

EL ROL DEL ERLOTINIB EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS DE PULMÓN

Dorati, Cristian Matías¹; Marín, Gustavo Horacio²; Mordujovich, Perla¹; Giulietti, Marina¹; Cañas, Martín³; Buschiazzo, Hector^{1,3}

¹ Centro Universitario de Farmacología (CUFAR). Facultad de Ciencias Médicas- Universidad Nacional de La Plata. Calle 8 N° 483 2° piso, La Plata, CP 1900. Argentina. ² Cátedra de Farmacología Básica. Facultad de Ciencias Médicas- Universidad Nacional de La Plata. Calle 122 y 60. La Plata, CP 1900. Argentina. ³ Federación Médica de la Provincia de Buenos Aires (FEMEBA). Calle 5 y 41 N° 473 La Plata, CP 1900. Argentina.

Recibido: 06-04-2010

RESUMEN. El cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) es uno de las neoplasias más frecuentes. El erlotinib es un inhibidor del receptor tirosinkinasa tipo 1 del Factor de Crecimiento Epidérmico Humano y ha sido aprobado recientemente por la FDA como terapia para el CPCNP. Desarrollamos la presente revisión bibliográfica con el fin de establecer el verdadero rol de este medicamento para dicha indicación. Los datos de las investigaciones publicadas, muestran al erlotinib sin eficacia en primera línea de tratamiento. Los resultados existentes para su uso en segunda o tercera línea establecen que el erlotinib, tanto solo como en combinación con quimioterapia, no muestra ventajas sobre los tratamientos convencionales. Existe un solo ensayo clínico, que muestra un ligero beneficio en términos de Sobrevida Global, con un promedio de 1 semana de vida más respecto al placebo. El impacto económico de afrontar el tratamiento con erlotinib para una familia tipo (2 adultos y 2 niños) es el equivalente, en Argentina, a 60 canastas básicas alimentarias y de 20 a 27 canastas básicas totales que incluyen además de alimentos, vivienda, vestimenta y pago de servicios. Con la información disponible, el uso de erlotinib para el tratamiento de CPCNP no representa una alternativa costo-efectiva válida tanto en primera como en segunda línea. **Palabras Claves:** Cáncer de Pulmón, erlotinib, tratamiento.

THE ROLE OF ERLOTINIB IN THE TREATMENT OF NON-SMALL-CELL LUNG CANCER

ABSTRACT. Non-small cell lung cancer (NSCLC) is one of the most frequent cancer of the World. Erlotinib is a Human Epidermal Growth Factor Receptor Type 1 tyrosine kinase inhibitor recently approved by FDA as therapy to treat NSCLC patients. In order to establish the most rational indication of this drug in this type of cancer, we develop the present study. Published research data shows that erlotinib has no efficacy as first line therapy. Results of studies using erlotinib as second or third line treatment were analyzed in detail, concluding that erlotinib alone or in combination with chemotherapy did not demonstrate advantages over classic chemotherapy and only one study showed a slight benefit in terms of Overall Survival, with a profit of few weeks compared with no treatment at all. The economic impact in the family budget is equivalent to more than 60 basic food baskets, and 20 family basic baskets. We conclude that, with the available information and up to now erlotinib does not represent a cost effective alternative for NSCLC treatment either as first or further therapy. **Key Words:** Lung Cancer, erlotinib, treatment.

INTRODUCCION

El cáncer es la segunda causa de muerte en los países desarrollados y una de las tres principales causas de muerte de los adultos en los países en desarrollo¹⁸. El cáncer de pulmón, constituye la principal causa de morbilidad y mortalidad por cáncer en hombres y mujeres alrededor del mundo^{4,10,12}, y es responsable de un mayor número de muertes anuales que la combinación de los cánceres de mama, colorrectal y de próstata^{10,12}. La incidencia de esta patología aumenta con la edad, siendo frecuente su diagnóstico entre los 55 y 65 años⁴. En cuanto a la etiología cabe recordar que el hábito tabáquico es responsable del 83% de los casos^{4,17}.

El cáncer de pulmón es clasificado en dos categorías: cáncer de células pequeñas, que constituye un 20 % de los casos aproximadamente, y el cáncer de pulmón células no pequeñas (CPCNP), que constituye el 80 % de los casos diagnosticados^{4,17}. El porcentaje de sobrevida a los cinco años para todos los tipos de cáncer de pulmón es del 15 %^{4,10}.

La estadificación de la enfermedad se realiza mediante la clasificación TNM de la American Joint Committee on Cancer²², resultando ser fundamental al momento de definir el tratamiento, considerando la extensión

anatómica del tumor (T), nódulos linfáticos regionales tomados (N) y las posibles metástasis a distancia (M).

En los estadios I y II, la cirugía constituye el tratamiento de elección para pacientes con CPCNP⁴, aunque algunos pacientes pueden beneficiarse con quimioterapia postoperatoria y/o con radioterapia. Para pacientes en estadio III (enfermedad localmente avanzada), la quimioterapia con o sin radioterapia seguida de cirugía aumenta la sobrevida respecto a la radiación seguida de cirugía. La quimioterapia incluyendo la combinación de cisplatino o carboplatino junto con otro fármaco: vinorelbina, paclitaxel, docetaxel o gemcitabina, es recomendada para pacientes en estadios III irresecable o estadio IV^{4,10}. Estos últimos en algunos casos reciben radioterapia paliativa¹⁰.

Aproximadamente el 70 % de los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas se presentan con enfermedad avanzada (estadios III o IV) al momento del diagnóstico^{4,10}. Los pacientes que se encuentran en el estadio IV, no tratados, tienen una sobrevida promedio de 5 meses¹⁰.

Debido a estos magros resultados, nuevos esquemas y medicamentos han sido ensayados. El erlotinib es un inhibidor de la tirosina-kinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) humano tipo 1 o HER 1².

El EGFR se expresa en la superficie de las células normales y neoplásicas. Las señales iniciadas a partir de éste receptor son vitales para la proliferación y supervivencia de las células tumorales⁴. Esta droga ha sido recientemente aprobada por FDA y EMA para el tratamiento de cáncer de pulmón de células no pequeñas.

Con el objetivo de evaluar la relación eficacia-riesgo-coste del erlotinib en el tratamiento de pacientes con CPCNP, se realizó la presente revisión bibliográfica.

MATERIAL Y METODOS

Se efectuó una revisión bibliográfica sobre erlotinib como tratamiento para pacientes con CPCNP en estadio avanzado. Se realizó una búsqueda en las bases de datos bibliográficas MEDLINE, Cochrane, Tripdatabase, utilizando las siguientes palabras claves: «erlotinib» [Substance Name], «Lung Neoplasms» [Mesh], «Carcinoma, Non-Small-Cell Lung» [Mesh]. Los criterios de inclusión fueron: revisiones sistemáticas, metaanálisis y ensayos clínicos. Se excluyeron los estudios que realizaban un análisis de subgrupos o subpoblaciones de otros estudios principales. Se analizaron los artículos completos de los estudios identificados.

RESULTADOS

Se identificaron 7 estudios (1 en fase I; 3 en fase II, 3 en fase III) relacionados con el objetivo de este trabajo, los cuales fueron utilizados para la elaboración del mismo.

Estudios en fase I:

El estudio⁹, realizado en 40 pacientes que recibieron 28 días de tratamiento, demostró que erlotinib podía administrarse en forma segura a una dosis diaria de 150 mg por vía oral. Sus principales efectos adversos fueron rash y diarrea, que hacen inaceptables dosis mayores a la recomendada.

Estudios en fase II:

Se identificaron 3 estudios^{7,15,19}. Uno de ellos¹⁵ incluyó 103 pacientes con CPCN no tratados previamente (primera línea) que se randomizaron para recibir erlotinib (150 mg/día n=52) o carboplatino (a un área bajo la curva de 6) - paclitaxel (200 mg/m²/día cada 3 semanas) (n=51) durante hasta cuatro ciclos. El diseño del estudio permitió que aquellos pacientes que experimentaban progresión de la enfermedad, no toleraban, o se rehusaban a un próximo ciclo de quimioterapia pudieran recibir erlotinib. Los pacientes que progresaban después de recibir erlotinib, eran tratados a discreción de su médico. La toxicidad fue evaluada en cada ciclo usando como estándar el «National Cancer Institute Common Toxicity Criteria» (NCICTC) versión 3.0

La variable primaria evaluada fue la supervivencia libre de progresión. Las variables secundarias incluyeron respuesta tumoral, supervivencia, calidad de vida y una correlación molecular retrospectiva.

La mediana del tiempo de administración de erlotinib fue de 6.8 semanas y la mediana del número de ciclos de quimioterapia fue de 4 ciclos por paciente.

La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 1.9 meses en el grupo de pacientes tratados con erlotinib y de 3.5 meses en los asignados a quimioterapia (Hazard Ratio (HR) =1.45; 95% Intervalo de Confianza (IC) 0.98-2.15; p= 0.06). Los autores del trabajo refieren al respecto, que la mediana en la supervivencia libre de progresión lograda por el esquema quimioterápico alcanza el umbral preespecificado de 3.5 meses, mientras que el tratamiento con erlotinib no logra el mínimo umbral de eficacia de 2 meses siendo considerado, entonces, inefectivo en este estudio. La respuesta parcial observada en el grupo de pacientes tratados con erlotinib fue de 4 % y de 12 % para el grupo tratado con el esquema quimioterápico. La mediana de supervivencia fue de 6.6 meses y 9.7 meses respectivamente (HR= 1.73; 95% IC 1.09-2.73; p=0.018). La calidad de vida fue similar entre las dos ramas de tratamiento.

En cuanto a los efectos adversos observados, rash (65%) y diarrea (44%) fueron los más comunes con erlotinib mientras que emesis (55%), alopecia (49%), neuropatía periférica (37%) y fatiga (33%) fueron los más comunes con quimioterapia. Ocurrieron tres muertes relacionadas con el tratamiento. Uno de los pacientes en el grupo que recibió erlotinib murió a causa de enfermedad pulmonar intersticial y dos en el grupo tratado con el esquema quimioterápico murieron a causa de neutropenia febril. En el estudio, entre los esquemas de tratamiento evaluados, no se hace un análisis estadístico de los efectos adversos, por lo que no se puede conocer la diferencia significativa de los mismos.

En resumen, en este estudio se observa que la quimioterapia con carboplatino - paclitaxel sigue siendo de elección frente al erlotinib para pacientes con CPCNP avanzado.

Otro de los estudios en fase II¹⁹ asignó a 57 pacientes con CPCNP y expresión del EGFR tratados previamente con quimioterapia con platino, a recibir erlotinib vía oral 150 mg por día. El 82 % de los pacientes había sido tratado con 2 o más regímenes de quimioterapia previa.

Las variables evaluadas fueron respuesta tumoral, supervivencia, y mejora sintomática. El tratamiento fue planificado por un mínimo de 8 semanas y fue continuado por un máximo de 52 semanas, o hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

La tasa de respuesta objetiva (completa y parcial en conjunto) fue del 12.3 % (95% IC 5.1%- 23.7%). Sin embargo la respuesta completa fue solo del 3.5 %. La mediana del tiempo de supervivencia fue de 8.4 meses (95% IC 4.8-13.9 meses). La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 9 semanas (95% IC 8 a 15 semanas).

Los principales efectos adversos observados con el tratamiento fueron diarrea y rash, en un 56% (32 pacientes) y 75% (43 pacientes) respectivamente. Llamativamente la supervivencia se correlacionó con la ocurrencia y severidad del rash. Los pacientes que experimentaron rash tuvieron significativamente mayor supervivencia. La mediana de supervivencia de pacientes sin rash fue de 1.5

Tabla I. Análisis de las variables sobrevida global y sobrevida libre de progresión.

*HR= Hazard Ratio; ** IC (95%)= Intervalo de confianza 95%

meses comparada con 8.5 meses para pacientes con rash grado 1 y 19.6 meses en aquellos con rash grado 2 o 3. Todas estas diferencias fueron estadísticamente significativas. Los autores del trabajo hacen referencia al rol del rash como un posible marcador subrogado de eficacia clínica¹⁹.

El tercer estudio en fase II ⁷ en pacientes con CPCNP tratados con un régimen de quimioterapia a base de platino previo, distribuyó al azar a 120 pacientes a recibir quimioterapia (docetaxel o pemetrexed) (n=41); bevacizumab- quimioterapia (n= 40) o bevacizumab-erlotinib (n=39). La variable primaria fue la sobrevida libre de progresión, la cual resultó sin diferencias significativas frente a la quimioterapia en ninguna de las ramas estudiadas. La diferencia en la sobrevida global tampoco resultó significativa. (Ver tabla I). La mediana de seguimiento fue de 15.8 meses ⁷. En este estudio se evidencia que erlotinib en asociación no posee eficacia superior a la quimioterapia, ya que , si bien aumenta la sobrevida, esta tendencia no fue significativa.

En cuanto a los efectos adversos, el abandono del tratamiento por causa de los mismos fue mayor en los grupos de pacientes asignados a quimioterapia (24 % en la rama de quimioterapia sola; 28 % en los pacientes tratados con quimioterapia más bevacizumab), comparados con los aleatorizados a bevacizumab-erlotinib (13%). La incidencia de efectos adversos severos fue mayor en los pacientes tratados con quimioterapia (55% en la rama con quimioterapia sola y 41 % en los pacientes que recibieron quimioterapia más bevacizumab, comparado a un 33% en los que fueron asignados a erlotinib en combinación con bevacizumab). Los efectos adversos más frecuentemente observados en los pacientes tratados con la combinación de bevacizumab erlotinib fueron diarrea y rash (74.3% y 66.7% respectivamente) comparado con 16.7% y 26.2% respectivamente para los pacientes tratados con quimioterapia sola y 43.6% y 12.8% en la rama asignada a quimioterapia en combinación con bevacizumab. Por

su parte, vómitos, alopecia y neutropenia fueron los efectos adversos más observados en las ramas de tratamiento que contenían quimioterapia.

Sin embargo, entre los esquemas de tratamiento evaluados no se hace un análisis estadístico de los efectos adversos, por lo que no se puede conocer su significación estadística.

Estudios en Fase III:

La eficacia de erlotinib como tratamiento de primera línea fue evaluada en dos estudios en fase III aleatorizados^{6,8}, doble ciego, controlados , realizados en pacientes con CPCNP avanzado no tratados previamente.

El estudio TRIBUTE ⁸ distribuyó al azar a 1059 pacientes, para recibir erlotinib (n= 526; 150 mg/día) combinado con hasta 6 ciclos de carboplatino- paclitaxel, seguidos por una etapa de mantenimiento con erlotinib; o placebo (n= 533) combinado con hasta 6 ciclos de carboplatino- paclitaxel, seguidos por una etapa de mantenimiento con placebo La mediana de duración del estudio fue de 4.6 meses para el grupo tratado con erlotinib y de 5.3 meses para el tratado con placebo. La variable primaria analizada fue la sobrevida global. Las variables secundarias incluyeron tiempo de progresión de la enfermedad, respuesta objetiva y duración de la respuesta (esta última se incluye como variable en el resumen del estudio, pero no se detallan sus resultados en el mismo). La mediana de sobrevida para pacientes tratados con erlotinib fue de 10.6 meses comparada con 10.5 meses para el placebo (HR 0.99; 95% IC 0.86-1.16; p=0.95). No hubo diferencia significativa en la respuesta objetiva ni en la mediana de tiempo de progresión. (Ver tabla II).

Los pacientes no fumadores (72 en el grupo asignado a erlotinib y 44 a placebo) mostraron una mejora en la sobrevida al ser tratados con el esquema que incluía a erlotinib (22.5 meses) comparado con la rama asignada a placebo (10.1 meses) (HR 0.49; 95 % IC 0.28-0.85, p 0.01).

Tabla II. Variables evaluadas en el estudio TRIBUTE y sus resultados.

NI: No informado en el estudio.

De igual forma el subgrupo de pacientes no fumadores tratados con erlotinib, mostró una mediana de tiempo de progresión mayor que aquellos pacientes tratados con placebo (6 meses comparado con 4.3 meses HR 0.5; 95 % IC 0.31-0.80). La tasa de respuesta en los no fumadores tratados con erlotinib mas carboplatino- paclitaxel fue significativamente mayor que en aquellos tratados solo con carboplatino- paclitaxel (21 vs 11 % respectivamente p 0.02).

En cuanto al riesgo de los tratamientos, el grupo tratado con erlotinib experimentó mayor incidencia de eventos adversos serios en comparación con los pacientes tratados con placebo (8.6 % erlotinib; 2.4 % placebo) el más común de ellos fue diarrea (3.8 %, 1.1 % respectivamente) y rash (dermatitis acneiforme, 0.8 % y 0% respectivamente); por otra parte se reportaron 5 eventos severos de enfermedad intersticial pulmonar en la rama erlotinib (1 %) comparados con un solo evento en la rama placebo (0.2%), todos estos eventos fueron fatales. Cabe destacar también que 48 pacientes murieron a causa de efectos adversos de los tratamientos y esta cifra fue mayor en el grupo tratado con erlotinib (33 muertes de un total de 322, 10.2 %) que en el grupo placebo (15 muertes de un total de 340; 4.4 %).

Como conclusión de este estudio, erlotinib en combinación con carboplatino-paclitaxel no confiere una ventaja en la sobrevida, tiempo de progresión o tasa de respuesta sobre carboplatino- paclitaxel, en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas como primera línea terapéutica. El beneficio observado en los pacientes no fumadores debe ser estudiado adecuadamente en futuros ensayos clínicos y no puede afirmarse de manera concluyente.

El estudio TALENT⁶ enroló a 1172 pacientes, aleatorizando a 1159 a recibir erlotinib (n= 580, 150 mg/día) combinado con hasta 6 ciclos de quimioterapia con gemcitabina- cisplatino; o placebo (n= 579) combinado con hasta 6 ciclos de quimioterapia con gemcitabina-cisplatino. La variable primaria fue la sobrevida global mientras que las variables secundarias incluyeron tiempo de progresión de la enfermedad, tasa de respuesta, duración de la respuesta y calidad de vida.

No hubo diferencias significativas en la mediana de sobrevida global (HR 1.06; 95 % IC 0.90- 1.23, p= 0.49;

mediana 43 semanas comparadas a 44.1 semanas para erlotinib y grupo placebo respectivamente), mediana de tiempo de progresión (23.7 semanas y 24.6 semanas, respectivamente (HR, 0.98; 95% IC 0.86- 1.11; p=0.74), tasa de respuesta, completa y parcial, (31.5% y 29.9% para erlotinib y placebo, respectivamente). La mediana del tiempo de progresión sintomática (calidad de vida) fue similar entre las dos ramas de tratamiento evaluadas (68 días comparado a 76 días para erlotinib y placebo respectivamente; n= 1054).

La duración de la respuesta fue significativamente mayor para el grupo tratado con erlotinib comparado con el grupo placebo (mediana, 25.4 semanas y 23.9 semanas, respectivamente; HR 0.77; 95% IC 0.60 a 1.00; p=0.045). (Ver tabla III).

En un pequeño grupo de pacientes no fumadores (n=10 grupo placebo; n=8 grupo erlotinib) la mediana de sobrevida libre de progresión fue mayor en el grupo asignado a erlotinib (7.9 meses) que en el asignado a placebo (5.4 meses) (HR 0.195; p= 0.02, no se informa el intervalo de confianza en el estudio). Sin embargo, este número de pacientes es muy pequeño como para sacar conclusiones al respecto.

Los efectos adversos fueron similares entre las ramas estudiadas, con una mayor incidencia en el grupo asignado a erlotinib (n=580) comparado a placebo (n=579) en relación a diarrea (6% vs < 1%), rash (10 % vs < 1%) anemia (18% vs un 13%) e insuficiencia renal (5 % comparado a 1 %). Cabe destacar que los efectos adversos grado 3 y 4 se informaron en conjunto y no por separado, además no se realizó un análisis estadístico de los mismos por lo cual no se conoce si estas diferencias porcentuales son significativas o no. Llamativamente la sobrevida se correlacionó con la ocurrencia y severidad del rash. Los pacientes que experimentaron rash tuvieron significativamente mayor sobrevida.

Como conclusión de este estudio erlotinib no demuestra un beneficio en la sobrevida al adicionarse a cisplatino, gemcitabina comparado con la quimioterapia sola, en pacientes con CPCNP no tratados previamente.

Se ha realizado hasta el momento solo un ensayo clínico controlado randomizado doble ciego en fase III²¹, comparando erlotinib con placebo en 731 pacientes con

Tabla III. Variables evaluadas en el estudio TALENT y sus resultados.

NI: No informado en el estudio.

CPCNP en estadio IIIB o IV, luego de la falla del tratamiento quimioterápico de primera o segunda línea. La asignación al azar se realizó en proporción 2:1 a recibir erlotinib vía oral 150mg/día, o placebo. La duración del tratamiento no se aclara en el estudio. Según la descripción del producto proporcionada por la Food and Drug Administration (FDA) la intervención se prolongó hasta la progresión de la enfermedad o hasta la aparición de toxicidad inaceptable ³.

La variable principal evaluada fue la sobrevida global. Las secundarias incluyeron sobrevida libre de progresión, tasa de respuesta global parcial y completa -evaluadas en base al criterio RECIST ²³, duración de la respuesta, toxicidad y calidad de vida.

Las características iniciales de los pacientes aleatorizados eran similares.

Los 731 pacientes aleatorizados (488 asignados al grupo erlotinib y 243 asignados al grupo placebo) fueron incluidos en el análisis de eficacia (sobrevida global y sobrevida libre de progresión) y 727 pacientes tratados (485 asignados a erlotinib y 242 asignados a placebo) en el análisis de seguridad.

En cuanto a la variable primaria, la mediana de sobrevida global en el grupo erlotinib fue de 6.7 meses y de 4.7 meses en el grupo placebo (HR 0.70 95% IC 0.58-0.85; $p < 0.001$). Los autores plantean una analogía entre esta prolongación en la sobrevida de dos meses con la alcanzada por docetaxel (tratamiento de segunda línea). Sin embargo el 49.4 % de los pacientes de este estudio asignados a erlotinib habían sido tratados previamente con dos o más regímenes de quimioterapia, por lo cual el grupo de pacientes y las características de los estudios difieren como para hacer esta comparación.

Los autores concluyeron que el tratamiento con erlotinib a pacientes con CPCNP en relación a la sobrevida global, tiene la misma significación estadística que ser de origen asiático, no haber fumado nunca, o que el tipo histológico de cáncer sea un adenocarcinoma. El tratamiento con erlotinib en el subgrupo de pacientes que nunca habían fumado resultó en una mejora de la sobrevida global estadísticamente significativa respecto al subgrupo de

pacientes fumadores o que no se conociera su historial tabáquico (HR 0.4 IC 95% 0.3-0.6 $p < 0,001$)

Con respecto a la variable secundaria «tasa de respuesta», se evaluaron 427 pacientes tratados con erlotinib y 211 pacientes del grupo placebo. En el grupo erlotinib la tasa de respuesta completa y parcial fue de 0.7% y 8.2% respectivamente (con una mediana de duración de 7.9 meses) mientras que; en el grupo placebo la tasa de respuesta parcial fue menor al 1% ($p < 0.001$) (con una mediana de duración de 3.7 meses). La tasa de respuesta a erlotinib fue mayor en los siguientes subgrupos: sexo femenino, no fumadores, asiáticos, pacientes con adenocarcinoma y pacientes con el 10% o más de células con expresión del EGFR. Sin embargo no fueron informados los intervalos de confianza para estos subgrupos.

La mediana de sobrevida libre de progresión fue de 2.2 meses para el grupo erlotinib y de 1.8 meses para el grupo placebo (HR 0.61, 95% CI 0.51-0.74, $p < 0.001$)

En cuanto a la variable secundaria seguridad los efectos adversos de grado 3 a 5 ¹ fueron: rash 9 % vs 0 % ($p < 0.001$); diarrea 6% vs <1% ($p < 0.001$) e infección 2% vs 5% ($p = 0.03$), para el grupo de pacientes tratados con erlotinib comparados con el grupo placebo respectivamente. El 19 % de los pacientes tratados con erlotinib tuvieron que reducir la dosis por efectos adversos del fármaco, comparados con el 2 % pertenecientes al grupo placebo ($p < 0.001$). La causa más frecuente de ello fue rash (12 %) y diarrea (5 %). Ocurrieron similares tasas de neumonitis y fibrosis pulmonar en los dos grupos evaluados. Un resumen de los principales efectos adversos es presentado en la tabla IV).

La calidad de vida, (Ver tabla V) otra de las variables secundarias del estudio, mostró un ligero beneficio a favor de la utilización de Erlotinib en términos de tiempo de deterioro, referido a distintos indicadores de calidad de vida. Fueron incluidos en este análisis, aquellos pacientes que respondieron al cuestionario de calidad de vida al inicio de la aleatorización y que tenían una evaluación posterior, no especificándose en el estudio, el número concreto de pacientes en los que se evaluó esta variable.

Tabla IV. Efectos adversos del Erlotinib vs Placebo

Tabla V. Evaluación de la Calidad de Vida en pacientes tratados con Erlotinib vs Placebo

Adaptado de: NHS. The use of erlotinib in the management of non-small cell lung. Cancer. Regional Drug and Therapeutics Centre (Newcastle), 2006

Costo:

El costo mensual del tratamiento con erlotinib calculado para un paciente tipo (1.7 metros de estatura y 70 kg. de peso) con CPCNP fue de \$19263.54 y \$ 26775 es decir de US\$ 5042.8 y US\$ 7009.20 respectivamente, para las presentaciones farmacéuticas de precios mínimo y máximo , disponibles en el mercado. Esto equivale respectivamente a 20 y 27 canastas básicas totales (CBT) y 59 canastas alimentarias en la República Argentina al momento de la realización de este estudio. La CBT incluye canasta básica alimentaria más los bienes y servicios no alimentarios como gastos de vivienda, medicamentos, indumentaria y transporte público, turismo y mantenimiento de vehículos particulares; el valor monetario de esta canasta corresponde a la Línea de Pobreza y es de \$978.58 (US\$ 256.17) para una familia tipo de una pareja con dos hijos a Noviembre del 2008 y la canasta alimentaria, el monto necesario para alimentar a una familia tipo (2 adultos y 2 niños) que fue de \$456.20 (US\$ 119.42) al momento del estudio¹¹. Este valor se corresponde con la Línea de la indigencia (o pobreza crítica).

Si se compara el costo promedio del tratamiento con erlotinib con el costo promedio de los regímenes convencionales de primera y segunda línea, resulta 5 y 3 veces más caro, respectivamente. (Ver tabla VI),

Como ejemplo del costo de este medicamento en otros mercados farmacéuticos de América Latina, podemos citar el caso de Brasil donde erlotinib 150 mg comprimidos por 30 cuesta entre 5233.53 reales (US\$ 3042.75) y 7234.63 reales (US\$ 4206.18), al momento de este estudio. Es difícil obtener el valor del precio de venta de estos medicamentos, en los distintos países de América Latina, ya que no se encuentra disponible en las bases de datos de internet. Es necesario consultar en caso en forma directa al laboratorio productor de los mismos.

CONCLUSIONES

Erlotinib no ha demostrado eficacia como tratamiento de primera línea en pacientes con CPCNP estadio IIIb o IV^{6,8,15}. En cuanto al tratamiento como segunda línea, erlotinib no posee mayor eficacia que la quimioterapia para el mismo grupo de pacientes en estudios en fase II⁷. En el único ensayo clínico en fase III que evalúa como tratamiento de segunda o tercera línea²¹, erlotinib comparado con placebo tradujo un aumento de la sobrevida global de 2 meses en términos absolutos, en pacientes con CPCNP avanzado. La tasa de respuesta a erlotinib fue mayor en los siguientes subgrupos: sexo femenino, no fumadores, asiáticos, pacientes con adenocarcinoma y pacientes con el 10% o más de células con expresión del EGFR.

El tratamiento con erlotinib comparado con placebo significó un aumento de la sobrevida libre de progresión de solo 1 semana (0.4 meses) en términos absolutos.

En cuanto al riesgo, 19 % de los pacientes tratados con erlotinib tuvieron que reducir la dosis por efectos adversos del fármaco, comparados con 2 % en el grupo placebo. Ninguno de los efectos adversos de los dos grupos de tratamiento fueron graves.

En cuanto al rastreo de mutaciones en el EGFR, propuesto como estudio previo al tratamiento con erlotinib por constituir un predictor presunto de respuesta con este medicamento, en el estudio de Shepherd y cols.²¹, la presencia de mutaciones en el EGFR no resultó predictiva de un beneficio en la sobrevida^{16,21}.

El costo promedio de un mes de tratamiento con erlotinib equivale, en la República Argentina a 23.5 canastas básicas totales. Es decir que una familia tipo podría tener sus necesidades mínimas cubiertas durante casi dos años con el mismo dinero que necesitaría para solventar los gastos de solo un mes de tratamiento con este fármaco.

Tabla VI. Comparación de la relación Eficacia- Riesgo- Costo de los diferentes esquemas de tratamiento del CPCNP.

PATOLOGÍA	ESQUEMA DE TRATAMIENTO		EFICACIA			SEGURIDAD	COSTO \$ (US\$)*
			Sobrevida global	Sobrevida libre de progresión	Tasa de respuesta tumoral		
CPCNP	1ra.línea	V+C	Aumento de 2 meses respecto al tratamiento con V, y de 1,8 meses respecto a C+Vindesina ¹⁴	Equiparable a otros esquemas de 1ra línea (4 meses) ¹³	Entre 4 y 16% mayor comparado con Carb+P y V sola, respectivamente ^{13,14}	Neutropenia, leucopenia, náuseas y vómitos ^{13,14}	2.479 (649) - 6.692 (1752)
	2da.línea	Docetaxel	Aumento de 2,9 meses respecto al BSC, y equiparable a V o Ifosfamida en pacientes con tratamiento previo ^{5,20}	Aumento de 3,9 meses respecto al BSC ²⁰	7,1% mayor comparado con BSC, y 5,9% mayor que V o Ifosfamida ^{5,20}	Neutropenia, neutropenia febril, neutropenia con infecciones, anemia, dosis dependiente ²⁰	4.863 (1273) - 11.057 (2895)
	3ra línea	Erlotinib	Aumento de 2 meses respecto a placebo ²¹	Aumento de 0,4 meses respecto a placebo ²¹	7,2 mayor a placebo ²¹	Rash, diarrea, anorexia, efecto toxico ocular, infección ²¹	19.263 (5043) - 26.775 (7009)

* Redondeados al primer decimal. US\$= 3,82 \$; **CPCNP**: Cáncer de Pulmón células no pequeñas; **V+C**: **Vinorelbina**: 30mg/m2 vía ev, días 1 y 8 cada 21 días. **Cisplatino**: 100mg/m2 vía ev, días 1, 2 y 3 cada 21 días; **V**: Vinorelbina; **C**: cisplatino; **Carb+P**: **Carboplatino** AUC (área bajo la curva) 6 IV/ día 1, cada 21 días+ **Paclitaxel** 225 mg/ m2 durante 3 horas IV/ día 1. cada 21 días; **Docetaxel**: 75 mg/m2 vía ev cada 21 días; **BSC**: Best supportive care; **Erlotinib**: 150 mg vía oral, una vez por día.; ev=endovenosa.

Considerando los resultados previamente presentados y que erlotinib ha sido evaluado como tratamiento de segunda o tercera línea en pacientes con CPCNP en sólo un ensayo clínico en fase III, concluimos que por el momento el tratamiento con erlotinib no representa una alternativa costo-efectiva frente a los esquemas de tratamiento convencionales para un paciente con CPCNP en estadio avanzado (Ver tabla VI).

AGRADECIMIENTO

Se agradece el apoyo financiero de la Fundación FEMEBA (Fundación Federación Médica de la Provincia de Buenos Aires- Argentina) para la realización del trabajo.

REFERENCIAS

- Cancer Therapy Evaluation Program**, Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 3.0, DCTD, NCI, NIH, DHHS. March 31, 2003 (http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf), Publish Date: August 9, 2006.
- Chabner Bruce A, Amrein Philip C, Druker Brian J, Michaelson M. D, Mitsiades Constantine S, Goss Paul E, Ryan David P.** Antineoplastic Agents. En: Brunton L, Lazo J, Parker K. Goodman and Gilman's The Pharmacological basis of therapeutics. Decimoprimer edición. New York: McGRAW-HILL; 2006. p. 1315-1403.
- FDA Website.** Erlotinib Description. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2005/021743s003lbl.pdf
- Finley R, McCune J.** Lung Cancer. En: DiPiro J, Talbert R, Yee G, Matzke G, Wells B, Posey L. Pharmacotherapy. Sexta edición. New York: McGRAW-HILL; 2005. p. 2365- 2381.
- Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, Crawford J, Natale RR, Dunphy F, Kalman L, Miller V, Lee JS, Moore M, Gandara D, Karp D, Vokes E, Kris M, Kim Y, Gamza F, Hammershaimb L.** Randomized Phase III Trial of Docetaxel Versus Vinorelbine or Ifosfamide in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Platinum-Containing Chemotherapy Regimens. *J Clin Oncol.*, **18**:2354-2362, 2000.
- Gatzemeier U, Pluzanska A, Szczesna A, Kaukel E, Roubec J, De Rosa F, Milanowski J, Karnicka-Mlodkowski H, Pesek M, Serwatowski P, Ramlau R, Janaskova T, Vansteenkiste J, Strausz J, Manikhas GM, Von Pawel J.** Phase III study of erlotinib in combination with cisplatin and gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: the Tarceva Lung Cancer Investigation Trial. *J Clin Oncol.*, **25** (12):1545-1552, 2007.
- Herbst RS, O'Neill VJ, Fehrenbacher L, Belani CP, Bonomi PD, Hart L, Melnyk O, Ramies D, Lin M, Sandler A.** Phase II Study of Efficacy and Safety of Bevacizumab in Combination With Chemotherapy or Erlotinib Compared With Chemotherapy Alone for Treatment of Recurrent or Refractory Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.*, **25** (30): 4743-4750, 2007.
- Herbst RS, Prager D, Hermann R, Fehrenbacher L, Johnson BE, Sandler A, Kris MG, Tran HT, Klein P, Li X, Ramies D, Johnson DH, Miller VA.** TRIBUTE: a phase III trial of erlotinib hydrochloride (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.*, **23** (25):5892-5899, 2005.
- Hidalgo M, Siu LL, Nemunaitis J, Rizzo J, Hammond LA, Takimoto C, Eckhardt SG, Tolcher**

- A, Britten CD, Denis L, Ferrante K, Von Hoff DD, Silberman S, Rowinsky EK. Phase I and Pharmacologic Study of OSI-774, Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor, in Patients With Advanced Solid Malignancies. *J Clin Oncol.*, **19** (13): 3267-3279, 2001.
10. Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Erlotinib en el tratamiento del cáncer de pulmón avanzado. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N°55, Buenos Aires, Argentina. Agosto 2005.
 11. Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INDEC). Año 2008. Disponible en: <http://www.indec.gov.ar>
 12. Jemal, A, Siegel, R, Ward, E, Hao, Y, Xu, J, Murray, T and Thun, M. Cancer Statistics, *Cancer J Clin.*, **58**:71-96, 2008.
 13. Kelly K, Crowley J, Bunn PA Jr, Presant CA, Grevstad PK, Moynour CM, Ramsey SD, Wozniak AJ, Weiss GR, Moore DF, Israel VK, Livingston RB, Gandara DR. Randomized Phase III Trial of Paclitaxel Plus Carboplatin Versus Vinorelbine Plus Cisplatin in the Treatment of Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Southwest Oncology Group Trial. *J Clin Oncol.*, **19**:3210-3218, 2001.
 14. Le Chevalier T, Brisgand D, Douillard JY, Pujol JL, Alberola V, Monnier A, Riviere A, Lianes P, Chomy P, Cigolari S. Randomized study of Vinorelbine and cisplatin versus vindesine and cisplatin versus vinorelbine alone in advanced non-small-cell lung cancer: Results of a European multicenter trial including 612 patients. *J Clin Oncol.*, **12**: 360-367, 1994.
 15. Lilenbaum R, Axelrod R, Thomas S, Dowlati A, Seigel L, Albert D, Witt K, Botkin D. Randomized Phase II Trial of Erlotinib or Standard Chemotherapy in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer and a Performance Status of 2. *J Clin Oncol.*, **26**:863-869, 2008.
 16. Ming-Sound Tsao, Akira Sakurada, Jean-Claude Cutz, Chang-Qi Zhu, Suzanne Kamel-Reid, Jeremy Squire, Ian Lorimer Tong Zhang, Ni Liu, Manijeh Daneshmand, Paula Marrano, Gilda da Cunha Santos, Alain Lagarde, Frank Richardson, Lesley Seymour, Marlo Whitehead, Keyue Ding, Joseph Pater, Frances A. Shepherd, Erlotinib in Lung Cancer – Molecular and Clinical Predictors of Outcome. *N Engl J Med.*, **353**: 133-144, 2005.
 17. National Collaborating Centre for Acute Care, February 2005. Diagnosis and treatment of lung cancer. National Collaborating Centre for Acute Care, London. Available from: http://www.rcseng.ac.uk/publications/docs/lung_cancer.html/?searchterm=lung%20cancer.
 18. Organización Mundial de la Salud. Acción mundial contra el cáncer - Versión rev. Ginebra: OMS, 2005.
 19. Pérez-Soler R, Chachoua A, Hammond LA, Rowinsky EK, Huberman M, Karp D, Rigas J, Clark GM, Santabárbara P, Bonomi P. Determinants of Tumor Response and Survival With Erlotinib in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.*, **22** (16): 3238-3247, 2004.
 20. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M, Levitan N, Gressot L, Vincent M, Burkes R, Coughlin S, Kim Y, Berille J. Prospective Randomized Trial of Docetaxel Versus Best Supportive Care in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Platinum-Based Chemotherapy. *J Clin Oncol.*, **18**:2095-2103, 2000.
 21. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S, Campos D, Maoleekoonpiroj S, Smylie M, Martins R, van Kooten M, Dediu M, Findlay B, Tu D, Johnston D, Bezjak A, Clark G, Santabárbara P, Seymour L. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.*, **353**:123-132, 2005.
 22. The 6th Edition American Joint Committee of Cancer(AJCC) Cancer Staging Manual. 2002. Disponible en: <http://www.cancerstaging.org/products/pastedititions.html>
 23. Therasse P, Arbutk SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, Verweij J, Van Glabbeke M, van Oosterom AT, Christian MC, Gwyther SG. New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors. *J Natl Cancer Inst.*, **92**: 205-16, 2000.

Correspondencia: Dr. Gustavo Horacio Marín, Cátedra de Farmacología Básica. Facultad de Ciencias Medicas- Universidad Nacional de La Plata. Calle 122 y 60. La Plata, CP 1900. Argentina.

Correo electrónico: farmacomarin@yahoo.com.ar