

CETUXIMAB
en cáncer de células escamosas de cabeza y cuello
Informe de evaluación
Fecha 19/10/06

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Cetuximab (Erbix®)

Indicación clínica solicitada: Cáncer de cabeza y cuello.

Autores / Revisores: Manuel Cárdenas Aranzana*; M^a del Pilar González Macías**. * Hospital Universitario Reina Sofía. **Hospital "Blanca Paloma" de Huelva. Revisado por el Comité de Actualización de la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía.

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

Justificación de la solicitud: La asociación cetuximab + radioterapia (RT) es más efectiva que la RT sola en aquellos pacientes en los que la quimioterapia con cisplatino no pueda utilizarse o sean refractarios al tratamiento.

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

Nombre genérico: Cetuximab

Nombre comercial: Erbitux®

Laboratorio: Merck Farma y Química

Grupo terapéutico. Denominación: Otros citostáticos: Anticuerpos monoclonales

Código ATC: L01XC

Vía de administración: intravenosa

Tipo de dispensación: Medicamento de uso hospitalario

Vía de registro: Centralizado a nivel europeo por la EMEA.

Presentaciones y precio

Forma farmacéutica y dosis	Código	Coste por unidad PVL con IVA
Erbix 2 mg/mL vial 50 mL	745026	199,99€

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), implicado en el control de la supervivencia celular, la progresión del ciclo celular, la angiogénesis, la migración celular y la invasión/metástasis celular.

El cetuximab se une al EGFR con una afinidad aproximadamente 5 a 10 veces superior a la de los ligandos endógenos, provocando 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.

También dirige a las células efectoras inmunitarias citotóxicas hacia las células tumorales que expresan EGFR (citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpo, ADCC).

Efectos farmacodinámicos: inhibe la proliferación e induce la apoptosis de células tumorales humanas que expresan EGFR, también inhibe la expresión de factores angiogénicos por parte de las células tumorales y provoca una reducción de la neovascularización y metástasis tumorales.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación

AEMyPS y EMEA: En combinación con RT está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de células escamosas de cabeza y cuello localmente avanzado.

FDA: 1. Cáncer de células escamosas de cabeza y cuello regional o localmente avanzado. En combinación con RT.

2. Cáncer de células escamosas de cabeza y cuello recurrente o metastásico, refractario a terapia con platino.

4.3 Posología, forma de preparación y administración.

Posología: se administra por vía intravenosa, inicialmente 400 mg/m², una semana antes del inicio de la radioterapia, continuando con una dosis semanal de 250 mg/m², unas 6 ó 7 semanas.

Forma de preparación y administración: Los viales de cetuximab no deben ser diuidos ni agitados. Tampoco debe administrarse en forma de bolus. Al finalizar la administración, debe lavarse la vía con cloruro sódico 0,9%, y debe mantenerse al paciente en observación durante 1 hora.

Cetuximab se administra por vía intravenosa, con filtración en línea, mediante una bomba de perfusión, goteo por gravedad o una bomba de jeringa. El tiempo de perfusión recomendado para la dosis inicial es de 120 minutos. El

tiempo de perfusión recomendado para las dosis semanales posteriores es de 60 minutos. La velocidad máxima de perfusión no debe superar los 5 ml/min.

Antes de la primera perfusión se debe administrar al paciente un antihistamínico. Se recomienda esta medicación previa en todas las perfusiones posteriores.

4.4 Farmacocinética.

Las perfusiones intravenosas de cetuximab presentaron una farmacocinética dosis-dependiente a dosis semanales de 5 a 500 mg/m² de superficie corporal.

- Distribución: las concentraciones séricas de cetuximab alcanzaron niveles estables al cabo de tres semanas de monoterapia con cetuximab.

- Metabolismo: Se han descrito diversas vías que pueden contribuir al metabolismo de los anticuerpos. Todas ellas implican la biodegradación del anticuerpo en pequeños péptidos o aminoácidos.

- Eliminación: La semivida de eliminación de cetuximab es 70 - 100 h a la dosis establecida.

Farmacocinética en poblaciones especiales:

- La farmacocinética no se ve influenciada por la raza, la edad o el sexo.

- Hasta la fecha solo se han realizado investigaciones en pacientes con función renal y hepática adecuada (creatinina sérica < o = 1,5 veces, transaminasas < o = 5 veces y bilirrubina < o = 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			
Presentación del esquema	Cisplatino (CP)	CP + Fluorouracilo (5FU)	Cetuximab + Radioterapia (Cetux+RT)
Posología	CP 100mg/m ² d1	CP 100mg/m ² d1 + 5FU 1000mg/m ² d1:5, c/21d	Cetux 400 mg/m ² d1 + Cetux 250 mg/m ² y RT c/7d
Características diferenciales	Su administración está asociada a insuficiencia renal (>25%), a veces irreversible, y aplasia medular (25% - 30%), lo cual obliga a interrupción del tratamiento.	Posible incremento de las manifestaciones tóxicas del cisplatino, especialmente cardiotoxicidad.	Su administración está asociada a rash acneiforme y reacciones relacionadas con la infusión.

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

No se dispone del informe EPAR de la EMEA ni del informe CEDER de la FDA para esta indicación.

En octubre de 2006 se solicita una búsqueda bibliográfica al CADIME. Adjunta 1 ensayo pivotal fase III que compara la administración de cetuximab añadido a radioterapia con radioterapia sola, 6 ensayos clínicos en fase II en los que se aborda el tratamiento con cetuximab en combinación con cisplatino/carboplatino, 1 ensayo clínico fase II que estudia la eficacia de cetuximab en monoterapia (abstract). También incluyen una revisión de este medicamento y 8 artículos que abordan la utilización de cetuximab en esta patología.

El ensayo clínico considerado para realizar esta evaluación es el ensayo pivotal.

El resto de ensayos no se han tenido en cuenta ya que no se ajustan a las indicaciones aprobadas para este medicamento en España (tratamiento de pacientes con cáncer de células escamosas de cabeza y cuello localmente avanzado en combinación con radioterapia).

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

Bonner JA, Harari PM, Giralt J et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med 2006; 354: 567-578

Diseño: estudio fase III, multicéntrico, randomizado, abierto de evaluación ciega.

Nº de pacientes: 424 (213 pacientes en el grupo control y 211 en el grupo activo)

Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: Todos los pacientes recibían radioterapia y los del grupo activo recibían además cetuximab: una dosis de carga de 400 mg/m² la semana anterior al inicio de la radioterapia y 250 mg/m² semanal en las semanas posteriores.

Criterios de inclusión: pacientes con cáncer de laringe, orofaringe o hipofaringe en estadio III/IV no metastásico, función hematopoyética, renal y hepática normales.

Criterios de exclusión: haber tenido cáncer o haber recibido quimioterapia en los tres años anteriores al inicio del estudio, o cirugía o radioterapia para cáncer de cabeza y cuello.

Pérdidas: 3 pacientes interrumpen el tratamiento tras una dosis de cetuximab (sin radioterapia).

Tipo de análisis: análisis por intención de tratar (ITT)

Resultados					
Variable evaluada	RT+Cetuximab (n=211)	RT (n=213)	Diferencias		
			HR/RR/OR	p	NNT
Resultado principal					
<i>Control locorregional de la enfermedad</i>					
-Tiempo hasta progresión	24,4	14,9	0,68(0,52-0,89)	0,005	
-% pacientes con control locorregional al año	63	55			
-% pacientes con control locorregional a los dos años	50	41			
-% pacientes con control locorregional a los tres años	47	34		<0,01	8 (5 a 24)
Resultados secundarios					
<i>Supervivencia</i>					
-Mediana (meses) a 54 meses	49	29,3	0,74 (0,57-0,97)	0,03	
-Tasa de supervivencia a 2 años (%)	62	55			
-Tasa de supervivencia a 3 años (%)	55	45		0,05	10 (6 a 101)
<i>Supervivencia libre de progresión</i>					
-Mediana (meses) a 54 meses	17,1	12,4	0,7 (0,54-0,90)	0,006	
-Tasa de supervivencia a 2 años (%)	46	37			
-Tasa de supervivencia a 3 años (%)	42	31		0,04	9 (5 a 41)
<i>Tasa de respuesta (%)</i>	74	64	0,57 (0,36-0,90)	0,02	

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

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

Se trata de un estudio abierto, ITT, randomizado y de evaluación ciega. Incluye 424 (213 pacientes en el grupo control y 211 en el grupo activo), y aunque 3 pacientes interrumpen el tratamiento tras una dosis de cetuximab, siguieron incluidos en el seguimiento del estudio (ITT). Los dos grupos eran muy similares en cuanto a las características de los pacientes: edad, sexo, Karnofsky, localización del tumor primario, EGFR...).

-Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital:

El comparador (radioterapia sola) no es muy adecuado ya que en nuestro medio no es el tratamiento estándar. En cuanto al grupo estudio, las dosis utilizadas son las aprobadas para esta indicación.

El tipo de pacientes incluido en el estudio es muy similar al de la práctica diaria del hospital, pero la localización de los tumores está muy limitada.

-Relevancia clínica de los resultados:

En cuanto a los resultados, el control locorregional de la enfermedad (mediana) pasa de 14,9 meses en el grupo control a 24,4 meses en el grupo estudio, y la supervivencia (mediana) pasa de 29,3 meses a 49,0 meses en el grupo con cetuximab.

Es de destacar que los pacientes incluidos tenían como localizaciones orofaringe, laringe e hipofaringe. El análisis por subgrupos de los resultados de eficacia muestra que son los pacientes con cáncer localizado en orofaringe quienes más se benefician de la adición de cetuximab a la radioterapia, contribuyendo decisivamente este subgrupo a los resultados globales:

Resultados			
Variable evaluada	RT+Cetuximab(n=211)	RT(n=213)	HR
<i>Control locorregional de la enfermedad</i>			
-Tiempo hasta progresión			
Orofaringe	49.0	23.0	0.61
Laringe	12.9	11.9	0.69
Hipofaringe	12.5	10.3	0.92
<i>Supervivencia Global</i>			
Orofaringe	>66.0	30.3	0.62
Laringe	32.8	31.6	0.87
Hipofaringe	13.7	13.5	0.94

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

-Escala de Jadad para ensayos de superioridad

-Cuestionario de aplicabilidad

5.3 Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones

No disponibles

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

No disponible.

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

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

Ficha técnica:

- Inmunológicos: (1-10%): Reacciones de hipersensibilidad en el 5% de los pacientes; alrededor de la mitad de éstas son graves. Las reacciones leves o moderadas (grado 1 ó 2) incluyen síntomas como fiebre, escalofríos, náuseas, erupciones exantemáticas o disnea. 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, e incluyen la aparición rápida de obstrucción de las vías aéreas (espasmo bronquial, estridor, ronquera, dificultad para hablar), urticaria, y/o hipotensión.

- Oculares: conjuntivitis (5%).

- Respiratorios, torácicos y mediastínicos: (>10%): disnea (25%) en estadios terminales de cáncer colorrectal. En pacientes ancianos y en pacientes con estado funcional disminuido o trastornos pulmonares previos, se observó un incremento en la incidencia de disnea, en algunas ocasiones grave.

- Piel y del tejido subcutáneo: (>10%): Pueden aparecer reacciones cutáneas en más del 80% de los pacientes; aproximadamente el 15% de éstas son graves. Se manifiestan principalmente como acné y/o, con menor frecuencia, trastornos ungueales (ej. paroniquia). La mayor parte de reacciones cutáneas aparecen durante la primera semana de tratamiento y 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.

6.2. Seguridad. Ensayos Clínicos comparativos.

En el estudio pivotal, que estudiaba la combinación de cetuximab con radioterapia frente a RT sola, los efectos adversos registrados eran similares en cuanto a incidencia y tipología en ambos grupos, excepto en el caso del rash acneiforme que era más frecuente y de mayor gravedad en el grupo de pacientes tratados con Cetux+RT . En este grupo también fueron frecuentes las reacciones relacionadas con la perfusión. No se observó exacerbación de las reacciones adversas asociadas a la radioterapia (mucositis, disfagia, dolor, pérdida de peso...) en el grupo estudio.

En la tabla adjunta se expone la incidencia comparada de efectos adversos de este estudio.

Referencia:

Bonner JA, Harari PM, Giralt J et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med 2006; 354: 567-578

Resultados de seguridad

Variable de seguridad evaluada en el estudio	Trat estudiado (211)	Trat control (213)	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto *	P	NNH o NND (IC 95%)*
% de pacientes que presentaron:					
-Rash acneiforme	87	10	78,6% (72,6% a 84,5%)	<0,001	2 (2 a 2)
- Rash acneiforme grado 3-5	17	1	16,4% (11,1% a 21,7%)	<0,001	7 (5 a 10)
-Reaccion a la perfusión	15	2	13,5% (8,3% a 18,7%)	<0,001	8 (6 a 13)
-Pérdida de peso	84	72	12,9% (5,2% a 20,7%)	0,005	8 (5 a 20)
-Anemia	3	13	-10,3% (-15,4% a -5,2%)	<0,001	-10 (-20 a -7)

6.3. Fuentes secundarias sobre seguridad.

No disponible.

6.4. Precauciones de empleo en casos especiales

-Contraindicaciones:

No se han realizado estudios específicos en pacientes con insuficiencia hepática o renal o alteraciones hematológicas. La experiencia en pacientes de 75 años o más es limitada.

-Interacciones:

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

Pueden producirse a distintos niveles:

-Almacenamiento: al ser medicamento termolábil, hay que conservarlo en nevera para no alterar su estabilidad.

-Prescripción: pueden producirse errores si no se obtienen correctamente los datos antropométricos del paciente, ya que la dosificación se realiza en relación con la superficie corporal.

-Elaboración de las dosificaciones: los viales no deben diluirse con ningún disolvente.

-Administración: debe realizarse utilizando un filtro en línea, debido a la posibilidad de aparición de partículas. Además, es necesario administrar un antihistamínico previamente a la administración de cetuximab para minimizar la aparición de reacciones de hipersensibilidad. Deben respetarse los tiempos de administración aconsejados.

-Finalmente, es necesario mantener al paciente en observación durante al menos 1 h para detectar la aparición de reacciones adversas.

Con el fin de minimizar los errores de medicación relacionados con este medicamento, es necesario que todo el personal implicado esté correctamente informado de las características particulares de este medicamento, y al mismo tiempo informar adecuadamente al paciente sobre las posibles reacciones adversas, para que colabore en la detección prematura de las mismas.

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				
	Tratamientos			
	Cetuximab + RT	Cisplatino	Cisplatino+5 FU	Radioterapia
Precio unitario (PVL+IVA) *				
Posología	400 mg/m ² + 250 mg/m ² y RT c/7d	100mg/m ² d1	CP 100 mg/m ² d1 + 5FU 1000mg/m ² d1:5, c/21d	
Coste tratamiento completo (coste de 8 semanas de tratamiento)	8.600 € + coste de RT	12,60 €	200 €	8.200 €
Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia (CP 100 mg/m ²)	8.587 € + coste de RT			
Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia alternativa (CP 100mg/m ² d1+5FU 1g/m ² d1:5, c/21d)	8.400 € + coste de RT			
Coste incremental (diferencial) respecto a radioterapia sola	8.600 €			

7.2.a-Coste Eficacia Incremental (CEI).

Hay que señalar que los siguientes cálculos se hacen teniendo en cuenta el estudio pivotal presentado, donde se compara cetuximab y radioterapia frente a radioterapia sola, que no es el estándar de tratamiento de estos pacientes.

Coste Eficacia Incremental (CEI)						
Variables binarias						
Referencia	Tipo de resultado	VARIABLE evaluada	Medicamento con que se compara	NNT (IC 95%) *	Coste incremental (A-B)	CEI (IC95%)
Bonner J et al.	Principal	Tiempo hasta progresión: Pacientes con control locoregional de la enfermedad a los 3 años	Radioterapia	8 (5 a 24)	8.600 Euros	(A-B) x NNT: 68.800 € (A-B) x N inf: 43.000 € (A-B) x N sup: 206.400 €

Interpretación: Según los datos de eficacia del ensayo y el coste del tratamiento, por cada paciente adicional que obtiene un control locoregional de la enfermedad a los tres años, el coste adicional estimado sobre haber empleado radioterapia es de 68.800 €, aunque también es compatible con un CEI de 43.000 € y 206.400€.

Seleccionando los pacientes con cáncer de orofaringe, el coste/beneficio sería mucho más favorable. Con un coste incremental de 8.600€/paciente se conseguiría un aumento de la mediana de supervivencia de al menos tres años.

7.2.b-Coste eficacia incremental estudios publicados

No se dispone de estudios farmacoeconómicos publicados.

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

Se estima que durante un año podrían llegar a ser tratados en nuestro hospital un total de 100 nuevos pacientes con el nuevo fármaco, pero si consideramos como candidatos a recibir cetuximab más radioterapia, aquellos en los que la terapia con platino no fuese posible y el paciente recibiera entonces sólo radioterapia, podríamos estimar el número de pacientes candidatos en 5-10/año:

Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anuales				
Nº anual de pacientes	Coste incremental por paciente	NNT	Impacto económico anual	Unidades de eficacia anuales
5-10	8.600 €	8	43.000-86.000 €	0,6 – 1,25 (aprox. 1)

Interpretación. Se estima que durante un año podrían llegar a ser tratados en nuestro hospital un total de 5-10 pacientes con el nuevo fármaco. El coste anual adicional para el hospital sería de 43.000 a 86.000 euros. El número estimado de pacientes que obtendrían beneficio respecto de la radioterapia durante el período de un año sería 1.

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

No procede

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

No procede

8.- AREA DE CONCLUSIONES.

8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.

Eficacia: cetuximab asociado a radioterapia ha demostrado su mayor eficacia para el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello que la radioterapia sola en pacientes en estadio avanzado. Las localizaciones de este tumor en los pacientes incluidos en el estudio pivotal fueron orofaringe, laringe e hipofaringe. Dentro de ellas, los pacientes con cáncer de orofaringe son los que se más benefician.

Seguridad: la administración de cetuximab se asocia a aparición de reacciones adversas relacionadas con la infusión (se recomienda premedicación con antihistamínico) y rash acneiforme, pero no hubo otras diferencias respecto del grupo control (radioterapia sola).

Coste: el coste incremental por paciente respecto al tratamiento estándar con cisplatino es 16.787 € y de 8.600 € respecto a radioterapia.

-Resumen de beneficio riesgo y coste efectividad:

No se dispone de ensayos en los que se compare el tratamiento con cisplatino frente al esquema cetuximab + radioterapia. Tenemos que considerar que la radioterapia sola no constituye el tratamiento estándar de la enfermedad,

sino más bien la alternativa terapéutica en aquellos pacientes en los que la administración de cisplatino está contraindicada, o no hay respuesta a dicho tratamiento. El subgrupo de pacientes con localización del tumor en orofaringe es el que se beneficia principalmente del tratamiento.

-En consecuencia, la propuesta de los autores del informe es que sea clasificado como: **Categoría D, con condiciones de uso.**

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

Tratamiento en adultos del cáncer de cabeza y cuello localizado en orofaringe en estadio avanzado, junto a radioterapia, en aquellos casos en los que el tratamiento de quimiorradioterapia basado en cisplatino fracase, ó esté contraindicado, o deba suspenderse por toxicidad, y el paciente quedase supeditado a recibir sólo radioterapia.

8.3 Indicaciones y servicios aprobados.

Servicio en el que se aprueba su utilización: Oncología.

Indicaciones: Tratamiento en adultos del cáncer de cabeza y cuello localizado en orofaringe en estadio avanzado, junto a radioterapia, en aquellos casos en los que el tratamiento de quimiorradioterapia con cisplatino fracase, o esté contraindicado, o deba suspenderse por toxicidad.

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

No se propone la retirada de ningún medicamento ya incluido.

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

No se produce ningún cambio en el PIT

9.- BIBLIOGRAFÍA.

Referencias empleadas para redactar el informe.

1. Cetuximab (Drug Evaluations). In: Klasko RK, editor. Drugdex® System. Micromedex, Greenwood Village, Colorado (Vol. 129)
2. Trigo J et al. Cetuximab monotherapy is active in patients with platinum-refractory recurrent/metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN): results of a phase II study. J Clin Oncol 2004; 22 (14S):[abst 5502].
3. Bonner JA et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med 2006; 354 (6):567-78.
4. "Cetuximab en cancer de cabeza y cuello" Informe de la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital Universitario Reina Sofía.
5. Martindale. Guía completa de consulta farmacoterapéutica. Pharma editores

EVALUACIÓN: Conclusiones finales

Nota: cumplimentar después de finalizar el informe de evaluación

Fecha de evaluación por la CFyT: 29/11/2006

Decisión adoptada por el Comité : D. Se incluye en la GFT con recomendaciones de uso.

Tratamiento en adultos del cáncer de cabeza y cuello localizado en orofaringe en estadio avanzado, junto a radioterapia, en aquellos casos en los que el tratamiento de quimiorradioterapia con cisplatino fracase, o esté contraindicado, o deba suspenderse por toxicidad

**ANEXO
APARTADO 1 del informe modelo completo**

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

Los autores/revisores de este informe, Manuel Cárdenas Aranzana y M^a del Pilar González Macías 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

APARTADO 5.2.b del informe modelo base

Referencia del ensayo evaluado:

a) 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? (**)	-1
TOTAL	2
(*) Sí= 1 / NO= 0 (**) Sí= 1 / NO= -1 Rango de puntuación: 0-5 Estudio de baja calidad: Puntuación < 3	

b) Analisis 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	No. Actualmente no se utiliza como tratamiento estándar la radioterapia sola.
¿Son importantes clínicamente los resultados?	Si	
¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?	Si	Las variables que se han manejado en el ensayo son habitualmente utilizadas en la clínica.
¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?	No.	Los criterios de inclusión/exclusión son demasiado selectivos.
¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?	Si	Si
Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio	No	