bit
Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra
VOLUMEN 19, Nº 4 **AGOSTO-OCTUBRE 2011**

Servicio Navarro de Salud / Osasunbidea
Plaza de la Paz, s/n - 31002 Pamplona
T 848429047 - **F** 848429010
farmacia.atprimaria@cfnavarra.es

Medicamentos biotecnológicos y cáncer: no es oro todo lo que reluce

ACCESO ABIERTO

JUAN ERVITI LÓPEZ
Sección de Información y Asesoría del Medicamento. SNS-O

resumen

Objetivo: revisar la eficacia, seguridad y coste de los medicamentos biotecnológicos utilizados habitualmente en oncología. **Métodos:** se evaluó la información publicada por la FDA y EMA sobre los ensayos pivotales que dieron pie a la autorización de dichos medicamentos y sus posteriores publicaciones. Se describe el coste de estos medicamentos en Navarra en los últimos años. **Resultados y conclusiones:** algunos medicamentos biotecnológicos han demostrado ser útiles en el tratamiento del cáncer. Sin embargo, otros tienen una eficacia cuestionable, presentan efectos adversos considerables y son muy caros. Todos ellos están financiados por el SNS. Es conveniente actuar con más rigor científico a la hora de autorizar o retirar la autorización de estos medicamentos. El sistema sanitario público debería plantearse la financiación selectiva de estos medicamentos en función de su utilidad terapéutica. **Palabras clave:** medicamentos biotecnológicos, cáncer, oncología.

Introducción

En los últimos años se han comercializado distintos medicamentos cuyo origen no es de síntesis química tradicional, sino que se obtienen a través de sistemas biológicos u organismos vivos. Para ello, los procedimientos más habituales suelen ser las técnicas *in vitro* de ADN recombinante y la inyección directa de ácidos nucleicos en células u orgánulos.

El desarrollo de estos medicamentos se inició a principios de los 80 y empezaron a comercializarse en la década de los 90. La utilización de estos fármacos va en aumento y todo hace pensar que la presencia de estos medicamentos en el mercado seguirá aumentando en los próximos años.

Según el mecanismo de acción se pueden distinguir varios grupos de medicamentos, principalmente los inhibidores de la proteína cinasa, los inhibidores selectivos de mTOR y los anticuerpos monoclonales.

Entre los **inhibidores de la proteína cinasa**, destacan los inhibidores de la tirosina cinasa. Esta enzima contiene numerosas isoformas y regula procesos de proliferación, angiogénesis y metástasis tumoral.

Entre los **inhibidores selectivos de mTOR** (diana de la rapamicina), el fármaco más utilizado es el temsirolimus. La inhibición de la actividad de mTOR provoca la detención del ciclo de división celular.

En la membrana de las células se identifican una serie de receptores para diversos ligandos como el factor de crecimiento epidérmico (EGFR), el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR), entre otros. La estimulación de estos receptores desencadena unas señales bioquímicas que llevan a una proliferación celular y su inhibición tendrá efectos antitumorales[1]. Es importante destacar a la familia erbB, formada por cuatro receptores epidérmicos humanos (HER) diferentes: EGFR, HER-2, HER-3 y HER-4.

Por otro lado, los **anticuerpos monoclonales** son un grupo de medicamentos capaces de reconocer un determinante antigénico de alguna estructura de membrana de la célula tumoral y favorecer su destrucción[2].

El objetivo de este artículo es evaluar la eficacia y seguridad de los medicamentos antineoplásicos biotecnológicos más utilizados en la práctica clínica habitual en sus indicaciones principales. También se describe el impacto económico que supone su prescripción en el Servicio Navarro de Salud - Osasunbidea.

Limitaciones del artículo

Este artículo se ha realizado fundamentalmente con la información disponible públicamente en la FDA y EMA para la aprobación de los fármacos evaluados. No pretende ser una revisión sistemática de todos y cada unos de los fármacos individuales mencionados sino ofrecer una visión de conjunto de este grupo de medicamentos.

Variables principales de los ensayos clínicos. ¿Qué información de eficacia tenemos?

Cuando un paciente recibe la noticia de que padece cáncer, normalmente siente que se encuentra en una situación de riesgo vital. Por tanto, su preocupación principal es "superar el cáncer". En estas circunstancias, es fácil entender que la variable principal más relevante en un ensayo clínico en oncología sea la **supervivencia total**, es decir, la proporción de pacientes que permanecen vivos en un momento determinado tras la aplicación del tratamiento antineoplásico. Se mide como el *tiempo desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa*.

En el caso de tumores de evolución lenta, puede llevar mucho tiempo de seguimiento el evaluar las posibles diferencias de dos tratamientos sobre la supervivencia total de los pacientes. En estos casos se justifica la utilización de variables intermedias como el **tiempo libre de enfermedad**. Por ello se entiende el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la recurrencia (afectación de órganos) o muerte. Si uno de los tratamientos en estudio demuestra que aumenta el tiempo libre de enfermedad respecto al otro tratamiento, se infiere que también aumentará la supervivencia total. Sin embargo, esto puede no ser cierto en todos los casos. En 1991 la FDA aceptó otra variable intermedia diferente para aprobar el uso de carboplatino en el cáncer de ovario. Se trata del **tiempo libre de progresión**, entendido como el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la progresión del tumor o la muerte del paciente. Esta variable es más débil que la anterior para inferir resultados sobre la futura supervivencia de los pacientes.

Finalmente, existen una serie de variables intermedias que son poco consistentes y que ofrecen una información muy poco fiable a la hora de de-

terminar la eficacia del tratamiento en términos de supervivencia. Entre estas variables destacan las siguientes: **tiempo hasta la progresión** (tiempo desde la aleatorización hasta la progresión del tumor, excluidos los fallecimientos); **respuesta completa** (desaparición lesiones y presencia de ganglios con un diámetro corto inferior a 10 mm); **respuesta parcial** (reducción superior al 30% de la suma del diámetro de las lesiones) y **respuesta objetiva** (proporción de pacientes con una reducción del tamaño del tumor igual o superior a un valor predefinido por los investigadores).

Como veremos más adelante, en los últimos años se está acelerando la aprobación de medicamentos biotecnológicos en oncología. Sin embargo, la mayoría de las aprobaciones se fundamentan en variables débiles, sin tener datos de eficacia en términos de supervivencia o con resultados de mejora de la supervivencia clínicamente cuestionables.

Esta mala calidad general de la información no es exclusiva de los informes de las agencias reguladoras. En una revisión de los ensayos sobre cáncer de mama avanzado publicados en 8 revistas médicas de alto impacto entre 2000 y 2007 (n=58), se encontró que solo el 2% tenían como variable principal la supervivencia y casi el 75% utilizaban variables intermedias poco consistentes[3].

Como se verá más adelante, la experiencia nos dice que las variables intermedias, en muchas ocasiones, no sirven para predecir los resultados de los medicamentos en estudio en supervivencia total.

Eficacia de los medicamentos

Dentro del grupo de los inhibidores de la proteína cinasa, los principios activos más utilizados son: imatinib, dasatinib, erlotinib, lapatinib, nilotinib, sorafenib, sunitinib y gefitinib. Entre los anticuerpos monoclonales, los más habitualmente prescritos son los siguientes: alemtuzumab, bevacizumab, cetuximab, panitumumab, rituximab, trastuzumab. El principal inhibidor del mTOR es el temsirolimus.

Una de las particularidades de estos medicamentos es que muchos de ellos han sido aprobados mediante un "procedimiento acelerado", introducido por la FDA y la EMA. Este sistema se reserva para fármacos para enfermedades graves o de riesgo vital que no son tratadas de forma eficaz con los medicamentos existentes. Ello supone que su indicación se aprueba en base a los resultados de ensayos fase II y/o con datos en variables intermedias, a la espera de que demuestren más adelante resultados en supervivencia.

La realidad es que los fármacos se aprueban muy rápidamente en cuanto se observa algún resultado beneficioso en variables intermedias de dudosa consistencia. Ello hace que el ensayo se suspenda anticipadamente en muchas ocasiones, sin que dispongamos datos de supervivencia a largo plazo que nos orienten sobre la eficacia real de estos medicamentos. En la tabla 1 se puede observar la relación de distintos medicamentos biotecnológicos según su distinta eficacia.

Muchos fármacos han sido aprobados en base a resultados en variables intermedias que no se correlacionan con un aumento de la supervivencia

Medicamentos con mejores datos en supervivencia o en variables relevantes

En ocasiones se puede observar un efecto beneficioso del fármaco en estudio que se mantiene durante años pero no llega a alcanzar la significación estadística, posiblemente debido a la interrupción prematura del ensayo o a la baja mortalidad de la patología, como es el caso de la leucemia mieloide crónica, por ejemplo. A estos fármacos los hemos calificado como "medicamentos con mejores datos en supervivencia o en variables relevantes".

Imatinib y leucemia mieloide crónica

El imatinib (Glivec®, Gleevec®) es un fármaco que ha demostrado ser altamente eficaz en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica (LMC). Fue desarrollado fundamentalmente en la Universidad de Portland (EEUU) con cargo a fondos públicos del National Institutes of Health[4]. En el momento de su aprobación, había datos de seguimiento en los ensayos clínicos de hasta 7 años, demostrando incrementar en un 40% el número de pacientes con respuesta hematológica completa respecto a la terapia estándar del momento y un aumento de la supervivencia total del 3,1%[5] ($p = 0,07$) (ver tabla 1). Al analizar conjuntamente los datos de dos ensayos en LMC ($n = 876$) se observó un aumento del 10,9% ($p < 0,001$) de la supervivencia total frente a INF + citarabina tras 42 meses de seguimiento[6].

Tabla 1. Eficacia de distintos medicamentos biológicos en el momento de su aprobación por la EMA.

	Fármaco	Comparador	Indicación	Variable principal / otras	Resultados	Duración
Medicamentos eficaces en determinadas indicaciones	Imatinib	IFN + ara-C	Leucemia mieloide crónica	Respuesta hematológica completa Supervivencia total	Imatinib: 96,6% (IC95%, 94,7%-97,9%), n = 553 IFN + ara-C: 56,6% (IC95%, 52,4%-60,8%), n=553 Aumento de 40% de pacientes con respuesta completa tras 7 años (p<0,001) Imatinib: 86.4% (IC 95%, 83%-90%) IFN + ara-C: 83.3% (IC95%, 80%-87%) Aumento del 3,1% de la supervivencia total tras 7 años (p=0,07)	7 años
	Rituximab	Placebo añadido a terapia estándar: Ciclofosfamida + Vincristina + Prednisolona	Linfoma folicular	Tiempo hasta la progresión Supervivencia total	Ciclofos+vincris+prednisolona: 14,7 meses Ciclofos+vincris+prednisolona+rituximab: 33,6 meses Aumenta el tiempo hasta la progresión del tumor en 18,9 meses Ciclofos+vincris+prednisolona: 71,1% Ciclofos+vincris+prednisolona+rituximab: 80,9% Aumenta un 9,8% la supervivencia total a los 4,4 años	4,4 años
	Cetuximab	Placebo	Cáncer de células escamosas de cabeza y cuello localmente avanzado	Control locorregional Supervivencia total	Cetuximab + radioterapia: 24,4 meses Radioterapia: 14,9 meses Aumento de 9,5 meses con control locorregional Cetuximab + radioterapia: 49,0 meses Radioterapia: 29,3 meses Aumento de 19,7 meses en la supervivencia total	5 años
	Trastuzumab	Placebo añadido a terapia estándar: Docetaxel	Cáncer de mama metastático	Tiempo hasta la progresión Supervivencia total	Docetaxel: 6,1 meses (IC95%, 5,4-7,2) Docetaxel + trastuzumab: 11,7 meses (IC95%, 9,2-13,5) Aumento de 5,6 meses en el tiempo hasta la progresión del tumor Docetaxel: 22,7 meses (IC95%, 19,1-30,8) Docetaxel + trastuzumab: 31,2 meses (IC95%, 27,3-40,8) Aumento de 9,5 meses en la supervivencia total	4 años
	Trastuzumab	Placebo añadido a terapia estándar: Paclitaxel	Cáncer de mama metastático	Tiempo hasta la progresión Supervivencia total	Paclitaxel: 3,0 meses (IC95%, 2,0-4,4) Paclitaxel + trastuzumab: 7,1 meses (IC95%, 6,2-12,0) Aumento de 4,1 meses en el tiempo hasta la progresión del tumor Paclitaxel: 17,9 meses (IC95%, 11.2-23.8) Paclitaxel + trastuzumab: 24,8 meses (IC95%, 18,6-33,7) Aumento de 6,9 meses en la supervivencia total	
Medicamentos que son una alternativa a la opción de elección	Dasatinib	Dasatinib (en pacientes resistentes a imatinib)	Leucemia mieloide crónica	Respuesta parcial y completa % pacientes libres de progresión	Total pacientes: 63% (56-71) Pacientes resistentes a imatinib: 59% (50-68) Total pacientes: 80% (73-87) Pacientes resistentes a imatinib 77% (68-85)	2 años

				Supervivencia total	Total pacientes: 91% (86-96) Pacientes resistentes a imatinib: 89% (84-95) Diferencias no significativas en supervivencia global	
	Nilotinib	Placebo añadido a terapia estándar: Nilotinib (en pacientes resistentes a imatinib)	Leucemia mieloide crónica	Respuesta citogenética Respuesta parcial y completa Supervivencia total	59% inicialmente y 49% a los 2 años Ensayo fase II, no controlado, abierto, no concluido 51% (46%-57%) 87%	2 años
Medicamentos de eficacia cuestionable en determinadas indicaciones	Imatinib	Placebo	Tumor del estroma gastrointestinal (GIST)	Tiempo hasta la recurrencia Supervivencia total	Imatinib: 75% pacientes sin recurrencia a los 38 meses (IC95%, 30 – no estimable) Placebo: 75% pacientes sin recurrencia a los 20 meses (IC95%, 14 – no estimable) HR = 0,398 (0,259-0.610), p<0,0001 Diferencias no significativas en supervivencia global (datos no publicados)	4 años
	Erlotinib	Placebo	Cáncer de pulmón no microcítico en 2ª línea	Supervivencia total (mediana)	Erlotinib: 6,7 meses (5,5-7.8) Placebo: 4,7 meses (4,1-6,3) Aumento de 2 meses en la mediana de supervivencia total	1 año
	Lapatinib	Placebo	Cáncer de mama avanzado o metastático HER2 (+)	Tiempo hasta la progresión Supervivencia total	Capecitabina: 18,3 semanas Capecitabina + lapatinib: 23,9 semanas, p<0,01 Aumento de 5,6 semanas el tiempo libre de progresión Diferencias no significativas en supervivencia total	1 año
	Sorafenib	Placebo Placebo	Carcinoma hepatocelular Carcinoma hepatocelular	Supervivencia total Ninguna variable principal pre-especificada	Sorafenib: 10,7 meses Placebo: 7,9 meses Aumento de 2,6 meses en la supervivencia total Supervivencia total: Sorafenib: 6,5 meses Placebo: 4,2 meses Aumento de 2,3 meses en la supervivencia total	1 año
	Sorafenib	Placebo	Cáncer de riñón avanzado	Supervivencia total	Sorafenib: 19,3 meses Placebo: 15,9 meses Aumento de 3,4 meses en la supervivencia total	2 años
	Sunitinib	Interferón alfa	Cáncer de células renales avanzado y/o metastático	Tiempo libre de progresión Supervivencia total	Sunitinib: 11,8 meses Interferón alfa: 5,5 meses Aumento de 6,3 meses en el tiempo libre de progresión Sunitinib: 28,6 meses Interferón alfa: 23,7 meses Diferencias no significativas, p=0,051	3 años

	Fármaco	Comparador	Indicación	Variable principal / otras	Resultados	Duración
	Sunitinib	Placebo	Tumor del estroma gastrointestinal (GIST)	Tiempo libre de progresión Supervivencia total	Sunitinib: 6,65 meses Placebo: 1,6 meses Aumento de 5 meses en el tiempo libre de progresión Sunitinib: 18,2 meses Placebo: 16,2 meses Diferencias no significativas, p=0,306	2 años
	Temsirolimus	Interferon	Cáncer de células renales avanzado	Supervivencia total	Interferón: 7,3 (6,1-8,8) meses (referencia) Temsirolimus: 10,9 (8,6-12,7) meses, p=0,02 Interferón + temsirolimus: 8,4 (6,6-10,3) meses, n.s. Aumento de 3,6 meses en la supervivencia total respecto al interferón en una comparación (INF vs TEM) y no aumenta la supervivencia en la otra comparación (INF vs INF+TEM)	3 años
	Alemtuzumab	Clorambucilo	Leucemia linfoide crónica	Tiempo libre de progresión Supervivencia total	Alemtuzumab: 14,6 meses Clorambucilo: 11,7 meses Aumento de 2,9 meses en el tiempo libre de progresión No hay datos	2 años
	Bevacizumab	Placebo	Cáncer colorrectal metastásico	Supervivencia total	De los cinco ensayos del EPAR, uno no encontró diferencias respecto al placebo y, el resto encontraron que el bevacizumab incrementaba la supervivencia total entre 1,6 y 4,7 meses	3 años
	Bevacizumab	Placebo	Cáncer de pulmón no microcítico	Supervivencia total Tiempo libre de progresión Supervivencia total	Carboplatino+paclitaxel: 10,3 meses Carboplatino+paclitaxel+bevacizumab: 12,3 meses Aumento de 2 meses en la supervivencia total Cisplatino+gemcitabina: 6,1 meses Cisplatino+gemcitabina+bevacizumab: 6,7 meses Aumento de 0,6 meses en el tiempo libre de progresión Diferencias no significativas en la supervivencia total	1 año
	Bevacizumab	Placebo	Cáncer de riñón avanzado o metastático	Supervivencia total Tiempo libre de progresión	Interferón + placebo: 21,3 meses Interferón + bevacizumab: 23,3 meses Diferencias no significativas en supervivencia total Inferferón + placebo: 5,4 meses Interferón + bevacizumab: 10,2 meses Aumento de 4,8 meses en el tiempo libre de progresión	2 años
	Cetuximab	Placebo	Cáncer colorrectal metastático (EGFR+) con gen KRAS de tipo natural	Supervivencia total	Cetuximab + FOLFIRI: 23,5 meses FOLFIRI: 20,0 meses Aumento de 3,5 meses en la supervivencia total Cetuximab + FOLFOX4 FOLFOX4 Diferencias no significativas en la supervivencia total Cetuximab + oxaliplatin+5-FU oxaliplatin+5-FU Diferencias no significativas en la supervivencia total	1-2 años

				Cetuximab + irinotecan Irinotecan (ensayo código CA225006) Diferencias no significativas en la supervivencia total Cetuximab + irinotecan Irinotecan (ensayo código EMR 62 202-007) Diferencias no significativas en la supervivencia total
		Supervivencia total		En julio de 2006 la EMA rechaza la indicación. La compañía pide una reunión con un panel de expertos diferentes. Tres de los cuatro miembros tienen vínculos importantes con la compañía. Se acepta la indicación inicialmente rechazada.
		Supervivencia total		La FDA y EMA aprobaron el uso del bevacizumab en cáncer de mama cuando en la variable principal (supervivencia total), el fármaco no fue mejor que el placebo. Para ello pasó la supervivencia libre de progresión (variable secundaria) a principal a sugerencia de la compañía farmacéutica. Dos ensayos posteriores no encontraron diferencias entre bevacizumab y placebo en supervivencia libre de progresión ni en supervivencia total. Finalmente la FDA retiró la indicación y la EMA la mantuvo para el uso asociado a paclitaxel.
		Supervivencia total		La EMA mantiene las indicaciones del fármaco a pesar de que hay evidencia de que sus efectos sobre la supervivencia total son similares a placebo
	Erlotinib	Placebo	Cáncer de páncreas	
	Bevacizumab	Placebo	Cáncer de mama	
	Panitumumab	Placebo	Cáncer colorrectal metastático EGFR+ con KRAS no mutado	
Actuaciones polémicas de las agencias reguladoras				

Cetuximab y cáncer localmente avanzado de células escamosas de cabeza y cuello

El cetuximab (Erbitux®) está indicado en el cáncer de células escamosas de cabeza y cuello: en combinación con radioterapia para la enfermedad localmente avanzada, o en combinación con quimioterapia basada en platino, para la enfermedad recurrente y/o metastásica.

En el caso de enfermedad localmente avanzada, en el dossier de la EMA consta un ensayo en el que se comparó la administración de cetuximab concomitante con la radioterapia frente a radioterapia sola. La variable principal era el control locorregional, con un aumento de 9,5 meses en el grupo con cetuximab (24,4 frente a 14,9 meses). La supervivencia total fue medida como variable secundaria y se observó un aumento de casi 20 meses en el grupo que recibió el fármaco (49,0 frente a 29,3 meses)[7] Este ensayo se ha publicado en dos revistas médicas diferentes[8,9].

Sin embargo, su papel en la enfermedad metastásica o recurrente es más cuestionable. En el dossier de la EMA aparece un ensayo en el que se observa un aumento de supervivencia de 2,7 meses (10,1 frente a 7,4 meses, $p<0,05$) cuando se añade a la quimioterapia basada en platino[7,8,9,10]. Sin embargo, un ensayo realizado por un grupo cooperativo en esta misma indicación no encontró diferencias significativas entre el cetuximab y placebo en la supervivencia total[11]. En este ensayo se observó que había una mejor respuesta objetiva en el grupo de pacientes con EGFR+ pero, como se ha mencionado, no se constataron diferencias en supervivencia total.

Trastuzumab y cáncer de mama metastático

El trastuzumab (Herceptin®) está indicado en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastático (CMM) cuyos tumores sobreexpresen HER2. Añadido al tratamiento con paclitaxel, demostró mejorar

el tiempo hasta la progresión en 4,1 meses y la supervivencia global en 6,9 meses. Al adicionarse al docetaxel, la mejora fue de 5,6 y 9,5 meses, respectivamente[12]. Los metanálisis posteriores han confirmado la eficacia del fármaco en esta indicación[13,14].

Rituximab y linfoma no Hodgkin

El rituximab (MabThera®) está indicado en el tratamiento del linfoma no-Hodgkin y la leucemia linfocítica crónica. Los ensayos incluidos en el dossier de la EMA que justificaron la aprobación de la indicación de tratamiento del linfoma folicular tienen una duración entre 18 y 53 meses. Se observa que, tras 4,4 años de tratamiento, el tiempo libre de progresión aumenta en unos 19 meses y la proporción de pacientes vivos a aumentó en un 9,8% (80,9% frente a 71,1%, rituximab y placebo, respectivamente)[15]. En estudios posteriores se ha corroborado la eficacia de este medicamento a largo plazo (más de 4 años)[16,17].

Medicamentos que son una alternativa a la opción de elección

Dasatinib y leucemia mieloide crónica

El dasatinib (Sprycel®) está indicado en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica (LMC) y en leucemia linfoide aguda. El dossier de información en el momento de su aprobación era bastante más escaso que el del imatinib, fármaco de elección. Mientras que este último tenía ensayos con un seguimiento de los pacientes de 7 años, los datos disponibles con dasatinib eran de tan solo 2 años de experiencia en fase III. Se aprobó en base a los resultados de dos ensayos abiertos en LMC en pacientes resistentes o intolerantes al imatinib, cuya variable principal combinada era la suma de respuestas completas y parciales[18].

El dasatinib no demostró mejorías en términos de supervivencia u otras variables menos sólidas respecto al imatinib. Sin embargo, se observa que una proporción muy alta de pacientes resistentes o intolerantes a imatinib responden al tratamiento con dasatinib, lo que le confiere una utilidad terapéutica muy interesante para este tipo de pacientes (tabla 1).

En el único ensayo comparativo entre dasatinib e imatinib, el dasatinib mostró una tasa de respuesta citogenética completa a los 12 meses más alta [77% (71%-82%) frente a 66% (60%-72%), p= 0,007][19]. Sin embargo, no hay datos comparativos a largo plazo.

Nilotinib y leucemia mieloide crónica

El nilotinib (Tasigna®) está indicado en la leucemia mieloide crónica en pacientes con resistencia o intolerancia a un tratamiento previo, incluido imatinib. Su aprobación se fundamentó en los resultados de un ensayo en fase II, abierto, no controlado y no concluido en el momento de aceptar la indicación. La variable principal era la respuesta citogenética, que fue del 59%. A los 2 años, la respuesta fue del 49%, con una supervivencia del 87% en ese momento[20].

Este año se ha publicado el ensayo que dio pie a la aprobación del fármaco[21]. No disponemos de datos de eficacia y seguridad a largo plazo. Este fármaco se puede considerar como la última opción terapéutica a plantearse en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica, tras imatinib y dasatinib.

Medicamentos de eficacia más cuestionable en determinadas indicaciones

Imatinib y tumor del estroma gastrointestinal (GIST)

Así como el imatinib ha demostrado ser un medicamento eficaz en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica, su eficacia en el tratamiento del tumor del estroma gastrointestinal (GIST) es cuestionable. Fue aprobado por la EMA en base a los resultados de un ensayo clínico en el que se comparó el imatinib frente a placebo tras la resección quirúrgica del tumor y cuya variable principal era el tiempo hasta la recurrencia. El 75% de los pacientes con imatinib no desarrollaron recurrencia a los 38 meses, mientras que el 75% de los pacientes con placebo estaban libres de recurrencias a los 20 meses, HR = 0,398 (0,259-0.610), p<0,0001). No se encontraron diferencias significativas en supervivencia total entre el imatinib y placebo[5] y tampoco hay estudios posteriores a la autorización de esta indicación que demuestren eficacia en el aumento de la supervivencia con el uso del fármaco.

La indicación en el tumor GIST no resecable o metastático se aprobó en base a dos estudios en fase II no controlados en los que se observó una mejora en la “respuesta objetiva” frente a una serie histórica.

Sin embargo, un estudio recientemente presentado en el congreso de la Sociedad Americana de Oncología Clínica demostró que tres años de tratamiento con imatinib después de la cirugía en pacientes con GIST de alto riesgo mejora de forma significativa tanto la supervivencia global como la supervivencia libre de enfermedad comparado

con un año de tratamiento. En este estudio, 400 pacientes con diagnóstico de GIST con alto riesgo de recaída, fueron aleatorizados a seguir tratamiento con imatinib durante uno o tres años tras la cirugía. Tras una mediana de seguimiento de 54 meses, la supervivencia libre de enfermedad a 5 años fue del 66% en el grupo de tratamiento de 3 años, frente al 48% en el grupo de tratamiento de un año. La supervivencia global a 5 años también fue mayor en el grupo de 3 años 92% comparado con el grupo de 1 año (82%)[22].

Erlotinib y cáncer de pulmón no microcítico

El erlotinib (Tarceva®) está indicado en primera línea de tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico en pacientes con EGFR mutado. No se ha demostrado beneficio en supervivencia en los pacientes con tumores EGFR-negativos. Los fármacos de primera línea en esta indicación incluyen: gemcitabina, docetaxel, paclitaxel, vinorelvina y pemetrexed. También es posible asociar bevacizumab o cetuximab, fármacos de los que hablaremos más adelante.

En el ensayo que dio pie a la aprobación de esta indicación se valoró la supervivencia total como variable principal. La mediana en el grupo erlotinib fue de 6,7 meses (5,5-7,8) frente a 4,7 meses (4,1-6,3) en el grupo placebo. Es decir, la mediana de supervivencia aumentó en 2 meses tras la adición de erlotinib[23]. Un ensayo clínico posterior mostró una mejora de la supervivencia total muy limitada, en torno a un mes[24]. Otros dos ensayos en los que la variable principal era la supervivencia total mostraron que el fármaco no era más eficaz que el placebo[25,26]. Cuando el erlotinib se utilizó como terapia de mantenimiento después de la quimioterapia, se observó un aumento del tiempo libre de progresión de un mes[27]. Esta muy limitada eficacia observada en la mayoría de los ensayos contrasta con los datos publicados de un estudio realizado en el sureste asiático en el que el erlotinib mejoraba la supervivencia total en casi 8 meses (14,7 frente a 6,8 meses)[28].

Lapatinib y cáncer de mama avanzado o metastático

El lapatinib (Tyverb®) está indicado en asociación a capecitabina en el cáncer de mama avanzado o metastático en pacientes que sobreexpresen HER2 y que progrese tras tratamiento previo que incluya antraciclinas, taxanos y trastuzumab. Fue autorizado en base a los resultados de un ensayo cuya variable principal era el tiempo hasta la progresión del tumor. La adición de lapatinib a capecitabina redujo el tiempo hasta la progresión en un mes aproximadamente (23,9 frente a 18,3 semanas, p<0,01). Sin embargo no se observaron diferencias en supervivencia total[29].

En los ensayos posteriores se han confirmado los discretos resultados en el enlentecimiento del tiempo hasta la progresión del tumor. En los dos estudios en los que se valora la supervivencia total, se afirma que hay una tendencia a la mejora, pero en ningún caso se puede demostrar que se alargue la supervivencia con la adición de lapatinib[30,31].

Sorafenib y carcinoma hepatocelular

El sorafenib (Nexavar®) está indicado en el carcinoma hepatocelular y en el cáncer de riñón avanzado en el que ha fracasado la terapia previa con interferón-alfa o interleucina-2 o su uso es inadecuado.

El uso de sorafenib en carcinoma hepatocelular fue aprobado por la EMA en base a los resultados de dos ensayos clínicos. En uno de ellos la variable principal fue la supervivencia total y el tiempo hasta la progresión sintomática. El estudio fue suspendido anticipadamente debido a que se alcanzaron los límites de eficacia pre-especificados. No obstante, la mejora en supervivencia fue de tan solo 2,8 meses (10,7 meses en el grupo sorafenib frente a 7,9 meses en el grupo placebo). El otro ensayo no tenía una variable principal pre-definida. Se valoró la supervivencia total, tiempo hasta la progresión, tiempo hasta la progresión sintomática proporción de control de la enfermedad y seguridad. Los resultados en supervivencia fueron muy similares a los del estudio anterior, con una mejoría de 2,3 meses en el grupo tratado con sorafenib respecto a placebo (6,5 frente a 4,2 meses, respectivamente)[32]. Estos dos ensayos fueron publicados posteriormente de forma completa[33,34].

Sorafenib y cáncer de riñón avanzado

En el informe de la EMA donde se aprueba la indicación de cáncer de riñón avanzado, se hace referencia a dos ensayos clínicos, uno en fase II y otro en fase III. Este último tuvo como variable principal la supervivencia total y el tiempo libre de progresión. Se observó una mejora de la supervivencia de 3,4 meses en el grupo sorafenib respecto al placebo (19,3 frente a 15,9 meses, respectivamente)[31]. Este ensayo se publicó posteriormente en dos revistas médicas diferentes[35,36]. Los resultados no coinciden exactamente con los publicados en el informe de la EMA. La mejora de la supervivencia total en el grupo sorafenib en los artículos publicados es algo inferior (2,6 meses: 17,8 frente a

15,2 meses, respectivamente) a lo descrito en el informe de la EMA (3,4 meses), sin que alcance la significación estadística.

Sunitinib y cáncer de células renales avanzado

El sunitinib (Sutent®) está indicado en el tratamiento del cáncer de células renales avanzado y/o metastático, así como en el tumor del estroma gastrointestinal (GIST) y/o maligno no resecable tras fracaso al tratamiento con imatinib.

Los estudios en cáncer renal disponibles en el dossier de la EMA consisten en un ensayo fase III, otro ensayo fase II (sin control) y un estudio abierto con un solo brazo (sin control). En el ensayo fase III, se compararon los efectos de sunitinib frente a interferón alfa y se observó que el sunitinib aumentó el tiempo libre de progresión (variable principal) en 6,3 meses (11,8 frente a 5,5 meses)[30]. Inicialmente se publicaron los datos de un análisis intermedio de este ensayo[35] y, posteriormente, los datos completos[30].

El sunitinib aumentó la mediana de supervivencia global en 4,6 meses respecto al interferón (26,4 frente a 21,8 meses), [HR = 0,82 (0,67-1,00), p=0,051]. La mejora se encuentra al borde de la significación estadística, y esto se podría explicar por el cruce de pacientes en la rama de interferón. Dos análisis exploratorios apoyan esta hipótesis. Después de censurar los 25 pacientes del grupo de interferón que fueron cruzados a recibir sunitinib, los autores observaron una mediana de supervivencia global de 26,4 meses para el grupo de sunitinib comparado con 20 meses para el grupo de interferón [HR = 0,81 (0,66-0,99); p = 0,036]. El sunitinib fue mejor tolerado que el interferón alfa.

Sunitinib y tumor del estroma gastrointestinal (GIST)

La indicación de tratamiento del tumor del estroma gastrointestinal (GIST) y/o maligno no resecable tras fracaso al tratamiento con imatinib se obtuvo en base a los resultados de un ensayo clínico frente a placebo en el que la variable principal fue el tiempo hasta la progresión del tumor. El sunitinib demostró enlentecer en 5 meses la progresión pero no se obtuvieron mejoras en cuanto a la supervivencia de los pacientes[36].

Temsirolimus y carcinoma de células renales avanzado

La indicación del temsirolimus (Torisel®) se fundamenta en un ensayo abierto con tres brazos en el que se comparó la supervivencia total en pacientes con carcinoma renal no tratados previamente a los que se les administró temsirolimus, interferón alfa o la asociación de ambos. El temsirolimus aumentó la supervivencia en 3,6 meses respecto al interferón alfa (10,9 frente a 7,3 meses, respectivamente). Sin embargo, la asociación de ambos fármacos no demostró tener ventajas en supervivencia total respecto al interferón solo, lo cuál cuestiona el hallazgo de un aumento de supervivencia con el temsirolimus respecto al interferón[40,41].

Alemtuzumab y leucemia linfoide crónica

El alemtuzumab (Mabcampath®) está indicado en el tratamiento de la leucemia linfoide crónica de células B (LLC-B) en los casos en los que el tratamiento con quimioterapia con combinaciones de fludarabina no sea adecuado. En el ensayo abierto que dio pie a su indicación, se observó una mejora del tiempo libre de progresión en 2,9 meses en comparación con clorambucilo (14,6 frente a 11,7 meses). No hay datos de supervivencia[42,43].

Bevacizumab y cáncer de colon o recto metastásico

El bevacizumab (Avastin®) está indicado en el tratamiento del cáncer de colon o recto metastásico. Dentro de los antineoplásicos habitualmente utilizados en esta patología, se encuentran el 5-fluorouracilo (solo o con levamisol o leucovorin), las fluoropirimidinas orales (capecitabina y UFT), raltitrexed, irinotecán y oxaliplatino. El bevazicimab se ha ensayado como terapia añadida a alguno de estos fármacos o sus combinaciones.

En el informe de la EMA hay registrados cinco ensayos que justificaron la aprobación de esta indicación para el fármaco[44]. Cuatro de ellos se realizaron como primera línea de tratamiento del tumor y en uno como segunda línea. En ellos la variable principal fue la supervivencia total y se observó que, en cuatro ensayos, la adición de bevacizumab prolongaba en unos 3 meses la supervivencia[43,45,46,47], mientras que en un ensayo no se observaron diferencias frente a placebo[48].

Esta eficacia en supervivencia observada en los estudios aportados por la compañía para la aprobación del fármaco es muy pequeña en términos absolutos y, además, no ha sido corroborada en los ensayos clínicos realizados posteriormente.

En uno de ellos sí que se observó un aumento de la supervivencia total en el grupo bevacizumab similar a otros ensayos (3 meses)[49], pero otros 4 ensayos no encontraron diferencias en supervivencia total entre el fármaco y el placebo[50,51,52,53].

Bevacizumab y cáncer de pulmón

El bevacizumab (Avastin®) está indicado en el tratamiento del cáncer de pulmón de células no microcíticas. En el dossier de la EMA aparecen dos ensayos en esta indicación[43]. Uno de ellos es un estudio abierto en el que se evalúa los resultados en supervivencia total de adicionar bevacizumab a la asociación de carboplatino+paclitaxel. Se observó un aumento de 2 meses en la supervivencia (12,3 frente a 10,3 meses), p=0,003[54].

Por otro lado, hay otro ensayo en el que se evaluó la adición de bevacizumab a la asociación de cisplatino + gemcitabina. El bevacizumab prolongó el tiempo libre de progresión en menos de un mes (6,7 frente a 6,1 meses). La supervivencia total se midió como variable secundaria y no se encontraron diferencias significativas entre el fármaco y el placebo[55].

En los ensayos posteriores a la autorización no se han encontrado diferencias entre el bevacizumab y el placebo en la supervivencia total[56,57,58,59]. En uno de ellos[56] se dio la paradoja de que el uso de bevacizumab a dosis bajas (7,5 mg/kg) se asoció con diferencias a favor del fármaco pero en el grupo de dosis altas (15 mg/kg) el efecto del bevacizumab fue similar a placebo. En otro ensayo la variable principal era la supervivencia total pero se cambió por el tiempo libre de progresión, bajo el argumento de que el tiempo de seguimiento no era suficiente para encontrar diferencias en supervivencia total entre los grupos en estudio[58]. Dado que, tras 18 meses de seguimiento, el tiempo libre de progresión fue similar en ambos grupos (una reducción de 0,6 meses en el grupo bevacizumab; 6,7 frente a 6,1 meses), no es esperable que el bevacizumab mejore significativamente la supervivencia total.

Bevacizumab y cáncer de riñón

El bevacizumab (Avastin®) está indicado en el tratamiento del cáncer de riñón avanzado o metastático en combinación con interferón alfa-2a. En el dossier de la EMA hay 3 ensayos que justifican esta indicación[43]. En uno de ellos se ensayó como terapia añadida al interferón. La variable principal era la supervivencia total y el bevacizumab no logró demostrar ser mejor que el placebo. Sí que logró enlentecer el tiempo libre de progresión en 4,8 meses (10,2 frente a 5,4 meses)[43,60].

Se han observado algunos casos de aprobaciones polémicas por parte de las agencias reguladoras de medicamentos

Otro ensayo que comparó bevacizumab con placebo evaluó el tiempo hasta la progresión del tumor, encontrando diferencias a favor del fármaco aunque en el informe de la EMA no se facilitan los datos concretos. Sin embargo, no se encuentran diferencias entre ambos grupos en el tiempo hasta la progresión de la enfermedad y tampoco se dan datos de supervivencia total.

Finalmente, hay un ensayo que estudia los efectos de adicionar erlotinib al tratamiento con bevacizumab pero no se encontraron mejoras en la supervivencia libre de enfermedad (variable principal) entre los grupos en estudio.

Ninguno de los ensayos clínicos publicados posteriormente ha demostrado mejoras en la supervivencia total con el uso de bevacizumab[61,62,63]. Un ensayo que tenía por variable principal la supervivencia total no ofrece datos al respecto al suspenderse anticipadamente y "no haberse cumplido el criterio pre-especificado de parada del estudio en función de las diferencias en supervivencia total de ambos grupos"[64].

Cetuximab y cáncer colorrectal

El cetuximab (Erbitux®) está indicado en el cáncer colorrectal metastático que exprese el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), con gen KRAS de tipo natural: en combinación con quimioterapia o en monoterapia en aquellos pacientes en los que haya fracasado el tratamiento con oxaliplatino e irinotecán y que no toleren el irinotecán.

En el dossier de la EMA se incluyen 5 ensayos en combinación con otros antineoplásicos y un ensayo en monoterapia. De los ensayos en combinación, uno mostró una mejora en la supervivencia de 3,5 meses (23,5 frente a 20,0 meses, p<0,01) en pacientes que mostraban el gen KRAS de tipo natural. No se observaron diferencias en la población con el gen KRAS mutante. En otros dos ensayos no se observó beneficio alguno en supervivencia total en los pacientes con el gen KRAS de

tipo natural y en los dos estudios restantes tampoco se obtuvieron diferencias respecto al placebo. En estos dos últimos ensayos no se ofrece información diferenciada según los pacientes presentaran o no el gen KRAS[65].

En los ensayos publicados en revistas médicas los resultados son contradictorios. Entre los estudios que evalúan la presencia del gen KRAS natural, dos de ellos no muestran diferencias significativas en supervivencia total entre el cetuximab y placebo[66,67]. Por otro lado, hay dos ensayos en los que el grupo de pacientes con el gen KRAS natural presentan una mejor respuesta a cetuximab, estadísticamente significativa, aunque de modesta magnitud. Aumento de la supervivencia total de 3,3 meses (23,5 frente a 20,0 meses)[68] y de 4,7 meses (9,5 frente a 4,8 meses)[69]. En este último ensayo el cetuximab se empleó en monoterapia. En un ensayo en el que no se determinó la presencia o no del gen KRAS, no se observaron diferencias en supervivencia total entre el cetuximab y el placebo[70].

Agencias reguladoras y aprobaciones polémicas de indicaciones

Erlotinib y cáncer de páncreas metastático

El erlotinib (Tarceva®) está indicado en el tratamiento del cáncer de páncreas metastático en combinación con gemcitabina. En Julio de 2006 la EMA rechazó la autorización de erlotinib en esta indicación por considerar que los efectos adversos del fármaco no compensaban su limitada eficacia. A instancias del laboratorio, la EMA celebró una reunión extraordinaria con un panel de expertos diferentes y finalmente se aprobó la indicación. Tres de los cuatro expertos que componían este grupo tenían importantes vínculos con la compañía farmacéutica propietaria del erlotinib[71,72,73].

Bevacizumab y cáncer de mama

En Diciembre de 2007 se presentó a la FDA un ensayo de bevacizumab en cáncer de mama. La variable principal era la supervivencia total (en la que no se encontraron diferencias frente a placebo), pero se cambió, a instancias de la compañía farmacéutica y con el beneplácito de la FDA, por la supervivencia libre de progresión (en la que sí se observaron diferencias a favor del bevacizumab). La FDA aprobó la indicación en cáncer de mama por el procedimiento acelerado y la EMA procedió de forma similar.

Se realizaron dos ensayos adicionales para definir mejor los supuestos efectos beneficiosos del fármaco en esta indicación, pero en los dos casos no se encontraron diferencias respecto del placebo ni en la supervivencia libre de progresión ni en la supervivencia total. La FDA retiró la indicación mientras que la EMA ha mantenido su autorización de uso en asociación con paclitaxel, aunque ha retirado la indicación en asociación con docetaxel[74,75,76,77].

Panitumumab y cáncer colorrectal

El panitumumab (Vectibix®) está indicado en momoterapia para el tratamiento del cáncer colorrectal metastático que exprese EGFR con KRAS no mutado, tras el fracaso de regímenes de quimioterapia que contengan fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecán.

En el dossier de la EMA hay dos ensayos abiertos para justificar la indicación aprobada[78]. En uno de ellos, el uso de panitumumab en pacientes que habían fracasado al tratamiento con oxaliplatino e irinotecan se asoció con un aumento del tiempo libre de progresión en 2 meses (16 frente a 8 semanas) en los pacientes con gen KRAS natural[77,79]. Desafortunadamente no se encontraron mejoras en la supervivencia total. El otro ensayo también evaluó la eficacia del panitumumab en asociación a oxaliplatino, irinotecan y bevacizumab, pero esta vez como primera línea de tratamiento. El estudio fue suspendido tras un análisis intermedio en el que se observó que el tiempo libre de progresión fue menor en el grupo panitumumab [10,0 frente a 11,4 meses (panitumumab y placebo, respectivamente)]. También se registró una mayor tendencia a la mortalidad en el grupo en tratamiento con el fármaco en estudio, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas [supervivencia total = 19,4 frente a 24,5 meses (panitumumab y placebo, respectivamente)]. Los autores que publicaron este ensayo concluyen que la adición de panitumumab incrementa la toxicidad y disminuye el tiempo libre de progresión, por lo que no se recomienda en la práctica clínica[77,80]. La EMA hace constar en su informe que se seguirá estudiando la relación beneficio/riesgo de este fármaco a la vez que le concede la indicación.

Sin embargo, la indicación no ha sido revisada a fecha de hoy y se han concedido dos nuevas indicaciones como son el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal metastático con gen KRAS natural: en primera línea de tratamiento con la combinación de antineoplásicos FOLFOX; en segunda línea en combinación con FOLFIRI en pacientes que hayan recibido en primera línea quimioterapia con fluoropirimidinas (excluido irinotecan).

La propia EMA dice en su informe que “aunque los beneficios son relativamente pequeños, el panitumumab, en combinación con quimioterapia, podría

beneficiar a ciertos pacientes y la toxicidad puede ser manejada adecuadamente". A la hora de determinar qué pacientes podrían beneficiarse del tratamiento, simplemente afirma que "el comité decidió que los prescriptores están en mejor posición para juzgarlo en base a las características individuales de los pacientes"[81].

Estas dos indicaciones se fundamentan en sendos ensayos clínicos en pacientes con cáncer colorrectal metastático con gen KRAS natural. En uno de ellos, el panituzumab se estudió como terapia añadida a FOLFOX4 y aumentó el tiempo libre de progresión en 1,6 meses (9,6 frente a 8,0 meses). No consiguió aumentar la supervivencia total respecto al placebo[82]. En el otro, el tiempo libre de progresión en 2 meses (5,9 frente a 3,9 meses). En este estudio tampoco se consiguió aumentar la supervivencia total respecto al placebo[83]. Otros dos ensayos posteriores muestran que el fármaco tiene una eficacia similar al placebo en el aumento de la supervivencia total[84,85].

Gefitinib y cáncer de pulmón

El gefitinib (Iressa®) fue aprobado en 2003 para el cáncer de pulmón de células no microcíticas en base al procedimiento acelerado. Posteriormente se realizaron 4 ensayos en fase II. En uno de ellos, no se encontraron diferencias en supervivencia frente a placebo. En otros dos frente a docetaxel, no pudo demostrar la no inferioridad y los evaluadores de la EMA no descartan que el docetaxel sea mejor que el gefitinib. El cuarto ensayo tiene un diseño cruzado que no permite obtener datos de supervivencia fiables. Con estas evidencias, la FDA retiró la indicación al gefitinib[36] mientras que la EMA la mantiene en la actualidad[37].

Seguridad

Los fármacos biológicos, al igual que los demás antineoplásicos, suelen causar muchas reacciones adversas, entre las que cabe destacar: neutropenia, trombocitopenia, anemia, anorexia, insomnio, dolor de cabeza alteraciones oculares, hemorragias, problemas gástricos, elevación transaminasas o problemas cutáneos.

Algunos de estos problemas pueden resultar mortales, como es el caso de la leucoencefalopatía multifocal por rituximab[38,39]. Por ello, debe valorarse adecuadamente el beneficio/riesgo de la intervención y notificar las reacciones adversas al centro de farmacovigilancia.

En la tabla 2 se describen otros efectos adversos relevantes de los medicamentos abordados en este artículo.

Algunos han supuesto una mejora significativa pero muchos otros tienen una eficacia cuestionable en supervivencia global

Aspectos económicos

El impacto económico de estos medicamentos es muy considerable. En Navarra, con una población aproximada de 600.000 habitantes, el gasto público en agentes biológicos para el cáncer ronda los 8 millones de euros anuales. En los últimos cinco años se ha cuadruplicado el número de pacientes en tratamiento (de 200 a 800 al año, aproximadamente). El coste por paciente en los tres últimos años ha experimentado un descenso, probablemente debido, al menos en parte, a las bajadas de precios de los medicamentos aprobadas por el gobierno (tabla 3).

Reflexiones finales

Desde la década de los 80 se están desarrollando medicamentos biotecnológicos en el campo de la oncología que cuentan con mecanismos de acción novedosos respecto a la quimioterapia empleada hasta la fecha. Ello ha hecho albergar esperanzas de que el tratamiento farmacológico del cáncer pudiera dar un importante paso hacia delante. Algunos de estos fármacos han demostrado ser un avance considerable y muchos pacientes se están beneficiando de ello. Este el caso del imatinib en la leucemia mieloide crónica, el cetuximab en el cáncer localmente avanzado de células escamosas de cabeza y cuello, el trastuzumab en los casos de cáncer de mama metastático o el rituximab en pacientes con linfoma no Hodgkin.

Sin embargo, no es oro todo lo que reluce. La mayoría de los fármacos comercializados han sido aprobados de forma acelerada en base a variables intermedias (tiempo libre de progresión, respuesta global, etc.) que, en muchas ocasiones, no se correlacionan con un aumento de la supervivencia de los pacientes. Sería justificable emplear estas variables en casos de ensayos clínicos durasen muchos años, normalmente por una lenta evolución del tumor, y siempre y cuando se demostrase una inequívoca correlación con la su-

Tabla 2. Efectos adversos más relevantes de distintos medicamentos biotecnológicos oncológicos.

FÁRMACO	EFECTOS ADVERSOS
Alemtuzumab[38]	Infecciones muy graves o fatales. Se recomienda investigar la posible presencia de tuberculosis latente y considerar la profilaxis ante gérmenes oportunistas. Reacciones muy graves relacionadas con la infusión, mielodepresión muy grave y toxicidad hematológica muy grave. En pacientes con cardiopatía isquémica se ha observado hipotensión, infartos y paro cardiaco asociados a la perfusión.
Bevacizumab[40]	Perforación intestinal, fístula y absceso intraabdominal. No iniciar el tratamiento hasta 28 días después de la cirugía. Contraindicado en pacientes con cáncer colorrectal y en casos de hemorragia o hemoptisis.
Cetuximab[7]	Disnea (25%) en estadios terminales de cáncer colorrectal, hipersensibilidad (1-10%), reacciones de piel y subcutáneas (>10%).
Dasatinib[15]	Problemas cardiovasculares (insuficiencia cardiaca, disfunción de ventrículo izquierdo, hipertensión pulmonar, infarto de miocardio y disfunción diastólica).
Erlotinib[19]	Perforación digestiva (evitar el uso concomitante de AINE o corticoides), alteraciones cutáneas (ampollas, vesículas, descamación y trastornos oculares (ulceración o perforación corneal)
Gefitinib[86]	Disnea (15%), infecciones de vías respiratorias bajas (10%), neurotoxicidad (10%), rash o acné (50%)
Imatinib[5]	Epistaxis, disnea, incremento de las transaminasas, dermatitis, edema, erupción exantemática, espasmo muscular y calambres.
Lapatinib[28]	Hiperbilirrubinemia y hepatotoxicidad (1-10%), disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (2%) que es asintomática en la mayoría de los pacientes y se resuelve en un 60% de los casos al suspender el fármaco. Reacciones cutáneas: erupciones exantemáticas (30%), síndrome mano-pie (50%).
Nilotinib[20]	Cardiovasculares (1-10%): palpitaciones, aumento del intervalo QT, hipertensión arterial y sofocos; poco frecuentes (0,1-1%): insuficiencia cardiaca, angina de pecho, fibrilación auricular, derrame pericárdico, enfermedad coronaria, cardiomegalia, soplos, bradicardia, crisis hipertensivas y hematoma; alteraciones dermatológicas (>10%).
Panitumumab[77]	Disnea y tos (>10%), reacciones alérgicas y dermatológicas (>10%).
Rituximab[15]	Reacciones relacionadas con la infusión, cardiovasculares (1-10%): infarto, arritmias, fibrilación auricular, taquicardia; necrolisis epidérmica tóxica, perforación gastrointestinal, alteraciones hematológicas, reactivación de hepatitis B, síndrome de lisis tumoral, leucoencefalopatía multifocal progresiva, bronquiolitis obliterante, neumonitis, otras infecciones.
Sorafenib[31]	Reacción cutánea mano-pie (20%), erupción exantemática (30%), hipertensión arterial (10%).
Sunitinib[36]	Hipertensión (15%), disminución de la fracción de eyección del VI del 20%. Si hay clínica de insuficiencia cardiaca, suspender el sunitinib; si no hay clínica pero la fracción de eyección es <50% y >20% por debajo del nivel basal, suspender o reducir la dosis. Puede producir prolongación del QT, bradicardia o arritmia
Temsirolimus[39]	Disnea (30%), lumbalgia, dolor muscular (>10%), dolor precordial tipo anginoso (>10%), hipertensión arterial, tromboembolismo venoso (1-10%), hiperglucemia, dislipemia, hipopotasemia, infecciones (>10%), incremento de las transaminasas (1-10%).
Trastuzumab[12]	Dolor osteomuscular o mialgia (>10%), erupciones exantemáticas (>10%), cardiovasculares (vasodilatación, taquicardia supraventricular, hipotensión, síntomas de insuficiencia cardiaca) (1-10%), edema (1-10%), hepatotoxicidad.

Tabla 3. Gasto en medicamentos biotecnológicos oncológicos en Navarra.

	2007	2008	2009	2010	2011*
Trastuzumab	1.612.990	1.819.577	1.377.245	1.573.518	1.596.276
Bevacizumab	407.762	998.149	1.460.158	1.764.368	1.422.398
Cetuximab	329.987	697.972	816.967	753.370	1.191.709
Rituximab	514.761	643.045	909.982	1.009.533	934.390
Imatinib	30.789	470.347	930.834	887.303	800.800
Sunitinib	11.190	355.376	537.030	876.796	785.534
Sorafenib	47.996	44.304	70.148	69.222	318.213
Erlotinib	14.089	168.760	390.544	409.969	287.539
Milotinib	0	37.526	86.309	231.158	203.002
Gefitinib	0	0	0	65.252	70.559
Panitumumab	0	16.642	31.619	59.576	66.532
Lapatinib	0	23.664	164.560	122.787	57.484
Temsirolimus	0	30.374	39.865	23.049	33.565
Alemtuzumab	3.662	0	44.390	5.947	11.804
Dasatinib	7.355	99.293	15.010	18.763	4.614
Total	2.980.551	5.405.028	6.874.662	7.870.612	7.784.418
Nº pacientes tratados	**215**	**415**	**575**	**675**	**809**
Coste medio por paciente	**13.863**	**13.024**	**11.956**	**11.660**	**9.618**

(*) Datos enero-octubre extrapolados al año completo.

pervivencia total. Desafortunadamente, la realidad es que se están utilizando sin que se cumplan ninguno de estos dos requisitos. Habitualmente se emplean como argumento para aprobar medicamentos en oncología sin necesidad de demostrar ninguna ventaja clínica objetiva.

Además de la dudosa capacidad de estimar la supervivencia total que tienen las variables intermedias, debemos mencionar que su medición suele estar sujeta a cierta subjetividad. De hecho, en los ensayos en los que los resultados obtenidos por los investigadores se contrastan con una evaluación de los mismos por un panel de expertos independientes, suele ser habitual encontrar notables diferencias. Ello nos hace dudar todavía más sobre la exactitud y veracidad de los hallazgos basados en resultados de variables intermedias, especialmente cuando su magnitud es pequeña. Evidentemente esto no es así en variables consistentes como la supervivencia total.

Junto con el uso de variables intermedias, las agencias reguladoras están autorizando muchos medicamentos en oncología en base a estudios realizados con muy pocos pacientes, de corta duración, en ocasiones abiertos y en fase II, y con resultados muy cuestionables clínicamente. No es de extrañar que, en ocasiones, los resultados de los ensayos pivotales utilizados para aprobar la indicación de un medicamento no puedan ser confirmados en estudios posteriores o que sus resultados sean peores que los descritos en los mencionados ensayos pivotales. Este es el caso del sorafenib en el cáncer de riñón o del bevacizumab en el cáncer colorrectal, por poner algún ejemplo. Podríamos debatir sobre si un medicamento que prolonga la vida de un paciente durante uno o dos meses adicionales debe ser aprobado o financiado públicamente. Pero todavía es más desconcertante el comprobar que muchos medicamentos que no mejoran la supervivencia total reciben la aprobación de las agencias reguladoras y nos cuestan una auténtica fortuna a los sistemas públicos de salud y a los pacientes particulares.

A todo ello hay que sumar las actuaciones polémicas de las agencias reguladoras más importantes como la EMA o la FDA, que han aprobado algunos fármacos con datos de eficacia cuestionables, incluso en variables clínicamente irrelevantes, o cuando la relación beneficio/riesgo no aconseja el uso del medicamento.

Es cierto que el paciente oncológico es especial, que normalmente siente que su vida está amenazada y que existe una sensibilidad especial en nuestra sociedad hacia el mundo de la oncología. Sin embargo, no debemos perder el sentido común y el rigor científico. Quizás convenga recordar un reciente episodio de la oncología médica. A mediados de los 90 se puso de moda la quimioterapia intensiva con transplante de médula ósea para el cáncer de mama avanzado, en lugar del tratamiento convencional. Con el tiempo dejó de utilizarse al comprobar que ocasionaba un 3-5% de muertes relacionadas con el tratamiento, una elevada morbilidad (infecciones y mucositis gra-

ves), su eficacia en la práctica clínica era inexistente y los costes del tratamiento muy elevados[90].

Quizás haya llegado el momento de exigir más rigor científico en la aprobación y utilización de los medicamentos oncológicos. Además, tarde o temprano, tendrá que abordarse la cuestión de hasta dónde podemos o queremos financiar, con cargo a fondos públicos, los medicamentos oncológicos que no aportan ventajas claras en términos de supervivencia, tal como sucede en otros sistemas como el NHS británico.

Conclusiones

Algunos medicamentos biotecnológicos han demostrado ser útiles en el tratamiento del cáncer. Sin embargo, la mayor parte de ellos tienen una eficacia cuestionable, presentan efectos adversos considerables y son muy caros.

Es conveniente actuar con más rigor científico a la hora de autorizar o retirar la autorización de estos medicamentos.

El sistema sanitario público debería plantearse la financiación selectiva de estos medicamentos.

Bibliografía

1. Dancey J and Sausville EA. Issues and progress with protein kinase inhibitors for cancer treatment. Nature 2003;2:296-313.
2. Harris M. Monoclonal antibodies as therapeutic agents for cancer. Lancet Oncol 2004;5:292-302.
3. McCain JA. The ongoing evolution of endpoints in oncology. Managed Care 2010;19(5):S1-S11.
4. Angell M. Just How Innovative Is This Industry? In: Angell M, editor. The Truth About the Drug Companies. How they deceive us and what to do about it. 1st ed. New York: Random House;2004. p. 62-65.
5. Glivec®. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Committee for Propietary Medicinal Products (CPMP). European Public Assessment Report (EPAR): Glivec®. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000406/WC500022203.pdf
6. Roy L, Ile Guilhot J, Krahnke T, Guerci-Bresle r A, Druker BJ, Larson RA, et al. Survival advantage from imatinib compared with the combination interferon-plus cytarabine in chronic-phase chronic myelogenous leukemia: historical comparison between two phase 3 trials. Blood. 2006; 108:1478-1484.
7. Erbitux®. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Committee for Propietary Medicinal Products (CPMP). European Public Assessment Report (EPAR): Erbitux®. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000558/WC500029113.pdf
8. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Cohen RB, Jones CU, Sur RK, et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. Lancet Oncol. 2010;11(1):21-8.
9. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med. 2006;354(6):567-78.
10. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kawecki A, Rottey S, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. N Engl J Med. 2008;359(11):1116-27.
11. Burtness B, Goldwasser MA, Flood W, Mattar B, Forastiere AA; Eastern Cooperative Oncology Group. Phase III randomized trial of cisplatin plus placebo compared with cisplatin plus cetuximab in metastatic/recurrent head and neck cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group study. J Clin Oncol. 2005;23(34):8646-54. Erratum in: J Clin Oncol. 2006;24(4):724.
12. Herceptin®. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Committee for Propietary Medicinal Products (CPMP). European Public Assessment Report (EPAR): Herceptin®. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000278/WC500049816.pdf
13. Pérez EA, Romond EH, Suman VJ, Jeong JH, Davidson NE, Geyer CE, et al. Four-year follow up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable hu-

man epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: joint analysis of data from NCCTG N9831 and NSABP B-31. J Clin Oncol 2011;29, doi:10.1200/JCO.2011.35.0868

14. Yin W, Jiang Y, Shen Z, Shao Z, Lu J (2011). Trastuzumab in the adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer patients: a meta-analysis of published randomized controlled trials. PLoS ONE 6(6): e21030. doi:10.1371/journal.pone.0021030

15. Mabthera®. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Committee for Propietary Medicinal Products (CPMP). European Public Assessment Report (EPAR): Mabthera®. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000165/WC500025817.pdf

16. van Oers MH, Van Glabbeke M, Giurgea L, Klasa R, Marcus RE, Wolf M, et al. Rituximab maintenance treatment of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin's lymphoma: long-term outcome of the EORTC 20981 phase III randomized intergroup study. J Clin Oncol. 2010;28(17):2853-8.

17. Herold M, Haas A, Srock S, Neser S, Al-Ali KH, Neubauer A, et al. Rituximab added to first-line mitoxantrone, chlorambucil, and prednisolone chemotherapy followed by interferon maintenance prolongs survival in patients with advanced follicular lymphoma: an East German Study Group Hematology and Oncology Study. J Clin Oncol. 2007;25(15):1986-92.

18. Sprycel®. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Committee for Propietary Medicinal Products (CPMP). European Public Assessment Report (EPAR): Sprycel®. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_-Scientific_Discussion/human/000709/WC500056995.pdf

19. Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, Cortés J, Shah S, Ayala M, et al Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 2010;362:2260-70

20. Tasigna®. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Committee for Propietary Medicinal Products (CPMP). European Public Assessment Report (EPAR): Tasigna®. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000798/WC500034398.pdf

21. Kantarjian HM, Giles FJ, Bhalla KN, Pinilla-Ibarz J, Larson RA, Gattermann N, et al. Nilotinib is effective in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase after imatinib resistance or intolerance: 24-month follow-up results. Blood. 2011 Jan 27;117(4):1141-5

22. Joensuu H, Eriksson M, Hatrmann J, et al: Twelve versus 36 months of adjuvant imatinib (IM) as treatment of operable GIST with a high-risk of recurrence: Final results of a randomized trial (SS- GXVIII/AIO). J ClinOncol 29:5s, 2011 (suppl; abstr LBA1).

23. Tarceva®. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Committee for Propietary Medicinal Products (CPMP). European Public Assessment Report (EPAR): Tarceva®. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000618/WC500033991.pdf

24. Neal JW. The SATURN trial: the value of maintenance erlotinib in patients with non-small-cell lung cancer. Future Oncol 2010 Dec;6(12):1827-32.

25. Gaztemeier U, Pluzanska A, Szczesna A, Kaukel E, Roubec J, De Rosa F, et al. Phase III study of erlotinib in combination with cisplatin and gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: the Tarceva Lung Cancer Investigation Trial. J Clin Oncol 2007 Apr 20;25(12): 1545-52.

26. Herbst RS, Prager D, Hermann R, Fehrenbacher L, Johnson BE, Sandler A, 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 Sep 1;23(25):5892-9.

27. Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L, Cicenas S, Szczésna A, Juhász E, et al. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study. Lancet Oncol 2010 Jun;11(6):521-9.

28. Mok T, Wu YL, Au JS, Zhou C, Zhang L, Perng RP, et al. J Thorac Oncol 2010 Oct;5(10):1609-15. Efficacy and safety of erlotinib in 1242 East/South-East Asian patients with advanced non-small cell lung cancer.

29. Tyverb®. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Committee for Propietary Medicinal Products (CPMP). European Public Assessment Report (EPAR): Tyverb®. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000795/WC500044960.pdf

30. Cameron D, Casey M, Oliva C, Newstat B, Imwalle B, and Gever CE. Lapatinib plus capecitabine in women with HER-2-positive advanced breast cancer: final survival analysis of a phase III randomized trial. Oncologist 2010;15(9):924-34.

31. Cameron D, Casey M, Press M, Lindguist D, Pienkowski T, Romieu CG, et al. A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses. Breast Cancer Res Treat 2008; 112(3):533-43.

32. Nexavar®. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Committee for Propietary Medicinal Products (CPMP). European Public Assessment Report (EPAR): Nexavar®. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000690/WC500027707.pdf

33. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma. N Engl J Med 2008; 359:378-390.

34. Cheng AL, Kang YK, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, Kim JS, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Oncol. 2009 Jan;10(1):25-34.

35. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, et al. Advanced Clear-Cell Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med 2007; 356:125-134

36. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, et al. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: Final efficacy and safety results of the

phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. J Clin Oncol. 2009 Jul 10;27(20):3312-8

37. Sutent®. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Committee for Propietary Medicinal Products (CPMP). European Public Assessment Report (EPAR): Sutent®. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000687/WC500057733.pdf

38. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma.N Engl J Med. 2007;356(2):115-24.

39. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Oudard S, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2009;27(22):3584-90.

40. Torisel®. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Committee for Propietary Medicinal Products (CPMP). European Public Assessment Report (EPAR): Torisel®. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000799/WC500039915.pdf

41. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2007;356:2271-81

42. Mabcampath®. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Committee for Propietary Medicinal Products (CPMP). European Public Assessment Report (EPAR): Mabcampath®. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000353/WC500025264.pdf

43. Hillmen P, Skotnicki AB, Robak T, Jaksic B, Dmoszynska A, Wu J, et al. Alemtuzumab Compared With Chlorambucil As First-Line Therapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. J Clin Oncol. 2007;25(35): 5616-23.

44. Avastin®. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Committee for Propietary Medicinal Products (CPMP). European Public Assessment Report (EPAR): Avastin®. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000582/WC500029262.pdf

45. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, O'Dwyer PJ, Mitchell EP, Alberts SR, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200.J Clin Oncol. 2007 Apr 20;25(12): 1539-44

46. Kabbinavar FF, Hambleton J, Mass RD, Hurwitz HI, Bergsland E, Sarkar S. Combined analysis of efficacy: the addition of bevacizumab to fluorouracil/leucovorin improves survival for patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2005;23(16):3706-12.

47. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med. 2004 Jun 3;350(23): 2335-42.

48. Okines A, Puerto OD, Cunningham D, Chau I, Van Cutsem E, Saltz L, et al. Surgery with curative-intent in patients treated with first-line chemotherapy plus bevacizumab for metastatic colorectal cancer First BEAT and the randomised phase-III NO16966 trial. Br J Cancer. 2009;101(7):1033-8.

49. Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Hainsworth JD, Heim W, Berlin J, Holmgren E, et al. Bevacizumab in combination with fluorouracil and leucovorin: an active regimen for first-line metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2005;23(15):3502-8.

50. Stathopoulos GP, Batziou C, Trafalis D, Koutantos J, Batzios S, Stathopoulos J, et al. Treatment of colorectal cancer with and without bevacizumab: a phase III study. Oncology. 2010;78(5-6):376-81.

51. Tebbutt NC, Wilson K, Gebski VJ, Cummins MM, Zannino D, van Hazel GA, et al. Capecitabine, bevacizumab, and mitomycin in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the Australasian Gastrointestinal Trials Group Randomized Phase III MAX Study. J Clin Oncol. 2010;28(19):3191-8.

52. Tol J, Koopman M, Cats A, Rodenburg CJ, Creemers GJ, Schrama JG, et al. Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer. N Engl J Med. 2009;360(6):563-72.

53. Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. J Clin Oncol. 2008;26(12):2013-9.

54. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2006;355(24):2542-50. Erratum in: N Engl J Med. 2007;356(3):318.

55. Sandler A, Yi J, Dahlberg S, Kolb MM, Wang L, Hambleton J, Schiller J, et al. Treatment outcomes by tumor histology in Eastern Cooperative Group Study E4599 of bevacizumab with paclitaxel/carboplatin for advanced non-small cell lung cancer.J Thorac Oncol. 2010;5(9):1416-23.

56. Herbst RS, Ansari R, Bustin F, Flynn P, Hart L, Otterson GA, et al. Efficacy of bevacizumab plus erlotinib versus erlotinib alone in advanced non-small-cell lung cancer after failure of standard first-line chemotherapy (BeTa): a double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2011;377(9780):1846-54.

57. Mok TS, Hsia TC, Tsai CM, Tsang K, Chang GC, Chang JW, et al. Efficacy of bevacizumab with cisplatin and gemcitabine in Asian patients with advanced or recurrent non-squamous non-small cell lung cancer who have not received prior chemotherapy: a substudy of the Avastin in Lung trial. Asia Pac J Clin Oncol. 2011;7 Suppl 2:4-12.

58. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, Ramlau R, Gorbounova V, Hirsh V, et al. Overall survival with cisplatin-gemcitabine and bevacizumab or placebo as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: results from a randomised phase III trial (AVAiL). Ann Oncol. 2010;21(9):1804-9.

59. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, Ramlau R, Gor-

bounova V, Hirsh V, 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.

60. Bracarda S, Bellmunt J, Melichar B, Négrier S, Bajetta E, Ravaud A, et al. BJU Int. Overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma initially treated with bevacizumab plus interferon- 2a and subsequent therapy with tyrosine kinase inhibitors: a retrospective analysis of the phase III AVOREN trial. 2011; 107(2):214-9.

61. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, Stadler WM, Vaena DA, Archer L, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. J Clin Oncol. 2010;28(13):2137-43.

62. Escudier B, Bellmunt J, Négrier S, Bajetta E, Melichar B, Bracarda S, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): final analysis of overall survival. J Clin Oncol. 2010;28(13):2144-50.

63. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, Ravaud A, Bracarda S, Szczylik C, et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. Lancet. 2007;370(9605):2103-11.

64. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, Stadler WM, Vaena DA, Ou SS,et at. Bevacizumab plus interferon alpha compared with interferon alpha monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. J Clin Oncol. 2008;26(33):5422-8.

65. Erbitux®. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Committee for Propietary Medicinal Products (CPMP). European Public Assessment Report (EPAR): Erbitux®. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000558/WC500029113.pdf

66. Maughan TS, Adams RA, Smith CG, Meade AM, Seymour MT, Wilson RH, et al. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. Lancet. 2011 Jun 18;377(9783):2103-14.

67 Tol J, Koopman M, Cats A, Rodenburg CJ, Creemers GJ, Schrama JG, et al. Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer. N Engl J Med. 2009;360(6):563-72. Erratum in: N Engl J Med. 2010;363(26):2573.

68. Van Cutsem E, Köhne CH, Láng I, Folprecht G, Nowacki MP, Cascinu S, et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. J Clin Oncol. 2011;29(15):2011-9.

69. Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, O'-Callaghan CJ, Tu D, Tebbutt NC, et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. N Engl J Med. 2008;359(17):1757-65.

70. Sobrero AF, Maurel J, Fehrenbacher L, Scheithauer W, Abubakr YA, Lutz MP, et al. EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2008 May 10;26(14):2311-9.

71. European Medicines Agency "Questions and answers on the change to the marketing authorisation for Tarceva" 14 December 2006: 2 pages.

72. European Medicines Agency "Lettre à la revue Prescrire" 29 June 2007:12 pages.

73. Prescrire editorial staff. Experts and conflicts of interest. Prescrire International 2008(17);93:2,6

74. Questions and answers on the review of Avastin (bevacizumab) in the treatment of metastatic breast cancer EMA/CHMP/804031/2010. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2010/12/WC500099939.pdf

75. D'Agostino RB. Changing end poits in breast-cancer drug approval – the Avastin story. N Engl J Med 2011; 365:e2

76. Carpenter D, Kesselheim AS, and Joffe S. Reputation and precedent in the bevacizumab decision. N Engl J Med 2011; 365:e3

77. Jones A and Ellis P. Potential withdrawal of bevacizumab for the treatment of breast cancer. BMJ 2011; 343:d4946

78. Vectibix®. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Committee for Propietary Medicinal Products (CPMP). European Public Assessment Report (EPAR): Vectibix®. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000741/WC500047707.pdf

79. Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, Humblet Y, Hendlisz A, Neyns B, et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2007;25(13):1658-64.

80. Hecht JR, Mitchell E, Chidiac T, Scroggin C, Hagenstad C, Spigel D, et al. A randomized phase IIIB trial of chemotherapy, bevacizumab, and panitumumab compared with chemotherapy and bevacizumab alone for metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2009; 27(5):672-80.

81. Vectibix®. Questions and answers. Positive opinion on the change to the marketing authorisation for Vectibix (panitumumab). Outcome of re-examination. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Committee for Propietary Medicinal Products (CPMP). European Public Assessment Report (EPAR): Vectibix®. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2011/06/WC500108022.pdf

82. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. J Clin Oncol. 2010;28(31):4697-705.

83. Peeters M, Price TJ, Cervantes A, Sobrero AF, Ducreux M, Hotko Y, et al. Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-

line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2010;28(31):4706-13.

84. Amado RG, Wolf M, Peeters M, Van Cutsem E, Siena S, Freeman DJ, et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2008;26(10):1626-34.

85. Gibson TB, Ranganathan A, and Grothey A. Randomized phase III trial results of panitumumab, a fully human anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody, in metastatic colorectal cancer. Clin Colorectal Cancer. 2006 May;6(1):29-31.

86. FDA ALERT [6/2005]. Information for Healthcare Professionals: Gefitinib (marketed as Iressa). Available at, http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm110476.htm (last accessed 03/10/2011)

87. Iressa®. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Committee for Propietary Medicinal Products (CPMP). European Public Assessment Report (EPAR): Iressa®. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001016/WC500036361.pdf

88. Pelosini M, Focosi D, Rita F, Galimberti S, Caracciolo F, Benedetti E, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy: reporto f three cases in HIV-negative hematological patients and review of literature. Ann Hematol 2008;87(5):405-12.

89. Carson KR, Focosi D, Major EO, Petrini M, Richey EA, West DP, et al. Monoclonal antibody-associated progressive multifocal leucoencephalopathy in patients treated with rituximab, natalizumab, and efalizumab: a Review from the Research on Adverse Drug Events and Reports (RADAR) Project. Lancet Oncol 2009;10(8):816-24.

90. Espinosa E, González M y Chacón I. El caso Bezwoda: un fraude en la investigación oncológica. Consecuencias y algunas reflexiones. Med Clin (Barc) 2000;114(19):737-9.

Servicio Navarro de Salud
Osasunbidea

ISSN
1138-1043

DEPÓSITO LEGAL
NA-1263/1997

INFORMACIÓN Y SUSCRIPCIONES
Servicio Navarro de Salud / Osasunbidea
Plaza de la Paz, s/n
31002 Pamplona
T 848429047
F 848429010

E-mail
farmacia.atprimaria@cfnavarra.es

COMITÉ DE REDACCIÓN

Presidenta
Cristina Ibarrola Guillén

Vocales
Cristina Agudo Pascual
Mª José Ariz Arnedo
Miguel Ángel Imízcoz Zubicaray
Jesús Arteaga Coloma
Idoia Gaminde Inda
Mª Mar Malón Musgo
Rodolfo Montoya Barquet
Javier Gorricho Mendívil
Javier Elizondo Armendáriz
Javier Lafita Tejedor

Coordinador
Juan Erviti López

WEB
www.bit.navarra.es