

CETUXIMAB

(Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital Cabueñes)

Fecha: 20/02/2008

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Cetuximab

Indicación clínica solicitada: Cáncer colorrectal metastásico (CCM) y cáncer de células escamosas de cabeza y cuello localmente avanzado (CCC).

Autores: Ana Lozano Blázquez / Eva M^a Fernández López de Vicuña

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

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Servicio: Oncología

Justificación de la solicitud: No hay fármacos competidores en estas patologías en estas situaciones.

Fecha recepción de la solicitud: 26/07/2007

Petición a título: Consenso + Jefe de servicio

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO ¹

Nombre genérico: Cetuximab

Nombre comercial: Erbitux ®

Laboratorio: Merck Farma y Química S.A.

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

Vía de administración: Vía intravenosa

Tipo de dispensación: Uso Hospitalario

Vía de registro: Procedimiento centralizado (EMA)

| 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 | 199,992 € |

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA ¹

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

FDA²

- 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 o en monoterapia en pacientes que no toleren irinotecán (12/02/2004).
- En combinación con radioterapia para el tratamiento de pacientes con cáncer de células escamosas de cabeza y cuello localmente avanzado ó en monoterapia para el tratamiento en enfermedad recurrente o metastásica en la que haya fallado la terapia previa con platinos. (01/03/2006).

EMA^{3,4}

- 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 (29/06/2004).
- En combinación con radioterapia para el tratamiento de pacientes con cáncer de células escamosas de cabeza y cuello localmente avanzado (29/03/2006).

4.3 Posología, forma de preparación y administración.

En todas las indicaciones, cetuximab se administra una vez a la semana. La primera dosis es de 400 mg/m² de superficie corporal. Todas las dosis semanales posteriores son de 250 mg/m² cada una. Antes de la primera perfusión se debe administrar al paciente un antihistamínico. Se recomienda esta medicación previa en todas las perfusiones posteriores.

Cetuximab se puede administrar mediante goteo por gravedad, bomba de perfusión o bomba de jeringa.

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. Su semivida de eliminación es prolongada, con unos valores que oscilan entre 70 y 100 horas a la dosis establecida. Las concentraciones séricas alcanzaron niveles estables al cabo de tres semanas de monoterapia. Las características farmacocinéticas de cetuximab no se ven influenciadas por la raza, la edad, el sexo, la función renal o hepática.

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Se dispone del informe EPAR de la EMA y el informe de la FDA.

Se ha realizado una búsqueda en Medline, EMBASE, la base de datos de ensayos clínicos y la comunicaciones del último año a los congresos de la ASCO.

CCM:

Solo se ha encontrado publicado el ensayo pivotal y un ensayo que evaluaba el uso de cetuximab en monoterapia y que sirvió de apoyo al pivotal al ser presentado a las agencias reguladoras para su autorización.

CCC:

Se dispone del ensayo pivotal que supuso la aprobación de la indicación. El laboratorio había solicitado también la indicación en monoterapia en recurrente/metastásico en la que hubiera fallado la terapia previa con platino y para eso presentó un ensayo abierto no controlado como pivotal⁵; la EMA denegó esta indicación debido a la baja tasa de respuesta.

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

CANCER COLORECTAL METASTÁTICO

Cunningham et al.⁶

-Nº de pacientes: 329

-Diseño: Ensayo clínico Fase II, abierto, multicéntrico, randomizado, simple ciego, que compara tratamiento con cetuximab + irinotecán vs cetuximab en monoterapia en pacientes con CCM refractario a irinotecán.

-Criterios de inclusión: pacientes >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 irinotecán y haberse documentado progresión de la enfermedad recibiendo este régimen o en los 3 meses posteriores al mismo.

-Pérdidas: 3 (2 en brazo cetuximab y 1 en brazo cetuximab + irinotecán)

-Tipo de análisis: por ITT.

Resultados

| Variables evaluadas en el estudio | Cetuximab + irinotecán (N=218) | Cetuximab (N=111) | P (significación) | NNT |
|--|--------------------------------|-------------------|-------------------|--------------------|
| Resultado principal - Respuesta global | 50 (22,9%) | 12 (10,8%) | 0,007 | 8 (IC95%: 5-24) |
| Resultados secundarios de interés | | | | |
| - Duración de la respuesta | 5,7 meses | 4,2 meses | P<0.001 | |
| - Tiempo hasta progresión de enfermedad | 4,1 meses | 1,5 meses | | |
| - Supervivencia a los 6 meses | 66% | 58% | P=0,48 | |
| - Supervivencia a los 12 meses | 29% | 32% | | |
| - Supervivencia global | 8,6 meses | 6,9 meses | | |

CANCER DE CABEZA Y CUELLO

Bonner et al.⁸⁷

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 (RT) 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: ITT

Resultados

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

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) |

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

CCM

El comparador en este ensayo clínico no es el adecuado, ya que compara cetuximab en monoterapia frente a cetuximab + irinotecán.

La variable principal fue la tasa de respuesta completa en vez de la supervivencia global, que se consideró variable secundaria y no fue estadísticamente significativa.

Los pacientes que presentan los cuadros graves de rash son los que parecen tener una mejor respuesta al tratamiento, aunque se desconoce el motivo.

CCC

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 (tan solo evalúa tumores de orofaringe, laringe e hipofaringe).

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

CCM

-Metaanálisis

Lancet Oncology⁸: Revisa los resultados de los beneficios en cuanto supervivencia y progresión y concluye que aunque los nuevos fármacos parecen demostrar beneficio, hay pocos datos referentes a cetuximab, habrá que esperar resultados en los próximos años que clarifiquen el papel de este fármaco y los regímenes en los que debe ser usado.

-Guías de Práctica Clínica

NCCN v.1.2008⁹: Recomienda primera línea con FOLFOX+ bevacizumab ó CapeOX + bevacizumab, segunda línea con FOLFIRI, FOLFIRI + cetuximab o cetuximab + irinotecán, con un nivel de evidencia 2B. Si hay progresión tras esta segunda línea en el caso de FOLFIRI dar cetuximab + irinotecán o solo cetuximab si no se tolera. Para los otros dos ciclos la tercera línea sería incluir al paciente en un ensayo clínico o terapia de soporte (nivel 2A).

-Evaluaciones previas por organismos independientes

NICE¹⁰: No se recomienda el uso de cetuximab en combinación con irinotecan para segunda o siguientes líneas en el tratamiento del CCM tras el fallo de un régimen que contenga irinotecán.

IECS¹¹: Sin quimioterapia la sobrevida promedio de los pacientes con CCM es de 6 meses, tras la utilización de 5FU, irinotecán y oxaliplatino esta sobrevida se ha extendido a 21 meses aunque estas nuevas drogas han triplicado el costo del tratamiento en estos pacientes. Si bien el cetuximab ha mostrado beneficios en algunos parámetros clínicos de control de la enfermedad, aun no ha demostrado poder mejorar la sobrevida, no obstante lo cual se encuentra cubierto por algunas organizaciones de salud en Estados Unidos. A pesar de la mayor cantidad de opciones terapéuticas, el tratamiento del CCM continúa siendo paliativo, sin evidencia de que las nuevas terapias aumenten la tasa de curación. El alto costo de los nuevos tratamientos obliga a evaluar críticamente los resultados de los mismos en relación a los recursos disponibles en las organizaciones de salud.

DTB¹²: Cuando se usa en combinación con irinotecán en pacientes que no responden a irinotecán solo, cetuximab reduce el tamaño del tumor, pero no hay evidencia de que prolongue la supervivencia. Dada la insuficiente evidencia publicada sobre la eficacia, cetuximab debería usarse solo en ensayos clínicos diseñados para establecer su papel en la práctica.

Prescrire¹³: El único ensayo comparativo disponible no fue diseñado para demostrar la eficacia de este anticuerpo en el tratamiento del CCM tras fallo de irinotecán. Pendiente de estudios posteriores, no hay razón para usar cetuximab en esta patología.

Annals of Pharmacotherapy¹⁴: Son necesarios estudios posteriores para aclarar el papel del cetuximab en el tratamiento de pacientes con tumores sólidos, con énfasis en los beneficios en la supervivencia y la calidad de vida en relación a su coste.

Farmacia Hospitalaria¹⁵: Los resultados de los estudios con cetuximab no son muy contundentes y sus uso debería quedar relegado a pacientes en recaída tras el uso de irinotecán y sin otras alternativas de tratamiento.

CCC

Bernier et al realizan una revisión¹⁶ y concluyen que la combinación de cetuximab y radioterapia ofrece beneficios significativos frente a radioterapia sola en el tratamiento del CCC localmente avanzado. Esta combinación podría representar una alternativa en pacientes con enfermedad de riesgo medio en los que las tasas de control locorregional no justifican el uso de regímenes tóxicos de quimioradioterapia (cis-platino). En pacientes con alto riesgo en los que no compense la relación beneficio frente a la toxicidad de la quimioradioterapia esta combinación puede ser una alternativa eficaz y bien tolerada.

SIGN¹⁷: Debería considerarse el uso de cetuximab + radioterapia en los pacientes en los que haya que administrar radioterapia y que no se les pueda administrar la quimioterapia basada en platino.

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.¹

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

Reacciones adversas muy frecuentes (>10%):

- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Se ha notificado disnea en hasta un 25% de pacientes.
- Trastornos hepatobiliares: 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.

6.2. Seguridad. Ensayos Clínicos comparativos.

En el estudio pivotal⁵ de CCM, en 4 de los 329 pacientes se observaron reacciones anafilácticas a cetuximab y se suspendió el tratamiento; no hubo ninguna muerte relacionada con el tratamiento. El rash acneiforme se observó en el 80% de los pacientes de cada grupo, solo se observó un grado 3-4 en el 9,4% del brazo de terapia combinada y 5,2% en el de monoterapia. En el 88,9% de los pacientes que presentaron el rash acneiforme, la reacción

apareció durante las 3 primeras semanas tras el inicio del tratamiento con cetuximab. En el grupo de terapia combinada fueron más frecuentes diarrea y neutropenia, a pesar de que los valores se mantuvieron en el rango esperado para irinotecán sólo.

En el estudio pivotal⁶ en CCC, que estudiaba la combinación de cetuximab con RT frente a RT sola una de las variables secundarias era la seguridad. 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 cetuximab+RT. En este grupo también fueron frecuentes las reacciones relacionadas con la perfusión. No se observó exacerbación de las reacciones adversas asociadas a la RT (mucositis, disfagia, dolor, pérdida de peso...) en el grupo estudio.

6.4. Precauciones de empleo en casos especiales.¹

-Precauciones

Trastornos respiratorios

La disnea puede ocurrir en relación temporal cercana a la perfusión de cetuximab como parte de una reacción relacionada con la perfusión, pero también ha sido descrita después de varias semanas de tratamiento, relacionada posiblemente con la enfermedad subyacente. Los pacientes de edad avanzada, estado funcional disminuido y trastornos cardíacos o pulmonares subyacentes, pueden presentar un riesgo aumentado de disnea, que puede ser grave y/o prolongada. Si los pacientes desarrollan disnea durante el curso del tratamiento con cetuximab, se recomienda examinarlos para buscar signos de trastornos pulmonares progresivos.

Han sido descritos casos individuales de trastornos intersticiales pulmonares en los que no se conoce la relación causal con cetuximab. Si se diagnostica enfermedad pulmonar intersticial, se debe interrumpir la administración de cetuximab y tratar al paciente adecuadamente.

Reacciones cutáneas

Si un paciente presenta una reacción cutánea grave, el tratamiento con cetuximab debe interrumpirse. El tratamiento se puede reanudar sólo si la reacción remite hasta grado 2.

Si la reacción cutánea grave ha ocurrido por primera vez, el tratamiento se puede reanudar sin cambios en la dosis. Si se presentan reacciones cutáneas graves por segunda o tercera vez, debe interrumpirse de nuevo el tratamiento con cetuximab. El tratamiento puede reanudarse a una dosis más baja (200 mg/m² de superficie corporal después de la segunda vez, y 150 mg/m² después de la tercera vez) sólo si la reacción ha remitido hasta grado 2.

Si aparecen reacciones cutáneas graves por cuarta vez, o éstas no remiten hasta grado 2 durante la interrupción del tratamiento, se precisa la suspensión del tratamiento con cetuximab de forma permanente.

Alteraciones electrolíticas

Se han observado descensos progresivos de los niveles de magnesio sérico que provocaron hipomagnesemia grave en algunos pacientes. La hipomagnesemia es reversible después de interrumpir el tratamiento con cetuximab. Dependiendo de la gravedad, se han observado también otras alteraciones electrolíticas, mayoritariamente hipocalcemia o hipopotasemia.

Se recomienda realizar determinaciones de los niveles de electrolitos séricos antes del tratamiento y de forma periódica durante el tratamiento con cetuximab. Se recomienda la repleción de electrolitos según necesidades.

Hasta la fecha sólo se han realizado investigaciones en pacientes con función renal y hepática adecuada.

Cetuximab no ha sido estudiado en pacientes con trastornos hematológicos preexistentes.

No es necesario ajustar la dosis en ancianos, aunque la experiencia en pacientes de 75 años o más es limitada.

No hay experiencia en niños

-Contraindicaciones:

Contraindicado en pacientes con reacciones de hipersensibilidad graves (grado 3 ó 4) conocidas a cetuximab.

-Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción en humanos. Con irinotecán no existe interacción.

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 | | |
|--|--|--------------------------|
| CANCER COLORECTAL METASTASICO | | |
| | medicamento | |
| | Cetuximab + Irinotecan | Mejor terapia de soporte |
| Precio unitario (PVL+IVA) | 199,99 € + 65 € | |
| Posología | Cetuximab 250 mg/m2 semanal (1ª dosis 400 mg/m2) + irinotecan 350 mg/m2 /3 semanas | |
| Coste ciclo | 3789,84 € 1er ciclo 3389,85 € siguientes ciclos | |
| Coste tratamiento/año | 58027,44 € | |
| Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia | 58027,44 € | |

| Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s | | |
|--|---|--------------|
| CANCER CABEZA Y CUELLO | | |
| | medicamento | |
| | Cetuximab + Radioterapia | Radioterapia |
| Precio unitario (PVL+IVA) | 199,99 € | |
| Posología | Cetuximab 250 mg/m2 semanal (1ª dosis 400 mg/m2) | |
| Coste ciclo | 1399,93 € 1er semana 999,95 € siguientes semanas | |
| Coste tratamiento/completo (8 semanas) | 6999,95 € | |
| Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia | 6999,95 € | |

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

CANCER COLON METASTASICO

| Referencia | VARIABLE evaluada | NNT (IC 95%) | Coste incremental | CEI (IC95%) |
|-------------------|----------------------|--------------|-------------------|-------------------------|
| Cunningham, 2004. | Supervivencia global | 8 (5-26) | 58027,44 | 464220 (290137-1508702) |

Interpretación: Según los datos de eficacia del ensayo Bond y el coste del tratamiento, habría que tratar a 8 pacientes para conseguir una unidad de eficacia adicional con un coste de 464.220 €

CANCER CABEZA Y CUELLO

| Referencia | VARIABLE evaluada | NNT (IC 95%) | Coste incremental | CEI (IC95%) |
|---------------|-----------------------------------|--------------|-------------------|----------------------|
| Bonner, 2006. | Control locoregional a los 3 años | 8 (5-24) | 56000 | 56000 (35000-168000) |

Interpretación: Según los datos de eficacia del ensayo de Bonner y el coste del tratamiento, habría que tratar a 8 pacientes para conseguir una unidad de eficacia adicional con un coste de 56.000 €

7.2.b-Coste eficacia incremental estudios publicados

CCM

Se dispone de 1 estudio farmacoeconómico¹⁸ publicado de coste-efectividad que compara cetuximab + irinotecán en 3ª línea frente a terapia de soporte, concluyendo que la combinación

cetuximab + irinotecán en tercera línea de tratamiento es efectiva, pero su elevado precio hace que no sea una opción coste-efectiva.

CCC

Actualmente no se dispone de ningún estudio farmacoeconómico en esta patología.

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

CCM

Se estima que durante un año serán tratados en nuestro hospital un total de 12 pacientes con cetuximab (datos del año 2007). El coste anual adicional para el hospital será de 696.329 €. El número estimado de pacientes que obtendrán beneficio durante el periodo de un año será de 1,5.

8.- AREA DE CONCLUSIONES.

8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.

CCM

El comparador en el ensayo pivotal no fue adecuado, ya que no es lo que se hace en la práctica clínica habitual. En este ensayo los resultados en supervivencia solo aportaban 8,6 meses frente a 6,9 meses de la terapia de referencia.

El fármaco no resulta coste-efectivo en esta patología, aunque hasta que haya más ensayos que lo comparen con la mejor terapia de soporte, podría estar indicado su uso en pacientes en los que hayan fallado todas las líneas anteriores como única alternativa posible.

CCC

Podría ser útil en pacientes en los que falla o está contraindicada la terapia con cis-platino y que son susceptibles de radioterapia.

9.- BIBLIOGRAFÍA.

¹ Ficha técnica: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/erbitux/H-558-PI-es.pdf>

² <http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/erbitux/default.htm>

³ <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/erbitux/089404en8.pdf>

⁴ <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/erbitux/Erbitux-H-558-II-05.pdf>

⁵ Vermorken JB, Trigo J, Hitt R et al. Open-label, uncontrolled, multicenter phase II study to evaluate the efficacy and toxicity of cetuximab as a single agent in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck who failed to respond to platinum-based therapy. *J Clin Oncol* 2007; 25(16): 2171-2177.

⁶ Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2004;351:337-345.

⁷ 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.

⁸ Golfopoulous V, Salanti G, Pavlidis N, Ioannidis JP. Survival and disease-progression benefits with treatment regimens for advanced colorectal cancer: a meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2007 Oct;8(10):898-911.

⁹ NCCN Clinical practice guidelines in oncology. Colon cancer v.1.2008. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/colon.pdf

¹⁰ National Institute For Health And Clinical Excellence (NICE). Bevacizumab and cetuximab for the treatment of metastatic colorectal cancer. Jan 2007.

<http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/TA118Guidance.pdf>

¹¹ Pichón A, Augustovski F, Alcaraz, A et al. Cetuximab for the management of advanced colorectal cancer. Ciudad de Buenos Aires: Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy (IECS). 2005. http://www.iecs.org.ar/iecs-visor-publicacion.php?cod_publicacion=192

¹² Bevacizumab and cetuximab for colorectal cancer. *DTB* 2006; 44 (5): 37- 40.

¹³ Cetuximab in metastatic colorectal cancer, an inappropriate evaluation. *Precrire International* 2005;14 (80): 215-7.

¹⁴ Frieze DA. Current status of cetuximab for the treatment of patients with solid tumors. The Annals of Pharmacotherapy 2006; 40 (2): 241-50.

¹⁵ Díez-Fernández P, Salinas, P, Girón-Duch C. Revisión del tratamiento quimioterápico del cáncer de colon metastásico. Farm Hosp. 2006; 30 (6): 359-69.

¹⁶ Bernier J, Schneider D. Cetuximab combined with radiotherapy: An alternative to chemoradiotherapy for patients with locally advanced squamous cell carcinomas of the head and neck? Eur J Cancer 2007; 43: 35-45.

¹⁷ Diagnosis and management of head and neck cancer. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SING). 2006; 90: 25-27.

¹⁸ Norum J. Cetuximab in the treatment of metastatic colorectal cancer: a model-based cost-effectiveness analysis. Journal of Chemotherapy 2006; 18 (5): 532-7.

EVALUACIÓN: Conclusiones finales

Fecha de evaluación por la CFyT: 20/02/2008

Fecha de notificación: 20/05/2008

“Decisión adoptada por la CFyT” : **Incluir en GFT**

En caso de condiciones de uso o restricciones, indicar:

- Cáncer de colon metastásico en pacientes en los que hayan fracasado líneas previas con oxaliplatino e irinotecán.
- Cáncer de cabeza y cuello localmente avanzado en pacientes susceptibles de radioterapia, en combinación con ésta cuando no puedan ser tratados con cisplatino

ANEXO

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

Los autores de este informe, Ana Lozano Blázquez y Eva María Fernández López de Vicuña 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:

-Hacer constar en caso de no cumplir alguno de estos requisitos anteriores

-Hacer constar si se participa como investigador en un ensayo clínico cuyo promotor es el laboratorio cuyo medicamento que se evalúa.