

# **UNIVERSIDAD DE GRANADA**

## **FACULTAD DE FARMACIA**

**Programa de doctorado de Farmacia Social**



**PEMETREXED EN CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO  
EN ESTADÍOS AVANZADO O METASTÁSICO: EFECTIVIDAD,  
SEGURIDAD Y PERFIL DE UTILIZACIÓN EN HOSPITALES  
DEL SISTEMA SANITARIO PÚBLICO DE ANDALUCÍA**

**TESIS DOCTORAL**

**AUTORA: María Antonia Pérez Moreno**

**DIRECTORA: Dra. Mercedes Galván Banqueri**

***Granada, 2016***

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales

Autora: María Antonia Pérez Moreno

ISBN: 978-84-9163-159-0

URI: <http://hdl.handle.net/10481/45521>



El doctorando María Antonia Pérez Moreno y la directora de la tesis Mercedes Galván Banqueri garantizamos, al firmar esta tesis doctoral, que el trabajo ha sido realizado por el doctorando bajo la dirección de los directores de la tesis y hasta donde nuestro conocimiento alcanza, en la realización del trabajo, se han respetado los derechos de otros autores a ser citados, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

Sevilla, 21 de octubre de 2016

Directora de la Tesis

Doctorando



Firmado: Mercedes Galván Banqueri

Firmado: María Antonia Pérez Moreno



## AGRADECIMIENTOS

---

Aunque no habría suficientes palabras para expresar los muchísimos sentimientos de gratitud que se me plantean, no puedo dejar de dar las gracias a todas aquellas personas me han ayudado a llegar hasta aquí.

En primer lugar, todos mis pensamientos van dirigidos a mi directora, la Dra. Mercedes Galván Banqueri, aunque todas las palabras que pueda dedicarle se quedan cortas. Desde hace ya más de 6 años ha sido para mí alguien especial, que me ha ayudado, me ha enseñado, me ha guiado, me ha aconsejado y se ha preocupado por mí en todos los sentidos de la vida. Por supuesto, sin ella, sin su apoyo, sin su alegría, sin su amistad, sin su espíritu incansable, sin su capacidad de trabajo y sin su ánimo, nada de esto hubiese sido posible. Gracias, gracias y mil veces gracias por ser así.

Gracias a Jesús Cotrina, por su enorme ayuda como compañero a lo largo del proyecto, pero sobre todo por su cariño y por ser un gran amigo y todo un ejemplo a seguir.

Gracias a Javier Bautista, Jefe de la Unidad de Gestión Clínica de Farmacia del Hospital Virgen del Rocío, por liderar el desarrollo de este proyecto y por ser todo un referente dentro de la Farmacia Hospitalaria. Y gracias también a Sandra Flores, por su gran ayuda, sus conocimientos y su buen humor en la coordinación de este trabajo.

Gracias al resto de mis compañeros de residencia, Ángel, Mariló, Eva, Héctor, Javi, Maribel, Aitana, María, Laura, Elena y Cristina, por ser más que compañeros durante todo este tiempo y por tan buenos momentos vividos junto a ellos y, especialmente a Ángela, mi coR, que desde el inicio de nuestra vida laboral ha sido y sigue siendo mi alma gemela.

Gracias a Trinidad Desongles y María Victoria Gil, tutoras de la residencia. Han sido y son compañeras y confidentes y sobre todo nuestras guías. Gracias por vuestros consejos y por estar siempre ahí.

Gracias a todo el personal de la Unidad de Farmacia del Hospital Virgen del Rocío, farmacéuticos, enfermeras, técnicos y auxiliares, con los que he compartido tanto tiempo y momentos duros de trabajo, pero también tantas risas y de los que he aprendido tanto, a nivel profesional y a nivel personal.

Gracias a todos los investigadores que han participado en el Proyecto EUPPNOEA y gracias a todos los farmacéuticos responsables del área de oncología de los hospitales que han participado en el proyecto, por su colaboración en la recogida de datos: M<sup>a</sup> Teresa Garrido Martínez (Hospital Juan Ramón Jiménez), Nuria Muñoz Muñoz (Hospital Virgen Macarena), Silvia Artacho Criado (Hospital Virgen de Valme), Ana Isabel Gago Sánchez (Hospital Reina Sofía), Juan José Fernández Ávila (Hospital de Torrecárdenas), Inmaculada Vallejo Rodríguez (Hospital Virgen de las Nieves), Miguel Damas Fernández Fijares (Hospital San Cecilio), Francisco Nieto Cobo (Hospital de Baza), Marcos Camacho Romera (Hospital Santa Ana), Marga Garrido (Hospital Costa del Sol), Begoña Muros de Fuentes (Hospital Virgen de la Victoria), Beatriz Mora Rodríguez (Hospital Regional de Málaga), Rocío Gavira Moreno (Hospital Jerez de la Frontera), José Carlos Roldán (Hospital de La Línea), M<sup>a</sup> José Martínez Bautista (Hospital Puerta del Mar), Carmen Martínez Díaz (Hospital Puerto Real) y Pablo Villanueva Jiménez (Hospital Punta de Europa).

Gracias a Juan Manuel Praena y a Germán Peñalba, por la ayuda que me han brindado y por sus amplios conocimientos estadísticos.

No podría dejar de mencionar a mi gran equipo farmacéutico. Gracias a mis grandes amigas Marina, Ana Mari, Valle, Leticia y Rosario por su ánimo y su apoyo en los momentos duros, por su inagotable positividad y por esa preciosa e inmejorable amistad, y cómo no a Juanma y a todos los integrantes de esa “generación de oro”, con los que hemos disfrutado de inolvidables momentos.

Y por último, gracias y muchísimas gracias a Manuel, porque el día a día a su lado no tiene precio y siempre está cuando lo necesito y gracias a todos mis amigos y, en especial, a mi familia por su generosidad, por ayudarme siempre en todo y por preocuparse incondicionalmente por mí.

## ÍNDICE

---

1. INTRODUCCIÓN.....	23
1.1. Cáncer de pulmón.....	25
1.1.1. Concepto. ....	25
1.1.2. Epidemiología.....	26
1.1.3. Etiopatogenia.....	30
1.1.4. Diagnóstico y pronóstico.....	37
1.1.5. Sintomatología.....	40
1.1.6. Clasificación y subtipos.....	41
1.1.7. Abordaje terapéutico del CPNM.....	43
1.2. Pemetrexed.....	47
1.2.1. Mecanismo de acción y propiedades farmacológicas.....	47
1.2.2. Indicaciones aprobadas por la EMA.....	47
1.2.3. Posología y administración.....	49
1.2.4. Perfil de seguridad.....	50
1.2.5. Pemetrexed en cáncer de pulmón no microcítico.....	50
1.3. Estudios de utilización.....	51
1.3.1. Definición y tipos.....	51
1.3.2. Objetivos de los EUM y su aplicación en la clínica.....	53
1.3.3. Antecedentes.....	53
2. JUSTIFICACIÓN.....	55
3. HIPÓTESIS.....	59
4. OBJETIVOS.....	63
4.1. Objetivo general.....	65
4.2. Objetivos específicos.....	65
5. METODOLOGÍA.....	67
5.1. Marco general de la investigación.....	69
5.2. Características generales.....	70
5.2.1. Ámbito de estudio.....	70
5.2.2. Tipo de estudio.....	71

5.2.3. Período de estudio.....	71
5.2.4. Población de estudio.....	72
5.2.4.1. Criterios de inclusión.....	72
5.2.4.2. Criterios de exclusión.....	72
5.3. Procedimiento de trabajo.....	73
5.3.1. <u>FASE 1. Búsqueda bibliográfica</u> .....	73
5.3.1.1. Búsqueda bibliográfica: base de datos y estrategia.....	73
5.3.1.2. Selección de estudios: criterios de inclusión/exclusión.....	74
5.3.1.3. Evaluación crítica de los resultados.....	75
5.3.1.4. Extracción de datos y resultados.....	75
5.3.2. <u>FASE II. Recogida de datos</u> .....	77
5.3.2.1. Diseño del CRD.....	77
5.3.2.2. Reclutamiento de pacientes.....	77
5.3.2.3. Visita a los centros y recogida de datos.....	78
5.3.3. <u>FASE III. Evaluación de los resultados</u> .....	79
5.3.3.1. Estudio de utilización.....	79
5.3.3.2. Adherencia a guías.....	80
5.3.3.3. Efectividad.....	81
5.3.3.4. Seguridad.....	81
5.4. Variables a determinar.....	82
5.4.1. Caracterización de la muestra.....	82
5.4.2. Variables de estudio de utilización.....	83
5.4.3. Variables de adherencia a guías.....	83
5.4.4. Variables de efectividad.....	83
5.4.5. Variables de seguridad.....	84
5.5. Análisis estadístico.....	85
5.6. Aspectos ético-legales.....	86
6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	87
6.1. <u>FASE I: Búsqueda bibliográfica</u> .....	89
6.1.1. Resultados de la búsqueda bibliográfica y selección de estudios.....	89
6.1.2. Calidad de los estudios seleccionados.....	91

6.1.3. Descripción de los estudios seleccionados.....	92
6.1.3.1. Descripción de ECA.....	92
6.1.3.2. Descripción del metanálisis.....	92
6.1.4. Resultados de eficacia de la revisión sistemática.....	96
6.1.4.1. Primera línea de inducción.....	96
6.1.4.2. Primera línea de mantenimiento.....	100
6.1.4.3. Segunda línea.....	101
6.1.5. Resultados de seguridad de la revisión sistemática.....	103
6.2. <u>FASE II: Recogida de datos</u> .....	107
6.2.1. Selección de centros y reclutamiento de pacientes.....	107
6.2.2. Visita a los centros.....	110
6.3. <u>FASE III: Evaluación de los resultados</u> .....	111
6.3.1. Caracterización de la muestra.....	111
6.3.2. Resultados del estudio de utilización.....	114
6.3.2.1. Indicaciones del tratamiento con pemetrexed.....	114
6.3.2.2. Indicaciones <i>off-label</i> y ensayos clínicos.....	118
6.3.2.3. Análisis de variabilidad inter-provincias.....	119
6.3.3. Resultados de adherencia a guías.....	122
6.3.3.1. Tasas de adherencia a guías.....	122
6.3.3.2. Análisis de variabilidad inter-provincias.....	126
6.3.4. Resultados de efectividad.....	127
6.3.4.1. Supervivencia global.....	128
6.3.4.2. Supervivencia libre de progresión.....	151
6.3.4.3. Respuesta al tratamiento.....	156
6.3.4.4. Causas de retirada del tratamiento.....	158
6.3.5. Resultados de seguridad.....	160
6.3.5.1. Reacciones adversas detectadas.....	160
6.3.5.2. Medidas instauradas antes la toxicidad.....	165
7. CONCLUSIONES.....	167
8. ANEXOS.....	173
9. BIBLIOGRAFÍA.....	205





## ÍNDICE DE TABLAS

---

<b>TABLA 1.</b> Sintomatología más frecuente en cáncer de pulmón.....	40
<b>TABLA 2.</b> Opciones de tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico en función del estadio de la enfermedad.....	45
<b>TABLA 3.</b> Motivos de exclusión de los artículos encontrados en cada base de datos de la búsqueda bibliográfica.....	90
<b>TABLA 4.</b> Descripción de los ECA seleccionados de pemetrexed.....	93
<b>TABLA 5.</b> Resultados de eficacia de PMX en CPNM: primera línea de inducción.....	98
<b>TABLA 6.</b> Resultados de eficacia de PMX en CPNM: tratamiento de mantenimiento.....	100
<b>TABLA 7.</b> Resultados de eficacia de PMX en CPNM: segunda línea.....	102
<b>TABLA 8.</b> Reacciones adversas más frecuentes recogidas en los ECA seleccionados.....	106
<b>TABLA 9.</b> Número de pacientes incluidos por hospital y año.....	108
<b>TABLA 10.</b> Características basales de los pacientes.....	112
<b>TABLA 11.</b> Número de pacientes y número de ciclos recibidos por paciente.....	115
<b>TABLA 12.</b> Variabilidad entre provincias de las indicaciones de pemetrexed.....	119
<b>TABLA 13.</b> Porcentaje de adherencia a las recomendaciones internacionales, nacionales y locales por provincia de forma global.....	123
<b>TABLA 14.</b> Porcentaje de adherencia a las recomendaciones internacionales, nacionales y locales por provincia y año.....	123
<b>TABLA 15.</b> Estimación de Supervivencia global para el total de pacientes.....	128
<b>TABLA 16.</b> Resultados de efectividad: Supervivencia global.....	131
<b>TABLA 17.</b> Resultados de efectividad: Supervivencia global en el período 2010.....	132
<b>TABLA 18.</b> Resultados de efectividad: Supervivencia global en el período 2011.....	133
<b>TABLA 19.</b> Estimación de Supervivencia libre de progresión para el total de pacientes.....	151
<b>TABLA 20.</b> Resultados de efectividad: Supervivencia libre de progresión.....	155
<b>TABLA 21.</b> Respuesta al tratamiento con pemetrexed.....	156
<b>TABLA 22.</b> Motivos del fin de tratamiento con pemetrexed en global y por año.....	158
<b>TABLA 23.</b> Resultados globales de seguridad del estudio.....	161
<b>TABLA 24.</b> Resultados de seguridad del estudio en 2010.....	162
<b>TABLA 25.</b> Resultados de seguridad del estudio en 2011.....	163

<b>TABLA 26.</b> Incidencia de RAM grado 3-4 en función del número de ciclos de PMX recibidos.....	165
--	-----

## ÍNDICE DE FIGURAS

---

<b>FIGURA 1.</b> Tumores más frecuentes a nivel mundial en el año 2012.....	26
<b>FIGURA 2.</b> Incidencia de cáncer en España por tipo de tumor.....	27
<b>FIGURA 3.</b> Incidencia y mortalidad del cáncer en España por sexo.....	28
<b>FIGURA 4.</b> Variación del Performance Status en el momento del diagnóstico en base a los grupos de edad.....	38
<b>FIGURA 5.</b> Evolución cronológica del tratamiento del CPNM.....	46
<b>FIGURA 6.</b> Tipos de estudios de utilización de medicamentos y objetivos.....	52
<b>FIGURA 7.</b> Diseño cronológico del plan de trabajo.....	71
<b>FIGURA 8.</b> Diagrama de flujo del proceso de selección de ECA, revisiones sistemáticas y metanálisis sobre la eficacia y la seguridad de pemetrexed en CPNM.....	89
<b>FIGURA 9.</b> Motivos de exclusión del total de artículos encontrados en la búsqueda bibliográfica.....	90
<b>FIGURA 10.</b> Porcentaje de pacientes en cada hospital.....	109
<b>FIGURA 11.</b> Variabilidad del número de pacientes por provincia para las principales indicaciones de pemetrexed.....	120
<b>FIGURA 12.</b> Adherencia a las guías por áreas de salud.....	124
<b>FIGURA 13.</b> Curvas de Probabilidad de Kaplan-Meier para Supervivencia global.....	129
<b>FIGURA 14.</b> Curvas de Probabilidad de Kaplan-Meier para Supervivencia global en función de las características demográficas.....	134
<b>FIGURA 15.</b> Curvas de Probabilidad de Kaplan-Meier para Supervivencia global en función del ECOG del paciente.....	138
<b>FIGURA 16.</b> Curvas de Probabilidad de Kaplan-Meier para Supervivencia global en función de la histología tumoral.....	141
<b>FIGURA 17.</b> Curvas de Probabilidad de Kaplan-Meier para Supervivencia global en función del estadio tumoral.....	142
<b>FIGURA 18.</b> Curvas de Probabilidad de Kaplan-Meier para Supervivencia global en función de la respuesta a pemetrexed.....	145
<b>FIGURA 19.</b> Curvas de Probabilidad de Kaplan-Meier para Supervivencia global en función de la indicación de uso de pemetrexed.....	149

<b>FIGURA 20.</b> Curvas de Probabilidad de Kaplan-Meier para Supervivencia libre de progresión.....	152
<b>FIGURA 21.</b> Motivo de fin del tratamiento con pemetrexed.....	158
<b>FIGURA 22.</b> Motivo de fin del tratamiento con pemetrexed en 2010 y 2011.....	159
<b>FIGURA 23.</b> Medidas ante la toxicidad asociada a pemetrexed.....	165

## ABREVIATURAS

---

- AEMPS:** Agencia Española del Medicamento y Tecnologías Sanitarias
- AINEs:** Antiniinflamatorios no esteroideos
- ALK:** Tirosina quinasa del linfoma anaplásico
- AUC:** Área bajo la curva
- CADIME:** Centro Andaluz de Información del Medicamento
- CASPe:** *Critical Appraisal Skills Programme-España*
- CCEIBA:** Comité Coordinador de Ética de la Investigación Biomédica de Andalucía
- CE:** Control de la enfermedad
- CP:** Cáncer de pulmón
- CPM:** Cáncer de pulmón microcítico
- CPNM:** Cáncer de pulmón no microcítico
- CRD:** Cuaderno de recogida de datos
- CRD:** *Center for Reviews and Dissemination*
- CTCAE:** *Common Terminology Criteria for Adverse Events.*
- DE:** Desviación estándar
- DHFR:** Dihidrofolato reductasa
- DoR:** Duración de la respuesta
- Dx:** Docetaxel
- EC:** Ensayo clínico
- ECA:** Ensayo clínico aleatorizado
- ECOG:** *Eastern Cooperative Oncology Group*
- EGFR:** Factor de crecimiento epidérmico
- EE:** Enfermedad estable
- EMA:** Agencia Europea del Medicamento
- EPA:** Estudio postautorización
- EUM:** Estudios de utilización de medicamentos
- GARFT:** Glicinamida ribonucleótido formiltransferasa
- GFTHA:** Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía
- HR:** *Hazard ratio*
- IAM:** Infarto agudo de miocardio

**IC:** Intervalo de confianza

**ITK:** Inhibidores de tirosina quinasa

**LCSS:** *Lung Cancer Symptom Scale*

**MAPK:** Proteínas quinasas activadas por mitógeno

**MET:** Factor de transición epitelio-mesenquimatoso

**NICE:** *National Institute for Health and Clinical Excellence*

**NCCN:** *National Comprehensive Cancer Network*

**OMS:** Organización Mundial de la Salud

**PE:** Progresión de la enfermedad

**PMX:** Pemetrexed

**PS:** Performance Status

**QT:** Quimioterapia

**RAM:** Reacción adversa a medicamento

**RC:** Respuesta completa

**RECIST:** *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*

**RP:** Respuesta parcial

**RT:** Respuesta total

**SAS:** Servicio Andaluz de Salud

**SEOM:** Sociedad Española de Oncología Médica

**SG:** Supervivencia global

**SLP:** Supervivencia libre de progresión

**SSPA:** Sistema Sanitario Público de Andalucía

**SST:** Supervivencia sin toxicidad

**TC:** Tomografía computarizada

**TS:** Timidilato Sintetasa

**Tto:** Tratamiento

**VEGFR:** Factor de crecimiento del endotelio vascular

## GLOSARIO DE TÉRMINOS

---

Tratamiento de primera línea de inducción: quimioterapia administrada a un paciente que no ha recibido ninguna otra previamente.

Terapia de mantenimiento: Continuación de un tratamiento de inducción previo durante más de cuatro a seis ciclos con un sólo medicamento (ya sea quimioterapia o terapia dirigida) en pacientes cuyos tumores no han progresado tras la quimioterapia previa, con el objetivo de aumentar la supervivencia.

Tratamiento de segunda línea: Quimioterapia recibida tras otra previa con la cual no se obtuvo respuesta, traducándose en una progresión del tumor.

Área bajo la curva (AUC): área delimitada por la curva concentración-tiempo que refleja la cantidad total de fármaco que alcanza la circulación sistémica.

Calidad de vida (QoL): Es la evaluación subjetiva de la vida entendida como un todo. Se refiere a la valoración de los pacientes sobre la satisfacción con su nivel de funcionamiento normal comparándolo con el que ellos creían que era posible o ideal.

Duración de la respuesta (DoR): comprende desde que se objetiva una respuesta (parcial o completa) hasta que se constata la progresión.

Performance Status (PS): estado general del paciente mediante la objetivación del nivel de sintomatología y del grado de deambulación o postración, considerados como símbolos indicativos del avance de la enfermedad.

Escala ECOG: es una forma objetiva de medir la calidad de vida de un paciente oncológico, en base a su capacidad funcional y el grado de autonomía en la vida diaria.

Supervivencia global (SG): Según la FDA se define como el intervalo de tiempo transcurrido entre el inicio de tratamiento en estudio y el fallecimiento del paciente, independientemente de la causa de éste.

Supervivencia libre de progresión (SLP): Período de tiempo transcurrido entre el inicio del tratamiento y un agravamiento objetivo del tumor. No se incluye como fallo los casos de muerte por toxicidad.

Supervivencia sin toxicidad (SST): Período de tiempo transcurrido entre el inicio del tratamiento y la aparición de la primera toxicidad grado 3-4 debida al tratamiento.

Progresión de la enfermedad: La suma del diámetro máximo de la lesión se incrementa en  $\geq 20\%$  o se objetiva aparición de una nueva lesión.

Tasa de respuesta total (RT): Porcentaje de pacientes con respuesta objetivable al tratamiento, es decir, con reducción del tamaño tumoral en una cantidad predefinida y durante un período de tiempo mínimo. Se define como la suma de respuesta completa y respuesta parcial.

- Respuesta completa (RC): Desaparición de todas las lesiones medibles (cuyo diámetro es mayor de 2cm con TAC convencional) y no medibles (el resto de lesiones).
- Respuesta parcial (RP): indican un nivel de respuesta menor que la RC. Es la reducción al menos al 30% de los diámetros mayores de todas las lesiones.

Enfermedad estable (EE): no cumple criterios de respuesta parcial ni de progresión de la enfermedad, es decir, la suma de las lesiones sufren un aumento de tamaño menor del 20% o una disminución menor al 30%.

Control de la enfermedad (CE): Proporción de pacientes que experimentan respuesta al tratamiento, definido como la suma de respuesta completa, respuesta parcial y enfermedad estable.

Tiempo libre de progresión: Abarca el período de tiempo desde el inicio del tratamiento hasta que se produce la recaída tumoral.

Criterios RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors): conjunto de normas que permite evaluar de forma objetiva la respuesta al tratamiento en pacientes oncológicos, en base a las lesiones tumorales.

CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events): Sistema del *National Cancer Institute* de Estados Unidos para la clasificación de los eventos adversos agrupados en categorías definidas en función de su fisiopatogenia y/o de la anatomía, considerando evento adverso a cualquier signo, síntoma, resultado de laboratorio o enfermedad no esperado y desfavorable, asociado con un tratamiento.

Tipos de RAM (Reacciones adversas al medicamento) según su frecuencia:

- Muy frecuente: Se dan en  $>10\%$  de los pacientes.
- Frecuente: Se detecta entre el 1 y el 10% de los casos.
- Poco frecuente: tasa de aparición entre 0.1% y el 1%.



## RESUMEN

---

El cáncer de pulmón constituye un problema de salud de gran importancia, puesto que es una de las principales causas de morbi-mortalidad en todo el mundo. En España, supone el 20,6% de todas las muertes por cáncer. A pesar de que en los últimos años se han conseguido mejoras en el tratamiento de este tumor, el pronóstico sigue siendo bastante pobre, con tasas de respuesta a quimioterapia de primera línea en torno al 20-40% y una mediana de supervivencia global de entre 7 y 12 meses.

Pemetrexed se considera actualmente alternativa de primera y segunda línea en el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico. Sin embargo, la cantidad de alternativas existentes, la utilización de pemetrexed en situaciones diferentes (mantenimiento o inducción) y la posibilidad de que existan subpoblaciones que podrían obtener un beneficio adicional con este tipo de terapias hace que su utilización y su posicionamiento respecto a otros fármacos sean controvertidos.

Por todo ello, el objetivo del presente estudio es determinar el perfil de utilización de pemetrexed en cáncer de pulmón no microcítico en estadios avanzado o metastásico en Andalucía y evaluar los resultados del tratamiento con el fármaco en términos de efectividad y seguridad cuando éste se utiliza en pacientes de la práctica clínica real, así como también la variación de estos parámetros en el tiempo, con el fin de poder optimizar el tratamiento.

Se trata de un estudio multicéntrico observacional retrospectivo de prescripción-indicación de pemetrexed en dos cohortes temporales distintas llevado a cabo hospitales del Sistema Sanitario Público de Andalucía.

En una primera fase se realiza una revisión sistemática de la literatura para identificar la evidencia disponible de alta calidad sobre la eficacia y seguridad del fármaco en el cáncer de pulmón no microcítico. De ésta se puede concluir que se trata de un fármaco con mayor eficacia en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico con subtipo de histología no escamosa en primera línea de inducción y en terapia de

mantenimiento y de eficacia similar a otras alternativas en el tratamiento de segunda línea con un mejor perfil de seguridad.

En una segunda fase, se procede a la selección de centros en base a la disponibilidad de pemetrexed en los mismos como opción de tratamiento de cáncer de pulmón y, tras ello, se visitan los centros seleccionados (17 hospitales del Sistema Sanitario Público de Andalucía, pertenecientes a 7 provincias de la Comunidad Autónoma) para revisar los datos clínicos y de tratamiento de todos los pacientes que recibieron pemetrexed en el primer trimestre de 2010 y el último trimestre de 2011.

En una última fase se expone la evaluación de los datos recogidos en base a cuatro aspectos fundamentales, sin detectarse modificaciones destacables entre los dos años:

En primer lugar, se analiza el perfil de utilización del fármaco en los diferentes centros en los períodos de tiempo estudiados y las diferencias existentes en dicho perfil entre ambos períodos. Pemetrexed es utilizado principalmente en primera línea de tratamiento combinado con platino con o sin mantenimiento y en segunda línea en pacientes con buen estado funcional, con enfermedad estadio IV y subtipo histológico adenocarcinoma.

A continuación, se ha evaluado el grado de adherencia de la prescripción de pemetrexed en estos pacientes a las recomendaciones emitidas por las principales guías de tratamiento a nivel internacional, nacional y local, notificándose un elevado seguimiento de las dos primeras, lo que pone de manifiesto una baja concordancia entre éstas y las guías locales.

En un tercer análisis, se estima la efectividad de pemetrexed en cáncer de pulmón no microcítico cuando se utiliza en la práctica real, con resultados de supervivencia global, supervivencia libre de progresión y tasas de respuesta considerablemente favorables y más elevados a los descritos en la literatura. Este hecho es más evidente en pacientes con buen estado funcional y en los casos en los que se utiliza el fármaco como tratamiento de primera línea en combinación con platino y como monoterapia en segunda línea.

Por último, se analiza la seguridad del fármaco en la práctica clínica real, obteniéndose un perfil de toxicidad aceptable con una escasa incidencia de reacciones adversas graves asociadas al mismo.



# 1. INTRODUCCIÓN



## 1.1. CÁNCER DE PULMÓN

---

### 1.1.1 CONCEPTO

«Cáncer» es un término genérico que designa un amplio grupo de enfermedades que pueden afectar a cualquier parte del organismo; también se habla de «tumores malignos» o «neoplasias malignas». Se trata de una enfermedad genética compleja en la que concurren una serie de cambios progresivos que finalmente dan lugar a la transformación definitiva de la célula normal hacia la célula tumoral<sup>1</sup>.

Una característica propia del cáncer es la multiplicación rápida de células anormales que se extienden más allá de sus límites habituales debido a dos motivos fundamentales: por un lado, la célula tumoral carece de la funcionalidad que realizan de forma habitual las células normales de un determinado órgano, y por otro lado, se dividen de forma progresiva, acelerada y sin límite, al perder la capacidad que tienen las células normales de establecer una muerte celular programada.

El aumento progresivo del conjunto de células tumorales se llama proliferación. A medida que el tumor va progresando, las células hijas se van indiferenciando cada vez más y adquiriendo transformaciones genéticas que incrementan su potencial maligno. De esta manera, surgen otros procesos como la extensión local o locorregional, y la infiltración de los microvasos linfáticos y sanguíneos, que es lo que finalmente producirá el transporte a través del sistema linfático, dando lugar a invasión de ganglios linfáticos y a través del torrente sanguíneo con la consecuente colonización ulterior de otros órganos (las metástasis a distancia). La metástasis representa la principal causa de muerte por cáncer<sup>2</sup>.

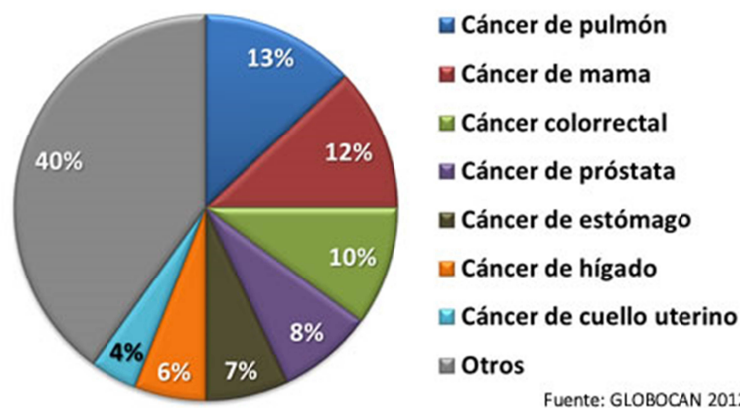
Al igual que en el resto de tumores, en el proceso de desarrollo del cáncer de pulmón, la célula normal se transforma en la célula tumoral. Estas células forman parte del epitelio que reviste todo el árbol respiratorio, desde la tráquea hasta el bronquiolo terminal más fino y las células pertenecientes a los alveolos pulmonares, pudiéndose originar el tumor en cualquier nivel del mismo.

### **1.1.2. EPIDEMIOLOGÍA**

El cáncer es una de las principales causas de morbi-mortalidad en todo el mundo. En 2012 se detectaron unos 14 millones de nuevos casos y 8,2 millones de muertes se encontraban relacionadas con el cáncer<sup>3</sup>. Se prevé que en los próximos 20 años, el número de nuevos casos se incremente en un 70% aproximadamente<sup>4</sup>.

El cáncer de pulmón (CP) representa uno de los tumores más frecuentes a nivel mundial, ya que más de uno de cada cuatro casos de cáncer diagnosticados involucran el pulmón (Figura 1). De hecho, este tipo de tumor supone la principal causa de muerte por cáncer en los hombres y la segunda causa de muerte por cáncer en las mujeres después del cáncer de mama<sup>5,6</sup>. Por lo tanto, el CP constituye un problema de salud de elevada importancia.

**FIGURA 1.** Tumores más frecuentes a nivel mundial en el año 2012



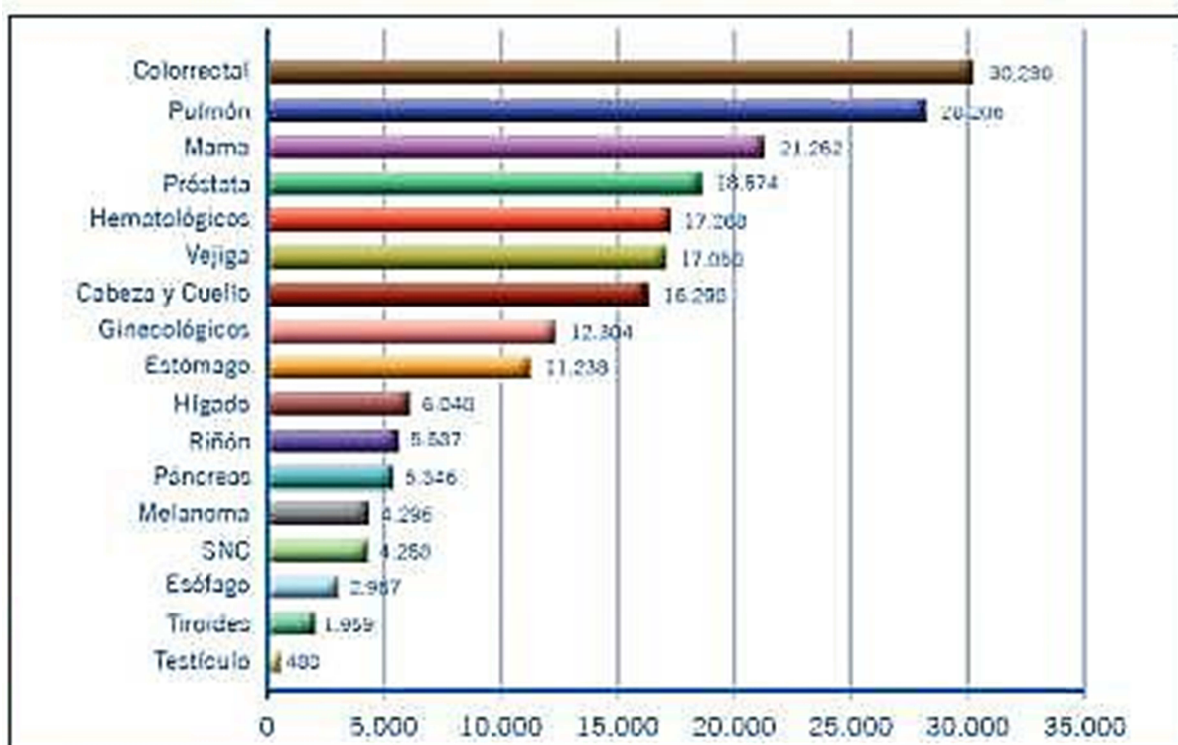
En el año 2012, se estimó la aparición de un total de 1,8 millones de casos nuevos de esta patología en todo el mundo, siendo responsable de casi una de cada cinco muertes (1,59 millones de muertes, el 19,4% del total)<sup>3</sup>. En 2011, ocurrieron aproximadamente 157.000 muertes por cáncer pulmonar, sobrepasando incluso al número combinado de muertes por cáncer de mama, próstata y colon.

La tasa de incidencia estandarizada por edad en Europa de cáncer de pulmón en 2012 fue de 44,9 por 100.000 personas y alrededor de 1000 personas mueren cada día por esta causa. Otras naciones en desarrollo de Asia (por ejemplo, China) y África están viendo también incrementadas sus tasas de CP<sup>3,7</sup>.



En España, 20.000 adultos son diagnosticados cada año de esta patología (Figura 2), cifra que supone el 20,6% del total de muertes por cáncer<sup>8</sup>. En los últimos años se han conseguido nuevos avances en el manejo del CP, con el desarrollo de nuevas terapias. Sin embargo, a pesar de ello, las tasas de respuesta a primera línea de tratamiento se sitúan aún en torno al 20-40% y la mediana de supervivencia es de 7-12 meses<sup>9</sup>.

**FIGURA 2.** Incidencia de cáncer en España por tipo de tumor



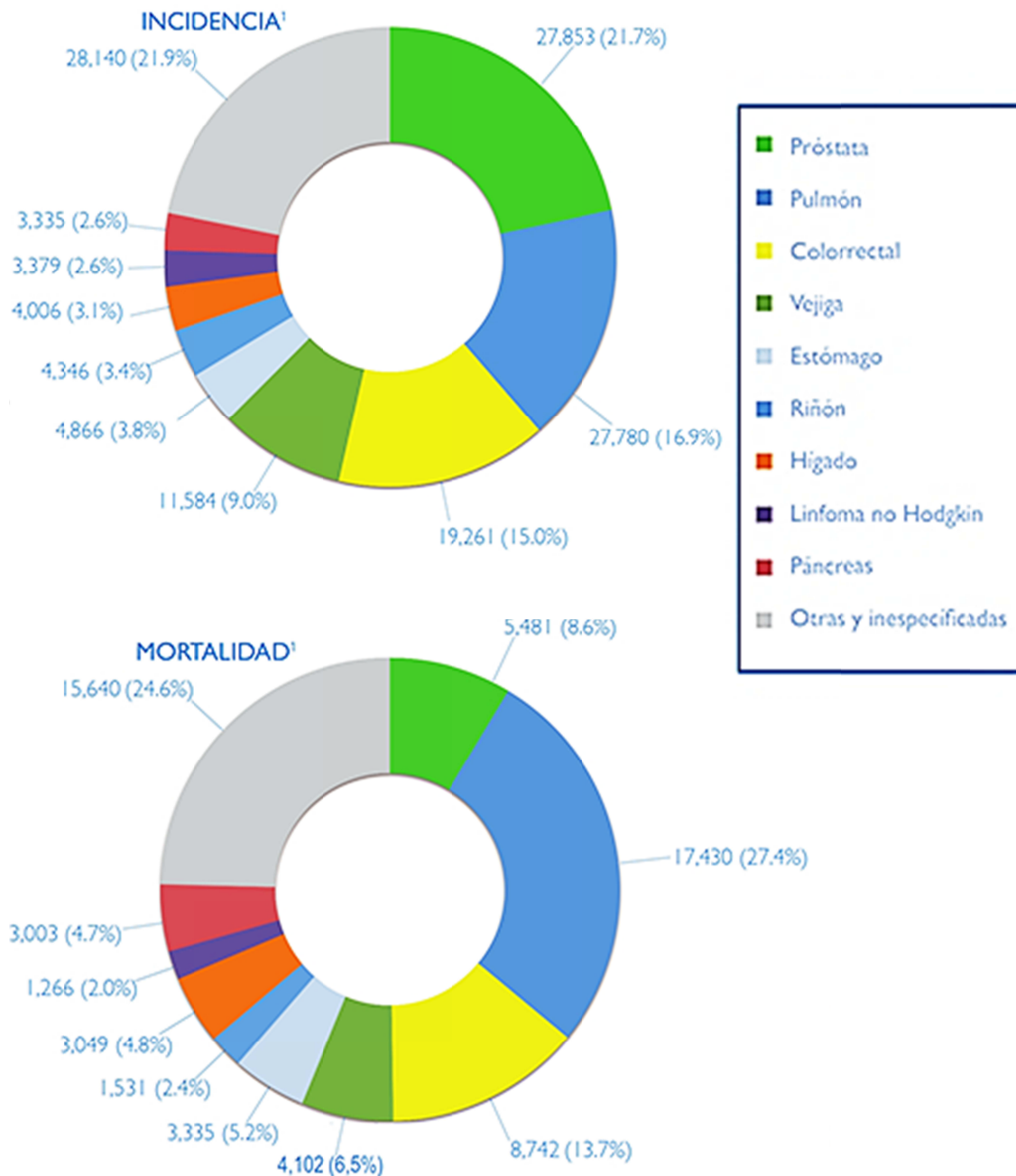
Fuente: SEOM

La incidencia de cáncer de pulmón aumenta con la edad, con un pico de diagnóstico entre los 55 y 65 años. Así, la incidencia en varones de 70 años es 90 veces superior a la observada en menores de 45 años. El tumor en sí mismo se va desarrollando a lo largo de muchos años, y si se detecta en una etapa suficientemente temprana, por lo general puede ser tratado con éxito.

Además, las tasas de incidencia y de mortalidad son más elevadas en los hombres que en las mujeres. No obstante, en los últimos años, se ha observado una tendencia descendente en el género masculino, mientras que en el caso del género femenino continúa incrementándose<sup>1</sup>, de manera que la mortalidad en mujeres debida a CP ha superado incluso a la mortalidad por cáncer de mama<sup>2,10</sup> (Figura 3).

**FIGURA 3.** Incidencia y mortalidad del cáncer en España por sexo

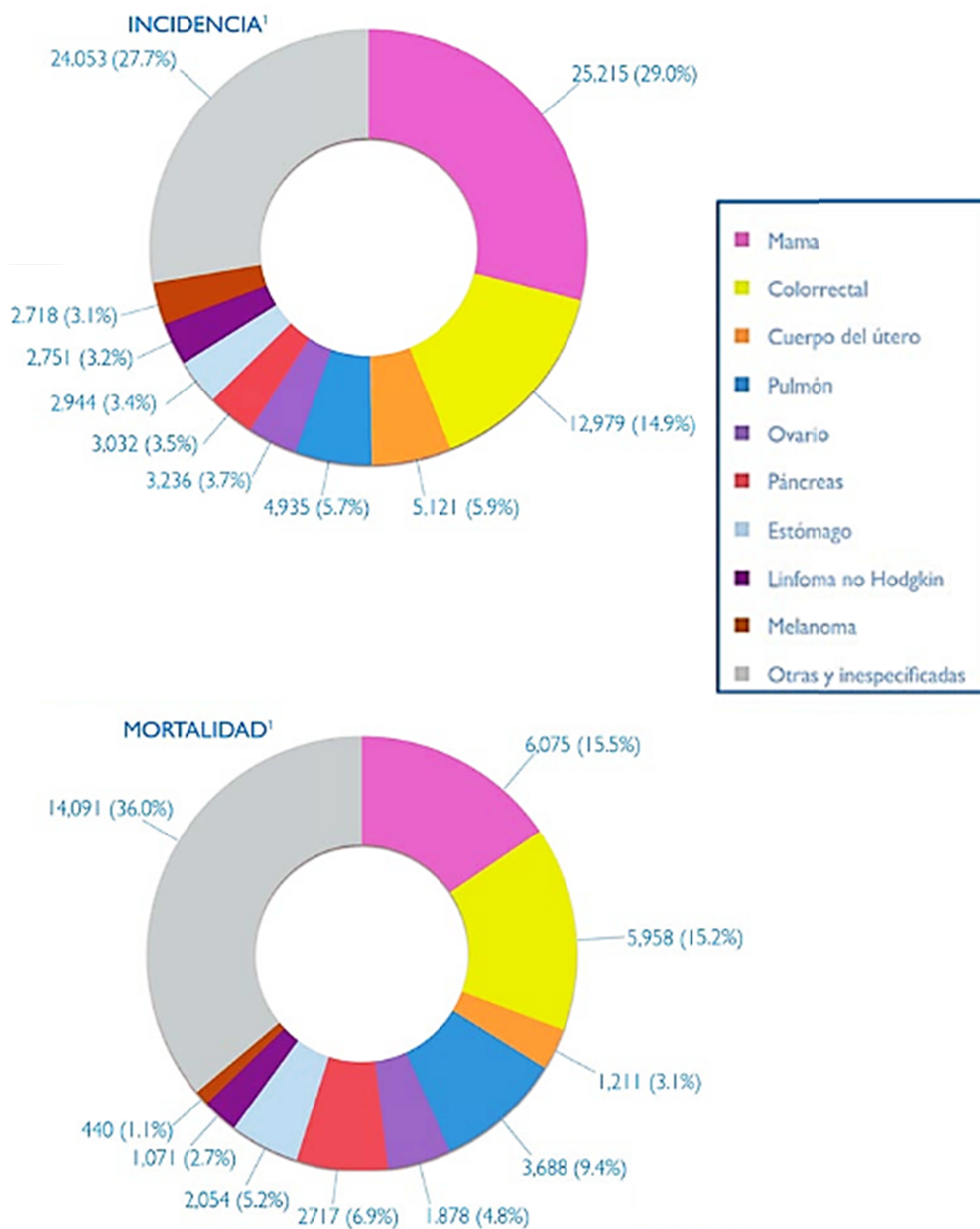
**HOMBRES**



Fuente: GLOBOCAN 2012

**FIGURA 3.** Incidencia y mortalidad del cáncer en España por sexo: continuación

**MUJERES**



Fuente: GLOBOCAN 2012

### **1.1.3. ETIOPATOGENIA DEL CÁNCER DE PULMÓN**

Se ha demostrado la existencia de diversos factores de riesgo que están relacionados con la aparición de CP, y además, se han descrito otros factores que podrían influir, aunque sus efectos no han sido bien identificados.

Según define la Organización Mundial de la Salud (OMS), un factor de riesgo es cualquier rasgo, característica o exposición de un individuo que pueda incrementar su probabilidad de sufrir una enfermedad o lesión<sup>11</sup>.

Estos factores de riesgo pueden ser no modificables, tales como la edad, el sexo o los factores genéticos, o modificables, como el consumo de tabaco o alcohol, la exposición a agentes carcinógenos, la dieta, etc.

A continuación se detallan algunos de los factores de riesgo a los que se les ha atribuido mayor relevancia e implicación en el desarrollo de CP.

#### **1.1.3.1. TABACO**

La exposición al tabaco es la principal causa de muerte evitable a nivel mundial<sup>12</sup>, siendo es una de los principales agentes etiológicos del cáncer de pulmón en los países occidentales<sup>13</sup>.

Así, el 80-90% de estos tumores son atribuibles al consumo de tabaco, y además, el riesgo de desarrollarlos se incrementa a medida que aumenta el número de cigarrillos consumidos, el tiempo durante el cual se está consumiendo y la intensidad de inhalación del humo que se desprende<sup>14</sup>.

La exposición al humo del tabaco, inhibe la ruta de reparación por escisión de nucleótidos, ocasionando la persistencia de las lesiones en el ADN. Adicionalmente, el humo del tabaco reduce la proteína XPC, requerida para el reconocimiento del ADN en el proceso de reparación del mismo, lo que contribuye a incrementar el riesgo de cáncer de pulmón<sup>15</sup>.

Los fumadores pasivos se ven afectados por este riesgo cuando sufren exposiciones de forma regular<sup>16</sup>, llegando incluso a asemejarse la probabilidad de desarrollo de CP a la de los sujetos fumadores de pocos cigarrillos al día<sup>17</sup>.

Se ha visto que la mayor o menor relación causal entre el consumo de tabaco y la aparición de cáncer de pulmón podría diferir en base al subtipo de histología tumoral, a la vez que el género. Así, existiría un mayor riesgo entre la población fumadora de desarrollar cáncer de pulmón microcítico o cáncer de pulmón no microcítico escamoso<sup>18</sup>.

Por otro lado, cabe mencionar, que el consumo del tabaco también puede influir a la respuesta al tratamiento antineoplásico en los pacientes con CP. El humo del tabaco contiene más de 4000 sustancias (hidrocarburos aromáticos policíclicos, nicotina, monóxido de carbono, metales pesados, etc), consideradas como potentes inductores enzimáticos con diversas interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas complejas que pueden afectar a la eficacia y seguridad de estos medicamentos, haciendo necesario llevar a cabo ajustes de dosis y vigilancia más estrecha de la respuesta en los pacientes oncológicos<sup>19</sup>.

#### 1.1.3.2. EDAD

El envejecimiento es un factor fundamental en la aparición del cáncer<sup>20,21</sup>. La incidencia de CP aumenta con la edad, especialmente después de los 60 años. Esto se debe muy probablemente a que se van acumulando diversos factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad y, además, dicha acumulación se combina con la tendencia que tienen los mecanismos de reparación celular a perder eficacia con la edad<sup>22</sup>.

Por ejemplo, las células T reguladoras desempeñan un papel importante en la inhibición de la respuesta inmune. Durante el envejecimiento se ha visto un incremento de estas células, y por consiguiente, una reducción de la actividad del sistema inmune, lo cuál ha sido relacionado con un mayor riesgo de aparición de CP<sup>23</sup>.

Además, se han identificado pequeñas moléculas de ARN no codificantes llamadas microARN, que son capaces de regular la expresión de más del 50% de los genes codificantes de proteínas. Estas moléculas han demostrado desempeñar un papel muy importante en el funcionamiento celular, que afecta a todos los procesos biológicos, así como al desarrollo de diversas enfermedades. Se han visto perfiles alterados de

expresión de microARN que se muestran durante el envejecimiento y que han sido estrechamente relacionados con el proceso de carcinogénesis en el CP<sup>24</sup>, e incluso han sido propuestos como marcadores de diagnóstico y pronóstico de esta patología<sup>25</sup>.

### 1.1.3.3. SEXO

En este sentido hay dos aspectos principales que se relacionan con el efecto que ejerce el género sobre la incidencia de cáncer de pulmón.

Por un lado, el inicio del hábito tabáquico y su permanencia difiere con respecto al sexo y a la edad. En España, se han observado diferencias según el sexo en la prevalencia de consumo de tabaco. Éste es mayor en hombres, aunque en los últimos años se ha estabilizado e incluso ha ido disminuyendo, mientras que el consumo de tabaco en las mujeres se ha visto notablemente acentuado<sup>26</sup>. El hecho de que la desigualdad respecto al consumo de tabaco entre los dos sexos sea cada vez más reducida, podría ser condicionante del aumento en la incidencia de los cánceres relacionados con el tabaco en el sexo femenino, especialmente del cáncer de pulmón<sup>27</sup>.

Por otro lado, algunos estudios sugieren un mayor riesgo de desarrollar cáncer de pulmón en el sexo femenino que en el masculino. Se han identificado determinados oncogenes que, al metilarse mediante mutaciones se han asociado al desarrollo de CP, en sus diferentes subtipos e histologías y, especialmente, en el tipo adenocarcinoma. Esta metilación se halló con mayor frecuencia en mujeres que en varones, lo que implicaría un mayor riesgo de patogénesis en el sexo femenino<sup>28</sup>.

#### 1.1.3.4. FACTORES OCUPACIONALES

Existen diversas sustancias conocidas como agentes carcinógenos, a los que están expuestos determinados sectores de la población debido a su profesión, que incrementan la probabilidad de aparición de cáncer de pulmón.

El radón es la segunda causa más importante de cáncer de pulmón después del tabaco<sup>29</sup>. En torno al 3-14% de los CP son atribuibles al radón, dependiendo de la concentración media de radón en el país correspondiente, incrementándose el riesgo de desarrollo del tumor de manera proporcional al aumento de la exposición al radón. La probabilidad de que el radón provoque CP es superior en personas fumadoras.

Las exposiciones ocupacionales a una serie de metales, como el arsénico, el cromo y el níquel, son también causas de aparición del tumor. Estas sustancias cancerígenas pueden incluso aumentar el riesgo de cáncer de pulmón cuando la vía de exposición es la vía oral en lugar de la vía inhalatoria, cuando se produce, por ejemplo, mediante la ingestión de agua potable con elevadas concentraciones de arsénico<sup>30</sup>.

De igual forma, actúa el asbesto. Se trata de un agente carcinógeno ocupacional bien establecido, sobre todo con motivos de la exposición a las sales de amianto. Además, se ha detectado una asociación sinérgica entre los efectos carcinogénicos del asbesto y el tabaco<sup>31</sup>. La sílice parece que podría estar relacionada, aunque su efecto es controvertido.

También, los trabajadores que están expuestos a niveles elevados de alquitrán y benzopirenos superiores a los presentes en el aire urbano, tienen un mayor riesgo de cáncer de pulmón<sup>32</sup>.

### 1.1.3.6. DIETA

Hay estudios que sugieren que una dieta saludable (rica en vegetales, en ácidos grasos poliinsaturados y fruta y baja en grasas) conlleva una reducción en el riesgo de padecer determinados cánceres en comparación con otros tipos de dieta, incluyendo menor riesgo de aparición de cáncer de pulmón<sup>33,34</sup>.

Además, se han descubierto algunas proteínas marcadoras, que cuando se encuentran en niveles elevados en sangre, se asocian a un incremento en el riesgo de progresión de la enfermedad. Una dieta rica en grasas parece estar relacionada con una elevación en los niveles de estas proteínas marcadoras, por lo que, según la hipótesis planteada, este tipo de dieta podría influir en la respuesta tumoral<sup>35</sup>.

### 1.1.3.5. POLIMORFISMO GENÉTICO Y MUTACIONES

Se ha descrito en varias ocasiones la asociación entre determinados polimorfismos genéticos de diversas proteínas celulares (integrinas, citoquinas, proteínas receptoras, etc) y el riesgo de desarrollar CP. Concretamente, los niveles circulantes de proteína C reactiva, proteína amiloide A sérica, receptor-2 soluble del TNF-alfa e interferón-gamma han demostrado estar asociados a un mayor riesgo de desarrollo de cáncer de pulmón. De esta forma, hay que considerar que la inflamación probablemente juega un papel importante en el desarrollo de cáncer de pulmón y proporcionan información sobre el riesgo, aunque no se han identificado como marcadores útiles de estratificación del riesgo<sup>36</sup>.

En algunos estudios, se observaron diferencias en el riesgo de aparición de cáncer de pulmón en base al polimorfismo genético del CYP450<sup>37</sup>. Se ha detectado asociación entre los polimorfismos genéticos de rs1056836-CYP1B1 (CYP1B1 Leu432Val)<sup>38</sup> y rs1709084-CYP2A13 y un aumento del riesgo de cáncer de pulmón de aparición temprana, tanto en fumadores, como no fumadores. El tabaquismo se identificó como factor modificador de la asociación entre los genotipos para CYP1B1 y CYP2A13 y el riesgo de carcinogénesis pulmonar.



A su vez, el humo de tabaco ambiental ejerce modificación genética de la susceptibilidad individual a desarrollar CP, debido a la perturbación que éste ejerce sobre el equilibrio antioxidante. Los exones 3 y 4 polimorfismos del gen mEH parecen estar implicados en este proceso<sup>39</sup>.

Se ha asociado al cáncer pulmonar la existencia de diversas mutaciones en los genes codificantes de determinadas proteínas implicadas en el proceso de replicación celular (con funciones receptoras, de transducción de señales, etc). Estas alteraciones genéticas han permitido el desarrollo de tratamientos más específicos y pueden definir los mecanismos de sensibilidad a los fármacos y la resistencia primaria o adquirida a los inhibidores de la quinasa (TIK). A continuación se enumeran algunas de las más habitualmente utilizadas en la práctica clínica:

- Delecciones o sustituciones de aminoácidos en el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR)<sup>40</sup>. Puede darse hasta en el 80% de algunos subtipos de CP<sup>41</sup>.
- Sobreexpresión del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR)<sup>42</sup>.
- Translocaciones en el receptor de la tirosina quinasa del linfoma anaplásico (ALK) que hacen al tumor sensible a los inhibidores ALK<sup>43</sup>.
- Amplificación del factor de transición epitelio-mesenquimatoso (MET), que codifica el receptor del factor de crecimiento de hepatocitos. Esta mutación se ha relacionado con resistencia secundaria a los inhibidores de la tirosina quinasa del EGFR<sup>44</sup>.
- La expresión de PD-L1, que inhibe la respuesta inmune contra el tumor, se ha correlacionado con mal pronóstico en diversos tumores, incluido el CP. Su expresión se ve potenciada en presencia de mutaciones de algunos genes, como los asociados al EGFR<sup>45</sup>.
- Proteínas quinasas activadas por mitógeno (MAPK), que participan en las vías de transducción de señales, se han asociado a resistencia a la QT en el tratamiento del CP<sup>46</sup>.

### 1.1.3.7. OTROS TUMORES

La radioterapia utilizada para el tratamiento del cáncer de mama localizado se ha asociado significativamente con un mayor riesgo de desarrollo un tumor secundario diferente al de mama, debido a la afectación de los órganos y áreas adyacentes<sup>47</sup>. En este sentido, y debido a su localización proximal, se ve comprometido, entre otros, el riesgo de aparición de cáncer de pulmón.

Además, algunos estudios han relacionado el cáncer de pulmón con la expresión de los marcadores tumorales de cáncer de mama, como son el Erb y los receptores estrogénicos. De esta forma, se ha visto que la supervivencia global (SG) en los pacientes con CP que tienen sobreexpresión del gen Erb puede ser superior<sup>48</sup> y se ha detectado un mayor riesgo de desarrollar cáncer de pulmón en pacientes con cáncer de mama receptores hormonales negativos respecto a los receptores hormonales positivos<sup>49</sup>. No obstante, existe bastante controversia en estos puntos.

#### **1.1.4. DIAGNÓSTICO Y PRONÓSTICO**

El diagnóstico patológico de cáncer de pulmón debe realizarse según la clasificación WHO<sup>1</sup>. Las muestras para análisis histológico o citológico pueden obtenerse del tumor primario, de los ganglios linfáticos o de las localizaciones metastásicas.

Según las recomendaciones de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)<sup>50</sup>, para un adecuado diagnóstico y estadificación del CP habría que realizar las siguientes pruebas:

- Historia completa y examen físico.
- Tomografía computarizada (TC) de tórax y abdomen superior.
- Resonancia magnética ó TC cerebral en presencia de hallazgos neurológicos anormales.
  - Gammagrafía ósea en presencia de dolor óseo, niveles elevados de calcio, o niveles elevados de fosfatasas alcalinas.
  - PET-TC para los pacientes candidatos a cirugía.
  - Diagnóstico patológico de adenopatías, citologías, biopsia...
  - Inmunohistoquímica.

Con elevada frecuencia, el CP es diagnosticado en fases muy avanzadas de la enfermedad, en la cuáles el manejo terapéutico del tumor es fundamentalmente paliativo. El pronóstico resulta cada vez más pobre a medida que la enfermedad progresa, de tal manera, que las tasas de supervivencia a los 5 años varían desde el 50% en los estadios más iniciales hasta menos del 5% cuando el tumor se diagnostica en su fase metastásica<sup>51</sup>.

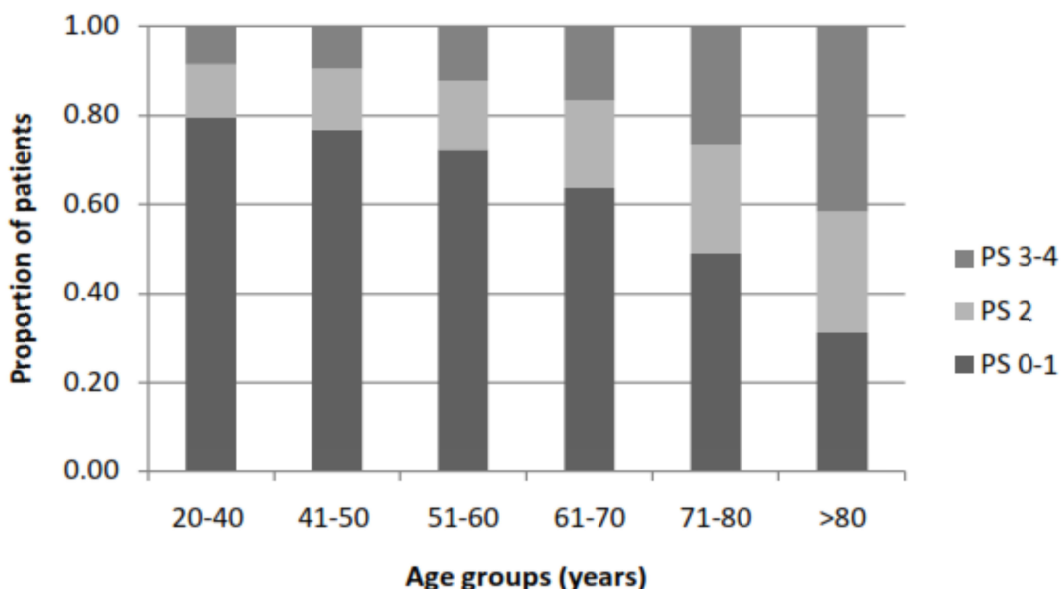
Por este motivo, se han propuesto métodos de screening para lograr una detección precoz de esta patología y poder tratar a los pacientes en los momentos iniciales de la enfermedad, en los que hasta el 80% de los casos se considerarían potencialmente curables. Uno de los métodos de screening más estudiados ha sido la tomografía computarizada a bajas dosis. Aunque su implementación no ha sido aún claramente definida, existe bastante evidencia sobre la eficacia de esta técnica en el diagnóstico precoz del CP<sup>52,53</sup>, y ha sido propuesta llevarla a cabo en aquellos grupos con mayor

riesgo para el desarrollo de CP<sup>54</sup>. La identificación de estos grupos de riesgo se basa fundamentalmente en la edad, los antecedentes de hábito tabáquico, enfermedad pulmonar previa<sup>55,56</sup> o exposición a otros factores de riesgo de CP.

Como parte del diagnóstico oncológico en todo paciente con cáncer debe incluirse su categorización del grado de *Performance Estatus (PS)* o estado funcional, que evalúa el estado general del paciente mediante la objetivación del nivel de sintomatología y del grado de deambulación o postración, considerados como símbolos indicativos del avance de la enfermedad.

El estado funcional es muy variable dependiendo del momento del diagnóstico y también de las características específicas de cada paciente, como por ejemplo la edad (Figura 4). Es necesario conocer dicho estado funcional, ya que resulta determinante de cara a la toma de decisiones para llevar a cabo un adecuado manejo clínico y el abordaje terapéutico con mejor perfil de eficacia y seguridad desde el inicio y de forma individualizada para cada uno de los pacientes<sup>64</sup>.

**FIGURA 4.** Variación del *Performance Status* en el momento del diagnóstico en base a los grupos de edad.



Tradicionalmente, la estadificación del cáncer de pulmón se basa en el sistema de tumor-ganglios-metástasis (TNM), propuesto por el *American Joint Committee on Cancer*. Se trata de un sistema de clasificación internacional, ampliamente aceptado, en función del cual se determinará el alcance de la enfermedad, el pronóstico y el tratamiento más adecuado. El sistema está basado en la diseminación del tumor primario (T), la magnitud de la afectación de ganglios linfáticos (N) y la presentación o no presentación de metástasis (M). Cada situación clínica se corresponde con un valor asignado a cada una de estas tres variables

La combinación de los valores de T, N y M determina el estadio de la enfermedad, es decir, la etapa de avance en la que se encuentra el tumor en el momento del diagnóstico. Cada una de estas etapas conlleva consideraciones de tratamiento y pronóstico específicas<sup>57</sup>.

En el Anexo I se resumen los valores que se le atribuyen según esta clasificación a los tres aspectos del tumor mencionados y la situación clínica que se correspondería con cada uno de ellos, así como también la estadificación del tumor en base a dichos valores.

Otra escala que determina el PS del paciente y que es ampliamente utilizada es la escala ECOG, diseñada por el *Eastern Cooperative Oncology Group* de Estados Unidos y validada por la Organización Mundial de la Salud para evaluar la calidad de vida del paciente con cáncer<sup>58</sup>.

La escala ECOG valora la evolución de las capacidades del paciente en su vida diaria manteniendo al máximo su autonomía y se puntúa de 0 a 5. La escala completa y la correspondencia de los valores muestran en el Anexo II.

### **1.1.5. SINTOMATOLOGÍA**

Aunque el cáncer de pulmón se puede detectar por su sintomatología, normalmente se detecta de manera casual tras la realización de pruebas de imagen de tórax, puesto que en algunos casos puede presentarse de forma asintomática, o los síntomas no se atribuyen al propio tumor<sup>59</sup>.

Los síntomas aparecen fundamentalmente en las fases más avanzadas, de ahí que más del 75% de los pacientes con CPNM presentan enfermedad localmente avanzada (IIIB) o metastásica (IV) al diagnóstico.

Los síntomas y signos clínicos pueden ser debidos a la propia localización del tumor (invasión local primaria) o a la compresión de estructuras torácicas adyacentes, la aparición metástasis a distancia o de fenómenos paraneoplásicos. Los síntomas más comunes son tos, dolor torácico o hemoptisis, que tienden a empeorar, y otros sistémicos como fatiga o pérdida de peso<sup>59</sup>.

De esta manera, la presentación clínica del cáncer de pulmón depende fundamentalmente de su localización y de su diseminación locorregional y/o a distancia y en muchos de los pacientes se detectan varios de los síntomas de forma simultánea. En la Tabla 1 se resumen las manifestaciones clínicas más frecuentes del CP en base a la localización del tumor<sup>2</sup>.

**TABLA 1.** Sintomatología más frecuente en cáncer de pulmón

<b>Manifestaciones torácicas</b>	<b>Manifestaciones clínicas por metástasis</b>	<b>Síndromes paraneoplásicos</b>
✓ Tos que no desaparece y empeora con el tiempo (presente en el 70% de los pacientes).		✓ Síndrome de caquexia tumoral (pérdida del apetito o pérdida de peso, fatiga)
✓ Dolor torácico constante (50%)	✓ Dolor óseo (si afectación ósea metastásica)	✓ Hipercalcemia
✓ Hemoptisis	✓ Cefalea, crisis comiciales o déficits motores	✓ Síndrome de Cushing
✓ Disnea, silbidos al respirar o ronquera		✓ Secreción inadecuada de ADH.
✓ Neumonitis		✓ Síndrome miasténico de Eaton-Lambert.
✓ Síndrome de vena cava superior e inflamación del cuello y la cara		✓ Osteopatía hipertrófica (acropaquias, dolores óseos e hipertrofia perióstica de huesos largos).
		✓ Tromboflebitis migrans

### **1.1.6. CLASIFICACIÓN Y SUBTIPOS**

Hay dos tipos principales de cáncer pulmonar que se diferencian por el aspecto microscópico de sus células:

#### ***a) Cáncer de pulmón de células pequeñas o microcítico (CPM).***

Representa entre un 15 y un 20% de estos tumores. Es el menos común pero el más agresivo. Se relaciona en su gran mayoría con el hábito tabáquico.

Tienen su origen en el hemitórax, mediastino o en los ganglios linfáticos supraclaviculares.

Aunque en general responde mejor a la quimioterapia y a la radioterapia, tiene mayor probabilidad y tendencia a la diseminación que otros tipos de CP.

#### ***b) Cáncer de pulmón de células no pequeñas o no microcítico (CPNM).***

Se corresponde con el 75-80% restante y se caracteriza por la tendencia a ser de crecimiento más lento y tardar más en diseminarse fuera del pulmón. Se origina en las células epiteliales pulmonares del bronquio central al alveolo terminal y el subtipo histológico de CPNM vendrá determinado por lugar de origen, debido a las diferencias existentes en el epitelio respiratorio de un sitio a otro.

Constituye un grupo muy heterogéneo de tumores que se engloban en tres subtipos principales<sup>60</sup>:

- Carcinoma epidermoide o de células escamosas (25-30%): Se originan de versiones inmaduras de las células escamosas, que cubren el interior de las vías respiratorias. También se suelen relacionar con antecedentes de tabaquismo y tienden a estar localizados en la parte central de los pulmones, cerca de una vía respiratoria principal (bronquio).

- Adenocarcinoma (40%): Se originan de versiones inmaduras de las células que, en condiciones normales, segregarían sustancias como moco. Se encuentra en partes externas del pulmón y suele crecer más lentamente que otros tipos, pudiéndose diagnosticar en estadios más iniciales. Se da con mayor frecuencia en mujeres y es el que con mayor probabilidad pueda aparecer en personas jóvenes.

- Carcinoma de células grandes (10-15%): Aparece en cualquier zona del pulmón, y tiende a propagarse rápidamente, lo que conlleva una mayor dificultad en su abordaje terapéutico. Un subtipo de éste llamado carcinoma neuroendocrino de células grandes se asemeja al cáncer de pulmón microcítico.

- Existen otros subtipos de CPNM como el carcinoma adenoescamoso y el carcinoma sarcomatoide, que son muy poco comunes.

### ***c) Otros tipos de cáncer y tumores de pulmón***

- Tumores carcinoides de pulmón: Menos del 5% de los tumores de pulmón son tumores carcinoides de pulmón. La mayoría de estos tumores crece lentamente.

- Otros tumores de pulmón: Otros tipos de cáncer de pulmón, como los carcinomas adenoide quísticos, los linfomas y los sarcomas, así como los tumores benignos del pulmón, tales como los hamartomas, son poco comunes. Estos reciben un tratamiento diferente al tratamiento de la mayoría de los cánceres comunes del pulmón, y no se analizan aquí.

- Tumores que metastatizan el pulmón: Son tumores originados en otros órganos (mama, páncreas, riñón, piel, etc) y que mediante metástasis llegan al pulmón. Sin embargo, éstos no son considerados cánceres de pulmón como tal y el tratamiento se basará en el correspondiente a la localización primaria del cáncer.



### **1.1.7. ABORDAJE TERAPÉUTICO DEL CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO (CPNM).**

El abordaje terapéutico es diferente según el subtipo e histología de tumor que estemos tratando, así como también dependerá del estadio en el que el tumor sea diagnosticado y el estado de *performance status* del paciente al inicio del tratamiento, ya que estos aspectos serán condicionantes de la respuesta al tratamiento y de la tolerabilidad al mismo.

En general, el CPNM en estadio I y II es tratado con cirugía radical y extracción de los ganglios mediastínicos. Con la cirugía se puede lograr curación en un elevado porcentaje de pacientes<sup>61</sup>. Cuando se evidencia diseminación del tumor a los ganglios linfáticos o un aumento importante del tamaño de tumor (estadios IIA, IIB o IIIA postquirúrgico no detectado previamente), estos pacientes podrían beneficiarse de terapia adyuvante, ya que se ha visto que prolonga la supervivencia<sup>62</sup>.

El objetivo del tratamiento de pacientes con CPNM en estadio IV es fundamentalmente paliativo, con el objetivo de obtener mejor calidad de vida (QoL) y la prolongación de la supervivencia<sup>63</sup>. En este sentido, tanto los clínicos, como los pacientes implicados, deben tener en cuenta los posibles beneficios y riesgos derivados del tratamiento a la hora de tomar decisiones en el manejo terapéutico.

Históricamente, y hasta el día de hoy, los tratamientos de quimioterapia más ampliamente usados en primera línea para el CPNM en esta fase de la enfermedad son combinaciones de platino<sup>64</sup> (cisplatino o carboplatino) con alguno de los citostáticos llamados de tercera generación (gemcitabina, vinorelbina o taxanos), ya que han demostrado mejoras significativas en supervivencia respecto a los tratamientos en monoterapia<sup>65</sup>. Tanto, la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) como el *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN)<sup>66</sup> han considerado pemetrexed (PMX) asociado a platino como una opción más para el tratamiento de primera línea en pacientes con histología no escamosa, sin llegar a posicionarlo respecto al resto de alternativas mencionadas.

La identificación y detección de alteraciones moleculares (mutaciones o amplificaciones moleculares) en determinados genes tras el diagnóstico ha hecho posible una mejora en el pronóstico y en la supervivencia de aquellos pacientes con enfermedad metastásica en los que se expresan dichas alteraciones, mediante el uso de las llamadas terapias moleculares dirigidas.

En esta misma línea, la adición a la quimioterapia convencional de fármacos como bevacizumab, que forman parte de este tipo de terapias, ha demostrado beneficio en poblaciones seleccionadas con sobreexpresión de factores de crecimiento del endotelio vascular<sup>67</sup>.

De igual manera, dada su eficacia demostrada, se recomiendan fármacos inhibidores de tirosina quinasa como erlotinib<sup>68</sup>, gefitinib<sup>69</sup> o afatinib<sup>70</sup> en pacientes con sobreexpresión del gen del factor de crecimiento epidérmico o crizotinib para pacientes con alteraciones en el gen de la quinasa del linfoma anaplásico<sup>71</sup>.

En pacientes que no han progresado tras una primera línea de quimioterapia basada en un doblete de platino, podría considerarse un tratamiento de mantenimiento con pemetrexed, bevacizumab o TKI.

En los casos en los que se objetiva progresión tras el tratamiento de primera línea, pero los pacientes mantienen un aceptable estado general, el uso de una segunda línea de quimioterapia puede mejorar los síntomas relacionados con la enfermedad y prolongar la supervivencia.

Agentes como docetaxel, pemetrexed o erlotinib pueden mejorar los síntomas relacionados con la enfermedad e incrementar la supervivencia global<sup>72,73</sup>. Muy recientemente, se han aprobado otras terapias dirigidas para pacientes que han progresado tras una primera línea de quimioterapia, como el caso de ramucirumab para pacientes con sobreexpresión del VEGFR<sup>74</sup> y nivolumab, pembrolizumab o nintedanib para pacientes con sobreexpresión del gen de PD-L1 (es este último caso añadido a docetaxel)<sup>75,76,77</sup>.

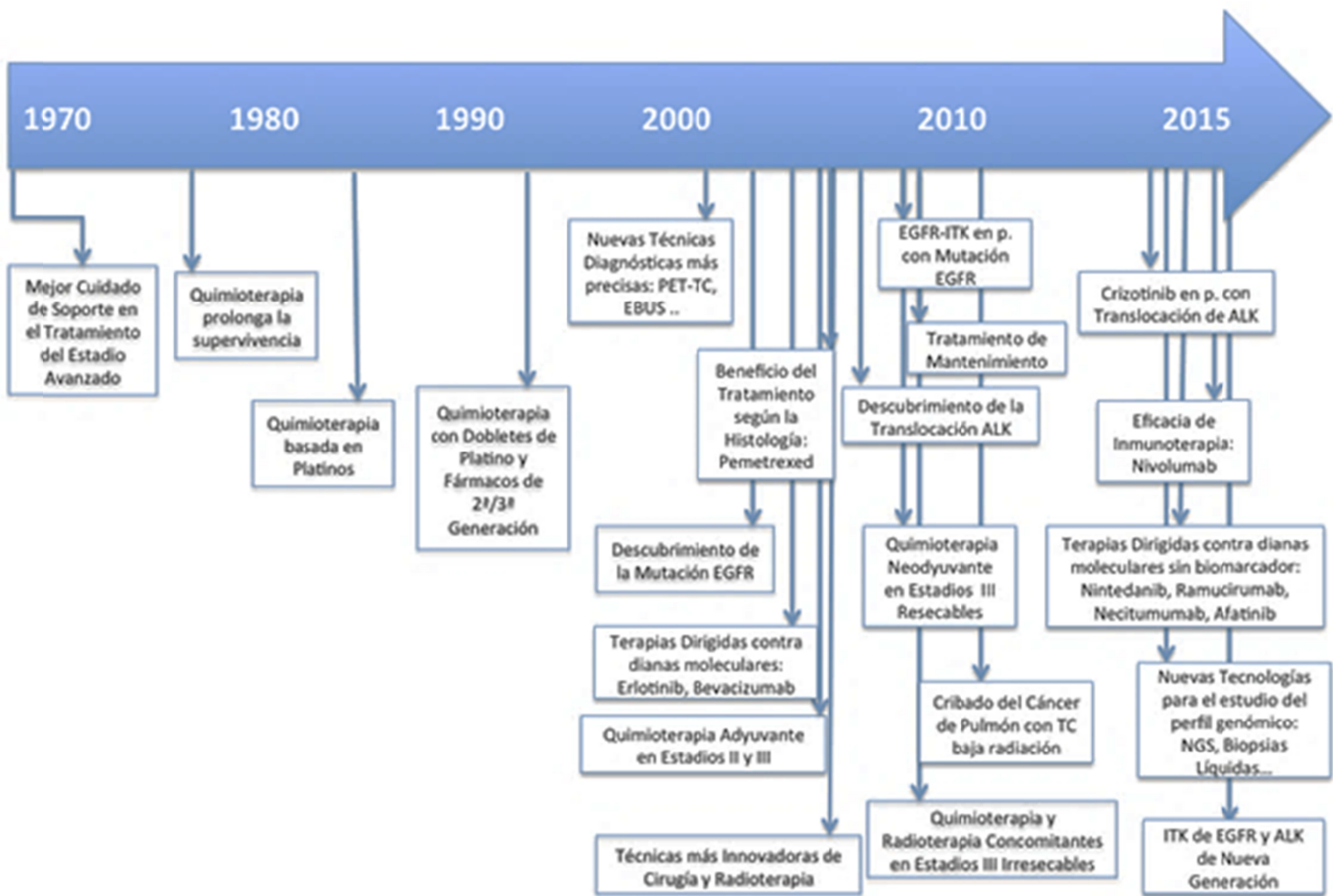
Por lo tanto, el tratamiento de elección del cáncer de pulmón es muy variable en función de las características de cada paciente y del estadio de la enfermedad en el que éste sea diagnosticado, tal y como se muestra en la Tabla 2. Además, ha ido

evolucionando mucho a lo largo de los años, con la aparición de nuevas terapias y tras la publicación de diversos y trascendentales ensayos clínicos que han tenido una gran repercusión en la práctica clínica diaria (Figura 5).

**TABLA 2.** Opciones de tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico en función del estadio de la enfermedad.

ESTADÍO	TRATAMIENTO	
	DE ELECCIÓN	OTRAS LÍNEAS
Estadíos I y II	Cirugía	Radioterapia
Estadío IIIA resecable	QT neoadyuvante basada en platino con o sin radioterapia seguida de cirugía	QT adyuvante con o sin radioterapia
Estadío IIIA no resecable o IIIB	QT basada en platinos + radioterapia concomitante o secuencial según PS	
Estadío IV	<u>Escamoso:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• QT basada en platino</li> <li>• Monoterapia o terapia de soporte si PS<sub>≥</sub>2</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Docetaxel +/- ramucirumab</li> <li>• Erlotinib</li> </ul>
	<u>No escamoso:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Platino+ taxanos/gemcitabina/pemetrexed con o sin bevacizumab.</li> <li>• Mantenimiento con pemetrexed/erlotinib con o sin bevacizumab.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pemetrexed</li> <li>• Docetaxel +/- ramucirumab o nintedanib.</li> <li>• Erlotinib</li> <li>• Nivolumab</li> </ul>
	<u>Mutaciones detectadas:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>ALK</u>: crizotinib</li> <li>• <u>EGFR</u>: erlotinib/Gefitinib/afatinib</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• QT</li> <li>• Cambio a otro anti-EFGR</li> </ul>

**FIGURA 5.** Evolución cronológica del tratamiento de CPNM



Fuente: SEOM

## 1.2. PEMETREXED

---

### 1.2.1. MECANISMO DE ACCIÓN Y PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Pemetrexed (Alimta®) es un agente antineoplásico antifolato multidiana, que ejerce su acción mediante la interrupción de los procesos metabólicos esenciales dependientes del folato necesarios para la replicación celular, comportándose como un antifolato multidiana al inhibir la timidilato sintetasa (TS), la dihidrofolato reductasa (DHFR) y la glicinamida ribonucleótido formiltransferasa (GARFT)<sup>78</sup>. Estas enzimas son imprescindibles para la biosíntesis *de novo* de los nucleótidos de timidina y purina y dependen de la presencia de folatos para ejercer su acción.

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.

### 1.2.2. INDICACIONES APROBADAS POR LA EMA

Actualmente, pemetrexed cuenta con las siguientes indicaciones terapéuticas aprobadas por la Agencia Europea del Medicamento (EMA):

**Mesotelioma pleural maligno:** Pemetrexed en combinación con cisplatino, está indicado para el tratamiento de pacientes con mesotelioma pleural maligno no reseccable que no han recibido quimioterapia previamente. Esta indicación carece de interés para el objetivo del presente estudio.

**Cáncer de pulmón no microcítico:** Tiene tres indicaciones autorizadas en esta patología:

En combinación con cisplatino, está indicado para el tratamiento en primera línea de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico, salvo aquellos que tengan una histología predominantemente de célula escamosa. Se aprobó esta indicación en 2009, tras un ensayo fase III, multicéntrico, aleatorizado y abierto, en el que se comparaba pemetrexed más cisplatino frente a gemcitabina más cisplatino en primera línea de tratamiento en pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico<sup>79</sup>. Se encontró una SG y supervivencia libre de progresión (SLP) similar para ambos brazos de tratamiento y una mejor tolerabilidad en el grupo cisplatino/pemetrexed.

Pemetrexed en monoterapia está indicado como tratamiento de mantenimiento de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico, salvo aquellos que tengan histología predominantemente de célula escamosa, cuya enfermedad no ha progresado inmediatamente después de un régimen quimioterápico basado en un platino. También en 2009, en un ensayo doble ciego en el que participaron 83 centros y 20 países se comprobó que la terapia de mantenimiento con pemetrexed frente a placebo tras cuatro ciclos de quimioterapia basada en platino era bien tolerada y ofrecía una mejora significativa en la SLP y SG en pacientes con CPNM avanzado o metastásico<sup>80</sup>. Además, en 2010, finalizó un ensayo con “pemetrexed + mejor cuidado de soporte” frente “mejor cuidado de soporte” tras un tratamiento de inducción de platino más pemetrexed en pacientes en los que no progresara la enfermedad durante el tratamiento, cuyos resultados podrían ser de gran impacto en la práctica clínica habitual<sup>81</sup>.

Pemetrexed en monoterapia está indicado para el tratamiento en segunda línea de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico, salvo aquellos que tengan histología predominantemente de célula escamosa. Esta indicación fue la primera en autorizarse, gracias a los hallazgos en 2004 de un ensayo clínico fase III multicéntrico randomizado y abierto que comparaba pemetrexed con docetaxel en esta línea de tratamiento<sup>72</sup>.

### **1.2.3. POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**

Tanto si se emplea en asociación con platino, como si es utilizado en monoterapia, la dosis y pauta recomendadas para pemetrexed es de 500mg/m<sup>2</sup> por área de superficie corporal<sup>78</sup>.

La administración es en perfusión intravenosa de unos 10 minutos el día 1 de cada ciclo de 21 días.

En función de posibles toxicidades, esta pauta posológica puede sufrir ajustes y modificaciones, según cada caso de forma individualizada, de tal manera que podrá reducirse a un 75% o un 50% de la dosis previamente administrada, dependiendo del alcance de la reacción.

Se recomienda el uso de premedicación para disminuir el riesgo de aparición de posibles efectos adversos relacionados con el tratamiento. Para reducir la incidencia y gravedad de las reacciones cutáneas, se debe administrar un corticosteroide a una dosis equivalente a 4mg de dexametasona por vía oral dos veces al día durante 3 días, comenzando el día previo a la administración.

Además, para evitar déficits vitamínicos derivados del propio mecanismo de acción del fármaco, los pacientes deben tomar diariamente ácido fólico por vía oral o un complejo polivitamínico que contenga ácido fólico (350 a 1.000 microgramos) al menos cinco dosis al día y durante los siete días previos a la primera administración de pemetrexed, y en los 21 días posteriores a la última y recibirán además, vitamina B12 (1.000 microgramos) por vía intramuscular en la semana anterior a la de la primera dosis de pemetrexed y después cada tres ciclos.

#### **1.2.4. PERFIL DE SEGURIDAD**

Según el perfil de seguridad recogido en la ficha técnica<sup>78</sup> del medicamento, las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en relación al tratamiento con pemetrexed, tanto en monoterapia como en combinación, son toxicidad hematológica (supresión de médula ósea) y toxicidad gastrointestinal (anorexia, náuseas, vómitos, mucositis y estomatitis), así como también se incluyen toxicidad renal, aumento de transaminasas, alopecia, fatiga, neuropatía, etc, que se presentan con una incidencia más baja.

Así, durante el tratamiento con pemetrexed, antes de administrar el siguiente ciclo, hay que vigilar estrechamente el recuento diferencial de células hematológicas y de plaquetas y evaluar la función renal y hepática, mediante el aclaramiento de creatinina y el control de los niveles de enzimas hepáticas (transaminasas, bilirrubina y fosfatasa alcalina).

#### **1.2.5. PEMETREXED EN CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO**

Actualmente, pemetrexed se considera alternativa de primera línea en el tratamiento del CPNM, asociado platino en pacientes con etiología no escamosa y buen estado funcional en las principales Guías de Práctica Clínica<sup>63,64,50</sup>. En este sentido, existen otros fármacos que podrían utilizarse en este mismo lugar en la terapéutica, como gemcitabina o taxanos, respecto a los cuáles el fármaco no se ha posicionado.

En terapia de mantenimiento, se ha propuesto pemetrexed como opción de tratamiento, tras recibir 4-6 ciclos de un doblete de platino (con o sin pemetrexed), al igual que otros fármacos como erlotinib o bevacizumab.

Por último, como segunda línea de tratamiento en pacientes con adecuado estado funcional, se recomienda el uso de docetaxel, pemetrexed o erlotinib, siendo consideradas válidas las tres opciones, sin priorizar ninguna de ellos.



## 1.3. ESTUDIOS DE UTILIZACIÓN

---

### 1.3.1. DEFINICIÓN Y TIPOS

La utilización de medicamentos se considera un indicador sociosanitario, siendo los estudios de utilización de medicamentos (EUM) la herramienta que nos permite su evaluación y posterior diseño de estrategias de intervención<sup>82</sup>.

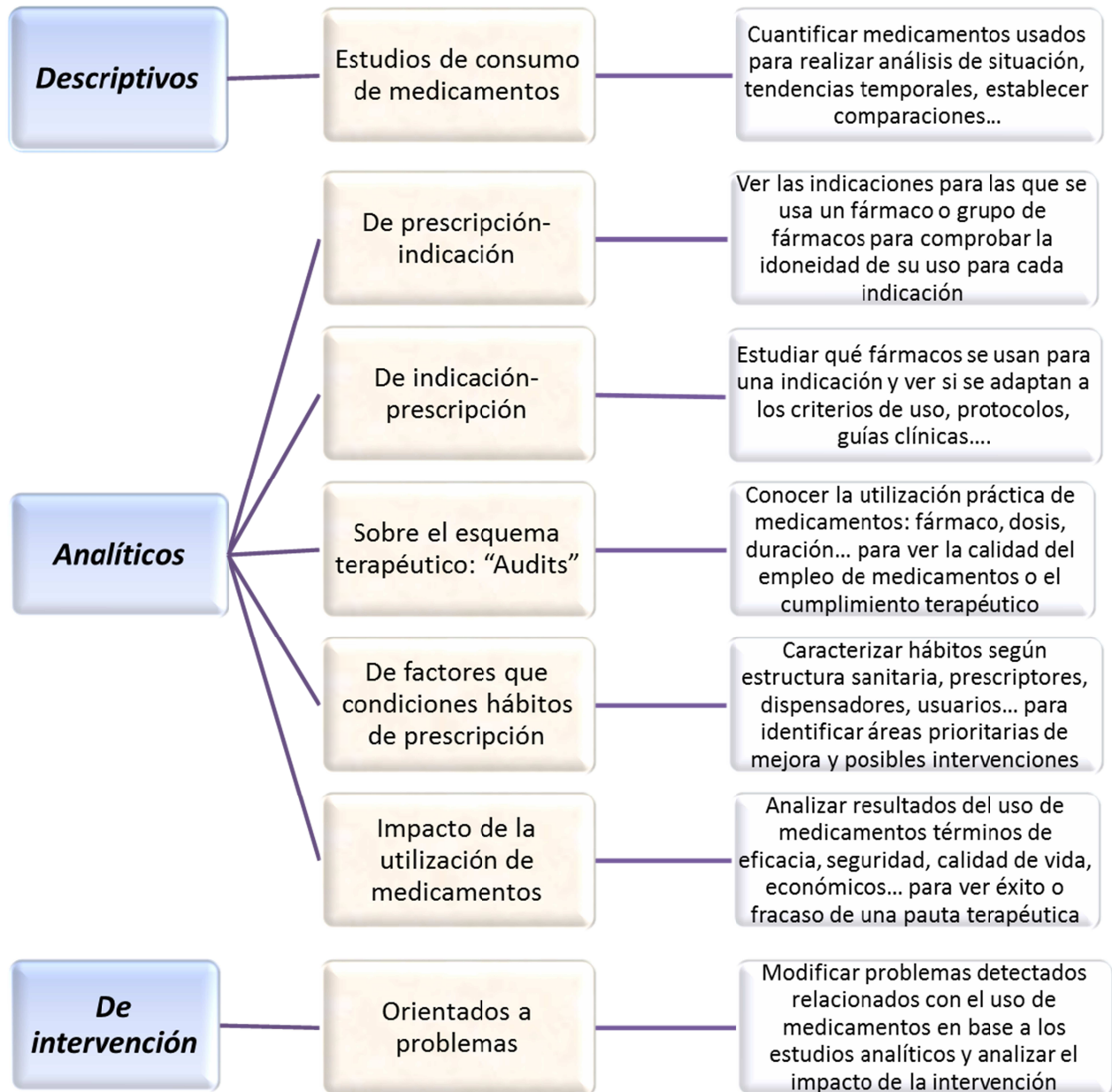
Según definió la OMS hace ya muchos años, los estudios de utilización de medicamentos son aquellos que se ocupan de la comercialización, distribución, prescripción y uso de los medicamentos en una sociedad, haciendo especial énfasis en sus consecuencias médicas, sociales y económicas<sup>83</sup>. En esta definición queda reflejada en la amplia variedad de aspectos que estos estudios pueden abarcar.

Existen diferentes tipos de EUM y diferentes metodologías para llevarlos a cabo, en base al área de conocimiento sobre el que se esté trabajando y al fin último que se pretende conseguir<sup>84</sup>. De esta manera podemos distinguir:

- Estudios descriptivos de consumo, que cuantifican el uso de medicamentos para establecer comparaciones entre ámbitos o series temporales.
- Estudios analíticos del uso de medicamentos: de prescripción-indicación, de indicación-prescripción, audits, factores condicionantes de prescripción, impacto del uso de medicamentos, etc.
- Estudios de intervención dirigidos a problemas con la prescripción de fármacos previamente detectados.

En la Figura 6 se analizan las particularidades de cada uno de los distintos tipos de EUM en base a los objetivos que plantean y la información que podría derivarse de cada uno de ellos.

**FIGURA 6.** Tipos de estudios de utilización de medicamentos y objetivos



### **1.3.2. OBJETIVOS DE LOS EUM Y SU APLICACIÓN EN LA CLÍNICA**

La base de los objetivos de los EUM es fundamentalmente mejorar la prescripción farmacéutica, lo cual ha adquirido un especial interés con la amplia disponibilidad de medicamentos de alto impacto (asistencial y económico) que se ha dado en los últimos años en el mercado y que se encuentra en continuo crecimiento.

Los EUM han demostrado ser eficaces en la optimización de la terapia farmacológica<sup>85</sup>. Mediante la utilización de diferentes metodologías, nos permiten realizar análisis de situación y detectar deficiencias en la utilización de los medicamentos (de forma cualitativa y cuantitativa), y con ello, poder diseñar y poner en práctica estrategias de mejora y unificar criterios de uso con el fin de obtener un uso adecuado de los fármacos.

Particularmente, es posible llevar a cabo estudios de utilización de prescripción-indicación de un determinado medicamento basados en la información recogida en las historias clínicas. Este tipo de estudios, en los que se basa el fundamento de este trabajo, hacen posible establecer una relación entre un determinado fármaco y las indicaciones para las cuáles ha sido utilizado y analizar las condiciones óptimas para su uso<sup>84</sup>.

### **1.3.3. ANTECEDENTES**

En 2008, se publicó un estudio de utilización de pemetrexed llevado a cabo en Zaragoza<sup>86</sup>, en el que se analizó de forma retrospectiva la eficacia y seguridad del fármaco tanto en mesotelioma maligno como en CPNM, en pacientes tratados entre julio de 2003 y mayo de 2007. En él, se concluyó que pemetrexed había sido prescrito en todos los casos como segunda línea o siguientes y que obtuvo una alta tasa de respuesta con toxicidad aceptable.

Además de este, existe otro estudio de utilización de pemetrexed llevado a cabo en Valencia, cuyo objetivo principal fue describir la efectividad y seguridad de utilización de pemetrexed en CPNM en el período 2006-2008<sup>87</sup>. Al igual que en el caso anterior,

en dicho estudio se detectó que pemetrexed se había utilizado en todos los casos como segunda línea o superior y se concluye que tenía buen perfil de seguridad.

Sin embargo, los principales cambios en la investigación clínica con pemetrexed se han publicado después de la realización de estos estudios, ya que en el período de tiempo estudiado por ellos, la única indicación clínica autorizada para el uso de pemetrexed en CPNM, patología en la que se centra nuestro trabajo, era en monoterapia como una terapia de segunda línea de tratamiento. Con posterioridad a la incorporación de pemetrexed en la terapéutica del CPNM como terapia de primera línea de tratamiento, no se ha encontrado ningún estudio que evalúe el uso de este fármaco a la práctica clínica real.

## 2. JUSTIFICACIÓN



A pesar de los avances terapéuticos que se han conseguido en los últimos años, el pronóstico del CPNM continúa siendo bastante pobre, con tasas de respuesta a quimioterapia de primera línea en torno al 20-40% y una mediana de supervivencia global no superior a un año (7-12 meses)<sup>9</sup>.

En estos últimos años, pemetrexed ha ganado importancia en el abordaje del CPNM, no sólo en el tratamiento de primera línea de inducción, sino también como terapia de mantenimiento<sup>80,81</sup>. Así, después de un primer tratamiento de quimioterapia, aquellos pacientes que alcanzan respuesta y cumplen con unos criterios de selección definidos pasarían a recibir tratamiento de mantenimiento con alguno de los fármacos disponibles para ello (docetaxel, erlotinib, cetuximab, bevacizumab y pemetrexed)<sup>50,63,66</sup>.

Sin embargo, la cantidad de alternativas existentes, la utilización de pemetrexed en situaciones diferentes (mantenimiento o inducción)<sup>78</sup> y la posibilidad de que existan subpoblaciones que podrían obtener un beneficio adicional<sup>88</sup> con este tipo de terapias hacen que su utilización sea controvertida.

Además, pemetrexed presenta un elevado impacto tanto asistencial como económico para los sistemas sanitarios<sup>89</sup>. El coste en un paciente individual puede multiplicar por 5 o por 10 el coste de otras alternativas<sup>90</sup>. Así mismo, la opción de su uso en terapia de mantenimiento puede doblar el coste total de tratamiento en un paciente medio entre el diagnóstico y el éxitus<sup>91</sup>.

Por otro lado, parece haber diferencias en la eficacia de pemetrexed según la histología del tumor. El estudio de *Scagliotti et al*<sup>79</sup> fue el primer ensayo fase III en el que se observaron diferencias en los resultados de SLP y SG en CPNM en función de la histología. Se demostró que la terapia con cisplatino/pemetrexed beneficia solo a los pacientes con una histología no escamosa; se encontraron diferencias de eficacia en el análisis post hoc de subgrupos según otros subtipos histológicos como el adenocarcinoma o los tumores de células grandes, lo que podría dar lugar a futuros estudios dirigidos a terapias individualizadas en función de la histología<sup>88</sup>. Se desconoce qué repercusión tienen estos hallazgos en la práctica clínica.

Así mismo, en los últimos años han aparecido nuevos regímenes de tratamiento del CPNM que compiten con pemetrexed, fundamentalmente los basados en inhibidores de la enzima tirosina quinasa (erlotinib<sup>92</sup>, gefitinib<sup>93</sup>, afatinib<sup>94</sup>) o bevacizumab<sup>95</sup>.

Hasta donde conocen los autores, no se ha publicado ningún estudio que evalúe el impacto de la incorporación de estos fármacos a la práctica clínica tras la realización en 2010 del ensayo clínico aleatorizado que estudiaba pemetrexed en mantenimiento de CPNM después de un doblete de platino junto con pemetrexed, el cual permitió ampliar las indicaciones de uso en ficha técnica, añadiendo a las previas la terapia de mantenimiento<sup>81</sup>. En esa misma fecha, se publicó un artículo que comparaba el tratamiento de segunda línea del CPNM con erlotinib/gefitinib/pemetrexed, y que situaba la eficacia de los inhibidores del receptor EGFR por encima de la observada con pemetrexed<sup>96</sup>. Con ello, se justifican los dos períodos propuestos en este estudio.

Dada la alta prevalencia de este tipo de tumores y sus repercusiones presupuestarias para los servicios de salud, un estudio que refleje la utilización de este fármaco en la práctica clínica diaria resultaría de elevado interés, ya que aportaría información valiosa sobre su posición en la terapéutica actual. De tal manera que nos daría a conocer el perfil del uso del fármaco en la Comunidad Autónoma Andaluza, su grado de adaptación a las principales Guías de Práctica Clínica, y además se haría posible realizar un análisis de su efectividad y seguridad.



# 3. HIPÓTESIS



Con las diferentes alternativas que han demostrado eficacia en el tratamiento en primera y segunda línea del CPNM, la utilización de pemetrexed en diferentes situaciones (primera línea de inducción o mantenimiento y segunda línea) y la posibilidad de que existan sub-poblaciones que podrían obtener un beneficio adicional con este tipo de terapias, sería interesante conocer cuál es el patrón de utilización de pemetrexed en la práctica clínica actual y poder determinar su efectividad y seguridad en los hospitales del Sistema Sanitario Público de Andalucía (SSPA) y contrastarlo con la evidencia disponible para poder definir y precisar el posicionamiento terapéutico del fármaco.



# 4. OBJETIVOS



#### 4.1. OBJETIVO GENERAL

- El objetivo principal del estudio es determinar el perfil de utilización de pemetrexed en CPNM en fases avanzadas de la enfermedad en los hospitales del Sistema Sanitario Público de Andalucía.

#### 4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar la evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de pemetrexed en el tratamiento de pacientes adultos diagnosticados de CPNM.
- Determinar el perfil clínico de los pacientes que han recibido tratamiento con pemetrexed.
- Determinar la variación en el perfil de utilización de pemetrexed entre los años 2010 y 2011.
- Evaluar la efectividad de pemetrexed en pacientes con CPNM en fases avanzadas en el Sistema Sanitario Público Andaluz.
- Evaluar la efectividad de pemetrexed en función de las características basales de los pacientes, de los diferentes subtipos histológicos de CPNM y de otros aspectos propios del tumor para identificar posibles factores pronósticos predictivos de respuesta.
- Evaluar la seguridad y el perfil de efectos adversos graves (grado 3-4) detectados en pacientes con CPNM en fases avanzadas tratados con pemetrexed en Andalucía durante el período de estudio.
- Evaluar el grado de adherencia de las prescripciones de pemetrexed en los hospitales andaluces a las recomendaciones de las principales Guías de Práctica Clínica de alto impacto autonómicas, nacionales e internacionales del tratamiento de cáncer de pulmón.
- Analizar la variabilidad detectada en el perfil de utilización del fármaco en base al grado de adherencia a las guías de referencia entre las diferentes provincias.





# 5. METODOLOGÍA



## 5.1. MARCO GENERAL DE LA INVESTIGACIÓN

---

Este trabajo se encuadra dentro de un proyecto desarrollado en el Hospital Universitario Virgen del Rocío (HUVR), titulado “*Estudio de Utilización de Pemetrexed en Hospitales del Sistema Sanitario Público de Andalucía*”, con sus siglas EUPPNOEA, que fue concedido en la Convocatoria de Ayudas de Proyectos de Investigación clínica independiente 2011 del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad.

Su objetivo principal fue determinar el perfil de utilización de este fármaco en pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón no microcítico en los centros hospitalario del Sistema Sanitario Público Andaluz para poder identificar las condiciones de uso y las subpoblaciones de pacientes para las cuáles se obtengan un mayor beneficio clínico.

## 5.2. CARACTERÍSTICAS GENERALES

---

### 5.2.1. ÁMBITO DE ESTUDIO

El estudio se ha llevado a cabo en la Unidad de Farmacia Oncológica de todas las Unidades Clínicas de farmacia pertenecientes a hospitales del SSPA que contemplasen el tratamiento de quimioterapia con pemetrexed como opción terapéutica para el manejo del CPNM en los períodos de tiempo estudiados.

El Servicio Andaluz de Salud (SAS) es una agencia administrativa adscrita a la Consejería de Igualdad, Salud y Políticas Sociales. A su vez tiene adscritas funcionalmente la Empresa Pública de Emergencias Sanitarias y la Agencia Pública Empresarial Sanitaria Costa del Sol, a la que están adscritas la Agencia Pública Empresarial Sanitaria Hospital de Poniente de Almería, la Agencia Pública Empresarial Sanitaria Hospital Alto Guadalquivir y la Agencia Pública Empresarial Sanitaria Bajo Guadalquivir, sin perjuicio de su dependencia orgánica de la Consejería de Igualdad, Salud y Políticas Sociales.

La coordinación del estudio se realizó desde el Hospital Universitario Virgen del Rocío, en Sevilla. Se trata de un centro público del SAS, organismo de gestión sanitaria de la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía, clasificado como hospital de tercer nivel que, en la actualidad, constituye el mayor complejo hospitalario del SSPA. Con un elevado nivel de prestaciones, cuenta con la cartera de servicios más amplia para una población básica asignada de medio millón de habitantes en la provincia de Sevilla constituyendo en muchas de las especialidades sanitarias más complejas el hospital de referencia para toda la Comunidad Autónoma Andaluza, entre las que se encuentra el campo de la oncología. Su elevada producción asistencial, su destacada posición dentro de la investigación biomédica española, su importante trabajo docente y su estrategia organizativa y de gestión lo convierten asimismo en un claro referente nacional e internacional, de tal manera que es un hospital universitario, pero también es un organismo público de investigación y una empresa del conocimiento. En sus 55 años de historia, ha evolucionado hacia un hospital con extraordinaria proyección tecnológica y científica, además de seguir liderando la producción y la calidad asistencial, con un fuerte impulso de la docencia y la formación.

### 5.2.2. TIPO DE ESTUDIO

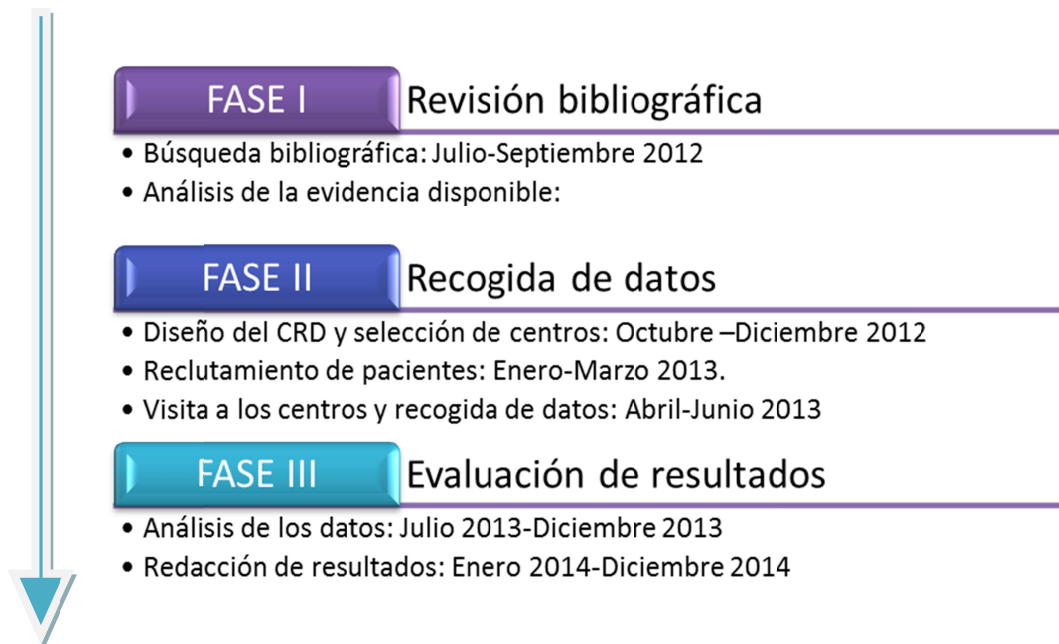
Estudio multicéntrico observacional retrospectivo de prescripción-indicación de pemetrexed en dos cohortes temporales distintas.

### 5.2.3. PERÍODO DE ESTUDIO

Se realizó desde julio de 2012 hasta diciembre de 2014 con una duración total de 2 años y 6 meses.

Durante este período, el plan de trabajo del proyecto se desarrolló mediante 3 fases principales: revisión bibliográfica, recogida de datos y evaluación de resultados. El diseño cronológico seguido a lo largo del período se muestra en la Figura 7.

**FIGURA 7.** Diseño cronológico del plan de trabajo



#### **5.2.4. POBLACIÓN DE ESTUDIO**

Se incluyeron en el estudio todos aquellos pacientes que hubiesen recibido o se encontrasen en tratamiento con pemetrexed durante alguno de los siguientes períodos de tiempo:

- Del 1 de enero al 31 de marzo de 2010.
- Del 1 de octubre al 31 de diciembre de 2011.

##### 5.2.4.1. Criterios de inclusión

- a. Edad >18 años.
- b. Estar diagnosticado de cáncer de pulmón no microcítico estadíos IIIb o IV en cualquiera de sus variedades histológicas.
- c. Pertener a una zona básica de salud incluida en la cobertura sanitaria del Sistema Sanitario Público de Andalucía.

##### 5.2.4.2. Criterios de exclusión

- a. Menores de edad.
- b. Diagnóstico de estadíos I, II o IIIa en el momento del tratamiento con el fármaco de estudio.

## 5. 3. PROCEDIMIENTO GENERAL DE TRABAJO

---

### 5.3.1. FASE I: BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

#### 5.3.1.1. BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA SOBRE EFICACIA Y SEGURIDAD: BASES DE DATOS Y ESTRATEGIA

Se constituyó un grupo de trabajo integrado por dos farmacéuticos con el objetivo de evaluar de la forma más rigurosa posible la evidencia científica disponible.

Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura publicada en las principales bases de datos biomédicas en un período de 8 años (entre abril de 2004 y abril de 2012) para evaluar la evidencia disponible desde que el fármaco adquirió la primera indicación de uso en CPNM hasta la fecha inmediatamente anterior al inicio del presente estudio. .

Las bases de datos consultadas para la revisión sistemática fueron: MEDLINE, EMBASE, la base de datos del *Center for Reviews and Dissemination (CRD)* y *the Cochrane Library*. Aquellos artículos que no pudieron recuperarse fueron solicitados al Centro Andaluz de Información del Medicamento (CADIME).

La estrategia de búsqueda utilizada para las fuentes MEDLINE, EMBASE y *CRD* se explicita en el Anexo III. La localización de artículos en la base de datos *the Cochrane Library* se realizó utilizando términos generales y seleccionando como año de publicación de 2004 a 2012.

Se completó la búsqueda consultando páginas web de diversas agencias reguladoras del medicamento, sociedades científicas de oncología y otros organismos que pudieran contener información relacionada con el tema. Se buscaron, además, nuevas referencias en la bibliografía de los documentos encontrados.

### 5.3.1.2. SELECCIÓN DE ESTUDIOS: CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

La selección de los artículos se realizó en base a los siguientes criterios:

#### **Criterios de inclusión**

- Población: Pacientes mayores de 18 años con cáncer de pulmón no microcítico
- Diseño del estudio: Metanálisis, revisiones sistemáticas y ensayos clínicos aleatorizados controlados.
- Intervención: Tratamiento con pemetrexed frente a otras quimioterapias alternativas, incluido placebo, en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico.
- Variables recogidas en los resultados: Supervivencia global, supervivencia libre de progresión, tasa de respuesta, calidad de vida y efectos adversos.
- Idioma: Inglés o español.
- Fecha publicación: Entre abril de 2004 y abril de 2012.

#### **Criterios de exclusión**

- Diseño: Series de casos, estudios retrospectivos, opiniones de expertos, ensayos clínicos no randomizados y otros que no se ajusten al diseño detallado en los criterios de inclusión.
- Estudios en los que pemetrexed sea administrado en ambos brazos de tratamiento.
- Artículos que estudien dosis diferentes a las establecidas y recogidas en ficha técnica.

En una primera fase se eliminaron los artículos duplicados y, posteriormente se seleccionaron, mediante el título y el resumen, los artículos que cumplían los criterios de inclusión, revisando el texto completo en caso de duda. Las discrepancias fueron resueltas con la opinión de un segundo investigador. En el caso de encontrarse más de una publicación de un mismo estudio, se optó por seleccionar la que incluyera la información específica de mayor interés.



### 5.3.1.3. EVALUACIÓN CRÍTICA DE LOS ESTUDIOS

Se realizó una lectura crítica de los artículos seleccionados a texto completo. La evaluación de la calidad de los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) se efectuó utilizando las escalas específicas de evaluación del *Critical Appraisal Skills Programme (CASP)*, adaptadas por *CASP España (CASPe)*<sup>97</sup>. Para evaluar la calidad de metanálisis se utilizó la guía AMSTAR<sup>98</sup>.

La calidad de los ECA se ha establecido puntuando con un 1 las respuestas afirmativas y con 0 las negativas o dudosas (por no estar la información explícita en la metodología del estudio).

La valoración general de la calidad de cada ECA se ha considerado como: calidad alta = 6; calidad media-alta = 5; calidad media = 4; calidad media-baja = 3 y calidad baja < 3.

### 5.3.1.4. EXTRACCIÓN DE DATOS Y RESULTADOS DE EFICACIA Y SEGURIDAD

Los estudios finalmente incluidos en la revisión fueron analizados por un investigador. En caso de ser necesario se consultaron los anexos de las publicaciones.

Se diseñó, en primer lugar, una tabla *ad hoc* donde se recogió la información de cada uno de los estudios seleccionados sobre:

1. Régimen de tratamiento seguido en cada brazo.
2. Diseño del estudio:
  - Ensayos clínicos aleatorizados: multicéntrico/no, abierto/ciego, controlado/no.
  - Revisiones sistemáticas
  - Metanálisis
3. Criterios de inclusión y exclusión de cada estudio.
4. Tamaño muestral.
5. Período de seguimiento de los pacientes.

Para garantizar la reproducibilidad y minimizar los sesgos, las dudas que se plantearon tanto en la selección, como en la lectura crítica, extracción de datos y síntesis cualitativa de los estudios de eficacia y seguridad se resolvieron mediante discusión con un segundo investigador, que analizó los datos de forma independiente, hasta alcanzar el consenso. En caso de discrepancia, se consultó a un tercero para su resolución.

A continuación, se elaboró una tabla de recogida de datos de eficacia y seguridad de cada uno de los ECA.

**Variables de eficacia estudiadas de los estudios seleccionados (ver glosario de términos)**

- Supervivencia global (SG)
- Supervivencia libre de progresión (SLP)
- Supervivencia sin toxicidad (SST)
- Tasa de respuesta: Respuesta completa (RC) y/o Respuesta parcial (RP)
- Enfermedad estable (EE)
- Tiempo libre de progresión (TLP)
- Calidad de vida (QoL)
- Duración de la respuesta (DoR)

**Variables de seguridad estudiadas de los estudios seleccionados**

En este caso se registraron las reacciones adversas (RAM) más frecuentes detectadas en cada uno de los estudios, agrupándose por sistemas anatómicos y por gravedad.

### **5.3.2. FASE II: RECOGIDA DE DATOS**

#### **5.3.2.1. DISEÑO DEL CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS**

En esta fase, se diseñó un Cuaderno de Recogida de Datos (CRD) que permitiese la obtención de toda la información requerida en el estudio a partir de los documentos fuente utilizados, en función de los objetivos del estudio, del diseño escogido y de los criterios de evaluación propuestos.

Para el diseño, se constituyó un grupo de trabajo perteneciente al equipo investigador con amplios conocimientos sobre la materia de estudio.

Tras ello y previo a la recogida de datos de todos los centros participantes en el estudio, se llevó a cabo un pilotaje en el centro coordinador que actuó como centro de referencia del mismo, el Hospital Universitario Virgen del Rocío, con la finalidad de valorar la idoneidad de las variables y preguntas incluidas y comprobar si permitirían responder a los objetivos de este estudio.

Así mismo, se preparó una base de datos que permitiera tabular los datos recogidos en el CRD de acuerdo con su estructura.

El CRD se ha detallado en el Anexo IV.

#### **5.3.2.2. SELECCIÓN DE CENTROS Y RECLUTAMIENTO DE PACIENTES**

Se seleccionaron los centros en base a la cartera de servicios prestados. Los criterios de selección fueron hospitales del SSPA que contemplasen la quimioterapia con pemetrexed como opción terapéutica del CPNM. A cada centro se le envió una carta de invitación para su participación en el estudio (Anexo V).

Previo a la visita a los centros para la recogida de datos, en cada uno de los hospitales seleccionados para formar parte del estudio, se localizó a los pacientes a través de los programas de prescripción de tratamientos oncológicos del Servicio de Farmacia. Para ello, se contó con la ayuda de un farmacéutico colaborador, responsable de área de oncología de cada centro.

### 5.3.2.3. VISITA A LOS CENTROS Y RECOGIDA DE DATOS

A lo largo de esta fase, los hospitales participantes del estudio recibieron la visita de un farmacéutico investigador responsable de la recogida de los datos.

Como principales fuentes de información se utilizaron las siguientes herramientas:

- Programas de prescripción electrónica y de prescripción de tratamientos oncológicos de cada servicio de farmacia: Existen numerosos programas informáticos disponibles (Farmis-Oncofarm<sup>®</sup>, APD-Athos<sup>®</sup>, Oncowin<sup>®</sup>, Oncogest<sup>®</sup>, Farmatools<sup>®</sup>, etc) y existe variabilidad entre los diferentes hospitales.
- Historia Clínica Electrónica Intrahospitalaria (Software Estación Clínica Diraya Atención Especializada DAE<sup>®</sup>).
- Historia de Salud Única del Sistema Sanitario Público Andaluz (Software Diraya<sup>®</sup>): es el sistema que está implantando el sistema sanitario público de Andalucía como soporte de la historia clínica electrónica de forma integrada y compartida.
- Historia clínica en papel, ubicada en los archivos privados propios de cada centro.

En caso de que se detectasen discrepancias entre la información obtenida de los mencionados documentos fuente, se contactó con el clínico responsable del paciente implicado para la resolución de las mismas.

El número de visitas realizadas a los centros fue proporcional al número de pacientes que habían sido incluidos en el estudio en cada uno de ellos.

### 5.3.3. FASE III: EVALUACIÓN DE LOS RESULTADOS:

En primer lugar, se realizó un análisis descriptivo de la muestra de pacientes seleccionados en cada centro, a título de características demográficas y mediante la caracterización de las propiedades específicas del tumor de pulmón que estaba siendo tratado en cada uno de ellos. Esto se llevó a cabo para los dos períodos de tiempo que habían sido estudiados, inicialmente de forma global y posteriormente de forma individual por cada uno de los hospitales participantes.

Los resultados obtenidos fueron analizados teniendo en cuenta cuatro enfoques fundamentales: estudio de utilización de pemetrexed, adherencia a Guías de Práctica Clínica, efectividad y seguridad.

En todos los casos, se realizó un análisis comparativo entre los resultados obtenidos en los dos períodos de tiempo intentando demostrar diferencias estadísticamente significativas entre los mismos para las variables principales.

#### 5.3.3.1. ESTUDIO DE UTILIZACIÓN DE PEMETREXED.

- Se estudiaron las indicaciones para las que el fármaco había sido prescrito en función de las líneas previas de quimioterapia que hubiese recibido el paciente o no para el tratamiento de la enfermedad metastásica.
- Se comprobó el contexto en el que se prescribió el fármaco en base a las dosis y ciclos correspondientes al mismo, fármacos utilizados de forma concomitante y duración del tratamiento.
- Además, se describieron y analizaron los usos fuera de indicación (*off-label*) de pemetrexed en ambos períodos. Se consideró uso *off-label* cuando éste se dio en una indicación diferentes de las aprobadas, tales como primera línea de tratamiento con pemetrexed en monoterapia, segunda línea de quimioterapia combinado con platino, mantenimiento en monoterapia en pacientes que no han recibido previamente un régimen de quimioterapia de primera línea de inducción combinado con platino y el uso en tercera y siguientes líneas de tratamiento.

Por último, se elaboró un análisis de variabilidad para comprobar si existían diferencias entre las diferentes provincias de la Comunidad Autónoma Andaluza en la utilización de pemetrexed para sus indicaciones principales.

### 5.3.3.2. ADHERENCIA A GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

Para cada uno de las indicaciones de pemetrexed se comprobó la adherencia y adecuación de las prescripciones a las recomendaciones de las principales Guías de Práctica Clínica internacionales, nacionales y regionales, viendo si cumplían sus criterios de uso o no. Las guías utilizadas de los diferentes ámbitos fueron las siguientes:

- Internacional: Se cogió como referencia la Guía del National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology–Non Small Cell Lung Cancer, 2010 (Anexo VI)<sup>99</sup>.
- Nacional: Se tuvo en cuenta la Guía de la Sociedad Española de Oncología Médica de cáncer pulmón no microcítico vigente en el año 2010 (Anexo VII)<sup>100</sup>.
- Regional: Se tomó como referencia la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía, Informe del grupo GENESIS de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria versión 3 sobre el Tratamiento del Cáncer de Pulmón No Microcítico No Escamoso (Anexo VIII). Esta fue publicada en junio de 2010, posteriormente al primero período de tiempo del estudio<sup>101</sup>.

En los casos en los que pemetrexed fue utilizado en el contexto de un ensayo clínico, a efectos de evaluación de la adherencia, se trataron de igual forma que el resto de prescripciones.

De forma similar al caso anterior, se analizó la variabilidad existente entre los hospitales en base a la provincia a la que perteneciese para comprobar si existían diferencias en la adherencia a las recomendaciones de las guías clínicas.

#### 5.3.3.3. EFECTIVIDAD DE PEMETREXED

Los análisis realizados respecto a los resultados de efectividad real de pemetrexed en la práctica clínica habitual de nuestro entorno fueron los siguientes:

- Resultados de efectividad representados por datos de supervivencia, incluyendo supervivencia global y supervivencia libre de progresión, y de respuesta al tratamiento.
- Los datos de supervivencia se desglosaron en base a las características demográficas de los pacientes y a las características específicas del tumor y la enfermedad.
- Adicionalmente, fue llevado a cabo un análisis de regresión para identificar si algunas de estas variables podían identificarse como factores pronósticos predictivos de buena respuesta.
- Por último y relacionado con ello, se revisaron los motivos principales de finalización del tratamiento con pemetrexed.

#### 5.3.3.4. SEGURIDAD DE PEMETREXED

La evaluación de los resultados de seguridad real de pemetrexed en la práctica clínica habitual de nuestro entorno, se realizó considerando los siguientes aspectos principales:

- Se revisaron las reacciones adversas consideradas más graves atribuibles al fármaco, definidas como grado 3-4 en las historias clínicas.
- Se analizó si la combinación con platino y la edad (<65 o  $\geq$ 65 años) tenían repercusión sobre la frecuencia de las reacciones adversas, de forma global para los pacientes de los dos períodos y de cada uno de ellos por separado. Además, se estudió si existía relación entre el número de ciclos de pemetrexed recibidos y la posibilidad de que los pacientes experimentaran o no la aparición de una o más reacciones adversas
- Asimismo, se consideraron las medidas clínicas que se habían tomado ante la presencia de esta toxicidad.

## 5.4. VARIABLES A DETERMINAR

---

Todas las variables detalladas a continuación se recogieron para los pacientes pertenecientes a los dos períodos de tiempo estudiados.

### 5.4.1. CARACTERIZACIÓN DE LA MUESTRA

Se caracterizó la muestra describiendo la situación basal de los pacientes, en relación al propio sujeto y en relación al tumor. A continuación se enumeran las variables recogidas en cada uno de los casos:

#### 5.4.1.1. VARIABLES REFERENTES AL PACIENTE

- Variables demográficas: Edad (años), sexo (hombre/mujer), talla (cm), peso (Kg) y superficie corporal (m<sup>2</sup>).
- Hospital de procedencia.
- Función orgánica medida como función renal (aclaramiento de creatinina).
- Existencia de hábito tabáquico (fumador/no fumador) y grado de tabaquismo, teniendo en cuenta la situación en el momento del estudio y los antecedentes previos.

#### 5.4.1.2. VARIABLES REFERENTES AL TUMOR

- Fecha en la que se realizó el diagnóstico inicial
- Subtipo histológico del tumor.
- ECOG o *Performance status* del paciente en el momento del diagnóstico de CPNM y al inicio del tratamiento con pemetrexed.
- Estadio de la enfermedad en el momento en que se inició tratamiento con el fármaco de estudio.
- Presencia de sobreexpresión o mutación del factor de crecimiento epidérmico del tumor.
- Existencia y localización de metástasis tumoral.
- Tratamiento previo con radioterapia.



#### **5.4.2. VARIABLES DE ESTUDIO DE UTILIZACIÓN DEL FÁRMACO**

- Indicación del tratamiento definida por línea de quimioterapia en la que el fármaco era prescrito.
- Medicamentos prescritos, tanto el fármaco de estudio como otros fármacos antineoplásicos utilizados de forma concomitante con él.
- Datos de tratamiento para cada línea de quimioterapia (esquema de quimioterapia utilizado, fecha de inicio y fecha de fin, dosis prescrita y número de ciclos recibidos del esquema utilizado.)
- Usos *off-label* del fármaco (SI/NO).
- Utilización en el contexto de ensayo clínico (SI/NO).

#### **5.4.3. VARIABLES DE ADHERENCIA A GUÍAS**

- % Adherencia a Guía Farmacoterapéutica Internacional (NCCN).
- % Adherencia a Guía Farmacoterapéutica Nacional (SEOM).
- % Adherencia a Guía Farmacoterapéutica Regional (GFTHA).
- Principales motivos de falta de adherencia a las mencionadas guías.

#### **5.4.4. VARIABLES DE EFECTIVIDAD**

- Supervivencia global (meses): Se calculó como el período de tiempo entre inicio de pemetrexed y la fecha de fallecimiento. En caso de pérdida de seguimiento, se consideró como fecha de fallecimiento, la última fecha en la que se disponía de datos.
- Supervivencia libre de progresión (meses): Se calculó como el período de tiempo entre el inicio de la quimioterapia con pemetrexed y la fecha de progresión de la enfermedad o la fecha de fin de seguimiento.
- Respuesta al tratamiento: Se consideró si se recogía en los documentos fuente la existencia de respuesta completa, respuesta parcial, enfermedad estable o progresión de la enfermedad (PE).

- Tasa de respuesta o respuesta total: Porcentaje de pacientes que experimentaron respuesta positiva al tratamiento, considerada como la suma de pacientes con RC y RP.
- Control de la enfermedad: Pacientes con respuesta objetiva al tratamiento con pemetrexed, establecido como la suma de pacientes con RC, RP y EE.
- Motivo de fin del tratamiento con pemetrexed.

#### **5.4.5. VARIABLES DE SEGURIDAD**

- Incidencia de reacciones adversas grado 3-4 recogidas en la historia clínica.
- Uso de pemetrexed en asociación a platino (SI/NO).
- Incidencia de RAM grado 3-4 en base al número de ciclos de pemetrexed.
- Medidas instauradas ante la toxicidad asociada al fármaco.

## 5.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

---

Las variables continuas se presentaron mediante su media y desviación típica o mediana y rango intercuartílico (percentil 25; percentil 75), según siguieran una distribución normal o no. Las variables categóricas se presentaron por sus frecuencias absolutas y relativas.

El análisis de normalidad se estudiará mediante la prueba de Kolmogorov-Sminov o Shapiro-Willk ( $n < 50$ ). Asimismo, se utilizará la prueba de la t de Student para la comparación de variables cuantitativas en los dos grupos de estudio o U Mann-Whitney, según proceda.

Para analizar las diferentes variables cualitativas, se usó la prueba de la chi-cuadrado con corrección de Yates o estadístico exacto de Fisher para la comparación de ambos.

La probabilidad de supervivencia se estimó con el método de Kaplan-Meier, con la representación de una curva global para cada período de tiempo y una curva para cada variable principal.

Se compararon los resultados de medianas de supervivencia (SG y SLP) de las 2 cohortes temporales utilizando la prueba de Mantel-cox o método “log rank”, en global y en función de características relevantes del diagnóstico y tratamiento, complementándose con un análisis de regresión de los diferentes factores predictivos de respuesta.

El dintel de significación estadística fue establecido para una  $p < 0,05$ .

Se realizó un análisis de la variabilidad inter provincias para la utilización del fármaco en sus principales indicaciones y para la adherencia a las guías mediante la prueba la de chi-cuadrado de independencia de k grupos, con corrección mediante simulación de Monte Carlo en caso necesario.

Los datos fueron tabulados mediante Excel 2007® y procesados mediante el programa estadístico IBM SPSS Statistics® versión 19 y calculadoras específicas de determinados estadísticos.

## 5.6. ASPECTOS ÉTICO-LEGALES

---

Este estudio cumple con los principios éticos sobre la investigación clínica promulgados por la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial.

Atendiendo a la Orden SAS/3470/2099, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios postautorización (EPA) de tipo observacional para medicamentos de uso humano se solicitó autorización para el desarrollo del estudio al Comité Coordinador de Ética de la Investigación Biomédica de Andalucía (CCEIBA), de tal forma que el estudio no podría iniciarse hasta la obtención de un dictamen favorable por parte de dicho Comité que avalara la idoneidad de los aspectos éticos presentes el mismo.

De igual modo, se solicitó la aprobación al Comité de Ética de la Investigación del centro Hospital Virgen del Rocío, ya que era desde donde se iba a llevar a cabo la coordinación de todo el estudio.

Además, se comunicó el estudio a la Subdirección General de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS), para su clasificación y conocimiento, quien de conformidad con los preceptos aplicables resolvió clasificar al presente estudio como un Estudio postautorización con diseño diferente al de seguimiento prospectivo (con sus siglas EPA-OD). Debido a que se trataba de un EPA-OD, no se requirió la obtención de una autorización expresa por parte de la AEMPS para llevar a cabo el estudio, a menos que se indicase lo contrario en el momento de realizar el registro del estudio.

Por último, no fue necesaria la obtención de un Consentimiento Informado de los pacientes implicados, ya que no se requirió entrevistar a los pacientes para la recogida de los datos y se adoptó un procedimiento de disociación de datos seguro que garantizase que la información manejada no contuviera datos de carácter personal, de acuerdo con la normativa vigente. Para llevar a cabo dicho procedimiento de disociación se utilizó un código de tres letras y tres cifras exclusivo para cada paciente, en el que las letras hacían referencia al Hospital del Sistema Sanitario Público Andaluz del que procedían y las cifras se correspondían con número consecutivos según orden de inclusión en el estudio.

# 6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

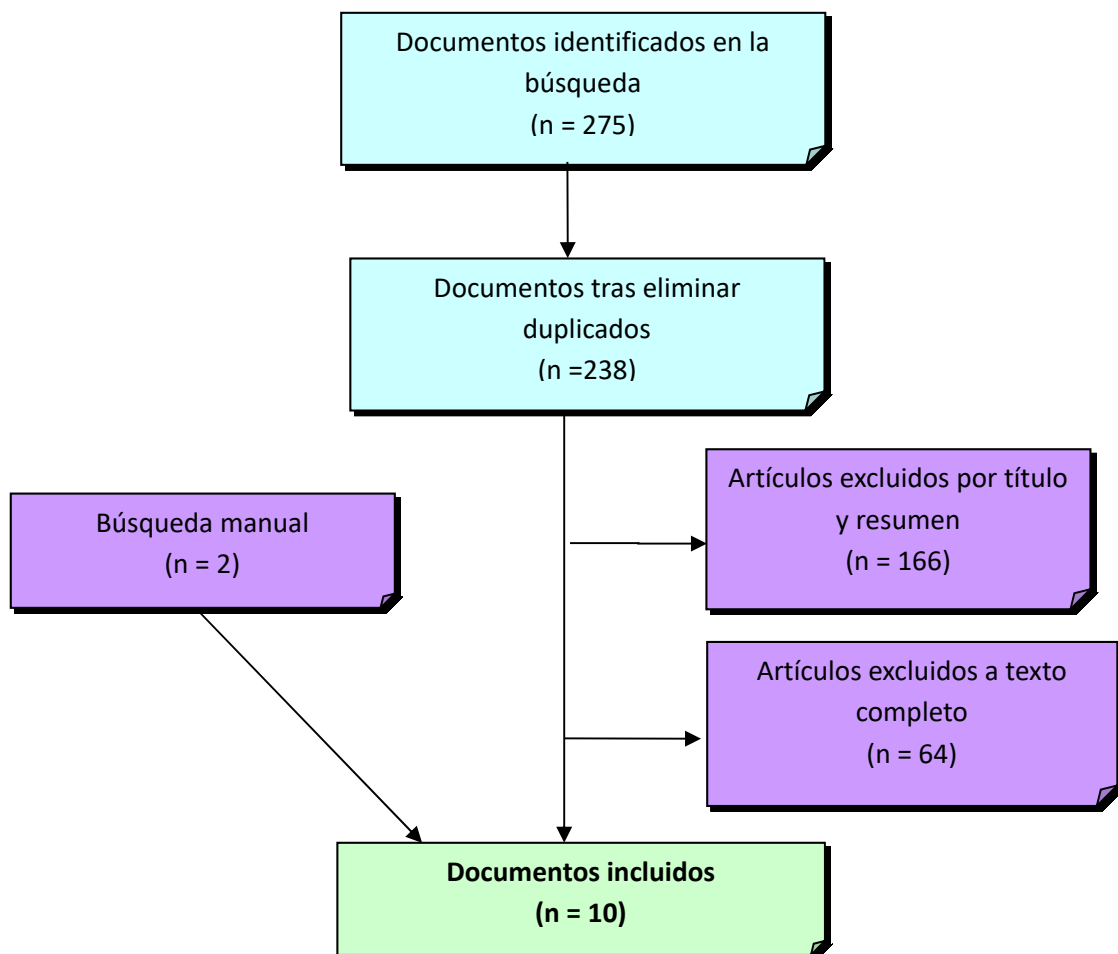


## 6.1 FASE I: BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

### 6.1.1. RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS.

En la búsqueda bibliográfica de eficacia y seguridad del tratamiento con pemetrexed en pacientes con CPNM se localizaron un total de 275 artículos en las diferentes bases de datos (96 en MEDLINE, 164 en EMBASE, 14 en la base de datos del *Center for Reviews and Dissemination*, 1 en la *Cochrane Library*) y 2 artículos tras consultar la bibliografía referenciada. En la Figura 8 se muestra el diagrama de flujo del proceso de selección de los documentos en la revisión sistemática.

**FIGURA 8.** Diagrama de flujo del proceso de selección de ECA, revisiones sistemáticas y metanálisis sobre la eficacia y la seguridad de pemetrexed en CPNM

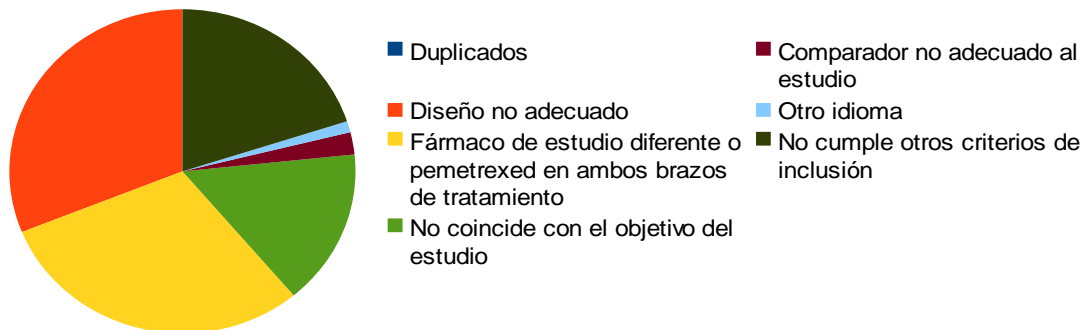


Se revisaron a texto completo un total de 74 documentos, de los cuáles, 10 cumplieron finalmente los criterios de inclusión establecidos. Los motivos de exclusión de los artículos se detallan en la Tabla 3 y Figura 9.

**TABLA 3.** Motivos de exclusión de los artículos encontrados en cada base de datos de la búsqueda bibliográfica

	PUBMED	EMBASE	CRD	Cochrane
Fármaco de estudio diferente o pemetrexed en ambos brazos de tratamiento	27	48	6	
Comparador no adecuado al estudio	2	1		
No coincide con el objetivo del estudio	14	7		1
Diseño no adecuado	28	52	2	
Otro idioma	1	6	1	
No cumple otros criterios de inclusión	18	16		

**FIGURA 9.** Motivos de exclusión del total de artículos encontrados en la búsqueda bibliográfica.



De los 10 artículos seleccionados, 9 eran ensayos clínicos aleatorizados controlados y el restante se trataba de un metanálisis.

- De los ECA seleccionados, 5 evaluaban el uso de pemetrexed en tratamiento de primera línea de inducción, 3 de ellos lo evaluaban en primera línea de mantenimiento y un ECA lo hacía en terapia de segunda línea.
- El metanálisis analizaba las tres líneas de tratamiento mencionadas.



## 6.1.2. CALIDAD DE LOS ESTUDIOS SELECCIONADOS

### 6.1.2.1. CALIDAD DE LOS ECA

Los ensayos seleccionados resultaron, en general, de buena o muy buena calidad, con elevada validez interna.

Concretamente, 3 de ellos (*Ciuleanu et al.*<sup>80</sup>, *Belani et al.*<sup>102</sup> y *Paz-Ares et al.*<sup>81</sup>) obtuvieron una puntuación de 6 en la escala CASPe, siendo así la calidad alta.

El estudio *Gronberg et al.*<sup>103</sup> y el estudio *Hanna et al.*<sup>72</sup> presentaron una calidad media-alta, ya que tuvieron una puntuación de 5 en la escala CASPe debido a que el diseño de los mismos era abierto.

Por otro lado, los ECA de *Scagliotti et al.*<sup>79</sup>, *Novelló et al.*<sup>104</sup> y *Rodrigues-Pereira et al.*<sup>105</sup> se consideraron de calidad media, debido a su diseño abierto y a que se desconoce si los grupos en estudio fueron tratados exactamente de igual modo al margen de la intervención, puesto que no se especifica esta afirmación como tal en el texto completo del artículo.

Por último, el estudio *Socinski et al.*<sup>106</sup> ha sido evaluado con una calidad media-baja, aunque esto es debido principalmente a que en el texto completo del mismo no aparece mucha de la información necesaria para su evaluación (como el diseño abierto/ciego, el seguimiento de todos los pacientes tras el estudio, etc).

Los resultados de la evaluación de la calidad de los ECA la escala CASPe se indican en el Anexo IX.

### 6.1.2.2. CALIDAD DEL METANÁLISIS

La evaluación de la revisión sistemática de *Al Saleh et al.*<sup>107</sup> mediante el instrumento AMSTAR se adjunta en el Anexo X. Se consideró una revisión de calidad alta al asignarle una puntuación de 8 mediante el instrumento AMSTAR.

### **6.1.3. DESCRIPCIÓN DE LOS ESTUDIOS SELECCIONADOS**

#### **6.1.3.1. DESCRIPCIÓN DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS**

A continuación, se muestra la Tabla 4 *ad hoc*, en la cual se describe la caracterización completa de todos los artículos seleccionados en la presente revisión. En ella, se recogen de forma detallada para cada uno de los estudios, todos los datos referentes a regímenes y brazos de tratamiento, diseño, tamaño muestral, período de estudio y criterios de inclusión y exclusión.

Además de los criterios de inclusión/exclusión específicos de cada artículo recogidos en la Tabla 4, criterios de inclusión comunes a todos ellos fueron pacientes mayores de 18 años con CPNM avanzado o metastásico (estadio IIIb/IV) y que tuvieran adecuada función orgánica y hematológica; y se excluyeron pacientes con metástasis cerebral y pacientes en situación de embarazo o lactancia.

#### **6.1.3.2. DESCRIPCIÓN DEL METANÁLISIS**

*Al-Saleh et al.*<sup>107</sup> realizaron un metanálisis publicado a principios de 2012. En su caso, revisaron los ensayos clínicos controlados y randomizados llevados a cabo en primera línea de inducción, terapia de mantenimiento y segunda línea para el tratamiento del CPNM estadio III y IV en los que se comparaba pemetrexed con otro régimen de tratamiento activo o placebo (con un período de seguimiento de 12 meses). Incluyeron 5 ECA siendo finalmente el tamaño muestral de 3541 pacientes.

**TABLA 4. Descripción de los ECA seleccionados de pemetrexed: primera línea de inducción**

Estudio	Régimen Grupo Tratamiento/Grupo control		Diseño del estudio	Tamaño muestral	Período estudio	Criterios inclusión	Criterios de exclusión
<b>Scagliotti et al.<sup>79</sup> 2008</b>	Cisplatino 75mg/m2 día1+ Gemcitabina 1250mg/m2 días 1 y 8 cada 21días (6 ciclos)	Cisplatino 75mg/m2 día1+ Pemetrexed 500mg/m2 día 1 cada 21días (6 ciclos)	EC faseIII randomizado controlado multicéntrico abierto paralelo	1669 (ratio1:1)	2 años	- No previamente tratados con QT - Al menos una lesión medible unidimensional (RECIST1.0) - ECOG 0-1. - Si radioterapia previa, al menos 4 semanas antes.	-Neuropatía periférica >grado 1 - En tto con AAS, AINEs sin posibilidad de interrupción o incapacidad para tomar ácido fólico, vitamina B12 o dexametasona.
<b>Novello et al.<sup>104</sup> 2010</b>	Cisplatino 75mg/m2 día1+ Gemcitabina 1250mg/m2 días 1 y 8 cada 21días (6 ciclos)	Cisplatino 75mg/m2 día1+ Pemetrexed 500mg/m2 día 1 cada 21días (6 ciclos)	EC fase III randomizado controlado global abierto paralelo	1669 (ratio1:1)	2 años	- No previamente tratados con QT - Al menos una lesión medible unidimensional (RECIST1.0) - ECOG 0-1. - Si radioterapia previa, al menos 4 semanas antes.	-Neuropatía periférica >grado 1 -En tto con AAS, AINEs sin posibilidad de interrupción o incapacidad para tomar ácido fólico, vitamina B12 o dexametasona.
<b>Gronberg et al.<sup>103</sup> 2009</b>	Cisplatino 75mg/m2 día1+ Gemcitabina 1250mg/m2 días 1 y 8 cada 21días (6 ciclos)	Cisplatino 75mg/m2 día1+ Pemetrexed 500mg/m2 día 1 cada 21días (6 ciclos)	EC faseIII randomizado controlado multicéntrico abierto	436 -219 -217	52 semanas	- Histología no escamosa. -Al menos una lesión medible unidimensional (RECIST1.0) - ECOG 0-2	- Tumores potencialmente tratables con radioterapia
<b>Socinski et al.<sup>106</sup> 2010</b>	Cisplatino 75mg/m2 día1+ Gemcitabina 1250mg/m2 días 1 y 8 cada 21días (6 ciclos)	Cisplatino 75mg/m2 día1+ Pemetrexed 500mg/m2 día 1 cada 21días (6 ciclos)	EC faseII randomizado controlado multicéntrico	209 -67 -72 -70	3 años	- Al menos una lesión medible unidimensional (RECIST1.0) - ECOG 0-1 - Esperanza de vida >12 semanas - No previamente tratados con QT, radioterapia, terapia biológica o inmunoterapia.	- Radiación pélvica. - Enfermedad sistémica grave concomitante. - En tto con warfarina incapacidad para tomar ácido fólico, vitamina B12 o dexametasona. -IAM en los 6 meses previos - Pérdida de peso>10% en 3 meses
<b>Rodríguez-Pereira et al.<sup>105</sup> 2011</b>	Carboplatino AUC 5 + Pemetrexed 500mg/m2 día 1 cada 21 días (6 ciclos)	Carboplatino AUC 5 + Docetaxel 75mg/m2 día 1 cada 21 días (6 ciclos)	EC faseIII randomizado controlado multicéntrico abierto paralelo	211 (ratio1:1)	Hasta toxicidad grado3/4	- Histología no escamosa. -Al menos una lesión medible unidimensional (RECIST1.0) - ECOG 0-2 - Esperanza de vida >8 semanas - No previamente tratados con QT - Cirugía al menos 4 semanas antes	- Otro tumor distinto previo - Infección activa o enfermedad grave concomitante. - En tto con AAS, AINEs sin posibilidad de interrupción o incapacidad para tomar ácido fólico, vitamina B12 o dexametasona. - Neuropatía periférica severa grado 3-4 (CTCAE).

**TABLA 4 continuación. Descripción de los ECA seleccionados de pemetrexed: tratamiento de mantenimiento**

Estudio	Régimen Grupo Tratamiento/Grupo control		Diseño del estudio	Tamaño muestral	Período estudio	Criterios inclusión	Criterios de exclusión
<b>Ciuleanu et al.<sup>80</sup> 2009.</b>	Pemetrexed 500mg/m <sup>2</sup> + terapia de soporte cada 21 días tras 4 ciclos de 21 días con un doblete de platino	Placebo + terapia de soporte cada 21 días tras 4 ciclos de 21 días con un doblete de platino	EC fase III randomizado multicéntrico doble-ciego controlado con placebo.	663 (ratio2:1)	Hasta progresión	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Esperanza de vida &gt;12 semanas - ECOG 0-1</li> <li>- Si radioterapia previa, al menos 4 semanas antes.</li> <li>- Sin progresión tras 4 ciclos de 21 días de QT de inducción con un doblete de platino (sin pemetrexed).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Otros tumores malignos previos.</li> <li>- Incapacidad para ingerir corticoides, ácido fólico o vitamina B12.</li> <li>- Enfermedad cardíaca no controlada</li> </ul>
<b>Belani et al.<sup>102</sup> 2012</b>	Pemetrexed 500mg/m <sup>2</sup> + terapia de soporte cada 21 días tras 4 ciclos de 21 días con un doblete de platino	Placebo + terapia de soporte cada 21 días tras 4 ciclos de 21 días con un doblete de platino	EC faseIII randomizado multicéntrico doble-ciego controlado con placebo	663 (ratio2:1)	Hasta progresión	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Esperanza de vida &gt;12 semanas -Nódulo supraclavicular + y/o efusión pleural. -ECOG 0-1</li> <li>- Si radioterapia previa, al menos 4 semanas antes.</li> <li>- Sin progresión tras 4 ciclos de 21 días de QT de inducción con un doblete de platino (sin PMX).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Otros tumores malignos previos.</li> <li>- Incapacidad para ingerir corticoides, ácido fólico o vitamina B12.</li> <li>- Enfermedad cardíaca no controlada</li> </ul>
<b>Paz-Ares et al.<sup>81</sup> 2012</b>	<p><u>*Fase INDUCCIÓN</u> (no randomizada) 4 ciclos Cisplatino 75mg/m<sup>2</sup> con PMX 500mg/m<sup>2</sup> cada 21 días.</p> <hr/> <p><u>*Fase MANTENIMIENTO:</u> (randomizada; ratio 2:1)</p> <p>a) Pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> + soporte cada 21 días</p> <p>b) Placebo + soporte cada 21 días</p>		EC faseIII randomizado multicéntrico doble-ciego controlado con placebo	539 (ratio2:1)	Hasta progresión o muerte	<p><u>*Fase INDUCCIÓN</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- No tratados previamente con QT sistémica para CP</li> <li>- Con al menos 1 lesión</li> </ul> <p><u>*Fase MANTENIMIENTO:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ECOG 0-1</li> <li>- Tras 4 ciclos Cisplatino+Pemetrexed con respuesta parcial/total o enfermedad estable</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tratamiento concomitante con otra QT</li> <li>- Histología tumoral predominantemente escamosa, de células pequeñas mixta o ambas.</li> </ul>

**TABLA 4 continuación. Descripción de los ECA seleccionados de pemetrexed: segunda línea**

Estudio	Régimen Grupo Tratamiento/Grupo control		Diseño del estudio	Tamaño muestral	Período estudio	Criterios inclusión	Criterios de exclusión
<i>Hanna et al.</i> <sup>72</sup> <i>2004</i>	En 2ª línea tratamiento Pemetrexed 500mg/m2 cada 21 días	En 2ª línea tratamiento Docetaxel 75mg/m2 cada 21 días	EC fase III randomizado controlado multicéntrico abierto.	571	2 años	<ul style="list-style-type: none"> <li>- No susceptibles de terapia curativa</li> <li>- ECOG 0-2</li> <li>- Solo un régimen de QT previo (se permitió además un régimen de tto en neoadyuvancia o adyuvancia)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Neuropatía periférica grado &gt;3</li> <li>- Fallo a algún régimen de tto con pemetrexed/docetaxel.</li> <li>- Efusión pleural no controlada</li> <li>- Pérdida peso&gt;10% en 6 semanas</li> <li>- En tto con AAS, AINEs sin posibilidad de interrupción</li> </ul>

**AAS:** ácido acetilsalicílico; **AINEs:** antiinflamatorios no esteroideos; **AUC:** área bajo la curva; **CP:** cáncer de pulmón; **CTCAE** (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*); **ECOG:** *Eastern Cooperative Oncology Group*; **IAM:** infarto agudo de miocardio; **PMX:** pemetrexed; **QT:** quimioterapia; **RECIST:** *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*; **tto:** tratamiento.

#### 6.1.4. RESULTADOS DE EFICACIA DE LA REVISIÓN SISTEMÁTICA

A continuación, se detallan los resultados de eficacia recogidos en los diferentes artículos seleccionados según el tipo de línea de quimioterapia (primera línea de inducción, terapia de mantenimiento o segunda línea) para facilitar su lectura.

##### 6.1.4.1. CPNM PRIMERA LÍNEA INDUCCIÓN

Según *Scagliotti et al.*<sup>79</sup>, el régimen cisplatino/pemetrexed demostró no inferioridad respecto al esquema cisplatino/gemcitabina en términos de SG y SLP, siendo las tasas de respuesta, además, comparables en ambos brazos de tratamiento al no encontrarse diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo, cuando se realizó un análisis de subgrupos *post hoc*, se detectó un notable aumento de la supervivencia global en el brazo tratamiento de cisplatino/pemetrexed para el subgrupo de pacientes con histología no escamosa respecto a los de histología escamosa (sobre todo en aquellos de tipo adenocarcinoma y carcinoma de células grandes)<sup>88</sup>, a pesar de que en toda la muestra no se estableciesen diferencias, con las limitaciones que este tipo de análisis *post hoc* conlleva.

*Gronberg et al.*<sup>103</sup> también estableció no inferioridad al comparar carboplatino/pemetrexed *versus* carboplatino/gemcitabina, en términos de SG y calidad de vida (calidad de vida global, náuseas/vómitos, fatiga o disnea según *The European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30*<sup>108</sup>) al no encontrarse diferencias significativas en dichos parámetros, ni siquiera para los pacientes con histología no escamosa (adenocarcinoma y células grandes) tras realizar una análisis de subgrupos *post-hoc*.

Por otro lado, *Socinski et al.*<sup>106</sup> mostraron superioridad en el control de la enfermedad (considerando respuesta completa, respuesta parcial y enfermedad estable) de carboplatino/pemetrexed *versus* Carboplatino/Docetaxel en tratamiento de primera línea de inducción, y en SG en el subgrupo de pacientes al calcular *hazard ratio* (HR) en función de la histología del tumor.

*Rodrigues-Pereira et al.*<sup>105</sup>, al comparar el mismo régimen de tratamiento que *Socinski et al.*<sup>106</sup> solamente en pacientes con CPNM no escamoso (incluyendo adenocarcinoma, células grandes y otros no específicos) no encontraron diferencias significativas ni en SG, ni en SLP ni en la duración de la respuesta entre ambos grupos de tratamiento.

*Al- Saleh et al.*<sup>107</sup>, tras hacer un primer análisis de varios ECA controlados encontraron un aumento de SG en los pacientes tratados con PMX comparado con otros tratamientos o placebo, aunque sin diferencias significativas estadísticamente hablando debido a la heterogeneidad de los distintos estudios (tipo de comparador, subgrupo histológico, etc).

Al excluir del metanálisis el estudio en el que PMX era evaluado frente a placebo, la SG fue similar entre el fármaco de estudio y el resto de esquemas utilizados tanto en primera como en segunda línea.

Cuando se realizó un análisis de SG en función del subtipo histológico, se observó un significativo aumento de la misma en el CPNM de tipo no escamoso.

Los resultados de las variables analizadas en esta línea de tratamiento se muestran en la Tabla 5.

**TABLA 5.** Resultados de eficacia de PMX en CPNM: primera línea de inducción.

Estudio	Variables EFICACIA									
	SG (meses)			SLP (meses)			Tasa respuesta (%)			
	CP	CG	p	CP	CG	p	CP	CG	p	
<b>Scagliotti et al.<sup>79</sup> 2008</b>	Global	10,3	10,3		9,4	10,8	0,05	30,6	28,2	< 0,001
	No escamoso	11,8	10,4	0,005	5,3	4,7				
	-Adenocarcinoma	12,6	10,9	0,03						
	-Células grandes	10,4	6,7	0,03						
	Escamoso	9,4	10,8	0,05	4,4	5,5				
<b>Gronberg et al.<sup>103</sup> 2009</b>	SG (meses)									
		<b>CbP</b>	<b>CbG</b>	<b>p</b>						
	Global	7,3	7,0	0,63						
No escamoso	7,8	7,5	0,77							
<b>Socinski et al.<sup>106</sup> 2010</b>	SG (meses)		Tiempo progresión (meses)			Tasas de respuesta				
	<b>CbP</b>	<b>CbD</b>	<b>CbP</b>	<b>CbD</b>			<b>CbP</b>	<b>CbD</b>		
	12,7	9,2	6	4,1	Resp Completa (%)		2,8	0		
					Resp Parcial (%)		19,4	27,1		
					Enfermedad estable (%)		55,6	30		
<b>Rodríguez-Pereira et al.<sup>105</sup> 2011</b>			<b>PMX/CarboPt</b>	<b>Docetaxel/CarboPt</b>	<b>p HR no ajustada</b>					
	OS (meses)	14,9	14,7			0,933				
	SLP (meses)	5,8	6,0			0,801				
	DoR (meses)	5,5	5,4			0,643				
	SST 3-4	3,2	0,7			<0,001				
	SST 4	12,2	2,0			<0,001				
SST clínica	3,6	1,3			<0,001					

**CG:** Cisplatino/Gemcitabina; **CP:** Cisplatino/Pemetrexed; **CbD:** Carboplatino/Docetaxel; **CbG:** Carboplatino/Gemcitabina; **CbP:** Carboplatino/Pemetrexed; **DoR:** Duración de la respuesta; **HR:** Hazard ratio; **PMX:** pemetrexed; **SST:** Supervivencia sin toxicidad.

Actualmente, la terapia estándar según el NCCN<sup>66</sup> para el tratamiento del CPNM en primera línea de inducción sigue siendo la asociación de un derivado de platino con otros fármacos, por lo que la asociación Platino-PMX en dicha línea de terapia ha resultado de gran interés para su estudio.

Scagliotti et al.<sup>79</sup> en 2008, con su ECA fase III de larga duración no demostró diferencias estadísticamente significativas en SG y SLP de Cisplatino/PMX versus Cisplatino/Gemcitabina en la totalidad de la población, aunque se objetivó una importante mejora en supervivencia en el subgrupo de CPNM de células no



escamosas<sup>88</sup>, lo que hace pensar que existe un subgrupo de pacientes que puede verse especialmente beneficiado de éste fármaco.

Estos resultados concuerdan con el hecho demostrado de la existencia de expresiones diferenciales de la timidilato sintetasa, enzima diana de PMX, en función de la histología tumoral<sup>109</sup>. Por el contrario, los resultados observados por *Gronberg et al.*<sup>103</sup> en 2009, no apoyan esta tesis, al no haber demostrado una eficacia mayor en el subgrupo de histología no escamosa al comparar Carboplatino/PMX frente a Carboplatino/Gemcitabina.

En 2010, *Socinski et al.*<sup>106</sup> en su ECA fase II encontraron diferencias significativas en el control de la enfermedad al tratar a los pacientes con Carboplatino/PMX *versus* Carboplatino/Docetaxel, aunque no en SG. Esto puede ser debido a que en el brazo de tratamiento con Carboplatino/PMX había mayor proporción de pacientes con histología escamosa, que es la que no obtiene resultados favorables según los anteriores ECA. Al calcular *hazard ratio* según la histología del tumor, sí se observó esta superioridad en el subgrupo de pacientes con histología no escamosa. Sin embargo, un año después, *Rodrigues-Pereira et al.*<sup>105</sup>, al comparar estos dos mismos regímenes de tratamiento en un ECA fase III sólo en pacientes con histología no escamosa, no encontraron diferencias en términos de eficacia entre ambos brazos, incluso teniendo en cuenta que los pacientes del grupo que recibió pemetrexed completaron más ciclos del tratamiento y con menos reducciones de dosis por toxicidad que el grupo control.

Se observa, por tanto, gran controversia en los resultados de eficacia obtenidos en primera línea de inducción en los ECA, mostrándose diferencias en función del subtipo histológico de tumor.

### 6.1.4.2. CPNM TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO.

Los resultados de eficacia de los ECA que evaluaban esta indicación se muestran en la Tabla 6.

**TABLA 6.** Resultados de eficacia de PMX en CPNM: tratamiento de mantenimiento

Estudio	Variables EFICACIA										
	SG (meses)			SLP (meses)			Tasa respuesta (%)*				
	PMX	Placebo	p	PMX	Placebo	p	PMX	Placebo	p		
<b>Ciuleanu et al.<sup>80</sup> 2009</b>	Global	13,4	10,6	0,012	4,0	2,0	<0,0001	52	33	<0,0001	
	No escamoso	15,5	10,3	0,002	4,4	1,8	<0,0001	58	33	<0,0001	
	-Adenocarcinoma	16,8	11,5	0,026	4,6	2,7	<0,0001	61	33	<0,0001	
	-Células grandes	8,4	7,9	0,964	4,5	1,5	0,125	46	33	0,67	
	Escamoso	9,9	10,8	0,678	2,4	2,5	0,896	35	35	>0,999	
<b>Belani et al.<sup>102</sup> 2012</b>	Pemetrexed		Placebo		p HR						
	QoL global	5,75m	3,71m			<0,267					
	Interferencia en la actividad diaria										
	6,51m	3,98m			0,512						
<b>Paz-Ares et al.<sup>81</sup> 2012</b>	Éxitus (%)		SLP (meses)			Tasas de respuesta					
	PMX	Placebo	p	PMX	Placebo	p	PMX	Placebo	p		
	79	74	>0,001	4,1	2,6	<0,001	Resp Completa (%)		0	0	NE
							Resp Parcial (%)		3	0,6	0,18
							Enf estable (%)		69	59	0,039
							Control enf (%)#		72	60	0,009
						Enf progresiva(%)		28	39	0,015	

NE: no estimado; QoL: Calidad de vida; HR: hazard ratio; PMX: pemetrexed;

\*%Pacientes con R Completa+ R parcial+ enfermedad estable

# Control de la enfermedad a 6 semanas

Estos ECA evalúan pemetrexed frente a placebo tras una terapia de inducción con dobletes de platino. En este sentido, se considera adecuada la comparación frente a placebo, dado que en la práctica clínica habitual, estos pacientes podrían recibir únicamente terapia de soporte, mientras no se detectase progresión de la enfermedad.

*Ciuleanu et al.*<sup>80</sup> demostraron una mayor SG y SLP, así como una mayor tasa de respuesta (completa, parcial y enfermedad estable) al evaluar la eficacia de pemetrexed frente a placebo en terapia de mantenimiento tras tratamiento de

primera línea de inducción con un doblete de platino, tanto en la población global como en el subgrupo de pacientes con histología no escamosa. Esto fue confirmado tras revisión independiente de los datos por los investigadores. El riesgo de progresión o muerte se redujo en un 50%.

*Belani et al.*<sup>102</sup>, por su parte, complementaron dicho estudio, basándose en la calidad de vida de estos mismos pacientes, aunque en sus resultados se encontraron hallazgos comparables para esta variable en ambos brazos de tratamiento.

*Paz-Ares et al.*<sup>81</sup>, obtuvieron resultados de SLP favorables a PMX *versus* placebo ( $p < 0,001$ ) con una notable mejora en el control de la enfermedad frente al comparador no activo (con una reducción en la probabilidad de progresión de la enfermedad de hasta el 50%). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en SG o tasas de respuesta, objetivándose únicamente un efecto beneficioso en el control de la enfermedad ( $p = 0,009$ ).

#### 6.4.1.3. CPNM SEGUNDA LÍNEA

En el estudio de *Hanna et al.*<sup>72</sup>, al comparar la eficacia de pemetrexed en segunda línea de tratamiento no se encontraron diferencias clínicamente significativas en cuanto a eficacia con respecto a docetaxel, ni en SG, ni en SLP, ni en las tasas de respuesta. Además, en el análisis de regresión múltiple que se realizó posteriormente para considerar todos los factores adicionales de los pacientes que pudieran afectar a la supervivencia, tampoco se hallaron diferencias ni en función de los subgrupos de estudio, ni en función de las variables de confusión. La Tabla 7 recoge los datos sobre eficacia de pemetrexed en segunda línea.

En el estudio, también se evaluó la calidad de vida obtenida (mejora o empeoramiento) según *Lung Cancer Symptom Scale* (LCSS)<sup>110</sup>, detectando resultados similares en ambos brazos de tratamiento.

**TABLA 7.** Resultados de eficacia de PMX en CPNM: segunda línea

Estudio	Variables EFICACIA			
	Pemetrexed	Docetaxel	p	
<b>Hanna et al.<sup>72</sup> 2004</b>	SLP (meses)	2,9	2,9	0,759
	SG (meses)	8,3	7,9	
	Tiempo progresión (meses)	3,4	3,5	0,721
	DoR (meses)	4,6	5,3	0,427

**DoR:** Duración de Respuesta

De esta forma, *Hanna et al.<sup>72</sup>*, demostraron la comparabilidad en términos de eficacia entre docetaxel y PMX.

### 6.1.5. RESULTADOS DE SEGURIDAD DE LA REVISIÓN SISTEMÁTICA

A continuación, se realiza una evaluación de los resultados de seguridad obtenidos en los distintos artículos seleccionados, en función de la QT administrada de forma concomitante con pemetrexed, ya que se ha considerado que puede ser un factor determinante en la mayor o menor incidencia de algunas RAM.

En la Tabla 8 se muestran las reacciones adversas más frecuentes recogidas en cada uno de los estudios que componen la presente revisión.

#### PEMETREXED ASOCIADO A PLATINO

##### Reacciones hematológicas

Asociado tanto a cisplatino como a carboplatino, las toxicidades hematológicas se recogen como RAM frecuentes o muy frecuentes destacando la neutropenia (>10%).

En los 4 de los 5 ECA<sup>79,103,104,105</sup> que evalúan PMX asociado a platino (tanto a cisplatino como a carboplatino) se detecta menor toxicidad hematológica ( $p < 0,001$ ) en el brazo de PMX que en el brazo del comparador (en tres de ellos en gemcitabina y en el otro docetaxel), con una más baja frecuencia de neutropenia, anemia, trombocitopenia y en algunos leucopenia. Por el contrario, *Socinski et al.*<sup>106</sup> recogen mayor cantidad de reacciones adversas hematológicas en el brazo de carboplatino/PMX frente a Carboplatino/docetaxel.

En el metanálisis, excluyendo uno de los ECA del mismo en el cuál el brazo comparador era placebo, *Al-Saleh et al.*<sup>72</sup> detectaron escasa incidencia de efectos adversos hematológicos, considerando que todos ellos habían sido suplementados con vitamina B12 y ácido fólico antes de recibir quimioterapia.

##### Reacciones no hematológicas

Destacan como RAM muy frecuente la alopecia (especialmente por cisplatino) y como frecuentes las de tipo gastrointestinal (con un alto porcentaje de náuseas, vómitos y anorexia).

En general, también se detectaron menor cantidad de reacciones adversas de tipo no hematológico en los pacientes con PMX asociado a platino, aunque no de forma tan significativa como con el otro grupo de RAM.

Cabe destacar la menor tasa de alopecia en los brazos que contienen pemetrexed ( $p < 0,001$ ), así como también una gran variación en la incidencia de náuseas, anorexia, diarrea y neuropatía periférica. Sin embargo, en el trabajo de *Al-Saleh et al.*<sup>107</sup> se vio un mayor aumento de las enzimas hepáticas, pero sin diferencias significativas respecto al brazo control.

Casi todos los artículos mencionados demuestran un perfil de seguridad claramente favorable a los brazos de tratamiento que contienen PMX, destacando sobre todo la menor incidencia de reacciones hematológicas. Solamente *Socinski et al.*<sup>106</sup> aportan datos de mayor toxicidad hematológica en dicho brazo, probablemente debido a que el número de ciclos de quimioterapia recibidos por los pacientes del brazo con docetaxel fue menor que los que recibieron PMX. Así, ya en 2009, *Scaliotti et al.*<sup>88</sup> vieron necesaria la realización de un análisis a largo plazo del riesgo-beneficio del uso de pemetrexed en primera línea. En este mismo sentido, a partir de su trabajo de 2008<sup>79</sup>, evaluaron el grado de supervivencia sin toxicidad de los pacientes incluidos en el mismo, obteniendo resultados significativamente mejores para el brazo de PMX en el subgrupo de pacientes con histología no escamosa.

#### PEMETREXED EN MONOTERAPIA (mantenimiento y segunda línea)

##### **Reacciones hematológicas**

De forma global, estas RAM resultan frecuentes o muy frecuentes, destacando en este caso la anemia (en torno al 15%).

Sólo en uno de los estudios PMX en monoterapia<sup>72</sup>, éste es evaluado frente a un comparador activo. En dicho estudio, se detecta menor incidencia de neutropenia y trombocitopenia en el brazo de PMX frente al brazo de docetaxel.

En los otros tres ECA<sup>80,81,102</sup>, al comparar PMX con placebo, los resultados son favorables a este último ( $p < 0,001$ ).

### **Reacciones no hematológicas**

Principalmente se detectó toxicidad gastrointestinal, neurológica y hepática.

El estudio de *Hanna et al.*<sup>72</sup> mostró una significativa menor incidencia de neutropenia febril/infecciones, de diarrea y de alopecia para PMX frente a docetaxel aunque con mayor tasa de elevación de las enzimas hepáticas.

En los otros tres estudios<sup>80,81,102</sup>, la frecuencia de RAM detectadas fue inferior en el grupo de placebo.

Salvo en la comparación con docetaxel<sup>72</sup>, en todos los casos, se recoge un perfil de toxicidad significativamente desfavorable para PMX, como era de esperar. A pesar de ello, se trata de una toxicidad aceptable que permitiría valorar el balance riesgo/beneficio, lo cual hace pensar en la necesidad de una evaluación coste-beneficio de dicha terapia.

Posteriormente, se han publicado trabajos con el fin de comparar las diversas opciones de tratamiento disponibles en esta línea de terapia y establecer criterios de uso. En 2008, *Gridelli et al.*<sup>111</sup> establecieron la recomendación del uso de docetaxel en esta línea frente a PMX. Como siempre, la variabilidad de los tratamientos de quimioterapia recibidos en la primera línea y el número de ciclos recibidos, pueden modificar las conclusiones. Poco después, en 2009, *Tassinari et al.*<sup>112</sup> llevaron a cabo una revisión crítica de la literatura disponible respecto al tratamiento de segunda línea para pacientes con CPNM avanzado resistente a regímenes basados en platinos, sin llegar a una conclusión clara debido a la alta controversia que las diferentes terapias planteaban.

**TABLA 8.** Reacciones adversas más frecuentes recogidas en los ECA seleccionados

	Scagliotti et al. <sup>79</sup> 2008			Novello et al. <sup>104</sup> 2010			Gronberg et al. <sup>103</sup> 2009			Socinski et al. <sup>106</sup> 2010		Rodríguez-Pereira et al. <sup>105</sup> 2011			Ciuleanu et al. <sup>80</sup> 2009		Belani et al. <sup>102</sup> 2012			Paz-Ares et al. <sup>81</sup> 2012			Hanna et al. <sup>72</sup> 2004		
<b>Hematológicas</b>	CP	CG	p	CP	CG	p	CbP	CbG	p	CbP	CbD	CbP	CbD	p	PMX	Placebo	PMX	Placebo	p	PMX	Placebo	p	PMX	Dx	p
Neutropenia	15,1	6,7	<0,001	15,1	26,7	<0,001	40	51	0,024	39,2	29,2	39,6	72,4	<0,001	6,0	0	6,0	0	<0,001	8,0	<1	<0,001	5,3	40,2	<0,001
Leucopenia	4,8	7,6	0,019				23	46	<0,001	64,8	47,2	30,2	53,3	<0,001	6,0	<1	6,0	<1	0,005	4,0	0	<0,001	4,2	4,3	0,99
Anemia	5,6	9,9	<0,001	5,6	9,9	0,001	13	13	0,85			31,1	15,2	0,009	15,0	5,0	15,0	5,0	<0,001	14,0	4,0	<0,001			
Linfopenia	4,1	2,7	<0,001							58,1	23,6	3,8	16,2	0,003											
Trombocitopenia				4,1	2,7	<0,001	23	56	<0,001			14,2	5,7	0,064			4,0	1,0	0,063	3,0	<1		1,9	0,4	0,116
<b>No hematológicas</b>	CP	CG	p	CP	CG	p	CbP	CbG	p	CbP	CbD	CbP	CbD	p	PMX	Placebo	PMX	Placebo	p	PMX	Placebo	p	PMX	Dx	p
-Neutropenia febril	1,3	3,7	0,002	1,3	3,7	0,002	8,0	9,0	0,85	1,4	8,3	0	8,6	0,002	5,0	2,0	5,0	2,0	0,038	3,0	2,0		1,9	16,0	<0,001
-Náuseas	7,2	3,9	0,004	7,2	3,8	0,004	3,0	4,0	0,43	40,5	30,1	37,7	32,4	0,471	19,0	5,0	19,0	5,0	<0,001	11,0	2,0	<0,001	30,9	16,7	0,57
-Alopecia	11,9	21,4	<0,001							4,2	17,1	8,5	42,9	<0,001			4,0	<1	0,044				6,4	37,7	<0,001
-Anorexia	2,4	0,7	0,009	2,4	0,7	0,009				13,5	19,4	19,8	24,8	0,412	19,0	5,0	19,0	5,0	<0,001	4,0	1,0		1,1	1,8	
-Vómitos	6,1	6,1	1	6,1	6,1	1				18,9	18,1	15,1	19,0	0,470	9,0	1,0	9,0	1,0	<0,001	6,0	2,0	<0,001	16,2	12,0	0,72
-Astenia										41,9	43,1	15,1	18,1	0,584											
-Fatiga	6,7	4,9	0,143	6,7	4,9	0,143				8	20,8	11,3	16,2	0,325	24,0	10,0	24,0	10,0	<0,001	16,0	11,0	<0,001	34,0	5,9	0,99
-Diarrea												6,6	20,0	0,004	5,0	3,0	5,0	3,0	0,161	3,0	2,0		12,8	24,3	0,069
-Deshidratación	3,6	2,0	0,075																						
-Neuropatía periférica							1,0	0	0,5			5,7	11,4	0,148	9,0	4,0	9,0	4,0	0,026	3,0	6,0		4,9	15,9	
-Estomatitis/mucositis												8,5	8,6	1											
-Rash												7,5	6,7	1	7,0	2,0	7,0	2,0	0,003	5,0	2,0		14,7	17,4	0,99
-Constipación												8,5	5,7	0,594	2,0	<1	2,0	<1	0,002				14,0	6,2	1,00
-Elevación transaminasas										9,5	1,4				18,0	8,0	18,0	8,0	0,415	2,0	3,0		7,9	1,4	0,028

CP: Cisplatino/Pemetrexed; CG: Cisplatino/Gemcitabina; CbD: Carboplatino/Docetaxel; CbP: Carboplatino/ Pemetrexed; Dx: Docetaxel; PMX: pemetrexed.



## 6.2. FASE II: RECOGIDA DE DATOS

---

### 6.2.1. SELECCIÓN DE CENTROS Y RECLUTAMIENTO DE PACIENTES

En base a los criterios utilizados, se seleccionaron para su participación en el estudio un total de 17 hospitales pertenecientes a 7 provincias de la Comunidad Autónoma Andaluza (todas a excepción de Jaén).

A continuación se detallan cada uno de ellos:

- ❖ Hospital de Baza (Granada)
- ❖ Hospital Costa del Sol (Málaga)
- ❖ Hospital Jerez de La Frontera (Cádiz)
- ❖ Hospital Juan Ramón Jiménez (Huelva)
- ❖ Hospital La Línea (Cádiz)
- ❖ Hospital Punta de Europa (Cádiz)
- ❖ Hospital Puerta del Mar (Cádiz)
- ❖ Hospital Puerto Real (Cádiz)
- ❖ Hospital Reina Sofía (Córdoba)
- ❖ Hospital Regional de Málaga (Málaga)
- ❖ Hospital Santa Ana (Granada)
- ❖ Hospital San Cecilio (Granada)
- ❖ Hospital Torrecárdenas (Almería)
- ❖ Hospital Virgen Macarena (Sevilla)
- ❖ Hospital Virgen de las Nieves (Granada)
- ❖ Hospital Virgen del Rocío (Sevilla)
- ❖ Hospital Virgen de Valme (Sevilla)

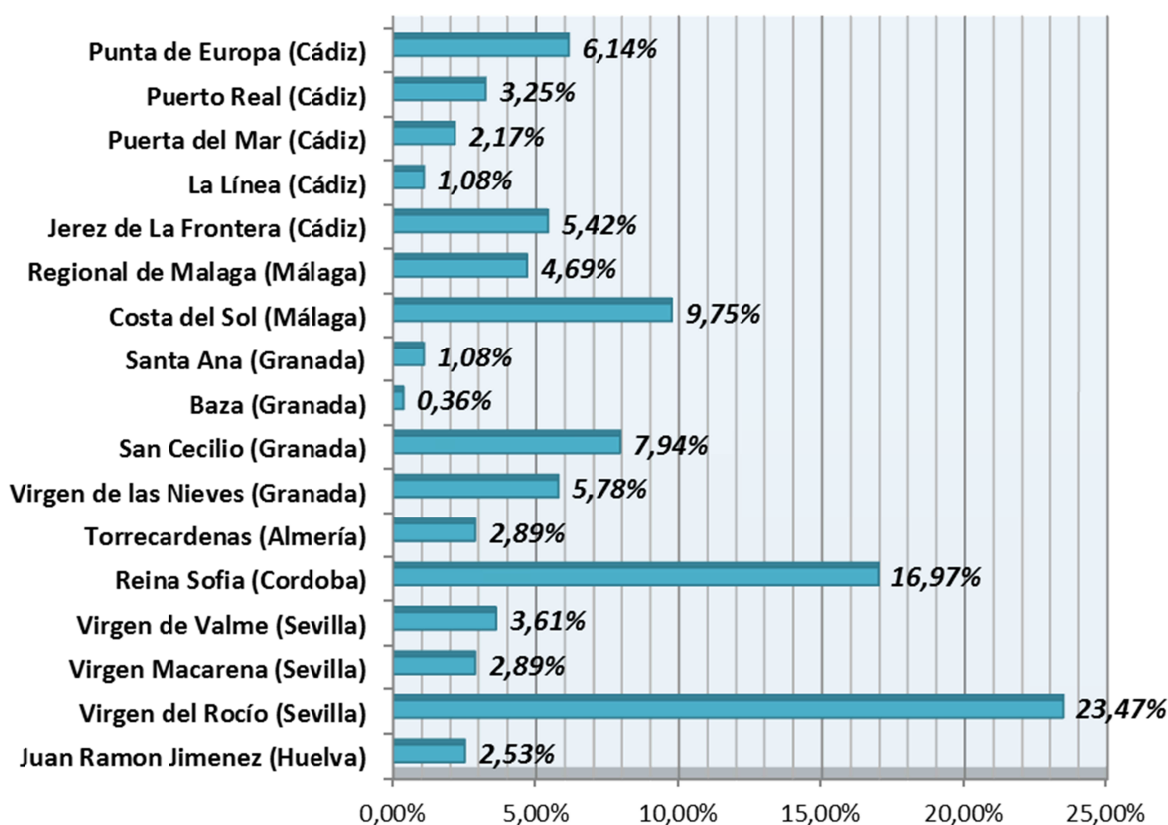
De forma global, fueron incluidos en el estudio un total de 285 pacientes: 113 pacientes en el primer trimestre de 2010 y 172 en el último trimestre de 2011. Esto implica un incremento relativo del 52,21% de pacientes tratados con pemetrexed en período correspondiente a 2011 respecto al período de estudio anterior.

Los datos del número exacto de pacientes en cada período de estudio desglosado por hospitales participantes quedan recogidos en la Tabla 9 y la distribución de los porcentajes totales de pacientes por hospital se muestra en la Figura 10.

**TABLA 9.** Número de pacientes incluidos por hospital y año

HOSPITAL	NÚMERO DE PACIENTES	2010	2011
<b>TOTAL</b>	<b>285</b>	<b>113</b>	<b>172</b>
Juan Ramón Jiménez (Huelva)	7	4	3
Virgen del Rocío (Sevilla)	64	24	40
Virgen Macarena (Sevilla)	8	5	3
Virgen de Valme (Sevilla)	10	3	7
Reina Sofía (Córdoba)	47	11	36
Torrecedenas (Almería)	8	2	6
Virgen de las Nieves (Granada)	16	8	8
San Cecilio (Granada)	22	11	11
Baza (Granada)	1	0	1
Santa Ana (Granada)	3	2	1
Costa del Sol (Málaga)	27	15	12
Regional de Málaga (Málaga)	23	12	11
Jerez de La Frontera (Cádiz)	15	3	12
La Línea (Cádiz)	3	3	0
Puerta del Mar (Cádiz)	5	2	3
Puerto Real (Cádiz)	9	3	6
Punta de Europa (Cádiz)	17	5	12

**FIGURA 10.** Porcentaje de pacientes en cada hospital (%)



Como se puede observar en estos resultados, la distribución por hospitales de pacientes tratados con pemetrexed es muy heterogénea y la mayoría de pacientes incluidos provienen de hospitales considerados como referentes dentro de la comunidad autónoma para el tratamiento de esta patología pulmonar. Destacan sobre todo el Hospital Virgen del Rocío (Sevilla), el Hospital Reina Sofía (Córdoba) y, en menor medida, el Hospital Costa del Sol (Málaga).

Además, en el período correspondiente a 2011, hubo un notable incremento en el número de pacientes que habían sido tratados con el fármaco con respecto al período anterior, lo que prueba el hecho de que, tras la autorización por parte de las agencias reguladoras del uso de pemetrexed en monoterapia como terapia de mantenimiento, la prescripción de pemetrexed para el tratamiento del CPNM ha sido cada vez frecuente.

### 6.2.2. VISITA A LOS CENTROS Y RECOGIDA DE DATOS

Se realizaron visitas a los centros en un período de 6 meses (diciembre 2012 a mayo 2013). En la mayoría de centros se realizó una visita (82,40%), en uno de los hospitales se obtuvo el CRD mediante e-mail (correspondiente a un único paciente) y en dos casos la recogida de datos se realizó en dos visitas. Teniendo en cuenta el número de pacientes reclutados en cada centro y las visitas realizadas se revisaron una media 16 pacientes por visita.

De todos los hospitales incluidos en el estudio, 10 centros disponían de historia clínica en papel, 5 de historia clínica electrónica y 2 trabajaban simultáneamente con ambas.

Los principales programas de prescripción de tratamientos oncológicos en las Unidades de Farmacia oncológica fueron: Farmis-Oncofarm (10), APD-Athos (3), Oncowin (1), Oncogest (1), Farmatools (1) y en uno de los centros no se disponía de herramienta informática y la prescripción de la quimioterapia se realizaba en formato papel, mediante fichas de prescripción.

## 6.3. FASE III: EVALUACIÓN DE LOS RESULTADOS

---

### 6.3.1. CARACTERIZACIÓN DE LA MUESTRA

La mediana de edad de los pacientes incluidos en ambos períodos fue de 63 años (rango: 30-83 años), el 42,81% tenían edad superior o igual a 65 años y el 74,73% eran del sexo masculino.

Todos los pacientes tenían una función renal adecuada.

El 81,05% tenían cáncer de pulmón en estadio avanzado (IV) en el momento en el que la patología fue diagnosticada y el 77,89% habían sido fumadores en algún momento de sus vidas (sólo el 6,67% había dejado de fumar en el momento del diagnóstico).

La histología predominante fue el adenocarcinoma (84,21%). Al comienzo del tratamiento con pemetrexed, el 89,12% de los pacientes tenían tumor en estadio IV y el 57,89% de ellos ECOG 1.

Las características basales de los pacientes se muestran en la Tabla 10.

**TABLA 10.** Características basales de los pacientes

<b>CARACTERÍSTICAS</b>	<b>2010</b>	<b>2011</b>
Número de pacientes	<b>113</b>	<b>172</b>
Mediana de edad (años)	63 (30-82)	63 (34-83)
Género		
• Masculino	80 (70,80%)	133 (77,33%)
• Femenino	33 (29,20%)	39 (22,67%)
Superficie corporal media (m2)	1,78 (1,16-2,41)	1,78 (1,39-2,39)
Aclaramiento de creatinina medio (ml/min)	94,32 (35,65-256,91)	89,15 (43,85-179,53)
Hábito tabáquico:		
• Fumador actual	36 (31,86%)	55 (31,98%)
• Fumador ocasional	44 (38,94%)	68 (39,53%)
• Fumador hasta el diagnóstico del tumor	7 (6,19%)	12 (6,98 %)
• No fumador	9 (7,96%)	25 (14,53%)
• Desconocido	17 (15,04%)	12 (6,98 %)
Histología tumoral		
- Epidermoide/ escamoso	1 (0,88%)	3 (1,74 %)
- No escamoso		
• Adenocarcinoma	95 (84,07%)	145 (84,30%)
• Células grandes	6 (5,31%)	16 (9,30%)
• Otros	11 (9,73%)	8 (4,66%)
Estadío al diagnóstico		
• I	1 (0,88%)	0
• II	1 (0,88%)	2 (1,18%)
• IIIa	3 (2,65%)	7 (4,14%)
• IIIb	24 (21,24%)	16 (9,40%)
• IV	84 (74,33%)	144 (85,20%)
Estadío al inicio del tratamiento		
• IIIb	16 (14,16%)	15 (8,72%)
• IV	97 (85,84%)	157 (91,28%)
ECOG en el diagnóstico		
• 0	35 (30,97%)	48 (27,91%)
• 1	72 (63,72%)	108 (62,79%)
• 2	4 (3,54%)	14 (8,14%)
• 3	1 (0,88%)	1 (0,58%)
• Desconocido	1 (0,88%)	1(0,58%)
Mutación del gen EGFR:		
• Positiva	3 (2,65%)	10 (5,81%)
• Negativa	9 (7,96%)	68 (39,53%)
• Desconocida	101 (89,38%)	94 (54,65%)

**TABLA 10.** Características basales de los pacientes: continuación

<b>CARACTERÍSTICA</b>	<b>2010</b>	<b>2011</b>
<b>ECOG al inicio del tratamiento</b>		
• 0	22 (19,47%)	30 (17,44%)
• 1	61 (53,98%)	104 (60,46%)
• 2	7 (6,19%)	15 (8,72 %)
• Desconocido	23 (20,35%)	23 (13,37%)
<b>Localización de metástasis*</b>		
• Ósea	34 (30,09%)	49 (28,49%)
• Hepática	17 (15,04%)	16 (9,30%)
• Cerebral	23 (20,35%)	22 (12,79%)
• Glándula adrenal	17 (15,04%)	15 (8,72%)
• Otros	64 (56,64%)	123 (71,51%)
<b>Pacientes tratados con radioterapia</b>		
• Estadío IIIb	8 (7,08%)	10 (5,81%)
• Estadío IV	40 (35,40%)	63 (36,63%)

## 6.3.2. RESULTADOS DEL ESTUDIO DE UTILIZACIÓN

### 6.3.2.1. INDICACIONES DEL TRATAMIENTO CON PEMETREXED

El presente trabajo analiza el uso de pemetrexed en una región homogénea con más de 8 millones de habitantes mediante el acceso a las historias clínicas completas, y no a una base de datos con información limitada. La metodología es similar al estudio denominado BeCePaC<sup>113</sup> en cáncer colorrectal metastásico, que fue publicado en 2012.

Las indicaciones de línea terapéutica para las que se utilizó el tratamiento con pemetrexed desglosadas por año y la mediana de ciclos recibidos por paciente en cada una de ellas se han detallado en la Tabla 11. En todos los casos, el pemetrexed fue prescrito al inicio a la dosis aprobada según ficha técnica (500mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal).

Las principales indicaciones a destacar para las cuales se prescribió pemetrexed fueron las siguientes:

- Primera línea de tratamiento en combinación con platino y sin tratamiento de mantenimiento en el 28,32% de los pacientes en 2010 y en el 37,21% de los pacientes en 2011.
- Primera línea de tratamiento en combinación con platino seguido de tratamiento de mantenimiento con pemetrexed en el 24,78% de los casos en 2010 y en el 27,91% en 2011.
- Segunda línea de tratamiento en monoterapia para el 10,62% de los pacientes en 2010 y para el 7,56% en 2011.
- Tratamiento de mantenimiento con pemetrexed en pacientes cuya enfermedad no había progresado inmediatamente después de recibir un régimen basado en platino en el 11,50% en 2010 y en el 6,98% en 2011.



**TABLA 11.** Número de pacientes y número de ciclos recibidos por paciente

Indicación de uso de pemetrexed	2010		2011		p
	Nº pacientes, n (%)	Mediana de ciclos recibidos, N	Nº pacientes, n (%)	Mediana de ciclos recibidos, N	
Primera línea en combinación con platino y sin mantenimiento	32 (28,32%)	4	64 (37,21%)	5	0,120
Primera línea en monoterapia sin mantenimiento	4 (3,54%)	1,5	4 (2,33%)	3	0,717
Primera línea en combinación con platino y mantenimiento con pemetrexed	28 (24,78%)	7	48 (27,91%)	11	0,559
Primera línea en combinación con platino y mantenimiento con otros	1 (0,88%)	5	0 (0%)	0	0,396
Primera línea en monoterapia y mantenimiento con otros	0 (0%)	0	0 (0%)	0	na
Segunda línea combinado con platino	4 (3,54%)	5	19 (11,05%)	6	0,023
Segunda línea en monoterapia	12 (10,62%)	4,5	13 (7,56%)	8	0,371
Tercera y siguientes líneas de tratamiento	18 (15,93%)	5,5	11 (6,40%)	4,5	0,009
Segunda línea combinado con platino y mantenimiento con pemetrexed	1 (0,88)	21	0 (0%)	0	0,396
Mantenimiento en pacientes que no han progresado tras un régimen de QT basado en platino	13 (11,50%)	7	12 (6,98%)	11	0,186
Mantenimiento en pacientes no tratados previamente con régimen de QT basado en platino	0 (0%)	0	1 (0,58%)	1	1,000

Según estos resultados, se ha observado que se utiliza principalmente en combinación con platino como tratamiento de primera línea de inducción (con y sin mantenimiento con pemetrexed) en pacientes con CPNM en estadio IV adenocarcinoma y ECOG 1. Además, en este estudio, el tumor en el momento del diagnóstico para la mayoría de los pacientes se encontraba en estadio avanzado/metastásico, lo que confirma la dificultad de la detección<sup>51</sup> y diagnóstico de cáncer de pulmón debido a la aparición tardía de los síntomas.

La prescripción del fármaco se ha realizado mayoritariamente en hombres, de forma similar a otros estudios, ya que actualmente el CPNM aún sigue siendo más frecuente en el género masculino<sup>2,10</sup>. El 80% de los pacientes tratados eran o habían sido fumadores en alguna etapa de su vida, lo que reafirma el hecho que el hábito de tabáquico constituye uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de esta enfermedad<sup>12,13,14,15</sup>.

Pemetrexed fue utilizado en las indicaciones aprobadas por la EMA (combinado con platino en primera línea inducción y en monoterapia en tratamiento de mantenimiento o en segunda línea) en un elevado porcentaje de pacientes en los dos períodos de tiempo estudiados. Entre ellas, destaca el tratamiento como primera línea combinado con platino sin mantenimiento, que experimentó un notable incremento, aunque no significativo, en el trimestre correspondiente a 2011.

El tratamiento de primera línea de inducción combinado con platino y seguido de mantenimiento con pemetrexed fue comparable en los dos períodos de tiempo, lo que refleja que no hubo cambios significativos en esta línea con la realización del ensayo clínico llevado a cabo por *Paz-Ares et al.*<sup>81</sup>, en el que se evaluaba pemetrexed *versus* placebo como mantenimiento tras platino-pemetrexed.

Al revisar el uso de pemetrexed en monoterapia, tanto en tratamiento de mantenimiento como en segunda línea, en 2011 se observó una reducción, aunque no significativa, siendo especialmente acentuada en la utilización del fármaco como segunda línea de tratamiento. Esto pone de manifiesto que el estudio publicado para el tratamiento de segunda línea de CPNM en el que se observó una eficacia superior para los inhibidores del receptor EGFR<sup>96</sup> que la observada para pemetrexed, pudo haber tenido repercusión en el perfil de prescripción.

En junio 2011, *The National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) publicó una guía para posicionar el uso de erlotinib en tratamiento de primera línea de mantenimiento del CPNM<sup>114</sup>. En dicha guía, se considera a erlotinib como una alternativa para aquellos pacientes con histología predominantemente escamosa, ya que según la evidencia disponible no podrían beneficiarse en gran medida del tratamiento con pemetrexed. La variación de pacientes tratados con pemetrexed en esta línea de tratamiento podría estar relacionada con esta afirmación.

Analizando la literatura disponible, en otros estudios de utilización de pemetrexed, como los publicados por *Villanueva et al.*<sup>87</sup> y por *Picaza et al.*<sup>86</sup> se incluyeron un número de pacientes tratados con pemetrexed notablemente inferior. En cambio, el número de pacientes incluidos en este trabajo es consistente con las estimaciones realizadas en algunos estudios de evaluación del fármaco en Andalucía. Según la población de esta comunidad y las estadísticas de este tipo de tumor, habría que hablar de unos 400 pacientes candidatos a tratamiento con pemetrexed por año<sup>101</sup>.

Por otro lado, el período de tiempo estudiado fue diferente respecto a los empleados por *Villanueva et al.*<sup>87</sup> y por *Picaza et al.*<sup>86</sup> Mientras estos autores consideraron un único período (2 y 4 años respectivamente), en el presente trabajo, se analizaron y compararon dos períodos distintos. Este diseño pretendía determinar el perfil del uso de pemetrexed en 2010 y 2011 en pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico, para poder analizar la posible variación a lo largo del tiempo, teniendo en cuenta, no sólo el uso de PMX en segunda línea de tratamiento, sino también su uso como primera línea de quimioterapia para el manejo del tumor, incluyendo terapia de inducción y terapia de mantenimiento. Este estudio es uno de los primeros que determina el perfil de la utilización de pemetrexed en una población de CPNM localmente avanzado o metastásico considerando todas las líneas de quimioterapia en las que éste puede ser utilizado. Los estudios citados no evaluaron esta última línea de tratamiento, ya que si bien fueron publicados en 2008 y 2009, la recogida de datos de este tipo de estudios concluyó en mayo de 2007 (en el caso de *Picaza et al.*<sup>86</sup>) y en mayo de 2008 (en el caso de *Villanueva et al.*<sup>87</sup>), y esta indicación terapéutica para el fármaco no fue aprobada por la EMA hasta que la publicación del ensayo clínico realizado por *Scagliotti et al.*<sup>79</sup> en mayo de 2008.

Por ello, al comparar los datos sobre el tratamiento de segunda línea, nuestros pacientes recibieron pemetrexed en un porcentaje menor en esta línea (aproximadamente 16%) en comparación con un 30% detectado en el estudio de *Picaza et al.*<sup>86</sup> y un 59% de mostrado por *Villanueva et al.*<sup>87</sup> Además, el número ciclos recibidos fue mayor en el caso del presente trabajo en comparación con los datos descritos en la literatura<sup>87</sup>, en la que 45% de los pacientes recibió menos de 3 ciclos, ya que la terapia con PMX se iniciaría con mayor precocidad tras el diagnóstico de la enfermedad y la supervivencia esperada al inicio del tratamiento sería significativamente superior, permitiendo un mayor tiempo de terapia.

#### 6.3.2.2. INDICACIONES OFF-LABEL Y ENSAYO CLÍNICO

Se identificaron usos *off-label* (fuera de indicación) de pemetrexed en el 22,11% de los pacientes tratados: un 24,78% de los pacientes incluidos en 2010 y el 20,35% de aquellos incluidos en el período correspondiente a 2011, lo que supuso una disminución relativa del 17,88% en los pacientes que recibieron pemetrexed para indicaciones no aprobadas en ficha técnica, aunque no fue estadísticamente significativa ( $\chi^2= 0,777$ ,  $p=0,378$ ). Los principales motivos para el uso *off-label* del fármaco fueron la prescripción de pemetrexed en combinación con platino para el tratamiento de segunda línea del CPNM y la utilización de pemetrexed en monoterapia para el manejo del tumor en tercera líneas y siguientes líneas de tratamiento.

De forma global, un 8,77% de los pacientes recibieron pemetrexed en el contexto de ensayo clínico, el 13,27% de los pacientes del primer período estudiado y el 5,81% del segundo, con una notable reducción en este último período ( $\chi^2=4,743$ ,  $p=0,029$ ).

En 2010, muchos pacientes recibieron tratamiento en el contexto de un ensayo clínico y el uso *off-label* de pemetrexed resultó ser notable. Sin embargo, en 2011, la prescripción de pemetrexed dentro de un ensayo clínico experimentó una notable reducción y su uso fuera de las indicaciones autorizadas, también resultó inferior, debido principalmente a una considerable disminución en la utilización de pemetrexed en tercera y siguientes líneas de tratamiento. Estos datos reflejan la incertidumbre en el uso del medicamento para indicaciones no aprobadas por la EMA antes de la incorporación del mismo a la Guía Farmacoterapéutica del SSPA del año 2010<sup>101</sup>.

### 6.3.2.2. ANÁLISIS DE VARIABILIDAD INTER-PROVINCIAS

Los resultados del uso de pemetrexed en base a la provincia a la que perteneciese el hospital se muestran en la Tabla 12. Este análisis se realizó para las indicaciones más frecuentes para las que pemetrexed había sido prescrito según los datos del apartado anterior:

- A. Primera línea de inducción combinado con platino y sin mantenimiento.
- B. Primera línea de inducción combinado con platino y mantenimiento con pemetrexed.
- C. Mantenimiento en monoterapia tras haber recibido un régimen basado en platino.
- D. Segunda línea en monoterapia.

Adicionalmente, se estudió la variabilidad respecto al uso *off-label* del fármaco.

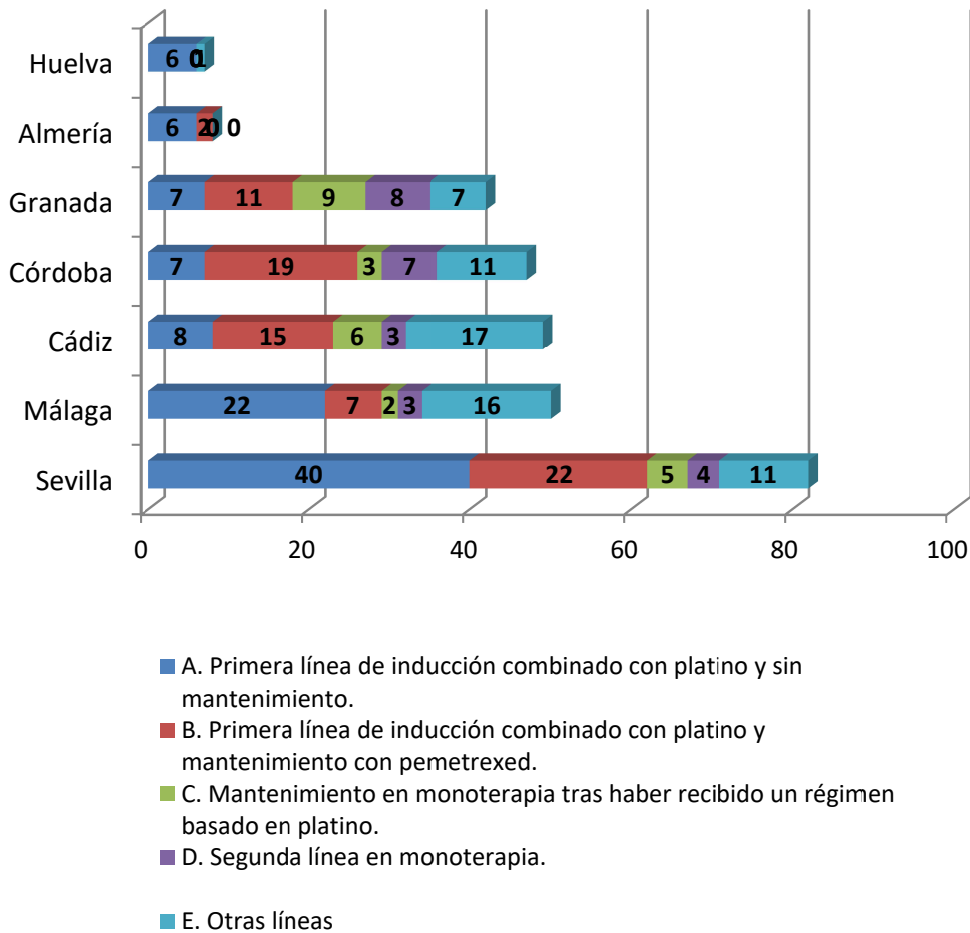
**TABLA 12.** Variabilidad entre provincias de las indicaciones de pemetrexed, n (%)

	Sevilla	Málaga	Cádiz	Córdoba	Granada	Almería	Huelva	<i>p</i> valor
<b>N total</b>	<b>n=82</b>	<b>n=50</b>	<b>n=49</b>	<b>n=47</b>	<b>n=42</b>	<b>n=8</b>	<b>n=7</b>	
<b>A</b>	<b>40 (48,78)</b>	<b>22 (44,00)</b>	<b>8 (16,33)</b>	<b>7 (14,89)</b>	<b>7 (16,67)</b>	<b>6 (75,00)</b>	<b>6 (85,71)</b>	<b>&lt;0,001</b>
2010	7 (21,88)	10 (37,04)	3 (18,75)	2 (18,18)	4 (19,05)	2 (100,00)	4 (100,00)	0,009*
2011	33 (66,00)	12 (52,17)	5 (15,15)	5 (13,89)	3 (14,29)	4 (66,67)	2 (66,67)	<0,001*
<b>B</b>	<b>22 (26,83)</b>	<b>7 (14,00)</b>	<b>15 (3,06)</b>	<b>19 (40,43)</b>	<b>11 (26,19)</b>	<b>2 (25,00)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>0,071</b>
2010	15 (46,88)	5 (18,52)	3 (18,75)	1 (9,09)	4 (23,53)	0 (0)	0 (0)	0,074*
2011	7 (14,00)	2 (8,70)	12 (36,36)	18 (50,00)	7 (33,33)	2 (33,33)	0 (0)	0,002*
<b>C</b>	<b>5 (6,09)</b>	<b>2 (4,00)</b>	<b>6 (12,24)</b>	<b>3 (6,38)</b>	<b>9 (21,43)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>0,101*</b>
2010	2 (6,25)	2 (7,41)	3 (18,75)	0 (0)	6 (28,57)	0 (0)	0 (0)	0,162*
2011	3 (6,00)	0 (0)	3 (9,09)	3 (8,33)	3 (14,29)	0 (0)	0 (0)	0,617*
<b>D</b>	<b>4 (4,88)</b>	<b>3 (6,00)</b>	<b>3 (6,12)</b>	<b>7 (14,89)</b>	<b>8 (19,05)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>0,121*</b>
2010	2 (6,25)	2 (7,41)	1 (6,25)	3 (27,27)	4 (19,05)	0 (0)	0 (0)	0,390*
2011	2 (4,00)	1 (4,35)	2 (6,06)	4 (11,11)	4 (19,05)	0 (0)	0 (0)	0,455*
<b>Off-label</b>	<b>11 (13,41)</b>	<b>16 (32,00)</b>	<b>17 (34,69)</b>	<b>11 (23,40)</b>	<b>7 (16,67)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>1 (14,29)</b>	<b>0,027</b>
2010	6 (18,75)	8 (29,63)	6 (37,50)	5 (45,45)	3 (14,29)	0 (0)	0 (0)	0,282*
2011	5 (10,00)	8 (34,78)	11 (33,33)	6 (16,67)	4 (19,05)	0 (0)	1 (33,33)	0,058*

*p* valor proviene de contraste de homogeneidad Chi-2. \**p* valor de Chi-2 con corrección de Monte Carlo (>20% de datos con frecuencia esperada <5)

En la Figura 11, se reflejan de forma más visual los datos correspondientes al análisis global por provincias.

**FIGURA 11.** Variabilidad del número de pacientes por provincia para las principales indicaciones de pemetrexed



Como puede observarse en la Tabla 12 y en la Figura 11, la frecuencia de uso de pemetrexed para las indicaciones analizadas tiene un elevado grado de variabilidad dependiendo de la provincia en el que se prescribe.

En primer lugar, en el tratamiento de primera línea de inducción combinado con platino sin mantenimiento se detectaron diferencias significativas inter-provincias, en el total de pacientes y en los análisis por año. Las tasas más elevadas de uso del fármaco en esta indicación correspondieron a Huelva y Almería, seguido de Sevilla y Málaga.

Para el caso del uso del fármaco de forma secuencial inicialmente en primera línea de inducción y a continuación de primera línea de mantenimiento, no se alcanzó la significación estadística en el análisis global, aunque sí se encontraron diferencias en el uso del fármaco en esta línea en el período correspondiente a 2011. El fármaco se prescribió mayoritariamente en hospitales de Córdoba y Sevilla y también de Granada.

En el tratamiento de mantenimiento en pacientes que no han progresado después de un régimen basado en platino, no se detectaron diferencias en el uso de pemetrexed en los tres análisis realizados. Aun así, destacan las provincias de Granada y Cádiz en la utilización del fármaco en esta línea.

En último lugar, pemetrexed fue prescrito en segunda línea de tratamiento con mayor frecuencia en Granada y Córdoba, pese a no hallar diferencias significativas. En provincias como Huelva o Almería no se utilizó pemetrexed en monoterapia en ningún caso, ni en esta línea de tratamiento ni en la previamente mencionada.

Por su parte, al estudiar los usos *off-label* del fármaco se probó la variabilidad existente en el global de pacientes, siendo este uso bastante superior en Málaga y en Cádiz y prácticamente ausente en Huelva o Almería.

En base a estos resultados, se refleja una tendencia clara al uso de pemetrexed en primera línea combinado con platino. Esta tendencia posee mayor magnitud en provincias con un número discreto de pacientes tratados, quizá relacionado con la menor experiencia en el uso del fármaco, pero también en otras provincias como Sevilla y Málaga, que reclutaron un número de pacientes superior, aunque en estos dos últimos casos, son más amplias las opciones de tratamiento en otras líneas.

Por el contrario, en Córdoba y Granada, a pesar de que la primera línea inducción y la terapia de mantenimiento sean las más utilizadas, se observa una distribución bastante homogénea en las distintas indicaciones.

### 6.3.3. RESULTADOS DE ADHERENCIA A LAS GUÍAS DE REFERENCIA DEL CPNM

#### 6.3.3.1. TASAS DE ADHERENCIA A GUÍAS

El 80,35% de las prescripciones de pemetrexed fueron concordantes con la guía del *National Comprehensive Cancer Network*<sup>99</sup>, el 73,33% con las recomendaciones de la Sociedad Española de Oncología Médica<sup>100</sup> y el 13,33% con lo establecido en la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía<sup>101</sup>.

Los resultados de adherencia a las recomendaciones de guías internacionales en la utilización de pemetrexed en Andalucía en el período correspondiente a 2010 fueron del 76,99%, del 72,57% respecto a las recomendaciones nacionales y del 12,39%, con respecto a las locales.

Para el período correspondiente a 2011, el 82,56% de las prescripciones pemetrexed fueron consistentes con las recomendaciones de las guías internacionales, el 73,84% con las de las guías nacionales y el 13,95% con las locales teniendo en cuenta la totalidad de los hospitales estudiados.

En el análisis comparativo global, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos períodos de tiempo estudiados para la concordancia entre la prescripción de pemetrexed y las recomendaciones de las guías internacionales, nacionales o locales.

La evaluación de los datos de adherencia se realizó por provincia en lugar de por hospitales, para los períodos correspondientes a los dos años estudiados. Los resultados de grado adherencia obtenidos por provincia y año se detallan en las Tablas 13 y 14. En la Figura 12, se observa de forma más visual la evolución en el tiempo de estos valores para cada una de las áreas de salud y las diferencias existentes dentro de la misma provincia en el seguimiento de las directrices de las guías, en función del origen de las mismas.



**TABLA 13.** Porcentaje de adherencia a las recomendaciones internacionales, nacionales y locales por provincia de forma global

		Internacional	Nacional	Local
<b>GLOBAL</b>	<b>Nº de pacientes</b>	<b>80,35%</b>	<b>73,33%</b>	<b>13,33%</b>
Sevilla	82	90,24%	81,71%	13,41%
Málaga	50	74,00%	68,00%	8,00%
Cádiz	49	67,35%	61,22%	12,24%
Córdoba	47	76,60%	70,21%	10,64%
Granada	42	83,33%	78,57%	21,43%
Almería	8	100,00%	87,5%	12,50%
Huelva	7	85,71%	71,43%	28,57%

**TABLA 14.** Porcentaje de adherencia a las recomendaciones internacionales, nacionales y locales por provincia y año

	INTERNACIONAL			NACIONAL			LOCAL		
	2010	2011	<i>p</i>	2010	2011	<i>p</i>	2010	2011	<i>p</i>
<b>TOTAL</b>	<b>76,99%</b>	<b>82,56%</b>	<b>0,287</b>	<b>72,57%</b>	<b>73,84%</b>	<b>0,891</b>	<b>12,39%</b>	<b>13,95%</b>	<b>0,859</b>
<b>SEVILLA</b>	81,25%	96,00%	0,051	75,00%	86,00%	0,249	6,25%	18,00%	0,188
<b>MÁLAGA</b>	77,78%	69,57%	0,537	70,37%	65,22%	0,767	11,11%	4,35%	0,614
<b>CÁDIZ</b>	62,50%	69,70%	0,748	62,50%	60,61%	1,000	12,50%	12,12%	1,000
<b>CÓRDOBA</b>	63,64%	80,56%	0,256	54,55%	75,00%	0,263	9,09%	11,11%	1,000
<b>GRANADA</b>	80,95%	85,71%	1,000	80,95%	76,19%	1,000	28,57%	14,29%	0,454
<b>ALMERÍA</b>	100,00%	100,00%	<i>na</i>	100,00%	83,33%	1,000	0,00%	16,67%	1,000
<b>HUELVA</b>	100,00%	66,67%	0,429	100,00%	33,33%	0,143	0,00%	66,67%	0,143

*p* valor proviene de la Prueba exacta de Fisher.

**FIGURA 12.** Adherencia a las guías por áreas de salud



Se detectó un seguimiento muy superior en todos los casos a la guía nacional y a la guía de referencia internacional. En el período de 2011, el seguimiento a las mismas experimentó un ligero incremento con respecto al período anterior, siendo algo más acentuado en este último caso.

En el global de pacientes, hubo una baja tasa de adherencia a las recomendaciones de la guía andaluza (en torno al 13%), resultando comparables las tasas correspondientes a los dos períodos de tiempo estudiados. Esto pone de manifiesto, que la publicación de esta guía local en junio de 2010 no modificó los hábitos de prescripción del fármaco en base a las recomendaciones que en ella se recogían.

Estas diferencias en el seguimiento a las tres guías consideradas en nuestros análisis, denotan puntos de desacuerdo existentes entre dichas guías, por lo que sería necesaria una revisión exhaustiva de dichos puntos para conseguir un mayor grado de concordancia entre las mismas.

Para las recomendaciones nacionales e internacionales, la razón principal de la falta de adherencia fue el uso de pemetrexed en monoterapia o en combinación con platino en tercera línea (o siguientes) de tratamiento. Se detectó una ligera tendencia creciente en la adhesión a las directrices internacionales, a excepción de Málaga y Huelva, y de forma similar ocurrió en el perfil de uso del fármaco con respecto a la guía nacional. En el contexto de este análisis, cabe señalar que este hallazgo puede ser debido a la significativa reducción del uso de pemetrexed en tercera o siguientes líneas en el período de 2011, ya que como se ha comentado, fue uno de los principales motivos de no adherencia a estas guías.

En ambos períodos de estudio, el principal motivo de la falta de adherencia a las recomendaciones locales fue el uso de pemetrexed en combinación con platino en el tratamiento de primera línea de inducción (con o sin tratamiento de mantenimiento) en el subtipo histológico de adenocarcinoma, que es el subtipo más frecuente de CPNM. Se observó un mayor seguimiento de estas recomendaciones en el año 2011, destacando especialmente en Sevilla, Almería y Huelva, en las que se acentuó más este incremento. En Málaga y Granada, por el contrario, se detectó una importante disminución en el seguimiento de la guía de referencia autonómica.

A pesar de estos datos, el análisis estadístico F de Fisher no encontró significación estadística en ninguno de los casos.

### 6.3.3.2. ANÁLISIS DE VARIABILIDAD INTER-PROVINCIAS

Los hallazgos del análisis de variabilidad realizado para comparar los porcentajes de adherencia entre las distintas áreas o provincias fueron los siguientes:

- En el seguimiento de las recomendaciones internacionales, se detectaron diferencias significativas en tasas de adherencia de las siete provincias, tanto en el análisis global ( $p=0,026$ ) como en el correspondiente al período de 2011 ( $p=0,593^*$  en 2010 y  $p=0,008^*$  en 2011). La proporción global de prescripciones de pemetrexed siguiendo las recomendaciones internacionales resultó significativamente más elevada en Sevilla y Almería, siendo Cádiz la provincia con una tasa de adherencia inferior, encontrándose diferencias entre las tres provincias al realizar un análisis de variabilidad para éstas ( $p=0,001$ ).
- En cuanto a la guía nacional de la SEOM, los resultados fueron comparables en las distintas áreas. Aunque no se encontraron diferencias significativas inter-provincia en los análisis realizados ( $p=0,174$  para el análisis global,  $p=0,531^*$  para el período de 2010 y  $p=0,085^*$  para el período de 2011), la tasa de adherencia fue superior en Sevilla o Almería y notablemente más baja en Cádiz. De hecho, al realizar el análisis de variabilidad de entre estas tres provincias, se comprobó que el porcentaje de adherencia esta guía era significativamente distinto ( $p=0,023$ ).
- La adherencia a las recomendaciones de la GFTHA resultó similar en las diferentes provincias al hacer el estudio global ( $p=0,497$ ) y también el estudio parcial para los dos períodos ( $p=0,410^*$  y  $p=0,202^*$  en 2010 y 2011, respectivamente). En general, el seguimiento de las guías locales fue bastante débil, destacando a la baja la provincia de Málaga.

\*En los análisis parciales por año, se realizó contraste de homogeneidad de Chi-cuadrado con corrección de Monte Carlo, dado que más del 20% de los datos tenían una frecuencia esperada menor a 5.

#### 6.3.4. RESULTADOS DE EFECTIVIDAD

A continuación se detallan los resultados de efectividad hallados en este estudio, exponiendo por separado las distintas variables de efectividad analizadas. Para cada una de ellas, se analizaron por un lado los resultados correspondientes al total de pacientes incluidos en el estudio y, por otro lado, los resultados de los pacientes pertenecientes al período de 2010 y al período de 2011 de forma parcial.

Los apartados en los que se muestran las variables son los siguientes:

- Resultados de supervivencia global: se recogen los resultados estimados para esta variable, de forma global y en base a las diferentes características de los pacientes y las características del propio tumor. Se han analizado cada una de estas características, incluyendo las gráficas de probabilidad de supervivencia de Kaplan-Meier correspondientes.
- Resultados y análisis de supervivencia libre de progresión, incluyendo las respectivas gráficas de probabilidad de supervivencia de Kaplan-Meier.
- Respuesta al tratamiento con pemetrexed.

En último lugar, se muestran los motivos principales de finalización del tratamiento con pemetrexed.

### 6.3.4.1. SUPERVIVENCIA GLOBAL

La mediana de SG desde el inicio de pemetrexed considerando los datos de los dos períodos de tiempo estudiados fue de 9 meses (IC del 95%: 7,50 a 10,50). De igual modo, en el período correspondiente a 2010 y a 2011, las medianas de SG obtenidas fue de 9 meses (IC del 95%: 6,40-11,60 y 4,08-13,92 respectivamente). Estos resultados se detallan en la Tabla 15. La Figura 13 muestra las curvas de Kaplan-Meier para esta variable, de forma global y por períodos.

**TABLA 15.** Estimación de Supervivencia global para el total de pacientes

#### Resumen del procesamiento de los casos

	Nº de eventos	Censurado	
		Nº	Porcentaje
285	199	86	30,18%
113	104	9	7,96%
172	95	77	44,77%

#### Medias y medianas del tiempo de supervivencia

AÑO	Media <sup>a</sup>				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
2010	12,602	1,115	10,416	14,788	9,000	1,325	6,404	11,596
2011	15,157	1,010	13,177	17,136	9,000	2,512	4,077	13,923
Global	14,576	,967	12,679	16,472	9,000	,757	7,516	10,484

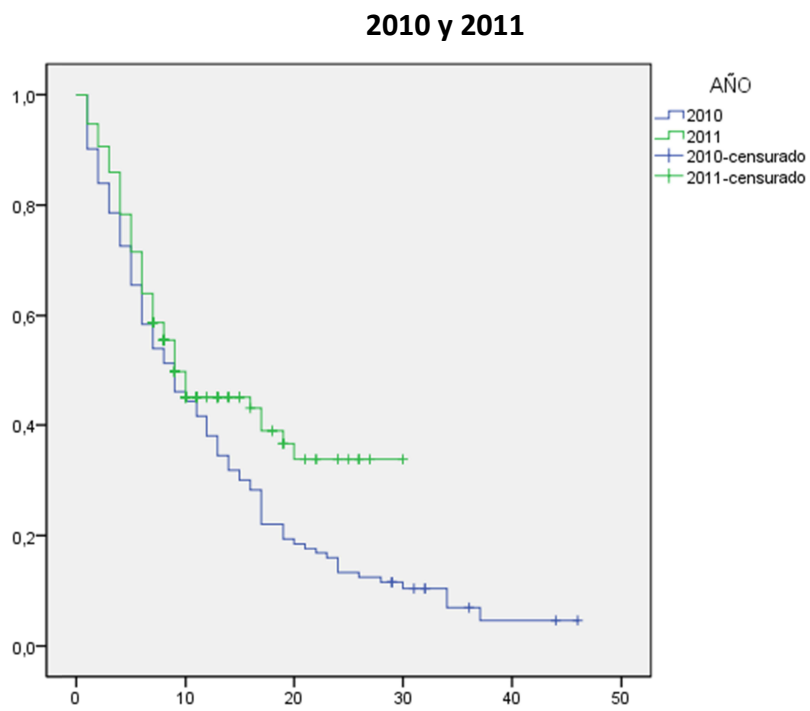
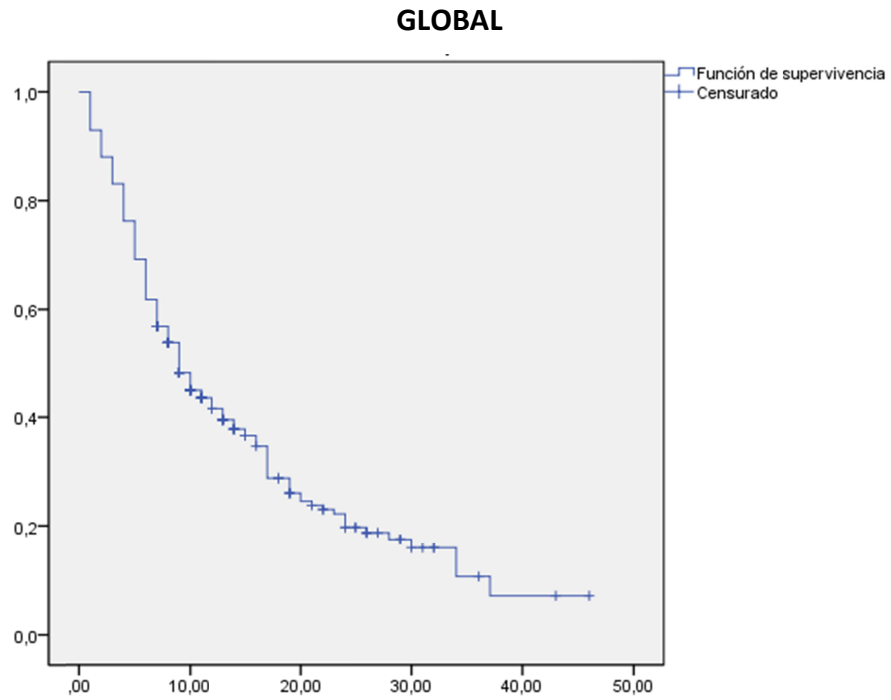
a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

#### Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	5,470	1	,019

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de AÑO.

**FIGURA 13.** Curvas de Probabilidad de Kaplan-Meier para Supervivencia global



Aunque los resultados para cada período de las medianas de SG fueron similares (9 meses en los dos casos), al comparar las curvas se detectó que había diferencias estadísticamente significativas entre las mismas, detectándose una probabilidad de supervivencia superior para los pacientes que fueron tratados en el período de 2011. En la Figura 13 que muestra las funciones de supervivencia de los dos períodos, se puede observar esta diferencia.

Este hallazgo, podría estar relacionado con el hecho de que, en 2011, la tasa de pacientes que recibieron pemetrexed en el contexto de primera línea de tratamiento del CPNM fue superior, y por definición, los pacientes tratados en primera línea podrían tener una expectativa de vida más larga y otras oportunidades de tratamiento paliativo. Relacionado con ello, en 2010 se detectó una proporción mayor de pacientes que fueron tratados con el fármaco en monoterapia en tercera y siguientes líneas, factor que también resultaría condicionante en este aspecto.

Además, podría influir que en 2011 hubo un porcentaje de censura mayor, ya que en los casos censurados, la supervivencia se considera como el valor más alto de entre los posibles, por lo puede verse afectada la estimación final de los resultados.

En la Tabla 16, se han recogido los resultados del análisis global de supervivencia en función de los posibles factores pronósticos estudiados y en las Tablas 17 y 18 se muestra dicho análisis para los dos períodos de tiempo estudiados.

A continuación de éstas, se han examinado con detalle los diferentes factores pronósticos mencionados.



**TABLA 16. Resultados de efectividad: Supervivencia global**

	N	Eventos	Censura (%)	Mediana Supervivencia global, meses (IC95%)			Valor p
					Límite inferior	Límite superior	Log-rank
<b>Sexo</b>							
Masculino	213	152	28,64	9,00	7,79	10,21	0,224
Femenino	72	47	34,72	13,00	9,39	16,61	
<b>Edad</b>							
<65 años	163	112	31,29	11,00	8,51	13,50	0,142
≥65 años	122	87	71,31	7,00	5,55	8,45	
<b>ECOG en el diagnóstico#</b>							
0	84	51	39,29	13,00	7,43	18,57	0,001
1	180	131	27,22	9,00	6,87	11,13	
2-3	20	16	20,00	4,00	2,54	5,46	
<b>ECOG al inicio de pemetrexed#</b>							
0	52	31	75,00	17,00	9,22	24,78	0,001
1	164	117	65,85	9,00	7,55	10,45	
2	22	17	45,45	4,00	1,71	6,29	
<b>Histología tumoral</b>							
Adenocarcinoma	240	162	32,50	9,00	7,36	10,68	0,891
Células grandes	22	18	18,18	9,00	6,14	11,86	
No escamoso indeterminado	6	6	0	4,00	1,60	6,40	
Epidermoide o escamoso	4	2	50,00	8,00	5,65*	31,85*	
Otros	13	11	15,39	17,00	8,76	25,24	
<b>Estadío tumoral al inicio de pemetrexed</b>							
IIIb	32	25	21,88	6,00	3,14	8,86	0,183
IV	253	174	31,23	9,00	6,88	11,12	
<b>Respuesta al tratamiento</b>							
Enfermedad Estable	57	26	54,39	17,00	12,84	21,16	<0,001
No determinada	63	55	11,29	3,00	2,04	3,96	
Progresión de la enfermedad	104	79	24,04	9,00	7,56	10,44	
Respuesta completa	5	3	40,00	24,00	8,24	39,76	
Respuesta Parcial	56	35	37,5	17,00	10,62	23,38	
<b>Indicación de uso de pemetrexed</b>							
Primera línea combinado con platino sin mantenimiento.	96	72	25,00	7,00	5,73	8,27	0,001
Mantenimiento con pemetrexed con régimen previo basado en platino	25	18	28,00	9,00	5,26	12,75	
Primera línea combinado con platino y mantenimiento con pemetrexed	76	47	38,16	14,00	9,49	18,51	
Segunda línea combinado con platino	23	12	47,83	12,00	4,92	19,08	
Segunda línea en monoterapia	25	16	36,00	16,00	10,97	21,03	
Tercera o siguientes líneas	29	26	10,34	7,00	3,04	10,96	
Otros	11	8	27,27	3,00	1,96	4,04	

\*Valores medios. #resto de pacientes con ECOG desconocido/no recogido en la historia clínica

**TABLA 17. Resultados de efectividad: Supervivencia global en el período 2010**

	N	Eventos	Censura (%)	Mediana supervivencia global, meses (IC95%)			Valor p
					Límite inferior	Límite superior	Log-rank
<b>Sexo</b>							
Masculino	80	74	7,50	7,00	4,98	9,02	0,248
Femenino	33	30	9,09	12,00	8,62	15,38	
<b>Edad</b>							
<65 años	64	57	10,94	13,00	9,45	16,55	0,002
≥65 años	49	47	4,08	6,00	4,29	7,71	
<b>ECOG en el diagnóstico</b>							
0	36	31	13,89	8,00	5,65	10,35	0,027
1	72	68	5,56	9,00	5,30	12,70	
2-3	5	5	0	3,00	0,853	5,15	
<b>ECOG al inicio de pemetrexed</b>							
0	22	18	18,18	13,00	1,97	24,03	<0,001
1	61	57	6,56	9,00	6,14	11,86	
2	7	7	0	2,43*	0,96*	3,90*	
<b>Histología tumoral</b>							
Adenocarcinoma	95	87	8,42	7,00	1,00	46,00	0,359
Células grandes	6	6	0	11,00	6,00	37,00	
No escamoso indeterminado	5	5	0	5,00	4,00	34,00	
Epidermoide o escamoso	1	0	100,00	32,00	--	--	
Otros	6	6	0	17,00	9,00	28,00	
<b>Estadío tumoral al inicio de pemetrexed</b>							
IIIb	17	15	11,76	7,00	2,97	11,03	0,939
IV	96	89	7,29	9,00	1,47	11,88	
<b>Respuesta al tratamiento</b>							
Enfermedad Estable	17	14	17,65	16,00	12,98	19,03	<0,001
No determinada	28	27	3,70	2,00	1,00	3,00	
Progresión de la enfermedad	47	43	8,51	10,00	7,13	12,87	
Respuesta completa	4	3	25,00	17,00	0,00	35,62	
Respuesta Parcial	17	16	5,88	14,00	7,95	20,05	
<b>Indicación de uso de pemetrexed</b>							
Primera línea combinado con platino sin mantenimiento.	32	30	6,25	6,00	4,17	7,83	0,384
Mantenimiento con pemetrexed con régimen previo basado en platino	13	12	7,69	9,00	4,60	13,40	
Primera línea combinado con platino y mantenimiento con pemetrexed	28	24	14,29	12,00	6,81	17,18	
Segunda línea combinado con platino	4	4	0	7,00	--	--	
Segunda línea en monoterapia	12	11	8,33	7,00	0,00	15,49	
Tercera o siguientes líneas	18	18	0	8,00	1,76	14,24	
Otros	6	5	16,67	3,00	0,74	5,26	

\*Valores medios.

**TABLA 18.** Resultados de efectividad: Supervivencia global en el período 2011

	N	Eventos	Censura (%)	Mediana supervivencia global, meses (IC95%)			Valor p
					Límite inferior	Límite superior	Log-rank
<b>Sexo</b>							
Masculino	133	78	41,35	9,00	7,32	10,68	0,309
Femenino	39	17	56,41	16,15*	12,26	20,03	
<b>Edad</b>							
<65 años	99	55	44,44	10,00	8,55	11,46	0,861
≥65 años	73	40	45,21	9,00	0,32	17,68	
<b>ECOG en el diagnóstico</b>							
0	48	20	58,33	17,00	7,19	26,81	0,009
1	108	63	41,67	8,00	6,32	9,68	
2-3	15	11	26,67	5,00	3,76	6,24	
<b>ECOG al inicio de pemetrexed</b>							
0	30	13	56,67	17,00	4,88	29,12	0,132
1	103	60	41,75	8,00	6,25	9,75	
2	15	10	33,33	7,00	0,94	13,06	
<b>Histología tumoral</b>							
Adenocarcinoma	145	75	48,28	10,00	1,00	30,00	0,021
Células grandes	16	12	25,00	7,00	2,00	16,00	
No escamoso indeterminado	1	1	0	2,00	2,00	2,00	
Epidermoide o escamoso	3	2	33,33	8,00	3,00	15,00	
Otros	7	5	28,57	9,00	1,00	24,00	
<b>Estadío tumoral al inicio de pemetrexed</b>							
IIIb	15	10	33,33	6,00	3,46	8,53	0,134
IV	157	85	45,86	10,00	4,44	15,56	
<b>Respuesta al tratamiento</b>							
Enfermedad Estable	40	12	70,00	9,00	5,00	30,00	<0,001
No determinada	35	28	20,00	2,00	1,00	26,00	
Progresión de la enfermedad	57	36	36,84	5,00	1,00	26,00	
Respuesta completa	1	0	100	11,00	--	--	
Respuesta Parcial	39	19	51,28	5,00	3,00	26,00	
<b>Indicación de uso de pemetrexed</b>							
Primera línea combinado con platino sin mantenimiento.	64	42	34,38	7,00	5,09	8,91	0,024
Mantenimiento con pemetrexed con régimen previo basado en platino	12	6	50,00	9,00	4,84	13,16	
Primera línea combinado con platino y mantenimiento con pemetrexed	48	23	52,08	17,00	6,53	27,47	
Segunda línea combinado con platino	19	8	57,89	15,84*	11*	20,68*	
Segunda línea en monoterapia	13	5	61,54	19,00	14,9	23,1	
Tercera o siguientes líneas	11	8	27,27	6,00	2,76	9,24	
Otros	5	3	40,00	3,00	0,853	5,15	

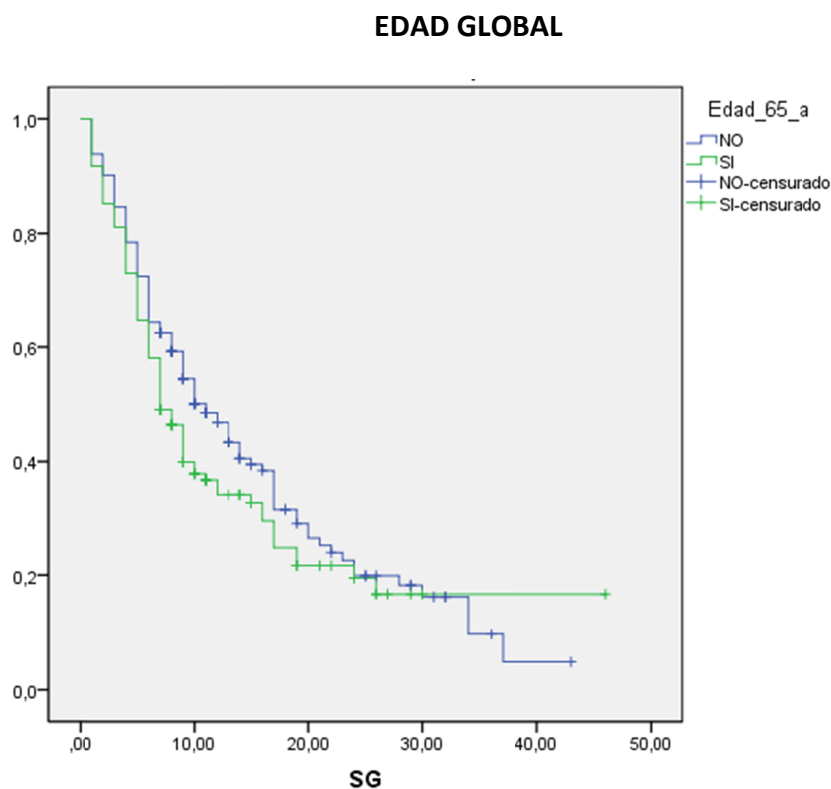
\*Valores medios.

### **Características demográficas del paciente: sexo y edad**

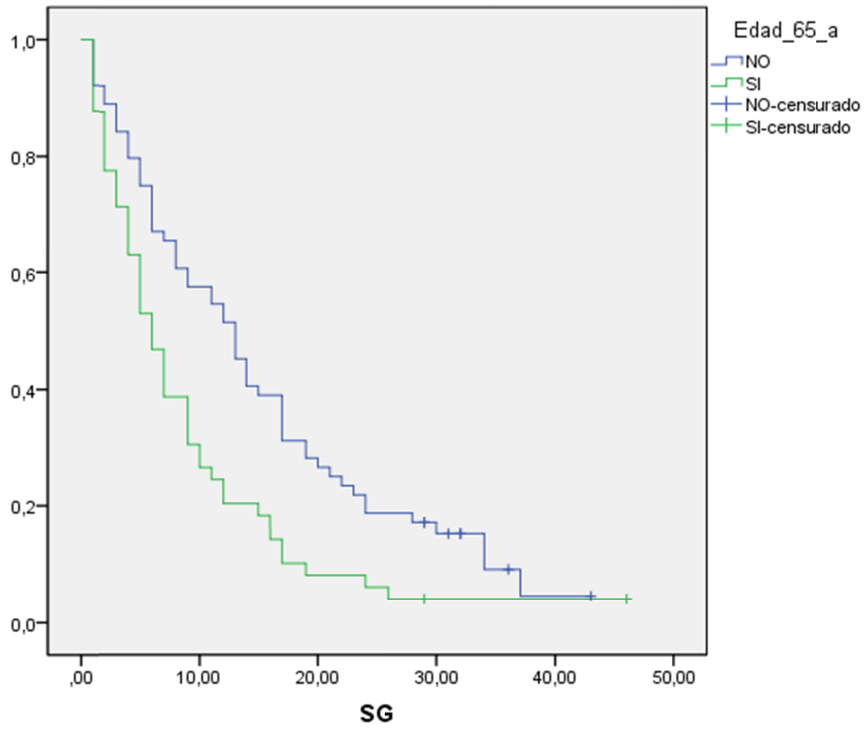
Al estratificar en base a las características demográficas del paciente, no se identificaron estos parámetros como factores pronósticos de una mayor supervivencia (ni el sexo ni la edad), obteniendo resultados comparables para esta variable en los distintos grupos de pacientes considerados (Figura 14). Este hecho se repitió en los tres análisis llevados a cabo, salvo para el realizado en función de la edad en el período de 2010, en el que sí se objetivó mayor probabilidad de supervivencia para la muestra de pacientes menores de 65 años, con unos valores de SG de más del doble de aquellos pacientes con edad igual o superior a los 65 años.

En general, parece que hubo tendencia a una mayor supervivencia en pacientes mujeres menores de 65 años, aunque no se alcanzó significación estadística en la mayoría de los análisis. *Villanueva et al.*<sup>87</sup> en su estudio también hallaron mayor probabilidad de supervivencia en las mujeres, demostrando diferencias en su caso.

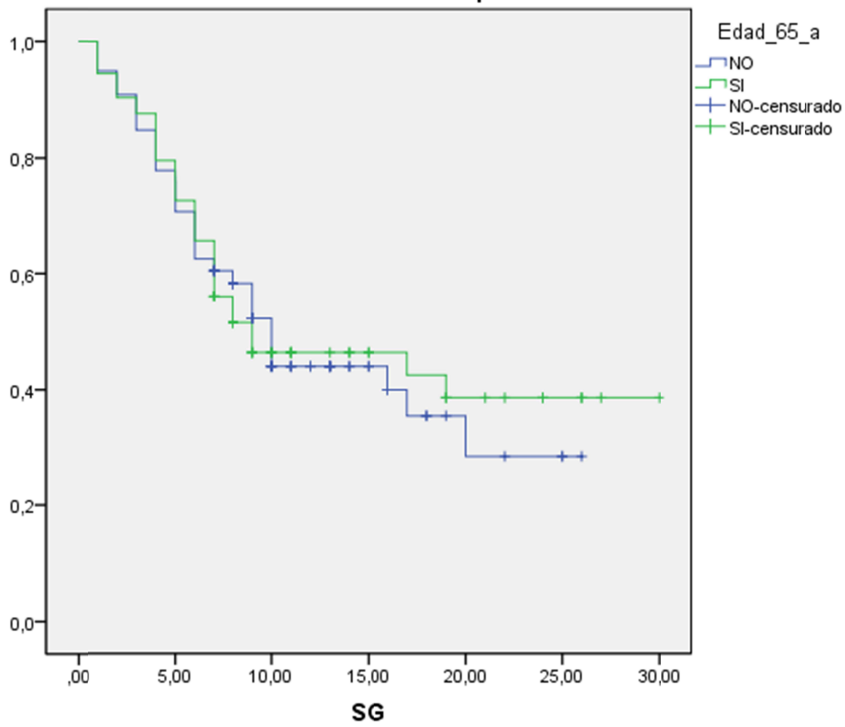
**FIGURA 14.** Curvas de Probabilidad de Kaplan-Meier para Supervivencia global en función de las características demográficas



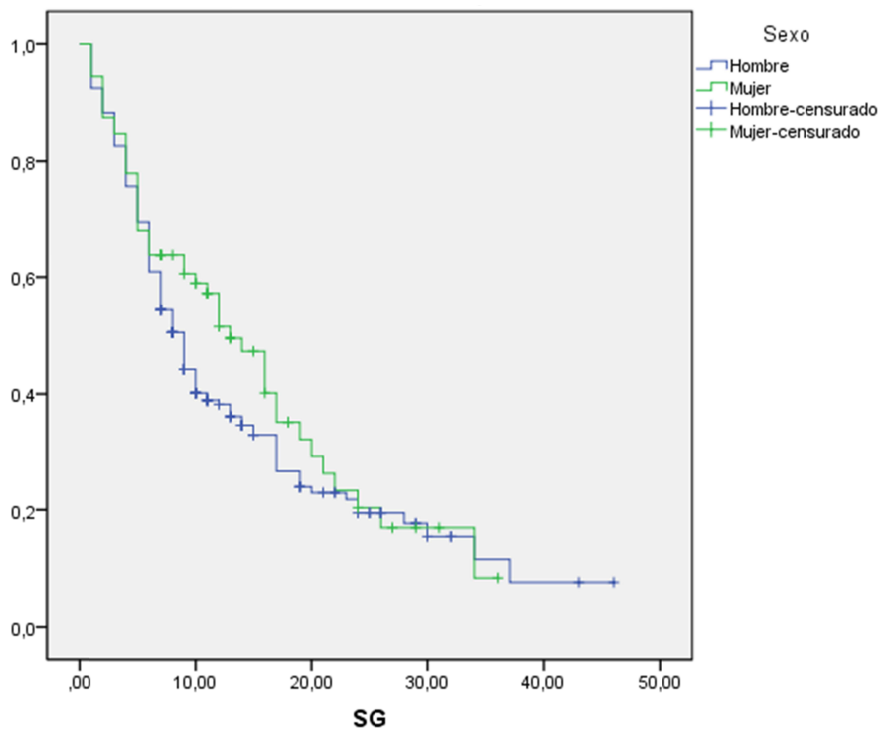
### EDAD 2010



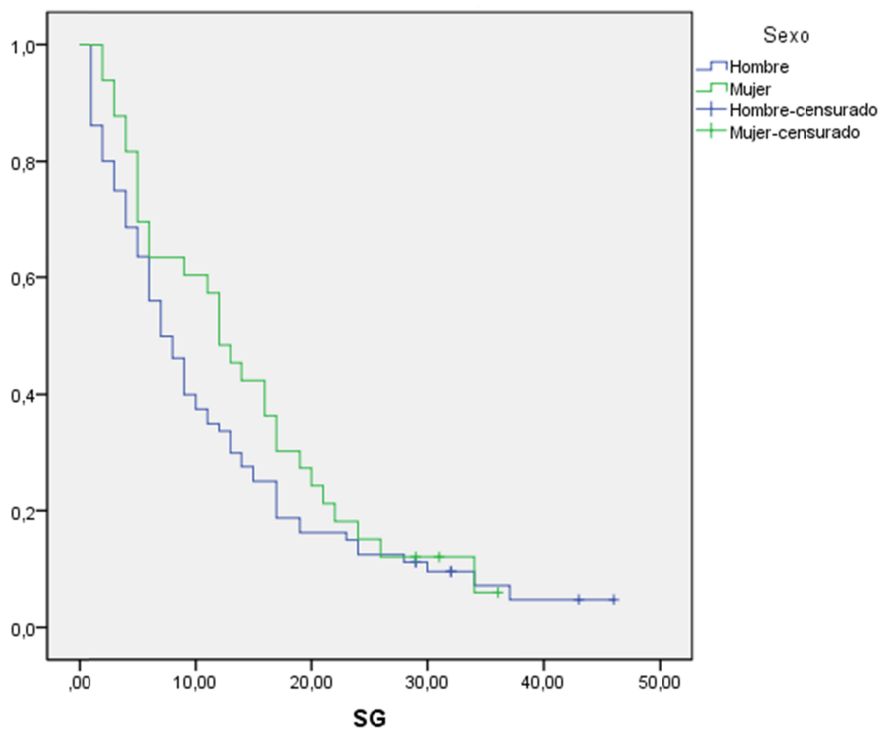
### EDAD 2011



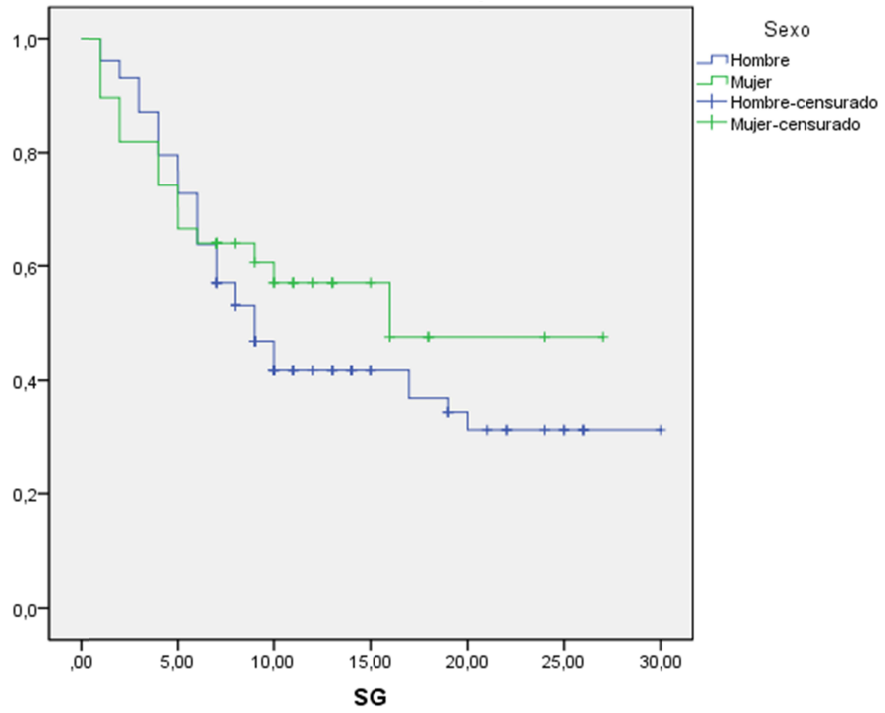
## SEXO GLOBAL



## SEXO 2010



## SEXO 2011

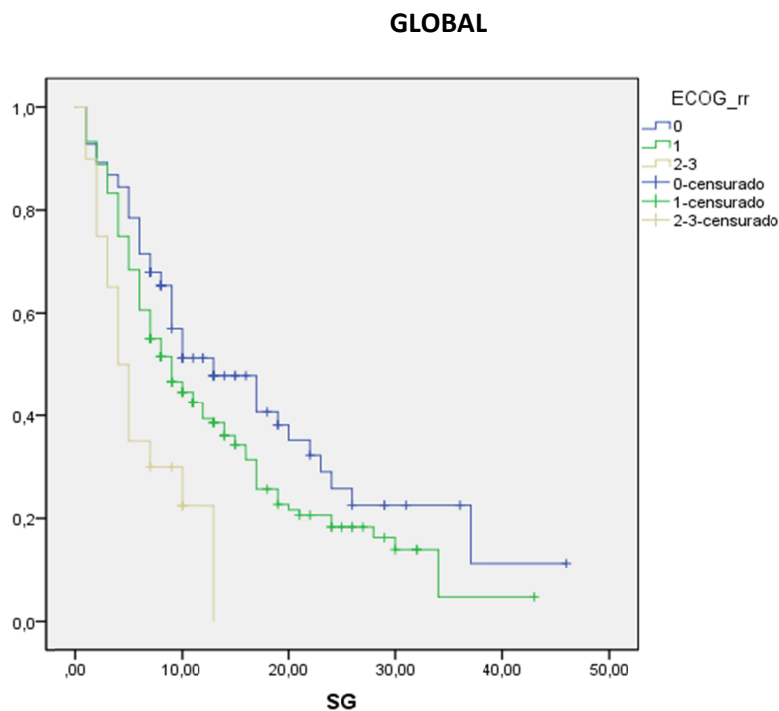


## ECOG

Se demostró mejoría en la supervivencia en pacientes con la mejor puntuación de la escala ECOG (especialmente ECOG 0), lo que nos indica que los pacientes con mejor estado funcional al inicio del tratamiento tienen significativamente mayor probabilidad de vivir más tiempo que aquellos con una puntuación superior en la escala ECOG, lo que parece muy razonable. En la Figura 15 podemos observar las curvas de Kaplan-Meier para SG en función de esta variable en la totalidad de pacientes, en los pacientes del período de 2010 y los de 2011.

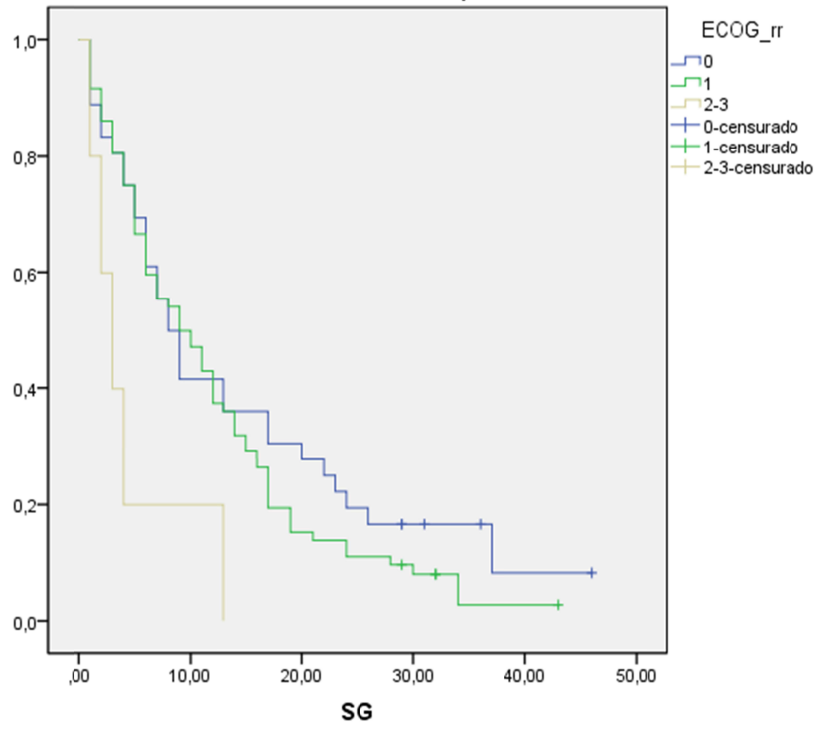
Estos hallazgos son consistentes con los obtenidos en otros estudios que observaron mejores datos de SG para aquellos pacientes con buen estado funcional. Villanueva *et al.*<sup>87</sup> demostraron que está fue superior para los pacientes con valor 0 en la escala ECOG, con diferencias significativas. De forma similar, en los ensayos clínicos pivotaes<sup>72,79,80,81</sup>, los valores de mediana de SG fueron más elevados en pacientes con buen estado funcional. Esto pone de manifiesto, la incertidumbre en la que se encuadra el uso de pemetrexed en pacientes con estado funcional más avanzado (PS>2) y la poca probabilidad de obtener buenos resultados en este tipo de pacientes.

**FIGURA 15.** Curvas de Probabilidad de Kaplan-Meier para Supervivencia global en función del ECOG del paciente.

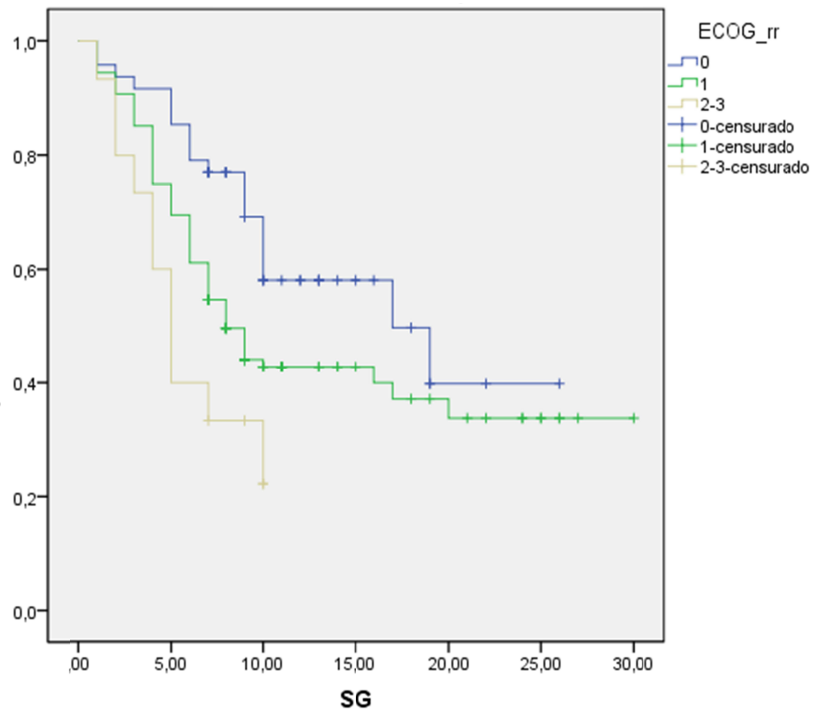




## 2010



## 2011



### **Histología tumoral**

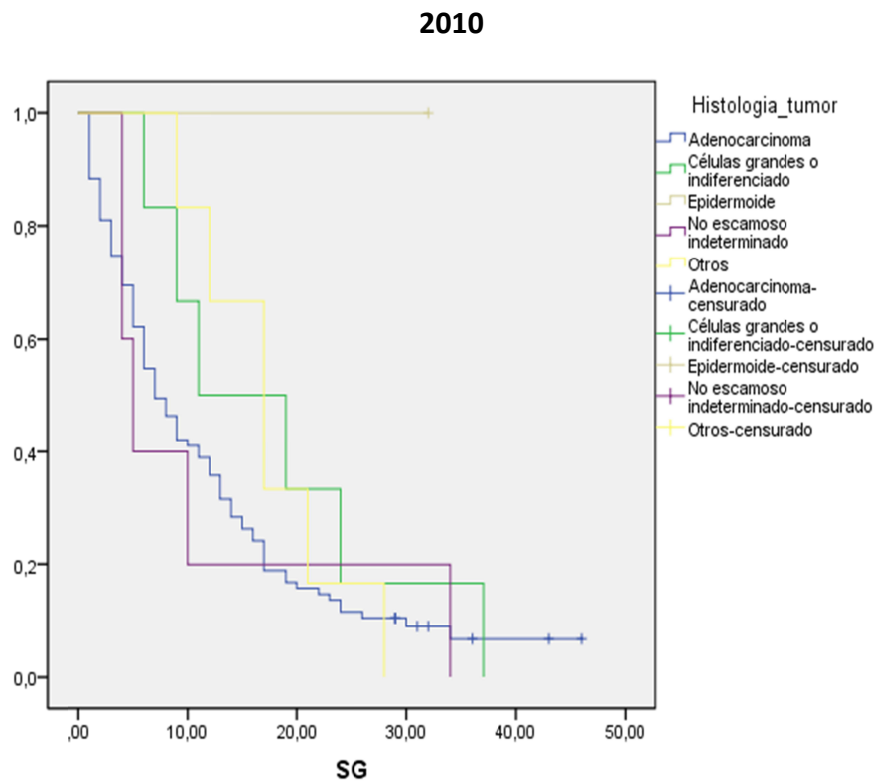
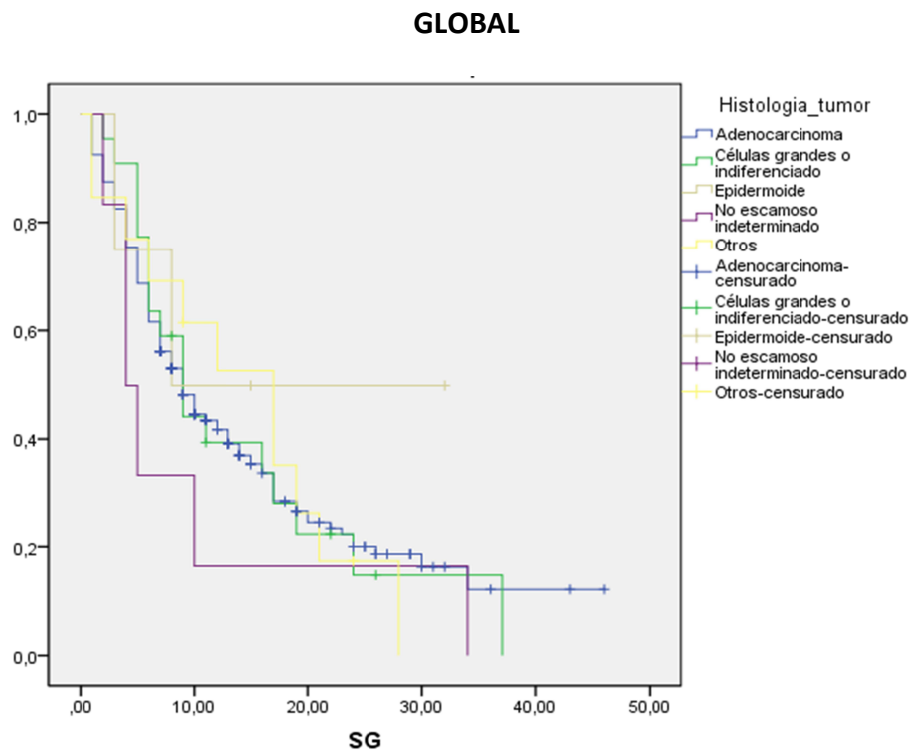
Los análisis de SG para cada uno de los grupos histológicos mostraron mejora de esta variable en pacientes con adenocarcinoma y carcinoma de células grandes, tal como se observa en las curvas de probabilidad de supervivencia obtenidas al realizar el análisis en función de la variable histología tumoral (Figura 16).

Al igual que en los ensayos clínicos publicados sobre la eficacia de pemetrexed, en el presente estudio, se detectaron diferencias en la SG dependiendo de la histología tumoral, aunque no fueron estadísticamente significativas. En el análisis global, se observó una SG superior en la histología no escamosa (adenocarcinoma y de células grandes), lo que resulta concordante con el hecho de que existan subpoblaciones de pacientes que pueden obtener más beneficio clínico del tratamiento con pemetrexed<sup>79,80,106</sup>. En el período de 2011, también se detectaron diferencias en supervivencia en base a la histología del tumor, y en este caso, sí se demostraron dichas diferencias. Los datos de supervivencia obtenidos fueron notablemente superiores para el subtipo adenocarcinoma (el más frecuente dentro de la histología no escamosa), lo que concuerda con los descritos por *Scagliotti et al.*<sup>79</sup> y *Ciuleanu et al.*<sup>80</sup> y evidencia un mayor beneficio clínico del uso del fármaco en este caso. Por el contrario, en 2010 hubo una supervivencia mayor en la histología epidermoide (sin significación estadística), lo que difiere respecto a la evidencia disponible sobre la eficacia del fármaco. Sin embargo, este resultado fue debido a un único paciente, lo que invalida la generalización de los datos.

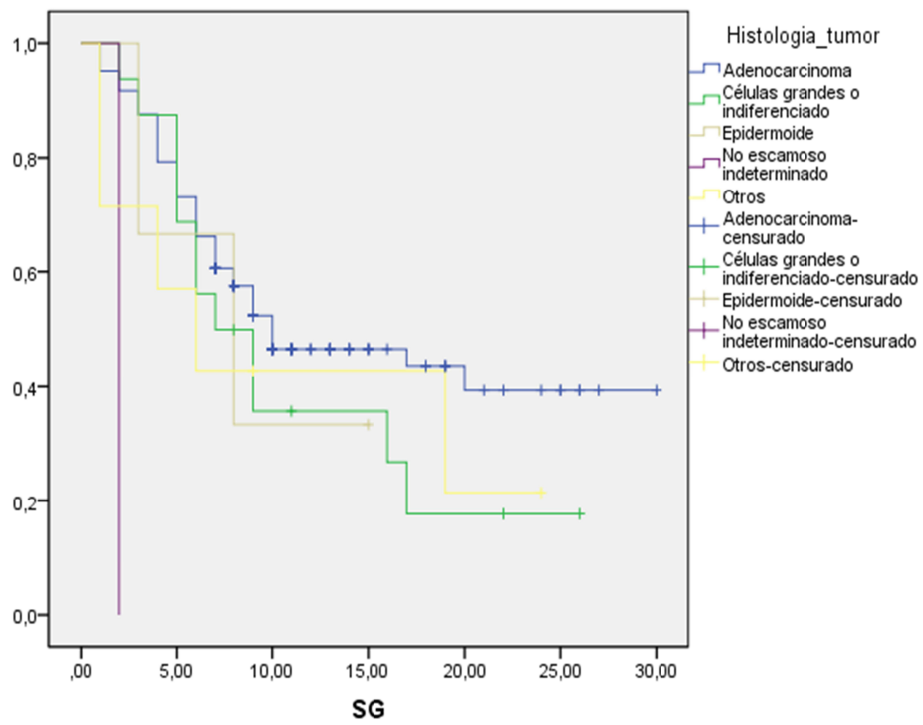
Por su parte, en otros estudios retrospectivos previos, como el de *Villanueva et al.*<sup>87</sup>, no se encontraron diferencias en la supervivencia según la histología, aunque es importante resaltar que en dicho estudio la histología del tumor fue mayoritariamente escamosa.

Se ha de tener en cuenta, además, que según las indicaciones recogidas en la ficha técnica, el fármaco debe ser empleado siempre y cuando la histología del tumor a tratar sea fundamentalmente no escamosa<sup>78</sup>. En el año 2010, pemetrexed tuvo una proporción de usos fuera de indicación significativamente mayor que en el período correspondiente a 2011, lo que también puede influir en los resultados a la hora de compararlos con los hallazgos de los ensayos clínicos.

**FIGURA 16.** Curvas de Probabilidad de Kaplan-Meier para Supervivencia global en función de la histología tumoral



2011



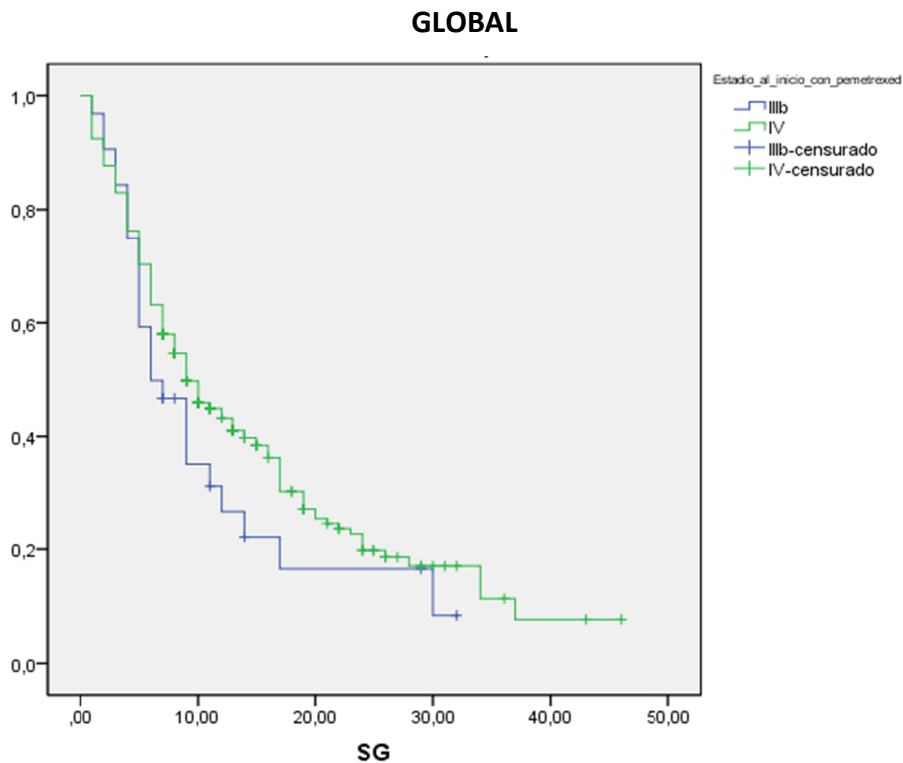
### **Estadío tumoral**

En el análisis estratificado en base al estadío tumoral, parece que hubo una tendencia a mayor supervivencia en los pacientes que comenzaron tratamiento con pemetrexed cuando la enfermedad se encontraba en estadío IV, en el análisis global y en correspondiente a 2011 (Figura 17). En 2010, la supervivencia fue similar en ambos grupos.

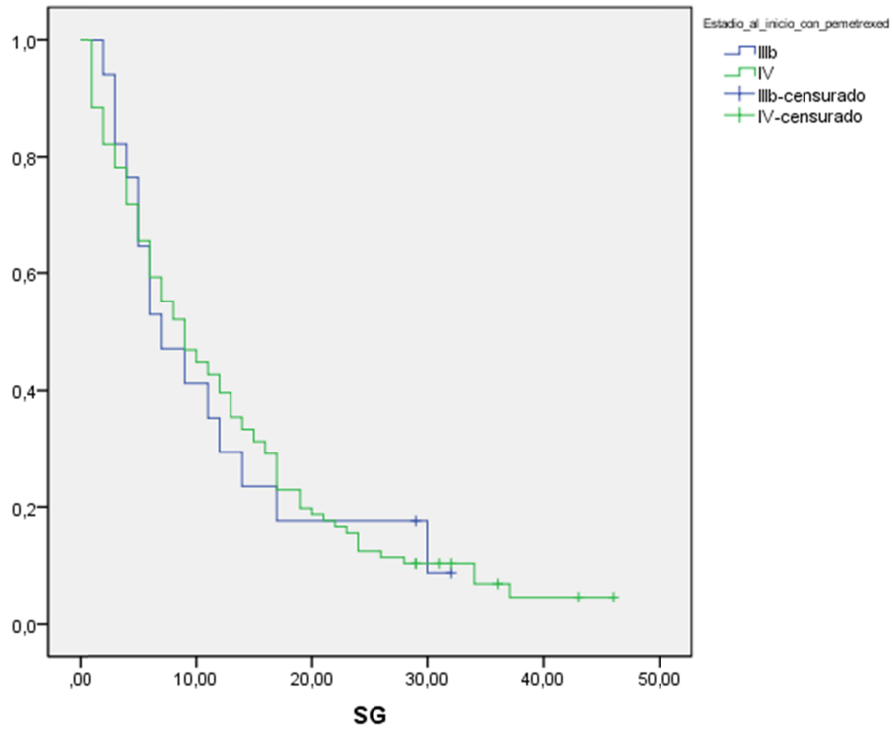
Estos resultados distan de lo esperado y pueden resultar contradictorios y discordantes con los encontrados otros estudios<sup>72,79</sup>. No obstante, no se demostró asociación entre una mayor probabilidad de supervivencia y el estadío tumoral, ya que no se evidenciaron diferencias significativas en ninguno de los casos.

De hecho, en cierta medida la estimación quizá pudo verse influenciada porque se notificó un porcentaje de censura superior en el estadío IV y, sobre todo, por la pequeña magnitud de muestra de pacientes representativa del estadío III respecto al estadío IV.

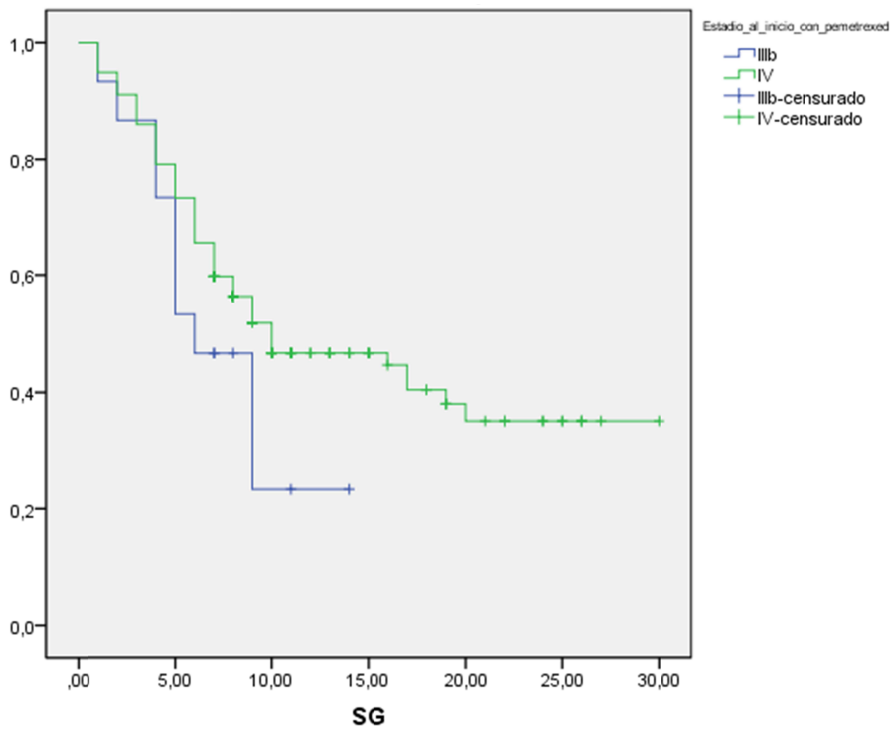
**FIGURA 17.** Curvas de Probabilidad de Kaplan-Meier para Supervivencia global en función del estadío tumoral



2010



2011



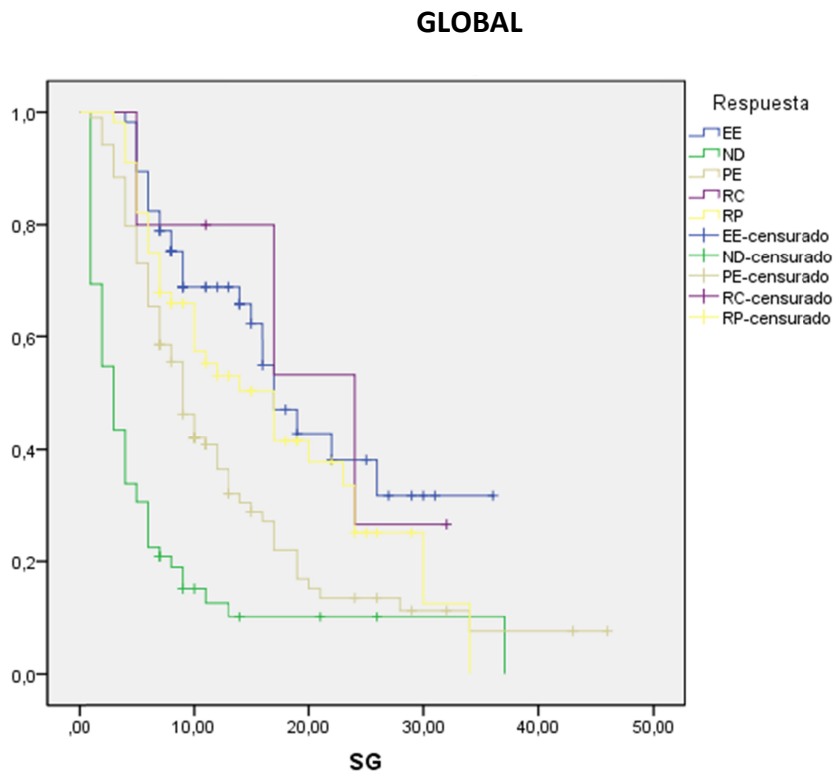
### **Respuesta al tratamiento**

Considerando la respuesta al tratamiento, se encontraron diferencias significativas en la supervivencia global en base a este factor. Como era de esperar, una mejor respuesta al tratamiento con pemetrexed se asoció con una mayor probabilidad de supervivencia, tal como se observa en la Figura 18.

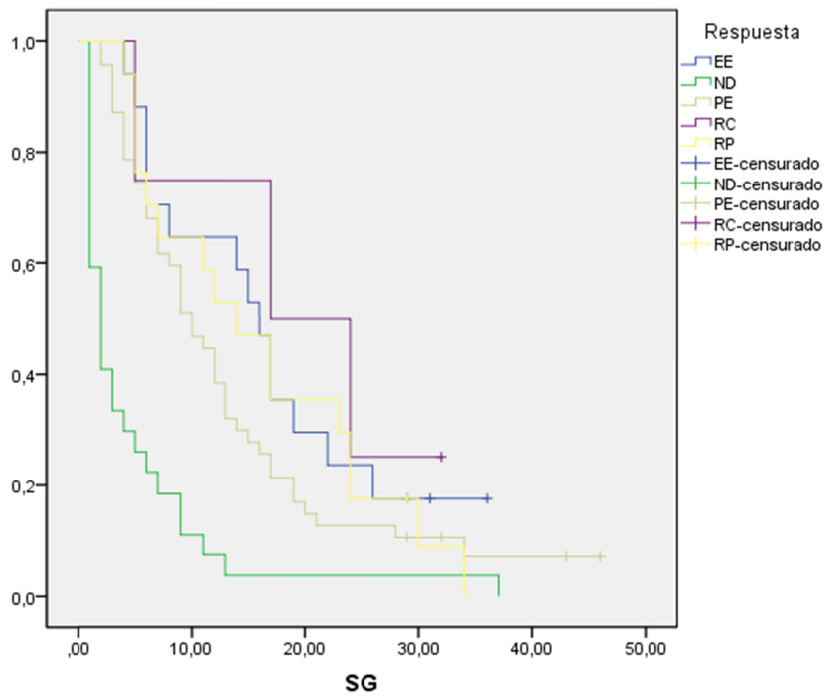
De forma global, los datos de supervivencia más elevados correspondieron a los pacientes con respuesta completa, seguidos de aquellos con enfermedad estable y respuesta parcial. En el análisis parcial por período, se vio que en 2010 se repetía lo mismo y en el caso de 2011, la mayor probabilidad de supervivencia fue para los pacientes que continuaron con enfermedad estable al final del tratamiento.

De forma similar Villanueva *et al.*<sup>87</sup>, observaron resultados supervivencia superiores para los pacientes que experimentaron respuesta completa/parcial o enfermedad estable tras recibir el fármaco, aunque en su caso, esto no pudo ser demostrado.

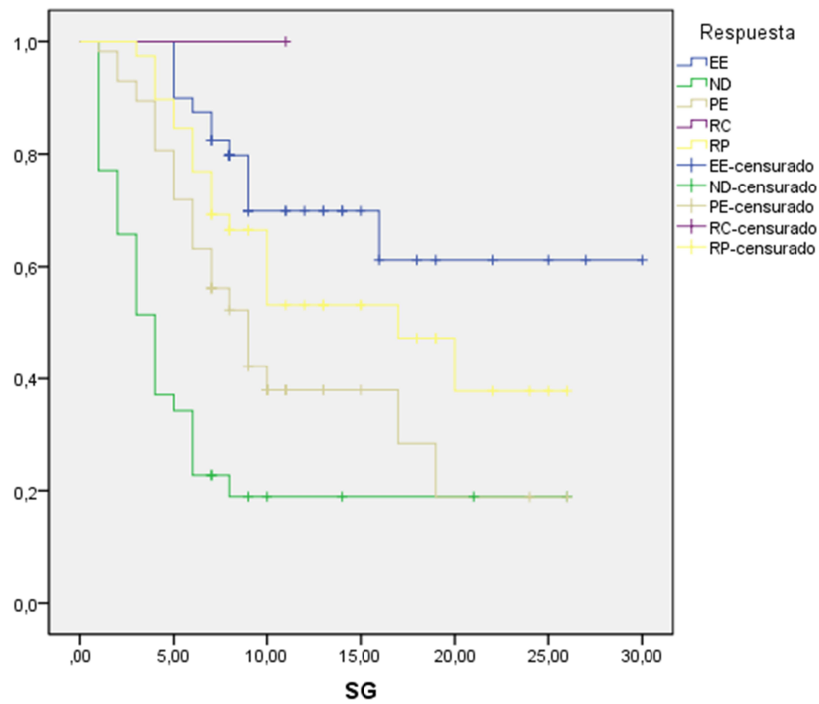
**FIGURA 18.** Curvas de Probabilidad de Kaplan-Meier para Supervivencia global en función de la respuesta a pemetrexed



## 2010



## 2011





### **Línea de tratamiento para CPNM**

De forma general, los resultados de SG estimados para las diferentes líneas de tratamiento en este estudio, fueron comparables o superiores a los datos descritos en la literatura publicada<sup>72,80,81,86,87</sup>, a excepción del tratamiento de primera línea de inducción en combinación con platino, en el que los resultados de supervivencia hallados resultaron inferiores que las correspondientes al estudio de *Scagliotti et al.*<sup>79</sup>

En el análisis de SG en base a la línea de tratamiento para CPNM para la cuál había sido prescrito pemetrexed, se encontró una probabilidad de supervivencia superior cuando el fármaco fue utilizado como tratamiento de primera línea en combinación con platino, especialmente cuando se continuaba con terapia de mantenimiento con pemetrexed, y también cuando se prescribió en monoterapia como segunda línea de tratamiento. Este hecho se repitió tanto en el análisis del total de los pacientes, como para el análisis parcial para cada uno de los períodos de tiempo estudiados. En la Figura 19 se reflejan las curvas de supervivencia correspondientes a este análisis.

En el caso de primera línea de tratamiento, es importante tener en cuenta, que al recibir pemetrexed justo tras haber sido diagnosticados, por un lado, es más probable que estos pacientes tengan un mejor estado funcional y respondan mejor al tratamiento, y por otro lado, al ser tratados *de novo*, poseen mayores oportunidades de recibir otros tratamientos posteriores si la enfermedad progresa, y de forma inherente pueden tener mayor probabilidad de continuar vivos más tiempo.

No obstante, hay que resaltar la diferencia reflejada en los datos de supervivencia en los tres análisis realizados, entre los pacientes que continuaron con pemetrexed tras recibir una primera línea de tratamiento de inducción del doblete de platino-pemetrexed y aquellos que no tuvieron tratamiento de mantenimiento tras dicho doblete. Esto concuerda con los resultados del ECA llevado a cabo por *Paz-Ares et al.*<sup>81</sup>, en su caso, representado en términos de SLP, aunque en nuestros resultados las diferencias en valores absolutos fueron notablemente más acentuadas.

En el caso de segunda línea de tratamiento, los datos de supervivencia también resultaron destacables, siendo notablemente superiores a los detectados por *Villanueva et al.*<sup>87</sup> (10,2 meses) y a los estimados en el ensayo clínico pivotal de *Hanna*

*et al.*<sup>72</sup> (8,3 meses), salvo en el análisis realizado para el período de 2010, en el que los datos de supervivencia fueron algo inferiores en esta línea de tratamiento.

Los resultados mencionados refuerzan la trascendencia que tiene la línea de tratamiento en la que se utiliza pemetrexed en la efectividad real que este fármaco en práctica clínica, demostrando ser un factor fundamental a la hora de iniciar el tratamiento con el fármaco.

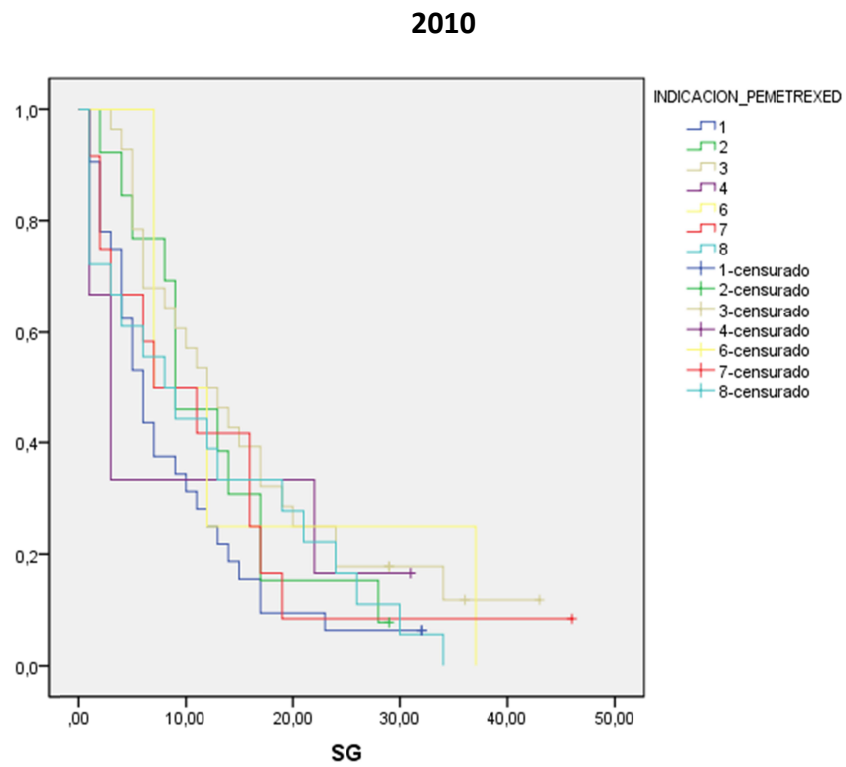
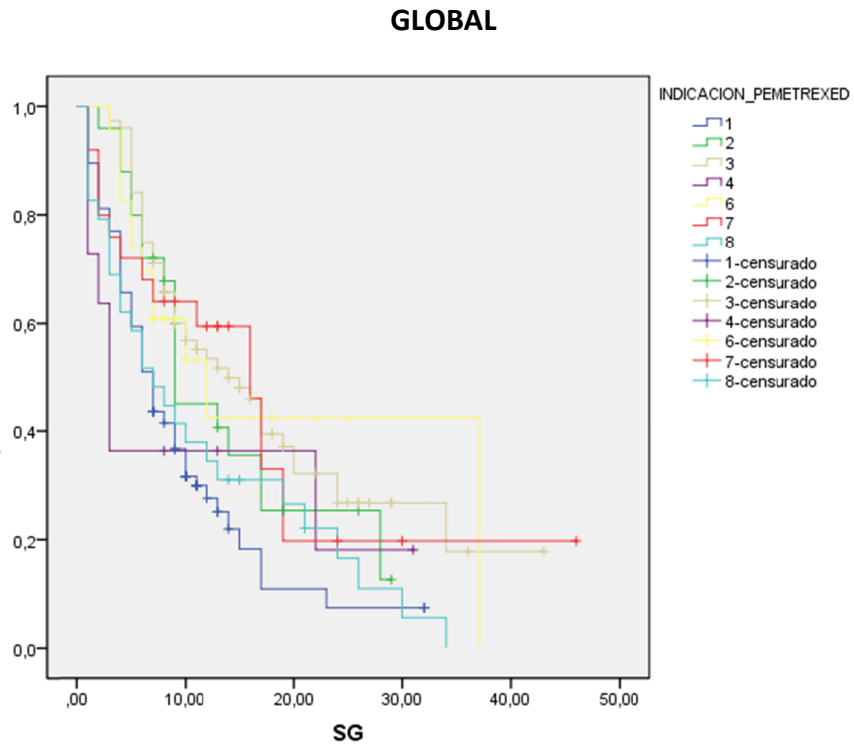
No obstante, además de su efectividad en estas líneas, y relacionado con ello es indispensable tomar en consideración otros aspectos.

Por un lado, la existencia de otros fármacos susceptibles de ser utilizados en las mismas líneas de tratamiento que pemetrexed y que han demostrado ser seguros y eficaces en el manejo de estos pacientes y que cada vez son más numerosos<sup>115</sup>. Es el caso de gemcitabina y taxanos en combinación con platino para la primera línea de tratamiento, gemcitabina<sup>116</sup> o ITK<sup>66</sup> como monoterapia en mantenimiento<sup>96</sup>, que incluso en algunos casos han demostrado mayor eficacia, o también docetaxel<sup>117</sup>, ITK<sup>96</sup> o antiangiogénicos en segunda línea de tratamiento<sup>118</sup>.

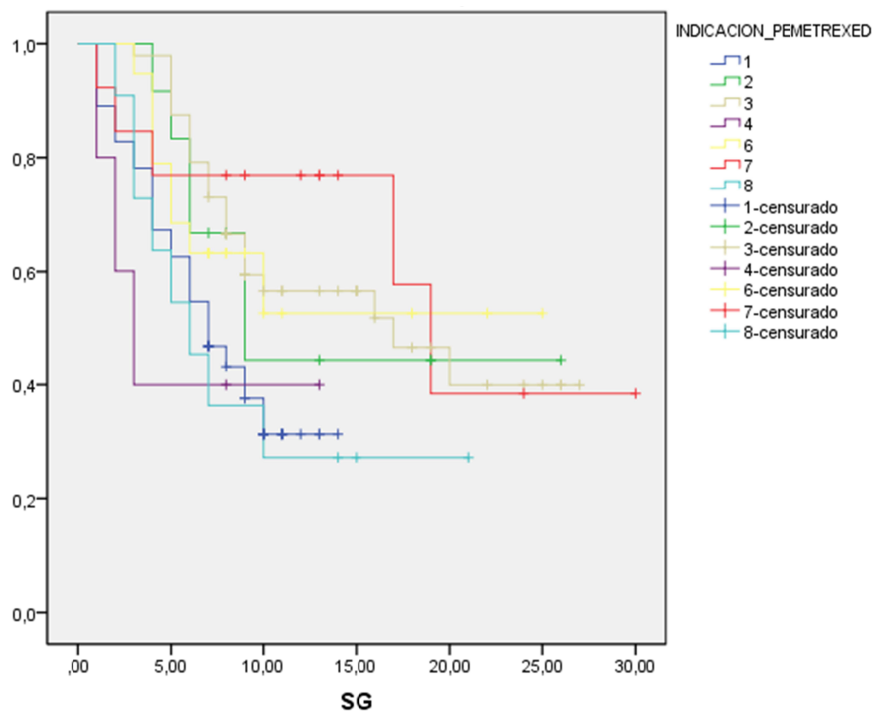
Y por otro lado, hay que tener en cuenta el impacto económico que pueda suponer para los servicios de salud el uso de pemetrexed en primera línea de inducción seguido de mantenimiento, que puede verse notablemente acrecentado, considerándose esencial la realización de análisis coste-efectividad específicos para las líneas de tratamiento principales<sup>111,119,120</sup>. Y a esto hay que añadir que estudios recientes apoyan la teoría de que el pretratamiento con pemetrexed previo al inicio de la primera línea en combinación con platino incrementa la sensibilidad de las células tumorales a la quimioterapia potenciando su eficacia<sup>121</sup>, con el consiguiente gasto derivado de este uso.

Todo ello, ayudará a posicionar respecto a las demás terapias y optimizar su uso.

**FIGURA 19.** Curvas de Probabilidad de Kaplan-Meier para Supervivencia global en función de la indicación de uso de pemetrexed



2011



1. Primera línea combinado con platino sin terapia de mantenimiento.
2. Terapia de mantenimiento tras un régimen basado en un doblete de platino.
3. Primera línea combinado con platino y terapia de mantenimiento con pemetrexed.
4. Otros.
6. Segunda línea combinado con platino.
7. Segunda línea en monoterapia.
8. Tercera y siguientes líneas.

### 6.3.4.2. SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN

La mediana de SLP desde el inicio de pemetrexed considerando los datos de los dos períodos de tiempo estudiados fue de 17,00 meses (IC del 95%: 10,84 a 23,16).

Para el primer trimestre de 2010 se estimó una mediana de SLP de 16 meses (IC del 95%: 12,67 a 19,24) y en el último trimestre de 2011, la SLP media resultó en 16,64 meses (IC del 95%: 14,71 a 18,57). En este último caso, no se pudo estimar la mediana por el mayor número de datos censurados. Estos datos se reflejan en la Tabla 19.

No se encontraron diferencias en la supervivencia, al comparar los valores obtenidos en los dos períodos estudiados, aunque los datos de SLP resultaron algo superiores para el período de tiempo correspondiente a 2011. La Figura 20 muestra las curvas de Kaplan-Meier para esta variable, de forma global y por períodos.

**TABLA 19.** Estimación de Supervivencia libre de progresión para el total de pacientes

#### Resumen del procesamiento de los casos

Nº total	Nº de eventos	Censurado	
		Nº	Porcentaje
285	99	186	65,26%
113	42	71	62,83%
172	57	115	66,86%

#### Medias y medianas del tiempo de supervivencia

AÑO	Media <sup>a</sup>				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
2010	18,658	1,851	15,030	22,286	16,000	1,651	12,765	19,235
2011	16,641	,985	14,711	18,571	.	.	.	.
Global	19,807	1,200	17,455	22,160	17,000	3,143	10,840	23,160

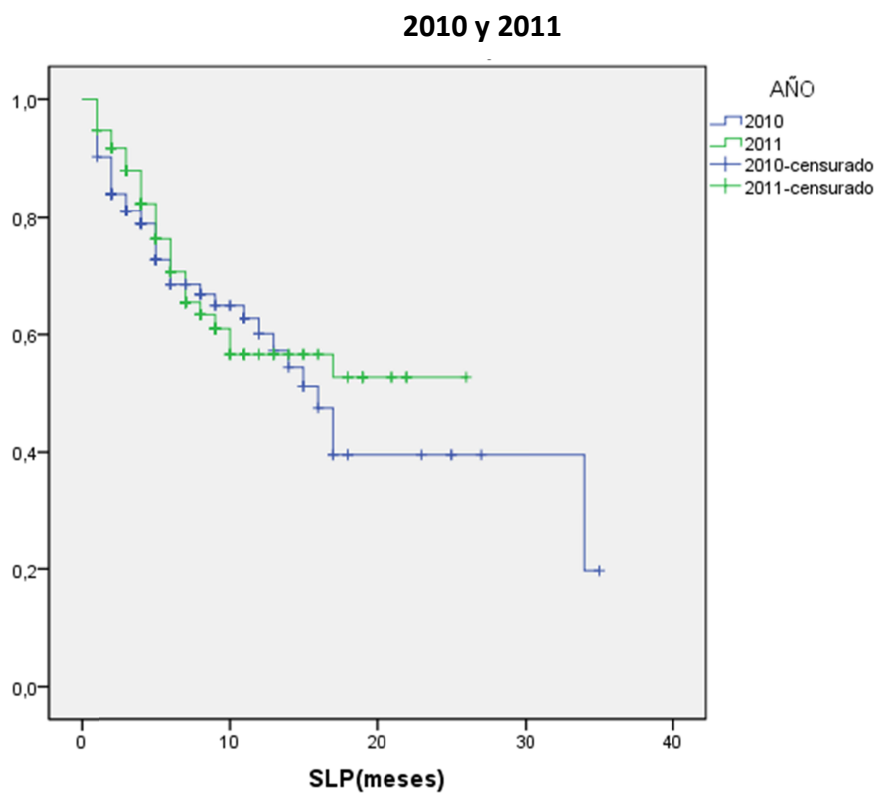
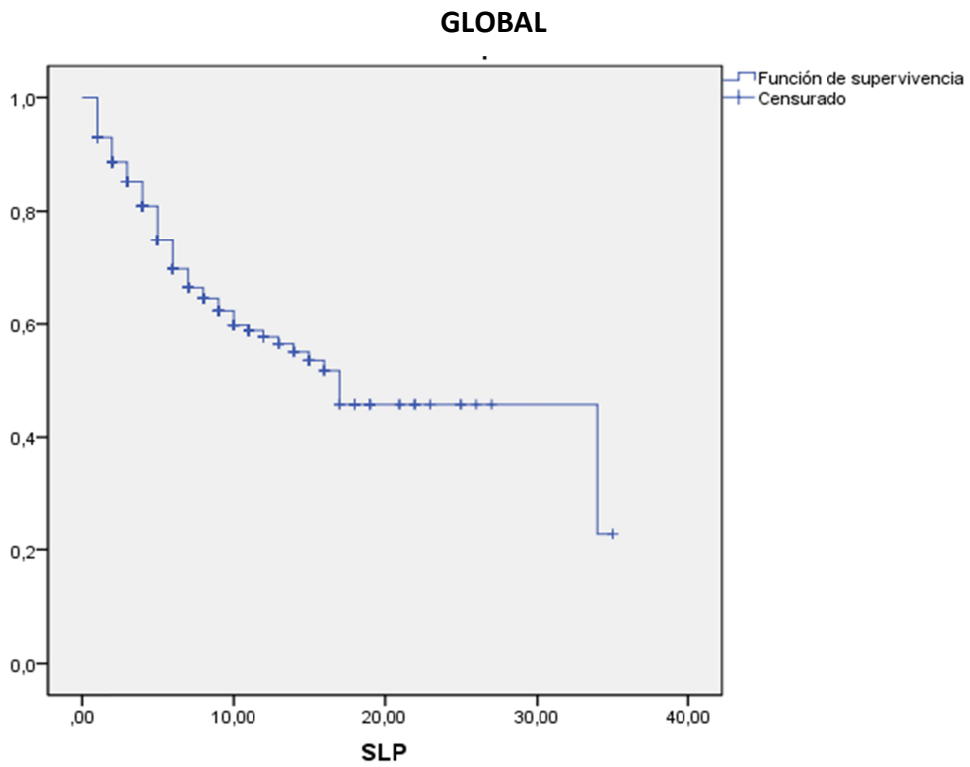
a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

#### Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,421	1	,516

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de AÑO.

**FIGURA 20.** Curvas de Probabilidad de Kaplan-Meier para Supervivencia Libre de Progresión



Hay que mencionar que el análisis de los datos de SLP tiene una importante limitación. Como se puede observar, los valores de supervivencia estimados en este caso son mayores que los estimados para SG, no siendo esto posible en la práctica real. Este hecho puede estar justificado por el elevado porcentaje de censura en los datos a la hora de realizar el análisis de los resultados. Concretamente, de forma global, en el caso de SG, el porcentaje de censura fue del 30,18% mientras que para SLP fue del 65,26%. Respectivamente, los datos censurados en el período de 2010 fueron 7,96% y 62,83% y en el período de 2011 fueron 44,77% y 66,86%.

En la Tabla 20, se recoge el análisis global de SLP en base a los posibles factores pronósticos relacionados con el paciente y con el tumor. Se comprobó que existían diferencias significativas en supervivencia en base al ECOG del paciente al diagnóstico y al inicio de pemetrexed, a la respuesta al tratamiento y también en base a la indicación para la cuál había sido prescrito el fármaco, lo que apoya la tesis de que estas variables actúan como factores indicativos de una mayor probabilidad de beneficio clínico. No se detectaron diferencias en cuanto a las características demográficas del paciente, el estadio de la enfermedad o la histología tumoral. Estos hallazgos concuerdan con los previamente mostrados para SG.

Como era esperable, un mejor estado funcional en el paciente al inicio del tratamiento (ECOG 0-1) se asoció significativamente a una mayor probabilidad de supervivencia.

Considerando la respuesta al tratamiento, en el caso de SLP, a diferencia de los resultados de SG, se detectaron valores de supervivencia más elevados en aquellos pacientes con progresión de la enfermedad, seguidos de respuesta completa y respuesta parcial. Esto podría derivarse del elevado porcentaje de censura en los pacientes que experimentaron PE (89,40%), superior al resto de los casos, lo que podría influir en la estimación de SLP.

Según la línea de tratamiento utilizada y, en consonancia con los datos de SG, los mayores valores de SLP se observaron cuando pemetrexed se utilizó en primera línea combinado con platino seguido de mantenimiento con pemetrexed, de nuevo con una diferencia importante respecto al uso en combinación con platino sin mantenimiento.

De igual forma, se observaron mejores resultados de SLP en el tratamiento en segunda línea como monoterapia, y en este caso además, cuando se prescribió pemetrexed en monoterapia como mantenimiento tras un régimen basado en platino, correspondiéndose con son las tres indicaciones de uso aprobadas para el fármaco.

Cotejando estos datos procedentes de la práctica clínica con los resultados obtenidos en los ensayos pivotaes, en el presente estudio se estimaron cifras de SLP superiores en primera línea de tratamiento. Por un lado, en el uso en combinación con platino sin tratamiento de mantenimiento, *Scagliotti et al.*<sup>79</sup> publicaron valores de SLP en torno a los 5 meses desde el inicio del tratamiento, en contraste con los 10,00 meses que se estuvo como resultado este trabajo. Paralelamente, cuando se prolongó el tratamiento con pemetrexed como mantenimiento tras el doblete de platino, *Paz-Ares et al.*<sup>81</sup> reflejaron 6,90 meses de SLP en la fase de mantenimiento, a lo que habría que añadir lo correspondiente a los 4 ciclos de tratamiento de inducción previos, ascendiendo a una SLP en torno a 10 meses, lo que supone menos de la mitad de los valores obtenidos en nuestro caso (24,11 meses de media). A pesar de ello, debe considerarse que éste último dato no pudo estimarse como mediana en el análisis realizado, por lo que posiblemente la diferencia real con respecto al estudio pivotal debería ser de menor magnitud.

En relación al uso de pemetrexed en monoterapia, se reiteran los mismos hallazgos, alcanzándose resultados en SLP marcadamente más elevados. *Ciuleanu et al.*<sup>80</sup> en su estudio sobre eficacia de pemetrexed como mantenimiento tras un doblete de platino sin éste obtuvieron una mediana de SLP de 4 meses, lo que dista en gran medida de los 17 meses reflejados en los pacientes de este estudio. Por su parte, *Hanna et al.*<sup>72</sup> obtuvieron como resultados de SLP una mediana de 2,90 meses en la utilización de pemetrexed como segunda línea de tratamiento para CPNM, siendo esta cifra, una vez más, muy inferior a la estimada en el presente trabajo (17,00 meses).

Todo ello sugiere que la efectividad de pemetrexed en términos de SLP cuando pemetrexed es utilizado en la práctica clínica real en Andalucía, es mayor que la que ha demostrado en los ensayos clínicos. No obstante, tal como se ha referido con anterioridad, resultados de SLP tienen una validez limitada, dado el elevado porcentaje de censura, por lo que éstos deben ser interpretados con cautela.



**TABLA 20.** Resultados de efectividad: Supervivencia libre de progresión

	N	Eventos	Censura (%)	Mediana SLP, meses (IC95%)			Valor p
					Límite inferior	Límite superior	Log-rank
<b>Sexo</b>							
Masculino	213	80	62,44	17,00	11,80	22,20	0,213
Femenino	72	19	73,61	18,33*	15,05*	21,61*	
<b>Edad</b>							
<65 años	163	51	68,71	17,00	8,08	25,92	0,091
≥65 años	122	48	60,66	15,00	7,14	22,86	
<b>ECOG en el diagnóstico#</b>							
0	84	21	75,00	19,41*	16,61*	22,21*	0,001
1	180	65	63,89	15,00	9,91	20,09	
2-3	20	12	40,00	5,00	3,83	6,17	
<b>ECOG al inicio de pemetrexed#</b>							
0	52	13	75,00	17,78*	14,63*	20,93*	0,003
1	164	56	65,85	20,78*	17,77*	23,79*	
2	22	12	45,45	6,60*	4,53*	8,66*	
<b>Histología tumoral</b>							
Adenocarcinoma	240	83	65,42	19,59*	17,26*	22,64*	0,464
Células grandes	22	5	77,27	16,74*	12,94*	20,54*	
No escamoso indeterminado	6	4	33,33	13,35*	0,00	29,86*	
Epidermoide	4	2	50,00	12,00*	1,34*	22,66*	
Otros	13	5	61,54	13,83*	9,98*	17,67*	
<b>Estadío tumoral al inicio de pemetrexed</b>							
IIIb	32	11	65,63	15,49*	11,19*	19,78*	0,751
IV	253	88	65,22	17,00	10,68	23,32	
<b>Respuesta al tratamiento</b>							
Enfermedad Estable	57	16	71,93	19,19*	16,03*	22,34*	<0,001
No determinada	62	50	19,35	3,00	2,05	3,95	
Progresión de la enfermedad	104	11	89,42	28,14*	23,57*	32,70*	
Respuesta completa	5	1	80,00	21,00*	13,99*	28,01*	
Respuesta Parcial	56	20	64,29	20,99*	16,39*	25,60*	
<b>Indicación de uso de pemetrexed</b>							
Primera línea combinado con platino sin mantenimiento.	96	39	59,38	10,00	6,92	13,08	0,005
Mantenimiento con pemetrexed con régimen previo basado en platino	25	6	76,00	17,00	2,00	19,00	
Primera línea combinado con platino y mantenimiento con pemetrexed	76	20	73,68	24,11*	19,93*	28,29*	
Segunda línea combinado con platino	23	8	65,22	14,21*	10,13*	18,28*	
Segunda línea en monoterapia	25	7	72,00	16,00	1,00	25,00	
Tercera o siguientes líneas	29	13	55,17	13,00	2,97	23,03	
Otros	11	6	45,45	3,00	1,56	4,44	

\*Valores medios. #resto de pacientes con ECOG desconocido/no recogido en la historia clínica

### 6.3.4.3. RESPUESTA AL TRATAMIENTO

Los resultados de efectividad en términos de la respuesta al tratamiento con pemetrexed se detallan a continuación en la Tabla 21. La progresión de la enfermedad constituyó la respuesta más frecuente al tratamiento con pemetrexed para todos los análisis realizados (36,46% en el total de pacientes de ambos períodos, 41,59% en 2010 y 33,14% en 2011). Tras recibir terapia con este fármaco, 5 pacientes tuvieron una respuesta completa, 4 en 2010 y 1 en 2011.

**TABLA 21.** Respuesta al tratamiento con pemetrexed

	<b>GLOBAL</b>	<b>2010</b>	<b>2011</b>	<b>p valor</b>
	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	
PE (Progresión de la enfermedad)	104 (36,49)	47 (41,59)	57 (33,14)	0,167
EE (Enfermedad estable)	57 (20,00)	17 (15,04)	40 (23,26)	0,098
RP (Respuesta parcial)	56 (19,65)	17 (15,04)	39 (22,67)	0,129
RC (Respuesta completa)	5 (1,75)	4 (3,54)	1 (0,58)	0,082
<b>RT (Respuesta total, RC+RP)</b>	<b>61</b>	<b>21 (15,58)</b>	<b>40 (23,26)</b>	<b>0,378</b>
<b>CE (control enfermedad, EE+RP+RC)</b>	<b>118</b>	<b>38 (33,63)</b>	<b>80 (46,51)</b>	<b>0,037</b>
No respuesta (éxitus) o No determinado	63 (22,11)	28 (24,78)	35 (20,35)	0,385

**p valor proviene de la Prueba exacta de Fisher.**

La tasa de respuesta (respuesta completa y/o respuesta parcial) resultó bastante elevada, siendo considerablemente más alta que en estudios previos publicados como el de Villanueva et al.<sup>87</sup> o Picaza et al.<sup>86</sup>, aunque en estos casos, el porcentaje de pacientes que iniciaron tratamiento con pemetrexed con estadio IV también fue mayor.

Además, en comparación con los ensayos clínicos pivotaes del fármaco, en el presente trabajo se objetivó una tasa de respuesta superior al tratamiento con pemetrexed que estos ensayos. En combinación con platino para el tratamiento de inducción de primera línea, Scagliotti et al.<sup>79</sup> notificaron una tasa de respuesta del 30,6%, Hanna et al.<sup>72</sup> en el tratamiento de segunda línea encontraron el 9,1%, y en el estudio de Paz-Ares et al.<sup>81</sup> se identificó un 3% de respuesta para el tratamiento de mantenimiento.

Analizando los dos años estudiados, se observó un porcentaje más elevado de PE en el año 2010 (41,59% *versus* 33,14%), pero también más casos de pacientes con respuesta completa al tratamiento, aunque ambos parámetros sin diferencias estadísticamente significativas. Por otro lado, en 2011, se detectaron tasas mayores de respuesta parcial y de enfermedad estable. Además, la tasa de repuesta total (respuesta completa+ respuesta parcial) y el porcentaje de control de la enfermedad (considerando respuesta parcial + respuesta completa + enfermedad estable) detectadas resultaron superiores en el año 2011 respecto al año 2010 (23,26% *versus* 15,58% y 46,51% *versus* 33,63%, respectivamente) aunque el estadístico F de Fisher solo manifestó diferencias en esta última variable.

#### 6.3.4.4. CAUSAS DE RETIRADA DEL TRATAMIENTO

Las principales razones de la retirada o suspensión del tratamiento de forma global y por períodos y el análisis comparativo entre éstos aparecen recogidos en la Tabla 22.

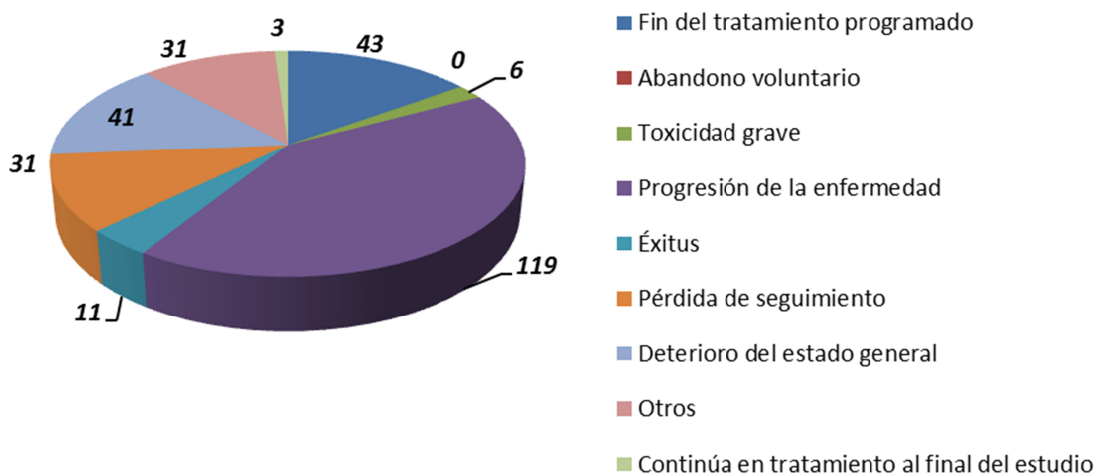
Paralelamente, en las Figuras 21 y 22 se muestran estos datos de forma más visual.

**TABLA 22.** Motivos del fin de tratamiento con pemetrexed en global y por año

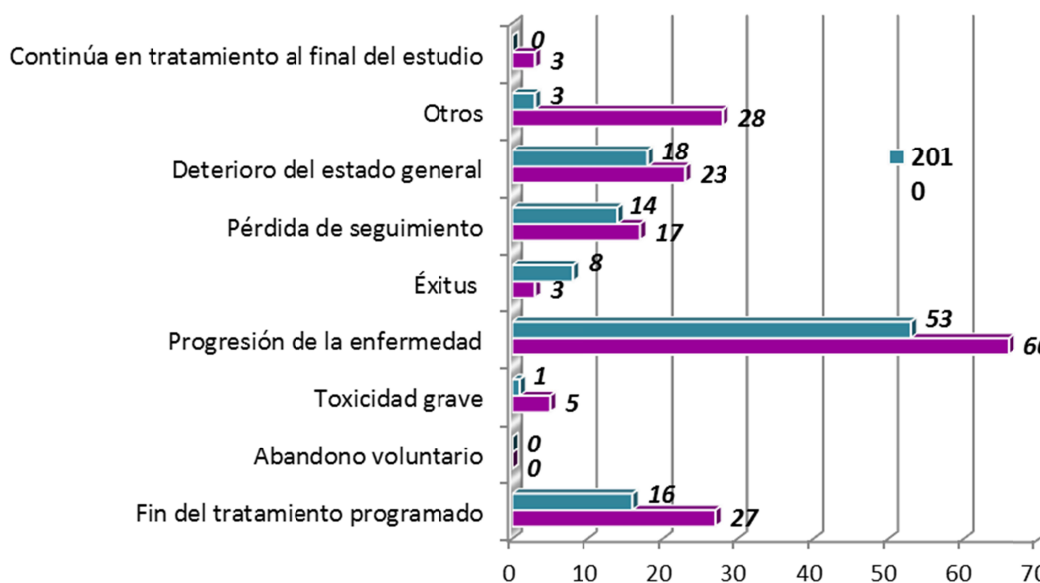
	GLOBAL N (%)	2010 N (%)	2011 N (%)	p valor
Fin del tratamiento programado	43 (15,09)	16 (14,16)	27 (15,70)	0,866
Abandono voluntario	0	0	0 (0)	--
Toxicidad grave	6 (2,11)	1 (0,88)	5 (2,91)	0,408
Progresión de la enfermedad	119 (41,75)	53 (46,90)	66 (38,37)	0,177
Éxitus	11 (3,86)	8 (7,08)	3 (1,74)	0,029
Pérdida de seguimiento	31 (10,88)	14 (12,39)	17 (9,88)	0,562
Deterioro del estado general	41 (14,39)	18 (15,93)	23 (13,37)	0,606
Otros	31 (10,88)	3 (2,65)	28 (16,28)	<0,001
Continúa en tratamiento al final del estudio	3 (1,05)	0	3 (1,74)	0,280

*p valor proviene de la Prueba exacta de Fisher.*

**FIGURA 21.** Motivo de fin del tratamiento con pemetrexed (N)



**FIGURA 22.** Motivo de fin del tratamiento con pemetrexed en 2010 y 2011 (N)



El motivo más frecuente para la suspensión del tratamiento fue la progresión de la enfermedad, tanto en el total de paciente, como en los distintos años. En menor medida, el tratamiento con pemetrexed se discontinuó por un fin programado de tratamiento o por deterioro del estado general. Estos datos se asemejan a los reflejados por Villanueva *et al.*<sup>87</sup>, aunque, a diferencia sus hallazgos, en el presente trabajo, el porcentaje de pacientes que discontinuó como consecuencia de la aparición de toxicidad grave o éxito fue inferior y en ningún caso se finalizó el tratamiento con el fármaco por abandono voluntario.

En el año 2010, la progresión de la enfermedad del paciente ocasionó la finalización del tratamiento en mayor medida que en el último trimestre de 2011, también relacionado con el hecho de que la PE fuera, como respuesta al tratamiento, más frecuente en el período de 2010. Además, el éxito del paciente se detectó como motivo de discontinuación del fármaco en el período de 2010 en una proporción de pacientes significativamente más alta.

### 6.3.5. RESULTADOS DE SEGURIDAD

#### 6.3.5.1. REACCIONES ADVERSAS DETECTADAS

De forma global, el 13,33% de los pacientes presentó una o más reacciones adversas asociadas al uso de pemetrexed. En los períodos correspondientes a 2010 y 2011, la proporción de pacientes que sufrieron eventos adversos fue de 9,73% y 15,70%, respectivamente ( $p=0,159$ ).

Las reacciones adversas detectadas fueron:

- Reacciones hematológicas: neutropenia, trombocitopenia, pancitopenia.
- Reacciones gastrointestinales: estreñimiento, náuseas, vómitos.
- Toxicidad dermatológica o de mucosas: erupción cutánea, lagrimeo binocular, mucositis, paroniquia.
- La toxicidad renal.
- Otros: fisura en la mano, falta de apetito sexual.

Los resultados de seguridad en función de la edad fueron comparables entre los pacientes menores de 65 años y los que tienen 65 años o más.

Los valores globales de las variables de seguridad se han detallado en la Tabla 23 y en las Tablas 24 y 25 figuran los datos parciales relativos a cada período de tiempo.

Se detectó una mayor frecuencia de reacciones adversas cuando se utilizaba pemetrexed en combinación con platino que cuando se utilizaba en monoterapia, aunque no se hallaron diferencias estadísticamente significativas para ninguna de las reacciones adversas. Ninguno de los pacientes interrumpió el tratamiento como consecuencia de la aparición de toxicidad grave asociada a él.

En 2011 se detectó una mayor tasa de reacciones adversas en comparación con 2010. Esto podría deberse a que en el primer caso, hubo una proporción de pacientes que recibieron pemetrexed asociado a platino superior, con el consecuente riesgo de desarrollo de toxicidad.

**TABLA 23.** Resultados globales de seguridad del estudio

	Asociación con platino			Valor P	Edad		Valor P
	Total, n (%)	SÍ (n=201), n (%)	NO (n=84), n (%)		<65 años (n=164), n (%)	≥65 años (n=121), n (%)	
<i>Astenia</i>	8 (2,81)	5 (2,49)	3 (3,57)	0,146	3 (1,83)	5 (4,13)	0,286
<i>Neutropenia</i>	8 (2,81)	6 (2,99)	2 (2,38)	0,462	5 (3,05)	3 (2,48)	0,411
<i>Trombocitopenia</i>	2 (0,70)	0 (0)	2 (2,38)	0,339	1 (0,61)	1 (0,83)	0,670
<i>Pancitopenia</i>	3 (1,05)	1 (0,50)	1 (1,19)	0,467	0 (0)	3 (2,48)	0,097
<i>Náuseas</i>	3 (1,05)	2 (1,00)	1 (1,19)	0,467	0 (0)	3 (2,48)	0,097
<i>Vómitos</i>	3 (1,05)	2 (1,00)	1 (1,19)	0,467	1 (0,61)	2 (1,65)	0,459
<i>Constipación</i>	1 (0,35)	1 (0,50)	0 (0)	0,816	1 (0,61)	0 (0)	0,526
<i>Rash cutáneo</i>	3 (1,05)	3 (1,49)	0 (0)	0,533	2 (1,22)	1 (0,83)	0,541
<i>Lagrimeo binocular</i>	1 (0,35)	0 (0)	1 (1,19)	0,184	1 (0,61)	0 (0)	0,526
<i>Faringitis</i>	1 (0,35)	1 (0,50)	0 (0)	0,816	1 (0,61)	0 (0)	0,526
<i>Neumonía</i>	1 (0,35)	1 (0,50)	0 (0)	0,816	0 (0)	1 (0,83)	0,474
<i>Celulitis</i>	1 (0,35)	0 (0)	1 (1,19)	0,184	0 (0)	1 (0,83)	0,474
<i>Mucositis</i>	1 (0,35)	1 (0,50)	0 (0)	0,816	1 (0,61)	0 (0)	0,526
<i>Necrosis</i>	1 (0,35)	1 (0,50)	0 (0)	0,816	0 (0)	1 (0,83)	0,474
<i>Paroniquia</i>	1 (0,35)	1 (0,50)	0 (0)	0,816	0 (0)	1 (0,83)	0,474
<i>Pérdida apetito sexual</i>	1 (0,35)	1 (0,50)	0 (0)	0,816	1 (0,61)	0 (0)	0,526
<i>Fisura de manos</i>	1 (0,35)	1 (0,50)	0 (0)	0,816	0 (0)	1 (0,83)	0,474
<i>Toxicidad renal</i>	2 (0,70)	2 (1,00)	0 (0)	0,661	2 (1,22)	0 (0)	0,270

*p* valor proviene de la Prueba exacta de Fisher.

**TABLA 24.** Resultados de seguridad del estudio en 2010

	Total, n (%)	Asociación con platino		Valor P	Edad		Valor P
		SÍ (n=69), n (%)	NO (n=44), n (%)		<65 años (n=63), n (%)	≥65 años (n=50), n (%)	
<i>Astenia</i>	2 (1,77)	0 (0)	2 (4,55)	0,109	1 (1,59)	1 (2,00)	0,727
<i>Neutropenia</i>	3 (2,65)	1 (1,45)	2 (4,55)	0,279	2 (3,17)	1 (2,00)	0,576
<i>Pancitopenia</i>	1 (0,88)	1 (1,45)	0 (0)	0,636	0 (0)	1 (2,00)	0,455
<i>Náuseas</i>	1 (0,88)	0 (0)	1 (2,27)	0,364	0 (0)	1 (2,00)	0,455
<i>Vómitos</i>	1 (0,88)	0 (0)	1 (2,27)	0,364	0 (0)	1 (2,00)	0,455
<i>Faringitis</i>	1 (0,88)	1 (1,45)	0 (0)	0,636	1 (1,59)	0 (0)	0,545
<i>Neumonía</i>	1 (0,88)	1 (1,45)	0 (0)	0,636	0 (0)	1 (2,00)	0,455
<i>Celulitis</i>	1 (0,88)	0 (0)	1 (2,27)	0,364	0 (0)	1 (2,00)	0,455
<i>Necrosis</i>	1 (0,88)	1 (1,45)	0 (0)	0,636	0 (0)	1 (2,00)	0,455
<i>Toxicidad renal</i>	1 (0,88)	1 (1,45)	0 (0)	0,636	1 (1,59)	0 (0)	0,545

*p* valor proviene de la Prueba exacta de Fisher.



**TABLA 25.** Resultados de seguridad del estudio en 2011

	Total, n (%)	Asociación con platino		Valor P	Edad		Valor P
		SÍ (n=132), n (%)	NO (n=40), n (%)		<65 años (n=99), n (%)	≥65 años (n=73), n (%)	
<i>Astenia</i>	<b>6 (3,48)</b>	5 (3,78)	1 (2,50)	0,545	2 (2,02)	4 (5,48)	0,286
<i>Neutropenia</i>	<b>5 (2,91)</b>	5 (3,79)	0 (0)	0,526	3 (3,03)	2 (2,74)	0,538
<i>Trombocitopenia</i>	<b>2 (1,16)</b>	2 (1,51)	0 (0)	0,786	1 (1,01)	1 (1,40)	0,741
<i>Pancitopenia</i>	<b>2 (1,16)</b>	1 (0,76)	1 (2,50)	0,214	0 (0)	2 (2,74)	0,222
<i>Náuseas</i>	<b>2 (1,16)</b>	2 (1,51)	0 (0)	0,786	0 (0)	2 (2,74)	0,222
<i>Vómitos</i>	<b>2 (1,16)</b>	2 (1,51)	0 (0)	0,786	1 (1,01)	1 (1,40)	0,741
<i>Constipación</i>	<b>1 (0,58)</b>	1 (0,76)	0 (0)	0,889	1 (1,01)	0 (0)	0,519
<i>Rash cutáneo</i>	<b>3 (1,74)</b>	3 (2,27)	0 (0)	0,692	2 (2,02)	1 (1,40)	0,529
<i>Lagrimo binocular</i>	<b>1 (0,58)</b>	0 (0)	1 (2,50)	0,111	1 (1,01)	0 (0)	0,519
<i>Mucositis</i>	<b>1 (0,58)</b>	1 (0,76)	0 (0)	0,889	1 (1,01)	0 (0)	0,519
<i>Paroniquia</i>	<b>1 (0,58)</b>	1 (0,76)	0 (0)	0,889	0 (0)	1 (1,40)	0,481
<i>Pérdida apetito sexual</i>	<b>1 (0,58)</b>	1 (0,76)	0 (0)	0,889	1 (1,01)	0 (0)	0,519
<i>Fisura de manos</i>	<b>1 (0,58)</b>	1 (0,76)	0 (0)	0,889	0 (0)	1 (1,40)	0,481
<i>Toxicidad renal</i>	<b>1 (0,58)</b>	1 (0,76)	0 (0)	0,889	1 (1,01)	0 (0)	0,519

*p* valor proviene de la Prueba exacta de Fisher.

Pemetrexed ha demostrado un perfil de seguridad más favorable respecto a otras terapias para el tratamiento del CP en diferentes líneas. En nuestro estudio, en 27 pacientes tratados con pemetrexed de grado 3-4 se detectaron reacciones adversas, lo que parece un bajo porcentaje del total de pacientes (15,70%), con bajas tasas de toxicidad hematológica y gastrointestinal, notablemente más bajas que los datos publicados, especialmente en el caso de neutropenia. Aunque la incidencia de RAM resultó más frecuente cuando pemetrexed se asoció con el platino, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. De igual modo, tampoco se observaron diferencias en la incidencia de RAM entre los dos grupos de edad estudiados. Esto quizás podría justificarse por la baja incidencia de eventos detectados.

La media de ciclos del fármaco recibidos fue de  $8,63 \pm 7,63$  en los pacientes que experimentaron toxicidad al fármaco y  $8,57 \pm 7,14$  en los que no. Al analizar el riesgo de toxicidad desarrollada en base al número de ciclos de pemetrexed, la prueba T de Student no mostró asociación entre este parámetro y la aparición de RAM grado 3-4 ( $t= 0,52, p= 0,959$ ). Este mismo hecho se repitió en el análisis parcial por año.

Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia global de posibles reacciones adversas grado 3-4 asociadas al fármaco en pacientes que hubiesen recibido un número de ciclos de pemetrexed superior a 6 ciclos o igual o superior a 10 respecto a aquellos que recibieron 6 ciclos o menos. Tanto en el global del pacientes como en los períodos de 2010 y 2011, la incidencia de eventos adversos grado 3-4 fue inferior para los pacientes que recibieron más de 6 ciclos del fármaco. Estos datos se muestran en la Tabla 26.

En estudios como el de *Ciulenu et al.*<sup>80</sup> aunque se registró mayor riesgo de toxicidad de cualquier grado con exposiciones más largas a pemetrexed, tampoco se observaron diferencias significativas en la incidencia toxicidad grado 3-4 relacionada con el fármaco en los pacientes que recibieron más de seis ciclos o diez o más ciclos de pemetrexed en comparación con los que recibieron seis o menos ciclos. De igual forma, *Paz-Ares et al.*<sup>81</sup>, en un análisis pre-establecido, tampoco detectaron asociación entre una exposición prolongada a pemetrexed y un incremento en la incidencia global de eventos adversos grado 3-4 (a excepción de neutropenia).

**TABLA 26.** Incidencia de RAM grado 3-4 en función del número de ciclos de PMX recibidos

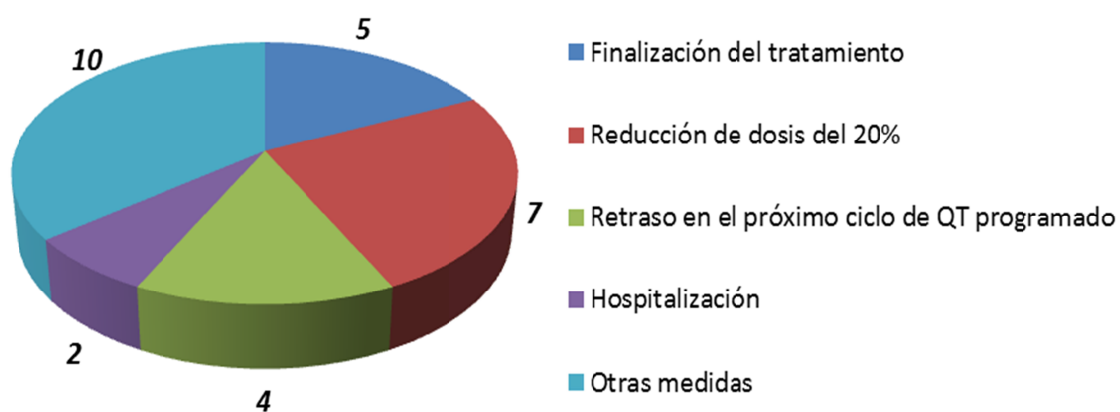
Ciclos PMX	RAM grado 3-4, N (%)					
		≤6 ciclos n=160	>6 ciclos n=125	p	≥10 ciclos n=85	p
GLOBAL (n=285)	38 (13,33)	23 (14,38)	15 (12,00)	0,558	11 (12,94)	0,761
2010 (n=113)	11 (9,73)	8 (11,76)	3 (6,67)	0,371	2 (6,67)	0,670
2011 (n=172)	7 (9,47)	15 (16,30)	12 (15,00)	0,815	9 (16,36)	0,860

### 6.3.5.2. MEDIDAS INSTAURADAS ANTE LA TOXICIDAD

Las medidas adoptadas ante la toxicidad asociada a pemetrexed más frecuentes fueron reducción del 20% de la dosis (x 7 pacientes), finalización del tratamiento (x 5 pacientes) o retrasos en el siguiente ciclo de quimioterapia (x 4 pacientes). Tan sólo 2 pacientes requirieron hospitalización debido a esta toxicidad, una cifra considerablemente más baja a las notificadas por *Hanna et al.*<sup>72</sup> y *Ciuleanu et al.*<sup>80</sup> para pemetrexed en monoterapia o *Scagliotti et al.*<sup>79</sup> para pemetrexed asociado a platino.

Las medidas llevadas a cabo se muestran en la Figura 23.

**FIGURA 23.** Medidas ante la toxicidad asociada a pemetrexed (N)





# 7. CONCLUSIONES



1. Pemetrexed fue utilizado principalmente en combinación con platino como tratamiento de primera línea de inducción para el tratamiento del CPNM, sucedido o no de terapia de mantenimiento con pemetrexed, aunque este último caso se observó con mayor frecuencia. Las dos indicaciones autorizadas para el uso de pemetrexed en monoterapia (terapia de mantenimiento tras doblete de platino y segunda línea) fueron las siguientes más utilizadas, con una proporción de uso en torno a la mitad de los anteriores.

2. Pemetrexed se prescribió de forma mayoritaria en pacientes del género masculino con CPNM avanzado estadio IV, con subtipo de histología tumoral predominantemente adenocarcinoma, con un buen estado funcional (ECOG 0-1) y una adecuada función orgánica. La mayoría de los pacientes referían antecedentes de hábito tabáquico y en torno a una tercera parte recibió radioterapia para el manejo de su patología.

3. No se detectaron modificaciones significativas en el perfil de utilización de pemetrexed entre los dos períodos de tiempo estudiados para las principales indicaciones de tratamiento del CPNM para las que éste fue prescrito.

4. La administración del fármaco en el contexto de ensayo clínico resultó notable, siendo considerablemente superior la frecuencia de uso del fármaco en este escenario en el período correspondiente al año 2010 respecto al período de 2011.

5. Se detectó un elevado porcentaje de uso fuera de indicación o uso *off-label* de pemetrexed, fundamentalmente debido a la utilización del fármaco en tercera y posteriores líneas de tratamiento del cáncer de pulmón y a la prescripción como segunda línea de tratamiento en combinación con platino, observándose una importante y significativa disminución en el último trimestre del año 2011.

6. En la revisión de la literatura, se identificaron muchos artículos en relación a la eficacia y seguridad de pemetrexed en CPNM durante las fechas mencionadas, de los cuáles 10 estudios fueron seleccionados en bases a sus características y su calidad científica para ser analizados detalladamente. Según la evidencia disponible hasta la fecha, pemetrexed no parece ser más eficaz en el tratamiento de CPNM que otras

líneas de terapia alternativas cuando se evalúa en la población global. En tratamiento de primera línea de inducción y de mantenimiento, existe gran controversia, pero parece ser más eficaz en el tratamiento de pacientes con CPNM no escamoso, especialmente si es de tipo adenocarcinoma o células grandes. En segunda línea de tratamiento, pemetrexed ha demostrado ser un fármaco igual de eficaz que otras terapias disponibles.

**7.** En base a los datos descritos en la literatura, se trata de un fármaco con un perfil de seguridad aceptable, con una frecuencia de RAM significativamente inferior al establecido para otras terapias alternativas.

**8.** Pemetrexed mostró una buena efectividad cuando fue utilizado en la práctica clínica real, considerándose incluso superior a la esperada, en términos de supervivencia global, tasas de respuesta y supervivencia libre de progresión, aunque, en este último caso, el elevado porcentaje de censura dificulta extraer conclusiones en torno ello. Además, se objetivaron mejores resultados para los pacientes tratados en el período correspondiente al año 2011.

**9.** Se observó una mayor probabilidad de supervivencia global en aquellos pacientes que tenían una puntuación más baja en la escala ECOG y en los casos en los que pemetrexed se utilizó en primera línea de inducción combinado con platino, especialmente cuando se continuaba con tratamiento de mantenimiento, o en segunda línea. De esta forma, se identificaron estos aspectos como factores pronósticos predictivos de buena respuesta al tratamiento. Adicionalmente, se detectó una tendencia a mayor supervivencia en los pacientes con tumor de histología no escamosa, especialmente para el subtipo adenocarcinoma que fue el más frecuente.

**10.** Los datos de seguridad del presente estudio son indicativos de un perfil de toxicidad aceptable. La frecuencia de reacciones adversas grado 3-4 notificadas y asociadas al fármaco fue muy baja e inferior a la descrita en la literatura y, en general, no tuvo consecuencias graves.



**11.** Los resultados de efectividad y seguridad deben ser interpretados con cautela debido al tamaño pequeño de la muestra y el diseño retrospectivo del estudio. Serían necesarios estudios prospectivos para confirmar el efecto de los factores pronósticos observados.

**12.** En base a los hallazgos de este estudio, parece que pemetrexed es prescrito habitualmente de acuerdo con las recomendaciones de las guías internacionales (NCCN) y locales (SEOM). El grado de adherencia a la guía de referencia local (GFTHA) resultó notablemente más bajo en comparación con las anteriores.

**13.** No se objetivaron modificaciones significativas en el grado de adherencia a las guías internacionales, nacionales o locales entre los dos períodos de tiempo estudiados, tanto en el global de pacientes del estudio, como en los análisis parciales realizados por provincia.

**14.** La prescripción de pemetrexed de acuerdo con las recomendaciones locales no se vio influenciada por la publicación en julio de 2010 de la Guía de Referencia del Sistema Sanitario Público de Andalucía. En base a este hallazgo y a las diferencias encontradas en el seguimiento con respecto a las directrices internacionales y nacionales, quizá sería necesaria una revisión de las pautas de tratamiento de la guía local para adaptarlas a los pacientes con esta enfermedad en nuestra región y conseguir una mayor concordancia con las otras guías.

**15.** Existe variabilidad en la adherencia a las recomendaciones de las guías entre los hospitales de Andalucía en base a la provincia a la que este pertenece, especialmente en el grado de adherencia a la guía de referencia internacional (NCCN), destacando al alza Sevilla y Almería y a la baja Cádiz.



# 8. ANEXOS



## ANEXOS

- ANEXO I: Clasificación de tumor según sistema TNM (tumor-ganglios-metástasis) de *American Joint Committee on Cancer*.
- ANEXO II: Estado de la actividad funcional según escala ECOG.
- ANEXO III: Estrategias de búsqueda de la revisión sistemática de eficacia y seguridad.
- ANEXO IV: Cuaderno de recogida de datos proyecto EUPPNOEA
- ANEXO V: Carta de solicitud de participación en el proyecto.
- ANEXO VI: Recomendaciones del NCCN para el tratamiento del CPNM.
- ANEXO VII: Recomendaciones de la SEOM para el tratamiento de CPNM.
- ANEXO VIII: Recomendaciones uso de pemetrexed de la GFTHA.
- ANEXO IX: Calidad de los ensayos clínicos aleatorizados.
- ANEXO X: Calidad del metanálisis.

**ANEXO I: Clasificación de tumor según sistema TNM (tumor-ganglios-metástasis) de American Joint Committee on Cancer**

<b>Tumor primario (T)</b>			
TX	No se puede evaluar el tumor primario o se demuestra el tumor por la identificación de células malignas en el esputo o en el lavado bronquial pero no se visualiza en las imágenes o la broncoscopia		
T0	No hay ningún indicio de tumor primario		
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>		
T1	Tumor ≤ 3 cm en su dimensión máxima, rodeado por pleura pulmonar o visceral, sin indicios broncoscópicos de invasión más proximal que el bronquio lobular (no en el bronquio primario)		
T1a	Tumor ≤ 2 cm en su dimensión máxima		
T1b	Tumor ≥ 2 cm pero ≤ 3 cm en la dimensión máxima		
T2	Tumor ≥ 3 cm pero ≤ 7 cm o tumor con cualquiera de lo siguiente: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Invasión de la pleura visceral</li> <li>• Afectación del bronquio principal ≥ 2 cm distal a la carina</li> <li>• Se relaciona con atelectasia o neumonitis obstructiva que se extiende a la región hilar pero que no afecta a todo el pulmón</li> </ul>		
T2a	Tumor de > 3 cm pero ≤ 5 cm en la dimensión máxima		
T2b	Tumor > 5 cm pero ≤ 7 cm en la dimensión máxima		
T3	Tumor > 7 cm o uno que invade cualquiera de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pared torácica (incluidos los tumores del surco superior), diafragma, nervio frénico, pleura mediastínica o pericardio parietal, pleura parietal</li> </ul> O tumor en el bronquio primario < 2 cm distal a la carina pero sin afectación de la carina Atelectasia o neumonitis obstructiva de todo el pulmón o nódulo(s) tumoral(es) separado(s) en el mismo lóbulo		
T4	Tumor de cualquier tamaño que invade cualquiera de los siguientes: mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, nervio laríngeo recurrente, esófago, cuerpo vertebral o carina; o nódulo(s) tumoral(es) separado(s) en un lóbulo ipsilateral		
<b>Ganglios linfáticos regionales (N)</b>		<b>Metástasis a distancia (M)</b>	
NX	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales	M0	No hay metástasis a distancia
N0	No hay metástasis a ganglios regionales	M1	Metástasis a distancia
N1	Metástasis en ganglios linfáticos peribronquiales o hiliares ipsolaterales y ganglios intrapulmonares, incluida la afectación por extensión directa	M1a	Ganglio(s) tumoral(es) separado(s) en un lóbulo contralateral; tumor con nódulos pleurales o derrame pleural maligno (o pericárdico)
N2	Metástasis en los ganglios linfáticos mediastínicos o subcarínicos ipsolaterales	M1b	Metástasis a distancia
N3	Metástasis en los ganglios linfáticos mediastínicos contralaterales, hiliares contralaterales, escalenos ipsolaterales o contralaterales o supraclaviculares		

	N0	N1	N2	N3
T1 (≤2cm)	IA	IIA	IIIA	IIIB
T1 (>2cm≤3cm)	IA	IIA	IIIA	IIIB
T2 (>3cm≤5cm)	IB	IIA	IIIA	IIIB
T2 (>5cm<7cm)	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T2 (≥7cm)	IIB	IIIA	IIIA	IIIB
T3 (invasión directa)	IIB	IIIA	IIIA	IIIB
T3 (nódulos en el mismo lóbulo)	IIB	IIIA	IIIA	IIIB
T4 (extensión)	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB
T4 (nódulos ipsilaterales)	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB
M1a (efusión pleural)	IV	IV	IV	IV
M1a (nódulos contralaterales)	IV	IV	IV	IV
M1b (metástasis a distancia)	IV	IV	IV	IV

Fuente: National Cancer Institute (disponible en: [www.cancer.gov](http://www.cancer.gov))

## **ANEXO II: Estado de la actividad funcional según escala ECOG**

0 - Completamente activo, capaz de realizar toda actividad previa a la enfermedad sin restricciones.

1 - Restringido en la actividad física enérgica, pero está en régimen ambulatorio y es capaz de realizar el trabajo de naturaleza ligera o sedentaria (como trabajo de la casa ligero, o trabajo de oficina).

2 - En régimen ambulatorio y capaz de cuidar de sí mismo, pero incapaz de realizar ninguna actividad de trabajo. Tiene que quedarse encamado durante < 50% de las horas de vigilia.

3 - Capacidad limitada de cuidar de sí mismo, confinado a la cama o una silla durante más del 50% de las horas de vigilia.

4 - Totalmente incapaz. No puede cuidar de sí mismo. Totalmente confinado a la cama o una silla.

5 - Muerto.

## **ANEXO III: Estrategias de búsqueda de la revisión sistemática de eficacia y seguridad.**

### **MEDLINE (PUBMED)**

1. pemetrexed OR Alimta
2. non-small cell lung cancer
3. efficacy OR safety
4. 1 AND 2 AND 3 AND Medline limits

("pemetrexed"[Supplementary Concept] OR "pemetrexed"[All Fields]) OR ("pemetrexed"[Supplementary Concept] OR "pemetrexed"[All Fields] OR "alimta"[All Fields]) AND ("carcinoma, non-small-cell lung"[MeSH Terms] OR ("carcinoma"[All Fields] AND "non-small-cell"[All Fields] AND "lung"[All Fields]) OR "non-small-cell lung carcinoma"[All Fields] OR ("non"[All Fields] AND "small"[All Fields] AND "cell"[All Fields] AND "lung"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "non small cell lung cancer"[All Fields]) AND (efficacy[All Fields] OR ("safety"[MeSH Terms] OR "safety"[All Fields])) AND (("2004/04/01"[PDAT] : "2012/04/30"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms] AND (systematic[sb] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Clinical Trial[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Clinical Trial, Phase II[ptyp] OR Clinical Trial, Phase III[ptyp]) AND (English[lang] OR Spanish[lang]))

### **EMBASE**

#1 "Pemetrexed" OR "Alimta"

#2 "efficacy" OR "safety"

#3 'randomized controlled trial'/de OR 'randomization'/de OR 'single blindprocedure'/de OR 'double blindprocedure'/de OR 'crossoverprocedure'/de OR 'placebo'/de OR random\*:de,it,ab,ti OR placebo:de,it,ab,ti OR blind:de,it,ab,ti NOT (letter:it OR editorial:it OR note:it OR ('animal'/de NOT ('human'/de AND 'animal'/de)))

#4'meta analysis'/de OR 'systematic review'/de OR 'meta' NEXT/3 'analysis' OR metaanalys\* OR 'systematic' NEXT/3 'review' OR 'systematic' NEXT/3 'overview' NOT (letter:it OR editorial:it OR note:it OR ('animal'/de NOT ('human'/de AND 'animal'/de)))

#5 #1 AND #2 AND (#3 OR #4) AND [embase]/lim

### ***CENTER FOR REVIEWS AND DISSEMINATION (CRD)***

- a) Pemetrexed AND non-small cell lung cancer AND efficacy (años 2004-2012)
- b) Pemetrexed AND non-small cell lung cancer AND safety (años 2004-2012)



**ANEXO IV: Cuaderno de recogida de datos proyecto EUPPNOEA**

**PROYECTO EUPPNOEA**

---

**CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS**

**Estudio de Utilización de Pemetrexed en pacientes con cáncer de Pulmón **no** microcítico metastásico en hospitales del Sistema Sanitario Público de Andalucía**

**HOJA DEL SUJETO. Código<sup>1</sup>: \_\_\_\_\_ - \_\_\_\_\_**

<sup>1</sup> Código tipo "A-1" (A: iniciales del centro; 1: número de historia clínica)

**CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

	SI	NO
Pacientes mayores de 18 años.		
Presentar diagnóstico confirmado de CPNM: <input type="checkbox"/> Metastásico (estadío IV). <input type="checkbox"/> Localmente avanzado (estadío IIIb)		
En tratamiento con pemetrexed para alguno de los siguientes periodos: <input type="checkbox"/> 1 Enero 2010 al 31 Marzo de 2010. <input type="checkbox"/> 1 Octubre 2011 al 31 Diciembre de 2011.		

*\* Si el paciente no cumple algún/os de los criterios de inclusión será NO ELEGIBLE para el estudio.*

**CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:**

La presencia de cualquiera de ellos excluiría al paciente. Todas las respuestas deben ser "NO".

	SI	NO
1. Pacientes que reciban pemetrexed presentado diagnóstico de CPNM: <input type="checkbox"/> Estadío I <input type="checkbox"/> Estadío II <input type="checkbox"/> Estadío IIIa		

*\* Si el paciente cumple algún/os de los criterios de exclusión será NO ELEGIBLE para el estudio*

**DATOS ANTROPOMÉTRICOS DEL PACIENTE.**

Fecha de nacimiento: ___ / ___ / _____		Sexo (H/M):
Peso (Kg):	Altura (cm):	Superficie corporal (m <sup>2</sup> ):
Cr (mg/dl):	Cl (ml/min):	

**HÁBITOS TABÁQUICOS.**

Fumador :	<input type="checkbox"/> Sí, actualmente.	<input type="checkbox"/> Sí, alguna vez.	<input type="checkbox"/> Dejan de fumar en el momento del diagnóstico.	<input type="checkbox"/> Nunca.	<input type="checkbox"/> ND
-----------	---	--	--	---------------------------------	-----------------------------

**DATOS DIAGNOSTICOS.**

Fecha de diagnóstico inicial:	___ / ___ / _____				
Estadio al diagnóstico:	CPNM I	CPNM II	CPNM IIIA	CPNM IIIB	CPNM IV
Estadio al inicio con pemetrexed:	CPNM I	CPNM II	CPNM IIIA	CPNM IIIB	CPNM IV
ECOG al diagnóstico:	ECOG 0	ECOG 1	ECOG 2	ECOG 3	ECOG 4
<input type="checkbox"/> Reflejado en la historia clínica. <input type="checkbox"/> Asumido por el farmacéutico.					
Histología del tumor:	<input type="checkbox"/> Epidermoide/escamosa	<input type="checkbox"/> No escamosa		<input type="checkbox"/> Otros	
		<input type="checkbox"/> Adenocarcinoma	<input type="checkbox"/> Células grandes		
Sobreexpresión EGFR :	<input type="checkbox"/> SÍ		<input type="checkbox"/> NO		<input type="checkbox"/> ND
Mutación EGFR:	<input type="checkbox"/> SÍ		<input type="checkbox"/> NO		<input type="checkbox"/> ND
Localización metástasis:	<input type="checkbox"/> Huesos	<input type="checkbox"/> Hígado	<input type="checkbox"/> Cerebro	<input type="checkbox"/> Glándulas suprarrenales	<input type="checkbox"/> Otras*

\*Localización otras metástasis.....

**INDICACIÓN DEL TRATAMIENTO CON PEMETREXED.**

<b>1ª LÍNEA</b>
<b>SIN MANTENIMIENTO</b> <input type="checkbox"/> 1ª línea combinado con cisplatino. <input type="checkbox"/> 1ª línea en monoterapia.
<b>CON MANTENIMIENTO</b> <input type="checkbox"/> 1ª línea combinado con cisplatino <input type="checkbox"/> Mantenimiento con pemetrexed. <input type="checkbox"/> Mantenimiento con otros. <input type="checkbox"/> 1ª línea en monoterapia y mantenimiento con otros.
<b>2ª LÍNEA</b>
<input type="checkbox"/> 2ª línea combinado con cisplatino. <input type="checkbox"/> 2ª línea en monoterapia.
<b>3ª LÍNEA O SIGUIENTES</b>
Especificar:.....
<b>MANTENIMIENTO</b>
<input type="checkbox"/> Mantenimiento en monoterapia en pacientes cuya enfermedad no ha progresado inmediatamente después de un régimen quimioterápico basado en un platino. <input type="checkbox"/> Mantenimiento en monoterapia en pacientes que no han recibido un régimen quimioterápico basado en un platino.

**GRADO DE ADHERENCIA A LAS RECOMENDACIONES LOCALES, AUTONÓMICAS, NACIONALES E INTERNACIONALES**

¿Se administra el pemetrexed en el contexto de un ENSAYO CLÍNICO?     SÍ                     NO

Si la respuesta es SÍ, NO CUMPLIMENTAR este apartado.

Se ajusta a las recomendaciones de la CFT del hospital:	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> ND
Se ajusta a las recomendaciones de la guía de referencia del SSPA:	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> ND
Se ajusta a las recomendaciones de la SEOM:	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> ND
Se ajusta a las recomendaciones del NCCN:	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> ND

## RADIOTERAPIA

Radioterapia:	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO		
Recibida:	<input type="checkbox"/> Concomitante a QT.	<input type="checkbox"/> Secuencial a QT.	<input type="checkbox"/> Previa a QT.
Fecha:			
Observaciones:			

## TRATAMIENTO DE SOPORTE RECIBIDO (BIFOSFONATOS):

Protocolo	Fecha inicio	Fecha fin	Nº Ciclos

## PROTOCOLOS DE QT RECIBIDOS:

Protocolo	Fecha inicio	Fecha fin	Indicación

## OBSERVACIONES

- 1ª Línea de tratamiento
- 2ª Línea de tratamiento
- 3ª Línea de tratamiento
- 4ª Línea de tratamiento
- Mantenimiento

ECOG:	<input type="checkbox"/> ECOG 0	<input type="checkbox"/> ECOG 1	<input type="checkbox"/> ECOG 2	<input type="checkbox"/> ECOG 3	<input type="checkbox"/> ECOG 4
<input type="checkbox"/> Reflejado en la historia clínica. <input type="checkbox"/> Asumido por el farmacéutico.					
Indicación del tratamiento:	<input type="checkbox"/> Neoadyuvante	<input type="checkbox"/> Adyuvante	<input type="checkbox"/> Paliativo		
Protocolo de tratamiento:	<input type="checkbox"/> Cisplatino-Pemetrexed c/ 21 días. <input type="checkbox"/> Carboplatino-Pemetrexed c/ 21 días. <input type="checkbox"/> Pemetrexed c/ 21 días. <input type="checkbox"/> Cisplatino-gemcitabina c/21 días <input type="checkbox"/> Cisplatino-vinorelbina c/21 días <input type="checkbox"/> Cisplatino-pemetrexed c/21 días <input type="checkbox"/> Cisplatino-etopósido c/21 días <input type="checkbox"/> Cisplatino-docetaxel c/21 días <input type="checkbox"/> Carboplatino-paclitaxel: <input type="checkbox"/> c/21 días <input type="checkbox"/> c/ 7 días <input type="checkbox"/> Carboplatino- gemcitabina c/21 días <input type="checkbox"/> Carboplatino-pemetrexed c/21 días <input type="checkbox"/> Vinorelbina c/21 días <input type="checkbox"/> Gemcitabina: <input type="checkbox"/> c/21 días <input type="checkbox"/> c/ 7 días <input type="checkbox"/> Paclitaxel : <input type="checkbox"/> c/21 días <input type="checkbox"/> c/ 7 días <input type="checkbox"/> Docetaxel c/21 días <input type="checkbox"/> Pemetrexed c/21 días <input type="checkbox"/> Erlotinib <input type="checkbox"/> Gefitinib <input type="checkbox"/> EC (especificar):..... <input type="checkbox"/> Otros (especificar):.....				
Dosis citostáticos:					
Fecha inicio tratamiento:					
Fecha último tratamiento recibido:					
Nº ciclos recibidos:					
Motivo del fin de tratamiento:	<input type="checkbox"/> Fin del tratamiento programado <input type="checkbox"/> Abandono voluntario <input type="checkbox"/> Toxicidad grave <input type="checkbox"/> Progresión <input type="checkbox"/> Exitus <input type="checkbox"/> Pérdida de seguimiento <input type="checkbox"/> Deterioro del estado general <input type="checkbox"/> Otros (especificar):.....				
Fecha de progresión:	___/___/___				
Fecha de exitus:	___/___/___				
Respuesta:	<input type="checkbox"/> RC	<input type="checkbox"/> RP	<input type="checkbox"/> EE	<input type="checkbox"/> PE	<input type="checkbox"/> ND
Supervivencia libre de progresión (SLP)*:					
Supervivencia global (SG)**:					

RC: respuesta completa, RP: respuesta parcial, EE: enfermedad estable, PE: progresión de la enfermedad

\*Calculado como: Fecha de progresión o fecha fin de seguimiento – Fecha de la primera dosis de pemetrexed (expresado en meses)

\*\*Calculado como: Fecha de exitus o fecha fin de seguimiento – Fecha de la primera dosis de pemetrexed (expresado en meses)

- 1ª Línea de tratamiento
- 2ª Línea de tratamiento
- 3ª Línea de tratamiento
- 4ª Línea de tratamiento
- Mantenimiento

<b>ECOG:</b> <input type="checkbox"/> Reflejado en la historia clínica. <input type="checkbox"/> Asumido por el farmacéutico.	<input type="checkbox"/> ECOG 0 <input type="checkbox"/> ECOG 1 <input type="checkbox"/> ECOG 2 <input type="checkbox"/> ECOG 3 <input type="checkbox"/> ECOG 4
<b>Indicación del tratamiento:</b>	<input type="checkbox"/> Neoadyuvante <input type="checkbox"/> Adyuvante <input type="checkbox"/> Paliativo
<b>Protocolo de tratamiento:</b>	<input type="checkbox"/> Cisplatino-Pemetrexed c/ 21 días. <input type="checkbox"/> Carboplatino-Pemetrexed c/ 21 días. <input type="checkbox"/> Pemetrexed c/ 21 días. <input type="checkbox"/> Cisplatino-gemcitabina c/21 días <input type="checkbox"/> Cisplatino-vinorelbina c/21 días <input type="checkbox"/> Cisplatino-pemetrexed c/21 días <input type="checkbox"/> Cisplatino-etopósido c/21 días <input type="checkbox"/> Cisplatino-docetaxel c/21 días <input type="checkbox"/> Carboplatino-paclitaxel: <input type="checkbox"/> c/21 días <input type="checkbox"/> c/ 7 días <input type="checkbox"/> Carboplatino- gemcitabina c/21 días <input type="checkbox"/> Carboplatino-pemetrexed c/21 días <input type="checkbox"/> Vinorelbina c/21 días <input type="checkbox"/> Gemcitabina: <input type="checkbox"/> c/21 días <input type="checkbox"/> c/ 7 días <input type="checkbox"/> Paclitaxel : <input type="checkbox"/> c/21 días <input type="checkbox"/> c/ 7 días <input type="checkbox"/> Docetaxel c/21 días <input type="checkbox"/> Pemetrexed c/21 días <input type="checkbox"/> Erlotinib <input type="checkbox"/> Gefitinib <input type="checkbox"/> EC (especificar):..... <input type="checkbox"/> Otros (especificar):.....
<b>Dosis citostáticos:</b>	
<b>Fecha inicio tratamiento:</b>	
<b>Fecha último tratamiento recibido:</b>	
<b>Nº ciclos recibidos:</b>	
<b>Motivo del fin de tratamiento:</b>	<input type="checkbox"/> Fin del tratamiento programado <input type="checkbox"/> Abandono voluntario <input type="checkbox"/> Toxicidad grave <input type="checkbox"/> Progresión <input type="checkbox"/> Exitus <input type="checkbox"/> Pérdida de seguimiento <input type="checkbox"/> Deterioro del estado general <input type="checkbox"/> Otros (especificar):.....
<b>Fecha de progresión:</b>	_ / _ / _
<b>Fecha de exitus:</b>	_ / _ / _
<b>Respuesta:</b>	<input type="checkbox"/> RC <input type="checkbox"/> RP <input type="checkbox"/> EE <input type="checkbox"/> PE <input type="checkbox"/> ND
<b>Supervivencia libre de progresión (SLP)*:</b>	
<b>Supervivencia global (SG)**:</b>	

RC: respuesta completa, RP: respuesta parcial, EE: enfermedad estable, PE: progresión de la enfermedad

\*Calculado como: Fecha de progresión o fecha fin de seguimiento – Fecha de la primera dosis de pemetrexed (expresado en meses)

\*\*Calculado como: Fecha de exitus o fecha fin de seguimiento – Fecha de la primera dosis de pemetrexed (expresado en meses)

- 1ª Línea de tratamiento
- 2ª Línea de tratamiento
- 3ª Línea de tratamiento
- 4ª Línea de tratamiento
- Mantenimiento

<b>ECOG:</b> <input type="checkbox"/> Reflejado en la historia clínica. <input type="checkbox"/> Asumido por el farmacéutico.	<input type="checkbox"/> ECOG 0 <input type="checkbox"/> ECOG 1 <input type="checkbox"/> ECOG 2 <input type="checkbox"/> ECOG 3 <input type="checkbox"/> ECOG 4
<b>Indicación del tratamiento:</b>	<input type="checkbox"/> Neoadyuvante <input type="checkbox"/> Adyuvante <input type="checkbox"/> Paliativo
<b>Protocolo de tratamiento:</b>	<input type="checkbox"/> Cisplatino-Pemetrexed c/ 21 días. <input type="checkbox"/> Carboplatino-Pemetrexed c/ 21 días. <input type="checkbox"/> Pemetrexed c/ 21 días. <input type="checkbox"/> Cisplatino-gemcitabina c/21 días <input type="checkbox"/> Cisplatino-vinorelbina c/21 días <input type="checkbox"/> Cisplatino-pemetrexed c/21 días <input type="checkbox"/> Cisplatino-etopósido c/21 días <input type="checkbox"/> Cisplatino-docetaxel c/21 días <input type="checkbox"/> Carboplatino-paclitaxel: <input type="checkbox"/> c/21 días <input type="checkbox"/> c/ 7 días <input type="checkbox"/> Carboplatino- gemcitabina c/21 días <input type="checkbox"/> Carboplatino-pemetrexed c/21 días <input type="checkbox"/> Vinorelbina c/21 días <input type="checkbox"/> Gemcitabina: <input type="checkbox"/> c/21 días <input type="checkbox"/> c/ 7 días <input type="checkbox"/> Paclitaxel : <input type="checkbox"/> c/21 días <input type="checkbox"/> c/ 7 días <input type="checkbox"/> Docetaxel c/21 días <input type="checkbox"/> Pemetrexed c/21 días <input type="checkbox"/> Erlotinib <input type="checkbox"/> Gefitinib <input type="checkbox"/> EC (especificar):..... <input type="checkbox"/> Otros (especificar):.....
<b>Dosis citostáticos:</b>	
<b>Fecha inicio tratamiento:</b>	
<b>Fecha último tratamiento recibido:</b>	
<b>Nº ciclos recibidos:</b>	
<b>Motivo del fin de tratamiento:</b>	<input type="checkbox"/> Fin del tratamiento programado <input type="checkbox"/> Abandono voluntario <input type="checkbox"/> Toxicidad grave <input type="checkbox"/> Progresión <input type="checkbox"/> Exitus <input type="checkbox"/> Pérdida de seguimiento <input type="checkbox"/> Deterioro del estado general <input type="checkbox"/> Otros (especificar):.....
<b>Fecha de progresión:</b>	___/___/___
<b>Fecha de exitus:</b>	___/___/___
<b>Respuesta:</b>	<input type="checkbox"/> RC <input type="checkbox"/> RP <input type="checkbox"/> EE <input type="checkbox"/> PE <input type="checkbox"/> ND
<b>Supervivencia libre de progresión (SLP)*:</b>	
<b>Supervivencia global (SG)**:</b>	

RC: respuesta completa, RP: respuesta parcial, EE: enfermedad estable, PE: progresión de la enfermedad

\*Calculado como: Fecha de progresión o fecha fin de seguimiento – Fecha de la primera dosis de pemetrexed (expresado en meses)  
 \*\*Calculado como: Fecha de exitus o fecha fin de seguimiento – Fecha de la primera dosis de pemetrexed (expresado en meses)



- 1ª Línea de tratamiento
- 2ª Línea de tratamiento
- 3ª Línea de tratamiento
- 4ª Línea de tratamiento
- Mantenimiento

ECOG:	<input type="checkbox"/> ECOG 0	<input type="checkbox"/> ECOG 1	<input type="checkbox"/> ECOG 2	<input type="checkbox"/> ECOG 3	<input type="checkbox"/> ECOG 4
<input type="checkbox"/> Reflejado en la historia clínica. <input type="checkbox"/> Asumido por el farmacéutico.					
Indicación del tratamiento:	<input type="checkbox"/> Neoadyuvante	<input type="checkbox"/> Adyuvante	<input type="checkbox"/> Paliativo		
Protocolo de tratamiento:	<input type="checkbox"/> Cisplatino-Pemetrexed c/ 21 días. <input type="checkbox"/> Carboplatino-Pemetrexed c/ 21 días. <input type="checkbox"/> Pemetrexed c/ 21 días. <input type="checkbox"/> Cisplatino-gemcitabina c/21 días <input type="checkbox"/> Cisplatino-vinorelbina c/21 días <input type="checkbox"/> Cisplatino-pemetrexed c/21 días <input type="checkbox"/> Cisplatino-etopósido c/21 días <input type="checkbox"/> Cisplatino-docetaxel c/21 días <input type="checkbox"/> Carboplatino-paclitaxel: <input type="checkbox"/> c/21 días <input type="checkbox"/> c/ 7 días <input type="checkbox"/> Carboplatino- gemcitabina c/21 días <input type="checkbox"/> Carboplatino-pemetrexed c/21 días <input type="checkbox"/> Vinorelbina c/21 días <input type="checkbox"/> Gemcitabina: <input type="checkbox"/> c/21 días <input type="checkbox"/> c/ 7 días <input type="checkbox"/> Paclitaxel : <input type="checkbox"/> c/21 días <input type="checkbox"/> c/ 7 días <input type="checkbox"/> Docetaxel c/21 días <input type="checkbox"/> Pemetrexed c/21 días <input type="checkbox"/> Erlotinib <input type="checkbox"/> Gefitinib <input type="checkbox"/> EC (especificar):..... <input type="checkbox"/> Otros (especificar):.....				
Dosis citostáticos:					
Fecha inicio tratamiento:					
Fecha último tratamiento recibido:					
Nº ciclos recibidos:					
Motivo del fin de tratamiento:	<input type="checkbox"/> Fin del tratamiento programado <input type="checkbox"/> Abandono voluntario <input type="checkbox"/> Toxicidad grave <input type="checkbox"/> Progresión <input type="checkbox"/> Exitus <input type="checkbox"/> Pérdida de seguimiento <input type="checkbox"/> Deterioro del estado general <input type="checkbox"/> Otros (especificar):.....				
Fecha de progresión:	_ / _ / _				
Fecha de exitus:	_ / _ / _				
Respuesta:	<input type="checkbox"/> RC	<input type="checkbox"/> RP	<input type="checkbox"/> EE	<input type="checkbox"/> PE	<input type="checkbox"/> ND
Supervivencia libre de progresión (SLP)*:					
Supervivencia global (SG)**:					

RC: respuesta completa, RP: respuesta parcial, EE: enfermedad estable, PE: progresión de la enfermedad

\*Calculado como: Fecha de progresión o fecha fin de seguimiento – Fecha de la primera dosis de pemetrexed (expresado en meses)

\*\*Calculado como: Fecha de exitus o fecha fin de seguimiento – Fecha de la primera dosis de pemetrexed (expresado en meses)

- 1ª Línea de tratamiento
- 2ª Línea de tratamiento
- 3ª Línea de tratamiento
- 4ª Línea de tratamiento
- Mantenimiento

<b>ECOG:</b> <input type="checkbox"/> Reflejado en la historia clínica. <input type="checkbox"/> Asumido por el farmacéutico.	<input type="checkbox"/> ECOG 0 <input type="checkbox"/> ECOG 1 <input type="checkbox"/> ECOG 2 <input type="checkbox"/> ECOG 3 <input type="checkbox"/> ECOG 4
Indicación del tratamiento:	<input type="checkbox"/> Neoadyuvante <input type="checkbox"/> Adyuvante <input type="checkbox"/> Paliativo
Protocolo de tratamiento:	<input type="checkbox"/> Cisplatino-Pemetrexed c/ 21 días. <input type="checkbox"/> Carboplatino-Pemetrexed c/ 21 días. <input type="checkbox"/> Pemetrexed c/ 21 días. <input type="checkbox"/> Cisplatino-gemcitabina c/21 días <input type="checkbox"/> Cisplatino-vinorelbina c/21 días <input type="checkbox"/> Cisplatino-pemetrexed c/21 días <input type="checkbox"/> Cisplatino-etopósido c/21 días <input type="checkbox"/> Cisplatino-docetaxel c/21 días <input type="checkbox"/> Carboplatino-paclitaxel: <input type="checkbox"/> c/21 días <input type="checkbox"/> c/ 7 días <input type="checkbox"/> Carboplatino- gemcitabina c/21 días <input type="checkbox"/> Carboplatino-pemetrexed c/21 días <input type="checkbox"/> Vinorelbina c/21 días <input type="checkbox"/> Gemcitabina: <input type="checkbox"/> c/21 días <input type="checkbox"/> c/ 7 días <input type="checkbox"/> Paclitaxel : <input type="checkbox"/> c/21 días <input type="checkbox"/> c/ 7 días <input type="checkbox"/> Docetaxel c/21 días <input type="checkbox"/> Pemetrexed c/21 días <input type="checkbox"/> Erlotinib <input type="checkbox"/> Gefitinib <input type="checkbox"/> EC (especificar):..... <input type="checkbox"/> Otros (especificar):.....
Dosis citostáticos:	
Fecha inicio tratamiento:	
Fecha último tratamiento recibido:	
Nº ciclos recibidos:	
Motivo del fin de tratamiento:	<input type="checkbox"/> Fin del tratamiento programado <input type="checkbox"/> Abandono voluntario <input type="checkbox"/> Toxicidad grave <input type="checkbox"/> Progresión <input type="checkbox"/> Exitus <input type="checkbox"/> Pérdida de seguimiento <input type="checkbox"/> Deterioro del estado general <input type="checkbox"/> Otros (especificar):.....
Fecha de progresión:	___/___/___
Fecha de exitus:	___/___/___
Respuesta:	<input type="checkbox"/> RC <input type="checkbox"/> RP <input type="checkbox"/> EE <input type="checkbox"/> PE <input type="checkbox"/> ND
Supervivencia libre de progresión (SLP)*:	
Supervivencia global (SG)**:	

RC: respuesta completa, RP: respuesta parcial, EE: enfermedad estable, PE: progresión de la enfermedad

\*Calculado como: Fecha de progresión o fecha fin de seguimiento – Fecha de la primera dosis de pemetrexed (expresado en meses)  
 \*\*Calculado como: Fecha de exitus o fecha fin de seguimiento – Fecha de la primera dosis de pemetrexed (expresado en meses)

**TOXICIDAD GRADO 3-4 REPORTADA POR EL CLÍNICO PARA  
PEMETREXED**

Nº ciclo:			
<input type="checkbox"/> Anemia	<input type="checkbox"/> Anorexia	<input type="checkbox"/> Toxicidad renal	<input type="checkbox"/> Neuropatía
<input type="checkbox"/> Neutropenia	<input type="checkbox"/> Náuseas	<input type="checkbox"/> Aumento de las transaminasas	<input type="checkbox"/> Síndrome de Stevens-Johnson
<input type="checkbox"/> Leucopenia	<input type="checkbox"/> Vómitos	<input type="checkbox"/> Alopecia	<input type="checkbox"/> Necrosis epidérmica tóxica
<input type="checkbox"/> Trombocitopenia	<input type="checkbox"/> Diarrea	<input type="checkbox"/> Fatiga	<input type="checkbox"/> Conjuntivitis
<input type="checkbox"/> Deshidratación	<input type="checkbox"/> Estreñimiento	<input type="checkbox"/> Deshidratación	<input type="checkbox"/> Prurito
<input type="checkbox"/> Alteración del gusto	<input type="checkbox"/> Faringitis	<input type="checkbox"/> Exantema	<input type="checkbox"/> Fiebre
<input type="checkbox"/> Dispepsia	<input type="checkbox"/> Mucositis	<input type="checkbox"/> Infección	<input type="checkbox"/> Otras
<input type="checkbox"/> Astenia	<input type="checkbox"/> Estomatitis	<input type="checkbox"/> Sepsis	<input type="checkbox"/> Otras

Medidas ante la toxicidad:	<input type="checkbox"/> Suspensión del tratamiento
	<input type="checkbox"/> Reducción de la dosis en un 20%
	<input type="checkbox"/> Retraso del próximo ciclo de QT
	<input type="checkbox"/> Ingreso hospitalario
	<input type="checkbox"/> Otros:.....
	<input type="checkbox"/> ND

**TOXICIDAD GRADO 3-4 REPORTADA POR EL CLÍNICO PARA  
PEMETREXED**

Nº ciclo:			
<input type="checkbox"/> Anemia	<input type="checkbox"/> Anorexia	<input type="checkbox"/> Toxicidad renal	<input type="checkbox"/> Neuropatía
<input type="checkbox"/> Neutropenia	<input type="checkbox"/> Náuseas	<input type="checkbox"/> Aumento de las transaminasas	<input type="checkbox"/> Síndrome de Stevens-Johnson
<input type="checkbox"/> Leucopenia	<input type="checkbox"/> Vómitos	<input type="checkbox"/> Alopecia	<input type="checkbox"/> Necrolisis epidérmica tóxica
<input type="checkbox"/> Trombocitopenia	<input type="checkbox"/> Diarrea	<input type="checkbox"/> Fatiga	<input type="checkbox"/> Conjuntivitis
<input type="checkbox"/> Deshidratación	<input type="checkbox"/> Estreñimiento	<input type="checkbox"/> Deshidratación	<input type="checkbox"/> Prurito
<input type="checkbox"/> Alteración del gusto	<input type="checkbox"/> Faringitis	<input type="checkbox"/> Exantema	<input type="checkbox"/> Fiebre
<input type="checkbox"/> Dispepsia	<input type="checkbox"/> Mucositis	<input type="checkbox"/> Infección	<input type="checkbox"/> Otras
<input type="checkbox"/> Astenia	<input type="checkbox"/> Estomatitis	<input type="checkbox"/> Sepsis	<input type="checkbox"/> Otras

Medidas ante la toxicidad:	<input type="checkbox"/> Suspensión del tratamiento
	<input type="checkbox"/> Reducción de la dosis en un 20%
	<input type="checkbox"/> Retraso del próximo ciclo de QT
	<input type="checkbox"/> Ingreso hospitalario
	<input type="checkbox"/> Otros:.....
	<input type="checkbox"/> ND

## **ANEXO V: Carta de solicitud de participación en el proyecto**

*Estimados compañeros,*

*Me pongo en contacto con vosotros en referencia al proyecto “Estudio de utilización de pemetrexed en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico metastásico en hospitales del Sistema Sanitario Público de Andalucía (EUPPNOEA)”, que ha sido financiado en la convocatoria del Ministerio de Sanidad para Investigación Clínica Independiente 2011.*

*Al igual que en el estudio “BECEPACC (Estudio de utilización de anticuerpos monoclonales en cáncer colorrectal metastásico en el SSPA)”, en el que muchos de vosotros ya participásteis, se trata de un proyecto que apoyan tanto el Plan Integral de Farmacia como el Plan Integral de Oncología en el que van a participar todos los hospitales del Sistema Sanitario Público de Andalucía que ofrecen quimioterapia ambulatoria.*

*En el proyecto se determinará el perfil de utilización de pemetrexed en CPNM metastásico y su variación en los dos últimos años, así como la eficacia y seguridad de este fármaco.*

*Para ello una investigadora contratada a tal efecto realizará al menos una visita a cada hospital para la recogida de datos. Vuestra labor como investigadores colaboradores del proyecto consistirá en facilitarle el acceso a los datos de tratamiento y las historias clínicas de los pacientes para la visita y ayudarle a resolver las dudas que surjan.*

*Sin más quedo a vuestra disposición. Espero vuestra respuesta.*

*Un saludo y gracias*

*Javier Bautista Paloma  
Director UGC Farmacia  
Hospital Universitario Virgen del Rocío*

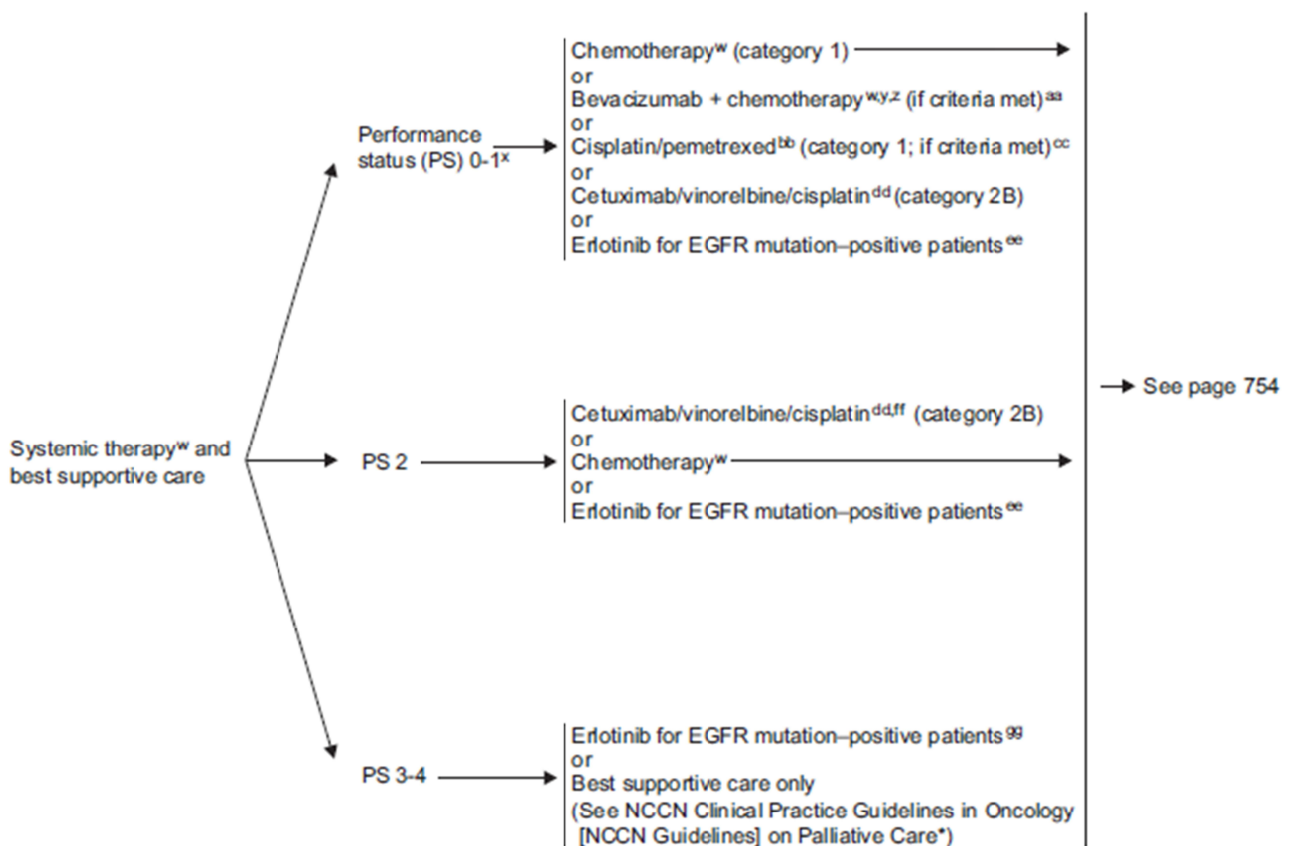
## ANEXO VI: Recomendaciones del NCCN para el tratamiento del CPNM

NCCN Clinical Practice Guidelines In Oncology

### Non-Small Cell Lung Cancer Version 2:2010

THERAPY FOR RECURRENCE AND METASTASIS

FIRST-LINE THERAPY

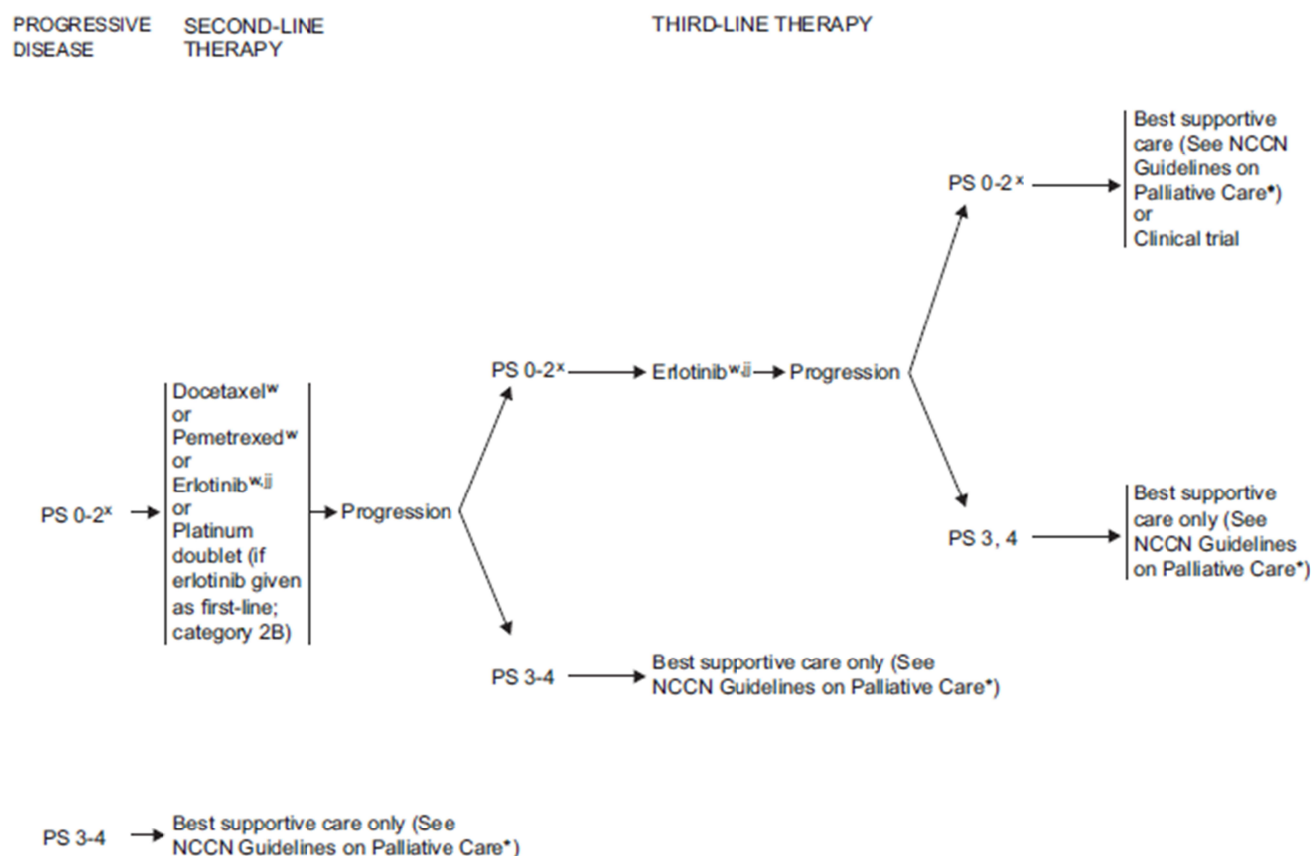


\*To view the most recent version of these guidelines, visit the NCCN Web site at [www.NCCN.org](http://www.NCCN.org).

Version 2.2010, 03-05-10 ©2010 National Comprehensive Cancer Network, Inc. All rights reserved. These guidelines and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

© Journal of the National Comprehensive Cancer Network | Volume 8 Number 7 | July 2010

## Non-Small Cell Lung Cancer Version 2:2010

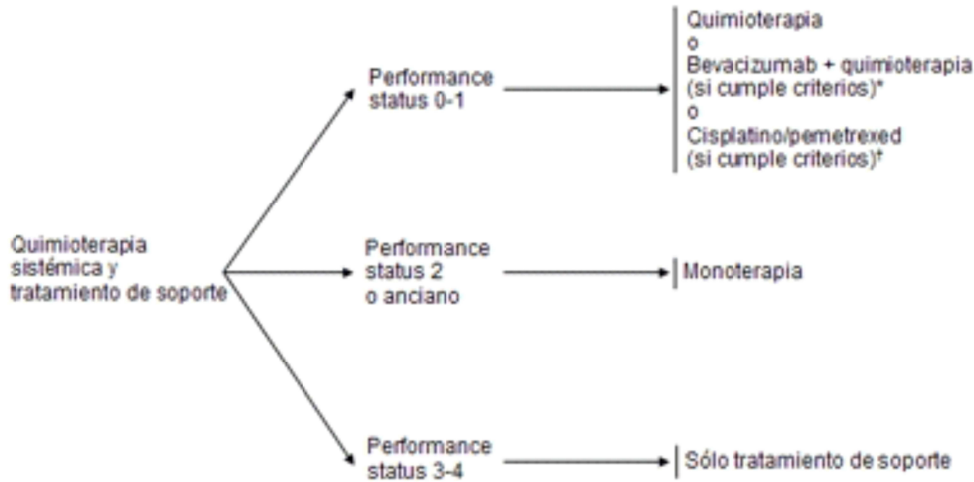


Version 2.2010, 03-05-10 ©2010 National Comprehensive Cancer Network, Inc. All rights reserved. These guidelines and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

© Journal of the National Comprehensive Cancer Network | Volume 8 Number 7 | July 2010

**ANEXO VII: Recomendaciones de la SEOM para el tratamiento de CPNM**

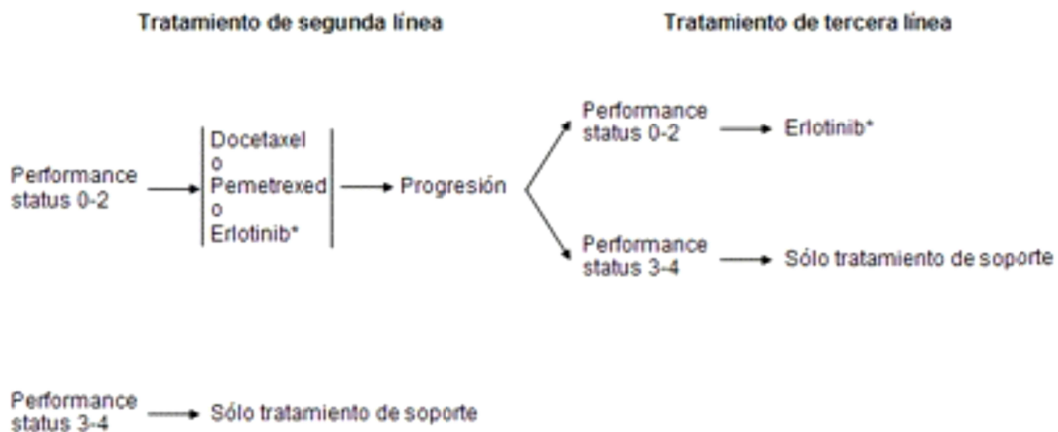
**Fig. 3** Algoritmo de tratamiento para estadio IIIB (derrame pleural maligno) y estadio IV: T (tratamiento de primera línea)



\*Criterios para el tratamiento con bevacizumab + quimioterapia: CNMP no escamoso, no historia de hemoptisis, no metástasis en el SNC sin tratar, no lesiones centrales.

†Existe evidencia de una eficacia superior y menor toxicidad con cisplatino/pemetrexed en pacientes con histología no escamosa en comparación con cisplatino/gemcitabina. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage NSCLC. J Clin Oncol 2008;26:3543-3551.

**Fig. 4** Algoritmo de tratamiento para estadio IIIB (derrame pleural maligno) y estadio IV: T (tratamiento de segunda y tercera línea)



\*Pacientes con un performance status de 3 fueron incluidos en el ensayo del National Cancer Institute of Canada-Clinical Trials Group (NCIC-CTG) BR.21. Erlotinib debe considerarse en pacientes con PS 3.



## **ANEXO VIII: Recomendaciones uso de pemetrexed de la GFTHA**

*Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía  
Informe Génesis v. 3.0*

- D.- SE INCLUYE EN LA GFT con recomendaciones específicas.
- E.- SE INCLUYE EN LA GFT sin recomendaciones específicas.

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

- En combinación con cisplatino (75 mg/m<sup>2</sup>/21 días), durante un máximo de 6 ciclos, 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 (en este caso, podrá usarse alternativamente como monoterapia en segunda línea).
- Sería eficiente, en las mismas condiciones (pero sólo en primera línea), en pacientes con diagnóstico histológico de adenocarcinoma si el coste del tratamiento se redujese un 50%.
- El diagnóstico histológico de carcinoma "no escamoso" sin especificar, no será suficiente para considerar a un paciente candidato al tratamiento con pemetrexed.



### ANEXO IX: Calidad de los ensayos clínicos aleatorizados

Guía CASPe para evaluar ensayos clínicos	<i>Scagliotti et al.</i> <sup>79</sup>	<i>Novelló et al.</i> <sup>104</sup>	<i>Gronberg et al.</i> <sup>103</sup>	<i>Socinski et al.</i> <sup>106</sup>	<i>Rodríguez-Pereira et al.</i> <sup>105</sup>
<b>¿Son válidos los resultados del estudio?</b>					
<i>Preguntas de eliminación</i>					
1. ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?	SI	SI	SI	SI	SI
2. ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes al tratamiento?	SI	SI	SI	SI	SI
3. ¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él?	SI	SI	SI	NO SÉ*	SI
<i>Preguntas de detalle</i>					
4. ¿Se mantuvieron ciegos al tratamiento los pacientes, los clínicos y el personal de estudio?	NO	NO	NO	NO SÉ*	NO
5. ¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?	SI	SI	SI	NO	SI
6. ¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?	NO	NO	SI	SI	NO SÉ*
PUNTUACIÓN CASPe	<i>Media</i>	<i>Medía</i>	<i>Media-alta</i>	<i>Media-baja*</i>	<i>Media*</i>

\*No explicitado en el artículo a texto completo.

Guía CASPe para evaluar ensayos clínicos	<i>Ciuleanu et al.</i> <sup>80</sup>	<i>Belani et al.</i> <sup>102</sup>	<i>Paz-Ares et al.</i> <sup>81</sup>	<i>Hanna et al.</i> <sup>72</sup>
<b>¿Son válidos los resultados del estudio?</b>				
<i>Preguntas de eliminación</i>				
1. ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?	SI	SI	SI	SI
2. ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes al tratamiento?	SI	SI	SI	SI
3. ¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él?	SI	SI	SI	SI
<i>Preguntas de detalle</i>				
4. ¿Se mantuvieron ciegos al tratamiento los pacientes, los clínicos y el personal de estudio?	SI	SI	SI	NO
5. ¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?	SI	SI	SI	SI
6. ¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?	SI	SI	SI	SI
PUNTUACIÓN CASPe	<i>Alta</i>	<i>Alta</i>	<i>Alta</i>	<i>Media-alta</i>

## ANEXO X: Calidad del metanálisis

<b>Guía AMSTAR para evaluar la calidad de revisiones sistemáticas (Al-Saleh et al.<sup>107</sup>)</b>	
Referencia: Taggart F, Donnelly P, Dunn J. Options for early breast cancer follow-up in primary and secondary care - a systematic review. BMC Cancer. 2012;12:238.	
<p><b>1. ¿Se brindó un diseño “a priori”?</b></p> <p>La pregunta de la investigación y los criterios de inclusión deberían establecerse antes de llevar a cabo la revisión</p>	SI
<p><b>2. ¿Hubo duplicación en la selección de estudios y extracción de datos?</b></p> <p>Debería haber al menos dos personas independientes a cargo de la extracción de datos, y debería existir un procedimiento consensuado para los desacuerdos</p>	SI
<p><b>3. ¿Se realizó una búsqueda exhaustiva de literatura?</b></p> <p>Deberían consultarse al menos dos fuentes electrónicas. El informe debe incluir los años y las bases de datos utilizadas (por ej. Central, EMBASE y MEDLINE). Deben especificarse las palabras clave y/o los términos MESH y, de ser posible, debe proveerse la estrategia de búsqueda. Todas las búsquedas deberían ser complementadas con consultas a contenidos actuales, revisiones, libros de textos, registros especializados, o expertos en el campo particular de estudio, y mediante la revisión de las referencias en los estudios encontrados</p>	SI
<p><b>4. ¿Se utilizó el estado de publicación (es decir, literatura gris) como criterio de inclusión?</b></p> <p>Los autores deberían especificar que buscaron informes sin tener en cuenta el tipo de publicación. Los autores deberían especificar si excluyeron o no algún informe (de la revisión sistemática), en función del estado de publicación, idioma, etc.</p>	NO RESPONDE
<p><b>5. ¿Se brindó una lista de estudios (incluidos y excluidos)?</b></p> <p>Debería proveerse una lista de estudios incluidos y excluidos</p>	SI
<p><b>6. ¿Se brindaron las características de los estudios incluidos?</b></p> <p>De manera adjunta tal como una tabla, deberían proveerse los datos de los estudios originales sobre los participantes, las intervenciones y los resultados. Deberían informarse los rangos de las características en todos los estudios analizados, por ejemplo la edad, la raza, el sexo, los datos socioeconómicos relevantes, el estado de enfermedad, la duración, la severidad, o cualquier otra enfermedad</p>	SI

<p><b>7. ¿Se evaluó y documentó la calidad científica de los estudios incluidos?</b> Deberían proveerse métodos “a priori” (por ej, para estudios de efectividad si el autor o los autores eligen incluir sólo estudios aleatorizados, de doble ciego, controlados con placebo, u ocultamiento de las asignaciones como criterios de inclusión). Para otros tipos de estudios, serán relevantes los ítems alternativos</p>	<p>SI</p>
<p><b>8. ¿Se utilizó de manera adecuada la calidad científica de los estudios incluidos al formular las conclusiones?</b> El rigor metodológico y la calidad científica de los estudios deberían considerarse en el análisis y las conclusiones de la revisión, y plantearse explícitamente al formular las recomendaciones</p>	<p>NO</p>
<p><b>9. ¿Fueron adecuados los métodos utilizados para combinar los hallazgos de los estudios?</b>  Para los resultados conjuntos, debería hacerse una prueba para garantizar que los estudios pudieron combinarse y para evaluar sus homogeneidad (es decir, la prueba chi-cuadrado para la homogeneidad, <math>I^2</math>). Si existe heterogeneidad debería utilizarse un modelo de efectos aleatorios y/o debería considerarse lo adecuado de la combinación (es decir, ¿fue adecuado combinar los resultados?)</p>	<p>SI</p>
<p><b>10. ¿Se valoró la probabilidad de sesgo de publicación?</b>  Una evaluación de sesgo de publicación debería incluir una combinación de ayudas gráficas (por ej. un gráfico en embudo – funnelplot – , otras pruebas disponibles) y/o pruebas estadísticas (por ej. prueba de regresión de Egger)</p>	<p>NO</p>
<p><b>11. ¿Se planteó el conflicto de intereses?</b>  Deberían reconocerse claramente las fuentes posibles de apoyo tanto en la revisión sistemática como en los estudios incluidos</p>	<p>SI</p>

## PRODUCCIÓN CIENTÍFICA DERIVADA DE LA TESIS DOCTORAL

---

### **PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN:**

- Investigadora colaboradora: ESTUDIO DE UTILIZACIÓN DE PEMETREXED EN PACIENTES CON CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO METASTÁSICO EN HOSPITALES DEL SISTEMA SANITARIO PÚBLICO DE ANDALUCÍA (EUPPNOEA). Investigador Principal: Francisco Javier Bautista Paloma. Financiado por el Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad en la convocatoria 2011 de investigación clínica independiente con 44.625 euros. Investigador principal: Francisco Javier Bautista Paloma.

### **PUBLICACIONES:**

- **Pérez-Moreno MA**, Galván-Banqueri M, Cotrina-Luque J, Flores-Moreno S, Bautista Paloma FJ, Calleja Hernández MA. EFFECTIVENESS AND SAFETY OF PEMETREXED FOR NON-SMALL CELL LUNG CANCER IN THE ANDALUSIAN PUBLIC HEALTH SYSTEM. *Farmacia Hospitalaria* 2016;40:477-485.
- **Pérez-Moreno MA**, Cotrina-Luque J, Galván-Banqueri M, Flores-Moreno S, Bautista Paloma FJ, Calleja Hernández MA. USE OF PEMETREXED FOR NON-SMALL CELL LUNG CANCER IN THE ANDALUSIAN PUBLIC HEALTH SYSTEM. *Journal of Chemotherapy* 2015;27:371-77.
- **Pérez-Moreno MA**, Galván-Banqueri M, Cotrina-Luque J, Flores-Moreno S, Bautista Paloma FJ. EVALUATION OF THE ADHERENCE OF PEMETREXED USE IN NON-SMALL-CELL LUNG CANCER TO REGIONAL, NATIONAL AND INTERNATIONAL RECOMMENDATIONS IN ANDALUSIA. *European Journal of Clinical Pharmacy* 2014;16:205-207.
- **Pérez-Moreno MA**, Galván-Banqueri M, Flores-Moreno S, Villalba-Moreno AM, Cotrina-Luque J, Bautista-Paloma FJ. SYSTEMATIC REVIEW OF EFFICACY AND SAFETY OF PEMETREXED IN NON-SMALL CELL LUNG CANCER. *International Journal of Clinical Pharmacy* 2014;36:476-487.

## **COMUNICACIONES EN FORMATO PÓSTER:**

### **COMUNICACIONES INTERNACIONALES**

- PEMETREXED IN PATIENTS WITH NON-SMALL-CELL LUNG CANCER: CHANGES IN USE PROFILE IN ANDALUSIA. Cotrina-Luque J, Galván-Banqueri M, **Pérez-Moreno MA**, Flores-Moreno S, Bautista-Paloma FJ. 48th ASHP Midyear Meeting & Exhibition. Orlando, Diciembre 2013.
- SYSTEMATIC REVIEW OF EFFICACY AND SAFETY OF PEMETREXED IN NON-SMALL-CELL LUNG CANCER. **Pérez-Moreno MA**, Galván-Banqueri M, Flores-Moreno S, Bautista-Paloma J, Fernández-Fernández R. 47<sup>th</sup> ASHP Midyear Meeting & Exhibition. Las Vegas, Diciembre 2012.
- UTILIZATION STUDY OF PEMETREXED IN PATIENTS WITH METASTATIC NON-SMALL-CELL LUNG CANCER IN A LARGE HOSPITAL IN SPAIN. Galván-Banqueri M, Flores-Moreno S, **Pérez-Moreno MA**, Fernández-Fernández R, Bautista-Paloma J. 47th ASHP Midyear Meeting & Exhibition. Las Vegas, Diciembre 2012.

### **COMUNICACIONES NACIONALES**

- EVALUACIÓN DE LA EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DE PEMETREXED EN CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO EN FASES AVANZADAS EN ANDALUCÍA. Galván Banqueri M, Flores Moreno S, **Pérez Moreno MA**, Fernández Fernández R, Villalba Moreno AM, Bautista Paloma FJ. 58 Congreso Nacional Sociedad Española Farmacia Hospitalaria. Málaga, Octubre 2013.

### **COMUNICACIONES REGIONALES**

- EVALUACIÓN DE LA EFECTIVIDAD Y LA SEGURIDAD DE PEMETREXED EN CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO EN FASES AVANZADAS EN ANDALUCÍA. Cotrina Luque J, **Pérez Moreno MA**, Villalba Moreno AM, Galván Banqueri M, González Bueno J, Chamorro de Vega E. XI Congreso Regional Sociedad Andaluza Farmacia Hospitalaria. Punta Umbría, Abril 2014.
- EVALUACIÓN DE LA ADHERENCIA DEL USO DE PEMETREXED EN ANDALUCÍA A RECOMENDACIONES AUTONÓMICAS, NACIONALES E INTERNACIONALES. Cotrina Luque J, Galván Banqueri M, **Pérez Moreno MA**, Flores Moreno S, Santos Rubio MD,



Bautista Paloma FJ. Comunicación ORAL. XVIII Congreso SADECA. Granada, Noviembre 2013.

- PEMETREXED EN PACIENTES CON CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO: CAMBIOS EN EL PERFIL DE UTILIZACIÓN. Cotrina Luque J, Galván Banqueri M, Flores Moreno S, **Pérez Moreno MA**, Villalba Moreno AM, Bautista Paloma FJ. XVIII Congreso SADECA. Granada, Noviembre 2013.

- PEMETREXED EN CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO: CAMBIOS EN EL PERFIL DE UTILIZACIÓN EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL. Galván Banqueri M, Flores Moreno S, **Pérez Moreno MA**, Villalba Moreno A, Cotrina Luque J, Bautista-Paloma FJ. X Congreso Regional Sociedad Andaluza Farmacia Hospitalaria. Jaén, Abril 2013.



# 9. BIBLIOGRAFÍA



- 
1. Cáncer. Nota descriptiva Nº 297 de la Organización Mundial de la Salud. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/> (consultado 15/10/16).
  2. Cáncer de Pulmón. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Disponible en: <http://www.seom.org/es/informacion-sobre-el-cancer/info-tipos-cancer/tumores-toracios/cancer-de-pulmon?start=1#content> (consultado 15/10/16).
  3. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M *et al.* Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int. J. Cancer* 2015;136:E359-E386.
  4. Informe mundial sobre el cáncer 2014, IARC Publications. Disponible en: <http://publications.iarc.fr/Non-Series-Publications/World-Cancer-Reports/World-Cancer-Report-2014> (consultado 15/10/16).
  5. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin.* 2013; 63:11-30.
  6. Mao Y, Yang D, He J, Krasna MJ. Epidemiology of Lung Cancer. *Surg Oncol Clin N Am.* 2016;25:439-45.
  7. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H *et al.* Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *European Journal of Cancer.* 2013;49:1374-1403
  8. Cáncer de pulmón no microcítico. Incidencia y Factores de riesgo. Grupo Español de Cáncer de pulmón. Disponible en: <http://gecp.org/pacientes/incidencia-y-factores-de-riesgo/> (consultado 15/10/16).
  9. Paz-Ares LG, Altug S, Vaury AT, Jaime JC, Russo F, Visseren-Grul C. Treatment rationale and study design for a phase III double-blind, placebo-controlled study of maintenance pemetrexed plus best supportive care versus best supportive care immediately following induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small cell lung cancer. *BMC Cancer.* 2010;10:85.

- 
10. Incidencia del cáncer en España en 2012 y previsión para 2020. Sociedad Española de Oncología Médica. Disponible en: <http://www.seom.org/es/prensa/el-cancer-en-espanyacom/105460-el-cancer-en-espana-2016?showall=1> (consultado 15/10/16).
  11. Factores de riesgo. Organización mundial de la salud. Disponible en: [http://www.who.int/topics/risk\\_factors/es/](http://www.who.int/topics/risk_factors/es/) (consultado 15/10/16).
  12. World Health Organization. WHO report on the global tobacco epidemic, 2008: The MPOWER package. Disponible en: [http://www.who.int/tobacco/mpower/mpower\\_report\\_full\\_2008.pdf](http://www.who.int/tobacco/mpower/mpower_report_full_2008.pdf) (consultado 15/10/16)
  13. World Health Organization. Cancer prevention. Disponible en: <http://www.who.int/cancer/prevention/en/> (consultado 15/10/16)
  14. Gandini S, Botteri E, Iodice S, Boniol M, Lowenfels AB, Maisonneuve P *et al.* Tobacco smoking and cancer: a meta-analysis. *Int J Cancer*. 2008;122:155-64.
  15. Holcomb N, Goswami M, Han SG, Clark S, Orren DK, Gairola CG *et al.* Exposure of Human Lung Cells to Tobacco Smoke Condensate Inhibits the Nucleotide Excision Repair Pathway. *PLoS One*. 2016;11:e0158858.
  16. Jayes L, Haslam PL, Gratziou CG, Powell P, Britton J, Vardavas C *et al.* Tobacco Control Committee of the European Respiratory Society Smoke Haz: Systematic Reviews and Meta-analyses of the Effects of Smoking on Respiratory Health. *Chest*. 2016;150:164-79.
  17. Thomas JL, Guo H, Carmella SG, Balbo S, Han S, Davis A *et al.* Metabolites of a tobacco-specific lung carcinogen in children exposed to secondhand or thirdhand tobacco smoke in their homes. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011;20:1213-21.
  18. Li J, Jia XF, Liu J, Liu JJ, Zhao HB. Relationship of EGFR DNA methylation with the severity of non-small cell lung cancer. *Genet Mol Res*. 2015;14:11915-23.

- 
19. Condoluci A, Mazzara C, Zoccoli A, Pezzuto A, Tonini G. Impact of smoking on lung cancer treatment effectiveness: a review. *Future Oncol.* 2016;12:2149-61.
  20. Tiantian Liu, Xiaotian Yuan, Dawei Xu. Cancer-Specific Telomerase Reverse Transcriptase (TERT) Promoter Mutations: Biological and Clinical Implications *Genes (Basel).* 2016;7:38.
  21. Jafri MA, Ansari SA, Alqahtani MH, Shay JW. Roles of telomeres and telomerase in cancer, and advances in telomerase-targeted therapies. *Genome Med.* 2016;8:69.
  22. Vicente-Dueñas C, Romero-Camarero I, Cobaleda C, Sánchez-García I. Function of oncogenes in cancer development: a changing paradigm. *EMBO J.* 2013;32:1502-1513.
  23. Pan XD, Mao YQ, Zhu LJ, Li J, Xie Y, Wang L *et al.* Changes of regulatory T cells and FoxP3 gene expression in the aging process and its relationship with lung tumors in humans and mice. *Chin Med J.* 2012;125:2004-11.
  24. Zagryazhskaya A, Zhivotovsky B. miRNAs in lung cancer: a link to aging. *Ageing Res Rev.* 2014;17:54-67.
  25. Vannini I, Fanini F, Fabbri M. MicroRNAs as lung cancer biomarkers and key players in lung carcinogenesis. *Clinical Biochemistry.* 2013;46: 918-25.
  26. Infante C, Rubio-Colavida JM. La prevalencia del consumo de tabaco en España. *Adicciones*, 16 (Supl 2) (2004), pp. 59-74.
  27. Martín-Sánchez JC, Clèries R, Lidón-Moyano C, González-de Paz L, Martínez-Sánchez JM. Differences between Men and Women in Time Trends in Lung Cancer Mortality in Spain (1980–2013). *Archivos de Bronconeumología.* 2016;52:316-20.
  28. Hawes SE, Stern JE, Feng Q, Wiens LW, Rasey JS, Lu H *et al.* DNA hypermethylation of tumors from non-small-cell (NSCLC) is associated with gender and histologic type. *Lung Cancer.* 2010;69:172-9.
  29. Hahn EJ, Gokun Y, Andrews WM Jr, Overfield BL, Robertson H, Wiggins A *et al.* Radon potential, geologic formations, and lung cancer risk. *Prev Med Rep.* 2015;2:342-6.

- 
30. Field RW, Withers BL. Occupational and Environmental Causes of Lung Cancer. *Clin Chest Med.* 2012; 33: 681-703.
31. Ngamwong Y, Tangamornsuksan W, Lohitnavy O, Chaiyakunapruk N, Scholfield CN, Reisfeld B *et al.* Additive Synergism between Asbestos and Smoking in Lung Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2015;10:e0135798.
32. Kasala ER, Bodduluru LN, Barua CC, Sriram CS, Gogoi R. Benzo (a) pyrene induced lung cancer: Role of dietary phytochemicals in chemoprevention. *Pharmacol Rep.* 2015;67:996-1009.
33. Gorlova OY, Weng SF, Hernandez L, Spitz MR, Forman MR. Dietary patterns affect lung cancer risk in never smokers. *Nutr Cancer.* 2011;63:842-9.
34. Zhang YF, Lu J, Yu FF, Gao HF, Zhou YH. Polyunsaturated fatty acid intake and risk of lung cancer: a meta-analysis of prospective studies. *PLoS One.* 2014;9:e99637.
35. Choi JW, Liu H, Song H, Park JH, Yun JW. Plasma marketing proteins associated with the progression of lung cancer in obese mice fed a high-fat diet. *Proteomics.* 2012;12:1999-2013.
36. Shiels MS, Katki HA, Hildesheim A, Pfeiffer RM, Engels EA, Williams M *et al.* Circulating Inflammation Markers, Risk of Lung Cancer, and Utility for Risk Stratification. *J Natl Cancer Inst.* 2015;107. pii:djv199.
37. Timofeeva MN, Kropp S, Sauter W, Beckmann L, Rosenberger A, Illig T *et al.* CYP450 polymorphisms as risk factors for early-onset lung cancer: gender-specific differences. *Carcinogenesis.* 2009;30:1161-9.
38. Chen PF, He XF, Huang GH, Wang W, Qiu ZH. Association Between the CYP1B1 Polymorphisms and Lung Cancer Risk: A Meta-Analysis. *Technol Cancer Res Treat.* 2016;15;NP73-NP82.



- 
39. Fathy M, Hamed M, Youssif O, Fawzy N, Ashour W. Association between environmental tobacco smoke exposure and lung cancer susceptibility: modification by antioxidant enzyme genetic polymorphisms. *Mol Diagn Ther*. 2014;18:55-62.
40. Kobayashi K, Hagiwara K. Epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation and personalized therapy in advanced nonsmall cell lung cancer (NSCLC). *Target Oncol*. 2013;8:27-33.
41. Dearden S, Stevens J, Wu YL, Blowers D. Mutation incidence and coincidence in non small-cell lung cancer: meta-analyses by ethnicity and histology (mutMap). *Ann Oncol*. 2013; 24:2371-6.
42. Wang S, Yang Z, Wang Z. Are VEGFR-TKIs effective or safe for patients with advanced non-small cell lung cancer? *Oncotarget*. 2015;6:18206-18223.
43. Awad MM, Shaw AT. ALK inhibitors in non-small cell lung cancer: crizotinib and beyond. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2014;12:429-39.
44. Yu HA, Arcila ME, Rekhtman N, Sima CS, Zakowski MF, Pao W *et al*. Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers. *Clin Cancer Res*. 2013; 19:2240-7.
45. D'Incecco A, Andreozzi M, Ludovini M, Rossi E, Capodanno A, Landi L *et al*. PD-1 and PD-L1 expression in molecularly selected non-small-cell lung cancer patients *Br J Cancer*. 2015;112:95-102.
46. Liu C, Chen S, Wu M, Jao S, Lin Y, Yang C *et al*. The molecular and clinical verification of therapeutic resistance via the p38 MAPK–Hsp27 axis in lung cancer. *Oncotarget*. 2016;7:14279-14290.
47. Grantzau T, Overgaard J. Risk of second non-breast cancer after radiotherapy for breast cancer: A systematic review and meta-analysis of 762,468 patients. *Radiotherapy and Oncology*. 2015;114:56-65.

- 
48. Ma L, Zhan P, Liu Y, Zhou Z, Zhu Q, Miu Y *et al.* Prognostic value of the expression of estrogen receptor  $\beta$  in patients with non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Transl Lung Cancer Res.* 2016;5:202-7.
49. Schonfeld SJ, Curtis RE, Anderson WF, Berrington de González A. The risk of a second primary lung cancer after a first invasive breast cancer according to estrogen receptor status. *Cancer Causes Control.* 2012;23:1721-8.
50. García-Campelo R, Bernabé R, Cobo M, Corral J, Coves J, Dómine M *et al.* SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC) 2015. *Clin Transl Oncol.* 2015;17:1020-1029.
51. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, Giroux DJ, Groome PA, Rami-Porta R *et al.* The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol.* 2007;2:706-14.
52. Field JK, Duffy SW, Baldwin DR, Whyntes DK, Devaraj A, Brain KE *et al.* UK Lung Cancer RCT Pilot Screening Trial: baseline findings from the screening arm provide evidence for the potential implementation of lung cancer screening. *Thorax.* 2016; 71:161-70.
53. Shlomi D, Ben-Avi R, Balmor GR, Onn A, Peled N. Screening for lung cancer: time for large-scale screening by chest computed tomography. *Eur Respir J.* 2014;44:217-38.
54. Kauczor HU, Bonomo L, Gaga M, Nackaerts K, Peled N, Prokop M *et al.* ESR/ERS white paper on lung cancer screening. *Eur Respir J.* 2015; 46:28-39.
55. Brenner DR, Boffetta P, Duell EJ, Bickeböller H, Rosenberger A, McCormack V *et al.* Previous lung diseases and lung cancer risk: a pooled analysis from the International Lung Cancer Consortium. *Am J Epidemiol.* 2012;176:573-85.
56. Raji OY, Duffy SW, Agbaje OF, Baker SG, Christiani DC, Cassidy A *et al.* Predictive accuracy of the Liverpool Lung Project risk model for stratifying patients for computed tomography screening for lung cancer: a case-control and cohort validation study. *Ann Intern Med.* 2012;157:242-50.

- 
57. What is the TNM Staging System? American Joint Committee of Cancer. Disponible en: <https://cancerstaging.org/references-tools/Pages/What-is-Cancer-Staging.aspx> (consultado 15/10/2016).
58. Oken M, Creech R, Tormey D, Horton J, Davis TE, McFadden ET *et al.* Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* 1982;5:649-55.
59. Walter FM, Rubin G, Bankhead C, Morris HC, Hall N, Mills K *et al.* Symptoms and other factors associated with time to diagnosis and stage of lung cancer: a prospective cohort study. *Br J Cancer.* 2015;112(Suppl 1): S6–S13.
60. Cáncer de pulmón no microcítico. American Society of Cancer. Disponible en: <http://www.cancer.org/espanol/cancer/cancerdepulmonnomicrocitico-celulasno/guiadetallada/cancer-de-pulmon-no-microcitico-celulas-no-pequenas-what-is-non-small-cell-lung-cancer> (consultado 15/10/16).
61. Howington JA, Blum MG, Chang AC, Balekian AA, Murthy SC. Treatment of stage I and II non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013;143:e278S-313S.
62. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a metaanalysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *BMJ* 1995;311:899-909.
63. Socinski MA, Evans T, Gettinger S, Hensing TA, VanDam Sequist L *et al.* Treatment of Stage IV Non-small Cell Lung Cancer: Diagnosis and Management of Lung Cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2013 May; 143(5 Suppl): e341S-e368S.
64. Masters GA, Temin S, Azzoli CG, Giaccone G, Baker S Jr, Brahmer JR *et al.* Systemic Therapy for Stage IV Non–Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. Systemic Therapy for Stage IV Non–Small-

---

Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2015;33:3488-515.

65. Quoix E, Zalcman G, Oster JP, Westeel V, Pichon E, Lavolé A *et al.* Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: IFCT-0501 randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 2011; 378:1079-1088.

66. Ettinger DS, Wood DE, Akerley W, Bazhenova LA, Borghaei H, Camidge DR *et al.* NCCN Guidelines Insights: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 4.2016. *J Natl Compr Canc Netw.* 2016;14:255-64.

67. Patel JD, Socinski MA, Garon EB, Reynolds CH, Spigel DR, Olsen MR *et al.* PointBreak: A randomized phase III study of pemetrexed plus carboplatin and bevacizumab followed by maintenance pemetrexed and bevacizumab versus paclitaxel plus carboplatin and bevacizumab followed by maintenance bevacizumab in patients with stage IIIB or IV nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2013;31:4349-4357.

68. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E *et al.* Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): A multicentre, open-label, randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012; 13:239-246.

69. Inoue A, Kobayashi K, Maemondo M, Sugawara S, Oizumi S, Isoe H *et al.* Updated overall survival results from a randomized phase III trial comparing gefitinib with carboplatin paclitaxel for chemo-naïve non-small cell lung cancer with sensitive EGFR gene mutations (NEJ002). *Ann Oncol.* 2013;24:54-9.

70. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, O'Byrne K, Hirsh V, Mok T *et al.* Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol.* 2013;31:3327-34.

- 
71. Solomon BJ, Mok T, Kim DW, Wu YL, Nakagawa K, Mekhail T *et al.* First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med.* 2014;371:2167-77.
72. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Rodrigues-Pereira J, 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;22:1589-97.
73. Garassino MC, Martelli O, Broggini M, Farina G, Veronese S, Rulli E *et al.* Erlotinib versus docetaxel as second-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer and wild-type EGFR tumours (TAILOR): A randomized controlled trial. *Lancet Oncol.* 2013;14:981-8.
74. Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O, Prabhash K, Syrigos KN, Goksel T *et al.* Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): A multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet.* 2014;384:665-73.
75. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, *et al.* Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2015;373:1627-39.
76. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leigh N, Balmanoukian AS, Eder JP *et al.* Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2015;372:2018-28.
77. Reck M, Kaiser R, Mellemaard A, Douillard JY, Orlov S, Krzakowski M *et al.* Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (Lume-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2014;15:143-55.
78. Ficha técnica del medicamento. Disponible en:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000564/WC500025611.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000564/WC500025611.pdf) (Consultado 15/10/16).

- 
79. 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.
80. Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, Kim JH, Krzakowski M, Laack E *et al.* Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2009; 374:1432-40.
81. Paz-Ares L, de Marinis F, Dediu M, Thomas M, Pujol JL, Bidoli P *et al.* Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2012;13:247-55.
82. Provencio RM. Estudios de utilización de medicamentos. *Rev Neurol.* 1996;24:397-399.
83. Arnau JM. Estudios de utilización de medicamentos. *Atención Primaria* 1997;20 (Supl. 1):72-76.
84. Gené J, Catalán A, Martín A, Cano JF. Utilización de medicamentos en Atención Primaria. En Martín A, Cano JF eds. *Atención Primaria. Conceptos, organización y práctica clínica.* 5ª ed. Madrid; 2003.
85. Álvarez Luna F. Farmacoepidemiología. Estudios de Utilización de Medicamentos. Parte I: Concepto y metodología. *Seguim Farmacoter.* 2004;2:129-36.
86. Picaza E, Agustín M<sup>a</sup> J, Varela I, Alonso V, Idoipe-Tomás A. Estudio retrospectivo de la efectividad y seguridad de pemetrexed en mesotelioma pleural maligno y cáncer de pulmón no microcítico. *Atención Farmacéutica.* 2008;10:2:73-78.
87. Villanueva-Herraiz S, Ortega-García MP, Camps-Herrero C, Blasco-Segura P. Estudio de utilización de pemetrexed en el cáncer de pulmón no microcítico. *Farm Hosp.* 2010;34:194-203.

- 
88. 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;45:2298-2303.
89. Fleeman N, Bagust A, McLeod C, Greenhalgh J, Boland A, Dundar Y *et al.* Pemetrexed for the first-line treatment of locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *Health Technol Assess.* 2010;14 (Suppl 1):47-53.
90. Isla D, González-Rojas N, Nieves D, Brosa M, Finnen HW. Treatment patterns, use of resources, and costs of advanced non-small-cell lung cancer patients in Spain: results from a Delphi panel. *Clin Transl Oncol.* 2011;13:460-71.
91. Greenhalgh J, McLeod C, Bagust A, Boland A, Fleeman N, Dundar Y *et al.* Pemetrexed for the maintenance treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *Health Technol Assess.* 2010;14 (Suppl. 2):33-9.
92. Cataldo VD, Gibbons DL, Pérez-Soler R, Quintás-Cardama A. Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer with Erlotinib or Gefitinib. *N Engl J Med* 2011;364:947-55.
93. Thongprasert S, Duffield E, Saijo N, Wu YL, Yang JC, Chu DT *et al.* Health-Related Quality-of-Life in a Randomized Phase III First-Line Study of Gefitinib Versus Carboplatin/Paclitaxel in Clinically Selected Patients from Asia with Advanced NSCLC (IPASS). *J Thorac Oncol.* 2011;6:1872-80.
94. Kato T, Yoshioka H, Okamoto I, Yokoyama A, Hida T, Seto T *et al.* Afatinib versus cisplatin plus pemetrexed in Japanese patients with advanced non-small cell lung cancer harboring activating EGFR mutations: Subgroup analysis of LUX-Lung 3. *Cancer Sci.* 2015;106:1202-1211.
95. Ulahannan SV, Brahmer JR. Antiangiogenic Agents in Combination with Chemotherapy in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancer Investigation* 2011;29:325-337.

- 
96. Hong J, Kyung SY, Lee SP, Park JW, Jung SH, Lee JI *et al.* Pemetrexed versus gefitinib versus erlotinib in previously treated patients with non-small cell lung cancer. *Korean J Intern Med.* 2010;25:294-300.
97. Instrumentos para la lectura crítica. Herramienta de análisis de revisiones sistemáticas. Critical Appraisal Skills Programme Español. Disponible en: <http://www.redcaspe.org/herramientas/instrumentos> (consultado 15/10/16).
98. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C *et al.* Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol.* 2007;7:10.
99. Ettinger DS, Akerley W, Bepler G, Blum MG, Chang A, Cheney RT *et al.* Non-small cell lung cancer. *J Natl Compr Canc Netw.* 2010;8:740-801.
100. Felip E, Garrido P, Trigo JM, López-Brea M, Paz-Ares L, Provencio M *et al.* SEOM guidelines for the management of non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Clin Transl Oncol.* 2009;11:284-9.
101. Pemetrexed en CPNM no escamoso Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía. Informe GENESIS versión 3.0. Disponible en: [http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/index.php?option=com\\_content&view=article&id=16&Itemid=19](http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/index.php?option=com_content&view=article&id=16&Itemid=19) (consultado 15/10/16).
102. Belani CP, Brodowicz T, Ciuleanu TE, Krzakowski M, Yang SH, Franke F *et al.* Quality of life in patients with advanced non-small-cell lung cancer given maintenance treatment with pemetrexed versus placebo (H3E-MC-JMEN): results from a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2012;13:292-99.
103. Gronberg BH, Bremnes RM, Flotten O, Amuelasen T, Brunsvig PF, Hjelde HH *et al.* Phase III study by the Norwegian lung cancer study group: pemetrexed plus carboplatin compared with gemcitabine plus carboplatin as first-line chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27:3217-24.
104. Novello S, Pimentel FL, Douillard JY, O'Brien M, von Pawel J, Eckardt J *et al.* Safety and resource utilization by non-small cell lung cancer histology: results from the



---

randomized phase III study of pemetrexed plus cisplatin versus gemcitabine plus cisplatin in chemo-naïve patients with advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2010;5:1602-8.

105. Rodrigues-Pereira J, Kim JH, Magallanes M, Lee DH, Wang J, Ganju V *et al.* A randomized phase 3 trial comparing pemetrexed/carboplatin and docetaxel/carboplatin as first-line treatment for advanced, nonsquamous non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2011;6:1907-14.

106. Socinski MA, Raju RN, Stinchcombe T, Kocs DM, Couch LS, Barrera D *et al.* Randomized phase II trial of pemetrexed and carboplatin with or without enzastaurin versus docetaxel and carboplatin as first-line treatment of patients with stage IIIB/IV non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2010;5:1963-69.

107. Al-Saleh K, Quinton C, Ellis PM. Role of pemetrexed in advanced non-small-cell lung cancer: meta-analysis of randomized controlled trials, with histology subgroup analysis. *Curr Oncol.* 2012;19:9-15.

108. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ *et al.* The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A Quality-of-Life Instrument for Use in International Clinical Trials in Oncology. *J Natl Cancer Inst.* 1993;85:365-376.

109. Agullo-Ortuno MT, Lopez-Rios F, Paz-Ares L. Lung cancer genomic signatures. *J Thorac Oncol.* 2010;5:1673-91.

110. Lung Cancer Symptom Scale (LCSS). American Thoracic Society. Disponible en: <http://qol.thoracic.org/sections/instruments/ko/pages/lcss.html> (consultado 15/10/16).

111. Gridelli C, Ardizzoni A, Ciardiello F, Hanna N, Heymach JV, Perrone F *et al.* Second-line treatment of advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2008;3:430-40.

112. Tassinari D, Carloni F, Santelmo C, Tamburini E, Lazzari Agli L, Tombesi P *et al.* Second line treatments in advanced platinum-resistant non small cell lung cancer. A critical review of literature. *Reviews on Recent Clinical Trials.* 2009;4:27-33.

- 
113. Santos-Ramos B, Fernández-Fernández R, Marin-Gil R, Espinosa-Bosch M, Peiró-Moreno S, Pérez-Guerrero C *et al.* Use of monoclonal antibodies for metastatic colorectal cancer in the andalusian public health system. *Int J Clin Pharm.* 2013;35:550-3.
114. Erlotinib monotherapy for maintenance treatment of non-small-cell lung cancer. The National Institute for Health and Care Excellence guidances. Technology appraisal guidance [TA227]. Disponible en:  
<https://www.nice.org.uk/guidance/ta227/chapter/1-Guidance> (consultado 15/10/16).
115. Zappa C, Mousa SA. Non-small cell lung cancer: current treatment and future advances. *Transl Lung Cancer Res.* 2016;5:288-300.
116. Hu X, Pu K, Feng X, Wen S, Fu X, Guo C, He W *et al.* Role of Gemcitabine and Pemetrexed as Maintenance Therapy in Advanced NSCLC: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS One.* 2016;11:e0149247.
117. Di BS, Wei KP, Tian JH, Xiao XJ, Li Y, Zhang XH *et al.* Effectiveness and safety of pemetrexed versus docetaxel as a treatment for advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15:3419-24.
118. Sheng J, Yang Y, Ma Y, Yang B, Zhang Y, Kang S *et al.* The efficacy of combining antiangiogenic agents with chemotherapy for patients with advanced non-small cell lung cancer who failed first-line chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015;10:e0127306.
119. Weiss GJ, Rosell R, Fossella F, Perry M, Stahel R, Barata F *et al.* The impact of induction chemotherapy on the outcome of second-line therapy with pemetrexed or docetaxel in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2007;18:453-60.
120. Chouaïd C, Crequit P, Borget I, Vergnenegre A. Economic evaluation of first-line and maintenance treatments for advanced non-small cell lung cancer: a systematic review. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2014;7:9-15.

---

121. Tièche CC, Peng RW, Dorn P, Froment L, Schmid RA, Marti TM. Prolonged pemetrexed pretreatment augments persistence of cisplatin-induced DNA damage and eliminates resistant lung cancer stem-like cells associated with EMT. *BMC Cancer*. 2016;16:125.

