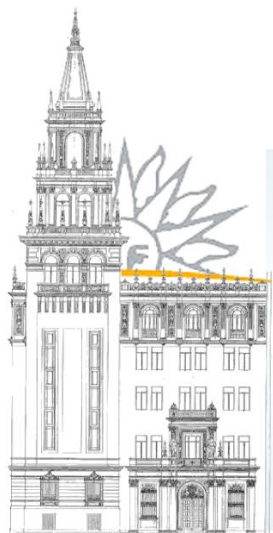


Febrero 2012

**Uso del Cetuximab en el tratamiento del cáncer colo - rectal
metastásico**



DIVISIÓN EVALUACIÓN SANITARIA
DIRECCIÓN GENERAL DE LA SALUD

MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA
URUGUAY

EVALUACIÓN
TECNOLOGÍAS
SANITARIAS

Informe Público

IP-11-012-004



El siguiente informe se elaboró a solicitud de la Dirección General de la Salud con el fin de evaluar la incorporación de **Cetuximab (Erbitux®)** para el tratamiento del cáncer colo-rectal metastásico al Formulario Terapéutico de Medicamentos (FTM).

La información contenida en este documento tiene como principal objetivo apoyar la toma de decisión sobre el ingreso de este medicamento al FTM. Este informe no sustituye las decisiones clínicas consideradas en pacientes específicos, por lo que además no interviene en guías o pautas de práctica clínica.

Declaración de conflictos de interés. Los autores del informe no están vinculados con la comercialización, producción, financiamiento o utilización de las tecnologías evaluadas.

Cualquier comentario sobre el presente informe envíelo a des@msp.gub.uy

Autor: Alejandra Croci

Supervisión Científica: Alicia Alemán

Revisión Clínica: Lucía Delgado¹

Coordinación General: Ana Pérez Galán

Edición del documento: Lucía M. Mussio

Derechos de autor ©. Se permite realizar copias de este documento con fines no comerciales, siempre que no sea modificado. Es posible referirse o reproducir parte de este documento siempre sea correctamente citado. Otros posibles usos del presente informe deben ser solicitados por escrito a la División Evaluación Sanitaria.

¹ Profesora titular de la Cátedra de Oncología de la Facultad de Medicina - Universidad de la República.



Tabla de contenido

Resumen	4
Introducción	4
Descripción de las tecnologías en evaluación	8
Fármaco en evaluación	8
Objetivos	8
Metodología	8
Estrategia y criterios de búsqueda	8
Criterios de inclusión de estudios	9
Selección de estudios	9
Evaluación de calidad	9
Extracción de datos	9
Resultados	9
Resultados de eficacia	10
Resultados de seguridad	12
Calidad de vida	12
Guías de manejo clínico e informes de Agencias de Evaluación de Tecnologías	12
Consideraciones fármaco-económicas	13
Discusión y conclusiones	14
Bibliografía	16
Anexos	19



USO DEL CETUXIMAB EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER COLO-RECTAL METASTÁSICO

Resumen

Introducción. Según cifras del quinquenio 2002-2006, el cáncer de colo-recto es el tercero en incidencia en hombres y el segundo en mujeres. De los pacientes diagnosticados anualmente en Uruguay para esta patología, 360 corresponden a pacientes con metástasis. Estos pacientes tienen una tasa de curación baja, siendo la supervivencia media de aproximadamente 20 meses con las terapias actualmente disponibles. El Cetuximab aparece como una opción adicional al tratamiento estándar.

Objetivos. Determinar la eficacia y seguridad de Cetuximab solo o asociado a otros fármacos en el tratamiento del cáncer colo-rectal metastásico comparado a los tratamientos actualmente disponibles.

Métodos. Se realizó una búsqueda bibliográfica de revisiones sistemáticas y Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECAs) en bases electrónicas Cochrane, Pubmed y Lilacs, que compararan ramas de tratamiento con y sin Cetuximab. Se realizó un meta-análisis con los ECAs encontrados.

Resultados. Se seleccionaron 2 revisiones sistemáticas y 8 Ensayos Clínicos Aleatorizados luego de aplicados los criterios de inclusión. Se incluyeron 2 actualizaciones de estudios incluidos en el informe previo y se agregó la publicación completa de uno de los estudios considerados en el informe previo. Los resultados para los puntos finales seleccionados de eficacia y seguridad en la población general y KRAS salvaje fueron: Supervivencia Global, Supervivencia Libre de Progresión, Eventos Adversos grado 3-4 y reacciones de piel. En la población KRAS salvaje es aquella en la cual se observó el mayor impacto: la Supervivencia Global muestra un incremento en los pacientes tratados con Cetuximab en el estudio de Van Cutsem et al., y de Karapetis et al. (que compara el Cetuximab contra el mejor tratamiento de soporte). Esto se traduce en un aumento de la Mediana de Supervivencia de 3,5 meses para el estudio de Van Cutsem et al. y 4,7 meses para el estudio de Karapetis et al. Se realizó un meta-análisis con los 4 estudios con población KRAS salvaje el cual mostró un aumento estadísticamente significativo de la Supervivencia Global, aunque se observó una gran heterogeneidad lo que limita su valor. Dos de los estudios utilizados en el meta-análisis no mostraron diferencias significativas entre los grupos tratados con Cetuximab y los no tratados.

En relación a los eventos adversos grados 3-4 (severos) el grupo tratado con Cetuximab presenta más del doble de probabilidad de presentarlos respecto al grupo no tratado. Son especialmente frecuentes las reacciones de piel severas (el riesgo de presentarlas es 44 veces mayor en el grupo tratado).

Discusión. Los resultados analizados muestran un incremento en la Supervivencia Global (SG) en pacientes con KRAS salvaje en poblaciones específicas. También se constata un incremento importante en la ocurrencia de eventos adversos graves.



Conclusiones. Considerando los resultados de eficacia y seguridad para Cetuximab, se recomienda realizar un estudio de costo-efectividad para decidir su posible inclusión en el FTM.

EFFICACY AND SAFETY OF CETUXIMAB FOR THE TREATMENT OF METASTATIC COLORECTAL CANCER

Introduction. According to reported incidence for the period 2002-2006, colorectal cancer is the third most incident cancer in males and the second in females. In Uruguay, from all patients receiving diagnosis of colorectal cancer per year, 360 have metastases. Recovery rate for these patients is low, and mean survival rate reaches approximately 20 months with the available therapies. Cetuximab arises as an additional treatment option to standard treatment.

Objective. The purpose of the present report is to determine the efficacy and safety of Cetuximab on its own or together with other pharmaceutical drugs for the treatment of metastatic colorectal cancer, compared to the available standard treatments.

Methodology. A comprehensive literature search of systematic reviews and randomized clinical trials (RCTs) was performed, accessing Cochrane Collaboration Reviews, Pubmed and Lilacs, comparing treatment with and without Cetuximab. A meta-analysis of the RCTs found was also performed.

Results. Two systematic reviews and 8 RCTs were selected based on pre-specified inclusion criteria. Two of the studies (now updated for the present review), had being previously included in a report prepared by the Health and Technology Assessment Division of the Department of Health (Uruguay). In addition, the final published results from another study, where the information included in the previous report had been obtained by corresponding with the main researcher, have now been added to the present review. The efficacy and safety in the general population and in the population of carriers of the wild variation of the KRAS gene were assessed using overall survival, progression-free survival and side effects grade 3-4 as the outcome measures. The largest impact was seen in the carriers of the wild variation of the KRAS gene (no significant difference in outcome variables was observed in the general population). Global survival showed an increase in those patients treated with Cetuximab in two studies (Median Survival= 3.5 months compared to chemotherapy and Median Survival= 4.7 months compared to the best supportive care). A meta-analysis was performed with the only 4 randomized clinical trials done in the population with the wild variation of the KRAS gene, showing a significant increase in global survival, although these studies were highly heterogeneous, limiting the strength of the evidence. Two of the studies considered in the meta-analysis did not show any significant difference between the Cetuximab-treated group and the control group. When considering side effects, Cetuximab-treated patients showed a significant higher probability of experiencing side effects than the control group. In particular,



severe skin reactions were 44 times more frequent in the Cetuximab-treated group than in the control group.

Discussion. Despite the higher frequency of adverse events in patients treated with Cetuximab, the results of the present updated meta-analysis indicate an increase in global survival in the population with the wild variation of the KRAS gene. A drawback of the present meta-analysis is the high heterogeneity found among the 4 assessed studies.

Conclusion. Concluding from the updated results, a cost-effectiveness study of Cetuximab is recommended



Introducción

Los tumores malignos representan el 22% de las muertes ocurridas en el Uruguay. Según cifras del quinquenio 2002-2006, el cáncer de colo-recto es el tercero en incidencia en hombres, teniendo una tasa ajustada por edad en la población mundial estándar expresada en casos x 100.000 de 34,13 y una mortalidad de 18,56, superado únicamente por el cáncer de próstata y de pulmón. En la población femenina, la incidencia es de 24,19 y la mortalidad de 12,81, superado únicamente por el cáncer de mama (Barrios, 2010).

Estas cifras son consonantes con las reportadas por el Proyecto Globocan para el 2008, que establecen 1564 nuevos diagnósticos de cáncer de colon anuales en nuestro país (Globocan, 2008).

Aproximadamente el 25% de los pacientes con cáncer colo-rectal se presentan con enfermedad diseminada al diagnóstico (estadio IV) y de los que se presentan en etapas más precoces, el 25-30% desarrollarán metástasis en la evolución (Van Cutsem E, 2006).

El tratamiento del cáncer colo-rectal metastásico es fundamentalmente paliativo e incluye los tratamientos sistémicos (quimioterapia, tratamientos dirigidos contra blancos moleculares), la radioterapia y la cirugía paliativa. (Cátedra de Oncología Médica, 2010). El objetivo del tratamiento sistémico es mejorar la calidad y la duración de la sobrevida, la cual se ha incrementado en los últimos años, alcanzando actualmente aproximadamente el 30% a 5 años. Este aumento se asocia con la práctica estándar de metastasectomía hepática y los avances en el tratamiento sistémico (Kopetz S et al.2009).

Dentro de las terapias dirigidas contra blancos moleculares se encuentra el Cetuximab. Este fármaco, es un anticuerpo IgG1 monoclonal quimérico dirigido contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). Ejerce su actividad antitumoral a través de la citotoxicidad dependiente de anticuerpo y de la inhibición de la vía de transducción de señales dependiente de la activación del EGFR. Estudios clínicos y un meta-análisis reciente muestran que la ausencia de mutaciones del gen KRAS predice una menor eficacia del tratamiento con Cetuximab (Van Cutsem E, et al., 2011; Bokemeyer C, et al., 2011).

Según las pautas anteriormente citadas el tratamiento con Cetuximab se recomienda en pacientes con la variante salvaje del gen KRAS como segunda línea asociado a FOLFIRI (5Fu+LV+Irinotecan) o Irinotecan y como primera línea en pacientes que tengan contraindicaciones al tratamiento con Bevacizumab.



Descripción de las tecnologías en evaluación

Fármaco en evaluación

Nombre comercial: **Erbitux®**

Forma farmacéutica: **Solución inyectable**

Vía de administración: **Inyectable**

Laboratorio: **Thergen Pharma**

Indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer colo-rectal metastásico, con expresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y con gen KRAS de tipo nativo:

- En combinación con quimioterapia
- Como agente único en pacientes que fracasaron con tratamientos basados en Oxaliplatino e Irinotecan y que no toleraban Irinotecan.

Indicaciones terapéuticas:

Indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de células escamosas de cabeza y cuello:

- En combinación con radioterapia en enfermedad localmente avanzada

Nº de registro: **42275**

Objetivos

Determinar la eficacia y seguridad de Cetuximab solo o asociado a quimioterapia en el tratamiento del cáncer colo-rectal metastásico comparado a los tratamientos actualmente disponibles.

Metodología

Estrategia y criterios de búsqueda

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas: Pubmed, Cochrane y Lilacs. Asimismo se realizó una búsqueda en las principales Agencias de Evaluación de Tecnologías y financiadores de salud. La búsqueda se realizó en Febrero 2011, y se reiteró en Febrero 2012 sin restricción de idioma, buscando nuevas publicaciones. Las palabras claves



incluidas fueron “CETUXIMAB” AND “COLORECTAL” AND “CANCER” AND “METASTATIC OR ADVANCED” y se filtró por “Randomized Controlled Trial”, “review” y “Meta-analysis”. Se revisaron adicionalmente las referencias de los estudios encontrados.

Criterios de inclusión de estudios

Se incluyeron los artículos de Estudios Clínicos Aleatorizados (ECAS) o revisiones sistemáticas (RS) de ECAS, que compararon una rama conteniendo Cetuximab solo o combinado con quimioterapia estándar versus otra rama idéntica sin Cetuximab. También se incluyeron las Evaluaciones de Tecnologías encontradas en las principales Agencias de Evaluación de Tecnologías y financiadores de salud.

Selección de estudios

Sobre el total de resultados encontrados, se realizó una primera selección revisando título y resumen de cada publicación, descartando las que no correspondían a ensayos controlados y revisiones sistemáticas. Luego se realizó una segunda revisión por pares para la selección final, según los criterios de inclusión inicialmente establecidos.

Evaluación de calidad

Para determinar el riesgo de potenciales sesgos en los estudios se siguieron las recomendaciones de la Cochrane Collaboration Recommendations for Assessing Risk of Bias (Higgins JPT, 2011), considerando particularmente el enmascaramiento y la asignación del tratamiento. Se utilizó además las dimensiones de la Escala de Jadad (Jadad 1996).

Extracción de datos

Se realizó la elaboración de una tabla de evidencia incluyendo características de la población, intervención y resultados. La elaboración del meta-análisis se realizó utilizando el software Review Manager Versión 5.1.6.

Resultados

En la nueva búsqueda realizada en Febrero 2012 se encontraron tres artículos adicionales. Dos de los artículos encontrados (Bokemeyer C et al., 2011) (Van Cutsem, 2011) corresponden a un análisis de sub-población. El otro artículo (Maughan, 2011) corresponde a la publicación completa del abstract de Maughan (Maughan, 2009) incluido en el informe anterior.

Luego de aplicados los criterios de inclusión a los resultados iniciales, se obtuvieron 2 RS (Liu, 2009), (Nie, 2009) y 8 ECAS (Van Cutsem et al., 2009), (Van Cutsem et al., 2011), (Bokemeyer C et al., 2008), (Bokemeyer C et al., 2011), (Reidy et al., 2010)(Borner M et al., 2008)(Jonker et



al., 2007)(Karapetis et al., 2008)(Tol et al., 2009)(Sobrero F et al., 2008)(Maughan et al, 2009)(Maughan et al., 2011)(ver Tabla 3).

En la nueva publicación de Van Cutsem (Van Cutsem et al., 2011) se extiende el análisis del estatus del gen KRAS (mutado o salvaje) a un 89% de la población (en la primera publicación sólo el 45% de la población estaba analizada). Asimismo se extendió el tiempo de seguimiento de los pacientes desde el 31 de diciembre del 2007 al 31 de mayo del 2009.

En la nueva publicación de Bokemeyer (Bokemeyer C et al., 2011) se reporta una actualización del análisis basado en la Sobrevida Global (SG) y otros puntos finales, en una población de pacientes a la que se le ha incrementado la tasa de análisis del estatus del gen KRAS (93%). En la primera publicación del año 2008 (Bokemeyer C et al., 2008) no se contaba con los datos de SG, y solo el 69% de la población contaba con el análisis del estatus del gen KRAS.

En la publicación de Maughan (Maughan et al., 2011) se realizó el análisis del estatus del gen KRAS, así como el estatus del BRAF y NRAS al 81% de la población.

Se realizaron análisis críticos de los artículos por dos revisores independientes. Las RS resultaron de calidad metodológica aceptable, pero fue necesario obtener los estudios aleatorizados incluidos en las mismas a texto completo para re formular los meta análisis, ya que las RS no aportaban en todos los casos los datos necesarios.

La calidad metodológica de la ECAS fue moderada en la mayoría de los casos.

Se tomaron los siguientes puntos finales de interés para la elaboración del meta análisis:

- ✓ Sobrevida global
- ✓ Sobrevida libre de progresión
- ✓ Eventos adversos grado 3-4
- ✓ Reacciones de piel
- ✓ Calidad de vida

Resultados de eficacia

Sobrevida global (SG)

El meta-análisis muestra que no existe un aumento estadísticamente significativo de la sobrevida global en la población general, HR 0,97 IC95% [0,89-1,05] (ver figura.1). El estudio de Jonker (Jonker et al., 2007) si bien aporta datos de sobrevida global, no se incluyó en el meta-análisis ya que la rama control no presenta tratamiento farmacológico, lo cual constituye una diferencia significativa respecto a los estudios restantes y por lo tanto afecta la homogeneidad del meta-análisis. La rama control es el mejor tratamiento de soporte, y la sobrevida global fue de HR 0,77 IC95% [0,64-0,92].



En dos de los nuevos artículos encontrados de Van Cutsem (Van Cutsem et al., 2011) y Bokemeyer (Bokemeyer C et al., 2011) los datos de SG en la población general son: HR 0,878 IC95% [0,774-0,995] y HR 1,015 IC95% [0,791-1,303].

Estos dos trabajos realizan un análisis de subgrupo en función del estatus del gen KRAS, así como también en el estudio de Maughan (Maughan et al., 2011) y de Karapetis (Karapetis et al., 2008), con lo cual la SG en pacientes con KRAS salvaje es: HR 0,796 IC95% [0,670-0,946] (Van Cutsem et al., 2011), HR, 0,855 IC95% [0,599-1,219] (Bokemeyer C et al., 2011), HR 1,04 IC95% [0,87-1,23] (Maughan et al., 2011) y HR 0,55 IC95% [0,41-0,74] (Karapetis et al., 2008). El resultado del meta-análisis realizado con este subgrupo de pacientes muestra un **HR 0,84 IC95% [0,75-0,94]**. (Ver figura.2).

Debe destacarse que del meta-análisis con los cuatro estudios que realizan análisis de subpoblación KRAS se obtiene un resultado estadísticamente significativo con una gran heterogeneidad ($I^2 = 78\%$). Pero debemos tomar en cuenta que los tres estudios plantean estrategias de tratamiento distintas entre sí.

Mediana de sobrevida

En el trabajo de Van Cutsem (Van Cutsem et al., 2011) la mediana de sobrevida en meses en la población general que no recibió tratamiento fue de **18,6 meses IC95% [16,7-19,8]**, mientras que en aquella que recibió Cetuximab fue de **19,9 meses IC95% [18,5-21,3]** (ver tabla.1). Cuando se analiza el subgrupo de pacientes con KRAS salvaje, la mediana de sobrevida en pacientes que no recibieron Cetuximab fue de 20,0 meses IC95% [17,4-21,7] y de 23,5 meses IC95% [21,2-26,3] en pacientes que recibieron Cetuximab (ver tabla.2). En el estudio de Maughan (Maughan et al., 2011) la mediana de sobrevida en los pacientes con KRAS salvaje es de 17,0 meses IC95% [9,4-30,1] en la rama con Cetuximab y 17,9 meses IC95% [10,3-29,2] en la rama control.

Sobrevida libre de progresión (SLP)

El uso de Cetuximab aumenta la SLP de manera significativa (ver figura.3). En los pacientes portadores del gen KRAS salvaje la sobrevida libre de progresión se incrementa en mayor proporción como lo demuestran los estudios que hacen el análisis de esta subpoblación. En el artículo de Van Cutsem (Van Cutsem et al., 2011), la SLP en la población general es HR, 0,851 IC95% [0,726-0,998], mientras que en la población KRAS salvaje es HR 0,696 IC95% [0,558-0,867]. En trabajo de Bokemeyer (Bokemeyer C et al., 2011), la SLP en la población general es HR, 0,931 IC95% [0,705-1,230] y en la población con KRAS salvaje es HR, 0,567 IC95% [0,375-0,856]. En el estudio de Maughan (Maughan et al., 2011) la sobrevida libre de progresión en la población KRAS salvaje es de HR 0,96 IC95% [0,82-1,12]. En el estudio de Jonker (Jonker et al., 2007) la SLP en la población general es de HR 0,68 IC95% [0,57-0,80] mientras que en la población KRAS salvaje que es analizada en el estudio de Karapetis es de HR 0,40 IC95% [0,30-0,54]. El meta-análisis que analiza este subgrupo poblacional, que incluye los cuatro estudios referidos es **HR es 0,74 (IC95% 0,66-0,83)** (ver figura.4). Se observa una gran heterogeneidad ($I^2=90\%$).



Resultados de seguridad

Eventos adversos grado 3-4

La escala de graduación de los eventos adversos se realizó en base a la NCI CTC (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) Versión 2.0 (Nacional Cancer Institute, 1999). Los grados 3-4 implican ser eventos adversos severos e indeseados, o bien cuando existe un peligro de muerte o evento adverso incapacitante.

En los pacientes tratados con Cetuximab, el riesgo de eventos adversos grado 3-4 aumenta en un 100% respecto a los que no se les administra Cetuximab (ver figura.5).

Las reacciones de piel Grado 3-4 se ven considerablemente aumentadas en los pacientes tratados con Cetuximab (ver figura.6)

Calidad de vida

En tres de los ocho estudios (Jonker et al., 2007)(Sobrero et al, 2008)(Tol et al., 2009) se midió la calidad de vida de los pacientes utilizando la escala European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire. En uno de los estudios (Jonker et al., 2007) se observó un menor deterioro en las funciones físicas a las 8 y 16 semanas de seguimiento. También se lo vio asociado a un menor deterioro del estadio de salud global a las 8 y 16 semanas. En el estudio de Tol (Tol et al., 2009) se evaluó la calidad de vida a 532 pacientes. La calidad de vida y el estado de salud global mejoró de manera estadísticamente significativa en los pacientes que no recibía Cetuximab. No se observaron otras diferencias entre ambos grupos. En el último estudio (Sobrero et al., 2008) ciertos parámetros mejoraron en los pacientes tratados con Cetuximab, como fatiga, náuseas/vómitos, insomnio, dolor, diarrea, así como el estado global de salud, funcionamiento físico y emocional.

Guías de manejo clínico e informes de Agencias de Evaluación de Tecnologías

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)

Se encontró la guía de “**Cetuximab for the first-line treatment colorectal cancer**” (NICEa , 2009), en la cual se recomienda el uso de Cetuximab en combinación con FOLFOX en primera línea para el tratamiento del cáncer colo-rectal metastásico solo cuando se cumplan los siguientes criterios:

- 1) El tumor primario colo-rectal ha sido resecado o es potencialmente resecable
- 2) Las metástasis están confinadas al hígado y son irresecables
- 3) El paciente se encuentra en un buen estado físico y puede sufrir una cirugía para la resección del tumor primario y una cirugía de hígado si las metástasis se vuelven resecables luego del tratamiento con Cetuximab
- 4) El fabricante reembolsa el 16% del monto del Cetuximab usado en base a un paciente



Recomienda el uso del Cetuximab en combinación con FOLFIRI en el tratamiento en primera línea del cáncer colo-rectal metastásico solo cuando se cumplen los siguientes criterios:

- 1) El tumor primario colo-rectal ha sido resecado o es potencialmente resecable.
- 2) Las metástasis están confinadas al hígado y son irresecables.
- 3) El paciente se encuentra en un buen estado físico para sufrir una cirugía de resección del primario de colo-recto y para una cirugía de hígado si las metástasis se vuelven resecables luego del tratamiento con Cetuximab.
- 4) El paciente es intolerante o tiene contraindicaciones de Oxaliplatin.

Se encontró una guía **“Cetuximab, Bevacizumab and Panitumumab for the Treatment of metastatic colorectal cancer after first-line chemotherapy”** (NICEb, 2012). En dicha guía se indica que el Cetuximab como monoterapia o en combinación con quimioterapia no se encuentra recomendado para pacientes con cáncer colo-rectal metastásico que ha progresado luego de una primera línea de tratamiento.

Institut National d'Excellence en Santé et en Services Sociaux (INESSS)

En un informe publicado el 1 de junio de 2009, reevaluado en abril y octubre 2010 y revisado por última vez el 1ero de febrero de 2012 (INESSS, 2012), el Consejo no recomienda la inclusión del Cetuximab (Erbix®) a la “Lista de medicamentos” para el tratamiento en 3^{era} línea del cáncer colo-rectal metastásico en pacientes con KRAS no mutado, ya que su costo es muy elevado respecto al conjunto de beneficios demostrados.

Consideraciones fármaco-económicas

Los datos económicos aportados por el laboratorio estima el costo del tratamiento mensual por paciente en [REDACTED]. A este costo se debe agregar los gastos generados por el tratamiento de los eventos adversos grado 3-4 y otros costos asociados a la administración del medicamento.



Discusión y conclusiones

Los resultados analizados muestran que la utilización de Cetuximab asociado a otros regímenes de quimioterapia incrementa la SLP y la SG en forma significativa si se lo compara con la terapia sin Cetuximab. Esta mejoría se observa en los individuos portadores del gen KRAS no mutado o salvaje.

Los eventos adversos severos (grado 3 y 4) presentan un aumento significativo en pacientes tratados con Cetuximab. De cada 100 pacientes tratados con regímenes que contengan Cetuximab 71 presentarán eventos adversos grado 3-4, en cambio cada 100 tratados sin Cetuximab la frecuencia se reduce a 52, lo que resulta en un aumento de casi un 40% del número de personas con eventos adversos severos en el grupo Cetuximab.

Los eventos adversos de piel se presentan con mayor frecuencia en el caso de los regímenes que incluyen Cetuximab (OR 44 IC95% 22-89).

La calidad de vida fue evaluada en 3 estudios controlados y abiertos (no enmascarados) (Jonker et al., 2007)(Sobrero et al., 2008)(Tol et al, 2009). Esto hace que el nivel de evidencia no sea óptimo y los resultados deban ser interpretados con precaución. En 2 de los 3 estudios (Jonker et al., 2007)(Sobrero et al., 2008) los pacientes tratados con Cetuximab mostraron mejoría para algunos parámetros evaluados. Si bien es importante evaluar la calidad de vida como parámetro adicional de eficacia, la guía de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) sobre el uso de medidas de calidad de vida en la evaluación de medicamentos (EMA, 2005a) desaconseja su utilización en estudios abiertos ya que la imposibilidad del enmascaramiento puede producir sesgos, considerando que se trata de una variable subjetiva.

En las guías de la FDA (FDA, 2007) y EMA (EMA, 2005b) sobre los puntos finales utilizados en la evaluación de fármacos oncológicos en ensayos clínicos, se indican las fortalezas y debilidades de las distintas variables. La SG es el punto final más relevante en ensayos clínicos oncológicos, debido a su evidente relación con el impacto clínico que significa el aumento en el tiempo de vida del paciente. Debido a esto, es la variable preferida al momento de evaluar el beneficio que produce un nuevo fármaco para el tratamiento del cáncer, cuando sea posible determinarla.

En cuanto a la SLP, la guía de la FDA establece que tiene sentido su consideración como punto final cuando se traduce en un beneficio clínico directo o como variable indirecta de un beneficio clínico (como puede ser la SG), siempre que el balance riesgo – beneficio sea favorable comparado con el tratamiento control.

En el mismo sentido la EMA considera adecuado el uso de la SLP como variable indirecta de la SG, cuando la diferencia en magnitud entre los tratamientos es amplia, cuando hay una expectativa de sobrevida alta posterior a la progresión de la enfermedad o un perfil de seguridad favorable para el medicamento investigado. Además recomienda que cuando existen diferencias significativas en el perfil de seguridad favoreciendo al tratamiento control, la SG tiene que ser el punto final de primera elección.



De acuerdo a la evidencia analizada, el tratamiento del cáncer colo-rectal metastásico adicionando Cetuximab a la terapia estándar en la población KRAS salvaje ha demostrado un aumento estadísticamente significativo de la Sobrevida Global con un **HR 0,84 IC95% [0,75-0,94]**. El estudio de Van Cutsem (Van Cutsem, 2011) dio resultados favorables al tratamiento con Cetuximab en población KRAS salvaje, **HR 0,796 IC95% [0,670-0,946]** siendo el tratamiento acompañante FOLFIRI en pacientes sin tratamiento previo. Lo mismo sucede con el estudio de Karapetis donde la Sobrevida Global se encuentra aumentada significativamente en la rama Cetuximab de la población KRAS salvaje, **HR 0,55 IC95% [0,41-0,74]**. En este estudio la rama control es el mejor tratamiento de soporte, y los pacientes incluidos han tenido uno o varios tratamientos previos con quimioterapia. Del análisis de la población incluida en el estudio se observa que el 80% de los pacientes habían recibido 3 o más regímenes de quimioterapia previa (incluyendo de adyuvancia). Asimismo aproximadamente el 43% de la población participante había recibido 4 o más regímenes de quimioterapia.

La Sobrevida Libre de Progresión aumenta significativamente en la población KRAS salvaje **HR 0,74 IC95% [0,66-0,83]**.

La heterogeneidad observada en los meta-análisis de la población KRAS salvaje puede ser atribuida a que los 4 estudios involucrados tienen tratamientos controles diferentes.

Se ha encontrado además un aumento en la ocurrencia de efectos adversos Grado 3-4, destacándose las reacciones de piel.

Los resultados que favorecen el uso del Cetuximab se dan en dos estudios: en el estudio de Van Cutsem (Van Cutsem et al., 2011) donde se asocia Cetuximab a FOLFIRI en primera línea de tratamiento y en el estudio de Karapetis (Karapetis et al., 2008) donde se asocia al Cetuximab con el mejor tratamiento de soporte como última línea de tratamiento.

Por lo tanto, considerando los resultados de eficacia y seguridad para Cetuximab, y teniendo en cuenta los altos costos del tratamiento se recomienda realizar un estudio de costo-efectividad para decidir su posible inclusión en el FTM en las poblaciones donde se ha visto beneficio para los pacientes respecto a la Sobrevida Global. Se deberá estar atento a nuevas investigaciones en marcha y por publicarse que puedan aportar mayor evidencia en relación a esta terapéutica.



Bibliografía

Barrios Enrique III Atlas de incidencia del cáncer en el Uruguay [Libro]. - Montevideo : [s.n.], 2010. - Comisión Honoraria de Lucha contra el Cáncer. - ISBN 978-9974-8157-3-5.

Bokemeyer C et al. Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin With and Without Cetuximab in the First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer [Publicación periódica] // Journal of Clinical Oncology. - 2008. - Vol. 26.

Bokemeyer et al. Efficacy according to biomarker status of Cetuximab plus FOLFOX-4 as first line treatment form metastatic colorectal cancer: the OPUS study [Publicación periódica] // Annals of Oncology . - 2011.

Borner M. et al. Adding cetuximab to capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: a randomized phase II trial of the Swiss Group form Clinical Cancer Research SAKK [Publicación periódica] // Annals of Oncology. - 2008. - Vol. 19. - págs. 1288-1292.

Cátedra de Oncología Médica Cáncer de colon y recto // Pautado de Oncología Médica. - Revista de Oncología Médica Montevideo : 2010.

EMA Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man [En línea]. - 2005b. - http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/12/WC500017748.pdf.

EMA Reflection paper on the regulatory guidance for the use of health related quality of life (HRQL) measures in the evaluation of medicinal products [En línea]. - 27 de Julio de 2005a. - 20 de Mayo de 2011. - http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003637.pdf.

FDA Guidance for Industry CLinical Trial Endpoints for the approval of cancer drugs and biologics. - mayo de 2007. - 20 de Mayo de 2011. - <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071590.pdf>.

FNR Informe interno. Uso del Cetuximab en el tratamiento del Cáncer Colorectal Avanzado en Uruguay. - Montevideo, 2009.

Globocan Globocan 2008 [En línea] // Cancer Incidence and Mortality Worldwide in 2008. - 2008. - 20 de Mayo de 2011. - <http://globocan.iarc.fr/>.

Higgins JPT Green S Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [Libro]. - [s.l.] : Versión 5.1.0 (updated March 2011), 2011. - The Cochrane Collaboration. - Available from www.cochrane-handbook.org.

INESSS Institut National d'excellence en santé et services sociaux Avis au Ministre. - 2012. - http://www.inesss.qc.ca/index.php?id=72&L=0&jumpurl=fileadmin%2Fdoc%2Fcdm%2FCapsulesAvis%2FListe_f%25C3%25A9vrier_2012%2FERbitux_2012_02.pdf&juSecure=1&locationData=72%3Att_content%3A370&juHash=38b6f07fa83601cdbf0eee330702eca619c44994



Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996;17:1-12.

Jonker Derek J. et al. Cetuximab for the treatment of Colorectal Cancer // *The New England Journal of Medicine*. - 2007. - Vol. 357. - págs. 2040-2048.

Karapetis, Christos S. et al. K-ras Mutations and Benefit from Cetuximab in Advanced Colorectal Cancer.- 2008.-Vol.359.-págs.1757-1765

Kopetz S. et al., Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy//*Journal of Clinical Oncology*. Vol 27. Págs. 3677-83. 2009

Liu L. et al. Cetuximab-based therapy vs noncetuximab therapy in advanced or metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of seven randomized controlled trials // *Colorectal Disease*. - 2009. - Vol. 12. - págs. 399-406.

Maughan T.Set al. Abstract Identification of potentially responsive subset when Cetuximab is added to oxaliplatin-fluoropyrimidine chemotherapy (CT) in first line advanced colorectal cancer: Mature results of the MRC COIN trial. [Conferencia]. - 2009.

Maughan, T.S et al. Addition of Cetuximab to Oxaliplatin-based first line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomized phase 3 MRC COIN trial // *The Lancet*.-18 de junio de 2011. Vol.377:2103-14

Nacional Cancer Institute // *Common Toxicity Criteria Manual Versión 2.0*. - 1999.

NICEa National Institute for Health and Clinical ExcellenceCetuximab for the first-line treatment of metastatic colorectal cancer.- 2009. - <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12216/45198/45198.pdf>

NICEb National Institute for Health and Clinical ExcellenceCetuximab, Bevacizumab and Panitumumab for the treatment of metastatic colorectal cancer after first-line chemotherapy [Informe].- 2012.- <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13651/57924/57924.pdf>

Nie Fanget et al.Meta-analysis: The efficacy and safety of monoclonal antibody targeted to epidermal growth factor receptor in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer // *Journal of Digestive Diseases*. - 2009. - Vol. 10. - págs. 247-257.

Reidy Diane Lauren et al. Randomized, Phase II Study of the Insulin- Like Growth Factor-1 Receptor Inhibitor IMC-A12, with or without Cetuximab in patients with Cetuximab or Panitumumab Refractory Metastatic Colorectal Cancer // *Journal of Clinical Oncology*. - 2010. - 27 : Vol. 28.

Sobrero Alberto F. et al.EPIC: Phase III Trial of Cetuximab Plus Irinotecan After Fluoropyrimidine and Oxaliplatin Failure in Patients With Metastatic Colorectal Cancer // *Journal of Clinical Oncology*. - 10 de May de 2008. - 14 : Vol. 26.

Tol Jolien et al. Chemotherapy, Bevacizumab and Cetuximab in Metastatic Colorectal Cancer [Publicación periódica] // *The New Englan Journal of Medicine*. - 2009. - 6 : Vol. 360. - págs. 563-572.



Van Cutsem Eric et al. Cetuximab and Chemotherapy as Initial Treatment for Metastatic Colorectal Cancer [Publicación periódica] // The New England Journal of Medicine. - 2009. - Vol. 360. - págs. 1408-1417. - ISSN 0028-4793.

Van Cutsem Eric et al. Cetuximab plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin as first-line treatment for metastatic // Journal of Clinical Oncology. - 20 de Mayo de 2011. - 15 : Vol. 29.



Anexos

Figura 1. Resultados del meta-análisis para la Sobrevida Global analizado en población general

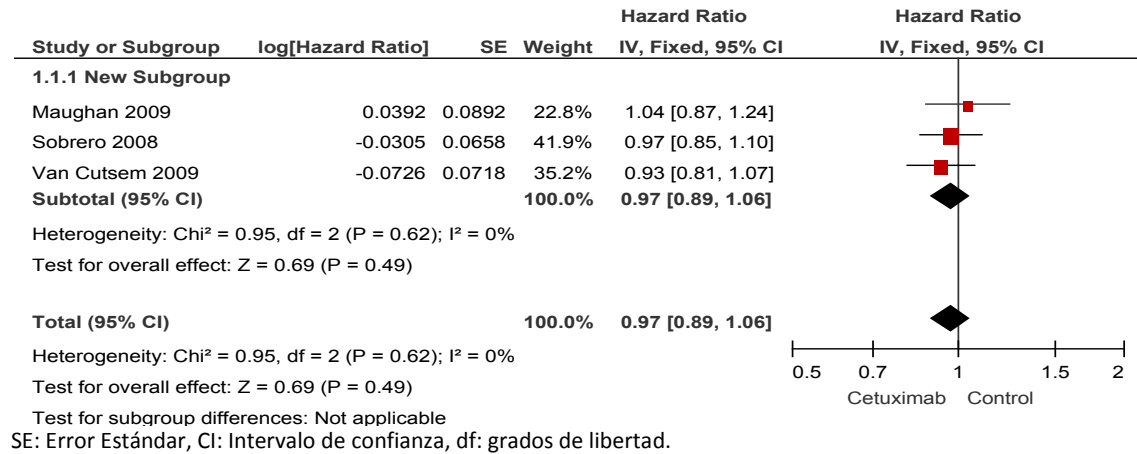


Tabla 1. Resultados de mediana de sobrevida global en población general

Estudio	Mediana Cetuximab*	grupo IC 95%	Mediana control*	grupo IC 95%
Jonker, 2007	6.1	-----	4.6	-----
Borner 2008	20.5	[15,5- 27,2]	16.5	[14,4- 27,0+]
Sobrero 2008	10.7	[9,6- 11,3]	10.0	[9,1- 11,3]
Tol 2009	19.4	[17,5- 21,4]	20.3	[17,8- 24,7]
Van Cutsem 2009	19.9	[18,5- 21,3]	18.6	[16,6- 19,8]

*En meses

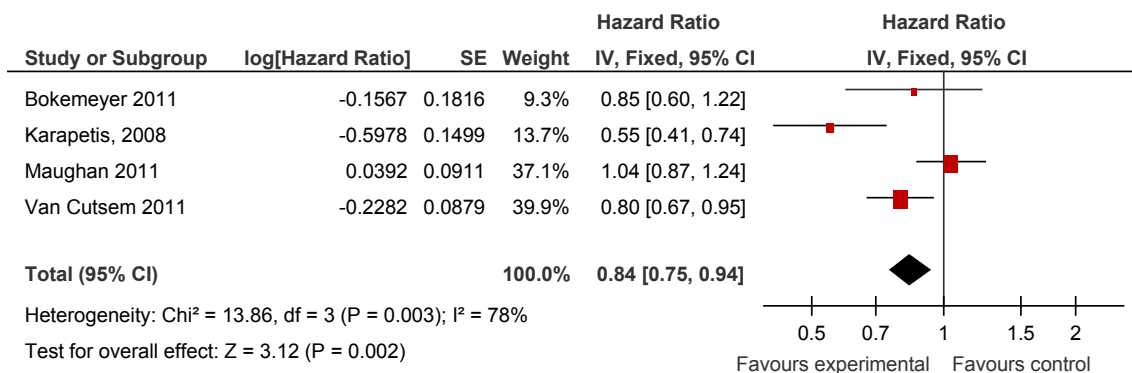


Tabla 2. Resultados de mediana de Sobrevida Global en población KRAS salvaje

Estudio	Mediana de grupo Cetuximab KRAS salvaje*	IC 95% población	Mediana grupo control población KRAS salvaje*	IC 95%
Karapetis 2008	9.5	-----	4.8	-----
Van Cutsem 2011	23.5	[21.2-26.3]	20.0	[17.4-21.7]
Bokemeyer 2011	18.5	[16.4-22.6]	22.8	[19.3-25.9]
Maughan 2011	17.0	[9.4-30.1]	17.9	[10.3-29.2]

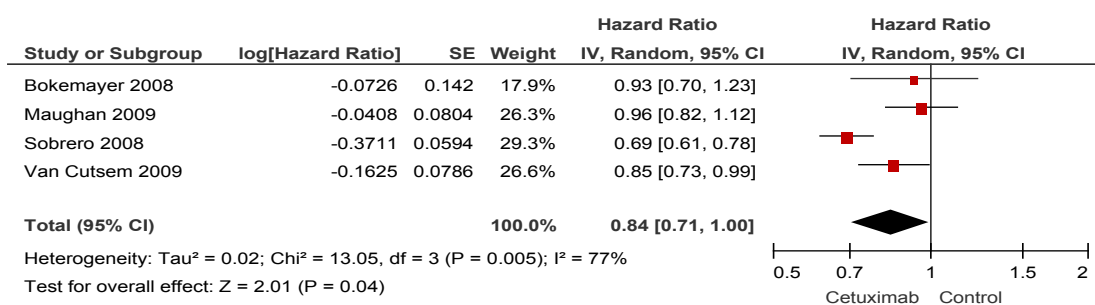
* tiempo en meses

Figura 2 – Gráfico de meta- análisis de Sobrevida Global en población KRAS salvaje



SE: Error Estándar, CI: Intervalo de confianza, df: grados de libertad.

Figura 3. Gráfico de meta-análisis de Sobrevida Libre de Progresión en población general



SE: Error Estándar, CI: Intervalo de confianza, df: grados de libertad.



Figura 4 – Gráfico de meta- análisis de Sobrevida Libre de Progresión en población KRAS salvaje

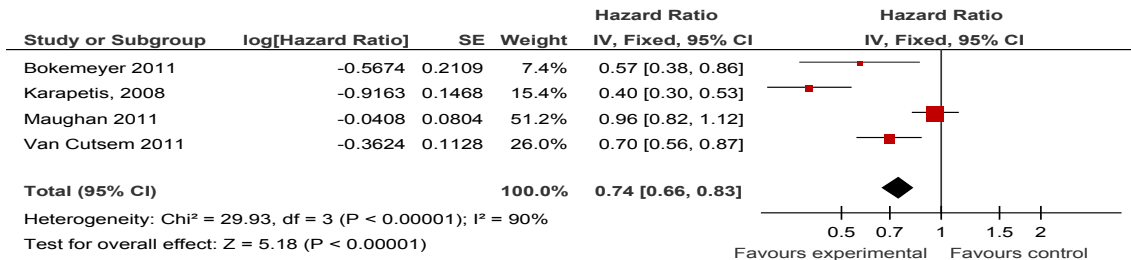


Figura 5. Eventos adversos Grado 3-4

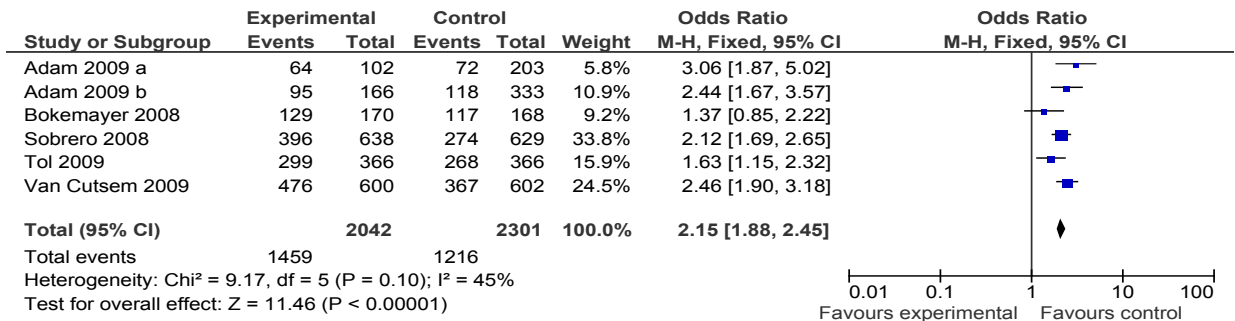


Figura 6. Reacciones de piel Grado 3-4

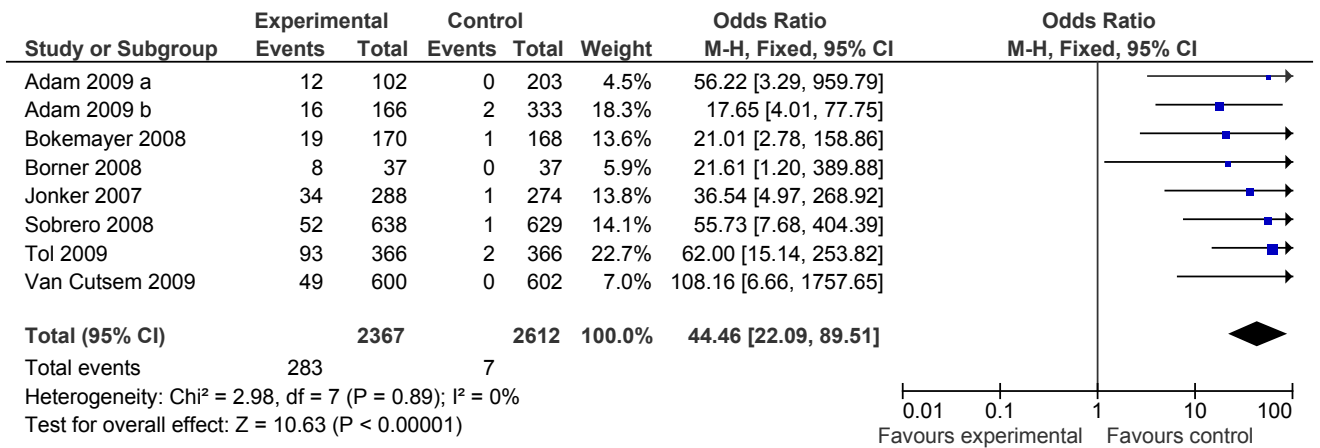




Tabla 3 Estudios incluidos

Referencia	Método	Pacientes	Intervención	Resultados
Van Cutsem 2009, 2011	Estudio randomizado abierto controlado	<p>N=1198</p> <ul style="list-style-type: none"> No exposición previa a terapia anti-EGFR o Irinotecan, No tratamiento previo para cáncer colorectal metastásico 	<p>Ciclo 14 días de Cetuximab+FOLFIRI (n=599) VS 14 días ciclo FOLFIRI (n=599)</p>	<p>SLP SG MSG</p> <p>SG, SLP y MSG para población KRAS salvaje</p>
Bokemeyer 2008, 2011	Estudio abierto randomizado fase II controlado	<p>N=337</p> <ul style="list-style-type: none"> No Antecedentes de exposición a anti EGFR o quimioterapia previa (excepto tratamiento adjuvante) para cáncer colo-rectal 	<p>Ciclo 14 días de Cetuximab+FOLFOX-4 (n=169) VS FOLFOX-4 (n=168)</p>	<p>SLP SG MSG</p> <p>SG, SLP, MSG para población KRAS salvaje</p>
Maughan 2009, 2011	Estudio randomizado controlado	<p>N=1630</p> <ul style="list-style-type: none"> Con tratamiento previo 	<p>Oxaliplatino+fluoropirimidina (n=815) VS Oxaliplatino+fluoropirimidina+Cetuximab (n=815) VS Quimioterapia intermitente</p>	<p>SG SLP MSG</p> <p>SG, SLP y MSG para población KRAS salvaje</p>
Jonker 2007, Karapetis 2008	Estudio randomizado controlado	<p>N=572</p> <ul style="list-style-type: none"> Tratamiento previo con una fluoropirimidina, Irinotecan y oxaliplatino sin respuesta al tratamiento o con alguna contraindicación para esas drogas. No tratamiento previo con EGFR 	<p>Cetuximab (400mg dosis inicial, 250mg mantenimiento semanal)+ BSC(best supportive care (n=287) VS BSC (n=285)</p>	<p>SG MSG SLP</p> <p>Calidad de vida</p> <p>SG, MSG, SLP, MSLP en población KRAS salvaje</p>
Sobrero,2008	Estudio randomizado controlado open label fase III	<p>N=1298</p> <ul style="list-style-type: none"> Falla a tratamiento previo con la última dosis hace 6 meses de primera línea de fluoropirimidina y oxaliplatino. No tratamiento previo con anti-EGFR o irinotecan 	<p>Cetuximab + Irinotecan (n=648) VS Irinotecan (n=650)</p>	<p>OS MSG SLP</p> <p>Calidad de vida</p>
Tol, 2009	Estudio randomizado controlado	<p>N= 755</p> <ul style="list-style-type: none"> Pacientes previamente no tratados 	<p>Capecitabina+oxaliplatin+Bevacizumab+Cetuximab (n=378) VS Capecitabina+oxaliplatin+Bevacizumab (n=377)</p>	<p>SLP MSLP SG</p> <p>Calidad de vida</p> <p>SLP en población KRAS salvaje</p>



EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Uso del **Cetuximab** en el tratamiento del cáncer colo-rectal metastásico

División Evaluación Sanitaria - Dirección General de la Salud - MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA - des@msp.gub.uy

Borner, 2008	Estudio fase II randomizado controlado	N=74 •Sin tratamiento previo	Oxaliplatin+capecitabin(XELOX)+cetuximab VS XELOX	Best tumor response MSLP MSG
Reidy, 2010	Estudio randomizado fase II	N=64 •Tratamiento previo y progresión con un anti-EGFR	IMC-A12+Cetuximab VS IMC-A12 VS IMC-A12+Cetuximab en pacientes con control previo a un tto previo con anti.EGFR y KRAS wild type	MSG MSLP