

PEMETREXED en CPNM no escamoso

Informe para el Hospital Reina Sofía, basado en el Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía

1.- Identificación del fármaco:

Nombre Comercial: Alimta[®]
Presentaciones: Vial 500mg E/1
Laboratorio: Eli Lilly
Precio adquisición: PVL+ IVA: 1154 euros
Grupo Terapéutico: Código ATC: L01BA: Análogos de ácido fólico

2.- Solicitud:

Dr. Barneto Aranda. UGC Oncología Médica. Fecha solicitud: 14 junio 2010.

3.-Resumen de la justificación de la solicitud y del informe de evaluación

3.1. Justificación de la solicitud

El tratamiento actual del cáncer de pulmón no microcítico avanzado (CPNM) lo constituye la combinación de platino con gemcitabina, vinorelbina, o un taxano. Los resultados del ensayo fase III que ha comparado CisPlatino+gemcitabina vs Pemetrexed+ CisPlatino demuestran la no inferioridad en las variables de eficacia de forma global. El perfil de toxicidad de la rama con pemetrexed mostraba una buena tolerancia con menor toxicidad hematológica, menor necesidad de ajuste de dosis y de transfusiones.

En los pacientes cuya histología era no escamosa se encontró una mayor supervivencia global estadísticamente significativa favorable a pemetrexed

En definitiva aporta mayor eficacia en el subgrupo histológico no escamoso, mejor tolerabilidad, menor número de intervenciones de soporte y administración más conveniente que gemcitabina+cisplatino

3.2. Resumen del informe

Informe del Comité Actualización de la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía.

Un borrador de este informe fue expuesto públicamente para propuestas y alegaciones, y enviado por correo electrónico a las principales sociedades científicas relacionadas, el Grupo Hospitalario Andaluz de Evaluación de Medicamentos (GHEMA) y el laboratorio fabricante. Su repercusión se ha tenido en cuenta en el informe final:

Pemetrexed presenta una clara ventaja en supervivencia (mediana 3,7 meses) para los pacientes con cáncer de células grandes en primera línea, que se podrían beneficiar también de su uso en segunda línea. En adenocarcinoma, el beneficio en primera línea también existe, pero el aumento de supervivencia no alcanza los dos meses (1,7 meses; HR=0,84); estos pacientes no se benefician apenas de pemetrexed en segunda línea. Al no existir datos sobre calidad de vida y no darse un aumento de la supervivencia libre de progresión en estos pacientes, no podemos saber con qué calidad de vida se produce ese discreto aumento de supervivencia al usar pemetrexed en primera línea en pacientes con adenocarcinoma.

La alternativa de usar pemetrexed en monoterapia como pauta secuencial de mantenimiento tras cuatro ciclos basados en otras combinaciones con platino, rinde un importante incremento de la supervivencia (5,3 meses de mediana en adenocarcinoma).

La toxicidad de pemetrexed combinado con platino parece algo mejor que las combinaciones con gemcitabina en cuanto a reacciones hematológicas. La incidencia de neutropenia febril es inferior con pemetrexed. La incidencia de reacciones graves asociadas al tratamiento es similar para ambos regímenes.

La infusión de pemetrexed es corta (10 minutos) y sólo una vez c/21 días, frente a las dos administraciones que requiere gemcitabina. Esto supone una mayor comodidad para el

paciente. Como desventaja menos relevante, está la necesidad de tomar suplementos vitamínicos para disminuir la toxicidad.

El coste es mucho más elevado que las alternativas, y sólo resulta razonablemente eficiente para pacientes con cáncer de células grandes. El impacto global sobre el coste, de incluirlo en adenocarcinoma (49% de los pacientes en el estudio pivotal) sería muy superior al de incluirlo en carcinoma de células grandes (9% de pacientes); en adenocarcinoma, puede alcanzar 4,6 millones de euros en Andalucía, y unos 260 mil euros en un hospital mediano de 500 camas. Estos costes podrían reducirse teniendo en cuenta los costes asociados. La alternativa de usarlo en mantenimiento secuencial es mucho más costo-efectiva, debido a que su eficacia es netamente superior, aunque sea un 15% más costosa en términos globales en producto y pudiera serlo aún más teniendo en cuenta los costes asociados.

En cualquier caso, el elevado coste-eficacia incremental incide en la necesidad de utilizar el fármaco estrictamente en las condiciones en las que ha demostrado beneficio en los ensayos clínicos, seleccionando aquellos pacientes que más se benefician de su empleo y en la estrategia más eficaz y eficiente:

- En pacientes con CPNM no pretratado con quimioterapia, en estadio IIIB no candidatos a terapia curativa o IV, ECOG 0-1, con adecuada reserva medular ósea y aclaramiento de creatinina superior a 45 mL/min, que presenten:
 - Diagnóstico histológico de carcinoma de células grandes (preferentemente en primera línea): en combinación con cisplatino (75 mg/m²/21 días), durante un máximo de 6 ciclos. Podría usarse alternativamente como monoterapia en segunda línea.
 - Diagnóstico histológico de adenocarcinoma o carcinoma no escamoso sin que se pueda especificar más: en monoterapia secuencial de mantenimiento, hasta progresión, para pacientes que hayan recibido 4 ciclos de quimioterapia con un doblete basado en platino más gemcitabina o taxano, y que no presenten progresión de la enfermedad.
- La CFT informará a la Dirección de esta solicitud para recabar la autorización del Hospital dado el impacto económico que supondría (más de 500.000 euros al año)

4.-Farmacología

4.1.- Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación

EMA², AEMPS:

Mesotelioma pleural maligno

- Tratamiento, en combinación con cisplatino, de pacientes con mesotelioma pleural maligno no resecable que no han recibido quimioterapia previamente (Septiembre 2004).

Cáncer de pulmón no microcítico

- Tratamiento en primera línea, en combinación con cisplatino, de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico, salvo aquellos que tengan una histología predominantemente de célula escamosa (nueva indicación, Abril 2008).
- Tratamiento en segunda línea, en monoterapia, de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico (Septiembre 2004), salvo aquellos que tengan histología predominantemente de célula escamosa (restricción añadida en Abril 2008).
- El CHMP ha dado su opinión positiva (29.5.2009) para una nueva indicación³: Tratamiento de mantenimiento en monoterapia de cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico de histología no predominantemente escamosa, en pacientes cuya enfermedad no haya progresado inmediatamente tras quimioterapia basada en platino. El tratamiento de primera línea deberá ser un doblete de platino con gemcitabina, paclitaxel o docetaxel.

4.2.-Mecanismo de acción².

Los estudios *in vitro* han mostrado que pemetrexed se comporta como un antifolato multidiana inhibiendo la timidilato sintetasa (TS), la dihidrofolato reductasa (DHFR) y la glicinamida ribonucleótido formiltransferasa (GARFT), que son enzimas dependientes del folato, claves para la biosíntesis *de novo* de los nucleótidos de timidina y purina. Pemetrexed se transporta al interior de las células tanto mediante el transportador de folato reducido como mediante sistemas transportadores de membrana proteicos unidos a folato. Una vez en la célula, pemetrexed se convierte rápida y eficazmente en formas poliglutamato mediante la enzima folilpoliglutamato sintetasa. Las formas poliglutamato se retienen en las células y son inhibidores incluso más potentes de la TS y la GARFT. La poliglutamación es un proceso dependiente del tiempo y de la concentración que ocurre en las células tumorales y, en menor medida, en tejidos normales. Los metabolitos poliglutamados poseen una semivida intracelular más larga que se traduce en una acción del fármaco prolongada en las células malignas.

4.3 Posología, forma de preparación y administración².

Pemetrexed 500 mg/m²/21 días en perfusión intravenosa de 10 minutos, ya sea en monoterapia (pacientes pretratados) o en combinación con cisplatino (primera línea). La dosis recomendada de cisplatino es de 75 mg/m²/21 días en perfusión de dos horas, aproximadamente 30 minutos después de completar la perfusión de pemetrexed.

Para reducir la incidencia y gravedad de las reacciones adversas cutáneas, se administrarán corticoides (dexametasona 4 mg/12h o equivalente) el día anterior, el mismo día y el día después de la administración de pemetrexed. Para reducir la toxicidad, los pacientes tratados con pemetrexed deben recibir también diariamente ácido fólico por vía oral o un complejo polivitamínico que contenga ácido fólico (350 a 1.000 microgramos). Deben tomarse por lo menos cinco dosis de ácido fólico durante los siete días previos a la primera dosis de pemetrexed, y la dosificación debe continuar durante todo el tratamiento y durante 21 días después de la última dosis de pemetrexed. Los pacientes deben recibir también una inyección intramuscular de vitamina B12 (1.000 microgramos) en la semana anterior a la de la primera dosis de pemetrexed y a partir de ahí una vez cada tres ciclos. Tras la primera inyección de vitamina B12, las inyecciones posteriores se pueden administrar el mismo día que la perfusión de pemetrexed.

Ajuste de la dosis:

Los ajustes de la dosis al comienzo de un nuevo ciclo deben basarse en el nadir de los recuentos hematológicos o en la máxima toxicidad no hematológica del ciclo anterior. El tratamiento debe retrasarse hasta permitir un tiempo de recuperación suficiente. Después de la recuperación de la toxicidad los pacientes pueden volver a tratarse empleando las pautas de ajuste de dosis que aparecen en las tablas siguientes, ya sea usando pemetrexed como agente único o en combinación con cisplatino.

Ajustes posológicos de PEMETREXED en monoterapia o combinado con cisplatino		
TOXICIDAD HEMATOLOGICA		
Suspender si hay toxicidad 3-4 tras dos reducciones de dosis.		
Nadir <50.000 neutrófilos/mm ³ y ≥50.000 plaq./mm ³	75% dosis previa pemetrexed y cisplatino	
Nadir <50.000 plaquetas/mm ³	75% dosis previa pemetrexed y cisplatino	
Nadir <50.000 plaquetas/mm ³ con hemorragia	50% dosis previa pemetrexed y cisplatino	
TOXICIDAD NO HEMATOLOGICA		
Si existe grado 3 o superior (excepto neurotoxicidad), retrasar pemetrexed hasta recuperación. Suspender si hay toxicidad 3-4 tras dos reducciones de dosis.		
	Pemetrexed	Cisplatino
Grado 3-4, excepto mucositis	75% dosis previa	75% dosis previa
Diarrea que requiera hospitalización o grado 3-4	75% dosis previa	75% dosis previa
Mucositis grado 3-4	50% dosis previa	100% dosis previa
NEUROTOXICIDAD		
Suspender el tratamiento si aparece grado 3-4.		
Grado 2 CTC*	100% dosis previa pemetrexed y 50% cisplatino	

* Criterios Comunes de Toxicidad del NCI (1998).

Pacientes con disfunción renal: En estudios clínicos, los pacientes con un aclaramiento de creatinina ≤45 mL/min no requirieron ajustes de dosis. No existen suficientes datos sobre el uso de pemetrexed en pacientes con aclaramiento de creatinina inferior a 45 mL/min, por lo tanto no se recomienda el uso de pemetrexed en estos pacientes.

Pacientes con disfunción hepática: no se ha identificado ninguna relación entre la farmacocinética de pemetrexed y la AST (SGOT), la ALT (SGPT) o la bilirrubina total. Sin embargo, no se han estudiado específicamente pacientes con disfunción hepática tales como bilirrubina > 1,5 veces el límite superior de la normalidad y/o transaminasas > 3,0 veces el límite superior de la normalidad o ambas en ausencia de metástasis hepáticas, o transaminasas > 5,0 veces el límite superior de la normalidad en presencia de metástasis hepáticas.

4.4 Farmacocinética².

Volumen de distribución en estado de equilibrio: 9 L/m². Unión a proteínas: 81%. La unión a proteínas plasmáticas no se ve afectada de manera notable por los diferentes grados de disfunción renal.

Sufre un escaso metabolismo hepático. Es principalmente eliminado por vía urinaria; entre un 70 %-90 % de la dosis administrada se recupera inalterada en orina en las primeras 24 horas tras su administración. El aclaramiento sistémico total de pemetrexed es de 91,8 mL/min y la t_{1/2} es de 3,5 h en pacientes con función renal normal (aclaramiento de creatinina de 90 mL/min). La variabilidad del aclaramiento entre pacientes es moderada (19,3 %). El área bajo la curva de pemetrexed (AUC) y la concentración máxima en plasma, aumentan proporcionalmente con la dosis. Las propiedades farmacocinéticas de pemetrexed permanecen durante múltiples ciclos de tratamiento.

Las propiedades farmacocinéticas de pemetrexed no se ven influenciadas por la administración concomitante de cisplatino. Los suplementos con ácido fólico oral y vitamina B12 intramuscular no afectan a la farmacocinética de pemetrexed.

4.5 Características comparadas con otros medicamentos habitualmente disponibles para esta indicación.

Características comparadas con otros medicamentos similares			
Nombre	Cisplatino + Pemetrexed	Cisplatino + Gemcitabina	Cisplatino + Paclitaxel
Presentación	Pemetrexed viales 500 y 100 mg	Gemcitabina viales 2g, 1 g y 200 mg	Paclitaxel viales 300, 150, 100 y 30 mg
Posología	Cisplatino 75 mg/m ² Pemetrexed 500 mg/m ² día 1 Ciclo: 21 días	Cisplatino 100 mg/m ² día 1 Gemcitabina 1.000 mg/m ² días 1,8 y 15 Ciclo: 28 días (existen alternativas de 21 días)	Cisplatino 80 mg/m ² día 1 Paclitaxel 200 mg/m ² día 1 Ciclo: 21 días
Características diferenciales	Toxicidad: ver aptdo. 6.2.	Toxicidad: náuseas, vómitos, neutropenia, trombocitopenia. Disponible gemcitabina genérica.	Toxicidad: náuseas, vómitos, nefrotoxicidad. Disponible paclitaxel genérico.

Se usan también otros fármacos combinados con cisplatino, como vinorelbina o docetaxel⁵. Por otra parte, contamos con el régimen carboplatino + paclitaxel + bevacizumab, que no se considera como comparador al ser calificado por la GFTHA en Junio de 2008 como "B-1: no se incluye en la GFTHA por insuficiente evidencia de que exista una mejor relación eficacia/seguridad comparada con el tratamiento actual que se realiza en los hospitales"⁶.

5. Evaluación de la eficacia

5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Disponemos de los estudios pivotaes en el informe EPAR de la EMEA, tanto para primera línea como para pacientes refractarios², (publicados también ambos en *Journal of Clinical Oncology*^{7,8}), Una búsqueda de "pemetrexed" en Medline (Pubmed) con filtros de "clinical queries" para ensayos clínicos, realizada el 1.5.2009 arrojó 35 estudios, de los que sólo dos eran ensayos clínicos fase III de pemetrexed frente a otras alternativas en CPNM estadio III-IV, correspondiendo a los dos estudios pivotaes en primera y segunda línea.

Durante el período de revisión de este informe, se han presentado en el congreso ASCO 2009 los resultados de un ensayo clínico de pemetrexed en tratamiento de extensión tras no progresión a terapia basada platino⁹. De acuerdo con este estudio, el CHMP de la EMEA ha emitido un informe positivo para modificar las indicaciones de pemetrexed³.

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

Scagliotti G et al.^{7,2} Estudio pivotal de cisplatino (CDDP) más pemetrexed vs CDDP más gemcitabina en primera línea de CPNM avanzado o metastásico.

- Nº de pacientes: 1.725
- Diseño: Fase III, aleatorizado 1:1, no ciego. Estudio de no inferioridad; el objetivo es que el IC95% del HR para supervivencia global no supere el valor de 1,176 (equivalente a HR=0,85 en sentido inverso). Se realiza análisis preespecificado de supervivencia por subgrupos con factores balanceados en la aleatorización: edad, grupo étnico, tabaquismo e histología del tumor. Variables secundarias: supervivencia libre de progresión, tiempo hasta progresión, tiempo hasta fallo del tratamiento, tasa de respuesta objetiva, duración de la respuesta y toxicidad.
- Tratamiento grupo activo y control: Ambos grupos reciben máximo 6 ciclos de cisplatino 75 mg/m² el día 1 de un ciclo de 21 días; el grupo experimental recibe pemetrexed 500 mg/m² el día 1, y el grupo control recibe gemcitabina 1.250 m/m² los días 1 y 8. Ambos grupos reciben medicación con dexametasona, vitamina B12 y ácido fólico.
- Criterios de inclusión: Pacientes mayores de 18 años con CPNM no pretratado con quimioterapia, en estadio IIIB no candidatos a terapia curativa o IV, con al menos una lesión medible en una dimensión, ECOG 0-1, con adecuada reserva medular ósea y aclaramiento de creatinina superior a 45 mL/min; se permitía radioterapia previa si ésta había acabado 4 semanas antes del estudio y el paciente se había recuperado de sus efectos adversos.
- Criterios de exclusión: Neuropatía periférica de cualquier grado, metástasis cerebral progresiva o retención incontrolada de fluidos en tercer espacio, incapacidad de suspender AINE o de tomar corticoides, fólico o vitamina B12.
- Pérdidas: 22 (experimental)/34 (control) no recibieron tratamiento tras ser aleatorizados.
- Tipo de análisis: Por intención de tratar y por protocolo.

Resultados

Variable evaluada en el estudio	CDDP pemetrexed N=839	CDDP + gemcitabina N=830	Diferencia	P	NNT (IC 95%)
Resultado principal					
- Supervivencia global (mediana) No inferioridad: HR (IC95) < 1,176	10,3 meses	10,3 meses	0 meses HR=0,94 (IC95: 0,84-1,05)	<0,001 para no-inferior.	-
Resultados secundarios de interés					
- Supervivencia libre de progresión (mediana)	4,8 meses	5,1 meses	-0,3 meses; HR=1,04	n.s.	-
- Tasa de respuesta objetiva	30,6%	28,2%	2,4%	n.s.	-
- Duración de respuesta	4,5 meses	5,1 meses	-0,6 meses	n.s.	-
Resultados por subgrupos (% de cada subgrupo sobre total)					
- Supervivencia global (mediana)					
Adenocarcinoma (49%)	12,6 meses	10,9 meses	1,7 meses; HR=0,84	0,03	-
Carcinoma de cél. grandes (9%)	10,4 meses	6,7 meses	3,7 meses; HR=0,67	0,03	-
TOTAL no escamoso (58%)	11,8 meses	10,4 meses	1,4 meses; HR=0,81	0,005	-
Tumor escamoso (27%)	9,4 meses	10,8 meses	-1,4 meses; HR=1,23	0,05	-
No especificado (15%)	8,6 meses	9,2 meses	-0,6 meses; HR=1,08	n.s.	-
- Supervivencia libre de progresión					
TOTAL no escamoso	5,3 meses	4,7 meses	0,6 meses; HR=0,90	n.s.	-

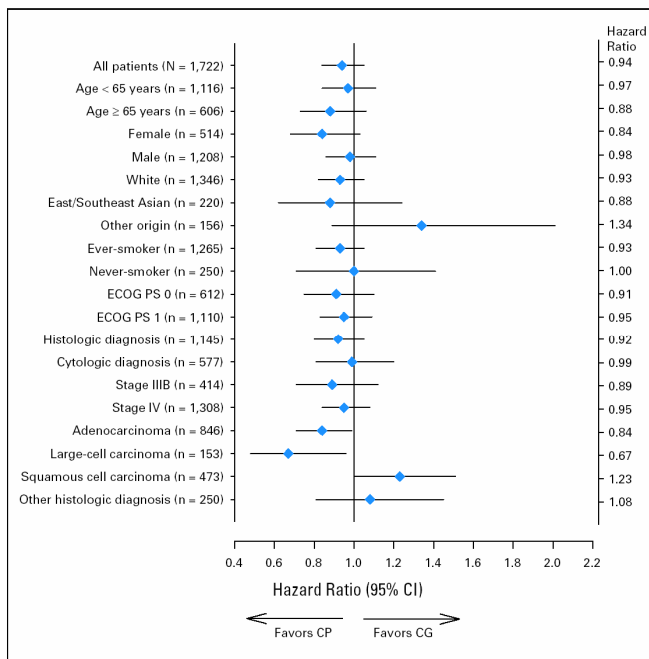
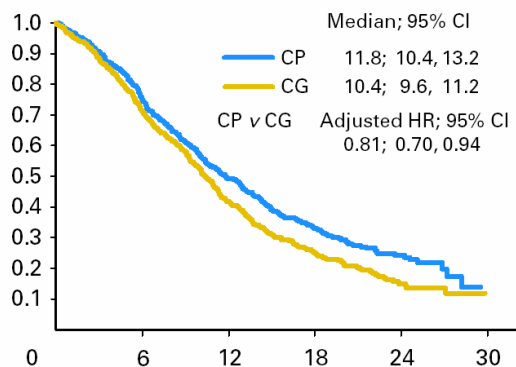


Fig. 2. HR para supervivencia global; Scagliotti et al.⁷

Fig. 1. Supervivencia en el subgrupo de pacientes con histología no escamosa (adenocarcinoma o tumor de células grandes), Scagliotti et al.⁷



No es el objetivo de este análisis de la nueva indicación de pemetrexed retomar los datos del estudio pivotal en segunda línea frente a docetaxel, que ya se analizaron para la GFTHA en un informe previo¹. No obstante, existe un reanálisis *post hoc* de los resultados de ese estudio en pacientes con histología no escamosa que puede tener interés, y sus resultados se consignan a continuación^{10,11}:

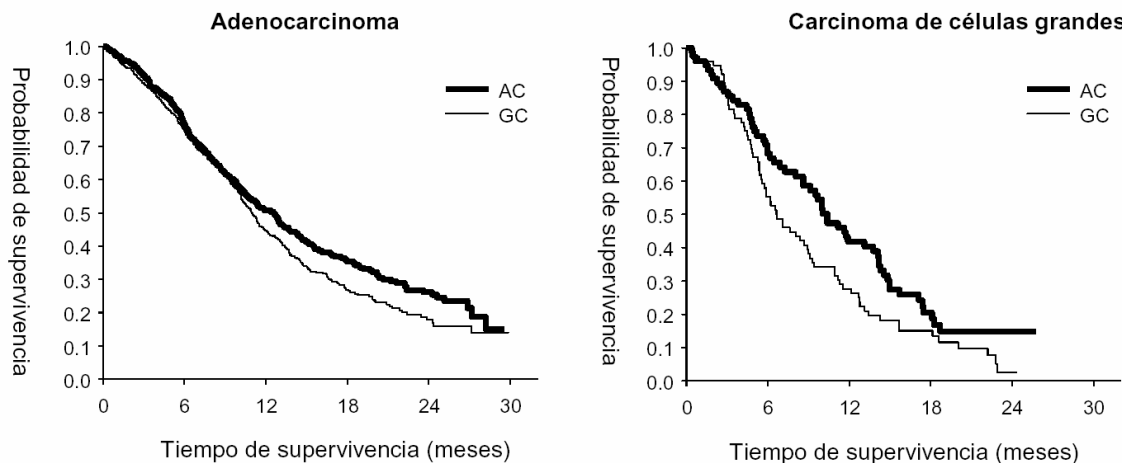


Fig. 3. Supervivencia global en los subgrupos de tumores no escamosos. Informe EPAR².

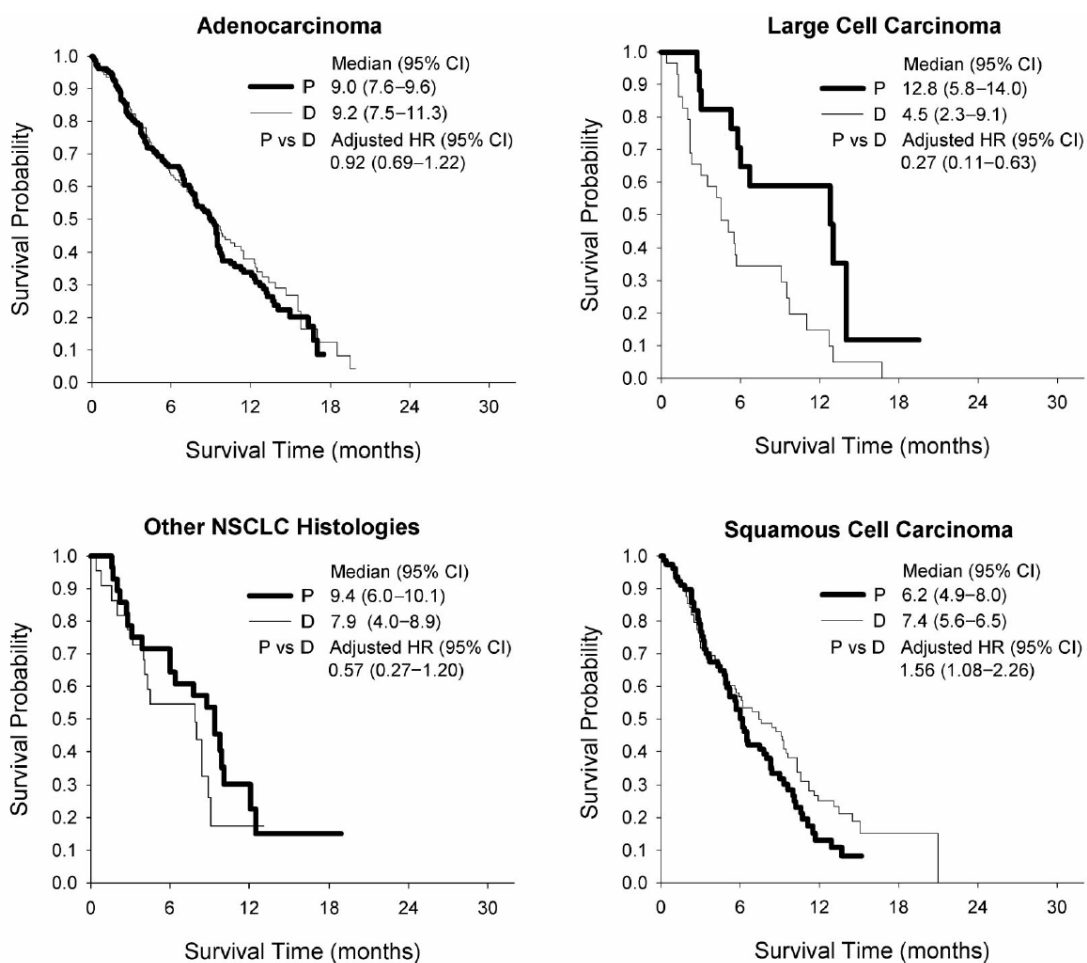


Fig.4. Reanálisis *post-hoc* por subgrupos del estudio pivotal en segunda línea. Tomado de Scagliotti et al.¹⁰ P: pemetrexed. D: docetaxel.

Ciuleanu T et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care (BSC) versus placebo plus BSC for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase III study⁹.

- Nº de pacientes: 663
- Diseño: Fase III, aleatorizado 2:1, doble ciego, multicéntrico controlado con placebo. Variable principal: supervivencia libre de progresión. Variable secundaria: supervivencia global, tasa de respuesta objetiva del tumor, seguridad y acontecimientos notificados por el paciente. Se realiza análisis por subgrupos histológicos, no se indica si pre-especificados o no.
- Tratamiento grupo activo y control: Ambos grupos reciben cuidados de soporte; un grupo recibe pemetrexed 500 mg/m² c/21 días y el otro, placebo, ambos hasta progresión. Ambos grupos reciben medicación con dexametasona, vitamina B12 y ácido fólico.
- Criterios de inclusión: Pacientes con CPNM en estadio IIIB o IV, que no han progresado tras 4 ciclos de tratamiento basado en platino. Antes de ser incluidos tenían que haber recibido al menos 4 semanas de radioterapia.
- Criterios de exclusión: otra enfermedad maligna, no poder tomar corticoides, vitamina B12 o ácido fólico, insuficiencia cardiaca no controlada, metástasis cerebrales, fluidos en el tercer espacio, embarazo o lactancia.
- Pérdidas: 394 en el grupo de Pemetrexed y 194 en el grupo control no recibieron ningún tratamiento tras la aleatorización. 434 en el grupo de Pemetrexed y 220 en el de placebo interrumpieron el tratamiento en cada grupo
- Tipo de análisis: por intención de tratar.

Resultados

Variable evaluada en el estudio	Pemetrexed N=441	Placebo N=222	Diferencia	P	NNT
Resultados					
- Supervivencia global (OS, mediana)	13,4 meses	10,6 meses	2,8 meses HR=0,79 (IC95%:0,65-0,95)	0,012	-
- Supervivencia libre de progresión (PFS, mediana)	4,3 meses	2,6 meses	1,7 meses HR=0,50	<0,0001	-
- Respuesta (RC+RP+EE)	51,7%	33,3%	18,4%	<0,001	5-6
Resultados por subgrupos (% de cada subgrupo sobre total)					
- Supervivencia global (mediana)					
Adenocarcinoma (50%)	16,8 meses	11,5 meses	5,3 meses; HR=0,73	0,026	-
Carcinoma de cél. grandes (3%)	8,4 meses	7,9 meses	0,5 meses; HR=0,67	0,1 (n.s.)	-
TOTAL no escamoso(53%)	15,5 meses	10,3 meses	5,2 meses; HR=0,70	0,002	-
Tumor escamoso (27%)	9,9 meses	10,8 meses	-0,9 meses; HR=1,07	0,7 (n.s.)	-
Otros (20%)	11,3 meses	7,7 meses	3,6 meses; HR=0,61	0,025	-
- Supervivencia libre de progresión					
Adenocarcinoma	4,7 meses	2,6 meses	2,1 meses; HR=0,45	<0,00001	-
Carcinoma de cél. grandes	3,5 meses	2,1 meses	1,4 meses; HR=0,40	0,1 (n.s.)	-
TOTAL no escamoso	4,5 meses	2,6 meses	1,9 meses; HR=0,44	<0,00001	-
Tumor escamoso	2,8 meses	2,6 meses	0,2 meses; HR=0,039	0,69	-
Otros	4,2 meses	2,8 meses	1,4 meses; HR=0,43	0,0002	-

5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

Nos referimos en este apartado al estudio pivotal en primera línea⁷, salvo cuando se especifica otra cosa.

- **Validez interna.** El análisis de no-inferioridad es correcto, y también el análisis de mortalidad por subgrupos, ya que se encontraba pre-especificado y fue tenido en cuenta en la aleatorización. La falta de enmascaramiento parece justificada por la complejidad del manejo de citostáticos y no se espera que influya de forma importante en los resultados, teniendo en cuenta, además, que la variable principal es supervivencia.
- **Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital.** El comparador (cisplatino más gemcitabina) es una alternativa adecuada, que se encuentra entre las más eficaces combinaciones basadas en platino¹². La pauta original de cisplatino más gemcitabina emplea dosis superiores de cisplatino (100 en lugar de 70 mg/m²), con un ciclo de 4 semanas en lugar de 3 (gemcitabina 1.000 mg días 1, 8 y 15 en lugar de 1.250 mg días 1y 8). Sin embargo, la pauta de 3 semanas usada aquí ha mostrado eficacia similar a otros esquemas habitualmente utilizados y parece considerada generalmente como una buena alternativa^{13,14,15}, por lo que la estimamos un comparador adecuado.

La determinación histológica en la práctica hospitalaria no siempre se especifica tanto como en este estudio. Se trata de un punto crítico, porque ya hemos visto que en el

subgrupo de histología no especificada, los resultados no son favorables a pemetrexed; éstos sólo lo son en aquellos pacientes en los que se ha especificado adenocarcinoma o tumor de células grandes.

- **Relevancia clínica de los resultados.** La variable de supervivencia tiene una máxima relevancia clínica. El resultado global de no inferioridad no aporta información para cambiar la práctica clínica, pero el resultado significativo del subgrupo de cáncer no escamoso aporta una mejora discreta en eficacia (1,4 meses más de mediana de supervivencia; HR=0,81), y sobre todo en cáncer de células grandes (3,7 meses; HR=0,67), que debe ser tomada en consideración.

Esto es consistente con el reanálisis de subgrupos del estudio pivotal en segunda línea, que muestra una mayor supervivencia en pacientes con histología no escamosa (9,3 vs. 8,0 meses, HR=0,78; IC95% 0,61-1,00)^{10,11}. La validez interna del reanálisis es muy limitada, ya que éste es *post-hoc*, no preespecificado; los subgrupos no se consideraron en la aleatorización, y por tanto no tiene mayor validez interna que la de un estudio cuasi-experimental, no aleatorizado. En este caso, la mejora en supervivencia en el conjunto de carcinomas no escamosos, se debe exclusivamente a la observada en el cáncer de células grandes (ver Fig. 4). No se podría esperar beneficio alguno de un posicionamiento de pemetrexed en segunda línea para adenocarcinoma. En cambio, en los pacientes con carcinoma de células grandes que llegan a recibir una segunda línea con pemetrexed, el beneficio podría ser muy patente (8,3 meses de diferencia de medianas de supervivencia; HR=0,27; estadísticamente significativo).

Se ha hipotetizado que, dado que los tumores escamosos poseen una mayor expresión de timidilatosintasa, esto reduciría su sensibilidad a pemetrexed^{11,16}.

No se aportan datos de calidad de vida. Esto es importante en CPNM metastásico, situación en el que la calidad de vida puede empeorar considerablemente, lo que relativizaría mucho el beneficio de una ganancia en supervivencia. Teniendo en cuenta que la supervivencia libre de progresión no mejora en CPNM no escamoso, la ganancia en supervivencia es fundamentalmente posterior a la progresión del tumor¹⁷. Para valorar bien la relevancia clínica deberíamos saber con qué calidad de vida se produce el aumento de 1,4 meses en la mediana de supervivencia.

En consecuencia, consideramos que los resultados son clínicamente relevantes en carcinoma de células grandes (3,7 meses de diferencia de medianas de supervivencia, HR=0,67), pero el beneficio es mucho más discreto (1,7 meses) para adenocarcinoma, situación en la que, con un HR=0,84, el uso de pemetrexed está prácticamente en el límite de la relevancia clínica.

Los siguientes cuestionarios y escalas de valoración se presentan en forma de anexo, al final de este informe de evaluación:

- Cuestionario de validez de ensayos de equivalencia
- Cuestionario de aplicabilidad

En el ensayo de pemetrexed en monoterapia como tratamiento de extensión, llama la atención que se utilice tras no progresión a cuatro ciclos de platino, cuando generalmente se pone un objetivo de seis ciclos: ¿qué habría ocurrido si se siguiera hasta seis ciclos en la rama control?

Los resultados de este estudio son muy importantes en adenocarcinoma (5,3 meses más de supervivencia), lo que introduce una nueva estrategia en el manejo del CPNM no escamoso que responde a platino. En la gráfica siguiente, perteneciente al estudio pivotal de Scagliotti⁷, observamos que aproximadamente el 75% de pacientes con CPNM no escamoso se mantiene sin progresión tras 4 ciclos de terapia basada en cisplatino (unos 3 meses).

Puesto que la supervivencia libre de progresión es igual en ambos brazos (pemetrexed y gemcitabina), no es esperable que el tratamiento con pemetrexed desde el principio facilite que haya más pacientes candidatos a tratamiento de mantenimiento.

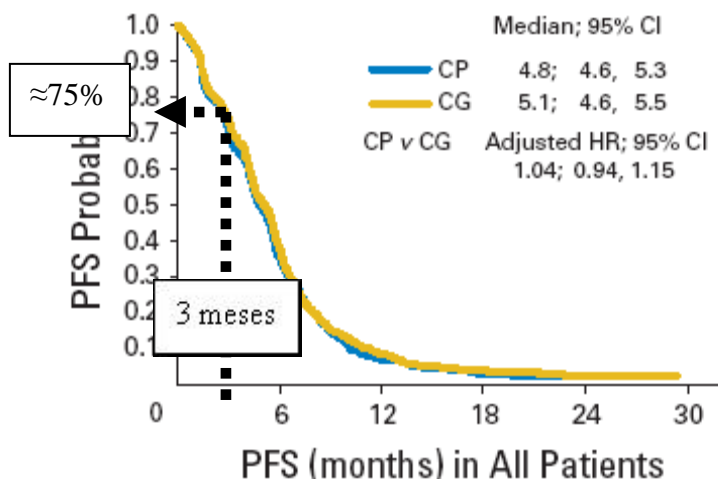


Fig. 5.
Modificado de Scagliotti et al.⁷

¿Cuál sería el resultado de supervivencia si usáramos cisplatino más pemetrexed en primera línea (sólo cuatro ciclos) y luego pemetrexed en mantenimiento en pacientes sin progresión de la enfermedad? No lo sabemos. Pudiera ser que parte de los 1,7 meses de supervivencia adicional obtenidos con 6 ciclos se mantuvieran con cuatro ciclos y luego se sumaran a los 5,3 meses adicionales por el mantenimiento con pemetrexed. Pero también es posible que no se adicionaran, o que incluso el mantenimiento secuencial con pemetrexed no presentara tan buenos resultados en pacientes que ya han experimentado este fármaco. Para reproducir los buenos resultados de este estudio habría que emplear la misma estrategia (que es secuencial). Por tanto, la opción no secuencial (cisplatino+ pemetrexed en primera línea 4 ciclos y luego pemetrexed en monoterapia de mantenimiento tras progresión), no se incluye en las indicaciones aprobadas y no parece sostenible hasta que no dispongamos de un estudio específico, que según nuestras informaciones estaría aún en fase de diseño. El tratamiento de mantenimiento secuencial con pemetrexed supone una estrategia alternativa al tratamiento con pemetrexed desde el inicio.

En carcinoma de células grandes, el estudio no tiene poder estadístico suficiente y no detecta diferencias. En estos pacientes existe una evidencia superior y clínicamente relevante con el uso en primera línea que con el uso secuencial en mantenimiento.

5.3 Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones

No procede.

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

- Evaluaciones previas en formato Génesis: existe una evaluación previa del Instituto Catalán de Oncología⁵. Este informe reconoce la eficacia superior de pemetrexed en CPNM no escamoso, pero no figura la decisión tomada.
- NICE: Un análisis provisional del NICE reconoce también la superioridad de pemetrexed en supervivencia y en seguridad, pero critica la falta de datos sobre calidad de vida. Su decisión (del informe provisional disponible hasta la fecha) es no recomendar pemetrexed en CPNM¹⁷.
- NCCN: La Guía para CPNM, actualizada en 2009, contempla, entre las distintas posibilidades para primera línea en CPNM avanzado o metastásico, el uso de cisplatino + pemetrexed en carcinoma no escamoso.

6. Evaluación de la seguridad

6.1. Descripción de los efectos adversos más significativos (por su frecuencia o gravedad)

En los estudios realizados hasta la comercialización, los efectos adversos más frecuentes son toxicidad hematológica, alopecia, emesis y astenia. En la tabla adjunta se expone la incidencia comparada de efectos adversos. Los datos descritos en la tabla reflejan la exposición de pemetrexed + cisplatino en 839 pacientes con CPNM no microcítico que recibieron 6 ciclos de tratamiento en primera línea. Como puede observarse, aparecen diferencias estadísticamente significativas en la toxicidad hematológica, pirexia y alopecia favorables a la combinación con pemetrexed, así como en anorexia, insuficiencia renal aguda y náuseas, desfavorables. No se constató diferencia en la incidencia de reacciones adversas graves atribuidas a ambos tratamientos.

Scagliotti G et al. Datos del informe EPAR²

Estudio pivotal de cisplatino (CDDP) más pemetrexed vs CDDP más gemcitabina en primera línea de CPNM avanzado o metastásico.

Resultados de seguridad

Variable de seguridad evaluada en el estudio	Pemetrexed + CDDP N=839	Gemcitabina + CDDP N=830	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto	P	NNH o NND (IC 95%)
Reacciones adversas graves (RAG) posiblemente atribuidas al fármaco²					
- Pacientes con ≥1RAG	16,6%	16,4%	0,2% (-3,4 a 3,7%)	n.s.	-
- Retirada por RAG	1,8%	2,8%	-1,0% (-2,4 a 0,5%)	n.s.	-
- Muertes	1,1%	0,7%	0,4% (-0,5 a 1,2%)	n.s.	-
- Vómitos	4,1%	2,8%	1,3% (-0,5 a 3%)	n.s.	-
- Anemia	2,6%	3,4%	-0,6% (-2,4% a 0,9%)	n.s.	-
- Trombocitopenia	1,9%	3,4%	-1,5% (-3,0 a 0,1%)	n.s.	-
- Neutropenia febril	1,1%	3,0%	-1,9% (-0,6 a -3,3%)	0,005	52 (30-171)
- Anorexia	1,3%	0,1%	1,2% (0,4 a 2,0%)	0,006	84 (50-259)
- Pirexia	0,1%	1,2%	-1,1% (-0,3 a -1,9%)	0,006	92 (54 a 325)
- Insuficiencia renal aguda	0,7%	0,0%	0,7% (0,1 a 1,3%)	0,031	140 (78-690)
- Insuficiencia renal	0,6%	0,7%	-0,1% (-0,9 a 0,6%)	n.s.	-
Toxicidades de grado 3 y 4 con al menos un 3% en una rama⁶					
HEMATOLÓGICAS					
- Neutropenia	15,1%	26,7%	-11,6%	<0,001	9
- Anemia	5,6%	9,9%	-4,3%	0,001	23
- Trombocitopenia	4,1%	12,7%	-8,6%	<0,001	12
- Leucopenia	4,8%	7,6%	-2,8%	0,019	36
NO HEMATOLÓGICAS					
- Neutropenia febril	1,3%	3,7%	-2,4%	0,002	42
- Alopecia (cualquier grado)	11,9%	21,4%	-9,5%	<0,001	11
- Náuseas	7,2%	3,9%	3,3%	0,004	30
- Vómitos	6,1%	6,1%	0,0%	n.s.	-
- Deshidratación (cualquier grado)	3,6%	2,0%	1,6%	n.s.	-
- Fatiga	6,7%	4,9%	1,8%	n.s.	-

Intervalos de confianza calculados por los autores de esta revisión. En negativo se presentan los valores de RAR favorables a la combinación con pemetrexed.

Ciuleanu T et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care (BSC) versus placebo plus BSC for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase III study⁹.

Variable de seguridad evaluada en el estudio	Pemetrexed N=441	Placebo N=222	RAR Diferencia Riesgo Absoluto	P	NNH o NND
- Toxicidad grado 3-4 relacionada con el fármaco	16%	4%	12%	<0,001	8
Fatiga	5%	<1%	5-4%	0,001	-
Neutropenia	3%	0%	3%	0,006	33

7. Evaluación del coste

7.1-Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental. Comparación con la terapia de referencia o alternativa a dosis usuales.

Consideramos que el coste de cisplatino es igual en las distintas opciones. Las dosis se han calculado para 1,65 m² de superficie corporal, y los costes se estiman suponiendo un máximo aprovechamiento de los viales. Para el precio se ha tomado el coste oficial de la presentación más económica hasta la fecha; teniendo en cuenta la oferta que pueda disponer el hospital en concreto para gemcitabina y paclitaxel.

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s			
	Medicamento		
	Pemetrexed (+CDDP) Presentación	Gemcitabina (+CDDP) Presentación	Paclitaxel (+CDDP) Presentación
Precio unitario (PVL+IVA)	1295,75€ vial 500 mg 2,591€/mg	57,65€ vial 2 g 31,19€ vial 1g	38,8 € vial 300mg 0,127 €/mg
Posología (ciclos de 21 días)	500 mg/m ² (825 mg) día 1	1.250 mg/m ² (2.062,5 mg) días 1 y 8	200 mg/m ² (330 mg) día 1
Coste/ciclo	2.137,57€	120 €	42,67 €
Coste tratamiento completo 6 ciclos*	12.825€	720 €	256 €

* Aunque la mediana de ciclos utilizados es de 5, esto se refiere al global de los pacientes, e incluye pacientes con carcinoma escamoso que tienen una progresión mucho más rápida y que, por tanto, reciben menos ciclos. La mediana de supervivencia libre de progresión en carcinoma no escamoso supera ampliamente los 126 días (6 ciclos), lo que nos hace pensar que la mayor parte de los pacientes con carcinoma no escamoso recibió los 6 ciclos establecidos como objetivo.

Coste incremental respecto a la terapia de referencia: >12.000 €.

Este coste incremental podría ser inferior teniendo en cuenta algunos costes asociados: la menor incidencia de efectos adversos en la rama de pemetrexed, que supondría una reducción de medicación concomitante, así como el coste de la administración de gemcitabina en hospital de día, el día 8 de cada ciclo (6 administraciones por tratamiento). Existen otros costes asociados aún más difíciles de conocer y valorar, como el coste de la atención médica a pacientes que aumentan su supervivencia a pesar de haber presentado progresión tumoral.

En mantenimiento (pemetrexed en monoterapia con la misma pauta), el tratamiento dura una mediana de 4,6 meses (6,6 ciclos). Esto supone un coste del tratamiento completo de 14.108€. A esto habría que restar los ciclos 5º y 6º de quimioterapia con doblete basado en platino no superior de media a 500-1000 €/ciclo. Asumimos el valor de coste incremental aproximado de 13.500€, con un error probablemente inferior al 5%.

7.2.a-Coste Eficacia Incremental (CEI). Datos propios.

Los cálculos siguientes presuponen que la diferencia de medianas de supervivencia estima aproximadamente el incremento medio de supervivencia en los pacientes analizados.

Coste Eficacia Incremental (CEI)						
Variables binarias						
Referencia	Tipo de resultado	VARIABLE evaluada	Medicamento con que se compara	Incremento (mediana)	Coste incremental	CEI
Estudio pivotal en primera línea ⁷	TOTAL no escamosos	Supervivencia	Gemcitabina	1,4 meses	12.105€	8.646/mes 103.757€/año
	Adenocarcinoma	Supervivencia	Gemcitabina	1,7 meses	12.105€	7.120/mes 85.447 €/año
	Células grandes	Supervivencia	Gemcitabina	3,7 meses	12.105 €	3.272/mes 39.260 €/año
Estudio de mantenimiento secuencial en primera línea ⁹	Adenocarcinoma	Supervivencia	Placebo	5,2 meses	13.500€	2.596€/mes 30.586 €/año

Interpretación: Según los datos de eficacia del ensayo pivotal en primera línea y el coste del tratamiento, por cada mes adicional de supervivencia, el coste adicional estimado es de 8.646€ (103.7572€/año). Esto parece encontrarse por encima de los dinteles de eficiencia

habitualmente utilizados (30.000-50.000€/QALY). En el subgrupo de tumores de células grandes, el coste adicional es menor debido a una mayor eficacia: 39.260 €/año, que puede considerarse dentro de los márgenes usuales de eficiencia; no así en el subgrupo de adenocarcinoma. En este último, para que el tratamiento se acercara a los dinteles de eficiencia usualmente utilizados, tendría que reducirse al menos a la mitad el coste del fármaco. La opción alternativa, pemetrexed en monoterapia como mantenimiento en pacientes que no progresan a 4 ciclos de terapia basada en platino, sería mucho más eficiente (30.586€/año de vida ganado).

7.2.b-Coste eficacia incremental estudios publicados

El estudio “Cost-Effectiveness of Pemetrexed Plus Cisplatin as First-Line Therapy for Advanced Nonsquamous Non-small Cell Lung Cancer” de Klein R et al. publicado en noviembre de 2009, se compara el impacto de dos años de tratamiento con Cis/Pem frente a otras tres alternativas comercializadas en EEUU. Los datos los obtuvieron del ensayo que compara directamente Cis/Gem frente a Cis/Pem y de un modelo de comparación de tratamientos mixto. El coste incremental por año de vida ganado en todos los cancer de pulmón es de 104,577\$ para Cis/Pem frente a Cis/Gem y de 231,291\$ para Cis/Pem frente a Carb/Pac. En el subtipo preespecificado de tumor no escamoso el coste incremental por año de vida ganado es de 83,537\$ para Cis/Pem frente a Cis/Gem y de 178,613\$ para Cis/Pem frente a Carb/Pac.

TABLE 1. General Description of the Base Case Model

Parameter	Base Case Value
Study therapies and dose per 3-wk cycle	Cis/Pem—Cis: 75 mg/m ² with 1 treatment per cycle, Pem: 500 mg/m ² with 1 treatment per cycle Cis/Gem—Cis: 75 mg/m ² with 1 treatment per cycle, Gem: 1250 mg/m ² with 2 treatments per cycle Carb/Pac—Carb: 100 mg per AUC (assumed to be 6 mg/mL min) with 1 treatment per cycle, Pac: 200 mg/m ² with 1 treatment per cycle Carb/Pac/Bev—Carb: 100 mg per AUC (assumed to be 6 mg/mL min) with 1 treatment per cycle, Pac: 200 mg/m ² with 1 treatment per cycle, and Bev: 15 mg/kg with 1 treatment per cycle Bev maintenance—15 mg/kg with 1 treatment per cycle
Patient population	Chemotherapy-naïve patients with stage IIIB/IV NSCLC with nonsquamous cell histology (i.e., adenocarcinoma, large cell carcinoma, or not otherwise specified). Patient characteristics were representative of the head-to-head phase 3 clinical trial of Cis/Pem versus Cis/Gem ¹² and included an ECOG performance status of 0 or 1, median age of 61 yr, 70% male, and 78% white.
Body surface area (BSA)	1.8 m ² for all regimens
Model perspective	U.S. payer
Time horizon	2 yr
Benefits	Tumor response rate Progression rate Cost per life-year gained Cost per quality-adjusted life-year gained
Costs	NSCLC-related direct health care costs including chemotherapy, costs of premedication, administration of chemotherapy, laboratory monitoring, treating common adverse events, subsequent therapies, direct care for disease-related morbidity, and end-of-life care
Discount rate	None

AUC, target area under the concentration versus time curve in mg/mL min; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; NSCLC, non-small cell lung cancer.

TABLE 5. Cost-Effectiveness of First-Line Chemotherapy in All Patients with Stage IIIB/IV NSCLC^a at Two yr

Cost-Effectiveness Analysis	Cost (\$)	Life-Years	ICER (\$)
Cis/Gem	61,535	0.9102	
Carb/Pac	50,283	0.8882	
Cis/Pem	66,606	0.9587	
Incremental Cis/Pem to Cis/Gem	5072	0.0485	104,577
Incremental Cis/Pem to Carb/Pac	16,323	0.0706	231,291
Cost-Utility Analysis	Cost (\$)	QALYs	ICUR (\$)
Cis/Gem	61,535	0.4661	
Carb/Pac	50,283	0.4469	
Cis/Pem	66,606	0.4943	
Incremental Cis/Pem to Cis/Gem	5072	0.0282	179,597
Incremental Cis/Pem to Carb/Pac	16,323	0.0475	343,870

^a Includes both squamous and nonsquamous histology.
Carb, carboplatin; Cis, cisplatin; Gem, gemcitabine; ICER, incremental cost-effectiveness ratio; ICUR, incremental cost-utility ratio; Pac, paclitaxel; Pem, pemetrexed; QALY, quality-adjusted life-year.

7.3. Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anuales.

El solicitante cifra en 40 pacientes al año los que tendrían CPNM de histología no escamosa. Según los datos de los estudios, la mayoría son de tipología de adenocarcinoma

Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento				
Nº anual de pacientes	Coste incremental por paciente	Incremento supervivencia por paciente (años)	Impacto económico anual	Unidades de eficacia anuales
35 adenocarcinomas	12.105 €	0,142	423.675 €	4,97 años
5 carc. Cél. Grandes	12.105 €	0,308	60. 525 €	1,54 años
Total 40 no escamosos (usando pemetrexed en primera línea en ambos)	12.105 €		484.200 €	6,51 años
Alternativa: Mantenimiento: 35 adenocarcinomas que no progresan tras 4 ciclos de platino con otro agente	13.500€	0,442	472.500 €	15,47 años
Total 40 no escamosos (usando pemetrexed en mantenimiento en adenocarcinoma)			533025 €	17,01 años

Interpretación. Se estima que durante un año serían tratados en el hospital un total de 40pacientes con pemetrexed en primera línea. El coste anual adicional sería de cerca de 425.000 €. El beneficio durante el periodo de un año sería de 6,5 años de vida ganados. Con la estrategia alternativa (mantenimiento secuencial en adenocarcinoma), el coste sería de 48.825 € más, pero la supervivencia ganada aumentaría en 11 años más.

8. Conclusiones

8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.

EFICACIA: Es clara la ventaja en supervivencia (mediana 3,7 meses) para los pacientes con cáncer de células grandes en primera línea. Estos pacientes se podrían beneficiar también de su uso en segunda línea, si bien la evidencia en primera línea es de mayor nivel. En adenocarcinoma, el beneficio en primera línea también existe, pero el aumento de supervivencia no alcanza los dos meses (1,7 meses; HR=0,84); estos pacientes no se benefician apenas de pemetrexed en segunda línea. Al no existir datos sobre calidad de vida y no darse un aumento de la supervivencia libre de progresión en estos pacientes, no podemos saber con qué calidad de vida se produce ese discreto aumento de supervivencia al usar pemetrexed en primera línea en pacientes con adenocarcinoma.

La alternativa de usar pemetrexed en monoterapia como pauta secuencial de mantenimiento tras cuatro ciclos basados en otras combinaciones con platino, sí rinde un importante incremento de la supervivencia (5,3 meses de mediana en adenocarcinoma).

SEGURIDAD: La toxicidad de pemetrexed combinado con platino parece algo mejor que las combinaciones con gemcitabina en cuanto a reacciones hematológicas. La incidencia de neutropenia febril es inferior con pemetrexed (NND: 42-52). La incidencia de reacciones graves asociadas al tratamiento es similar para ambos regímenes.

COMODIDAD: La infusión de pemetrexed es corta (10 minutos) y sólo una vez c/21 días, frente a las dos administraciones que requiere gemcitabina. Esto supone una mayor comodidad para el paciente. Como desventaja menos relevante, está la necesidad de tomar suplementos vitamínicos para disminuir la toxicidad.

COSTE: El coste es mucho más elevado que las alternativas, y sólo resulta razonablemente eficiente para pacientes con cáncer de células grandes. El impacto global sobre el coste, de incluirlo en adenocarcinoma (49% de los pacientes en el estudio pivotal) sería muy superior al de incluirlo en carcinoma de células grandes (9% de pacientes); en adenocarcinoma, puede alcanzar 4,6 millones de euros en Andalucía, y unos 260 mil euros en un hospital mediano de 500 camas. Estos costes podrían reducirse teniendo en cuenta los costes asociados. La alternativa de usarlo en mantenimiento secuencial es mucho más costo-efectiva, debido a que su eficacia es netamente superior, aunque sea un 15% más costosa en términos globales en producto y pudiera serlo aún más teniendo en cuenta los costes asociados.

En cualquier caso, el elevado coste-eficacia incremental incide en la necesidad de utilizar el fármaco estrictamente en las condiciones en las que ha demostrado beneficio en los ensayos clínicos, seleccionando aquellos pacientes que más se benefician de su empleo y en la estrategia más eficaz y eficiente.

- La propuesta de los autores del informe es que sea clasificado como:

D.- SE INCLUYE EN LA GFT *con* recomendaciones específicas.

Se requerirá autorización de la Dirección Gerencia para el mismo dado el impacto económico que conlleva.

8.2 Lugar en terapéutica. Condiciones de uso en el hospital. Aplicación de los datos y conclusiones al hospital.

- En pacientes con CPNM no pretratado con quimioterapia, en estadio IIIB no candidatos a terapia curativa o IV, ECOG 0-1, con adecuada reserva medular ósea y aclaramiento de creatinina superior a 45 mL/min, que presenten:
 - Diagnóstico histológico de carcinoma de células grandes (preferentemente en primera línea): en combinación con cisplatino (75 mg/m²/21 días), durante un máximo de 6 ciclos. Podría usarse alternativamente como monoterapia en segunda línea.
 - Diagnóstico histológico de adenocarcinoma o carcinoma no escamoso sin que se pueda especificar más: en monoterapia secuencial de mantenimiento, hasta progresión, para pacientes que hayan recibido 4 ciclos de quimioterapia con un doblete basado en platino más gemcitabina o taxano, y que no presenten progresión de la enfermedad.

9. Bibliografía

1. Pemetrexed. Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica. Hospital Universitario "Reina Sofía". GFTHA, Dic. 2005. Disponible: <http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/publicaciones/listado.asp?mater=10> [consultado: 1.5.2009].
2. Alimta[®]. European Public Assessment Report. Disponible: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/alimta/alimta.htm> [consultado: 1.5.2009].
3. Post-authorisation summary of positive opinion for Alimta. EMEA/CHMP/331827/2009.
4. Alimta[®]. FDA. Disponible: <http://www.accessdata.fda.gov/Scripts/cder/DrugsatFDA/index.cfm?fuseaction=Search.Overview&DrugName=ALIMTA> [consultado: 1.5.2009].
5. Pemetrexed. Primera línea en CPCNP no escamosos (Informe per a la Comissió de Farmàcia i Terapèutica de l'Institut Català d'Oncologia), 26.3.2009. Disponible: http://www.iconcologia.net/catala/professionals/comissio/informes/pemetrexed_26_03_09.pdf [consultado 1.5.2009]-
6. Bautista J, Flores S. Bevacizumab en Cáncer de Pulmón No Microcítico. Informe para la GFTHA, 25.6.2008. Disponible: <http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/publicaciones/listado.asp?mater=10> [consultado: 1.5.2009].

7. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:3543-51.
8. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, De Marinis F, von Pawel J, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004;22(9):1589-97.
9. Ciuleanu T, Brodowicz T, Ciuleanu T, Kim JH, Krzakowski M, Laack E, et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care (BSC) versus placebo plus BSC : a randomized phase III study in advanced non-small cell lung cancer. *Lancet* 2009; 24;374(9699):1432-40.
10. Peterson P, Park K, Fossella F, et al. Is pemetrexed more effective in adenocarcinoma and large cell lung cancer than in squamous cell carcinoma? A retrospective analysis of a phase III trial of pemetrexed vs docetaxel in previously treated patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Thorac Oncol* 2007;2(suppl 4):s316-7.
11. Scagliotti G, Hanna N, Fossella F, Sugarman K, Blatter J, Peterson P, et al. The differential efficacy of pemetrexed according to NSCLC histology: A review of two phase III studies. *The Oncologist* 2009;14:253-63.
12. Le Chevalier T, Scagliotti G, Natale R, Danson S, Rosell R, Stahel R, et al. Efficacy of gemcitabine plus platinum chemotherapy compared with other platinum containing regimens in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of survival outcomes. *Lung Cancer* 2005;47(1):69-80.
13. Ellis P, Mackay JA, Evans WK, and the Lung Cancer Disease Site Group. Use of gemcitabine in non-small-cell lung cancer. Practice Guideline Report # 7-8, 2002. Programme in evidence-based care. Cancer Care Ontario. Disponible: <http://www.cancercare.on.ca/pdf/pebc7-8f.pdf> [consultado: 1.5.2009].
14. Langer F, Helsenberg K, Schütte WH, Leschinger MI. [Gemcitabine in the first line therapy of advanced and metastatic non-small-cell lung carcinoma (NSCLC): review of the results of phase III studies] *Onkologie* 2005;28 Suppl 1:1-28.
15. Scagliotti GV, De Marinis F, Rinaldi M, Crinò L, Gridelli C, Ricci S, et al.; Italian Lung Cancer Project. Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002;20(21):4285-91.
16. Felip E, Rosell R. Pemetrexed as second-line therapy for non-small cell-lung cancer. *Ther Clin Risk Man* 2008;4(3):579-85.
17. Lung cancer (non-small-cell, first line treatment) - pemetrexed: appraisal consultation document. NICE, 16.4.2009. Disponible: <http://www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=article&o=43745> [consultado: 2.5.2009].
18. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-Small Cell Lung Cancer (v2.2009). Disponible: www.nccn.org [consultado: 4.5.2009].
19. Sánchez de Cos Escuín J. El cáncer de pulmón en España. Epidemiología, supervivencia y tratamiento actuales. *Arch Bronconeumol* 2009. doi:10.1016/j.arbres.2008.06.005 [avance *on-line* pendiente de publicación]. Disponible: <http://www.archbronconeumol.org> [consultado 4.5.2009].
20. Sánchez de Cos Escuín J, Miravet Sorribes L, Abal Arca J, Núñez Ares A, Hernández Hernández J, Castañar Jover AA, et al. Estudio multicéntrico epidemiológico-clínico de cáncer de pulmón en España (estudio EpicliCP-2003). *Arch Bronconeumol*. 2006;42(9):446-52
21. Schnadig ID, Fromme EK, Loprinzi CL, Sloan JA, Mori M, Li H, et al. Patient-physician disagreement regarding performance status is associated with worse survivorship in patients with advanced cancer. *Cancer* 2008;113(8):2205-14.
22. Klein R, Muehlenbein C, Liepa AM, Babineaux C, Welage R, Schwartzberg L. Cost-Effectiveness of Pemetrexed Plus Cisplatin as First-Line Therapy for Advanced Nonsquamous Non-small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2009(4):1404-14.