



Universidad de Granada

**EVOLUCIÓN DE LA CALIDAD Y LOS
RESULTADOS DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS
EN CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO
PUBLICADOS ENTRE 2000-2012,
IMPLICACIONES CLÍNICAS Y
REPERCUSIONES EN COSTE-EFECTIVIDAD**

Tesis doctoral para aspirar al grado de doctor presentada por

Cristina Fernández López

Bajo la dirección de los doctores

José Expósito Hernández

Miguel Ángel Calleja Hernández

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales

Autora: Cristina Fernández López

ISBN: 978-84-9163-405-8

URI: <http://hdl.handle.net/10481/47955>



Universidad de Granada



La doctoranda Cristina Fernández López y, los directores de la tesis Dr. D José Expósito Hernández y, Dr. D Miguel Ángel Calleja Hernández, garantizamos, al firmar ésta tesis doctoral, que el trabajo ha sido realizado por el doctorando bajo la dirección de estos directores y hasta donde nuestro conocimiento alcanza, en la realización del trabajo se han respetado los derechos de otros autores al ser citados, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

Granada, 15 de Junio de 2017

Directores de la tesis

Fdo.: José Expósito Hernández

Fdo.: Miguel Ángel Calleja Hernández

Doctoranda

Fdo.: Cristina Fernández López

*A mi madre,
la mujer de vida*

AGRADECIMIENTOS

Han sido muchas las personas que han colaborado en que este trabajo llegara a buen puerto. No tengo palabras suficientes para mostraros mi más sincero agradecimiento.

En primer lugar me gustaría agradecer a mis directores el Dr. José Expósito y el Dr. Miguel Ángel Calleja, su apoyo, dedicación y trabajo en el desarrollo de esta tesis. Espero haber estado a la altura.

Gracias a todos los grandes profesionales y mejores personas que me han regalado su ayuda y tiempo, Juan Pedro Arrebola, Manuela Expósito, Jaime Spin, Inmaculada Vallejo sin vosotros no hubiera sido posible. Gracias a Ana Moreno por su inestimable ayuda con el (para mí) insufrible mundo del papeleo.

Gracias a mis compañeros del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario San Cecilio de Granada, por lo buenos momentos y por haberme enseñado tanto. Especial agradecimiento a Salva, Susana, Cris, Celia, Fernan, Lola, Aurora, Vero, Silvia, gracias por ser mi familia en Granada. Y por supuesto no podía faltar darle las gracias a Cata, mi coR eterna, no podía haber tenido mejor compañera de residencia. Gracias por cubrirme unas cuantas veces para que yo pudiera avanzar en este proyecto, y por tantas otras cosas que ya sabes y que yo nunca sabré cómo agradecerte.

Gracias a mis compañeras Inmaculada, Raquel, Carolina y Almudena del Servicio de Farmacia de la Dirección Asistencial Centro de Madrid, por darme la oportunidad de trabajar con vosotras y ayudarme a crear las bases de un futuro. Os debo mucho. En especial a ti Inma, por tu apoyo y fuerza en los buenos y malos momentos.

Gracias a mis compañeros Ana, María José, Lucía y Carlos del Servicio de Farmacia de la Dirección Asistencial NorOeste de Madrid. Gracias por todas las oportunidades, consejos, risas y sobre todo por aguantarme en la recta final... os debo muchos desayunos.

Gracias a Yannick, por sus consejos (aunque no siempre sepa recibirlos), pero sobre todo por conocerme tan bien, cuidarme como nadie y hacer que la vida sea tan fácil, tan feliz. Al final resultó que Granada fue la mejor decisión de mi vida.

Gracias a mi familia y amigos, por ayudarme a crecer cada día, por las risas y los abrazos.

Pero sobre todo gracias a mis padres Roberto y Enedina, por haberme enseñado tanto, porque nada de esto sería posible sin vosotros, porque no podría estar más orgullosa de ser vuestra hija. Sinceramente, nunca pensé que tendría las fuerzas de terminar esta tesis, va por ti mamá, sé que te haría inmensamente feliz.

ABREVIATURAS

ACE: Análisis coste-efectividad

AEMPS: Agencia Española del Medicamento

AISCP: International Association for the Study of Lung Cancer

ALK: Quinasa del linfoma anaplásico

ASCO: American Society of Clinical Oncology

ASR: Incidencia Estandarizada por Edad

ATP: adenosina trifosfato

BSC: Best Supportive Care

CEI: Coste-efectividad incremental

CP: Cáncer de pulmón

CPM: Cáncer de pulmón microcítico

CPNM: Cáncer de pulmón no microcítico

ECC: Ensayo clínico controlado

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

EECC: Ensayos clínicos

EGFR: Receptor del factor de crecimiento epidérmico

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

ESMO: European Society of Medical Oncology

FDA: Food and Drug Administration

FE: Frontera eficiente

FI: Factor de impacto

GC: Glucocorticoide

IARC: International Agency for Research on Cancer

ITT: Intención de tratar

JCR: Journal Citation Report

LCC: Carcinoma de células grandes

NNK: incluyendo 4- (metilnitrosamino) - 1 (3 - piridil) - 1 - butanona

OMS: Organización Mundial de la Salud

PAI: Proceso asistencial integrado

PD: Receptor de muerte programada

PDL: Ligando de Receptor de muerte programada

PS: Performance Status

QoL: Calidad de vida

QT: Quimioterapia

RC: Respuesta completa

RCEI: Ratio coste-efectividad incremental

RP: Respuesta parcial

RT: Radioterapia

SG: Supervivencia Global

SLP: Supervivencia Libre de Progresión

TKI: Inhibidor de la tirosin quinasa

TNM: Tumor, ganglio, metástasis

TSNA: N-nitrosaminas específicas del tabaco

ÍNDICE DE CONTENIDO

RESUMEN	21
INTRODUCCIÓN	23
1. EPIDEMIOLOGÍA Y RELEVANCIA CLÍNICA: CÁNCER DE PULMÓN COMO PROBLEMA DE SALUD PÚBLICA.....	24
1.1. Incidencia del cáncer de pulmón	24
1.2. Mortalidad del cáncer de pulmón.....	25
1.3. Supervivencia del cáncer de pulmón	27
1.4. Patrón diferencial entre hombres y mujeres	28
1.5. Tendencias en incidencia y mortalidad del cáncer de pulmón en España y Europa.....	29
2. ETIOLOGÍA DEL CÁNCER DE PULMÓN	31
2.1. Factores relacionados con un aumento del riesgo del cáncer de pulmón.....	31
2.1.1. Tabaquismo.....	31
2.1.2. Exposición pasiva al humo del tabaco.....	34
2.1.3. Exposición al radón	34
2.1.4. Exposición ocupacional.....	35
2.1.5. Contaminación del aire.....	35
2.1.6. Edad	36
2.2. Factores de relación incierta con un aumento del riesgo del cáncer de pulmón	36
2.2.1. Factores genéticos	36
2.2.2. Presencia de enfermedades pulmonares benignas	37
2.2.3. Cáncer de pulmón en nunca fumadores.....	37
3. CLASIFICACIÓN DEL CÁNCER DE PULMÓN.....	38

3.1.	Cáncer de pulmón de células pequeñas o microcítico	40
3.2.	Cáncer de pulmón de células no pequeñas o no microcítico.....	40
3.2.1.	Carcinoma de células escamosas o epidermoide.....	42
3.2.2.	Adenocarcinoma.....	43
3.2.3.	Carcinoma adenoescamoso	44
3.2.4.	Carcinoma de células grandes.....	44
4.	ABORDAJE DEL CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO	45
4.1.	Estadificación del cáncer de pulmón no microcítico	46
4.2.	Tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico	50
4.2.1.	Tratamiento de CPNM Estadio IV	50
4.2.1.1.	Pacientes sin mutaciones EGFR o reordenamientos en ALK.....	50
4.2.1.2.	Pacientes con PS \geq 2	55
4.2.1.3.	Quimioterapia de mantenimiento	55
4.2.1.4.	Pacientes con mutaciones EGFR o traslocaciones ALK conocidas	56
4.2.1.5.	Nuevas moléculas en el tratamiento de segunda línea del CPNM avanzado.....	58
5.	EL PRECIO DEL TRATAMIENTO DEL CÁNCER.....	63
	JUSTIFICACIÓN	67
	OBJETIVOS	69
1.	OBJETIVO GENERAL.....	70
2.	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	70
	MATERIAL Y MÉTODOS	71
1.	DISEÑO DEL ESTUDIO.....	72
2.	MUESTRA Y PERÍODO DE ESTUDIO	72
3.	DESCRIPCIÓN DE LA ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA.....	72
3.1.	Definición de la pregunta de investigación.....	72
3.2.	Planificación de la búsqueda.....	72

3.3.	Consultas en base de datos	73
3.3.1.	Estrategia en Medline de Ovid	73
3.3.2.	Estrategia en Embase	74
3.3.3.	Estrategia en CRS databases NHS.....	74
3.3.4.	Estrategia en Evidence – cancer NHS	74
3.3.5.	Estrategia en TRIP database	74
3.4.	Identificación y selección de los estudios.....	74
4.	DESCRIPCIÓN DE VARIABLES.....	75
4.1.	Variables referidas al tipo de estudio y sus características	75
4.2.	Evaluación metodológica de la calidad del ECC.....	76
4.3.	Variables de evaluación de resultados clínicos.....	77
5.	EXTRACCIÓN Y MANEJO DE LOS DATOS DE LOS ESTUDIOS.....	78
6.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	79
7.	EVALUACIÓN ECONÓMICA	80
	RESULTADOS	83
1.	RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA	84
2.	CARACTERÍSTICAS DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS SELECCIONADOS.....	85
2.1.	Análisis del tamaño muestral	86
2.2.	Análisis descriptivo de los esquemas quimioterápicos estudiados	88
2.3.	Análisis de la conclusión emitida en los ensayos clínicos.....	90
2.4.	Análisis de la evaluación de la Calidad de vida (QoL).....	91
2.5.	Análisis de la calidad de los ensayos clínicos.....	92
2.6.	Revistas y su factor de impacto	93
3.	TENDENCIA EN LA SUPERVIVENCIA GLOBAL.....	94
4.	TENDENCIA EN LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN.....	96
5.	FACTORES QUE INFLUYERON EN LA MEDIANA DE SUPERVIVENCIA GLOBAL.....	97

6.	FACTORES QUE INFLUYERON EN LA MEDIANA DE SUPERVICENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN.....	99
7.	EVALUACIÓN ECONÓMICA.....	100
7.1.	Análisis de coste-efectividad en pacientes sin mutaciones EGFR o desconocida.....	101
7.2.	Análisis de coste-efectividad en pacientes con presencia de mutaciones EGFR.....	106
	DISCUSIÓN.....	113
1.	ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS.....	114
1.1.	Análisis del número de ensayos clínicos incluidos en el estudio.....	115
1.2.	Análisis del tamaño de muestra de los ensayos clínicos.....	115
1.3.	Análisis de los esquemas de tratamiento utilizados en los ensayos clínicos.....	116
1.4.	Análisis de las conclusiones emitidas en los ensayos clínicos.....	118
1.5.	Análisis de la calidad de los ensayos clínicos.....	120
1.6.	Análisis de las variables principales utilizadas en los ensayos clínicos.....	121
2.	ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS EN LOS ENSAYOS CLÍNICOS.....	124
2.1.	Análisis de la Supervivencia Global obtenida en los ensayos clínicos ..	124
2.2.	Análisis de la Supervivencia Libre de Progresión obtenida en los ensayos clínicos.....	129
2.3.	Análisis de la Calidad de Vida obtenida en los ensayos clínicos.....	131
3.	EVALUACIÓN ECONÓMICA.....	132
3.1.	Análisis de coste-efectividad en pacientes sin mutaciones EGFR o desconocida.....	134
3.2.	Análisis de coste-efectividad en pacientes con mutaciones EGFR.....	137
3.3.	El elevado coste de los nuevos tratamientos contra el cáncer.....	139

4. LIMITACIONES.....	142
CONCLUSIONES.....	145
BIBLIOGRAFÍA.....	149
ANEXOS.....	177
Anexo I: Hoja de recogida de datos.....	178
Anexo II: Ensayos clínicos Fase III incluidos.....	179
Anexo III: Precio (PVP) de las presentaciones de los antineoplásicos incluidos en los ECC por año de publicación.....	190

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Incidencia y mortalidad del cáncer de pulmón en el mundo.....	30
Tabla 2. Clasificación histológica del CPNM de la Organización Mundial de la Salud/International Association for the Study of Lung Cancer	41
Tabla 3. Sistema Internacional de Estadificación TNM 2009 de cáncer de pulmón (7ª edición).....	47
Tabla 4. Sistema Internacional de Estadificación TNM 2009 de cáncer de pulmón (7ª edición).....	49
Tabla 5. Escala ECOG e Índice de Karnofsky.....	76
Tabla 6. Escala de Ferguson modificada	77
Tabla 7. Características de los 76 ensayos seleccionados (por brazo de estudio)	85
Tabla 8. Fármacos utilizados en los ensayos clínicos publicados entre 2000-2012 (orden alfabético).....	88
Tabla 9. Los 22 esquemas de tratamiento más utilizados en los estudios seleccionados.....	89
Tabla 10. Relación del número de artículos publicados por revista y su correspondiente factor de impacto.....	93
Tabla 11. Tipos de quimioterapia y resultados de eficacia (por brazo activo de tratamiento)	95
Tabla 12. Análisis multivariante de las variables relacionadas con un aumento de la mediana de supervivencia global (Regresión lineal múltiple)	98
Tabla 13. Análisis multivariante de las variables relacionadas con un aumento de la mediana de supervivencia libre de progresión (Regresión lineal múltiple)	100

Tabla 14. Esquemas de tratamiento incluidos en la evaluación económica	101
Tabla 15. Costes, resultados (SG, meses) y análisis coste-efectividad de los siete esquemas de tratamiento seleccionados estudiados en los ECC en el tratamiento de pacientes con CPNM EGFRmut -.....	104
Tabla 16. Costes, resultados (años de vida ganados, AVG) y análisis coste-efectividad de los siete esquemas de tratamiento seleccionados estudiados en los ECC en el tratamiento de pacientes con CPNM EGFRmut -	105
Tabla 17. Costes, resultados (SG, meses) y análisis coste-efectividad de los siete esquemas de tratamiento seleccionados estudiados en los ECC en el tratamiento de pacientes con CPNM EGFRmut +	109
Tabla 18. Costes, resultados (años de vida ganados, AVG) y análisis coste-efectividad de los siete esquemas de tratamiento seleccionados estudiados en los ECC en el tratamiento de pacientes con CPNM EGFRmut +	109
Tabla 19. Costes, resultados (años de vida ganados, AVG) y análisis coste-efectividad de los siete esquemas de tratamiento seleccionados estudiados en los ECC en el tratamiento de pacientes con CPNM EGFRmut +	110

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Distribución mundial de la incidencia estandarizada por edad (ASR) por 100.000 habitantes, para el cáncer de pulmón en hombres, 2012	24
Figura 2. Distribución mundial de la incidencia estandarizada por edad (ASR) por 100.000 habitantes, para el cáncer de pulmón en mujeres, 2012.....	25
Figura 3. Incidencia y mortalidad del cáncer de pulmón en el mundo	27
Figura 4. Evolución en el tratamiento del cáncer de pulmón en las últimas décadas ...	46
Figura 6.....	84
Figura 5. Diagrama de flujos del proceso de selección de los estudios.....	84
Figura 7. Relación entre el año de publicación y la mediana de supervivencia global. Cada círculo representa un brazo de un ensayo clínico.	96
Figura 8. Relación entre el año de publicación y la mediana de supervivencia libre de progresión. Cada círculo representa un brazo de un ensayo clínico.....	97
Figura 9. Representación gráfica de los costes y resultados (supervivencia global) de los esquemas de tratamiento estudiados en pacientes EGFRmut -	102
Figura 10. Representación gráfica de los costes y resultados (supervivencia global) de los esquemas de tratamiento estudiados en pacientes EGFRmut +	107
Figura 11. Representación gráfica de los costes y resultados (supervivencia libre de progresión) de los esquemas de tratamiento estudiados en pacientes EGFRmut + ...	108

RESUMEN

El objetivo de este trabajo fue analizar las tendencias de los resultados de eficacia y las características de los ensayos controlados de fase III publicados en cáncer de pulmón no microcítico avanzado publicados entre 2000 y 2012, así como realizar una evaluación económica de los esquemas más estudiados en los ensayos.

Se realizó una búsqueda bibliográfica estructurada de la que se seleccionaron 76 ensayos de un total de 122 resultados de la búsqueda. Durante el período de estudio, el número de pacientes asignados al azar por ensayo ha aumentado en 14 por año ($p = 0,178$). El tamaño de la muestra sí aumentó significativamente en los ensayos que incluían agentes dirigidos contra dianas moleculares (460,1 frente a 740,8 pacientes, $p = 0,009$), y en aquellos que incluían pacientes con buen *performance status* (675,3 vs 425,6, $P = 0,003$). La calidad de vida se evaluó en 46 ensayos (60,5%), y sólo se encontraron mejoras significativas en 10 de ellos (21,7%). Los regímenes basados en platino fueron los más frecuentemente investigados (86,8% de los ensayos). Los agentes dirigidos contra dianas moleculares fueron estudiados en un 25,0% de los brazos de estudio, y el porcentaje de ensayos que incluyeron estos agentes aumentó de forma significativa cada año. La mediana de la supervivencia global (intervalo intercuartílico) fue de 9,90 (3,5) meses con un aumento de 0,384 meses por año de publicación ($p < 0,001$). Una mejora estadísticamente significativa en la mediana de supervivencia global se obtuvo en sólo 13 (18,8%) ensayos. Un total de 41 ensayos (53,9%) concluyeron que el resultado del estudio fue positivo, a pesar de que sólo 25 de éstos (61%) consiguieron un resultado estadísticamente significativo. La supervivencia global fue estadísticamente significativa en 16 (39%) de los ensayos que concluyeron que su resultado fue positivo. La mediana de supervivencia libre de progresión (intervalo intercuartílico) fue de 4,9 (1,9) meses, con un aumento no significativo de 0,026 meses al año ($p > 0,05$). En pacientes sin presencia de mutación EGFR los esquemas basados en cisplatino resultaron más coste-efectivos que los basados en carboplatino. La elección del agente de tercera generación resultó ser vinorelbina -> gemcitabina -> docetaxel. En pacientes con presencia de mutación EGFR

gefitinib resultó ser más coste-efectivo que erlotinib, si bien ambos agentes superaron los 30.000 €/AVG.

Ha habido una continua pero modesta mejora en la supervivencia de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico avanzado entre los años 2000-2012. El uso de la supervivencia global en los ensayos clínicos como medida principal del beneficio está disminuyendo a favor del uso de variables subrogadas como la supervivencia libre de progresión, así como la magnitud del beneficio considerado clínicamente relevante. Nuevas metas, enfoques estratégicos y mejoras en la metodología serán esenciales en futuras investigaciones. Con el aumento en los costes del tratamiento del cáncer, serán necesarias más investigaciones para ponderar el beneficio con el coste de los nuevos agentes en el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico avanzado.

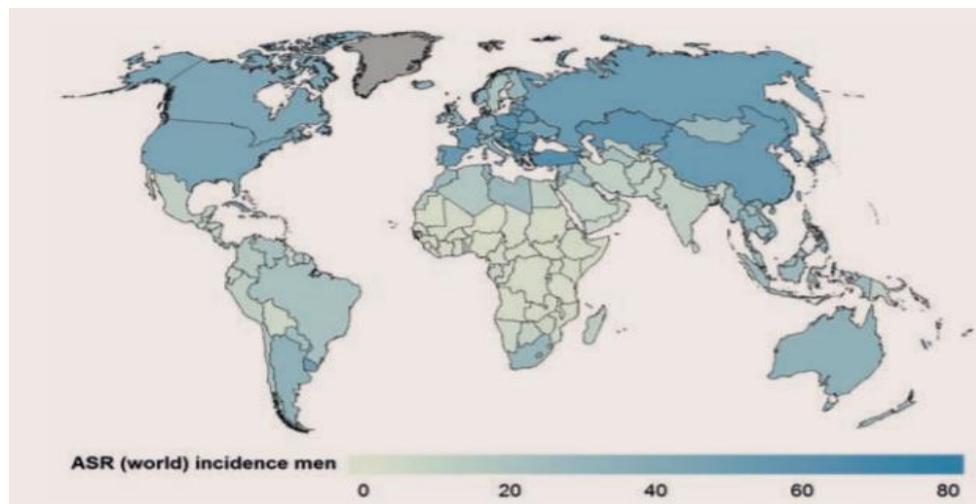
INTRODUCCIÓN

1. EPIDEMIOLOGÍA Y RELEVANCIA CLÍNICA: CÁNCER DE PULMÓN COMO PROBLEMA DE SALUD PÚBLICA

1.1. Incidencia del cáncer de pulmón

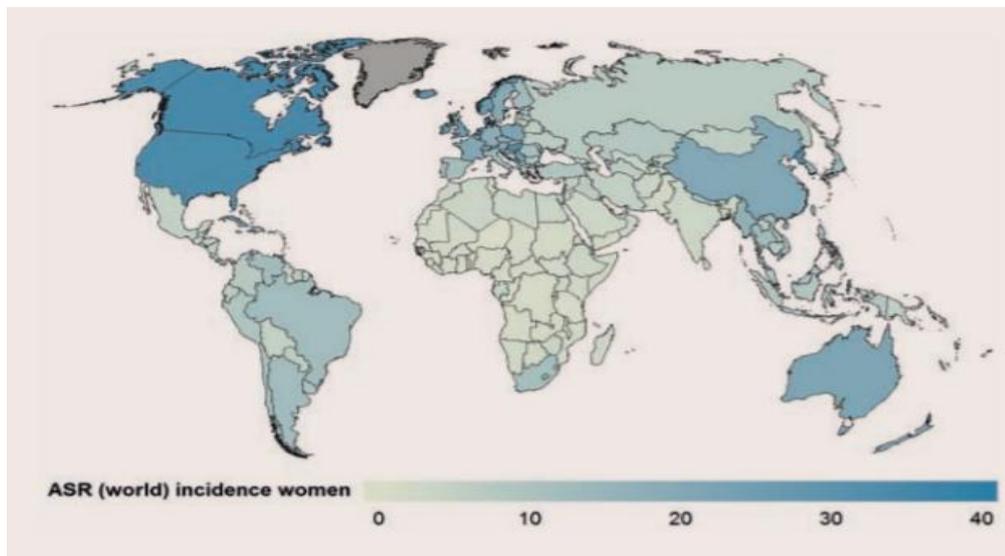
El cáncer de pulmón (CP) ha sido el cáncer más común en el mundo durante varias décadas. Se calcula que en 2012 se detectaron 1,8 millones de nuevos casos (12,9% del total), y casi 1,6 millones de muertes (20% del total de muertes por cáncer¹). La enfermedad sigue siendo el cáncer más común en los hombres de todo el mundo (1,2 millones, 16,7% del total), con las tasas de incidencia estandarizadas por edad más elevadas en Europa Central y Oriental (53,5 por 100.000 habitantes) y Asia oriental (50,4 por 100.000 habitantes), así como tasas de incidencia bajas en África central y occidental (2,0 y 1,7 por 100.000 habitantes, respectivamente). En las mujeres, las tasas de incidencia son generalmente más bajas y el patrón geográfico es un poco diferente, reflejando principalmente diferentes exposiciones históricas al tabaquismo. Así, las tasas más altas se encuentran en América del Norte (33,8 por 100.000 habitantes) y Europa septentrional (23,7 por 100.000 habitantes), con una tasa relativamente alta en Asia oriental (19,2 por 100.000 habitantes) y las más bajas en África occidental y media (1,1 y 0,8 por 100.000 habitantes, respectivamente¹).

Figura 1. Distribución mundial de la incidencia estandarizada por edad (ASR) por 100.000 habitantes, para el cáncer de pulmón en hombres, 2012



Fuente: World Cancer Report 2014. Edited by Stewart BW, Wild CP. International Agency for Research on Cancer (IARC). Organización mundial de la salud (OMS).

Figura 2. Distribución mundial de la incidencia estandarizada por edad (ASR) por 100.000 habitantes, para el cáncer de pulmón en mujeres, 2012



Fuente: World Cancer Report 2014. Edited by Stewart BW, Wild CP. International Agency for Research on Cancer (IARC). Organización mundial de la salud (OMS).

En España, los tumores más frecuentemente diagnosticados para la población general en el año 2012 fueron el cáncer de colon (32.240 casos nuevos), seguido del cáncer de próstata (27.853 casos nuevos), pulmón (26.715 casos nuevos), mama (25.215 casos nuevos) y vejiga (13.789 casos nuevos). Sin embargo, si fragmentamos la incidencia de los distintos tumores por sexo, los casos que más frecuentemente se diagnosticaron en varones en España en 2012 fueron el cáncer de próstata (27.853 casos nuevos), pulmón (21.780 casos nuevos), el cáncer de colon (19.261 casos nuevos), el cáncer de vejiga (11.584 casos nuevos) y el cáncer gástrico (4.866 casos nuevos). La incidencia de estos tumores continuará aumentando en los próximos años. Sin embargo, en mujeres los tumores más frecuentemente diagnosticados en España en 2012 fueron, por este orden, el cáncer de mama (25.215 casos nuevos), colon (12.979 casos nuevos), útero (5.121 casos nuevos), pulmón (4.935 casos nuevos) y ovario (3.236 casos nuevos)².

1.2. Mortalidad del cáncer de pulmón

El CP es la causa más común de muerte por cáncer en todo el mundo, se estima que es responsable de casi una de cada cinco muertes por cáncer (1,59 millones de muertes en 2012, el 19,4% del total). Debido a su alta mortalidad (la relación global de

mortalidad e incidencia es de 0,87) y la relativa falta de variabilidad en la supervivencia en diferentes regiones del mundo, los patrones geográficos de mortalidad siguen de cerca a los de la incidencia¹.

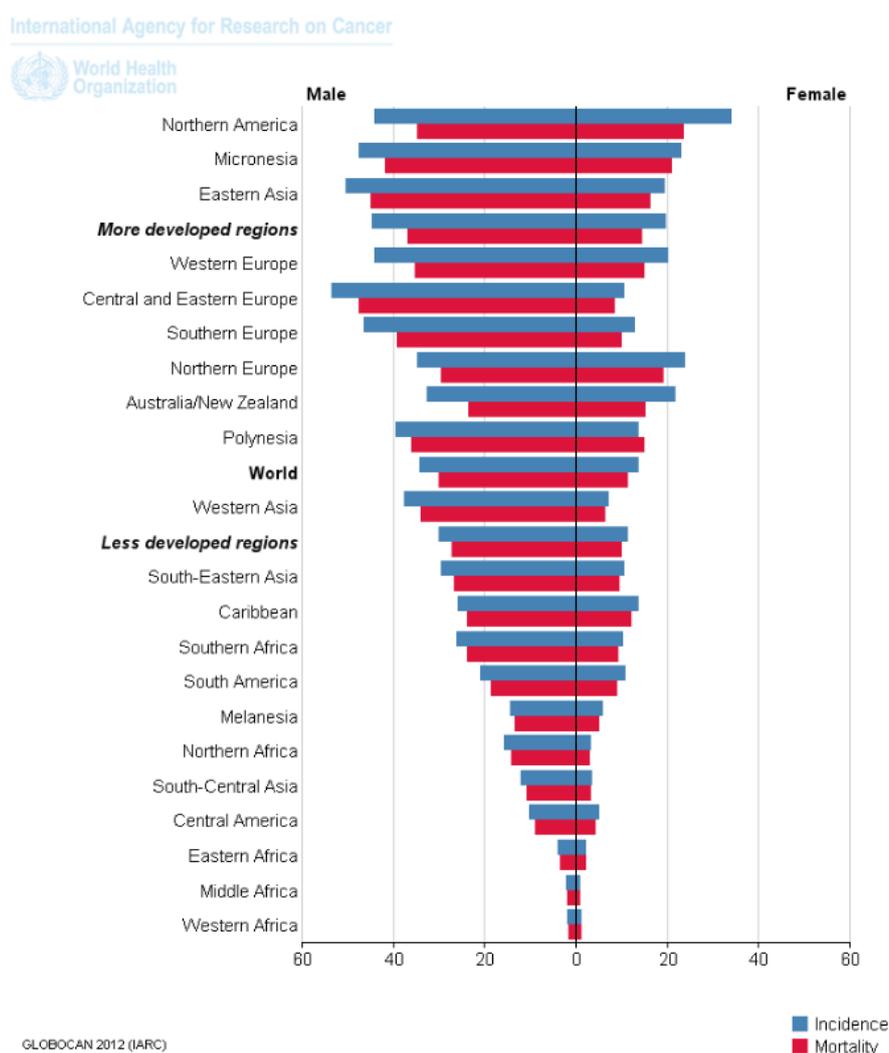
De acuerdo con los datos de la Red Española de Registros de Cáncer, el cáncer es ya la segunda causa de muerte después de las enfermedades del aparato circulatorio en la población general española y la primera causa de muerte en varones en España. En 2012, 3 de cada 10 muertes en varones y 2 de cada 10 en mujeres en España fueron a causa del cáncer³.

El CP fue la primera causa de muerte por cáncer en la población general en el año 2012 en España (21.118 fallecimientos), le siguen las muertes por cáncer de colon (14.700 muertes), seguidos a una gran distancia del cáncer de mama (6.075 muertes), cáncer de páncreas (5.720 casos) y de próstata (5.481 muertes). Si analizamos las causas de muerte por cáncer en función del sexo, veremos que el CP encabezó además en el año 2012 la mortalidad por tumores en varones (17.430 muertes), seguidos del cáncer de colon (8.742 muertes), próstata (5.481 muertes), vejiga (4.102 muertes) y estómago (3.335 fallecimientos). Mientras que en mujeres, el cáncer de mama fue la principal causa de muerte en el año 2012 (6.075 casos), seguido del cáncer de colon (5.985 fallecimientos), pulmón (3.688 muertes), páncreas (2.717 fallecimientos) y estómago (2.054 muertes). Es decir, el CP fue la primera causa de muerte por cáncer en varones y la tercera causa de muerte por cáncer en mujeres en España durante el año 2012².

En la Unión Europea, el CP es de lejos, la causa de muerte por cáncer más común en hombres (25,6%), seguido de cáncer colorrectal (11,5%) y cáncer de próstata (10,0%). El cáncer de mama es la primera causa de muerte por cáncer en mujeres de la Unión Europea (16,2%), seguido de CP (14,2%) y del cáncer colorrectal (12,1%)⁴. En el año 2013, la mortalidad por CP disminuyó el rededor de un 6% en los hombres de la Unión Europea comparado con el año 2009, mientras que la tasa de mortalidad en mujeres aumentó alrededor de un 7%, acercándose a los valores masculino⁵.

La alta mortalidad del CP debido a un pobre pronóstico de la enfermedad, lo que conduce a gráficas en las que la incidencia y la mortalidad son prácticamente iguales (Figura 1).

Figura 3. Incidencia y mortalidad del cáncer de pulmón en el mundo



Fuente

e: GLOBOCAN 2012. International Agency for Research on Cancer (IARC). Organización mundial de la salud (OMS)

1.3. Supervivencia del cáncer de pulmón

A pesar de los avances diagnósticos y terapéuticos, y de los esfuerzos multidisciplinares para tratar de entender los mecanismos moleculares de la enfermedad, el CP sigue siendo altamente letal, con un pronóstico de supervivencia muy malo: alrededor del 15% de los pacientes logran sobrevivir cinco años tras el diagnóstico⁶. En este sentido cabe destacar que las tasas de supervivencia a 5 años no han variado mucho en las últimas décadas: En EE.UU la tasa de supervivencia relativa a 5 años durante el período 1995–2001 para los pacientes fue de 15,7 %⁷, mientras que

durante el período de 2006-2012 la tasa relativa de supervivencia a los 5 años fue de 17,7%⁸. Así mismo, la tasa de supervivencia relativa a 5 años varía de forma notable según el estadio en el momento del diagnóstico: 49, 16 y 2 % para los pacientes con enfermedad en estadio local, regional y a distancia, respectivamente⁹.

Así mismo, según el estudio EUROCARE-5, la supervivencia varía considerablemente en los países de la UE – la más alta se registra en Austria (16,7%) y la más baja en Bulgaria (6%)- lo que sugiere la importancia del diagnóstico precoz y en estadios en los que es posible tratarlo con ciertas garantías¹⁰.

Esta marcada variabilidad geográfica y temporal del CP refleja la distribución de sus factores de riesgo, principalmente el consumo de tabaco, que constituye el agente etiológico más importante. En el conjunto de países europeos, en los hombres, España ocupaba uno de los últimos lugares en cuanto a la frecuencia de este tumor en los años 70, mientras que los países del norte y centro de Europa partían de tasas más elevadas¹¹. Sin embargo, la eficacia de la lucha contra el hábito de fumar en estos países se ha traducido en una disminución de la incidencia y la mortalidad, mientras que en el resto de los países ha seguido aumentando.

1.4. Patrón diferencial entre hombres y mujeres

El CP presenta, como ya se ha podido advertir, un patrón diferente en hombres y en mujeres. En el informe de 2015 del análisis de la situación del cáncer en España¹² elaborado por el Instituto Carlos III se evidencia que tanto la incidencia como la mortalidad son más elevadas en hombres, reflejando el retraso generacional en la incorporación al hábito de fumar entre las mujeres españolas (el consumo de tabaco en mujeres españolas no empezó hasta los años setenta¹¹) y la menor exposición a riesgos laborales de las mujeres españolas. Así mismo, la razón entre la incidencia de CP en hombres y mujeres ha descendido de forma significativa en todos los registros españoles en 10 años. En el periodo 1988-1992, la tasa de CP en hombres fue 15 veces superior a la tasa en mujeres. Sin embargo, en 2012 la razón era de 4,5 hombres por cada mujer. Lo mismo ocurre con la mortalidad, la razón varón: mujer fue de 12 en el año 1996 y de 5 en el 2012. Este dato refleja el paulatino abandono de éste hábito en

los hombres y la incorporación de las mujeres. Entre 1987 y 2003, el número de mujeres fumadoras aumentó en un 7,9% ¹².

En los países en los que se han desarrollado estrategias efectivas que fomentan el abandono del hábito tabáquico, la incidencia de nuevos casos de CP ha disminuido entre los hombres, alcanzando una meseta entre las mujeres ^{5,13}.

1.5. Tendencias en incidencia y mortalidad del cáncer de pulmón en España y Europa

En la siguiente tabla (Tabla 1) se muestran las tendencias de incidencia y mortalidad en España de cáncer con respecto al resto de Europa en hombre y mujeres.

En Europa se ha estimado que el 87% de las muertes por CP en hombres y el 84% en mujeres son atribuibles al tabaco ¹⁴. Otros factores de riesgo que se relacionan con la aparición de CP, aunque en mucha menor medida, son las exposiciones ocupacionales (como la exposición a arsénico, asbestos hidrocarburos aromáticos policíclicos como el petróleo y sus derivados) ¹⁵. Las radiaciones ionizantes (radón) ^{16,17} y la contaminación atmosférica ¹⁸, incluyendo la contaminación derivada del tráfico y la industria, también son un factor de riesgo. Todos estos factores y otros se detallan más adelante.

Tabla 1. Incidencia y mortalidad del cáncer de pulmón en el mundo

Tumor	Tendencias en los últimos 26 años	En relación a Europa...
Hombres		
PULMÓN		
Incidencia	Se mantiene o aumenta ligeramente	Intermedia alta
Mortalidad	Desde 2003 ↓ 1.3% anual	Situación intermedia
COLORRECTAL		
Incidencia	Aumenta	Intermedia alta
Mortalidad	Desde 2008 ↑ 1.8% anual	Situación intermedia
PRÓSTATA		
Incidencia	Aumenta	Intermedia baja
Mortalidad	Desde 2008 ↓ 0.3% anual	Intermedia, baja
VEJIGA		
Incidencia	Aumenta	De las más altas
Mortalidad	Sin cambios significativos	De las más altas
ESTÓMAGO		
Incidencia	Disminuye	Situación intermedia
Mortalidad	Desde 1988 ↓ 3.1% anual	Situación intermedia
Mujeres		
MAMA		
Incidencia	Disminuye desde 2002	Baja
Mortalidad	Desde 1999 ↓ 1.7% anual	La más baja de la UE
COLORRECTAL		
Incidencia	Aumenta	Situación intermedia
Mortalidad	Desde 1995 ↓ 0.9% anual	De las más bajas
PULMÓN		
Incidencia	Aumenta Baja	
Mortalidad	Desde 1999 ↑ 4.7% anual	De las más bajas
ÚTERO		
Incidencia	Discreto aumento cuerpo de útero, disminución en cáncer de cérvix	Baja en ambos casos
Mortalidad	Disminución	De las más bajas
ESTÓMAGO		
Incidencia	Disminuye	Intermedia alta
Mortalidad	Desde 2005 ↓ 1.8% anual	Situación Intermedia

La prevalencia del consumo de tabaco sigue siendo el componente más importante para predecir los casos de CP. Aunque la prevalencia de fumadores ha disminuido en toda Europa, principalmente gracias a las campañas publicitarias antitabaco y a la subida de impuestos, todavía un porcentaje muy elevado de la población europea fuma en la actualidad¹⁹. Así, Las tasas de tabaquismo han disminuido, de media, alrededor de 5 puntos porcentuales desde el año 2000, con una mayor disminución en hombres que en mujeres. En España, según refleja la Encuesta Nacional de Salud del

año 2012 el 28% de los hombres y el 20% de las mujeres mayores de 15 años son fumadores¹². La tendencia de la incidencia y mortalidad observada en las mujeres, tanto en España como en Europa, en la última década era preocupante²⁰; actualmente parece que las tasas de mujeres fumadoras están disminuyendo en la mayoría de países de la Unión Europea, incluso a un ritmo más rápido que en hombres¹⁹.

En conclusión, el CP sigue constituyendo un problema de salud pública en nuestra sociedad, en el que se conjuga una elevada incidencia, una alta morbimortalidad, y la prevalencia del consumo de tabaco, que sigue siendo el factor de riesgo más importante para predecir los casos de CP en el futuro. Por lo tanto, se pone en evidencia la necesidad de establecer estrategias encaminadas a una disminución del consumo de tabaco; así como de educar a la población en hábitos de vida más saludables.

2. ETIOLOGÍA DEL CÁNCER DE PULMÓN

2.1. Factores relacionados con un aumento del riesgo del cáncer de pulmón

Se conocen diversos factores que tienen relación con el cáncer de pulmón.

2.1.1. Tabaquismo

No cabe duda que el tabaquismo es el factor de riesgo evitable más importante de desarrollar CP, siendo el carcinógeno mejor estudiado²¹. Responsable de alrededor de una de cada diez muertes en el adulto en todo el mundo, causando alrededor de 5 millones de muertes anualmente²². En 1964, el Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos publicó un Surgeon General sobre el tabaquismo y sus efectos sobre la salud²³. A continuación se resumen los hallazgos principales: (1) El tabaquismo se asoció con un aumento del 70% de las tasas de mortalidad por edad de los hombres y un menor aumento de las tasas de mortalidad de las mujeres. (2) El tabaquismo estaba causalmente relacionado con el CP en los hombres. La magnitud del efecto del tabaquismo sobrepasó con creces todos los demás factores que conducen al CP. El riesgo de CP aumentó con la duración del tabaquismo y el número de cigarrillos

consumidos por día. El informe calculó que el fumador varón promedio tenía aproximadamente de nueve a 10 veces más riesgo de padecer CP, mientras que los fumadores más consumidores tenían al menos un riesgo de 20 veces (3). El tabaquismo se consideraba más importante que las exposiciones ocupacionales como causa de CP en la población general. (4) El consumo de cigarrillos fue la causa más importante de bronquitis crónica en los Estados Unidos. (5) Los fumadores de cigarrillos masculinos tenían mayor tasa de mortalidad por enfermedad arterial coronaria que los hombres no fumadores.

El informe concluyó: "El tabaquismo es un riesgo para la salud de suficiente importancia en Estados Unidos como para justificar medidas correctivas apropiadas". Desde la publicación del informe, el consumo anual per cápita de cigarrillos ha disminuido en los Estados Unidos, aunque esta disminución es menor en mujeres que en hombres.

La Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) ha identificado al menos 50 carcinógenos en el humo del tabaco^{24,25}. Los agentes que parecen ser especialmente preocupantes en el CP son las N-nitrosaminas específicas del tabaco (TSNA) formadas por nitrosación de la Nicotina durante el procesamiento del tabaco y durante el tabaquismo. Ocho TSNA se han descrito, incluyendo 4- (metilnitrosamino) - 1 (3 - piridil) - 1 - butanona (NNK), que se sabe induce adenocarcinoma de pulmón en animales de experimentación. Otras TSNA se han vinculado a cáncer de esófago, vejiga, páncreas, cavidad oral y laringe. De las TSNA, NNK parece ser el inductor más importante del CP. Los TSNA se suministran directamente al pulmón por inhalación del humo del tabaco²⁶.

Los carcinógenos del tabaco, como NNK, pueden unirse al ADN y crear aductos de ADN, que son fragmentos de ADN unidos covalentemente a un producto químico cancerígeno, tal como los hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP) presente en los cigarrillos. Los procesos de reparación pueden eliminar estos aductos de ADN y restaurar el ADN normal o las células con ADN dañado pueden sufrir apoptosis. El fracaso de los mecanismos normales de reparación del ADN para eliminar aductos de ADN, sin embargo, puede conducir a mutaciones permanentes. Las NNK pueden

mediar la activación de una vía de señalización que incluye la modulación de oncogenes críticos y los genes supresores de tumores que en última instancia pueden dar lugar a la proliferación celular incontrolada y a la tumorigénesis²⁷.

Uno de cada nueve fumadores desarrolla cáncer de pulmón²⁸. El riesgo relativo (RR) de CP en los fumadores a largo plazo se ha estimado de 10 a 30 veces en comparación con los no fumadores. El riesgo acumulado de CP entre los grandes fumadores puede ser tan alto como del 30% en comparación con un riesgo de por vida de menos del 1% en los nunca fumadores. El riesgo de CP es proporcional a la cantidad de consumo de cigarrillos, factores como el número de paquetes por día fumado, la edad de inicio del tabaquismo, el grado de inhalación, el contenido de alquitrán y el contenido de nicotina de los cigarrillos y el uso de cigarrillos sin filtrar, son importantes^{29,30}. Así mismo, el tabaco sigue siendo el factor de riesgo modificable más importante del CP. Se ha estimado que hasta el 20% de todas las muertes por CP podrían evitarse con la eliminación del tabaco³¹. También está claro que la susceptibilidad individual es un factor en la carcinogénesis. Aunque más del 80% de los CP se producen en personas con exposición al tabaco (fumadores o que han dejado de fumar), menos del 20% de los fumadores desarrollan CP. Esta variabilidad en la susceptibilidad al cáncer es probablemente afectada por otros factores ambientales o por predisposición genética^{32,33}.

Magnitud del efecto: aumento del riesgo, muy grande.

Diseño de los estudios: numerosos estudios de cohortes y casos y testigos prospectivos, combinados con datos cuasi experimentales que revelan que la prevalencia del tabaquismo a nivel de la población predice la cantidad de casos de cáncer a nivel de la población.

Validez interna: buena.

Congruencia: buena.

Validez externa: buena.

2.1.2. Exposición pasiva al humo del tabaco

Con base en pruebas sólidas, la exposición pasiva al humo de tabaco es una causa establecida de CP^{34,35}.

Magnitud del efecto: aumento del riesgo, magnitud pequeña. En comparación con los no fumadores no expuestos pasivamente al humo de tabaco, los no fumadores expuestos pasivamente al humo de tabaco tienen un aumento de riesgo de aproximadamente 20 % de contraer CP.

Diseño de los estudios: estudios prospectivos de cohortes y casos y controles.

Validez interna: buena.

Congruencia: buena.

Validez externa: buena.

2.1.3. Exposición al radón

Un gran número de agentes son reconocidos como agentes causales de CP, aunque para otros tantos la evidencia es mucho menor. Con base en pruebas sólidas, la exposición al radón aumenta la incidencia del CP y la mortalidad por CP^{34,35}.

Magnitud del efecto: aumento de riesgo que sigue un gradiente dosis-respuesta, con aumentos pequeños de riesgo para las concentraciones experimentadas en los hogares más en riesgo hasta aumentos mayores de riesgo para exposiciones de grado alto.

Diseño de los estudios: estudios de cohortes y de casos y controles.

Validez interna: razonable.

Congruencia: buena.

Validez externa: razonable.

2.1.4. Exposición ocupacional

Los trabajadores en contacto con asbesto (aislamientos, minería, industria textil), petróleo y sus derivados, presentan unas mayores cifras de CP. En un estudio desarrollado en Reino Unido se concluyó que la exposición a asbestos es la mayor causa entre las exposiciones ocupacionales de desarrollar CP³⁶. Así, con base a pruebas sólidas, la exposición en el lugar de trabajo a asbesto, arsénico, berilio, cadmio, cromo y níquel aumenta la incidencia y la mortalidad por CP^{34,35}.

Magnitud del efecto: aumento de riesgo, gran magnitud (más de cinco veces). Los riesgos siguen una gradiente de respuesta a la dosis con exposiciones de grado alto relacionadas con mayores aumentos de riesgo. El tabaquismo también potencia el efecto de muchos de estos carcinógenos pulmonares, por lo tanto, los riesgos son mucho más altos en los fumadores.

Diseño del estudio: estudios de cohortes y de casos y controles.

Validez interna: buena.

Congruencia: buena.

Validez externa: buena.

2.1.5. Contaminación del aire

Un metanálisis de nueve estudios realizado en 17 cohortes europeas, concluyó que la contaminación del aire es una causa reconocida de CP. Los resultados incluyeron una asociación estadísticamente significativa entre riesgo de padecer CP y partículas con un tamaño de diámetro inferior a 10 µm (PM10) (HR, 1,22; IC, 1,03-1,45)³⁷. Así, con base en pruebas sólidas, la exposición a la contaminación del aire externo, en especial, a las partículas pequeñas aumenta la incidencia de CP y la mortalidad por esta enfermedad^{34,35}.

Magnitud del efecto: aumento de riesgo; en comparación con las categorías de exposición más bajas, aquellos con las categorías de exposición más altas tienen un aumento de riesgo de CP de aproximadamente 40 %.

Diseño del estudio: estudios de cohortes y de casos y controles.

Validez interna: buena.

Congruencia: buena.

Validez externa: buena.

2.1.6. Edad

Como en la mayoría de los tumores el riesgo de desarrollar CP aumenta con la edad. Una proporción significativamente mayor de CP se diagnostica en pacientes de 65 años o más¹, siendo la mediana de edad al momento del diagnóstico de alrededor de 70 años³⁸. La edad promedio de la mayoría de las poblaciones en los países desarrollados está aumentando, y el cáncer es una enfermedad de los ancianos. Aunque la prevalencia del tabaquismo es menor entre las personas de 65 años o más (9,3%) en comparación con las personas de 18 a 24 años (21,4%), de 25 a 44 años (23,7%) y 45 a 64 años (22,6%), más del 65% de los pacientes con CP son mayores de 65 años³⁹. Esta baja prevalencia de fumadores y la alta tasa de CP en la población anciana refleja la influencia de la historia de hábito tabáquico.

2.2. Factores de relación incierta con un aumento del riesgo del cáncer de pulmón

2.2.1. Factores genéticos

La evidencia de una predisposición genética al CP ha sido difícil de establecer, ya que existen potenciales factores de confusión como las exposiciones ambientales. En este sentido, hay datos emergentes que sugieren que los polimorfismos de nucleótidos en los genes en ciertos loci-15q24-25 (CHRNA3, CHRNA5, CHRNAB4), 6p21,3, 5p15,23 – tienen alguna asociación con el riesgo de desarrollar CP^{40,41}.

Así mismo, el riesgo de desarrollar CP si existen antecedentes familiares de la enfermedad no está bien establecido, algunos estudios sugieren un relación pero muchos otros encuentran que no la hay. Aunque parece que los pacientes con CP, especialmente CP no microcítico (CPNM) con antecedentes familiares de CP podrían

estar caracterizados por un inicio temprano de la enfermedad y asociado más prevalentemente al subtipo adenocarcinoma⁴².

2.2.2. Presencia de enfermedades pulmonares benignas

Algunas enfermedades pulmonares se han asociado con el aumento de riesgo de padecer CP, la asociación más fuerte parece ser con los pacientes diagnosticados de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Numerosos estudios han señalado que los pacientes con EPOC presentan un mayor riesgo de desarrollar CP⁴³⁻⁴⁸, especialmente en varones. Aunque hay que tener en cuenta que el tabaquismo es la primera causa de ambas enfermedades, por lo que podría ser un potencial factor de confusión. La EPOC está caracterizada por una inflamación crónica que responde a la corticoterapia, y a su vez la inflamación crónica está relacionada con la aparición de CP. Un estudio retrospectivo realizado en pacientes con EPOC encontró que el riesgo de padecer CP era menor en los pacientes tratados con altas dosis de glucocorticoides (GC) que los pacientes tratados con dosis bajas GC. Esto sugiere un papel quimiopreventivo de los GC inhalados frente al CP en los pacientes con EPOC⁴⁹. Otras enfermedades pulmonares que se han relacionado con el riesgo de padecer CP son la fibrosis intersticial y la esclerodermia. En un estudio realizado por *Hubbard and colleagues*⁵⁰ se encontró que los pacientes con fibrosis intersticial tenían un *odds ratio* (OR) de 8,25 de padecer CP comparados con los pacientes control. La asociación entre CP y esclerodermia parece estar menos clara, aunque se plantean diferentes mecanismos como la malignidad de células debido a una inflamación crónica, la hiperplasia epitelial y las infecciones.

2.2.3. Cáncer de pulmón en nunca fumadores

El término, nunca fumadores, se refiere a las personas que han fumado menos de 100 cigarrillos durante toda su vida, incluidos por su puesto los no fumadores de por vida.

La OMS estima que el CP es la causa de 1,37 millones de muertes en todo el mundo por año. Se estima que el 71% de estas muertes son causadas por el tabaquismo, lo que deja alrededor de 400.000 muerte anuales que se atribuyen al CP en nunca fumadores⁵¹. Así mismo, la prevalencia de CP en mujeres sin antecedentes de

tabaquismo se estima que representa un 19%, en comparación con el 9% del CP masculino en los EE.UU⁵². Especialmente en los países asiáticos, se ha observado un aumento del CPNM en nunca fumadores⁵³.

Las estadísticas globales estiman que el 15% de los CP en los hombres y hasta un 53% en las mujeres no son atribuibles al tabaquismo, y los nunca fumadores suponen un 25% de todos los casos de CP en todo el mundo⁵⁴. Si el CP en los nunca fumadores se considera por separado, sería la séptima causa más común de muerte por cáncer en todo el mundo antes del cáncer cervical, pancreático y de próstata⁵⁵.

Aunque todos los tipos histológicos de CP están asociados con el tabaquismo, entre los fumadores la asociación es más fuerte para el CP de células pequeñas o microcítico (CPM) y para carcinoma de células escamosas. A diferencia del adenocarcinoma de pulmón, que es más común en los nunca fumadores (62% vs 18%, basado en 5.144 casos)⁵⁶ en comparación con los fumadores (19% vs 53% basado en 21.853 casos)⁵⁷.

A pesar de un posible retraso diagnóstico y posterior presentación de CP en los nunca fumadores, la tasa de supervivencia de los nunca fumadores es mejor que la de los fumadores, independientemente de la etapa de la enfermedad, del tratamiento recibido y de la presencia de comorbilidades⁵⁸⁻⁶⁰. Un análisis multivariante realizado en pacientes con adenocarcinoma de pulmón encontró que el estado de no fumador era un predictor de mejor supervivencia (23% de supervivencia a 5 años para los nunca fumadores y 16% para los fumadores actuales)⁵⁹. Estos hallazgos han sugerido que el cáncer en los nunca fumadores podría tener una historia biológica y natural distinta. También existen datos epidemiológicos, clinicopatológicos, y diferencias moleculares entre los CP en los nunca fumadores y los fumadores, diferencias que han llevado a algunos investigadores a sugerir que el CP en los nunca fumadores puede ser una enfermedad diferente⁶¹.

3. CLASIFICACIÓN DEL CÁNCER DE PULMÓN

Históricamente se han distinguido dos tipos de CP en función de sus características histológicas: Cáncer de pulmón de células pequeñas o microcítico (CPM), y cáncer de pulmón de células no pequeñas o no microcítico (CPNM), que incluye los subtipos

histológicos de adenocarcinoma y carcinoma escamoso. Sin embargo, en la última década las diferencias entre adenocarcinoma y carcinoma escamoso principalmente en cuanto a genética, así como la respuesta a la terapia antineoplásica han sido ampliamente reconocidas. Es por esta razón, que en los últimos años está creciendo la clasificación por subtipo histológico, que proporciona información importante sobre el pronóstico y es necesaria para un tratamiento óptimo.

Así, en 2015 la OMS y la International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) clasificaron los tumores malignos epiteliales de células no pequeñas del pulmón. En contraste con los sistemas de clasificación anteriores, la clasificación de la OMS de 2015 se basa en mayor medida en la caracterización inmunohistoquímica además de la microscopía óptica, lo que permite un subtipado que guíe más juiciosamente la estrategia de tratamiento y predice el curso clínico. Además, proporciona orientación para hacer pruebas moleculares en muchos tipos de carcinoma, en particular en los adenocarcinomas, reconociendo la importancia terapéutica de alteraciones genéticas que más adelante comentaremos.

La justificación de los cambios introducidos por la clasificación de la OMS de 2015 se basa en varias observaciones^{62,63}:

Los avances en la comprensión de las vías moleculares específicas que conducen a la malignidad han abierto nuevas vías para el tratamiento y la caracterización molecular de los pacientes con adenocarcinoma, lo que está dando lugar al uso de agentes con altos niveles de actividad antitumoral, en particular para aquellos con mutaciones conductoras.

Distinguir el carcinoma escamoso de otros carcinomas no pequeños, en particular del adenocarcinoma, es importante para los pacientes con enfermedad en estadio avanzado⁶⁴⁻⁶⁶, ya que ciertos agentes están contraindicados en pacientes con histología escamosa debido a la disminución de la eficacia (por ejemplo, pemetrexed) o por aumento de la toxicidad (por ejemplo, bevacizumab).

Las anomalías radiológicas, en particular la aparición de pequeños carcinomas con aspecto de vidrio molido, ayudan a definir un subconjunto de pacientes con

adenocarcinoma que tienen un pronóstico excelente con resección quirúrgica completa. Una cirugía menos extensa puede ser un tratamiento adecuado en estos casos.

Aunque en los últimos años está creciendo esta calcificación por subtipo histológico, en los ensayos clínicos (EECC) se mantiene la clasificación por tipo histológico que será la que usemos en el presente trabajo.

3. 1. Cáncer de pulmón de células pequeñas o microcítico

Representa un 15-20% de los cánceres de pulmón⁶⁷. Se localiza preferentemente en la zona central de los pulmones, pudiendo comprimir vasos u órganos localizados en ese nivel (vena cava, etc.). Se caracterizan por su alta agresividad y crecimiento rápido. La mayoría de los casos de este tipo de tumor se diagnostican en la base de una masa parahiliar. Las células tumorales sonde pequeño tamaño con una forma redonda a fusiforme, citoplasma escaso, finamente granular, cromatina nuclear y ausentesodiscretosnucleótidos⁶³.

El CPM es típicamente desarrollado en los fumadores intensos y se caracteriza por ser el de crecimiento más agresivo de todos los tipos de neoplasias pulmonares. Ningún fármaco dirigido molecularmente ha mostrado alguna actividad clínica en el CPM. Hasta hace poco, la genética molecular relevante fue mal caracterizada, excepto por la prevalencia de mutaciones inactivadoras en TP53 y RB1. Sin embargo, los resultados de una investigación genómica mundial en CP han sido recientemente publicados⁶⁸. Además de la inactivación invariable de p53 / Rb, se han encontrado mutaciones en CREBBP, EP300 y MLL, todos codifican modificadores de histonas. También Se detectaron mutaciones en PTEN, SLIT2 y EPHA7, así como la amplificación de la tirosina QuinasaFGFR1, identificando así eventos oncogénicos susceptibles al desarrollo de una terapiadirigida⁶⁸.

3.2. Cáncer de pulmón de células no pequeñas o no microcítico

El CPNM representa el 75 - 80% restante de los cánceres de pulmón. La OMS y la AISCOP clasificaron los tumores malignos epiteliales de células no pequeñas del pulmón en

tres subtipos principales más frecuente: carcinoma escamoso o epidermoide, adenocarcinoma y carcinoma de células grandes⁶⁹. Hay numerosos subtipos adicionales que disminuyen en cuanto a la frecuencia (Tabla 2).

Tabla 2. Clasificación histológica del CPNM de la Organización Mundial de la Salud/International Association for the Study of Lung Cancer

<ol style="list-style-type: none">1. Carcinoma de células escamosas<ol style="list-style-type: none">a. Papilarb. Células clarasc. Células pequeñasd. Basaloide2. Adenocarcinoma<ol style="list-style-type: none">a. Acinarb. Papilarc. Carcinoma bronquioloalveolar<ol style="list-style-type: none">i. No mucinosoii. Mucinosoiii. Mucinoso y no mucinoso mixto, o de tipo celular indeterminadod. Adenocarcinoma sólido con mucinae. Adenocarcinoma con subtipos mixtosf. Variantes<ol style="list-style-type: none">i. Adenocarcinoma fetal bien diferenciadoii. Adenocarcinoma mucinoso (coloide)iii. Cistoadenocarcinomamucinosoiv. Adenocarcinoma de células en anillo de sellov. Adenocarcinoma de células claras3. Carcinoma de células grandes<ol style="list-style-type: none">a. Variantes<ol style="list-style-type: none">i. Carcinoma neuroendocrino de células grandes (CCNEG)ii. CCNEG combinado
--

- iii. Carcinoma basaloide
 - iv. Carcinoma semejante a linfopitelioma
 - v. Carcinoma de células claras
 - vi. Carcinoma de células grandes con fenotipo rabdoide
4. Carcinoma adenoescamoso
 5. Carcinoma con elementos pleomórficos, sarcomatoides o sarcomatosos
 - a. Carcinoma de células fusiformes o gigantes
 - b. Carcinoma fusiforme
 - c. Carcinoma de células gigantes
 - d. Carcinosarcoma
 - e. Blastoma pulmonar
 6. Tumor carcinoide
 - a. Carcinoide típico
 - b. Carcinoide atípico
 7. Carcinoma del tipo de glándulas salivales
 - a. Carcinoma mucoepidermoide
 - b. Carcinoma quístico adenoideo
 - c. Otros
 8. Carcinoma, sin clasificar

3.2.1. Carcinoma de células escamosas o epidermoide

El carcinoma de células escamosas o epidermoide fue el tipo histológico más frecuente de tumor pulmonar en casi todos los estudios realizados antes de mediados de los años ochenta. Ahora, el adenocarcinoma es más común que el carcinoma de células escamosas, particularmente en las mujeres. Hoy en día, el carcinoma escamoso o epidermoide representa aproximadamente el 20-30% del total de cánceres de pulmón⁷⁰.

Al diagnóstico, suele localizarse en la parte central de los pulmones, pero recientemente la frecuencia de tumores de este tipo localizados periféricamente parece estar creciendo. Tiene un crecimiento relativamente lento. El diagnóstico de carcinoma de células escamosas se basa en la presencia de la producción de queratina

por células tumorales y/o desmosomas intercelulares; se considera que hay diferentes subtipos de carcinoma de células: no queratinizantes, queratinizantes y basaloides.

Aproximadamente la mitad de los carcinomas escamosos tienen alteraciones genéticas que son objetivos moleculares potenciales. Las mutaciones más frecuentes localizadas en los pacientes son TP53, CDKN2A (P16), PTEN, PIK3CA, KEAP1, y MLL2^{71,72}.

3.2.2. Adenocarcinoma

El adenocarcinoma representa cerca del 50% de los casos de CP. Suele aparecer más entre las mujeres y localizarse en zonas más periféricas de los pulmones, por lo que frecuentemente afecta a la pleura y pared torácica. Dentro del adenocarcinoma de pulmón, existe un amplio espectro tanto clínico, radiológico, molecular y patológico. Histológicamente, es también la forma más variable y heterogénea de CP, a continuación se van a describir las más prevalentes.

El adenocarcinoma in situ es un adenocarcinoma de crecimiento lepidico puro (crecimiento lepidico es la proliferación de células neoplásicas revistiendo las superficies de las paredes alveolares manteniendo su estructura), sin invasión, que mida 3 cm o menos. El adenocarcinoma mínimamente invasivo es un adenocarcinoma predominantemente lepidico de 3 cm o menos, con 5 mm o menos de componente invasivo⁶². Por último, el adenocarcinoma invasivo, que supone más del 70 -90% de todos los tumores pulmonares resecaados, se clasifica según el subtipo histológico predominante (lepidico, acinar, papilar, micropapilar y sólido). Otras variantes del adenocarcinoma invasivo menos prevalentes incluyen adenocarcinoma mucinoso, coloidal, fetal y entérico. Múltiples estudios correlacionan la supervivencia de los pacientes con adenocarcinoma en función del subtipo predominante: pronóstico muy favorable para adenocarcinoma in situ, mínimamente invasivo y lepidico, intermedio para el subtipo acinar y papilar; y finalmente pronóstico pobre para micropapilar y sólido⁷³.

En la última década, esta variante histológica ha cobrado especial interés al descubrirse dianas moleculares en pacientes con un determinado perfil genómico (biomarcadores) que permite que estos pacientes sean tratados con fármacos de diana

terapéutica. Los marcadores más conocidos son la mutación del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), las traslocaciones en la quinasa de linfoma anaplásico (ALK) y ROS1, y además existe una activa investigación en otras dianas moleculares: BRAF, RET, MET, KRAS, HER2, HER3, entre otros. Así por ejemplo, la mayoría de los adenocarcinomas de pulmón de los nunca fumadores son portadores de una mutación en EGFR o HER2 (ERBB2) o una fusión que implica a KAL o ROS1⁷⁴. Las mutaciones en KRAS y EGFR son mutuamente excluyentes, al igual que la mayoría de las mutaciones del dominio quinasa enumerados anteriormente, excepto para PIK3CA^{75,76}.

3.2.3. Carcinoma adenoescamoso

Los carcinomas adenoescamosos se definen como tumores compuestos de más de 10% de componentes glandulares y escamosos malignos. Probablemente la histología mixta representa la bien reconocida heterogeneidad de los carcinomas pulmonares⁷⁷. La incidencia reportada de carcinoma adenoescamoso oscila entre 0,4 y 4 % de los carcinomas broncogénicos. El carcinoma adenoescamoso es un tumor agresivo y parece tener un peor pronóstico que el adenocarcinoma o carcinoma de células escamosas^{78,79}. Dado que estos tumores están comprendidos en parte de un componente glandular, se recomienda la prueba molecular del tumor.

3.2.4. Carcinoma de células grandes

Se denomina así por el tamaño de las células que lo componen. Es el tipo menos frecuente de los carcinomas broncopulmonares, representando menos del 10% de ellos. El carcinoma de células grandes (LCC por sus siglas en inglés) es una neoplasia epitelial maligna que carece de diferenciación glandular y escamosa mediante microscopía óptica e inmunohistoquímica y carece de características citológicas de carcinoma de células pequeñas⁷⁰. LCC generalmente se presenta como una gran masa periférica con necrosis prominente. Así, la OMS reclasifica en 2015 las siguientes entidades: el carcinoma neuroendocrino de células grandes se considera ahora un tumor neuroendocrino, el carcinoma basaloide es ahora un subgrupo de carcinoma de células escamosas y el carcinoma de tipo linfopitelioma pertenece ahora a " Otros carcinomas no clasificados "⁶⁹. LCC incluye CPNM pobremente diferenciados que no se pueden clasificar más por microscopía óptica de rutina o expresión de marcador

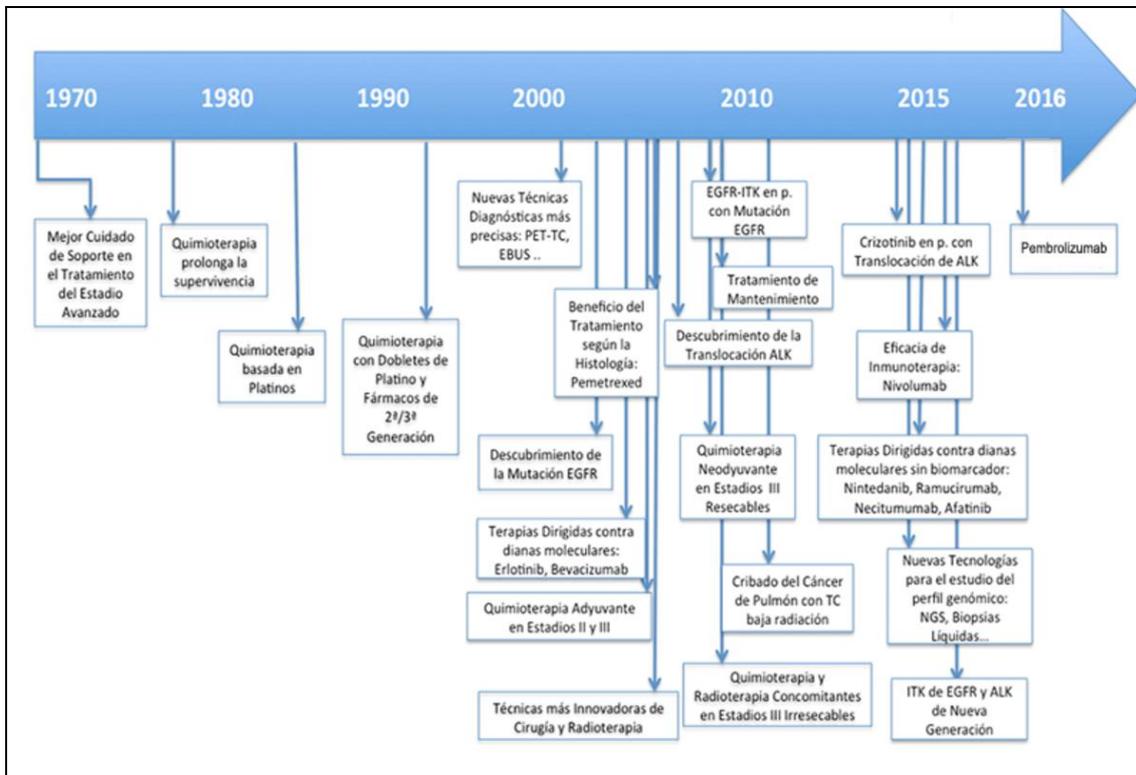
inmunohistoquímico. La inmunohistoquímica ha permitido la reclasificación de varias entidades anteriormente clasificadas como LCCs, apoyado por estudios moleculares⁸⁰. Por ejemplo, en la clasificación de 2015, carcinomas mal diferenciados son reclasificados como carcinoma de células escamosas si tienen expresión de p40; Adenocarcinoma sólido si se observa la expresión de TTF-1, incluso si la mucina está ausente; y el carcinoma neuroendocrino si la tinción con cromogranina y sinaptofisina están presentes⁶⁹. Los carcinomas mal diferenciados se consideran células grandes solo si carecen de marcadores inmunohistoquímica (con el denominado fenotipo nulo).

4. ABORDAJE DEL CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO

El progreso en el abordaje del CP se ha producido especialmente en estas dos últimas décadas consecuencia del mejor conocimiento de sus bases científicas y por los avances tecnológicos incorporados en el diagnóstico y el tratamiento (Figura 4).

En el tratamiento se está avanzado en sus diferentes estrategias: cirugía, radioterapia, quimioterapia, y terapias dirigidas contra dianas moleculares con y sin biomarcador. El protagonismo de la investigación actualmente se centra en la búsqueda de terapias dirigidas contra dianas moleculares específicas en pacientes con un determinado perfil genómico para conseguir una mayor eficacia y menor toxicidad, junto con el estudio de los mecanismos de resistencia que surgen intentándose también su bloqueo.

Figura 4. Evolución en el tratamiento del cáncer de pulmón en las últimas décadas



Fuente: Los avances en cáncer de pulmón. Sociedad Española de Oncología Médica.

4.1. Estadificación del cáncer de pulmón no microcítico

Como ya hemos descrito anteriormente el CP más frecuente es el CPNM; por ello, de ahora en adelante, vamos a centrarnos en este tipo de cáncer en concreto.

La estadificación del CP se basa en la clasificación tumor, ganglio, metástasis (TNM, de sus siglas en inglés), elaborada por la Asociación Internacional para el Estudio del Cáncer de Pulmón (IASLC) y basada en el análisis de pacientes procedentes de todo el mundo. La 7ª es la última edición del sistema de clasificación anatómica TNM⁸¹ que se utiliza para estadificar CPNM (Tabla 3). Esta estadificación determina la terapia apropiada y, combinada con las características únicas del paciente, proporciona información pronóstica valiosa. Se pueden designar cuatro tipos de estadificación en pacientes con CPNM:

La etapa clínico-diagnóstica se basa en todas las investigaciones (clínicas, de laboratorio, radiológicas y patológicas) que se realizan antes de la resección quirúrgica. Se le asigna el prefijo c (por ejemplo, cT3N2M0). Una limitación de la estadificación clínico-diagnóstica es que la etapa está relacionada con la intensidad de la evaluación preoperatoria.

La etapa quirúrgico-patológica se basa en el estadio clínico-diagnóstico más datos histopatológicos del tumor resecado y los ganglios linfáticos. Proporciona la confirmación del descriptor de T, del descriptor de N, y del tipo histológico. Además, se tiene en cuenta el grado histológico, los márgenes de resección y la presencia o ausencia de invasión linfovascular. A la etapa quirúrgico-patológica se le asigna el prefijo p (por ejemplo, pT3N2M0).

Tabla 3. Sistema Internacional de Estadificación TNM 2009 de cáncer de pulmón (7ª edición)

T (Tumor Primario)	
• TX	
Tumor primario que no puede ser evaluado, o tumor probado por la existencia de células tumorales malignas en esputo o lavados bronquiales pero no visualizado por métodos de imagen o broncoscopia	
• T0	
Sin evidencia de tumor primario	
• Tis	
Carcinoma in situ	
• T1	
Tumor ≤3cm en su mayor diámetro, rodeado por pulmón o pleura visceral, sin evidencia broncoscópica de invasión más proximal del bronquio lobar (es decir: no hay invasión en el bronquio principal)	
•T1a	Tumor ≤2cm en su mayor diámetro
•T1b	Tumor >2cm pero ≤3cm en su mayor diámetro
• T2	
Tumor >3cm pero ≤7cm en su mayor diámetro o tumor con cualquiera de las siguientes características (Los tumores T2 con estas características se clasificarán como T2a si su diámetro es ≤5cm): afecta al bronquio principal, distante 2 cm o más de la carina principal; invade la pleura visceral; asociado con atelectasia o neumonitis	

obstructiva que se extiende hasta la región hiliar pero no afecta al pulmón entero	
•T2a	Tumor >3cm pero ≤5cm en su mayor diámetro
•T2b	Tumor >5cm pero ≤7cm en su mayor diámetro
• T3	Tumor >7cm o de cualquier tamaño que invada directamente cualquiera de las siguientes estructuras: pared torácica (incluyendo los tumores del sulcus superior), diafragma, nervio frénico, pleura mediastínica, pericardio parietal; o un tumor a menos de 2cm de la carina principal pero sin invadirla; o asociado a atelectasia o neumonitis obstructiva del pulmón entero o existencia de nódulo(s) tumoral(es) separado(s) del tumor primario, en su mismo lóbulo
• T4	Tumor de cualquier tamaño que invade cualquiera de las siguientes estructuras: mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, nervio recurrente laríngeo, esófago, cuerpo vertebral, carina; o existencia de nódulo(s) tumoral(es) separado(s) del tumor primario, en un lóbulo diferente del pulmón homolateral
N (ganglios linfáticos regionales)	
• NX	Los ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados
• N0	No existen metástasis ganglionares linfáticas regionales
• N1	Metástasis en ganglios linfáticos peribronquiales homolaterales y/o hiliares homolaterales e intrapulmonares, incluyendo la afectación por extensión directa
• N2	Metástasis en ganglios linfáticos mediastínicos homolaterales y/o subcarinales
• N3	Metástasis ganglionares linfáticas mediastínicas contralaterales, hiliares contralaterales, escalénicas homolaterales o contralaterales, o supraclaviculares
M (metástasis a distancia)	
• MX	Las metástasis a distancia no pueden ser evaluadas

• M0
No existen metástasis a distancia
• M1
Existen metástasis a distancia
• M1a
<i>Existencia de nódulo(s) tumoral(es) separado(s) del tumor primario, en un lóbulo del pulmón contralateral; tumor con nódulos pleurales o derrame pleural (o pericárdico) maligno</i>
• M1b
<i>Existen metástasis a distancia</i>

Tabla 4. Sistema Internacional de Estadificación TNM 2009 de cáncer de pulmón
(7ª edición)

Estadios			
Carcinoma oculto	TX	N0	M0
Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio IA	T1 a,b	N0	M0
Estadio IB	T2a	N0	M0
Estadio IIA	T1 a,b	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N0	M0
Estadio IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Estadio IIIA	T1,T2	N2	M0
	T3	N1,N2	M0
	T4	N0,N1	M0
Estadio IIIB	T4	N2	M0
	Cualquier T	N3	M0
Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N	M1a,b

Adaptado de J. Sánchez de Cos et al. Normativa SEPAR sobre estadificación del cáncer de pulmón ArchBronconeumol. 2011;47(9):454–465⁸²

4.2. Tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico

El tratamiento de pacientes con CP depende del subtipo histológico, estadio del tumor, características moleculares y una evaluación de la condición médica general del paciente.

Los pacientes con CPNM en estadio I, II o algunos III generalmente se tratan con intención curativa mediante cirugía, quimioterapia (QT), radioterapia (RT) o un abordaje de modalidad combinada.

La terapia sistémica está generalmente indicada para los pacientes que presentan una enfermedad avanzada, incluyendo aquellos que presentan metástasis (estadio IV) o recurren después del tratamiento inicial definitivo.

La cirugía es el tratamiento de elección en los cánceres no microcíticos en estadios localizados.

4.2.1. Tratamiento de CPNM Estadio IV

El 40% de los pacientes de CPNM recién diagnosticado presentan enfermedad en estadio IV. El tratamiento se basará en función de la histología, biología molecular, edad, PS, comorbilidades y preferencias de la persona⁸³. La terapia sistémica debe ofrecerse a todos los pacientes en estadio IV con *Performance Status* (PS) 0-2 (Recomendación ESMO 2016 IA).

4.2.1.1. Pacientes sin mutaciones EGFR o reordenamientos en ALK

Se recomienda como enfoque general para el tratamiento de primera línea en pacientes con buen PS (0-2) y ausencia de mutaciones EGFR o ALK, la administración de 4 a 6 ciclos de un doblete de QT basada en platino combinado con un fármaco de tercera generación (docetaxel, gemcitabina, paclitaxel, vinorelbina o pemetrexed), ya que ha mostrado ventajas en la supervivencia, calidad de vida y control de síntomas (Recomendación fuerte PAI Andalucía 2014; Recomendación IA ESMO 2016)⁸⁴⁻⁸⁶. Cualquier combinación de estos fármacos con platino produce mejoras similares en la

supervivencia. Difieren los tipos y frecuencia de los efectos tóxicos, lo que puede determinar el régimen preferido para un paciente en particular.

En los ensayos controlados, aleatorizados de pacientes con enfermedad en estadio IV y buen estado funcional, se observó que la QT con base en el cisplatino mejora la supervivencia y sirve de paliativo de los síntomas relacionados con la enfermedad⁸⁷. En este sentido, en tres metanálisis se compararon las combinaciones con platino o sin este⁸⁸⁻⁹⁰:

En el primer metanálisis se identificaron 37 ensayos evaluables que incluyeron a 7.633 pacientes, se observó⁸⁸:

- Un aumento de 62 % en la OR para la respuesta se atribuyó al tratamiento con base en el platino (OR = 1,62; IC 95 %, 1,46–1,8; $p < 0,001$). La tasa de supervivencia a un año aumentó en un 5 % con los regímenes con base en platino (34vs 29 %; OR = 1,21; IC 95 %, 1,09–1,35; $p = 0,003$).
- No se encontró un aumento estadísticamente significativo de la supervivencia a un año cuando se compararon los tratamientos con platino con los regímenes combinados de tercera generación (OR = 1,11; IC 95 %, 0,96–1,28; $p = 0,17$).
- Los efectos tóxicos de los regímenes con base en el platino fueron significativamente más altos con respecto a los efectos tóxicos hematológicos, los efectos nefrotóxicos, y las náuseas y vómitos, pero no para los efectos tóxicos neurológicos, la tasa de neutropenia febril o la tasa de mortalidad tóxica.

El segundo metanálisis identificó 17 ensayos que incluyeron a 4.920 pacientes, donde concluyeron que⁸⁹:

- El uso de regímenes dobles con base en el platino se relacionó con una supervivencia a un año ligeramente más alta (RR = 1,08; IC 95 %, 1,01–1,16, $p = 0,03$), mejor respuesta parcial (RR = 1,11, IC 95 %, 1,02–1,21; $p = 0,02$), con un riesgo más alto de anemia, náuseas y efectos tóxicos neurológicos.
- En un subanálisis, los regímenes dobles con base en el cisplatino mejoraron la supervivencia a un año (RR = 1,16; IC 95 %, 1,06–1,27; $p = 0,001$), la respuesta

completa (RR = 2,29; IC 95 %, 1,08–4,88; P = 0,03), la respuesta parcial (RR = 1,19; IC 95 %, 1,07–1,32; p = 0,002) con un aumento del riesgo de anemia, neutropenia, efectos tóxicos neurológicos y náuseas.

- A la inversa, los regímenes dobles con base en el carboplatino no aumentaron la supervivencia a un año (RR = 0,95; IC 95 %, 0,85–1,07; p = 0,43).

El tercer metanálisis de ensayos de fase III que aleatorizaron combinaciones con platino frente a combinaciones sin platino como QT de primera línea identificó 14 ensayos⁹⁰. Los grupos experimentales recibieron gemcitabina y vinorelbina (n = 4), gemcitabina y taxano (n = 7), gemcitabina y epirubicina (n = 1), paclitaxel y vinorelbina (n = 1) y gemcitabina e ifosfamida (n = 1). Este metanálisis se limitó a la serie de 11 estudios de fase III que usaron regímenes dobles con base en el platino (2.298 pacientes en el grupo de platino y 2.304 pacientes en el grupo sin platino). Se observaron los siguientes resultados:

- Los pacientes tratados con un régimen basado en platino se beneficiaron de una reducción estadísticamente significativa del riesgo de muerte a un año (OR = 0,88; IC 95 %, 0,78–0,99; p = 0,044) y un riesgo más bajo de ser resistentes a la QT (OR = 0,87; IC, 0,73–0,99; p = 0,049).
- Se notificaron 44 (1,9 %) muertes relacionadas con la toxicidad en los regímenes con base en platino y 29 (1,3 %) muertes por toxicidad en los regímenes sin platino (OR = 1,53; IC, 0,96–2,49; p = 0,08). Se demostró un aumento estadísticamente significativo del riesgo de toxicidad grados 3 a 4 de efectos tóxicos digestivos y hematológicos para los pacientes que recibieron QT con base en el platino. No hubo un aumento estadísticamente significativo de riesgo de neutropenia febril (OR = 1,23; IC, 0,94–1,60; p = 0,063).

En cuanto a la elección del platino, el cisplatino y el carboplatino proporcionan mejorías similares en los resultados, con diferentes manifestaciones tóxicas. Algunos ensayos y metanálisis de los ensayos, pero no todos, indican que los resultados con cisplatino pueden ser superiores, aunque con un riesgo mayor de ciertos efectos secundarios, como náuseas y vómitos^{91–93}. La QT basada en cisplatino se asocia con más efectos adversos gastrointestinales (náuseas y vómitos), neuro- y nefrotoxicidad,

mientras que la toxicidad en médula ósea (anemia, neutropenia, leucopenia) es más común con el carboplatino. Las combinaciones sin platino no ofrecen ventaja alguna sobre la QT con base en el platino y algunos estudios demuestran inferioridad⁹⁴.

En este sentido, el grupo Cochrane Collaboration revisó los datos de todos los ensayos controlados aleatorizados publicados entre enero de 1980 y junio de 2006, comparando un régimen doble con un régimen de fármaco único o comparando un régimen triple con un régimen doble para pacientes de CPNM avanzado⁹⁴. Se identificaron 65 ensayos (13.601 pacientes), las conclusiones principales fueron:

- En los ensayos que comparaban un régimen doble con un régimen de un solo fármaco, se observó un aumento significativo de la respuesta tumoral (OR, 0,42; IC 95 %, 0,37–0,47; $p > 0,001$) y la supervivencia a un año (OR, 0,80; IC 95 %, 0,70–0,91; $p > 0,001$) a favor del régimen doble. El beneficio absoluto para la supervivencia a un año fue del 5 %, que corresponde con un aumento de la supervivencia a un año del 30 % con un régimen de un solo fármaco y del 35 % con un régimen doble. Las tasas de efectos tóxicos de grados 3 y 4 a causa de los regímenes dobles aumentaron estadísticamente en comparación con las tasas posteriores al tratamiento con un fármaco único, con OR que oscilaron entre 1,2 y 6,2. No se produjo aumento en las tasas de infección con los regímenes dobles.

Las combinaciones de tres fármacos de los que generalmente se usan en QT no dan lugar a una supervivencia superior y son más tóxicas que las combinaciones de dos medicamentos. En el trabajo del grupo Cochrane Collaboration⁹⁴ que acabamos de comentar se vio que no hubo aumento de la supervivencia a un año (OR, 1,01; IC 95 %, 0,85–1,21; $p = 0,88$) para los regímenes triples frente a los regímenes dobles.

Carcinoma de células escamosas

La mayoría de los ensayos individuales y metanálisis evaluando las opciones de QT en primera línea tratamiento de CPNM avanzado no encontró ninguna diferencia en eficacia en los pacientes con histología escamosa⁹⁵. Por ello, la QT formada por un

doblete basado en platino con un citostático de tercera generación es el tratamiento de elección estos pacientes.

Carcinoma de célula no escamosa

La QT formada por un doblete basado en platino con un citostático de tercera generación (gemcitabina, vinorelbina o un taxano) es el tratamiento de elección estos pacientes.

Además, en estos pacientes se puede considerar el uso de pemetrexed o Bevacizumab en primera línea de tratamiento. El PAI de Andalucía de 2014 recomienda que el uso de pemetrexed, sea en combinación o como agente único, debe limitarse a pacientes con histología no escamosa (Recomendación fuerte)⁸⁶. Recientemente la ESMO en su actualización de 2016 recomienda que la QT de combinación basada en pemetrexed representa una opción terapéutica, basada en los resultados de un metanálisis reciente que mostró un ligero pero significativo beneficio de supervivencia comparado con combinaciones basadas en gemcitabina o docetaxel; y de un análisis de subgrupos preestablecido de una gran cohorte aleatorizada en un ensayo fase III (Recomendación II, A)^{96,97}. El uso de pemetrexed debe limitarse a CPNM de histología no escamosa en cualquier línea de tratamiento en la enfermedad avanzada (Recomendación IA, ESMO 2016)^{98,99}. El beneficio de supervivencia del carboplatino en combinación con Pemetrexed se ha investigado en un meta-análisis (exploratorio Análisis de subgrupos); de supervivencia para pemetrexed combinado con Platino, que mostró cierto beneficio para los regímenes que contienen cisplatino pero no para regímenes basados en Carboplatino⁹⁷.

Los resultados de dos ensayos clínicos aleatorios^{100,101} revelaron que bevacizumab mejora la supervivencia global cuando se combina con paclitaxel/carboplatino en pacientes con CPNM histología no escamosa y PS 0-1, y, por lo tanto, puede ofrecerse en ausencia de contraindicaciones en estos pacientes (Recomendación IA ESMO 2016)⁸³.

4.2.1.2. Pacientes con PS \geq 2

En estos pacientes la QT ha demostrado aumentar la supervivencia y la calidad de vida, el tratamiento de elección en pacientes con PS 2 será QT con régimen doble basado en platino (Carboplatino preferentemente) y un agente de tercera generación (Recomendación IIA ESMO 2016). En pacientes que no son capaces de tolerar una combinación de QT se ofrecerá tratamiento en monoterapia con un agente de tercera generación (gemcitabina, vinorelbina, docetaxel) (Recomendación IB ESMO 2016)⁸³. En pacientes con pobre PS 3-4 se debe recomendar tratamiento de soporte en ausencia documentada de mutaciones EGFR o traslocaciones ALK (Recomendación IIB ESMO 2016)⁸³.

La QT basada en platino es la opción de elección en pacientes de edad avanzada con PS 0-1, así como en algunos pacientes seleccionados con un PS 2, mientras que el enfoque con un solo fármaco (Vinorelbina, Gemcitabina, Docetaxel) es el tratamiento de elección de pacientes con pobre PS o comorbilidades, que pueden desarrollar una mayor incidencia de efectos adversos relacionados con el tratamiento (Recomendación IB ESMO 2106).

4.2.1.3. Quimioterapia de mantenimiento

Varias moléculas han sido estudiadas en regímenes de mantenimiento en pacientes con CPNM. Bevacizumab y Cetuximab, por ejemplo, han demostrado aumento de la supervivencia en administrados concomitantemente con la QT basado en doblete con platino y posteriormente continuando una fase de mantenimiento con estas moléculas, sin embargo, a pesar de conseguir un aumento en la supervivencia, su papel específico en la fase de mantenimiento no ha podido ser bien establecido, por lo que de momento no se recomienda⁸³.

La guía ESMO de 2016 recomienda la terapia de mantenimiento con erlotinib en pacientes con mutación EGFR conocida que no han progresado tras cuatro ciclos de QT basada en un doblete con platino (Recomendación IB). El papel del erlotinib de mantenimiento en pacientes con CPNM en ausencia de mutación EGFR también ha sido evaluado, y aunque en un principio parecía que sí podría tener beneficio

finalmente con el ensayo IUNO se estableció que no mejoraba la supervivencia. Por lo que no se recomienda el uso de erlotinib de mantenimiento en ausencia de mutación EGFR⁸³.

El PAI de 2014 de la Junta de Andalucía recomienda que puede indicarse el tratamiento de mantenimiento con pemetrexed en pacientes con tumor de histología no escamosa y PS de 0-1 que no han progresado tras 4 ciclos de QT basada en cisplatino^{86,102}. La guía ESMO de 2016 comparte esta recomendación (Recomendación IB), así, en sus últimas recomendaciones sobre el tratamiento del CP avanzado recomienda cuatro ciclos de dobletes a base de platino seguido de una monoterapia de mantenimiento a bajas dosis o hasta un máximo de seis ciclos en pacientes no aptos para el mantenimiento en monoterapia (Recomendación IA, ESMO 2016)⁸³.

4.2.1.4. Pacientes con mutaciones EGFR o traslocaciones ALK conocidas

La prevalencia de mutación EGFR en Europa es de alrededor del 15%, siendo superior en mujeres y nunca fumadores. En países asiáticos la prevalencia es mucho mayor, alrededor del 45% de los pacientes con CPNM presentan esta mutación¹⁰³. En el subgrupo de pacientes con mutación EGFR conocida, se recomienda la administración con un inhibidor de la tirosina-quinasa (TKIs) del EGFR (erlotinib, gefitinib, afatinib) como alternativa de primera o segunda línea⁸⁶(Recomendación fuerte PAI Andalucía; ESMO IA). El último en comercializarse de la familia de los TKIs es el afatinib. No existe evidencia directa que establezca la superioridad o la equivalencia entre afatinib, erlotinib y gefitinib en primera línea de tratamiento de pacientes con CPNM en estadio avanzado o metastásico, con mutaciones activadoras del EGFR. Sin embargo, en base a la evidencia disponible a través de comparaciones indirectas de tratamiento, los tres TKIs pueden considerarse alternativas válidas¹⁰⁴. En cuanto a su uso como segunda línea de tratamiento, así como erlotinib, gefitinib y afatinib incluyen en su autorización el uso en pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras del EGFR que hayan recibido una primera línea de tratamiento con QT y que no hayan sido tratados previamente con TKIs, la mayor evidencia clínica disponible actualmente en base al número de pacientes tratados, haría de erlotinib o gefitinib opciones de mayor solidez en esta segunda línea¹⁰⁵.

Puede considerarse el uso de erlotinib como terapia de mantenimiento en pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras de EGFR y enfermedad estable después de un régimen quimioterápico de primera línea basado en platino¹⁰⁶.

En el subgrupo de pacientes que albergan translocación en la ALK conocida, se recomienda la administración de un inhibidor selectivo del receptor tirosina-quinasa ALK (ALK TKI) como crizotinib. Existe una segunda generación de ALK TKI (Ceritinib) aún no comercializada en España⁸³.

Se puede considerar el uso de bevacizumab en primera línea de tratamiento - en combinación con carboplatino y paclitaxel- en un subgrupo seleccionado de pacientes: con PS de 0-1, histología no escamosa, sin antecedentes de hemoptisis o hemorragias, ni tratamiento con dosis terapéuticas de anticoagulantes (Recomendación fuerte PAI, ESMO 2016 1A)^{83,86}. Dos ensayos aleatorizados han evaluado la adición de bevacizumab a la QT combinada de primera línea. En un estudio aleatorizado de 878 pacientes de CPNM recidivante o avanzado en estadio IIIB/IV, 444 recibieron paclitaxel y carboplatino solos, y 434 pacientes recibieron paclitaxel y carboplatino más bevacizumab^{101,107}. Se administraron seis ciclos de QT cada tres semanas y se administró bevacizumab cada tres semanas hasta que la evolución de la enfermedad fue evidente o los efectos tóxicos fueron intolerables. Se excluyó a los pacientes con tumores de células escamosas, metástasis encefálicas, hemoptisis clínicamente significativa, o función orgánica o estado funcional inadecuados, (*Eastern Cooperative Oncology Group* EF >1). Los resultados principales fueron los siguientes:

- La mediana de SG para el grupo asignado a QT más bevacizumab fue de 12,3 meses, comparada con 10,3 meses para el grupo de QT sola ($p = 0,003$).
- La mediana de SLP en los dos grupos fue de 6,2 meses en el grupo asignado a QT más bevacizumab y de 4,5 meses en el grupo de QT sola ($p < 0,001$) con tasas de respuesta correspondientes de 35 y 15 % respectivamente ($p < .001$).
- Las tasas de la hemorragia clínicamente significativa fueron de 4,4 en el grupo asignado a QT más bevacizumab y de 0,7 % en el grupo de QT sola ($p < 0,001$).

Hubo 15 muertes relacionadas con el tratamiento en el grupo de quimioterapia más bevacizumab, incluso cinco por hemorragia pulmonar.

4.2.1.5. Nuevas moléculas en el tratamiento de segunda línea del CPNM avanzado

Los avances en la última década en el tratamiento del CPNM avanzado o metastásico han sido considerables, especialmente en aquellos pacientes que experimentan progresión durante o tras una primera línea de tratamiento¹⁰⁸. Desde la finalización de este trabajo han surgido nuevas moléculas para el abordaje del CPNM avanzado en segunda y posteriores líneas de tratamiento, en el tratamiento de primera línea sólo se ha comercializado afatinib como nuevo agente no incluido en nuestro estudio.

Las alternativas de tratamiento para pacientes con CPNM con PS 0-2 que progresan tras una primera línea de tratamiento (independientemente de si han recibido o no QT de mantenimiento) incluyen docetaxel como tratamiento estándar, pemetrexed (en etiología no escamosa), erlotinib (en pacientes no candidatos a QT), afatinib (en pacientes no candidatos a QT) y nivolumab en monoterapia y otros administrados en terapia combinada con docetaxel como ramucirumab y nintedanib⁸³.

Nintedanib

Nintedanib es un triple inhibidor de la angiocinasa que bloquea los receptores del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR -1-3), los receptores del factor de crecimiento derivados de plaquetas (PDGFR α y β) y los receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR 1-3). Nintedanib se une de forma competitiva al sitio de unión de adenosina trifosfato (ATP) de estos receptores y bloquea la señalización intracelular, que es crucial para la proliferación y la supervivencia de las células endoteliales y perivasculares (pericitos y células del músculo liso vasculares). Además se inhiben la proteína tirosina cinasa 3 similar a Fms (Flt), la proteína tirosina cinasa específica de linfocitos (Lck) y la proteína tirosina cinasaproteo-oncogénica Src (Src)¹⁰⁹.

La combinación nintedanib más docetaxel ha demostrado prolongar la SLP así como la SG como tratamiento de segunda línea de pacientes con CPNM localmente avanzado, metastásico o localmente recidivante con histología de adenocarcinoma en comparación con docetaxel en monoterapia. El tratamiento con nintedanib más

docetaxel proporcionó una ganancia en SG de 2,3 meses con respecto a docetaxel en monoterapia lo que se considera clínicamente relevante en el contexto de la indicación tratada.

En función de la evidencia disponible hasta el momento, los pacientes candidatos a recibir tratamiento de segunda línea con nintedanib en combinación con docetaxel serían aquellos en los que el estado de la mutación activadora EGFR no se conoce o es negativa tras una primera línea de QT siempre y cuando la primera línea no haya incluido docetaxel o inhibidores del VEGFR, con excepción de bevacizumab. Nintedanib más docetaxel se puede considerar una alternativa terapéutica frente al resto de opciones autorizadas en el tratamiento de segunda línea de CPNCP con histología de adenocarcinoma¹¹⁰.

Ramucirumab

Ramucirumab es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 dirigido contra el receptor 2 del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR-2) que es el mediador clave de la angiogénesis inducida por VEGF. Hasta ahora no se han identificado biomarcadores predictivos de la actividad de ramucirumab.

Ramucirumab en combinación con docetaxel está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con CPNM localmente avanzado o metastásico con progresión de la enfermedad tras QT basada en platino¹¹¹.

La Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) en su “Informe de Posicionamiento Terapéutico de ramucirumab (Cyramza®) en el cáncer de pulmón no microcítico” publicado en noviembre de 2016 concluye:

La combinación de ramucirumab y docetaxel frente a la monoterapia con docetaxel ofrece un aumento marginal de la mediana de la SG (1,4 meses). Este aumento de la supervivencia está acompañado de una mayor toxicidad en relación a la administración de docetaxel en monoterapia.

Teniendo en cuenta la evidencia descrita, y con las incertidumbres que se desprenden de la ausencia de comparaciones directas, el uso de ramucirumab combinado con docetaxel en el tratamiento en segunda línea en pacientes con CPNM localmente

avanzado o metastásico, no ofrece ventajas sobre las alternativas ya disponibles cuando el uso de nivolumab o pembrolizumab no se considere adecuado.

La elección de un tratamiento u otro deberá hacerse a nivel individual, de acuerdo con el perfil de reacciones adversas, la tolerancia del paciente, el tratamiento previo, el perfil histológico y la presencia de biomarcadores y mutaciones específicas. Hasta el momento no se han identificado biomarcadores que seleccionen el grupo de pacientes que mas puedan beneficiarse del tratamiento con ramucirumab.

Nivolumab

Nivolumab es un anticuerpo monoclonal humano (HuMAb) de tipo inmunoglobulina G4 (IgG4) que se une al receptor de muerte programada 1 (PD-1) y bloquea su interacción con los ligandos PDL1 y PD-L2. El receptor PD-1 se expresa en la superficie de linfocitos T, mientras que los PD-L1 y PD-L2 se expresan en la superficie tanto de células tumorales como de células presentadoras de antígenos infiltradas en el microambiente tumoral. El acoplamiento de PD-1 con los ligandos PD-L1 y PD-L2 produce la inhibición de la proliferación de los linfocitos-T y la secreción de citoquinas^{112,113}. Nivolumab potencia las respuestas de los linfocitos-T incluyendo respuestas antitumorales, por medio del bloqueo de PD- 1, evitando su unión a los ligandos PD-L1 y PD-L2.

Nivolumab está indicado para el tratamiento de CPNM de histología escamosa y no escamosa, localmente avanzado o metastásico después de QT previa basada en platino en pacientes adultos¹¹².

La AEMPS en su “Informe de Posicionamiento Terapéutico de nivolumab (Opdivo®) en el tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico de histología no escamosa”¹¹⁴ publicado en noviembre de 2016 concluye:

Nivolumab ha demostrado aumentar la SG (mediana 2,8 meses) frente a la QT con docetaxel, tras la progresión después de una primera línea basada en un doblete de platino. El aumento de supervivencia es claro y muy relevante en pacientes que expresan el marcador PD-L1, superando los 8 meses de beneficio, si bien el punto de corte óptimo no se ha determinado aún, en pacientes con expresión de PDL-1 reducida

(<1% o nula) no se confirma beneficio en supervivencia. En este subgrupo, los datos podrían ser incluso desfavorables en pacientes que presentan un peor pronóstico.

En cuanto a seguridad y tolerabilidad, los datos de nivolumab son claramente superiores a la QT de referencia con docetaxel, independientemente de la expresión de PD-L1. En consecuencia, sería recomendable determinar la expresión PD-L1 en los pacientes candidatos al tratamiento con nivolumab. Nivolumab es una opción de tratamiento preferente a docetaxel en pacientes con expresión de PDL-1, si bien su uso ha de ser sopesado en pacientes con pronóstico pobre. En pacientes con expresión de PD-L1 reducida (<1%) o nula pero con pronóstico favorable, su utilidad frente a la quimioterapia alternativa podría ser valorada individualmente. La evidencia de nivolumab en terceras líneas de tratamiento y posteriores es muy limitada.

Pembrolicumab

Pembrolicumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo inmunoglobulina G4 (IgG4) (HuMAb) que se une al receptor de muerte programada 1 (PD-1) y bloquea su interacción con PD-L1 y PD-L2. El receptor PD-1 es un regulador negativo de la actividad de los linfocitos T, que se ha visto que está implicado en el control de la respuesta inmunitaria de los linfocitos T y es crucial en el mantenimiento de la homeostasis inmunitaria en condiciones fisiológicas. Pembrolicumab potencia las respuestas de los linfocitos T, incluyendo las respuestas antitumorales, mediante el bloqueo de PD- 1, unido a PD-L1 y PD-L2, que se expresan en las células presentadoras de antígenos y que se pueden expresar por tumores u otras células en el microambiente tumoral¹¹⁵.

Pembrolicumab está indicado en el tratamiento del CPNM localmente avanzado o metastásico en adultos cuyo tumor exprese PD-L1 y que hayan recibido al menos un tratamiento de QT previo. Los pacientes con mutaciones positivas de EGFR o ALK también deben haber recibido tratamiento aprobado para estas mutaciones antes de recibir pembrolicumab¹¹⁵.

La AEMPS en su “Informe de Posicionamiento Terapéutico de pembrolizumab (Keytruda®) en el tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico”¹¹⁶, publicado en enero de 2017 concluye:

El Pembrolizumab, administrado a la dosis aprobada de 2 mg/kg, ha demostrado superioridad frente a docetaxel en el tratamiento del CPNM localmente avanzado o metastásico en pacientes que expresen PD-L1 (PD-L1 \geq 1%) y que han recibido al menos un tratamiento de QT previo, con una mejora de la mediana de SG de 1,9 meses [HR 0,71 (IC95% 0,58-0,88)].

El beneficio con pembrolizumab es claramente mayor en aquellos pacientes con expresión de PD-L1 \geq 50%, donde se alcanza una diferencia entre medianas de 6,7 meses respecto a docetaxel [HR 0,54 (IC95% 0,38-0,77)]. Sin embargo, considerando que pembrolizumab presenta un mejor perfil de seguridad que la QT con docetaxel, representaría una opción de tratamiento preferible a quimioterapia en aquellos pacientes que expresen PD-L1 \geq 1%.

Respecto a nivolumab, y considerando pacientes con expresión de PD-L1 \geq 1% (pembrolizumab no está indicado en pacientes con expresión de PD-L1 reducida o nula): En CPNM de histología no escamosa, pembrolizumab al igual que nivolumab, aumenta su eficacia a medida que lo hace la expresión de PD-L1 en las células tumorales, sin que sea posible establecer puntos de corte de expresión de PD-L1 para recomendar un medicamento sobre otro, por lo que parece razonable considerar pembrolizumab como una alternativa a nivolumab en estos pacientes. En pacientes con baja expresión de PD-L1 y ciertos factores pronóstico se observó un mayor número de muertes con nivolumab respecto a docetaxel en los primeros meses de tratamiento, algo que no fue visto en el estudio de pembrolizumab.

En CPNM de histología escamosa, la evidencia es más robusta con nivolumab, si bien con la información actualmente disponible ambos medicamentos podrían ser alternativas de tratamiento válidas. Con los datos disponibles, no es posible establecer una relación entre el nivel de expresión de PD-L1 y el beneficio del tratamiento con pembrolizumab o nivolumab en estos pacientes. La seguridad de pembrolizumab es similar a la encontrada con nivolumab.

5. EL PRECIO DEL TRATAMIENTO DEL CÁNCER

En las últimas décadas se ha producido un enorme progreso científico en el campo de la medicina, que ha llevado al desarrollo de nuevas herramientas diagnósticas, detección temprana, nuevos fármacos o fármacos establecidos en nuevas indicaciones, nuevos dispositivos quirúrgicos, nuevos métodos para administrar tratamientos de radiación y nuevas tecnologías para diagnosticar y monitorizar pacientes¹¹⁷. Este avance ha llevado a un incremento del gasto en la mayoría de los campos de la medicina, y en la oncología especialmente, gastamos más porque podemos hacer más para ayudar a los pacientes.

Los aumentos en el coste de la atención de salud son impulsados por la innovación, así, en las últimas décadas la investigación de nuevos fármacos en el campo de la oncología ha aumentado, con un creciente impacto económico. Los costes de la atención del cáncer están aumentando a una tasa de 15% por año, lo que es casi tres veces el aumento en el gasto general de atención de salud¹¹⁸.

Los agentes citotóxicos y biológicos utilizados en el tratamiento del cáncer están entre los más costosos en el cuidado médico, y el coste de los nuevos agentes ha mostrado un aumento sustancial en comparación con los medicamentos más antiguos¹¹⁹. En algunos casos como el cáncer de pulmón, estos cambios en los costes reflejan el enfoque cada vez más individualizado o dirigido a la atención del cáncer. Actualmente, las terapias molecularmente dirigidas (la gran mayoría de los nuevos agentes en la última década) están revolucionando el tratamiento del cáncer en muchas áreas, pero éstas pueden ser excesivamente costosas.

La era de la medicina personalizada está claramente sobre nosotros, las pruebas diagnósticas se utilizan ahora de forma rutinaria para seleccionar el tratamiento en pacientes con cánceres de mama, pulmón y colon, así como tumores malignos menos comunes como tumores del estroma gastrointestinal y leucemias. Las promesas de enfoques personalizados incluyen terapias más eficaces y mejores resultados en el tratamiento, así como ahorrar a los pacientes la toxicidad y los costes asociados con un tratamiento ineficaz. ¿Se cumplirán estas promesas?

Numerosos autores apuntan que a pesar del incremento en los costes de los fármacos contra el cáncer el beneficio promedio derivado del tratamiento, desafortunadamente, sigue siendo marginal^{117,119-123}, con mejoras en la duración media de la SG y la SLP de 2,1 y 2,3 meses, respectivamente, en tumores sólidos. Estas mejoras limitadas son aún más acusadas en la enfermedad metastásica avanzada del cáncer, donde parece que la aprobación inicial de los antineoplásicos se basa en una actividad modesta¹¹⁹.

Cabe destacar que tanto ASCO como ESMO están incorporando actualmente estándares de beneficio clínico significativo a sus directrices para el diseño e implementación de futuros ensayos clínicos^{124,125}, promoviendo la toma de decisiones basadas en valor, instando a los clínicos y pacientes a considerar el beneficio clínico, la toxicidad y los costes; pero la aplicación de esta toma de decisiones en la atención de la salud es a menudo un reto.

La tendencia hacia la atención basada en valores subraya la necesidad de información para ayudar a los pacientes y médicos a decidir si persiguen tratamientos que pueden ofrecer un modesto beneficio de supervivencia a cambio de toxicidades y gastos médicos significativos. En concreto, los pacientes con CPNM en etapa avanzada se enfrentan a un desafío de enormes proporciones debido a que sus tiempos medios y medianos de supervivencia son más cortos que los de pacientes con otros tipos de enfermedad metastásica, como cáncer de mama y colorrectal¹²¹. En el CPNM sólo un grupo de pacientes se beneficiará del tratamiento, y muchos otros experimentarán toxicidades que reducirán su calidad de vida¹²¹. Esta evidencia se hace más crítica a medida que los nuevos agentes son rápidamente aprobados.

El coste de los fármacos anticancerígenos es cada vez más reconocido como un problema mundial. Los fármacos oncológicos representan unas de las mayores partidas de gasto sanitario, y se espera que el crecimiento de los precios de los medicamentos para el tratamiento del cáncer supere el crecimiento del gasto total en cáncer. De 2010 a 2020, se estima que el gasto total aumentará en un 26%, mientras que el gasto en medicamentos contra el cáncer supera este nivel, aumentando en 50%¹²⁰.

Los costes excesivos de los medicamentos anticancerosos han sido criticados por > 100 expertos en neoplasias malignas hematológicas¹²⁶ y por 118 oncólogos de todas las especialidades¹²⁷.

Además de los efectos directos sobre los pacientes con cáncer, los costes de los fármacos contra el cáncer también pueden tener efectos en la economía de un país. El gasto per cápita en medicamentos anticancerígenos ha aumentado en muchos países a nivel mundial y se espera que el gasto en medicamentos anticancerosos continúe aumentando a un 6-8% más que los costes actuales para 2018¹²⁰.

Ningún sistema nacional de salud en cualquier parte del mundo tiene la capacidad económica de poner a disposición de los pacientes todos los fármacos contra el cáncer. Se proyecta que los costes de los fármacos contra el cáncer seguirán aumentando; por lo tanto, es sólo una cuestión de tiempo que los costes se vuelvan insostenibles para todas las economías mundiales¹²⁰.

En la Unión Europea, el coste del cuidado de los cánceres de pulmón, mama, colorrectal y próstata en 2009 fue de 51.000 millones de euros, es decir, el 44% del coste económico total del cáncer en la UE. El cáncer de pulmón tuvo el coste económico más alto (18.800 millones de euros, 15% de los costos totales de cáncer), seguido por cáncer de mama (15.000 millones de euros, 12%), cáncer colorrectal (13.100 millones de euros, 10%) y el cáncer de próstata (8.430 millones de euros, 7%)¹²⁸.

Aunque el coste económico por tipo de cáncer varió entre los países de la UE, el cáncer de pulmón tuvo la mayor carga económica general de los cuatro tipos de cáncer que fueron estudiados.

Con la incidencia del cáncer en aumento y el crecimiento sustancial del gasto en terapia del cáncer los estudios de evaluación económica son una de las herramientas más comunes y útiles a la hora de realizar análisis para determinar qué intervenciones resultan prioritarias para maximizar el beneficio producido por los recursos económicos disponibles. Los estudios de evaluación económica comparan información sobre la relación que existe entre el coste y los resultados de las intervenciones

destinadas a la mejora de la salud de los individuos¹²⁹. De este modo, estos estudios proporcionan la base para definir la capacidad de asumir los tratamientos; por lo general se basan en los resultados de los ensayos clínicos controlados (ECC), aunque estos ensayos pueden no predecir los beneficios y los costes cuando se utiliza un nuevo tratamiento más ampliamente en la población.

Unos de los estudios de evaluación económica son los análisis de coste efectividad (ACE). El ACE utiliza típicamente el coste eficacia incremental (CEI) mediante el cual los costes y efectos de una intervención (A) se comparan con los costes y efectos de otra intervención (B) cuyos resultados se expresen en las mismas unidades. Por tanto, el CEI informa del coste adicional por unidad de beneficio también adicional¹²⁹. En nuestro caso, comparando el nuevo tratamiento con el tratamiento utilizado en el grupo control de un ECC, usualmente una alternativa menos eficaz y menos costosa.

La comunidad oncológica se encuentra en medio de un debate crítico sobre la prestación equitativa de la atención oncológica. El envejecimiento de la población, el incremento en la incidencia del cáncer, las rápidas innovaciones en el diagnóstico y tratamiento conducirá a un incremento del estrés y de las demandas sobre los sistemas de salud. Por lo tanto, es crucial que la comunidad de oncología ofrezca terapias con alto valor para los pacientes, dando prioridad a los tratamientos que generen beneficios sustanciales a costes razonables.

JUSTIFICACIÓN

Hasta mediados de los años 90 no había evidencia de algún tratamiento distinto al sintomático en los pacientes con CP. Posteriormente, se descubrió que el tratamiento quimioterápico era útil en el CPNM estadios IV y IIIB, aumentando la mediana de supervivencia en estos pacientes entre 2 y 6 meses y la probabilidad de supervivencia a 1 año es un 10-20% mayor¹³⁰. Actualmente, la identificación de mutaciones en el CPNM ha llevado a la creación de una terapia molecular dirigida, la integración de estos nuevos tratamientos en los paradigmas convencionales de tratamiento del CPNM se ha asociado a resultados satisfactorios aunque no curativos¹³¹. En conclusión, las perspectivas terapéuticas frente al CPNM se están ampliando.

Es evidente que los ECC se han convertido en la principal herramienta para el desarrollo de nuevos agentes terapéuticos en oncología¹³². Numerosos ensayos clínicos se han llevado a cabo y se están realizando en el tratamiento del CPNM, especialmente en estadio avanzado. El número creciente de ECC sobre la eficacia de la QT contra el CPNM en las últimas décadas indica el creciente interés de la comunidad oncológica y la industria farmacéutica en esta entidad¹³³. Sin embargo, a pesar de los grandes esfuerzos en investigación, sólo se han logrado beneficios clínicos modestos, y la tasa de supervivencia relativa a 5 años en CP ha mostrado la menor mejoría entre todos los cánceres en las últimas tres décadas³⁸. El abordaje de los pacientes con CP sigue siendo uno de los mayores retos en la oncología¹³⁴.

Aunque el diseño de los ECC en oncología ha mejorado con el tiempo, sigue sufriendo deficiencias que puede tener un impacto importante en las conclusiones extraídas de sus resultados (resultados inmaduros e inconsistentes)¹³⁵, lo que puede tener consecuencias clínicas y de coste.

Por estas razones, es importante entender cómo los patrones de tratamiento de los cánceres altamente prevalentes, como es el caso del CPNM en estadio avanzado, están cambiando con el tiempo y cómo estos cambios afectan al gasto de la atención médica y los resultados en salud de los pacientes. Nuestro objetivo es plantear el debate sobre los retos y preocupaciones en materia sanitaria que influyen en la práctica clínica de la oncología.

OBJETIVOS

1. OBJETIVO GENERAL

Analizar los ECC que incluyen QT o fármacos dirigidos contra dianas moleculares específicas, en pacientes con CPNM en fase localmente avanzada o metastásica no candidatos a tratamiento con intención curativa, publicados entre los años 2010-2012.

2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Analizar las características de los ECC en CPNM en fase localmente avanzada o metastásica no candidatos a tratamiento con intención curativa y su evolución a lo largo del tiempo (2000-2012).
- Analizar los resultados alcanzados de los ECC en CPNM en supervivencia global, supervivencia libre de progresión y calidad de vida y su evolución a lo largo del tiempo (2000-2012).
- Analizar los factores que influyen en los resultados alcanzados en supervivencia global y supervivencia libre de progresión en los ECC en CPNM en fase localmente avanzada o metastásica publicados entre 2000-2012.
- Realizar un análisis de coste-efectividad de un grupo de esquemas de tratamiento teniendo en cuenta los resultados obtenidos en los ECC en CPNM en fase localmente avanzada o metastásica publicados entre 2000-2012.

MATERIAL Y

MÉTODOS

1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio descriptivo retrospectivo de revisión de la literatura, mediante búsqueda estructurada, publicada sobre ECC que incluyeron QT o agentes dirigidos contra dianas moleculares en pacientes diagnosticados de CPNM en fase avanzada.

2. MUESTRA Y PERÍODO DE ESTUDIO

La muestra se compuso de los ECC que incluyeron QT o agentes dirigidos contra dianas moleculares en pacientes diagnosticados de CPNM en fase avanzada publicados entre 2000 y 2012.

Se realizó una búsqueda estructurada de ECC publicados entre 2000 y 2012 de tratamientos que incluyeron QT o agentes dirigidos contra dianas moleculares en pacientes descritos anteriormente.

3. DESCRIPCIÓN DE LA ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

3.1. Definición de la pregunta de investigación

Dentro de cáncer de pulmón / no microcítico / avanzado / no quirúrgico / con tratamiento / buscar todos los ensayos clínicos controlados / fase III y IV.

3.2. Planificación de la búsqueda

Junto a la 'pregunta', se abordó la búsqueda desde los siguientes puntos de vista:

- Acepciones y definiciones
- Supervivencia
- Calidad de Vida
- Protocolos
- Beneficio clínico

También se revisaron las estrategias terapéuticas y el número de pacientes incluidos en los ECC.

Por su parte, se excluyeron si en el título o resumen se detecta:

1. Metanálisis y/o artículos de revisión
2. Estudios que no comparan eficacia o calidad de vida (QoL)
3. Estudios preliminares cuando había otros posteriores
4. Estudios o series retrospectivos
5. Ensayos con drogas no comercializadas en el año 2012
6. Estudios en idioma no inglés o castellano
7. *Abstracts* de congresos
8. No informaban de los criterios requeridos

3.3. Consultas en base de datos

3.3.1. Estrategia en Medline de Ovid

(((((("Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"/dt, rt,th [Drug Therapy, Radiotherapy, Therapy])

AND (advanced.ab, ti))

AND (Randomized Controlled Trial))

AND (limit to yr="2000 - 2012"))

AND ((limit to clinical trial, phase iii)

OR (limit clinical trial, phase iv))

3.3.2. Estrategia en Embase

```
(((((("advancedcancer"/exp)
AND ("lung non small cell cancer"/exp))
AND ([humans]/lim))
AND ([2000-2012]/py))
AND ([controlled clinical trial]/lim)
OR ([randomized controlled trial]/lim))
AND ("therapy"/exp))
AND ("phase 3 clinical trial"/exp)
OR ("phase 4 clinical trial"/exp))
```

3.3.3. Estrategia en CRS databases NHS

```
((("non small cell lung cancer advanced")
AND (Year published "2000 - 2012"))
```

3.3.4. Estrategia en Evidence – cancer NHS

```
("Cancer AND Lung AND Bronchi")
```

3.3.5. Estrategia en TRIP database

```
("non-small cell lung cancer advanced") from:2000 to:2012 [This exact phrase:
Anywhere in the document]
```

3.4. Identificación y selección de los estudios

El criterio de inclusión fue la comparación de al menos dos brazos de QT sistémica o molecular en pacientes con CPNM avanzado. También consideramos ECC que publicaron resultados provisionales y los que compararon diferentes regímenes de dosificación del mismo agente o combinación de agentes. En ECC con dos o más brazos experimentales, el brazo seleccionado para la evaluación fue el que obtuvo la mayor SG o SLP.

Los criterios de exclusión fueron: limitación del ECC a enfermedad en cualquier estadio del CPNM, estudios de intervención quirúrgica o de radioterapia o de detección o prevención del cáncer, análisis de metanálisis o revisiones de datos de múltiples ECC, estudios preliminares para los que los estudios definitivos de fase III estaban disponibles, estudios retrospectivos, estudios presentando resultados para un subgrupo de población de estudio original, ECC en los que solo se investigó inmunoterapia o regímenes en los que los brazos usaron el mismo régimen de quimioterapia y solo se diferenciaban en los agentes no quimioterapéuticos administrados.

4. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

4.1. Variables referidas al tipo de estudio y sus características

De cada publicación se obtuvieron los siguientes datos referidos al tipo de artículo y sus características:

- Año de publicación.
- Factor de impacto (FI) de la revista.
- Autor principal.
- Financiación por parte de la industria (SI/NO), basado en declaraciones explícitas en el trabajo.
- Tipo de publicación (factor de impacto de las revista, artículo completo, otras).
- Intención del tratamiento (1ª línea, 2ª o más líneas, mantenimiento).
- Estadio de la enfermedad de los pacientes que se incluyen el ECC.
- Escala de actividad del *Eastern Cooperative Oncology Group*(ECOG) e índice Karnofsky¹³⁶, utilizados para medir la calidad de vida en el paciente oncológico (Tabla 5).

Tabla 5. Escala ECOG e Índice de Karnofsky

ACTIVIDAD	ECOG	Karnofsky
Completa normal o síntomas leves	0	100-90
Normal con esfuerzo o capaz de cuidarse pero no actividad normal	1	80-70
Ambulatorio y capaz de cuidarse, en cama menos del 50% de las horas de vigilia	2	60/50 requiere atención médica
Encamado más del 50%	3	40 Inválido, cuidados especiales/30 Hospitalización, soporte activo
Inválido, incapaz de cuidarse, encamado.	4	20 Muy enfermo/10 moribundo
Muerto	5	0 Muerto

- Tipo de esquema de tratamiento: Nº de fármacos, agentes, dosis, esquema con/sin Platino, con/sin nuevas dianas (se entiende como nuevas dianas los fármacos dirigidos a una diana específica).
- Nº Ciclos promedio administrados en cada brazo del ECC.
- Nº de fármacos (Experimental 1, 2, 3; Control 1, 2, 3; con/sin Platino, con/sin nuevas dianas).

4.2. Evaluación metodológica de la calidad del ECC

- Mediana de seguimiento medio del estudio.
- Análisis de los resultados por intención de tratar (ITT).

- Escala de eficacia y de fuerza de la evidencia: Escala de Ferguson modificada. Para completar la evaluación de la eficacia y calidad del ECC se optó por la Escala de Ferguson¹³⁷ modificada (Tabla 6). Se modificó para poder clasificar los estudios en los que el aumento de la mediana de supervivencia estaba entre 9 y 6 meses, pues la Escala de Ferguson no contempla este caso.

Tabla 6. Escala de Ferguson modificada

Ferguson Cantidad: Escala de eficacia de la evidencia

A	Prolongación de MS > 9 meses
B	Prolongación de MS 6-9 meses
C	Prolongación de MS 3-6 meses
D	Mejora significativa en QoL y mínimo impacto en MS
E	No mejora significativa en QoL y mínimo impacto en MS

Ferguson Certeza: Escala de fuerza de la evidencia

A	Metanálisis o ECC randomizado con muestra de > 300 pacientes.
B	ECC randomizado con muestra de < 300 pacientes y apoyado por un Estudio Fase II.
C	Uno o más Estudios Fase II publicados en revistas indexadas.
D	Un Fase II o Fase III publicado como resumen en una conferencia o en información interna de una compañía farmacéutica.
E	Otras fuentes.

* Abreviaturas: MS = Mediana de Supervivencia, QoL = Calidad de vida, ECC= Ensayo Clínico Controlado.

4.3. Variables de evaluación de resultados clínicos

De cada publicación se recogerán los siguientes datos de evaluación clínica de los resultados obtenidos en los ECC:

- Respuesta completa (RC) + Respuesta parcial (RP) de los brazos control y experimental (%).

- Tasa de supervivencia (TS) al año y a los 2 años de los brazos control y experimental (%).
- Supervivencia global (SG) de los brazos control y experimental (meses), definida como el tiempo periodo que transcurre desde la administración del tratamiento en estudio hasta el último control realizado o el fallecimiento del paciente.
- Supervivencia libre de progresión (SLP) de los brazos control y experimental, definido como el tiempo transcurrido durante y después del tratamiento en el que el cáncer no crece ni se disemina aún más (meses).
- Evaluación de la Calidad de Vida (QoL). Medida explícita (SI/NO), método empleado y significancia estadística.
- Descripción de toxicidad tipo 3-4 si la hay en los brazos de estudio.
- Conclusión. De la propia conclusión del artículo se extrae esta variable, que puede tomar los siguientes valores: +/- para brazo Experimental, igual brazo Experimental y Control, Nuevo estándar. Se entiende como resultado positivo la recomendación de la adopción del esquema a estudio como tratamiento en el CPNM.

5. EXTRACCIÓN Y MANEJO DE LOS DATOS DE LOS ESTUDIOS

En primer lugar se realizó una lectura crítica de los ECC resultado de la búsqueda bibliográfica estructurada detallada anteriormente.

En general, se recomienda que al menos dos investigadores de forma independiente realicen la valoración del ensayo clínico. La lectura crítica se realizó por parte de dos personas, una farmacéutica especialista en farmacia hospitalaria y un oncólogo radioterapeuta, con el fin de disminuir posibles errores de selección, transcripción, interpretación, incorrecta asignación de brazo control y brazo experimental o error por omisión. Las discrepancias se solventaron mediante revisión conjunta y debate de los datos discordantes.

Se diseñó una plantilla que serviría como hoja de recogida de datos provisional donde se incluyeron las variables objeto de estudio. Para cada ECC se cumplimentó dicha plantilla. La plantilla se presenta en Anexo 1.

Se realizó una hoja de recogida de datos en el programa Microsoft Excel® que se alimentó a partir de los datos extraídos de las plantillas cumplimentadas para ECC.

6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un primer estudio descriptivo de las variables recogidas, para calcular las frecuencias relativa y absoluta en las variables cualitativas, y la tendencia y medidas de dispersión para variables numéricas. Posteriormente se realizaron análisis bivariantes para estudiar qué variables se relacionaban con la mediana de SG y la mediana SLP. Para ello se utilizó el *test t de Student* para muestras independientes y *Mann-Whitney* en aquellos casos en los que no se cumplió la hipótesis de normalidad o el tamaño de los grupos fue relativamente pequeño ($n < 20$), además de los coeficientes de correlación de *Pearson* y *Spearman*. Con las variables estadísticamente significativas se construyó un modelo de regresión lineal multivariante por pasos sucesivos. En cada paso se consideró $p < 0.10$ como criterio de salida y $p < 0.05$ como entrada. Se realizaron además análisis bivariantes similares para determinar las variables relacionadas con la significación de los estudios, el año de publicación y el tamaño muestral. Para el análisis de tablas de contingencia se utilizó el test chi-cuadrado de *Pearson* con corrección por continuidad o Fisher cuando no se cumplieron las condiciones de aplicabilidad. El nivel de significación considerado para todos los contrastes fue $p < 0.05$. Los datos se analizaron con el programa informático Microsoft Excel® así como el paquete estadístico SPSS 19.0 (IBM, Chicago, IL).

7. EVALUACIÓN ECONÓMICA

Para la realización de la evaluación económica se calculó el Ratio Coste Efectividad Incremental (RCEI) de los diferentes esquemas de tratamiento, que para el caso de la comparación de dos opciones A y B, se calcula de la siguiente forma:

$$\text{RCEI} = \frac{CA - CB}{EA - EB},$$

donde CA y CB son el coste, y EA y EB, los resultados de las opciones A y B, respectivamente.

Para el cálculo del coste de cada esquema de tratamiento se utilizaron las dosis y posologías descritas en los ECC con algunas consideraciones: se tuvo en cuenta una superficie corporal estándar de 1,73 m² para los fármacos que se dosificaban por superficie corporal, y un peso estándar de 70 Kg para aquellos que se dosificaban por peso.

Para el cálculo del coste de los esquemas de tratamiento no se tuvieron en cuenta otros costes directos sanitarios ni costes indirectos, únicamente se valoró el coste directo de adquisición del esquema de tratamiento teniendo en cuenta el PVP de cada fármaco en cada año de publicación del ECC. Para cada fármaco se seleccionó el PVP más bajo y se asumió aprovechamiento de viales cuando procedía. Los PVP se obtuvieron del Catálogo de Medicamentos de Uso Humano editado por el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos cada año (Anexo III).

Así, para los esquemas de tratamiento de QT convencional (basados en platino) se consideraron 4 ciclos para el cálculo del coste total del esquema de tratamiento descrito en cada ECC. Del mismo modo, para los esquemas de tratamiento basados en TKIs se utilizó la SLP descrita en cada ECC para el cálculo del coste total del esquema de tratamiento¹³⁸.

Sólo un número limitado de ensayos ha informado hasta ahora de los resultados en pacientes con CPNM EGFRmut +, que principalmente tienen histología no escamosa. Todos ellos comparan los fármacos TKIs con los regímenes de QT de tercera generación. Un estudio elaborado por el Instituto Nacional para la Salud de Reino

Unido (NHS) reveló que la eficacia de los tratamientos basados en dobles de QT que combinaban platino con un agente de tercera generación fue consistentemente mucho mejor en la población EGFRmut+ que en las poblaciones mixtas (enfermedad escamosa y no escamosa), lo que indica que estos pacientes tienen un mejor pronóstico que otros pacientes con CPNM, independientemente del tratamiento recibido. Además, en los ECC que estudiaron TKIs se permitía el *crossover* de tratamiento, es decir, los pacientes en el brazo control que progresaban pasaban a recibir el tratamiento experimental, es decir, un TKI.

Como resultado, se consideró inapropiado llevar a cabo cualquier análisis que incluyera ECC con fármacos de tercera generación no restringidos a la población EGFRmut +. En lugar de ello, se realizó un análisis por separado restringido a los ECC que incluían pacientes seleccionados por su estado de EGFRmut+.

De este modo, se realizaron dos modelos independientes distinguiendo dos tipos de población:

(1) Pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico cuyo tumor o tumores no han demostrado ser mutación positiva para EGFR (EGFRmut -).

(2) Pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico cuyo tumor o tumores sí han demostrado ser mutación positiva para EGFR (EGFRmut +).

La población (1) recibirá fundamentalmente QT doble basada en platino más un agente de tercera generación. La población (2) podrá recibir fundamentalmente un TKI así como QT doble basada en platino más un agente de tercera generación.

Se seleccionaron para la realización de la evaluación económica los esquemas de tratamiento más estudiados en los ECC que incluyeran esquemas de tratamiento actualmente recomendados en el tratamiento del CPNM localmente avanzado o metastásico en primera línea de tratamiento.

Para cada esquema de tratamiento se calculó el coste medio (euros) por paciente tratado y la efectividad media (SG o SLP en meses) de los distintos ECC que estudiaron

ese esquema; así como el coste-efectividad medio, el incremento del coste, el incremento de la efectividad y el RCEI.

Se generó un gráfico representando la efectividad en el eje de abscisas y el coste en el eje de ordenadas, para cada esquema de tratamiento, generando la curva conocida como Frontera Eficiente (FE). La Fe se define conectando mediante segmentos los puntos situados más a la derecha y abajo en el gráfico, es decir, conectando los puntos que representan las opciones más razonables desde una perspectiva eficiente: los que tiene mayor efectividad y menor coste¹²⁹. Las opciones excluidas por la FE se denomina “opciones dominadas”, existiendo dos tipos de dominancia: la estricta y la extendida. Una opción de tratamiento estará estrictamente dominada cuando exista otra opción más efectiva y a menor coste. Una opción de tratamiento padecerá dominancia extendida cuando su RCEI sea mayor que el de la siguiente opción más efectiva.

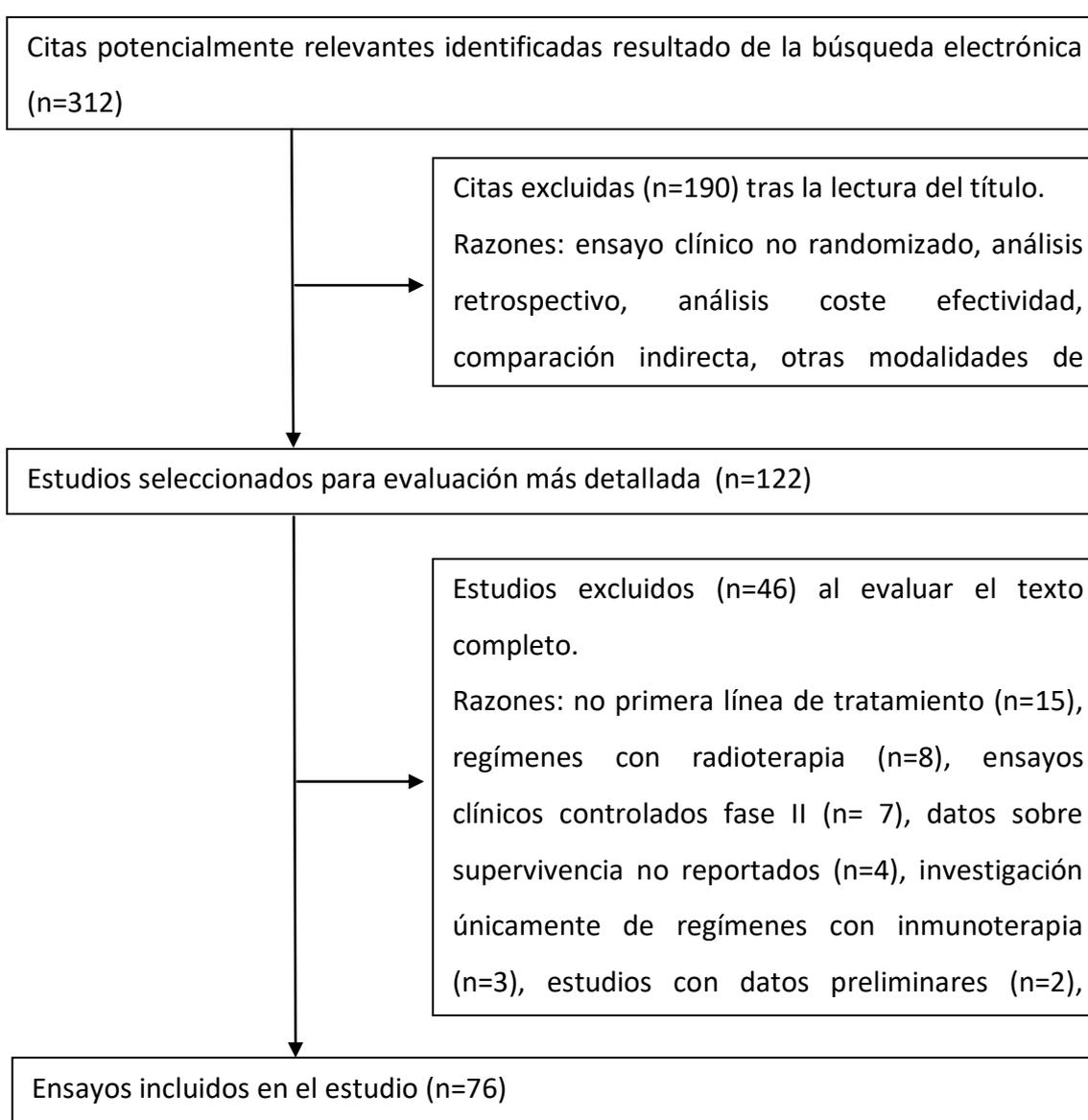
Hay que tener en cuenta que el ACE por sí mismo no permite responder qué esquema de tratamiento es el mejor desde el punto de vista del coste y efectividad. Para determinar qué intervención se debe escoger hay que definir un criterio arbitrario a partir del cual se tomarán las decisiones. Por ejemplo, en EE.UU se considera que una intervención sanitaria presenta una relación coste-efectividad aceptable si el coste adicional por año de vida ajustado por calidad ganado es inferior a 50.000 dólares e inaceptable cuando supera los 100.000 dólares. En España no existe un criterio unánime, en la mayoría de estudios publicados en nuestro país los autores recomiendan la adopción de la intervención cuando no se supera los 30.000 euros por año de vida ganado (AVG). Así mismo, las recomendaciones emitidas por NICE para que una intervención sanitaria se considere eficiente es si no supera los 30.000 libras por año de vida ganados (AVG) o los 50.000 libras/ AVG para tratamientos en el final de la vida¹²⁹.

RESULTADOS

1. RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Como resultado de la búsqueda bibliográfica realizada se identificaron inicialmente 122 ensayos potencialmente elegibles. De estos ensayos, 46 fueron excluidos del análisis después de la aplicación de los criterios de elegibilidad del estudio. En la Figura 5 se describe el flujo de los estudios incluidos y excluidos. Los 76 ensayos finalmente seleccionados en la revisión involucraban a un total de 40.765 pacientes con CPNM avanzado asignados al azar a 152 brazos, incluyendo seis brazos con mejor tratamiento médico de apoyo.

Figura 5. Diagrama de flujos del proceso de selección de los estudios



2. CARACTERÍSTICAS DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS SELECCIONADOS

Las características basales de los ensayos seleccionados se enumeran en la Tabla 7.

Tabla 7. Características de los 76 ensayos seleccionados (por brazo de estudio)

Variable	n (%)
(Nº de pacientes asignados al azar en todos los ensayos 40.765)	
Año de publicación del ensayo	
2000	3 (3,9)
2001	5 (6,6)
2002	7 (9,2)
2003	7 (9,2)
2004	7 (9,2)
2005	7 (9,2)
2006	7 (9,2)
2007	6 (7,9)
2008	5 (6,6)
2009	4 (5,3)
2010	7 (9,2)
2011	5 (5,3)
2012	7 (9,2)
Patrocinio de la industria	52 (68,4)
Nº de pacientes asignados al azar	
<500	46 (60,5)
501 - 1000	17 (22,4)
> 1000	13 (17,1)
Mediana (rango)	432 (126-1725)
Variable principal del ensayo	
SG	50 (65,79)
SLP	15 (19,74)

Otras (TR, QoL, toxicidad, S1)	11 (14,47)
Pacientes con una capacidad funcional pobre ^a	44 (58,0)
Seguimiento, mediana (rango), meses	17,6 (2,7–60)
No registrado	29
Análisis ITT	51 (67,1)
Conclusión del autor sobre el estudio	
Resultado positivo del brazo experimental	41 (53,9)
Resultado negativo del brazo experimental	25 (32,9)
Resultado similar del brazo experimental y de control	10 (13,2)

SG, supervivencia global; SLP, supervivencia libre de progresión; TR, tasa de respuesta;

QoL, calidad de vida; S1, supervivencia a un año; ITT, Intención de tratar.

^aDefinida como ECOG ≥ 2 o Escala de Karnofsky ≤ 60 .

La escala ECOG de la población a estudio de los ECC se distribuyó de la siguiente forma: 32 ensayos (42,1%) incluían pacientes con un ECOG inferior a 1 (70% Escala de Karnofsky), 41 (54,0%) ensayos incluyeron población con un ECOG inferior a 2 (50% Escala de Karnofsky), y por último tres (3,9%) estudios incluyeron pacientes con un valor de ECOG inferior a 3 (30% Escala de Karnofsky). Ningún ECC incluyó en su población a estudio estados de ECOG peor a 3.

2.1. Análisis del tamaño muestral

El número de pacientes asignados al azar por ensayo aumentó 14 pacientes por año de publicación. Aunque esta tendencia no fue estadísticamente significativa ($p = 0,178$), se observó un aumento significativo en el tamaño de la muestra entre 2008 y 2012 ($p = 0,032$).

El tamaño de la muestra fue significativamente mayor en los ensayos de más de un fármaco *versus* ensayos de un solo fármaco (584,8 frente a 360,4; $p = 0,014$), en los ensayos de agentes dirigidos contra dianas moleculares *versus* no dirigidos (740,8 vs 460,1; $p = 0,009$), en los ensayos con una valoración de la Escala de Ferguson-Cantidad D-E *versus* B-C (553,7 vs 287,0; $p=0,050$), y por último en los ensayos que incluían

pacientes con una capacidad funcional buena (ECOG <2 o escala de KPS > 60) en comparación con aquellos con un estado más pobre (675,3 vs 425,6; $p = 0,003$).

Por el contrario, la fuente de financiación no afectó el tamaño de la muestra del ensayo ($p=0.099$).

Así mismo, como se comentará más adelante en el apartado 2.6. Revistas y su factor de impacto, los ensayos con mayor número de pacientes randomizados se publicaron en revistas con mayor FI.

De los ensayos que incluyeron terapia dirigida ($n = 19$), sólo cinco seleccionaban a la población en función de la presencia o no de un biomarcador (p.e. presencia de una mutación) (biomarcador de la población +) con un tamaño de muestra menor que los ensayos que usaron indiscriminadamente un agente dirigido a diana molecular en toda la población (biomarcador + y biomarcador -) (374,0 vs. 886,1, $p = 0,034$).

2.2. Análisis descriptivo de los esquemas quimioterápicos estudiados

Los fármacos que se utilizaron en los diferentes ensayos clínicos seleccionados se detallan en la Tabla 8:

**Tabla 8. Fármacos utilizados en los ensayos clínicos publicados entre 2000-2012
(orden alfabético)**

Bevacizumab	Irinotecan
Carboplatino	Mitomicina
Cetuximab	nabpaclitaxel
Cisplatino	Motesanib
Docetaxel	Oxaliplatino
Epirubicina	Paclitaxel
Erlotinib	Vadimezan
Etopósido	Vinblastina
Gefitinib	Vindesina
Gemcitabina	Vinorelbina
Ifosfamida	

En la siguiente tabla (Tabla 9) figuran los esquemas de tratamiento más habitualmente utilizados en los brazos de los ensayos clínicos seleccionados, pudiendo constituir el brazo de control o el brazo experimental en función del ensayo clínico seleccionado.

Tabla 9. Los 22 esquemas de tratamiento más utilizados en los estudios seleccionados

Esquema de tratamiento	Nº brazos
Paclitaxel + Carboplatino	28
Gemcitabina + Cisplatino	20
Vinorelbina + Cisplatino	12
Docetaxel + Cisplatino	10
Gemcitabina + Carboplatino	9
Paclitaxel + Cisplatino	8
Gemcitabina	6
Gemcitabina + Paclitaxel	5
Gemcitabina + Vinorelbina	5
Vinorelbina	4
Erlotinib	4
Gefitinib	4
Docetaxel	4
Etopósido + Cisplatino	4
Docetaxel + Carboplatino	4
Gemcitabina + Docetaxel	4
Mitomicina C + Vindesina + Cisplatino	4
Mitomicina C + Ifosfamida + Cisplatino	3
Gemcitabina + Vinorelbina + Cisplatino	3

Irinotecan + Cisplatino	3
Paclitaxel + Gefitinib + Cisplatino	3
Gemcitabina + Gefitinib + Cisplatino	3

2.3. Análisis de la conclusión emitida en los ensayos clínicos

Un total de 41 (53,9%) estudios concluyeron que el resultado del ensayo fue positivo, definido por la recomendación de los autores de la adopción del tratamiento o estudios posteriores. La media (desviación estándar) del FI fue mayor para las revistas que publicaron ensayos que informaron resultados positivos frente a revistas que publicaron ensayos que no lo hicieron (20,7 [15,4] frente a 14,0 [7,00], $p = 0,002$).

El porcentaje de ensayos que informaron resultados positivos aumentó de 44,9% antes de 2008 a 67,9% después de 2008, pero este cambio no fue estadísticamente significativo ($p = 0.077$).

De entre los 41 ECC que concluyeron un resultado positivo del brazo experimental, sólo 25 (61%) consiguieron un resultado estadísticamente significativo en su variable principal. La SG fue objetivo principal en 11 de estos ECC, la SLP fue objetivo principal en otros 11 ECC y finalmente, la toxicidad, la calidad de vida y la TR fueron los objetivos principales de los tres ECC restantes que consiguieron demostrar diferencias estadísticamente significativas en su variable principal.

De entre los 41 ECC que concluyeron un resultado positivo del brazo experimental, sólo 16 (39 %) ensayos demostraron beneficio estadísticamente significativo en la SG.

De los 16 ECC (39%) que concluyeron un resultado positivo del brazo experimental a pesar de no conseguir demostrar diferencias estadísticamente significativas en la variable principal del estudio, la SG fue variable principal en 12 de estos ensayos, la TR fue variable principal en un ensayo, la calidad de vida fue variable principal en otro ensayo y por último, la tasa de supervivencia a 1 año fue variable principal en dos de estos ECC. Los resultados en los que se basaron para valorar positivamente el brazo experimental fueron variables secundarias como menor toxicidad ($n=8$), mejora en la

TR estadísticamente significativa (n=1), mejora en la calidad de vida estadísticamente significativa (n=2), mejora en la SLP estadísticamente significativa (n=3), mejora en la SG estadísticamente significativa (n=2).

2.4. Análisis de la evaluación de la Calidad de vida (QoL)

En total, se identificaron 10 instrumentos de medición diferentes dentro de los estudios incluidos. Dos de ellos fueron genéricos, como el EQ-5D del grupo EuroQol. Otros dos instrumentos fueron específicos del cáncer, como los cuestionarios generales de calidad de vida de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC QLQ-C30) o el QoL Anti Cancer Disease de la Sociedad Americana de Cáncer (QoL ACD). Cuatro instrumentos son específicos del cáncer de pulmón, como los módulos de cáncer de pulmón de la EORTC (EORTC QLQ-LC13), el cuestionario Evaluación Funcional de la Terapia del Cáncer de Pulmón (FACT-LCS5), así como la escala de síntomas de cáncer de pulmón (LCSS) o el FACT-TOI. Otros dos cuestionarios fueron sintomato-específicos, como el HADS.

La QoL se evaluó en 46 ensayos (60,5%), los cuestionarios más utilizados fueron EORTC QLQ C-30, EORTC QLQ LC-13 y FACT-L. En 20 de estos ensayos se utilizó el cuestionario EORTC QLQ C-30 (43,5%), se utilizó el cuestionario específico sobre el cáncer de pulmón EORTC QLQ LC-13 en 17 ensayos (37,0%), y finalmente, el cuestionario FACT-L fue utilizado en 15 ensayos (32,6%). Algunos ensayos clínicos utilizaban varios cuestionarios para medir la QoL.

Los datos de QoL estaban disponibles para 46 ensayos (60,5%), y una mejora estadísticamente significativa se encontró en 10 (21,7%) de éstos (no se muestra en las tablas). La escasez de datos sobre los resultados de la calidad de vida impidió el análisis de los cambios durante el período de tiempo estudiado.

2.5. Análisis de la calidad de los ensayos clínicos

Evaluación de la evidencia de la eficacia mediante la Escala de Ferguson-Cantidad. Se obtuvo valoración en 76 de los 76 ensayos clínicos incluidos, de los cuales: un (1,3%) estudio obtuvo una valoración de B, 6 (7,8%) estudios una valoración de C, obtuvieron una valoración de D 9 (11,7%) estudios, y por último, 61 (79,2%) ensayos obtuvieron una valoración E.

Evaluación de la evidencia de la fuerza mediante la Escala de Ferguson-Certeza. Se obtuvo valoración en 76 de los 76 ensayos clínicos incluidos, de los cuales: 54 (70,1%) estudios obtuvieron una valoración de A, 22 (28,6%) estudios una valoración de B, y por último obtuvo una valoración de D un único ensayo.

2.6. Revistas y su factor de impacto

En la siguiente tabla (Tabla 10) se muestran las revistas en las que aparecieron publicados los ensayos clínicos seleccionados y su FI, así como el número de artículos publicados en cada una.

Tabla 10. Relación del número de artículos publicados por revista y su correspondiente factor de impacto

Revista	FI	Q	Nº Artículos
<i>Annals of Oncology</i>	6.452	Q1	13
<i>British Journal of Cancer</i>	4,831	Q1	2
<i>Cancer</i>	5,131	Q1	2
<i>Clinical Lung Cancer</i>	2,362	Q2	3
<i>European Journal of Cancer</i>	4,944	Q1	1
<i>Journal of Clinical Oncology</i>	18.970	Q1	30
<i>Journal of Thoracic Oncology</i>	4.040	Q1	3
<i>Lancet</i>	33.633	Q1	9
<i>Lung Cancer</i>	3.356	Q1	7
<i>New England Journal of Medicine</i>	53.486	Q1	4
<i>Oncologist</i>	5,826	Q1	2

FI, factor de impacto obtenido del Journal Citation Report (JCR) año 2014

La revista donde más ensayos clínicos se publicaron fue Journal of Clinical Oncology con 30 estudios (39,5%). Todas las revistas estaban en el primer cuartil de publicación para la categoría de Oncología en el JCR. La mediana FI de las revistas en las que se publicaron los ensayos fue de 18,97 (rango 2,36-53,49) y aumentó 1,064 puntos por año de publicación ($p = 0,005$). El FI se correlacionó significativa y positivamente con el

tamaño de la muestra ($r = 0.377$, $p < 0.001$) y con la mediana de SG ($r = 0.302$, $p = 0.009$) y se correlacionó negativamente con el tiempo mediano de seguimiento ($r = -0.417$, $p = 0,003$), encontrando que los estudios con un seguimiento mediano más corto se publicaron en revistas con FI más alto.

3. TENDENCIA EN LA SUPERVIVENCIA GLOBAL

Información sobre la mediana de SG estaba disponible en 69 estudios (90,8%), y sólo 16 (23,2%) reportaron una diferencia estadísticamente significativa entre los brazos de estudio, que estaba a favor del brazo experimental en 15 ensayos. El único estudio que demostró una diferencia estadísticamente significativa en la mediana de SG a favor del brazo control comparaba Cisplatino + Paclitaxel (brazo control) frente a Carboplatino + Paclitaxel (brazo experimental) con una mediana de SG de 9,8 meses y 8,2 meses respectivamente¹³⁹.

Se dividieron los esquemas de tratamiento de QT en dos grandes grupos, los esquemas basados en platino y los esquemas que no están basados en platino. La Tabla 11 muestra la mediana de SG para cada tipo de régimen de QT, calculada a partir de los datos de SG reportados en los estudios. En general, parece que se obtuvo un beneficio de supervivencia con agentes más nuevos, definidos como fármacos citotóxicos de tercera generación (docetaxel, gemcitabina, irinotecán, paclitaxel, pemetrexed y vinorelbina) o con agentes dirigidos contra dianas moleculares. Teniendo en cuenta todos los tipo de QT, la mediana de SG para los 76 ensayos fue de 9,90 meses (IQR = 3,5).

Tabla 11. Tipos de quimioterapia y resultados de eficacia (por brazo activo de tratamiento)

Brazo de quimioterapia	Nº de brazos (%)	MSG (IQR), meses	MSLP (IQR), meses
Nº total de brazos analizados	152	9,90 (3,5)	4,9 (1,9)
Regímenes basados en Platino			
Combinados con fármacos dirigidos^a	11 (7,2)	11,3 (3,1)	5,5 (0,9)
Combinados con citotóxicos de 3ª generación^b	78 (51,3)	10,0 (2,5)	4,9 (1,5)
Otras combinaciones	17 (11,2)	8,6 (2,3)	3,7 (2,5)
Regímenes no basados en Platino			
Fármacos dirigidos	8 (5,3)	18,7 (10,2)	7,8 (5,4)
Citotóxicos de 3ª generación	29 (19,1)	9,4 (2,9)	3,8 (1,8)
Otras combinaciones	3 (2,0)	11,3 (1,8)	7,5 (3,1)
BSC	6 (3,9)	10,5 (5,1)	2,5 (0,6)

MSG, mediana de supervivencia global (meses); MSLP, mediana de supervivencia libre de progresión (meses); IQR, rango intercuartílico; BSC, del inglés *best supportive care*.

^aDefinido como agentes dirigidos a moléculas específicas, como el receptor de crecimiento epidérmico y otras vías de la angiogénesis: Gefitinib, Erlotinib, Cetuximab, Bevacizumab, Vadimezan (ASA404), y Motesanib (AMG 706)¹⁴⁰

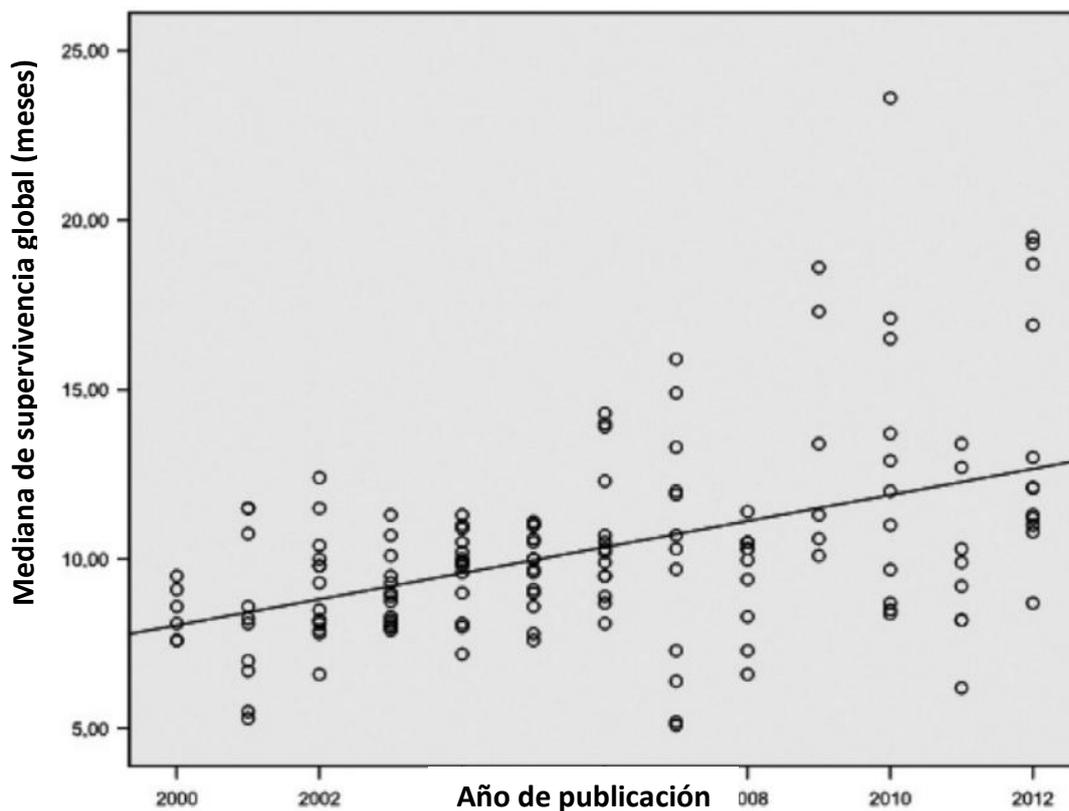
^bDefinido como agentes citotóxicos de tercera generación: Docetaxel, Gemcitabina, Paclitaxel, nabpaclitaxel, Pemetrexed, y Vinorelbina¹⁴¹

Otro aspecto analizado fue la evolución de la mediana de SG global alcanzada en los ensayos clínicos a lo largo del tiempo. La Figura 7 representa un diagrama de dispersión entre el año de publicación del ensayo y la mediana de SG de los brazos que componían los ensayos; es decir, apunta la evolución de la mediana de SG a lo largo de

los años analizados en el periodo de estudio, mostrando un aumento de mediana de SG de 0,384 meses al año ($p < 0,001$).

Figura 7. Relación entre el año de publicación y la mediana de supervivencia global.

Cada círculo representa un brazo de un ensayo clínico.



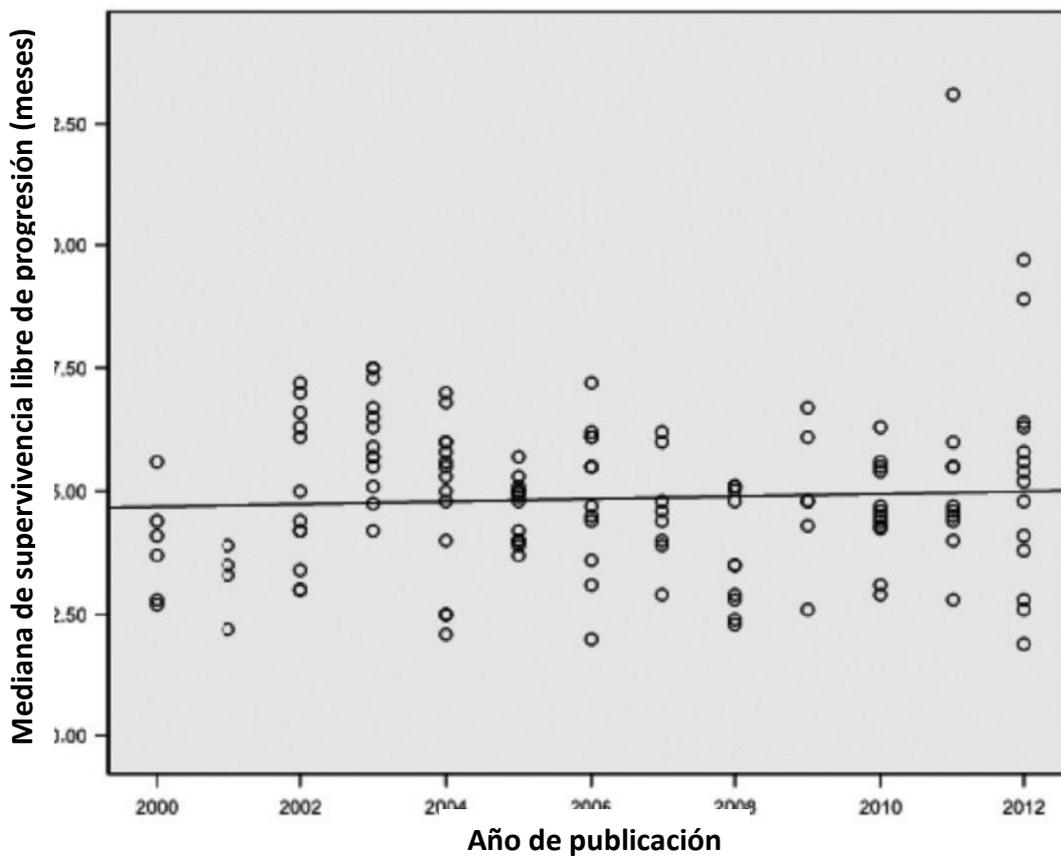
4. TENDENCIA EN LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN

Los datos de SLP estaban disponibles en 67 (88,2%) ensayos clínicos. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los brazos comparados en los estudios en 26 (38,8%) ensayos clínicos. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor del brazo experimental en 24 ensayos clínicos, y a favor del brazo de control en los restantes dos.

La mediana de SLP fue de 4,90 meses (IQR = 1,9). La Figura 8 representa un diagrama de dispersión entre el año de publicación del ensayo y la mediana de SLP de los brazos

que componían los ensayos; es decir, apunta la evolución de la mediana de SLP a lo largo de los años analizados en el periodo de estudio, mostrando un aumento en la mediana de SLP de 0,026 meses al año ($p \Rightarrow 0,05$). Se encontró una correlación estadísticamente significativa entre la mediana de SG y la mediana de SLP ($r = 0,268$, $p = 0,032$).

Figura 8. Relación entre el año de publicación y la mediana de supervivencia libre de progresión. Cada círculo representa un brazo de un ensayo clínico



5. FACTORES QUE INFLUYERON EN LA MEDIANA DE SUPERVICENCIA GLOBAL

Se realizó un análisis multivariante por regresión lineal múltiple para conocer la relación entre las variables recogidas en los estudios y el aumento o no de la mediana de SG. Los datos se presentan en la Tabla 12. Entre todas las variables estudiadas, los esquemas de tratamiento basados en agentes dirigidos a moléculas específicas ($p = 0,018$), los esquemas de tratamiento basados en platino ($p = 0,009$) y el año de publicación después de 2008 ($p = 0,047$) fueron predictores positivos independientes para una mediana de SG más larga. Los esquemas de tratamiento que incluían más de

dos fármacos ($p = 0,002$) y los estudios con una valoración de la Escala de Ferguson-Cantidad peor ($p = 0,013$), fueron un predictor negativo independiente para una mediana de SG más larga; es decir, los regímenes compuestos por más de dos fármacos, así como los que tenían peor valoración de la Escala de Ferguson-Cantidad influyeron de una manera negativa en la mediana de SG.

Tabla 12. Análisis multivariante de las variables relacionadas con un aumento de la mediana de supervivencia global (Regresión lineal múltiple)

Predictor	SG (mediana)		
	β	SE	P
Constante	4,685	4,372	0
Esquemas de tratamiento basados en agentes dirigidos a moléculas específicas	2,355	0,964	0,018
Número de agentes combinados en el esquema de tratamiento >2	-3,412	1,077	0,002
Aumento significativo en SLP	1,595	0,845	0,064
Esquema de tratamiento basado en platino	3,57	1,323	0,009
Año de publicación del ensayo clínico	1,718	0,844	0,047
Escala Ferguson Cantidad	-0,3044	1,183	0,013

SG, supervivencia global; SLP, supervivencia libre de progresión; SE, error estándar de (de sus siglas en inglés).

En los estudios que incluían esquemas de tratamiento basados en agentes dirigidos a moléculas específicas con nuevas dianas, la mediana de SG fue en promedio 2,355 meses superior a los estudios sin esquemas de tratamiento basados en agentes dirigidos a moléculas específicas.

En los estudios que incluían esquemas de tratamiento basados en platino, la mediana de SG fue en promedio 3,570 meses superior a los estudios sin esquemas de tratamiento basados en platino.

En los estudios que incluían esquemas de tratamiento basados en la combinación de más de dos agentes, la mediana de SG fue en promedio 3,412 meses menor que en los estudios con ≤ 2 agentes.

En los estudios en los que la SLP aumenta de forma estadísticamente significativa, la mediana de supervivencia fue en promedio es 1,595 meses mayor que en los estudios en los que la SLP no aumenta de manera estadísticamente significativa.

En los estudios en los que la valoración de la Escala de Ferguson-Cantidad fue D-E tuvieron en promedio 3,04 meses menos de supervivencia que los que obtuvieron una valoración de B-C.

Los estudios publicados a partir de 2008 tuvieron en promedio 1,718 meses más de supervivencia que los publicados anteriormente a 2008.

6. FACTORES QUE INFLUYERON EN LA MEDIANA DE SUPERVICENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN

Se realizó un análisis multivariante por regresión lineal múltiple para conocer la relación entre las variables recogidas en los estudios y el aumento o no de la mediana de SLP. Los datos se presentan en la Tabla 13. Entre todas las variables estudiadas, los esquemas de tratamiento basados en agentes dirigidos a moléculas específicas ($p = 0,026$) y los esquemas de tratamiento basados platino ($p= 0,000$) fueron predictores positivos independientes para una mediana de SLP más larga. Por el contrario, los estudios con una valoración de la Escala de Ferguson-Cantidad peor ($p= 0,000$), fueron un predictor negativo independiente para una mediana de SLP más larga; es decir, los ensayos clínicos que tenían peor valoración de la Escala de Ferguson-Cantidad influyeron de una manera negativa en la mediana de SG.

Tabla 13. Análisis multivariante de las variables relacionadas con un aumento de la mediana de supervivencia libre de progresión (Regresión lineal múltiple)

Predictor	SLP (mediana)		
	β	SE	P
Constante	3,853	1,420	0,009
Esquemas de tratamiento basados en agentes dirigidos a moléculas específicas	0,856	0,374	0,026
Esquema de tratamiento basado en platino	1,691	0,458	0,000
Escala Ferguson Cantidad	-2,057	0,512	0,000

SG, supervivencia global; SLP, supervivencia libre de progresión; SE, error estándar (de sus siglas en inglés)

En los estudios que incluían esquemas de tratamiento basados en agentes dirigidos a moléculas específicas con nuevas dianas, la mediana de SLP fue en promedio 0,856 meses superior a los estudios sin esquemas de tratamiento basados en agentes dirigidos a moléculas específicas.

En los estudios que incluían esquemas de tratamiento basados en platino, la mediana de SLP fue en promedio 1,691 meses superior a los estudios sin esquemas de tratamiento basados en platino.

En los estudios en los que la valoración de la Escala de Ferguson-Cantidad fue D-E tuvieron en promedio 2,057 meses menos de SLP que los que obtuvieron una valoración de B-C.

7. EVALUACIÓN ECONÓMICA

Se seleccionaron para la realización de la evaluación económica los esquemas de tratamiento más estudiados en los ECC. Para el cálculo de CEI se excluyeron aquellos esquemas de tratamiento que actualmente no estuvieran recomendados en el tratamiento del CPNM localmente avanzado o metastásico en primera línea de

tratamiento. Se incorporaron un total de 14 regímenes de quimioterapia de primera línea en el modelo económico, estudiados en 46 ECC diferentes. Los esquemas de tratamiento estudiados se representan en la Tabla 14.

Tabla 14. Esquemas de tratamiento incluidos en la evaluación económica

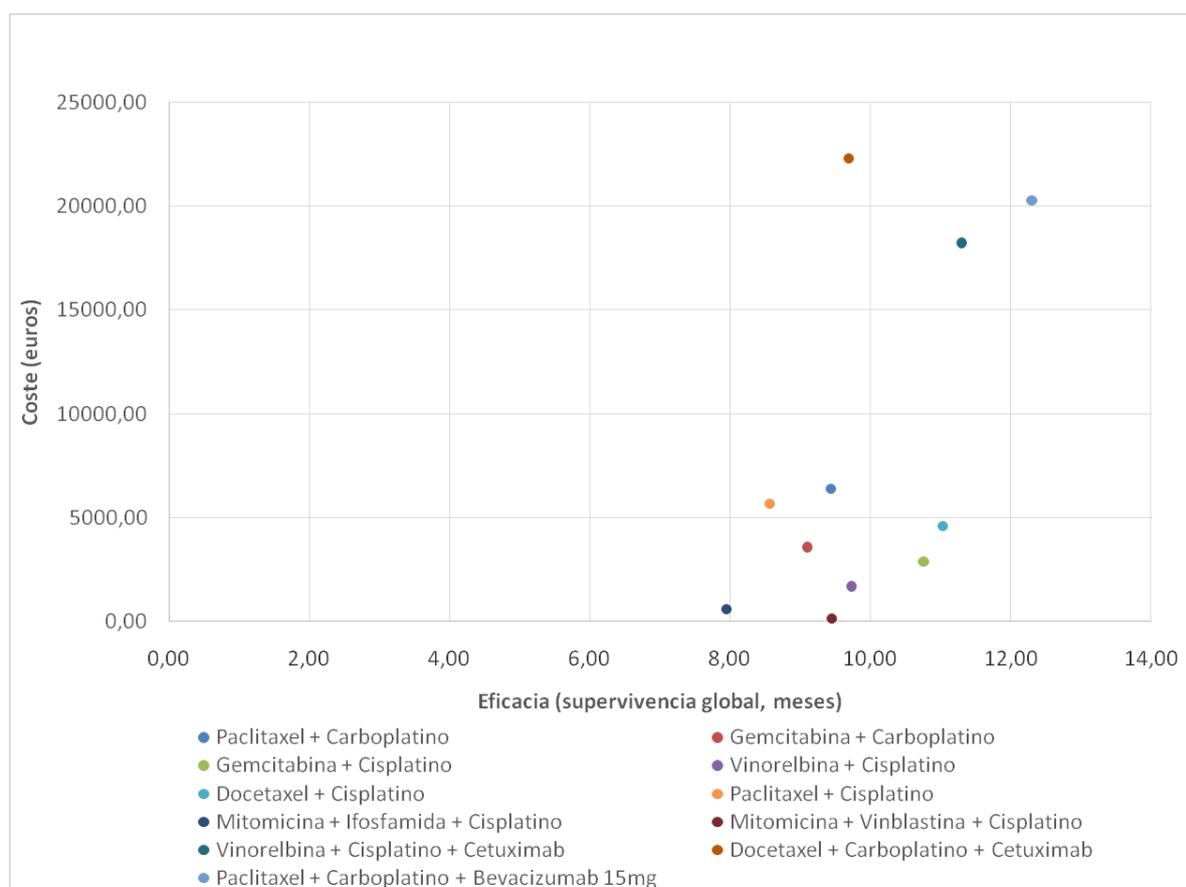
Paclitaxel + Carboplatino
Gemcitabina + Carboplatino
Gemcitabina + Cisplatino
Vinorelbina + Cisplatino
Docetaxel + Cisplatino
Paclitaxel + Cisplatino
Mitomicina + Ifosfamida + Cisplatino
Mitomicina + Vinblastina + Cisplatino
Vinorelbina + Cisplatino + Cetuximab
Docetaxel + Carboplatino + Cetuximab
Paclitaxel + Carboplatino + Bevacizumab
Gemcitabina + Cisplatino + Bevacizumab
Gefitinib
Erlotinib

7.1. Análisis de coste-efectividad en pacientes sin mutaciones EGFR o desconocida

El tratamiento de elección en estos pacientes consistirá en QT basada en un doblete de platino con un agente de tercera generación (vinorelbina, gemcitabina, docetaxel, paclitaxel). Los esquemas de tratamiento seleccionados que se han estudiado en nuestro trabajo en este subgrupo de población se representan en la Figura 9. En esta figura se representan además de los esquemas de tratamiento que siguen actualmente recomendados otros que no lo están como (Mitomicina + Ifosfamida + Cisplatino, Mitomicina + Vinblastina + Cisplatino, Vinorelbina + Cisplatino + Cetuximab, Docetaxel + Carboplatino + Cetuximab).

Los esquemas de tratamiento que se representan en la parte superior derecha de la Figura 9 correspondieron a las intervenciones más efectivas y más costosas, es decir, los esquemas de tratamiento con mayor eficacia (SG, meses) y mayor coste. Estos tratamientos se corresponden con Paclitaxel + Carboplatino + Bevacizumab, seguido de Vinorelbina + Cisplatino + Cetuximab.

Figura 9. Representación gráfica de los costes y resultados (supervivencia global) de los esquemas de tratamiento estudiados en pacientes EGFRmut -



Los esquemas de tratamiento que se representan en la parte inferior izquierda de la Figura 9 correspondieron a las intervenciones menos efectivas y menos costosas, es decir, a los esquemas de tratamiento con menor eficacia (SG, meses) y menor coste. En este caso, el tratamiento con peor perfil de eficacia aunque más barato se corresponde con Mitomicina + Ifosfamida + Cisplatino.

A continuación se representan en la Tabla 15 los costes, resultados y análisis coste-efectividad de los siete esquemas de tratamiento seleccionados que se han estudiado

en nuestro trabajo en este subgrupo de población. Se han excluido aquellos esquemas de tratamiento que no se recomiendan actualmente en el tratamiento de esta patología (Mitomicina + Ifosfamida + Cisplatino, Mitomicina + Vinblastina + Cisplatino, Vinorelbina + Cisplatino + Cetuximab, Docetaxel + Carboplatino + Cetuximab).

Tabla 15. Costes, resultados (SG, meses) y análisis coste-efectividad de los siete esquemas de tratamiento seleccionados estudiados en los ECC en el tratamiento de pacientes con CPNM EGFRmut -

Tratamiento	Análisis de todas las opciones						Análisis de las opciones no dominadas (estrictas)		
	C	E	CEM	ΔC	ΔE	CEI	ΔC	ΔE	CEI
No intervención	0	0,00	-	0,00	0	-	-	-	-
Vinorelbina + Cisplatino	1681,69	9,73	172,81	1681,69	9,73	172,81	1681,69	9,73	172,81
Gemcitabina + Cisplatino	2880,14	10,76	267,76	1198,45	1,03	1169,22	1198,45	1,03	1169,22
Gemcitabina + Carboplatino	3565,07	9,10	391,82	684,93	-1,66	-413,23	x	x	x
Docetaxel + Cisplatino	4588,70	11,03	415,89	1023,63	1,93	529,12	1708,56	0,28	6166,24
Paclitaxel + Cisplatino	5667,23	8,57	661,54	1078,52	-2,47	-437,24	x	x	x
Paclitaxel + Carboplatino	6395,76	9,44	677,78	728,54	0,87	837,69	x	x	x
Paclitaxel + Carboplatino + Bevacizumab¹⁵	20283,25	12,30	1649,04	13887,49	2,86	4849,60	15694,55	1,27	12390,43

C: coste medio por paciente tratado (euros); E: efectividad en supervivencia global (meses); CEM: coste-efectividad medio; ΔC: incremento medio del coste (euros); ΔE: incremento de la efectividad; CEI: coste-efectividad incremental

Tabla 16. Costes, resultados (años de vida ganados, AVG) y análisis coste-efectividad de los siete esquemas de tratamiento seleccionados estudiados en los ECC en el tratamiento de pacientes con CPNM EGFRmut -

Tratamiento	Análisis de todas las opciones						Análisis de las opciones no dominadas (estrictas)		
	C	E	CEM	ΔC	ΔE	CEI	ΔC	ΔE	CEI
No intervención	0	0,00	-	0,00	0	-	-	-	-
Vinorelbina + Cisplatino	1681,69	0,81	2073,76	1681,69	0,81	2073,76	1681,69	0,81	2073,76
Gemcitabina + Cisplatino	2880,14	0,90	3213,17	1198,45	0,09	14030,67	1198,45	0,09	14030,67
Gemcitabina + Carboplatino	3565,07	0,76	4701,84	684,93	-0,14	-4958,78	x	x	x
Docetaxel + Cisplatino	4588,70	0,92	4990,73	1023,63	0,16	6349,46	1708,56	0,02	73994,86
Paclitaxel + Cisplatino	5667,23	0,71	7938,53	1078,52	-0,21	-5246,87	x	x	x
Paclitaxel + Carboplatino	6395,76	0,79	8133,34	728,54	0,07	10052,29	x	x	x
Paclitaxel + Carboplatino + Bevacizumab¹⁵	20283,25	1,03	19788,54	13887,49	0,24	58195,19	15694,55	0,11	148685,20

C: coste medio por paciente tratado (euros); E: efectividad en años de vida ganados; CEM: coste-efectividad medio; ΔC: incremento medio del coste (euros); ΔE: incremento de la efectividad; CEI: coste-efectividad incremental

Los tratamientos que aparecen en las Tabla 15 y Tabla 16 con una x en el “análisis de las opciones no dominadas” son tratamientos dominados, es decir, esquemas de tratamiento menos efectivos y más costosos. Estos tratamientos dominados son Gemcitabina + Carboplatino, Paclitaxel + Cisplatino y por último Paclitaxel + Carboplatino.

El resto de los tratamientos se considerarían más coste-efectivos, de éstos, algunos son más eficientes que otros, destacando el aumento del RCEI en el tratamiento triple con Paclitaxel + Carboplatino + Bevacizumab.

Si medimos los resultados en AVG (Tabla 16), Paclitaxel + Carboplatino + Bevacizumab y Docetaxel + Cisplatino tienen un CEI superior a 30.000 euros/AVG.

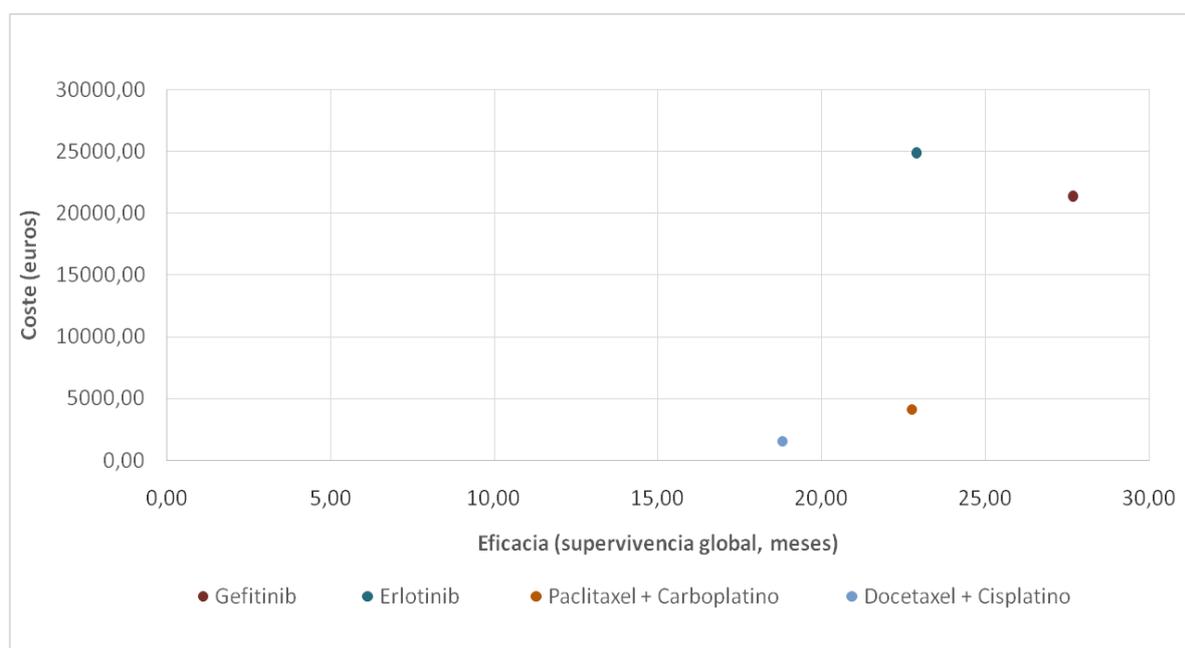
7.2. Análisis de coste-efectividad en pacientes con presencia de mutaciones EGFR

El tratamiento de elección en los pacientes con mutación EGFR conocida consistirá en un TKI (erlotinib, gefitinib o afatinib). Los TKI seleccionados que se han estudiado en nuestro trabajo en este subgrupo de población se representan en la Figura 10 y Figura 11. Los TKI estudiados en los ECC incluidos en nuestro trabajo son erlotinib y gefitinib, que se compararon con esquemas de QT basado en platino como son Paclitaxel + Carboplatino y Docetaxel + Cisplatino en el caso de gefitinib, y Gemcitabina + Carboplatino y Docetaxel + Cisplatino en el caso de erlotinib.

Los tratamientos representados en la parte superior derecha de la Figura 10 corresponden a las intervenciones más efectivas y más costosas, es decir, los tratamientos con mayor eficacia (SG, meses) y mayor coste. Estos tratamientos se corresponden como era de esperar con gefitinib y erlotinib.

En esta Figura 10 no está representado Gemcitabina + Cisplatino ya que en el ECC no se informó de la SG, únicamente se hizo de la SLP, representado en la Figura 11.

Figura 10. Representación gráfica de los costes y resultados (supervivencia global) de los esquemas de tratamiento estudiados en pacientes EGFRmut +

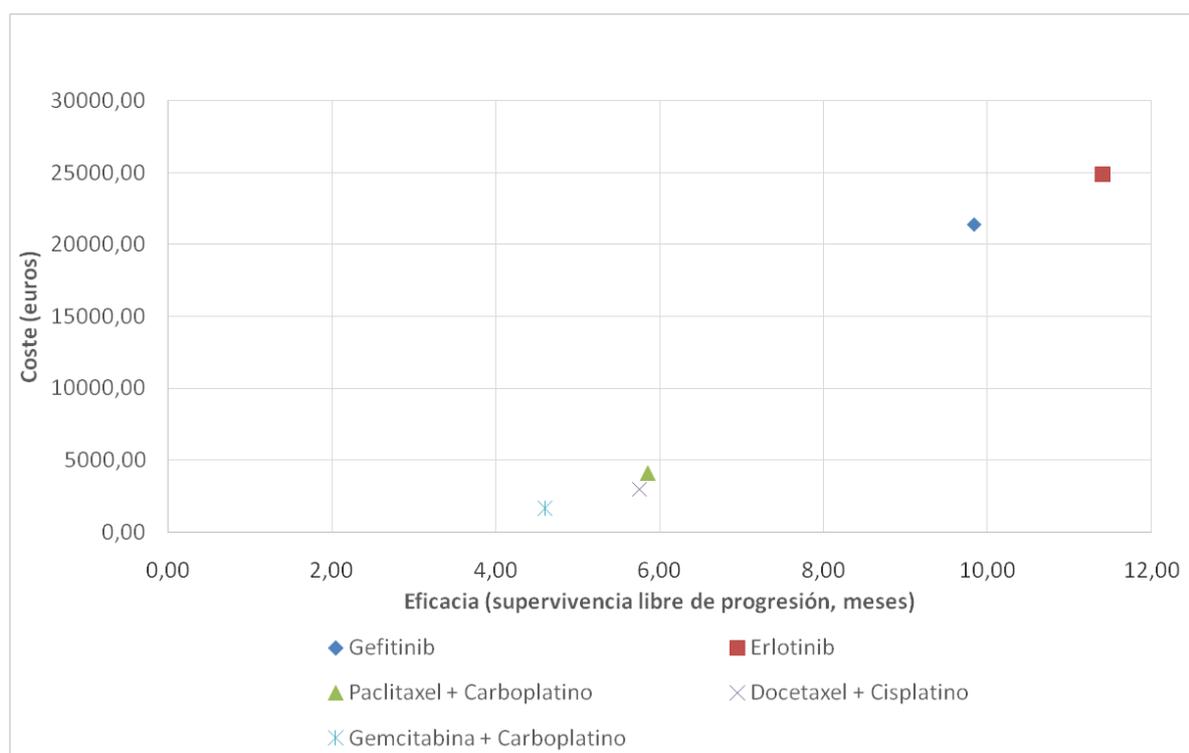


Los tratamientos representados en la parte inferior izquierda de la Figura 10 corresponden a las intervenciones menos efectivas y menos costosas, es decir, los tratamientos con menor eficacia (SG, meses) y menor coste. Este tratamiento se corresponde con Docetaxel + Cisplatino.

Sin embargo, los TKI no han demostrado mejorar de forma estadísticamente significativa la SG en pacientes seleccionados con EGFRmut +. Estos fármacos han demostrado mejorar de forma estadísticamente significativa la SLP y la QoL, por esta razón, en este subgrupo de población hemos realizado también una representación gráfica de los costes y resultados en forma de SLP (Figura 11).

Los tratamientos representados en la parte superior derecha de la Figura 11 corresponden a las intervenciones más efectivas y más costosas, es decir, los tratamientos con mayor eficacia (SLP, meses) y mayor coste. Estos tratamientos se corresponden como era de esperar con gefitinib y erlotinib.

Figura 11. Representación gráfica de los costes y resultados (supervivencia libre de progresión) de los esquemas de tratamiento estudiados en pacientes EGFRmut +



Los tratamientos representados en la parte inferior izquierda de la Figura 11 correspondieron a las intervenciones menos efectivas y menos costosas, es decir, los tratamientos con menor eficacia (SLP, meses) y menor coste. Este tratamiento se correspondió con Gemcitabina + Carboplatino, seguido de Docetaxel + Cisplatino y Paclitaxel + Carboplatino.

A continuación se representan en las Tabla 17 y Tabla 18 los costes, resultados (SG y AVG) y análisis coste-efectividad de los cuatro esquemas de tratamiento seleccionados que se han estudiado en nuestro trabajo en este subgrupo de población.

Tabla 17. Costes, resultados (SG, meses) y análisis coste-efectividad de los siete esquemas de tratamiento seleccionados estudiados en los ECC en el tratamiento de pacientes con CPNM EGFRmut +

Tratamiento	Análisis las opciones no dominadas					
	C	E	CEM	ΔC	ΔE	CEI
No tratamiento	0	0,00	-	-	-	-
Cisplatino + Docetaxel	1539,39	18,8	81,88	1539,39	18,80	81,88
Paclitaxel + Carboplatino	4113,08	22,75	180,79	2573,69	3,95	651,57
Gefitinib	21386,91	27,67	773,02	17273,83	4,92	3513,32
Erlotinib	24912,88	22,90	1087,90	3525,97	-4,77	x

C: coste medio por paciente tratado (euros); E: efectividad en años de vida ganados; CEM: coste-efectividad medio; ΔC : incremento medio del coste (euros); ΔE : incremento de la efectividad; CEI: coste-efectividad incremental

Tabla 18. Costes, resultados (años de vida ganados, AVG) y análisis coste-efectividad de los siete esquemas de tratamiento seleccionados estudiados en los ECC en el tratamiento de pacientes con CPNM EGFRmut +

Tratamiento	Análisis de las opciones dominadas					
	C	E	CEM	ΔC	ΔE	CEI
No tratamiento	0	0,00				
Cisplatino + Docetaxel	1539,39	1,57	982,59	1539,39	1,57	982,59
Paclitaxel + Carboplatino	4113,08	1,90	2169,54	2573,69	0,33	7818,80
Gefitinib	21386,91	2,31	9276,25	17273,83	0,41	42159,85
Erlotinib	24912,88	1,91	13054,78	3525,97	-0,40	x

C: coste medio por paciente tratado (euros); E: efectividad en años de vida ganados; CEM: coste-efectividad medio; ΔC : incremento medio del coste (euros); ΔE : incremento de la efectividad; CEI: coste-efectividad incremental

Los tratamientos que aparecen en las Tabla 17 y Tabla 18 con una x en el “análisis de las opciones no dominadas” fueron tratamientos dominados, es decir, esquemas de tratamiento menos efectivos y más costosos. En este caso el tratamiento dominado fue erlotinib, pues demostró menor eficacia y mayor coste que gefitinib.

El resto de los tratamientos se considerarían más coste-efectivos que erlotinib, de éstos, algunos fueron más eficientes que otros, destacando el aumento del RCEI con el tratamiento de gefitinib. Los esquemas de tratamiento Cisplatino + Docetaxel y Paclitaxel + Carboplatino obtuvieron menores CEI que gefitinib, pero con datos de SG menores que el TKI.

Si medimos los resultados en AVG (Tabla 16), gefitinib obtuvo un CEI superior a 30.000 euros/AVG.

Teniendo en cuenta que la autorización de estos fármacos se realizó en base a sus beneficios en SLP y QoL., realizamos un análisis de coste-efectividad basándonos en los datos de SLP extraídos de los ECC.

Tabla 19. Costes, resultados (años de vida ganados, AVG) y análisis coste-efectividad de los siete esquemas de tratamiento seleccionados estudiados en los ECC en el tratamiento de pacientes con CPNM EGFRmut +

Tratamiento	Análisis de las opciones dominadas					
	C	E	CEM	ΔC	ΔE	CEI
No tratamiento	0	0,00				
Gemcitabina + Carboplatino	1637,06	0,38	4270,59	1637,06	0,38	4270,59
Cisplatino + Docetaxel	2974,33	0,48	6207,30	1337,27	0,10	13954,13
Paclitaxel + Carboplatino	4113,08	0,49	8437,09	1138,75	0,01	136650,01
Gefitinib	21386,91	0,82	26099,28	17273,83	0,33	52038,31
Erlotinib	24912,88	0,95	26224,08	3525,97	0,13	27007,40

C: coste medio por paciente tratado (euros); E: efectividad en años de vida ganados; CEM: coste-efectividad medio; ΔC : incremento medio del coste (euros); ΔE : incremento de la efectividad; CEI: coste-efectividad incremental

En función de estos resultados parece que hay una tendencia racional al aumento de la eficiencia con los nuevos TKIs basándonos en datos de SLP, sin embargo, no podemos asumir que una mejora en la SLP suponga una mayor SG, como de hecho no se ha conseguido demostrar en los ECC.

DISCUSIÓN

1. ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS

Los ensayos clínicos de fase III controlados son considerados una excelente metodología para determinar si un tratamiento experimental es superior al control. En 2014, Sacheret et al¹⁴². realizaron una extensa revisión de los ensayos clínicos fase III en el tratamiento del CPNM metastásico publicados entre 1980 y 2010. Sin embargo, en esta revisión se centraron únicamente en el análisis de la tendencia en las variables resultado: SG y SLP, sin analizar las características de los ensayos clínicos incluidos. Posteriormente, Komiya et al¹⁴³. realizaron en el año 2015 una revisión de las características de los ensayos clínicos que habían recogido en su trabajo Sacher et al., pero este análisis fue poco extenso y no se relacionaban las características de los estudios con las variables de resultado de los ensayos. Tras realizar una revisión de la evidencia publicada, creemos que este trabajo es el que incluye los ensayos clínicos más recientes publicados en CPNM avanzado, así como el que hace un análisis más extensivo englobando características de los ensayos clínicos, resultados de eficacia y valoración económica.

Parece que no son muchos los autores que han realizado trabajos en la misma línea, anteriormente Hotta et al.¹⁴⁴ en 2007 revisaron los ensayos clínicos en CPNM avanzado que incluían QT publicados entre 1982 – 2002; o Ioannidis et al.¹⁴⁵ que en 2003 publicaron un trabajo similar con los estudios publicados entre 1971- 2002, y finalmente Breathnach et al.¹⁴⁶ que en 2001 analizaron los ensayos publicados entre 1973-1994. Todos ellos conocedores de la importancia de analizar la magnitud de la influencia de determinados factores para el desarrollo de nuevos ensayos clínicos en el futuro.

Este estudio revela importantes cambios que se han producido en los ensayos clínicos fase III en CPNM avanzado publicados en los años 2000 – 2012, realizados en pacientes no candidatos a tratamiento con intención curativa en primera línea tratamiento. Como otros autores apuntan el número de ECC realizados en pacientes con CPNM avanzado ha aumentado drásticamente en las últimas décadas^{132,135,143,144,146,147}. Al mismo tiempo se ha producido un aumento en el tamaño de muestra de los ensayos clínicos en CPNM avanzado, así como un cambio en la distribución de los esquemas de

tratamiento estudiados y en la variable de estudio principal, como se discute más adelante.

1.1. Análisis del número de ensayos clínicos incluidos en el estudio

El número de ensayos clínicos aleatorizados incluidos en nuestro trabajo parece consistente con lo publicado por otros autores^{144-146,148}, aunque es difícil hacer una comparación con otros estudios, pues no comparten el mismo periodo de años de publicación.

El estudio más próximo es el llevado a cabo por Sacher et al. en el que analizan ECC en CPNM localmente avanzado o metastásico entre los años 1980 y 2010. En este trabajo se divide el análisis de los estudios en tres períodos: 1980-1990, 1991-2000 y 2001-2010; siendo este último período el más próximo y semejante al nuestro. Los autores incluyen 118 ECC publicados entre 2001-2010, frente a los 76 incluidos en nuestro trabajo. Esta diferencia se podría explicar fundamentalmente por los criterios de inclusión empleados por Sacher et al. que incluyen, no sólo ECC en CPNM en pacientes no tratados previamente como en nuestro estudio, si no también segundas y posteriores líneas de tratamiento, lo que podría aumentar considerablemente su muestra.

1.2. Análisis del tamaño de muestra de los ensayos clínicos

La mediana del tamaño de muestra encontrada en nuestro trabajo de 432 pacientes (rango, 126 - 1725 pacientes) coincide con la reportada por Sacher et al. en el período de su estudio que comprende los años 2001-2010 de 413 pacientes (rango, 58 - 1.725 pacientes).

Nuestro estudio indicó un aumento en el tamaño de muestra de los ECC en CPNM avanzado, que va en línea con lo publicado por otros autores como Ioannidis et al.¹⁴⁷ en el periodo de estudio 1971-2002 (mediana, 114 pacientes; rango, 68 - 207 pacientes) o Breathnach et al. en el periodo 1973-1994 (mediana, 184 pacientes; rango 38 - 418 pacientes).

Así mismo, Sacher et al. refirieron un aumento del tamaño de muestra estadísticamente significativo ($p < 0,001$) en los ensayos clínicos publicados entre 190–1990 (mediana, 152 pacientes; rango, 38-743 pacientes), 1991–2000 (mediana, 184 pacientes; rango, 58-680 pacientes) y 2001-2010 (mediana, 413 pacientes; rango, 58-1725 pacientes). Sin embargo, a pesar de que nuestro estudio demostró un aumento en el tamaño de muestra de los ECC incluidos a lo largo de los 12 años del periodo de estudio, esta tendencia en el incremento del tamaño de muestra no fue estadísticamente significativa ($p=0,178$). Este resultado puede explicarse posiblemente al tratarse de un periodo de estudio menor (12 años) con menor número de ensayos clínicos incluidos.

1.3. Análisis de los esquemas de tratamiento utilizados en los ensayos clínicos

Los mayores cambios en el tratamiento de primera línea del CPNM en estadio localmente avanzado o metastásico ocurrieron a partir de los años 2000^{121,143,148,149}, especialmente entre 2000-2011, por lo que el periodo de estudio de nuestro trabajo es representativo de los años de mayor interés en la evolución del tratamiento de esta patología.

Un total de 21 fármacos diferentes fueron estudiados en los diferentes regímenes de tratamiento. Dos de ellos (motesanib y vadimezan) nunca se llegaron a comercializar por sus pobres resultados en los ensayos clínicos fase III. Motesanib es un inhibidor de angiocinasa que, administrado por vía oral, actúa como un antagonista de receptores de VEGF. Ha sido estudiado en cáncer de tiroides, CPNM, cáncer de estroma gastrointestinal, cáncer colorrectal y cáncer de mama, en ninguno de ellos mostró suficiente eficacia para continuar con la investigación¹⁵⁰. Por su parte, vadimezan es un agente de interrupción vascular tumoral, que bloquea el suministro vascular existente de las células tumorales, difiere en los inhibidores de la angiogénesis en que el bloqueo ocurre en los vasos ya existentes, al contrario que agentes como el bevacizumab que bloquean la formación de nuevos vasos. Vadimezan se estudió en CPNM, y aunque demostró muy buenos resultados en ratones, este beneficio no se trasladó en los humanos¹⁵¹.

El resto de fármacos estudiados están comercializados hoy en día, la mayoría de ellos se siguen utilizando en el tratamiento del CPNM avanzado en primera línea, sin embargo otros se han dejado de recomendar en el tratamiento del CPNM avanzado (como por ejemplo esquemas clásicos que contenían mitomicina, ifosfamida, vinblastina o vindesina); o están autorizados y se utilizan en otros tipos de cánceres (como epirubicina y etopósido en CPM, irinotecán y oxaliplatino en cáncer colorrectal).

En cuanto al patrón de esquemas de tratamiento estudiados en los ECC en nuestro trabajo se podrían distinguir tres periodos, los primeros años donde se incluía en los ensayos clínicos esquemas de tratamiento, que podríamos ahora llamar “clásicos”, como MIC (mitomicina + ifosfamida + cisplatino), MPV (mitomicina + cisplatino + vinblastina) o esquemas que contenían etopósido. Una segunda etapa en la que se incluían esquemas de tratamiento con fármacos de tercera generación como docetaxel, gemcitabina, paclitaxel, pemetrexed o vinorelbina. Y por último, la inclusión en los esquemas de tratamiento de fármacos dirigidos frente a moléculas específicas como son gefitinib, erlotinib, bevacizumab o cetuximab. Este cambio en el patrón de los esquemas de tratamiento estudiados coincide con los datos presentados por otros autores^{135,143}.

De los fármacos que se recomiendan actualmente en el tratamiento del CPNM avanzado en primera línea de tratamiento todos excepto uno (afatinib) están incluidos y evaluados en el presente trabajo. En 2011 se publicó el ensayo clínico con afatinib LUX-Lung ¹⁵², pero se trataba de un ensayo tipo IIb-III en segunda línea de tratamiento, por lo que se excluyó de la muestra de estudio. Así mismo, en 2012 se publicó el ensayo clínico LUX-Lung 2¹⁵³, que también se excluyó por ser un ECC fase II. No fue hasta 2013 cuando se publicaron los resultados del estudio pivotal LUX-Lung 3¹⁵⁴, un ensayo clínico fase III donde se evaluaba afatinib en primera línea de tratamiento de CPNM avanzado. En cualquier caso, a tenor de la evidencia, no se espera que con la inclusión de los ECC con afatinib los resultados de este trabajo fueran diferentes, pues como ya se ha comentado en base a la evidencia disponible a través de comparaciones indirectas de tratamiento, los tres TKIs (afatinib, erlotinib y gefitinib) pueden considerarse alternativas¹⁰⁵.

Así mismo, según los trabajos revisados^{149,155-157}, podemos considerar que los 22 esquemas de tratamiento más estudiados en este trabajo representan las alternativas recomendadas en las guías clínicas más actualizadas, así como las más utilizadas en la práctica clínica real, en Europa y EE.UU, en el tratamiento de CPNM en estadio avanzado de primera línea. Fármacos más antiguos, como los esquemas que incluían mitomicina, vinblastina, vindesina o ifosfamida, han dejado de usarse a favor de agentes más novedosos como pemetrexed, erlotinib o gefitinib, que han sido adoptados rápidamente a la práctica clínica tras demostrar su beneficio en ECC. Sin embargo, la adopción de estos nuevos fármacos se ha asociado a un aumento de la toxicidad, mayor gasto y modesto beneficio clínico¹²¹.

Esta revisión destaca que la investigación en esta área está evolucionando rápidamente con los avances en relación con la histología y los subgrupos genéticos dentro de la población con CPNM.

1.4. Análisis de las conclusiones emitidas en los ensayos clínicos

Un total de 41 (53,9%) estudios concluyeron que el resultado del ensayo fue positivo, definido por la recomendación de los autores de la adopción del esquema de tratamiento o la realización de estudios posteriores. Este dato es casi idéntico al extraído del estudio de Sacher et al., donde en el período comprendido entre 1980-1990, sólo el 31% de los estudios se notificaron como positivos, en comparación con el 53% de 2001-2010.

Se ha identificado una tendencia hacia las interpretaciones cada vez más positivas de los resultados de los ensayos clínicos en áreas de la investigación clínica relacionada con la oncología y en la investigación no relacionada con la oncología. En nuestro trabajo el porcentaje de estudios que concluían un resultado positivo aumentó a partir de 2008, pero esta tendencia no fue estadísticamente significativa ($p = 0.077$).

Algunos autores señalaron la influencia de la financiación relacionada con la industria con interpretaciones cada vez más positivas de los resultados de los ensayos clínicos^{132,147}. Sin embargo, en nuestro estudio no se demostró que la financiación por

parte de la tendencia la industria estuviera relacionada con mejores resultados en SLP o SG.

Otros autores ya han apuntado a un incremento en la tendencia de reportar resultados positivos de los ensayos clínicos, incluso a pesar de no conseguir diferencias hacia estadísticamente significativas en su variable principal de estudio. El porcentaje de ensayos con mejoría estadísticamente significativa en su variable principal en nuestro trabajo fue del 34,2%, muy similar al 31% descrito por Sacher et al. en el periodo de estudio de 2001-2010. Así, tal y como apunta Sacher et al. el número de ensayos con mejoría estadísticamente significativa en su variable principal no ha cambiado con el tiempo (29% en 1980 a 1990 y 31% en 2001 a 2010); sin embargo, el porcentaje de ensayos que informaron de un resultado positivo a pesar de no alcanzar significación estadística en su variable principal ha aumentado (30% de ensayos positivos en 1981-1990 vs. 24% en 1991-2000 vs. 53% en 2001-2010; $p = 0.001$). En nuestro trabajo 16 ensayos de los 41 que reportaron un resultado positivo, es decir el 39%, no obtuvieron significancia estadística en su variable principal de estudio. Esta ligera variación respecto al resultado de Sacher et al. podría explicarse por la heterogeneidad de los ensayos clínicos incluidos, como ya se ha apuntado anteriormente.

Sin embargo, la definición de beneficio clínicamente significativo en los ensayos en el CPNM avanzado continúa siendo debatida, particularmente con respecto a las variables principales subrogadas como la SLP¹³⁵. Algunos autores proponen algunas propuestas como son elevar la barrera de beneficio clínico mínimo a un 50% de mejora en la SG actual y la duplicación de SLP^{158,159}. El fomento de ensayos de fase II más pequeños diseñados para detectar beneficios clínicamente significativos de nuevos agentes es otra propuesta, que se supone podría favorecer el desarrollo de nuevos fármacos más eficaces¹⁶⁰. Así, la continuación de la investigación y el desarrollo de biomarcadores y la selección de pacientes cuando sea apropiado se postulan como estrategias que podrían optimizar el beneficio en estos ensayos, minimizando el desarrollo de fármacos con un beneficio marginal o ineficaz^{135,159}.

Nuestros hallazgos confirman un cambio inquietante en el diseño del ensayo de fase III en CPNM avanzado, y es que, a pesar de los avances en el diseño a través de un mayor

tamaño de muestra y poder estadístico en las últimas tres décadas, la barrera para juzgar el beneficio clínico de los nuevos agentes en el cáncer de pulmón parece estar cayendo^{133,135}. Aunque los ensayos más grandes son más capaces de detectar pequeñas diferencias en el beneficio de supervivencia entre los brazos de tratamiento, la comunidad de oncología se basa en los investigadores para definir la magnitud mínima del beneficio clínico o mínima diferencia clínicamente importante para determinar el valor de un nuevo agente en cáncer avanzado. Parece que los investigadores son progresivamente menos estrictos en considerar tratamientos de valor incluso cuando la ventaja estadísticamente significativa obtenida ya no es clínicamente relevante. Esta distinción es particularmente importante a la luz del creciente costo de la realización de ensayos más grandes y la aprobación de nuevos agentes con un beneficio modesto, así como el mal pronóstico general de los pacientes con CPNM avanzado.

1.5. Análisis de la calidad de los ensayos clínicos

Se observaron algunas deficiencias en la calidad de los ensayos revisados, destacando la ausencia de análisis por ITT en 25 ECC (32,9 %); así como una mediana de seguimiento corta (17,6 meses). Aunque algunos autores apuntan a una mejora en la calidad del diseño de los ensayos clínicos realizados en oncología, sin embargo, serias deficiencias siguen existiendo, entre ellas la realización del análisis por ITT en todos los pacientes randomizados. En este sentido, Booth et al¹⁶¹. en su revisión sobre la calidad de los ECC en oncología publicados entre 1975-2004 encontraron que en el último periodo de estudio (1995-2004) sólo el 54 % de los ECC realizaban un análisis por ITT, aunque este porcentaje había aumentado de forma estadísticamente significativa respecto al periodo de publicación de 1975-1984. Nuestro trabajo confirma una tendencia positiva de la realización del análisis de resultados por ITT, aún así un elevado porcentaje de estudios (32,9%) no lo realizó.

En cuanto a la mediana de seguimiento, en revisiones anteriores realizadas en diferentes tipos de tumores, los datos sobre la mediana de seguimiento sólo se informaron en el 57% de los artículos¹⁶²; otros datos en cáncer de mama avanzado

rondan el 48%¹⁶³. Estos datos coinciden con los encontrados en este trabajo, donde la mediana de seguimiento se informó en el 48,3% de los ensayos clínicos.

Nuestra evaluación de la eficacia de los regímenes de tratamiento y la calidad de la evidenciase se basó en las escala propuesta por Ferguson et al¹⁶⁴. modificada por Expósito et al¹⁶⁵. Decidimos utilizar esta escala por su marcado carácter práctico en la actividad clínica diaria, pues considera tanto la calidad del estudio, es decir la confianza que podemos tener de que el tratamiento puede (o no) producir un beneficio, y la cantidad de este beneficio. En nuestro trabajo la mayoría de los ensayos obtuvieron una puntuación de E en la Escala de Ferguson-Cantidad (79,2 %), mientras que en la Escala de Ferguson-Certeza la mayoría de los ensayos obtuvieron una clasificación de A. Estos datos coinciden con los reportados por Expósito et al¹⁶⁵. en su revisión de los nuevos tratamientos en cáncer avanzado publicada en 2003, donde aplicaron esta escala a los ensayos clínicos realizados en pacientes con CPNM, cáncer colorrectal, cáncer de mama y cáncer de ovario. En su trabajo, los investigadores obtuvieron que el 60% de los estudios tenían una clasificación A de la Escala de Ferguson- Certeza, y la peor clasificación en la Escala de Ferguson-Cantidad fue obtenida en el 53% de los ensayos incluidos. De esta comparación podemos extraer que la fuerza de la evidencia en los ECC en pacientes con CPNM avanzado ha mejorado desde la publicación de los resultados de Expósito et al. a los presentados en nuestro trabajo.

1.6. Análisis de las variables principales utilizadas en los ensayos clínicos

En los últimos años se ha mantenido un debate sobre el diseño de los ECC en oncología en cuanto al incremento de uso de la SLP en lugar de la SG como variable principal de los estudios¹⁶⁶⁻¹⁶⁸. En esta línea, Sacher et al.¹³⁵ apuntaron a un cambio significativo en la variable principal de los ensayos clínicos de fase III en CPNM avanzado en su trabajo: antes del año 2000, casi todos los estudios fueron diseñados con la SG como variable principal (97% en 1980-1990 y 96% en 1991-2000); sin embargo, en el período comprendido entre 2001 y 2010 un número significativamente menor de ensayos usaron la SG como variable principal (81%; $p=.002$), con un claro aumento en el uso de SLP en su lugar (13%). Los datos de este último periodo de años de publicación del

trabajo de Sacher et al. son consistentes con los descritos en nuestro trabajo, donde un 66% de los ensayos clínicos publicados entre 2000-2012 utilizaron la SG como variable principal, seguido del uso de la SLP (20%) y de otras variables como la tasa de respuesta, la QoL, la toxicidad o la tasa de supervivencia al año (14%). Estas diferencias entre el estudio de Sacher et al. y el nuestro se pueden corresponder a que el 66% de los ECC de nuestro estudio que incluyeron SLP como variable principal se publicaron a partir del 2010. En conclusión, nuestro trabajo confirma la tendencia cada vez mayor al uso de la SLP como variable principal de los ECC en CPNM avanzado especialmente a partir de 2010.

Algunos autores apuntan a que esta reciente tendencia de uso de la SLP como variable principal se basa por un lado, en una mayor voluntad de las autoridades reguladoras de aceptarla, y por otro lado en un uso creciente de *crossover* en los ensayos clínicos, así como un número creciente de líneas de tratamiento posterior^{135,169}.

La FDA ha aceptado recientemente la SLP como posible variable principal del estudio para la aprobación de fármacos en el CPNM avanzado, pero con reservas con respecto a la exactitud, reproducibilidad y relevancia clínica de esta variable subrogada¹⁶⁹.

En el pasado, tres criterios de valoración comúnmente utilizados en los ensayos que evaluaban tratamientos contra el cáncer de pulmón eran SG, SLP y TR. La reducción de los síntomas relacionados con el tumor de los pacientes también se ha utilizado como variable de estudio. La aprobación regular se concedía sobre la base de una mejora significativa en la SG. De manera similar, la reducción de los síntomas relacionados con el tumor de los pacientes también puede proporcionar evidencia directa del beneficio clínico y podían apoyar la aprobación regular.

Según la FDA, cuando las diferencias observadas en SLP son de una magnitud sustancial, entonces estas variables pueden proporcionar evidencia de beneficio clínico suficiente para apoyar la aprobación. La magnitud del efecto del tratamiento se considera en el contexto de la toxicidad del fármaco, la supervivencia relativamente corta del CPNM, especialmente en aquellos con enfermedad refractaria o recurrente, la terapia disponible para el estadio, el subtipo histológico o genético del CPNM, y el

tratamiento previo. Debido a la importancia de estos factores individuales, no se puede especificar una magnitud fija del efecto que generalmente apoye la aprobación.

Por todo ello, la FDA concluye que la SG es el criterio de beneficio clínico estándar que debe utilizarse para establecer la eficacia de un tratamiento en pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico. Sin embargo, otras variables pueden ser consideradas para la toma de decisiones regulatorias basadas en la población y el perfil de beneficio de riesgo de un fármaco. De este modo, la SLP puede ser apropiada como variable principal de un ensayo, con el fin de establecer la eficacia para la aprobación de un fármaco, si el ensayo está diseñado para demostrar una magnitud grande para el efecto del tratamiento, medido tanto por la razón de riesgo (HR) como por la diferencia absoluta en la mediana de SLP y un aceptable perfil de toxicidad. Además, la magnitud de efecto observada debe ser sustancial y estadísticamente robusta. Una diferencia estadísticamente significativa en SLP que es pequeña en magnitud puede no ser considerada clínicamente significativa.

Así mismo, detallan que los análisis provisionales de eficacia basados en la SG pueden ser apropiados. Por el contrario, desaconsejan los análisis intermedios de eficacia de la SLP, pues a menudo exageran la magnitud del efecto.

Tras todo este análisis podemos concluir que la comparación con otros trabajos que han evaluado la calidad y los resultados de los ECC en CPNM localmente avanzado o metastásico en primera línea de tratamiento es complicada, debido fundamentalmente a la escasez de publicaciones de este tipo y a la heterogeneidad en la metodología empleada en los estudios, en cuanto a los años de publicación incluidos y la estrategia de búsqueda empleada.

2. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS EN LOS ENSAYOS CLÍNICOS

2.1. Análisis de la Supervivencia Global obtenida en los ensayos clínicos

Los resultados emitidos en este trabajo reflejan una perceptible pero modesta mejora en los resultados de eficacia de los pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico en primera línea de tratamiento.

El aumento de la mediana de SG durante este período de 12 años fue de 0,384 meses al año (1,670 semanas/año, asumiendo que un mes = 4,348 semanas). Este resultado es más alto que el incremento reportado en la revisión de ensayos de fase III sobre CPNM realizada por Breathnach y Freidlin¹⁴⁶ entre 1973 y 1994 (\approx 0,1 meses por año); así como en la revisión llevada a cabo por Hotta et al¹⁴⁴. entre 1982 y 2002 (0,12 meses por año).

El mayor aumento de la mediana de SG observado en nuestro trabajo se atribuye principalmente a la introducción de nuevas terapias dirigidas contra dianas moleculares para el tratamiento del CPNM, como así lo indican los resultados de análisis multivariante realizado, así como a la introducción de regímenes basados en platino. De hecho, en esta línea, nuestro trabajo revela que el 68,4% de los estudios que incluyeron terapias dirigidas obtuvo resultados estadísticamente significativos, frente al 30,9% de ECC que no contenían estos tratamientos ($p=0.009$).

Aunque la QT basada en platino sigue siendo el pilar del tratamiento para la mayoría de los pacientes con CPNM avanzado, el desarrollo de terapias molecularmente dirigidas ha mejorado significativamente los resultados en pacientes con CPNM avanzado que albergan oncogenes activados tales como EGFR y traslocaciones ALK. Estos fármacos mejoraron SLP y QoL en este subgrupo altamente seleccionado de pacientes con CPNM. Sin embargo, para la gran mayoría de los pacientes, la quimioterapia basada en platino sigue siendo el único tratamiento posible y ha conducido a resultados de supervivencia mejorados con una "meseta" de alrededor de 10-11 meses de supervivencia media^{140,170,171}. Otros factores que algunos autores han

identificado como posibles contribuyentes en esta mejora de la supervivencia incluyen el uso de criterios de selección más restrictivos que conducen a seleccionar pacientes con mejor pronóstico, un uso más eficaz de la radioterapia, un mejor tratamiento de soporte, la inclusión de sólo subgrupos de pacientes seleccionados según el biomarcador predictivo para el cual el tratamiento es más efectivo o la influencia del tratamiento anterior de los pacientes^{144,172,173}.

Las mutaciones activadoras (sensibilizantes) de EGFR son predictivas para la respuesta a los TKI EGFR gefitinib, erlotinib y afatinib. Tales tratamientos resultan en una mejor TR y SLP, mejor tolerabilidad y QoL superior en comparación con la QT basada en platino en primera línea de tratamiento en pacientes con CPNM avanzado, como se demostró en varios ensayos clínicos aleatorizados¹⁷⁴. Las mutaciones del EGFR se encuentran en ~ 10% de la población occidental y son más frecuentes en los nunca fumadores, las mujeres y en los pacientes de etnia asiática oriental¹⁷⁵. Este subgrupo de pacientes presenta una supervivencia a 1 año del 85%, lo que sugiere que la presencia de mutaciones EGFR confiere un mejor pronóstico, especialmente cuando responden al tratamiento con TKI. Por otro lado, se sabe que las traslocaciones en ALK están presentes entre un 3-5% de los pacientes con CPNM avanzado, en estos pacientes, crizotinib ha demostrado aumentar la SLP tanto en primera como en segunda línea de tratamiento.

En 2009, los resultados del ensayo IPASS de fase III demostraron que los pacientes en tratamiento con gefitinib tenía una SLP en comparación con el carboplatino-paclitaxel como tratamiento de primera línea en una población de CPNM avanzada^{176,177}. Sin embargo, la mediana de SG fue similar en ambos brazos. Es importante destacar que en los pacientes con EGFR tipo salvaje, la SLP fue significativamente más larga en el grupo que recibió carboplatino-paclitaxel que entre los que recibieron gefitinib (5,5 vs 1,5 meses, HR para la progresión o la muerte con gefitinib, 2,85 IC 95% 2,05 - 3,98, p <0,001), lo que confirmó definitivamente que los pacientes sin mutación positiva para EGFR no deben recibir un EGFR TKI en primera línea de tratamiento.

Confirmando los hallazgos anteriores de IPASS, posteriormente se publicaron en 2010 dos ensayos de Fase III en poblaciones asiáticas con pacientes con presencia de

mutaciones EGFR. El ensayo de Maemondo et al.¹⁷⁸ demostró una SLP de 10,4 meses con gefitinib de primera línea frente a 5,5 meses con carboplatino-paclitaxel (HR 0,30, IC del 95%, 0,22-0,41, $p < 0,001$). Así mismo el estudio realizado por Mitsudomi et al.¹⁷⁹ encontró un SLP de 9,2 meses con gefitinib *versus* 6,3 meses con cisplatino-docetaxel (HR 0,489, IC del 95% 0,336-0,710, log-rank $p < 0,0001$) en 172 pacientes con CPNM con presencia de mutaciones EGFR.

En 2011 y 2012 los ensayos OPTIMAL y EURTAC confirmaron un beneficio de la SLP para pacientes con CPNM con presencia de mutaciones en EGFR en tratamiento de primera línea con erlotinib. El estudio OPTIMAL¹⁸⁰ demostró una SLP de 13,1 meses con erlotinib de primera línea *versus* 4,6 meses con gemcitabina más carboplatino (HR 0,16, IC del 95% 0,66, 0,99; $p = 0,037$), junto con menos toxicidad en 154 pacientes en una población china. El estudio EURTAC¹⁸¹ comparó la QT estándar basada en platino con el erlotinib en primera línea para pacientes con CPNM con presencia de mutaciones en EGFR en una población europea. Una vez más, se observó una mejora significativa en la SLP a favor del brazo de erlotinib sobre la QT estándar (SLP 9,7 vs 5,2 meses, HR 0,37, IC del 95% 0,25 - 0,54, $p < 0,0001$).

Los tratamientos más frecuentemente investigados en nuestro trabajo continúan siendo los esquemas de tratamiento con regímenes basados en platino, aunque hubo un aumento significativo en el porcentaje de ECC que incluían esquemas de tratamiento basados en terapia dirigida frente a moléculas específicas ($p < 0,001$), de los cuales el 80% se publicó después de 2008.

Los resultados en SG así como en SLP fueron superiores en los brazos que incluían esquemas de tratamiento con un agente dirigido a moléculas específicas en monoterapia que en aquellos en los que un agente dirigido se combinaba con un régimen de QT [SG (mediana): 18,7 frente a 11,3; SLP (mediana): 7,8 vs a 5,5]. Así mismo, como era de esperar, los resultados de eficacia fueron mejores en los pacientes seleccionados por la presencia de mutación de EGFR que en aquellos que no lo fueron [SG (mediana): 26,9 vs 14,5; $p = 0,057$ y SLP (mediana): 10,3 frente a 4,8]. De acuerdo con nuestros hallazgos, la adición de un TKI EGFR (78,3% de los agentes clasificados como agentes dirigidos contra diana moleculares específicas) a la

quimioterapia no ofrece ningún beneficio en la SG o SLP, apoyando las recomendaciones de las guías clínicas actualizadas de la American Society of Clinical Oncology¹²¹ sobre el tratamiento del CPNM estadio IV o la European Society of Medical Oncology⁸³.

Existe una preocupación creciente de que muchos de los avances en la terapia del cáncer no proporcionan un beneficio significativo para los pacientes. Las nuevas terapias a menudo se asocian con una eficacia modesta, una toxicidad sustancial y un alto coste. Así mismo, el uso de variables subrogadas y la notificación sesgada de los resultados de los ensayos también son comunes y exageran la medida en que nuevas terapias contra el cáncer proporcionan beneficios a los pacientes¹²³.

Las terapias que ofrecen verdadero "beneficio clínico" deben proporcionar una mejora significativa en la cantidad y/o calidad de la supervivencia. El concepto de "valor" (resultados comparados con el coste) es cada vez más reconocido como una consideración importante tanto en la interpretación de los ensayos clínicos como en la atención del cáncer. El alto coste de muchos nuevos medicamentos anticancerosos representa un enorme reto para la prestación de la atención oncológica a precios asequibles.

Los ensayos clínicos en CPNM han investigado típicamente agentes o regímenes en pacientes seleccionados basados principalmente en histología, biología molecular y características clínicas. En la mayoría de los casos, este enfoque ha dado como resultado sólo pequeñas mejoras incrementales en la SG que probablemente reflejen el impacto de agentes con una eficacia modesta en un subconjunto de la población. La pregunta, por lo tanto es, ¿qué es una mejora clínicamente significativa en la SG? En un intento de responder a esta pregunta, organismos como ASCO o ESMO han publicado recientemente sendos documentos de referencia para evaluar el beneficio clínico de nuevas terapias^{125,182}.

El Comité de Investigación de la ASCO estableció una serie de recomendaciones basándose en diferentes aspectos: la tolerabilidad de las toxicidades relacionadas con el tratamiento son de importancia crítica cuando se considera si un nuevo tratamiento produce un resultado clínicamente significativo para los pacientes o no, en general, el

Comité ASCO acordó que si una terapia es menos tóxica que los tratamientos actualmente vigentes, es aceptable una menor mejora en la eficacia. Sin embargo, una terapia altamente tóxica debe ir acompañada de una expectativa de beneficio sustancialmente mayor para proporcionar un resultado clínicamente significativo a los pacientes. Para abordar los matices de equilibrio entre toxicidad y eficacia, así como los resultados de la calidad de vida, se recomendaron los rangos de relaciones de riesgo (HR) y mejoras en SLP y SG para describir un beneficio clínicamente significativo. En este sentido, se acordó en general que las mejoras relativas a la mediana de SG deberían ser de al menos el 20% para definir una mejora clínicamente significativa del resultado¹⁸².

La escala ESMO ha sido desarrollada sólo para ser aplicada en tumores sólidos, distinguiendo entre los tratamientos con intención curativa y los tratamientos con intención paliativa, pudiendo usarse para evaluar el beneficio clínico medido a través de diferentes variables como SG o QoL, o variables subrogadas como SLP etc. En función de la intención y de la variable utilizada en el ECC se aplicará un cuestionario u otro, basado en el valor inferior del IC del HR para esa variable, así como en la diferencia en la magnitud del efecto entre el tratamiento estándar y el de estudio.

Las recomendaciones de ASCO fueron revisadas en 2015¹²⁴ y 2016¹⁸³, y ahora permite asignar una puntuación a las nuevas terapias contra el cáncer para conceptualizar mejor su grado de beneficio para los pacientes. Así, la intención de los dos marcos difiere: mientras que la ESMO fue diseñada para "enmarcar el uso apropiado de recursos públicos y personales limitados para ofrecer un tratamiento costo-efectivo y asequible del cáncer"¹²⁵, ASCO fue diseñado para "ayudar a facilitar la toma de decisiones con los pacientes sobre los beneficios y costes clínicos"¹²⁴. El cuestionario de ASCO obtiene el "beneficio neto de salud" (NHB) de un régimen experimental comparado con el brazo de control, no existen valores umbral, por su lado ASCO indica que el NHB de un tratamiento evaluado en un ensayo no debe compararse con el de otra terapia evaluada en un ensayo diferente^{68,124}. De este modo, la ESMO, basada en la opinión de expertos, permite valores de umbral en HR y ganancias absolutas, así como el uso de la ganancia absoluta en OS / PFS del brazo de control en

el proceso de puntuación; es esta última característica la que permite la posibilidad de comparaciones entre ensayos.

Así, en un estudio recientemente publicado los investigadores aplicaron las recomendaciones ESMO en los ECC publicados entre 2011-2015 en cáncer de pulmón, cáncer de mama y cáncer colorrectal¹²³. De un total de 226 ECC incluidos únicamente 70 (31%) fueron diseñados para identificar una diferencia entre el brazo control y el brazo experimental que cumpliera el umbral de beneficio propuesto por ESMO. Los ECC con intención curativa cumplieron el umbral de beneficios con mayor frecuencia que los ensayos con intención paliativa para cumplir con el umbral de beneficios.

Un estudio reciente evaluó la factibilidad de aplicar la puntuación de la ESMO en la práctica diaria en un centro de referencia terciario encontrando facilidad en la aplicación diaria de la escala, fomentando su uso en la práctica clínica diaria¹⁸⁴. La comprensión de la magnitud del beneficio clínico en ECC recientes debería ayudar a proporcionar información para las organizaciones financiadoras, las autoridades reguladoras y las agencias de tecnología de la salud con respecto al diseño e interpretación de futuros ECC que evalúen nuevas terapias contra el cáncer.

2.2. Análisis de la Supervivencia Libre de Progresión obtenida en los ensayos clínicos

La mediana (IQR) de SLP para pacientes con CPNM avanzado encontrada durante el período de estudio fue de 4,9 (1,9) meses, similar a la mediana de 5 meses observada por Hotta et al. en su trabajo en el periodo que incluía 1996 y 2002. En su estudio encontraron un aumento estadísticamente significativo de la mediana de SLP entre los años 1982-1988 [mediana SLP 3,2 meses (rango 1,8 - 6,0 meses)], los años 1989-1995 [mediana SLP 4,9 meses (rango 1,9 - 8,5 meses)] y el último periodo 1996-2002 [mediana SLP 5,0 meses (rango 2,1-9,0 meses)] ($p= 0,267$).

El aumento entre 2000 y 2012 de 0,026 meses/año fue aún menor que el observado por Hotta et al. (0,062 meses/año). Esto sugiere que la modesta mejoría en la SG

observada durante los años 2000-2012 fue acompañada de un aún más modesto aumento de la SLP.

Por el contrario, el análisis de los ensayos clínicos que incluían únicamente regímenes basados en tratamientos dirigidos a moléculas específicas (regímenes no basados en el platino), revela una mayor mejora en la SLP (mediana de 7,8 meses). Esta mejora es especialmente acusada en pacientes seleccionados por la presencia de mutación en EGFR, siendo la MSLP en estos ensayos de 10,3 meses en los que seleccionaron pacientes con mutación positiva de EGFR (EGFRmut +) vs. 4,8 meses en aquellos que no lo hicieron. Estos resultados son acordes con las recomendaciones de las guías de práctica clínica en CPNM localmente avanzado o metastásico, donde se manifiesta la necesidad de la evaluación de la mutación del EGFR antes del tratamiento, considerando los TKI como tratamiento de primera línea en pacientes EGFRmut +.

Como ya se ha comentado, la SG es una medida directa del beneficio clínico para un paciente con CPNM¹⁸⁵. La SG ofrece el mayor beneficio clínico, siempre que la QoL no se vea comprometida, es fácilmente medible, inequívoca, objetiva y se considera clínicamente relevante y no afectada por el momento de la evaluación. Sin embargo, la medición de la SG en los ensayos clínicos requiere un gran número de pacientes y una mayor duración del seguimiento, lo que podría retrasar la aprobación de nuevos agentes. Dado que las opciones terapéuticas para los pacientes con CPNM avanzado o metastásico están aumentando, las preocupaciones de que la eficacia de los fármacos medidos por SG puede diluirse en los ensayos clínicos están aumentando, subestimando su verdadero beneficio clínico. Estas preocupaciones se basan, según algunos autores, en el supuesto de que las líneas posteriores de terapia son más efectivas en el brazo de control que en el brazo experimental o que la biología del brazo de tratamiento ha cambiado de alguna manera debido a la exposición al fármaco del estudio; en cualquier caso, ninguna de estas hipótesis están respaldadas por pruebas¹⁷¹. Además, la supervivencia sigue siendo relativamente corta en el CPNM avanzado o metastásico (en comparación con el cáncer de mama y colorrectal), debilitando así el argumento de que la SG requiere un seguimiento prolongado de los pacientes con cáncer de pulmón.

Sin embargo, existe la necesidad de disponer de fármacos eficaces para los pacientes con celeridad, y la búsqueda de una variable principal más accesible que sustituya a la SG parece justificada, al menos para la FDA que ha aceptado recientemente la SLP como posible variable principal del estudio para la aprobación de fármacos en el CPNM avanzado. Sin embargo, sigue existiendo incertidumbre sobre si una mejora en la SLP representa un beneficio clínico en pacientes con CPNM de la misma manera que la prolongación de la supervivencia o una mejora en los síntomas y la calidad de vida¹⁸⁶.

En base a este análisis podemos extraer que la SLP de los pacientes con CPNM avanzado que no presentan mutaciones EGFR y por lo tanto no son tratados con TKIs ha sufrido una modesta mejora en los últimos años. Por el contrario, la mayor mejora en la mediana de SLP la ha experimentado los pacientes con mutaciones EGFR positivo y en tratamiento con TKIs, aunque esta mejora no se ha visto acompañada de un beneficio en SG.

2.3. Análisis de la Calidad de Vida obtenida en los ensayos clínicos

Como ya se ha comentado con anterioridad, los objetivos de cualquier nuevo tratamiento contra el cáncer son prolongar la supervivencia y vivir mejor. Por lo tanto, los ensayos clínicos en CPNM tienen dos variables principales importantes: la SG y la calidad de vida de esa supervivencia.

La QoL de los pacientes con cáncer se ha encontrado un fuerte predictor de los resultados de supervivencia y toxicidad, sin embargo, este resultado se estudió en sólo el 60,5% de los ensayos actuales. Sólo 21,7% de estos ensayos informaron de una mejora significativa en la calidad de vida, aunque este dato es mejor que el hallazgo de Tanvetyanon et al.¹⁸⁷ en su revisión de 2007 de la QT en CPNM, en el que sólo el 7,1% de los ensayos mostraron una diferencia significativa en la calidad de vida.

El instrumento más utilizado para medir la QoL fue el EORTC QLQ-C30, un cuestionario general diseñado para el uso en poblaciones de pacientes con cáncer¹⁸⁸. Este cuestionario multidimensional de 30 ítems está disponible en más de 60 idiomas y contiene 4 dominios (escalas funcionales y de síntomas, calidad de vida global y elementos individuales) respondidos por una escala tipo Likert de 4 puntos o escalas

analógicas visuales. Su módulo específico de cáncer de pulmón LC13 (13 ítems adicionales) también se utilizó ampliamente. El FACT-L, tercer instrumento más utilizado para medir la QoL, es una combinación del FACT-G y elementos específicos de la enfermedad (en total 37 ítems), siendo FACT-G (General) 27 elementos multidimensionales (bienestar físico, emocional, social y funcional) valorado en una escala de 4 puntos.

Nuestros resultados van en línea con los trabajos publicados por Salvo et al. así como por Damm et al.^{188,189}. El primero realizó una revisión de la literatura, publicada en 2009, en busca de instrumentos de medición de la calidad de vida en pacientes con cáncer de pulmón que recibían radioterapia paliativa. Los autores también concluyeron que EORTC QLQ-C30 fue el cuestionario más utilizado (en 13 de 20 ensayos), seguido del módulo EORTC QLQ-LC13.

Damm et al. realizaron una revisión de la literatura de los cuestionarios utilizados para medir la calidad de vida en los ensayos clínicos en cáncer de pulmón publicada en 2013, y concluyeron que los cuestionarios EORTC QLQ-C30 y el EORTC QLQ-LC13 fueron los instrumentos de medición de la calidad de vida más utilizados en la terapia farmacológica del cáncer de pulmón (en 29 y 24 de 43 ensayos, respectivamente).

Montazeri et al.¹⁹⁰ identificaron la EORTC QLQ-C30 y la EORTC QLQ-LC13 como los más sofisticados cuestionarios, en comparación con otros 50 instrumentos para medir la CVRS en pacientes con cáncer de pulmón. Esta podría ser una razón para su uso común, además de valorar los síntomas específicos de la enfermedad del cáncer de pulmón.

En general, los resultados en calidad de vida han demostrado una modesta mejora, pero se necesita más investigación sobre la calidad de vida en pacientes con CPNM, con mayor uniformidad en las metodologías empleadas¹⁸⁷.

3. EVALUACIÓN ECONÓMICA

Numerosos autores apuntan que a pesar del incremento en los costes de los fármacos contra el cáncer el beneficio promedio derivado del tratamiento, desafortunadamente,

sigue siendo marginal^{117,119-123}. En un análisis de 71 fármacos anticancerosos aprobados para el tratamiento de pacientes con tumores sólidos entre 2002 y 2012, Fojo et al.¹²² encontraron que la mejoría en la duración media de la SG y la SLP fue de 2,1 y 2,3 meses, respectivamente. Meropol et al. advirtieron en su estudio sobre el coste del cáncer en Estados Unidos, que la aprobación inicial de los antineoplásicos por la FDA se basaba comúnmente en una actividad modesta en el caso de pacientes con enfermedad metastásica avanzada, concluyendo pues que “el enfoque actual para el desarrollo de fármacos podría conducir a autorizaciones iniciales de tratamientos con un valor aparentemente relativamente bajo”¹¹⁹.

En la misma línea, en un trabajo realizado por Prasad et al. se encontró que de 47 aprobaciones de fármacos anticancerígenos de la FDA hechas entre abril de 2014 y febrero de 2016, sólo 9 (19%) cumplieron el modesto estándar de beneficio clínico significativo con respecto a la SG establecida por ASCO¹⁹¹ y en un análisis de 226 ensayos aleatorios sólo el 31% cumplieron con el umbral de proporcionar un beneficio significativo propuesto por ESMO¹²³. Además, estos resultados marginales han venido a menudo de ensayos controlados aleatorios pivotaes que han apoyado la aprobación reguladora de estos fármacos. Algunos estudios sugieren que los beneficios de estos agentes en una población de pacientes del "mundo real" son aún más pequeños que los observados en los pacientes incluidos en ensayos clínicos, dada la edad generalmente más avanzada y el mayor número de comorbilidades entre la mayoría de los pacientes con cáncer del mundo real que en los participantes cuidadosamente seleccionados en los ensayos clínicos¹⁰².

El tratamiento de pacientes con CPNM es complejo. En contraste con anteriores investigaciones, la evidencia de eficacia clínica reciente de los ECC demuestra que los resultados en salud del paciente dependen no sólo del tratamiento recibido, sino también de las características de la población que participan en el ensayo así como de los subtipos en cuanto a histología de cáncer. Los pacientes con CPNM no son un grupo homogéneo, la eficacia clínica y la eficacia en función de los costes deberían ser revisadas por separado, en función de la histología del CPNM.

En un primer acercamiento se incluyeron para la evaluación económica un total de 14 esquemas de tratamiento más comúnmente estudiados en los ECC incluidos en este trabajo. Posteriormente, en los modelos desarrollados para realizar el análisis de coste-efectividad se incorporaron 9 líneas de tratamiento diferentes. Se realizaron dos modelos distintos en función de la histología de la población objeto de estudio de los ECC. No hemos encontrado trabajos de las mismas características llevados a cabo en nuestro país, por lo que las comparaciones con investigaciones realizadas en otros países de la Unión Europea o EE.UU son limitadas.

3.1. Análisis de coste-efectividad en pacientes sin mutaciones EGFR o desconocida

Nuestro trabajo revela que los dobletes basados en cisplatino son preferidos a los dobletes basados en carboplatino en términos de coste-efectividad, al resultar los dos esquemas de tratamiento basados en platino (gemcitabina + carboplatino y paclitaxel + carboplatino) opciones dominadas en el análisis CEI, es decir, más costosas y menos efectivas. Estos resultados van en consonancia con los publicados por la Agencia de Tecnologías Sanitarias del NHS en una evaluación económica realizada en pacientes con CPNM avanzado con resultados de eficacia de ECC publicados entre 2001-2010¹⁴⁸. En este trabajo los autores encuentran intercambiables los dos platinos en términos de eficacia, resultando cisplatino más coste-efectivo. Sin embargo, hay que tener en cuenta que carboplatino y cisplatino tienen diferentes perfiles de toxicidad, lo que hace que algunos oncólogos prefieran carboplatino. En cualquier caso, en general, se consideran intercambiables en términos de eficacia pues ninguno de ellos es consistentemente superior en términos de SG^{91,92}.

En cuanto a la elección del agente de tercera generación que compone el esquema basado en platino, nuestros resultados apuntan a que la elección sería (pasando de menor a mayor CEI): vinorelbina → gemcitabina → docetaxel. Estos resultados difieren ligeramente con los publicados por el NHS donde el orden de elección de sus fármacos de tercera generación fue paclitaxel → gemcitabina → docetaxel. Estas diferencias se pueden explicar por la metodología utilizada en el análisis de CEI, los ECC incluidos en cada trabajo o las diferencias en los costes de adquisición entre Reino Unido y España.

Así, comparando los costes de adquisición pudimos comprobar que paclitaxel en Reino Unido fue más barato que en España en el periodo de 2000-2012, sufriendo paclitaxel sucesivos cambios de precio a lo largo del periodo de estudio en nuestro país (Paclitaxel 300 mg vial: 1374,80 € -> 461,32€ vs 601,03£). Por otro lado, en cuanto a vinorelbina, el NHS incluyó el uso de vinorelbina en cápsulas en su evaluación económica (además de vinorelbina intravenoso), con el incremento del coste que esto supone en el esquema de tratamiento (330.97£ vs 537.26£). Además, vinorelbina también ha sufrido moderados cambios de precio en nuestro país en el periodo de estudio (Vinorelbina 50 mg vial 114,10 € -> 21,34 €). En una revisión publicada por Chouaid et al. concluyeron que en pacientes con CPNM avanzado sin mutación EGFR en los esquemas de tratamiento basados en cisplatino más un agente de tercera generación gemcitabina y vinorelbina resultaban las combinaciones más coste-efectivas¹⁹². En otro trabajo publicado por Bongers et al.¹⁹³ donde se realizaba una revisión sistemática de los estudios de coste-efectividad publicados entre 2001–2010 en el tratamiento del CPNM avanzado gemcitabina resultó ser más coste-efectiva que paclitaxel cuando se combinaban en un esquema basado en platino. Estas diferencias ponen de manifiesto la dificultad de comparar análisis de coste-efectividad. Serían necesarios realizar posteriores estudios con costes de adquisición actualizados que confirmen estos resultados para realizar una recomendación al respecto, pues puede ocurrir que lo que antes no fuera coste-efectivo en la actualidad sí lo sea y viceversa.

En cuanto al uso de bevacizumab en el tratamiento del CPNM avanzado nuestros resultados muestran un CEI de 148.685,20€, bastante superior a los 30.000 € que se proponen como umbral para su financiación. En este sentido, como ya han apuntado otros autores, parece que la evidencia no es concluyente sobre su beneficio en términos de coste-efectividad^{192,194}. Varios estudios han señalado la rentabilidad de la adición de bevacizumab a un esquema de QT, durante un máximo de seis ciclos y con la administración de bevacizumab como terapia de mantenimiento en casos de respuesta o estabilidad de la enfermedad, hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable^{195–197}. Bischoff et al.¹⁹⁸ analizaron la comparación de cisplatino + gemcitabina + bevacizumab con Cisplatino + Pemetrexed, y observaron una reducción de los costes directos con bevacizumab. Stanisic et al.¹⁹⁷ analizaron los costes

indirectos además de los costes directos, registrando una ganancia en términos de aumento de la productividad (reducción de los costes indirectos) en el grupo de pacientes tratados con regímenes que contenían bevacizumab. Esto puede atribuirse al aumento de la SLP ya la mejora de la QoL. Por otro lado, Klein et al.¹⁹⁹ analizaron los regímenes de primera línea y de mantenimiento que contenían bevacizumab 15 mg/kg y concluyeron que estos esquemas no son rentables en comparación con los regímenes basados en pemetrexed. Finalmente, Goulart et al.²⁰⁰ analizaron la rentabilidad de cisplatino + pemetrexed solo o en combinación con bevacizumab a una dosis de 15 mg/kg y concluyeron que no era coste-efectivo. Estas diferencias entre los estudios publicados puede deberse a la heterogeneidad de los mismos en diferentes aspectos como la dosis de bevacizumab (7,5 o 15 mg/kg) y el análisis de los costes directos (coste de los fármacos, costes relacionados con el manejo de la toxicidad etc.) y los costes indirectos (costes relacionados con la pérdida de productividad en términos de trabajo, costes del cuidador, etc.).

Recientemente se han realizado varios análisis económicos sobre los tratamientos de primera línea en CPNM avanzado. Las diferencias en la población de pacientes, el tipo de análisis, la moneda, el año de valoración, el tipo de intervención y los costes incluidos dificultan las comparaciones directas de los resultados económicos. En este sentido, se sabe que existe una amplia variabilidad en los precios globales de los medicamentos, como lo demuestra una encuesta de precios en 16 países europeos, Australia y Nueva Zelanda, que muestra variaciones en los precios de fábrica de los fármacos anticancerígenos del 28-388%²⁰¹. La fuerza de estos análisis económicos también está limitada, en diversos grados, por la naturaleza retrospectiva de la recolección de datos económicos en la mayoría de los estudios, la falta de información sobre otros costes de atención de la salud (costes indirectos, no médicos e intangibles), que a menudo excluye la atención terminal paliativa, una costosa fase de la gestión del cáncer de pulmón¹⁹².

Como ya han apuntado otros autores^{119,192,193} se necesitan estudios de coste efectividad clínicamente relevantes a nivel de país, así como un gran debate en el que participen organizaciones de salud pública, compañías farmacéuticas, clínicos y pacientes, para desafiar el aumento de los costes de manejo del paciente oncológico.

3.2. Análisis de coste-efectividad en pacientes con mutaciones EGFR

La evidencia indica que los pacientes con presencia de mutación EGFR tienen un pronóstico mucho mejor que otros pacientes con CPNM¹⁴⁸. Sin embargo, sólo se encontraron tres ensayos de gefitinib y dos ensayos de erlotinib, en los que se comparaban con dobletes basados en platino + docetaxel, gemcitabina o paclitaxel, que seleccionaran a la población en función de la presencia de esta mutación.

En general, los resultados de coste-efectividad no son favorables para gefitinib y erlotinib, con RCEI que exceden los 30.000 €/AVG, aunque somos conscientes de que los resultados económicos se basan en los limitados datos clínicos de ECC disponibles. Estos resultados son consistentes con los publicados por la Agencia de Tecnologías Sanitarias del NHS en su evaluación económica realizada en pacientes con CPNM avanzado con resultados de eficacia de ECC publicados entre 2001-2010¹⁴⁸, donde concluyen que para los pacientes con EGFRmut +, el uso de gefitinib en comparación con paclitaxel o docetaxel tiene una relación coste-efectividad incremental muy alta, superando los 50.000 £/QALY cuando se utilizan los datos agregados de los ECC publicados (asumiendo una eficacia similar entre los comparadores). Sólo alcanza un RCEI <30.000 £/QALY cuando la evidencia clínica se restringe a los datos de eficacia del ECC más pequeño (n=177)¹⁴⁸.

Los autores de los ECC publicados llevados a cabo con gefitinib han llamado la atención sobre los altos niveles de *crossover* hallado en su ensayos, siendo esta circunstancia considerada suficiente para explicar por qué en ninguno de estos ensayos se ha observado alguna diferencia en la SG. Sin embargo, los autores de un reciente metanálisis²⁰² han concluido que “la ausencia de un beneficio de SG -en la población general o incluso exclusivamente en pacientes con mutaciones de EGFR- es un hallazgo sólido de este metanálisis y común en los cuatro estudios”. Así, para evaluar la fortaleza del argumento de que el beneficio en SG se ve ensombrecido por el *crossover* los autores hicieron una comparación simple de los HRs del SG y la proporción de pacientes de QT que cambiaban al tratamiento con TKIs ante la progresión de la enfermedad. Se buscaba una tendencia del HR en favor del TKI a medida que disminuía el grado de *crossover*, sin embargo, los resultados no mostraron evidencia de tal

tendencia y, por lo tanto, en ausencia de evidencia de lo contrario, la SG no sufriría ninguna alteración debido al *crossover*.

Los resultados de nuestro trabajo revelan que erlotinib es una terapia dominada por gefitinib, es decir, de mayor coste y menor eficacia en términos de SG que gefitinib. Sin embargo si tenemos en cuenta el análisis de coste-efectividad realizado a partir de la variable SLP parece que erlotinib supera a gefitinib en término de resultados, con un RCEI favorable. No obstante, no podemos asumir que una mejora en la SLP suponga una mayor SG, como de hecho no se ha conseguido demostrar en los ECC. En los estudios de coste-efectividad es importante utilizar estimaciones válidas de SG siempre que sea posible, para evitar resultados engañosos del uso de variables subrogadas¹¹⁷. Otros autores han evaluado el coste-efectividad de erlotinib vs gefitinib en primera línea de tratamiento de pacientes con CPNM con resultados dispares²⁰³⁻²⁰⁵.

Lo que parece común a todos los autores consultados es que a pesar del beneficio de estos agentes, en términos de SLP, su utilización en la práctica es controvertida debido principalmente a sus altos costes²⁰⁶. La justificación común de las compañías farmacéuticas del alto precio de los fármacos, en particular los anticancerosos, es que el gasto en investigación y desarrollo (I+D) necesario para desarrollar y aprobar estos productos es alto. En un análisis altamente publicitado, los investigadores del Centro Médico Tufts concluyeron que el coste total del desarrollo de un nuevo medicamento farmacéutico es de aproximadamente 2,6 mil millones de dólares²⁰⁷. Sin embargo, esta cifra ha sido criticada debido principalmente a la falta de transparencia (el grupo no revela los productos específicos estudiados) y la metodología (la mitad de la cifra de 2,6 mil millones de dólares parecen ser ganancias especuladas). Otros grupos han estimado que el coste de desarrollar un fármaco es muy inferior al de los investigadores del Centro Médico Tufts, aproximadamente 160 millones de dólares²⁰⁸. Así, ambos análisis consideran el hecho de que muchos fármacos candidatos deben ser perseguidos para que un solo agente sea aprobado, en otras palabras, ambos análisis cuentan los costos de altas tasas de fracaso.

3.3. El elevado coste de los nuevos tratamientos contra el cáncer

Los altos precios de los fármacos contra el cáncer no se explican fácilmente teniendo en cuenta únicamente factores racionales, como el alcance de los beneficios que los pacientes pueden derivar, la novedad de los agentes o el gasto en investigación y desarrollo^{117,120,122}.

Como apuntan Prasad et al.¹²⁰ “estimar con exactitud el coste del desarrollo de un fármaco contra el cáncer es actualmente difícil, si no imposible, sin transparencia y auditoría independiente de los registros de la compañía”. A pesar de estas dificultades, lo que se sabe es que cuando los costes y los gastos están equilibrados, la industria farmacéutica sigue registrando márgenes de ganancias de dos dígitos. Además, el gasto en marketing rutinariamente supera el gasto en I+D para estas empresas, y las ganancias netas son generalmente altas¹²⁰.

El valor de una nueva estrategia terapéutica está determinado por la magnitud de su beneficio clínico en equilibrio con su coste. La comunidad de oncología se encuentra en medio de un debate crítico sobre la prestación equitativa en la atención oncológica. El envejecimiento de la población, las rápidas innovaciones técnicas así como la disminución o estancamiento de las economías conducirá a un aumento del estrés y de las demandas sobre los sistemas de salud, con poca margen para aumentar los gastos totales de atención de la salud¹²⁰. Por lo tanto, es crucial que la comunidad de oncología ofrezca nuevas terapias contra el cáncer con alto valor para los pacientes y la sociedad, y que se dé prioridad a los tratamientos que más eficientes.

Los clínicos, los investigadores y los responsables de las políticas en materia de sanidad deben mantener y refinar la perspectiva sobre lo que constituye un beneficio significativo para los pacientes más allá del valor de P asociado al resultado.

Se espera que el crecimiento de los precios de los medicamentos contra el cáncer supere el crecimiento del gasto total en cáncer. De 2010 a 2020, se estima que el gasto total aumentará en un 26%, mientras que el gasto en medicamentos contra el cáncer supera este nivel, aumentando en 50%²⁰⁹. Sin embargo, es muchos casos este aumento

en precio no va ligado a un aumento en efectividad, con lo que los reguladores tienen que decidir, teniendo en cuenta el coste de oportunidad, donde desean invertir en salud.

El uso de análisis de coste-efectividad para priorizar el uso de medicamentos contra el cáncer ofrece algunas ventajas. En primer lugar, el cálculo de la rentabilidad de un fármaco anticancerígeno es a menudo más sencillo que un cálculo similar para otros tipos de intervención médica, debido a la disponibilidad de estimaciones precisas de las ganancias en la supervivencia y la duración del tratamiento. En segundo lugar, el proceso asegura que el gasto en atención de salud se aplica preferentemente para lograr el mayor beneficio.

Una desventaja de este enfoque es que tales análisis de coste-efectividad pueden variar en términos de la metodología utilizada y, como se describió anteriormente, deben ser conducidos por grupos imparciales usando métodos claros y predeterminados, y basarse en pruebas publicadas de eficacia. Cuando se lleva a cabo de esta manera, tales análisis de costo-efectividad a veces llevan a la conclusión de que los medicamentos, incluso los importantes, no deben ser financiados. En última instancia, sin embargo, el racionamiento del uso de fármacos contra el cáncer basándose en su coste-efectividad toma el coste como un término absoluto e inmutable, lo cual es probable que no sea correcto^{119,120,209}.

Algunos autores proponen medidas para ayudar a regular los costes de los fármacos anticancerígenos. Por ejemplo, la aplicación de leyes de transparencia en los precios de los fármacos. “Estas leyes exigen que los fabricantes de productos farmacéuticos proporcionen todos los detalles sobre I+D, fabricación y costes de comercialización asociados a sus medicamentos”¹²⁰. Otros autores apuntan a una mayor investigación y uso de fármacos genéricos y biosimilares. Los medicamentos genéricos son, en promedio, aproximadamente un 80-85% más bajos en el precio que sus equivalentes de marca²¹⁰.

Desde un punto de vista puramente económico, el cáncer es la enfermedad más significativa en los países desarrollados. El gasto en el cuidado del cáncer ha aumentado considerablemente en todos los países de altos ingresos. Son muchos los factores que impulsan este aumento, incluida la sobreutilización, la práctica médica

defensiva, la demanda excesiva de consumo, la innovación de alto coste, así como la atención dirigida inútil.

Aunque ciertamente se ha mejorado las vidas de muchos pacientes con CPNM, este proceso parece ser lento y costoso. Se necesitan más investigaciones para sopesar el beneficio de los nuevos agentes frente a sus costes en los pacientes con CPNM.

Definir el valor de la terapia del cáncer sigue siendo difícil, y los países deberían involucrar a las partes interesadas clave en las decisiones relativas a la definición de tratamiento asequible. Los clínicos, los investigadores y los responsables de la formulación de políticas en materia sanitaria deben aclarar la perspectiva sobre lo que constituye un beneficio significativo para los pacientes más allá del valor de p asociado al resultado. Se deben establecer estándares claros de diferencias clínicas mínimas aceptables en CPNM avanzado que avalen resultados apropiados clínicamente relevantes para los pacientes.

En su estudio Fojo et al¹²². realizaron un análisis de las consecuencias no deseadas de la terapéutica del cáncer. Comentaron como “en la década de los 90 las compañías farmacéuticas comenzaron a participar gradualmente y luego rápidamente en el desarrollo de medicamentos contra el cáncer, hasta llegar a dominarlo. Si bien permitió un esfuerzo que era más robusto que el que se podría haber tenido con los limitados recursos públicos, también significó que los fundamentos del desarrollo de fármacos anticancerígenos cambiaron radicalmente, a medida que los beneficios económicos en términos de ganancias dominaban cada vez más el desarrollo de fármacos”. En ciertos aspectos, esto ha sido beneficioso, por ejemplo, la competencia y el impulso de ser el primero en comercializar han energizado y acelerado el desarrollo de medicamentos contra el cáncer a un ritmo que nadie habría previsto. Sin embargo, cada vez más decisiones están impulsadas por la economía. Los investigadores analizaron las consecuencias del alto impacto económico de los tratamientos contra el cáncer¹²², y postularon que “el rápido aumento del coste de las terapias contra el cáncer, las regulaciones que rigen su adopción y el creciente riesgo económico del desarrollo de fármacos han tenido la consecuencia involuntaria de ahogar el progreso, desviando enormes cantidades de tiempo, dinero y otros recursos

hacia indicaciones terapéuticas que son discutiblemente marginales. El rápido aumento de los costes también ha promovido la mentalidad *me-too*, con compañías farmacéuticas con medicamentos similares y con diferencias que no existen o que sólo serán discernibles con ensayos que incluyen miles de pacientes, los necesarios para establecer significación estadística para las diferencias casi imperceptibles”.

Un cambio en el enfoque de la terapéutica del cáncer es necesario, con el objetivo primordial de obtener resultados clínicamente significativos, en lugar de maximizar las ganancias económicas. Las empresas deberían trabajar en red, compartiendo conocimientos y experiencias que diversificaran las vías del conocimiento y abordaje del cáncer. Sin embargo, la realidad es que el motivo de lucro es una poderosa fuerza.

4. LIMITACIONES

Hay que tener en cuenta ciertas limitaciones inherentes a las revisiones de la evidencia científica presentes en nuestro trabajo. El sesgo de publicación es una de las principales limitaciones de las revisiones de estudios, viene derivado del hecho de que muchos trabajos científicos, en su mayoría con resultados “negativos” (aquellos que no hallan diferencias significativas o con resultados en contra de la hipótesis de estudio o de lo habitualmente establecido) nunca llegan a publicarse o tardan más en hacerlo. Junto con el sesgo de publicación, el sesgo de selección es una de las principales críticas de revisiones y metanálisis. Para minimizar este sesgo, es imprescindible definir con claridad los criterios de inclusión y exclusión de los estudios en revisión, y que estos sean lo más objetivos posible²¹¹. En este sentido hemos minimizado la aparición de este sesgo mediante el diseño y aplicación de una estrategia de búsqueda estructurada y bien definida. Además se han consultado varias bases de datos, un total de cinco diferentes, y la selección de los estudios se hizo de forma independiente por dos investigadores. Otro aspecto inherente a este tipo de trabajo es la generalización de sus resultados a la población real. Como sabemos, los pacientes que se incluyen en los ECC suelen ser altamente seleccionados, pudiendo no ser representativos de los pacientes tratados en la práctica oncológica real. Estos ECC suelen tener múltiples criterios de exclusión, que incluyen comorbilidades o el uso de muchos medicamentos concomitantes.

Una limitación de esta revisión es la comparabilidad de los pacientes con CPNM incluidos en los ensayos clínicos. Hasta hace poco, los pacientes con CPNM se trataban como un grupo homogéneo, ahora sabemos que este ya no es el caso y cada vez más pruebas están distinguiendo entre tres poblaciones de pacientes: pacientes con enfermedad escamosa, pacientes con enfermedad no escamosa y pacientes que son EGFRmut +¹⁴⁸. Sin embargo, en los ensayos anteriores de fármacos de QT de tercera generación, los pacientes con CPNM se trataron como un grupo genérico, cuando de hecho actualmente se acepta que se trata de una población mixta que comprende pacientes con enfermedad escamosa y no escamosa. Por lo tanto, hacer comparaciones entre los tratamientos de QT de primera línea disponibles está limitado por la comparabilidad de las poblaciones de tratamiento en los ensayos publicados. En este sentido, se espera que la heterogeneidad de la población de pacientes con CPNM se tome en consideración en el diseño de futuros ensayos clínicos, como ya ocurrió con pemetrexed, gefitinib o erlotinib.

Una debilidad importante de este estudio es la falta de información sobre los efectos secundarios, debido principalmente a la dificultad metodológica de comparar entre los estudios, que variaron en la forma en que se definieron, midieron e informaron los efectos adversos. Se requiere investigación adicional con respecto a la importancia clínica de cualquiera de los efectos adversos notificados. Así mismo, los informes de efectos adversos deberían ser estandarizados e informados consistentemente entre los ensayos, de este modo las comparaciones futuras serían posibles.

Los expertos recomiendan la realización de los análisis de coste-efectividad en base a la práctica clínica rutinaria, teniendo en cuenta que los pacientes incluidos en los ECC son altamente seleccionados¹¹⁷. Sin embargo, aunque los datos sobre los resultados sanitarios son capaces de proporcionar la estimación más cercana del coste real, la debilidad clave es la dificultad de adquirir esta información, así como definir grupos de control adecuados para las comparaciones entre las intervenciones. Estas dificultades llevan a que la mayoría de las evaluaciones económicas que hemos encontrado sean con datos de ECC.

Los resultados de los estudios de evaluación económica suelen diferir por los costes tenidos en cuenta. En nuestro estudio, se han tenido en cuenta los precios de los medicamentos en la fecha de publicación del ensayo y sin tener en cuenta los descuentos que el proveedor podía haber aplicado. Sin duda, esto puede condicionar un resultado: un medicamento puede pasar de ser eficiente a ineficiente con un descuento en el precio del 10%, por ejemplo. Adicionalmente, el mercado de los medicamentos suele ser algo dinámico cuando surgen nuevos medicamentos para la misma indicación, con lo que suele producirse bajadas de precios para intentar conseguir más cuota de mercado. Aunque, el elemento clave que determina una bajada de los precios es la expiración de la patente y el surgimiento de genéricos y/o biosimilares. Todos esos elementos no han sido tenidos en cuenta en nuestro estudio, lo que sin duda hace que los resultados sean más estáticos que dinámicos. Sin embargo, con los modelos desarrollados en nuestro trabajo se pueden actualizar los precios a la realidad del momento y obtener cual es la intervención más eficiente en un momento dado.

CONCLUSIONES

Los resultados de esta tesis y su discusión permiten obtener las siguientes conclusiones que pasamos a detallar:

1. Esta revisión del curso temporal de ensayos clínicos publicados en CPNM revela una continua pero modesta mejora en la supervivencia de pacientes con CPNM avanzado en los últimos 12 años, con un aumento de la SG de 0,384 meses/año.
2. El tamaño de muestra aumentó significativamente en los ECC que incluían agentes dirigidos contra dianas moleculares (p.e: TKIs, bevacizumab), lo que se podría interpretar como un intento de la industria por conseguir resultados estadísticamente significativos con modestos beneficios clínicos.
3. La falta de información sobre los datos de calidad de vida encontrada en este trabajo (60.5%), a pesar de su relevancia para los pacientes y los médicos, es una deficiencia importante de la investigación del CP. Así mismo, se necesita más investigación sobre la calidad de vida en pacientes con CPNM, con mayor uniformidad en las metodologías empleadas.
4. Los esquemas basados en platino fueron los tratamientos más estudiados en el periodo de estudio (86.6%), aunque el % de ECC que incluyeron un agente dirigido contra dianas moleculares aumentó significativamente a partir de 2008. Este hecho pone de manifiesto la mejor compresión del cáncer de pulmón, dejando de considerarse como un grupo homogéneo de enfermedad. Los ensayos futuros tendrán que tomar en consideración muchos más factores de los que históricamente han sido tenidos en cuenta, como la histología, genética y cualquier nuevo biomarcador pronóstico.
5. La discrepancia entre los resultados obtenidos en los ECC y las conclusiones de algunos autores sugiere la necesidad de una evaluación crítica rigurosa de la calidad de los resultados de los ensayos clínicos antes de asumir cambios potencialmente costosos en la práctica clínica, siendo fundamental distinguir entre una mejora estadísticamente significativa y un beneficio clínicamente significativo.
6. El uso de la SG como principal medida del beneficio del tratamiento del CPNM avanzado está disminuyendo, así como la magnitud del beneficio considerado

- clínicamente relevante, teniendo en cuenta que la SG fue estadísticamente significativa sólo en el 39% de los ECC que concluyeron un resultado positivo.
7. La comprensión de la magnitud del beneficio clínico en ECC recientes debería ayudar a proporcionar información para las organizaciones financiadoras, las autoridades reguladoras y las agencias de tecnología de la salud con respecto al diseño e interpretación de futuros ECC que evalúen nuevas terapias contra el cáncer.
 8. En pacientes sin presencia de mutación EGFR cisplatino resultó más coste-efectivo que carboplatino. Así, la elección del agente de tercera generación desde un punto de vista eficiente resultó ser vinorelbina -> gemcitabina -> docetaxel. En pacientes con presencia de mutación EGFR gefitinib resultó ser más coste-efectivo que erlotinib, si bien ambos agentes superaron los 30.000 €/AVG.
 9. Con el aumento en los costes del tratamiento del cáncer, serán necesarios estudios de coste-efectividad clínicamente relevantes a nivel de país que ponderen el beneficio con el coste de los nuevos agentes en el tratamiento del cáncer de pulmón, así como un gran debate en el que participen organizaciones de salud pública, compañías farmacéuticas, clínicos y pacientes, para desafiar el aumento de los costes de manejo del paciente oncológico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer.
2. Sociedad Española de Oncología Médica. El cáncer en España 2016. <http://www.seom.org/es/prensa/el-cancer-en-espanyacom/105460-el-cancer-en-espana-2016?showall=1>. Published 2016. Accessed April 20, 2017.
3. Jaume Galceran, Alberto Ameijide, Marià Carulla, Antonio Mateos JRQ, et al. Estimaciones de la incidencia y la supervivencia del cáncer en España y su situación en Europa. *Red Española Regist Cáncer*. 2014.
4. OECD/EU (2016), *Health at a Glance: Europe 2016 - State of Health in the EU Cycle*. Paris: OECD Publishing; 2016. doi:10.1787/9789264265592-en.
5. Malvezzi M, Bertuccio P, Rosso T, et al. European cancer mortality predictions for the year 2015: Does lung cancer have the highest death rate in EU women? *Ann Oncol*. 2015;26(4):779-786. doi:10.1093/annonc/mdv001.
6. Berrino F, De Angelis R, Sant M, et al. Survival for eight major cancers and all cancers combined for European adults diagnosed in 1995-99: results of the EURO-CARE-4 study. *Lancet Oncol*. 2007;8(9):773-783. doi:10.1016/S1470-2045(07)70245-0.
7. Instituto Nacional de Cáncer(NIH). *Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas (PDQ®)—Versión Para Profesionales de Salud - National Cancer Institute.*; 2017. https://www.cancer.gov/espanol/tipos/pulmon/pro/tratamiento-pulmon-celulas-no-pequenas-pdq#link/_3_toc. Accessed April 20, 2017.
8. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures. *Cancer Facts Fig*. 2014. <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@research/documents/webcontent/acspc-042151.pdf>.
9. Kohler BA, Ward E, McCarthy BJ, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2007, featuring tumors of the brain and other nervous system. *J*

-
- Natl Cancer Inst.* 2011;103(9):714-736. doi:10.1093/jnci/djr077.
10. EUROCARE-5. <http://www.eurocare.it/Eurocare5/tabid/64/Default.aspx>. Accessed April 20, 2017.
 11. Cayuela A, Rodríguez-Domínguez S, López-Campos JL, Vigil E. Lung cancer mortality trends by geographical area in Spanish women, 1980-2005. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Against Tuberc Lung Dis.* 2008;12(4):453-457. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18371274>.
 12. Epidemiología CN de. *La Situación Del Cáncer En España : Informe 2015.*; 2015.
 13. Jemal A, Ma J, Rosenberg PS, Siegel R, Anderson WF. Increasing lung cancer death rates among young women in southern and midwestern States. *J Clin Oncol.* 2012;30(22):2739-2744. doi:10.1200/JCO.2012.42.6098.
 14. Parkin DM. Tobacco-attributable cancer burden in the UK in 2010. *Br J Cancer.* 2011;105(S2):S6-S13. doi:10.1038/bjc.2011.476.
 15. De Matteis S, Consonni D, Lubin JH, et al. Authors' response to: Comment upon the article: Impact of occupational carcinogens on lung cancer risk in a general population. *Int J Epidemiol.* 2013;42(6):1895-1896. doi:10.1093/ije/dyt176.
 16. Hubaux R, Becker-Santos DD, Enfield KS, Lam S, Lam WL, Martinez VD. Arsenic, asbestos and radon: emerging players in lung tumorigenesis. *Environ Heal.* 2012;11(1):1. doi:10.1186/1476-069X-11-89.
 17. Samet JM. Radiation and cancer risk: a continuing challenge for epidemiologists. *Environ Heal.* 2011;10(Suppl 1):S4. doi:10.1186/1476-069X-10-S1-S4.
 18. Loomis D, Huang W, Chen G. The International Agency for Research on Cancer (IARC) evaluation of the carcinogenicity of outdoor air pollution: Focus on China. *Chin J Cancer.* 2014;33(4):189-196. doi:10.5732/cjc.014.10028.
 19. OECD. Health at a Glance: Europe 2012, OECD Publishing. 2012. doi:10.1787/9789264183896-en.

-
20. Tyczynski JE, Bray F, Maxwell Parkin D. Lung cancer in Europe in 2000: epidemiology, prevention, and early detection. *Lancet Oncol.* 2003;4(1):45-55. doi:10.1016/S1470-2045(03)00960-4.
 21. Aghcheli K, Marjani HA, Nasrollahzadeh D, et al. Prognostic factors for esophageal squamous cell Carcinoma-A Population-Based study in Golestan province, Iran, a high incidence area. Toland AE, ed. *PLoS One.* 2011;6(7):e22152. doi:10.1371/journal.pone.0022152.
 22. World Health Organization, Who WHO. *World Health Statistics 2012.* Vol 27.; 2012. doi:10.2307/3348165.
 23. U.S. Public Health Service, office of the Surgeon General: The health consequences of smoking. National Clearinghouse for Smoking Health. 1972.
 24. Smith CJ, Perfetti TA, Rumpel MA, Rodgman A, Doolittle DJ. "IARC group 2A Carcinogens" reported in cigarette mainstream smoke. *Food Chem Toxicol An Int J Publ Br Ind Biol Res Assoc.* 2000;38(4):371-383. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10722891>.
 25. Smith CJ, Perfetti TA, Mullens MA, Rodgman A, Doolittle DJ. "IARC group 2B Carcinogens" reported in cigarette mainstream smoke. *Food Chem Toxicol An Int J Publ Br Ind Biol Res Assoc.* 2000;38(9):825-848. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10930704>.
 26. Dela Cruz CS, Tanoue LT, Matthay R a. Lung Cancer: epidemiology, etiology and prevention. *Clin Chest Med.* 2011;32(4):1-61. doi:10.1016/j.ccm.2011.09.001.Lung.
 27. Akopyan G, Bonavida B. Understanding tobacco smoke carcinogen NNK and lung tumorigenesis. *Int J Oncol.* 2006;29(4):745-752. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16964372>.
 28. Jemal A, Ward E, Hao Y, Thun M. Trends in the leading causes of death in the United States, 1970-2002. *JAMA.* 2005;294(10):1255-1259.

- doi:10.1001/jama.294.10.1255.
29. Harris JE, Thun MJ, Mondul AM, Calle EE. Cigarette tar yields in relation to mortality from lung cancer in the cancer prevention study II prospective cohort, 1982-8. *BMJ*. 2004;328(7431):72. doi:10.1136/bmj.37936.585382.44.
 30. Loeb LA, Ernster VL, Warner KE, Abbotts J, Laszlo J. Smoking and lung cancer: an overview. *Cancer Res*. 1984;44(12 Pt 1):5940-5958. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6388830>.
 31. Pisani P, Bray F, Parkin DM. Estimates of the world-wide prevalence of cancer for 25 sites in the adult population. *Int J Cancer*. 2002;97(1):72-81. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11774246>.
 32. Prevención del cáncer de pulmón (PDQ®)—Versión para profesionales de salud - National Cancer Institute. <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/pulmon/pro/prevencion-pulmon-pdq>. Accessed April 21, 2017.
 33. Pinsky PF. Racial and ethnic differences in lung cancer incidence: how much is explained by differences in smoking patterns? (United States). *Cancer Causes Control*. 2006;17(8):1017-1024. doi:10.1007/s10552-006-0038-2.
 34. Prevención del cáncer de pulmón (PDQ®)—Versión para profesionales de salud - National Cancer Institute.
 35. Pinsky PF. Racial and ethnic differences in lung cancer incidence: how much is explained by differences in smoking patterns? (United States). *Cancer Causes Control*. 2006;17(8):1017-1024. doi:10.1007/s10552-006-0038-2.
 36. Wu C, Hu Z, He Z, et al. Genome-wide association study identifies three new susceptibility loci for esophageal squamous-cell carcinoma in Chinese populations. *Nat Genet*. 2011;43(7):679-684. doi:10.1038/ng.849.
 37. Chen J, Kwong DL, Cao T, et al. Esophageal squamous cell carcinoma (ESCC): Advance in genomics and molecular genetics. *Dis Esophagus*. 2015;28(1):84-89.

- doi:10.1111/dote.12088.
38. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin.* 2014;64(1):9-29. doi:10.3322/caac.21208.
 39. Chen J, Kwong DL, Cao T, et al. Esophageal squamous cell carcinoma (ESCC): Advance in genomics and molecular genetics. *Dis Esophagus.* 2015;28(1):84-89. doi:10.1111/dote.12088.
 40. Wang Y, Broderick P, Webb E, et al. Common 5p15.33 and 6p21.33 variants influence lung cancer risk. *Nat Genet.* 2008;40(12):1407-1409. doi:10.1038/ng.273.
 41. Hung RJ, McKay JD, Gaborieau V, et al. A susceptibility locus for lung cancer maps to nicotinic acetylcholine receptor subunit genes on 15q25. *Nature.* 2008;452(7187):633-637. doi:10.1038/nature06885.
 42. Haraguchi S, Koizumi K, Mikami I, et al. Clinicopathological characteristics and prognosis of non-small cell lung cancer patients associated with a family history of lung cancer. *Int J Med Sci.* 2012;9(1):68-73. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22211092>.
 43. Wu AH, Fontham ET, Reynolds P, et al. Previous lung disease and risk of lung cancer among lifetime nonsmoking women in the United States. *Am J Epidemiol.* 1995;141(11):1023-1032. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7771438>.
 44. Skillrud DM, Offord KP, Miller RD. Higher risk of lung cancer in chronic obstructive pulmonary disease. A prospective, matched, controlled study. *Ann Intern Med.* 1986;105(4):503-507. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3752756>.
 45. Tockman MS, Anthonisen NR, Wright EC, Donithan MG. Airways obstruction and the risk for lung cancer. *Ann Intern Med.* 1987;106(4):512-518. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3826952>.
 46. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, et al. Effects of smoking intervention and

- the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. The Lung Health Study. *JAMA*. 1994;272(19):1497-1505. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7966841>.
47. Turner MC, Chen Y, Krewski D, Calle EE, Thun MJ. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with lung cancer mortality in a prospective study of never smokers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(3):285-290. doi:10.1164/rccm.200612-1792OC.
 48. Loganathan RS, Stover DE, Shi W, Venkatraman E. Prevalence of COPD in women compared to men around the time of diagnosis of primary lung cancer. *Chest*. 2006;129(5):1305-1312. doi:10.1378/chest.129.5.1305.
 49. Parimon T, Chien JW, Bryson CL, McDonnell MB, Udris EM, Au DH. Inhaled corticosteroids and risk of lung cancer among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(7):712-719. doi:10.1164/rccm.200608-1125OC.
 50. Loo PS, Thomas SC, Nicolson MC, et al. Modern thirty-day operative mortality for surgical resections in lung cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2007;25(4):5622-5625. doi:10.1200/JCO.2008.16.4855.
 51. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2011;61(2):n/a-n/a. doi:10.3322/caac.20107.
 52. McCarthy WJ, Meza R, Jeon J, Moolgavkar SH. Chapter 6: Lung cancer in never smokers: Epidemiology and risk prediction models. *Risk Anal*. 2012;32(SUPPL.1):S69-S84. doi:10.1111/j.1539-6924.2012.01768.x.
 53. Toh CK, Gao F, Lim WT, et al. Never-smokers with lung cancer: Epidemiologic evidence of a distinct disease entity. *J Clin Oncol*. 2006;24(15):2245-2251. doi:10.1200/JCO.2005.04.8033.
 54. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*. 2005;55(2):74-108. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15761078>.

-
55. Rudin CM, Avila-Tang E, Samet JM. Lung cancer in never smokers: a call to action. *Clin Cancer Res An Off J Am Assoc Cancer Res*. 2009;15(18):5622-5625. doi:10.1158/1078-0432.CCR-09-0373.
 56. Sun S, Schiller JH, Gazdar AF. Lung cancer in never smokers--a different disease. *Nat Rev Cancer*. 2007;7(10):778-790. doi:10.1038/nrc2190.
 57. Gabrielson E. Worldwide trends in lung cancer pathology. *Respirology*. 2006;11(5):533-538. doi:10.1111/j.1440-1843.2006.00909.x.
 58. Zell JA, Ou S-HI, Ziogas A, Anton-Culver H. Epidemiology of bronchioloalveolar carcinoma: improvement in survival after release of the 1999 WHO classification of lung tumors. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2005;23(33):8396-8405. doi:10.1200/JCO.2005.03.0312.
 59. Nordquist LT, Simon GR, Cantor A, Alberts WM, Bepler G. Improved survival in never-smokers vs current smokers with primary adenocarcinoma of the lung. *Chest*. 2004;126(2):347-351. doi:10.1378/chest.126.2.347.
 60. Takeuchi T, Tomida S, Yatabe Y, et al. Expression profile-defined classification of lung adenocarcinoma shows close relationship with underlying major genetic changes and clinicopathologic behaviors. *J Clin Oncol*. 2006;24(11):1679-1688. doi:10.1200/JCO.2005.03.8224.
 61. Couraud S, Souquet PJ, Paris C, et al. BioCAST/IFCT-1002: Epidemiological and molecular features of lung cancer in never-smokers. *Eur Respir J*. 2015;45(5):1403-1414. doi:10.1183/09031936.00097214.
 62. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. 2011;6(2):244-285. doi:10.1097/JTO.0b013e318206a221.
 63. Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris C. World Health

- Organization classification of tumours; tumours of lung, pleura, thymus and heart. *World Heal Organ Classif tumours; tumours lung, pleura, thymus Hear.* 2004;9-122. <https://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/pat-gen/bb10/BB10.pdf>. Accessed April 21, 2017.
64. Travis WD, Rekhtman N, Riley GJ, et al. Pathologic diagnosis of advanced lung cancer based on small biopsies and cytology: a paradigm shift. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer.* 2010;5(4):411-414. doi:10.1097/JTO.0b013e3181d57f6e.
65. Nicholson AG, Gonzalez D, Shah P, et al. Refining the diagnosis and EGFR status of non-small cell lung carcinoma in biopsy and cytologic material, using a panel of mucin staining, TTF-1, cytokeratin 5/6, and P63, and EGFR mutation analysis. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer.* 2010;5(4):436-441. doi:10.1097/JTO.0b013e3181c6ed9b.
66. Loo PS, Thomas SC, Nicolson MC, Fyfe MN, Kerr KM. Subtyping of undifferentiated non-small cell carcinomas in bronchial biopsy specimens. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer.* 2010;5(4):442-447. doi:10.1097/JTO.0b013e3181d40fac.
67. Brennan P, Hainaut P, Boffetta P. Genetics of lung-cancer susceptibility. *Lancet Oncol.* 2011;12(4):399-408. doi:10.1016/S1470-2045(10)70126-1.
68. Peifer M, Fernández-Cuesta L, Sos ML, et al. Integrative genome analyses identify key somatic driver mutations of small-cell lung cancer. *Nat Genet.* 2012;44(10):1104-1110. doi:10.1038/ng.2396.
69. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol.* 2015;10(9):1243-1260. doi:10.1097/JTO.0000000000000630.
70. Stewart BW, Wild CP. *World Cancer Report 2014.*; 2014. doi:9283204298.

-
71. Hammerman PS, Lawrence MS, Voet D, et al. Comprehensive genomic characterization of squamous cell lung cancers. *Nature*. 2012;489(7417):519-525. doi:10.1038/nature11404.
 72. Drilon A, Rekhtman N, Ladanyi M, Paik P. Squamous-cell carcinomas of the lung: Emerging biology, controversies, and the promise of targeted therapy. *Lancet Oncol*. 2012;13(10):e418-26. doi:10.1016/S1470-2045(12)70291-7.
 73. Travis WD, Brambilla E, Riely GJ. New pathologic classification of lung cancer: Relevance for clinical practice and clinical trials. *J Clin Oncol*. 2013;31(8):992-1001. doi:10.1200/JCO.2012.46.9270.
 74. Pao W, Hutchinson KE. Chipping away at the lung cancer genome. *Nat Med*. 2012;18(3):349-351. doi:10.1038/nm.2697.
 75. Pao W, Girard N. New driver mutations in non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol*. 2011;12(2):175-180. doi:10.1016/S1470-2045(10)70087-5.
 76. Ding L, Getz G, Wheeler DA, et al. Somatic mutations affect key pathways in lung adenocarcinoma. *Nature*. 2008;455(7216):1069-1075. doi:10.1038/nature07423.
 77. Roggli VL, Vollmer RT, Greenberg SD, McGavran MH, Spjut HJ, Yesner R. Lung cancer heterogeneity: a blinded and randomized study of 100 consecutive cases. *Hum Pathol*. 1985;16(6):569-579. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2987102>.
 78. Cooke DT, Nguyen D V, Yang Y, Chen SL, Yu C, Calhoun RF. Survival comparison of adenosquamous, squamous cell, and adenocarcinoma of the lung after lobectomy. *Ann Thorac Surg*. 2010;90(3):943-948. doi:10.1016/j.athoracsur.2010.05.025.
 79. Filosso PL, Ruffini E, Asioli S, et al. Adenosquamous lung carcinomas: a histologic subtype with poor prognosis. *Lung Cancer*. 2011;74(1):25-29. doi:10.1016/j.lungcan.2011.01.030.

-
80. Clinical Lung Cancer Genome Project (CLCGP), Network Genomic Medicine (NGM). A Genomics-Based Classification of Human Lung Tumors. *Sci Transl Med*. 2013;5(209):209ra153-209ra153. doi:10.1126/scitranslmed.3006802.
81. Sobin L, Gospodarowicz M WC (eds). *TNM : Classification of Malignant Tumours*. (Wiley-Blackwell, ed.). Oxford, England; 2009. http://www.inen.sld.pe/portal/documentos/pdf/educacion/13072015_TNM_Classification.pdf. Accessed April 21, 2017.
82. Sánchez de Cos J, Hernández JH, López MFJ, et al. SEPAR guidelines for lung cancer staging. *Arch Bronconeumol*. 2011;47(9):454-465. doi:10.1016/j.arbres.2011.06.013.
83. Novello S, Barlesi F, Califano R, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2016;27(suppl 5):v1-v27. doi:10.1093/annonc/mdw326.
84. Socinski MA, Evans T, Gettinger S, 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;143(5 SUPPL):341-368. doi:10.1378/chest.12-2361.
85. Alberg AJ, Brock M V, Ford JG, Samet JM, Spivack SD. Epidemiology of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143(5 Suppl):e1S-29S. doi:10.1378/chest.12-2345.
86. Herández E, et al (coordinador). *Cáncer de Pulmón, Proceso Asistencial Integrado*. 2ª. Sevilla; 2014.
87. Weick JK, Crowley J, Natale RB, et al. A randomized trial of five cisplatin-containing treatments in patients with metastatic non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1991;9(7):1157-1162. doi:10.1200/JCO.1991.9.7.1157.

-
88. D'Addario G, Pintilie M, Leighl NB, Feld R, Cerny T, Shepherd FA. Platinum-based versus non-platinum-based chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of the published literature. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2005;23(13):2926-2936. doi:10.1200/JCO.2005.03.045.
 89. Rajeswaran A, Trojan A, Burnand B, Giannelli M. Efficacy and side effects of cisplatin- and carboplatin-based doublet chemotherapeutic regimens versus non-platinum-based doublet chemotherapeutic regimens as first line treatment of metastatic non-small cell lung carcinoma: a systematic review of randomi. *Lung Cancer*. 2008;59(1):1-11. doi:10.1016/j.lungcan.2007.07.012.
 90. Pujol J-L, Barlesi F, Daurès J-P. Should chemotherapy combinations for advanced non-small cell lung cancer be platinum-based? A meta-analysis of phase III randomized trials. *Lung Cancer*. 2006;51(3):335-345. doi:10.1016/j.lungcan.2005.11.001.
 91. Ardizzoni A, Boni L, Tiseo M, et al. Cisplatin- versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99(11):847-857. doi:10.1093/jnci/djk196.
 92. Jiang J, Liang X, Zhou X, Huang R, Chu Z. A meta-analysis of randomized controlled trials comparing carboplatin-based to cisplatin-based chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2007;57(3):348-358. doi:10.1016/j.lungcan.2007.03.014.
 93. Hotta K, Matsuo K, Ueoka H, Kiura K, Tabata M, Tanimoto M. Meta-analysis of randomized clinical trials comparing Cisplatin to Carboplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2004;22(19):3852-3859. doi:10.1200/JCO.2004.02.109.
 94. Delbaldo C, Michiels S, Rolland E, et al. Second or third additional chemotherapy drug for non-small cell lung cancer in patients with advanced disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(4):CD004569. doi:10.1002/14651858.CD004569.pub2.

-
95. NSCLC Meta-Analyses Collaborative Group, Group NM-AC. Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials. *J Clin Oncol.* 2008;26(28):4617-4625. doi:10.1200/JCO.2008.17.7162.
 96. 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 non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26(21):3543-3551. doi:10.1200/JCO.2007.15.0375.
 97. Li M, Zhang Q, Fu P, et al. Pemetrexed plus platinum as the first-line treatment option for advanced non-small cell lung cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One.* 2012;7(5):e37229. doi:10.1371/journal.pone.0037229.
 98. Scagliotti G, Hanna N, Fossella F, et al. The differential efficacy of pemetrexed according to NSCLC histology: a review of two Phase III studies. *Oncologist.* 2009;14(39):253-263. doi:10.1634/theoncologist.2008-0232.
 99. Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, 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.* 2009;374(9699):1432-1440. doi:10.1016/S0140-6736(09)61497-5.
 100. Zhou C, Wu Y-L, Chen G, et al. BEYOND: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Phase III Study of First-Line Carboplatin/Paclitaxel Plus Bevacizumab or Placebo in Chinese Patients With Advanced or Recurrent Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2015;33(19):2197-2204. doi:10.1200/JCO.2014.59.4424.
 101. Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2006;355(24):2542-2550. doi:10.1056/NEJMoa061884.

-
102. Paz-Ares L, de Marinis F, Dediu M, 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, random. *Lancet Oncol.* 2012;13(3):247-255. doi:10.1016/S1470-2045(12)70063-3.
 103. Midha A, Dearden S, McCormack R. EGFR mutation incidence in non-Small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology: A systematic review and global map by ethnicity (mutMapII). *Am J Cancer Res.* 2015;5(9):2892-2911. doi:10.5194/hess-11-1609-2007.
 104. Agencia Española De Medicamentos Y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de afatinib (Giotrif®) en cáncer de pulmón no microcítico. INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO PT-AFATINIB/V1/12032015. AEMPS.
 105. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO PT-AFATINIB/V1/12032015 Informe de Posicionamiento Terapéutico de afatinib (Giotrif®) en cáncer de pulmón no microcítico. 12 de marzo de 2015. <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-afatinib-giotrif.pdf>. Accessed April 22, 2017.
 106. Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L, et al. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2010;11(6):521-529. doi:10.1016/S1470-2045(10)70112-1.
 107. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAIL. *J Clin Oncol.* 2009;27(8):1227-1234. doi:10.1200/JCO.2007.14.5466.
 108. Manegold C, Dingemans A-MC, Gray JE, et al. The Potential of Combined

- Immunotherapy and Antiangiogenesis for the Synergistic Treatment of Advanced NSCLC. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. 2017;12(2):194-207. doi:10.1016/j.jtho.2016.10.003.
109. Ficha técnica de Vargatef (nintedanib). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002569/WC500179970.pdf.
110. Agencia Española De Medicamentos Y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de nintedanib (Vargatef®) en cáncer de pulmón no microcítico. AEMPS. <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/PT-empagliflozina-jardiance.pdf>. Published 2015.
111. Ficha técnica de Cyramza (ramucirumab). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002829/WC500180724.pdf.
112. Ficha técnica de Opdivo. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003985/WC500189765.pdf.
113. European Public Assessment Report de Opdivo. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPA_R_-_Assessment_Report_-_Variation/human/003985/WC500205973.pdf.
114. Agencia Española De Medicamentos Y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de nivolumab (Opdivo ®) en el tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico de histología escamosa. INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO PT-NIVOLUMAB/V1/23022016. AEMPS.
115. Ficha técnica de Keytruda®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003820/WC500190990.pdf.

-
116. Agencia Española De Medicamentos Y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de pembrolizumab (Keytruda®) en el tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico. IPT, 49/20. AEMPS. <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-pembrolizumab-Keytruda-cancer-pulmon.pdf>. Published 2016.
 117. Sullivan R, Peppercorn J, Sikora K, et al. Delivering affordable cancer care in high-income countries. *Lancet Oncol*. 2011;12(10):933-980. doi:10.1016/S1470-2045(11)70141-3.
 118. Gatta G, Rossi S, Capocaccia R. Cancer burden estimates and forecasts: Uses and cautions. *Tumori*. 2013;99(3):439-443. doi:10.1700/1334.14809.
 119. Meropol NJ, Schulman KA. Cost of cancer care: Issues and implications. *J Clin Oncol*. 2007;25(2):180-186. doi:10.1200/JCO.2006.09.6081.
 120. Prasad V, De Jesús K, Mailankody S. The high price of anticancer drugs: origins, implications, barriers, solutions. *Nat Rev Clin Oncol*. 2017;14(6):381-390. doi:10.1038/nrclinonc.2017.31.
 121. Bradley CJ, Yabroff KR, Mariotto AB, Zeruto C, Tran Q, Warren JL. Antineoplastic Treatment of Advanced-Stage Non – Small-Cell Lung Cancer : Treatment , Survival , and Spending (2000 to 2011). *J Clin Oncol*. 2017;35(5):529-536. doi:10.1200/JCO.2016.69.4166.
 122. Fojo T, Mailankody S, Lo A. Unintended Consequences of Expensive Cancer Therapeutics—The Pursuit of Marginal Indications and a Me-Too Mentality That Stifles Innovation and Creativity. *JAMA Otolaryngol Neck Surg*. 2014;140(12):1225. doi:10.1001/jamaoto.2014.1570.
 123. Del Paggio JC, Azariah B, Sullivan R, et al. Do contemporary randomized controlled trials meet ESMO thresholds for meaningful clinical benefit? *Ann Oncol*. 2017;28(1):157-162. doi:10.1093/annonc/mdw538.
 124. Schnipper LE, Davidson NE, Wollins DS, et al. American Society of Clinical

- Oncology statement: A conceptual framework to assess the value of cancer treatment options. *J Clin Oncol.* 2015;33(23):2563-2577. doi:10.1200/JCO.2015.61.6706.
125. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U, et al. A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: The European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Ann Oncol.* 2015;26(8):1547-1573. doi:10.1093/annonc/mdv249.
126. Experts in Chronic Myeloid Leukemia. The price of drugs for chronic myeloid leukemia (CML) is a reflection of the unsustainable prices of cancer drugs: from the perspective of a large group of CML experts. *Blood.* 2013;121(22):4439-4442. doi:10.1182/blood-2013-03-490003.
127. Tefferi A, Kantarjian H, Rajkumar SV, et al. In Support of a Patient-Driven Initiative and Petition to Lower the High Price of Cancer Drugs. *Mayo Clin Proc.* 2015;90(8):996-1000. doi:10.1016/j.mayocp.2015.06.001.
128. Luengo-Fernandez R, Leal J, Gray A, Sullivan R. Economic burden of cancer across the European Union: A population-based cost analysis. *Lancet Oncol.* 2013;14(12):1165-1174. doi:10.1016/S1470-2045(13)70442-X.
129. Prieto L, Sacristan JA, Antonanzas F, Rubio-Terres C, Pinto JL, Rovira J. [Cost-effectiveness analysis in the economic assessment]. *Med Clin.* 2004;122(13):505-510. doi:10.1157/13060174.
130. Reina JJ, Rodríguez A, Vicente D, editores. Manual de diagnóstico y terapéutica en Neumología. Cáncer de pulmón. Tratamiento quimioterápico y radioterápico [monografía en internet]. Sevilla: Asociación de Neumología y Cirugía Torácica del Sur. [consultad.
131. Sangha R, Lara PN, Mack PC, Gandara DR. Beyond anti-epidermal growth factor receptors and antiangiogenesis strategies for nonsmall cell lung cancer: exploring a new frontier. *Curr Opin Oncol.* 2009;21(2):116-123.

- doi:10.1097/CCO.0b013e3283210489.
132. Booth CM, Cescon DW, Wang L, Tannock IF, Krzyzanowska MK. Evolution of the randomized controlled trial in oncology over three decades. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2008;26(33):5458-5464. doi:10.1200/JCO.2008.16.5456.
 133. Bariani GM, de Celis Ferrari ACR, Hoff PM, Krzyzanowska MK, Riechelmann RP. Self-reported conflicts of interest of authors, trial sponsorship, and the interpretation of editorials and related phase III trials in oncology. *J Clin Oncol*. 2013;31(18):2289-2295. doi:10.1200/JCO.2012.46.6706.
 134. Berrino F, De Angelis R, Sant M, et al. Survival for eight major cancers and all cancers combined for European adults diagnosed in 1995-99: results of the EURO CARE-4 study. *Lancet Oncol*. 2007;8(9):773-783. doi:10.1016/S1470-2045(07)70245-0.
 135. Sacher AG, Le LW, Leighl NB. Shifting patterns in the interpretation of phase III clinical trial outcomes in advanced non-small-cell lung cancer: the bar is dropping. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2014;32(14):1407-1411. doi:10.1200/JCO.2013.52.7804.
 136. Oken M, Creech R, Tormey D, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982;5(6):649-656. doi:10.1097/00000421-198212000-00014.
 137. Expósito J, Hernández J, Fernández Feijóo A, Nieto T, Briones E. New Chemotherapy Treatments in Advanced Cancer Patients An Easily Applicable Evaluation of Clinical Efficacy and Cost-effectiveness. *Acta Oncol (Madr)*. 2003;42(8):895-902. doi:10.1080/02841860310018981.
 138. Brown T, Pilkington G, Bagust A, et al. Clinical effectiveness and costeffectiveness of first-line chemotherapy for adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer: A systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess (Rockv)*. 2013;17(31):1-277. doi:10.3310/hta17310.

-
139. Rosell R, Gatzemeier U, Betticher DC, et al. Phase III randomised trial comparing paclitaxel/carboplatin with paclitaxel/cisplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a cooperative multinational trial. *Ann Oncol.* 2002;13(10):1539-1549. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12377641>. Accessed March 2, 2015.
140. Domvri K, Zarogoulidis P, Darwiche K, et al. Molecular Targeted Drugs and Biomarkers in NSCLC, the Evolving Role of Individualized Therapy. *J Cancer.* 2013;4(9):736-754. doi:10.7150/jca.7734.
141. Azzoli CG, Temin S, Aliff T, et al. 2011 Focused Update of 2009 American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Chemotherapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29(28):3825-3831. doi:10.1200/JCO.2010.34.2774.
142. Sacher AG, Le LW, Leighl NB. Shifting patterns in the interpretation of phase III clinical trial outcomes in advanced non-small-cell lung cancer: the bar is dropping. *J Clin Oncol.* 2014;32(14):1407-1411. doi:10.1200/JCO.2013.52.7804.
143. Komiya T, Perez RP, Erickson KD, Huang CH. Systematic analysis of design and stratification for phase III trials in first-line non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2015;10(9):S545. doi:10.1111/1759-7714.12276.
144. Hotta K, Fujiwara Y, Matsuo K, et al. Recent improvement in the survival of patients with advanced nonsmall cell lung cancer enrolled in phase III trials of first-line, systemic chemotherapy. *Cancer.* 2007;109(5):939-948. doi:10.1002/cncr.22478.
145. Ioannidis JP a., Polycarpou a., Ntais C, Pavlidis N. Randomised trials comparing chemotherapy regimens for advanced non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer.* 2003;39(16):2278-2287. doi:10.1016/S0959-8049(03)00571-9.
146. Breathnach OS, Freidlin B, Conley B, et al. Twenty-two years of phase III trials for patients with advanced non-small-cell lung cancer: sobering results. *J Clin Oncol.* 2001;19(6):1734-1742. doi:10.1200/JCO.2001.19.6.1734.

-
147. Ioannidis JP a., Polycarpou a., Ntais C, Pavlidis N. Randomised trials comparing chemotherapy regimens for advanced non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer*. 2003;39(16):2278-2287. doi:10.1016/S0959-8049(03)00571-9.
 148. Brown T, Pilkington G, Bagust A, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of first-line chemotherapy for adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer: a systematic review and economic evaluation. *Heal Technol Assess*. 2013;17(31):1-278. doi:10.3310/hta17310.
 149. Novello S, Barlesi F, Califano R, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016;27(Supplement 5):V1-V27. doi:10.1093/annonc/mdw326.
 150. Motesanib - AdisInsight. <http://adisinsight.springer.com/drugs/800011016>. Accessed April 27, 2017.
 151. Conlon J, Burdette DL, Sharma S, et al. Mouse, but not human STING, binds and signals in response to the vascular disrupting agent 5,6-dimethylxanthenone-4-acetic acid. *J Immunol*. 2013;190(10):5216-5225. doi:10.4049/jimmunol.1300097.
 152. Miller VA, Hirsh V, Cadranel J, et al. Afatinib versus placebo for patients with advanced, metastatic non-small-cell lung cancer after failure of erlotinib, gefitinib, or both, and one or two lines of chemotherapy (LUX-Lung 1): A phase 2b/3 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(5):528-538. doi:10.1016/S1470-2045(12)70087-6.
 153. Yang JC, Shih JY, Su WC, et al. Afatinib for patients with lung adenocarcinoma and epidermal growth factor receptor mutations (LUX-Lung 2): a phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(5):539-548. doi:10.1016/S1470-2045(12)70086-4.
 154. Sequist L V., Yang JC-H, Yamamoto N, 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(27):3327-3334. doi:10.1200/JCO.2012.44.2806.

-
155. Owonikoko TK, Ragin C, Chen Z, et al. Real-World Effectiveness of Systemic Agents Approved for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A SEER-Medicare Analysis. *Oncologist*. 2013;18(5):600-610. doi:10.1634/theoncologist.2012-0480.
 156. Kumar G, Woods B, Hess LM, et al. Cost-effectiveness of first-line induction and maintenance treatment sequences in non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC) in the U.S. *Lung Cancer*. 2015;89(3):294-300. doi:10.1016/j.lungcan.2015.05.020.
 157. Moro-Sibilot D, Smit E, de Castro Carpeño J, et al. Outcomes and resource use of non-small cell lung cancer (NSCLC) patients treated with first-line platinum-based chemotherapy across Europe: FRAME prospective observational study. *Lung Cancer*. 2015;88(2):215-222. doi:10.1016/j.lungcan.2015.02.011.
 158. Berger ML, Eck S, Ruberg SJ. Raising the bar of efficacy for drug approval requires an understanding of patient diversity. *J Clin Oncol*. 2010;28(20):e343-e344. doi:10.1200/JCO.2010.28.2475.
 159. Sobrero A, Bruzzi P. Incremental advance or seismic shift? The need to raise the bar of efficacy for drug approval. *J Clin Oncol*. 2009;27(35):5868-5873. doi:10.1200/JCO.2009.22.4162.
 160. Ocana A, Tannock IF. When are positive clinical trials in oncology truly positive? *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(1):16-20. doi:10.1093/jnci/djq463.
 161. Booth CM, Cescon DW, Wang L, Tannock IF, Krzyzanowska MK. Evolution of the randomized controlled trial in oncology over three decades. *J Clin Oncol*. 2008;26(33):5458-5464. doi:10.1200/JCO.2008.16.5456.
 162. Mathoulin-Pelissier S, Gourgou-Bourgade S, Bonnetain F, Kramar A. Survival end point reporting in randomized cancer clinical trials: a review of major journals. *J Clin Oncol*. 2008;26(22):3721-3726. doi:10.1200/JCO.2007.14.1192.
 163. Saad ED, Katz a. Progression-free survival and time to progression as primary end points in advanced breast cancer: often used, sometimes loosely defined.

-
- Ann Oncol.* 2009;20(3):460-464. doi:10.1093/annonc/mdn670.
164. Ferguson JSJ, Summerhayes M, Masters S, Schey S, Smith IE. New treatments for advanced cancer : an approach to prioritization. *Br J Cancer.* 2000;83(10):1268-1273.
165. Expósito J, Hernández J, Fernández Feijóo A, Nieto T, Briones E. New chemotherapy treatments in advanced cancer patients: an easily applicable evaluation of clinical efficacy and cost-effectiveness. *Acta Oncol.* 2003;42(8):895-902. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14968950>.
166. Garon E. Issues surrounding clinical trial endpoints in solid malignancies with a focus on metastatic non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2012;77(3):475-481. doi:10.1016/j.lungcan.2012.06.007.Issues.
167. Soria JC, Massard C, Le Chevalier T. Should progression-free survival be the primary measure of efficacy for advanced NSCLC therapy? *Ann Oncol.* 2010;21(12):2324-2332. doi:10.1093/annonc/mdq204.
168. Sargent DJ, Hayes DF. Assessing the measure of a new drug: is survival the only thing that matters? *J Clin Oncol.* 2008;26(12):1922-1923. doi:10.1200/JCO.2007.14.8064.
169. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Clinical Trial Endpoints for the Approval of Non- Small Cell Lung Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry. <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>. Published 2015. Accessed May 4, 2017.
170. Rossi A, Torri V, Garassino MC, Porcu L, Galetta D. The impact of personalized medicine on survival: comparisons of results in metastatic breast, colorectal and non-small-cell lung cancers. *Cancer Treat Rev.* 2014;40(4):485-494. doi:10.1016/j.ctrv.2013.09.012.
171. Fenchel K, Sellmann L, Dempke WCM. Overall survival in non-small cell lung

-
- cancer-what is clinically meaningful? *Transl lung cancer Res.* 2016;5(1):115-119. doi:10.3978/j.issn.2218-6751.2016.01.06.
172. Wakelee HA, Bernardo P, Johnson DH, Schiller JH. Changes in the natural history of nonsmall cell lung cancer (NSCLC)--comparison of outcomes and characteristics in patients with advanced NSCLC entered in Eastern Cooperative Oncology Group trials before and after 1990. *Cancer.* 2006;106(10):2208-2217. doi:10.1002/cncr.21869.
173. Goulart B, Martins R, Lynch T. Twenty-two years of phase III trials for patients with advanced non-small-cell lung cancer: sobering results. *J Clin Oncol.* 2001;15;19(20):4089.
174. Lee J-K, Hahn S, Kim D-W, et al. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors vs conventional chemotherapy in non-small cell lung cancer harboring wild-type epidermal growth factor receptor: a meta-analysis. *JAMA.* 2014;311(14):1430-1437. doi:10.1001/jama.2014.3314.
175. Walder D, O'Brien M. Looking back and to the future: Are we improving "cure" in non-small cell lung cancer? *Eur J Cancer.* 2017;75:192-194. doi:10.1016/j.ejca.2017.01.006.
176. Mok TS, Wu Y-L, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med.* 2009;361(10):947-957. doi:10.1056/NEJMoa0810699.
177. Fukuoka M, Wu YL, Thongprasert S, et al. Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non - small-cell lung cancer in Asia (IPASS). In: *Journal of Clinical Oncology.* Vol 29. ; 2011:2866-2874. doi:10.1200/JCO.2010.33.4235.
178. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med.* 2010;362(25):2380-2388. doi:10.1056/NEJMoa0909530.

-
179. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2010;11(2):121-128. doi:10.1016/S1470-2045(09)70364-X.
180. Zhou C, Wu Y-L, Chen G, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2011;12(8):735-742. doi:10.1016/S1470-2045(11)70184-X.
181. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, 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, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(3):239-246. doi:10.1016/S1470-2045(11)70393-X.
182. Ellis LM, Bernstein DS, Voest EE, et al. American Society of Clinical Oncology perspective: Raising the bar for clinical trials by defining clinically meaningful outcomes. *J Clin Oncol.* 2014;32(12):1277-1280. doi:10.1200/JCO.2013.53.8009.
183. Schnipper LE, Davidson NE, Wollins DS, et al. Updating the American society of clinical oncology value framework: Revisions and reflections in response to comments received. *J Clin Oncol.* 2016;34(24):2925-2933. doi:10.1200/JCO.2016.68.2518.
184. Kiesewetter B, Raderer M, Steger GG, et al. The European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale in daily practice: a single institution, real-life experience at the Medical University of Vienna. *ESMO Open.* 2016;1(4):e000066. doi:10.1136/esmoopen-2016-000066.
185. U.S. Food and Drug Administration. Approved Drugs - Hematology/Oncology (Cancer) Approvals & Safety Notifications. <http://wayback.archive-it.org/7993/20170111064250/http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/>

- ApprovedDrugs/ucm279174.htm. Accessed April 23, 2017.
186. Booth CM, Eisenhauer EA. Progression-free survival: Meaningful or simply measurable? *J Clin Oncol.* 2012;30(10):1030-1033. doi:10.1200/JCO.2011.38.7571.
 187. Tanvetyanon T, Soares H, Djulbegovic B, Jacobsen P, Bepler G. A Systematic Review of Quality of Life Associated with Standard Chemotherapy Regimens for Advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2007;2(12):1091-1097.
 188. Damm K, Roeske N, Jacob C. Health-related quality of life questionnaires in lung cancer trials: a systematic literature review. *Health Econ Rev.* 2013;3(1):15. doi:10.1186/2191-1991-3-15.
 189. Salvo NJ, Hadi S, Napolskikh J, Goh P, Sinclair E, Chow E. Quality of life measurement in cancer patients receiving palliative radiotherapy for symptomatic lung cancer: A literature review. *Curr Oncol.* 2009;16(2):16-28. doi:10.3747/co.v16i2.376.
 190. Montazeri A, Gillis CR, McEwen J. Quality of life in patients with lung cancer: a review of literature from 1970 to 1995. *Chest.* 1998;113(2):467-481. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9498968>. Accessed May 12, 2017.
 191. Kumar H, Fojo T, Mailankody S. An Appraisal of Clinically Meaningful Outcomes Guidelines for Oncology Clinical Trials. *JAMA Oncol.* 2016;2(9):1238. doi:10.1001/jamaoncol.2016.0931.
 192. 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. *Clin Outcomes Res.* 2015;7:9-15. doi:10.2147/CEOR.S43328.
 193. Bongers ML, Coup?? VMH, Jansma EP, Smit EF, Uyl-De Groot CA. Cost effectiveness of treatment with new agents in advanced non-small-cell lung cancer: A systematic review. *Pharmacoeconomics.* 2012;30(1):17-34. doi:10.2165/11595000-000000000-00000.

-
194. Chien C-R, Shih Y-CT. Economic evaluation of bevacizumab in the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC). *Clinicoecon Outcomes Res.* 2012;4(1):201-208. doi:10.2147/CEOR.S27770.
 195. Ahn MJ, Tsai CM, Hsia TC, et al. Cost-effectiveness of bevacizumab-based therapy versus cisplatin plus pemetrexed for the first-line treatment of advanced non-squamous NSCLC in Korea and Taiwan. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2011;7(SUPPL.2):22-33. doi:10.1111/j.1743-7563.2011.01399.x.
 196. Giuliani G, Grossi F, de Marinis F, Walzer S. Corrigendum to "Cost-effectiveness analysis of bevacizumab versus pemetrexed for advanced non-squamous NSCLC in Italy" [Lung Cancer 69S1 (2010) S11-S18]. *Lung Cancer.* 2011;71(1):118. doi:10.1016/j.lungcan.2010.11.006.
 197. Stanisic S, Bischoff HG, Heigener DF, et al. Societal cost savings through bevacizumab-based treatment in non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer.* 2010;69(SUPPL. 1):S24-S30. doi:10.1016/S0169-5002(10)70135-5.
 198. Bischoff HG, Heigener DF, Walzer S, Nuijten M. Costs of bevacizumab and pemetrexed for advanced non-squamous NSCLC in Italy and Germany. *Lung Cancer.* 2010;69 Suppl 1:S18-23. doi:10.1016/S0169-5002(10)70134-3.
 199. Klein R, Wielage R, Muehlenbein C, et al. Cost-Effectiveness of Pemetrexed as First-Line Maintenance Therapy for Advanced Nonsquamous Non-small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2010;5(8):1263-1272. doi:10.1097/JTO.0b013e3181e15d16.
 200. Goulart B, Ramsey S. A trial-based assessment of the cost-utility of Bevacizumab and chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced non-small cell lung cancer. *Value Heal.* 2011;14(6):836-845. doi:10.1016/j.jval.2011.04.004.
 201. Vogler S, Vitry A, Babar ZUD. Cancer drugs in 16 European countries, Australia, and New Zealand: A cross-country price comparison study. *Lancet Oncol.* 2016;17(1):39-47. doi:10.1016/S1470-2045(15)00449-0.

-
202. Ku GY, Haaland BA, de Lima Lopes G. Gefitinib vs. chemotherapy as first-line therapy in advanced non-small cell lung cancer: Meta-analysis of phase III trials. *Lung Cancer*. 2011;74(3):469-473. doi:10.1016/j.lungcan.2011.04.008.
203. Ting J, Tien Ho P, Xiang P, Sugay A, Abdel-Sattar M, Wilson L. Cost-Effectiveness and Value of Information of Erlotinib, Afatinib, and Cisplatin-Pemetrexed for First-Line Treatment of Advanced EGFR Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer in the United States. *Value Heal*. 2015;18(6):774-782. doi:10.1016/j.jval.2015.04.008.
204. Lee VWY, Schwander B, Lee VHF. Effectiveness and cost-effectiveness of erlotinib versus gefitinib in first-line treatment of epidermal growth factor receptor-activating mutation-positive non-small-cell lung cancer patients in Hong Kong. *Hong Kong Med J*. 2014;20(3):178-186. doi:10.12809/hkmj133986.
205. Ma Y, Huang Y, Zhao H, et al. [The cost-effectiveness analysis of gefitinib or erlotinib in the treatment of advanced EGFR mutant non-small cell lung cancer patients]. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*. 2013;16(4):203-210. doi:10.3779/j.issn.1009-3419.2013.04.06.
206. Fojo T, Grady C. How much is life worth: Cetuximab, non-small cell lung cancer, and the \$440 billion question. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101(15):1044-1048. doi:10.1093/jnci/djp177.
207. Howard DH, Bach PB, Berndt ER, Conti RM. Pricing in the Market for Anticancer Drugs. *J Econ Perspect*. 2015;29(1):139-162. doi:10.1257/jep.29.1.139.
208. Wolfe SM, Sasich LD. Rx R&D Myths: The Case Against The Drug Industry's R&D " Scare Card " Congress Watch About Public Citizen. 2000:202-546. www.citizen.org. Accessed May 31, 2017.
209. Mailankody S, Prasad V. Five Years of Cancer Drug Approvals. *JAMA Oncol*. 2015;1(4):539. doi:10.1001/jamaoncol.2015.0373.
210. Medicines. TA for A. SAVINGS an economic analysis of generic drug usage in the

U.S.,. GPHA online. doi:10.1002/yd.13.

211. Iberoamericano CC. Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones, versión 5.1.0 [actualizada en marzo de 2011]. Barcelona: Centro Cochrane Iberoamericano. https://es.cochrane.org/sites/es.cochrane.org/files/public/uploads/Manual_Cochrane_510_reduit.pdf. Published 2012. Accessed May 31, 2017.

ANEXOS

Anexo I: Hoja de recogida de datos

Nº Artículo.	Referencia.	Año:	Inf. Compl: 1/0
Impacto	1º Autor	Título abreviado	Financiación: 1 S / 0 N
Tipo publicación: 1, 2, 3, 4.		Intención: 1, 2, 3.	Total pacientes EC
QT Mantenimiento: 0,1.		Grupo edad: 0, 1 (si 1: especificar)	
Estadio: Avanzado, III, IIIa, IIIb, IV		PS: 0, 1, 2, 3, 4, 5. (Karnofsky)	
Asociado a RT: 0, 1. (si 1: Secuencial, concomitante.		Dosis: 60, 40, 20.)	
Nº Ciclos (promedio)	Platino: 0,1.	N. dianas: 0,1.	M molecular: 0,1. (1: Definir)
Control: 1, 2, 3 Definir.		Experimental 1: 1, 2, 3, Definir	
		Experimental 2: 1, 2, 3. Definir	
		Experimental 3: 1, 2, 3. Definir	
Mediana seguimiento (meses).	()	Análisis por IT: 0, 1.	
Ferguson Certeza: A, B, C, D, E.		Ferguson Cantidad: A, B, C, D, E.	
% R (C+P): C () Exp 1 () Exp 2 () Exp 3 ()		S Esta: 1/0	
% S 1 año: C () Exp 1 () Exp 2 () Exp 3 ()		S Esta: 1/0	
% S 2 año: C () Exp 1 () Exp 2 () Exp 3 ()		S Esta: 1/0	
Mediana SG (meses): C () Exp 1 () Exp 2 () Exp 3 ()		S Esta: 1/0	
Mediana SLP (meses): C () Exp 1 () Exp 2 () Exp 3 ()		S Esta: 1/0	
QoL: 0, 1. (si 1: método:)		Sign Esta: 1/0	
Toxicidad (3-4): 1 / 0. Definir1C:	Exp:	Sign Esta: 1/0	
Definir2C:	Exp:	Sign Esta: 1/0	
Definir3C:	Exp:	Sign Esta: 1/0	
CONCLUSION: + / - PARA EXP. Igual C/E. Nuevo estándar			SE INCLUYE: SI /NO

Anexo II: Ensayos clínicos Fase III incluidos

1. Gatzemeier U, von Pawel J, Gottfried M et al. Phase III comparative study of high-dose cisplatin versus a combination of paclitaxel and cisplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2000; 18(19):3390–9.
2. Sandler AB, Nemunaitis J, Denham C et al. Phase III trial of gemcitabine plus cisplatin versus cisplatin alone in patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2000; 18(1):122–30.
3. Bonomi P, Kim K, Fairclough D et al. Comparison of survival and quality of life in advanced non-small-cell lung cancer patients treated with two dose levels of paclitaxel combined with cisplatin versus etoposide with cisplatin: results of an Eastern Cooperative Oncology Group trial. *J. Clin. Oncol.* 2000; 18(3):623–31.
4. Le Chevalier T, Brisgand D, Soria JC et al. Long term analysis of survival in the European randomized trial comparing vinorelbine/cisplatin to vindesine/cisplatin and vinorelbine alone in advanced non-small cell Lung cancer. *Oncologist* 2001; 6 Suppl 1:8–11.
5. Gridelli C. The ELVIS trial: a phase III study of single-agent vinorelbine as first-line treatment in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. *Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study. Oncologist* 2001; 6 Suppl 1:4–7.
6. Vansteenkiste JF, Vandebroek JE, Nackaerts KL et al. Clinical-benefit response in advanced non-small-cell lung cancer: A multicentre prospective randomised phase III study of single agent gemcitabine versus cisplatin-vindesine. *Ann. Oncol.* 2001; 12(9):1221–30.
7. Kelly K, Crowley J, Bunn PA et al. Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group trial. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19(13):3210–8.

8. Fukuoka, M, Negoro, S, Masuda N et al. Irinotecan/Cisplatin versus Vindesine/Cisplatin versus Irinotecan Alone in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *Clin. Lung Cancer* 2001; 2(3):180–181.
9. Socinski MA, Schell MJ, Peterman A et al. Phase III trial comparing a defined duration of therapy versus continuous therapy followed by second-line therapy in advanced-stage IIIB/IV non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2002;20(5):1335–43.
10. Kosmidis P, Mylonakis N, Nicolaides C et al. Paclitaxel plus carboplatin versus gemcitabine plus paclitaxel in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III randomized trial. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20(17):3578–85.
11. Souquet PJ, Tan EH, Rodrigues Pereira J et al. GLOB-1: a prospective randomised clinical phase III trial comparing vinorelbine-cisplatin with vinorelbine-ifosfamide-cisplatin in metastatic non-small-cell lung cancer patients. *Ann. Oncol.* 2002; 13(12):1853–61.
12. Rosell R, Gatzemeier U, Betticher DC et al. Phase III randomised trial comparing paclitaxel/carboplatin with paclitaxel/cisplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a cooperative multinational trial. *Ann. Oncol.* 2002;13(10):1539–49.
13. Kodani T, Ueoka H, Kiura K et al. A phase III randomized trial comparing vindesine and cisplatin with or without ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer: long-term follow-up results and analysis of prognostic factors. *Lung Cancer* 2002; 36(3):313–9.
14. Grigorescu AC, Draghici IN, Nitipir C et al. Gemcitabine (GEM) and carboplatin (CBDCA) versus cisplatin (CDDP) and vinblastine (VLB) in advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) stages III and IV: a phase III randomised trial. *Lung Cancer* 2002; 37(1):9–14.
15. Schiller JH, Harrington D, Belani CP et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *Nejm* 2002;

- 346(2):92–8.16. Wachters FM, Van Putten JWG, Kramer H et al. First-line gemcitabine with cisplatin or epirubicin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial. *Br. J. Cancer* 2003; 89(7):1192–9.
17. Zatloukal P, Petruzelka L, Zemanová M et al. Gemcitabine plus cisplatin vs. gemcitabine plus carboplatin in stage IIIb and IV non-small cell lung cancer: a phase III randomized trial. *Lung Cancer* 2003; 41(3):321–31.
 18. Gridelli C, Gallo C, Shepherd FA et al. Gemcitabine plus vinorelbine compared with cisplatin plus vinorelbine or cisplatin plus gemcitabine for advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial of the Italian GEMVIN Investigators and the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21(16):3025–34.
 19. Alberola V, Camps C, Provencio M et al. Cisplatin plus gemcitabine versus cisplatin-based triplet versus nonplatinum sequential doublets in advanced non-small-cell lung cancer: a Spanish Lung Cancer Group phase III randomized trial. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21(17):3207–13.
 20. Smit EF, van Meerbeeck JPAM, Lianes P et al. Three-arm randomized study of two cisplatin-based regimens and paclitaxel plus gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group--EORTC 08975. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21(21):3909–17.
 21. Fossella F. Randomized, Multinational, Phase III Study of Docetaxel Plus Platinum Combinations Versus Vinorelbine Plus Cisplatin for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: The TAX 326 Study Group. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21(16):3016–3024.
 22. Danson S, Middleton MR, O'Byrne KJ et al. Phase III trial of gemcitabine and carboplatin versus mitomycin, ifosfamide, and cisplatin or mitomycin, vinblastine, and cisplatin in patients with advanced non-small cell Lung carcinoma. *Cancer* 2003; 98(3):542–53.
 23. Stathopoulos GP, Veslemes M, Georgatou N et al. Front-line paclitaxel-vinorelbine versus paclitaxel-carboplatin in patients with advanced non-small-cell lung

- cancer: a randomized phase III trial. *Ann. Oncol.* 2004; 15(7):1048–55.
24. Paccagnella A, Favaretto A, Oniga F et al. Cisplatin versus carboplatin in combination with mitomycin and vinblastine in advanced non small cell Lung cancer. A multicenter, randomized phase III trial. *Lung Cancer* 2004; 43(1):83–91.
 25. Laack E, Dickgreber N, Müller T et al. Randomized phase III study of gemcitabine and vinorelbine versus gemcitabine, vinorelbine, and cisplatin in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: from the German and Swiss Lung Cancer Study Group. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22(12):2348–56.
 26. Kubota K, Watanabe K, Kunitoh H et al. Phase III randomized trial of docetaxel plus cisplatin versus vindesine plus cisplatin in patients with stage IV non-small-cell lung cancer: the Japanese Taxotere Lung Cancer Study Group. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22(2):254–61.
 27. Herbst RS, Giaccone G, Schiller JH et al. Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial--INTACT2. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22(5):785–94.
 28. Georgoulas V, Ardavanis A, Agelidou A et al. Docetaxel versus docetaxel plus cisplatin as front-line treatment of patients with advanced non-small-cell Lung cancer: a randomized, multicenter phase III trial. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22(13):2602–9.
 29. Giaccone G. Gefitinib in Combination With Gemcitabine and Cisplatin in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase III Trial--INTACT 1. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22(5):777–784.
 30. Rudd RM, Gower NH, Spiro SG et al. Gemcitabine plus carboplatin versus mitomycin, ifosfamide, and cisplatin in patients with stage IIIB or IV non-small-cell lung cancer: a phase III randomized study of the London Lung Cancer Group. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23(1):142–53.
 31. Martoni A, Marino A, Sperandi F et al. Multicentre randomised phase III Study

- comparing the same dose and schedule of cisplatin plus the same schedule of vinorelbine or gemcitabine in advanced non-small cell lung cancer. *Eur. J. Cancer* 2005; 41(1):81–92.
32. Herbst RS, Prager D, Hermann R et al. TRIBUTE: a phase III trial of erlotinib hydrochloride (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2005;23(25):5892–9.
 33. Georgoulas V, Ardavanis A, Tsiadaki X et al. Vinorelbine plus cisplatin versus docetaxel plus gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III randomized trial. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23(13):2937–45.
 34. Sederholm C, Hillerdal G, Lamberg K et al. Phase III trial of gemcitabine plus carboplatin versus single-agent gemcitabine in the treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: the Swedish Lung Cancer Study Group. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23(33):8380–8.
 35. Pujol J-L, Breton J-L, Gervais R et al. Gemcitabine-docetaxel versus cisplatin-vinorelbine in advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: a phase III study addressing the case for cisplatin. *Ann. Oncol.* 2005; 16(4):602–10.
 36. Belani CP, Lee JS, Socinski MA et al. Randomized phase III trial comparing cisplatin-etoposide to carboplatin-paclitaxel in advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *Ann. Oncol.* 2005; 16(7):1069–75.
 37. Schutte W, Blankenburg T, Guschall W et al. Multicenter randomized trial for stage IIIB/IV non-small-cell lung cancer using every-3-week versus weekly paclitaxel/carboplatin. *Clin. Lung Cancer* 2006; 7(5):338–43.
 38. Kudoh S, Takeda K, Nakagawa K et al. Phase III study of docetaxel compared with vinorelbine in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of the West Japan Thoracic Oncology Group Trial (WJTOG 9904). *J. Clin. Oncol.* 2006; 24(22):3657–63.

39. Brodowicz T, Krzakowski M, Zwitter M et al. Cisplatin and gemcitabine first-line chemotherapy followed by maintenance gemcitabine or best supportive care in advanced non-small cell lung cancer: a phase III trial. *Lung Cancer* 2006;52(2):155–63.
40. Booton R, Lorigan P, Anderson H et al. A phase III trial of docetaxel/carboplatin versus mitomycin C/ifosfamide/cisplatin (MIC) or mitomycin C/vinblastine/cisplatin (MVP) in patients with advanced non-small-cell Lung cancer: a randomised multicentre trial of the British Thoracic Oncology Group. *Ann. Oncol.* 2006; 17(7):1111–9.
41. Sandler A, Gray R, Perry MC et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2006;355(24):2542–50.
42. Park JO, Kim S-W, Ahn JS et al. Phase III trial of two versus four additional cycles in patients who are nonprogressive after two cycles of platinum-based chemotherapy in non small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25(33):5233–9.
43. Novello S, Bruzzi P, Barone C et al. Phase III study in stage IV non-small-cell Lung cancer patients treated with two courses of cisplatin/gemcitabine followed by a randomization to three additional courses of the same combination or gemcitabine alone. *Ann. Oncol.* 2007; 18(5):903–8.
44. Helbekkmo N, Sundstrøm SH, Aasebø U et al. Vinorelbine/carboplatin versus gemcitabine/carboplatin in advanced NSCLC shows similar efficacy, but different impact of toxicity. *Br. J. Cancer* 2007; 97(3):283–9.
45. Greco FA, Spigel DR, Kuzur ME et al. Paclitaxel/Carboplatin/gemcitabine versus gemcitabine/vinorelbine in advanced non-small-cell lung cancer: a phase II/III study of the Minnie Pearl Cancer Research Network. *Clin. Lung Cancer* 2007;8(8):483–7.
46. Hainsworth JD, Spigel DR, Farley C et al. Weekly docetaxel versus docetaxel/gemcitabine in the treatment of elderly or poor performance status patients with advanced non-small cell lung cancer: a randomized phase 3

- trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. *Cancer* 2007; 110(9):2027–34.
47. Sculier JP, Lafitte JJ, Lecomte J et al. A phase III randomised trial comparing sequential chemotherapy using cisplatin-based regimen and paclitaxel to cisplatin-based chemotherapy alone in advanced non-small-cell lung cancer. *Ann. Oncol.* 2007; 18(6):1037–42.
 48. Ohe Y, Ohashi Y, Kubota K et al. Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer: Four-Arm Cooperative Study in Japan. *Ann. Oncol.* 2007; 18(2):317–23.
 49. Comella P, Filippelli G, De Cataldis G et al. Efficacy of the combination of cisplatin with either gemcitabine and vinorelbine or gemcitabine and paclitaxel in the treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: a phase III randomised trial of the Southern Italy Cooperative On. *Ann. Oncol.* 2007; 18(2):324–30.
 50. Johnson EA, Marks RS, Mandrekar SJ et al. Phase III randomized, double-blind study of maintenance CAI or placebo in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) after completion of initial therapy (NCCTG 97-24-51). *Lung Cancer* 2008; 60(2):200–7.
 51. Georgoulas V, Androulakis N, Kotsakis A et al. Docetaxel versus docetaxel plus gemcitabine as front-line treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer: a randomized, multicenter phase III trial. *Lung Cancer* 2008; 59(1):57–63.
 52. O'Brien MER, Socinski MA, Popovich AY et al. Randomized phase III trial comparing single-agent paclitaxel plus irinotecan (CT-2103, PPX) with single-agent gemcitabine or vinorelbine for the treatment of PS 2 patients with chemotherapy-naïve advanced non-small cell lung cancer. *J. Thorac. Oncol.* 2008; 3(7):728–34.
 53. 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 non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2008;26(21):3543–51.
54. Kosmidis P a., Kalofonos HP, Christodoulou C et al. Paclitaxel and gemcitabine versus carboplatin and gemcitabine in patients with advanced non-small-cell lung cancer. A phase III study of the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Ann. Oncol.* 2008; 19(1):115–122.
 55. Mok TS, Wu Y-L, Thongprasert S et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361(10):947–57.
 56. Takeda K, Hida T, Sato T et al. Randomized Phase III Trial of Platinum-Doublet Chemotherapy Followed by Gefitinib Compared With Continued Platinum-Doublet Chemotherapy in Japanese Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Results of a West Japan Thoracic Oncology Group Trial (*W. J. Clin. Oncol.* 2009; 28(5):753–760.
 57. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAIL. *J. Clin. Oncol.* 2009;27(8):1227–34.
 58. Pirker R, Pereira JR, Szczesna A et al. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomised phase III trial. *Lancet* 2009; 373(9674):1525–31.
 59. Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C 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* 2009;374(9699):1432–40.
 60. Yang C-H, Simms L, Park K et al. Efficacy and Safety of Cisplatin/Pemetrexed Versus cisplatin/Gemcitabine as First-Line Treatment in East Asian Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer. *J. Thorac. Oncol.* 2010; 5(5):1.
 61. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal

- growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet. Oncol.* 2010; 11(2):121–8.
62. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362(25):2380–8.
 63. Lynch TJ, Patel T, Dreisbach L et al. Cetuximab and first-line taxane/carboplatin chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: results of the randomized multicenter phase III trial BMS099. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28(6):911–7.
 64. Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L et al. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet. Oncol.* 2010; 11(6):521–9.
 65. Treat JA, Gonin R, Socinski MA et al. A randomized, phase III multicenter trial of gemcitabine in combination with carboplatin or paclitaxel versus paclitaxel plus carboplatin in patients with advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *Ann. Oncol.* 2010; 21(3):540–7.
 66. Quoix E, Zalcman G, Oster J-P 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(9796):1079–88.
 67. Zhou C, Wu Y-L, Chen G et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet. Oncol.* 2011; 12(8):735–42.
 68. Lara PN, Douillard J-Y, Nakagawa K et al. Randomized phase III placebo-controlled trial of carboplatin and paclitaxel with or without the vascular disrupting agent vandimezan (ASA404) in advanced non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29(22):2965–71.

69. Weissman CH, Reynolds CH, Neubauer MA et al. A Phase III Randomized Trial of Gemcitabine–Oxaliplatin versus Carboplatin–Paclitaxel as First-Line Therapy in Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer. *J. Thorac. Oncol.* 2011;6(2):1.
70. Pérol M, Chouaid C, Pérol D et al. Randomized, phase III study of gemcitabine or erlotinib maintenance therapy versus observation, with predefined second-line treatment, after cisplatin-gemcitabine induction chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30(28):3516–24.
71. Scagliotti G V, Vynnychenko I, Park K et al. International, randomized, placebo-controlled, double-blind phase III study of motesanib plus carboplatin/paclitaxel in patients with advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer: MONET1. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30(23):2829–36.
72. Gridelli C, Ciardiello F, Gallo C et al. First-line erlotinib followed by second-line cisplatin-gemcitabine chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: the TORCH randomized trial. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30(24):3002–11.
73. Socinski MA, Bondarenko I, Karaseva NA et al. Weekly nab-paclitaxel in combination with carboplatin versus solvent-based paclitaxel plus carboplatin as first-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: final results of a phase III trial. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30(17):2055–62.
74. Zhang L, Ma S, Song X et al. Gefitinib versus placebo as maintenance therapy in patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (INFORM; C-TONG 0804): a multicentre, double-blind randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012; 13(5):466–75.
75. Rosell R, Carcereny E, Gervais R 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, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012; 13(3):239–46.
76. Paz-Ares L, de Marinis F, Dediu M et al. Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care

afterinduction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamousnon-small-cell lung cancer (PARAMOUNT): a double-blind, phase 3, random.Lancet. Oncol. 2012; 13(3):247–55

Anexo III: Precio (PVP) de las presentaciones de los antineoplásicos incluidos en los ECC por año de publicación

	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Cisplatino													
Placis 100 mg (25uds)	1273,00	1273,00	1272,97	1272,97	1272,97	1272,97	1272,97	1272,97	1272,97				
Cisplatino EFG 100 mg (1ud)										54,58	54,58	34,87	34,87
Gemcitabina													
Gemzar 1 g (1 ud)	174,90	157,53	157,53	157,53	157,53	157,44	153,72	153,72	153,72				
Gemcitabina EFG 2 g (1 ud)										167,61	167,61	167,61	136,44
Vinorelbina													
Navelbine 50 mg (1 ud)	114,10	124,86	124,86	124,86	124,86	118,30	114,68	114,68	114,68	114,68	70,25	70,25	21,34
Vinorelbina EFG 50 mg (1 ud)											70,25	70,25	21,34
Docetaxel													
Taxotere 80 mg (1ud)	909,73	636,48	636,48	636,48	636,48	616,26	603,38	603,38	603,38	604,43	604,43	604,43	
Taxotere 160 mg (1 ud)													418,78
Docetaxel EFG 160 mg (1 ud)													418,78
Etoposido													
Etopósido EFG 200 mg (1ud)								22,47		22,43	22,43	15,70	15,70
Carboplatino													
Platinwas 450 mg (10uds)	2316,40	2316,40	2316,44	2316,44	2316,44	2316,44	2316,44	2316,00					
Paraplatin 450 (10 uds)										2170,65			
Carboplatino EFG600 mg (1ud)											207,62	143,16	143,12
Carboplatino 600 mg (10 uds)									2322,60				
Paclitaxel													
Paclitaxel EFG 300 mg (1ud)							875,69	630,08	630,08				461,32
Taxol 100 mg (1ud)	680,85												
Taxol 300 mg (1ud)		1374,80	1374,84	1374,84	1374,84	980,14				631,08	631,08	461,32	461,32

Irinotecan														
Campto 100 mg (1ud)	269,09	218,92	218,92	218,92	218,92	171,00	167,01							
Irinotecan EFG 500 mg (1 ud)								410,70	410,70	411,75	411,75	307,75	159,81	
Mitomicina														
Mitomycin C 10 mg (1ud)	22,78	22,78	22,79	22,79	22,79	21,59	20,93	20,93						
Mitomycin C 40 mg (5uds)									356,62	357,67				
Mitomycin C 40 mg (1ud)											94,90	96,79	96,79	
Ifosfamida														
Tronoxal 1 g (1ud)	9,91	10,47	9,91	9,91	9,91	9,39	9,10	9,10	9,10	9,10	13,66	20,50	20,50	
Vinblastina														
Vinblastina EFG 10 mg	8,71	8,71	8,71	8,71	8,71	6,03	5,96	5,96	5,96	5,96	9,62	9,62	9,62	
Vindesina														
Enison 5 mg (1ud)	88,17	88,17	88,17	88,17	88,17	83,55	80,99	80,99	80,99	80,99	80,99	80,99	80,99	
Erlotinib														
Tarceva 150 mg (30 comp)									2173,89	2173,89	2174,94	2174,94	2185,34	2185,34
Gefitinib														
Iressa 250 mg (30 comp)											2174,94	2185,34	2185,34	
Bevacizumab														
Avastin 400 mg (1 ud)								1370,50	1370,50	1370,50	1371,55	1371,55	1371,85	1381,95
Epirubicina														
Farmorubicina 200 mg (1ud)	354,84	274,81	274,81	274,81				263,83	198,64	198,64	199,67	199,67	141,09	141,09
Epirubicina 50 mg (25uds)					1736,17	1736,17	1736,17							
Pemetrexed														
Alimta 500 mg (1 ud)									1294,70		1295,75			
Cetuximab														
Erbitux 100 mg (1 ud)										247,74	247,74			
nabpaclitaxel														
Abraxane 100 mg (1 ud)														297,35
Oxaliplatino														
Oxaliplatino 200 mg (1 ud)													317,44	

