

CETUXIMAB

en cáncer colorrectal metastásico EGFR(+) resistente a irinotecan

Evaluación para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía

Fecha 09/03/06

Revisado por el Comité de Actualización de la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía el 31 de Mayo de 2006.

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: cetuximab

Indicación clínica solicitada: En combinación con irinotecán para el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal metastásico que exprese el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) después del fracaso de un tratamiento citotóxico que haya incluido irinotecán.

Autores / Revisores: Ramón Morillo Verdugo, Isabel Martínez Alonso y Silvia Artacho Criado. Hospital Universitario de Valme de Sevilla. Revisado por el Comité de Actualización de la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía el 31 de Mayo de 2006.

Declaración Conflicto de Intereses de los autores: Ver declaración en anexo al final del informe.

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Servicio: Oncología Médica.

Justificación de la solicitud: Eficaz en pacientes con cáncer colorrectal metastásico que no han respondido a irinotecán solo.

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

Nombre genérico: cetuximab

Nombre comercial: Erbitux®

Laboratorio: Merck Farma y Química S.A.

Grupo terapéutico. Denominación: Agentes antineoplásicos, anticuerpos monoclonales.

Código ATC: (L01XC06)

Vía de administración: infusión intravenosa.

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
Vial 100 mg/50 ml	1	745026.9	204,06 €

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

4.1 Mecanismo de acción.

Cetuximab es un anticuerpo IgG1 monoclonal quimérico cuya diana es el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).

Las vías de señalización del EGFR están implicadas en el control de la supervivencia celular, la progresión del ciclo celular, la angiogénesis, la migración celular y la invasión/metástasis celular. Cetuximab se une al EGFR con una afinidad aproximadamente 5 a 10 veces superior a la de los ligandos endógenos, provocando un bloqueo de la unión de los ligandos endógenos al EGFR, lo que provoca la inhibición de la función del receptor. Además induce la internalización

de EGFR lo que conllevaría una disminución de los receptores disponibles en la superficie celular. Cetuximab también dirige a las células efectoras inmunitarias citotóxicas hacia las células tumorales.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación

AEMyPS: En combinación con irinotecán está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal metastásico que exprese el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) después del fracaso de un tratamiento citotóxico que haya incluido irinotecán. (7/7/2004)

EMA: En combinación con irinotecán está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal metastásico que exprese el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) después del fracaso de un tratamiento citotóxico que haya incluido irinotecán. (29/6/2004)

FDA: En combinación con irinotecán está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal metastásico que exprese el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) después del fracaso de un tratamiento citotóxico que haya incluido irinotecán. (12/2/2004)

4.3 Posología, forma de preparación y administración.

Cetuximab se administra una vez a la semana. Dosis inicial: 400 mg/m² de superficie corporal. Dosis semanales posteriores: 250 mg/m². Antes de la primera perfusión se debe administrar un antihistamínico (se recomienda su administración previa en todas las perfusiones posteriores).

Con respecto a irinotecán, se debe usar la misma dosis de irinotecán administrada en los últimos ciclos del régimen previo utilizado, pero en caso necesario, se seguirán las recomendaciones para modificaciones de dosis de irinotecán según su ficha técnica. Se administra irinotecán 1 hora desde la finalización de la perfusión de cetuximab.

Se recomienda continuar el tratamiento con cetuximab hasta que progrese la enfermedad subyacente.

4.4 Farmacocinética.

Se estudió la farmacocinética de cetuximab administrado en monoterapia o en combinación con quimioterapia o radioterapia concomitante en ensayos clínicos. Las perfusiones intravenosas de cetuximab presentaron una farmacocinética dosis-dependiente a dosis semanales de 5 a 500 mg/m² de superficie corporal.

Cuando se administró cetuximab a una dosis inicial de 400 mg/m² de superficie corporal, el volumen de distribución medio fue aproximadamente equivalente al espacio vascular (2,9 l/m² con un rango de 1,5 a 6,2 l/m²). La C_{máx} media (\pm desviación estándar) fue de 185 \pm 55 mcg/mL. El aclaramiento medio fue de 0,022 l/h por m² de superficie corporal. La semivida de eliminación de cetuximab es prolongada, con unos valores que oscilan entre 70 y 100 horas a la dosis establecida.

Las concentraciones séricas de cetuximab alcanzaron niveles estables al cabo de tres semanas de monoterapia con cetuximab. Las medias de las concentraciones máximas de cetuximab fueron de 155,8 microgramos por ml la semana 3 y 151,6 microgramos por ml la semana 8, mientras que las medias correspondientes a las concentraciones mínimas fueron de 41,3 y 55,4 microgramos por ml, respectivamente. En un estudio en el que cetuximab se administró en combinación con irinotecán, las medias de los niveles mínimos de cetuximab fueron de 50,0 microgramos por ml en la semana 12, y 49,4 microgramos por ml en la semana 36.

Se han descrito diversas vías que pueden contribuir al metabolismo de los anticuerpos. Todas ellas implican la biodegradación del anticuerpo en moléculas de menor tamaño, esto es, pequeños péptidos o aminoácidos.

Farmacocinética en poblaciones especiales

En un análisis integrado de todos los estudios clínicos se observó que las características farmacocinéticas de cetuximab no se ven influenciadas por la raza, la edad, el sexo, la función renal o hepática.

Hasta la fecha sólo se han realizado investigaciones en pacientes con función renal y hepática adecuada (creatinina sérica $\leq 1,5$ veces, transaminasas ≤ 5 veces y bilirrubina $\leq 1,5$ veces el límite superior de la normalidad).

4.5 Características comparadas con otros medicamentos con la misma indicación disponibles en el Hospital.

Características comparadas con otros medicamentos similares		
Nombre	FOLFOX4	Cetuximab + Irinotecan
Presentación	5 Fluorouracilo (5-FU) +/- Ac Folinico (FA) combinado con oxaliplatino	Cetuximab + Irinotecan
Posología ciclo	5-FU 400 mg/m ² bolus y 600 mg/m ² infusión 2 días/ 2 semanas + FA 200 mg/m ² x 2 días/ 2 semanas + oxaliplatino 85 mg/m ² / 2 semanas	Cetuximab 400 mg/m ² primera dosis + 250 mg/m ² semanal + Irinotecan 180 mg/m ² /2 semanas
Características diferenciales		Coste más alto Eficacia y seguridad ver informe

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Se dispone del informe EPAR de la EMEA y del informe CEDER de la FDA. En los mismos se describen un ensayo clínico randomizado en fase II y otro abierto en fase II publicados.

Ensayo pivotal fase II:

Compara cetuximab + irinotecan frente a cetuximab en monoterapia. Es el ensayo: Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bielberg H, Santoro S, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2004;351:337-45.

Otros ensayos:

Saltz L, Meropol N, Loehrer P, Needle M, Kopit J, Mayer R. Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that expresses the epidermal growth factor receptor. J Clin Oncol 2004;22:1201-8.

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

Los resultados considerados para esta evaluación han sido los del ensayo pivotal de Cunningham et al, 2004.

Tabla 1. Resultados de eficacia:

Referencia: Cunningham et al. N Engl J Med 2004;351:337-45.

Diseño: Ensayo clínico en fase II, abierto, multicéntrico, randomizado, simple ciego, que compara el tratamiento con cetuximab más irinotecan frente a cetuximab en monoterapia, en pacientes afectados de cáncer colorrectal metastásico refractario al tratamiento con irinotecan.

Población: Se randomizaron 329: 218 recibieron el tratamiento combinado y 111 el tratamiento control (el resto de los pacientes salieron del estudio por distintos motivos). Los Criterios de inclusión fueron: pacientes mayores de 18 años, con adenocarcinoma colorrectal estadio IV, Karnofsky > 60 y adecuada función hematológica, renal y hepática. Para ser elegibles también debían provenir de al menos 6 semanas de tratamiento en algún estudio previo con irinotecan y haberse documentado progresión de la enfermedad recibiendo este régimen o en los 3 meses posteriores al mismo.

Variables evaluadas:

1.Variable principal: Grado de respuesta tumoral. Confirmada radiológicamente y evaluada cada 6 semanas durante las primeras 24 semanas y a continuación cada 3 meses. La respuesta la evaluó el investigador en base a los criterios RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) y por un comité independiente (3 radiólogos y un oncólogo) utilizando los criterios de la WHO.

2. Variables secundarias: Tiempo hasta la progresión, duración de la respuesta, tiempo de supervivencia global e incidencia de efectos adversos.

- *Respuesta completa:* Desaparición completa de lesiones medibles, sin aparición de nuevas lesiones.
- *Respuesta parcial:* Reducción en las lesiones medibles bidimensionalmente de al menos un 50% de la suma de los productos de los diámetros perpendiculares a la lesión y la ausencia de progresión en cualquier lesión, sin aparición de nuevas lesiones.
- *Enfermedad estable:* reducción en el volumen del tumor de al menos el 50% o un incremento en el volumen de una o más lesiones medibles de al menos un 25%, sin la aparición de nuevas lesiones.
- *Progresión de la enfermedad:* incremento en el tamaño de al menos una lesión medible bidimensionalmente de al menos el 25% y la aparición de nuevas lesiones.
- Respuesta global: Respuesta completa + respuesta parcial.
- Control de la enfermedad: Respuesta completa + respuesta parcial + enfermedad estable.

Tratamiento:

- **Cetuximab** 400 mg/m² seguido de infusiones semanales de 250 mg/m².
- **Irinotecan** a las mismas dosis que en el estudio previo en el que estaban incluidos los pacientes (125 mg/m² semanal, 180 mg/m²/2 semanas, 350 mg/m²/3 semanas).

En el caso de progresión de la enfermedad, los pacientes asignados en el grupo de monoterapia pudieron recibir Cetuximab.

Resultados

Parámetro de eficacia	N (% de eficacia)		Significación (p)	Cálculo del NNT (Número necesario a tratar)
	Cetuximab +Irinotecan (218)	Cetuximab (111)		
Primarios:				
Respuesta completa	0 (0%)	0 (0%)	P=0,007 P<0,001	8 (IC95%:5-24)
Respuesta parcial	50 (22,9%)	12 (10,8%)		
Enfermedad estable	71 (32,6%)	24 (21,65%)		
Progresión de la enfermedad	68 (31,2%)	59 (53,2%)		
* <u>Respuesta global</u>	50 (22,9%)	12 (10,8%)		
* <u>Control de la enfermedad</u>	121(55,5%)	36 (32,2%)		
Secundarios: (meses)				
Duración de la respuesta	5,7 meses	4,2 meses		
Tiempo de la respuesta	1,4 meses	1,4 meses		
Tiempo hasta progresión enfermedad	4,1 meses	1,5 meses	P<0,001	
Supervivencia a los 6 meses	66%	58%		
Supervivencia a los 12 meses	29%	32%		
Supervivencia global	8,6 meses	6,9 meses	P=0,48	
Resultados de subgrupos:				
Pacientes con progresión durante o en las 4 semanas tras suspender Irinotecan previo				
Nº pacientes	135	71		
Respuesta (%)	34 [(22,5%) IC95%:18,1-33,4]	10 [(14,1%) IC95%:7,0-24,4]	P=0,07	
Pacientes con pauta de oxaliplatino previo				
Nº pacientes	135	71		
Respuesta (%)	30 [(22,2%) IC95%:15,5-30,2]	6 [(8,5%) IC95%:3,2-17,5]	P=0,01	

El porcentaje de positización o la intensidad de la expresión del EGFR no se correlaciona con la respuesta al fármaco.

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

- Validez interna. Limitaciones de diseño y/o comentarios:

Se compara el nuevo medicamento asociado a irinotecan frente a él mismo en monoterapia, no frente a placebo u otro control de tratamiento.

No se observó relación entre la eficacia de cetuximab y el nivel de EFGR en el tumor.

Los costes de diagnosticar la expresión tumoral de EFGR deben ser tenidos en consideración.

- Relevancia clínica de los resultados:

Los datos reportados sólo prueban que cetuximab junto con irinotecan producen una respuesta superior que la monoterapia con cetuximab.

Los siguientes cuestionarios y escalas de valoración se presentarán en forma de **anexo**, al final de este informe de evaluación.

- Escala de Jadad para ensayos de superioridad
- Cuestionario de validez de ensayos de equivalencia
- Cuestionario de aplicabilidad

5.3 Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones

No se disponen de revisiones ni metanálisis publicados.

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

Evaluación de fuentes secundarias.

- **Guías de práctica clínica:**

Dentro de las guías NCCN (versión 1. año 2006) Cetuximab asociado a Irinotecan se encuentra incluido en tercera línea de cancer colorrectal metastático.

- **Otros informes de evaluación:**

La evaluación del London Cancer Group, incide sobre el hecho de que los datos publicados hasta ahora son difíciles de interpretar, y que deberíamos esperar hasta que haya mayor información disponible para clarificar el papel de Cetuximab (solo o en combinación) y así definir mejor si debe ser usado en el tratamiento del cáncer colorrectal avanzado o metastático. También incide en la importancia de tener en cuenta el coste del test EFGR.

- **Opiniones de expertos:**

- Se encuentra disponible una carta publicada en "The oncologist" (Hurwitz H) en la que se revisan los últimos tratamiento aprobados para el cáncer de colon y en la que no se aporta nada diferente a lo emitido en el informe anteriormente comentado. Se expresa la esperanza de que los nuevos fármacos ayuden a la mejora del tratamiento de esta enfermedad, sin embargo, se concluye que hay que ser prudentes, ya que ninguno ha demostrado una mejoría clara en el grado de supervivencia.

- En un artículo de revisión sobre el tratamiento del cáncer de colon metastático (Kelly et al), se ahonda en la opinión de que debe valorarse insistentemente el balance entre eficacia demostrada, coste y toxicidad de los fármacos recientemente investigados en esta patología.

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

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

No existe evidencia de que el perfil de seguridad de cetuximab esté influenciado por el irinotecán o viceversa. En combinación con irinotecán, las reacciones adversas notificadas

además de las aquí relacionadas, fueron aquellas que se esperaban del irinotecán (tales como diarrea 72%, náuseas 55%, vómitos 41%, mucositis, estomatitis 26%, fiebre 33%, leucopenia 25%, alopecia 22%).

- Durante el tratamiento con cetuximab pueden aparecer *reacciones de hipersensibilidad* en aproximadamente el 5% de los pacientes; alrededor de la mitad de éstas son graves. Las reacciones de hipersensibilidad graves (grado 3 ó 4) suelen aparecer durante la perfusión inicial de cetuximab o antes de transcurrida una hora desde el final de la misma. Los síntomas incluyen la aparición rápida de obstrucción de las vías aéreas (broncospasmo, estridor, ronquera, dificultad para hablar), urticaria, y/o hipotensión. Puede presentarse conjuntivitis en aproximadamente el 5% de los pacientes.
- Pueden aparecer *reacciones cutáneas* en más del 80% de los pacientes; aproximadamente el 15% de éstas son graves. Se manifiestan principalmente como erupción acneiforme y/o, con menor frecuencia, trastornos ungueales (ej. paroniquia). La mayor parte de reacciones cutáneas aparecen durante la primera semana de tratamiento. Generalmente suelen resolverse sin secuelas con el tiempo tras la interrupción del tratamiento, si se respetan los ajustes de la posología recomendados. Según el NCI-CTC, las reacciones cutáneas de grado 2 se caracterizan por erupción cutánea que afectan como máximo hasta al 50% de la superficie corporal, mientras que las de grado 3, afectan a un porcentaje igual o superior al 50% de la superficie corporal.
- Se ha notificado disnea en el 25% de los pacientes, en algunas ocasiones de carácter grave.

6.2. Seguridad. Ensayos Clínicos comparativos.

La siguiente tabla proporciona la frecuencia y gravedad de efectos indeseables que se han comunicado en mayor medida en el ensayo pivotal evaluado.

Referencia: Cunningham et al. N Engl J Med 2004;351:337-45.

Resultados de seguridad

Variable de seguridad evaluada en el estudio	Cetuximab +Irinotecan (218) (%)	Cetuximab (111)	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto *	P	NNH o NND (IC 95%)*
Cualquier efecto secundario	138 (65,1)	50 (43,5)	21,6% (10,5% a 32,7%)	<0,001	5 (4 a 10)
Anemia	10 (4,7)	3 (2,6)	--	NS	--
Neutropenia	20 (9,4)	0 (0,0)	9,4% (5,5% a 13,4%)	<0,001	11 (8 a 19)
Trombocitopenia	1 (0,5)	1 (0,9)	--	NS	--
Diarrea	45 (21,2)	2 (1,7)	19,5% (13,5% a 25,5%)	<0,001	6 (4 a 8)
Astenia	29 (13,7)	12 (10,4)	--	NS	--
Rash acneiforme	20 (9,4)	6 (5,2)	--	NS	--
Náuseas y vómitos	15 (7,1)	5 (4,3)	--	NS	--
Disnea	3 (1,4)	15 (13,0)	-11,6% (-18% a -5,3%)	<0,001	-9 (-19 a -6)
Reacción de hipersensibilidad	0 (0,0)	4 (3,5)	--	NS	--

6.3. Fuentes secundarias sobre seguridad.

No se dispone de fuentes secundarias sobre seguridad publicadas.

6.4. Precauciones de empleo en casos especiales

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No existe evidencia de que el perfil de seguridad de cetuximab se vea modificado por irinotecán o viceversa.

Un estudio formal de interacciones mostró que las características farmacocinéticas de cetuximab permanecen inalteradas tras la coadministración de una dosis única de irinotecán

(350 mg/m² de superficie corporal). Asimismo, la coadministración de cetuximab no alteró la farmacocinética del irinotecán.
No se han realizado otros estudios formales de interacción con cetuximab en humanos.

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

Ninguna precaución especial.

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.

Coste tratamiento/día y coste/tratamiento completo.

Cetuximab:

- Dosis ataque: 400 mg/m² = 680 mg (7 viales, día 1) 1.432,2 €.
- Dosis mantenimiento: 250 mg/m² = 425 mg (5 viales, semanalmente) 1.023,0 €.

Cálculos realizados para una superficie corporal de 1,7 m²:

Coste del 1er mes: 4.501,2 € (sin considerar sueros ni medicación coadyuvante).

Coste de los meses posteriores: 4.092,0 € (sin considerar sueros ni medicación coadyuvante).

Irinotecan:

- Dosis: 180 mg/m² /2 semanas= 306 mg (3 viales de 100 mg+ 1 vial 40mg)= 284,0 €.
- **Coste 1 mes: 567,9 €.**

Cetuximab + Irinotecan:

Coste/ciclo (primer mes): 5.069,1 € (sin considerar sueros ni medicación coadyuvante).

Coste/ciclo (sucesivos meses): 4.659,9 € (sin considerar sueros/medicación coadyuvante)

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s		
	Medicamento	
	Cetuximab + irinotecan	Mejor terapia de soporte
Posología	cetuximab 250 mg/m ² semanal (1ª dosis 400) + irinotecan 180 mg/m ² bisemanal	--
Coste mensual	1º mes: 5.069,1 €. meses sucesivos: 4.659,9 €	0 €
Coste tratamiento completo ¹	19.049,0 €	0 €
Costes asociados a	No valorados	No valorados
Coste global	19.049,0 €	
Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia ²	19.049 €.	

¹ Calculado para un total 16 semanas (mediana de supervivencia en el EC pivotal de Cunningham D, 2004).

² **Coste incremental respecto a la terapia de referencia:** Para la evaluación económica valoramos el coste frente a mejor terapia de soporte, puesto que contemplamos que en el caso de que se vaya a utilizar cetuximab, sería en un paciente que hubiese fracasado o no hubiese tolerado el resto de pautas de QT aprobadas y habitualmente utilizadas en esta indicación (FOLFIRI y FOLFOX4), por tanto, se compara frente a ninguna pauta de QT, (en el caso hipotético que se utilizase sería en 3ª línea de tratamiento, en vez de en 2ª línea).

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

Coste Eficacia Incremental (CEI)						
Variables continuas: mediana de supervivencia global (meses)						
Referencia	VARIABLE evaluada	Cetuximab + irinotecan (meses)	Mejor terapia de soporte* (meses)	Diferencia de eficacia (meses)	Coste incremental (A-B)	CEI (IC95%)
Cunningam D, 2004	Mediana de supervivencia global	8,6	6,5	2,1 (0,175 años)	19.049,0 €	9.071,0 € por mes adicional de supervivencia o 108.851,4 € por año adicional

*Para el cálculo del CEI, se utilizan la mediana de supervivencia de cetuximab + irinotecan y se compara con la mediana de supervivencia que asumimos que podría haber resultado si hubiese una rama en el ECC en la que se emplease la mejor terapia de soporte en este tipo de pacientes; por tanto, hemos empleado la mediana de supervivencia de la rama de mejor terapia de soporte del único ECC en CCR metastásico encontrado que compara una pauta de QT (irinotecan+ mejor terapia de soporte) frente a mejor terapia de soporte. Esta asunción se ha realizado tras consensuarlo con un especialista en Oncología Médica, pues es el único dato disponible de supervivencia mediana en este grupo de pacientes. *Cunningham D et al. Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure in patients with metastatic colorectal cancer. Lancet 1998; 352:1413-1418.*

Interpretación: Según los datos de supervivencia mediana de la rama de tratamiento del ECC pivotal de Cunningham D de 2004 y de los datos de supervivencia de la rama control del ECC de Cunningham D de 1998, y el coste del tratamiento con cetuximab + irinotecan, por cada mes adicional de vida ganado, el coste adicional estimado es de **9.071,0 €**, en caso de utilizar cetuximab en 3ª línea de tratamiento.

El coste adicional estimado por cada año de vida ganado es de 108.851,4 €, en caso de utilizar cetuximab en 3ª línea de tratamiento (después de FOLFIRI y FOLFOX4).

7.2.b-Coste eficacia incremental estudios publicados

No se dispone de estudios farmacoeconómicos publicados que comparen cetuximab con placebo, mejor terapia de soporte o con otro fármaco.

8.- AREA DE CONCLUSIONES.

8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.

- ❑ No existe hasta ahora, ningún estudio para conocer si el tratamiento con cetuximab prolonga la supervivencia o mejora la calidad de vida respecto a placebo, no tratamiento o al mejor tratamiento paliativo.
- ❑ El análisis de los resultados alcanzados en el ECC de Cunningham y colaboradores resulta confuso, puesto que se compara el nuevo medicamento asociado a irinotecan frente a él mismo en monoterapia, no frente a placebo u otro control de tratamiento.
- ❑ Cetuximab+irinotecan proporciona una mayor respuesta global y control de la enfermedad que cetuximab solo (de ahí que la indicación autorizada en ficha técnica sea asociado a irinotecán), pero esto no se traduce en un aumento significativo de la supervivencia; es más, la supervivencia a los 12 meses resulta superior en el grupo de tratamiento con cetuximab solo que en el grupo asociado a irinotecan (32% vs 29%, sin significación estadística).
- ❑ En cuanto a la seguridad, destaca la aparición de reacciones adversas cutáneas en el 80% de los pacientes, siendo éstas de carácter grave en el 15% de los casos.

- ❑ No existen datos de utilización en pacientes que no expresen el EGFR. A los costes del tratamiento habría que añadir la prueba inmunohistoquímica de expresión de este receptor.
- ❑ No existen alternativas claras como tercera línea en el cáncer de colon metastásico, por lo que, a pesar de que los resultados obtenidos en el ensayo clínico pivotal no son especialmente relevantes, cetuximab combinado con irinotecán o en monoterapia, podría ser una opción de tratamiento en determinados pacientes con cáncer colorrectal metastásico que exprese EGFR, refractarios o intolerantes a quimioterapia basada en irinotecán, en los que no exista una alternativa terapéuticamente activa.

La inexistencia de ensayos clínicos comparativos, el número de pacientes susceptibles de tratamiento al año y el coste del mismo, suponen un estudio individualizado de cada caso.

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

B-1 NO SE INCLUYE EN LA GFT por insuficiente evidencia de su eficacia comparada con el tratamiento actual que se realiza en el hospital.

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

Lugar en terapéutica: De momento, no se aprueba su inclusión por falta de evidencia científica, fundamentalmente en cuanto al comparador utilizado en el ECC. Quedará pendiente su reevaluación cuando se publiquen nuevos ECC mejor diseñados.

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. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bielberg H, Santoro S, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2004;351:337-45.
2. Cetuximab (Erbitux®). Ficha técnica.
3. Saltz L, Meropol N, Loehrer P, Needle M, Kopit J, Mayer R. Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that expresses the epidermal growth factor receptor. J Clin Oncol 2004;22:1201-8.
4. Micromedex Drug-Dex 2005. Drug Evaluation: Cetuximab.
5. Hurwitz H. New combinations in metastatic colorectal cancer: What are our expectations?. The oncologist 2005;10:320-2.

6. Kelly H, Goldberg R. Systemic therapy for metastatic colorectal cancer: current options, current evidence. J Clin Oncol 2005;23:4553-60.
7. Informe sobre Cetuximab del London Cancer New Drugs Group para el cancer colorrectal metastásico. Disponible en www.druginfozone.nhs.uk/new_drugs
8. Meyerhardt JA, Mayer RJ. Systemic therapy for colorectal cancer. N Engl J Med 2005; 352:476-87.
9. Reynolds NA, Wagstaff AJ. Cetuximab in the treatment of metastatic colorectal cancer. Drugs 2004;64:109-118.
10. Committee for Proprietary Medicinal Products. European Public Assessment Report (EPAR). Erbitux. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Disponible en: www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/erbitux/erbitux.htm
11. Cunningham D, Pyrhonen S, James RD et al. Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure in patients with metastatic colorectal cancer. Lancet 1998; 352:1413-1418.

EVALUACIÓN: Conclusiones finales

Fecha de evaluación: 31.05.2006

Decisión adoptada por el Comité: **B-1 NO SE INCLUYE EN LA GFT por insuficiente evidencia de su eficacia comparada con el tratamiento actual que se realiza en el hospital.**

ANEXO

APARTADO 5.2.b del informe modelo base

Referencia del ensayo evaluado:

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? (*)	SI 1
¿Se describe el estudio como doble ciego? (*)	NO 0
¿Se describen los abandonos y exclusiones del estudio? (*)	SI 1
¿Es adecuado el método de aleatorización? (**)	SI 1
¿Es adecuado el método de doble ciego? (**)	NP 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?	NO	Se compara el nuevo medicamento asociado a irinotecan frente a él mismo en monoterapia, no frente a placebo u otro control de tratamiento.
¿Son importantes clínicamente los resultados?	NO	Sería más relevante conocer la comparación en cuanto a la supervivencia de los pacientes no tratados o tratados con la mejor terapia de soporte para valorar la aportación real de este fármaco a la terapéutica de esta enfermedad.
¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?	SI	Las variables clínicas seleccionadas son las correctas para demostrar un potencial beneficio clínico y/o de perfil de seguridad del fármaco en ensayos a este nivel de investigación.
¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?	SI	Los pacientes incluidos en el estudio son los adecuados para definir un potencial beneficio clínico y/o perfil de seguridad del fármaco para la situación clínica estudiada.
¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?	NO	Los datos reportados sólo prueban que cetuximab junto con irinotecan producen una respuesta superior que la monoterapia con cetuximab. El beneficio clínico reportado en cuanto a la respuesta globales obtenidas y las supervivencias obtenidas, unidas al número de pacientes con similares características clínicas susceptibles de tratamiento al año y el coste del mismo, suponen un estudio individualizado de cada caso.
Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio		

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

Los autores/revisores de este informe, Ramón Morillo Verdugo, Isabel Martínez Alonso y Silvia Artacho Criado 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

Nombre, fecha y firma:

Ramón Morillo Verdugo, Isabel Martínez Alonso y Silvia Artacho Criado
09/03/2006
