



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 040–SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017 EFICACIA Y SEGURIDAD DE PEMETREXED EN EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA DEL MESOTELIOMA MALIGNO PLEURAL ESTADIO CLÍNICO IV, Y III NO OPERABLE

**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y
OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS- SDEPFyOTS**

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS- DETS

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN- IETSI**

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Setiembre, 2017



IETSI
INSTITUTO
DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS
EN SALUD E
INVESTIGACIÓN

EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – IETSI-EsSalud.
2. Maribel Marilú Castro Reyes - Sub Gerente, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías - IETSI-EsSalud.
3. Verónica Victoria Peralta Aguilar - Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – IETSI-EsSalud.
4. Paula Alejandra Burela Prado - Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías – IETSI-EsSalud.
5. Yuani Miriam Roman Morillo - Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías – IETSI-EsSalud.
6. Manuel Leiva Gálvez - Médico Oncólogo, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren – EsSalud.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento evaluado.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – ESSALUD.

CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad de pemetrexed en el tratamiento de primera línea del mesotelioma maligno pleural estadio clínico IV, y III no operable. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 040–SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017. Lima, Perú. 2017.

LISTA DE ABREVIATURAS

AHRQ	The Agency for Healthcare Research and Quality
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CE	Comité Evaluador
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas - Perú
DMC	<i>Data Monitoring Committee</i> (Comité de monitoreo de la información)
EA	Eventos adversos
ETS	Evaluación de Tecnología Sanitaria
FDA	(US) Food and Drug Administration
GPC	Guías de Práctica Clínica
ITT	Intención a tratar
NICE	<i>The National Institute for Health and Care Excellence</i>
RS	Revisión Sistemática
SG	Sobrevida Global
SLP	Sobrevida libre de progresión

CONTENIDO

I. RESUMEN EJECUTIVO	5
II. INTRODUCCIÓN	7
A. ANTECEDENTES	7
B. ASPECTOS GENERALES.....	8
C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: PEMETREXED	9
III. METODOLOGÍA	11
A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	11
B. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD	11
C. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA	11
IV. RESULTADOS	12
A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA	13
B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA	13
i. GUÍAS CLÍNICAS	13
ii. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS	15
iii. REVISIONES SISTEMÁTICAS	18
V. DISCUSIÓN	22
VI. CONCLUSIONES	25
VII. RECOMENDACIONES	27
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	28
ANEXO N°1 : Condiciones de uso	30

I. RESUMEN EJECUTIVO

- El mesotelioma maligno pleural (MMP) es un raro tipo de neoplasia que se origina en las células mesoteliales que recubren la cavidad pleural. Más del 80% de los casos están relacionados con la exposición ocupacional a los asbestos; esta condición es significativamente más común en hombres, con una razón de hombre-mujer de 5:1. Con frecuencia la manifestación clínica y el diagnóstico aparecen en estadios avanzados, siendo muy pobre el pronóstico para la mayoría de los afectados.
- Pemetrexed es un agente anti-folato que ejerce su acción antineoplásica por medio de la alteración de varios procesos metabólicos, dependientes de folato, esenciales de la división celular. Suprime la síntesis de purinas y pirimidinas, las cuales son claves en la formación de bloques de ADN y ARN.
- La evidencia de mayor calidad disponible es el estudio EMPHACIS. Este estudio fue un ECA de fase III, ciego simple, cuyo objetivo principal fue comparar el efecto de la combinación de pemetrexed + cisplatino en la sobrevida global (SG) de los pacientes, respecto al uso de cisplatino solo.
- El estudio EMPHACIS sugiere que pemetrexed + cisplatino puede ofrecer mayor beneficio comparado con cisplatino solo, en pacientes con enfermedad avanzada en términos de ganancia de aproximadamente 2.8 meses en la sobrevida. Se observó una diferencia significativa en la sobrevida a favor de la combinación de pemetrexed + cisplatino, respecto al uso de cisplatino solo. Al considerarse la población por intención a tratar, la mediana de SG fue 12.1 meses (IC 95% 10.0-14.4) en el brazo de pemetrexed + cisplatino, comparado con los 9.3 meses (IC 95% 7.8-10.7) en el brazo de cisplatino (HR=0.77; IC 95%, 0.61 - 0.96; p=0.02).
- El uso de pemetrexed suplementado con ácido fólico y vitamina B12 puede mejorar la sobrevida cuando es usada en combinación con cisplatino, pero en pacientes con buen funcionamiento general (ECOG 0-1). No obstante, aun seleccionando al paciente según este criterio, la decisión de tratar a un paciente con la combinación de pemetrexed con cisplatino debe también tomar en consideración la toxicidad asociada.
- En EsSalud, están disponibles vinorelbina y el régimen MVP (mitomicina C, vinblastina y cisplatino), que son los agentes que se han venido usando en el

tratamiento del MMP, pero han mostrado ofrecer solo algún alivio de los síntomas con aceptable toxicidad y sin ninguna mejora en la tasa de respuesta ni en la sobrevida global.

- Actualmente, no hay evidencia de otro agente que haya logrado más allá de respuestas parciales sin ningún efecto en la sobrevida. La única combinación que mostró algún beneficio en la SG es la de pemetrexed con cisplatino.
- A pesar de las limitantes del estudio, el MMP es una enfermedad con una mediana de sobrevida de alrededor de 12 meses, por lo que, una ganancia en la sobrevida de 2.8 meses en pacientes seleccionados es de utilidad clínica. Por lo tanto, la combinación de pemetrexed con cisplatino puede ser recomendado como una opción para el tratamiento de MMP solamente si los pacientes tienen enfermedad avanzada y con puntuación ECOG 0-1, en quienes la cirugía no está recomendada.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación IETSI, aprueba el uso de pemetrexed + cisplatino con suplementación de ácido fólico y vitamina B12, en pacientes con diagnóstico de MMP estadio avanzado inoperable, estado de funcionamiento de ECOG 0-1, y para quienes la cirugía no está recomendada, según lo establecido en el Anexo N° 1 del presente Dictamen Preliminar, el que tiene una vigencia de dos años a partir de su fecha de publicación.

II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente informe expone la evaluación de la combinación de pemetrexed con quimioterapia como tratamiento de primera línea en los casos de mesotelioma maligno pleural (MMP) estadio clínico IV (metastásico), y III no operable. Se realiza esta evaluación a solicitud del médico oncólogo Renzo Álvarez Barreda; a través del Comité Farmacoterapéutico del Hospital Nacional Alberto Carlos Seguí Escobedo - Red Asistencial Arequipa.

Así, en concordancia con la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, la Red Asistencial Arequipa envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI, la solicitud de autorización de uso del producto farmacéutico no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud a ser evaluado la siguiente pregunta PICO:

Pregunta PICO enviada por Red Asistencial Arequipa

P	Población mayores de 18 años con diagnóstico de mesotelioma maligno pleural EC IV, ECOG 0-1, Karnofsky \geq 70
I	Pemetrexed + cisplatino
C	Cisplatino
O	Mejorar la mediana de sobrevida Mejorar la mediana del tiempo de la sobrevida libre de progresión Mejorar las tasas de respuesta.

Luego de la revisión del expediente durante una reunión técnica realizada con médicos especialistas y representantes del equipo evaluador del IETSI; se ajustaron los términos de la pregunta PICO original para satisfacer la necesidad del caso del paciente que inspiró la solicitud y las de otros pacientes con la misma condición clínica. Por otro lado, dicha pregunta PICO también facilitará la búsqueda de la evidencia científica de una manera sistemática y consistente. Esto permitirá que se disminuya el riesgo de sesgo de selección de estudios y publicaciones. Así, la versión final de la pregunta PICO con la que se ha realizado la presente evaluación es la siguiente:

Pregunta PICO validada

P	Pacientes adultos con mesotelioma maligno pleural EC IV (metastásico), y III no operable
I	Pemetrexed + quimioterapia basada en platino (e.g. cisplatino)
C	Quimioterapia basada en platino (e.g. cisplatino)
O	Sobrevida global Sobrevida libre de progresión Calidad de vida Eventos adversos

B. ASPECTOS GENERALES

El mesotelioma maligno pleural (MMP) es un cáncer agresivo de rara ocurrencia que se origina en las células mesoteliales que recubren la cavidad pleural (Antman 1993). La exposición ocupacional o ambiental a asbesto y fibras minerales está claramente asociado con en el desarrollo del MMP, pudiéndose identificar este antecedente en más del 80% de los casos (Lanphear 1992, selikoff 1980). Las actividades que se han asociado notablemente con la exposición al asbesto incluyen: la fabricación de barcos, la construcción de vías férreas y la producción de productos con asbestos. Asimismo, los familiares de las personas cuyas ropas se contaminaron con asbestos también desarrollaron MMP.

El MMP es una enfermedad que afecta principalmente a varones (80%) de la tercera edad con un promedio de edad al momento del diagnóstico de 74 años. La incidencia en mujeres es la quinta parte de la de los varones (hodgson 2005). El periodo de latencia entre la exposición y el desarrollo de la enfermedad generalmente es entre 20 y 70 años (mediana: 40 años) y parece ser dosis dependiente, con presentaciones más tempranas en pacientes altamente expuestos (Hughes 2005). La radiación ionizante también se ha implicado como un factor de riesgo para el MMP, la cual es utilizada en casos de tratamiento de linfoma del mediastino, o por exposición ocupacional.

El diagnóstico de mesotelioma es difícil y frecuentemente se llega a realizar dos o tres meses después del inicio de los síntomas. Los pacientes presentan típicamente al inicio dolor torácico o disnea progresiva y puede asociarse también con efusión pleural. Con frecuencia la manifestación clínica y el diagnóstico ocurren en estadios avanzados, siendo

muy pobre el pronóstico para la mayoría de los afectados. Las estimaciones de la mediana de la supervivencia desde el diagnóstico varían entre 9 y 13 meses (Aisner 1995). La edad, la histología del tumor, el estadio del tumor y el estado de funcionalidad (medido con la escala de Karnofsky y el de la OMS: ECOG) han mostrado ser factores pronósticos.

El sistema de estadiaje más usado para el MMP es el sistema de tumor, nódulos y metástasis (TNM). Los estadios I y II tienen invasión a la pleura y pueden también comprometer al diafragma o pulmón, pero sin compromiso de los nódulos linfáticos o metástasis a distancia. El estadio III del mesotelioma se incluye la enfermedad localmente avanzada, incluyendo casos con compromiso de nódulos regionales, y el estadio IV incluye a casos con metástasis a distancia.

Los objetivos del tratamiento son la mejora de los síntomas y el mantenimiento de la calidad de vida tanto como sea posible. Cuando no está recomendada la cirugía, los pacientes son tratados con quimioterapia, control activo de los síntomas o tratamiento de soporte. No existe un régimen de quimioterapia estándar para el tratamiento del MMP. Actualmente, el régimen más frecuentemente aceptado ha sido la combinación de pemetrexed con cisplatino, aunque también se vienen usando a la par una variedad de regímenes combinados o únicos, como la combinación de mitomicina C, vinblastina y cisplatino (MVP). Hasta la actualidad no se han publicado estudios que comparen la quimioterapia con el control activo de los síntomas en términos de la supervivencia y la sintomatología (Andreopoulou 2004, Steele 2000).

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: PEMETREXED

Pemetrexed es un agente anti-folato que ejerce su acción antineoplásica por medio de la alteración de varios procesos metabólicos dependientes de folato esenciales en la división celular. Actúa inhibiendo a la timidilato sintetasa y la producción de dihidrofolato, y así suprime la síntesis de purinas y pirimidinas, las cuales son claves en la formación de bloques de ADN y ARN (EMA 2004).

Pemetrexed está autorizado por la FDA (Hazarika 2004) en combinación con cisplatino para el tratamiento de pacientes sin tratamiento previo con quimioterapia y con MMP irresecable. La dosis autorizada de pemetrexed es 500 mg/m² de superficie corporal, administrada por infusión intravenosa en 10 minutos en el primer día de un ciclo de 21 días. Los pacientes tratados con pemetrexed deben recibir suplementación con ácido fólico y vitamina B12 para reducir su toxicidad. Asimismo, para reducir la incidencia de reacciones severas en la piel, los pacientes deben ser tratados previamente con corticoides.

Según el observatorio peruano de productos farmacéuticos de DIGEMID, el costo de adquisición de un vial de 500 mg de pemetrexed de polvo liofilizado inyectable es de aproximadamente S/. 3,000 soles. Si se considera una dosis de 500 mg/m² de superficie corporal, un paciente con 60 kilos y talla 165 cm (SC 1.65); la administración de seis ciclos, requeriría alrededor de 12 viales de 500 mg, por lo que , el costo total para seis ciclos sería de S/ 36,000, sólo en el producto farmacéutico.

III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad de la combinación de pemetrexed con platino como tratamiento de primera línea de los casos de mesotelioma maligno pleural (MMP) estadio clínico IV (metastásico), y III no operable. Esta búsqueda se realizó utilizando los meta-buscadores: Translating Research into Practice (TRIPDATABASE), National Library of Medicine (Pubmed-Medline) y Health Systems Evidence. Adicionalmente, se amplió la búsqueda revisando la evidencia generada por grupos internacionales que realizan revisiones sistemáticas (RS), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC), tales como la Cochrane Group, The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), the Agency for Health care Research and Quality (AHRQ), The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) y The Scottish Medicines Consortium (SMC). Esta búsqueda se completó ingresando a la página web www.clinicaltrials.gov, para así poder identificar ensayos clínicos en elaboración o que no hayan sido publicados aún, y así disminuir el riesgo de sesgo de publicación.

B. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Se priorizó la selección de guías de práctica clínica (GPC), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS), revisiones sistemáticas (RS) y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III que permitieran responder a la pregunta PICO formulada. En el caso que las RS identificadas en la presente evaluación fueran de baja calidad o no solo incluyeran ensayos clínicos de fase III, se optó extraer y evaluar de forma independiente los ensayos clínicos de fase III identificados en dichas RS.

C. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

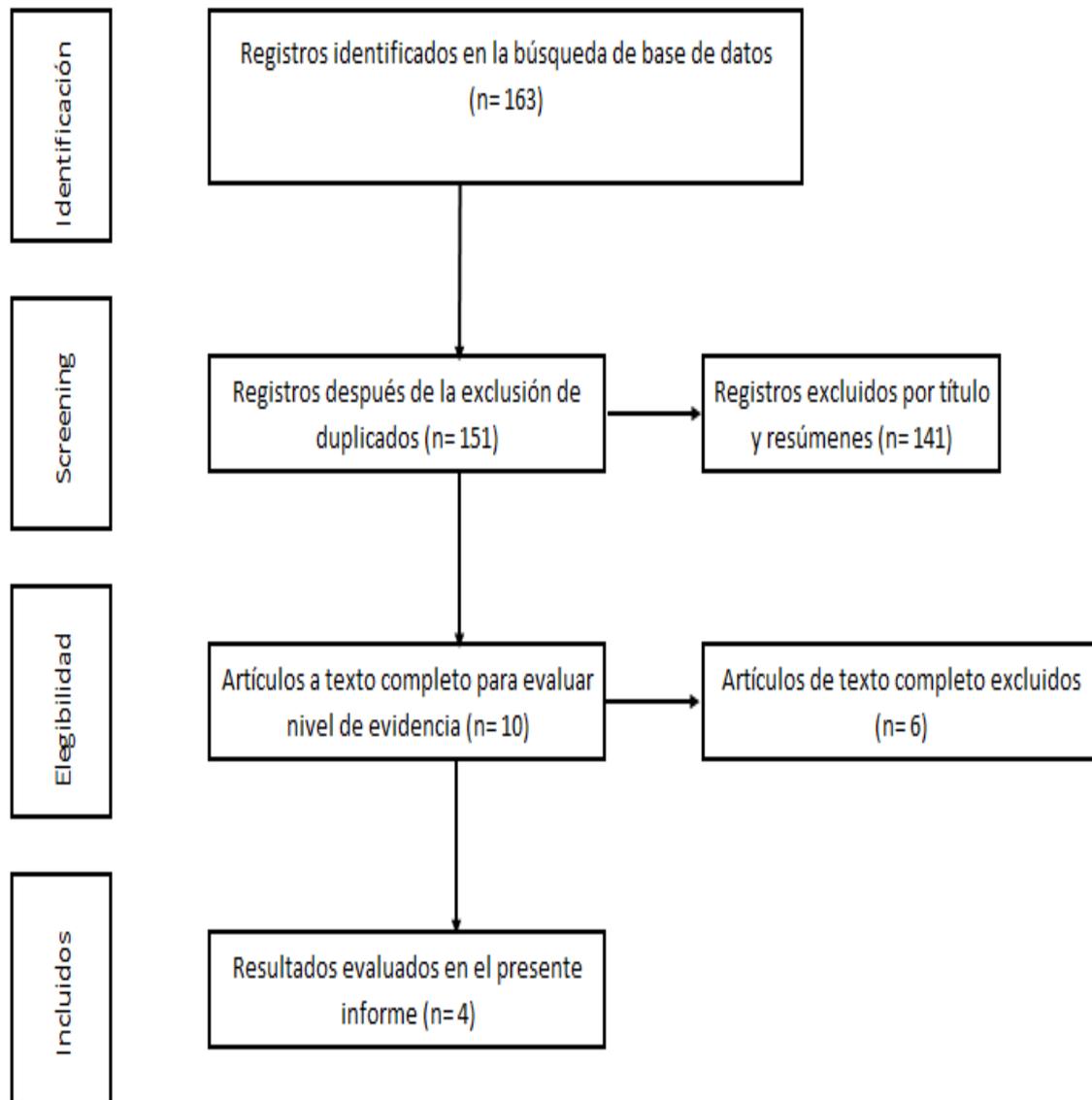
Con la finalidad de realizar una búsqueda específica pero lo suficientemente sensible (tomando en cuenta la pregunta PICO y los criterios de elegibilidad), los términos de búsqueda utilizados consideraron la población de interés, la intervención y el diseño del estudio. Para ello se utilizaron términos Mesh, lenguaje libre y filtros específicos para cada buscador.

- MMP: ("Mesothelioma"[Mesh] or "Pleural Neoplasms") and ("metastatic" or "advanced")
- Pemetrexed: " Pemetrexed[Mesh]"
- Platino: "platino" or "Cisplatin"[Mesh]

Adicionalmente, se emplearon los filtros correspondientes a meta-análisis, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos y guías de práctica clínica, en línea con los criterios de elegibilidad descritos.

IV. RESULTADOS

FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFÍA



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

Se realizó la búsqueda bibliográfica y de evidencia científica para el sustento del uso de la combinación de pemetrexed con cisplatino como tratamiento de primera línea de los casos de mesotelioma maligno pleural (MMP) estadio clínico IV (metastásico), y III no operable. En la presente sinopsis se describe la evidencia disponible:

Guías de práctica clínica (GPC):

- European Society for Medical Oncology (ESMO) - "Malignant pleural mesothelioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up", 2015.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) - "Malignant Pleural Mesothelioma" Clinical Practice Guideline in Oncology, 2013.

Evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS):

- NICE 2008 - "Pemetrexed for the treatment of malignant pleural mesothelioma".

Revisiones Sistemáticas

- Green et al 2012 – "Pemetrexed disodium in combination with cisplatin versus other cytotoxic agents or supportive care for the treatment of malignant pleural mesothelioma (Review)".

B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. GUÍAS CLÍNICAS

European Society for Medical Oncology (ESMO) - "Malignant pleural mesothelioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up", 2015

Para el tratamiento de primera línea (i.e. sin tratamiento sistémico previo) de los pacientes con MMP irresecable, la guía recomienda de manera fuerte usar la combinación de un anti-folato con quimioterapia a base de platino. Dentro de los anti-folatos recomendados se encuentra pemetrexed. El nivel de evidencia determinado por los autores de esta guía fue de un ECA con bajo nivel de riesgo de sesgo, y los estudios en los que se basaron fueron dos ECAs de fase III, que compararon el beneficio de agregar un anti-folato a cisplatino, como pemetrexed (Vogelzang et al., 2003, estudio EMPHACIS).

A pesar de que la recomendación esta graduada como IA (el nivel más alto), los autores no han justificado tal graduación. No existe una evaluación de la calidad de los estudios, un análisis de los efectos de beneficio y daño (el tamaño del efecto y el balance entre ellos), el valor que los pacientes le dan a los desenlaces evaluados y a los efectos

adversos asociados. Por lo que es difícil conocer cuáles son los criterios en los que se basaron los autores de esta guía para formular tales recomendaciones. Así, los autores que desarrollaron esta guía no contribuyen con la transparencia del proceso de la formulación de recomendaciones a partir de la evidencia disponible, el cual es un aspecto importante en este tipo de documentos.

Los autores también indican que carboplatino es una alternativa aceptable a cisplatino, y podría ser mejor tolerada en la población adulta mayor, aunque los estudios en los que basan esta recomendación son estudios observacionales (Santoro et al., 2008) o un análisis combinado de dos estudios de fase II (Ceresoli et al., 2008).

Por otro lado, varios de los autores de esta guía han recibido financiamientos para investigación, honorarios por consultorías o charlas de varias farmacéuticas, incluida la compañía que produce y comercializa pemetrexed.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) - “Malignant Pleural Mesotelioma” Clinical Practice Guideline in Oncology 2017

En su más reciente versión, esta guía hace recomendaciones para los pacientes con MMP estadio clínico IV o medicamento inoperable, según el estado de funcionamiento medido con la escala ECOG. Si el ECOG del paciente es de 0-2, se recomienda la quimioterapia y si el paciente tiene un ECOG de 3-4, se recomienda el mejor tratamiento de soporte. En relación a la quimioterapia, se señalan varias opciones que incluyen combinaciones o agentes únicos, como las siguientes combinaciones: pemetrexed + cisplatino, pemetrexed + cisplatino + bevacizumab, pemetrexed + carboplatino y gemcitabina + cisplatino; dentro de los agentes únicos se recomienda a pemetrexed o vinorelbina. Sin embargo, estas recomendaciones no tienen ninguna graduación de acuerdo al nivel de la evidencia considerada. Además, en esta última versión 2017, se señala que la sección de discusión está aún en proceso.

Comparándolo con una versión antigua, se observa que la recomendación más reciente ha incluido la clasificación del paciente según el puntaje de ECOG, sin ninguna otra modificación mayor. En esa versión se recomendaba para los casos de MMP estadio IV la quimioterapia a base de pemetrexed + cisplatino. Esta recomendación se clasificó como categoría 1 que significaba que los evaluadores consideraron que la evidencia era de alto nivel y que el consenso era uniforme para considerar que la intervención era apropiada. El estudio en el que se basó esta recomendación fue el ensayo de fase III EMPHACIS, el cual se describe más adelante en el presente documento. Sin embargo, en la guía consultada no existe información suficiente respecto a los métodos empleados para determinar la calidad de la evidencia considerada, el grado de confianza de los resultados, la importancia y magnitud de los efectos de daño y beneficio, y el balance riesgo-beneficio.

Esta guía también recomienda otras opciones que incluyen a la monoterapia con vinorelbina o pemetrexed, o la combinación de gemcitabina + cisplatino, sin embargo,

estas recomendaciones se basaron en estudios de menor calidad metodológica no aleatorizados y sin grupo control. Estas opciones se encuentran disponibles en EsSalud, pero solo mostraron tener un efecto en el alivio de los síntomas y ningún efecto en la sobrevida.

ii. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

NICE 2008- “Pemetrexed for the treatment of malignant pleural mesotelioma”

En esta ETS se concluye que pemetrexed está recomendado como una opción de tratamiento para el MMP solo si el paciente tiene un estado de funcionalidad de 0 a 1 según la puntuación ECOG, tiene enfermedad avanzada, y para quien la resección quirúrgica no es considerada apropiada (irresecable).

La evidencia utilizada en esta ETS proviene del único estudio aleatorizado EMPHACIS, el cual se describe más adelante. Brevemente, el objetivo primario del estudio EMPHACIS fue la SG. Se observó un beneficio significativo en la sobrevida de los pacientes aleatorizados a pemetrexed + cisplatino, respecto a aquellos que recibieron cisplatino solo. Considerando la población por ITT, la mediana de SG fue 12.1 meses (IC 95% 10 - 14.4) en el brazo de pemetrexed + cisplatino, respecto a 9.3 meses (IC 95% 7.8 -10.7) en el brazo de cisplatino (HR=0.77; IC 95% 0.61 - 0.96; p valor del log rank test=0.02). En el subgrupo de pacientes completamente suplementados con ácido fólico y vitamina B12, la mediana de la sobrevida fue 13.3 meses (IC 95% 11.4 -14.9) en el brazo de tratamiento combinado versus 10 meses (IC 95% CI, 8.4-11.9) en el brazo de cisplatino (HR 0.75; IC 95, 0.57 - 1.00; log-rank test p valor=0.051).

En este documento también se hace referencia a un resumen presentado en conferencia sobre la evaluación de la calidad de vida, al que no hemos podido tener acceso. Según lo que refiere la evaluación de ETS de NICE, en este resumen se reporta que se evaluaron varios aspectos de la calidad de vida, incluyendo el dolor, disnea, fatiga, anorexia y tos, con el instrumento *Lung Cancer Symptom Scale-Meso*. Durante 18 semanas, los pacientes tratados con pemetrexed más cisplatino mostraron mejoras significativas en los síntomas comparado con aquellos que recibieron solo cisplatino. Considerando la calidad de vida global en la población ITT, los valores de *least square mean score* fue de 56 de 100 para los pacientes que recibieron pemetrexed más cisplatino, y de 53 de 100 para los que recibieron cisplatino solo (valor de *p* de la diferencia entre ambos brazos=0.012).

Los resultados del estudio EMPHACIS sugirieron que pemetrexed + cisplatino confiere un beneficio en la sobrevida de aproximadamente 3 meses comparado con cisplatino solo en los pacientes con enfermedad avanzada. La combinación también pareció demostrar ventajas en términos de la sobrevida al año, la mediana del tiempo hasta la progresión, la respuesta del tumor y la calidad de vida. Aunque debido al carácter abierto del estudio en la evaluación de los desenlaces, estos podrían estar sesgados. No

obstante, el beneficio en la prolongación modesta de la sobrevida, por ser un desenlace considerado “duro”, no está afectado por la falta de cegamiento de los evaluadores.

Tanto la compañía productora de pemetrexed como los evaluadores de NICE llevaron a cabo sus propios análisis económicos. En ambos modelos se comparó el uso de pemetrexed + cisplatino con cisplatino solo en cuatro subgrupos (completamente suplementados, completamente suplementados con enfermedad avanzada, completamente suplementados y con ECOG 0-1 y completamente suplementados con enfermedad avanzada y con ECOG 0-1). El horizonte fue de 29 meses para reflejar el periodo de seguimiento del estudio EMPHASIS y la perspectiva del sistema de salud del Reino Unido. No se aplicaron descuentos a los costos por la duración de un año aproximadamente del estudio. Ambos estudios también derivaron los estimados de efectividad (sobrevida) a partir de la información de las curvas de Kaplan-Meier del estudio EMPHASIS. Pero, la compañía empleó las utilidades de un estudio en pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas, quienes completaron el cuestionario EQ-5D, siendo bastante similar entre ambos grupos (0.68 para el brazo combinado y 0.69 para el de cisplatino solo); mientras que los evaluadores de NICE emplearon valores más bajos de utilidades de 0.51 y 0.54 respectivamente. Estos valores fueron calculados usando una utilidad inicial de 0.65, cayendo a 0.4 durante un periodo terminal de 100 días, para tomar en cuenta la calidad de vida más baja en pacientes con MMP hacia el final de la vida.

El ICER del modelo de los evaluadores de NICE fue de £ 60,600 por QALY en el subgrupo de pacientes completamente suplementados. Los resultados fueron más favorables en el subgrupo de pacientes completamente suplementados, con enfermedad avanzada y con buen estado funcional (ECOG 0-1): 37,700 por QALY ganado. El grupo evaluador de NICE también calculó el costo-efectividad de la combinación de pemetrexed con cisplatino versus cisplatino solo en el subgrupo de pacientes completamente suplementados, con enfermedad avanzada y con buen estado funcional (ECOG 0-1), y bajo la suposición de que estén disponibles viales de pemetrexed de 100 mg. En este escenario el ICER fue de 34,500 por QALY ganado.

El comité evaluador de NICE discutió la relevancia del comparador de la combinación de pemetrexed + cisplatino. Los clínicos consultados opinaron que la monoterapia con cisplatino no sería normalmente usada para tratar casos de MMP en el Reino Unido debido a la falta de evidencia sobre su efectividad y su perfil de toxicidad. Se consideró que no existe un flujo establecido de tratamiento para el MMP, aunque algunos pacientes recibieron quimioterapia, principalmente con MVP o vinorelbina, muchos pacientes recibieron solo tratamiento activo para tratar los síntomas.

El comité evaluador de NICE también consideró que no existen ECAs publicados de MVP (combinación de vinblastina con cisplatino) y vinorelbina en MMP, ya sea comparándolos directamente o con tratamiento activo para los síntomas. El comité notó que los resultados del meta-análisis que investigaba los factores pronósticos del MMP,

sugirieron que la sobrevida con tratamiento activo para tratar los síntomas sin quimioterapia no sería peor que con quimioterapia. Se acordó que una comparación directa en un ECA de la eficacia de pemetrexed + cisplatino con otra quimioterapia y con tratamiento activo para tratar los síntomas agregaría información a la evidencia existente.

Los clínicos expertos consultados por el comité evaluador de NICE afirmaron que cisplatino podría ser considerado como un agente de quimioterapia, aunque no está recomendado en el Reino Unido. Luego de discutir qué se podía inferir cuando la evidencia comparativa se limitaba a pemetrexed y cisplatino, se concluyó que el beneficio en la sobrevida mostrado por la combinación de pemetrexed y cisplatino en el ensayo de EMPHASIS sería probablemente más robusto, debido a que cisplatino es probablemente al menos tan efectivo como placebo o tratamiento activo para tratar los síntomas, aunque en términos de calidad de vida, cisplatino tiene mayores efectos adversos, también los costos asociados con el uso de cisplatino serían mayores al de placebo o tratamiento de soporte, afectando la costo-efectividad.

Inicialmente, el comité evaluador de NICE concluyó que el ICER calculado de la combinación de pemetrexed y cisplatino era más alto de lo que normalmente se considera aceptable. Entonces se discutió que los ICER eran más favorables en los subgrupos de pacientes completamente suplementados, con enfermedad avanzada y con ECOG 0-1 de 37,000 por QALY ganado, y este bajaba aún más si se asumía estaría disponible viales de 100 mg: 34,500 por QALY ganado. Además, se aceptó que la mayoría de los pacientes que se atenderían tendrían enfermedad avanzada y que los pacientes con buen estado funcional mostrarían una mejor respuesta que aquellos con estado funcional más pobre.

Los evaluadores de NICE tomaron en cuenta la probabilidad de un bajo número de ciclos de la combinación de pemetrexed + cisplatino en la práctica clínica, la posibilidad de disponer de pemetrexed de 100 mg y la probabilidad de mejor calidad asumida en los análisis económicos previos; consideraron que el ICER para pemetrexed + cisplatino en el subgrupo de pacientes completamente suplementados, con enfermedad avanzada y con buen estado de funcionalidad, se ajustaba a los niveles aceptables de ser costo-efectiva. Asimismo, el comité evaluador consideró que el MMP es una malignidad agresiva y rara, causada por exposición ocupacional a los asbestos, y con un pronóstico muy pobre.

Por lo anterior, el comité concluyó que la combinación de pemetrexed con cisplatino debe ser recomendado como una opción para el tratamiento de MMP, solamente si los pacientes tienen enfermedad avanzada y con puntuación ECOG 0-1, en quienes la cirugía no está recomendada.

iii. REVISIONES SISTEMÁTICAS

Green et al 2012 – “Pemetrexed disodium in combination with cisplatin versus other cytotoxic agents or supportive care for the treatment of malignant pleural mesothelioma (Review)”

Esta revisión tuvo como objetivo examinar la efectividad clínica de pemetrexed usado en combinación con cisplatino, para el tratamiento del mesotelioma pleural maligno inoperable en pacientes sin quimioterapia previa, comparado con otros agentes citotóxicos usados solos o en combinación, o tratamiento de soporte.

Se incluyó solo el estudio EMPHASIS (Vogelzang et al 2003) por cumplir los criterios de inclusión de esta RS. Este estudio fue un ECA de fase III multicéntrico, con cegamiento simple (solo los pacientes estaban cegados al tratamiento), que comparó pemetrexed + cisplatino con cisplatino. El objetivo primario del estudio fue la SG, y los secundarios incluyeron el tiempo hasta la progresión de la enfermedad, el tiempo hasta la falla del tratamiento, la tasa de respuesta del tumor, las toxicidades y la calidad de vida. Todos los pacientes tuvieron evaluación radiológica cada seis semanas para evaluaciones clínicas y de la lesión. Luego, los pacientes fueron seguidos cada tres meses hasta la muerte o pérdida de seguimiento.

Se incluyeron pacientes adultos con una expectativa de vida de al menos tres meses y con diagnóstico confirmado histológicamente de MMP, no elegibles para cirugía curativa y con un estado de funcionamiento medido con la escala de Karnofsky igual o mayor a 70 (ECOG 0-1). Se excluyeron a pacientes que habían recibido previamente quimioterapia, o habían tenido un segundo cáncer primario o con metástasis cerebrales.

De los 456 pacientes elegibles, 448 fueron aleatorizados a los dos grupos de tratamiento: 1. pemetrexed + cisplatino (226 pacientes) y 2. cisplatino solo (222 pacientes). Ocho pacientes aleatorizados fueron retirados del estudio antes de recibir tratamiento (decisión del paciente=4, no cumplían los criterios de inclusión=2, hipertensión=1 y muerte por MMP=1). Los pacientes del grupo de pemetrexed y cisplatino, recibieron pemetrexed vía intravenosa a la dosis 500 mg/m², seguido de cisplatino intravenoso 30 minutos después, a la dosis de 75 mg/m² en 2 horas. Ambas drogas se administraron en el primer día de un ciclo de 21 días. En el grupo de cisplatino solo, en vez de pemetrexed se administró suero salino endovenoso en 10 minutos, seguido de la dosis respectiva de cisplatino.

El 81% de los pacientes fueron varones (n=365), la mediana de la edad fue 61 años (rango: 29- 85) en el grupo combinado de tratamiento y 60 (rango: 19 - 84) en el brazo de cisplatino solo. Casi las dos terceras partes de los pacientes tenían una histología epitelial (n=306), y el 78% (n=350) tenían enfermedad estadio III o IV. Los pacientes en el grupo de pemetrexed + cisplatino recibieron una mediana de seis ciclos de tratamiento (rango: 1 - 12) y aquellos del grupo de cisplatino recibieron una mediana de 4 ciclos (rango: 1 - 9).

Durante las fases tempranas de estudio se observó un incremento de eventos de toxicidad severa en el grupo de pemetrexed (e.g. muerte relacionada con el medicamento, neutropenia, neutropenia febril y diarrea). En consecuencia, se tuvo que modificar al protocolo del estudio. Desde ese momento, todos los pacientes en ambos grupos (para mantener el ciego simple) debían recibir suplementación con ácido fólico (350 - 1000 µg/día una a tres semanas antes del estudio y durante el estudio) y vitamina B12 (inyección IM de 1000 µg IM, antes del tratamiento y cada nueve meses). Esta modificación produjo tres subgrupos de pacientes en función del estado de suplementación de los mismos.

- Sin suplementación (n=70), antes de la modificación del protocolo.
- Suplementación parcial (n=47), comenzaron el tratamiento antes de la modificación del protocolo y completaron el tratamiento después de la modificación.
- Suplementación completa (n=331), comenzaron el tratamiento después del cambio del protocolo.

Adicionalmente, todos los pacientes recibieron 4 mg de dexametasona vía oral o su equivalente dos veces al día, el día previo, el día de y el día después de cada dosis de pemetrexed mas cisplatino o cisplatino solo, para prevenir el rash.

Resultados

Considerando la población por intención a tratar, la mediana del tiempo de sobrevida fue significativamente mayor ($P=0.02$) para los pacientes tratados con pemetrexed + cisplatino (12.1 meses), que aquellos tratados con cisplatino solo (9.3 meses), traduciéndose en una ganancia de 2.8 meses en la SG a favor de la combinación. En el subgrupo de pacientes completamente suplementados, la mediana de la sobrevida fue 13.3 meses en el grupo de pemetrexed + cisplatino, comparado con 10.0 meses en el grupo de cisplatino solo, sin alcanzar significancia estadística para la diferencia de grupos ($P=0.051$). Sin embargo, cuando se incluyeron a los pacientes completamente y parcialmente suplementados, la diferencia fue significativa en el tiempo de sobrevida, con 12.1 meses en el grupo de tratamiento combinado y 9.3 meses en el grupo de cisplatino solo ($P=0.022$). En el grupo no suplementado, no hubo diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos de tratamiento. Ningún paciente experimentó respuesta completa del tumor, y la respuesta parcial (disminución de al menos el 50% de la masa del tumor), se observó en el 41.3% en el grupo de pemetrexed con cisplatino y 16.7% en el grupo de cisplatino solo (Fisher's exacto $P<0.001$). La mediana del tiempo hasta la progresión de la enfermedad en la población por intención a tratar fue 5.7 meses en el brazo combinado de pemetrexed con cisplatino comparado con 3.9 meses en el grupo de cisplatino solo ($P=0.001$).

Respecto a la toxicidad de ambos tratamientos, 14 pacientes fallecieron en el grupo de pemetrexed con cisplatino, y ocho en el grupo de cisplatino solo (6.2% vs 3.6%). En la

población por intención a tratar, la incidencia de eventos adversos de grado 3/4 fue más frecuente, estadísticamente significativa, en el grupo que recibió pemetrexed + cisplatino que aquellos que recibieron cisplatino solo. Los eventos adversos de grado 3/4 fueron significativamente más frecuentes en el brazo de pemetrexed + cisplatino en comparación al brazo de cisplatino solo, e incluyeron neutropenia (27.9% vs 2.3%), leucopenia (17.7% vs 0.9%), náuseas (14.6% vs 6.3%), vómitos (13.3% vs 3.6), diarrea (4.4% vs 0%), deshidratación (4% vs 0.5%) y estomatitis (4% vs 0%). Otros eventos adversos de grado 3/4 más comúnmente reportados en el brazo de pemetrexed + cisplatino que cisplatino solo fueron anorexia (2.2% vs 0.5%), neutropenia febril (1.8% vs 0%) y rash (1.3% vs 0%).

Respecto a la no suplementación, la suplementación redujo de manera significativa algunas de las toxicidades, como neutropenia (34.4% vs 14.9%), náuseas (31.3% vs 11.9%), vómitos (31.3% vs 10.3%) y neutropenia febril (9.4% vs 0.5%). De los cuatro casos de neutropenia febril en el grupo combinado de pemetrexed y cisplatino, tres pacientes sufrieron de infección con neutropenia de grado 3/4. Los eventos de grado 3/4 más comunes en el grupo de paciente completamente suplementados fueron neutropenia (23.2%), leucopenia (14.9%), náuseas (11.9%) y vómitos (10.7%). La suplementación con ácido fólico y vitamina B12 redujo la severidad y la incidencia de algunos efectos adversos severos, excepto la deshidratación, leucopenia, estomatitis y diarrea, en el brazo de pemetrexed y cisplatino.

La evaluación de la calidad de vida fue publicada solamente en un resumen para una conferencia (Gralla 2003) y se requiere cautela para interpretar sus resultados. Se evaluaron varios aspectos de la calidad de vida usando el instrumento Scale-meso de los síntomas del cáncer pulmonar que incluyen el dolor, disnea, fatiga, anorexia y tos. Los pacientes que recibieron pemetrexed + cisplatino mostraron una mejora significativamente mayor de la calidad de vida global (HR-QoL P=0.0012) cuando se compararon con aquellos tratados con cisplatino solo. Este fue el caso tanto en la población por intención a tratar y la población completamente suplementada.

Solo un ECA (EMPHACIS 2003) cumplió los criterios de inclusión de esta RS. Este ECA indicó que la combinación de pemetrexed con cisplatino mejora la supervivencia en aproximadamente 3 meses, comparado con cisplatino solo. Los revisores calificaron al estudio EMPHACIS como adecuado en los aspectos claves del diseño y calidad metodológica. Sin embargo, también consideraron que la interpretación del estudio es complicado por varias limitaciones serias relacionadas con la exclusión del 20% de pacientes al inicio del estudio y la suplementación incompleta.

No se reportaron las razones de no elegibilidad de 118 participantes de los 574 que consintieron en participar en el estudio. La suplementación con ácido fólico y vitamina B12 fue implementada después de haber incluido a los primeros 70 pacientes, por lo que solo 331 pacientes (74%) recibieron suplementación completa. No hubo un número claro de ciclos de tratamiento en el protocolo. Los pacientes del brazo combinado

recibieron una mediana de 6 ciclos de quimioterapia comparado con una mediana de 4 ciclos en el grupo control. Esto puede haber sido un factor que contribuyó con la diferencia en las tasas de sobrevida. Además, la ganancia en la sobrevida en el subgrupo de pacientes completamente suplementados tuvo una significancia límite ($p=0.051$).

Respecto a aplicabilidad de los resultados, el estudio ECA se restringió a pacientes con estado de funcionabilidad de 0 y 1, y por lo tanto, no puede ser generalizado a otras poblaciones más comprometidas o frágiles con mayor compromiso de la funcionabilidad.

A pesar de las limitaciones mencionadas, los revisores de esta RS concluyeron que pemetrexed es un agente efectivo para el tratamiento del MMP con una ganancia significativa en la sobrevida de 2.8 meses cuando es usado en combinación con cisplatino comparado con el agente único de cisplatino. La suplementación con ácido fólico y vitamina B12 reduce las toxicidades de grado 3 y 4, principalmente la mielo supresión, náuseas y vómitos.

V. DISCUSIÓN

Se realizó una revisión de la mejor evidencia disponible hasta agosto 2017 respecto al uso de la combinación de pemetrexed + quimioterapia basada en platino en comparación con quimioterapia basada en platino, para el tratamiento del MMP. Así se identificaron dos guías de práctica clínica realizadas por ESMO (2015) y NCCN (2013), una ETS realizada por NICE (2008) y una revisión sistemática Cochrane. El ECA de fase III (Vogelzang et al 2003, estudio EMPHACIS) constituye la principal fuente de evidencia en la que se basaron las GPC, la ETS y la RS.

Las guías consultadas recomiendan el uso de la combinación de pemetrexed con cisplatino y aunque esta recomendación se graduó con el mayor nivel de evidencia, los autores no brindaron información suficiente respecto a los métodos empleados para determinar la calidad de la evidencia, el grado de confianza de los resultados, la importancia y magnitud de los efectos de daño y beneficio, así como del balance riesgo-beneficio de la combinación.

La evaluación de ETS realizada por NICE recomendó el uso de la combinación de pemetrexed con cisplatino para el tratamiento del MMP, solo si el paciente tiene un estado de funcionalidad de 0 a 1 según la puntuación ECOG y tiene enfermedad avanzada para la cual no es apropiada la resección quirúrgica. Esta evaluación consideró los desenlaces de eficacia provenientes del estudio EMPHACIS y se condicionó el uso de la combinación al subgrupo descrito, debido a que el ICER fue favorable en este subgrupo. Además, que la suposición de tener disponibles viales más pequeños de 100 mg de pemetrexed redujo los costos y por tanto el ICER.

El ECA EMPHACIS fue un ensayo de fase III y ciego simple, que comparó pemetrexed + cisplatino con cisplatino solo, en pacientes con MMP, no elegibles para cirugía curativa y con un estado de funcionamiento medido con la escala de Karnofsky igual o mayor a 70 o ECOG 0-1, sin quimioterapia previa y sin metástasis cerebrales. El objetivo primario del estudio fue la SG, y los secundarios incluyeron el tiempo hasta la progresión de la enfermedad, el tiempo hasta la falla del tratamiento, la tasa de respuesta del tumor, las toxicidades y la calidad de la vida.

Considerando la población por intención a tratar (ITT), se observó una ganancia en la supervivencia de 2.8 meses con el uso de la de pemetrexed + cisplatino respecto al uso de cisplatino solo (HR=0.77; IC 95%, 0.61-0.96; p=0.02). En el subgrupo de pacientes completamente suplementados, la ganancia en la supervivencia fue de 3.3 meses (HR 0.75; IC 95, 0.57-1.00; p=0.051), aunque este beneficio no fue estadísticamente significativo. Por otro lado, aunque los índices de calidad de vida evaluados fueron limitados y han sido reportados solo en forma resumida, los datos sugieren mejoría significativa en varias dimensiones de la escala LCSS, incluyendo la disnea, dolor, fatiga y la QoL global.

El uso de cisplatino solo no es aceptado universalmente como el cuidado estándar para el manejo de la enfermedad avanzada, por lo que no es considerado un buen control. Sin embargo, cuando se diseñó el estudio EMPHACIS, cisplatino fue elegido como el brazo comparador ya que la combinación de pemetrexed + cisplatino mostró tener actividad antitumoral en un estudio de fase I (Thodtman), ninguna otra combinación había mostrado tener ventaja sobre el agente único, y no estaban autorizados otros agentes de quimioterapia para el MMP cuando se realizó el estudio.

Los estudios de fase II previos a la introducción del pemetrexed evaluaron predominantemente a doxorrubicina y cisplatino (usados solos o combinados), mostrando que eran raras las respuestas completas, y las tasas de respuesta en general eran menores al 20% en la mayoría de los estudios. El ensayo de fase II publicado por Janne et al 2005 que investigó el uso de pemetrexed en combinación con gemcitabina y carboplatino en pacientes completamente suplementados, indicaron actividad modesta en términos de tasa de respuesta (entre 24 y 10% consiguieron RP). Sin embargo, las diferencias de los criterios de inclusión en términos de estado de funcionalidad, tratamientos previos y regímenes de medicamentos dificultan la comparación con el estudio EMPHACIS. Además, el estudio de Janne et al 2005 no reportó desenlaces de tiempo hasta evento como la sobrevida.

La justificación para el estudio EMPHACIS se basó principalmente en once pacientes evaluables tratados con la combinación de pemetrexed + cisplatino en el estudio de fase I de Thodtman et al., donde se observaron cinco respuestas parciales, y la toxicidad limitante de la dosis fue la neutropenia. Sin embargo, según los autores, los estudios de fase II demostraron un control/paliación significativa de los síntomas y respuestas en una proporción de pacientes (rango 7-35%).

La información de los agentes más comúnmente estudiados son las antraciclinas y los platinos. De estos, vinorelbina y el régimen MVP (mitomicina C, vinblastina y cisplatino) son los tratamientos que han mostrado ofrecer solo algún alivio de los síntomas con aceptable toxicidad (Andreopoulou 2004; Middleton 1998; Steele 2000). Aunque estos medicamentos están disponibles en EsSalud, se debe notar que solo mostraron un efecto en los síntomas sin ningún efecto en la tasa de respuesta o desenlaces de tiempo hasta evento.

Actualmente, no existe un tratamiento de quimioterapia estándar establecido para el MMP. Una variedad de agentes únicos y regímenes combinados han sido evaluados en estudios no aleatorizados, observando respuestas entre el 0 y 45%. Algunos de estos agentes únicos han mostrado tasas de respuesta consistentes por encima del rango 15-20%, pero sin ninguna evaluación en los desenlaces de tiempo hasta evento como la SG.

Las combinaciones evaluadas más frecuentemente en estudios no aleatorizados se han basado en los agentes cisplatino o doxorrubicina, y aunque se han observado una tasa de respuesta más altas comparadas con los agentes únicos, no existe un claro efecto

en la sobrevida. Los tiempos hasta la progresión reportados estuvieron en el rango de 2-6 meses (Ellis 2004; Tomek 2003).

Respecto al perfil de toxicidad de la combinación de pemetrexed con cisplatino, se observó mayor incidencia de efectos adversos de grado 3/4 con esta combinación comparado con el uso de cisplatino solo. Los pacientes que recibieron pemetrexed con cisplatino sufrieron significativamente más episodios de neutropenia, leucopenia, náuseas, vómitos, diarrea, deshidratación y estomatitis. La suplementación con ácido fólico y vitamina B12 redujo de manera significativa la neutropenia, las náuseas, los vómitos y la neutropenia febril; pero no redujo la deshidratación, la leucopenia, la estomatitis y la diarrea.

En la actualidad, la combinación de pemetrexed con cisplatino ha sido la única opción de tratamiento evaluada en un ECA de fase III simple ciego que ha mostrado tener una ventaja modesta en la sobrevida y en la calidad de vida, respecto al uso de cisplatino solo, para una enfermedad con pobre pronóstico y para el cual hay evidencia incompleta sobre la eficacia de otros tratamientos alternativos.

VI. CONCLUSIONES

- El mesotelioma pleural maligno pleural (MMP) es un cáncer agresivo de rara ocurrencia que se origina en las células mesoteliales que recubren la cavidad pleural. Su ocurrencia está relacionada con la exposición ocupacional a los asbestos. Con frecuencia la manifestación clínica y el diagnóstico aparecen en estadios avanzados siendo muy pobre el pronóstico para la mayoría de los afectados.
- La evidencia de mayor calidad disponible es el estudio EMPHACIS. Este estudio fue un ECA de fase III, ciego simple, cuyo objetivo principal fue comparar el efecto de la combinación de pemetrexed + cisplatino en la sobrevida, respecto al uso de cisplatino solo.
- El estudio EMPHACIS sugiere que pemetrexed + cisplatino puede ofrecer mayor beneficio comparado con cisplatino solo, en pacientes con enfermedad en términos de ganancia de aproximadamente 2.8 meses en la sobrevida. Se observó un beneficio significativo en la sobrevida de los pacientes aleatorizados a pemetrexed + cisplatino, respecto a aquellos que recibieron cisplatino solo. Considerando la población por ITT, la mediana de SG fue 12.1 meses (IC 95% 10- 14.4) en el brazo de pemetrexed + cisplatino, respecto a 9.3 meses (IC 95% 7.8 -10.7) en el brazo de cisplatino (HR=0.77; IC 95%, 0.61 - 0.96; p=0.02).
- El uso de pemetrexed suplementado con ácido fólico y vitamina B12 puede mejorar la sobrevida cuando es usada en combinación con cisplatino, pero en pacientes con buen funcionamiento general (ECOG 0-1), aunque la selección del paciente debe tomar en consideración la toxicidad asociada.
- En EsSalud, están disponibles vinorelbina y el régimen MVP (mitomicina C, vinblastina y cisplatino), que son los agentes que se han venido usando en el tratamiento del MMP, pero han mostrado ofrecer solo algún alivio de los síntomas con aceptable toxicidad y sin ninguna mejora en la tasa de respuesta ni en la sobrevida.
- Actualmente, no hay evidencia de otro agente que haya logrado más allá de respuestas parciales sin ningún efecto en la sobrevida. La única combinación que mostró algún beneficio en la SG es la de pemetrexed con cisplatino
- A pesar de las limitantes del estudio EMPHASIS, el MMP es una enfermedad con una mediana de sobrevida del orden de 12 meses, una ganancia en la sobrevida de 2.8 meses en pacientes seleccionados puede tener un valor

importante en los pacientes, considerando que las pocas opciones disponibles en ESSALUD no tienen ningún efecto en la prolongación de la vida.

- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación IETSI, aprueba el uso de pemetrexed + cisplatino con suplementación de ácido fólico y vitamina B12, en pacientes con diagnóstico de MMP, estado de funcionamiento de ECOG 0-1, y para quienes la cirugía no está recomendada, según lo establecido en el Anexo N° 1 del presente Dictamen Preliminar, el que tiene una vigencia de dos años a partir de su fecha de publicación.

VII. RECOMENDACIONES

Luego de utilizado el tratamiento con pemetrexed + cisplatino, el médico tratante debe reportar al Comité Farmacoterapéutico correspondiente y al IETSI, por cada paciente, un informe con el Anexo N° 07 de la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016.

El Informe debe contener de manera sistemática la siguiente información:

- Control radiográfico de la enfermedad con tomografía o resonancia magnética nuclear (evaluación según RECIST) cada 3 meses.
- ECOG o escala de Karnofsky.
- Eventos adversos según la *Terminology Criteria for Adverse Events*.
- Pruebas de función hematológica, hepática y renal.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Antman KH. Natural history and epidemiology of malignant mesothelioma. *Chest* 1993; 103:373S.
2. Aisner J. Current approach to malignant mesothelioma of the pleura. *Chest* 1995; 107:332S.
3. Lanphear BP, Buncher CR. Latent period for malignant mesothelioma of occupational origin. *J Occup Med* 1992; 34:718.
4. Hodgson JT, McElvenny DM, Darnton AJ, Price MJ, Peto J. The expected burden of mesothelioma mortality in Great Britain from 2002 to 2050. *British Journal of Cancer* 2005; 92:587–93.
5. Hughes RS. Malignant pleural mesothelioma. *American Journal of the Medical Sciences* 2005; 329:29–44.
6. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Malignant Pleural Mesothelioma Version 2.2017 – July 7, 2017.
7. Selikoff IJ, Hammond EC, Seidman H. Latency of asbestos disease among insulation workers in the United States and Canada. *Cancer* 1980; 46:2736.
8. European Medicines Agency. Summary of product characteristics (Annex I). <http://www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/alimta/H-564-PI-en.pdf> 2004.
9. Hazarika M, White RM, Johnson JR, Pazdur R. FDA drug approval summaries: Pemetrexed (Alimta). *Oncologist* 2004;9(5):482–8.
10. Andreopoulou E, Ross PJ, O'Brien ME, Ford HE, Priest K, Eisen T, et al. The palliative benefits of MVP (mitomycin C, vinblastine and cisplatin) chemotherapy in patients with malignant mesothelioma. *Annals of Oncology* 2004;15(9): 1406–1412.
11. Steele JP, Shamash J, Evans MT, Gower NH, Tischkowitz MD, Rudd RM. Phase II study of vinorelbine in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2000; 18(23):3912–3917.
12. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J Et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2636–2644.
13. Green JA, Dundar Y, Dodd SR, Dickson RC, Walley T. Pemetrexed disodium in combination with cisplatin versus other cytotoxic agents or supportive care for the treatment of malignant pleural mesothelioma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 1.
14. van Meerbeeck JP, Gaafar R, Manegold C Et al. Randomized phase III study of cisplatin with or without raltitrexed in patients with malignant pleural mesothelioma: an intergroup study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group and the National Cancer Institute of Canada. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6881–6889.
15. Santoro A, O'Brien ME, Stahel RA et al. Pemetrexed plus cisplatin or pemetrexed plus carboplatin for chemo-naïve patients with malignant pleural mesothelioma:

- results of the International Expanded Access Program. *J Thorac Oncol* 2008; 3: 756–763.
16. Ceresoli GL, Castagneto B, Zucali PA et al. Pemetrexed plus carboplatin in elderly patients with malignant pleural mesothelioma: combined analysis of two phase II trials. *Br J Cancer* 2008; 99: 51–56.
 17. Kindler HL, Karrison TG, Gandara DR et al. Multicenter, double-blind, placebo controlled, randomized phase II trial of gemcitabine/cisplatin plus bevacizumab or placebo in patients with malignant mesothelioma. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2509–2515.
 18. Nowak AK, Millward MJ, Creaney J et al. A phase II trial of intermittent sunitinib maleate as second-line therapy in progressive malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2012; 7: 1449–1456.
 19. Ellis P, Davies AM, Evans WK, Haynes AE, Lloyd NS. The use of chemotherapy in patients with advanced malignant pleural mesothelioma. Evidence summary report #7-14-1. Program in evidence-based care. A Cancer Care Ontario program 2004.
 20. Tomek S, Manegold C. Chemotherapy for malignant pleural mesothelioma. *Current Opinion in Oncology* 2003; 15(2):148–156
 21. Andreopoulou E, Ross PJ, O'Brien ME, Ford HE, Priest K, Eisen T, et al. The palliative benefits of MVP (mitomycin C, vinblastine and cisplatin) chemotherapy in patients with malignant mesothelioma. *Annals of Oncology* 2004;15(9): 1406–1412.
 22. Middleton GW, Smith IE, O'Brien MER, Norton A, Hickish T, Priest K, et al. Good symptom relief with palliative MVP (mitomycin-C, vinblastine and cisplatin) chemotherapy in malignant mesothelioma. *Ann Oncol* 1998;9(3):269–273.
 23. Steele JP, Shamash J, Evans MT, Gower NH, Tischkowitz MD, Rudd RM. Phase II study of vinorelbine in patients with malignant pleural mesothelioma.. *J Clin Oncol* 2000; 18(23):3912–3917.
 24. Thodtmann R, Depenbrock H, Dumez H, Blatter J, Johnson RD, van Oosterom A, et al. Clinical and pharmacokinetic phase I study of multitargeted antifolate (LY231514) in combination with cisplatin. *J Clin Oncol* 1999;17(10):3009–3016.
 25. Janne PA, Simon GR, Langer RN, Taub RN, FDowlati P, Fidias P, et al. An update of pemetrexed plus gemcitabine as front-line chemotherapy for patients with malignant pleural mesothelioma (MPM): a phase II clinical trial. ASCO Meeting. 2005: Abstract no: 7067.

ANEXO N° 1: Condiciones de uso

La persona para ser considerada para recibir pemetrexed + cisplatino con suplementación de ácido fólico y vitamina B12, debe de cumplir con los siguientes criterios clínicos, los cuales deben estar acreditados por el médico tratante al momento de solicitar la aprobación del producto farmacéutico al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico:

Diagnóstico o condición de salud	Mesotelioma maligno pleural (MMP) estadio clínico IV, y III no operable
Grupo etario	Pacientes adultos mayores de 18 años
Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede autorizar el uso del medicamento en cada paciente	Seis ciclos
Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento	Los pacientes NO deben presentar las siguientes condiciones: <ol style="list-style-type: none"> 1. Ser elegibles para cirugía curativa. 2. Tener estado de funcionamiento medido con la escala de Karnofsky < 70 o ECOG >1. 3. Haber recibido quimioterapia previa. 4. Tener metástasis cerebrales activas.
Presentar la siguiente información ADICIONAL debidamente documentada en el expediente del paciente de solicitud del medicamento	Hemograma Depuración de creatinina (depuración de 24 horas o calculada) Transaminasas Dosaje sérico de bilirrubinas Glicemia Dosaje serico de calcio
Presentar la siguiente información debidamente documentada al término de la administración del tratamiento y al seguimiento con el Anexo N° 07 de la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016	Control radiográfico de la enfermedad con tomografía o resonancia magnética nuclear (evaluación según RECIST) cada 3 meses. ECOG o escala de Karnofsky Eventos adversos según la <i>Terminology Criteria for Adverse Events</i> Pruebas de función hematológica, hepática y renal