>	China	Erlotinib 150 mg/día	SLP	83	59	88	72	52	48
		Gemcitabina 1.000 mg/m ² días 1 y 8 + carboplatino (AUC = 5) día 1, ciclos de 21 días, x 4 ciclos		82	60	86	69	54	46
EURTAC <i>Rossel R, et al.</i>	Europa	Erlotinib 150 mg/día	SLP	77	68	ND	-	70	64
		Doblete con quimioterapia estándar basada en platino*		76	79	ND	-	74	63

* opciones de doblete con quimioterapia estándar basada en platino:

- gemcitabina 1.250 mg/m², días 1 y 8 + cisplatino 75 mg/m², día 1
- docetaxel 75 mg/m², día 1 + cisplatino 75 mg/m², día 1
- docetaxel 75 mg/m², día 1 + carboplatino (AUC = 6), día 1
- gemcitabina 1.000 mg/m², días 1 y 8 + carboplatino (AUC = 5), día 1

AUC = área bajo la curva

ND = datos no disponibles

SLP = supervivencia libre de progresión

Tabla 6: Resultados de eficacia (TR, SLP y SG) de cada uno de los estudios				
Estudio	Grupo de tratamiento	RC + RP (%)	SLP (meses)	SG (meses)
IPASS <i>Mok T, et al.</i>	Gefitinib 250 mg/día	71,2	9,5	21,6
	Paclitaxel 200 mg/m ² + carboplatino (AUC=5-6), ambos día 1, ciclos de 21 días x 6 ciclos	47,3	6,3	21,9
FIRST-SIGNAL <i>Lee SM, et al.</i>	Gefitinib 250 mg/día	84,6	8,4	30,6
	Gemcitabina 1.250 mg/m ² días 1 y 8 + cisplatino 80 mg/m ² día 1, ciclos de 21 días x 9 ciclos	37,5	6,7	26,5
Maemondo M, et al.	Gefitinib 250 mg/día	73,7	10,8	30,5
	Paclitaxel 200 mg/m ² + carboplatino (AUC=6), ambos día 1, ciclos de 21 días, más de 3 ciclos	30,7	5,4	23,6
Mitsudomi T, et al.	Gefitinib 250 mg/día	62,1	9,2	30,9
	Docetaxel 60 mg/m ² + cisplatino 80 mg/m ² , ambos día 1, ciclos de 21 días, de 3 a 6 ciclos	32,2	6,3	ND
OPTIMAL <i>Zhou C, et al</i>	Erlotinib 150 mg/día	83,0	13,1	ND
	Gemcitabina 1.000 mg/m ² días 1 y 8 + carboplatino (AUC = 5) día 1, ciclos de 21 días, x 4 ciclos	36,0	4,6	ND
EURTAC <i>Rossel R, et al.</i>	Erlotinib 150 mg/día	55,0	9,4	18,9
	Doblete con quimioterapia estándar basada en platino*	11,0	5,2	14,4

* Opciones de doblete con quimioterapia estándar basada en platino:

- gemcitabina 1.250 mg/m² días 1 y 8 + cisplatino 75 mg/m², día 1
- docetaxel 75 mg/m² día 1 + cisplatino 75 mg/m², día 1
- docetaxel 75 mg/m² día 1 + carboplatino (AUC = 6) día 1
- gemcitabina 1.000 mg/m² días 1 y 8 + carboplatino (AUC = 5) día 1

AUC = área bajo la curva
 ND = datos no disponibles
 RC = respuesta completa
 RP = respuesta parcial
 SLP = supervivencia libre de progresión
 SG = supervivencia global

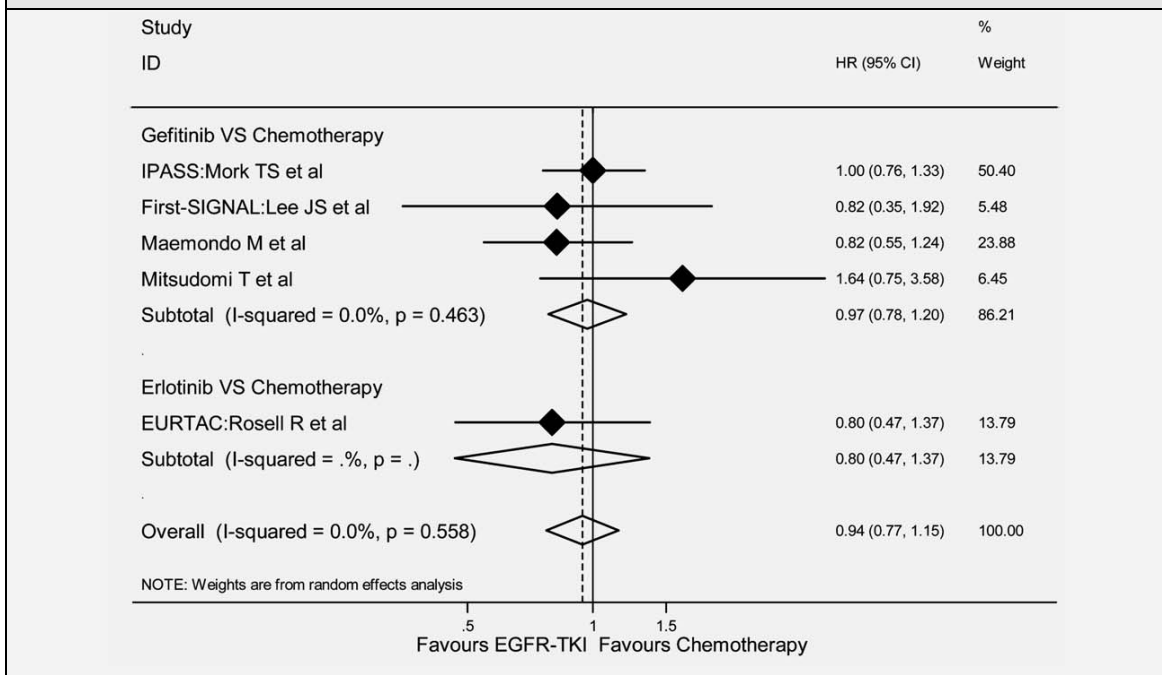
En las Tablas 4 y 5 se indican las principales características de los ECAs de gefitinib y erlotinib frente a quimioterapia, en pacientes previamente no tratados con CPNM avanzado o metastásico, con mutación activadora EGFR.

En la Tabla 6 se indican los resultados de eficacia de cada uno de los estudios incluidos en la RS.

Resultados de los metanálisis:

- La **SG** fue evaluada en cinco de los ensayos (n=852 pacientes). La mediana fue de 30,5 meses para los inhibidores de EGFR-TK frente a 23,6 meses en los pacientes tratados con quimioterapia (HR: 0,94; IC 95 %: 0,77 – 1,15; p=0,57).
 - En el **metaanálisis de gefitinib frente a la quimioterapia** no se observaron diferencias significativas en la SG entre los grupos de tratamiento (HR: 0,97; IC 95 %: 0,78 – 1,20; p=0,78; I²=0 %; Figura 3).
 - En el **ECA de erlotinib frente a quimioterapia**, no se observaron diferencias significativas en la SG de los grupos de tratamientos (HR: 0,80; IC 95 %: 0,47 – 1,37).

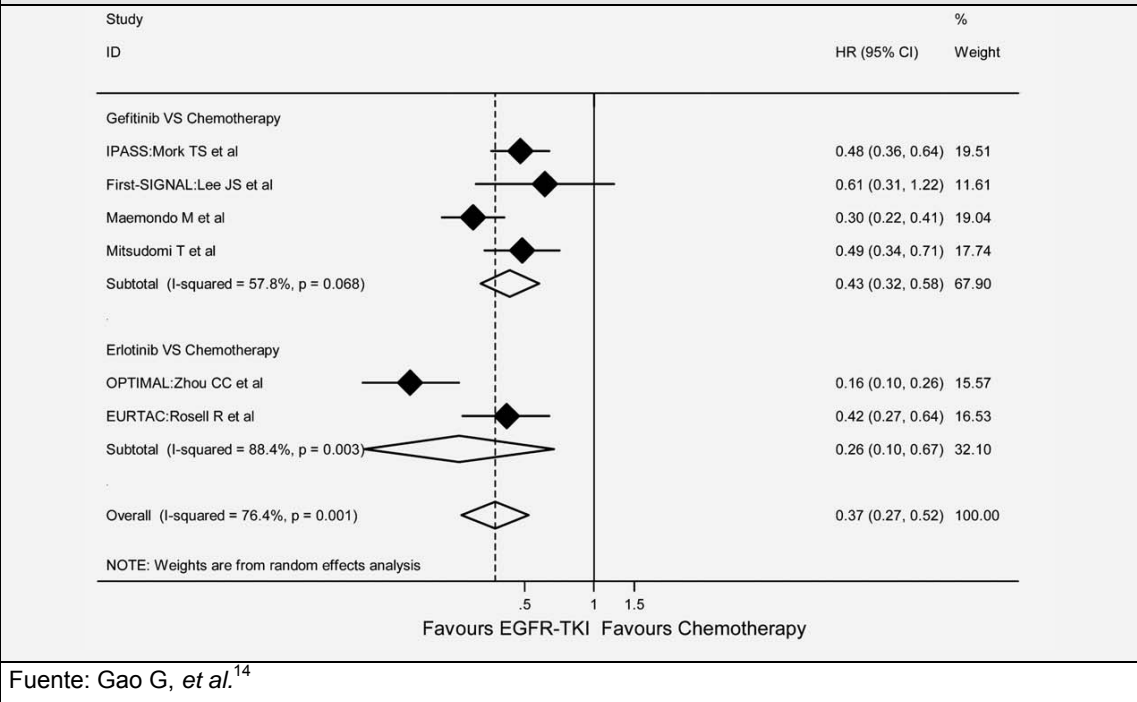
Figura 3: Metanálisis de SG



Fuente: Gao G, *et al.* ¹⁴

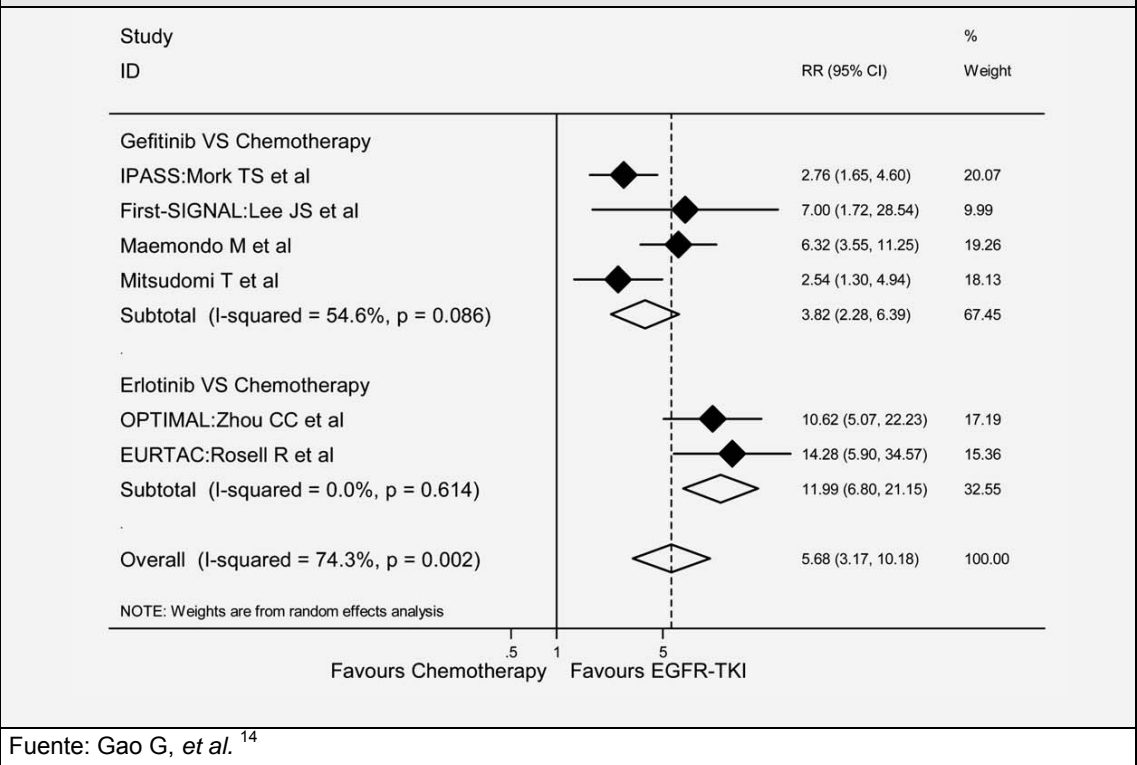
- La **SLP** se evaluó en los seis estudios que incluyeron un total de 1.006 pacientes. La mediana de SLP fue de 9,5 meses para los inhibidores de EGFR-TK frente a 5,9 meses en los pacientes tratados con quimioterapia (HR: 0,37; IC 95 %: 0,27 – 0,52; p< 0,001).
 - En el análisis de cada inhibidor de EGFR-TK vs. quimioterapia también se observó un aumento de la SLP de los pacientes tratados con gefitinib o con erlotinib [HR: 0,43; IC 95 %: 0,32 – 0,58; p < 0,001; I²= 57,8 %, para los estudios de gefitinib y HR: 0,26; IC 95 %: 0,10 – 0,67; p=0,005; I²= 88,4 %, para los estudios de erlotinib (Figura 4)].
- La **TR** se evaluó en los seis estudios que incluyeron un total de 1.021 pacientes. La TR en el grupo de inhibidores de EGFR-TK fue del 66,6 % y del 33,6 % en el grupo de quimioterapia (RR= 5,68; IC 95 %: 3,17-10,18; p< 0,001).
 - En los análisis independientes de erlotinib o gefitinib vs. quimioterapia también se observaron diferencias significativas en la respuesta total a favor de cada EGFR-TKI [RR: 3,82; IC 95 %: 2,28 – 6,39; p< 0,001; I²= 54,6 % para gefitinib y RR: 11,99; IC 95 %: 6,80 – 21,15; p< 0,001; I²= 0 %, para erlotinib (Figura 5)].

Figura 4: Metanálisis de SLP



Fuente: Gao G, *et al.*¹⁴

Figura 5: Metanálisis de la variable TR



Fuente: Gao G, *et al.*¹⁴

Los autores del metanálisis concluyeron que en comparación con quimioterapia, los inhibidores de EGFR-TK (erlotinib y gefitinib) mejoran la SLP en los pacientes con CPNM avanzado con mutaciones en el EGFR. Además, los pacientes tratados con inhibidores de EGFR-TK presentan TR total superiores a los pacientes tratados con quimioterapia.

Limitaciones y comentarios de la RS de Gao G, et al.

Los autores indican que evaluaron la calidad de los estudios analizando los posibles sesgos en relación a la aleatorización, cegamiento, información sobre las retiradas y pérdidas, así como el tipo de análisis realizado (ITT). Sin embargo, no especifican la calidad de cada estudio incluido. Por ello, se evaluó la calidad de cada uno de los ECAs incluidos en la RS (Anexo 5).

La SLP es la variable principal en todos los estudios analizados, excepto en el ECA FIRST-SIGNAL (fue la SG). En todos los estudios se observan resultados consistentes en términos de SLP a favor de los EGFR-TKI en relación con el doblete con quimioterapia, a excepción del estudio FIRST-SIGNAL, en el que no se observan diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento. Esto puede deberse al reducido tamaño muestral del ECA (n=42 pacientes).

El hecho de que se trate de estudios abiertos podría aumentar la posibilidad de sesgos en la valoración de la SLP y TR, ya que las variables evaluadas sólo son determinadas por comités independientes, evaluadores cegados, en uno de los ECAs (Maemondo M, *et al.*). En el estudio EURTAC, además de los investigadores, un comité independiente determinó la progresión, sin embargo, esto se realizó de forma retrospectiva y no en todos los casos. El hecho de que ni la SLP, ni la TR se evaluaran por revisores externos incrementa la posibilidad de sesgos en la determinación de ambas variables. Si bien, al tratarse de variables objetivas no cabe esperar que esto pueda alterar en gran medida la validez interna de los estudios.

El comparador elegido en los ensayos en primera línea no es la mejor alternativa disponible, ya que aunque se considera que cualquier doblete con platino es eficaz para el tratamiento de primera línea de CPNM, se ha demostrado que la quimioterapia basada en cisplatino asociada a perimetrexed es superior a otras combinaciones, especialmente en CPNM de células no escamosas (pacientes con adenocarcinoma y en pacientes con carcinoma de células grandes)⁹. Por tanto, el comparador más adecuado para gefitinib y erlotinib en esta indicación es cisplatino/perimetrexed. No obstante, perimetrexed no estaba indicado en primera línea de tratamiento de CPNM avanzado o metastásico cuando se realizó el estudio y por ello, no era una opción terapéutica entonces.

Por otra parte, en relación a la duración del doblete de quimioterapia basada en platino se observa que en los ECAs de gefitinib de Mitsudomi T, *et al.* y Maemondo M, *et al.* y en los dos ECAs de erlotinib, los pacientes con quimioterapia recibieron una mediana de 4 ciclos (en el ECA de Mitsudomi T, *et al.* se permitía la administración de 3 a 6 ciclos y en el de Maemondo M, *et al.* se indicaba que como mínimo los pacientes debían recibir 3 ciclos de quimioterapia. Tanto en el ECA OPTIMAL, como en el EURTAC se permitía la administración de hasta un máximo de 4 ciclos). Mientras que en los estudios IPASS y FIRST-SIGNAL, los pacientes con quimioterapia recibieron una mediana de 6 ciclos (se permitían hasta 6 y 9 ciclos, respectivamente). El uso de más de cuatro ciclos de quimioterapia en primera línea de tratamiento aumenta la SLP. Por tanto, si en todos los estudios la duración de la quimioterapia hubiera sido de una mediana de 6 ciclos, las diferencias entre los grupos de tratamiento en términos de SLP podrían haber sido inferiores a las observadas. De hecho, este aumento en la SLP no se traduce en un incremento en la SG^{23,24}.

Por otra parte, Gao G, *et al.*¹⁴ para la realización de los metanálisis asumieron que la eficacia de los distintos dobles de quimioterapia con platino utilizados en los ECAs es similar.

Tres de los seis ECAs incluidos no estaban publicados en revistas en el momento de realización de la RS. La información disponible en un abstract, es muy limitada. Estos tres son OPTIMAL Y EURTAC (erlotinib) publicados en julio de 2011 y enero de 2012, respectivamente^{20, 21} y el FRIST-SIGNAL (gefitinib) publicado en abril de 2012²².

En el estudio de Gao G, *et al.*¹⁴, los datos utilizados en el análisis no son los finales en todos los ECAs. En estudios como el ECA EURTAC, los resultados disponibles en el momento de la RS fueron los correspondientes al primer análisis interno preplaneado (fecha de corte para el análisis agosto 2010). En el año 2012 se publicó el ECA EURTAC²¹ con los datos correspondientes al análisis final (fecha de corte enero 2011).

En el análisis final del ECA EURTAC, la SLP mediana fue de 9,7 meses (IC 95 %: 8,4 – 12,3) para los pacientes que recibieron erlotinib en comparación con 5,2 meses (IC 95 %: 4,5 – 5,8) para el grupo tratado con QT (HR: 0,37; IC 95 %: 0,25 – 0,54)²¹ frente a 9,2 meses con erlotinib y 5,2 meses con QT, en el análisis intermedio (HR: 0,42; IC 95 %: 0,27 – 0,64). No obstante, si se metanalizan las SLP de los estudios OPTIMAL²⁰ y EURTAC²¹ (datos finales), los resultados del metanálisis no difieren de los del análisis de Gao G, *et al.*¹⁴. Para la SLP, el HR es de 0,25 (IC 95 %: 0,11 – 0,56) con un $I^2 = 86$ %, datos con efectos aleatorios (resultados obtenidos con la calculadora excell para metanálisis de supervivencia de Primo, *et al.*).

Al igual que sucede con la SLP, los datos de SG del ECA EURTAC, utilizados en el estudio de Gao G, *et al.*¹⁴ se corresponden con los resultados obtenidos en el análisis intermedio del ECA²¹: no se observaron diferencias significativas entre los tratamientos (HR: 0,80; IC 95 %: 0,47 – 1,37). En los resultados finales de SG tampoco se observaron diferencias entre erlotinib y el tratamiento con QT (HR: 1,04; IC 95 %: 0,65 – 1,68; $p=0,87$).

Del ECA OPTIMAL, los datos publicados de SLP no difieren de los empleados en la RS de Gao G, *et al.*¹⁴. Los datos de SG no se mostraron ni en el abstract, ni en su publicación posterior por el escaso número de eventos registrados en el momento del análisis primario (julio 2010).

Los datos actualizados del ECA FIRST-SIGNAL²², tampoco demuestran diferencias en la SG entre ambos brazos. La SLP con la actualización de los datos pasa de 8,4 a 5,8 meses en el grupo de gefitinib y de 6,7 a 6,4 meses en el grupo de quimioterapia.

En ninguno de los estudios incluidos se observan diferencias estadísticamente significativas en SG entre los EGFR-TKI y el doblete con quimioterapia basada en platino. No obstante, la SG se ve afectada por el cruce entre grupos de tratamiento, por los tratamientos en posteriores líneas, es decir, los tratamientos recibidos tras el periodo de estudio, ya que muchos pacientes asignados al grupo de quimioterapia recibieron inhibidores de EGFR-TK como segunda o tercera línea de tratamiento tras la progresión de la enfermedad (PE). Debido a lo anterior, Gao G, *et al.*¹⁴ consideraron la SLP como la variable primaria más adecuada.

Otra de las limitaciones de la RS de Gao G, *et al.*¹⁴, es que no realizaron metanálisis con variables de seguridad.

Por otra parte, el ECA EURTAC, que comparó erlotinib con doblete de quimioterapia incluyendo platino, se realizó en población europea, se incluyeron 173 pacientes en 42 centros en España, Francia e Italia; sin embargo, todos los ECAs de gefitinib se realizaron en Asia. No existía por tanto, información de la eficacia de este fármaco en población caucásica. Debido a este hecho, la EMA solicitó la realización de un estudio prospectivo en esta población, en pacientes con mutación en EGFR (NCT01203917). Los resultados fueron presentados en la

*European Multidisciplinary Conference in Thoracic Oncology (EMCTO)*²⁵, en mayo de 2013. Los pacientes presentaron una TR del 70 % (variable primaria), una mediana de SLP de 9,7 meses y una SG de 19 meses. Por lo que los autores concluyeron que gefitinib fue efectivo y bien tolerado en pacientes caucásicos con CPNM con mutación EGFR.

3.2. Resultados de eficacia comparada entre erlotinib y gefitinib

- **Erlotinib for the first line treatment of locally advanced or metastatic EGFR-TK mutation positive non small cell lung cancer. NICE technology appraisal guidance 258**¹⁶.

Informe de evaluación del NICE realizado en el marco del *National Health System* (NHS) para posicionar erlotinib como tratamiento de primera línea del CPNM localmente avanzado o metastásico con mutación activadora de EGFR-TK.

Metodología

Se consideró la evidencia remitida por el laboratorio fabricante (Roche Pharma) y un informe realizado a partir de la información del laboratorio por un grupo de expertos (*Evidence Review Group*) del *Liverpool Reviews and Implementation*¹⁷. Además, diferentes organizaciones aceptaron la invitación para participar como consultores aportando comentarios al informe del *Evidence Review Group* y alegaciones a la decisión final de la evaluación. Estas organizaciones fueron el laboratorio Roche Pharma, profesionales/especialistas y grupos de pacientes (*Roy Castle Lung Cancer Foundation, British Thoracic Society, Cancer Research UK, Royal College of Nursing, Royal College of Pathologists, Royal College of Physicians*) y otros consultores como *Department of Health* y *Welsh Government*.

Resultados

Se identificaron dos ECAs, EURTAC²¹, en población europea y OPTIMAL²⁰, en población china, que comparan erlotinib con doblete de quimioterapia incluyendo platino, como primera línea de tratamiento en pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico con mutación activadora de EGFR-TK.

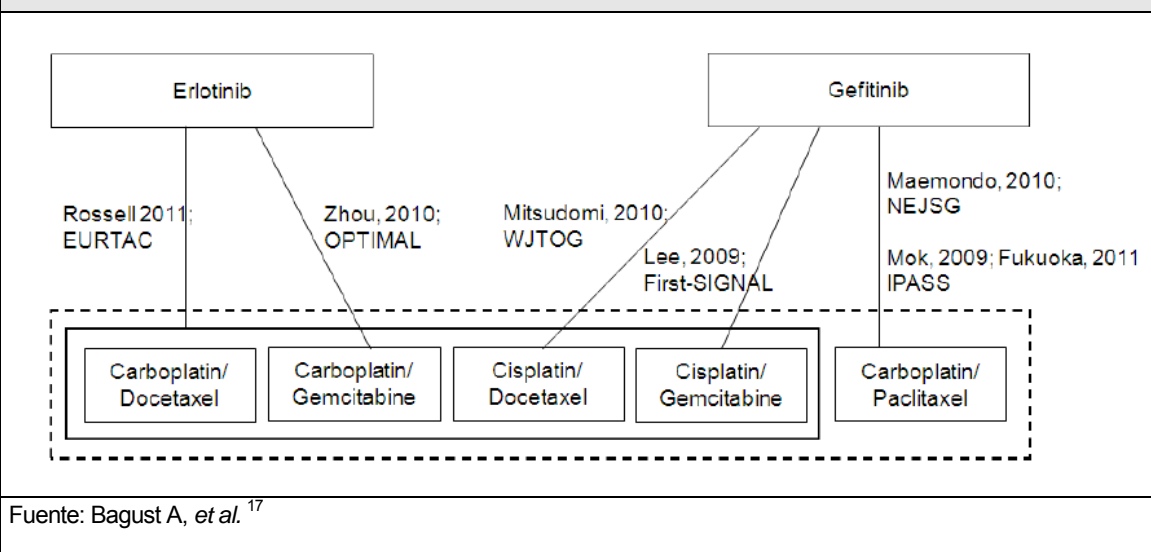
El laboratorio de erlotinib (Roche Pharma) no consideró adecuado realizar un metaanálisis con los resultados (SLP) de los ensayos EURTAC y OPTIMAL debido a la heterogeneidad entre ambos ECAs. Estos ECAs presentaron diferencias en la población de estudio, en la adherencia (mejor adherencia en el estudio OPTIMAL) o el comparador [OPTIMAL (cisplatino/gemcitabina), EURTAC (cisplatino o carboplatino + docetaxel o gemcitabina)].

En el ECA EURTAC se observó que la SLP fue superior en los pacientes con erlotinib vs. quimioterapia basada en platino, con una mediana de 9,7 vs. 5,2 meses. El riesgo de PE o muerte fue reducido en un 63 % (HR 0,37; IC 95 %: 0,25 – 0,54; p<0,0001) en los pacientes tratados con erlotinib.

En el ECA OPTIMAL, se observó que la SLP fue superior en los pacientes con erlotinib con una mediana de 13,1 frente a 4,6 meses en el grupo con quimioterapia basada en platino. El riesgo de PE o muerte fue reducido en un 84 % (HR 0,16; IC 95 %: 0,10 – 0,26; p<0,0001) para los pacientes con erlotinib.

Por otra parte, el laboratorio de erlotinib consideró un metaanálisis de estudios con gefitinib en el que se incluyeron 4 ECAs comparando gefitinib con varios esquemas de quimioterapia basada en platino, en primera línea de tratamiento de pacientes con CPNM avanzado, todos ellos en población de origen asiático²⁶. Se estimó una HR para la SLP de 0,45 (IC 95 %: 0,38 – 0,55; p<0,001).

Figura 6: Red de evidencia de ECAs de erlotinib y gefitinib



En ausencia de ECAs que comparen directamente erlotinib y gefitinib en este tipo de pacientes, el laboratorio fabricante de erlotinib realizó una RS y comparaciones indirectas de tratamiento ajustadas con objeto de valorar la eficacia comparada de ambos fármacos. En la Figura 6 se muestra la red de evidencia de ECAs considerada por el laboratorio, para el análisis de CIT.

El fabricante presenta cuatro posibles CIT de los dos ECAs de erlotinib y del metanálisis con los cuatro ECAs de gefitinib. Para las cuatro CIT se utilizaron los resultados de la Tabla 7. Las CIT se efectuaron mediante el método de Butcher B, *et al.* El comité indicó que aunque esta metodología es válida, habría sido preferible realizar CMT utilizando los HR individuales de cada estudio y que además se debería haber considerado una red de evidencia más amplia que incorporara erlotinib, gefitinib y permetrexed, comparados, vía ECAs, con los cuatro dobletes de quimioterapia.

Tabla 7: Datos de eficacia (SLP) utilizados en las CIT mediante el método de Butcher				
	HR	Límite inferior IC	Límite superior IC	Escenario
OPTIMAL	0,16	0,10	0,26	1
Pool efectos fijos EURTAC/OPTIMAL	0,26	0,20	0,35	2
Pool efectos aleatorios EURTAC/OPTIMAL	0,25	0,11	0,56	3
EURTAC	0,37	0,25	0,54	4
Ku GY, <i>et al.</i>	0,45	0,38	0,55	1,2,3,4

El HR de SLP varió entre 0,36 (IC 95 %: 0,22 – 0,59) y 0,82 (IC 95 %: 0,54 – 1,26) dependiendo de la combinación de estudios elegida. Los resultados de las CIT en los distintos escenarios considerados se presentan en la siguiente tabla:

Tabla 8: Resultados de las comparaciones mixtas de tratamiento		
	Comparaciones indirectas	HR de SLP de la comparación indirecta de erlotinib vs. gefitinib
1	OPTIMAL comparado frente a IPASS/FIRST-SIGNAL/WJTOG3405/NEJGSG002	0,36 (0,22 – 0,59)
2	Estimación con efectos fijos de EURTAC/OPTIMAL comparado frente a IPASS/FIRST-SIGNAL/WJTOG3405/NEJGSG002	0,58 (0,41 – 0,81)
3	Estimación con efectos aleatorios de EURTAC/OPTIMAL comparado frente a IPASS/FIRST-SIGNAL/WJTOG3405/NEJGSG002	0,56 (0,24 – 1,28)
4	EURTAC comparado frente a IPASS/FIRST-SIGNAL/WJTOG3405/NEJGSG002	0,82 (0,54 – 1,26)

Desde el punto de vista del fabricante, la estimación más apropiada de la eficacia clínica comparada de erlotinib y gefitinib fue la CIT del ECA EURTAC²¹ (población europea) con el metaanálisis de gefitinib. En esta estimación no se observaron diferencias entre ambos medicamentos en términos de SLP (HR 0,82; IC 95 %: 0,54 – 1,26). El NICE reconoce las dificultades que entraña construir una CIT robusta, debido al limitado número de estudios en este tipo de pacientes y a la heterogeneidad y ausencia de similitud entre ellos (diferencias étnicas de la población de estudio y tipo de mutación). Por otra parte, el modelo más adecuado de CIT que evalúa la HR de SLP incluye el valor 1. Por todo ello, se concluye que la evidencia disponible es insuficiente para sugerir diferencias en la eficacia clínica entre erlotinib y gefitinib.

Por otra parte, el comité indicó que la evaluación de la eficacia resulta incompleta al no haberse considerado perimetrexed en combinación con otro agente, en los dobletes de quimioterapia. El doblete de quimioterapia basada en perimetrexed es un comparador válido, ya que la mayoría de los pacientes con mutación activadora del EGFR-TK tienen cáncer de pulmón no escamoso. La diferencia en eficacia entre perimetrexed y gefitinib fue analizada en un informe previo del NICE²⁷, en el que se indicó que, en base a un análisis de CMT realizado por el laboratorio titular de gefitinib (AstraZeneca), los resultados sugirieron que perimetrexed/cisplatino aumenta la SG en pacientes con CPNM avanzado no escamoso frente a otras combinaciones con platino. Gefitinib presentó resultados similares a perimetrexed/cisplatino en términos de SG, y una SLP superior a perimetrexed/cisplatino. No obstante, el comité del NICE concluyó que existe incertidumbre en torno a estas comparaciones y que es probable que gefitinib no sea menos eficaz que la combinación de perimetrexed/cisplatino y que, por tanto, perimetrexed/cisplatino es el comparador más relevante para gefitinib.

- Márquez E, Martínez MJ, Alegre EJ, Monje P, Martínez C, López JF. Erlotinib en cáncer de pulmón no microcítico EGFR M+ 2012¹⁸. (Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía).

Resultados

Comparación entre gefitinib y erlotinib en primera línea de CPNM avanzado o metastásico con mutación EGFR+.

- No existe una comparación directa entre erlotinib y gefitinib.
- Ambos fármacos demostraron, en estudios frente a dobles con platino, que mejoran de forma importante la SLP, con HR inferiores a 0,4.
- Ninguno de ellos demostró aumento de la SG, pero resulta difícilmente valorable, ya que la mayoría de los pacientes del grupo control se cruzan a un tratamiento con TKI en segunda línea.
- Todos los estudios en fase III se realizaron en pacientes asiáticos, con excepción del estudio EURTAC (erlotinib), que incluyó a pacientes europeos y mostró un resultado igualmente satisfactorio (HR 0,36 para la SLP).
- Resulta metodológicamente complejo y puede presentar algunos sesgos, realizar una CIT. Los estudios más parecidos entre sí por el comparador utilizado (doblete basado en carboplatino), y por el propio diseño del estudio, que incluye desde el principio sólo a pacientes con mutación positiva y asiáticos, son el ECA de Maemondo M, *et al.*²⁸ para gefitinib vs. carboplatino + paclitaxel, y el ECA OPTIMAL²⁰ para erlotinib vs. carboplatino + gemcitabina. Los resultados de SLP en ambos estudios se indican a continuación:

Estudio, n	Mediana de SLP		diferencia de medianas	HR (IC 95 %)	p
	TKI	doblete con carboplatino			
Maemondo M, <i>et al.</i> ²⁸ (GEFITINIB) n=228	10,8 meses	5,4 meses	5,4 meses	0,30 (0,22 – 0,41)	<0,001
OPTIMAL ²⁰ (ERLOTINIB) n=154	13,1 meses	4,6 meses	8,5 meses	0,16 (0,10 – 0,26)	<0,0001

Se observó que las SLP en los grupos control fue similares, por lo que parece que se trata de pacientes que pueden haberse comportado de forma parecida. Los autores realizaron una CIT ajustada por el método de Butcher B, *et al.* con la calculadora de Wells GA, *et al.*²⁹, los resultados obtenidos fueron favorables a erlotinib (HR: 0,53; IC 95 %: 0,30 – 0,94). Este resultado tiene un potencial de sesgo elevado y un nivel de evidencia limitado, similar al de un estudio de cohortes. Sin embargo, unido a la disponibilidad de un estudio en pacientes europeos para erlotinib, puede ser la mejor (aunque precaria) evidencia disponible a favor de este fármaco, si no hubiera otros condicionantes que facilitaran decidirse por alguno de los dos. Aun así, no se puede avalar fehacientemente la superioridad de ninguno de los fármacos en esta población, debido a las limitaciones de la CIT ajustada aportada, por lo que presumiendo una equivalencia de seguridad y eficacia, se considera que otros criterios como el coste serán relevantes para seleccionar entre ambos fármacos.

Los autores concluyeron que en pacientes con EGFR M+, erlotinib y gefitinib son alternativas terapéuticas equivalentes que se podrían usar en primera línea, mantenimiento o en pacientes pretratados. En estos pacientes, se alternarían el TKI y el doblete con platino, en primera/segunda línea.

En resumen, erlotinib se recomienda para el tratamiento de pacientes con CPNM avanzado que presentan mutación activadora del EGFR, se recomienda el uso hasta PE y como alternativa terapéutica equivalente a gefitinib en esta indicación.

4. Resultados de seguridad

4.1. Resultados de seguridad de gefitinib

- **Nachtnebel A. Gefitinib (Iressa®) for the 1st-line treatment of non-small cell lung cancer. Ludwig Boltzmann Institute for Health Technology Assessment. 2011⁷.**

De los cuatro ECAs incluidos en la evaluación del tratamiento con EFGR-TKI en primera línea en pacientes con CPNM avanzado, sólo se indicaron resultados de seguridad de tres de ellos, ya que el estudio FIRST-SIGNAL se incluyó en la RS de Nachtnebel A, *et al.*⁷ como abstract y no se disponía de resultados de seguridad del mismo. A continuación se muestran los resultados de seguridad de los 3 estudios de gefitinib incluidos en la RS⁷:

Estudio IPASS

Tabla 10: Efectos adversos de cualquier grado, grado superior a 3 y de mortalidad asociado al tratamiento en el estudio IPASS		Gefitinib (n=609)	Quimioterapia (n=608)
EAs de cualquier grado			
Hematológicos (%)	Neutropenia febril	0,2	0,2
No hematológicos (%)	Erupción	66,2	22,4
	Piel seca	23,9	2,9
	Diarrea	46,6	21,7
	Paroniquia	13,5	0
	Anorexia	21,9	42,6
	Prurito	19,4	12,6
	Astenia	16,8	44,0
	Estomatitis	17,0	8,7
	Náuseas	16,6	44,3
	Estreñimiento	12,0	29,4
	Vómitos	12,9	33,3
	EPI*	2,6	1,4

Tabla 10: Efectos adversos de cualquier grado, grado superior a 3 y de mortalidad asociado al tratamiento en el estudio IPASS. (Continuación)			
		Gefitinib (n=609)	Quimioterapia (n=608)
EAs ≥ grado 3			
Hematológicos (%)	Leucopenia	1,5	35
	Anemia	2,2	10,6
	Neutropenia	3,7	67,1
No hematológicos (%)	Erupción	3,1	0,8
	Piel seca	0	0
	Diarrea	3,8	1,4
	Paroniquia	0,3	0
	Anorexia	1,5	2,7
	Prurito	0,7	0,2
	Astenia	0,3	1,9
	Estomatitis	0,2	0,2
	Náuseas	0,3	1,5
	Estreñimiento	0	0,2
	Vómitos	0,2	2,7
	Muertes asociadas con EAs		3,8
*EPI: enfermedad pulmonar intersticial.			

Los efectos adversos (EAs) de cualquier grado más frecuentes fueron erupciones cutáneas (66 % con gefitinib vs. 22 % con quimioterapia) y diarrea (47 % con gefitinib vs. 22 % con quimioterapia). Los EAs hematológicos con grado ≥ 3 como leucopenia o neutropenia fueron más frecuentes en los pacientes que recibieron quimioterapia. En cuanto a los EAs de grado 3 y 4 no hematológicos, la frecuencia fue más o menos similar.

Estudio de Maemondo M, et al.

Tabla 11: Efectos adversos de cualquier grado, grado superior a 3 y de mortalidad asociado al tratamiento			
		Gefitinib (n=114)	Quimioterapia (n=114)
EAs de cualquier grado			
Hematológicos (%)	Anemia	18,4	64,6
	Neutropenia	6,1	7,7
	Trombocitopenia	7	28,3
No hematológicos (%)	EPI*	5,3	0
	Rash	71,7	22,1
	Enzimas hepáticas	55,3	32,7
	Piel seca	-	-
	Diarrea	34,2	6,2
	Fatiga	10,5	27,4
	Pérdida de apetito	14,9	56,6
	Neuropatía	0,9	54,9
	Artralgia	3,5	47,8
	Neumonitis	5,3	0
EAs ≥ grado 3 (%)			
Hematológicos (%)	Anemia	0	5,3
	Neutropenia	0,9	65,5
	Trombocitopenia	0	3,5
No hematológicos	Global de EAs grado ≥3	41,2	71,7
	Rash	5,3	2,7
	Enzimas hepáticas	26,3	0,9
	Piel seca	-	-
	Diarrea	0,9	0
	Fatiga	2,6	0,9
	Pérdida de apetito	5,3	6,2
	Neuropatía	0	6,2
	Artralgia	0,9	7,1
Neumonitis	2,3	0	
Muertes asociadas con EAs		-	-
*EPI: Enfermedad pulmonar intersticial.			

Los EAs de cualquier grado más frecuentes fueron erupciones cutáneas (72 % con gefitinib vs. 22 % con quimioterapia) y diarrea (34 % con gefitinib vs. 6 % con quimioterapia). También fue importante la proporción de pacientes con elevación de enzimas hepáticas. Los EAs hematológicos fueron más frecuentes en los pacientes que recibieron quimioterapia. En cuanto a los EAs de grado 3 y 4, la frecuencia global de EAs de grado superior a 3 fue del 41 % con gefitinib vs. 72 % con quimioterapia.

Estudio de Mitsudomi T, et al.

Tabla 12: Efectos adversos de cualquier grado, grado superior a 3 y de mortalidad asociado al tratamiento

		Gefitinib (n=86)	Quimioterapia (n=86)
EAs de cualquier grado (%)			
Hematológicos (%)	Leucopenia	15	93
	Anemia	38	89
	Neutropenia	8	92
	Trombocitopenia	14	33
No hematológicos (%)	Erupción	85	8
	Enzimas hepáticas elevadas	70	40
	Piel seca	54	3
	Diarrea	54	40
	Fatiga	39	83
	Paroniquia	32	1
	Estomatitis	22	15
	Náuseas	21	94
	Estreñimiento	16	44
	Alopecia	9	76
	EPI*	2	0
	EAs ≥ grado 3 (%)		
Hematológicos (%)	Leucopenia	0	49
	Anemia	0	17
	Neutropenia	0	84
	Trombocitopenia	0	0
No hematológicos (%)	Erupción	2	0
	Enzimas hepáticas elevadas	28	2
	Piel seca	0	0
	Diarrea	1	0
	Fatiga	2	2
	Paroniquia	1	0
	Estomatitis	0	0
	Náuseas	1	3
	Estreñimiento	0	0
Alopecia	0	0	
Muertes asociadas con EAs (%)		1,1	0

*EPI: Enfermedad pulmonar intestinal.

Los EAs de cualquier grado más frecuentes fueron erupciones cutáneas (85 % con gefitinib vs. 8 % con quimioterapia) y diarrea (54 % con gefitinib vs. 40 % con quimioterapia). También fue importante la proporción de pacientes con elevación de enzimas hepáticas. Los EAs hematológicos como leucopenia fueron más frecuentes en los pacientes que recibieron quimioterapia (15 % con gefitinib vs. 93 % con quimioterapia).

4.2. Resultados de seguridad de erlotinib

- **Nachtnebel A. Erlotinib for the 1st -line treatment of locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer with EGFR activating mutations. Ludwig Boltzmann Institute for Health Technology Assessment. 2012¹⁹.**

A continuación se muestran los resultados de seguridad de los estudios de erlotinib incluidos en la RS de Nachtnebel¹⁹:

Estudio OPTIMAL

Los EAs de cualquier grado fueron muy frecuentes en los dos grupos de tratamiento. No obstante, el perfil de EAs difirió entre ambos grupos, en los pacientes tratados con erlotinib se observó erupciones cutáneas, diarrea, aumento de los niveles de ALT e infecciones, mientras que en los pacientes que recibieron quimioterapia fueron mayores los EAs hematológicos.

En relación a los EAs de grado 3 y 4, éstos se observaron en el 17 % de los pacientes con erlotinib y en el 65 % de los pacientes con quimioterapia. Los EAs hematológicos de grado 3 y 4 fueron superiores en los pacientes tratados con quimioterapia. Sin embargo, sólo se observaron diferencias menores en los demás EAs de grado 3 y 4.

La frecuencia de EAs graves fue comparable entre ambos grupos (12 % erlotinib y 14 % quimioterapia). Sin embargo, en los EAs graves que se consideraron relacionados con el tratamiento se observaron resultados más favorables a erlotinib (2 % erlotinib vs. 14 % con quimioterapia).

Las modificaciones de dosis e interrupciones del tratamiento fueron más frecuentes en el grupo con quimioterapia. No se observaron muertes relacionadas con el tratamiento, ni casos de enfermedad pulmonar intersticial.

Tabla 13: Efectos adversos de cualquier grado, grado superior a 3 y de mortalidad asociado al tratamiento en el estudio OPTIMAL

	Erlotinib (n=83)	Gefitinib (n=72)
EAs de cualquier grado[#], n (%)		
Neutropenia	5 (6)	50 (69)
Trombocitopenia	3 (4)	46 (64)
Anemia	4 (5)	52 (72)
Erupción	61 (73)	14 (19)
Diarrea	21 (25)	4 (6)
Vómitos y náuseas	1 (1)	33 (46)
Incremento de ALT	31 (37)	24 (33)
Fatiga	4 (5)	17 (24)

Tabla 13: Efectos adversos de cualquier grado, grado superior a 3 y de mortalidad asociado al tratamiento en el estudio OPTIMAL. (Continuación)		
	Erlotinib (n=83)	Gefitinib (n=72)
EAs grado 3/4, n (%)		
Neutropenia	0 (0)	30 (42)
Trombocitopenia	0 (0)	29 (40)
Anemia	0 (0)	9 (13)
Infección	1 (1)	0 (0)
Erupción	2 (2)	0 (0)
Diarrea	1 (1)	0 (0)
Estomatitis	1 (1)	0 (0)
Vómitos y nauseas	0 (0)	1 (1)
Incremento de ALT	3 (4)	1 (1)
Fatiga	0 (0)	1 (1)
Otros, n (%)		
EAs de cualquier grado relacionados con el tratamiento	72 (87)	68 (94)
Reducción de dosis debido a un EAs	5 (6)	38 (53)
Discontinuación debido a un EAs	0 (0)	4 (6)
EAs graves relacionados con el tratamiento	2 (2)	10 (14)
Muertes relacionadas con el tratamiento	0	0
EPI*	0	0
*EPI: Enfermedad pulmonar intersticial		
#Sólo se informan EAs de cualquier grado \geq 20%		

Estudio EURTAC

Los EAs fueron muy frecuentes en los dos grupos. En los pacientes tratados con erlotinib los efectos adversos más frecuentes fueron erupciones cutáneas, diarrea y aumento de los niveles de ALT, mientras que en los pacientes que recibieron quimioterapia fueron los eventos hematológicos (anemia, neutropenia, trombocitopenia).

En el estudio EURTAC, la mayoría de los EAs en ambos grupos fueron de grado 1 o 2 (82 % con quimioterapia y 91,2 % con erlotinib). La toxicidad grado 3 o 4 fue inferior en el grupo de erlotinib (41 %) en comparación con la quimioterapia (66 %).

No se observaron diferencias entre grupos en relación a los EAs graves. Sin embargo, el 6 % de los EAs con erlotinib fueron relacionados con el tratamiento y se observó una muerte relacionada con el tratamiento.

La mayor duración del tratamiento activo con erlotinib en comparación con la quimioterapia hace que incremente el número de reacciones adversas observadas por un mayor periodo de exposición al fármaco.

Tabla 14: Efectos adversos de cualquier grado, grado superior a 3 y de mortalidad asociado al tratamiento en el estudio EURTAC		
	Erlotinib (n=75)	Quimioterapia (n=74)
EAs de cualquier grado, n (%)[#]		
Global	72 (96)	73 (99)
Neutropenia	0 (0)	27 (37)
Anemia	8 (11)	34 (46)
Erupción	37 (49)	1 (1)
Diarrea	43 (57)	14 (19)
Nausea	17 (23)	30 (41)
Astenia	40 (53)	51 (69)
Vómitos	10 (13)	16 (22)
Estreñimiento	6 (8)	16 (22)
Tos	34 (45)	26 (35)
Disnea	31 (41)	19 (26)
Pérdida de apetito	21 (28)	25 (34)
EAs grado ≥3, n (%)		
Global	31 (41)	49 (66)
Grado 5, n (%)		
Global	7 (9)	4 (5)
EAs graves	ND* (27)	ND* (26)
EAs que requieren modificación de la dosis o interrupción	20 (27)	39 (53)
EAs que provocan la discontinuación del tratamiento	ND* (12)	ND* (15)
EAs graves relacionados con el tratamiento	5 (6)	
Muertes relacionadas con el tratamiento	1 (1)	
*ND: No disponible.		
[#] Sólo se informan EAs de cualquier grado ≥ 20%		

En resumen, el perfil global de seguridad de erlotinib en primera línea de tratamiento en pacientes con CPNM con EGFR mutado es consistente con el perfil conocido del fármaco en posteriores líneas de tratamiento, en las que sólo un porcentaje minoritario de pacientes presentaban mutaciones. Los EAs más frecuentes son erupciones cutáneas, diarrea y elevación de las enzimas hepáticas. La tasa de discontinuación debida a EAs fue baja. No se han identificado nuevos EAs con erlotinib en pacientes en primera línea de tratamiento.

Evaluación económica

Dado que tras la evaluación de la eficacia y seguridad de erlotinib y gefitinib se considera que ambos medicamentos presentan un perfil de eficacia y seguridad similar, la evaluación económica indicada para ver cual de los fármacos es más eficiente es un análisis de minimización de costes.

El coste del tratamiento completo por paciente/año se basó en el PVL^{18,30} menos el descuento del 7,5 % (Real Decreto-ley 8/2010, de 20 de mayo), más un 4 % de IVA, para cada una de las opciones comparadas.

El coste incremental, en base al PVL, del tratamiento con gefitinib respecto a erlotinib, en el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con CPNM en estadio avanzado o metastásico, con mutación activadora de EGFR es de 1.792 €.

En la tabla siguiente se muestran los costes de tratamiento respecto a la terapia de referencia:

Tabla 15: Análisis de minimización de costes		
Comparación de costes de las diferentes alternativas		
	Gefitinib	Erlotinib
PVL unitario	68,17 €	63,07 €
PVL + deducción del 7,5 %	63,06 €	58,34 €
Precio unitario + descuento + IVA (4 %)	65,58 €	60,67 €
Posología	250 mg/día (1 comprimido)	150 mg/día (1 comprimido)
Coste/ día	65,58 €	60,67 €
Duración del tratamiento	365 días	365 días
Coste /año	23.937 €	22.145 €
Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de menor coste/año	1.792 €	–

Conclusiones

En pacientes de CPNM en estadio avanzado o metastático, con mutación activadora del EGFR, que sean candidatos al tratamiento en primera línea con inhibidores de la TK:

- Los inhibidores de EGFR-TK (erlotinib y gefitinib) mejoran la SLP y la TR frente al doblete con quimioterapia basada en platino.
- No se observan diferencias estadísticamente significativas en SG entre los EGFR-TKI y el doblete con quimioterapia basada en platino. No obstante, la SG se ve afectada por el cruce de pacientes entre los grupos de tratamiento.
- En ausencia de evidencia directa que establezca la superioridad de uno de los medicamentos o la equivalencia entre ambos, en base a comparaciones indirectas, erlotinib y gefitinib pueden considerarse alternativas válidas con una eficacia y seguridad similar. No obstante, las comparaciones indirectas deben ser tomadas con cautela hasta disponer de datos comparativos directos. La validez de las comparaciones indirectas de tratamiento esta limitada por la ausencia de similitud y la heterogeneidad a nivel metodológico entre los estudios de cada medicamento.
- En la elección de uno u otro inhibidor de la TK se debería tener en cuenta el precio, cuando no existan factores clínicos que condicionen la elección.

Anexos

Anexo I. Declaración de Intereses

Todos los autores han realizado una declaración de conflicto de intereses, mediante el formulario recogido a continuación.

Ninguno de ellos ha declarado tener intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este documento e influir en su juicio profesional al respecto.

Formulario de declaración de conflicto de intereses

Todas las preguntas formuladas a continuación hacen referencia a los tres últimos años y al indicar empresa farmacéutica y/o industria sanitaria interesan los conflictos en relación con el medicamento o medicamentos a evaluar y sus alternativas terapéuticas.

- ¿Está o ha estado trabajando en los últimos tres años para alguna empresa farmacéutica, industria sanitaria u organización profesional?
- Si la respuesta es sí, ¿en qué cargo? y ¿en qué empresa/s?
- ¿Ha aconsejado o aconseja directa o indirectamente a alguna empresa farmacéutica, industria sanitaria u organización profesional?
- Si la respuesta es sí, ¿a quién y cuánto fue el importe que le otorgaron?
- ¿Ha recibido usted alguna beca por alguna empresa farmacéutica o industria sanitaria?
- Si la respuesta es sí, ¿quién le pagó y cuál fue la cuantía de la beca?
- ¿Ha recibido usted honorarios de alguna empresa farmacéutica, industria sanitaria u organización profesional por su participación en conferencias y seminarios, o por la escritura de artículos o editoriales?
- Si la respuesta es sí, ¿quién le pagó y qué cantidad?
- ¿Ha recibido usted alguna remuneración económica o en bienes (equipos o viajes) por alguna empresa farmacéutica, industria sanitaria u organización profesional, sin realizar un trabajo científico a cambio?
- Si la respuesta es sí, ¿quién se lo otorgó y cuánto fue el importe?
- Aparte de su trabajo, ¿ha recibido o recibe usted o la institución dónde usted desempeña su función soporte financiero para trabajos de investigación por parte de de empresas farmacéuticas o industrias sanitarias?

- Si la respuesta es sí, ¿quién se lo otorgó y cuánto fue el importe?
- ¿Posee acciones o algún interés comercial en alguna empresa farmacéutica o industria sanitaria?
- Si la respuesta es sí, ¿en qué empresa y cuál es el valor actual de sus acciones?
- ¿Algún familiar cercano (pareja o hijos) mantiene una relación de las citadas en las preguntas anteriores con alguna empresa farmacéutica, industria sanitaria u organización profesional?
- Si la respuesta es sí, explicar las relaciones que presentan un conflicto de intereses potencial.

Por la presente confirmo mediante mi firma que he proporcionado todos los detalles requeridos de manera veraz. Además, otorgo el consentimiento para que se publique la información declarada de forma resumida, sin indicar los detalles específicos*.

Fecha:

Firma:

* **NOTA:** No se consideran incluidas en la declaración de conflicto de intereses ni las ayudas puntuales para asistencia a cursos y congresos, ni la participación como ponente en actividades docentes y científicas organizadas por sociedades científicas.

Anexo 2. Estrategias de búsqueda de eficacia y seguridad (actualización de ECAs)

MEDLINE

Bases de datos: Ovid MEDLINE(R) without Revisions <1996 to March Week 3 2013>, Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations <March 29, 2013>, Ovid MEDLINE(R) Daily Update <March 29, 2013>

Estrategia de búsqueda:

1. *Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/dt [Drug Therapy]
2. *ADENOCARCINOMA/dt
3. *Carcinoma, large cell/dt
4. ((non small cell and lung) or large cell carcinoma or adenocarcinoma).ti,ab.
5. non microcytic.ti,ab.
6. ("CPNM" or "NSCLC").ti,ab.
7. or/1-6
8. (erlotinib or tarceva or gefitinib or iressa).mp.
9. Protein Kinase Inhibitors/po, to, ae, tu
10. 8 and 9
11. 7 and 10
12. (clinical trial or clinical trial phase i or clinical trial phaseII or clinical trial phaseIII or clinical trial phase iv or comparative study or multicenter study or randomized controlled trial or controlled clinical trial).pt.
13. exp clinical trial/ or comparative study/ or evaluation studies/
14. exp clinical trials as topic/ or double-blind method/ or random allocation/ or single-blind method/
15. Placebos/
16. Research Design/
17. follow-up studies/
18. Prospective Studies/
19. (clin* adj5 trial*).ti,ab
20. ((singl* or doubl* or trebl* or tripl*) adj5 (blind* or mask*)).ti,ab
21. placebo?.ti,ab.
22. random*.ti,ab.
23. (control* or prospectiv* or volunteer*).ti,ab
24. or/12-23
25. animals/ not humans/
26. 24 not 25
27. 11 and 26
28. limit 27 to yr="2011 -Current"

EMBASE

- #1°. 'adenocarcinoma'/mj/dm_dt OR 'large cell carcinoma'/mj/dm_dt OR 'lung non small cell cancer'/mj/dm_dt
- #2°. 'non small cell':ab,ti AND (cancer:ab,ti OR lung:ab,ti) OR 'carcinoma large cell':ab, ti OR macrocellular:ab,ti OR 'lung cancer':ab,ti OR adenocarcinoma:ab,ti OR adenocancer:ab,ti OR carcinoma:ab,ti
- #3°. 'non microcytic':ab,ti OR 'cpnm':ab,ti OR 'nsccl':ab,ti
- #4°. #1 OR #2 OR #3
- #5°. erlotinib:ab,ti OR tarceva:ab,ti OR gefitinib:ab,ti OR iressa:ab,ti
- #6°. 'protein kinase inhibitor'/exp/dd_dt,dd_ae,dd_to
- #7°. #5 AND #6
- #8°. #4 AND #7
- #9°. 'randomized controlled trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR random*:de,it,ab,ti OR placebo:de,it,ab,ti OR blind:de,it,ab,ti OR trial:de,it,ti NOT (letter:it OR editorial:it OR note:it OR ('animal'/exp NOT ('human'/exp AND 'animal'/exp)))
- #10°. #8 AND #9
- #11°. #10 AND [medline]/lim
- #12°. #10 NOT #11
- #13°. #12 AND (2011:py OR 2012:py OR 2013:py)

Anexo 3. Motivos de exclusión de las RS excluidas

Artículos excluidos	Motivos exclusión
Revisiones sistemáticas que evaluaron GEFITINIB	
Chang CH, Chen KY, Young-Xu Y, Kurth T, Orav EJ, Yang PC, et al. The safety and efficacy of gefitinib versus platinum-based doublets chemotherapy as the first-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer patients in East Asia: a meta-analysis. <i>Lung Cancer</i> . 2008;62:242-52.	RS que evaluó el tratamiento de gefitinib y quimioterapia en primera línea en ECAs y estudios no aleatorizados fase II y fase III en población asiática. La fecha de búsqueda abarcó hasta el 30 de abril de 2007.
Xu F H, Guo R R, Sun H Y. Systemic evaluation of gefitinib in the treatment of non-small-cell lung cancer. <i>Chin Evid-Based Med</i> . 2009;9:218-29.	RS que evaluó gefitinib en las distintas líneas de tratamiento. Se incluyeron ECAs y estudios retrospectivos sin grupo control. La fecha de búsqueda abarcó hasta febrero o junio de 2008, según la base de datos.
Brown T, Boland A, Bagust A, Oyee J, Hockenhull J, Dundar Y, et al. Gefitinib for the first-line treatment of locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. <i>Health Technol Assess</i> , 2010;14(Suppl. 2):71-9.	En este informe un grupo de expertos (<i>Evidence Review Group</i>) del <i>Liverpool Reviews and Implementation Group</i> consideró la evidencia remitida por el laboratorio fabricante de gefitinib. La búsqueda abarco hasta el año 2009. El laboratorio inicialmente sólo identificó un ECA que cumpliera los criterios de inclusión (IPASS). Posteriormente, localizaron un ECA en desarrollo (NEJGSG4). Ambos estudios fueron incluidos en el metanálisis realizado.
Nachtnebel A. Gefitinib (Iressa®) for the 1st-line treatment of non-small cell lung cancer. Viena: Institute for Health Technology Assessment, Ludwig...; 2010.	Informe de la agencia <i>Ludwig Boltzmann Institute</i> publicado en diciembre del 2009.
National Clinical Guideline Centre (NICE). Gefitinib for the first-line treatment of locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer [Internet]. Londres: NICE; 2010 [citado 20 jun 2013]. NICE technology appraisal Guidance 192. URL: http://www.nice.org.uk/icemedia/live/13058/49880/49880.pdf	Informe del NICE en el que se consideró la evidencia remitida por el laboratorio fabricante y un informe publicado en el 2009, realizado a partir de la información del laboratorio por un grupo de expertos (Brown T, Boland A, Bagust A, Oyee J, Hockenhull J, Dundar Y, et al. Gefitinib for the first-line treatment of locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC): a Single Technology Appraisal. Liverppol: University of Liverpool, LRIG; 2009.)

Artículos excluidos	Motivos exclusión
Revisiones sistemáticas que evaluaron GEFITINIB (Continuación)	
Ibrahim EM. Frontline gefitinib in advanced non-small cell lung cancer: meta-analysis of published randomized trials. <i>Ann Thorac Med.</i> 2010;5(3):153-60.	RS que evaluó gefitinib en primera línea de tratamiento en población no seleccionada. No obstante, también dan los resultados por subgrupos según el estado mutacional.
Guo J, Ma B, Zhou H, Wang Y, Zhang Y. Gefitinib for non-small cell lung cancer: a meta analysis. <i>Chin Lung Cancer.</i> 2011;14:351-7.	RS que evaluó gefitinib en pacientes con CPNM. La fecha de búsqueda abarcó hasta agosto de 2010. El diseño de los estudios a incluir fue ECAs.
Wang F, Wang LD, Li B, Sheng ZX. Gefitinib compared with systemic chemotherapy as first-line treatment for chemotherapy-naive patients with advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis of randomised controlled trials. <i>Clin Oncology.</i> 2012;24:396-401.	RS que evaluó gefitinib en pacientes con CPNM en primera línea tanto en monoterapia frente a doblete de QT, como asociado a QT, además se evaluó el tratamiento de mantenimiento con gefitinib tras el tratamiento con QT. La fecha de búsqueda abarcó hasta enero de 2011.
Revisiones sistemáticas que evaluaron ERLOTINIB	
Wang T, Ma L. Pooled analysis of the trials of erlotinib monotherapy for epidermal growth factor receptor (EGFR)-mutant advanced non-small cell lung cancer. <i>Chin Lung Cancer.</i> 2009;12:1237-41.	RS que evaluó erlotinib en primera línea de tratamiento. La búsqueda abarcó hasta 2008 o 2009, según la base de datos considerada.
Gao H, Ding X, Wei D, Cheng P, Su X, Liu H, et al. Efficacy of erlotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer: a pooled analysis of randomized trials. <i>Anti-Cancer Drugs.</i> 2011;22:842-52.	Revisión que evaluó erlotinib en primera línea de tratamiento y en mantenimiento en pacientes.

Anexo 4. Artículos excluidos en la búsqueda de actualización, por estar incluidos previamente, o ser actualización de los datos de los ECAs incluidos en la RS

Artículos excluidos en la búsqueda de actualización por estar incluidos previamente o ser actualización de los datos de los ECAs incluidos en la RS
Fukuoka M, Wu YL, Thongprasert S, Sunpaweravong P, Leong SS, Sriuranpong SS, et al. 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). <i>J Clin Oncol.</i> 2011;29:2866-74.
Gao G, Ren S, Li A, Xu J, Xu Q, Su C, et al. Epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor therapy is effective as first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with mutated EGFR: a meta-analysis from six phase III randomized controlled trials. <i>Int J Cancer.</i> 2012;131:E822-9.
Han JY, Park K, Kim SW, Lee DH, Kim HY, Kim HT, et al. FIRST-SIGNAL: first-line single-agent irressa versus gemcitabine and cisplatin trial in never-smokers with adenocarcinoma of the lung. <i>J Clin Oncol.</i> 2012;30:1122-8.
Inoue A, Kobayashi K, Maemondo M, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, et al. 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). <i>Ann Oncol.</i> 2013;24:54-9.
Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, 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. <i>Lancet Oncol.</i> 2012;13:239–46.
Satouchi M, Ichinose Y, Nishiwaki Y, Ohe Y, Yamamoto N, Katakami N, et al. Final analysis of overall survival (OS) in the IPASS an international multicenter phase III study on gefitinib and carboplatin/paclitaxel for treatment-naïve NSCLC patients. <i>Japan Lung Cancer.</i> 2012;52:153-60 (artículo en japonés).
Thongprasert S, Duffield E, Saijo N, Wu YL, Yang JCH, Chu DT, et al. Health-related quality of life in a randomized phase III first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients from Asia with advanced NSCLC (IPASS). <i>J Thorac Oncol.</i> 2011;6:1872-80.
Zhou C, Wu Y-L, Chen G, Feng J, Liu X-Q, Wang C, et al. 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. <i>Lancet Oncol.</i> 2011;12:735–42.

Anexo 5. Evaluación de la calidad de los ECAs

Checklist SIGN para la lectura crítica de ensayos clínicos aleatorizados			
Referencia:			
Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, 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. 2012;13:239-46.			
Sección 1: VALIDEZ INTERNA			
Criterios de evaluación		¿En qué medida se cumple este criterio?	
1.1	¿Se dirige el estudio a una pregunta claramente formulada? Valorar la pregunta en términos de: Paciente, Intervención, Comparación y Resultados (Outcomes).	Se cumple adecuadamente Se cumple parcialmente	No se cumple adecuadamente No sé
Comentarios:			
1.2	¿Fue aleatoria la asignación de los sujetos a cada grupo?	Se cumple adecuadamente Se cumple parcialmente	No se cumple adecuadamente No sé
Comentarios			
1.3	¿Se utilizaron métodos de enmascaramiento adecuados en la aleatorización? Valorar si existió ocultación de la secuencia de aleatorización	Se cumple adecuadamente Se cumple parcialmente	No se cumple adecuadamente No sé
Comentarios: Sistema generado por ordenador, combina la estratificación y la asignación.			
1.4	¿Se mantuvieron ciegos los pacientes y los investigadores en cuanto al tratamiento recibido? Valorar si es estudio es abierto, simple ciego, doble ciego, triple ciego o abierto con evaluación ciega de los resultados.	Se cumple adecuadamente Se cumple parcialmente	No se cumple adecuadamente No sé
Comentarios: No se cegó a los pacientes porque las vías de administración de los dos grupos son distintas			

Checklist SIGN para la lectura crítica de ensayos clínicos aleatorizados. (Continuación)			
Referencia:			
Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, 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. 2012;13:239-46.			
Sección 1: VALIDEZ INTERNA (Continuación)			
Criterios de evaluación		¿En qué medida se cumple este criterio?	
1.5	¿Fueron los dos grupos similares al inicio del estudio?	Se cumple adecuadamente Se cumple parcialmente	No se cumple adecuadamente No sé
		Comentarios: No se estratifico a los pacientes por hábito tabáquico, y justo esta variable esta desbalanceada en las características basales de los pacientes. Si bien en el resto de características basales los grupos están balanceados.	
1.6	¿Aparte del tratamiento, los grupos fueron tratados de igual modo?	Se cumple adecuadamente Se cumple parcialmente	No se cumple adecuadamente No sé
		Comentarios:	
1.7	¿Los resultados relevantes se midieron de una forma estandarizada, válida y reproducible?	Se cumple adecuadamente Se cumple parcialmente	No se cumple adecuadamente No sé
		Comentarios:	
1.8	¿El seguimiento fue completo? ¿Qué porcentaje de pacientes que inician el estudio se incluyen en el análisis?	Se cumple adecuadamente Se cumple parcialmente	No se cumple adecuadamente No sé
		Comentarios:	
1.9	¿Se analizaron todos los sujetos en el grupo al que fueron originalmente asignados? (Análisis por intención de tratar).	Se cumple adecuadamente Se cumple parcialmente	No se cumple adecuadamente No sé
		Comentarios: Se realiza una análisis por ITT	
1.10	Si el estudio es multicéntrico ¿Son los resultados comparables entre los centros donde se realiza el estudio?	Se cumple adecuadamente Se cumple parcialmente	No se cumple adecuadamente No sé
		Comentarios:	

Checklist SIGN para la lectura crítica de ensayos clínicos aleatorizados. (Continuación)		
Referencia:		
Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, 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. <i>Lancet Oncol.</i> 2012;13:239-46.		
Sección 2: EVALUACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO		
	Criterios de evaluación	¿En qué medida se cumple este criterio?
2.1	Capacidad del estudio para minimizar sesgos. Escala:++,+,ó -.	+
2.2	En caso de +, ó -, ¿en qué sentido podría afectar el sesgo a los resultados del estudio?	La ausencia de cegamiento puede dar lugar a un sesgo de detección. Cuando el investigador que evalúa las medidas de resultado conoce a qué grupo de tratamiento fueron asignados los pacientes, existe mayor riesgo de que sus evaluaciones estén influenciadas por este hecho. Sin embargo, dado que las variables de resultado se basan en criterios de respuesta objetivos este sesgo es poco probable.
2.3	Teniendo en cuenta las consideraciones clínicas, tu evaluación de la metodología empleada y el poder estadístico del estudio ¿estás seguro que el efecto conseguido es debido a la intervención evaluada?	Sí
2.4	¿Los resultados del estudio son aplicables a la población diana objeto de estas recomendaciones?	Sí

Checklist SIGN para la lectura crítica de ensayos clínicos aleatorizados			
Referencia:			
Zhou C, Wu YL, Chen G, Feng J, Liu XQ, Wang C, et al. 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;12:735-42.			
Sección 1: VALIDEZ INTERNA			
Criterios de evaluación		¿En qué medida se cumple este criterio?	
1.1	¿Se dirige el estudio a una pregunta claramente formulada? Valorar la pregunta en términos de: Paciente, Intervención, Comparación y Resultados (Outcomes).	Se cumple adecuadamente	No se cumple adecuadamente
		Se cumple parcialmente	No sé
		Comentarios:	
1.2	¿Fue aleatoria la asignación de los sujetos a cada grupo?	Se cumple adecuadamente	No se cumple adecuadamente
		Se cumple parcialmente	No sé
		Comentarios	
1.3	¿Se utilizaron métodos de enmascaramiento adecuados en la aleatorización? Valorar si existió ocultación de la secuencia de aleatorización	Se cumple adecuadamente	No se cumple adecuadamente
		Se cumple parcialmente	No sé
		Comentarios: Sistema generado por ordenador	
1.4	¿Se mantuvieron ciegos los pacientes y los investigadores en cuanto al tratamiento recibido? Valorar si es estudio es abierto, simple ciego, doble ciego, triple ciego o abierto con evaluación ciega de los resultados.	Se cumple adecuadamente	No se cumple adecuadamente
		Se cumple parcialmente	No sé
		Comentarios: No se cegó a los pacientes porque las vías de administración de los dos grupos son distintas	

Checklist SIGN para la lectura crítica de ensayos clínicos aleatorizados. (Continuación)			
Referencia: Zhou C, Wu YL, Chen G, Feng J, Liu XQ, Wang C, et al. 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;12:735-42.			
Sección 1: VALIDEZ INTERNA (Continuación)			
Criterios de evaluación		¿En qué medida se cumple este criterio?	
1.5	¿Fueron los dos grupos similares al inicio del estudio?	Se cumple adecuadamente Se cumple parcialmente	No se cumple adecuadamente No sé
		Comentarios: No se estratifico a los pacientes por hábito tabáquico, y justo esta variable esta desbalanceada en las características basales de los pacientes. Si bien en el resto de características basales los grupos están balanceados.	
1.6	¿Aparte del tratamiento, los grupos fueron tratados de igual modo?	Se cumple adecuadamente Se cumple parcialmente	No se cumple adecuadamente No sé
		Comentarios:	
1.7	¿Los resultados relevantes se midieron de una forma estandarizada, válida y reproducible?	Se cumple adecuadamente Se cumple parcialmente	No se cumple adecuadamente No sé
		Comentarios:	
1.8	¿El seguimiento fue completo? ¿Qué porcentaje de pacientes que inician el estudio se incluyen en el análisis?	Se cumple adecuadamente Se cumple parcialmente	No se cumple adecuadamente No sé
		Comentarios:	

Checklist SIGN para la lectura crítica de ensayos clínicos aleatorizados. (Continuación)			
Referencia:			
Zhou C, Wu YL, Chen G, Feng J, Liu XQ, Wang C, et al. 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;12:735-42.			
Sección 1: VALIDEZ INTERNA (Continuación)			
Criterios de evaluación		¿En qué medida se cumple este criterio?	
1.9	¿Se analizaron todos los sujetos en el grupo al que fueron originalmente asignados? (Análisis por intención de tratar).	Se cumple adecuadamente Se cumple parcialmente	No se cumple adecuadamente No sé
		Comentarios: No se realizó por ITT, se analizan aquellos pacientes que recibieron al menos una dosis.	
1.10	Si el estudio es multicéntrico ¿Son los resultados comparables entre los centros donde se realiza el estudio?	Se cumple adecuadamente Se cumple parcialmente	No se cumple adecuadamente No sé
		Comentarios:	
Sección 2: EVALUACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO			
2.1	Capacidad del estudio para minimizar sesgos. Escala:++,+,ó -.	+	
2.2	En caso de +, ó -, ¿en qué sentido podría afectar el sesgo a los resultados del estudio?	La ausencia de cegamiento puede dar lugar a un sesgo de detección. Cuando el investigador que evalúa las medidas de resultado conoce a qué grupo de tratamiento fueron asignados los pacientes, existe mayor riesgo de que sus evaluaciones estén influenciadas por este hecho. Sin embargo, dado que las variables de resultado se basan en criterios de respuesta objetivos este sesgo es poco probable.	
2.3	Teniendo en cuenta las consideraciones clínicas, tu evaluación de la metodología empleada y el poder estadístico del estudio ¿estás seguro que el efecto conseguido es debido a la intervención evaluada?	Sí	
2.4	¿Los resultados del estudio son aplicables a la población diana objeto de estas recomendaciones?	La epidemiología del CPNM de la población oriental es distinta a la de la población europea.	

Checklist SIGN para la lectura crítica de ensayos clínicos aleatorizados			
Referencia: Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, Tsurutani J, et al. 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. Lancet Oncol. 2010;11:121–8.			
Sección 1: VALIDEZ INTERNA			
Criterios de evaluación		¿En qué medida se cumple este criterio?	
1.1	¿Se dirige el estudio a una pregunta claramente formulada? Valorar la pregunta en términos de: Paciente, Intervención, Comparación y Resultados (Outcomes).	Se cumple adecuadamente	No se cumple adecuadamente
		Se cumple parcialmente	No sé
		Comentarios:	
1.2	¿Fue aleatoria la asignación de los sujetos a cada grupo?	Se cumple adecuadamente	No se cumple adecuadamente
		Se cumple parcialmente	No sé
		Comentarios	
1.3	¿Se utilizaron métodos de enmascaramiento adecuados en la aleatorización? Valorar si existió ocultación de la secuencia de aleatorización	Se cumple adecuadamente	No se cumple adecuadamente
		Se cumple parcialmente	No sé
		Comentarios: Sistema generado por ordenador	
1.4	¿Se mantuvieron ciegos los pacientes y los investigadores en cuanto al tratamiento recibido? Valorar si es estudio es abierto, simple ciego, doble ciego, triple ciego o abierto con evaluación ciega de los resultados.	Se cumple adecuadamente	No se cumple adecuadamente
		Se cumple parcialmente	No sé
		Comentarios: No se cegó a los pacientes porque las vías de administración de los dos grupos son distintas	

Checklist SIGN para la lectura crítica de ensayos clínicos aleatorizados. (Continuación)			
Referencia:			
Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, Tsurutani J, et al. 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. Lancet Oncol. 2010;11:121–8.			
Sección 1: VALIDEZ INTERNA. (Continuación)			
Criterios de evaluación		¿En qué medida se cumple este criterio?	
1.5	¿Fueron los dos grupos similares al inicio del estudio?	Se cumple adecuadamente Se cumple parcialmente	No se cumple adecuadamente No sé
		Comentarios:	
1.6	¿Aparte del tratamiento, los grupos fueron tratados de igual modo?	Se cumple adecuadamente Se cumple parcialmente	No se cumple adecuadamente No sé
		Comentarios:	
1.7	¿Los resultados relevantes se midieron de una forma estandarizada, válida y reproducible?	Se cumple adecuadamente Se cumple parcialmente	No se cumple adecuadamente No sé
		Comentarios:	
1.8	¿El seguimiento fue completo? ¿Qué porcentaje de pacientes que inician el estudio se incluyen en el análisis?	Se cumple adecuadamente Se cumple parcialmente	No se cumple adecuadamente No sé
		Comentarios:	
1.9	¿Se analizaron todos los sujetos en el grupo al que fueron originalmente asignados? (Análisis por intención de tratar).	Se cumple adecuadamente Se cumple parcialmente	No se cumple adecuadamente No sé
		Comentarios: Se analizo por ITT modificada.	
1.10	Si el estudio es multicéntrico ¿Son los resultados comparables entre los centros donde se realiza el estudio?	Se cumple adecuadamente Se cumple parcialmente	No se cumple adecuadamente No sé
		Comentarios:	

Checklist SIGN para la lectura crítica de ensayos clínicos aleatorizados. (Continuación)		
Referencia: Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, Tsurutani J, et al. 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. Lancet Oncol. 2010;11:121–8.		
Sección 2: EVALUACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO		
	Criterios de evaluación	¿En qué medida se cumple este criterio?
2.1	Capacidad del estudio para minimizar sesgos. Escala:++,+,ó -.	+
2.2	En caso de +, ó -, ¿en qué sentido podría afectar el sesgo a los resultados del estudio?	La ausencia de cegamiento puede dar lugar a un sesgo de detección. Cuando el investigador que evalúa las medidas de resultado conoce a qué grupo de tratamiento fueron asignados los pacientes, existe mayor riesgo de que sus evaluaciones estén influenciadas por este hecho. Sin embargo, dado que las variables de resultado se basan en criterios de respuesta objetivos este sesgo es poco probable.
2.3	Teniendo en cuenta las consideraciones clínicas, tu evaluación de la metodología empleada y el poder estadístico del estudio ¿estás seguro que el efecto conseguido es debido a la intervención evaluada?	Sí
2.4	¿Los resultados del estudio son aplicables a la población diana objeto de estas recomendaciones?	La epidemiología del CPNM de la población oriental es distinta a la de la población europea.

Checklist SIGN para la lectura crítica de ensayos clínicos aleatorizados			
Referencia: Mok TS, Wu Y, Thongprasert S, Yang C, Saijo N, Sunpaweravong P, et al. Gefitinib or Carboplatin–Paclitaxel in Pulmonary Adenocarcinoma. N Engl J Med. 2009;947–57.			
Sección 1: VALIDEZ INTERNA			
Criterios de evaluación		¿En qué medida se cumple este criterio?	
1.1	¿Se dirige el estudio a una pregunta claramente formulada? Valorar la pregunta en términos de: Paciente, Intervención, Comparación y Resultados (Outcomes).	Se cumple adecuadamente	No se cumple adecuadamente
		Se cumple parcialmente	No sé
		Comentarios:	
1.2	¿Fue aleatoria la asignación de los sujetos a cada grupo?	Se cumple adecuadamente	No se cumple adecuadamente
		Se cumple parcialmente	No sé
		Comentarios	
1.3	¿Se utilizaron métodos de enmascaramiento adecuados en la aleatorización? Valorar si existió ocultación de la secuencia de aleatorización	Se cumple adecuadamente	No se cumple adecuadamente
		Se cumple parcialmente	No sé
		Comentarios: No se menciona.	
1.4	¿Se mantuvieron ciegos los pacientes y los investigadores en cuanto al tratamiento recibido? Valorar si es estudio es abierto, simple ciego, doble ciego, triple ciego o abierto con evaluación ciega de los resultados.	Se cumple adecuadamente	No se cumple adecuadamente
		Se cumple parcialmente	No sé
		Comentarios: No se cegó a los pacientes porque las vías de administración de los dos grupos son distintas.	

Checklist SIGN para la lectura crítica de ensayos clínicos aleatorizados. (Continuación)			
Referencia: Mok TS, Wu Y, Thongprasert S, Yang C, Saijo N, Sunpaweravong P, et al. Gefitinib or Carboplatin–Paclitaxel in Pulmonary Adenocarcinoma. N Engl J Med. 2009;947–57.			
Sección 1: VALIDEZ INTERNA. (Continuación)			
Criterios de evaluación		¿En qué medida se cumple este criterio?	
1.5	¿Fueron los dos grupos similares al inicio del estudio?	Se cumple adecuadamente Se cumple parcialmente	No se cumple adecuadamente No sé
Comentarios:			
1.6	¿Aparte del tratamiento, los grupos fueron tratados de igual modo?	Se cumple adecuadamente Se cumple parcialmente	No se cumple adecuadamente No sé
Comentarios:			
1.7	¿Los resultados relevantes se midieron de una forma estandarizada, válida y reproducible?	Se cumple adecuadamente Se cumple parcialmente	No se cumple adecuadamente No sé
Comentarios:			
1.8	¿El seguimiento fue completo? ¿Qué porcentaje de pacientes que inician el estudio se incluyen en el análisis?	Se cumple adecuadamente Se cumple parcialmente	No se cumple adecuadamente No sé
Comentarios:			
1.9	¿Se analizaron todos los sujetos en el grupo al que fueron originalmente asignados? (Análisis por intención de tratar).	Se cumple adecuadamente Se cumple parcialmente	No se cumple adecuadamente No sé
Comentarios:			
1.10	Si el estudio es multicéntrico ¿Son los resultados comparables entre los centros donde se realiza el estudio?	Se cumple adecuadamente Se cumple parcialmente	No se cumple adecuadamente No sé
Comentarios: El estudio se realiza en distintos países asiáticos, pero no se muestran los resultados por centro.			

Checklist SIGN para la lectura crítica de ensayos clínicos aleatorizados. (Continuación)		
Referencia: Mok TS, Wu Y, Thongprasert S, Yang C, Saijo N, Sunpaweravong P, et al. Gefitinib or Carboplatin–Paclitaxel in Pulmonary Adenocarcinoma. N Engl J Med. 2009;947–57.		
Sección 2: EVALUACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO		
	Criterios de evaluación	¿En qué medida se cumple este criterio?
2.1	Capacidad del estudio para minimizar sesgos. Escala:++,+,ó -.	+
2.2	En caso de +, ó -, ¿en qué sentido podría afectar el sesgo a los resultados del estudio?	<p>La ausencia de cegamiento puede dar lugar a un sesgo de detección. Cuando el investigador que evalúa las medidas de resultado conoce a qué grupo de tratamiento fueron asignados los pacientes, existe mayor riesgo de que sus evaluaciones estén influenciadas por este hecho. Sin embargo, dado que las variables de resultado se basan en criterios de respuesta objetivos este sesgo es poco probable.</p> <p>No se informa acerca del método usado para garantizar la ocultación de la secuencia de aleatorización, por lo que en el caso de que el método no sea adecuado podría producirse un sesgo de selección. Sin embargo, al menos en las características basales recogidas en la tabla de características basales parece que ambos grupos de tratamiento son comparables.</p>
2.3	Teniendo en cuenta las consideraciones clínicas, tu evaluación de la metodología empleada y el poder estadístico del estudio ¿estás seguro que el efecto conseguido es debido a la intervención evaluada?	Sí
2.4	¿Los resultados del estudio son aplicables a la población diana objeto de estas recomendaciones?	La epidemiología del CPNM de la población oriental es distinta a la de la población europea.

Checklist SIGN para la lectura crítica de ensayos clínicos aleatorizados			
Referencia: Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. N Engl J Med. [Internet]. 2010;362:2380–8.			
Sección 1: VALIDEZ INTERNA			
Criterios de evaluación		¿En qué medida se cumple este criterio?	
1.1	¿Se dirige el estudio a una pregunta claramente formulada? Valorar la pregunta en términos de: Paciente, Intervención, Comparación y Resultados (Outcomes).	Se cumple adecuadamente Se cumple parcialmente	No se cumple adecuadamente No sé
		Comentarios:	
1.2	¿Fue aleatoria la asignación de los sujetos a cada grupo?	Se cumple adecuadamente Se cumple parcialmente	No se cumple adecuadamente No sé
		Comentarios	
1.3	¿Se utilizaron métodos de enmascaramiento adecuados en la aleatorización? Valorar si existió ocultación de la secuencia de aleatorización	Se cumple adecuadamente Se cumple parcialmente	No se cumple adecuadamente No sé
		Comentarios: No se menciona.	
1.4	¿Se mantuvieron ciegos los pacientes y los investigadores en cuanto al tratamiento recibido? Valorar si es estudio es abierto, simple ciego, doble ciego, triple ciego o abierto con evaluación ciega de los resultados.	Se cumple adecuadamente Se cumple parcialmente	No se cumple adecuadamente No sé
		Comentarios: No se cegó a los pacientes porque las vías de administración de los dos grupos son distintas.	
1.5	¿Fueron los dos grupos similares al inicio del estudio?	Se cumple adecuadamente Se cumple parcialmente	No se cumple adecuadamente No sé
		Comentarios:	

Checklist SIGN para la lectura crítica de ensayos clínicos aleatorizados. (Continuación)			
Referencia: Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. N Engl J Med. [Internet]. 2010 Jun 24;362:2380–8.			
Sección 1: VALIDEZ INTERNA. (Continuación)			
Criterios de evaluación		¿En qué medida se cumple este criterio?	
1.6	¿Aparte del tratamiento, los grupos fueron tratados de igual modo?	Se cumple adecuadamente Se cumple parcialmente	No se cumple adecuadamente No sé
Comentarios:			
1.7	¿Los resultados relevantes se midieron de una forma estandarizada, válida y reproducible?	Se cumple adecuadamente Se cumple parcialmente	No se cumple adecuadamente No sé
Comentarios:			
1.8	¿El seguimiento fue completo? ¿Qué porcentaje de pacientes que inician el estudio se incluyen en el análisis?	Se cumple adecuadamente Se cumple parcialmente	No se cumple adecuadamente No sé
Comentarios:			
1.9	¿Se analizaron todos los sujetos en el grupo al que fueron originalmente asignados? (Análisis por intención de tratar).	Se cumple adecuadamente Se cumple parcialmente	No se cumple adecuadamente No sé
Comentarios:			
1.10	Si el estudio es multicéntrico ¿Son los resultados comparables entre los centros donde se realiza el estudio?	Se cumple adecuadamente Se cumple parcialmente	No se cumple adecuadamente No sé
Comentarios: El estudio se realiza en distintos países asiáticos, pero no se muestran los resultados por centro.			

Checklist SIGN para la lectura crítica de ensayos clínicos aleatorizados. (Continuación)**Referencia:**

Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. N Engl J Med. [Internet]. 2010;362:2380–8.

Sección 2: EVALUACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Criterios de evaluación		¿En qué medida se cumple este criterio?
2.1	Capacidad del estudio para minimizar sesgos. Escala: ++, +, ó -.	+
2.2	En caso de +, ó -, ¿en qué sentido podría afectar el sesgo a los resultados del estudio?	<p>La ausencia de cegamiento puede dar lugar a un sesgo de detección. Cuando el investigador que evalúa las medidas de resultado conoce a qué grupo de tratamiento fueron asignados los pacientes, existe mayor riesgo de que sus evaluaciones estén influenciadas por este hecho. Sin embargo, dado que se produjo una evaluación externa cegada de las pruebas de imagen y que las variables de resultado se basan en criterios de respuesta objetivos este sesgo es poco probable.</p> <p>No se informa acerca del método usado para garantizar la ocultación de la secuencia de aleatorización, por lo que en el caso de que el método no sea adecuado podría producirse un sesgo de selección. Sin embargo, al menos en las características basales recogidas en la tabla de características basales parece que ambos grupos de tratamiento son comparables.</p>
2.3	Teniendo en cuenta las consideraciones clínicas, tu evaluación de la metodología empleada y el poder estadístico del estudio ¿estás seguro que el efecto conseguido es debido a la intervención evaluada?	Sí
2.4	¿Los resultados del estudio son aplicables a la población diana objeto de estas recomendaciones?	La epidemiología del CPNM de la población oriental es distinta a la de la población europea.

Checklist SIGN para la lectura crítica de ensayos clínicos aleatorizados			
Referencia: Han J-Y, Park K, Kim S-W, Lee DH, Kim HY, Kim HT, et al. FIRST-SIGNAL: first-line single-agent irressa versus gemcitabine and cisplatin trial in never-smokers with adenocarcinoma of the lung. clin oncol.2012;30:1122-8.			
Sección 1: VALIDEZ INTERNA			
Criterios de evaluación		¿En qué medida se cumple este criterio?	
1.1	¿Se dirige el estudio a una pregunta claramente formulada? Valorar la pregunta en términos de: Paciente, Intervención, Comparación y Resultados (Outcomes).	Se cumple adecuadamente Se cumple parcialmente	No se cumple adecuadamente No sé
		Comentarios:	
1.2	¿Fue aleatoria la asignación de los sujetos a cada grupo?	Se cumple adecuadamente Se cumple parcialmente	No se cumple adecuadamente No sé
		Comentarios	
1.3	¿Se utilizaron métodos de enmascaramiento adecuados en la aleatorización? Valorar si existió ocultación de la secuencia de aleatorización	Se cumple adecuadamente Se cumple parcialmente	No se cumple adecuadamente No sé
		Comentarios: No se menciona.	
1.4	¿Se mantuvieron ciegos los pacientes y los investigadores en cuanto al tratamiento recibido? Valorar si es estudio es abierto, simple ciego, doble ciego, triple ciego o abierto con evaluación ciega de los resultados.	Se cumple adecuadamente Se cumple parcialmente	No se cumple adecuadamente No sé
		Comentarios: No se cegó a los pacientes porque las vías de administración de los dos grupos son distintas.	
1.5	¿Fueron los dos grupos similares al inicio del estudio?	Se cumple adecuadamente Se cumple parcialmente	No se cumple adecuadamente No sé
		Comentarios:	

Checklist SIGN para la lectura crítica de ensayos clínicos aleatorizados. (Continuación)			
Referencia: Han J-Y, Park K, Kim S-W, Lee DH, Kim HY, Kim HT, et al. FIRST-SIGNAL: first-line single-agent irressa versus gemcitabine and cisplatin trial in never-smokers with adenocarcinoma of the lung. J Clin Oncol. 2012;30:1122–8.			
Sección 1: VALIDEZ INTERNA. (Continuación)			
Criterios de evaluación		¿En qué medida se cumple este criterio?	
1.6	¿Aparte del tratamiento, los grupos fueron tratados de igual modo?	Se cumple adecuadamente Se cumple parcialmente	No se cumple adecuadamente No sé
		Comentarios:	
1.7	¿Los resultados relevantes se midieron de una forma estandarizada, válida y reproducible?	Se cumple adecuadamente Se cumple parcialmente	No se cumple adecuadamente No sé
		Comentarios:	
1.8	¿El seguimiento fue completo? ¿Qué porcentaje de pacientes que inician el estudio se incluyen en el análisis?	Se cumple adecuadamente Se cumple parcialmente	No se cumple adecuadamente No sé
		Comentarios:	
1.9	¿Se analizaron todos los sujetos en el grupo al que fueron originalmente asignados? (Análisis por intención de tratar).	Se cumple adecuadamente Se cumple parcialmente	No se cumple adecuadamente No sé
		Comentarios:	
1.10	Si el estudio es multicéntrico ¿Son los resultados comparables entre los centros donde se realiza el estudio?	Se cumple adecuadamente Se cumple parcialmente	No se cumple adecuadamente No sé
		Comentarios: El estudio se realiza en distintos países asiáticos, pero no se muestran los resultados por centro.	

Checklist SIGN para la lectura crítica de ensayos clínicos aleatorizados. (Continuación)**Referencia:**

Han J-Y, Park K, Kim S-W, Lee DH, Kim HY, Kim HT, et al. FIRST-SIGNAL: first-line single-agent irressa versus gemcitabine and cisplatin trial in never-smokers with adenocarcinoma of the lung. J Clin Oncol. 2012;30:1122–8.

Sección 2: EVALUACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Criterios de evaluación		¿En qué medida se cumple este criterio?
2.1	Capacidad del estudio para minimizar sesgos. Escala: ++, +, ó -.	+
2.2	En caso de +, ó -, ¿en qué sentido podría afectar el sesgo a los resultados del estudio?	<p>La ausencia de cegamiento puede dar lugar a un sesgo de detección. Cuando el investigador que evalúa las medidas de resultado conoce a qué grupo de tratamiento fueron asignados los pacientes, existe mayor riesgo de que sus evaluaciones estén influenciadas por este hecho. Sin embargo, dado que las variables de resultado se basan en criterios de respuesta objetivos este sesgo es poco probable.</p> <p>No se informa acerca del método usado para garantizar la ocultación de la secuencia de aleatorización, por lo que en el caso de que el método no sea adecuado podría producirse un sesgo de selección. Sin embargo, al menos en las características basales recogidas en la tabla de características basales parece que ambos grupos de tratamiento son comparables.</p>
2.3	Teniendo en cuenta las consideraciones clínicas, tu evaluación de la metodología empleada y el poder estadístico del estudio ¿estás seguro que el efecto conseguido es debido a la intervención evaluada?	Sí
2.4	¿Los resultados del estudio son aplicables a la población diana objeto de estas recomendaciones?	La epidemiología del CPNM de la población oriental es distinta a la de la población europea.

Bibliografía

1. Garrido P, de Castro J, Concha Á, Felip E, Isla D, López-Ríos F, et al. Guidelines for biomarker testing in advanced non-small-cell lung cancer. A national consensus of the Spanish Society of Medical Oncology (SEOM) and the Spanish Society of Pathology (SEAP). *Clin Transl Oncol*. 2012;14:338–49.
2. García-Foncillas J, Garrido P, Gómez J, Palacios J, Tarón M. Recomendaciones para la determinación de las mutaciones del gen EGFR en el carcinoma de pulmón no microcítico. *Rev Esp Patol*. 2011;44:17–31.
3. Mccune JS, Frieze Da. Lung cancer. En: di Piro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Well BG, Posey M, eds. *Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach*. 8th ed. [s.l.]: McGraw-Hill Global Education Holdings; 2011. p. 2157–73.
4. Villanueva-Herrera S, Ortega-García MP, Camps-Herrero C, Blasco-Segura P. Study of use of perimetrexed in non-small cell lung cancer. *Farm Hosp*. 2010;34:194–203.
5. Paz-Ares LG, Altug S, Vaury AT, Jaime JC, Russo F, Visseren-Grul C. Treatment rationale and study design for a phase III, double-blind, placebo-controlled study of maintenance perimetrexed plus best supportive care versus best supportive care immediately following induction treatment with perimetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small cell lung cancer. *BMC cancer*. 2010;10:85.
6. European Medicine Agency (EMA). Tarceva. Assessment report [Internet]. Londres: EMA; nov 2007 [citado 20 jun 2013]. 44p. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000618/WC500033991.pdf
7. Nachtnebel A. Gefitinib (Iressa®) for the 1st-line treatment of non-small cell lung cancer. [Internet]. Viena: Institute for Health Technology Assessment, Ludwig Boltzmann Gesellschaft; 2011. [citado 20 jun 2013]. 19p. URL: http://eprints.hta.lbg.ac.at/935/1/DSD_HSO_Nr.06_Update2011.pdf
8. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2002;346:92–8.
9. Scagliotti GV, Parikh P, Von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus perimetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26:3543–51.
10. National Comprehensive Cancer Network (NCCN), NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-small cell lung cancer [Internet]. Version 2.2013. Fort Washington: NCCN; 2013 [citado 20 jun 2013]. 138p. URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf
11. Peters S, Adjei AA, Gridelli C, Reck M, Kerr K, Felip E, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2012;23 Suppl 7:vii56–64.

12. European Medicine Agency (EMA). Ficha técnica o resumen de las características del producto: Tarceva® [Internet]. Londres: EMA; 2011 [citado 20 jun 2013]. 90p. EMEA/H/C/000618. URL: http://www.emea.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000618/WC500033994.pdf
13. European Medicines Agency (EMA). Iressa (gefitinib): EPAR summary for the public [Internet]. Londres: EMA; 2009 [citado 20 jun 2013]. 2p. EMEA/280173/2009. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001016/WC500036358.pdf
14. Gao G, Ren S, Li A, Xu J, Xu Q, Su C, et al. Epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor therapy is effective as first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with mutated EGFR: a meta-analysis from six phase III randomized controlled trials. *Int J Cancer*. 2012;131:E822–9.
15. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). SIGN 50: A guideline developer's handbook [Internet]. Edimburg: Healthcare Improvement Scotland; c2001-2013. Annex D: Methodology Checklist 2: randomised controlled trials; [citado 20 jun 2013]. URL: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/checklist2.html>
16. National Clinical Guideline Centre (NICE). Erlotinib for the first-line treatment of locally advanced or metastatic EGFR-TK [Internet]. Londres: NICE; 2012 [citado 20 jun 2013]. NICE Technology appraisal guidance 258. URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13773/59789/59789.pdf>
17. Bagust A, Beale S, Blundell M, Boland A, Dickson R, Dundar Y, et al. Erlotinib for the first-line treatment of EGFR-TK mutation positive non-small cell lung cancer [Internet]. Liverpool: University of Liverpool, LRiG; 2011 [citado 20 jun 2013]. 65p. Proyecto nº 11/08 del Programa NIHR HTA. URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13553/58173/58173.pdf>
18. Márquez E, Martínez MJ, Alegre EJ, Monje P, Martínez C, López JF. Erlotinib en cáncer de pulmón no microcítico EGFR M+ [Internet]. [s.l.]: [Junta de Andalucía]; 2012. [citado 20 jun 2013]. (Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía). URL: <http://www.sas.junta-andalucia.es/library/plantillas/externa.asp?pag=../publicaciones/datos/321/html/Home.htm>
19. Nachtnebel A. Erlotinib (Tarceva®) for the firstline treatment of patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer with EGFR activating mutations [Internet]. Viena: Institute for Health Technology Assessment, Ludwig Boltzmann Gesellschaft; 2012 [citado 20 jun 2013]. 21p. URL: http://eprints.hta.lbg.ac.at/941/1/DSD_HSO_Nr.22.pdf
20. Zhou C, Wu Y-L, Chen G, Feng J, Liu X-Q, Wang C, et al. 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;12:735–42.
21. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, 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*. 2012;13:239–46.

22. Han JY, Park K, Kim SW, Lee DH, Kim HY, Kim HT, et al. FIRST-SIGNAL: first-line single-agent irressa versus gemcitabine and cisplatin trial in never-smokers with adenocarcinoma of the lung. *J Clin Oncol.* 2012;30:1122–8.
23. Lima JPDSN, dos Santos LV, Sasse EC, Sasse AD. Optimal duration of first-line chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer: a systematic review with meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2009;45:601–7.
24. Park JO, Kim SW, Ahn JS, Suh C, Lee JS, Jang JS, et al. Phase III trial of two versus four additional cycles in patients who are nonprogressive after two cycles of platinum-based chemotherapy in non small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25:5233–9.
25. European Society for Medical Oncology (ESMO) [Internet]. Suiza: ESMO; c2013. EMCTO 2013 news: First-line gefitinib effective and well tolerated in Caucasian patients with EGFR mutation-positive NSCLC; 10 may 2013 [citado 20 jun 2013]; [2p.]. URL: <http://www.esmo.org/Conferences/Past-Conferences/EMCTO-2013-Lung-Cancer/News/First-line-gefitinib-effective-and-well-tolerated-in-Caucasian-patients-with-EGFR-mutation-positive-NSCLC>
26. Ku GY, Haaland BA., de Lima Lopes G. Gefitinib vs. chemotherapy as first-line therapy in advanced non-small cell lung cancer: meta-analysis of phase III trials. *Lung Cancer.* 2011;74:469–73.
27. National Clinical Guideline Centre (NICE). Gefitinib for the first-line treatment of locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer [Internet]. Londres: NICE; 2010 [citado 20 jun 2013]. NICE technology appraisal Guidance 192. URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13058/49880/49880.pdf>
28. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med.* 2010;362:2380–8.
29. Wells GA, Sultan SA, Chen L, Khan M, Coyle D. Indirect treatment comparison (ITC) [software en internet]. Version 1.0. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009. URL: <http://www.cadth.ca/en/resources/about-this-guide/download-software>
30. González-Carrascosa Vega T, González Macías MP, Martínez Bautista MJ. Gefitinib en carcinoma de pulmón no microcítico [Internet]. [s.l.]: [Junta de Andalucía]; 2010 oct. [citado 20 jun 2013]. 18 p. (Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía). URL: http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Documents/efitinib_CPNM_GFTHA_def_03_2011.doc

AGENCIA DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS
SANITARIAS DE ANDALUCÍA (AETSA)

Avda. de la Innovación s/n. Edificio ARENA 1.
41020 Sevilla. España (Spain)
Tlf. +34 955 006 309 / Fax +34 955 006 327

www.juntadeandalucia.es/salud/AETSA

