

CATUMAXOMAB

En ascitis maligna

Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía
junio de 2010

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Catumaxomab

Indicación clínica solicitada: Tratamiento intraperitoneal de la ascitis maligna en pacientes con carcinomas EpCAM positivos para los que no hay un tratamiento rutinario o ya no es viable.

Autores / Revisores: César del Prado Montoro, Maite Barrera Ledesma, Javier Bautista Paloma, María Espinosa Bosch, Raquel Sánchez del Moral, Luis González Rivas.

Declaración Conflicto de Intereses de los autores: Ver declaración en anexo al final del informe. No existe conflicto de intereses.

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Justificación de la solicitud: Revisión a solicitud del Comité de Actualización de la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía, por tratarse de un fármaco novedoso cuyas indicaciones aprobadas son relevantes en el ámbito de la atención sanitaria especializada.

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

Nombre genérico: Catumaxomab

Nombre comercial: Removab®

Laboratorio: Fresenius Biotech.

Grupo terapéutico. Denominación: Otros fármacos antineoplásicos, Anticuerpos monoclonales

Código ATC: L01XC09

Vía de administración: Perfusión intraperitoneal.

Tipo de dispensación: Uso Hospitalario.

Vía de registro: Centralizado.

Presentaciones y precio			
Forma farmacéutica y dosis	Envase de x unidades	Código	Coste por unidad PVL con IVA
10 mcg concentrado para solución para perfusión	1	663017	No disponible*
50 mcg concentrado para solución para perfusión	1	663018	No disponible*

* Actualmente en proceso de negociación de precio. Hasta su comercialización, se importa de Alemania a un precio de 11.500 € por tratamiento completo (información obtenida de Fresenius Biotech).

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

4.1 Mecanismo de acción.

Catumaxomab es un anticuerpo monoclonal híbrido de rata-ratón trifuncional, que se dirige específicamente contra la molécula de adhesión de las células epiteliales (EpCAM) y el antígeno CD3.

El antígeno EpCAM se sobreexpresa en la mayoría de los carcinomas. El antígeno CD3 se expresa en las células T maduras como componente del receptor de la célula T. El tercer lugar

de unión funcional de la región Fc de catumaxomab permite su interacción con las células inmunitarias accesorias a través de los receptores Fcγ.

Debido a las propiedades de unión de catumaxomab, se consigue que las células tumorales, las células T y las células inmunitarias accesorias entren en estrecho contacto. En consecuencia, se induce una reacción inmunitaria concertada frente a las células tumorales con diferentes mecanismos de acción, como la activación de las células T, citotoxicidad celular mediada por anticuerpos (ADCC), citotoxicidad dependiente del complemento (CDC) y fagocitosis. Esto da como resultado la destrucción de células tumorales.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación

EMA (20/04/2.009) y **AEMyPS** (15/06/2.009): Tratamiento intraperitoneal de la ascitis maligna en pacientes con carcinomas EpCAM positivos para los que no hay un tratamiento rutinario o ya no es viable.

FDA: No autorizado a 12/04/2.009.

4.3 Posología, forma de preparación y administración.

Cuatro perfusiones intraperitoneales, de 6 horas, con la siguiente pauta:

1ª dosis: 10 microgramos en el día 0.

2ª dosis: 20 microgramos en el día 3.

3ª dosis: 50 microgramos en el día 7.

4ª dosis: 150 microgramos en el día 10.

Debe transcurrir un intervalo de al menos dos días entre las perfusiones, que puede prolongarse en caso de reacciones adversas relevantes. El periodo global de tratamiento no debe superar los 20 días.

4.4 Farmacocinética.

La farmacocinética de catumaxomab ha sido estudiada en 13 pacientes con ascitis maligna sintomática debida a carcinomas EpCAM positivos.

La variabilidad entre los sujetos fue alta. La media geométrica de la C_{max} en plasma fue de aproximadamente 0,5 ng/ml (intervalo de 0 a 2,3) y la media geométrica del AUC en plasma fue de aproximadamente 1,7 días*ng/ml (intervalo <LIDC (límite inferior de cuantificación) hasta 13,5). La media geométrica de la semivida de eliminación terminal aparente en plasma (t_{1/2}) fue de aproximadamente 2,5 días (intervalo 0,7 a 17).

4.5 Características comparadas con otros medicamentos habitualmente disponibles para esta indicación.

Actualmente la terapia estándar es la paracentesis evacuadora. No existen alternativas farmacológicas autorizadas en esta indicación.

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Se dispone del informe EPAR de la EMA, en el que se ha encontrado un único estudio pivotal en fase II/III, el estudio IP-REM-AC-01, multicéntrico, randomizado, abierto, en el que se comparó el tratamiento actual (paracentesis), con la paracentesis más la administración intraperitoneal de catumaxomab en pacientes con ascitis maligna por cánceres epiteliales (ovario, gástrico, mama y otros).

En el Congreso Anual de la ASCO 2009 se han presentado los resultados de este ensayo, analizados por diferentes subgrupos de pacientes.

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

Tabla 1. Resultados ensayo pivotal IP-REM-AC-01. Informe EPAR de la EMEA

-Nº de pacientes: 258 pacientes con cáncer epitelial, ovárico (50%) y no ovárico (50%).
 -Diseño: Ensayo de superioridad, fase II/III, multicéntrico, randomizado y abierto.
 -Tratamiento grupo activo: paracentesis seguida de perfusión intraperitoneal de catumaxomab.
 -Tratamiento grupo control: paracentesis.
 -Criterios de inclusión:
 1. Diagnóstico histológico de cáncer.
 2. Células EpCAM+ en líquido ascítico.
 3. Ascitis maligna sintomática que requiera paracentesis.
 4. Resistencia o refractariedad al tratamiento quimioterápico.
 5. Karnofsky ≥ 60 .
 6. Expectativa vital estimada mayor de 8 semanas.
 7. Al menos una punción de líquido ascítico en las 5 semanas previas al screening.
 -Criterios de exclusión: Ver anexo al final del documento.
 -Pérdidas: Ninguna.
 -Tipo de análisis: análisis por intención de tratar.

Resultados de la variable principal

Supervivencia sin paracentesis (mediana en días)*	Catumaxomab N=170	Control N=88	Diferencia	Log-rank p
Global	46 días (IC 95% 33 - 53)	11 días (IC 95% 9 - 16)	35 días (IC 95% 25 - 45)	<0,0001
Pacientes con cáncer ovárico	52 días (IC 95% 38 - 62)	11 días (IC 95% 9 - 20)	41 días (IC 95% 32 - 50)	<0,0001
Pacientes con cáncer no ovárico	37 días (IC 95% 27 - 49)	14 días (IC 95% 8 - 17)	23 días (IC 95% 8 - 38)	<0,0001

Resultados de las variables secundarias

Supervivencia global (días)**				
Global	72 días (IC 95% 61 - 98)	68 días (IC 95% 49 - 81)	-	ns
Pacientes con cáncer ovárico	110 días (IC 95% 70 - 164)	81 días (IC 95% 68 - 134)	-	ns
Pacientes con cáncer no ovárico	52 días (IC 95% 44 - 74)	49 días (IC 95% 33 - 68)	-	ns
Supervivencia libre de progresión (días)***				
Pacientes con cáncer ovárico	64 días ****	35 días ****	29	<0,0001
Pacientes con cáncer no ovárico	53 días ****	33 días ****	-	ns

* Supervivencia sin paracentesis: tiempo hasta necesitar la primera paracentesis terapéutica de la ascitis o hasta la muerte, lo que primero sucediera. Para los pacientes en el grupo de catumaxomab se definió el tiempo libre de punción desde el día 1 tras la última infusión del fármaco. En el grupo control se definió ese tiempo desde la primera paracentesis.

** La mitad de los pacientes del grupo control recibieron Catumaxomab como rescate, tras al menos 2 paracentesis, lo que pudo modificar la diferencia real en supervivencia global.

***No se dispone de los resultados de los datos agregados para esta variable.

****No se dispone del intervalo de confianza al 95%.

Se analizaron también como variables secundarias:

-Evaluación de la respuesta tumoral, medida con los criterios de respuesta RECIST → los resultados no fueron valorables debido al reducido número de pacientes con enfermedad medible y al escaso tiempo de seguimiento.

-Evaluación del nº de células tumorales en el líquido ascítico → Catumaxomab negativizó la presencia de células tumorales en el líquido ascítico al final del tratamiento en el 80% de los pacientes.

-Valoración de los signos y síntomas de la ascitis en la visita 6 → catumaxomab fue superior ($p < 0,05$) en el número de pacientes con cáncer ovárico que negaron dolor abdominal, náusea, saciedad precoz distensión abdominal, anorexia, y no fue significativo en la valoración de

pacientes que negaron vómitos, palpitaciones, fatiga, edema maleolar y disnea. También fue significativa la diferencia en tres de los cuatro signos valorados mediante exploración abdominal. En la valoración de los síntomas en los pacientes con cáncer no ovárico, catumaxomab fue superior en el número de pacientes que negaron dolor abdominal y náusea y no fue significativo en la saciedad precoz, distensión abdominal, anorexia, vómitos con vómitos, palpitaciones, fatiga, edema maleolar y disnea.

5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

Al no disponer del artículo original, la evaluación realizada sólo se puede hacer a partir de los datos aportados por el informe EPAR del medicamento. Este estudio presenta como principal limitación el tener un diseño abierto (situación justificada por la particularidad de las intervenciones) con evaluación no ciega por terceros, lo que hace que no puedan descartarse sesgos.

Las variables seleccionadas para la evaluación de la eficacia son las más idóneas y el análisis de resultados es por intención de tratar. Además no se ha producido ninguna pérdida de pacientes.

Sin embargo, dado que el número de paracentesis evacuadoras a que son sometidos los pacientes son diferentes en cada grupo (cuatro en el grupo de Catumaxomab y una en el grupo control), este diseño favorece al tratamiento activo, al ser menor el volumen residual y, por lo tanto, más prolongado el tiempo hasta la acumulación de una cantidad suficiente de líquido que obligue a una paracentesis adicional.

Se desconoce si el incremento en el tiempo libre de paracentesis se traduce en un incremento de la calidad de vida, ya que para la administración del fármaco (4 infusiones) los pacientes estuvieron ingresados 24 horas.

La valoración de la supervivencia global pudo estar sesgada por el hecho de que la mitad de los pacientes del grupo control recibieron Catumaxomab como rescate.

Por último, el grupo evaluador de la EMEA no alcanzó una opinión unánime en cuanto a considerar como establecida la eficacia de Catumaxomab, y solicitó del CHMP la recomendación de nuevos estudios frente al mejor tratamiento disponible, a pesar de lo cual recibió finalmente un dictamen favorable de comercialización.

5.3 Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones

Se han localizado dos revisiones publicadas de catumaxomab en el tratamiento de la ascitis maligna. Únicamente se ha tenido acceso al abstract en ambos casos.

-En una de estas revisiones se estudian los resultados clínicos del fármaco en el cáncer gástrico. En esta revisión se concluye que el nuevo fármaco es una aproximación prometedora para el tratamiento de este tipo de tumores.⁴

-La otra revisión se centra en el carcinoma de ovario. En ella se concluye que la ascitis maligna requiere más investigación especialmente en cuestiones de supervivencia libre de progresión y supervivencia global. Se concluye que catumaxomab puede proporcionar beneficio a estos pacientes con ascitis maligna secundaria al carcinoma de ovario.⁵

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

No se han localizado Guías de práctica clínica ni evaluaciones de organismos independientes.

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

6.1. Descripción de los efectos adversos más significativos (por su frecuencia o gravedad)

En los estudios realizados hasta la comercialización, los efectos adversos más frecuentes son: linfopenia, dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, fiebre, síndrome gripal,

hiperbilirrubinemia, hepatitis citolítica, hipotensión, disnea. Las reacciones más graves descritas fueron: linfopenia, dolor abdominal, íleo, hemorragia gástrica, obstrucción intestinal, pirexia, extravasación, dolor en el lugar de inyección, infección relacionada con el catéter, convulsiones, disnea, derrame pleural y exfoliación cutánea.

Efectos adversos relacionados con la infusión

La mayor parte de los efectos adversos comunes (pirexia, náuseas, vómitos, disnea, escalofríos, hipotensión, taquicardia, hipertensión, hipertermia) se debieron a la liberación de citoquinas en respuesta a la infusión de catumaxomab.

Alteraciones hepáticas y hepatobiliares

Las alteraciones hepáticas y hepatobiliares incluyeron el incremento en las transaminasas, la hepatitis, el fallo hepático, la hiperbilirrubinemia y la ictericia. El 27,1% de los pacientes experimentaron alteraciones hepáticas sin presentar síntomas ni signos clínicos. Se observó una tendencia generalmente reversible a la acumulación de gamma-GT y fosfatasa alcalina tras la administración repetida de catumaxomab.

Inmunogenicidad

Catumaxomab es un anticuerpo monoclonal híbrido y el desarrollo de anticuerpos neutralizantes es esperable. La mayor parte de los pacientes desarrollaron anticuerpos. La formación de anticuerpos se observó días o semanas tras el tratamiento. En una pequeña proporción de pacientes anticuerpos neutralizantes anti-catumaximab se detectaron en plasma antes de la cuarta infusión.

Pese a que catumaxomab se une teóricamente a tejido anormal, la exposición sistémica y la interacción con células normales EpCAM positivas es posible. Existe poca información relacionada con la exposición sistémica tras la administración intraperitoneal. Algunos de los efectos adversos observados (hepatotoxicidad, colangitis), pueden resultar de la unión de catumaxomab a tejidos sanos. La liberación de toxinas en los tejidos diana también constituye una fuente de preocupación y la liberación de toxinas también puede ser una causa de hepatotoxicidad además de ser la causa de las reacciones adversas relacionadas con la infusión observadas en los ensayos clínicos. La liberación de TNF- α en estudios preclínicos tras la administración repetida de catumaxomab se corresponde con el aumento de enzimas hepáticas (fosfatasa alcalina y gamma-gt) observadas en los ensayos clínicos.

La seguridad de catumaxomab se evaluó en los estudios preclínicos en 258 pacientes que recibieron al menos una dosis de fármaco. La población del estudio pivotal study IP-REM-AC-01 constituye los 2/3 de esta población. De los 258 pacientes el 79,5% completaron el tratamiento con 4 infusiones de catumaxomab.

En la tabla adjunta se expone la incidencia de efectos adversos que se consideraron relacionados con catumaxomab y que aparecieron en más de un 5% de los pacientes. No se dispone de la incidencia de efectos adversos en el grupo control. Aproximadamente el 90% de los pacientes sufrió reacciones adversas.

Resultados de seguridad Informe EPAR EMEA .	
Variable	Catumaxomab (N=258)
Pacientes con al menos un evento adverso relacionado con el tratamiento.	233 (90,3%)
Pirexia	166 (64,3%)
Dolor abdominal	124 (48,1%)
Nausea	106 (41,1%)
Vómitos	101 (39,1%)
Fatiga	35 (13,6%)
Escalofríos	33 (12,8%)
Incremento de proteína C reactiva	31 (12%)
Incremento de GGT	31 (12%)
Linfopenia	30 (11,6%)
Dolor	28 (10,9%)
Diarrea	27 (10,5%)

6.2. Seguridad. Ensayos Clínicos comparativos.

No se disponen.

6.3. Fuentes secundarias sobre seguridad.

No se disponen.

6.4. Precauciones de empleo en casos especiales

Infecciones agudas: La administración de catumaxomab no se recomienda en presencia de factores que interfieran con el sistema inmunitario, en particular las infecciones agudas.

Insuficiencia renal: Los pacientes con una deficiencia renal de un grado de gravedad mayor que leve no han sido estudiados.

Insuficiencia hepática: Los pacientes con deterioro hepático mayor que moderado y/o más del 70% del hígado metastatizado y/o trombosis/obstrucción de la vena porta no se han estudiado.

Embarazo: No existen datos suficientes sobre la utilización de catumaxomab en mujeres embarazadas. No se han realizado estudios de reproducción con animales con catumaxomab. Se desconoce el riesgo en seres humanos.

Lactancia: Se ignora si catumaxomab se excreta por la leche materna humana.

Interacciones: No hay datos de interacciones de catumaxomab con otros principios activos.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes, o hipersensibilidad a proteínas murinas (rata y/o ratón).

6.5. Seguridad: prevención de errores de medicación en la selección e introducción de un nuevo fármaco

Catumaxomab **no debe** administrarse en forma de bolo, o por cualquier otra vía de administración que no sea la intraperitoneal.

7. AREA ECONÓMICA

7.1-Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental.
Comparación con la terapia de referencia o alternativa a dosis usuales.

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s		
	medicamento	
	Catumaxomab	Paracentesis evacuadora
Precio unitario (PVL+IVA)	No aplicable	
Posología	4 infusiones i.p.	
Coste día	No aplicable	
Coste tratamiento completo	11.500 € *	
Costes asociados	2.000 € **	
Coste global	13.500 €	
Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia	13.500 €	

* Coste actual de adquisición (Medicamentos Extranjeros)

** Suponiendo un coste por estancia de 500 € (4 días de ingreso hospitalario)

Coste incremental respecto a la terapia de referencia: 13.500 €

7.2.a-Coste Eficacia Incremental (CEI). Datos propios.

Coste Eficacia Incremental (CEI)						
Referencia	Tipo de resultado	VARIABLE evaluada	Medicamento con que se compara	Diferencia (días)	Coste incremental (A-B)	CEI (IC95%)
IP-REM-AC-01		Supervivencia libre de paracentesis	Paracentesis	35	13.500 €uros	386 € (300 – 540 €)

Interpretación: Según los datos de eficacia del ensayo *IP-REM-AC-01* y el coste del tratamiento, por cada día adicional sin necesidad de paracentesis, el coste adicional estimado es de 386 €, aunque también es compatible con un CEI de 300 € y 540 €.

Para el subgrupo de pacientes con carcinoma de ovario, el CEI por día adicional sin paracentesis es de 329 € (270 – 422 €).

7.2.b-Coste eficacia incremental estudios publicados

No se han encontrado estudios económicos publicados sobre el tratamiento con catumaxomab.

7.3. Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anuales.

Dato no disponible.

7.4.Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria.

Ninguno al tratarse de un medicamento de Uso Hospitalario.

7.5.Estimación del impacto económico global a nivel autonómico/estatal

8.- AREA DE CONCLUSIONES.

8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.

Los pacientes con cáncer desarrollan ascitis en un 15 a 50% de los casos. Los carcinomas de ovario, mama, endometrio, colon, estómago, páncreas y bronquios tienen una alta incidencia de ascitis. En este grupo de pacientes, la paracentesis (drenaje del líquido ascítico por punción con técnica estéril en la pared abdominal) constituye la opción terapéutica de elección, si bien solo tiene un carácter paliativo. Dentro de las complicaciones potenciales se encuentran el riesgo de infección (peritonitis) y perforación intestinal, de otras vísceras o de la masa tumoral.

Eficacia:

- Catumaxomab es el primer medicamento autorizado para el tratamiento de la ascitis maligna en pacientes con carcinomas EpCAM positivos, para los que no hay tratamiento rutinario o ya no es viable.
- Catumaxomab, administrado por vía intraperitoneal, ha demostrado incrementar el tiempo necesario hasta una nueva paracentesis evacuadora, en pacientes con ascitis maligna.
- Catumaxomab ha demostrado beneficios estadísticamente significativos en la supervivencia libre de progresión en pacientes con carcinoma de ovario (diferencia de 29 días respecto al grupo control tratado únicamente mediante paracentesis); sin embargo, no ha demostrado beneficios en la supervivencia libre de progresión en pacientes con cáncer no ovárico, ni tampoco en la supervivencia global en ningún grupo de pacientes.

Seguridad.

- La mayor parte de los efectos adversos observados tras la administración de catumaxomab (pirexia, náuseas, vómitos, disnea, escalofríos, hipotensión, taquicardia, hipertensión, hipertermia) se debieron a la liberación de citoquinas en respuesta a la infusión del fármaco, puesto que no se trata de una proteína 100% humana.
- Así mismo se observaron alteraciones hepáticas y hepatobiliares que incluyeron el incremento en las transaminasas, hepatitis, fallo hepático, hiperbilirrubinemia e ictericia. Se observó una tendencia generalmente reversible a la acumulación de gamma-GT y fosfatasa alcalina tras la administración repetida de catumaxomab.
- Catumaxomab es una molécula potencialmente inmunogénica. En los pacientes expuestos a catumaxomab la formación de anticuerpos se observó días o semanas tras el tratamiento.

Coste.

El coste de Catumaxomab es extremadamente elevado, y no se correlaciona con la magnitud del beneficio obtenido (fundamentalmente, aumento del tiempo libre de paracentesis).

-La propuesta de los autores del informe es que sea clasificado como:

C-1-El medicamento es de una eficacia y seguridad comparable a las alternativas existentes para las indicaciones propuestas. Además, no aporta ninguna mejora en el perfil de coste-efectividad, ni en la organización o gestión de los servicios.
Por tanto NO SE INCLUYE EN LA GFT.

Esta situación puede modificarse en función del coste del medicamento una vez aprobada su comercialización en España.

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

No procede.

8.3 Indicaciones y servicios aprobados.

No procede.

8.4 Especificar si la inclusión del fármaco va acompañada con la propuesta de retirada de algún otro fármaco.

No procede.

8.5 Especificar si se produce algún cambio en el PIT (Programa de Intercambio Terapéutico).

No procede.

9.- BIBLIOGRAFÍA.

1. Ficha técnica REMOVAB ®. Disponible en www.agemed.es. Acceso el 15 de abril de 2010.
2. Ruf P, Gires O, Jäger M, Fellingner K, Atz J, Lindhofer H. "Characterisation of the new EpCAM-specific antibody HO-3: implications for trifunctional antibody immunotherapy of cancer". Br J Cancer 2007;97:315-21.
3. Informe EPAR de la Agencia Europea del Medicamento (EMA). Acceso disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/removab/removab.htm>. Acceso el 15 de abril de 2010.
4. Lordick F, Ott K, Weitz J, Jäger D. "The evolving role of catumaxomab in gastric cancer". Expert Opin Biol Ther 2008;8:1407-15.
5. Woopen H, Sehouli J. Current and future options in the treatment of malignant ascites in ovarian cancer. Anticancer Res 2009;29:3353-9.
6. Diane Seimetz , Horst Lindhofer, Carsten Bokemeyer. "Development and approval of the trifunctional antibody catumaxomab (anti-EpCAM x anti-CD3) as a targeted cancer immunotherapy". Cancer Treat Rev (2010), doi:10.1016/j.ctrv.2010.03.001.
7. Informe de la AWMSG sobre catumaxomab en ascitis maligna. Disponible en: [AWMSG rejects catumaxomab \(Removab™\) for malignant ascites - NeLM](http://www.awmsg.org/awmsg-rejects-catumaxomab-removab-for-malignant-ascites). Acceso el 12 de Abril de 2.010.
8. Informe Base del Grupo GENESIS sobre catumaxomab de 15 de Julio de 2.009. Disponible en http://genesis.sefh.es/Enlaces/InformesHosp_abc.htm. Acceso el 15 de Marzo de 2.010

EVALUACIÓN: Conclusiones finales del Comité de Actualización de la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía

Fecha de evaluación por el Comité: Junio 2010

Decisión adoptada por el Comité:

C-1-El medicamento es de una eficacia y seguridad comparable a las alternativas existentes para las indicaciones propuestas. Además, no aporta ninguna mejora en el perfil de coste-efectividad, ni en la organización o gestión de los servicios.

Por tanto NO SE INCLUYE EN LA GFT.

En caso de condiciones de uso o restricciones, indicar:

ANEXO I

**DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES DE LOS
AUTORES/REVISORES DE LA EVALUACIÓN.**

Los autores/revisores de este informe declaran:

-No tener ningún contrato con las compañías farmacéuticas que tienen registrado el medicamento que se evalúa, ni tampoco con los laboratorios que compiten comercialmente con el mismo.

-No beneficiarse de ninguna beca o ayuda por parte de dichas compañías.

-No tener ninguna otra relación personal, comercial o profesional que pueda influir en la valoración objetiva y científica del medicamento.

ANEXO II. ESTUDIO PIVOTAL IP-REM-AC-01:

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN DEL ESTUDIO PIVOTAL IP-REM-AC-01:

1. Infección aguda o crónica.
2. Tratamiento con quimioterapia o con radioterapia en los 28 días previos al inicio del estudio.
3. Tratamiento previo con anticuerpos monoclonales.
4. Hipersensibilidad a catumaxomab o anticuerpos monoclonales.
5. Creatinina sérica por encima de 1,5 veces el límite de la normalidad.
6. Insuficiencia hepática con AST, ALT, GGT >5 límite normal, bilirubina por encima de 1,5 veces la normalidad.
7. Plaquetas <80.000 células/mm³. Recuento absoluto de neutrófilos < 1500 células/mm³.
8. IMC <17.
9. Pacientes estado nutricional inadecuado y requiriendo más del 50% de los requerimientos energéticos por vía parenteral.
10. Pacientes con nutrición enteral por gastrostomía, o yeyunostomía.
11. Pacientes con íleo en los últimos 30 días.
12. Pacientes con otro riesgo que comprometa su inclusión en el estudio.
13. Metástasis cerebrales conocidas.
14. Embarazadas o lactantes o varones que no utilicen un método anticonceptivo efectivo hasta 3 meses tras la última infusión.
15. Historia de infarto de miocardio.
16. Signos o síntomas de enfermedad cardiovascular relevante, insuficiencia cardiaca congestiva, o arritmias cardiacas. (NYHA class >II).
17. Historia de accidente cerebrovascular.
18. Pacientes con trombosis portal u obstrucción portal diagnosticada por TAC.
19. Pacientes con metástasis hepáticas extensivas (>70% del hígado).
20. Insuficiencia respiratoria significativa a juicio del investigador.
21. Cualquier condición que suponga un riesgo inaceptable a juicio del investigador.

TRATAMIENTO ESTUDIADO.

En el grupo de catumaxomab los pacientes fueron premedicados con 1000 mg de paracetamol 30 minutos antes de cada infusión. Tras la paracentesis, los pacientes en el grupo de catumaxomab recibieron 4 infusiones en por vía intraperitoneal de la siguiente forma: 10 mcg el día 0, 20 mcg el día 3, 50 mcg el día 7 y 150 mcg el día 10 en un volumen total de 750-800 mL. No se permitió reducción de dosis. El tiempo de infusión fue de 6 horas. Los pacientes en el grupo de catumaxomab fueron hospitalizados durante 24horas el día de la infusión. El grupo control fue tratado con paracentesis únicamente. Se permitió que pacientes en el grupo control recibieran tratamiento con catumaxomab, motivo por el que se añadió una rama cross-over.

CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA POBLACIÓN EN ESTUDIO.

En el grupo de pacientes con carcinoma de ovario (N=129), el 80% de la población tenía estadios FIGO IIIc o IV. El 56,6% de los pacientes experimentó una paracentesis previa y el 20,2% experimentó al menos dos paracentesis previas. Con respecto a las características basales de la población con cáncer no ovárico el 51% presentaba carcinoma gástrico, menos del 10% presentaba carcinoma de mama. EL 61% de estos pacientes presentaba metástasis a distancia, el 34,9% había sido intervenido quirúrgicamente una vez, y el 48,8% había sido intervenido quirúrgicamente en dos ocasiones. El 62% sufrió una paracentesis evacuadora previa y el 20,9% fue sometido a dos paracentesis. En general los pacientes con cáncer gástrico tenían un estadio TNM peor que otras poblaciones con cáncer no ovárico.

Los test estadísticos de valoración de las características basales indicaron que la randomización resultó en grupos equilibrados (p>0,05).

ANEXO III

Referencia del ensayo evaluado: ensayo pivotal IP-REM-AC-01.

a-1) Análisis de validez interna del ensayo de superioridad.

5.2.b Tabla 1 ESCALA DE VALIDACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS DE SUPERIORIDAD (A. JADAD)	PUNTUACIÓN
¿Se describe el estudio como aleatorizado? (*)	1
¿Se describe el estudio como doble ciego? (*)	0
¿Se describen los abandonos y exclusiones del estudio? (*)	1
¿Es adecuado el método de aleatorización? (**)	1
¿Es adecuado el método de doble ciego? (**)	0
TOTAL	3
(*) Sí= 1 / NO= 0	
(**) Sí= 1 / NO= -1	
Rango de puntuación: 0-5	
Estudio de baja calidad: Puntuación < 3	

b) Análisis de Aplicabilidad.

5.2.b Tabla 3 CUESTIONARIO SOBRE LA APLICABILIDAD DE UN ENSAYO CLÍNICO		
	SI/NO	JUSTIFICAR
¿Considera adecuado el comparador? ¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio?	si	La paracentesis es en la práctica habitual el tratamiento empleado en la ascitis maligna.
¿Son importantes clínicamente los resultados?	dudoso	No existe repercusión sobre la supervivencia global, y se desconoce si existe sobre la calidad de vida.
¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?	dudoso	La medida de la necesidad de paracentesis es adecuada. Sin embargo, debería haberse medido también la repercusión sobre la calidad de vida.
¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?	si	Se incluyen pacientes candidatos al tratamiento con catumaxomab excluyéndose todos aquellos que pueden sesgar los resultados obtenidos, así como, representar un riesgo para su salud la inclusión en el ensayo.
¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?	si	En la práctica habitual se puede disminuir el número de paracentesis en los pacientes candidatos al tratamiento con catumaxomab.
Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio	si	Al ser un ensayo abierto, es posible que haya existido un sesgo a favor del catumaxomab a la hora de tomar la decisión de realizar paracentesis. La determinación de EpCAM en el líquido ascítico no es una práctica habitual en nuestro medio. Sin embargo, dado que este antígeno se sobreexpresa en la mayoría de los carcinomas, es probable que tal determinación pueda obviarse.

Propuestas o alegaciones al borrador público		
Autor	Texto de la alegación	Valoración para el informe final
<p>Dr. Claudio Sola Rocabert Director Médico Fresenius Biotech en España</p>	<p>1. La descripción del estudio y la eficacia del catumaxomab contienen varias inexactitudes y carencias, que dificultan una interpretación más precisa de los resultados (Apartados 5.1 y 5.2.a)</p> <ul style="list-style-type: none"> • El estudio pivotal fase II/III aleatorizado (estudio AC-01) es un estudio original y complejo, acordado con la EMEA para demostrar el beneficio clínico del Catumaxomab en comparación con una rama control con sólo paracentesis. Se incluyeron un total de 258 pacientes estratificados en 2 grupos, cáncer de ovario (n: 129) y cáncer de origen no ovárico (n: 129), que en la mitad de los casos eran de origen gástrico. En cada estrato hubo una aleatorización 2:1 para ser tratados con Catumaxomab (Grupo Catumaxomab) o paracentesis (Grupo control), y el estudio estaba diseñado con una potencia suficiente para analizar cada uno de los estratos por separado. <p>La variable principal de estudio fue la supervivencia libre de paracentesis, que es el tiempo transcurrido hasta la primera paracentesis que se necesite realizar al paciente o la muerte de éste, lo primero que ocurra. Las variables secundarias más relevantes evaluadas en el estudio fueron el tiempo transcurrido hasta la siguiente paracentesis (tiempo libre de paracentesis), la evolución clínica de los signos y síntomas asociados a la ascitis, la supervivencia global, la carga tumoral y la seguridad de la administración del anticuerpo. A los pacientes incluidos en el grupo control, cuando habían recibido al menos 2 paracentesis, se les permitía entrar en un estudio cruzado con Catumaxomab como tratamiento de rescate. Un total de 29 pacientes con cáncer de ovario y 17 con cáncer no ovárico recibieron Catumaxomab como tratamiento de rescate, lo que representa la mitad de los pacientes del grupo control original.</p> <p>Los resultados del estudio AC-01 demostraron una prolongación significativa de la supervivencia libre de paracentesis a favor del tratamiento con Catumaxomab: 52 días vs. 11 días en el estrato de cáncer ovárico con un índice de riesgo relativo de 0,21 (IC95%: 0,13-0,33; p<0.0001); 37 días vs. 14 días en el estrato de cáncer no ovárico con un índice de riesgo relativo de 0,31 (IC95%: 0,19-0,48; p<0.0001); y 46 días vs. 11 días en el conjunto de todos los pacientes incluidos en el estudio con un índice de riesgo relativo de 0,25 (IC95%: 0,18-0,35; p<0.0001). Catumaxomab prolongó el tiempo libre de paracentesis 6,5 veces en el estrato de cáncer de ovario (71 días vs. 11 días; p<0.0001), 5,3 veces en el estrato de cáncer de origen no ovárico (80 días vs. 15 días; p<0.0001), y 5,9 veces en el conjunto de todos los pacientes incluidos en el estudio (77 días vs. 13 días; p<0.0001). El tiempo libre de paracentesis es la variable que mejor reflejaría la capacidad de controlar la formación de líquido ascítico en los pacientes que no murieran de forma precoz por progresión de enfermedad fuera de la cavidad peritoneal. Este parámetro de valoración, tiempo libre de paracentesis, así como la variable fundamental de análisis, supervivencia libre de paracentesis, aunque no se utilizan frecuentemente en ensayos clínicos para valorar la eficacia de una determinada intervención terapéutica, son relevantes en un contexto de pacientes que no tienen opciones de quimioterapia y que padecen síntomas limitantes derivados de la ascitis neoplásica.</p> <p>Catumaxomab también redujo de forma significativa los síntomas y signos asociados a la ascitis tal como ustedes describen en su informe, así como el número de células tumorales medidas directamente en la ascitis, que pasaron de una mediana de 6.510 de células tumorales/ por un 106 de células analizadas antes del tratamiento con Catumaxomab a una mediana de 0 de células tumorales al finalizar el tratamiento (p< 0,0009), con un 80% de pacientes negativos para células tumorales. La EMEA consideró esta reducción tan relevante y significativa del número de células tumorales como una clara demostración de la actividad antitumoral del Catumaxomab, ya que por las características de los pacientes motivo de investigación en este estudio no se pudieron aplicar los criterios habituales de medida de la actividad antitumoral (criterios RECIST) por lo que ni las respuestas clínicas ni la supervivencia libre de progresión se consideran relevantes.</p> <p>En este estudio también se observó una clara tendencia a mejorar la supervivencia global, a pesar de que ni el tamaño ni el diseño del estudio (un 50% de pacientes incluidos en el grupo control recibieron Catumaxomab como tratamiento de rescate) eran adecuados para evaluar, dicha variable. En el estrato de cáncer de ovario la supervivencia global fue de 110 días con Catumaxomab vs. 81 días en el grupo control (índice de riesgo relativo = 0,65 con IC95% [0,36; 1,12]; p=0,1543); en el estrato de cáncer de origen no ovárico 52 días vs. 49 (índice de riesgo relativo = 0,83 con IC95% [0,51; 1,32]; p=0,4226); 71 días vs. 44 (índice de riesgo relativo= 0,47 con IC95% [0,23; 0,95]; p<0,0313) en el análisis del subgrupo de cáncer gástrico; y 72 días vs. 68 en el conjunto de todos los pacientes incluidos en el estudio (índice de riesgo relativo= 0,723 con IC95% [0,49; 1,04]; p<0,0846). Los resultados de supervivencia global se deben interpretar con mucha cautela, pero considerando el estadio de la enfermedad y el pésimo pronóstico de los pacientes incluidos en el estudio, la reducción del riesgo relativo del 27,7% puede ser un dato clínicamente relevante, aunque secundario, de la eficacia del tratamiento.</p> <p>Heiss MM, Murawa P, Koralewski P, et al. The trifunctional antibody catumaxomab for the treatment of malignant ascites due to epithelial cancer: Results of a prospective randomized phase II/ II trial. <i>Int J Cancer</i> (published on line, not yet reprints available): http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext/123376432/PDFSTART</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Se ha incluido en la Tabla 1 ▪ La variable “tiempo libre de paracentesis” se ha considerado menos relevante que la “supervivencia libre de paracentesis”, ya que en la primera no se incluyen, para el análisis, los pacientes que murieron de forma precoz. ▪ Se ha incluido como variable secundaria en el apartado 5.2.a. ▪ Se ha añadido en el punto 5.2.b.

	<p>Wimberger P, Heubener M, Kimmig R. Cthe treatment of malignant ascites: the evidence of its therapeutic value. Clin Med Insights 2010; 2: 481-489.</p>	
<p>Dr. Claudio Sola Rocabert Director Médico Fresenius Biotech en España</p>	<p>2. En cuanto a los apartados 5.2.b. y el Anexo III, sobre la evaluación de la validez, la utilidad práctica de los resultados, la escala Jadad y la aplicabilidad, nos gustaría hacer los siguientes comentarios:</p> <p>En este estudio, por las características de la población sometida a estudio y la entidad clínica estudiada (ascitis maligna sin opciones terapéuticas), no se pudieron seguir los criterios habituales en el desarrollo clínico en oncología, por lo que se tuvieron que acordar minuciosamente con la EMEA: Supervivencia libre de paracentesis, tiempo hasta la necesidad de paracentesis, número de células tumorales en líquido ascítico,..... ver alegación 1 al informe de evaluación.</p> <p>Con la EMEA se discutió la posibilidad de desarrollar un estudio aleatorizado a doble ciego, pero ni por la técnica de administración del catumaxomab –intraperitoneal-, que obligaba a la colocación de un catéter intraperitoneal a ambas ramas del estudio, ni por la disponibilidad de un placebo que causara síntomas similares a la liberación de citoquinas se consideró ético y factible. De acuerdo con la EMEA, el riesgo que implicaba este diseño sin un doble ciego era que se pudiera perder la objetividad en los eventos que definen la variable principal del estudio: la supervivencia libre de paracentesis. Los eventos que definen la supervivencia libre de paracentesis son la muerte, que es una fecha objetiva, o la necesidad médica de paracentesis, que sí podía sufrir un sesgo. Para evitarlo se acordó con la EMEA que los investigadores tuvieran que seguir un algoritmo muy estricto para poder decidir la realización de una paracentesis terapéutica en los pacientes incluidos en ambas ramas del estudio, que incluía un TAC abdominal que demostrara un volumen de ascitis > 1 L, y una valoración estandarizada y extensa de los signos y síntomas asociados a la ascitis. La EMEA también exigió una lectura independiente por 2 radiólogos de dicho TAC abdominal, la medición exacta del volumen de líquido ascítico recogido en cada paracentesis, la medición del peso del paciente y el diámetro abdominal en el momento de la paracentesis, y la cuantificación de las proteínas totales en la ascitis recogida. Todos estos datos fueron similares en ambas ramas del estudio, por lo que la EMEA asumió que con las medidas que se habían acordado se había conseguido objetivar la necesidad de la ascitis y evitar cualquier sesgo.</p> <p>No sabemos cómo se debe aplicar la escala de validación Jadad cuando está justificado metodológica y científicamente que el estudio aleatorizado no sea a doble ciego, y además se han evitado de forma prospectiva los posibles sesgos.</p> <p>En cuanto a los comentarios sobre la supervivencia global le remitimos de nuevo a la propuesta 1, donde se comentan los resultados obtenidos en función del diseño.</p> <p>Heiss MM, Murawa P, Koralewski P, et al. The trifunctional antibody catumaxomab for the treatment of malignant ascites due to epithelial cancer: Results of a prospective randomized phase II/ II trial. Int J Cancer (published on line, not yet reprints available): http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext/123376432/PDFSTART</p> <p>Wimberger P, Heubener M, Kimmig R. Cthe treatment of malignant ascites: the evidence of its therapeutic value. Clin Med Insights 2010; 2: 481-489.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ La justificación de que el ensayo no pueda ser doble ciego (administración intraperitoneal, sintomatología de liberación de citoquinas) no es óbice para constatar que su validez interna es menor que si hubiera podido ser doble ciego.
<p>Dr. Claudio Sola Rocabert Director Médico Fresenius Biotech en España</p>	<p>3. En cuanto al apartado del área económica (nº 7).</p> <p>Nos gustaría insistir en que el Catumaxomab no está aprobado en España, ya que todavía se está en negociaciones con el Ministerio de Sanidad. Sin embargo les podemos asegurar que el precio en nuestro país será sustancialmente más bajo que en Alemania que es la referencia que ustedes utilizan, por lo que todo el apartado económico sería más preciso y objetivo si se esperaran a disponer del precio definitivo.</p> <p>No es estrictamente necesario ingresar 24 horas a los pacientes, la práctica habitual es un ingreso de 24 horas durante las 2 primeras administraciones, y tratamiento y observación en Hospital de día con control el día siguiente en las 2 últimas administraciones.</p> <p>Se debería estimar el coste de las paracentesis ahorradas y el de sus complicaciones.</p> <p>En el apartado 7.2.a, creemos que se confunde la supervivencia libre de paracentesis, que es el tiempo transcurrido hasta la primera paracentesis o la muerte del paciente, lo primero que ocurra, con el tiempo transcurrido hasta la siguiente paracentesis (tiempo libre de paracentesis). El tiempo libre de paracentesis es mucho más largo que la supervivencia libre de paracentesis.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Actualmente, el medicamento se importa de Alemania al precio en este país. El informe se actualizará cuando se disponga del precio aprobado en España. <p>Se ha considerado despreciable respecto a los costes directos del medicamento</p>