



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI

**DECRETAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA
SANTARÍA N° 041-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019
EFICACIA Y SEGURIDAD DE ERLOTINIBENPAQUENTES ADULTOS CON
CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS, METASTÁSICO O
IRRESECABLE, CON MUTACIÓN DEL GEN RECEPTOR DEL FACTOR DE
CRECIMIENTO DÉRMI CO TRAS FALLO A AL MENOS UNA LÍNEA DE
QUIMIOTERAPIA**

**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y
OTRAS TECNOLOGÍAS SANTARIAS-SDEPFYOTS**

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANTARIAS-DETS

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN IETSI**

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Setiembre, 2019



EQUIPO REDACTOR

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETS - ESSALUD
2. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Sub Gerente - Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETS - ESSALUD
3. Paula Alejandra Burdía Prado – Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETS - ESSALUD
4. Paola Andrea Rivera Ramirez - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETS – ESSALUD

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero o respecto al medicamento evaluado.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud - EsSalud

CITACIÓN

IETS - EsSalud. Eficacia y seguridad de Erlotinib en pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas, metastásico o irreseccable, con mutación del gen receptor del factor de crecimiento epidérmico, tras fallo a al menos una línea de quimioterapia. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 041- SDEPFyOTS-DETS-IETS-2019. Lima, Perú 2019.

LISTA DE SIGLAS Y ABREVIATURAS

CPCNP	Cáncer de pulmón de células no pequeñas
ECA	Ensayo clínico controlado aleatorizado
EGFR	Receptor del factor de crecimiento epidérmico (por sus siglas en inglés)
EMA	European Medicines Agency
ESMO	European Society for Medical Oncology
EsSalud	Seguro Social de la Salud del Perú
ETS	Evaluación de tecnología sanitaria
FDA	U.S. Food and Drug Administration
GPC	Guía de práctica clínica
HR	Hazard ratio
IETS	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
IC	Intervalo de confianza
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds ratio
PNUME	Peritribo Nacional Único de Medicamentos Esenciales
PS	Performance status
RS	Revisión sistemática
SG	Sobrevivencia global
SLP	Sobrevivencia libre de progresión
TK	Tirosina quinasa
TKI	Inhibidores de la TK del EGFR

CONTEN DO

I.	RESUMEN EJECUTI VO.	5
II.	INTRODUCCI ÓN	9
	A ANTECEDENTES	9
	B ASPECTOS GENERALES	10
	C TECNOLOGÍA SAN TARI A DE I NTERÉS ERLOTI N B	12
III.	METODOLOGÍA.	15
	A ESTRATEG I A DE BÚSQUEDA	15
	B TÉRM NOS DE BÚSQUEDA.	15
	C CR I TER I OS DE ELEG BI LI DAD.	16
IV.	RESULTADOS.	17
	A SI NOPS I S DE LA EM DENQ I A.	18
	B DESCR I PC I ÓN Y EVALUACI ÓN DE LA EM DENQ I A	21
	i. GU AS CLÍ N CAS	21
	ii. EVALUACI ONES DE TECNOLOGÍ AS SAN TARI AS	24
	iii. REV I S I ONES SI STEMÁT I CAS.	26
V.	DI SCUSI ÓN.	29
VI.	CONCLUSI ONES	36
VII.	RECOMENDACI ONES	38
VIII.	REFERENCI AS BI BL I OGRÁF I CAS.	39
IX.	ANEXOS.	43
	ANEXO N° 1: Cond i ones de uso	43
X.	MATER I AL SUPLEMENTARI O.	45

I. RESUMEN EJECUTIVO

- El cáncer de pulmón continúa siendo la primera causa de muerte por neoplasia maligna en el mundo. En el Perú, el cáncer de pulmón es la décima causa de muerte entre todas las enfermedades y la segunda causa de muerte entre todos los cánceres. En el contexto del Seguro Social de la Salud del Perú (EsSalud), en 2015 se diagnosticaron 1,828 casos nuevos de cáncer de pulmón, lo que representa el 73% de todos los casos nuevos de cáncer de pulmón diagnosticados en todo el país en ese año.
- El cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) es el tipo más común de cáncer de pulmón (alrededor del 72%). Este generalmente se diagnostica en las últimas etapas de la enfermedad: 21% de los pacientes presentan enfermedad localmente avanzada (estado III B) y 48% enfermedad metastásica (estado IV) al momento del diagnóstico. El pronóstico para los estados avanzados es desfavorable, estimándose una tasa de supervivencia general a 5 años de 7 a 9% y de 2 a 13% para los estados III B y IV, respectivamente. Debido a ello, el principal objetivo del tratamiento del CPCNP avanzado o metastásico es prolongar la supervivencia y mantener la calidad de vida durante el mayor tiempo posible, minimizando al mismo tiempo los eventos adversos debido al tratamiento.
- La identificación de mutaciones en genes codificadores de señales que intervienen en la proliferación celular y rigen la formación del tumor, como el gen de la tirosina quinasa (TK) del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, por sus siglas en inglés), ha llevado al desarrollo de agentes que se dirigen a vías moleculares específicas en las células neoplásicas. De ahí que, hoy en día, los inhibidores de la TK del EGFR (de aquí en adelante llamados TKI), como erlotinib, constituyan el tratamiento estándar de primera línea para el CPCNP avanzado o metastásico con mutación positiva para la TK del EGFR (de aquí en adelante llamado EGFR). En EsSalud, los pacientes con CPCNP metastásico o irrecable disponen de erlotinib como tratamiento de primera línea para los casos con mutación positiva para EGFR; sin embargo, existe un grupo de pacientes quienes reciben tratamiento con quimioterapia antes de ser diagnosticados con mutación positiva para EGFR. En este grupo de pacientes, los médicos especialistas de la institución sostienen que erlotinib, como tratamiento de segunda o mayor línea, sigue siendo una opción de tratamiento beneficiosa.
- El objetivo del presente dictamen fue evaluar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de erlotinib, en comparación con la quimioterapia, en pacientes

adultos con CPCNP, metastásico o irreseccable, con mutación sensibilizadora del EGFR, tras fallo a al menos una línea de quimioterapia

- En líneas generales, no se identificaron ensayos clínicos de estratificación (ECA) que hayan evaluado los efectos de erlotinib en comparación con la quimioterapia, en la población específica de pacientes con mutaciones del EGFR¹, tras el fallo a al menos una línea de quimioterapia. Los resultados de una revisión sistemática (Zhang et al. 2014) y de una evaluación de tecnología sanitaria (NICE 2015) indican que los únicos datos disponibles que responden a la pregunta PICO de interés proceden de un número reducido de pacientes con mutaciones positivas para EGFR incluidos en ECA, pero que esta información presentaría importantes limitaciones asociadas con un poder estadístico insuficiente para detectar diferencias significativas así como desbalances en las características basales de los pacientes.
- Así, no se identificaron ECA que permitieran responder de manera directa la pregunta PICO de interés y los únicos datos disponibles provienen de estudios que presentan limitaciones que disminuyen la validez de sus resultados. Sin embargo, la evidencia indirecta proveniente de dos ECA de fase III que comparan erlotinib vs quimioterapia como tratamiento de primera línea (estudios pivales² EURTAC y OPTIMAL), conjuntamente con la evidencia de estudios observacionales con erlotinib como tratamiento de segunda o tercera línea, sugiere que erlotinib sería un tratamiento clínicamente apropiado en pacientes adultos con CPCNP, irreseccable o metastásico, con mutación del EGFR, que han progresado después de al menos una línea con quimioterapia, y que no han recibido tratamiento previo con TKI debido a un retraso en el diagnóstico molecular del estado de mutación del EGFR.
- Específicamente, la evidencia de los estudios pivales pone en manifiesto que erlotinib en comparación con la quimioterapia ofrece beneficios en desenlaces de relevancia clínica desde la perspectiva del paciente como la calidad de vida junto con un mejor perfil de seguridad. Brevemente, los resultados del estudio OPTIMAL mostraron que la quimioterapia se asoció con una mayor toxicidad de grado 3 o 4 (65% frente a 17% p<0.0001), tasa de eventos adversos (EA) serios relacionados al tratamiento (14% frente a 2% p<0.005), reducción de dosis debido a EA (53% frente a 6% p<0.0001) y discontinuación debido a EA (6% frente a 1% valor de p no significativo). Además, la evaluación de la calidad de vida y los síntomas del cáncer de pulmón, medidos con los cuestionarios *Functional Assessment of Cancer*

¹ Mutaciones que se asocian con un aumento de la sensibilidad al tratamiento contra el EGFR como las deleciones en el exón 19 y la sustitución del codón 858 con arginina (L858R) en el exón 21.

² Un ensayo pivale es un ensayo clínico o estudio destinado a proporcionar evidencia para una aprobación de comercialización de medicamentos.

Therapy-Lung (FACT-L) y *Lung Cancer Subscale* (LCS), respectivamente, mostraron que los pacientes que recibieron erlotinib tuvieron una mejor significativa en su FACT-L total ($p < 0.0001$) y puntuaciones de LCS ($p < 0.0001$), en comparación con los que recibieron quimioterapia. Por su parte, los resultados del estudio EURTAC fueron consistentes con el estudio OPTIMAL en cuanto al mejor perfil de seguridad con erlotinib. Este estudio no reportó resultados sobre la calidad de vida. En ese sentido, a pesar de que erlotinib no ha demostrado prolongar la supervivencia global de los pacientes, los resultados de ambos estudios muestran que erlotinib, en comparación con la quimioterapia, ofrece la ventaja de una mejor calidad de vida y un menor riesgo de eventos adversos significativos. Asimismo, la evidencia de los estudios observacionales sugiere que los efectos de erlotinib se mantendrán independientemente de la línea de tratamiento con quimioterapia.

- El sustento biológico del efecto de erlotinib está relacionado con su capacidad de bloquear la señal mediada por el EGFR en los tumores con mutación positiva del EGFR, lo que conduciría a la detención de la proliferación celular y la activación de la ruta intrínseca de la apoptosis. Estas conclusiones son consistentes con las recomendaciones de la guía de práctica clínica de la ESMO, en donde se recomienda fuertemente que todos los pacientes con CPCNP metastásico, con mutación EGFR reciban terapia con TKI, independientemente del estado funcional (ECOG 0-4), el género, la exposición al tabaco, la histología y la línea de tratamiento, en tanto que no hayan usado previamente un TKI.
- En línea con lo descrito previamente, los especialistas que forman parte del presente dictamen manifiestan que, en la práctica clínica, erlotinib en comparación con la quimioterapia, presenta la ventaja de mejorar la calidad de vida en pacientes con CPCNP portadores de mutaciones en el gen EGFR, que son sensibles a los TKI, independientemente del estado funcional y de la línea de quimioterapia.
- Sumado a ello, se tiene que en EsSalud existe una amplia experiencia de uso de erlotinib en el grupo de pacientes con mutaciones en el gen EGFR. Además, erlotinib brinda el beneficio de una administración vía oral, en comparación con la quimioterapia, con un costo incremental que podría ser económicamente aceptable en el caso de ser comparado con régimen de costo alto como pemetrexed.
- Por lo expuesto, el IETS aprueba el uso de erlotinib para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas, metastásico o irsecable, con mutación del gen EGFR, tras fallo a al menos una línea de quimioterapia, según lo establecido en el Anexo 1. La vigencia del presente dictamen preliminar es de un año a partir de la fecha de publicación. La continuación de dicha aprobación está

DI CTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 041- SDEPFYOTS-DETSIETS-2019
EFICACIA Y SEGURIDAD DE EROLTINIB EN PACIENTES ADULTOS CON CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS, METASTÁSICO
NO RESECCABLE, CON MUTACIÓN DEL GEN RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO, TRAS FALLO A AL MENOS UNA
LÍNEA DE QUIMIOTERAPIA

sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de nueva evidencia que pueda surgir en el tiempo. La presente evaluación reemplaza la decisión expuesta en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 003- SDEPFyOTS-DETSIETS-2015.

II. INTRODUCCIÓN

A ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de eficacia y seguridad de erlotinib, en comparación con la quimioterapia, en pacientes adultos con CPCNP, metastásico o irresecable, con mutación del gen EGFR, tras fallo a al menos una línea de quimioterapia. Así, los médicos oncólogos Enrique Alanya Rodríguez y Miguel Ángel Ticona Castro del Servicio de Oncología Médica del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martínez, siguiendo la **Directiva N° 003-IETS-ESSALUD-2016**, envían al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETS la solicitud de uso fuera del peltorio del productofarmacéutico erlotinib según la siguiente pregunta RCOinicial:

Tabla 1. Pregunta RCOinicial de caso 1 propuesta por el Comité Farmacoterapéutico del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martínez

P	Paciente mujer 57 años con cáncer de pulmón ECIV por metástasis cerebral y ósea + 3líneas de quimioterapia (pditratada)
I	Erlotinib en 4º línea de tratamiento
C	Quimioterapia o mejor cuidado de soporte
O	Sobrevivida libre de progresión Calidad de vida

Tabla 2 Pregunta RCOinicial de caso 2 propuesta por el Comité Farmacoterapéutico del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martínez

P	Paciente adulto ECOG 0-1, diagnóstico cáncer de pulmón de células no pequeñas, con mutación confirmada del gen EGFR, delación de exón 19 o sustitución L858R del exón 21, en mantenimiento o segunda o mayor línea de tratamiento
I	Erlotinib 150mg vía oral
C	Mejor cuidado de soporte Placebo
O	Sobrevivida global Sobrevivida libre de progresión Tasa de respuesta

Con el obj etivo de hacer predi siones respect o a los component es de la pregunt a R I C O se llevaron a cabo reuni ones t é c r i c a s con los mé d i c o s onc ó l o g o s Renzo M. Salas Rojas y Enrique Alanya Rodríguez del Servi do de Oncol ó g i a Méd i c a del H o s p i t a l N a c i o n a l Edgar do Rebagiati Martí ns y represent antes del equi po evaluador del IETS, se combi naron los t é r m i n o s de las pregunt as R I C O ori g i n a l e s en una s d a , por corresponder en t é r m i n o s general es a la mis ma pobl ac i ó n e i n t e r v e n i ó n . Esto con el fin de satisf acer la necesi dad de los casos de los paci entes que ori g i n a r o n l a s d i s i d u d , y las necesi dades de otros con la mis ma cond i ó n . Las d i f e r e n t e s reuni ones ayudaron a opti m i z a r l a f o r m u l a c i ó n de la pregunt a, est ab l e c i é n d o s e como pregunt a R I C O f i n a l l a s i g u i e n t e :

Tabl a 3. Pregunt a R I C O consensuada con especi alistas.

P	Paci entes adult os con c á n c e r de pul m ó n de c é l u l a s no pequeñas, met ast á s i c o o irreseca ble, con mutac i ó n sensi bilizadora del EGFR, tras fallo a al menos una línea de qu i m i o t e r a p i a*
I	Erl ot i n i b
C	Qu i m i o t e r a p i a s i s t é m i c a o mej or t e r a p i a de soporte†
O	Sobrevida global Calidad de vida Sobrevida libre de progresi ó n Event os adversos

* Si n t r a t a m i e n t o p r e v i o con TKI.

† Dado que, de acuerdo con la opi ni ó n de los especi alistas que f o r m a n parte del present e d i c t a m e n , en ausencia de t e r a p i a s d r i g i d a s con TKI, en líneas posteri ores a la pri mer a línea con qu i m i o t e r a p i a no hay mayor benefi do que usar otros esquemas de qu i m i o t e r a p i a , para fines del present e d i c t a m e n , se opt ó por utilizar ú n i c a m e n t e como comparador a la qu i m i o t e r a p i a

B ASPECTOS GENERALES

El c á n c e r de pul m ó n conti n ú a si endo la pri m e r a causa de muerte por neoplasi a mal i g n a en el mundo. En el Perú, el c á n c e r de pul m ó n es la d é c i m a causa de muerte entre todas las enfer medades y la segunda causa de muerte entre todos los c á n c e r e s , despu é s del c á n c e r de est ó m a g o . En el 2017, alrededor de 2,723 personas fueron d i a g n o s t i c a d a s con c á n c e r de pul m ó n en nuestro pa í s , resultando en una tasa de i n d i c e n d i a de 8.2 casos por cada 100,000 personas. Ese mis mo a ñ o , alrededor de 2,906 personas murieron por c á n c e r de pul m ó n , resultando en una tasa de mort al i d a d de 8.75 muertes por cada 100,000 personas

(Institute for Health Metrics and Evaluation 2019). En el contexto del Seguro Social de la Salud del Perú (EsSalud), en 2015 se diagnosticaron 1,828 casos nuevos de cáncer de pulmón, lo que representa el 73% de todos los casos nuevos de cáncer de pulmón diagnosticados en todo el país en ese año.

El CPCNP es el tipo más común de cáncer de pulmón (alrededor del 72%). Este se clasifica en tres subtipos: el cáncer de células no escamosas (adenocarcinomas, células grandes y otros subtipos) y el cáncer de células escamosas (o epidermoides). El CPCNP generalmente se diagnostica en las últimas etapas de la enfermedad, observándose que un 21% de las personas se presentan con enfermedad localmente avanzada (estadio III B), mientras que un 48% se presentan con enfermedad metastásica (estadio IV). El pronóstico actual para los pacientes con CPCNP localmente avanzado o metastásico es desfavorable, estimándose una tasa de supervivencia general a 5 años de 7 a 9% y de 2 a 13% para los estadios III B y IV, respectivamente (National Institute for Health and Care Excellence 2015).

La mutación del gen EGFR es una de las vías que conduce a la malignidad en el CPCNP. El EGFR es un receptor de la superficie celular que controla las vías de transducción de las señales intracelulares que regulan la proliferación celular, la apoptosis, la angiogénesis, la adhesión y la motilidad. En las células normales, la actividad del EGFR se encuentra controlada; sin embargo, en las células malignas, los genes mutados que codifican estos receptores producen una sobreexpresión del EGFR que estaría asociada a una división celular descontrolada (National Institute for Health and Care Excellence 2015; Lilienbaum 2019).

La frecuencia de la mutación del EGFR en el CPCNP varía según el grupo étnico. Se estima que la tasa de este tipo de mutación es del 30–35% en pacientes asiáticos y del 10–15% en pacientes europeos (Zhang, Li, and Li 2014). Para el Perú, estas cifras serían aún mayores, habiéndose reportado una tasa del 67% (Arieta et al. 2011). En cuanto a los tipos de mutación del EGFR, los más comunes son las deleciones en el exón 19 y la sustitución de leucina-858 con arginina (L858R) en el exón 21 (Zhang, Li, and Li 2014).

La identificación de la mutación del gen EGFR ha llevado al desarrollo de terapias dirigidas contra el EGFR, también llamados TKI. En la actualidad, existen cuatro TKI ampliamente usados para tratar el CPCNP, dos de primera generación: gefitinib y erlotinib, uno de segunda generación, afatinib, y otro de tercera generación, osimertinib. Los TKI constituyen el tratamiento estándar de primera línea para el CPCNP avanzado o metastásico con mutación positiva para EGFR, basado en estudios que muestran una mayor tasa de respuesta y SLP, en comparación con la quimioterapia citotóxica (Lilienbaum 2019). En EsSalud, los pacientes con CPCNP metastásico o irreseccable disponen de erlotinib como

tratamiento de primera línea para los casos con mutación positiva para EGFR, según lo establecido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud. Sin embargo, existe un grupo de pacientes quienes no reciben tratamiento de primera línea con erlotinib debido a un retraso en el diagnóstico molecular de la mutación. Estos pacientes reciben en su lugar tratamiento con quimioterapia sistémica. Al respecto, los especialistas que forman parte del presente dictamen manifiestan que erlotinib sigue siendo una opción de tratamiento beneficiosa en los pacientes con CPCNP, metastásico o irsecable, que han progresado después de la quimioterapia.

En ese sentido, el objetivo del presente dictamen fue evaluar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de erlotinib, en comparación con la quimioterapia, en pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas, metastásico o irsecable, con mutación sensibilizadora del gen EGFR, tras fallo a al menos una línea de quimioterapia.

C. TECNOLOGÍA SAN TARIA DE INTERÉS: ERLOTINIB

Erlotinib es un inhibidor de la tirosina quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano tipo 1. La potente efectividad de erlotinib para bloquear la señal mediada por el EGFR en los tumores con mutación positiva del EGFR, se atribuye a la estrecha unión de erlotinib al lugar de unión del ATP en el dominio quinasa mutado del EGFR. Debido al bloqueo de la cascada de señales por debajo del receptor, se detiene la proliferación celular y se induce la muerte celular a través de la ruta intrínseca de apoptosis (European Medicines Agency 2019).

Erlotinib está aprobado por la *US Food and Drug Administration* (FDA) y la *European Medicines Agency* (EMA) para el tratamiento de pacientes con CPCNP, avanzado o metastásico, cuyos tumores tienen mutaciones activadoras del EGFR, quienes reciben tratamiento de primera línea, mantenimiento, o segunda o mayor línea después de la progresión después de al menos un régimen de quimioterapia previo. La dosis diaria recomendada es de 150mg administrada al menos una hora antes o dos después de la ingestión de alimentos. Las reacciones adversas más comunes ($\geq 20\%$) con erlotinib en pacientes con CPCNP en todas las líneas de terapia aprobadas, con y sin mutaciones EGFR son erupción cutánea, diarrea, anorexia, fatiga, disnea, tos, náuseas y vómitos (US Food and Drug Administration 2019; European Medicines Agency 2019). Erlotinib se encuentra incluido en la Lista Complementaria de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud para el tratamiento del CPCNP avanzado con mutación positiva para EGFR (WHO 2019).

En el Perú, el d r i b está i nd u do en el P e t i t o r i o F a r m a c e u t í c o d e E s S a l u d (I E T S - E s S a l u d 2019) y en el P e t i t o r i o N a c i o n a l Ú n i c o d e M e d i c a m e n t o s E s e n c i a l e s (P N U M E) (M I N S A 2018) para el tratamiento de CPCNP met ast á s i c o con mutac i ó n del gen EGFR en pri m e r a l í n e a s i n e m b a r g o, su uso tras el fallo a d m e n o s una l í n e a de qu í m i o t e r a p i a no se encuentra i nd cado (pob l a c i ó n de i n t e r e s del presente d i t a m e n). En el m e r c a d o p e r u a n o, el p r i n c i p a l a c t i v o e r l d i r i b en p r e s e n t a c i ó n de 150 mg tiene l o s s i g u i e n t e s r e g i s t r o s s a n i t a r i o s:

Tabla 4 Registros sanitarios de erl d i r i b 150 mg (D I G E M D - M I N S A 2019)

Regi s t r o s a n i t a r i o	N o m b r e	T i t u l a r	F e c h a d e v e n c i a
EE00246	Tarceva 150 mg	ROCHE FARMA (PERU) S A	22/ 4/ 2019*
EE00248	Tarceva 150 mg	ROCHE FARMA (PERU) S A	25/ 8/ 2018*
EE01991	Erl d e c 150 mg	Q PHARMA SOC EDAD ANON MA CERRADA	6/ 10/ 2020
EE03653	Rel d i b 150 mg	GADORPHARMA SAC	25/ 7/ 2021
EE04956	Erl h d i z a m p d 150 mg	PHARMACEUTI CAL D I S T O L O Z A S A	25/ 5/ 2022
EE05204	B i p r d e x 150 mg	D I S T R I B U D O R A D R O G U E R Í A S A G T A R I O S R L	18/ 8/ 2022
EE05284	Erl o r i b 150 mg	SEVEN PHARMA S A C	14/ 9/ 2022
EE05570	T i r l e b 150 mg	LKM PERU S A	26/ 12/ 2022
EE05590	Erl d i r i b 150 mg	PERULAB S A	5/ 1/ 2023
EE05763	R d i t 150 mg	PHARMA ROY S A C	5/ 3/ 2023
EE06052	Erl d i r i b 150 mg	FARM I N D U S T R Í A S A	5/ 6/ 2023

* V e n c i a p r o r r o g a d a h a s t a e l p r o n u n c i a m i e n t o d e l a A u t o r i d a d S a n i t a r i a

Comparaci ó n de cost os entre erl d i r i b y l a qu í m i o t e r a p i a (d o c e t a x e l o p e m e t r e x e d)

Para efectos del presente D i t a m e n, se realizó un análisis comparativo de costos entre erl d i r i b y l a qu í m i o t e r a p i a (d o c e t a x e l o p e m e t r e x e d), considerando s o l o s cost os de l o s m e d i c a m e n t o s según el S i s t e m a I n f o r m á t i c o S A P de E s S a l u d. En l a T a b l a 5 se muestran l o s cost os a n u a l e s, tomando como r e f e r e n c i a un área de superfi c i e c o r p o r a l de 1.7 m² y l a s d o s i s i n d c a d a s en l a s e t i q u e t a s a p r o b a d a s p o r l a F D A. Para el caso de l a qu í m i o t e r a p i a, se consideró un m á x i m o de 6 d í a s de t r a t a m i e n t o (1 d í a = 3 s e m a n a s), según l a s r e c o m e n d a c i o n e s d e s c r i t a s en l a l i t e r a t u r a (K a r a m p e a z i s e t a l. 2013; G e g o r c e t a l. 2014). En l o s c á l c u l o s no se t u v i e r o n en c u e n t a l a s r e d u c c i o n e s de d o s i s.

Tabla 5. Costo anual del tratamiento con erlotinib y docetaxel/pemetrexed por paciente

Medicamento	Costo/ unidad S. ^a	Régimen de dosis	Costo/ día S.	Costo anual S.
Docetaxel 80mg/ 2ml	26.72	75 mg/ m ² cada 3 semanas (vía intravenosa)	53.44	320.64
Pemetrexed 500mg	195 – 257.5	500 mg/ m ² cada 3 semanas (vía intravenosa)	390.00 – 515.00	2340.00 – 3090.00
Erlotinib 150mg	8.50 - 9.80	150mg día (vía oral)	-	3102.50 – 3577.00

^a Fuente: Sistema Informativo SAP - EsSalud, 2019. (Sistema SAP - EsSalud 2019)

Se estimó que el número de casos de cáncer de pulmón en el Perú para el año 2017 fue de 3009 casos (Institute for Health Metrics and Evaluation 2019). Del total de casos estimados el 73% se encuentra en EsSalud (n=2197), de los cuales el 72% corresponde a un CPCNP (n=1582). De estos a su vez el 69% presenta un estadio avanzado o metastásico (n=1091), de los cuales el 40% recibe segunda o mayor línea de tratamiento (n=437) (Sinchcombe and Sosinski 2008). Con esto y considerando que el 67% de dichos pacientes tiene una mutación positiva para EGFR, según estimaciones para la población peruana, se tiene que la potencial población candidata a recibir erlotinib en EsSalud sería de aproximadamente **293 pacientes**.

III. METODOLOGÍA

A ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda sistemática de literatura con el objetivo de identificar evidencia sobre la eficacia y seguridad de erlotinib, en comparación con la quimioterapia, en pacientes adultos con CPCNP, metastásico o irreseccable, con mutación sensibilizadora del gen EGFR, tras fallo a al menos una línea de quimioterapia. Se utilizó la base de datos *The Cochrane Library*, *PubMed*, *U LACS* y el metabuscador *TRIP Database*, priorizándose evidencia proveniente de revisiones sistemáticas o meta-análisis de ensayos clínicos controlados y aleatorizados.

Asimismo, se realizó una búsqueda dentro de bases de datos pertenecientes a grupos que realizan evaluación de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica, incluyendo el *Scottish Medicines Consortium (SMC)*, el *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, la *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*, la *Haute Autorité de Santé (HAS)*, el *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (I QWiG)*, además de la Base Registral de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA). Se hizo una búsqueda adicional en la página web de *clinicaltrials.gov*, para poder identificar ensayos clínicos en curso o que no hayan sido publicados para, de este modo, disminuir el riesgo de sesgo de publicación.

La búsqueda sistemática se basó en una metodología escalonada, la cual consistió en la búsqueda inicial de estudios secundarios (tipo revisiones sistemáticas de ensayos clínicos) que respondan a la pregunta PICO seguido de la búsqueda de estudios primarios (tipo ensayos clínicos aleatorizados).

B TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para que la búsqueda de información pueda ser empleada para responder a la pregunta PICO se utilizaron estrategias de búsqueda que incluyeron términos relacionados a la población de interés, la intervención, y tipos de publicaciones de interés. Se emplearon términos MeSH³, términos controlados y términos generales de lenguaje libre junto con operadores booleanos acordes a cada una de las bases de datos elegidas para la búsqueda. Con la estrategia de búsqueda diseñada para *PubMed*, se generaron alertas

³ Término MeSH (acrónimo de *Medical Subject Headings*): es el nombre de un amplio vocabulario terminológico controlado para publicaciones de artículos y libros de ciencia

diarias vía correo electrónico con el objetivo de identificar estudios publicados luego del 16 de julio de 2019.

La estrategia de búsqueda en *PubMed* junto con los resultados obtenidos se encuentra en las Tablas 1 y 2 del Material Suplementario.

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

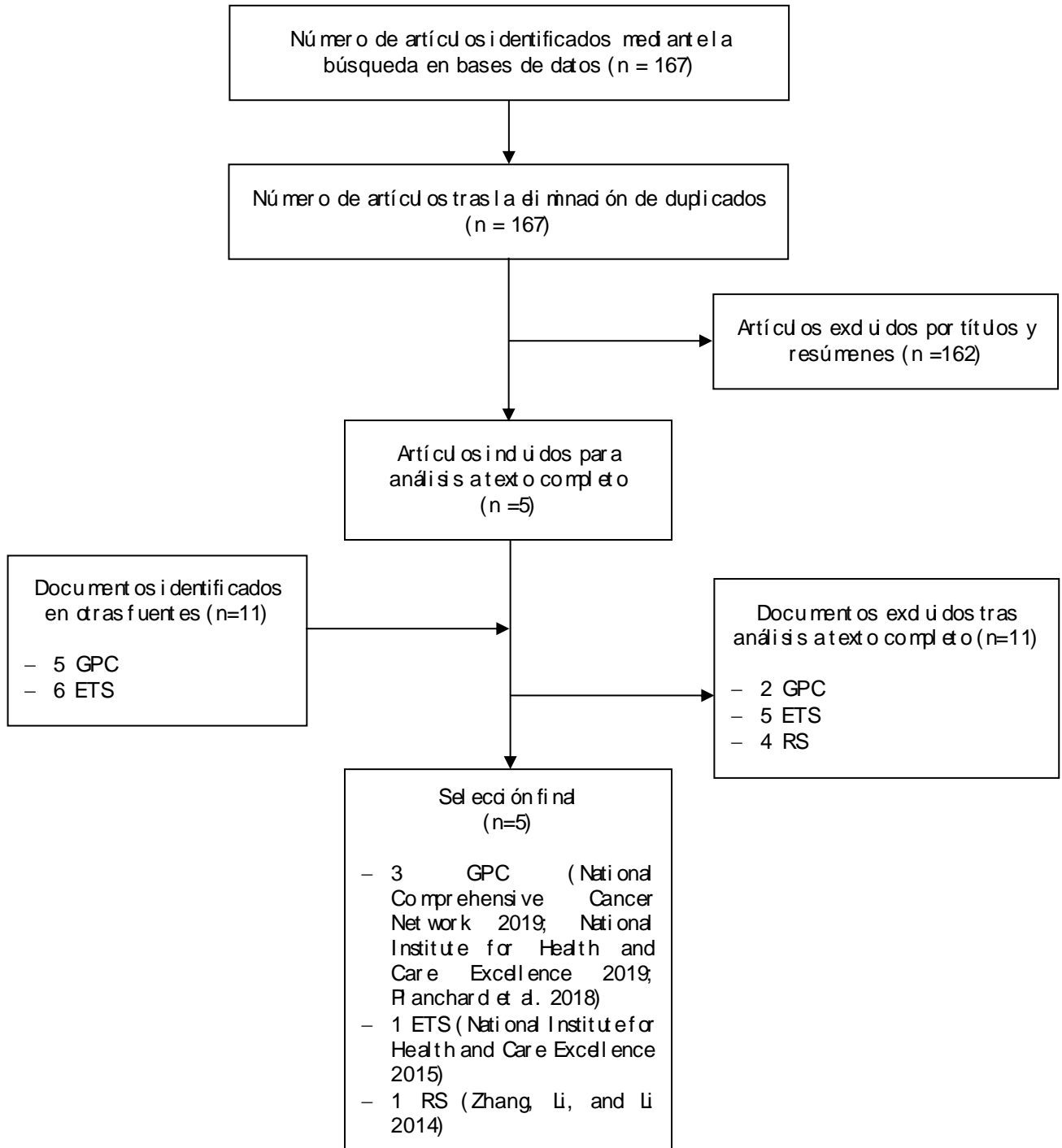
La búsqueda bibliográfica se limitó a guías de práctica clínica (GPC), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), revisiones sistemáticas (RS) de ECA basadas en comparaciones directas y/o ECA que hayan evaluado la pregunta PICO de interés del presente dictamen. La búsqueda se limitó a estudios en inglés y español.

La selección de los estudios fue llevada a cabo por dos evaluadores en dos fases. La primera fase consistió en la revisión de los títulos o los resúmenes, lo que permitió preseleccionar los estudios a incluir y/o a los que requerían más información para decidir. En la segunda fase se aplicaron de nuevo los criterios de elegibilidad empleando el texto completo de los estudios que fueron preseleccionados (Figura 1).

Con respecto a las GPC, se priorizaron las guías publicadas en los últimos 2 años que utilizaron una metodología basada en la búsqueda de la evidencia y el consenso de expertos, además de un sistema de gradación de las recomendaciones brindadas. En cuanto a las ETS y RS, se seleccionaron las publicadas en los últimos 5 años.

IV RESULTADOS

Figura 1. Flujo grama de selección de bibliografía encontrada



GPC=guía de práctica clínica, ETS=evaluación de tecnología sanitaria, RS=revisión sistemática, ECA=ensayo clínico controlado aleatorizado

A SÍNOPSIS DE LA EVIDENCIA

Se realizó una búsqueda de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad de erlotinib, en comparación con la quimioterapia en pacientes adultos con CPCNP, metastásico o irreseccable, con mutación sensibilizadora del gen EGFR, tras fallo a al menos una línea de quimioterapia. A continuación, se describe la evidencia disponible según el orden jerárquico del nivel de evidencia o pirámide de Haynes 6S⁴, siguiendo lo indicado en los criterios de elegibilidad.

Guías de práctica clínica

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-Small Cell Lung*. Version 5.2019 - June 7, 2019 (National Comprehensive Cancer Network 2019).
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). *Lung cancer: Diagnosis and management*. www.nice.org.uk/guidance/ng122 (National Institute for Health and Care Excellence 2019).
- Panchard et al. *Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up* (Panchard et al. 2018).

Publicaciones NO incluidas en la evaluación de la evidencia

Las siguientes GPC fueron excluidas por sobrepasar el límite de antigüedad de 2 años:

- Hanna et al. *Systemic therapy for stage IV non-small-cell lung cancer: American Society of clinical oncology clinical practice guideline update* (Hanna et al. 2017).
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). *Management of lung cancer* (SIGN publication no. 137) (Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2014).

⁴ El modelo de Haynes 6S contiene 6 niveles de jerarquía: 1) Síntesis, 2) Sumarios como guías de práctica clínica, 3) Síntesis de síntesis como evaluaciones de tecnologías sanitarias, 4) Síntesis como revisiones sistemáticas y metaanálisis, 5) Síntesis de estudios, y 6) Estudios individuales (Estudios en inglés).

Eval uaci ones de Tecnol og ías San tarias

Publ i caci ones i nd ú das en l a eval uaci ón de l a evi denci a

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). *Erlotinib and gefitinib for treating non-small-cell lung cancer that has progressed after prior chemotherapy*. nice.org.uk/guidance/ta374 (National Institute for Health and Care Excellence 2015)

Publ i caci ones **NO** i nd ú das en l a eval uaci ón de l a evi denci a

- Institute for Clinical and Economic Review (ICER). *Treatment Options for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Effectiveness, Value and Value-Based Price Benchmarks* (Institute for Clinical and Economic Review 2016). Esta ETS fue exd ú da por no eval uar erl otinib en un cont ext o de segunda o mayor lí nea.
- Greenhalgh et al. *Erlotinib and gefitinib for treating non-small cell lung cancer that has progressed following prior chemotherapy (Review of NICE technology appraisals 162 and 175): A systematic review and economic evaluation* (Greenhalgh et al. 2015). Esta ETS fue exd ú da por tratarse del reporte comisi onado por NICE utilizado para l a el aboraci ón de l a ETS nice.org.uk/guidance/ta374, i nd ú da en el present e d t am en.
- Ontario Medical Advisory Secretariat. *Epidermal Growth Factor Receptor Mutation (EGFR) Testing for Prediction of Response to EGFR Targeting Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) Drugs in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: An Evidence-Based Analysis* (Ontario Medical Advisory Secretariat 2010). Esta ETS fue exd ú da por superar el lí mite de anti güedad de 5 años.
- Scottish Medicines Consortium (SMC). *Erlotinib (Tarceva®) No. 220/05 5 Re-Submission* (Scottish Medicines Consortium 2006). Esta ETS fue exd ú da por superar el lí mite de anti güedad de 5 años.
- Canadian Expert Drug Advisory Committee (CEDAC). *Common Drug Review Erlotinib* (Canadian Expert Drug Advisory Committee 2005). Esta ETS fue exd ú da por superar el lí mite de anti güedad de 5 años.

Revisión sistemática

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia

- Zhang et al. *Efficacy of EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors in Non-Small-Cell Lung Cancer Patients with/without EGFR Mutation: Evidence Based on Recent Phase III Randomized Trials* (Zhang, Li, and Li 2014). Es una RS de ECA que evaluó los efectos de los TKI (erlotinib) en comparación con la quimioterapia como tratamiento de segunda línea en pacientes con CPCNP con/sin mutación EGFR, basada en comparaciones directas. La fecha de búsqueda de literatura fue abril de 2014.

Publicaciones **NO** incluidas en la evaluación de la evidencia

- Mckers et al. *Relative efficacy of interventions in the treatment of second-line non-small cell lung cancer: A systematic review and network meta-analysis* (Mckers et al. 2019). Esta RS fue excluida por estar basada en comparaciones indirectas (meta-análisis en red).
- Li et al. *The efficacy of single-agent epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor therapy in biologically selected patients with non-small-cell lung cancer: A meta-analysis of 19 randomized controlled trials* (G Li et al. 2016). Esta RS fue excluida por evaluar los efectos de los TKI de manera conjunta.
- Li et al. *Meta-analysis of EGFR tyrosine kinase inhibitors compared with chemotherapy as second-line treatment in pretreated advanced non-small cell lung cancer* (N Li et al. 2014). Esta RS fue excluida por evaluar los efectos de los TKI de manera conjunta.
- Yang et al. *The efficacy and safety of EGFR inhibitor monotherapy in non-small cell lung cancer: A systematic review* (Yang, Yang, and Kuang 2014). Esta RS fue excluida por evaluar los efectos de los TKI (erlotinib) en comparación con el placebo, y no la quimioterapia.

Ensayos clínicos aleatorizados

No se identificaron ECA que respondan a la pregunta PICO de interés publicados con fecha posterior a la búsqueda de literatura de la revisión sistemática incluida en esta evaluación.

Ensayos clínicos en curso o no publicados registrados en clinicaltrials.gov: No se encontraron ensayos clínicos en curso o no publicados relacionados con la pregunta PICO de este documento.

B DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. GUÍAS CLÍNICAS

National Comprehensive Cancer Network (NCCN). *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-Small Cell Lung*. Version 5.2019 - June 7, 2019 (National Comprehensive Cancer Network 2019)

Es una guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento del CPCNP elaborada por la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN). La NCCN basa sus recomendaciones en un sistema de gradación que las clasifica en 4 categorías (1, 2A, 2B y 3) de acuerdo a la calidad de la evidencia científica y al consenso del panel de miembros elaboradores de la guía.

Dentro de las opciones de tratamiento para el CPCNP avanzado o metastásico, con mutación sensible a EGFR, en pacientes cuya mutación fue descubierta durante el tratamiento sistémico de primera línea, la NCCN recomienda completar la terapia sistémica planificada, incluyendo el mantenerla o interrumpirla, seguido del uso de erlotinib (categoría 2a⁵). Sin embargo, esta recomendación se da en un contexto de primera línea.

Por otro lado, en la sección de discusión sobre las mutaciones EGFR, la NCCN menciona que los efectos predictivos de las mutaciones del EGFR (del exón 19 y la sustitución L858R en el exón 21) se encuentran bien definidas. Al respecto, señala que estas mutaciones tienen una mejor respuesta significativa a los TKI incluyendo erlotinib. La evidencia que NCCN utiliza para sustentar la eficacia de erlotinib en comparación con la terapia sistémica citotóxica, contempla en todo momento un contexto de primera línea de tratamiento (estudio EURTAC), reportándose efectos positivos a favor de erlotinib en la supervivencia libre de progresión más no en la supervivencia global. También se menciona que erlotinib tuvo menores eventos adversos severos y muertes en comparación con la quimioterapia. El estudio EURTAC fue excluido de la presente evaluación por no responder a la pregunta PICO.

⁵ Basado en evidencia de calidad moderada y con un consenso del panel del NCCN unánime sobre la pertinencia de la intervención.

Asimismo, en la sección de terapia de segunda línea o terapia sistémica subsecuente, la NCCN recalca que la selección depende del tratamiento previo con otros agentes dirigidos, la alteración genética específica, el subtipo histológico y la ausencia o presencia de síntomas. Para los pacientes con mutaciones del EGFR, no se describen alternativas terapéuticas tras el fallo a al menos una línea de quimioterapia, sino que se brindan recomendaciones tras el fallo al uso de TKI.

Los detalles de la elaboración y metodología de actualización de esta guía se encuentran en la página web de la organización <https://www.nccn.org>. Entre las limitaciones de la metodología se encuentran la falta de una descripción clara de los criterios para seleccionar la evidencia y la falta de revisores externos.

En consecuencia, la guía de la NCCN no realiza recomendaciones específicas para nuestra población de interés, que son pacientes con CPCNP con mutación del EGFR tras fallo a al menos una línea de quimioterapia.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE). *Lung cancer: Diagnosis and management.* www.nice.org.uk/guidance/ng122 (National Institute for Health and Care Excellence 2019)

Es una guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento del cáncer de pulmón, elaborada por el *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*. Esta guía basa sus recomendaciones en el balance entre los beneficios y los daños de una intervención, así como en la calidad de la evidencia. Además, la manera en cómo se redactan las recomendaciones refleja la certeza de las mismas. Por ejemplo, NICE utiliza la palabra “deber” para reflejar una recomendación fuerte, generalmente cuando hay evidencia clara de beneficio mientras que utiliza la palabra “considerar” para reflejar una recomendación débil, para la que la evidencia de beneficio es menos cierta.

Con respecto a la pregunta PICO de interés, NICE no hace recomendaciones específicas. Para los pacientes con CPCNP avanzado o metastásico, de tipo no escamoso, con mutación EGFR positiva, NICE recomienda tratar inicialmente con afatinib, erlotinib o gefitinib tras la progresión de la enfermedad, en caso de presentar la mutación T790, recomienda el uso de osimertinib. Tras la progresión con osimertinib o en caso de no tener la mutación T790, indica el tratamiento con quimioterapia doble con platino (pemetrexed más cisplatino o carboplatino). Tras la progresión de la enfermedad con quimioterapia, recomienda el uso de otros medicamentos biológicos que no son parte del presente dictamen.

Los detalles de la elaboración y metodología de actualización de esta guía se encuentran en la página web de la institución <https://www.nice.org.uk>. Entre las limitaciones metodológicas debe mencionarse que esta guía no proporciona información suficiente que permita al lector conocer cuáles fueron los métodos empleados para buscar y seleccionar la evidencia, y las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia. Además, esta guía no fue revisada por expertos externos antes de su publicación.

En ese sentido, la guía NICE no hace recomendaciones para nuestra población de interés o grupo de pacientes con CPCNP avanzado o metastásico, con mutación EGFR positiva, que no ha recibido tratamiento de primera línea con TKI debido a un retraso en el diagnóstico molecular de la mutación del EGFR.

Ranchard et al. *Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up* (Ranchard et al. 2018)

Es una guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento del CPCNP metastásico elaborado por la *European Society for Medical Oncology* (ESMO). La guía utilizó un instrumento de gradación adaptado de la *Irregular Disease Society of America* para medir la calidad de la evidencia y fuerza de las recomendaciones, en donde la fuerza de las recomendaciones fue medida como A, B, C, D o E, y la calidad de la evidencia de I a V.

ESMO recomienda que los pacientes con CPCNP metastásico, con mutación del EGFR reciban como tratamiento de primera línea con TKI, incluyendo erlotinib (nivel de evidencia I⁶, grado de recomendación A⁷). Además, indica que todos los pacientes con CPCNP metastásico, con mutación EGFR deben recibir terapia con TKI independientemente de los parámetros clínicos, incluyendo el *performance status* (PS ECOG 0-4), el género, la exposición al tabaco, la histología y la línea de tratamiento (I, A).

En la sección de tratamiento para el CPCNP con mutación EGFR, ESMO menciona que el poder predictivo de la mutación EGFR se ha confirmado en múltiples ECA de fase III que han comparado los TKI con la quimioterapia basada en platino. A respecto, señala que los beneficios obtenidos en la tasa de respuesta objetiva y la sobrevida libre de progresión son consistentes para todos los grupos de edades, géneros, estado de fumador y PS. También hace notar que ninguno de los estudios ha mostrado beneficios con los TKI en la sobrevida global, sugiriendo que esto podría deberse a las altas tasas de cruce de tratamiento en los

⁶ Evidencia de al menos un ensayo controlado aleatorio o grande de buena calidad metodológica (bajo potencial de sesgo) o metaanálisis de ensayos aleatorios bien realizados sin heterogeneidad.

⁷ Una fuerte evidencia de eficacia con un beneficio clínico sustancial, muy recomendable.

estudios. La evidencia citada para sustentar el uso de erlotinib fue el estudio EURTAC, excluido de la presente evaluación por reducir pacientes sin tratamiento previo con quimioterapia. En otras palabras, este estudio fue excluido por no realizarse en nuestra población de interés, es decir, pacientes con CPCNP metastásico o irreseccable, con mutación CPCNP, tras fallo a al menos una línea de quimioterapia.

Entre las principales limitaciones metodológicas de esta guía se encuentra la descripción poco clara sobre el uso de métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia, criterios para su selección, fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia y la revisión de la guía por expertos externos antes de su publicación.

De este modo, la guía de la ESMO recomienda fuertemente el uso de erlotinib en la población de interés para el presente dictamen, es decir, pacientes con CPCNP metastásico o irreseccable, con mutación CPCNP, tras fallo a al menos una línea de quimioterapia. Sin embargo, es conveniente mencionar que la evidencia en la que se basa esta recomendación proviene de un estudio que evaluó el uso de erlotinib versus la quimioterapia en pacientes sin tratamiento previo con quimioterapia, es decir, no se realizó en la población de la pregunta PICO sino que evaluó el uso de erlotinib en un contexto de primera línea.

ii. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

National Institute for Health and Care Excellence (NICE). *Erlotinib and gefitinib for treating non-small-cell lung cancer that has progressed after prior chemotherapy. nice.org.uk/guidance/ta374* (National Institute for Health and Care Excellence 2015)

En la evaluación de tecnología sanitaria 374, NICE recomienda el uso de erlotinib como una opción para tratar el CPCNP avanzado o metastásico que ha progresado en personas que han recibido quimioterapia no dirigida debido a un retraso en la confirmación del diagnóstico de la mutación positiva para EGFR, solo si la compañía farmacéutica (Roche) brinda el medicamento con un descuento acordado en el esquema de acceso del paciente según la evaluación de tecnología sanitaria 258 (*nice.org.uk/guidance/ta258*), que evalúa el uso de erlotinib en un contexto de primera línea.

En la revisión se menciona que, en el Servicio Nacional de Salud (NHS, por sus siglas en inglés) de Inglaterra y Gales, la mayoría de personas con CPCNP obtienen un diagnóstico del estado de la mutación para EGFR antes de la terapia de primera línea. Sin embargo, los expertos díficos explicaron que algunos pacientes con enfermedad estable pueden

esperar hasta 2 semanas por el resultado de la prueba diagnóstica y que otro grupo de pacientes con enfermedad agresiva requieren un tratamiento inmediato antes de la confirmación del estado de mutación del EGFR. Los expertos manifestaron que en estos casos es recomendable que los pacientes completen un curso de quimioterapia doble con platino y que luego reciban un inhibidor del EGFR, como erlotinib. En ese sentido, el comité de NCE consideró que aunque la mayoría de pacientes con mutación positiva para EGFR reciban tratamiento de primera línea con un inhibidor del EGFR, un pequeño número de pacientes puede tener un diagnóstico tardío del estado de mutación positiva del EGFR, siendo adecuado el tratamiento posterior con un inhibidor del EGFR después de la quimioterapia en este grupo de pacientes. Este grupo de pacientes, que cambian de quimioterapia a erlotinib antes de la progresión de la enfermedad debido a un diagnóstico tardío, fue considerado como una extensión de la población de primera línea.

Como parte de la evaluación de erlotinib como terapia de segunda línea, el Grupo de Evaluación realizó una revisión sistemática de la literatura para identificar estudios que hayan evaluado la efectividad clínica y seguridad de erlotinib para el tratamiento de pacientes adultos con CPCNP avanzado o metastásico que han progresado después de la quimioterapia. Al respecto, se señala que no se identificaron ensayos con erlotinib llevados a cabo únicamente en pacientes con mutación positiva para EGFR. Sin embargo, se identificaron dos ensayos que reportaron un análisis de subgrupo retrospectivo en la población de interés (el estudio BR21 que comparó erlotinib vs la mejor terapia de soporte y el estudio TITAN que comparó erlotinib vs quimioterapia [docetaxel o pemetrexed]). Se menciona que solo el estudio TITAN reportó resultados de SLP y que no se encontró diferencias estadísticamente significativas en la mediana de SLP para erlotinib comparado con la quimioterapia (TITAN la mediana de SLP en meses no fue reportada, hazard ratio [HR] 0.71, intervalo de confianza [IC] del 95% 0.13 a 3.97). Tampoco se encontró diferencias estadísticamente significativas en la mediana de supervivencia global para erlotinib comparado con la mejor terapia de soporte (BR21: 10.9 meses para erlotinib comparado con 8.3 meses para la mejor terapia de soporte, HR 0.55, IC del 95% 0.25 a 1.19) o con la quimioterapia (TITAN 19.3 meses para erlotinib, no se reportó la mediana de supervivencia global para la quimioterapia, HR 1.19, IC del 95% 0.12 a 11.49). Por otro lado, es importante mencionar que no se llevó a cabo un análisis de costo-efectividad en los pacientes con mutación positiva para EGFR, debido a las limitaciones de los datos de efectividad clínica para esta población.

Al analizar la información, el comité de NCE tuvo en cuenta que no existieron ensayos clínicos que evaluaron erlotinib solo en la población con mutación positiva para EGFR y que los análisis retrospectivos no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre erlotinib y los grupos de comparación (esto es, mejor terapia de soporte en el estudio BR21

y quimioterapia en el estudio TITAN). El comité consideró que la evidencia disponible para la población con mutación positiva para EGFR no era lo suficientemente sólida como para informar la toma de decisiones. Además, el comité señaló que los análisis retrospectivos estuvieron basados en un pequeño número de pacientes y también sujetos a desbalances en las características basales de los mismos. A pesar de las limitaciones de la evidencia, el comité fue persuadido por los expertos clínicos sobre los potenciales beneficios del tratamiento con erlotinib en la población con mutación positiva para EGFR que ha progresado después de la quimioterapia. Con ello, el comité condujo que, para una pequeña proporción de pacientes con mutación positiva para EGFR, que tiene un diagnóstico tardío y que necesita tratamiento inmediato con quimioterapia no dirigida, el tratamiento de segunda línea con erlotinib es clínicamente apropiado si el estado de mutación positiva para EGFR ha sido confirmado y la enfermedad ha progresado después de la quimioterapia.

Con respecto a la información de relevancia para responder a la pregunta PICO NCE recomienda el uso de erlotinib en pacientes con CPCNP, metastásico o irreseccable con mutaciones sensibilizantes del EGFR, tras el fallo a una línea de quimioterapia, es decir, solo en un contexto de segunda línea. Es importante predecir que erlotinib fue considerado una opción de tratamiento para esta población, siempre que exista un descuento en el precio del medicamento. Este descuento, acordado de manera confidencial con la compañía farmacéutica que produce erlotinib, fue lo que definió la aprobación de erlotinib para la población con mutación positiva para EGFR que progresa después de la quimioterapia, ya que, como el mismo lo mencionaron, la evidencia disponible para este grupo de pacientes fue débil y no lo suficientemente sólida como para influir en la toma de decisiones. No se evaluó el uso de erlotinib en pacientes con mutación positiva para EGFR tras el fallo a dos o más líneas de quimioterapia.

iii. REVISIONES SISTEMÁTICAS

Zhang et al. *Efficacy of EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors in Non-Small-Cell Lung Cancer Patients with/without EGFR Mutation: Evidence Based on Recent Phase III Randomized Trials* (Zhang, Li, and Li 2014)

El objetivo de esta RS fue evaluar la eficacia de los TKI versus la quimioterapia en la SLP y/o la supervivencia global (SG) en pacientes con y sin mutación EGFR. Para ello, se realizó una búsqueda de literatura en las bases de datos MEDLINE, *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL) y EMBASE. La búsqueda se limitó al periodo enero de 2000 a abril de 2014. Se incluyeron ECA de fase III en pacientes mayores de 18 años, que hayan

compar adol os éf ectos de la monoterapi a de TKI versus cual quier qu i nterapi a en pri mer a
 o segunda línea. E est ud o fue aut d i nanci ado.

Para fines del present e d i ctamen, s do se reportan los resultados para la pobl aci ón de
 segunda línea. Para evaluar la ef i caci a entér ni nos de SLP y SG se extrajeron los dat os de
 HR y para evaluar la seguridad entér ni nos de eventos adversos se utilizaron los *odds ratio*
 (OR). Los resultados de HR fueron combinados utilizando el método ponderado por la
 inversa de la varianza. Se utilizó el modelo de efectos dea trios si la heterogeneidad (I^2)
 era mayor a 50%.

Se identificaron un total de 5 ECA que evaluaron erl di rib versus la qu i nterapi a en el
 tratamiento de segunda línea en pacientes con CPCNP: TITAN, TAILOR, PROSE, HORG
 y DELTA (Tabla 8). Sin embargo, uno de ellos ind uyó s do pacientes sin mutaci ón EGFR
 (TAILOR), mientras que el resto ind uyó una pobl aci ón mixta de pacientes con mutaci ón,
 sin mutaci ón o con estado de mutaci ón desconocido.

Tabla 8. Características de los estudios con erl di rib en segunda línea.

Est ud i o	País/regió n	Tratami ent o	No. paciente s	No. pacientes con EGFR+ (%)	No. pacientes con EGFR- (%)	No. pacientes con EGFR desconocid o (%)
TITAN (2012)	Global	Erl di rib vs Peo D	424	11 (3)	149 (35)	264 (62)
TAILOR (2012)	Itali a	Erl di rib vs D	219	0	219 (100)	0
PROSE (2014)	Itali a	Erl di rib vs Pe	263	14 (5)	163 (62)	86 (33)
HORG (2013)	Greci a	Erl di rib vs Pe	332	11 (3)	112 (34)	209 (63)
Delta (2013)	Japón	Erl di rib vs D	301	56 (19)	199 (66)	46 (15)

EGFR+: mutaci ón positiva para EGFR; EGFR-: mutaci ón negativa para EGFR; D: docetaxel; Pe: pemetrexed.

SLP en pacientes con mutaci ón positiva para EGFR

En el contexto segunda línea, no se observaron diferencias estadísticamente significativas
 en la SLP entre erl di rib y la qu i nterapi a (2 ECA, HR 0.93, IC del 95% 0.51 – 1.67,
 p=0.80).

SG en pacientes con mutación positiva para EGFR

En el contexto de segunda línea, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la SG entre erlotinib y la quimioterapia (3 ECA, HR 0.63, IC del 95% 0.36 – 1.11, p=0.11).

Eventos adversos del TKI versus quimioterapia en pacientes con y sin mutación EGFR

En el contexto de segunda línea y basado en los eventos adversos severos (grado 3 o mayor), el evento adverso más común con los TKI (gefitinib/erlotinib) fue la erupción cutánea (7 ECA, OR 7.72, IC del 95% 3.70 – 16.11, p<0.00001). Sin embargo, los TKI tuvieron una menor toxicidad hematológica comparada con la quimioterapia (anemia: 4 ECA, OR 0.54, IC del 95% 0.30 – 0.96, p=0.04; neutropenia: 7 ECA, OR 0.03, IC del 95% 0.01 – 0.06, p<0.00001; trombocitopenia: 3 ECA, OR 0.10, IC del 95% 0.01 – 0.78, p=0.03; leucopenia: 2 ECA, OR 0.02, IC del 95% 0.00 – 0.78, p=0.04).

Teniendo en cuenta la herramienta AMSTAR para evaluar la calidad metodológica de las revisiones sistemáticas (Shea et al. 2017), se observó que esta revisión tuvo la ventaja de considerar una pregunta de investigación con una clara definición de los componentes PICQ de explicar la selección del diseño del estudio a incluir en la revisión, llevar a cabo un búsqueda exhaustiva de la literatura, extraer los datos en duplicado, describir detalladamente los estudios incluidos, reportar la fuente de financiación y utilizar métodos estadísticos adecuados para combinar los resultados. Sin embargo, la revisión también presentó las siguientes limitaciones: carecer de protocolo, no proporcionar una lista de estudios excluidos, no evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales, no tener en cuenta el impacto del riesgo de sesgo y de la heterogeneidad en los resultados, así como no haber investigado el sesgo de publicación.

Los resultados de esta RS muestran que existe muy poca información en relación a los efectos de erlotinib en comparación con la quimioterapia en los pacientes adultos con CPCNP con mutaciones sensibilizadoras del EGFR, tras falla a una línea de quimioterapia. En la revisión, no se identificaron estudios que hayan evaluado únicamente pacientes con mutación positiva para EGFR, y los datos disponibles para esta población provienen de ECA que incluyeron un número reducido de pacientes con esta mutación (3 a 19%). En cuanto a los eventos adversos, erlotinib estuvo asociado con una menor tasa de eventos hematológicos y con una mayor tasa de erupción cutánea, en comparación con la quimioterapia. Sin embargo, se debe resaltar que este análisis se basó únicamente en los eventos adversos severos, probablemente debido a una limitada información sobre los eventos adversos serios en la población de segunda línea. Por lo previamente mencionado, se requieren más estudios que evalúen los efectos de erlotinib, y en general, de los TKI, en la población de pacientes con mutación positiva para EGFR en un contexto de segunda o mayor línea de tratamiento.

V. DISCUSIÓN

El CPCNP es el tipo más común de cáncer de pulmón (alrededor del 72%). Su pronóstico para los estadios avanzados es altamente desfavorable, estimándose una tasa de supervivencia general a 5 años de 7 a 9% para la enfermedad localmente avanzada y de 2 a 13% para la enfermedad metastásica (National Institute for Health and Care Excellence 2015). Debido a ello, el principal objetivo del tratamiento del CPCNP avanzado o metastásico es prolongar la supervivencia y mantener la calidad de vida durante el mayor tiempo posible, minimizando al mismo tiempo los eventos adversos debido al tratamiento (Lilienbaum 2017).

La identificación de mutaciones en genes codificadores de señales que intervienen en la proliferación celular y rigen la formación del tumor, como el gen del EGFR, ha llevado al desarrollo de agentes que se dirigen hacia vías moleculares específicas en las células malignas. De ahí que, hoy en día, los TKI, como erlotinib, constituyen el tratamiento estándar de primera línea para el CPCNP, avanzado o metastásico, con mutación positiva para EGFR. En el contexto de EsSalud, si bien erlotinib está indicado para el tratamiento de primera línea para pacientes adultos con CPCNP, avanzado o metastásico con mutación sensibilizadora del EGFR, existe una proporción de pacientes quienes reciben quimioterapia sistémica antes de ser diagnosticados con mutación positiva para EGFR. En este grupo de pacientes, los médicos especialistas de la institución sostienen que erlotinib, como tratamiento de segunda o mayor línea, sigue siendo una opción de tratamiento beneficiosa. En consecuencia, el presente dictamen evalúa la siguiente pregunta clínica: ¿En pacientes adultos con CPCNP, metastásico o irreseccable, con mutación sensibilizadora del EGFR, tras fallo a al menos una línea de quimioterapia, es erlotinib más eficaz y seguro que la quimioterapia? Los desenlaces de interés fueron la supervivencia global, la calidad de vida, la supervivencia libre de progresión y los eventos adversos.

Para responder a la pregunta clínica establecida, se llevó a cabo una búsqueda sistemática de literatura publicada hasta julio de 2019. Como resultado de la búsqueda, se identificaron tres GPC, una elaborada por la NCCN (National Comprehensive Cancer Network 2019), otra por el NICE (National Institute for Health and Care Excellence 2019), y otra por la ESMO (Ranchard et al. 2018); una ETS realizada por NICE (National Institute for Health and Care Excellence 2015); y una RS de ECA de fase III (Zhang, Li, and Li 2014). No se identificaron ECA publicados después de la última fecha de búsqueda de literatura de la RS de Zhang et al.

En líneas generales, en la presente evaluación no se identificaron ECA que hayan evaluado los efectos de erlotinib, en comparación con la quimioterapia, en la población específica de

pacientes con mutaciones sensibilizadoras del EGFR, tras el fallo a al menos una línea de quimioterapia. Los resultados de una revisión sistemática (Zhang, Li, and Li 2014) y de una evaluación de tecnología sanitaria (National Institute for Health and Care Excellence 2015) indican que los únicos datos disponibles que responden a la pregunta PICO de interés proceden de un número reducido de pacientes con mutaciones positivas para EGFR incluidos en ECA, pero que esta información presentaría importantes limitaciones asociadas con un poder estadístico insuficiente para detectar diferencias significativas, y desbalances en las características basales de los pacientes. Ambas revisiones reportaron ausencia de diferencias estadísticamente significativas entre erlotinib y la quimioterapia (pemetrexed o docetaxel) en la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global en pacientes adultos con CPCNP avanzado o metastásico que progresaron después de uno o dos regímenes de quimioterapia, basada en los hallazgos de los análisis de subgrupos reportados en los estudios TITAN (Guanu et al. 2012), PROSE (Gegorc et al. 2014) y DELTA (Kawaguchi et al. 2014). Además, la revisión sistemática de Zhang, al evaluar los eventos adversos severos (grado 3 o mayor) con los TKI (gefitinib/erlotinib), encontró una mayor ocurrencia de erupción cutánea y una menor toxicidad hematológica con los TKI en comparación con la quimioterapia. Lo antes mencionado, pone en manifiesto las limitaciones de la evidencia, en términos de cantidad y calidad, en relación al uso de erlotinib en pacientes adultos con CPCNP, metastásico irresecable con mutación sensibilizadora del EGFR tras fallo a al menos una línea de quimioterapia.

Con respecto a las GPC, solo una de las tres guías identificadas en nuestra revisión (la guía de la ESMO) brinda recomendaciones específicas para nuestra población de interés. A respecto, en la sección de tratamiento de primera línea del CPCNP con mutación positiva para EGFR, la ESMO recomienda que todos los pacientes con CPCNP metastásico, con mutación positiva para EGFR, reciban terapia con TKI, independientemente de los parámetros clínicos, incluyendo el *performance status* (PS ECOG 0-4), el género, la exposición al tabaco, la histología y la línea de tratamiento (nivel de evidencia B⁸, grado de recomendación A⁹). Esto significa que, si el paciente no ha recibido previamente un TKI sería candidato a la terapia de primera línea con un TKI a pesar de las líneas de quimioterapia previas. Además, la ESMO manifiesta que los beneficios de los TKI, en comparación con la quimioterapia, en pacientes con mutación positiva para EGFR, radican en la mejor tasa de respuesta y supervivencia libre de progresión, más no en la supervivencia global. Sobre la ausencia de beneficios en la supervivencia global, refiere que podría deberse a las altas tasas de cruce de tratamiento en los estudios.

⁸ Evidencia de al menos un ensayo controlado aleatorio o grande de buena calidad metodológica (bajo potencial de sesgo) o metaanálisis de ensayos aleatorios bien realizados sin heterogeneidad.

⁹ Una fuerte evidencia de eficacia con un beneficio clínico sustancial, muy recomendable.

La recomendación del uso de erlotinib en nuestra población de interés por parte de la ESMO (población de segunda o mayor línea de tratamiento, es decir, que progresó a al menos una línea de quimioterapia), se basó en la evidencia procedente de un ensayo clínico de fase III, multicéntrico, de etiquetado abierto (el estudio pivotal EURTAC), que evaluó los efectos de erlotinib en comparación con la quimioterapia dual basada en platino (cisplatino o carboplatino + docetaxel o gemtabina) como tratamiento de primera línea en pacientes europeos con CPCNP avanzado con mutación positiva para EGFR, mayores de 18 años, sin historia de uso de quimioterapia para la enfermedad metastásica (Rosell et al. 2012). Así pues, dado que este estudio no incluyó a nuestra población de interés, la evidencia citada por la ESMO para apoyar la recomendación de erlotinib independiente de las líneas de tratamiento, representa indiscutiblemente evidencia indirecta proveniente de la población de primera línea, calificada con el nivel más alto de la evidencia. Brevemente, en el estudio EURTAC, 174 pacientes fueron asignados aleatoriamente a erlotinib o quimioterapia dual basada en platino (1:1). Los resultados de un análisis interino pre-planificado, con una mediana de seguimiento de 18.9 meses, mostraron que la SLP aumentó con erlotinib en comparación con la quimioterapia (9.7 versus 5.2 meses, HR 0.37, IC 95% 0.25-0.54; $p < 0.0001$), mientras que no hubo diferencias en la SG en los grupos de erlotinib versus quimioterapia (19.3 versus 19.5 meses, HR 1.04, IC 95% 0.65-1.68; $p = 0.87$). El 45% de los pacientes tratados con erlotinib tuvo EA severos (grado 3 o 4) en comparación con el 67% de los pacientes que recibieron quimioterapia ($p = 0.0043^{10}$). Los principales EA severos fueron la erupción cutánea (13% de los pacientes que recibieron erlotinib frente a ninguno de los pacientes del grupo de quimioterapia), la neutropenia (ninguno frente a 22%), la anemia (1% vs 4%) y las mayores concentraciones de transaminasas (2% vs 0). Además, la quimioterapia se asoció con una mayor disminución debida a EA (23% frente a 13%, valor de p no significativo⁸). Un paciente en el grupo de erlotinib y dos en el grupo de quimioterapia estándar murieron por causas relacionadas con el tratamiento. En el estudio EURTAC no se reportaron los resultados de la escala de síntomas de cáncer de pulmón para medir la calidad de vida debido a la baja tasa de cumplimiento y a la dispersidad entre los grupos.

Al respecto, cabe mencionar que existe otro estudio pivotal con erlotinib para la población de primera línea realizado en pacientes asiáticos, publicado con fecha previa al estudio EURTAC. Se trata del estudio OPTIMAL, el que, a diferencia del estudio EURTAC, presenta resultados sobre calidad de vida (Zhou et al. 2011; Zhou et al. 2015; Chen et al. 2013). En el estudio OPTIMAL, 154 pacientes fueron asignados aleatoriamente a erlotinib o quimioterapia dual basada en platino (carboplatino + gemtabina). Los resultados de un análisis interino pre-planificado, con una mediana de seguimiento de 15.6 meses, mostraron

¹⁰ Calculado por el equipotéxico evaluador del IETS, utilizando el programa estadístico STATA versión 14.0.

que erl di ri b, en comparaci ó n con la qui n i c t e r a p í a, me j o r ó la SLP (13.1 versus 4.6 meses, HR 0.16, IC 95% 0.10-0.26) y la tasa de respuesta obj e t i v a (83 versus 36%). Por d t r o l a d o, los resultados finales de la SG con una mediana de segu i m i e n t o de 25.9 meses, mostraron que la SG en los pacientes que rec i b i e r o n erl di ri b versus aquellos que rec i b i e r o n qui n i c t e r a p í a no fue s i g n i f i c a t i v a m e n t e d i f e r e n t e (22.8 versus 27.2 meses, HR 1.19, IC 95% 0.83-1.71). Adem á s, la qui n i c t e r a p í a se asoci ó con una mayor tasa de EA severos (65% frente a 17%, $p < 0.0001^8$, incluyendo neutropenia en el 42% de los pacientes y trombocitopenia en 40% de los pacientes con qui n i c t e r a p í a versus ning ú n paciente con erl di ri b), tasa de eventos adversos serios relacionados con el tratamiento (14% de los pacientes [d s m i n u c i ó n del recuento de plaquetas; d s m i n u c i ó n del recuento de neutrófilos; d s f u n d i ó n hepática] frente a 2% de los pacientes [d s f u n d i ó n hepática]; $p < 0.005^8$), reducci ó n de dosis debido a EA (53% frente a 6%, $p < 0.0001^8$) y d s c o n t i n u a c i ó n debido a EA (6% frente a 1%, $v a l \alpha$ de p no s i g n i f i c a t i v o ^ 8). La evaluaci ó n de la calidad de vida y los s í n t o m a s del c á n c e r de pulm ó n medidos con los cuestionarios *Functional Assessment of Cancer Therapy-Lung* (FACT-L) y *Lung Cancer Subscale* (LCS), respectivamente, mostr ó que los pacientes que rec i b i e r o n erl di ri b t u i e r o n una me j o r a s i g n i f i c a t i v a en su FACT-L t o t a l ($p < 0.0001$) y puntuaciones de LCS ($p < 0.0001$), en comparaci ó n con los que rec i b i e r o n qui n i c t e r a p í a. En ese senti d o, a pesar de que erl di ri b no demostr ó p r d o n g a r la sobrevida global, los resultados del estudio OPTI MAL mostraron que erl di ri b d f r e c e una ventaja sobre la qui n i c t e r a p í a asociada con una me j o r calidad de vida y un menor riesgo de eventos adversos s i g n i f i c a t i v o s. P r e c i s a m e n t e, estos argumentos son los que l l e v a r o n a l a i n d u s i ó n de erl di ri b a l a l i s t a C o m p l e m e n t a r i a de M e d i c a m e n t o s para enfermedades neopl á s i c a s del PNUME para el tratamiento del CPCNP metast á s i c o con mutaci ó n del gen EGFR, en p r i m e r a l í n e a para enfermedad metast á s i c a (M I N S A - D I G E M D 2017) y posteriormente al P e t i t o r i o F a r m a c e u t ó l o g i c o de E s S a l u d para l a m i s m a i n d i c a c i ó n (I E T S - E S S A L U D 2019). Los resultados de calidad de vida del estudio OPTI MAL han sido evaluados a d e t a l e en el D i c t a m e n P r e d i m i n a r de Evaluaci ó n de Tecnol o g í a S a n i t a r i a N ° 002- SDEPFyOTS- DETS I ETS- 2015, que evalu ó y aprob ó el uso de erl di ri b como tratamiento de p r i m e r a l í n e a en CPCNP y mutaci ó n del gen EGFR, antes de su i n d u s i ó n en el P e t i t o r i o F a r m a c e u t ó l o g i c o de E s S a l u d.

En consecuencia, aunque la evidencia que respalda el uso de erl di ri b en el CPCNP metast á s i c o con mutaci ó n del gen EGFR, en segunda o posterior l í n e a de tratamiento, es escasa y de b a j a calidad m e t o d o l ó g i c a, la evidencia indirecta procedente de estudios realizados en un contexto de p r i m e r a l í n e a es consistente en demostrar los beneficios de erl di ri b, en comparaci ó n con la qui n i c t e r a p í a, en pacientes nunca antes tratados con otros TKI, ent é r m i n o s de desenlaces d i r i c a m e n t e r e l e v a n t e s desde la perspectiva del paciente, como la calidad de vida, j u r t o con un me j o r perfil de seguridad.

Una búsqueda adicional de literatura de estudios observacionales, permitió identificar un estudio en población china que comparó el uso de erlotinib vs pemetrexed como tratamiento de segunda o tercera línea para pacientes con CPCNP y metástasis cerebral asintomática (44 pacientes con mutación positiva para EGFR). Los resultados mostraron que erlotinib, en comparación con pemetrexed, prolongó la SLP en pacientes con mutación EGFR positiva (8.0 meses versus 3.9 meses, valor de p para la prueba *log-rank*=0.032) (He et al. 2016). Asimismo, se identificó un estudio en población danesa que exploró la frecuencia y el valor predictivo de las mutaciones EGFR en pacientes con CPCNP tratados con erlotinib. Los resultados mostraron una mayor eficacia con erlotinib en el grupo de pacientes con mutación EGFR en comparación con el grupo de pacientes sin mutación (tipo salvaje), en términos de una mayor SLP (8.0 vs. 2.5 meses, $p < 0.001$) y supervivencia global (12.1 vs. 3.9 meses, $p < 0.001$). Además, se reportó que, en el grupo de pacientes con EGFR mutado, el estado de PS (0-1 vs. 2-3) y la línea de tratamiento (1° vs. 2° y 3°) no influyeron en los efectos de erlotinib en la SLP y la supervivencia global (valor de $p > 0.05$ para todas las comparaciones) (Weber et al. 2014). Estos hallazgos de estudios observacionales con erlotinib como tratamiento de segunda o tercera línea, son concordantes con los reportados en ensayos clínicos con erlotinib como tratamiento de primera línea (estudios pivoteles EURTAC y OPTIMAL) y además sugieren que los efectos de erlotinib se mantendrían independientemente del estado de PS y la línea de tratamiento. Además, esta evidencia apoya la recomendación elaborada por la GPC de la ESMQ en donde se manifiesta que los pacientes con EGFR mutado deberían recibir erlotinib independientemente del estado funcional y las líneas de tratamiento con quimioterapia.

De este modo, a pesar de las limitaciones de la evidencia directa y de alta calidad para responder a la pregunta clínica establecida en el presente dictamen, la evidencia indirecta de ECA de fase III que comparan erlotinib vs la quimioterapia como tratamiento de primera línea (estudios pivoteles EURTAC y OPTIMAL), conjuntamente con la evidencia de estudios observacionales con erlotinib como tratamiento de segunda o tercera línea, sugiere que erlotinib sería un tratamiento clínicamente apropiado en pacientes adultos con CPCNP, irresecable o metastásico, con mutación sensibilizadora del EGFR, que han progresado después de al menos una línea con quimioterapia y que no han recibido tratamiento previo con TKI debido a un retraso en el diagnóstico molecular del estado de mutación del EGFR. Específicamente, la evidencia de los estudios pivoteles de erlotinib pone en manifiesto que este TKI, en comparación con la quimioterapia, ofrece la ventaja de un mejor perfil de seguridad, asociado con una mejor calidad de vida, mientras que la evidencia de los estudios observacionales sugiere que los efectos de erlotinib se mantendrían independientemente de la línea de tratamiento con quimioterapia. Estas condiciones son consistentes con las recomendaciones de la GPC de la ESMQ en donde se recomienda fuertemente que todos los pacientes con CPCNP metastásico, con mutación EGFR reciban

terapia con TKI independientemente del estado funcional (ECOG 0-4), el género, la exposición al tabaco, la histología y la línea de tratamiento, en tanto que no hayan usado previamente un TKI.

De manera similar, los especialistas clínicos que forman parte del presente dictamen manifiestan que, si bien la evidencia que responde a la pregunta de interés es limitada, los beneficios clínicos con los TKI, en comparación con la quimioterapia, en pacientes con mutaciones sensibilizadoras del EGFR, se han demostrado en varios ECA en primer línea. El sustento biológico del efecto de erldinib estaría relacionado con su capacidad de bloquear la señal mediada por el EGFR en los tumores con mutación positiva del EGFR, lo que conduciría a la detención de la proliferación celular y la activación de la ruta intrínseca de la apoptosis. Los especialistas clínicos también refieren que, en la práctica clínica, erldinib, en comparación con la quimioterapia, presenta la ventaja de mejorar la calidad de vida en pacientes con CPCNP portadores de mutaciones en el gen EGFR, que son sensibles a los TKI, independientemente del estado funcional y del línea de quimioterapia. Asimismo, indican que, aunque en EsSalud erldinib está indicado en el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPCNP, avanzado o metastásico, con mutación sensibilizadora del EGFR, existe una proporción de pacientes quienes reciben quimioterapia sistémica antes de ser diagnosticados con mutación positiva para EGFR, en quienes el tratamiento con erldinib sigue siendo óptimo. Al respecto manifiestan que estos pacientes no deberían ser privados de los beneficios de los TKI debido a un retraso en el diagnóstico molecular. Sumado a ello, se tiene que en EsSalud existe una amplia experiencia de uso de erldinib en el grupo de pacientes con mutaciones en el gen EGFR. Además, erldinib brinda el beneficio de una administración vía oral, en comparación con la quimioterapia, con un costo incremental que podría ser económicamente aceptable en el caso de ser comparado con régimen de costo alto como pemetrexed.

En resumen, la presente evaluación encontró limitada evidencia de alta calidad que evalúa la eficacia y seguridad de erldinib en comparación con la quimioterapia en pacientes adultos con CPCNP, metastásico o irsecable, con mutación positiva para EGFR, tras fallo a al menos una línea de quimioterapia. Sin embargo, la evidencia indirecta procedente de ECA de fase III con erldinib como tratamiento de primera línea, sugiere que los pacientes con mutaciones sensibilizadoras del EGFR obtienen mayores beneficios con erldinib, en comparación con la quimioterapia, en términos de un mejor perfil de seguridad y calidad de vida. Además, la evidencia de estudios observacionales con erldinib como tratamiento de segunda o tercera línea, sugiere que los efectos de erldinib no se ven influenciados con el estado funcional de pacientes y las líneas de quimioterapia previas. Estos hallazgos son consistentes con las recomendaciones de organizaciones internacionales especializadas en cáncer de pulmón, como la ESMO que recomienda fuertemente el uso de erldinib en

todos los pacientes con CPCNP metastásico, con mutación EGFR, independientemente de la línea de tratamiento, siempre que el paciente no haya recibido previamente un TKI. Con ello y considerando la plausibilidad biológica^{1 1} de la efectividad de erlotinib, la amplia experiencia de uso de erlotinib a nivel institucional y la opinión favorable por parte de los médicos especialistas de la institución, el equipo evaluador del IETS encuentra suficientes argumentos técnicos para respaldar el uso de erlotinib en pacientes con CPCNP metastásico o irreseccable, con mutación CPCNP, tras fallo a al menos una línea de quimioterapia. Este grupo de pacientes, quienes reciben regímenes de quimioterapia debido al diagnóstico tardío del estado de mutación del EGFR, son candidatos a recibir erlotinib dada la alta probabilidad de respuesta al tratamiento y los beneficios clínicos que ofrece en pacientes con mutaciones sensibilizadoras del EGFR.

Por lo expuesto, el IETS aprueba el uso de erlotinib para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas, metastásico o irreseccable, con mutación sensibilizadora del gen EGFR, tras fallo a al menos una línea de quimioterapia, según lo establecido en el Anexo 1. La presente evaluación reemplaza la decisión expuesta en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N°003- SDEPFyOTS- DETS IETS- 2015.

^{1 1} El contexto biológico existente explica lógicamente la etiología por la cual erlotinib produce un efecto en la salud.

V. CONCLUSIONES

- El presente dictamen tuvo como objetivo evaluar la mejor evidencia disponible hasta julio de 2019, con relación a la eficacia y seguridad de erlotinib, en comparación con la quimioterapia, en pacientes adultos con CPCNP, metastásico o irreseccable, con mutación sensibilizadora del gen del EGFR, tras fallo a al menos una línea de quimioterapia
- Nuestra revisión encontró limitada evidencia de alta calidad que evalúa la eficacia y seguridad de erlotinib en comparación con la quimioterapia en pacientes adultos con CPCNP, metastásico o irreseccable, con mutación positiva para EGFR, tras fallo a al menos una línea de quimioterapia. Sin embargo, la evidencia indirecta procedente de dos ECA de fase III con erlotinib como tratamiento de primera línea (estudios pivoteles EURTAC y OPTIMAL), sugiere que los pacientes con mutaciones sensibilizadoras del EGFR obtienen mayores beneficios con erlotinib, en comparación con la quimioterapia, en términos de un mejor perfil de seguridad y calidad de vida. Además, la evidencia de estudios observacionales con erlotinib como tratamiento de segunda o tercera línea, sugiere que los efectos de erlotinib no se ven influenciados con el estado funcional de pacientes y las líneas de quimioterapia previas.
- Brevemente, los resultados del estudio OPTIMAL mostraron que la quimioterapia se asoció con una mayor tasa de EA severos (65% frente a 17% $p < 0.0001$), EA serios relacionados al tratamiento (14% frente a 2% $p < 0.005$), reducción de dosis debido a EA (53% frente a 6% $p < 0.0001$) y discontinuación debido a EA (6% frente a 1% p valor de p no significativo). Además, la evaluación de la calidad de vida y los síntomas del cáncer de pulmón, medidos con los cuestionarios FACT-L y LCS, respectivamente, mostraron que los pacientes que recibieron erlotinib tuvieron una mejora significativa en su FACT-L total ($p < 0.0001$) y puntuaciones de LCS ($p < 0.0001$), en comparación con los que recibieron quimioterapia. Por su parte, los resultados del estudio EURTAC fueron consistentes con el estudio OPTIMAL en cuanto al mejor perfil de seguridad con erlotinib. Este estudio no reportó resultados sobre la calidad de vida. En ese sentido, a pesar de que erlotinib no ha demostrado prolongar la supervivencia global de los pacientes, los resultados de ambos estudios muestran que erlotinib, en comparación con la quimioterapia, ofrece la ventaja de una mejor calidad de vida y un menor riesgo de eventos adversos significativos.

- Estos hallazgos son consistentes con las recomendaciones de la guía de la ESMQ, en donde se recomienda fuertemente el uso de erlotinib en todos los pacientes con CPCNP metastásico, con mutación EGFR, independientemente del alínea de tratamiento, siempre que el paciente no haya recibido previamente un TKI. Con ello, y considerando la plausibilidad biológica de la efectividad de erlotinib, la amplia experiencia de uso de erlotinib a nivel institucional y la opinión favorable por parte de los médicos especialistas de la institución, el equipo evaluador del IETS encuentra suficientes argumentos técnicos para apoyar el uso de erlotinib en pacientes con CPCNP metastásico o irreseccable, con mutación CPCNP, tras fallo a al menos una línea de quimioterapia. Este grupo de pacientes, quienes reciben regímenes de quimioterapia debido al diagnóstico tardío del estado de mutación del EGFR, son candidatos a recibir erlotinib dada la alta probabilidad de respuesta al tratamiento y los beneficios dírnicos que ofrece en pacientes con mutaciones sensibilizadoras del EGFR.
- Por lo expuesto, el IETS aprueba el uso de erlotinib para el tratamiento de pacientes adultos con CPCNP, metastásico o irreseccable, con mutación sensibilizadora del gen EGFR, tras fallo a al menos una línea de quimioterapia, según lo establecido en el Anexo 1. La vigencia del presente dictamen preliminar es de un año a partir de la fecha de publicación. La continuación de dicha aprobación está sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de nueva evidencia que pueda surgir en el tiempo. La presente evaluación reemplaza la decisión expuesta en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 003- SDEPFyOTS- DETS IETS- 2015.

VI. RECOMENDACIONES

Se recomienda a los médicos tratantes llevar un registro sistemático de los resultados clínicos obtenidos del tratamiento con erlotinib y reportar estos resultados al Comité Farmacoterapéutico correspondiente y al IETS, según lo especificado en la Directiva N° 003-IETS-ESSALUD-2016.

Desenlaces clínicos a reportar por paciente (según Anexo N° 1)

1. Reporte clínico (ECOG) mensual.
2. Reporte de laboratorio.
3. Reporte tomográfico cada 3 meses o ante sospecha de progresión de la enfermedad.
4. Reporte de eventos adversos durante el tratamiento con erlotinib.
5. Reporte de tratamientos concomitantes.
6. Informe de la supervivencia y de progresión medida desde el inicio del tratamiento con erlotinib en base a criterios del RECIST.

Se recomienda que los especialistas o instancias pertinentes de EsSalud, de encontrar oportunidades para mejorar el acceso de los pacientes con CPCNP a métodos específicos de diagnóstico y manejo terapéutico, a fin de cumplir satisfactoriamente con las disposiciones de este dictamen, presenten sus propuestas siguiendo las normativas vigentes para la instalación, exclusión y cambio de uso de tecnologías sanitarias. Para pruebas diagnósticas, dispositivos y equipos biomédicos, seguir la Directiva 001-IETS-ESSALUD-2018, y para productos farmacéuticos, la Directiva 003-IETS-ESSALUD-2016.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Arrieta, Oscar, Andrés Felipe Cardona, Guillermo Federico Bramugia, Aly Gallo, Ama D Campos-Parrá, Silvia Serrano, Marcelo Castro, et al. 2011. "Genotyping Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) in Latin America" *Journal of Thoracic Oncology* 6: 1955–59. doi: 10.1097/JTO.0b013e31822f655f.

Canadian Expert Drug Advisory Committee. 2005. "Common Drug Review Erlotinib." Ottawa. https://www.cadth.ca/meda/cdr/compl et e/cdr_compl et e_Ebi xa_2005nov23.pdf.

Chen, G, J. Feng, C Zhou, Y. L. Wu, X. Q. Liu, C. Wang, S. Zhang, et al. 2013. "Quality of Life (QoL) Analyses from Optimal (CTONG 0802), a Phase III, Randomised, Open-Label Study of First-Line Erlotinib versus Chemotherapy in Patients with Advanced EGFR Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC)." *Annals of Oncology* 24: 1615–22. doi: 10.1093/annonc/mdt012.

Culeanu, Tudor, Lilia Selvak, Saulius Gecas, Skaidrius Miliauskas, Alexandru Calin Grigorescu, Carina Hillenbach, Hefna Kristin Johannsdottir, Barbara Klughammer, and Emilio Esteban Gonzalez. 2012. "Efficacy and Safety of Erlotinib versus Chemotherapy in Second-Line Treatment of Patients with Advanced, Non-Small-Cell Lung Cancer with Poor Prognosis (TITAN): A Randomised Multicentre, Open-Label, Phase 3 Study." *The Lancet Oncology* 13: Elsevier Ltd: 300–308. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70385-0.

DI GEM D - MINSAL. 2019. "Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos." *DI GEM D Website*. Accessed September 27. <http://www.digemd.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx>.

European Medicines Agency. 2019. "Find Medicines." Accessed September 27. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>.

Greenhalgh, Janette, Adrian Bagust, Angela Bond, Kerry Dwan, Sophie Beale, Juliet Hockenhull, Christine Proudlove, et al. 2015. "Erlotinib and Gefitinib for Treating Non-Small Cell Lung Cancer That Has Progressed Following Prior Chemotherapy (Review of NICE Technology Appraisals 162 and 175): A Systematic Review and Economic Evaluation." *Health Technology Assessment* 19(47). doi: 10.3310/hta19470.

Gregorc, Vanesa, Silvia Novello, Chiara Lazzari, Sandro Barri, Michele Aita, Mario Mencoboni, Francesco Grossi, et al. 2014. "Predictive Value of a Proteomic Signature in Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer Treated with Second-Line Erlotinib or Chemotherapy (PROSE): A Biomarker-Stratified, Randomised Phase 3 Trial." *The Lancet Oncology* 15: 713–21. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70162-7.

Hanna, Nasser, David Johnson, Sarah Tenin, Sherman Baker, Julie Brahmer, Peter M. Ellis, Giuseppe Giaccone, et al. 2017. "Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update." *Journal of Clinical Oncology* 35. doi: 10.1200/JCO.2017.74.6065.

He, Yayi, Wenwen Sun, Yan Wang, Shengxiang Ren, Xuefei Li, Jayu Li, Christopher J

Rivar d, Caicun Zhou, and Fred R Hirsch. 2016. "Comparison of Erlotinib and Pemetrexed as Second- / Third-Line Treatment for Lung Adenocarcinoma Patients with Asymptomatic Brain Metastases." *Oncotargets and Therapy* 9: 2409–14.

I ETSI - EsSalud. 2019. "Petitorio Farmacológico de ESSALUD Actualizado Hasta Resolución N° 69-I ETSI - ESSALUD-2019." http://www.essalud.gob.pe/ietesi/eval_prod_farm_drogs_normativ.htm.

I ETSI - ESSALUD. 2019. "Resolución Del Instituto de Evaluación de Tecnologías En Salud E Inversión N° 19-I ETSI - ESSALUD-2019." Lima, Peru.

Institute for Clinical and Economic Review. 2016. "Treatment Options for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Effectiveness, Value and Value-Based Price Benchmarks."

Institute for Health Metrics and Evaluation. 2019. "Global Burden of Disease. Data Visualizations." *University of Washington*. <http://www.healthdata.org/results/data-visualizations>.

Karampezi s, Athanasios, Alexandra Voutsina, John Soug akos, Nikos Kentepozid s, Stelios Gassas, Charalambos Christofillakis, Athanasios Kotsakis, et al. 2013. "Pemetrexed versus Erlotinib in Pretreated Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Hellenic Oncology Research Group (HORG) Randomized Phase 3 Study." *Cancer* 119: 2754–64. doi: 10.1002/cncr.28132

Kawaguchi, Tomoya, Masahiko Ando, Kazuhiro Asani, Yoshi o Okano, Masaaki Fukuda, Hdeyuki Nakagawa, Hidenori Ibat a, et al. 2014. "Randomized Phase III Trial of Erlotinib versus Docetaxel as Second- Or Third-Line Therapy in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Docetaxel and Erlotinib Lung Cancer Trial (DELTA)." *Journal of Clinical Oncology* 32 (18): 1902–8. doi: 10.1200/JCO.2013.52.4694.

Li, Gifang, Shurji Gao, Zhixin Sheng, and Bin Li. 2016. "The Efficacy of Single-Agent Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy in Biologically Selected Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis of 19 Randomized Controlled Trials." *Chemotherapy* 61 (4): 179–89. doi: 10.1159/000442344.

Li, Ning, Lu Yang, Wei Ou, Liang Zhang, Song Liang Zhang, and S Yu Wang. 2014. "Meta-Analysis of EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors Compared with Chemotherapy as Second-Line Treatment in Pretreated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer." *PLoS ONE* 9 (7). doi: 10.1371/journal.pone.0102777.

Lilenbaum Rogerio C. 2017. "Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Subsequent Systemic Therapies for Previously Treated Patients." In *UpToDate*, edited by James R Jett and Sadhna R Vora. Waltham, MA.

Lilenbaum Rogerio C. 2019. "Systemic Therapy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer with an Activating Mutation in the Epidermal Growth Factor Receptor." Edited by Howard J West and Sadhna R Vora. *UpToDate*. Waltham, MA: UpToDate. www.uptodate.com

M NSA. 2018. "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales Para El Sector Salud

Resoluci ón Ministerial N° 1361-2018/ MNSA” Lima, Perú

MNSA-DIGEMID 2017. “Informe Técnico Sobre Erlotinib 150 mg.” Lima

National Comprehensive Cancer Network. 2019. “NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-Small Cell Lung, Version 5.2019 - June 7, 2019.” www.nccn.org

National Institute for Health and Care Excellence. 2015. “Erlotinib and Gefitinib for Treating Non-Small-Cell Lung Cancer That Has Progressed after First Chemotherapy.” www.nice.org.uk/guidance/ta374.” www.nice.org.uk

National Institute for Health and Care Excellence. 2019. “Lung Cancer: Diagnosis and Management.” www.nice.org.uk/guidance/ng122.” www.nice.org.uk

Ontario Medical Advisory Secretariat. 2010. “Epidermal Growth Factor Receptor Mutation (EGFR) Testing for Prediction of Response to EGFR-Targeting Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) Drugs in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: An Evidence-Based Analysis.” *Ontario Health Technology Assessment Series*, Vol. 10. Toronto. http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/mas/tech/reviews/pdf/EGFR_2010_1209.pdf.

Flancharq, D, S Popat, K Kerr, S Novello, E F. Smit, C Fàvre-Finn, T. S Mok, et al. 2018. “Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up.” *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology* 29 (Supplement_4): iv192-iv237. doi: 10.1093/annonc/mdy474.

Rosell, Rafad, Enric Carcereny, Raq Gervais, Aán Vergnenegre, Bartomeu Massuti, Enriquet a Felip, Ramon Pal mero, et al. 2012. “Erlotinib versus Standard Chemotherapy as First-Line Treatment for European Patients with Advanced EGFR Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer (EURTAC): A Multi-centre, Open-Label, Randomised Phase 3 Trial.” *The Lancet Oncology* 13. Elsevier Ltd 239–46. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70393-X

Scottish Intercollegiate Guidelines Network. 2014. “Management of Lung Cancer (SIGN Publication No. 137).” Edinburgh. www.sign.ac.uk

Scottish Medicines Consortium. 2006. “Erlotinib (Tarceva®) No. 220/05.5 Re-Submission.”

Shea, BJ, BC Reeves, G Wells, M Thuku, C Hamel, J Moran, D Moher, et al. 2017. “AMSTAR 2: A Critical Appraisal Tool for Systematic Reviews That Include Randomised or Non-Randomised Studies of Healthcare Interventions, or Both.” *BMJ* 358 (j4008).

Sistema SAP - EsSalud. 2019. “Sistema Informatico SAP - EsSalud.”

Sinclair, T. E, and M A Sosnki. 2008. “Considerations for Second-Line Therapy of Non-Small Cell Lung Cancer.” *The Oncologist* 13 (Supplement 1): 28–36. doi: 10.1634/theoncologist.13-S1-28

U.S. Food and Drug Administration. 2019. “FDA Approved Drug Products.” Accessed

September 27. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/>.

Vickers, Adrian D, Katherine B Wifree, Gebra Quyun Carter, Upo Kiskinen, Min Hua Jen, Donald Stull, James A. Kaye, and David P. Carbone. 2019. "Relative Efficacy of Interventions in the Treatment of Second-Line Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Network Meta-Analysis." *BMC Cancer* 19 (353). BMC Cancer: 1–16. doi:10.1186/s12885-019-5569-5.

Weber, Bitta, Henrik Hager, Boe S Sorensen, Tine McCulloch, Anders Møllengaard, Azza Ahmed Khalil, Ebba Nexø, and Peter Møldgaard. 2014. "EGFR Mutation Frequency and Effectiveness of Erlotinib: A Prospective Observational Study in Danish Patients with Non-Small Cell Lung Cancer." *Lung Cancer* 83 (2). Elsevier Ireland Ltd 224–30. doi:10.1016/j.lungcan.2013.11.023.

WHO. 2019. "World Health Organization Model List of Essential Medicines, 21st List 2019." Geneva. http://www.who.int/medicines/publications/essential_medicines/en/.

Yang, Xiong Wen, Ke Yang, and Kang Yu Kuang. 2014. "The Efficacy and Safety of EGFR Inhibitor Monotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review" *Current Oncology Reports* 16 (390). doi:10.1007/s11912-014-0390-4.

Zhang, Wen-Qan, Tong Li, and Hu Li. 2014. "Efficacy of EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors in Non-Small-Cell Lung Cancer Patients With/without EGFR Mutation: Evidence Based on Recent Phase III Randomized Trials." *Medical Science Monitor* 20: 2666–76. doi:10.12659/msm892476.

Zhou, Caicun, Y. L. Wu, G. Chen, J. Feng, X. Q. Liu, C. Wang, S. Zhang, et al. 2015. "Final Overall Survival Results from a Randomised, Phase III Study of Erlotinib versus Chemotherapy as First-Line Treatment of EGFR Mutation-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (OPTIMAL, CTONG-0802)." *Annals of Oncology* 26: 1877–83. doi:10.1093/annonc/mdv276.

Zhou, Caicun, Yi Long Wu, Gongyan Chen, Jifeng Feng, Xiao Qng Liu, Changli Wang, Shucai Zhang, et al. 2011. "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." *The Lancet Oncology* 12 Elsevier Ltd 735–42. doi:10.1016/S1470-2045(11)70184-X.

IX ANEXOS

ANEXO N° 1: Condiciones de uso

El paciente a ser considerado para recibir erlotinib 150 mg debe cumplir con los siguientes criterios clínicos, los cuales deben ser acreditados por el médico tratante al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico, o en el Anexo N° 07 de la Directiva N° 003-IETS-ESSALUD-2016:

Diagnóstico/condición de salud	Cáncer de pulmón de células no pequeñas, con mutación confirmada del gen EGFR, estadio clínico III B o IV, que progresa a al menos una línea de quimioterapia
Grupo Etario	18 años o mayor
Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento	<p>Se debe acreditar con documentos de la historia clínica los siguientes criterios:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Diagnóstico confirmado por anatomía patológica de cáncer de pulmón de células no pequeñas. 2. Mutación sensibilizadora confirmada del gen EGFR del exón 19 y sustitución L858R en el exón 21. Las técnicas empleadas para la determinación de mutaciones en el gen EGFR incluyen: secuenciación directa por Sanger o por <i>Next Generation Sequencing</i> (NGS), reacción en cadena polimerasa (PCR) cuantitativa en tiempo real, y técnicas de enriquecimiento del dlo mutado. De no contar con el tejido tumoral de la lesión primaria, también se considera la obtención del ADN tumoral en sangre periférica para la detección de la mutación del gen EGFR. No se indica el uso de erlotinib ante la presencia de mutaciones de resistencia T790M o inserción del exón 20 en el gen EGFR. 3. Fallo a al menos una línea de quimioterapia sistémica.

<p>Presentar la siguiente información ADICIONAL**</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Resultados de anatomía patológica que sustenten el diagnóstico de cáncer de pulmón. 2. Resultados de estado mutacional del gen EGFR 3. Reporte clínico (ECOG). 4. Reporte de laboratorio 5. Reporte tomográfico.
<p>Presentar la siguiente información al término de la administración del tratamiento y al seguimiento** con el Anexo N° 07 de la Directiva N° 003-ETS-ESALUD-2016.</p>	<p>Informe a ser enviado cada 6 meses (Anexo N° 07), adjuntando la siguiente información clínica</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Reporte de seguimiento clínico (ECOG) mensual. 2. Reporte de seguimiento de laboratorio 3. Reporte de seguimiento tomográfico cada 3 meses o ante sospecha de progresión de la enfermedad. 4. Reporte de eventos adversos durante el tratamiento con erlotinib. 5. Reporte de tratamientos concomitantes. 6. Informe de la supervivencia libre de progresión medida desde el inicio del tratamiento con erlotinib en base a criterios del RECIST.
<p>Criterios para la suspensión del medicamento</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. 2. Según información de etiqueta del producto.

* Médico especialista tratante debe pertenecer a la especialidad de oncología.

** (El especialista se responsabiliza de la veracidad de la información; dicha información puede ser verificable en la Historia Clínica digitalizada).

X MATER IAL SUPLEMENTARI O

Tabl a 1. Estrat egi a de B úsq ueda para revi si ones s íst emáti cas en PUBMED

B úsq ueda	Estrat egi a	Ít ems encontrados
#5	Search #1 AND #2 AND #3 AND #4 AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sbj])	31
#4	Search ("tyrosine kinase inhibitor" OR "tyrosine kinase inhibitors" OR "TKI" OR "TKIs" OR "erdinib")	30412
#3	Search (second-line OR third-line OR fourth-line)	23151
#2	Search ("epidermal growth factor receptor" OR "EGFR")	70880
#1	Search ("non-small-cell lung cancer" OR "CPCNP" OR "non-small cell lung cancer")	57040

Fecha de B úsq ueda: 16 de julio de 2019

Tabl a 2 Estrat egi a de B úsq ueda para ensayos dí rí cos en PUBMED

B úsq ueda	Estrat egi a	Ít ems encontrados
#5	Search #1 AND #2 AND #3 AND #4 AND (Clinical Trial[ptyp] AND ("2014/04/01"[PDAT] : "3000/12/31"[PDAT]))	136
#4	Search erdinib[Title/Abstract]	5723
#3	Search ("previously treated" OR "pre-treated" OR pretreated OR failure OR prior OR previous OR progression OR relapsed OR progressive OR after OR failed OR lines OR unsuccessful OR second-line OR third-line OR fourth-line)	7133366
#2	Search ("epidermal growth factor receptor" OR "EGFR")	71163
#1	Search ("non-small-cell lung cancer" OR "CPCNP" OR "non-small cell lung cancer")	57285

Fecha de B úsq ueda: 16 de julio de 2019