

Cetuximab

Tratamiento de cáncer de células escamosas de cabeza y cuello localmente avanzado, en combinación con radioterapia

Informe para la Comisión Farmacoterapéutica del Hospital Universitario Vall d'Hebron
Fecha 23/11/2006 Código 11/06

1.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Facultativo que efectúa la solicitud: Dr. XXX

Servicio: Oncología

Justificación de la solicitud: Tratamiento de cáncer de células escamosas de cabeza y cuello localmente avanzado, en combinación con radioterapia, en pacientes refractarios a quimioterapia

Fecha recepción de la solicitud: 5/7/2006

Autores: JCJ, LGB, MDA

2.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

Nombre genérico: Cetuximab

Nombre comercial: Erbitux®

Laboratorio: Merck KGaA

Grupo terapéutico. Otros citostáticos: Anticuerpos monoclonales Código ATC: L01XC06

Vía de administración: Intravenosa

Tipo de dispensación: Uso hospitalario

Vía de registro: Registro centralizado

Presentaciones y precio				
Forma farmacéutica y dosis	Envase	Código	Coste por unidad PVP con IVA	Coste por unidad PVL con IVA
Vial 100 mg/ 50 ml	1 vial	745026	246,69 €	204,60 €

3.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA

3.1 Mecanismo de acción

Cetuximab es un anticuerpo monoclonal quimérico cuya diana específica es el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), implicado en las vías de control del ciclo celular, angiogénesis, metástasis, etc.

Cetuximab se une al EGFR y bloquea 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 (down-regulation).

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

Cetuximab no se une a otros receptores de la familia HER (Human Epidermal Grow Factor Receptor).

Tanto en ensayos in vitro como in vivo, el cetuximab inhibe la proliferación e induce la apoptosis de las células tumorales humanas que expresan EGFR.

3.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación

Tanto la FDA como la EMEA y la AEMPS han aprobado Erbitux®:

- 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.
- En combinación con radioterapia para el tratamiento de pacientes con cáncer de células escamosas de cabeza y cuello localmente avanzado.

3.3 Posología, forma de preparación y administración

En todas las indicaciones, Erbitux se administra una vez a la semana. La primera dosis es de 400 mg/ m². Todas las dosis semanales posteriores son de 250 mg/ m² cada una.

En pacientes con cáncer de células escamosas de cabeza y cuello localmente avanzado, cetuximab se utiliza de forma concomitante con radioterapia. Se recomienda iniciar el tratamiento con cetuximab una semana antes de la radioterapia y continuar el tratamiento con cetuximab hasta el final del periodo de radioterapia.

Se precisa monitorización estrecha durante la perfusión y durante 1 hora como mínimo después del final de la misma.

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

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 10 mg/ min.

3.4 Farmacocinética

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

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.

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.

No se dispone de datos sobre la farmacocinética de cetuximab en pacientes con alteraciones renales o hepáticas.

4.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA

4.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Se dispone de un ensayo clínico de fase III multicéntrico, randomizado y abierto, de evaluación ciega, en el que se aleatorizaron un total de 424 pacientes en dos grupos: 213 pacientes fueron asignados a recibir un tratamiento con radioterapia a dosis elevadas y 211 pacientes, a recibir radioterapia a dosis elevadas junto con cetuximab semanal en dosis iniciales de 400 mg/ m² seguidos de 250 mg/ m² semanales durante todo el periodo de radioterapia.

Los criterios de inclusión en el ensayo fueron pacientes con cáncer de cabeza y cuello avanzado (estadio III-IV), que no hubieran padecido cáncer ni hubieran recibido tratamiento quimioterápico en los 3 años anteriores al estudio.

Los pacientes se estratificaron según el índice de Karnofsky, el estadio T del tumor, la afectación ganglionar (N) y el régimen de fraccionamiento de la radioterapia recibida.

Los 2 grupos estuvieron bien balanceados respecto a estas y otras características.

El criterio principal de valoración fue la duración del control de la enfermedad locoregional.

Los criterios de valoración secundarios fueron la supervivencia global, supervivencia libre de progresión, el índice de respuesta y la seguridad.

4.2.a Resultados de los ensayos clínicos

A continuación se resumen los resultados del ensayo pivotal (Tabla 1):

Tabla 1. Resultados de eficacia

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

-424 pacientes
 - Fase III multicéntrico, randomizado y abierto
 - Tratamiento grupo activo: radioterapia a dosis elevadas junto con cetuximab semanal en dosis iniciales de 400 mg/ m² seguidos de 250 mg/ m² semanales durante todo el periodo de radioterapia
 - Tratamiento grupo control: radioterapia a dosis elevadas
 - Criterios de inclusión: cáncer de cabeza y cuello avanzado (estadío III-IV) no metastático, candidatos a radioterapia, índice de Karnofsky \geq 60, función renal, hepática, hematopoyética normal
 - Criterios de exclusión: pacientes con cáncer o que hubieran recibido tratamiento quimioterápico en lo 3 años anteriores al estudio
 - Tipo de análisis: Por intención de tratar

Resultados**

Variable	RT+CETUXI N= 211	RT (control) N=213	HR (IC 95%)	p	NNT
Duración Control locorregional					
- Media (meses)	24,4	14,9	0,68 (0,52-0,89)	0,005	
- A 2 años (%)	50	41			
- A 3 años (%)	47	34	13%	< 0,01	8
Supervivencia libre de progresión					
- Media (meses)	17,1	12,4	0,7 (0,54-0,9)	0,006	
- A 2 años (%)	46	37			
- A 3 años (%)	42	31		0,04	9
Supervivencia global					
- Media (meses)	49	29,3	0,74 (0,57-0,97)	0,03	
- A 3 años (%)	55	45		0,05	10
Incidencia acumulada de metástasis a distancia					
- A 1 año (%)	8	10	-	-	-
- A 2 años (%)	16	17			
Tasa de respuesta (completa+parcial)	74	64	0,57 (0,36-0,90)	0,02	-

**En este estudio no se comparó la eficacia de cetuximab más radioterapia frente a otros esquemas de quimioterapia que se emplean habitualmente junto con la radioterapia (esquemas basados en Cis-Pt o Cis-Pt+ 5-FU/Taxano).

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

La mediana de la duración del control locorregional fue de 24,4 meses en los pacientes tratados con cetuximab más radioterapia y de 14,9 meses en los que recibieron radioterapia sola (razón de riesgo para la progresión locorregional o la muerte: 0,68; p=0,005).

Con una mediana de seguimiento de 54,0 meses, la mediana de la duración de la supervivencia global fue de 49,0 meses en los pacientes tratados con terapia combinada y de 29,3 meses en los tratados con radioterapia sola (razón de riesgo para la muerte: 0,74; p=0,03).

La radioterapia acompañada de cetuximab prolongó significativamente la supervivencia sin progresión (razón de riesgo para la progresión de la enfermedad o la muerte: 0,70; p=0,006)

El análisis de la supervivencia muestra que los pacientes tratados con cetuximab y radioterapia presentan un incremento estadísticamente significativo del control local (19 frente a 36 meses; p= 0,02) y de la supervivencia global (28 frente a 54 meses; p= 0,02)

Los pacientes con un buen pronóstico como indicado por la etapa del tumor, el estado funcional de Karnofsky (KPS) y la edad tuvieron un beneficio más pronunciado, cuándo cetuximab se añadió a la terapia de la radiación. Ningún beneficio clínico se pudo demostrar en pacientes con KPS menor o igual a 80 y edad superior o igual a 65 años.

5. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

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

En combinación con radioterapia local en la zona de la cabeza y el cuello, las reacciones adversas adicionales fueron las habituales de la radioterapia: mucositis (93% de pacientes), dermatitis por radiación (86%), disfagia (65%) o leucopenia, presentada principalmente como linfocitopenia. En el estudio clínico pivotal, las tasas de notificación de casos de dermatitis y mucositis aguda por radiación, así como acontecimientos tardíos relacionados con la radioterapia, fueron ligeramente superiores en los pacientes que recibían radioterapia combinada con cetuximab que en quienes recibían únicamente radioterapia.

Reacciones adversas muy frecuentes (>10%):

- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Se ha notificado disnea en hasta un 25% de pacientes.
- Trastornos hepato biliares: Aumento leve a moderado en los niveles de enzimas hepáticas (ASAT, ALAT, fosfatasa alcalina).
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Pueden aparecer reacciones cutáneas en más del 80% de los pacientes: erupción acneiforme y/o, con menor frecuencia, prurito, sequedad cutánea, descamación, hipertrichosis o trastornos ungueales (ej. paroniquia). Aproximadamente el 15% de estas reacciones cutáneas son intensas, incluidos casos aislados de necrosis cutánea. La mayor parte de reacciones cutáneas aparecen durante las primeras tres semanas de tratamiento. Generalmente suelen resolverse sin secuelas con el tiempo tras la interrupción del tratamiento, si se respetan los ajustes de la posología recomendados.
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Reacciones leves o moderadas relacionadas con la perfusión, que abarcan síntomas como fiebre, escalofríos, náuseas, vómito, cefalea, mareo o disnea, que presentan sobre todo una relación temporal próxima con la primera perfusión de cetuximab.
- Mucositis leve a moderada (93% de pacientes)

Reacciones adversas frecuentes (1-10%):

- Pueden darse reacciones graves relacionadas con la perfusión (15% de pacientes en el estudio pivotal), con resultado de muerte en casos raros. Suelen aparecer durante la perfusión inicial de cetuximab o antes de transcurrida una hora desde el final de la misma, con síntomas que pueden incluir la aparición rápida de obstrucción de las vías aéreas, urticaria, hipotensión, pérdida del conocimiento y/o estenocardia. Aunque no se ha identificado el mecanismo subyacente, algunas de estas reacciones pueden ser de naturaleza anafilactoide.
- Trastornos oculares: conjuntivitis en el 5% de pacientes.

Otras

- Trastornos del metabolismo y de la nutrición: hipomagnesemia.

- Las lesiones cutáneas inducidas por el cetuximab (13% de pacientes en el estudio pivotal) pueden predisponer a los pacientes a sufrir sobreinfecciones (p.ej. con *S. aureus*), lo que puede dar lugar a complicaciones posteriores, como por ejemplo celulitis, erisipela o, potencialmente con desenlace fatal, síndrome de piel escaldada por estafilococos o septicemia.

En el estudio pivotal los pacientes tratados con cetuximab y radioterapia presentaron un incremento significativo de la toxicidad cutánea a expensas de la foliculitis y de las reacciones alérgicas por el anticuerpo.

6. AREA ECONÓMICA

6.1-Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo.

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s medicamento			
	Cetuximab vial de 100mg Paciente superficie corporal 1,7m2		Análisis de sensibilidad (+ 1vial) (-1 vial)
Precio unitario (PVL+IVA)*	204,60 €		
Posología 1ª dosis 400mg/m2	680 mg (7 viales) = 1.432,20 €	1.636,80 €	1.227,60 €
Posología dosis consecutivas 250mg/m2/semana	425 mg(5 viales) = 1.023,00 €	1.227,60 €	818,40 €
Coste tratamiento 8 semanas (1 + 7)	8.593,20 €	10.014,30 €	6.956,40 €
Costes asociados (8 sesiones HD)**	195,26 €/sesión * 8 sesiones	=	=
Coste global (= conte incremental) o coste global tratamiento/año	8.593,20 € (+ 1562 €)	10.014,30 € (+ 1562 €)	6.956,40 € (+ 1562 €)

* Se calcula para 8 semanas de tratamiento
**No se consideran los costes asociados (antihistamínico) por no ser relevantes

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

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 economico anual
10	8.593,20 €	8	85.932 € (100.143 – 69.564)

Según estimación del facultativo solicitante, durante un año serán tratados en nuestro hospital un total de 10 pacientes con el nuevo fármaco, asociado a radioterapia.

7.- AREA DE CONCLUSIONES

7.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.

En el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello locorregional avanzado con dosis elevadas de radioterapia, cetuximab mejora el control locorregional y reduce la mortalidad sin aumentar los efectos tóxicos que se suelen asociar con la radioterapia en la cabeza y el cuello, aunque en el estudio pivotal los pacientes tratados con cetuximab y radioterapia presentaron un incremento significativo de la toxicidad cutánea a expensas de la foliculitis y de las reacciones alérgicas por el anticuerpo, así como de mucositis.

No se dispone de resultados que muestren la eficacia de cetuximab más radioterapia frente a otros esquemas de quimioterapia que se emplean habitualmente junto con la radioterapia (esquemas basados en Cis-Pt o Cis-Pt+ 5-FU/Taxano). Serían necesarios estudios comparativos con la práctica clínica habitual. En la actualidad, se está realizando un ensayo clínico para ver si la adición de cetuximab al tratamiento de radioterapia y quimioterapia simultánea puede mejorar estos resultados.

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

Cetuximab más radioterapia mejora de forma estadísticamente significativa el control local y la supervivencia de los pacientes.

Cetuximab se podría considerar, siempre junto con radioterapia, como alternativa en pacientes con cáncer de células escamosas de cabeza y cuello localmente avanzado y que no son candidatos a recibir quimioterapia o son refractarios a la misma.

8.- BIBLIOGRAFÍA.

1. Ficha técnica Erbitux®
2. Bonner et al. Mejoría en la preservación de la laringe con la adición de cetuximab a la radioterapia en cáncer de laringe e hipofaringe. Reunión anual de la ASCO. Mayo 13-17, 2005. Resumen 5533.
3. 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
4. Baselga J, et al. Phase II multicenter study of the antiepidermal growth factor receptor monoclonal antibody cetuximab in combination with platinum-based chemotherapy in patients with platinum-refractory metastatic and/or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. J Clin Oncol. 2005 Aug 20;23(24):5568-77.
5. Herbst RS, Arquette M, Shin DM, et al. Phase II multicenter study of the epidermal growth factor receptor antibody cetuximab and cisplatin for recurrent and refractory squamous cell carcinoma of the head and neck. J Clin Oncol. 2005;23:5578-5587.