

## Investigación original

# Lecciones de la enfermedad pulmonar intersticial producida por gefitinib en Japón: Problemas en la aprobación, la farmacovigilancia, y procedimientos en la toma de decisiones reguladoras

## Lessons from gefitinib-induced interstitial lung disease in Japan: Problems in approval, pharmacovigilance, and regulatory decision-making procedures

Tsutomu NISHIMURA, Harue TADA, Masatsugu NAKAGAWA, Satoshi TERAMUKAI,

### RESUMEN\*

Objetivo: Identificar los problemas en el registro, farmacovigilancia y toma de decisiones post-registro relativas al gefitinib y proponer contramedidas para prevenir futuros problemas producidos por medicamentos en Japón.

Métodos: Revisamos intensamente los informes sobre gefitinib publicados durante el periodo 2000 a 2006 por las agencias reguladoras, el fabricante de medicamentos que contenían gefitinib, grupos de ensayos clínicos sobre medicamentos anti-cáncer, y una sociedad científica.

Resultados: Identificamos los siguientes problemas principales en la aprobación, farmacovigilancia y proceso de toma de decisiones reguladoras: 1) los resultados de los estudios en animales y los ensayos clínicos pre-comercialización y los informes de reacciones adversas de otros países no se reflejaron correctamente en las fichas técnicas; 2) se expandieron las indicaciones del medicamento sin una estricta evaluación de la validez externa de los ensayos clínicos pre-comercialización; y 3) a pesar de que se comunicaron espontáneamente reacciones adversas graves de ILD, no se realizó inmediatamente una vigilancia post-comercialización bien diseñada.

Conclusiones: Proponemos un registro obligatorio de todos los usuarios de medicamentos y vigilancia (p.e. un estudio retrospectivo de resultados) como una de las soluciones racionales para evitar futuros sufrimientos producidos por medicamentos en Japón.

**Palabras clave:** Gefitinib. Vigilancia de productos, post-comercialización. Enfermedades pulmonares, intersticiales. Toma de decisiones, organizativas. Japón.

### RESUMEN

Objective: The objective of this study was to identify problems in the approval, pharmacovigilance, and post-approval regulatory decision-making procedures involving gefitinib and to propose countermeasures to prevent further drug-induced suffering in Japan in the future.

Methods: We comprehensively reviewed reports regarding gefitinib published during the period from 2000 to 2006 by regulatory agencies, the manufacturer of the gefitinib-containing drug, cancer clinical study groups, and a scientific society.

Results: We identified the following major problems in the approval, pharmacovigilance, and regulatory decision-making procedures: 1) the results of animal experiments and pre-marketing clinical trials, and reports of adverse drug reactions from other countries were not properly reflected in the label; 2) indications for the drug were expanded without strict evaluation of the external validity of pre-marketing clinical trials; and 3) despite many serious cases of interstitial lung disease (ILD) being spontaneously reported, well-designed post-marketing surveillance was not immediately performed.

Conclusions: We propose a mandatory total registry of all drug users and surveillance (i.e. a prospective outcome study) as one of the rational solutions for preventing further drug-induced suffering in Japan.

**Keywords:** Gefitinib. Product surveillance, postmarketing. Lung diseases, interstitial. Decision making, organizational. Japan.

## (Español)

### INTRODUCCIÓN

Gefitinib es un medicamento molecular oral contra el cáncer que dirige el factor de crecimiento epidérmico del factor del crecimiento receptor (EGFR) en células tumorales. A partir de noviembre de 2005, el gefitinib había sido aprobado para la venta en 36 países además de Japón.<sup>1</sup> En Japón, el 5 de julio de 2002, fue aprobado para el

\* Tsutomu NISHIMURA. Diseño y gestión de Ensayos clínicos, Translational Research Center, Hospital Universitario de Kyoto Hospital, Kyoto, (Japón).  
Harue TADA. Diseño y gestión de Ensayos clínicos, Translational Research Center, Hospital Universitario de Kyoto Hospital, Kyoto, (Japón).  
Masatsugu NAKAGAWA. Diseño y gestión de Ensayos clínicos, Translational Research Center, Hospital Universitario de Kyoto Hospital, Kyoto, (Japón).  
Satoshi TERAMUKAI. Diseño y gestión de Ensayos clínicos, Translational Research Center, Hospital Universitario de Kyoto Hospital, Kyoto, (Japón).  
Shigeyuki MATSUI. Farmacoepidemiología, Escuela de Salud Pública, Universidad de Kyoto, Kyoto, (Japón).  
Masanori FUKUSHIMA. Diseño y gestión de Ensayos clínicos, Translational Research Center, Hospital Universitario de Kyoto Hospital, Kyoto, (Japón).

tratamiento de cáncer de pulmón avanzado de células no pequeñas (NSCLC) vía proceso acelerado de la aprobación por la agencia reguladora, el ministerio de salud, trabajo y bienestar (MHLW), antes de la aprobación en cualquier otro país. La base para la aprobación era principalmente la alta tasa de respuesta (26.5%) encontrada en la fase II de ensayo en japoneses.<sup>2</sup> En el plazo de cuatro meses de aprobación, sin embargo, 66 muertes debido a la enfermedad intersticial de pulmón (ILD) incluyendo pulmonía intersticial habían sido divulgadas en informes espontáneos en Japón.<sup>3</sup> La tabla 1 demuestra la frecuencia en un cierto plazo de casos de ILD y de muertes relacionadas con ILD después de la aprobación. A partir de diciembre de 2004, el registro obligatorio total ha tratado a aproximadamente 44.000 pacientes en Japón desde que la aprobación del gefitinib y a partir de marzo de 2006 el número total de muertes relacionadas con ILD alcanzaron 643.<sup>4,5</sup> La incidencia de ILD y muerte de ILD relacionada con el gefitinib fueron identificados el 5,8% y 2,3%, respectivamente y la vigilancia de todos los usuarios del medicamento (vigilancia obligatoria total) que fue conducido por AstraZeneca de junio de 2003 al marzo de 2004 en Japón.<sup>6</sup> Además de Japón, los datos fueron en resumen seguidos por Evans.<sup>7</sup> De los 44.000 pacientes, el 0,33% desarrollo neumonitis y el 0,1% desarrollo neumonitis mortal. Como parte del programa ampliado de acceso (EAP) en USA, 24.000 pacientes recibieron el gefitinib antes de su

aprobación del FDA. La Neumonitis ocurrió en 0.36% de los pacientes y neumonitis mortal en 0.06%. Porcentajes similares fueron observados en el EAP conducido a través del resto del mundo (14.500 pacientes), con un 0,35% de pacientes que desarrollaron neumonitis y 0,06% que desarrollaron neumonitis mortal. Globalmente, ha habido por lo menos 80.000 pacientes tratados con el gefitinib; el 1% de estos pacientes desarrollaron neumonitis intersticial y 0,37% desarrollaron neumonitis intersticial mortal. Los datos de la autopsia de casos de la neumonitis mortal son limitados (aproximadamente el 3% de casos). En esos casos examinados, los pulmones fueron caracterizados por un daño alveolar difuso. En Japón, la incidencia del 5,8% de ILD y el 2,3% de ILD mortal relacionado con el gefitinib habían llegado a ser un problema social serio. La etiqueta del gefitinib fue revisada siete veces en los 18 meses después de la aprobación del medicamento,<sup>8</sup> pero fundamentalmente revisiones relacionadas solamente con los datos divulgados antes de la aprobación. En julio de 2004, la familia de un paciente que había muerto de ILD supuestamente asociado al gefitinib archivó un pleito contra el gobierno y AstraZeneca, el fabricante del gefitinib, demandando que el paciente había sufrido de las reacciones adversas del medicamento (ADR). A pesar de que la etiqueta fue revisada numerosas veces, a partir de marzo de 2006, aproximadamente 10 muertes por ILD relacionado con el gefitinib todavía eran divulgadas cada mes en Japón.<sup>5</sup>

Tabla 1. ILD criterio diagnostico <sup>6</sup>	
CRITERIO DE IMAGEN	
Hallazgo que indica, indica la posibilidad de, o no rige la posibilidad de, ILD o neumonía intersticial	
	Bilateral o unilateral, no-segmentario
	Opacidad en vidrio esmerilado
	Consolidación
	Opacidad reticular
	Imagen bilateral extensivo centrilobular
	Imagen bilateral segmentaria
Hallazgo que indica la ausencia de ILD o neumonía intersticial (otra enfermedad pulmonar o evento adverso)	
	Imagen segmentaria (localmente limitada)
	Imagen bronquial (localmente limitada)
	Mejora de la imagen por tratamiento con agentes antibacterianos
	Solo imagen en un área iluminada
	Imagen cardiaca aumentada
	Análisis de ventilación/perfusión pulmonar positivo (V/Q) de embolia pulmonar
	Progresión del cáncer (derrame pleural, carcinomatosis linfangiosis y agrandamiento del foco primario en el pulmón)
Imposible de evaluar	
	Falta de información de imagen
	Calidad de imagen pobre
CRITERIO DIAGNOSTICO CLINICO	
Hallazgo que indica, indica la posibilidad de, o no rige la posibilidad de, ILD o neumonía intersticial	
	LDH, SP-A, SP-D y KL-6 elevado
	Tratar efectivamente por esteroides
	Cultura negativa para patógenos
	Diagnostico agudo de lesión pulmonar o ILD en biopsia de pulmón o examinación de tejido recogido de la autopsia
Hallazgo que indica la ausencia de ILD o neumonía intersticial (otra enfermedad pulmonar o evento adverso)	
	Tratar efectivamente por agentes antibacterianos
	Detección de patógenos en sangre o esputo expectorado
	Mejora de la imagen por tratamiento con agentes antibacterianos
	Signos de deficiencia cardiaca
	Hallazgo de embolia pulmonar
	Sin diagnostico de lesión pulmonar agudo o ILD en biopsia de pulmón o examinación de tejido recogido de la autopsia
	Alivio espontáneo tomando pastillas de 250mg. de Iressa
Imposible de evaluar	
	Sin datos clínicos para verificar ILD o neumonía intersticial

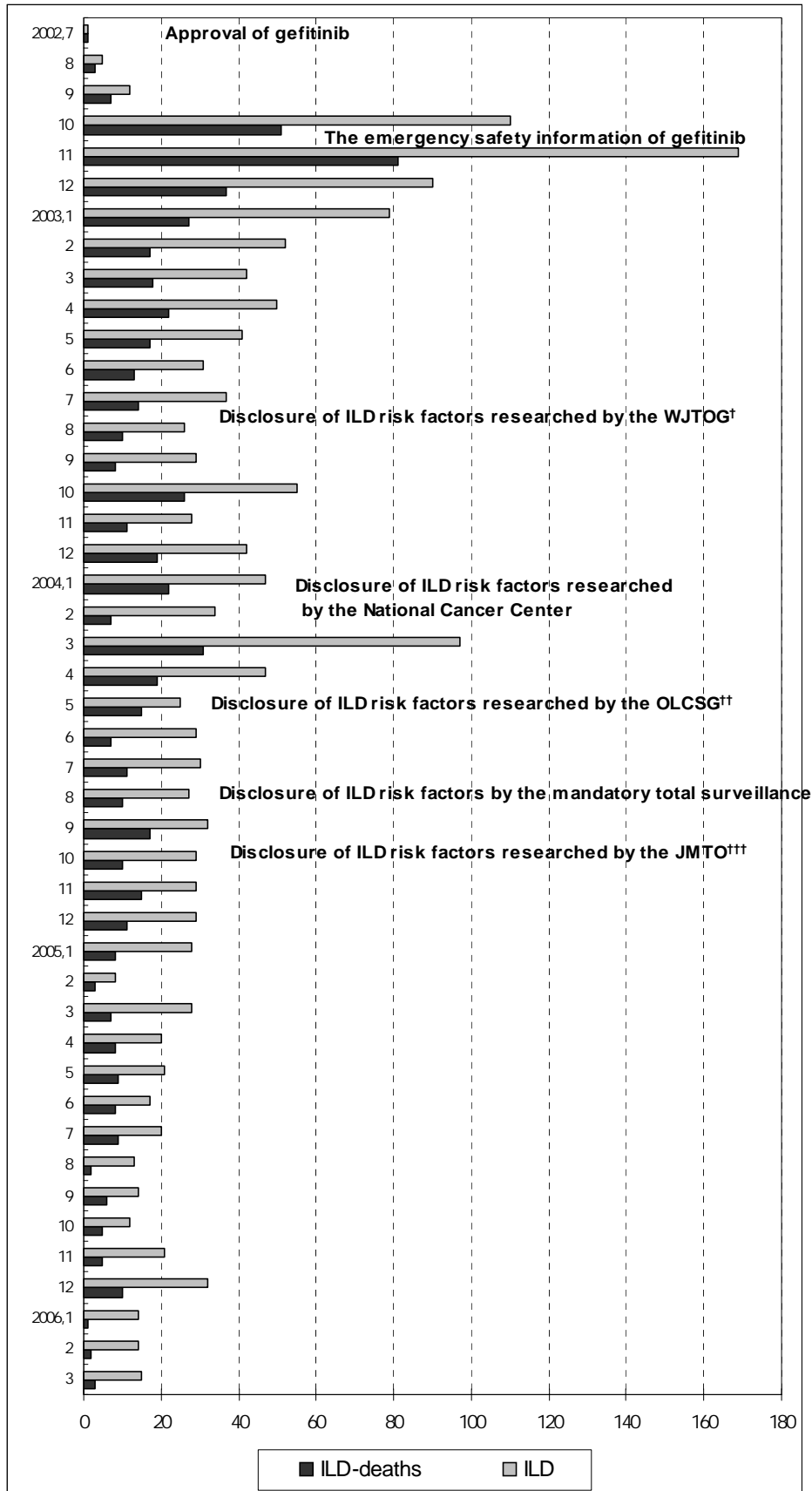


Figura 1. Frecuencia de casos de ILD y muertes relacionadas con ILD mensualmente después de la aprobación del gefitinib<sup>5</sup>. (†The West Japan Thoracic Oncology Group; ††The Okayama Lung Cancer Study Group; †††The Japan-Multinational Trial Organization)

En el presente artículo, repasamos críticamente la aprobación, la farmacovigilancia, y los procedimientos de toma de decisión reguladores para el gefitinib en Japón, e identificamos sus problemas. Proponemos después contramedidas para prevenir más serio sufrimiento provocado por el medicamento en Japón.

## MÉTODOS

Repasamos sistemáticamente los informes relacionados con gefitinib publicados entre julio de 2000 y marzo de 2006 por japoneses y las agencias reguladoras de USA (The Japanese MHLW,<sup>4,5,8-11</sup> The Japanese Pharmaceuticals and Medical Devices Evaluation Center,<sup>12</sup> y el alimento y the US Food and Drug Administration [FDA]<sup>13</sup>), AstraZeneca,<sup>1-3,6,14-25</sup> grupos de estudio clínicos del cáncer,<sup>26-30</sup> y por una sociedad científica (la sociedad del cáncer de pulmón de Japón).<sup>31,32</sup> Particularmente, nos centramos en documentos con respecto a los nuevos usos de la droga (NDA) para la aprobación, incluyendo los resultados de las experiencias con animales y de los ensayos clínicos antes de la aprobación,<sup>33-36</sup> los resultados del EAP, y datos con respecto a los acontecimientos adversos (AE) divulgados en Japón y otros países. En base a la información en la etiqueta del gefitinib en Japón<sup>14</sup> y USA,<sup>19</sup> la referencia de escritorio de los médicos (PDR)<sup>37</sup> y "FDA Drug Approval Summary",<sup>13</sup> ILD se pudo haber utilizado para definir el tipo de toxicidad pulmonar encontrado con el gefitinib. ILD abarca una gran cantidad de condiciones que impliquen el parenquima del pulmón, incluyendo los alvéolos, del epitelio alveolar, el endotelio capilar, y los espacios entre estas estructuras, así como la peri vascular y tejido linfático.<sup>38</sup> ILD es difícil de diagnosticar.<sup>39-41</sup> El diagnóstico de medicamentos asociados a enfermedades pulmonares está contra la perspectiva de la enfermedad pulmonar neoplásica subyacente, efectos adversos de otros medicamentos, factores colonia-que estimulan, oxígeno o radioterapia e infecciones oportunas.<sup>40</sup> Los síntomas clínicos de ILD, tales como disnea, tos y fiebre, puede ser indistinguible de los síntomas del desarrollo progresivo del tumor o infección. Las características de la tomografía computada de ILD incluyen cambios reticulares pulmonares y la opacidad en vidrio esmerilado, que son también no específicos y pueden no indicar fácilmente una etiología exacta.<sup>39</sup> Diagnósticos de medicamento-inducido a ILD confían así en la exclusión rigurosa del resto de diagnósticos diferenciales.<sup>39,42,43</sup> Durante la vigilancia de post-comercialización del gefitinib, AstraZeneca definió el ILD como abarcar la pulmonía intersticial, bronconeumonía, pulmonía, neumotórax, síndrome respiratorio agudo, falta respiratoria aguda, pulmonía eosinófila aguda, disnea, desorden de respiración, falta respiratoria, hipoxia, hemorragia pulmonar, desorden pulmonar, pulmonar infiltra, fibrosis pulmonar, neumonitis, hemorragia del alvéolo, reducción de PO<sub>2</sub>, reducción de la saturación del oxígeno, o la radiación neumonitis.<sup>21</sup>

Fue utilizada probablemente para asegurarse de que todos los casos posibles eran incluidos. La vigilancia total obligatoria fue conducida por AstraZeneca desde junio de 2003 hasta marzo de 2004.<sup>6</sup> La vigilancia total obligatoria es un solo estudio de cohorte que todos los usuarios de medicamentos apuntados están seguidos para el período diseñado y todos o los apuntados al AE están investigados. Porque ILD es difícil de diagnosticar, el diagnóstico de medicamento-inducido del ILD confía en la exclusión rigurosa del resto de las diagnósticos diferenciados. En vigilancia total obligatoria, diagnosticaron a todos los pacientes basados en los procedimientos de diagnóstico terminantes para excluir el resto de diagnósticos diferenciales.<sup>6</sup> En la primera etapa de los procedimientos, los especialistas de la radiodiagnóstico diagnosticaron si las enfermedades de pulmón eran el 'ILD o pulmonía intersticial', 'la ausencia del de ILD o la pulmonía intersticial', o 'incapaz de evaluar' basado en la información de la imagen. En la segunda etapa, los casos diagnosticados como 'ausencia de ILD o de la pulmonía intersticial' o 'incapaz de evaluar' en la primera etapa fueron diagnosticados por dos médicos respiratorios tanto si las enfermedades de la pulmón eran 'ILD o pulmonía intersticial', 'ausencia de ILD o pulmonía intersticial', como 'incapaz de evaluar' basados en imagen y en la información clínica. En la tercera etapa, los casos diagnosticados como 'ausencia de ILD o pulmonía intersticial' o 'incapaz de evaluar' en la segunda etapa fueron diagnosticados por el comité del gravamen tanto si las enfermedades de la pulmón eran 'ILD o pulmonía intersticial', 'ausencia de ILD o pulmonía intersticial', como 'incapaz de evaluar' basados en la proyección de imagen y los criterios clínicos (tabla 1).<sup>6</sup> Como consecuencia, la incidencia de ILD y muerte por ILD relacionada con el gefitinib fue identificada con un 5.8% y 2.3%, respectivamente.<sup>6</sup>

## RESULTADOS

La información detallada de los estudios de toxicidad con los animales, conducida por AstraZeneca antes de la aprobación, fue lanzada el 25 de febrero de 2005.<sup>23</sup> Según esa información, en un estudio de toxicidad oral de seis meses en perros, los grupos de la administración del gefitinib demostraron tres casos de macrófagos alveolares, una pulmonía crónica, una metaplasia séptica alveolar focal, y un hemorragia focal alveolar.<sup>23</sup> Aunque esos resultados no fueron observados en el grupo del placebo,<sup>23</sup> la información no fue reflejada en el nuevo resumen del uso del medicamento ni en la primera edición de la etiqueta.<sup>2,14</sup> Otros experimentos demostraron que el gefitinib agravó fibrosis pulmonar en un modelo murine bleomycin-inducido.<sup>35</sup> Aunque estos resultados fueron divulgados a AstraZeneca antes del mayo de 2002, AstraZeneca no divulgó aquella información a MHLW.<sup>17,36</sup> De los ensayos clínicos conducidos en Japón y otros países, 90 graves acontecimientos adversos pulmonares (SAE) y 17 muertes

relacionadas con SAE pulmonares en total fueron divulgadas antes de la aprobación del medicamento (tabla 2).<sup>2</sup> En los mismos ensayos, siete de los 90 SAE pulmonar fueron identificados como ADR, y los otros casos fueron encontrados para ser AE sin relación al medicamento.<sup>2</sup> Aunque AE serios pulmonares no igualan necesariamente ILD, en los ensayos clínicos de pre-comercialización, los ILD no eran distinguidos de AE serios pulmonares. En Japón, 133 pacientes se les administro gefitinib en la fase I, II, y esos continuaron la administración de ensayos clínicos.<sup>2</sup> En aquellos ensayos, tres casos de pulmonía intersticial y cuatro casos de pulmonía fueron divulgados como AE.<sup>2,12</sup> Entre el AE, un caso de pulmonía intersticial y un caso de pulmonía fueron ADR.<sup>2</sup> Sin embargo, el 9 de mayo de 2002 el Centro de Evaluación de Dispositivos Farmacéuticos y Médicos investigaron 3 casos de pulmonía intersticiales e indicaron que era innegable que el gefitinib estaba relacionado con el desarrollo de ILD.<sup>12</sup> Por lo tanto, los tres casos de la pulmonía intersticial fueron ADR. Según datos de

ensayos clínicos de la fase III y el EAP conducido en otros países, 40 de los 196 casos divulgados fueron ADR pulmonares.<sup>10</sup> Además, 22 de las 56 muertes por ADR fueron ADR pulmonares.<sup>10</sup> De tal modo, la principal causa de muerte fue ADR pulmonar.<sup>10</sup> Aunque ADR pulmonar es clínicamente un problema muy grave, la primera edición de la etiqueta no contuvo una precaución referente al potencial para ADR pulmonar incluyendo neumonía intersticial.<sup>14</sup> Aunque, por lo menos una pulmonía era ADR relacionado con el gefitinib,<sup>2</sup> para ADR pulmonar, sólo la pulmonía intersticial fue observada como siendo un ADR importante en la etiqueta cuando el medicamento fue lanzado.<sup>14</sup> Además, la etiqueta demandó que la frecuencia de la pulmonía intersticial era desconocida,<sup>14</sup> mientras que podría ser calculado como el 2.3% (3/133) de los datos divulgados antes de la aprobación. Así, la seguridad de los datos contemplado pulmón no fueron reflejados correctamente bajo la forma de advertencias en la primera edición de la etiqueta.<sup>14</sup>

Tabla 2. SAE pulmonar y SAE pulmonar relacionado con muerte informado de ensayos clínicos realizados en Japón y otros países antes de la aprobación del gefitinib<sup>2</sup>

Nombre estudio	Fase	Periodo de estudio	Nación/es participantes	n	Nº casos de SAE* pulmonar	Nº defunciones
	I	1998/8-2001/3	Japón	31	0	0
	I	1998/4-2001/1	USA, Gran Bretaña	64	13	2
	I/II	1999/2-2000/8	Europa	88	4	1
	I/II	1999/4-2000/10	USA	69	12	5
IDEAL 1	II	2000/10-2001/1	Japón, Europa, ...	209	22	4
IDEAL 2	II	2000/11-2001/4	USA	216	39	5
Total				677	90	17 (2.5%)

\* Mas de un SAE podría haber ocurrido por paciente

Tabla 3. Vigilancia de Post-comercialización llevada a cabo en Japón

Nombre estudio	Periodo	n	Nº casos de ILD (%)	Nº ILD relacionado con muerte (%)
<b>Grupos de estudio clínico del cáncer</b>				
WJTOG† <sup>27</sup>	2002/8-2002/12	1976	64 (3.2)	25 (1.3)
Centro Nacional de Cancer <sup>28</sup>	2002/7-2002/12	112	6 (5.4)	4 (3.6)
OLCSG†† <sup>29</sup>	2000/11-2003/10	325	22 (6.8)	10 (3.1)
JMTO††† <sup>30</sup>	2002/7-2003/2	399	33 (8.3)	17 (4.3)
	Total	2812	125 (4.4)	56 (2.0)
<b>Patrocinado por AstraZeneca</b>				
EPPV* <sup>16</sup>	2002/7-2003/1	22,000**	449 (2.0)	161 (0.7)
ADR controlado <sup>20</sup>	2000/11-2003/10	35,000**	723 (2.1)	285 (0.8)
ADR controlado <sup>22</sup>	2002/7-2003/2	50,000**	864 (1.7)	354 (0.7)
	Total	50,000**	864 (1.7)	354 (0.7)
Vigilancia Total Obligatoria <sup>6</sup>	2003/6-2003/12	3322	193 (5.8)	75 (2.3)

† Grupo torácico de oncológica del oeste de la de Japón.  
 †† Grupo de estudio del cáncer de pulmón de Okayama  
 ††† Organización de ensayo multinacional de Japón  
 \* EPPV: Farmacovigilancia temprana post-comercialización. En Japón, además de la seguridad rutinaria en post-comercialización informada, un EPPV se requiere para todas las aplicaciones nuevas de medicamentos y medicamentos suplementarios. Un EPPV requiere de un patrocinador para recopilar ADR para los primeros 6 meses post lanzamiento de un medicamento o indicación nuevo. Esto se hace a través de control intensivo y la posible demanda solicitada por el patrocinador para médicos en Japón via Doctor Letters.  
 \*\* Número estimado de volumen de ventas (después el número fue rectificado).

El 5 de julio de 2002, cuando primero fue aprobado en Japón, el gefitinib fue aprobado para el tratamiento inoperable o recurrente de NSCLC,<sup>14</sup> mientras que cuando el medicamento fue aprobado en USA, el 5 de mayo de 2003, era aprobado para el tratamiento localmente avanzado o NSCLC

metastático que no respondía ni a platino-basado ni el docetaxel quimioterapia.<sup>19</sup> Los criterios de inclusión en ensayos clínicos de la fase II eran (1) presencia de NSCLC avanzado y del tratamiento anterior con uno o dos regímenes de la quimioterapia (que contienen por lo menos un

agente platino-basado) (IDEAL1 en Japón, Europa, Australia, y Sudáfrica)<sup>33</sup> y (2) presencia de NSCLC recurrente y del tratamiento anterior con dos o más regímenes de la quimioterapia que contenían un agente platino-basado y docetaxel, dado concurrentemente o secuencialmente (IDEAL2 en USA).<sup>34</sup> Sin embargo, en Japón el MHLW amplió las indicaciones más allá de los criterios elegibles de los ensayos clínicos.

La tabla 3 enumera la vigilancia de la post-comercialización conducida en Japón en gefitinib. Según la información de la seguridad de emergencia lanzada por el MHLW el 15 de octubre de 2002, el 11 de octubre de 2002, en Japón 22 ILD y 11 muertes relacionadas por ILD habían sido divulgados en total.<sup>15</sup> De hecho, el 5 de octubre de 2002, un total de 49 ILD y 24 muertes relacionadas por ILD habían sido divulgadas en noticias espontáneas.<sup>3</sup> El 29 de octubre de 2002, uno de los autores del actual artículo (Fukushima M) precisó que todos los casos de ADR deberían ser divulgados y analizados para identificar factores de riesgo y vigilancia total obligatoria debería ser inmediatamente realizada.<sup>44</sup> Sin embargo, la opinión fue ignorada. En enero de 2003, el primer informe con respecto a gefitinib-inducido en ILD en Japón fue publicado.<sup>26</sup> El 28 de febrero de 2003, Hama, Beppu, y Fukushima solicitaron a MHLW para retirar la aprobación del gefitinib y para revocar el medicamento del mercado japonés porque los riesgos del gefitinib fueron pensados para ser mayor que el beneficio.<sup>45</sup> Pero esa sugerencia no fue aceptada por el MHLW. En USA, el 1 de mayo de 2003, el grupo de investigación de la salud del ciudadano público americano en una carta para la FDA expresa la preocupación en la aprobación pendiente del gefitinib porque el ensayo central en el cual la aprobación acelerada para los restos del gefitinib es un pequeño descontrol, no ciego, ensayo de la fase II en los pacientes anormales de NSCLC para la tercera línea del tratamiento y un ensayo bien conducido de la fase III del gefitinib pues la terapia de primera línea en pacientes de NSCLC era inequívocamente negativa con respecto a todo el punto final.<sup>46</sup> El 5 de mayo de 2003, sin embargo, la FDA aprobó el gefitinib. Mientras tanto, el ratio de incidencia de ILD no era realmente estimado en aquel momento porque AstraZeneca no divulgó el número exacto de los pacientes que habían utilizado el gefitinib. El 20 de enero de 2005, AstraZeneca estimó que el total acumulativo de usuarios del gefitinib en Japón era 86.800,<sup>4</sup> pero el 24 de marzo de 2005, esta estimación fue partido en dos a 42.000,<sup>24</sup> con el resultado que el ratio de incidencia de ILD se dobló.

El 5 de diciembre de 2002, AstraZeneca convocó una reunión para discutir los casos en los cuales los pacientes que recibieron tratamiento del gefitinib habían desarrollado ILD. El 26 de marzo de 2003, AstraZeneca lanzó una lista de los factores que se relacionaron con un riesgo más alto de muertes para los pacientes que desarrollaron ILD. La lista incluye el sexo masculino, la presencia del carcinoma escamoso de la célula, y la historia de fibrosis pulmonar idiopática.<sup>18</sup> Sin embargo, los factores de riesgo para el desarrollo de ILD fueron

estudiados en la reunión convocada por AstraZeneca. En junio de 2003, la vigilancia total obligatoria en Japón comenzó cerca de un año después de la aprobación del medicamento.<sup>6</sup>

El 18 de julio de 2003, el grupo torácico de oncología del oeste de la de Japón divulgó los factores de riesgo para ILD, incluyendo el sexo masculino, historia de fumador, y existencia de fibrosis pulmonar idiopática.<sup>27</sup> El 20 de octubre de 2003, la Sociedad del Cáncer de Japón lanzó la "declaración sobre gefitinib" sugiriendo que según los resultados de estudios de AstraZeneca y grupo torácico de oncología del oeste de la de Japón, el uso del gefitinib para los pacientes de un riesgo más alto debería ser limitado a pacientes en quienes las ventajas eran mayores que los riesgos. El 31 En enero de 2004, los investigadores del Centro Nacional de Cáncer en Japón divulgaron que la fibrosis pulmonar preexistente era un factor de riesgo para ILD.<sup>28</sup> En junio de 2004, el grupo de estudio del cáncer de pulmón de Okayama informaron de los factores de riesgo de ILD, incluyendo presencia de la fibrosis pulmonar antes del tratamiento del gefitinib y de la degradación del estado de las prestaciones.<sup>29</sup> En agosto de 2004, como resultado de la vigilancia total obligatoria, los factores de riesgo para ILD, incluyendo la presencia del estado de funcionamiento<sup>2-4</sup>, una historia de fumador, coexistencia previa de ILD, y la historia de quimioterapia fueron identificados cerca de dos años después de la aprobación.<sup>6</sup> En octubre de 2004, La Organización Multinacional de ensayo de Japón divulgó los factores de riesgo para ILD, incluyendo una disminución de la albúmina en el suero y ausencia de una historia de quimioterapia.<sup>30</sup>

## DISCUSIÓN

En Japón, el gefitinib fue aprobado el 5 de julio de 2002, para el tratamiento de NSCLC, con un proceso acelerado de aprobación por la agencia reguladora japonesa (el MHLW), antes de la aprobación en cualquier otro país. Sin embargo, muchas muertes de ILD relacionado con el uso del gefitinib se han divulgado. La alta incidencia y mortalidad de ILD se convirtieron en un problema social seria en Japón. Identificamos tres problemas importantes en la aprobación, la fármaco vigilancia, y los procedimientos reguladores de toma de decisión para el gefitinib en Japón, a través de revisión crítica de informes relacionados con el gefitinib publicado por las agencias reguladoras, AstraZeneca, grupos de estudio clínicos del cáncer, y una sociedad científica durante el período del 2000 al 2006. Los problemas que identificamos son: 1) los resultados de experimentos con animales, ensayos clínicos de la pre-comercialización, y los informes de ADR de otros países no fueron reflejados correctamente en la etiqueta; 2) indicaciones para el uso del medicamento fueron ampliados sin la evaluación estricta de la validez externa de los ensayos clínicos de la pre-comercialización; y 3) a pesar de muchos casos de ILD serios que eran divulgados espontáneamente, vigilancia bien diseñada de la post-comercialización no fue realizada inmediatamente.

Con respecto al primer problema, todos los acontecimientos serios de seguridad divulgados antes de la aprobación, de experiencias con animales, los ensayos clínicos de la pre-comercialización, y los informes de ADR de otros países y así sucesivamente, deberían ser reflejados correctamente en la etiqueta, independientemente de si la causalidad se ha atribuido al medicamento o no. Al mismo tiempo, la distribución puntual y minuciosa de la importante información de seguridad al público se debe asegurar por varios medios eficaces, incluyendo el aviso oficial de la información de seguridad de emergencia por el MHLW. Mientras que en Japón el gefitinib indujo a problemas como se describe anteriormente, fuera de Japón, el rofecoxib que era medicamento principal de Merck y del Co para el control del dolor agudo, y dolor asociado a osteoartritis, a artritis reumatoide, y a problemas inducidos por la menstruación. El 30 de septiembre de 2004, Merck retiró el rofecoxib después del ensayo, APPROVe (prevención adenoma tosa del pólipo en Vioxx), demostrado un perfil ADR cardiovascular.<sup>47</sup> Merck estaba de hecho completamente enterado de los riesgos potenciales del rofecoxib para el 2000.<sup>48</sup> Para aquellos problemas, Dieppe y otros sugirieron requerimiento legal para las compañías de medicamentos para crear toda la información en acontecimientos adversos serios de estudios clínicos públicos disponibles inmediatamente después del estudio realizado.<sup>49</sup> Esta sugerencia corresponde con nuestra opinión.

Con respecto al segundo problema, las indicaciones deben ser determinadas de una manera apropiada en la aprobación a través de evaluación estricta de la validez externa de ensayos clínicos. Cualquier extensión de las indicaciones más allá de los criterios elegibles de los ensayos clínicos de pre-comercialización se debe acompañar por la administración cuidadosa de post-comercialización y la supervisión rigurosa para los pacientes que no reunieron los criterios originales. El 20 de octubre de 2003, la Sociedad del Cáncer de Pulmón de Japón lanzó una "declaración sobre Gefitinib," que sugirió que los criterios de inclusión y exclusión en IDEAL1 fueran tomados como los criterios de selección para que los pacientes sean tratados con gefitinib.<sup>31</sup> Además, fue sugerido que el gefitinib no debería ser utilizado para el tratamiento de otros pacientes, excepto en el ajuste de ensayo clínico, porque la seguridad del tratamiento del gefitinib no había sido evaluada para estos pacientes.<sup>31</sup> Esta postura ha de haber sido adoptada oficialmente con respecto a las indicaciones en la aprobación.

Con respecto al tercer problema, cuando AE serios inesperados se divulgan después de la aprobación del medicamento, la vigilancia bien diseñada de post-comercialización se debe realizar inmediatamente para recoger la información exacta sobre la incidencia de AE y de los factores de riesgo asociados. En la Conferencia Internacional sobre la Armonización (IGH) E2E, al principio del plan de Fármaco vigilancia un resumen debe ser proporcionado de: los riesgos identificados importantes, los riesgos potenciales importantes, y

la importancia de la ausencia de información.<sup>50</sup> En el caso del gefitinib,<sup>3</sup> pulmonía intersticial divulgaron antes de que la aprobación fuera pensada para ser riesgos identificados importantes. A pesar de muchos casos de ILD serios incluyendo la pulmonía intersticial que era divulgada espontáneamente, no fueron considerados como señal. En el resultado, la vigilancia total obligatoria no fue realizada inmediatamente. Cuando la información de seguridad de emergencia lanzada por el MHLW el 15 de octubre de 2002, ILD debería haber sido mirado como una señal y la vigilancia total obligatoria debería haber sido realizada. Algunos acercamientos que utilizan varias bases de datos existentes se han propuesto en la literatura fármaco epidemiológica para la vigilancia de post-comercialización,<sup>51,52</sup> incluyendo la combinación de bases de datos de hospitales y de bases de datos poblacionales. Sin embargo, estos acercamientos pueden tener limitaciones serias con respecto al prejuicio (prejuicio de la selección y de la información) porque estas bases de datos existentes fueron establecidas originalmente para los propósitos con excepción de recoger la información exacta sobre la incidencia de los acontecimientos de seguridad y de los factores de riesgo para un medicamento específico de interés. Un acercamiento alternativo para superar estas limitaciones es un estudio anticipado de todos los usuarios del medicamento. Para estimar el ratio de incidencia, la vigilancia total obligatoria bien diseñada permitiría la determinación del ratio de incidencia exactamente, sin la invocación de procedimientos complejos de estimación con suposiciones inaveriguables que influya en la selección y la información. Por el contrario, aunque un punto de la semana de la vigilancia total obligatoria es necesitar alto coste, el uso de la tecnología de información conducirá a la vigilancia total obligatoria del bajo costo.

En Japón, la agencia reguladora, el MHLW puede hacer cumplir la vigilancia total obligatoria basada en la Ley de Asuntos Farmacéuticos, que se ha adoptado para medicamentos aprobados para los cuales el número de usuarios japoneses es pequeño y/o se espera que el ratio de incidencia de ADR serio (e.g. toxicidad sobre la médula ósea) sea alto.<sup>11</sup> El medicamento contra el cáncer irinotecan, un camptotecin análogo fabricado por la compañía Yakult, y que fue aprobado en Japón el 19 de enero de 1994, era el primer medicamento para el cual el sistema total obligatorio de la vigilancia fue adoptado. Los principales efectos tóxicos del irinotecan eran diarrea y leucopenia de grado 3 o 4. Para 414 pacientes en la fase I e II de los ensayos, los ratios de incidencia de la diarrea y leucopenia de grado 3 o 4 según la Sociedad Japonesa de Criterios Clínicos de Oncología<sup>53</sup> eran el 17,1% y 32,4%, respectivamente (tabla 4).<sup>54</sup> Tal alto ratio de incidencia de estos serios acontecimientos fueron una de las principales razones para adoptar el sistema total obligatorio de la vigilancia. Otro medicamento para el cual este sistema fue adoptado era TS-1, un medicamento contra el cáncer fabricado por la compañía farmacéutica Taiho, que fue aprobada el 25 de enero de 1999. Al contrario de los medicamentos orales

convencionales de fluorouracil, la toxicidad dosis-límite de TS-1 era depresión de la médula ósea. Para 578 pacientes en la fase I y II de los ensayos, los ratios de incidencia de leucopenia, neutropenia, y trombocitopenia del grado 3 o 4 según la Sociedad Japonesa de Criterios Clínicos de Oncología<sup>53</sup> eran 2,4%, 8,5%, y 1,6%, respectivamente (tabla 4).<sup>55</sup> Para el gefitinib, el ratio de incidencia de pulmonía intersticial para 133 pacientes en la fase I, II, y aquellos ensayos clínicos de administración continua era 2.3%, que es comparable a los índices de ADR serio relacionado con TS-1 (tabla 4). Además, el número de los pacientes usados para la valoración seguridad era 133 para el gefitinib, mucho menor que los 414 usados para irinotecan y los 578 usados para TS-1. Aunque el MHLW discutió que la adopción de la vigilancia total obligatoria no era necesaria para el gefitinib porque las condiciones para invocar vigilancia total obligatoria en términos de número de pacientes tratados y los ratios de incidencia de ADR serio (pulmonía intersticial) no habían sido satisfechos,<sup>11</sup> obviamente esta

discusión no es apoyada por los hechos ya mencionados a partir de la fase I y II de los ensayos. Cuando otros agentes anti-tumor se administran vía intravenosa, los análisis de sangre se realizan antes de la administración para excluir a los pacientes en quienes la terapia sería inadecuada. Además, esos agentes se administran periódicamente y el nivel de la sangre de agentes debería ser mínimo cuando se desarrolla ADR. Sin embargo, debido a que gefitinib es un medicamento oral y se toma diariamente sin un análisis de sangre, el nivel de gefitinib en sangre podría alcanzar el máximo y seguir siendo alto cuando se desarrolla ILD. Debido a la ruta de la administración del gefitinib, esto es un riesgo particular. Por otra parte, muchos usos irregulares esperan cuando un medicamento oral se utiliza en situaciones del mundo real para los pacientes avanzados de NSCLC, para quienes los tratamientos eficaces no han sido bien establecidos. Por lo tanto, es nuestra opinión que la vigilancia total obligatoria ha de haber sido planeada en la aprobación para el gefitinib.

Tabla 4. ADR serio de Irinotecan, TS-1, y gefitinib divulgado de ensayos clínicos antes de la aprobación.

	ADR serio	n	Nº casos	Frecuencia (%)	IC95%
Irinotecan <sup>54</sup>	Diarrea	414	71	17.1	13.6-21.1
	Leucopenia	414	134	32.4	27.9-37.1
TS-1 <sup>55</sup>	Leucopenia	578	16	2.8	1.6-4.5
	Neutropenia	578	49	8.5	6.3-11.1
	Trombocitopenia	578	9	1.6	0.7-2.9
Gefitinib <sup>12</sup>	Neumonía intersticial	133	3	2.3	0.5-6.5

Debido al número limitado de pacientes en ensayos de pre-comercialización y huecos substanciales entre el ambiente ideal del protocolo de pre-comercialización y las situaciones del mundo real de post-comercialización, un sistema bien establecido de fármaco vigilancia de post-comercialización y la vigilancia es absolutamente imprescindibles para prevenir el sufrimiento inducido por el medicamento. Proponemos el establecimiento del registro obligatorio total de todos los usuarios de medicamentos y vigilancia como una de las soluciones racionales para prevenir más allá del sufrimiento inducido por el medicamento en Japón. El tamaño de muestra para la vigilancia obligatoria total se debería determinar cuidadosamente dependiendo del medicamento, de la enfermedad apuntada, y del propósito de la vigilancia. Todos los usuarios deben estar registrados y ser seguidos hasta que se alcanza un suficiente tamaño de muestra, y entonces los resultados se deberían examinar para identificar los factores de riesgo para el SAE.

a un grupo de riesgo elevado que necesite la administración meticulosa cautelosa y la supervisión total, particularmente, en los pacientes para quienes el tratamiento es limitado.

Como agente objetivo molecular nuevo, el gefitinib es de interés para médicos y pacientes porque podría efectuar posiblemente la estabilización de la enfermedad y el control del síntoma en algunos pacientes sintomáticos, pero aunque se ha aprobado en muchos países, las ventajas de la supervivencia de este medicamento todavía están bajo investigación. Los resultados de un ensayo multinacional controlado de placebo, la Evaluación de Supervivencia de Iressa en estudio del cáncer de pulmón (ISEL), fue lanzado el 17 de diciembre de 2004.<sup>57</sup> Debido a que una ventaja de la supervivencia atribuible al gefitinib concierne a un placebo no fue demostrada en ese estudio, AstraZeneca restringió el uso del gefitinib en USA, y retiró su nuevo uso del medicamento para la aprobación en Europa.<sup>58,59</sup> Mas recientemente, un ensayo clínico seleccionado al azar (S0023) que fue patrocinado por el Instituto Nacional del Cáncer y conducido por el grupo Oncología del suroeste (Ann Arbor, Michigan) y AstraZeneca era cerrado después de análisis provisional porque no se encontró ninguna ventaja de la supervivencia comparada con un placebo después de la quimioterapia y de la radiación para los pacientes con NSCLC que se había separado solamente los tejidos finos o los nodos linfáticos.<sup>60</sup> Además, la segunda línea de indicación del Gefitinib en el estudio de NSCLC (MUESTRA), que comparó el gefitinib con el docetaxel como terapia de segunda línea para NSCLC avanzado, también fue

La cohorte o los estudios del caso-control tanto de los pacientes expuestos como los no expuestos para un tratamiento particular son útiles para evaluar la relación causal de AE al tratamiento, y posiblemente a otros factores. Un caso jerarquizado de estudio control para determinar el riesgo relativo de y factores de riesgo para ILD en un cohorte de los pacientes de NSCLC tratados con y sin el gefitinib está en curso en Japón.<sup>56</sup> Bajo posible interacción entre el tratamiento y los factores de riesgo que el efecto de los factores de riesgo en AE es modificado por el tratamiento, la vigilancia obligatoria total sería más relevante para identificar

conducido. Los resultados de ese estudio sugirieron que el gefitinib es probable ser comparable al docetaxel en términos de mediana supervivencia, pero es mejor tolerado.<sup>61</sup> En Japón, las reuniones oficiales para repasar los resultados del estudio de ISEL fueron convocados de diciembre de 2004 a marzo de 2005. En el estudio de ISEL, los análisis del subgrupo sugirieron una cierta ventaja de la supervivencia en pacientes de origen oriental.<sup>67</sup> Además, más mutaciones de EGFR fueron detectadas en los pacientes avanzados de NSCLC que eran femeninos, tenían haden carcinoma y eran no fumadores, y las mujeres japonesas tenían un alto índice de respuesta.<sup>62-64</sup> Un estudio retrospectivo demostró que los pacientes con mutaciones de EGFR sobrevivieron por un período más largo que aquellos sin las mutaciones después de la iniciación del tratamiento de gefitinib.<sup>65</sup> Basado en estos resultados, la Sociedad de Cáncer de Pulmón de Japón proporciono pautas nuevas el 19 de febrero de 2005,<sup>32</sup> que recomendaban que el gefitinib sea utilizado para el tratamiento del haden carcinoma, en mujeres, no fumadoras, japonesas, o pacientes con una mutación de EGFR. La agencia reguladora (el MHLW) adoptó estas pautas para el uso apropiado de medicamento y decidió no retirar el medicamento del mercado japonés.<sup>9</sup> Un fallo en el proceso de la reunión oficial para discutir los resultados del estudio de ISEL fue que la persona responsable, el jefe de la División de Seguridad de los farmacéuticos de MHLW y de la Oficina de la Seguridad del Alimento,<sup>66</sup> era también responsable de la aprobación del gefitinib como el jefe de la Oficina de Medicamentos Nuevos I en el Centro de Evaluación de dispositivos farmacéuticos y médicos cuando el medicamento estaba bajo revisión como nuevo uso del medicamento en mayo de 2002.<sup>67</sup> Tal defecto en el sistema de desarrollo japonés, la aprobación y dispensación de medicamentos no se ha rectificado desde que uno de los autores del actual artículo primero señalo este problema hace 17 años, como algo que Japón no ha aprendido desde las lecciones del anterior desastre del medicamento.<sup>68,69</sup> Este sistema debe ser rectificado.

Mientras Japón se esforzó con la continuación de los informes deILD producidos por gefitinib sin la prueba definitiva de un beneficio de supervivencia

del medicamento, AstraZeneca restringió el uso de gefitinib en USA y retiró su aplicación para la aprobación en Europa debido a la falta de pruebas de beneficio de supervivencia.<sup>70</sup> Una fase III patrocinada por AstraZeneca estudia la comparación del gefitinib con el docetaxel como segundo o terapia de tercera línea continuada en Japón.<sup>71</sup> Pero para obtener conclusiones definitivas con respecto a la efectividad y seguridad, se exige un ensayo aleatorizado para comparar el gefitinib con el tratamiento del placebo para pacientes que son inmunes a la terapia normal. Por otro lado, elILD también se ha divulgado como un ADR para erlotinib, que es el único inhibidor EGFR disponible en los mercados americanos y europeos para los que hay evidencia de un beneficio de supervivencia en cáncer pulmonar.<sup>72,73</sup> Esto fue recientemente descubierto en un estudio de cáncer pancreático que en combinación con el gemcitabine, la incidencia deILD como eventos era 2,5% en grupo el erlotinib plus gemcitabine, contra el 0,4% en el placebo más el grupo del gemcitabine.<sup>73</sup> Es más, en un estudio de fase I involucrando a 15 pacientes japoneses, un paciente tenía grado 5 de neumonía. Intersticial.<sup>74</sup> Además, un caso mostró que elILD era inducido por el erlotinib en un paciente que había tolerado gefitinib previamente.<sup>75</sup> Estos hechos sugieren queILD es común para todos los inhibidores EGFR. Erlotinib ha sido aceptado en USA y Europa, pero no es aceptado en Japón. Debido a que hay evidencia de que el erlotinib confiere un beneficio de supervivencia, las autoridades se han instado para aprobar el erlotinib en Japón. No se pone en duda que elILD causado por el medicamento debería supervisarse cuidadosamente; por ejemplo, la vigilancia obligatoria total ha de ser planeada después de la aprobación de erlotinib. Además, después de la aprobación de erlotinib, un ensayo aleatorizado para comparar el gefitinib con el erlotinib como segundo o terapia de tercera línea es exigido para determinar qué inhibidor EGFR es más seguro y más eficaz para los pacientes japoneses.

## DECLARACIÓN

Este estudio se dirigió sin ningún fondo externo

## References

1. AstraZeneca. Selling countries abroad until November 2005. (in Japanese). [http://www.iressa.jp/professional/faq/pro\\_faq1.asp#01\\_02](http://www.iressa.jp/professional/faq/pro_faq1.asp#01_02) (accessed 2006 August 2)
2. AstraZeneca. Information about Iressa tablets 250. (in Japanese). <http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/g020706/index.html?> (accessed 2006 August 2)
3. AstraZeneca. The trend in the incidence of interstitial lung diseases and interstitial pneumonia. February 10, 2003 (in Japanese). [http://www.astrazeneca.co.jp/activity/other/detail/03\\_02\\_10b.html](http://www.astrazeneca.co.jp/activity/other/detail/03_02_10b.html) (accessed 2006 August 2)
4. Ministry of Health, Labour and Welfare. The trend in the incidence of interstitial lung diseases and interstitial pneumonia possibly related to the use of gefitinib reported to Ministry of Health, Labour and Welfare and Pharmaceuticals and Medical Devices Agency: Tabulation by the day of reporting until December 28, 2005. January 20, 2005 (in Japanese). <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2005/01/dl/s0120-4b.pdf> (accessed 2006 August 2)
5. Ministry of Health, Labour and Welfare. The reported number of interstitial lung diseases and interstitial pneumonia after gefitinib therapy. April 26, 2006 (in Japanese). <http://www.mhlw.go.jp/houdou/2006/04/h0426-1.html> (accessed 2006 March 30)
6. AstraZeneca. The results and discussions of the prospective study (Special Surveillance) for Iressa® tablets 250. August 2004 (in Japanese). <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2005/01/s0120-4.html> (accessed 2006 March 30)
7. Evans TL. Highlights from the Tenth World Conference on Lung Cancer: *The Oncologist* 2004; 9 (2), 232-238.

8. Ministry of Health, Labour and Welfare. State of the implementation of measures for the safe use of Iressa, including disclosure of safety information. January 20, 2005 (in Japanese). <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2005/01/dl/s0120-4d.pdf> (accessed 2006 August 2)
9. Ministry of Health, Labour and Welfare. An opinion on evaluation of the results of ISEL study and future countermeasures for the use of Iressa. March 24, 2005 (in Japanese). <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2005/03/s0324-12.html> (accessed 2006 August 2)
10. Ministry of Health, Labour and Welfare. A list of adverse drug reactions reported before approval of Iressa. December 25, 2002 (in Japanese). <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2003/05/dl/s0502-1m1.pdf> (accessed 2006 August 2); <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2003/05/dl/s0502-1m2.pdf> (accessed 2006 August 2)
11. Ministry of Health, Labour and Welfare. Minutes of the fourth official meeting to discuss the gefitinib problem. March 24, 2005 (in Japanese). <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2005/03/txt/s0324-6.txt> (accessed 2006 August 2)
12. Pharmaceuticals and Medical Devices Evaluation Center. The report of new drug application review for Iressa. May 9, 2002 (in Japanese). [http://211.132.8.246/shinyaku/g0207/06/67022700\\_21400AMY00188\\_110\\_1.pdf](http://211.132.8.246/shinyaku/g0207/06/67022700_21400AMY00188_110_1.pdf) (accessed 2006 August 2)
13. FDA Drug Approval Summary: Gefitinib (ZD1839) (Iressa®) Tablets. *Oncologist* 2003; 8: 303-306.
14. AstraZeneca. Label for Iressa® 250 tablets, first edition. July 2002 (in Japanese).
15. AstraZeneca. The Emergency Safety Information for Iressa. October 15, 2002 (in Japanese). [http://www.info.pmda.go.jp/kinkyu\\_anzen/kinkyu20021015.pdf](http://www.info.pmda.go.jp/kinkyu_anzen/kinkyu20021015.pdf) (accessed 2006 August 2)
16. AstraZeneca. A report of early post-marketing pharmacovigilance: Iressa® tablets 250. March 2003 (in Japanese).
17. AstraZeneca. Comments on recent news reports. March 12, 2003 (in Japanese). [http://www.astrazeneca.co.jp/activity/other/detail/03\\_03\\_11.html](http://www.astrazeneca.co.jp/activity/other/detail/03_03_11.html) (accessed 2006 August 2)
18. AstraZeneca. The final report of the Professional Meeting regarding interstitial lung diseases and interstitial pneumonia induced by the use of gefitinib (Iressa® tablets). March 26, 2003 (in Japanese).
19. AstraZeneca. Label for Iressa™ (gefitinib tablets) 250mg, first edition. May 2, 2003. <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2003/021399lbl.pdf> (accessed 2006 August 2)
20. AstraZeneca. A report of monitoring of adverse drug reaction: Iressa® tablets 250. September 2003 (in Japanese).
21. AstraZeneca. A report of adverse drug reaction: Iressa® tablets 250. October 2003 (in Japanese).
22. AstraZeneca. A list of adverse drug reactions: Iressa® tablets 250. April 2004 (in Japanese).
23. AstraZeneca. The report of general toxicity studies. February 25, 2005. <http://med.astrazeneca.co.jp/iressasp/index.html> (accessed 2006 August 2)
24. AstraZeneca. The estimated number of patients administered Iressa tablets. March 24, 2005 (in Japanese). <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2005/03/dl/s0324-11d.pdf> (accessed 2006 August 2)
25. AstraZeneca. The answer about EGFR mutation related iressa from AstraZeneca. March 17, 2005 (in Japanese). <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2005/03/s0317-4.html> (accessed 2006 August 2)
26. Inoue A, Saijo Y, Maemondo M, et al. Severe acute interstitial pneumonia and gefitinib. *Lancet* 2003; 261: 137-9.
27. Seto T, Yamamoto N. Interstitial lung diseases (ILD) induced by gefitinib in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Results of a West Japan Thoracic Oncology Group (WJTOG) epidemiological survey. *proc ASCO* 2004; (Abstract#7064).
28. Takano T, Ohe Y, Kusumoto M, et al. Risk factors for interstitial lung disease and predictive factors for tumor response in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with gefitinib. *Lung Cancer* 2004; 45: 93-104.
29. Hotta K, Harita S, Bessho A, et al. Interstitial lung disease (ILD) during gefitinib treatment in Japanese patients with non-small cell lung cancer (NSCLC): Okayama Lung Cancer Study Group. *proc ASCO* 2004; (Abstract#7063).
30. Nakagawa M, Teramukai S, Tada H, et al. Hypoalbuminemia as a risk factor of interstitial lung disease (ILD) during gefitinib treatment in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) : A JMTO study. *proc ASCO* 2005; 23: 667s. (Abstract#7190).
31. Japan Lung Cancer Society. Statement on gefitinib. *Japanese Journal of Lung Cancer* 2003; 43: 780-4 (in Japanese).
32. Japan Lung Cancer Society. The guideline for Iressa use. February 19, 2005. (in Japanese).
33. Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, et al. Multi-Institutional Randomized Phase II Trial of Gefitinib for Previously Treated patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (The IDEAL 1 Trial). *J Clin Oncol* 2003; 21: 2237-2246.
34. Natale RB, Skarin A, Maddox AM, et al. Improvement in symptoms and quality of life for advanced non-small-cell lung cancer patients receiving ZD1839 in IDEAL 2. *Proc ASCO* 2002; 21:1167.
35. Suzuki H, Aoshiba K, Yokohori N, Nagai A. Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibition Augments a murine Model of Pulmonary Fibrosis. *Cancer Res* 2003; 63: 5054-5059.
36. Mainichi Newspapers. Concealment of the results of animal experiments. February 7, 2003 (in Japanese).
37. Physicians' Desk Reference® (PDR®), 60 edition. Thomson, 2006; 685-686.
38. Kasper D, Fauci A, Longo D, Braunwald E, Hauser S, Jameson L. Harrison's Principles of Internal Medicine, 16th edition. McGraw-Hill, 2005; 1554.
39. Danson S, Blackhall F, Hulse P, Ranson M. Interstitial lung disease in lung cancer - Separating disease progression from treatment effects. *Drug Saf* 2005;28(2):103-13.
40. Camus P. Interstitial lung disease in patients with non-small-cell lung cancer: causes, mechanisms and management. *Br J Cancer*. 2004 Aug;91 Suppl 2:S1-2.
41. Camus P, Fanton A, Bonniaud P, Camus C, Foucher P. Interstitial lung disease induced by drugs and radiation. *Respiration*. 2004;71(4):301-26.
42. Ando M, Okamoto I, Yamamoto N, et al. Predictive factors for interstitial lung disease, antitumor response, and survival in non-small-cell lung cancer patients treated with gefitinib. *J Clin Oncol*. 2006 Jun 1;24(16):2549-56.

43. Camus P, Kudoh S, Ebina M. Interstitial lung disease associated with drug therapy. *British Journal of Cancer*, (2004), 91, (Suppl 2).
44. Inside Nikkei Biobiz 2002/10/29. Iressa and interstitial pneumonia. (in Japanese).
45. Hama Rokuro, Beppu Hirokuni, Fukushima Masanori. The request for cancel of gefitinib. February 28, 2003 (in Japanese). <http://www.npojip.org/iressa/iressa10-r1.html> (accessed 2006 August 2)
46. Janet Woodcock. Letter to FDA expressing concerns about the pending approval of the cancer drug gefitinib (IRESSA) (HRG Publication #1665). May 1, 2003. [http://www.citizen.org/publications/print\\_release.cfm?ID=7242](http://www.citizen.org/publications/print_release.cfm?ID=7242) (accessed August 2, 2006)
47. Merck & Co., Inc. Merck & Co., Inc. is a global research-driven pharmaceutical company dedicated to putting patients first. September 30, 2004. <http://www.vioxx.com/rofecoxib/vioxx/consumer/index.jsp> (accessed August 2, 2006)
48. Horton R. Vioxx, the implosion of Merck, and aftershocks at the FDA. *Lancet*. 2004; 364: 1995-6.
49. Dieppe PA, Ebrahim S, Martin RM, Juni P. Lessons from the withdrawal of rofecoxib. *BMJ* 2004;329:867-868.
50. ICH harmonized tripartite guideline pharmacovigilance planning E2E. November 18, 2004. [http://www.nihs.gov.jp/dig/ich/efficacy/e2e/e2e\\_041118\\_e.pdf](http://www.nihs.gov.jp/dig/ich/efficacy/e2e/e2e_041118_e.pdf) (accessed August 2, 2006)
51. Strom BL (ed.). *Pharmacoepidemiology* (3rd edn), John Wiley & Sons Inc, 2000.
52. Hartzema AG, Porta MS, Tilson HH. *Pharmacoepidemiology: An Introduction* (3rd edn). Harvey Whitney Books, 1998.
53. *Jpn. Soc. Cancer Ther.* 1986; 21(5): 929-942 (in Japanese).
54. New Drug Approval Summary No.1 Irinotecan hydrochloride. 1st. Society of Japanese Pharmacopoeia, 1994; 47-49: (in Japanese).
55. Taiho Pharmaceutical. Drug Interview Form TS-1 capsule 20 25, 10th. 2004; 112 (in Japanese).
56. Fukuoka M, Kudo S, Kato H, Nakada K, Nishiwaki Y. A nested case-control study to determine the relative risk of and risk factors for interstitial lung disease in a cohort of NSCLC patients treated with and without gefitinib. *Medicine and Drug Journal* 2005; 41, 790-795. (in Japanese).
57. Thatcher N, Chang A, Parikh P, et al. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). *Lancet* 2005; 366: 1527-37.
58. AstraZeneca. AstraZeneca Announces US Label Change For IRESSA® (gefitinib) And New Distribution Program. June 17, 2005. <http://www.astrazeneca-us.com/modules/PRMS/display.asp?id=571650> (accessed 2006 August 2)
59. AstraZeneca. Gefitinib (Iressa™) marketing authorisation application withdrawn in EU. January 4, 2005. <http://www.astrazeneca.com/pressrelease/4442.aspx> (accessed 2006 August 2)
60. National Cancer Institute. Clinical Trial of Gefitinib for Advanced Lung Cancer Closes Early. April 18, 2005. <http://www.nci.nih.gov/newscenter/pressreleases/gefitinibNSCLC> (accessed 2006 August 2)
61. Cufer T, Vrdoljak E. Results from a Phase II, open-label, randomized study (SIGN) comparing gefitinib with docetaxel as second-line therapy in patients with advanced (stage IIIB or IV) non-small-cell lung cancer. *proc ASCO* 2005; 23: 629s. (abstract#7035).
62. Shigematsu H, Lin L, Takahashi T, et al. Clinical and biological features associated with epidermal growth factor receptor gene mutations in lung cancers. *J Natl Cancer Inst* 2005 ; 97: 339-346.
63. Kosaka T, Yatabe Y, Endoh H, Kuwano H, Takahashi T, and Mitsudomi T. Mutations of the Epidermal Growth Factor Receptor Gene in Lung Cancer: Biological and Clinical Implications. *Cancer Res* 2004; 64: 8919-8923.
64. Kaneda H, Tamura K, Kurata T, Uejima H, Nakagawa K, Fukuoka M. Retrospective analysis of the predictive factors associated with the response and survival benefit of gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2004; 46:247-254.
65. Mitsudomi T, Kosaka T, Endoh H, et al. Mutations of the epidermal growth factor receptor gene predict prolonged survival after gefitinib treatment in patients with non-small-cell lung cancer with postoperative recurrence. *J Clin Oncol* 2005; 23(11):2513-20.
66. Ministry of Health, Labour and Welfare. Staff roster. January 10, 2005. (in Japanese). <http://www.mhlw.go.jp/general/sosiki/kanbu/050110.html> (accessed 2006 August 2)
67. Ministry of Health, Labour and Welfare. Minutes of Pharmaceutical Subcommittee II of the Pharmaceutical Affairs, Food, and Health Council. May 24, 2002. (in Japanese). <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2002/05/txt/s0524-2.txt> (accessed 2006 August 2)
68. Fukushima M. Clinical trials in Japan. *Nature Medicine* 1995; 1 :12-13.
69. Fukushima M. The overdose of drugs in Japan. *Nature* 1989; 342: 850-851.
70. Ministry of Health, Labour and Welfare. Fukushima Masanori. Future directions for gefitinib use. March 7, 2005. (in Japanese). <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2005/03/dl/s0310-3i.pdf> (accessed 2006 August 2)
71. Ministry of Health, Labour and Welfare. The states of the implement about approval conditions. January 20, 2005 (in Japanese). <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2005/01/dl/s0120-4c.pdf> (accessed 2006 August 2)
72. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2005;353:123-32.
73. OSI Pharmaceuticals Inc. Label Tarceva® (erlotinib). October 18, 2005. [http://www.fda.gov/medwatch/safety/2005/Nov\\_PI/Tarceva2\\_PI.pdf](http://www.fda.gov/medwatch/safety/2005/Nov_PI/Tarceva2_PI.pdf) (accessed 2006 August 2)
74. Yamamoto N, Yamada Y, Shimoyama T, et al. A phase I study of erlotinib HCl in Japanese patients with various types of solid tumors. *proc ASCO* 2003; 22: 225. (abstract#903).
75. Tammaro KA, Baldwin PD, Lundberg AS. Interstitial lung disease following erlotinib (Tarceva) in a patient who previously tolerated gefitinib (Iressa). *J Oncol Pharm Pract.* 2005;11(3):127-30.