

AGENCIA DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
DE ANDALUCÍA (AETSA)

**Recomendaciones para la
elección y monitorización del
tratamiento en primera línea
de cáncer de pulmón no
microcítico en estadio avanzado
o metastásico, con mutación
activadora del EGFR con
inhibidores de la tirosin kinasa
(erlotinib y gefitinib)**

Recomendaciones de uso

CONSEJERÍA DE IGUALDAD, SALUD Y
POLÍTICAS SOCIALES

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

Recomendaciones de uso

Recomendaciones para la elección y monitorización del tratamiento en primera línea de cáncer de pulmón no microcítico en estadio avanzado o metastásico, con mutación activadora del EGFR con inhibidores de la tirosin kinasa (erlotinib y gefitinib)



CONSEJERÍA DE IGUALDAD, SALUD Y POLÍTICAS SOCIALES
Avda. de la Innovación s/n. Edificio ARENA 1. Planta baja
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_9-2

Recomendaciones para la elección y monitorización del tratamiento en primera línea de cáncer de pulmón no microcítico en estadio avanzado o metastásico, con mutación activadora del EGFR, con inhibidores de la tirosin kinasa (erlotinib y gefitinib)

Recomendaciones de uso

Grupo de trabajo para la elaboración de Recomendaciones de uso de los inhibidores de la tirosin kinasa (erlotinib y gefitinib) en cáncer del pulmón no microcítico

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía

CONSEJERÍA DE IGUALDAD, SALUD Y POLÍTICAS SOCIALES

JUNTA DE ANDALUCÍA

Autores: Grupo de trabajo para la elaboración de Recomendaciones de uso de los inhibidores de la tirosin kinasa (erlotinib y gefitinib) en cáncer del pulmón no microcítico.

Septiembre de 2013

ANDALUCÍA: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía. Grupo de trabajo para la elaboración de Recomendaciones de uso de los inhibidores de la tirosin kinasa (erlotinib y gefitinib) en cáncer de pulmón no microcítico.

Recomendaciones para la elección y monitorización del tratamiento en primera línea de cáncer de pulmón no microcítico en estadio avanzado o metastásico, con mutación activadora del EGFR, con inhibidores de la tirosin kinasa (erlotinib y gefitinib) / Grupo de trabajo para la elaboración de Recomendaciones de uso de los inhibidores de la tirosin kinasa (erlotinib y gefitinib) en cáncer de pulmón no microcítico.. – Sevilla. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, 2013.

62 p; 29,7 cm.

ISBN: 978-84-15600-36-7

1. Carcinoma de pulmón de células no pequeñas / farmacoterapia 2. Antineoplásicos / uso terapéutico 3. Quinazolininas / uso terapéutico I. Andalucía. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

El presente documento constituye las **Recomendaciones para la elección y monitorización del tratamiento en primera línea de cáncer de pulmón no microcítico en estadio avanzado o metastásico, con mutación activadora del EGFR, con inhibidores de la tirosin kinasa (erlotinib y gefitinib)**. Este documento está basado en parte en el informe de evaluación de medicamentos con número 2013_9-1 y título 'Erlotinib y gefitinib en primera línea de cáncer de pulmón no microcítico en estadio avanzado o metastásico, con mutación activadora del EGFR'. Ambos documentos, están disponibles en la página Web de AETSA.

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: 978-84-15600-36-7

Cita sugerida: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía. Grupo de trabajo para la elaboración de Recomendaciones de Uso de los Inhibidores de la Tirosin Kinasa (erlotinib y gefitinib) en Cáncer de Pulmón No Microcítico. Recomendaciones para la elección y monitorización del tratamiento en primera línea de cáncer de pulmón no microcítico en estadio avanzado o metastásico, con mutación activadora del EGFR, con inhibidores de la tirosin Kinasa (erlotinib y gefitinib). Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; 2013.

Autoría

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía. Grupo de trabajo para la elaboración de Recomendaciones de Uso de los Inhibidores de la Tirosin Kinasa (erlotinib y gefitinib) en Cáncer de Pulmón No Microcítico

Grupo de trabajo

Equipo de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía. AETSA

Laila Abdel-Kader-Martín. *Especialista en Farmacia Hospitalaria. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.*

María Auxiliadora Castillo-Muñoz. *Especialista en Farmacia Hospitalaria. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.*

Carmen Beltrán-Calvo. *Jefa del Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.*

Rebeca Isabel-Gómez. *Licenciada en Documentación. Servicio de Documentación e información.*

Antonio Romero-Tabares. *Doctor en Medicina. Jefe del Servicio de Documentación e Información.*

Teresa Molina-López. *Directora de la AETSA.*

Asesores clínicos (por orden alfabético)

Emilio Alegre-del-Rey. *FEA de Farmacia Hospitalaria. UGC de Farmacia. Hospital Puerto Real.*

Francisco Javier Bautista-Paloma. *Director del Plan de Armonización en Farmacia y Uso Adecuado de los Medicamentos en el Sistema Sanitario Público de Andalucía. Director de la UGC Farmacia Hospitalaria. Hospital Virgen del Rocío.*

Reyes Bernabé-Caro. *FEA de Oncología Médica. UGC de Oncohematología, Hematología y Anatomía Patológica. Hospital Virgen de Valme.*

Beatriz García-Robredo. *Especialista en Farmacia Hospitalaria. Servicio de Promoción del Uso Racional del Medicamento. Subdirección de Farmacia Dirección General de Asistencia Sanitaria y Resultados en Salud. Servicio Andaluz de Salud.*

Luis Paz-Ares-Rodríguez. *FEA de Oncología Médica. Director UGC de Oncología Integral. Hospital Virgen del Rocío.*

José Manuel Trigo-Pérez. *FEA de Oncología Médica. UGC de Oncología Médica y Radioterápica. Hospital Virgen de la Victoria.*

Inmaculada Vallejo-Rodríguez. *FEA de Farmacia Hospitalaria. UGC Interniveles de Farmacia Hospitalaria. Hospital Virgen de las Nieves.*

Coordinación

Carmen Beltrán-Calvo. *Jefa del Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. AETSA*

Dirección

Javier Bautista-Paloma. *Director del Plan de Armonización en Farmacia y Uso Adecuado de los Medicamentos en el SSPA.*

Teresa Molina-López. *Directora de la AETSA.*

Fecha finalización: septiembre de 2013

Contribución de los autores

TML, JBP y CBC han intervenido en la planificación, desarrollo y supervisión del proyecto. CBC ha realizado la coordinación técnica del proyecto.

LA-KM, EAR, JBP, CBC RBC, MACM, TML, LP-AR, JMTP, IVR, han intervenido en la detección de las áreas de incertidumbre y la delimitación de las preguntas clínicas de eficacia, seguridad y eficiencia.

RIG y ART han realizado las búsquedas bibliográficas de la literatura, documentación y normalización bibliográfica.

LA-KM, MACM y BGR han realizado la selección de artículos. LA-KM y MACM además han realizado la síntesis, análisis e interpretación de los resultados, las tablas de evidencia y de juicio ponderado y la redacción del documento.

Todos los autores han revisado y aprobado el documento.

Conflictos de intereses

EAR ha recibido honorarios por su participación en conferencias y seminarios o por la escritura de artículos o editoriales de las sociedades científicas SAFH y SEFH.

RBC ha recibido honorarios por su participación en conferencias y seminarios, por parte de las empresas farmacéuticas Roche y Astra Zeneca.

LPAR ha participado como asesor científico en el proceso de *early drug development* de las empresas farmacéuticas Roche y Astra Zeneca. Ha recibido el premio Roche 2008 para investigación y ha participado en ensayos clínicos promovidos por Roche y Astra Zeneca a través de contratos o convenios gestionados por la fundación FISEVI. Ha recibido honorarios de Roche por su participación en simposios satélites.

JMTP ha recibido honorarios por su participación en conferencias y seminarios, por parte de la empresa farmacéutica Roche.

El resto de autores declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

El formulario de declaración de conflictos de intereses se encuentra en el Anexo 5.

Índice

Listado de abreviaturas.....	6
Preguntas a responder	7
Recomendaciones	8
Introducción.....	10
Justificación.....	11
Alcance	12
Objetivos	13
Metodología	14
1.- Constitución del grupo de trabajo	14
2.- Definición de las preguntas de investigación.....	14
3.- Búsqueda bibliográfica selección y lectura crítica	14
4.- Formulación de las recomendaciones	15
Eficacia, seguridad y eficiencia de erlotinib/gefitinib.....	16
Criterios de inicio, monitorización y retirada de erlotinib/gefitinib	20
Anexos	23
Anexo 1. Grados de recomendación y niveles de evidencia científica del SIGN	23
Anexo 2. Tablas de síntesis de evidencia (SIGN) y juicio ponderado para establecer las recomendaciones.....	25
Anexo 3. Calidad de los ECAs	43
Anexo 4. Estrategias de búsqueda	55
Anexo 5. Modelo de declaración de conflictos de intereses	57
Bibliografía	60

Listado de abreviaturas

AETSA: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía

CADTH: *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*

CIT: Comparaciones indirectas de tratamiento

CPNM: Cáncer de Pulmón no microcítico

EAs: Eventos adversos

EAGs: Eventos adversos graves

ECA: Ensayo clínico aleatorizado

EE: Enfermedad estable

EGFR: Receptor del factor de crecimiento epidérmico

EMA. *European Medicines Agency*

EPAR: *European Public Assessment Report*

ETS: Evaluación de tecnologías sanitarias

FDA: *Food and Drug Administration*

FEA.:Facultativo Especialista de Área

HR: *Hazard ratio*

IC: Intervalo de confianza

NICE: *National Institute for Health and Clinical Excellence*

PE: Progresión de la enfermedad

RECIST: Criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos

PVL: Precio Venta Laboratorio

RS: Revisión sistemática

RC: Respuesta completa

RP: Respuesta parcial

SG: Supervivencia global

SLP: Supervivencia Libre de Progresión

SSPA: Servicio Sanitario Público Andaluz

TR: Tasa de respuesta

TK: Tirocin Kinasa

UGC: Unidad de Gestión Clínica

Preguntas a responder

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

En relación al posicionamiento terapéutico de las diferentes alternativas disponibles, se plantean las siguientes preguntas:

- ¿Presentan erlotinib y gefitinib una eficacia comparable en primera línea de tratamiento en pacientes adultos con CPNM en estadio avanzado o metastásico, con mutación activadora de EGFR?
- ¿Presentan erlotinib y gefitinib una seguridad comparable en primera línea de tratamiento en pacientes adultos con CPNM en estadio avanzado o metastásico, con mutación activadora de EGFR?
- ¿Presentan erlotinib y gefitinib una eficiencia comparable en primera línea de tratamiento de pacientes adultos con CPNM en estadio avanzado o metastásico, con mutación activadora de EGFR?
- ¿Existen subgrupos de pacientes en los que la relación beneficio/riesgo con estos medicamentos sea más favorable?
- ¿Cuáles deberían ser los criterios de inicio del tratamiento?
- ¿Con qué frecuencia debería valorarse la eficacia y seguridad del tratamiento?
- ¿Qué variables servirán para la monitorización del tratamiento con erlotinib y gefitinib?
- ¿Cuándo se consideraría que el tratamiento está siendo efectivo / inefectivo?
- ¿Cuándo estaría indicada la retirada del tratamiento?

Recomendaciones

Las recomendaciones que se presentan a continuación se han formulado siguiendo la metodología propuesta por la *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)*, (Anexo1).

Las recomendaciones podrán verse modificadas por nuevos datos disponibles en el futuro, y por tanto, en el caso de que se publique nueva evidencia científica relevante en el tratamiento de pacientes con cancer de pulmón no microcítico (CPNM) en estadio avanzado o metastásico, con mutación activadora del Receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), este documento de recomendaciones deberá ser sometido a revisión.

Recomendaciones en pacientes con CPNM en estadio avanzado o metastásico, con mutación activadora de EGFR	
	Grado de recomendación
EFICACIA	
En pacientes de CPNM en estadio avanzado o metastásico, con mutación activadora del EGFR, que sean candidatos al tratamiento con inhibidores de la Tirosin Kinasa (TK), tanto erlotinib como gefitinib se consideran alternativas válidas de eficacia similar.	D
SEGURIDAD	
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 TK, tanto erlotinib como gefitinib presentan un perfil de seguridad similar.	D
EFICIENCIA	
En pacientes de CPNM en estadio avanzado o metastásico, con mutación activadora del EGFR, que sean candidatos al tratamiento con inhibidores de la TK, tanto erlotinib como gefitinib se consideran alternativas válidas de eficacia similar. La elección de uno u otro inhibidor de la TK debiera tener en cuenta en pacientes candidatos a ambos, el precio, cuando no existan factores clínicos que condicionen la elección.	D
EFICACIA SEGÚN EL HÁBITO TABÁQUICO	
En pacientes de CPNM en estadio avanzado o metastásico, con mutación activadora del EGFR, que sean candidatos al tratamiento con inhibidores de la TK, tanto erlotinib como gefitinib se consideran alternativas válidas de eficacia similar, independientemente del hábito tabáquico de los pacientes.	C
CRITERIOS DE INICIO DEL TRATAMIENTO	
En pacientes de CPNM en estadio avanzado o metastásico, con mutación activadora del EGFR, se recomienda iniciar tratamiento en primera línea, con erlotinib o gefitinib si se cumplen los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> - Enfermedad medible o evaluable en estadio IIIb-IV de CPNM. - Presencia de mutación activadora de EGFR. - Pacientes sin metástasis cerebrales o con metástasis cerebrales que no estén en progresión. - Edad mayor de 18 años. 	C

Recomendaciones en pacientes con CPNM en estadio avanzado o metastásico, con mutación activadora de EGFR (Continuación)	
	Grado de recomendación
FRECUENCIA DE MONITORIZACIÓN DEL TRATAMIENTO	
En pacientes de CPNM en estadio avanzado o metastásico, con mutación activadora del EGFR, en tratamiento en primera línea, con erlotinib o gefitinib la respuesta al tratamiento debe monitorizarse con una frecuencia de 8 semanas los 4 primeros meses y a partir del 4º mes cada 12 semanas (en los pacientes sin evidencia de progresión clínica).	√
CRITERIOS PARA MONITORIZAR LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO	
En pacientes de CPNM en estadio avanzado o metastásico, con mutación activadora del EGFR, en tratamiento en primera línea, con erlotinib o gefitinib la respuesta al tratamiento debe evaluarse a través de los criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos RECIST (respuesta completa (RC), respuesta parcial (RP), enfermedad estable (EE) o progresión de la enfermedad (PE)) y los efectos adversos.	A
CRITERIOS DE EFICACIA Y CRITERIOS DE INEFICACIA DEL TRATAMIENTO	
7.1. En pacientes de CPNM en estadio avanzado o metastásico, con mutación activadora del EGFR, en tratamiento en primera línea, con erlotinib o gefitinib se considera que el tratamiento es eficaz cuando se produce de acuerdo con los criterios RECIST, una respuesta completa, una respuesta parcial o estabilización de la enfermedad y se juzga un beneficio clínico para el paciente. 7.2. En pacientes de CPNM en estadio avanzado o metastásico, con mutación activadora del EGFR, en tratamiento en primera línea, con erlotinib o gefitinib se considera que el tratamiento es ineficaz cuando se produce progresión de la enfermedad como mejor respuesta.	A
CRITERIOS DE RETIRADA DEL TRATAMIENTO	
En pacientes de CPNM en estadio avanzado o metastásico, con mutación activadora del EGFR, en tratamiento en primera línea, con erlotinib o gefitinib que presenten progresión sistémica de la enfermedad clínicamente relevante, toxicidad inaceptable, o un deterioro del estado global del paciente se recomienda la retirada del tratamiento.	A

Introducción

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 2012(1).

El CPNM constituye el 87 % de todos los casos de cáncer de pulmón. Es un agregado heterogéneo de histologías, siendo los tipos histológicos más frecuentes el epidermoide/escamoso, el adenocarcinoma y el carcinoma de células grandes o indiferenciado(2).

Actualmente, en pacientes sin mutaciones en el 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 de tratamiento 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(3,4).

En pacientes con mutaciones en EGFR, los inhibidores de la TK del EGFR como erlotinib y gefitinib se recomiendan como tratamiento estándar en primera línea en pacientes con CPNM avanzado o metastásico (3 – 5).

Justificación

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 Sistema Sanitario Público de Andalucía (SSPA), solicitaron a la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA) la formación de un grupo de trabajo multidisciplinar para la elaboración de recomendaciones sobre la eficacia, seguridad, eficiencia y monitorización de los criterios de uso de los inhibidores de la TK (erlotinib y gefitinib) para el tratamiento en primera línea de pacientes con CPNM en estadio avanzado o metastásico con mutación activadora de EGFR.

Alcance

Estas recomendaciones abordan el tratamiento con erlotinib y gefitinib para el tratamiento de primera línea de pacientes con CPNM en estadio avanzado o metastásico, con mutación activadora de EGFR.

Las recomendaciones se centran principalmente en la evaluación de la eficacia, seguridad y eficiencia comparada y en el posicionamiento terapéutico de los dos inhibidores de la TK, así como, en el establecimiento de los criterios de inicio, monitorización y retirada de los mismos.

En este documento no se recogen recomendaciones sobre el manejo de complicaciones derivadas del tratamiento, ni del manejo de pacientes en situaciones especiales.

Estas recomendaciones están dirigidas a todos los profesionales sanitarios pertenecientes al SSPA y especialmente a médicos especialistas en oncología.

Objetivos

El objetivo principal de este documento es establecer recomendaciones para la elección del tratamiento con inhibidores de la tirosina kinasa, en primera línea de CPNM en estadio avanzado o metastásico, con mutación activadora de EGFR y para la monitorización del mismo. En definitiva, se trata de recomendaciones basadas en criterios de eficacia, seguridad y eficiencia, que garanticen una atención sanitaria de calidad, equitativa y acorde con los principios de uso racional de los medicamentos.

A continuación se describen los objetivos concretos:

- Evaluación de la eficacia comparada de los dos agentes (erlotinib y gefitinib) en pacientes en primera línea de CPNM en estadio avanzado o metastásico, con mutación activadora de EGFR.
- Evaluación de la seguridad comparada de los dos agentes (erlotinib y gefitinib) en pacientes en primera línea de CPNM en estadio avanzado o metastásico, con mutación activadora de EGFR.
- Evaluación de la eficiencia de los dos agentes (erlotinib y gefitinib) en pacientes en primera línea de CPNM en estadio avanzado o metastásico, con mutación activadora de EGFR.
- Determinar si existen subgrupos de pacientes en los que la relación beneficio/riesgo con estos agentes sea más favorable.
- Determinar criterios de inicio, monitorización y retirada del tratamiento con los dos agentes (erlotinib y gefitinib) en pacientes en primera línea de CPNM en estadio avanzado o metastásico, con mutación activadora de EGFR.

Metodología

La metodología de trabajo para la elaboración de este documento se ha estructurado en las siguientes fases:

1.- Constitución del grupo de trabajo

El grupo de trabajo estuvo integrado por 13 profesionales pertenecientes al SSPA, entre los que se encontraban especialistas en oncología y farmacia hospitalaria, así como expertos en documentación e información y evaluadores. La coordinación y dirección del grupo de trabajo se realizó desde la AETSA.

2.- Definición de las preguntas de investigación

En primer lugar, el grupo de trabajo identificó las áreas de incertidumbre en relación con el posicionamiento terapéutico de los inhibidores de la TK, erlotinib y gefitinib, en el tratamiento de primera línea de pacientes con CPNM en estadio avanzado o metastásico, con mutación activadora de EGFR.

Posteriormente se formularon las preguntas clínicas estructuradas en formato PICO, lo que permitió definir el tipo de paciente o población de interés, las alternativas clínicas disponibles y las variables resultado a medir.

3.- Búsqueda bibliográfica selección y lectura crítica

La elaboración de las recomendaciones se basa en parte, en el informe de evaluación "Erlotinib y gefitinib en primera línea de cáncer de pulmón no microcítico en estadio avanzado o metastásico, con mutación activadora del EGFR" (6).

La metodología detallada para la evaluación de la eficacia, seguridad y eficiencia se encuentra en el capítulo correspondiente del informe(6). A continuación se realiza un breve resumen de la misma.

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 otras fuentes de información y mediante la búsqueda manual cruzada de los estudios relevantes. Posteriormente, se realizó una búsqueda exhaustiva de Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECAs) en las bases de datos MEDLINE (Ovid) y EMBASE, con objeto de averiguar si en el periodo posterior a la Revisión Sistemática (RS) se publicó nueva bibliografía que modificase las conclusiones de la RS. La búsqueda comprendió el periodo del 1 de enero de 2011 hasta el 29 de marzo de 2013.

Para responder a los objetivos de inicio, monitorización y retirada del tratamiento, además se realizaron búsquedas también en diversas páginas web que pudieran disponer de guías de práctica clínica: *Trip Database*, *Nacional Guideline Clearing House*, *SIGN*, *NICE*, *GuiaSalud*, *Fisterra* y *The New Zealand Guidelines Group*.

Los criterios de inclusión están descritos de manera detallada en el informe "Erlotinib y gefitinib en primera línea de cáncer de pulmón no microcítico en estadio avanzado o metastásico, con mutación activadora del EGFR".(6).

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 para minimizar los sesgos.

La calidad de la evidencia de los estudios incluidos se evaluó mediante la escala pertinente en cada caso.

4.- Formulación de las recomendaciones

Para responder a las áreas de incertidumbre, la AETSA proporcionó al grupo de trabajo la siguiente información:

- El informe “Erlotinib y gefitinib en primera línea de cáncer de pulmón no microcítico en estadio avanzado o metastásico, con mutación activadora del EGFR” (6).
- Las tablas con el resumen y la clasificación de la evidencia científica disponible así como el juicio ponderado de la misma.
- La propuesta de recomendación, teniendo en cuenta los aspectos anteriores.

Para graduar las recomendaciones se usaron los niveles de evidencia científica y grados de recomendación modificados de la Red Escocesa Intercolegiada sobre Guías de Práctica Clínica (*Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SIGN*) (Anexo 1)¹. Cada miembro del grupo de trabajo revisó la propuesta de recomendaciones individualmente y realizó aquellas aportaciones que estimó oportunas en cada caso. Cada uno de los comentarios fue valorado por todo el grupo de trabajo para su inclusión en el documento.

Finalmente las recomendaciones fueron aprobadas por los miembros del grupo de trabajo.

En caso que surja nueva evidencia que pueda modificar las recomendaciones realizadas, este documento deberá actualizarse incorporando esa nueva evidencia.

¹ Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) SIGN 50: a guideline developer's handbook. Edimburg: Healthcare Improvement Scotland; 2008.

Eficacia, seguridad y eficiencia de erlotinib/gefitinib

1. ¿Presentan erlotinib y gefitinib una eficacia comparable en primera línea de tratamiento, en pacientes adultos con CPNM en estadio avanzado o metastásico, con mutación activadora de EGFR?

En pacientes con mutaciones en EGFR, los inhibidores de la 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 (3 – 5,7).

Esto se basa en la evidencia derivada de los 4 ECAs de gefitinib (8 – 11) frente a doblete de quimioterapia incluyendo platino y a los 2 ECAs de erlotinib (12,13) frente a doblete de quimioterapia incluyendo platino.

Sin embargo, para comparar la efectividad relativa 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 ambas alternativas, en este tipo de pacientes.

En ausencia de este tipo de ensayos, para realizar estimaciones de la eficacia comparada, las Comparaciones Indirectas de Tratamiento (CIT) pueden ser una metodología válida si se cumplen los supuestos necesarios (similitud y heterogeneidad) (14).

Se localizaron dos informes de evaluación (15,16) que realizaron CIT de erlotinib y gefitinib (Anexo 1, ver Tabla 1a y Tabla 1b):

- National Clinical Guideline Centre (NICE). Erlotinib for the first-line treatment of locally advanced or metastatic EGFR-TK. Londres: NICE; 2012. NICE Technology appraisal guidance 258. (15).
- Márquez E, Martínez MJ, Alegre EJ, Monje P, Martínez C LJ. Erlotinib en cáncer de pulmón no microcítico EGFR M+; 2012. (Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía). (16).

En el informe del **NICE**(15) la *Hazard ratio* (HR) de erlotinib frente a gefitinib para la variable supervivencia libre de progresión (SLP) varió entre 0,36 (IC 95 %: 0,22 – 0,59) y 0,82 (IC 95 %: 0,54 – 1,26) en función de la combinación de estudios elegida en la CIT. Desde el punto de vista del laboratorio fabricante de erlotinib, la estimación más apropiada de la eficacia clínica comparada de erlotinib y gefitinib fue la CIT de EURTAC (población europea) con el metaanálisis de gefitinib (población asiática), en la que no se observaron diferencias significativas 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 y a la heterogeneidad y ausencia de similitud entre ellos (diferencias étnicas de la población de estudio, tipo de mutación, tipo de doblete de quimioterapia basado en platino). Por ello, concluyen que la evidencia disponible es insuficiente para sugerir diferencias en la eficacia clínica entre erlotinib y gefitinib, y que erlotinib y gefitinib son tratamientos muy similares con una eficacia similar.

El informe de **Márquez E, et al.**(16) realiza una CIT con los estudios más homogéneos entre sí por el comparador utilizado (doblete basado en carboplatino) y por el propio diseño del estudio, que incluye desde el inicio sólo a pacientes con mutación + y población asiática en ambos casos. Estos ECAs son el de Maemondo M, *et al.* (2010) para gefitinib vs. carboplatino + paclitaxel, y el ECA OPTIMAL para erlotinib vs. carboplatino + gemcitabina. Tras realizar una CIT ajustada por el método de Butcher B, *et al.*, los resultados obtenidos fueron favorables a erlotinib (HR:0,53; IC 95 %: 0,30 – 0,94). Sin embargo los autores comentan que el resultado de la CIT para la variable SLP tiene un potencial de sesgo elevado y que no se puede avalar fehacientemente la superioridad de ninguno de los fármacos en esta población, debido a las limitaciones de la CIT, 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 concluyen que en pacientes con EGFR M+, erlotinib y gefitinib son alternativas terapéuticas equivalentes.

2. ¿Presentan erlotinib y gefitinib una seguridad comparable en primera línea de tratamiento, en pacientes adultos con CPNM en estadio avanzado o metastásico, con mutación activadora de EGFR?

No se localizó evidencia directa, ni CIT ajustadas que comparen la seguridad entre erlotinib y gefitinib. En cambio, se localizaron dos informes de evaluación de tecnologías sanitarias (7,4) uno que analiza la evidencia de los ECAs que comparan erlotinib vs. doblete de quimioterapia basado en platino y otro que analiza la evidencia disponible de los ECAs que comparan gefitinib vs. doblete de quimioterapia basado en platino (Anexo 1, ver Tabla 2a y Tabla 2b):

- Nachtnebel A. Gefitinib (Iressa®) for the 1st-line treatment of non-small cell lung cancer. Viena: Institute for Health Technology Assessment, Ludwig Boltzmann Gesellschaft; 2011. (7).
- Nachtnebel A. Erlotinib (Tarceva®) for the firstline treatment of patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer with EGFR activating mutations. Viena: Institute for Health Technology Assessment, Ludwig Boltzmann Gesellschaft; 2012. (4).

De estos dos informes (4,7) se deduce que los Efectos Adversos (**EAs**) de cualquier **grado más frecuentes** con gefitinib y erlotinib fueron *rash* cutáneo (66 % – 85 % de los pacientes con gefitinib y 49 % – 73 % de los pacientes con erlotinib, según los estudios) y diarrea (34 % – 54 % de los pacientes con gefitinib y 25 % – 57 % de los pacientes con erlotinib). Se observa también una mayor elevación de las enzimas hepáticas con gefitinib y erlotinib que con el doblete de quimioterapia basada en platino.

En cambio los **EAs hematológicos** en general fueron más frecuentes en los pacientes que recibieron quimioterapia.

La frecuencia global de **EAs de grado ≥ 3** fue superior en los pacientes que recibieron doblete de quimioterapia basada en platino, que en los que recibieron erlotinib o gefitinib.

Por tanto, en general puede considerarse que el perfil de seguridad de erlotinib y gefitinib es similar.

3. ¿Presentan erlotinib y gefitinib una eficiencia comparable en primera línea de tratamiento, en pacientes adultos con CPNM en estadio avanzado o metastásico, con mutación activadora de EGFR?

Dado que tras la evaluación de la eficacia y seguridad de erlotinib y gefitinib se consideró que ambos medicamentos son alternativas terapéuticas válidas con 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 precio venta laboratorio (PVL) publicado (16,17), 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 € (Anexo 1, ver Tabla 3a y Tabla 3b).

En la siguiente tabla se muestra la evaluación económica del tratamiento.

Análisis de minimización de costes		
	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 referencia/año	1.792 €	Referencia

4. ¿Existen subgrupos de pacientes en los que la relación beneficio/riesgo con estos medicamentos sea más favorable?

Existen controversias acerca del beneficio/riesgo de los inhibidores de la TK (erlotinib/gefitinib) en el tratamiento en primera línea en pacientes con CPNM en estadio avanzado o metastásico con mutación activadora de EGFR, en base al hábito de fumar de los pacientes.

La evidencia de eficacia de erlotinib en primera línea de tratamiento en pacientes adultos con CPNM en estadio avanzado o metastásico, con mutación activadora de EGFR, **según el hábito tabáquico de los pacientes**, procede del análisis de subgrupos de dos ECAs el ECA OPTIMAL(13) y el ECA EURTAC(12) (Anexo 1, ver Tabla 4a y Tabla 4b).

El estudio EURTAC(12) muestra un análisis de SLP por subgrupos separando fumadores, no fumadores y exfumadores. Se muestra interacción del tabaquismo en la eficacia del tratamiento [fumadores (n=19), HR=0,56; (IC 95 %:0,15 a 2,15); exfumadores (n=34), HR=1,05; (IC 95 %:0,4 a 2,74); no fumadores (n=120), HR=0,24; (IC 95 %:0,15 a 0,39), (p=0,02)]. Si bien, el número de pacientes fumadores y exfumadores es muy pequeño y esto afecta a la potencia del análisis. El bajo número de pacientes fumadores en el ECA, se explica porque son los pacientes no fumadores los que tienden a presentar mutación EFGR +(18, 19).

En cambio, la diferencia de eficacia de erlotinib entre fumadores y no fumadores no apareció cuando se estudió en pacientes orientales (estudio OPTIMAL)(13), donde los no fumadores presentaron una HR=0,14; (IC 95 %:0,08 – 0,25) y los fumadores o exfumadores HR=0,21; (IC 95 %:0,09 – 0,49). Sin embargo, la epidemiología del cáncer de pulmón es muy distinta entre la población oriental y la población caucásica(20). Los pacientes con CPNM no fumadores orientales son mucho más jóvenes que los fumadores, a diferencia de los occidentales. Por otra parte, hay más mujeres con CPNM en oriente, a pesar de un tabaquismo mucho más reducido. Por tanto, cuando hablamos de pacientes con CPNM orientales estamos hablando de pacientes más jóvenes y más mujeres que en occidente, además de diferencias en otros marcadores, como la mutación K-Ras y el tipo de mutación en TK.

La evidencia de gefitinib en primera línea de tratamiento en pacientes adultos con CPNM en estadio avanzado o metastásico, con mutación activadora de EGFR, **según el hábito tabáquico de los pacientes**, procede del análisis de subgrupos del ECA de Mitsudoni T, *et al.* (8). En este estudio, tanto el subgrupo de pacientes no fumadores (n=118), como el de fumadores/exfumadores (n=54), tienen una HR para la SLP preventivas y muy similares en su magnitud [no fumadores: HR:0,47; (IC 95 %:0,23 – 0,73) y fumadores/exfumadores: HR:0,575; (IC 95 %:0,29 – 1,12)], aunque no significativas para el subgrupo fumadores/exfumadores.

Criterios de inicio, monitorización y retirada de erlotinib/gefitinib

5. ¿Cuáles deberían de ser los criterios de inicio del tratamiento en primera línea de tratamiento, en pacientes adultos con CPNM en estadio avanzado o metastásico, con mutación activadora de EGFR?

En los pacientes con estadio avanzado o metastásico de CPNM que van a recibir tratamiento en primera línea, se debe de confirmar la presencia de mutaciones EGFR para determinar si el tratamiento de elección es un inhibidor de la TK o quimioterapia (21,22).

Además, la evidencia para dar respuesta a esta pregunta se obtiene de los criterios de elegibilidad de los pacientes en los ECAs de erlotinib (12,13) y gefitinib (8 – 11). Uno de los criterios de elegibilidad de los ECAs es que fuesen pacientes con buen estado funcional. Sin embargo, existe evidencia de la eficacia de gefitinib en pacientes con mal estado funcional. Se trata de un estudio en fase II, multicéntrico realizado en 22 pacientes con mal estado funcional [*performance status* (PS) 3-4], con gefitinib en el que los pacientes obtienen una mediana de supervivencia de 17,8 meses y una tasa de supervivencia al año del 63 % (23). Por lo que, se considera que existe evidencia, independientemente del estado funcional los pacientes, de que pacientes adultos con CPNM en estadio avanzado o metastásico, con mutación activadora de EGFR, pueden beneficiarse del inicio del tratamiento con inhibidores de la TK, salvo que el criterio médico lo desaconseje.

De este modo, los criterios de inicio para erlotinib (12,13) y para gefitinib (8 – 11) se describen a continuación:

- Enfermedad medible o evaluable en estadio IIIb-IV de CPNM.
- Presencia de mutación EGFR.
- Pacientes sin metástasis cerebrales o con metástasis cerebrales que no estén en progresión.
- Edad mayor de 18 años.

Ver Anexo 1, Tabla 5a y Tabla 5b.

6. ¿Con qué frecuencia debería valorarse la eficacia y seguridad del tratamiento?

La respuesta al tratamiento debe monitorizarse con una frecuencia de 8 semanas los 4 primeros meses, y a partir del 4º mes cada 12 semanas (en los pacientes sin evidencia de progresión clínica). Esta recomendación se hace en base a la evidencia derivada de los ECAs, de acuerdo con los criterios RECIST (8 – 13, 24) y en base a la compatibilidad con la práctica clínica habitual.

Ver Anexo 1, Tabla 6a y Tabla 6b.

7. ¿Qué variables servirán para la monitorización de la eficacia y seguridad del tratamiento con erlotinib y gefitinib?

La evaluación de la respuesta al tumor, así como la evaluación de la seguridad del tratamiento, en la práctica clínica habitual, debe basarse en el juicio clínico, y apoyarse en los datos clínicos y de laboratorio. Como guía para la evaluación de la respuesta al tratamiento, el clínico puede basarse en los criterios RECIST (25).

A continuación se definen los principales criterios de respuesta en tumores sólidos de acuerdo con los criterios RECIST. La guía completa de los criterios RECIST puede consultarse para más detalle (24, 25).

1. Evaluación de las lesiones diana:
 - a. Respuesta completa (RC): desaparición de todas las lesiones.
 - b. Respuesta parcial (RP): al menos una disminución del 30 % en la suma del diámetro más largo (DL) de las lesiones diana, tomando como referencia la suma del DL basal.
 - c. Enfermedad estable (EE): no se produce ni la contracción suficiente para calificar como RP, ni el aumento suficiente para calificar como progresión de la enfermedad (PE), tomando como referencia la menor suma del DL desde el inicio del tratamiento.
 - d. Progresión de la enfermedad (PE): Al menos un aumento del 20 % en la suma del DL de lesiones diana, tomando como referencia la menor suma del DL registrada desde que comenzó el tratamiento o la aparición de una o más lesiones nuevas.
2. Evaluación de las lesiones no diana.
 - a. Respuesta completa (RC): desaparición de todas las lesiones no diana y la normalización de nivel del marcador tumoral.
 - b. Respuesta incompleta / enfermedad estable (ES): persistencia de una o más lesiones no diana(s) y / o el mantenimiento de nivel del marcador tumoral por encima de los límites normales.
 - c. Progresión de la enfermedad (PE): aparición de una o más lesiones nuevas y / o la progresión inequívoca de las lesiones no diana existentes.

En relación con la seguridad, ésta se determinará en base a la aparición de efectos adversos.

Ver Anexo 1, Tabla 7a y Tabla 7b.

8. ¿Cuándo se consideraría que el tratamiento está siendo efectivo/inefectivo?

Se considera que el tratamiento es efectivo, cuando se produce una RC, una RP o EE.

Se considera que el tratamiento es inefectivo según cuando se produce progresión de la enfermedad (8 – 13).

Ver Anexo 1, Tabla 8a y Tabla 8b.

9. ¿Cuándo estaría indicada la retirada del tratamiento?

La retirada del tratamiento con un inhibidor de la TK del EGFR estaría indicada en los siguientes casos (8 – 13):

- Cuando se produce progresión de la enfermedad (determinado a través de los criterios RECIST) (24, 25).
- Aparición de toxicidad inaceptable.
- Deterioro del estado global del paciente que requiera la discontinuación del tratamiento.

Ver Anexo 1, Tabla 9a y Tabla 9b.

Anexos

Anexo 1. Grados de recomendación y niveles de evidencia científica del SIGN

Grado de recomendación	
A	Al menos un metanálisis, revisión sistemática o ensayo clínico clasificado como 1 ++ y directamente aplicable a la población diana de la guía; o un volumen de evidencia científica compuesto por estudios clasificados como 1 + y con gran consistencia entre ellos.
B	Un volumen de evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 2 ++, directamente aplicable a la población diana de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 1 ++ ó 1 +.
C	Un volumen de evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 2 + directamente aplicables a la población diana de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 2 ++.
D	Evidencia científica de nivel 3 ó 4; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 2 +.

Los estudios clasificados como 1- y 2- no deben usarse en el proceso de elaboración por su alto potencial de sesgo.

Buena práctica clínica	
√ ¹	Práctica recomendada, basada en la experiencia clínica y el consenso del equipo redactor.
<p>1. En ocasiones el grupo elaborador se percata de que existe algún aspecto práctico importante sobre el que se quiere hacer énfasis y para el cual no existe, probablemente, ninguna evidencia científica que lo soporte. En general estos casos están relacionados con algún aspecto del tratamiento considerado buena práctica clínica y que nadie cuestionaría habitualmente. Estos aspectos son valorados como puntos de buena práctica clínica. Estos mensajes no son una alternativa a las recomendaciones basadas en la evidencia científica sino que deben considerarse únicamente cuando no existe otra manera de destacar dicho aspecto.</p>	

Niveles de evidencia científica	
1++	Metaanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo.
1+	Metaanálisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos bien realizados con poco riesgo de sesgos.
1-	Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos con alto riesgo de sesgos.
2++	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles. Estudios de cohortes o de casos y controles con riesgo muy bajo de sesgo y con alta probabilidad de establecer una relación causal.
2+	Estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal.
2-	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo y riesgo significativo de que la relación no sea causal.
3	Estudios no analíticos, como informes de casos y series de casos.
4	Opinión de expertos

Anexo 2. Tablas de síntesis de evidencia (SIGN) y juicio ponderado para establecer las recomendaciones

Tabla 1a. Tabla de síntesis de la evidencia para la comparación de la eficacia del tratamiento en primera línea con inhibidores de la TK (erlotinib/gefitinib) en pacientes con CPNM en estadio avanzado o metastásico con mutación activadora de EGFR		
Autor y año Tipo de estudio (características)	<p>Informe del NICE (15) consideró la evidencia remitida por el laboratorio fabricante (Roche Pharma) y un informe realizado, a partir de la información proporcionada por el laboratorio por un grupo de expertos (<i>Evidence Review Group</i>) (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. Liverpool: University of Liverpool, LRIG; 2011).</p> <p>El fabricante realizó cuatro posibles CIT de los dos ECAs de erlotinib y el metanálisis con los cuatro ECAs de gefitinib. Las estimaciones se efectuaron mediante el método de Butcher B, <i>et al.</i> para CIT ajustadas.</p>	<p>Márquez E, et al., 2012(16).</p> <p>Se realiza una CIT ajustada por el método de Butcher B, <i>et al.</i> con la calculadora de Wells GA, Sultan SA, Chen L, Khan M, Coyle D. Indirect treatment comparison (ITC). Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009.</p> <p>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+ y población asiática en ambos casos, son el ECA de Maemondo M, <i>et al.</i> (2010) para gefitinib vs. carboplatino + paclitaxel, y el ECA OPTIMAL para erlotinib vs. carboplatino + gemcitabina. Por ello, son los utilizados en la CIT ajustada.</p>
Población	Pacientes adultos en primera línea de tratamiento de CPNM en estadio avanzado o metastásico, con mutación activadora de EGFR.	
Intervención/ variables resultado	Intervención: tratamiento con un agente inhibidor de la TK (erlotinib o gefitinib).	
	Resultados valorados en la CIT: SLP.	Resultados valorados en la CIT: SLP.

Tabla 1a. Tabla de síntesis de la evidencia para la comparación de la eficacia del tratamiento en primera línea con inhibidores de la TK (erlotinib/gefitinib) en pacientes con CPNM en estadio avanzado o metastásico con mutación activadora de EGFR (Continuación)

Resultados	<p>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 ajustadas en los distintos escenarios considerados se presentan en la siguiente tabla:</p> <table border="1" data-bbox="369 491 1198 861"> <thead> <tr> <th>CIT de los dos ECAs de erlotinib y el metanálisis con los cuatro ECAs de gefitinib</th> <th>HR de SLP erlotinib vs. gefitinib</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>OPTIMAL vs. IPASS/First-SIGNAL/WJTOG3405/NEJGSG002</td> <td>0,36 (0,22 a 0,59)</td> </tr> <tr> <td>Pool efectos fijos EURTAC/OPTYIMAL vs. IPASS/First- SIGNAL/WJTOG3405/NEJGSG002</td> <td>0,58 (0,41 a 0,81)</td> </tr> <tr> <td>Pool efectos aleatorios EURTAC/OPTYIMAL vs. IPASS/First- SIGNAL/WJTOG3405/NEJGSG002</td> <td>0,56 (0,24 a 1,28)</td> </tr> <tr> <td>EURTAC vs. IPASS/First-SIGNAL/WJTOG3405/NEJGSG002</td> <td>0,82 (0,54 a 1,26)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Desde el punto de vista del fabricante, la estimación más apropiada de la eficacia clínica comparada de erlotinib y gefitinib fue la CIT ajustada de EURTAC (población europea) vs. el metaanálisis de gefitinib (población asiática), en la que no se observaron diferencias significativas entre ambos medicamentos en términos de SLP HR=0,82; (IC 95 %:0,54 – 1,26).</p>	CIT de los dos ECAs de erlotinib y el metanálisis con los cuatro ECAs de gefitinib	HR de SLP erlotinib vs. gefitinib	OPTIMAL vs. IPASS/First-SIGNAL/WJTOG3405/NEJGSG002	0,36 (0,22 a 0,59)	Pool efectos fijos EURTAC/OPTYIMAL vs. IPASS/First- SIGNAL/WJTOG3405/NEJGSG002	0,58 (0,41 a 0,81)	Pool efectos aleatorios EURTAC/OPTYIMAL vs. IPASS/First- SIGNAL/WJTOG3405/NEJGSG002	0,56 (0,24 a 1,28)	EURTAC vs. IPASS/First-SIGNAL/WJTOG3405/NEJGSG002	0,82 (0,54 a 1,26)	<p>Los resultados obtenidos en la CIT ajustada entre erlotinib y gefitinib son favorables a erlotinib HR=0,53; (IC 95 %: 0,30 – 0,94).</p>
CIT de los dos ECAs de erlotinib y el metanálisis con los cuatro ECAs de gefitinib	HR de SLP erlotinib vs. gefitinib											
OPTIMAL vs. IPASS/First-SIGNAL/WJTOG3405/NEJGSG002	0,36 (0,22 a 0,59)											
Pool efectos fijos EURTAC/OPTYIMAL vs. IPASS/First- SIGNAL/WJTOG3405/NEJGSG002	0,58 (0,41 a 0,81)											
Pool efectos aleatorios EURTAC/OPTYIMAL vs. IPASS/First- SIGNAL/WJTOG3405/NEJGSG002	0,56 (0,24 a 1,28)											
EURTAC vs. IPASS/First-SIGNAL/WJTOG3405/NEJGSG002	0,82 (0,54 a 1,26)											
Comentarios	<p>El NICE reconoce las dificultades que entraña construir CIT ajustada robusta, debido al limitado número de estudios y a la heterogeneidad y ausencia de similitud entre ellos (diferencias étnicas de la población de estudio, tipo de mutación, etc.). Por ello, se concluye que la evidencia disponible es insuficiente para sugerir diferencias en la eficacia clínica entre erlotinib y gefitinib.</p>	<p>Este resultado tiene un potencial de sesgo elevado y un nivel de evidencia limitado, similar al de un estudio de cohortes. No se puede avalar la superioridad de ninguno de los fármacos en esta población, debido a las limitaciones de la CIT. 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.</p> <p>Los autores concluyeron que en pacientes con EGFR M+, erlotinib y gefitinib son alternativas terapéuticas equivalentes.</p>										
Calidad	2-	2-										

Tabla 1b. Tabla de juicio ponderado para establecer las recomendaciones sobre la eficacia del tratamiento en primera línea con inhibidores de la TK (erlotinib/gefitinib) en pacientes con CPNM en estadio avanzado o metastásico con mutación activadora de EGFR

– **Juicio ponderado:** ¿Presentan erlotinib y gefitinib una eficacia comparable en primera línea de tratamiento, en pacientes adultos con CPNM en estadio avanzado o metastásico, con mutación activadora de EGFR?

1- Volumen de la evidencia científica:

Para responder a esta pregunta de investigación se localizaron dos informes que realizaron comparaciones indirectas de erlotinib y gefitinib.

- El **informe del NICE** (15) se basa en las CIT ajustadas realizadas a partir de la evidencia existente. Esta evidencia consiste en los dos ECAs que comparan erlotinib con doblete de quimioterapia incluyendo platino (el ECA EURTAC realizado en población europea y el OPTIMAL, en población china) y un metaanálisis con los 4 ECAs que comparan gefitinib con distintos esquemas de quimioterapia basada en platino, todos ellos con población de origen asiático.
- En el **informe de Márquez E, et al.** (16) realizaron CIT ajustadas de 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 población asiática en ambos casos [el ECA de Maemondo M, *et al.* (gefitinib vs. carboplatino + paclitaxel) y el ECA OPTIMAL (erlotinib vs. carboplatino + gemcitabina)].

La principal limitación de estos dos informes es la elevada heterogeneidad de los ECAs, sobretodo en relación a la población en la que se han llevado a cabo.

2- Aplicabilidad y posibilidad de generalización:

Todos los ECAs con gefitinib fueron realizados en población asiática.

De erlotinib en cambio, existe evidencia en población asiática (OPTIMAL) y europea (EURTAC).

La población asiática se caracteriza por presentar un mejor pronóstico de la enfermedad, por lo que por un lado, los resultados de gefitinib podrían sobreestimar la eficacia de gefitinib en población europea.

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. 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 de los pacientes tratados con erlotinib o gefitinib no se traduce en un incremento en la SG (26,27).

3- Consistencia:

Los resultados de la CIT ajustada entre el informe del NICE (15) y el de Márquez E, *et al.* (16) no son consistentes entre sí, porque los criterios que usan para la inclusión de los ECAs en las CIT ajustadas son distintos.

El informe del NICE compara el ECA EURTAC (erlotinib en población europea) y el metaanálisis de los 4 ECAs de gefitinib (presenta el problema de que compara poblaciones muy heterogéneas). Mientras el de Márquez E, *et al.* compara el ECA OPTIMAL (erlotinib en población asiática) con el ECA de gefitinib de Maemondo M, (población asiática), ambos son estudios más homogéneos en el comparador, diseño y población, pero tiene un problema de validez externa, al extrapolar de los resultados a la población europea.

Tabla 1b. Tabla de juicio ponderado para establecer las recomendaciones sobre la eficacia del tratamiento en primera línea con inhibidores de la TK (erlotinib/gefitinib) en pacientes con CPNM en estadio avanzado o metastásico con mutación activadora de EGFR (Continuación)

4- Relevancia o impacto clínico:

Dado que la evidencia disponible procedente de las CIT ajustadas es insuficiente para sugerir diferencias en la eficacia clínica entre erlotinib y gefitinib, se intentó valorar si las diferencias en la eficacia en CIT informales entre erlotinib y gefitinib pudieran ser relevantes clínicamente, en términos de SLP. Para ello, se calcularon las diferencias en SLP entre los dos inhibidores de la TK, considerando la comparación realizada por el NICE(15) y la realizada por Márquez E, *et al.* (16):

- Primer caso: resultados del NICE (EURTAC en población europea vs. el metanálisis de gefitinib).
- Segundo caso: resultados del informe de Márquez E, *et al.* (ECA OPTIMAL vs. ECA de Maemondo M, *et al.*).

Tomando como referencia los resultados de eficacia en términos de SLP (meses) para los grupos de intervención en el informe del NICE y de Márquez E, *et al.* se evaluó la diferencia en la eficacia de las terapias biológicas.

Tabla a. Datos extraídos de la revisión sistemática de Gao G, *et al.* (27)

ECAs	SLP (meses) en el grupo de intervención
EURTAC (erlotinib)	9,4
Pool con los cuatro ECAs de gefitinib	9,5
OPTIMAL (erlotinib)	13,1
Maemondo M, <i>et al.</i> (gefitinib)	10,8

A partir de los datos de la Tabla a se calcularon las diferencias en eficacia (Tabla b):

Tabla b. Diferencia en SLP entre erlotinib y gefitinib

	Diferencia en SLP
Caso 1(NICE)	0,1 mes
Caso 2 (Marquez E, <i>et al.</i>)	2,3 meses

Si comparamos las diferencias indirectas en SLP entre erlotinib y gefitinib (0,1 mes o 2,3 meses) (Tabla b) con las diferencias en SLP, que se esperaban encontrar en los ECAs entre los inhibidores de la TK y el doblete con quimioterapia basado en platino (de 3 a 5,5 meses) [(Tabla c), diferencias en base a las cuales se calcularon los tamaños muestrales de cada ECA], no parece que las diferencias en SLP (0,1 mes o 2,3 meses) entre erlotinib y gefitinib tengan relevancia desde un punto de vista clínico. No obstante, es importante destacar que las comparaciones indirectas informales, pueden estar sujetas a importantes sesgos, por lo que sólo se presentan con carácter exploratorio.

Tabla c. Diferencia en eficacia esperada en los ECAs de erlotinib y gefitinib frente a doblete con platino

ECAs	Diferencia en eficacia en SLP esperada entre el EGFR-TKI y la QT
EURTAC	4 meses
OPTIMAL	5 meses
Maemondo M, <i>et al.</i>	3 meses
Mitsudomi T, <i>et al.</i>	5,5 meses

En el ECA IPASS no se especificó la diferencia en meses que se esperaba obtener en la variable principal (SLP). En el FIRST SIGNAL, la variable principal fue la SG.

Tabla 1b. Tabla de juicio ponderado para establecer las recomendaciones sobre la eficacia del tratamiento en primera línea con inhibidores de la TK (erlotinib/gefitinib) en pacientes con CPNM en estadio avanzado o metastásico con mutación activadora de EGFR (Continuación)	
5- Otros factores: variables	
Nada reseñable.	
6- Calidad o nivel de evidencia científica	
No existe evidencia directa que establezca la superioridad de uno de los medicamentos o la equivalencia entre ambos. En base a CIT ajustadas, erlotinib y gefitinib pueden considerarse alternativas válidas con una eficacia similar. No obstante, estas CIT ajustadas deben ser tomadas con cautela debido a la falta de similitud de los estudios comparados.	4
7- Recomendaciones	Grado de la recomendación
En pacientes de CPNM en estadio avanzado o metastásico, con mutación activadora del EGFR, que sean candidatos al tratamiento con inhibidores de la TK, tanto erlotinib como gefitinib se consideran alternativas válidas de eficacia similar.	D

Tabla 2a. Tabla de síntesis de la evidencia para la comparación de la seguridad del tratamiento en primera línea con inhibidores de la TK (erlotinib/gefitinib) en pacientes con CPNM en estadio avanzado o metastásico con mutación activadora de EGFR		
Autor y año	Nachtnebel A, 2011 (7).	Nachtnebel A, 2012 (4).
Tipo de estudio (características)	Se trata de un informe de ETS que evalúa la eficacia y seguridad de gefitinib frente a doblete de quimioterapia basado en platino. 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 los estudios, ya que el estudio FIRST-SIGNAL se incluyó como abstract y no se disponía de resultados de seguridad del mismo.	Se trata de un informe de ETS que evalúa la eficacia y seguridad de erlotinib (ECAs OPTIMAL y EURTAC) frente a doblete de quimioterapia basado en platino.
Población	Pacientes adultos en primera línea de tratamiento de CPNM en estadio avanzado o metastásico, con mutación activadora de EGFR.	
Intervención/ variables resultado	Intervención: tratamiento con un agente inhibidor de la TK (erlotinib o gefitinib).	
	Resultados: EAs hematológicos de cualquier grado más frecuentes, EAs no hematológicos de cualquier grado más frecuentes, EAs hematológicos \geq grado 3, EAs no hematológicos \geq grado 3, muertes relacionadas con EAs.	Resultados: EAs de cualquier grado, EAs de grado superior a 3 y mortalidad.

Tabla 2a. Tabla de síntesis de la evidencia para la comparación de la seguridad del tratamiento en primera línea con inhibidores de la TK (erlotinib/gefitinib) en pacientes con CPNM en estadio avanzado o metastásico con mutación activadora de EGFR (Continuación)

Resultados	<p>Los EAs de cualquier grado más frecuentes con gefitinib fueron <i>rash</i> cutáneo (66 % – 85 % según los estudios) y diarrea (34 % – 54 %). Se observa también una mayor elevación de las enzimas hepáticas (50 – 70 %) con gefitinib que con el doblete de quimioterapia basada en platino (32 – 40 %).</p> <p>En cambio, los EAs hematológicos en general fueron más frecuentes en los pacientes que recibieron quimioterapia.</p> <p>La frecuencia global de EAs de grado superior a 3 se indicó sólo en el estudio de Maemondo M, <i>et al.</i> (41 % con gefitinib vs. 72 % con quimioterapia).</p>	<p>En relación a los EAs de cualquier grado, con erlotinib se observó una mayor frecuencia de <i>rash</i> cutáneo (49 % – 73 %, según los estudios) y diarrea (25 % – 57 %). Se observa también una mayor elevación de las enzimas hepáticas (37 %) con erlotinib que con el doblete de quimioterapia basada en platino (33 %) en el ECA OPTIMAL(13), y una mayor proporción de elevación de las enzimas hepáticas de grado 3 (2 % erlotinib vs. 0 % gefitinib) en el ECA EURTAC(12).</p> <p>En cambio, los EAs hematológicos en general fueron más frecuentes en los pacientes que recibieron quimioterapia.</p> <p>En relación a los EAs de grado ≥ 3 estos fueron superiores en los pacientes que recibieron quimioterapia que en los que recibieron erlotinib.</p>
Calidad	1+	1+

Tabla 2b. Tabla de juicio ponderado para establecer las recomendaciones sobre la seguridad del tratamiento en primera línea con inhibidores de la TK (erlotinib/gefitinib) en pacientes con CPNM en estadio avanzado o metastásico con mutación activadora de EGFR

<p>– Juicio ponderado: ¿Presentan erlotinib y gefitinib una seguridad comparable en primera línea de tratamiento en pacientes adultos con CPNM en estadio avanzado o metastásico, con mutación activadora de EGFR?</p>
<p>1- Volumen de la evidencia científica:</p>
<p>No se localizó evidencia directa, ni CIT ajustadas que compare la seguridad entre erlotinib y gefitinib. En cambio, se localizaron dos informes de ETS, uno que analiza la eficacia y seguridad de erlotinib vs. doblete de quimioterapia basado en platino (4) y otro que analiza la eficacia y seguridad de gefitinib vs. doblete de quimioterapia basado en platino (7).</p>
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nachtnebel A, 2011 (7). Este informe comparó la información de seguridad de gefitinib vs. doblete de quimioterapia basado en platino de forma cualitativa, en primera línea de tratamiento de pacientes con CPNM avanzado o metastásico con mutación EFGR +. De los cuatro ECAs de gefitinib, sólo se mostraron resultados de seguridad de tres de los estudios, ya que el estudio FIRST-SIGNAL se incluyó como abstract y no estuvieron disponibles los resultados de seguridad. ▪ Nachtnebel A, 2012 (4). Este informe comparó la información de seguridad de erlotinib vs. doblete de quimioterapia basado en platino de forma cualitativa, en base a los resultados de los dos ECAs OPTIMAL y EURTAC.
<p>La principal limitación de estos dos informes es la elevada heterogeneidad de los ECAs, sobretudo en lo que se refiere a la población en la que se han llevado a cabo. Por otra parte, las CIT que de ellos se deriven serán CIT no ajustadas o informales.</p>

Tabla 2b. Tabla de juicio ponderado para establecer las recomendaciones sobre la seguridad del tratamiento en primera línea con inhibidores de la TK (erlotinib/gefitinib) en pacientes con CPNM en estadio avanzado o metastásico con mutación activadora de EGFR (Continuación)	
2- Aplicabilidad y posibilidad de generalización:	
A pesar de la heterogeneidad de las poblaciones de los diferentes ECAs se observa en general un perfil de EAs similar entre erlotinib y gefitinib. Esto sugiere que los resultados de seguridad observados en los pacientes en estadio avanzado o metastásico tratados con erlotinib y gefitinib en primera línea de CPNM pueden ser extrapolados a nuestra población.	
3- Consistencia:	
Los resultados de EAs de erlotinib vs. doblete de quimioterapia basado en platino son consistentes entre sí y también lo son los resultados de gefitinib vs. doblete de quimioterapia basado en platino. Por otra parte, en general, también son consistentes los resultados de la CIT no ajustadas o informales entre erlotinib y gefitinib.	
4- Relevancia o impacto clínico:	
Los datos no sugieren que las diferencias en EAs entre erlotinib y gefitinib tengan relevancia desde un punto de vista clínico.	
5- Otros factores: variables	
Nada reseñable.	
6- Calidad o nivel de evidencia científica	
No existe evidencia directa que establezca la superioridad de uno de los medicamentos o la equivalencia entre ambos. En base a CIT no ajustadas o informales, erlotinib y gefitinib pueden considerarse alternativas válidas con una seguridad similar. No obstante, estas CIT no ajustadas o informales deben ser tomadas con cautela debido a la falta de similitud de los estudios comparados.	4
7- Recomendaciones	Grado de la recomendación
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 TK, tanto erlotinib como gefitinib presentan un perfil de seguridad similar.	D

Tabla 3a. Tabla de síntesis de la evidencia en la evaluación de la eficiencia del tratamiento en primera línea con inhibidores de la TK (erlotinib/gefitinib) en pacientes con CPNM en estadio avanzado o metastásico con mutación activadora de EGFR		
Bibliografía en la que se basa el análisis económico para calcular los costes	<p>Informe del NICE (15) valora la eficacia comparada de erlotinib frente a gefitinib, en el tratamiento en primera línea de pacientes con CPNM en estadio avanzado o metastásico con mutación activadora de EGFR, a través de 4 posibles CIT ajustadas.</p> <p>Márquez E, <i>et al.</i> (16) valora la eficacia comparada de erlotinib frente a gefitinib de los ECAs más parecidos entre sí (ECA de Maemondo M, <i>et al.</i> frente a ECA OPTIMAL) que evalúan el tratamiento en primera línea de pacientes con CPNM en estadio avanzado o metastásico con mutación activadora de EGFR.</p> <p>De ambos informes se deduce que erlotinib y gefitinib son alternativas válidas de eficacia similar.</p>	
Población	Pacientes adultos en primera línea de tratamiento de CPNM en estadio avanzado o metastásico, con mutación activadora de EGFR.	
Intervención/variables resultado	Intervención: tratamiento con un agente inhibidor de la TK (erlotinib o gefitinib).	
	Resultados: coste/día, coste/año, coste incremental/año.	
Resultados	<p>Dado que se asume que ambos medicamentos son similares en eficacia y seguridad, la evaluación económica indicada para ver cual de los fármacos es más eficiente es un análisis de minimización de costes.</p> <p>El coste incremental/año, 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 €.</p>	
Calidad	4	4

Tabla 3b. Tabla de juicio ponderado para establecer las recomendaciones sobre la eficiencia del tratamiento en primera línea con inhibidores de la TK (erlotinib/gefitinib) en pacientes con CPNM en estadio avanzado o metastásico con mutación activadora de EGFR	
<p>– Juicio ponderado: ¿Presentan erlotinib y gefitinib una eficiencia comparable en primera línea de tratamiento, en pacientes adultos con CPNM en estadio avanzado o metastásico, con mutación activadora de EGFR?</p>	
1- Volumen de la evidencia científica:	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ El informe del NICE (15) se basa en las CIT ajustadas realizadas a partir de la evidencia existente. Esta evidencia consiste en los dos ECAs que comparan erlotinib con doblete de quimioterapia incluyendo platino (el ECA EURTAC, realizado en población europea y el OPTIMAL, en población china). Y un metaanálisis con los 4 ECAs que comparan gefitinib con distintos esquemas de quimioterapia basada en platino, todos ellos con población de origen asiático. ▪ En el informe de Márquez E, <i>et al.</i> (16) realizaron CIT ajustadas de los estudios más parecidos entre sí, el ECA de Maemondo M, <i>et al.</i> y el ECA OPTIMAL. <p>De ambos informes se deduce que erlotinib y gefitinib son alternativas válidas de eficacia similar. La principal limitación de estos dos informes es la elevada heterogeneidad de los ECAs, sobretodo en relación a las poblaciones en las que se han llevado a cabo.</p>	
2- Aplicabilidad y posibilidad de generalización:	
<p>El coste incremental anual de un fármaco con respecto a otro se calculó en base al PVL. Estos datos pueden verse modificados en los casos en los que los precios de adquisición sean diferentes al PVL.</p>	
3- Consistencia:	
No aplicable.	
4- Relevancia:	
No aplicable.	
5- Otros factores: variables	
Nada reseñable.	
6- Calidad o nivel de evidencia científica	
<p>El grupo de expertos considera que carece de evidencia comparativa de eficacia o seguridad que nos haga preferir un fármaco sobre otro, y que por tanto es razonable elegir el de menor coste.</p>	4
7- Recomendaciones	Grado de la recomendación
<p>En pacientes de CPNM en estadio avanzado o metastásico, con mutación activadora del EGFR, que sean candidatos al tratamiento con inhibidores de la TK, tanto erlotinib como gefitinib se consideran alternativas válidas de eficacia similar. La elección de uno u otro inhibidor de la TK debiera tener en cuenta en pacientes candidatos a ambos, el precio, cuando no existan factores clínicos que condicionen la elección.</p>	D

Tabla 4a. Tabla de síntesis de la evidencia para evaluar la relación beneficio/riesgo por subgrupos del tratamiento en primera línea con inhibidores de la TK (erlotinib/gefitinib) en pacientes con CPNM en estadio avanzado o metastásico con mutación activadora de EGFR	
Autor y año Tipo de estudio	Para responder a esta pregunta se revisó el informe de Márquez E, et al.(16), así como los 2 ECAs de erlotinib en primera línea de tratamiento en pacientes adultos con CPNM en estadio avanzado o metastásico, con mutación activadora de EGFR [OPTIMAL(13) y EURTAC(12)] y los 4 ECAs de gefitinib (8 – 11), incluyendo sus publicaciones posteriores (Inoue A, <i>et al.</i> y Fukuoka M, <i>et al.</i>) (28,29).
Población	Pacientes en primera línea de tratamiento en pacientes adultos con CPNM en estadio avanzado o metastásico, con mutación activadora de EGFR.
Intervención/variables resultado	Intervención: tratamiento con un agente inhibidor de la TK (erlotinib o gefitinib). Variable de resultado: SLP.
Resultados	<p>En el informe de Marquez E, et al. (16) se comentó que el estudio EURTAC analizó la SLP por subgrupos según el hábito tabaquico (fumadores, no fumadores y exfumadores) observándose interacción del tabaquismo en la eficacia del tratamiento. Sin embargo, el número de fumadores y exfumadores fue muy reducido por lo que los intervalos de confianza fueron muy poco precisos. Por lo que, los autores del informe reanalizaron los datos reagrupando a los subgrupos de fumadores y exfumadores, a través de un metaanálisis por el método de efectos aleatorios (<i>DerSimonian-Laird</i>). Obtuvieron un HR para fumadores/exfumadores de 0,85 (IC95 %:0,39 – 1,85); I² 0 %, frente a la HR de no fumadores de 0,24 (IC95 %:0,15 – 0,39). En base a estos resultados consideraron que erlotinib no ha demostrado superioridad en pacientes fumadores o exfumadores, mientras que los pacientes no fumadores obtuvieron mejores resultados en SLP.</p> <p>La diferencia de eficacia de erlotinib entre fumadores y no fumadores no se observó sin embargo, en pacientes orientales (estudio OPTIMAL). Pero, lo justifican como consecuencia de las diferencias en la epidemiología del cáncer de pulmón entre orientales y europeos (los pacientes con CPNM no fumadores orientales son mucho más jóvenes que los fumadores, a diferencia de los occidentales, y hay más mujeres con CPNM en oriente, a pesar de un tabaquismo mucho más reducido). Así como, por la asociación que algunos autores realizan sobre las interacciones entre el tabaquismo, el sexo y las mutaciones del tumor. Los pacientes con el gen TK mutado tienden a ser los no fumadores (18). Hay una relación entre mutación (sobre todo la del exon 21, L858R) y ausencia de historial de tabaquismo (19).</p> <p>De los ECAs que evalúan la SLP según el hábito tabáquico, tan sólo tres realizan análisis de subgrupos para evaluar la SLP, en base al hábito tabáquico de los pacientes. Estos son los dos ECAs de erlotinib EURTAC (12) y OPTIMAL (13) y un ECA de gefitinib (8). Los resultados del análisis de subgrupos se muestran en la siguiente tabla.</p> <p>En el ECA de Rosell R, <i>et al.</i>(12) y en el Mitsudoni T, <i>et al.</i>(8) se observó que las HR de SLP en pacientes fumadores y exfumadores no fueron estadísticamente significativas, mientras que si lo fueron en los pacientes no fumadores. Esto no coincide sin embargo con lo observado en el ECA de Zhou C, <i>et al.</i>(13). Si bien, tal y como se comentó en el informe de Márquez E, <i>et al.</i>, esto podría explicarse por un lado por las diferencias en la epidemiología del CPNM entre la población oriental y la europea, y por otro la asociación establecida por algunos autores entre ausencia de hábito tabáquico y presencia de mutaciones EGFR.</p>

Tabla 4a. Tabla de síntesis de la evidencia para evaluar la relación beneficio/riesgo por subgrupos del tratamiento en primera línea con inhibidores de la TK (erlotinib/gefitinib) en pacientes con CPNM en estadio avanzado o metastásico con mutación activadora de EGFR (Continuación)

<p>Resultados (Continuación)</p>	<p>Sin embargo la interpretación del análisis de subgrupos debe ser cautelosa por varios motivos:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sólo en el ECA de Zhou C, <i>et al.</i> los subgrupos han sido establecidos a priori. En los dos estudios donde no se observaron resultados estadísticamente significativos los subgrupos se establecieron tras la randomización de los pacientes, lo que aumenta la probabilidad de que el efecto observado sea debido al azar. 2. A pesar de que los resultados en fumadores y exfumadores en los estudios de Rosell R, <i>et al.</i> (12) y Mitsudoni T, <i>et al.</i> (8) sean no significativos (precisión del efecto), sin embargo la magnitud del efecto (HR) es preventiva en todos los casos, a excepción del grupo de exfumadores de Rosell R, <i>et al.</i> HR=1,05; (IC 95 %:0,40 – 2,74). Y tanto en el estudio de Zhou C, <i>et al.</i>(13) como en el de Mitsudoni T, <i>et al.</i> (8) estas HR tienen una magnitud del efecto similar. 3. El elevado número de subgrupos llevados a cabo en el estudio de Rosell R, <i>et al.</i>, aumenta también la probabilidad de que los resultados observados sean consecuencia del azar. 				
<p>Tabla a. Resultados en la SLP por subgrupos no fumador/fumador/exfumador</p>					
		<p>Subgrupos</p>	<p>HR, IC 95 % para SLP</p>	<p>Estratificación previa a aleatorización por hábito tabáquico</p>	<p>Nº de subgrupos realizados en el análisis</p>
<p>Rosell R, et al. 2011 (12) EURTAC</p>	<p>No fumador (n=120)</p>	<p>0,24 (0,15 – 0,39)</p>	<p>NO</p>	<p>10</p>	
<p>Fumador (n=19)</p>		<p>0,56 (0,15 – 2,15)</p>			
<p>Exfumador (n=34)</p>		<p>1,05 (0,40 – 2,74)</p>			
<p>Zhou C, et al. 2010 (13) OPTIMAL</p>	<p>No fumador (n=109)</p>	<p>0,14 (0,08 – 0,25)</p>	<p>SI</p>	<p>7</p>	
<p>Fumador o exfumador (n=45)</p>		<p>0,21 (0,09 – 0,49)</p>			
<p>Mitsudoni T, et al. 2010 (8) WJTOG</p>	<p>No fumador (n=118)</p>	<p>0,45 (0,23 – 0,73)</p>	<p>NO</p>	<p>5</p>	
<p>Fumador o exfumador (n=54)</p>		<p>0,58 (0,29 – 1,12)</p>			
<p>Han JY, et al. 2012 (11) Fisrt-SIGNAL</p>	<p>–</p>	<p>–</p>	<p>NO</p>	<p>–</p>	
<p>Maemondo M, et al. 2010 (10) Inoue A, et al. 2013 (28) NEJSG</p>	<p>–*</p>	<p>–</p>	<p>NO</p>	<p>–</p>	
<p>Mok TS, et al. 2009 (9) Fukuoka M, et al. 2011 (29)</p>	<p>–</p>	<p>–</p>	<p>SI</p>	<p>–</p>	
<p>* En el artículo publicado por Inoue A, es una actualización del mismo ECA publicado anteriormente por Maemondo M. En el artículo de Inoue se realiza un análisis de subgrupos por hábito tabáquico pero no para la variable SLP, sino para la SG y en ninguno de los subgrupos se observa mejoría significativa de la SG.</p>					
<p>Calidad</p>	<p>La calidad de los ECAs que evalúan el beneficio/riesgo por subgrupos se evaluó según el listado de comprobación recomendado por la <i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)</i>. La evaluación detallada de cada ECA se muestra en el Anexo 3. Si bien, el nivel de evidencia derivada de un análisis de subgrupos es similar al de un estudio de cohortes o casos y controles.</p>			<p>1+→2+</p>	

Tabla 4b. Tabla de juicio ponderado para establecer las recomendaciones sobre la relación beneficio/riesgo por subgrupos del tratamiento en primera línea con inhibidores de la TK (erlotinib/gefitinib) en pacientes con CPNM en estadio avanzado o metastásico con mutación activadora de EGFR	
– Juicio ponderado: ¿La relación beneficio/riesgo con erlotinib/gefitinib puede variar según el hábito tabáquico de los pacientes?	
1- Volumen de la evidencia científica:	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Informe de Marquez E, <i>et al.</i> (16). Evaluaron los resultados de los ECAs de erlotinib vs. doblete de quimioterapia basada en platino, en primera línea de tratamiento en pacientes adultos con CPNM en estadio avanzado o metastásico, con mutación activadora de EGFR que realizaron análisis de subgrupos (Rosell R, <i>et al.</i> y Zhou C, <i>et al.</i>). ▪ Rossell R, 2011 (12). ECA que evalúa la eficacia de erlotinib vs. carboplatino/docetaxel, en primera línea de tratamiento en pacientes adultos con CPNM en estadio avanzado o metastásico, con mutación activadora de EGFR por subgrupos. La población incluida es europea. ▪ Zhou C, 2010 (13). ECA que evalúa la eficacia de erlotinib vs. carboplatino/gemcitabina, en primera línea de tratamiento en pacientes adultos con CPNM en estadio avanzado o metastásico, con mutación activadora de EGFR por subgrupos. La población incluida es oriental. ▪ Mitsudoni T, 2010 (8). ECA que evalúa la eficacia de gefitinib vs. cisplatino/docetaxel, en primera línea de tratamiento en pacientes adultos con CPNM en estadio avanzado o metastásico, con mutación activadora de EGFR por subgrupos. La población incluida es oriental. 	
2- Aplicabilidad y posibilidad de generalización:	
No aplicable.	
3- Consistencia:	
Los resultados del análisis por subgrupos en pacientes fumadores y exfumadores varían en cuanto a la magnitud del efecto de la HR, y la precisión de sus intervalos de confianza de unos estudios a otros, siendo en unos estudios las diferencias observadas estadísticamente significativas y en otros no. Por tanto, los resultados del análisis de subgrupos según el hábito tabáquico no son consistentes entre los estudios. Esto aumenta la probabilidad de que los resultados observados sean debidos al azar.	
4- Relevancia o impacto clínico:	
La evidencia existente es limitada para considerar que los pacientes fumadores o exfumadores con CPNM en primera línea de tratamiento, en estadio avanzado o metastásico, con mutación activadora de EGFR no se beneficien del tratamiento con inhibidores de la TK.	
5- Otros factores: variables	
Nada reseñable.	
6- Calidad o nivel de evidencia científica	
Los ensayos clínicos que han valorado el análisis de subgrupos según el hábito tabáquico son ensayos bien realizados con bajo riesgo de sesgo. Si bien, el nivel de evidencia derivada de un análisis de subgrupos es similar al de un estudio de cohortes o casos y controles.	2+
7- Recomendaciones	Grado de la recomendación
En pacientes de cáncer de pulmón no microcítico en estadio avanzado o metastásico, con mutación activadora del EGFR, que sean candidatos al tratamiento con inhibidores de la TK, tanto erlotinib como gefitinib se consideran alternativas válidas de eficacia similar, independientemente del hábito tabáquico de los pacientes.	C

Tabla 5a. Tabla de síntesis de evidencia (SIGN) para criterios de inicio del tratamiento con erlotinib o gefitinib, en primera línea en pacientes adultos con CPNM en estadio avanzado o metastásico, con mutación activadora de EGFR			
Autor y año Tipo de estudio (características)	La evidencia consiste en los 2 ECAs de erlotinib en primera línea de tratamiento en pacientes adultos con CPNM en estadio avanzado o metastásico, con mutación activadora de EGFR [OPTIMAL (13) y EURTAC (12)] y los 4 ECAs de gefitinib (8–11). Además de un estudio en fase II, multicéntrico realizado en 22 pacientes con mal estado funcional [<i>performance status</i> (PS) 3-4], con gefitinib en el que los pacientes obtienen una TR del 66 %, una mediana de supervivencia de 17,8 meses y una tasa de supervivencia al año del 63 %, que justifica que los resultados observados en los anteriores ECAs sean extrapolables a estos pacientes independientemente de su estado funcional (dado que tener un buen estado funcional era uno de los criterios de inclusión de los ECAs), salvo que el criterio médico lo desaconseje (23).		
Población	Pacientes en primera línea de tratamiento en pacientes adultos con CPNM en estadio avanzado o metastásico, con mutación activadora de EGFR.		
Intervención/variables resultado	Criterios de inicio de tratamiento con los inhibidores de la TK (erlotinib y gefitinib).		
Resultados:	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Erlotinib (12,13), Gefitinib (8–11)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> Enfermedad medible o evaluable en estadio IIIb-IV de CPNM. Presencia de mutación EGFR. Pacientes sin metástasis cerebrales o con metástasis cerebrales que no estén en progresión. Edad mayor de 18 años. </td> </tr> </tbody> </table>	Erlotinib (12,13), Gefitinib (8–11)	Enfermedad medible o evaluable en estadio IIIb-IV de CPNM. Presencia de mutación EGFR. Pacientes sin metástasis cerebrales o con metástasis cerebrales que no estén en progresión. Edad mayor de 18 años.
Erlotinib (12,13), Gefitinib (8–11)			
Enfermedad medible o evaluable en estadio IIIb-IV de CPNM. Presencia de mutación EGFR. Pacientes sin metástasis cerebrales o con metástasis cerebrales que no estén en progresión. Edad mayor de 18 años.			
Calidad	1+		

Tabla 5b. Tabla de juicio ponderado para criterios de inicio del tratamiento con erlotinib o gefitinib, en primera línea con inhibidores de la TK (erlotinib/gefitinib) en pacientes con CPNM en estadio avanzado o metastásico con mutación activadora de GFR	
– Juicio ponderado: ¿Cuáles deberían ser los criterios de inicio del tratamiento?	
1- Volumen de la evidencia científica	
La evidencia consiste en los 2 ECAs de erlotinib en primera línea de tratamiento en pacientes adultos con CPNM en estadio avanzado o metastásico, con mutación activadora de EGFR [OPTIMAL (13) y EURTAC (12)] y los 4 ECAs de gefitinib (8 – 11). Además de un estudio en fase II, multicéntrico realizado en 22 pacientes con mal estado funcional [<i>performance status</i> (PS) 3-4], con gefitinib (23).	
2- Aplicabilidad y posibilidad de generalización	
Los resultados obtenidos de la misma son aplicables a la población general, ya que las características basales de los pacientes incluidos no difieren sustancialmente de las que presentan los pacientes tratados en la práctica clínica habitual. Por otra parte, las variables que se utilizan en los estudios son las que se recomiendan para esta patología.	
3- Consistencia	
Los criterios de inclusión de los distintos ECAs son muy homogéneos entre sí.	
4- Relevancia/impacto clínico	
No procede.	
5- Otros factores	
Nada reseñable.	
6- Calidad o nivel de la evidencia científica	Nivel de evidencia
El nivel de evidencia de los ECAs (1+), supone un grado de recomendación A, para los criterios de inicio. Sin embargo, el estudio que avala el uso en pacientes con mal estado funcional (23) tiene un nivel de evidencia 3, por lo que el grado de recomendación al incorporar esta evidencia pasa a ser C.	3
7- Recomendación	Grado de recomendación
En pacientes de cáncer de pulmón no microcítico en estadio avanzado o metastásico, con mutación activadora del EGFR, se recomienda iniciar tratamiento en primera línea, con erlotinib o gefitinib si se cumplen los siguientes criterios: – Enfermedad medible o evaluable en estadio IIIb-IV de CPNM. – Presencia de mutación EGFR. – Pacientes sin metástasis cerebrales o con metástasis cerebrales que no estén en progresión. – Edad mayor de 18 años.	C

Tabla 6a. Tabla de síntesis de evidencia (SIGN) para determinar la frecuencia de monitorización del tratamiento con erlotinib o gefitinib, en primera línea en pacientes adultos con CPNM en estadio avanzado o metastásico, con mutación activadora de EGFR	
Autor y año Tipo de estudio (características)	La evidencia consiste en los 2 ECAs de erlotinib en primera línea de tratamiento en pacientes adultos con CPNM en estadio avanzado o metastásico, con mutación activadora de EGFR [OPTIMAL (13) y EURTAC (12)] y los 4 ECAs de gefitinib (8 – 11). Así como la guía de los criterios para evaluar la respuesta del tratamiento a tumores sólidos (RECIST) (24, 25) y la práctica clínica habitual.
Población	Pacientes en primera línea de tratamiento en pacientes adultos con CPNM en estadio avanzado o metastásico, con mutación activadora de EGFR.
Intervención/variables resultado	Intervención: Frecuencia de monitorización.
Resultados	La respuesta al tratamiento debe evaluarse con una frecuencia de 8 semanas los 4 primeros meses, y a partir del 4º mes cada 12 semanas (en los pacientes sin evidencia de progresión clínica), en base a la evidencia derivada de los ECAs, de acuerdo con las recomendaciones de los criterios RECIST (8 – 13, 23) y en base a la compatibilidad con la práctica clínica consensuada por los expertos.
Calidad	4

Tabla 6b. Tabla de juicio ponderado para determinar la frecuencia de monitorización del tratamiento con erlotinib o gefitinib, en primera línea con inhibidores de la TK (erlotinib/gefitinib) en pacientes con CPNM en estadio avanzado o metastásico con mutación activadora de EGFR	
– Juicio ponderado: ¿Cuál debería ser la frecuencia de monitorización del tratamiento?	
1- Volumen de la evidencia científica	
La evidencia consiste en los 2 ECAs de erlotinib en primera línea de tratamiento en pacientes adultos con CPNM en estadio avanzado o metastásico, con mutación activadora de EGFR [OPTIMAL (13) y EURTAC (12)] y los 4 ECAs de gefitinib (8 – 11). Así como la guía de los criterios para evaluar la respuesta del tratamiento a tumores sólidos (RECIST) (24, 25) y la práctica clínica habitual.	
2- Aplicabilidad y posibilidad de generalización	
Los resultados obtenidos son aplicables a la población general, ya que las características basales de los pacientes incluidos no difieren sustancialmente de las que presentan los pacientes tratados en la práctica clínica habitual.	
3- Consistencia	
La frecuencia de monitorización de los distintos ECAs es homogénea.	
4- Relevancia/impacto clínico	
No procede.	
5- Otros factores	
Nada reseñable.	
6- Calidad o nivel de la evidencia científica	Nivel de evidencia
El nivel de evidencia de los ECAs (1+), supone un grado de recomendación A, para la frecuencia de monitorización. Sin embargo, la recomendación se sustenta tanto en la evidencia de los ECAs, como en hacerlo compatible con la práctica clínica, por ello se le da un grado de recomendación √	Practica clínica
7- Recomendación	Grado de recomendación
En pacientes de cáncer de pulmón no microcítico en estadio avanzado o metastásico, con mutación activadora del EGFR, en tratamiento en primera línea, con erlotinib o gefitinib la respuesta al tratamiento debe monitorizarse con una frecuencia de 8 semanas los 4 primeros meses, y a partir del 4º mes cada 12 semanas (en los pacientes sin evidencia de progresión clínica).	√

Tabla 7a. Tabla de síntesis de evidencia (SIGN) para determinar las variables para monitorizar la respuesta al tratamiento con erlotinib o gefitinib, en primera línea en pacientes adultos con CPNM en estadio avanzado o metastásico, con mutación activadora de EGFR	
Autor y año Tipo de estudio (características)	La evidencia consiste en los 2 ECAs de erlotinib en primera línea de tratamiento en pacientes adultos con CPNM en estadio avanzado o metastásico, con mutación activadora de EGFR [OPTIMAL (13) y EURTAC (12)] y los 4 ECAs de gefitinib (8 – 11). Así como la guía de los criterios para evaluar la respuesta del tratamiento a tumores sólidos (RECIST) (24, 25).
Población	Pacientes en primera línea de tratamiento en pacientes adultos con CPNM en estadio avanzado o metastásico, con mutación activadora de EGFR.
Intervención/variables resultado	Respuesta objetiva (criterios RECIST) y efectos adversos.
Resultados	La respuesta al tratamiento debe valorarse a través de los criterios de respuesta: RC, RP, EE o PE y efectos adversos.
Calidad	1+

Tabla 7b. Tabla de juicio ponderado para determinar las variables para monitorizar la respuesta al tratamiento con erlotinib o gefitinib, en primera línea con inhibidores de la TK (erlotinib/gefitinib) en pacientes con CPNM en estadio avanzado o metastásico con mutación activadora de EGFR	
– Juicio ponderado: ¿Cuáles deberían ser las variables para evaluar la respuesta al tratamiento?	
1- Volumen de la evidencia científica	
La evidencia consiste en los 2 ECAs de erlotinib en primera línea de tratamiento en pacientes adultos con CPNM en estadio avanzado o metastásico, con mutación activadora de EGFR [OPTIMAL (13) y EURTAC (12)] y los 4 ECAs de gefitinib (8–11). Así como la guía de los criterios para evaluar la respuesta del tratamiento a tumores sólidos (RECIST) (24, 25).	
2- Aplicabilidad y posibilidad de generalización	
Los resultados obtenidos de la misma son aplicables a la población general, ya que las características basales de los pacientes incluidos no difieren sustancialmente de las que presentan los pacientes tratados en la práctica clínica habitual.	
3- Consistencia	
Las variables para evaluar la respuesta al tratamiento de los distintos ECAs son homogéneas.	
4- Relevancia/impacto clínico	
No procede.	
5- Otros factores	
Nada reseñable.	
6- Calidad o nivel de la evidencia científica	Nivel de evidencia
	1+
7. Recomendación	Grado de recomendación
En pacientes de cáncer de pulmón no microcítico en estadio avanzado o metastásico, con mutación activadora del EGFR, en tratamiento en primera línea, con erlotinib o gefitinib la respuesta al tratamiento debe evaluarse a través de los criterios de respuesta RECIST (RC, RP, EE o PE) y los efectos adversos.	A

Tabla 8a. Tabla de síntesis de evidencia (SIGN) para determinar los criterios de eficacia o ineficacia del tratamiento con erlotinib o gefitinib, en primera línea en pacientes adultos con CPNM en estadio avanzado o metastásico, con mutación activadora de EGFR	
Autor y año Tipo de estudio (características)	La evidencia consiste en los 2 ECAs de erlotinib en primera línea de tratamiento en pacientes adultos con CPNM en estadio avanzado o metastásico, con mutación activadora de EGFR [OPTIMAL (13) y EURTAC (12)] y los 4 ECAs de gefitinib (8 – 11). Así como la guía de los criterios para evaluar la respuesta del tratamiento a tumores sólidos (RECIST) (24, 25).
Población	Pacientes en primera línea de tratamiento en pacientes adultos con CPNM en estadio avanzado o metastásico, con mutación activadora de EGFR.
Intervención/variables resultado	Respuesta objetiva (criterios RECIST) y efectos adversos.
Resultados	El tratamiento es efectivo, cuando se produce una RC, una RP o EE. El tratamiento es inefectivo según cuando se produce PE.
Calidad	1+

Tabla 8b. Tabla de juicio ponderado para determinar los criterios de eficacia o ineficacia del tratamiento con erlotinib o gefitinib, en primera línea con inhibidores de la TK (erlotinib/gefitinib) en pacientes con CPNM en estadio avanzado o metastásico con mutación activadora de EGFR	
– Juicio ponderado: ¿Cuáles deberían ser las variables para evaluar la eficacia o ineficacia del tratamiento?	
1- Volumen de la evidencia científica	
La evidencia consiste en los 2 ECAs de erlotinib en primera línea de tratamiento en pacientes adultos con CPNM en estadio avanzado o metastásico, con mutación activadora de EGFR [OPTIMAL (13) y EURTAC (12)] y los 4 ECAs de gefitinib (8 – 11). Así como la guía de los criterios para evaluar la respuesta del tratamiento a tumores sólidos (RECIST) (24, 25).	
2- Aplicabilidad y posibilidad de generalización	
Los resultados obtenidos de la misma son aplicables a la población general, ya que las características basales de los pacientes incluidos no difieren sustancialmente de las que presentan los pacientes tratados en la práctica clínica habitual.	
3- Consistencia	
En todos los ECAs se usan los criterios RECIST para evaluar la respuesta al tratamiento. En todos los ECAs se considera que el tratamiento fracasa cuando se produce progresión de la enfermedad.	
4- Relevancia/impacto clínico	
No procede.	
5- Otros factores	
Nada reseñable.	
6- Calidad o nivel de la evidencia científica	Nivel de evidencia
	1+
7- Recomendación	Grado de recomendación
7.1. En pacientes de cáncer de pulmón no microcítico en estadio avanzado o metastásico, con mutación activadora del EGFR, en tratamiento en primera línea, con erlotinib o gefitinib se considera que el tratamiento es eficaz cuando se produce de acuerdo con los criterios RECIST, una respuesta completa, una respuesta parcial o estabilización de la enfermedad y se juzga un beneficio clínico para el paciente.	A
7.2. En pacientes de cáncer de pulmón no microcítico en estadio avanzado o metastásico, con mutación activadora del EGFR, en tratamiento en primera línea, con erlotinib o gefitinib se considera que el tratamiento es ineficaz cuando se produce progresión de la enfermedad como mejor respuesta.	

Tabla 9a. Tabla de síntesis de evidencia (SIGN) para determinar los criterios de retirada del tratamiento con erlotinib o gefitinib, en primera línea en pacientes adultos con CPNM en estadio avanzado o metastásico, con mutación activadora de EGFR	
Autor y año Tipo de estudio (características)	La evidencia consiste en los 2 ECAs de erlotinib en primera línea de tratamiento en pacientes adultos con CPNM en estadio avanzado o metastásico, con mutación activadora de EGFR [OPTIMAL (13) y EURTAC (12)] y los 4 ECAs de gefitinib (8 – 11).
Población	Pacientes en primera línea de tratamiento en pacientes adultos con CPNM en estadio avanzado o metastásico, con mutación activadora de EGFR.
Intervención/variables resultado	Intervención: Criterios de retirada de tratamiento con los inhibidores de la TK (erlotinib y gefitinib).
Resultados	Erlotinib y gefitinib, se administra hasta la progresión de la enfermedad, aparición de toxicidad inaceptable, o un deterioro del estado global del paciente que requiera la discontinuación del mismo.
Calidad	1+

Tabla 9b. Tabla de juicio ponderado para determinar los criterios de retirada del tratamiento con erlotinib o gefitinib, en primera línea con inhibidores de la TK (erlotinib/gefitinib) en pacientes con CPNM en estadio avanzado o metastásico con mutación activadora de EGFR	
– Juicio ponderado: ¿Cuáles deberían ser los criterios de retirada del tratamiento?	
1- Volumen de la evidencia científica	
La evidencia consiste en los 2 ECAs de erlotinib en primera línea de tratamiento en pacientes adultos con CPNM en estadio avanzado o metastásico, con mutación activadora de EGFR [OPTIMAL (13) y EURTAC (12)] y los 4 ECAs de gefitinib (8 – 11).	
2- Aplicabilidad y posibilidad de generalización	
Los resultados obtenidos de la misma son aplicables a la población general, ya que las características basales de los pacientes incluidos no difieren sustancialmente de las que presentan los pacientes tratados en la práctica clínica habitual.	
3- Consistencia	
Los criterios de retirada de los distintos ECAs son homogéneos entre sí.	
4- Relevancia/impacto clínico	
No procede.	
5- Otros factores	
Nada reseñable.	
6- Calidad o nivel de la evidencia científica	Nivel de evidencia
	1+
7- Recomendación	Grado de recomendación
En pacientes de cáncer de pulmón no microcítico en estadio avanzado o metastásico, con mutación activadora del EGFR, en tratamiento en primera línea, con erlotinib o gefitinib que presenten progresión sistémica de la enfermedad clínicamente relevante, toxicidad inaceptable, o un deterioro del estado global del paciente se recomienda la retirada del tratamiento.	A

Anexo 3. Calidad de los ECAs

Checklist SIGN para la lectura crítica de ensayos clínicos aleatorizados			
Referencia: Rosell R, <i>et al.</i> 2012 (12)			
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, 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	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.	
1.5	¿Fueron los dos grupos similares al inicio del estudio?	Se cumple adecuadamente	No se cumple adecuadamente
		Se cumple parcialmente	No sé
		Comentarios: No se estratificó 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	No se cumple adecuadamente
		Se cumple parcialmente	No sé
		Comentarios:	

Checklist SIGN para la lectura crítica de ensayos clínicos aleatorizados (Continuación)			
Sección 1: VALIDEZ INTERNA (Continuación)			
Criterios de evaluación		¿En qué medida se cumple este criterio?	
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 un 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:			
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?	Sí	

Checklist SIGN para la lectura crítica de ensayos clínicos aleatorizados			
Referencia: Zhou C, <i>et al.</i> 2011 (13)			
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.	
1.5	¿Fueron los dos grupos similares al inicio del estudio?	Se cumple adecuadamente	No se cumple adecuadamente
		Se cumple parcialmente	No sé
		Comentarios: No se estratificó 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	No se cumple adecuadamente
		Se cumple parcialmente	No sé
		Comentarios:	
1.7	¿Los resultados relevantes se midieron de una forma estandarizada, válida y reproducible?	Se cumple adecuadamente	No se cumple adecuadamente
		Se cumple parcialmente	No sé
		Comentarios:	

Checklist SIGN para la lectura crítica de ensayos clínicos aleatorizados (Continuación)			
Sección 1: VALIDEZ INTERNA (Continuación)			
Criterios de evaluación		¿En qué medida se cumple este criterio?	
1.8	¿El seguimiento fue completo? ¿Qué porcentaje de pacientes que inician el estudio se incluyen en el análisis?	Se cumple adecuadamente	No se cumple adecuadamente
		Se cumple parcialmente	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	No se cumple adecuadamente
		Se cumple parcialmente	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	No se cumple adecuadamente
		Se cumple parcialmente	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, <i>et al.</i> 2010 (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.	
1.5	¿Fueron los dos grupos similares al inicio del estudio?	Se cumple adecuadamente	No se cumple adecuadamente
		Se cumple parcialmente	No sé
		Comentarios:	
1.6	¿Aparte del tratamiento, los grupos fueron tratados de igual modo?	Se cumple adecuadamente	No se cumple adecuadamente
		Se cumple parcialmente	No sé
		Comentarios:	
1.7	¿Los resultados relevantes se midieron de una forma estandarizada, válida y reproducible?	Se cumple adecuadamente	No se cumple adecuadamente
		Se cumple parcialmente	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	No se cumple adecuadamente
		Se cumple parcialmente	No sé
		Comentarios:	

Checklist SIGN para la lectura crítica de ensayos clínicos aleatorizados (Continuación)			
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: 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:	
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: Mok TS, <i>et al.</i> 2009 (9)		
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:	
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)						
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).	<table border="1"> <tr> <td>Se cumple adecuadamente</td> <td>No se cumple adecuadamente</td> </tr> <tr> <td>Se cumple parcialmente</td> <td>No sé</td> </tr> </table>	Se cumple adecuadamente	No se cumple adecuadamente	Se cumple parcialmente	No sé
Se cumple adecuadamente	No se cumple adecuadamente					
Se cumple parcialmente	No sé					
		Comentarios:				
1.10	Si el estudio es multicéntrico ¿son los resultados comparables entre los centros donde se realiza el estudio?	<table border="1"> <tr> <td>Se cumple adecuadamente</td> <td>No se cumple adecuadamente</td> </tr> <tr> <td>Se cumple parcialmente</td> <td>No sé</td> </tr> </table>	Se cumple adecuadamente	No se cumple adecuadamente	Se cumple parcialmente	No sé
Se cumple adecuadamente	No se cumple adecuadamente					
Se cumple parcialmente	No sé					
		Comentarios: el estudio se realiza en distintos países asiáticos, pero no se muestran los resultados por centro.				
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?	<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, <i>et al.</i> 2010 (10)			
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.	
1.5	¿Fueron los dos grupos similares al inicio del estudio?	Se cumple adecuadamente	No se cumple adecuadamente
		Se cumple parcialmente	No sé
		Comentarios:	
1.6	¿Aparte del tratamiento, los grupos fueron tratados de igual modo?	Se cumple adecuadamente	No se cumple adecuadamente
		Se cumple parcialmente	No sé
		Comentarios:	
1.7	¿Los resultados relevantes se midieron de una forma estandarizada, válida y reproducible?	Se cumple adecuadamente	No se cumple adecuadamente
		Se cumple parcialmente	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	No se cumple adecuadamente
		Se cumple parcialmente	No sé
		Comentarios:	

Checklist SIGN para la lectura crítica de ensayos clínicos aleatorizados (Continuación)		
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:	
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.	
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 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. 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 parece que ambos grupos de tratamiento son comparables.	
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, <i>et al.</i> 2012 (11)		
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:		
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:		

Checklist SIGN para la lectura crítica de ensayos clínicos aleatorizados (Continuación)			
Sección 1: VALIDEZ INTERNA (Continuación)			
Criterios de evaluación		¿En qué medida se cumple este criterio?	
1.8	¿El seguimiento fue completo? ¿Qué porcentaje de pacientes que inician el estudio se incluyen en el análisis?	Se cumple adecuadamente	No se cumple adecuadamente
		Se cumple parcialmente	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	No se cumple adecuadamente
		Se cumple parcialmente	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	No se cumple adecuadamente
		Se cumple parcialmente	No sé
		Comentarios: el estudio se realiza en distintos países asiáticos, pero no se muestran los resultados por centro.	
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. 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 parece que ambos grupos de tratamiento son comparables.	
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.	

Anexo 4. Estrategias de búsqueda

Estrategia de búsqueda de actualización de ECAs de eficacia y seguridad

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/2-7
8. (erlotinib or tarceva or gefitinib or iressa).mp
9. Protein Kinase Inhibitors/po, to, ae,
10. 8 and 9
11. 7 and 10
12. (clinical trial or clinical trial phase i or clinical trial phase ii or clinical trial phase iii 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 'nslc':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 5. Modelo de declaración de conflictos de intereses



DECLARACIÓN DE INTERESES DE LOS COMPONENTES DEL GRUPO DE TRABAJO	JUNIO 2013
---	-------------------

FORMULARIO DE DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERESES DEL GRUPO DE BIOLÓGICOS EN CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO

Datos de contacto
Nombre y apellidos:
DNI:
Cargo:
Empresa/ Organización/ Sociedad:
Dirección:
Teléfono:
e-mail:

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

1. ¿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?.

GRUPO DE TRABAJO BIOLÓGICOS EN CPNM



DECLARACIÓN DE INTERESES DE LOS COMPONENTES DEL GRUPO DE TRABAJO	JUNIO 2013
---	-------------------

2. ¿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?

3. ¿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?

4. ¿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?

GRUPO DE TRABAJO BIOLÓGICOS EN CPNM



CONSEJERÍA DE SALUD
Y BIENESTAR SOCIAL

Agencia de Evaluación de Tecnologías
Sanitarias de Andalucía (AETSA)
Ayudando a la toma de decisiones en salud

AETSA

DECLARACIÓN DE INTERESES DE LOS COMPONENTES DEL GRUPO DE TRABAJO	JUNIO 2013
---	-------------------

5. ¿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?

6. 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?

7. ¿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?

8. ¿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.

GRUPO DE TRABAJO BIOLÓGICOS EN CPNM

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. *Clin Transl Oncol*. 2012;14(5):338–49.
2. Villanueva-Herraiz 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(4):194–203.
3. NCCN Clinical Practice Guidelines. NCCN Guidelines Practice in Oncology. Non-Small Cell Lung cancer [Internet]. 2013. URL:http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf. Accessed: 2013-05-10. (Archivado porWebCite en <http://www.webcitation.org/6GVhqtXnL>)
4. 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]. 2012. URL:http://eprints.hta.lbg.ac.at/941/1/DSD_HSO_Nr.22.pdf. Acceso: 2013-05-10. (Archivado porWebCite en <http://www.webcitation.org/6GVg0TrmT>)
5. Peters S, Adjei a a, Gridelli C, Reck M, Kerr K, Felip E. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2012;23 Suppl 7:56–64.
6. 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. [Internet]. Sevilla; En prensa.
7. Nachtnebel A. Gefitinib (Iressa®) for the 1st-line treatment of non-small cell lung cancer. [Internet]. 2011. URL:http://eprints.hta.lbg.ac.at/935/1/DSD_HSO_Nr.06_Update2011.pdf. Acceso: 2013-05-10. (Archivado porWebCite en <http://www.webcitation.org/6GVgPd6zO>)
8. 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, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2010;11(2):121–8.
9. 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;361(10):947–57.
10. 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(25):2380–8.
11. Han J-Y, Park K, Kim S-W, Lee DH, Kim HY, Kim HT, et al. First-SIGNAL: first-line single-agent iressa versus gemcitabine and cisplatin trial in never-smokers with adenocarcinoma of the lung. *J Clin Oncol*. 2012;30(10):1122–8.
12. 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(3):239–46.
13. 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(8):735–42.
 14. Ortega Eslava a, Fraga Fuentes MD, Puigventós Latorre F, Santos-Ramos B, Clopés Estela a, Vilanova Boltó M. Indirect comparisons in drug assessment reports on the GENESIS group (SEFH) webpage. *Farm Hosp* 2013;36(4):176–9.
 15. NICE technology appraisal guidance 258. Erlotinib for the first-line treatment of locally advanced or metastatic EGFR-TK [Internet]. 2012. URL:<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13773/59789/59789.pdf>. Acceso: 2013-05-10. (Archivado por WebCite en <http://www.webcitation.org/6GVgbK4Uj>)
 16. Márquez E, Martínez MJ, Alegre EJ, Monje P, Martínez C LJ. Erlotinib en cáncer de pulmón no microcítico EGFR M+. Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía [Internet]. 2012. URL:<http://www.sas.junta-andalucia.es/library/plantillas/externa.asp?pag=../publicaciones/datos/321/html/Home.htm>.
 17. Gonzalez-Carrascosa Vega T. González Macías MP, Martínez Bautista MJ. Gefitinib en carcinoma de pulmón no microcítico. GFT de Andalucía. 2010. URL:http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Documents/efitinib_CPNM_GFTHA_def_03_2011.doc
 18. Pao W, Miller V, Zakowski M, Doherty J, Politi K, Sarkaria I, et al. EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from “never smokers” and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* [Internet]. 2004;101(36):13306–11. URL:<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=516528&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 19. Sasaki H, Endo K, Takada M, Kawahara M, Kitahara N, Tanaka H, et al. L858R EGFR mutation status correlated with clinico-pathological features of Japanese lung cancer. *Lung Cancer* [Internet]. 2006;54(1):103–8. URL:<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S016950020600328X>
 20. Zhou W. East meets West: ethnic differences in epidemiology and clinical behaviours of lung cancer between East Asians and Caucasians. *Chin J Cancer* 2011;30(5):287–92.
 21. Alberta Provincial Thoracic Tumour Team. Non-small cell lung cancer stage IV. Edmonton (Alberta): Alberta Health Services, Cancer Care; 2011 p. (Clinical practice guideline; no. LU-004).
 22. Keedy VL, Temin S, Somerfield MR, Beasley MB, Johnson DH, McShane LM, et al. American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: epidermal growth factor receptor (EGFR) Mutation testing for patients with advanced non-small-cell lung cancer considering first-line EGFR tyrosine kinase inhibitor therapy. *J Clin Oncol.* 2011;29(15):2121–7.
 23. Inoue A, Kobayashi K, Usui K, Maemondo M, Okinaga S, Mikami I, et al. First-line gefitinib for patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations without indication for chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2009;27(9):1394–400.
 24. Eisenhauer E a, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur. J. Cancer.*2009;45(2):228–47.

25. Therasse P. New guidelines to evaluate the response to treatment“ RECIST”]. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92(3):205–16.
26. 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(4):601–7.
27. Park JO, Kim S-W, 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(33):5233–9.
28. 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(5):E822–9.
29. 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). *Ann Oncol.*2013;24(1):54–9.
30. Fukuoka M, Wu Y-L, Thongprasert S, Sunpaweravong P, Leong S-S, Sriuranpong V, 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). *J Clin Oncol.* 2011; 29(21):2866–74.

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

