

Erlotinib vs. Gefitinib en cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado o metastásico: Una comparación indirecta de eficacia

Erlotinib vs. Gefitinib in advanced or metastatic non-small cell lung cancer: An indirect comparison of efficacy

Carlos-Rivera F,¹ Aguirre-Granados Araceli,² Ramírez-Gómez Jocelyn³

▷ RESUMEN

Objetivo: El cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) es el tipo más frecuente de cáncer pulmonar y constituye la primera causa de muerte por cáncer a nivel mundial. Tres cuartas partes de los casos se presenta en etapas avanzadas de la enfermedad. Nuestro objetivo fue comparar la eficacia de erlotinib y gefitinib cuando son administrados en pacientes con CPCNP localmente avanzado o metastásico con falla a quimioterapia previa.

Métodos: Se llevó a cabo una revisión sistemática para identificar estudios comparables en diseño y características de la población investigada. El análisis de eficacia se realizó mediante comparación indirecta ajustada por placebo. Se calcularon razones de riesgo (HR) de supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) y tasas ajustadas de respuesta global (RG). La significancia estadística fue establecida en base a pruebas estándar.

Resultados: Dos estudios clínicos multinacionales fase III, aleatorios y doble-ciego, controlados con placebo

▷ ABSTRACT

Objective: Non-small-cell lung cancer (NSCLC) is the most frequent type of lung cancer and represents the leading cause of cancer-related death worldwide. Seventy five percent of the cases present with advanced stages of the disease. This study aimed to compare the efficacy between erlotinib and gefitinib when given to patients with locally advanced or metastatic NSCLC after failure of previous chemotherapy.

Methods: A systematic review was performed in order to identify all studies with similar both design and characteristics of the population studied. Efficacy analysis was based on indirect comparison adjusted by placebo. We calculated hazard ratios (HR) of progression-free survival (PFS) and overall survival (OS), and adjusted overall response rates. Statistical significance was assessed by using standard tests.

Results: Two multinational phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials (BR.21 study for erlotinib and ISEL study for gefitinib) were selected. Erlotinib was statistically superior over gefitinib for prolonging PFS (HR: 0.744,

¹Director de Farmacoeconomía

²Coordinadora de Farmacoeconomía

³Asociada de Farmacoeconomía

R A C Salud Consultores, S.A. de C.V. México, D. F.

Correspondencia: Fernando Carlos Rivera. Insurgentes Sur No. 598 Piso 2 204 Mza. Col. Del Valle, Del. Benito Juárez, C.P. 03100, México D.F. Teléfono: (55) 5523 0931. Correo electrónico: fernando.carlos@racsalud.com

(estudio BR.21 para erlotinib y estudio ISEL para gefitinib) fueron seleccionados. Erlotinib resultó estadísticamente superior a gefitinib en prolongar la SLP (HR: 0.744, IC 95%; 0.598 – 0.926; $p = 0.0082$) y SG (HR: 0.787, IC 95%; 0.620 – 0.997; $p = 0.0475$). De igual forma, la tasa ajustada de RG fue más alta para erlotinib (10.7% vs. 7.5%; $p = 0.0484$). El momio de alcanzar RG con erlotinib es 48% más elevado que con gefitinib.

Conclusiones: Erlotinib ofrece ventajas importantes con respecto a gefitinib en las tres medidas principales de eficacia para el tratamiento de pacientes con CPCNP localmente avanzado o metastásico y falla previa a quimioterapia con platinos.

Palabras clave: erlotinib, gefitinib, cáncer de pulmón de células no pequeñas, técnicas de estimación indirecta, México.

CI 95%; 0.598 – 0.926; $p = 0.0082$) and OS (HR: 0.787, CI 95%; 0.620 – 0.997; $p = 0.0475$). Adjusted overall response rate was also higher for erlotinib (10.7% vs. 7.5%; $p = 0.0484$). The odds of reaching an overall response with erlotinib were 48% higher than with gefitinib.

Conclusions: Erlotinib offers important advantages over gefitinib in the three main efficacy outcomes for treatment of patients with locally advanced or metastatic NSCLC after failure of previous platinum-based chemotherapy.

Key words: Erlotinib, gefitinib, non-small-cell lung carcinoma, indirect estimation techniques, Mexico.

▷ INTRODUCCIÓN

El cáncer pulmonar (CP) es una enfermedad en la cual las células anormales que se encuentran en el epitelio pulmonar se desarrollan descontroladamente.¹ Dentro de los factores de riesgo conocidos para padecer CP se encuentran el tabaquismo, la edad, los antecedentes familiares y la exposición constante a humo de leña, asbesto, radón u otras sustancias químicas.²

La incidencia anual de CP oscila entre 1.2 y 1.35 millones de casos en todo el mundo; es más frecuente en los hombres que en las mujeres (con una razón de 2 a 1) y típicamente se presenta entre los 40 y 70 años de edad.^{3,4} El CP es considerado como la primera causa de muerte por cáncer a nivel mundial;⁵ la tasa de supervivencia a cinco años para todos los estadios apenas alcanza 16%.⁶ El cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) es el tipo más común, representando aproximadamente 80% a 85% de todos los casos.^{5,7-9} En México, durante el año 2007, los tumores malignos de tráquea, bronquios y pulmón fueron responsables de 5.7% y 2.5% del total de egresos hospitalarios originados por cáncer en hombres y mujeres, respectivamente.¹⁰ Las defunciones generadas por este grupo de tumores en el país durante 2008, se ubicaron en quinto lugar dentro de la mortalidad por cáncer en mujeres y en el segundo puesto en hombres, con un total de 6716 decesos.¹¹

Debido a su elevada incidencia y a que la mayoría de los pacientes son diagnosticados en etapas avanzadas de la

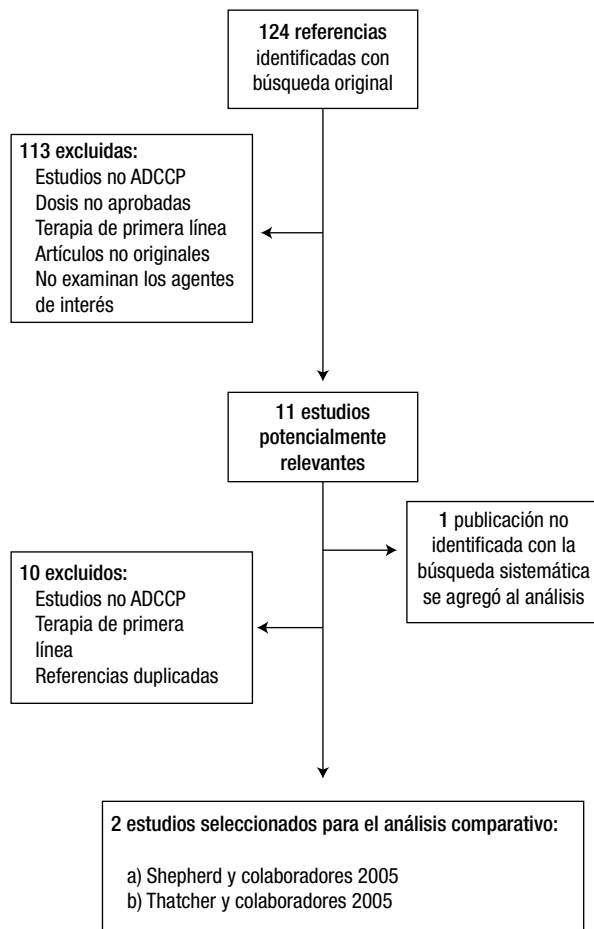
enfermedad, el CP representa un grave problema de salud pública y genera un alto impacto económico y social. Un estudio efectuado mediante revisión de expedientes clínicos de pacientes con CP en el Instituto Mexicano del Seguro Social reveló un costo anual de tratamiento de \$148 837 (a precios de 2004).¹² Esta cifra resulta mucho menor que los costos estimados en Estados Unidos, donde se sabe que cada mes de tratamiento para CP oscila entre US\$ 3 733 a US\$ 11 496 por paciente.¹³

Los tratamientos empleados en la atención del CP tienen como objetivo prolongar la supervivencia y maximizar la calidad de vida de los pacientes. Sin embargo, no siempre se puede lograr dicha meta.¹⁴ El pronóstico para los pacientes con CPCNP es pobre, ya que más de 75% de los casos son diagnosticados en estadios localmente avanzados o con metástasis, lo que impide que sean candidatos a una cirugía de resección. En situaciones como ésta, el tratamiento consiste básicamente en administrar terapia paliativa y sólo un porcentaje de pacientes que goza de buen estatus de desempeño recibe quimioterapia con base en algún platino. La tasa de supervivencia global a cinco años para los pacientes con CPCNP avanzado o metastásico es apenas de 3% a 5%.^{15,16}

El desarrollo de nuevas terapias y estrategias de combinación de éstas para el tratamiento del CPCNP avanzado significa que actualmente se dispone de varias opciones en diversas líneas de tratamiento. La terapia de elección en primera línea para pacientes con un buen estatus de desempeño consiste en una combinación de

Figura 1.

Diagrama de flujo de revisión sistemática y selección de estudios.



ADCCP: Aleatorizado, doble-ciego y controlado con placebo.

quimioterapias, de preferencia aquellas que contienen un platino. En caso de progresión de la enfermedad, se puede recurrir a la administración de agentes como erlotinib o gefitinib. La decisión sobre cuál de estas terapias resulta óptima depende de factores tales como eficacia, perfil de seguridad y características de los pacientes.¹⁷⁻¹⁹ Por lo tanto, el objetivo del presente estudio es comparar los parámetros de eficacia de erlotinib y gefitinib utilizados como monoterapia en pacientes con CPCNP avanzado o metastásico y con falla previa a una o dos líneas de tratamiento. Ante la ausencia de comparaciones directas (estudios head to head), se generó un análisis de comparación indirecta ajustada.^{20,21}

► MÉTODOS

Estrategia de búsqueda: Se llevó a cabo una revisión sistemática en PubMED/Medline, Embase, Cochrane, CancerLit

(National Cancer Institute; clinical trial results), OVID y LILACS. Adicionalmente, se realizó una búsqueda manual en Internet y se dio seguimiento a las referencias bibliográficas de interés. Las palabras clave o términos de búsqueda fueron: “erlotinib”, “gefitinib” y “cáncer de pulmón de células no pequeñas”. Se impusieron los siguientes límites a la búsqueda: a) que los estudios clínicos fueron en humanos; b) pacientes mayores de 18 años; c) publicación en texto completo y en idioma inglés o español. La búsqueda está actualizada hasta abril de 2009.

Criterios de elegibilidad: Por motivos de análisis, sólo se incluyeron estudios clínicos controlados con placebo, cuya población de estudio estuviera conformada exclusivamente por pacientes con CPCNP y donde la molécula de estudio, erlotinib o gefitinib, haya sido administrada como monoterapia (en dosis y esquemas aprobados¹⁷). Se excluyeron estudios de farmacocinética, investigaciones retrospectivas y estudios no aleatorizados.

Selección de estudios y extracción de datos: Dos de los autores (AA, JR), revisaron independientemente cada uno de los resúmenes de las 124 referencias identificadas con la estrategia de búsqueda, para excluir aquellos que no cumplieran con los criterios de inclusión; también se encargaron de revisar el texto completo de los estudios potencialmente relevantes. La **Figura 1** muestra el diagrama de flujo de la selección de estudios. La calidad de los artículos fue evaluada mediante la escala de PEDro (Physiotherapy Evidence Database). Esta escala considera dos aspectos: 1) la “verosimilitud” (o “validez interna”) del ensayo y 2) si contiene suficiente información estadística para hacerlo interpretable.²² Los principales datos relacionados con el diseño del estudio, las características de la población reclutada y resultados originales de eficacia y seguridad fueron recolectados en un formato estandarizado.

Medidas de eficacia: Se registraron las razones de riesgo (hazard ratio, HR) de supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) del agente activo (erlotinib o gefitinib) en relación al uso de placebo. De igual forma, la proporción de pacientes con respuesta global (completa o parcial, RG) en cada grupo de estudio fue tomada en cuenta para la investigación. Es importante mencionar que las variables tiempo de falla y tiempo libre de progresión fueron aceptadas como equivalentes. Aunque estrictamente ambas definiciones no son idénticas, en las revisiones sistemáticas y meta-análisis suelen emplearse como términos intercambiables o al menos considerarse comparables entre sí e incluso con respecto a otras variables como tiempo para progresión.²³⁻²⁵

Análisis estadístico: Las HR de SLP y SG de erlotinib vs. gefitinib se calcularon mediante una comparación indirecta ajustada siguiendo el método descrito por

Tabla 1.
Características sociodemográficas.

Parámetro	Estudio BR.21		Estudio ISEL	
	Erlotinib	Placebo	Gefitinib	Placebo
Tamaño de muestra (número)	488	243	1,129	563
Edad mediana (rango); años	62 (34-87)	59 (32-89)	62 (28-90)	61 (31-87)
Hombres (%)	64.5	65.8	67.4	67.1
Estatus de desempeño ^a 0-1 (%)	65.6	68.3	65.4	68.9
Fumadores ^b (%)	73.4	77.0	77.9	77.6
Histología				
Adenocarcinoma (%)	50.4	49.0	45.3	45.3
Carcinoma epidermoide (%)	29.5	32.1	35.3	33.2
Otro tipo (%)	20.1	18.9	19.4	21.5
Quimioterapia previa				
1 esquema (%)	50.6	50.2	48.6	48.7
2 o más esquemas (%)	49.4	49.8	51.3	51.2
Basada en platino (%)	92.0	91.8	96.1	95.6

^a Eastern Cooperative Oncology Group performance status en el estudio BR.21 y World Health Organization performance status en el estudio ISEL.

^b Fumadores actuales o quienes fumaron alguna vez en su vida.

Fuente: Elaboración propia con datos de Shepherd y colaboradores²⁶ y Thatcher y colaboradores²⁷

Bucher.²⁰ Este método permite mantener la aleatorización de cada ensayo. Las probabilidades ajustadas de RG fueron estimadas siguiendo la técnica propuesta por Glenny.²¹ Esta técnica consiste en calcular una probabilidad de RG y su respectivo momio (denominado RP.OR) el cual actúa como referencia para los pacientes que recibieron placebo en los estudios seleccionados, ponderados según el número de pacientes en cada uno de ellos. Posteriormente, se calculan los momios para el tratamiento activo (TT.OR) y para placebo (TP.OR) en cada estudio individual y se define la razón de momios ajustada “adjOR” aplicando la siguiente ecuación:

$$adjOR = \left(\frac{RP.OR}{TP.OR} \right) TT.OR$$

Al final, se aplica la siguiente ecuación, donde “adjTT” es la tasa de RG ajustada para el tratamiento de interés:

$$adjTT = \left(\frac{adjOR}{1+adjOR} \right)$$

Para comprobar si la diferencia en el logaritmo natural de las HR de erlotinib y gefitinib (cada uno comparado contra placebo) resulta estadísticamente significativo, se utilizó la prueba *t* de Student. En el caso de las tasas de RG, ajustadas mediante comparación indirecta, se empleó la prueba exacta de Fisher para diferencia de proporciones entre erlotinib y gefitinib. El análisis

estadístico se llevó a cabo en Microsoft Excel® (Microsoft Corp., Redmon, WA, USA), Stata versión 9 (StataCorp LP, College Station, TX, USA) y en el software denominado Comprehensive Meta Analysis®, CMA versión 2 (Biostat, Inc., Englewood, NJ, USA).

► RESULTADOS

Los dos estudios finalmente seleccionados^{26,27} alcanzaron el valor máximo de 10 puntos posibles en la escala de PEDro. El estudio BR.21, publicado por Shepherd y colaboradores en 2005, es un ensayo clínico fase III, con 731 pacientes con CPCNP estadio IIIB o IV procedentes de Argentina, Alemania, Australia, Brasil, Canadá, Chile, China, Grecia, Israel, México, Nueva Zelanda, Rumania, Suiza, Tailandia y Sudáfrica.²⁶ El estudio ISEL, publicado por Thatcher y colaboradores en 2005, es un ensayo clínico fase III donde participaron 1692 pacientes con CPCNP procedentes de 210 centros en 28 países de Europa, Asia, América Central, Sudamérica, Australia y Canadá.²⁷ En el estudio BR.21, los pacientes fueron asignados aleatoriamente a erlotinib 150 mg o placebo, por vía oral;²⁶ mientras que en el estudio ISEL, los pacientes fueron distribuidos aleatoriamente en uno de dos grupos: gefitinib 250 mg diarios por vía oral o placebo.²⁷ En ambos estudios, tanto los pacientes como los investigadores permanecieron ciegos a los tratamientos administrados y los resultados fueron analizados conforme a intención a tratar.

Figura 2.

Comparación indirecta entre erlotinib y gefitinib para supervivencia libre de progresión. Los datos entre corchetes muestran el intervalo de confianza al 95%.

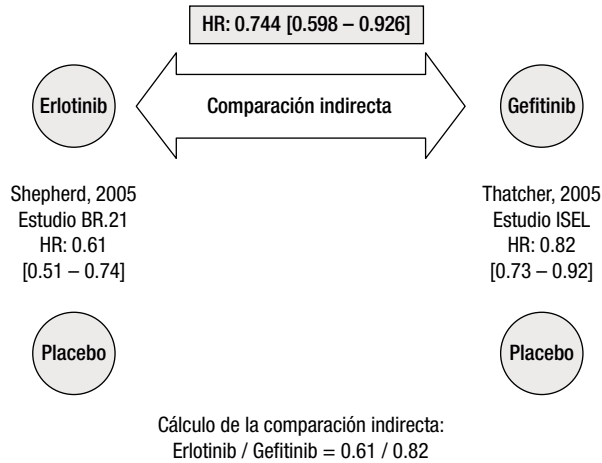
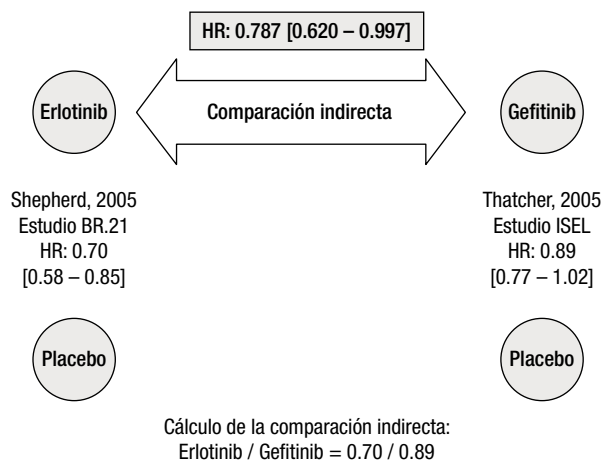


Figura 3.

Comparación indirecta entre erlotinib y gefitinib para supervivencia global. Los datos entre corchetes muestran el intervalo de confianza al 95%.



Las características basales de la población investigada en cada uno de estos dos ensayos clínicos se presentan en la **Tabla 1**. Como se puede observar, al interior de cada uno de los estudios seleccionados, los grupos de tratamiento resultan absolutamente comparables entre sí; y los factores pronóstico se encuentran bien balanceados entre ambos estudios.

Supervivencia libre de progresión: De acuerdo con los resultados del estudio BR.21, el tratamiento con erlotinib reduce significativamente el riesgo de progresión o muerte en pacientes con CPCNP localmente avanzado o metastásico que han recibido previamente quimioterapia.²⁶ De igual forma, gefitinib se asocia con una reducción significativa en el tiempo para falla al tratamiento.²⁷ La comparación indirecta ajustada según el método de Bucher²⁰ establece que el tratamiento con erlotinib es superior a la terapia con gefitinib en prolongar la SLP (**Figura 2**). La HR indirecta calculada para SLP de erlotinib *vs.* gefitinib fue de 0.744 ($p = 0.0082$).

Supervivencia global: En el estudio BR.21, el riesgo de muerte fue significativamente más bajo para erlotinib que para placebo.²⁶ En cambio, en el estudio ISEL no se logró establecer significancia estadística en la HR para SG a favor del tratamiento activo ($p = 0.087$), aunque sí se puede hablar de una tendencia a favor de gefitinib sobre placebo.²⁷ La comparación indirecta ajustada según el método de Bucher²⁰ establece que el tratamiento con erlotinib también es superior a la terapia con gefitinib en prolongar la supervivencia de los pacientes (**Figura 3**). La HR indirecta calculada para SG de erlotinib *vs.* gefitinib fue de 0.787 ($p = 0.0475$).

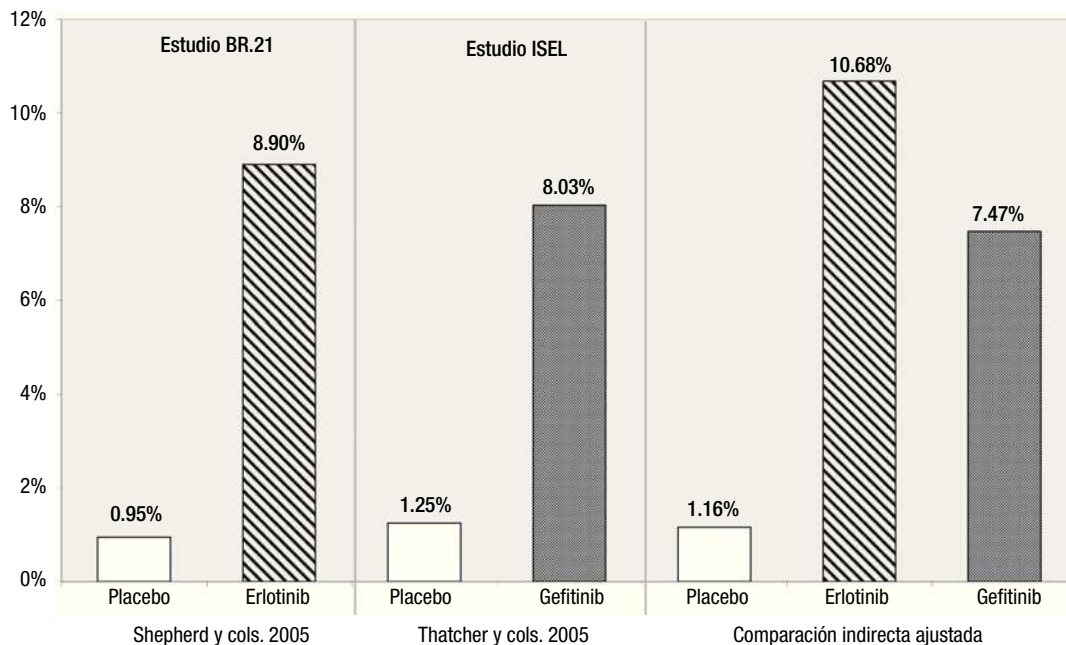
Respuesta global: Las tasas de RG informadas en los estudios originales son 8.9% para erlotinib y 8.0% para gefitinib. En ambos casos, los agentes activos resultaron significativamente superiores al uso de placebo.^{26,27} Al ajustar estos valores tomando en consideración las tasas de respuesta en los pacientes que recibieron placebo en los dos estudios, según la técnica de Glenny,²¹ se amplía el margen a favor de erlotinib (**Figura 4**). Así, la tasa de RG ajustada mediante comparación indirecta es de 10.7% para erlotinib *vs.* 7.5% para gefitinib, siendo la diferencia entre ellos estadísticamente significativa ($p = 0.0484$). La razón de momios para RG, utilizando las tasas de RG ajustadas de erlotinib *vs.* gefitinib, es de 1.48.

► DISCUSIÓN

El desarrollo de nuevas tecnologías médicas ha permitido lograr avances notables en diversas áreas terapéuticas. En oncología, cada vez es más frecuente identificar nuevos esquemas que resultan en beneficio de los pacientes que se encuentran en etapas avanzadas de la enfermedad, permitiéndoles prolongar su expectativa de vida y mejorar la calidad de la misma. Erlotinib y gefitinib son dos agentes orales que inhiben la tirosina quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, por sus siglas en idioma inglés). En la actualidad, erlotinib se utiliza como segunda o tercera línea de tratamiento y gefitinib se recomienda en los pacientes con CPCNP con mutación del gen EGFR.^{17,28-30} Sin embargo, en algunos países gefitinib continúa siendo empleado en el CPCNP refractario, independientemente de la situación mutacional. En el

Figura 4.

Comparación indirecta entre erlotinib y gefitinib para respuesta global.



presente estudio, se comparó la eficacia terapéutica entre erlotinib y gefitinib, expresada en diferentes medidas de desenlace clínico.

Aunque idealmente la evidencia científica para la toma de decisiones debiera provenir de ensayos clínicos controlados que hayan incluido y comparado directamente a todas las intervenciones competitivas de interés, en la práctica pocas veces se logra cumplir con este requisito, especialmente cuando el número de intervenciones a comparar se incrementa o cuando involucran medicamentos altamente novedosos.³¹ Las comparaciones indirectas son comúnmente utilizadas para evaluar la eficacia relativa de diferentes intervenciones que compiten entre sí, cuando no se dispone de comparaciones directas entre ellas. Uno de los métodos más aplicados es el de la “comparación indirecta ajustada”. Este método consiste en analizar la efectividad de diversos tratamientos de interés, que han sido previamente evaluados (de forma directa) con un comparador común (por ejemplo, placebo o cuidados paliativos). Así, los datos de eficacia para cada tratamiento son ajustados, con base en las diferencias con respecto al comparador común.^{20,21}

Para poder generar una comparación indirecta ajustada que resulte confiable, es necesario que los estudios que se utilicen como evidencia tengan características similares

en cuanto a diseño, duración, medición de la eficacia y características de la población estudiada.^{21,31} Como se pudo constatar, los estudios BR.21 e ISEL cumplen a la perfección con estas condiciones, ya que su diseño es prácticamente idéntico y las variables que son consideradas clave en el pronóstico de los pacientes (edad, sexo, estatus de desempeño, tabaquismo, histología del tumor e historia de quimioterapia previa) estuvieron distribuidas casi por igual entre ambos estudios.^{26,27} Lo anterior, garantiza que la comparación indirecta entre ambos agentes sea justa y válida.

Los resultados del presente estudio muestran que erlotinib ofrece una serie de ventajas, en términos de desenlaces clínicos, sobre el uso de gefitinib. La comparación indirecta ajustada de las HR de SLP establece que erlotinib reduce en 25.6% el riesgo de progresión o muerte en comparación con gefitinib. De igual forma, la comparación indirecta ajustada de las HR de SG establece una reducción de 21.3% en el riesgo de muerte cuando se utiliza erlotinib como terapia. En ambos casos, la diferencia resultó estadísticamente significativa a favor de erlotinib. La comparación indirecta se basa en las HR y no en las medianas de SLP y SG debido que las HR presentan un panorama más completo sobre el riesgo de que ocurra un evento determinado e incorporan

información de todo el tiempo de seguimiento de los pacientes.³² El incremento en la mediana de tiempo para falla de gefitinib con respecto a placebo fue de 0.4 meses (3.0 *vs.* 2.6 meses) en el estudio ISEL.²⁷ Misma diferencia de 0.4 meses se identificó en el estudio BR.21, donde las medianas de SLP fueron 2.2 y 1.8 meses para erlotinib y placebo, respectivamente.²⁶ En el estudio ISEL, el tiempo para falla se definió como el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta que el paciente suspendió el tratamiento por cualquier causa; sin embargo, un paciente con progresión de la enfermedad pudo haber decidido mantener la terapia, por lo que el tiempo para falla constituye una definición menos estricta que la SLP y por lo mismo las cifras son ligeramente más altas en el estudio publicado por Thatcher y colaboradores que en el estudio BR.21.^{26,27} Por otra parte, la diferencia absoluta y relativa en la mediana de SG favorece a erlotinib (6.7 meses para erlotinib *vs.* 4.7 meses para placebo en el estudio BR.21 en comparación de 5.6 y 5.1 meses en los grupos de gefitinib y placebo en el estudio ISEL).^{26,27}

La proporción de pacientes con RG (completa o parcial) ajustada también es mayor para erlotinib (10.7%) que con gefitinib (7.5%). Con estos datos, la razón de momios para RG de erlotinib con respecto a gefitinib es de 1.48, lo que indica que el momio de alcanzar una RG con erlotinib es casi 50% más alto que el momio de alcanzar una RG con gefitinib. Si los datos originales de RG reportados por Shepherd²⁶ y Thatcher²⁷ se utilizan para calcular una razón de momios de RG ajustada entre erlotinib y gefitinib con la técnica de Bucher²⁰, el resultado es similar.

Una de las limitaciones del presente estudio consiste en que los datos para comparar la eficacia terapéutica de erlotinib y gefitinib proceden de dos ensayos clínicos por separado. Sin embargo, hasta el momento no se conoce un estudio que los haya comparado directamente y la alternativa de análisis más sólida en estos casos es precisamente la comparación indirecta ajustada. La validez potencial de las comparaciones indirectas se ha investigado en diversos estudios empíricos. Song y colaboradores (2003), evaluaron los resultados de una serie de comparaciones directas e indirectas, y encontraron que en 41 de 44 casos, los resultados del análisis fueron concordantes.³³ Profundizando aun más, Song y colaboradores (2008), han sugerido que las comparaciones indirectas en realidad pueden tener menos sesgos que las comparaciones directas. En tres estudios de caso, los autores observaron que los efectos de los nuevos medicamentos estimados en los estudios de comparación directa tendían a ser mayores que los estimados a través de comparaciones indirectas, y que las diferencias podrían no explicarse satisfactoriamente

por la variación aleatoria o el sesgo y la heterogeneidad en las comparaciones indirectas.³⁴

Otra de las posibles limitaciones es que, en nuestro estudio, la comparación indirecta de eficacia se realizó tomando en consideración únicamente los ensayos clínicos doble-ciego, aleatorizados y controlados con placebo disponibles para erlotinib y gefitinib. Existe otra técnica de análisis conocida como meta-análisis de redes que incorpora una mayor cantidad de evidencia al permitir el uso de diferentes comparadores comunes (placebo, otros agentes activos, entre otros). Un artículo publicado recientemente presenta un meta-análisis de redes para diversas terapias indicadas para tratamiento del CPCNP localmente avanzado o metastásico.³⁵ En dicho estudio, los autores incluyeron resultados de seis ensayos clínicos con erlotinib, gefitinib, pemetrexed y docetaxel. Haciendo uso de análisis bayesiano, los autores del meta-análisis de redes calculan que existe 85% de posibilidades de que erlotinib sea superior en SG a los otros tres agentes; pemetrexed sería la alternativa más efectiva en 12% de los casos y correspondería ese honor a docetaxel en el restante 3% de los escenarios.³⁵

Una tercera limitación consiste en que el análisis se enfocó exclusivamente en la eficacia terapéutica, dejando de lado el aspecto de seguridad. Aunque el artículo encabezado por Thatcher²⁷ sí presenta información completa en cuanto al número (y porcentaje) de pacientes con eventos adversos, en el estudio BR.21²⁶ sólo se presentan porcentajes, lo que dificulta realizar un análisis comparativo exacto. Además, hay que recordar que estos dos estudios fueron diseñados para medir eficacia y quizás no estén potenciados para determinar la incidencia de eventos adversos en particular. No obstante, estudios de revisión coinciden en que ambos agentes son seguros y bien tolerados, por lo que no se esperan diferencias importantes en este rubro.^{28,29}

Otro factor relevante para la toma de decisiones es el costo de tratamiento con estas terapias, el cual debe ser evaluado en conjunto con las potenciales ventajas en eficacia y seguridad que brindan estos nuevos agentes. Un estudio de farmacoeconomía basado en el ensayo clínico pivote de erlotinib sugiere que el uso de este medicamento en la población adecuada puede ser considerada como una estrategia costo-efectiva, incluso si se compara con la atención en etapa de cuidado paliativo.³⁶ En otro estudio de evaluación económica, erlotinib se comportó como una estrategia dominante (es decir, más efectiva y menos costosa) al compararse contra docetaxel, dando lugar a ahorros de costos, una ligera ganancia en supervivencia y mejoras importantes en calidad de vida producto de un perfil de seguridad más favorable.³⁷ La evidencia disponible

alrededor del mundo es consistente con el hecho de que erlotinib representa una estrategia costo-ahorradora en relación al uso de quimioterapias basadas en docetaxel o pemetrexed en segunda o tercera líneas de tratamiento de CPCNP avanzado.³⁸⁻⁴¹ Un estudio de impacto presupuestal realizado en Brasil, evidenció ahorros potenciales de tres a 28 millones de reales brasileños (precios de 2007) a favor de erlotinib en comparación de docetaxel y pemetrexed, para el primer año de tratamiento en segunda línea de CPCNP.³⁹ Un análisis similar en Portugal, señaló que los ahorros anuales por utilizar erlotinib en lugar de docetaxel o pemetrexed oscilan entre 135 046 euros y 3.79 millones de euros (precios de 2008).⁴⁰ En Estados Unidos, el uso de erlotinib resultaría costo-ahorrador en 65% y 87% de los pacientes tratados actualmente con docetaxel y pemetrexed, respectivamente.⁴¹

► CONCLUSIONES

Los resultados derivados del presente estudio sugieren que existen ventajas importantes a favor de erlotinib cuando se compara contra gefitinib en los tres parámetros más relevantes de eficacia terapéutica en el área de oncología. Las estimaciones de supervivencia libre de progresión, supervivencia global y tasa de respuesta global ajustadas por placebo resultaron significativamente más altas para erlotinib que con gefitinib en pacientes con CPCNP localmente avanzado o metastásico.

► AGRADECIMIENTOS

Esta investigación se realizó con el apoyo financiero de Productos Roche, S.A. de C.V., compañía que manufactura Tarceva® (erlotinib).

Los autores declaran que no tienen ningún interés competente más allá que el de haber recibido el patrocinio por parte de Productos Roche, S.A. de C.V. y que el análisis de la información y la redacción del artículo se realizaron bajo total autonomía.

REFERENCIAS

1. Cáncer pulmonar: Sus opciones de tratamiento. Cancer Care, Inc.® 2008. New York, NY. [Consultado en 2009, abril 17]. Disponible en http://www.cancerca.org/pdf/fact_sheets/fs_lung_treatment_es.pdf
2. Barcenas CH, Delclos GL, El-Zein R, et al. Wood dust exposure and the association with lung cancer risk. *Am J Ind Med* 2005;47:349-357.
3. Lung Cancer Report. World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2003.
4. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55:74-108.
5. NSCLC Meta-Analyses Collaborative Group. Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2008;26:4617-4625.
6. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008;58:71-96.

7. Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC. Pathology and genetics of tumors of the lung, pleura, thymus and heart. En: Kleihues P, Sobin LH, editors. WHO Classification of Tumors. Lyon: IARC press; 2004.
8. Ries LAG, Harkins D, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2003. National Cancer Institute. 2006.
9. Herbst RS, Heymach JV, Lippman SM. Lung cancer. *N Engl J Med*. 2008;359:1367-1380.
10. Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática. Estadísticas a propósito del día mundial contra el cáncer. [Actualizado en 2010, febrero 4; consultado en 2010, mayo 25]. Disponible en <http://www.inegi.org.mx>
11. Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática. Estadísticas de mortalidad 2008. Consulta interactiva de datos. [Consultado en 2010, junio 14]. Disponible en <http://www.inegi.org.mx>
12. Reynales-Shigematsu LM, Rodríguez-Bolaños RA, Jiménez JA, et al. Costos de la atención médica atribuibles al consumo de tabaco en el Instituto Mexicano del Seguro Social. *Salud Publica Mex* 2006;48 Suppl 1:S48-64.
13. Kutikova L, Bowman L, Chang S, et al. The economic burden of lung cancer and the associated costs of treatment failure in the United States. *Lung Cancer* 2005;50:143-154.
14. National Comprehensive Cancer Network®. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™. Non-Small Cell Lung Cancer. V.2.2009. [Consultado en 2010, junio 7]. Disponible en http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp
15. Liao ML, Zhu YZ, Li LY, et al. Gemcitabine and cisplatin treatment over a 3-week versus a 4-week dosing schedule: a randomized trial conducted in Chinese patients with nonsmall cell lung cancer. *Chin Med J (Engl)* 2008;121:892-897.
16. Neymark N, Lianes P, Smit EF, van Meerbeeck JP. Economic evaluation of three two-drug chemotherapy regimens in advanced non-small-cell lung cancer. *Pharmacoeconomics* 2005;23:1155-1166.
17. Diccionario de Especialidades Farmacéuticas DEF-54. Thompson PLM®. Edición 2008. México.
18. Ramalingam S, Sandler AB. Salvage therapy for advanced non-small cell lung cancer: factors influencing treatment selection. *Oncologist* 2006;11:655-665.
19. Stinchcombe TE, Socinski MA. Considerations for second-line therapy of non-small cell lung cancer. *Oncologist* 2008;13 Suppl 1:28-36.
20. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997;50:683-691.
21. Glenny AM, Altman DG, Song F, et al. International Stroke Trial Collaborative Group. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005;9:1-134, iii-iv.
22. PEDro Scale. [Consultado en 2009, abril 12]. Disponible en <http://www.pedro.org.au/>
23. Saad ED, Katz A. Progression-free survival and time to progression as primary end points in advanced breast cancer: often used, sometimes loosely defined. *Ann Oncol* 2009;20:460-464.
24. Tang PA, Bentzen SM, Chen EX, Siu LL. Surrogate end points for median overall survival in metastatic colorectal cancer: literature-based analysis from 39 randomized controlled trials of first-line chemotherapy. *J Clin Oncol* 2007;25:4562-4568.
25. Di Maio M, Perrone F, Chiodini P et al. Individual patient data meta-analysis of docetaxel administered once every 3 weeks compared with once every week second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:1377-1382.
26. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005;353:123-132.
27. Thatcher N, Chang A, Parikh P, et al. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). *Lancet* 2005;366:1527-1537.
28. Iyer R, Bharthuar A. A review of erlotinib—an oral, selective epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor. *Expert Opin Pharmacother* 2010;11:311-320.
29. Sanford M, Scott LJ. Gefitinib: a review of its use in the treatment of locally advanced/metastatic non-small cell lung cancer. *Drugs* 2009;69:2303-2328.
30. Tiseo M, Bartolotti M, Gelsomino F, Bardi P. Emerging role of gefitinib in the treatment of non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Drug Des Devel Ther* 2010;4:81-98.
31. Guía para la conducción de estudios de evaluación económica para la actualización del Cuadro Básico de Insumos del Sector Salud en México. Dirección General Adjunta de Priorización. Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico de Insumos del Sector Salud. Agosto 2008. México, D.F.

32. Spruance SL, Reid JE, Grace M, Samore M. Hazard ratio in clinical trials. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:2787-2792.
33. Song F, Altman DG, Glenny AM, Deeks JJ. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. *BMJ* 2003;326:472.
34. Song F, Harvey I, Lilford R. Adjusted indirect comparison may be less biased than direct comparison for evaluating new pharmaceutical interventions. *J Clin Epidemiol* 2008;61:455-463.
35. Hawkins N, Scott DA, Woods BS, Thatcher N. No study left behind: a network meta-analysis in non-small-cell lung cancer demonstrating the importance of considering all relevant data. *Value Health* 2009;12:996-1003.
36. Bradbury PA, Tu D, Seymour L, et al. Economic analysis: randomized placebo-controlled clinical trial of erlotinib in advanced non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:298-306.
37. Lewis G, Peake M, Aultman R, et al. Cost-effectiveness of erlotinib versus docetaxel for second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer in the United Kingdom. *J Int Med Res* 2010;38(1):9-21.
38. Lyseng-Williamson KA. Erlotinib: a pharmacoeconomic review of its use in advanced non-small cell lung cancer. *Pharmacoeconomics* 2010;28:75-92.
39. Doral Stefani S, Giorgio Saggia M, Vicino dos Santos EA. Cost-minimisation analysis of erlotinib in the second-line treatment of non-small-cell lung cancer: a Brazilian perspective. *J Med Econ* 2008;11:383-396.
40. Araújo A, Parente B, Sotto-Mayor R, et al. An economic analysis of erlotinib, docetaxel, pemetrexed and best supportive care as second or third line treatment of non-small cell lung cancer. *Rev Port Pneumol* 2008;14:803-827.
41. Carlson JJ, Reyes C, Oestreicher N, et al. Comparative clinical and economic outcomes of treatments for refractory non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer* 2008;61:405-415.